

COMPOSICIONES PEPTÍDICAS DIRIGIDAS A GLIPICAN-3 Y USOS DE
ESTAS

ACUERDO CONJUNTO DE INVESTIGACIÓN

5

Se desarrolló el objeto descrito en la presente,
y la invención reivindicada fue hecha por, o en nombre de,
una o más partes en un Acuerdo conjunto de investigación
(JRA, por sus siglas en inglés), en el sentido de 35 U.S.C.
10 § 100(h) y 37 C.F.R. § 1.9(e), que estaba en vigor en o
antes de la fecha de presentación efectiva de la invención
reivindicada. Dichas una o más partes del JRA consisten en
PeptiDream, Inc. (Kanagawa, Japón) y RayzeBio, Inc. (San
Diego, CA, U.S.A.). La invención reivindicada se realizó
15 como resultado de actividades emprendidas dentro del
ámbito de dicho Acuerdo conjunto de investigación.

SOLICITUDES RELACIONADAS

20 Esta solicitud reivindica la prioridad de la
solicitud provisional de los EE. UU. núm. 63/506.651,
presentada el 7 de junio de 2023. Todo el contenido de la
solicitud anterior se incorpora expresamente en la
presente descripción como referencia.

25

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un archivo XML de Listado de secuencia, el cual se ha presentado electrónicamente en formato .xml como parte de la memoria descriptiva, se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Dicha copia XML, creada el 28 de mayo de 2024, se denomina 137521-00320_SL.xml y tiene un tamaño de 505.650 bytes.

10

CAMPO TÉCNICO

La presente tecnología se relaciona con péptidos que se unen a glipican-3 (GPC3) y con composiciones que comprenden tales péptidos. La invención también incluye conjugados que comprenden dichos péptidos, conjugados a uno o más grupos efector y/o funcionales, a cualquier sustancia tal como composiciones farmacéuticas, que comprenden dichos ligandos peptídicos y los conjugados de sustancia y al uso de dichos ligandos peptídicos y conjugados de sustancias en la prevención, supresión o tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por sobreexpresión o disminución de la expresión de GPC3 en tejido enfermo, tal como en un tumor cuando GPC3 se sobreexpresa.

25

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El glipican-3 (GPC3) es una glicoproteína de sulfato de heparano (HS, por sus siglas en inglés), perteneciente a la familia de los proteoglicanos del sulfato de heparano, y que se ancla en la superficie de la membrana celular mediante anclaje de fosfatidilinositol (GPI, por sus siglas en inglés). La proteína central GPC3 comprende 580 aminoácidos, con un peso molecular de aproximadamente 70 kDa. Se corta por furina (Furin), generando una subunidad N-terminal de 40 kDa y una subunidad C-terminal de 30 kDa, conectadas entre sí por un enlace disulfuro. La cadena lateral de dos HS de GPC3 se combina en la posición cercana al C-terminal (Takahiro Nishida, Hiroaki Kataoka. Glypican 3-Targeted Therapy in Hepatocellular Carcinoma, Cancer 2019; 11 (9): 1339).

GPC3 puede desempeñar un papel importante en la proliferación celular del tejido de la capa embrionaria. La delección del gen GPC3 puede causar el síndrome de crecimiento excesivo, a saber, el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SSGB). La GPC3 puede expresarse claramente a lo largo de toda la etapa fetal, y después del nacimiento hasta la etapa adulta, a excepción del tejido placentario, mamario, mesodérmico, ovárico, pulmonar y renal con expresión débil, otros tejidos normales no tienen expresión obvia.

Se ha encontrado la expresión anormal de GPC3 en múltiples tejidos tumorales de adultos, tal como carcinoma hepatocelular (CHC), carcinoma escamoso de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de ovario y así sucesivamente. Especialmente altamente expresado en células CHC, el GPC3 mejora la transmisión de señales Wnt canónicas autocrinas/paracrinas, y promueve el crecimiento y la invasión de células CHC (Capurro MI, Xiang Y-Y, Lobe C, Filmus J. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by-stimulating canonical Wnt signaling; Cancer Res 2005, 65 (14): 6245-54.). La detección de tinción inmunohistoquímica muestra que aproximadamente 70 % del tejido tumoral del paciente con CHC exhibe alta expresión de proteína GPC3 (Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma; Gastroenterology 2003, 125 (1):89-97). De esta manera, se considera a GPC3 como una diana candidata para el tratamiento tumoral.

Codrituzumab (también conocido como anticuerpo GC33) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante desarrollado en Japón por Chugai Pharmaceutical Co., que se une a la región del extremo proximal de la membrana de la proteína GPC3. Codrituzumab se dirige a las células CHC positivas para GPC3, y puede generar toxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). En ensayos clínicos de fase I, codrituzumab

muestra buena tolerancia inmune. El paciente con CHC puede generar un efecto antitumoral (Ikeda M, Ohkawa S, Okusaka T, et al. Japanese phase I study of GC33, a-antibody against glypican-3 for advanced hepatocellular carcinoma. 5 Cancer Sci. 2014, 105, 455-462). Sin embargo, en el II ensayo clínico con 185 pacientes con cáncer de hígado en etapa avanzada, la eficacia terapéutica de codrituzumab no fue impresionante en comparación con el grupo de control.

Por lo tanto, los nuevos péptidos de unión a GPC3 10 y las composiciones que comprenden el péptido de unión a GPC3 son tanto útiles como deseados.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

15 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta descripción se incorporan en la presente como referencia para los fines específicos identificados en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención descrita en la presente proporciona, 20 entre otros, un péptido (p. ej., un péptido cíclico) que se une a GPC3, en particular a GPC3 humano; un péptido unido al enlazador de este; un conjugado de este; un kit de este (p. 25 ej., un kit para usar en un método de diagnóstico de

enfermedad o trastorno caracterizado por sobreexpresión o
disminución de la expresión de GPC3 mediante la determinación
del nivel de expresión de GPC3); una composición (p. ej.,
composición farmacéutica) que comprende tal péptido de unión
5 a GPC3 o conjugado de este; y métodos de uso de estos.

Los aspectos y modalidades específicos, no
limitantes e ilustrativos de la invención descritos en la
presente se proporcionan a continuación como modalidades
numeradas. Como se usa en la presente, “un péptido (cíclico)”
10 significa “un péptido, tal como un péptido cíclico”.

1. Un péptido que tiene afección para glipican 3
(GPC3), o una sal farmacéuticamente
aceptable este, en donde el péptido
comprende una secuencia de aminoácidos que
15 incluye delección, sustitución y/o adición
de uno o diversos (p. ej., 1-6) aminoácidos
en la secuencia de aminoácidos de la sec.
con núm. de ident.: 1:

20 MeK-MeI-D-MeQ-F4COO-I-I-Y-MeNal27N-G-3Py6Ph-MeC (sec. con
núm. de ident.: 1),

en donde el péptido consiste en 10 a 12
residuos de aminoácidos.

2. El péptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde se añaden 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos.
3. El péptido de la modalidad 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido es un péptido cíclico.
4. Un péptido que tiene afección para glipican 3 (GPC3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de la Fórmula (I),

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12

Fórmula (I)

en donde,

X1 es cualquier aminoácido;

X2 es cualquier aminoácido;

X3 es cualquier aminoácido;

X4 es cualquier aminoácido;

X5 es un aminoácido que comprende un anillo aromático (p. ej., W, F, Y, o una variante de este), un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, o X5 es un peptoide (p. ej., Cha4cH, Cha4tH, Almor, Atp, Cha4cOMe);

X6 es un aminoácido hidrófobo, un aminoácido hidrófilo, o un aminoácido polar en donde el

aminoácido polar tiene una cadena lateral sustituta;

X7 es un aminoácido hidrófobo que comprende un alquilo C₁-C₈, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituyen cada uno independientemente, opcionalmente (p. ej., X7 es I, Eva, alI, TMe, SMe, Gcpr, Gcpe, Gthp, dMeS, TdMe, o Cbg);

X8 es una A, I, L, V, Y o F, o una variante de estas;

X9 es un aminoácido N-alquilado que comprende un anillo aromático;

X10 es G, A o un aminoácido D (p. ej., da, ds, de, o dp);

X11 es un aminoácido que comprende un anillo aromático (p. ej., F, Y, o una variante de este); y,

X12 es cisteína N-alquilada (p. ej., MeC).

5. El péptido de la modalidad 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X1 es un aminoácido N-metilado.

6. El péptido de la modalidad 4 o 5, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X1 es un aminoácido N-metilado que

comprende una cadena lateral polar (p. ej., MeK, MeQ, o una variante de esta).

- 5 7. El péptido de una cualquiera de las modalidades 4 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X2 es un aminoácido L.
8. El péptido de la modalidad 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X2 es un aminoácido N-metilado.
- 10 9. El péptido de una cualquiera de las modalidades 4 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X3 es un aminoácido L y/o polar.
- 15 10. El péptido de la modalidad 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X3 es un aminoácido que comprende una cadena lateral hidrófila (p. ej., D, K, Q, o una variante de esta) o una variante N-metilada de esta.
- 20 11. El péptido de una cualquiera de las modalidades 4 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X4 es un aminoácido L y/o polar.
- 25 12. El péptido de la modalidad 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X4 es un aminoácido N-metilado, un

aminoácido polar (p. ej., D, K, Q, S, o una variante de este), o peptoide (p. ej., EtG, MeeG, CmG, CmpG CrmG CeG CrpG).

13. El péptido de una cualquiera de las modalidades 4 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X5 tiene una cadena lateral aromática, tal como F, Y, o una variante de esta.

14. El péptido de la modalidad 13, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X5 es: F, o una variante de este que comprende un fenilo, piridinilo o naftalilo, en donde dicho fenilo, piridinilo o naftalilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -alquilo C₁₋₃, -OH, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -alquilenos C₁₋₃-C(=O)NH₂, -O-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquilenos C₁₋₃-C(=O)NH₂, -alquilenos C₁₋₃-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5- a 6- miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquilenos C₁₋₃-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5- a 6- miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -alquilenos C₁₋₃-NHC(=O)-heterocicloalquilenos de 5- a 6-

miembros-alquilenos $C_{1-3}-C(=O)OH$, $-O-$
alquilenos $C_{1-3}-NHC(=O)-$ heterocicloalquilenos
de 5- a 6- miembros-alquilenos $C_{1-3}-C(=O)OH$ y
 $-NH-$ alquilenos $C_{1-3}-C(=O)OH$; o

5 Y, o una variante de esta que comprende un
hidroxifenilo, en donde el átomo de
hidrógeno en hidroxifenilo de Y o de la
variante se sustituye opcionalmente con uno
o más sustituyentes seleccionados de

10 alquilo- C_{1-3} , y alquilenos- $C_{1-3}-C(=O)OH$.

15 15. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 4 a 14, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en
donde X6 es un aminoácido alifático (p. ej.,
V, L, I, A, G o una variante de este), un
aminoácido hidrófilo (p. ej., D, E, o una
variante de este), treonina (T) o una
variante de esta (p. ej., O-metil treonina
(TMe)), serina (S), o metionina (M).

20 16. El péptido de una cualquiera de las
versiones 4 a 15, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en
donde X7 es un aminoácido que comprende una
cadena lateral de alquilo ramificada, una

25 cadena lateral de cicloalquilo C_{3-5} , o una

cadena lateral heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, o una variante N-metilada de esta.

17. El péptido de la modalidad 16, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la cadena lateral de alquilo ramificada comprende 3-5 átomos de carbono.

18. El péptido de la modalidad 16 o 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la cadena lateral de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con -O-alquilo C₁-C₆.

19. El péptido de una cualquiera de las modalidades 4 a 18, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X8 es:

un aminoácido alifático (p. ej., A, I, L, o V);

Y, o una variante de este que comprende un anillo hidroxifenilo, en donde el anillo hidroxifenilo de Y o de la variante se

sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,

alquilo-C₁₋₃, -OH, -C(=O)OH, -O-CH₃,
alquilenos-C₁₋₃-C(=O)OH, alquilenos-C₁₋₃-

C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos-C₁₋₃-C(=O)OH, y

alquilenos- C_{1-3} -NHC(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos- C_{1-3} -C(=O)OH; o F, o una variante de este que comprende un fenilo, piridinilo o indazolilo, en donde el fenilo de F o el fenilo, piridinilo o indazolilo de la variante se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -alquilo C_{1-3} , -OH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)NH₂, -alquilenos C_{1-3} -C(NH₂)-COOH, -NH-CO-CH₃, -NH-alquilenos C_{1-3} -NH₂, -C(=O)-N(CH₂)₂, -S(=O)₂-CH₃, -alquilenos C_{1-3} -NH-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos C_{1-3} -C(=O)OH, y -O-alquilenos C_{1-3} -NH-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos C_{1-3} -C(=O)OH.

20. El péptido de una cualquiera de la modalidad 4 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X₉ es un aminoácido aromático N-metilo, opcionalmente un aminoácido aromático bicíclico.

21. El péptido de la modalidad 20, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el aminoácido aromático N-metilo es: aminoácido aromático monocíclico N-metilado que comprende un fenilo o piridinilo

- opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes cada uno seleccionado
independientemente de halógeno, alquilo-C₁-
3 y trifluorometilo; o
- 5 aminoácido aromático bicíclico N-metilado que
comprende un naftalilo, quinolilo, o
indazolilo opcionalmente sustituido con uno o
más sustituyentes cada uno seleccionado
independientemente de H o alquilo C₁₋₃.
- 10 22. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 4 a 21, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en
donde X10 es G o un aminoácido D (p. ej.,
da, ds, de, o dp).
- 15 23. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 4 a 22, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en donde
X11 es F o una variante de este, o un
aminoácido que comprende -alquilenilo C₁₋₆-
20 fenilo.
24. El péptido de la modalidad 23, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en
donde F o la variante de este es:
F, o una variante de esta que comprende un
25 fenilo, o piridinilo, opcionalmente
sustituido con uno o más sustituyentes cada

uno independientemente seleccionado de
fenilo, -O-fenilo, -O-alquilenno-C₁₋₃-
fenilo, piridinilo, imidazolilo, N-
alquilenno-C₁₋₃-pirazolilo, N-alquilenno-C₁₋₃-
5 3(-O-alquilo-C₁₋₃)pirazolilo, piranilo,
tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-
alquilenno-C₁₋₃-C(=O)-piperidinilo.

25. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 1 a 24, o una sal
10 farmacéuticamente aceptable de este, en
donde el péptido tiene una secuencia de
aminoácidos de acuerdo con la Fórmula (I), o
una sal farmacéuticamente aceptable de este,

15 X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12

Fórmula (I)

en donde,

X1 es I, R, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzaa, V,
20 Eva, Q, E, MeI, Ahp, F4COO, KCOpip4COO,
MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeV, MeHseMe, Aib,
MeT, alI, TMe, MeKCOpipzaa, MeQ, Hpr, MeTMe,
MeDapCOpipzaa, MeK, MeKAc, MeK(de), MeK(H),
MeK(df), o MeK(datb);

25 X2 es I, K, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzetOH,
V, KCOpipzaa, Eva, Q, E, S, Ahp, F4COO,

KCOpip4COO, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeI,
 MeV, MeL, HseMe, MeY, Me3Py, MeHseMe, MeKAc,
 alI, TMe, MeKCOpipzaa, MeQ, Hpr, MeTMe, o
 MeDapCOpipzaaa;
 5 X3 es D, Har, KCOpipzetOH, Cit,
 KComeglumina, KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E,
 MeD, S, N, Hgl, F4COO, KCOpip4COO, KAc, Hgn,
 MeY, o DapCOpipzaa;
 10 X4 es D, Har, KCOpipzetOH, KComeglumina,
 KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl,
 F4COO, KCOpip4COO, dd, MeQ, MeQdMe, MeA,
 MeSMe, MeG, EtG, MeeG, CmG, CmpG, CrmG, CeG,
 CrpG, MeK, MeKAc, MeHgl, Hgn,
 MeDapCOpipzaa, MeKCOpipzaa, Medd, Cit,
 15 MeCit, MeN, MeS, MeE, MeY, W5N o Mae4paa;
 X5 es Y, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH2, 3Py5COO,
 F3COO, 3Py6NHAc, F, F4C, F4OMe, F4COO, NaI2,
 F3aao, F4aa, F4aao, 3Py6NHaa, 5Pdo, F3CON,
 F4F, F4OEt, F4Me, F4CON, F4CONPEG4Me,
 20 F3OMe, Yae, YaeCOpipzaa, F4aaopipzaa, 4Pdo,
 3Py6CON, Atp, Cha4cH, Cha4tH, Cha4cOMe,
 Almor, o F4amCOpipzaa;
 X6 es I, V, Eva, Chg, Tbg, A, L, Ahp, F4COO,
 Gcpr, Gcpe, alI, Cle, S3REt, TMe, Acpr, Cba,
 25 Gthp, NleCOO, NleOH, P, Atb, Nva, Nle, N,
 DapAc, Abu, Nmm, Ndm, Ncit, Cit, SMe, HseMe,

HseEt, HseiPr, dMeS, TdMe, Cbg, NvaOMe, SiPr, Spr, NleOMe, Sbu, Scbm, Scpe, AhpOMe, HseBu, Spent o Hsecpe;

X7 es I, Eva, alI, TMe, SMe, Gcpr, Gcpe, Gthp, dMeS, TdMe, o Cbg;

X8 es A, I, L, V, Y, F4OMe, F4COO, F4Oet, F4u, F4Me, F4CONdMe, F4CON, F4ms, F4CONPEG4Me, F34dOMe, F3OMe, F3C, F3CON, F3CONdMe, 3Py6CON, Yae, YaeCOpipzaa, 5Inda, F3aao, F3aa, F4aao, F3aa, 3Py6Nhae, 3Py6NHAc, 3Py6OMe, F4aaopipzaa, o F4amCOpipzaa;

X9 es MeNa12, MeNa127N, MeF34diox, MeF34dOMe, MeF4T, MeY, MeW1Me, MeW7N, MeF3C4Me, o MeF3Me4C;

X10 es G, A o un aminoácido D (p. ej., da, ds, de, o dp);

X11 es Bph, 3Py6Ph, F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz, F41Pyz, F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz, F41MeOp4Pyz, F44thp, F4Ac4pip, PhNva, PhNle, Yph, Ybn, F4tb, F4oPr, o F4CONdMe; y

X12 es MeC.

26. Un péptido que tiene avidez para glipican 3 (GPC3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido tiene una secuencia de aminoácidos de la Fórmula (I),

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12

Fórmula (I)

5

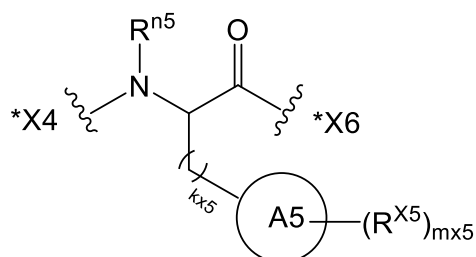
en donde,

X1 es cualquier aminoácido;

X2 es cualquier aminoácido;

X3 es cualquier aminoácido;

X4 es cualquier aminoácido;



10

X5 es , en donde:

Rⁿ⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

el anillo A5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

cada R^{X5} es independientemente alquilo C₁₋₆,

15

haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆

aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, -CN,

-NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -NR^{cR^d}, -S(=O)R^a, -

S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^{cR^d}, -S(=O)(=NR^a)R^a, -

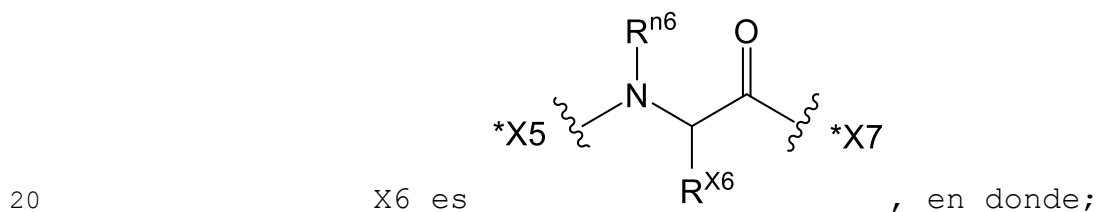
20

N=S(=O)NR^{cR^d}, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -

NR^aC(=NH)NR^{cR^d}, -NR^aS(=O)₂NR^{cR^d}, -C(=O)R^a, -

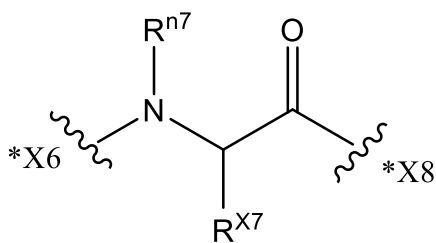
C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^{cR^d},

$-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}, \quad -\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}, \quad -\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad -$
 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad -\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}}), \quad -\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}},$
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X5}}\text{-heterocicloalquilo},$
 5 $-\text{L}^{\text{X5}}\text{-cicloalquilo}, \quad -\text{L}^{\text{X5}}\text{-arilo} \quad \text{o} \quad -\text{L}^{\text{X5}}\text{-}$
 heteroarilo, en donde el alquilo,
 heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, y heterocicloalquilo se
 sustituyen opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X5a}};$ o
 10 dos R^{X5} se toman juntos para formar $=\text{O}, =\text{S},$
 o $=\text{N}(\text{R}^{\text{a}});$
 L^{X5} es alquileno $\text{C}_{1-6},$ heteroalquileno $\text{C}_{1-6}, -$
 $\text{O-}, -\text{S-},$ o $-\text{NR}^{\text{a}}\text{-},$ en donde el alquileno y
 heteroalquileno se sustituye opcionalmente
 15 con uno o más $\text{R}^{\text{X5a}};$
 kx5 es 0, 1, 2, o 3;
 mx5 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 $*\text{X4}$ representa el punto de conexión a $\text{X4};$ y
 $*\text{X6}$ representa el punto de conexión a $\text{X6};$



R^{n6} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_{1-3};$
 R^{X6} es alquilo $\text{C}_{1-6},$ haloalquilo $\text{C}_{1-6},$
 hidroxialquilo $\text{C}_{1-6},$ aminoalquilo $\text{C}_{1-6},$

heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} ,
 alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{X6}$ -
 heterocicloalquilo, $-L^{X6}$ -cicloalquilo, $-L^{X6}$ -
 arilo, o $-L^{X6}$ -heteroarilo, en donde cada uno
 de los alquilo, heteroalquilo, alquenilo,
 alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo
 y heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X6a} ; o
 R^{n6} y R^{x6} se toman junto con los átomos
 intermedios para formar un
 heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} ;
 L^{X6} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , -
 O-, -S- o $-NR^a$ -, en donde el alquileno y
 heteroalquileno se sustituye opcionalmente
 con uno o más R^{X6a} ;
 *X5 representa el punto de conexión a X5; y
 *X7 representa el punto de conexión a X7;



X7 es , en donde:

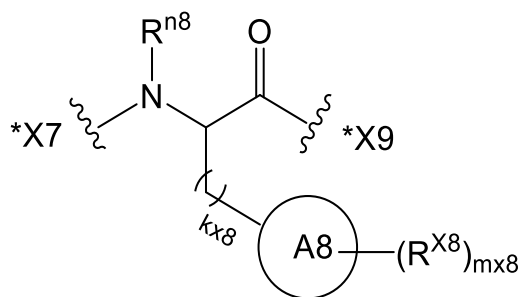
R^{n7} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{X7} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,

heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,
 alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo o
 heterocicloalquilo, en donde cada uno de los
 alquilo, heteroalquilo, alquenilo,
 alquinilo, cicloalquilo y
 heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X7a};

*X6 representa el punto de conexión a X6; y

*X8 representa el punto de conexión a X8;



X8 es , en donde;

Rⁿ⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

el anillo A8 es un arilo o heteroarilo;

cada R^{X8} es independientemente alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,

aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, -CN,

-NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -NR^{cRd}, -S(=O)R^a, -

S(=O)₂R^a, -S(=O)₂R^{cRd}, -S(=O)(=NR^a)R^a, -

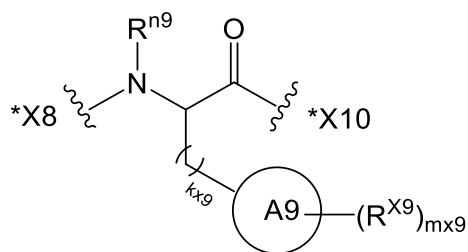
N=S(=O)R^{cRd}, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -

NR^aC(=NH)NR^{cRd}, -NR^aS(=O)₂R^{cRd}, -C(=O)R^a, -

C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^{cRd},

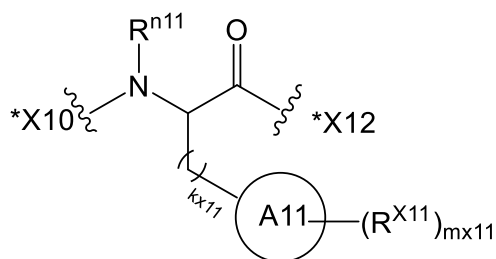
-NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^{cRd}, -

$C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$,
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $-L^{X8}$ heterocicloalquilo,
 $-L^{X8}$ -cicloalquilo, $-L^{X8}$ -arilo, o $-L^{X8}$ -
 5 heteroarilo, en donde cada uno de los
 alquilo, heteroalquilo, alquenilo,
 alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo
 y heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X8a} ; o
 10 dos R^{X8} se toman juntos para formar $=O$, $=S$,
 o $=N(R^a)$;
 L^{X8} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-$
 $O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquileno y
 heteroalquileno se sustituye opcionalmente
 15 con uno o más R^{X8a} ;
 $kx8$ es 0, 1, 2, o 3;
 $mx8$ es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 $*X7$ representa el punto de conexión a $X7$; y
 $*X9$ representa el punto de conexión a $X9$;



20 $X9$ es , en donde:
 R^{n9} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;
 el anillo $A9$ es un arilo o heteroarilo;

cada R^{X9} es independientemente alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,
 alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, -
 5 CN, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, o $-NR^cR^d$, en donde
 cada uno de los alquilo, heteroalquilo,
 alquenilo y alquinilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X9a} ; o
 dos R^{X9} se toman juntos para formar $=O$, $=S$,
 10 o $=N(R^a)$;
 k_{X9} es 0, 1, 2, o 3;
 m_{X9} es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 $*X8$ representa el punto de conexión a $X8$; y
 $*X10$ representa el punto de conexión a $X10$;
 15 $X10$ es glicina o un aminoácido D (p. ej.,
 da, ds, de, o dp);



$X11$ es , en donde:
 R^{n11} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;
 el anillo $A11$ es un arilo o heteroarilo;
 20 cada R^{X11} es independientemente alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,

halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$,
 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c\text{R}^d$, $-$
 $\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$,
 amidinilo, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^c\text{R}^d$, $-$
 5 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-$
 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-$
 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-$
 $\text{P}(=\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X11}}$ -heterocicloalquilo,
 10 $-\text{L}^{\text{X11}}$ -cicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X11}}$ -arilo, o $-\text{L}^{\text{X11}}$ -
 heteroarilo, en donde cada uno de los alquilo,
 heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo y heterocicloalquilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a} ; o
 15 dos R^{X11} se toman juntos para formar $=\text{O}$, $=\text{S}$,
 o $=\text{N}(\text{R}^a)$;
 L^{X11} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-$
 $\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^a-$, en donde el alquileno y
 heteroalquileno se sustituye opcionalmente
 20 con uno o más R^{X11a} ;
 k_{X11} es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 m_{X11} es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 $*\text{X10}$ representa el punto de conexión a X10 ;
 y,
 25 $*\text{X12}$ representa el punto de conexión a X12 ;
 X12 es cisteína N-alquilada;

cada uno de R^{X5a} , R^{X6a} , R^{X7a} , R^{X8a} , R^{X9a} y R^{X11a}
 es independientemente halógeno, alquilo C_1-
 C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 ,
 aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 ,
 5 alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$,
 $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$,
 $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-$
 $NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$
 $NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-$
 10 $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-$
 $NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-$
 $C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$,
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en
 15 donde cada uno de los alquilo,
 heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e .
 cada R^a es independientemente hidrógeno,
 alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,
 20 hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 ,
 heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 ,
 alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 alquil(cicloalquilo) C_1-C_6 ,
 25 alquil(heterocicloalquilo) C_1-C_6 ,
 alquil(arilo) C_1-C_6 , o alquil(heteroarilo) C_1-

C_6 , en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^e ;

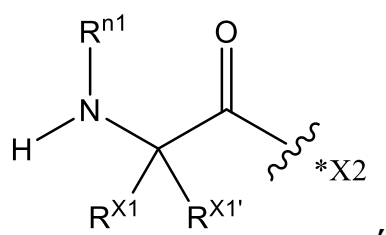
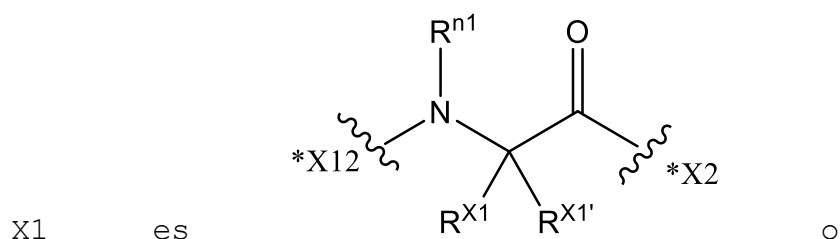
5 cada R^e es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-SF_5$, $-S(=O)$ alquilo C_1-C_6 , $-S(=O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ -halógeno, $-S(=O)_2N$ Halquilo C_1-C_6 , $-S(=O)_2N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-NH_2$, $-N$ Halquilo C_1-C_6 , $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHC(=O)$ Oalquilo C_1-C_6 , $-C(=O)$ alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)OH$, alquilo $C_1-C_6-C(=O)OH$, $-C(=O)$ Oalquilo C_1-C_6 , $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-C(=O)N$ Halquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , o heteroalquilo C_1-C_6 ; o dos R^e se toman juntos para formar $=O$; y cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(cicloalquilo) C_1-C_6 , alquil(heterocicloalquilo) C_1-C_6 , alquil(arilo) C_1-C_6 , o alquil(heteroarilo) C_1-

10
 15
 20
 25

C₆, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^e; o R^c y R^d se toman junto con el átomo al que se unen para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^e.

27. El péptido de la modalidad 26, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X1 es un aminoácido N-alquilado.

28. El péptido de la modalidad 26 o 27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



en donde:

Rⁿ¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R^{X1} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

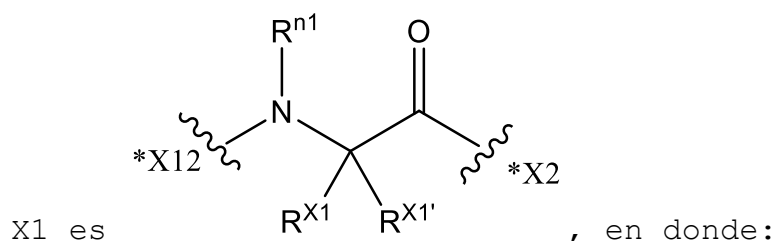
hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,

heteroalquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroalquilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X1}-
 heterocicloalquilo, -L^{X1}-cicloalquilo, -L^{X1}-
 arilo, o L^{X1}-heteroarilo, en donde cada uno
 5 de los alquilo, alquenilo, alquinilo,
 heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo y heterocicloalquilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};
 R^{X4'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el
 10 alquilo se sustituye opcionalmente con uno
 o más R^{X1a}; o
 Rⁿ¹ y R^{X1'} se toman junto con los átomos
 intermedios para formar un
 heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se
 15 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};
 L^{X1} es alquileno C₁₋₆, heteroalquileno C₁₋₆, -
 O-, -S- o -NR^a-, en donde el alquileno y
 heteroalquileno se sustituye opcionalmente
 con uno o más R^{X1a};
 20 cada R^{X1a} es independientemente halógeno,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo
 C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,
 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CN, -NO₂, -
 OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -SF₅, -
 25 S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)R^cR^d, -
 NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -

$\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-$
 $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-$
 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, arilo,
 5 heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{N}(\text{R}^{\text{a}})$, en donde
 cada uno de los arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
 heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
 10 sustituye opcionalmente con uno o más R^{e} ;
 *X12 representa el punto de conexión a X12 ; y
 *X2 representa el punto de conexión a X2 .

29. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 28, o una sal
 15 farmacéuticamente aceptable de este, en
 donde:



R^{n1} es hidrógeno o metilo;
 R^{X1} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 20 C_6 , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,
 heteroalquilo C_{1-6} , $-\text{L}^{\text{X1}}$ -heterocicloalquilo de
 5-6 miembros, $-\text{L}^{\text{X1}}$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-\text{L}^{\text{X1}}$ -
 arilo C_{6-10} , o $-\text{L}^{\text{X1}}$ -heteroarilo de 5-10

miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;

5 $R^{X1'}$ es hidrógeno o metilo; o

R^{n1} y $R^{X1'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;

10 L^{X1} es alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} , en donde el alquileno y el heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;

15 cada R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde cada uno de los arilo, heteroarilo,

25

cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e;

*X₁₂ representa el punto de conexión a X₁₂; y

5 *X₂ representa el punto de conexión a X₂.

30. El péptido de la modalidad 28 o 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

10 R^{X1} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X1}-piperidinilo, -L^{X1}-piperazinilo, -L^{X1}-fenilo o -L^{X1}-piridinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}.

15 31. El péptido de una cualquiera de las modalidades 28 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

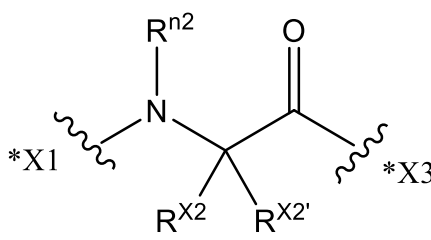
20 cada R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C_{1-C6}, hidroxialquilo C_{1-C6}, aminoalquilo C_{1-C6}, heteroalquilo C_{1-C6}, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -

25

$\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, o $=\text{O}$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{e} .

32. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_2 es un aminoácido N-alquilado.

33. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



en donde,

$\text{R}^{\text{n}2}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}2\text{a}}$;

$\text{R}^{\text{X}2}$ es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X}2}-$ heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X}2}-$ cicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X}2}-$ arilo, o $-\text{L}^{\text{X}2}-$ heteroarilo, en donde cada uno

del alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

5 $R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ; o

R^{n2} y $R^{X2'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un

10 heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

L^{X2} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , -O-, -S- o -NR^a-, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente

15 con uno o más R^{X2a} ;

cada R^{X2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , -CN, -NO₂, -

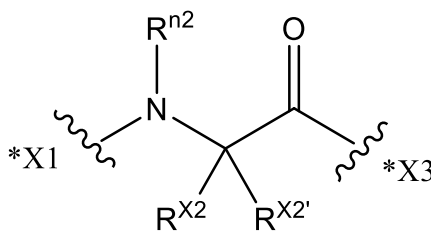
20 OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -SF₅, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)R^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -

25 NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -P(=O)(OR^c)(OR^d), -P(=O)R^cR^d, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, =O, =S, =N(R^a), arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e;

*X1 representa el punto de conexión a X1; y
*X3 representa el punto de conexión a X3.

34. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



en donde:

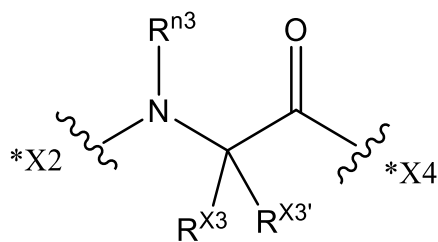
R^{n2} es hidrógeno o metilo;

R^{X2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X2}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X2}$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-L^{X2}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{X2}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, y heterocicloalquilo se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;
 $R^{X2'}$ es hidrógeno o metilo; o
 R^{n2} y $R^{X2'}$ se toman junto con los átomos
5 intermedios para formar un
heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;
 L^{X2} es alquilenos C_{1-6} o heteroalquilenos C_{1-6} ,
en donde el alquilenos y el heteroalquilenos
10 se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;
cada R^{X2a} es independientemente halógeno,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,
heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} ,
15 alquino C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-$
 NR^cR^d , $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$,
 $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$,
amidino, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$,
 $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-$
20 $OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-$
 $NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$,
 $-P(=O)R^cR^d$ arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en
donde cada uno de los alquilo,
25 heteroalquilo, alqueno y alquino se
sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

*X1 representa el punto de conexión a X1; y
*X3 representa el punto de conexión a X3.

- 5 35. El péptido de la modalidad 33 o 34, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{X2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X2}$ -piperidinilo, $-L^{X2}$ -piperazinilo, $-L^{X2}$ -fenilo, o $-L^{X2}$ -piridinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo y piperazinilo se
10 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} .
- 15 36. El péptido de una cualquiera de las modalidades 33 a 35, o una sal farmacéuticas aceptable de este, en donde cada R^{X2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-C_6} , hidroxialquilo C_{1-C_6} , aminoalquilo C_{1-C_6} , heteroalquilo C_{1-C_6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se
20 sustituye opcionalmente con uno o más R^e .
- 25 37. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



X3 es

en donde:

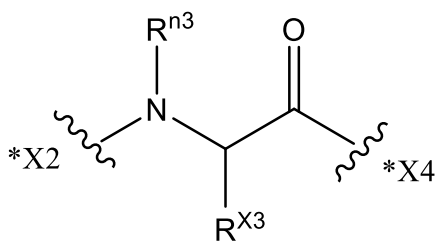
Rⁿ³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};

R^{X3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X3}-heterocicloalquilo, -L^{X3}-cicloalquilo, -L^{X3}-arilo, o -L^{X3}-heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};

R^{X4'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a}; o

Rⁿ³ y R^{X3'} se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};

L^{X3} es alquileo C_{1-6} , heteroalquileo C_{1-6} , -
O-, -S- o $-NR^a$ -, en donde el alquileo y
heteroalquileo se sustituye opcionalmente
con uno o más R^{X3a} ;
5 cada R^{X3a} es independientemente halógeno,
alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo
 C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , -CN, -NO₂, -
OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -SF₅, -
10 S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)R^cR^d, -
NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -
NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a,
-OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -
NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -
15 P(=O)(OR^c)(OR^d), -P(=O)R^cR^d, arilo,
heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, =O, S, o =N(R^a), en donde
cada uno de los arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
20 heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
sustituye opcionalmente con uno o más R^e;
*X2 representa el punto de conexión a X2; y
*X4 representa el punto de conexión a X4.
38. El péptido de una cualquiera de las
25 modalidades 26 a 37, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en donde



X3 es

en donde:

Rⁿ³ es hidrógeno o metilo;

R^{X3} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X3}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X3}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X3}-arilo C₆₋₁₀, o --L^{X3}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroarilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};

L^{X3} es alquilenos C₁₋₆ o heteroalquilenos C₁₋₆, en donde el alquilenos y el heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};

cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆, alquilenos C₂₋₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -SF₅, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)R^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a,

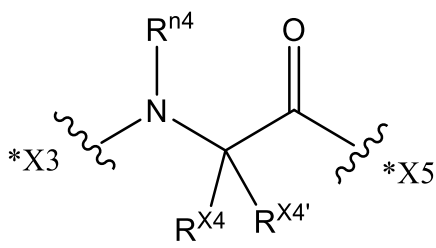
$-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}, \quad -\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad -\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}, \quad -$
 $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}, \quad -\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}, \quad -$
 $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}}), \quad -\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}} \quad \text{arilo},$
heteroarilo, cicloalquilo,
5 heterocicloalquilo, $=\text{O}, =\text{S}, \text{ o } =\text{N}(\text{R}^{\text{a}})$, en donde
cada uno de los arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{e} ;
10 *X2 representa el punto de conexión a X2 ; y
 *X4 representa el punto de conexión a X4 .
39. El péptido de la modalidad 37 o 38, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en donde
 R^{X3} es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-\text{L}^{\text{X3}}-$
15 piperidinilo, L^{X3} -piperazinilo, $-\text{L}^{\text{X3}}$ -fenilo, o
 $-\text{L}^{\text{X3}}$ -piridinilo, en donde cada uno del
alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo,
piperidinilo, y piperazinilo se sustituye
opcionalmente con uno o más R^{X2a} .
20 40. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 37 a 39, o una sal farmacéuticas
aceptable de este, en donde cada R^{X3a} es
independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} ,
haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
25 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$,

$-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$
 $C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-$
 $OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-$
 $NR^aC(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los
 alquilo y heteroalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^e .

41. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 40, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, en
 donde X_4 es un aminoácido N-alquilado.

42. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 40, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, en
 donde X_4 es un peptóide.

43. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 42, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, en donde



X_4 es

en donde:

R^{n4} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el
 alquilo se sustituye opcionalmente con uno
 o más R^{X4a} ;

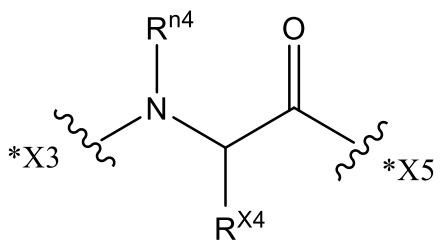
R^{X4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{X4}-$ heterocicloalquilo, $-L^{X4}-$ cicloalquilo, $-L^{X4}-$ arilo, o $-L^{X4}-$ heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ; $R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ; o

R^{n4} y $R^{X4'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ; L^{X4} es alquilenio C_{1-6} o heteroalquilenio C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquilenio y el heteroalquilenio se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ; cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, -

OR^a , $-\text{SR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{SF}_5$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, amidinilo, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^a)_2$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{N}(\text{R}^a)$, en donde cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

*X3 representa el punto de conexión a X3; y
 *X5 representa el punto de conexión a X5.

44. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 43, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde



20

X4 es

en donde:

R^{n4} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;

R^{X4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X4}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X4}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X4}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{X4}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;

L^{X4} es alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} , en donde el alquileno y el heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;

cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, =O, S, o =N (R^a), en donde
cada uno de los arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
sustituye opcionalmente con uno o más R^e;
*X3 representa el punto de conexión a X3; y
*X5 representa el punto de conexión a X5.

45. El péptido de la modalidad 43 o 44, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en donde
R^{X4} es alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X4}-
piperidinilo, L^{X4}-piperazinilo, -L^{X4}-fenilo, o
-L^{X4}-piridinilo, en donde cada uno del
alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo,
piperidinilo, y piperazinilo se sustituye
opcionalmente con uno o más R^{X4a}.

46. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 43 a 45, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en donde
cada R^{X4a} es independientemente halógeno,
alquilo C₁₋₆, haloalquilo C_{1-C6},
hidroxialquilo C_{1-C6}, aminoalquilo C_{1-C6},
heteroalquilo C_{1-C6}, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -
NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -
NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -
C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -

$\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, o $=\text{O}$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{e} .

- 5 47. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{n5} es hidrógeno o metilo;
- 10 el anillo A5 es un arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{6-10} o heterocicloalquilo de 5-10 miembros;
- 15 cada R^{x5} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{\text{a}})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, amidinilo, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{NH})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{aC}}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-\text{L}^{\text{x5}}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-\text{L}^{\text{x5}}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{L}^{\text{x5}}$ -arilo C_{6-}

10 o -L^{X5}-heteroarilo de 5-10 miembros, en
 donde el alquilo, heteroalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo y
 heterocicloalquilo se sustituyen
 5 opcionalmente con uno o más R^{X5a}; o
 dos R^{X5} se toman juntos para formar =O; y
 L^{X5} es alquilenos C₁₋₆ o heteroalquilenos C₁₋₆, en
 donde el alquilenos y heteroalquilenos se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X5a}.

10 48. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 47, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, en donde
 el anillo A5 es un fenilo, naftilo,
 piridinilo, ciclohexilo, piperidinilo,
 15 piperazinilo, morfolinilo, o
 tetrahidropirranilo;
 cada R^{X5} es independientemente halógeno,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,
 20 heteroalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -
 NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -
 NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -
 NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -
 OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -
 25 NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -
 C(=O)NR^cR^d, -L^{X5}-piperidinilo, o L^{X5}-

piperazinilo, en donde cada uno de los
 alquilo, heteroalquilo, piperidinilo y
 piperazinilo se sustituyen opcionalmente
 con uno o más R^{X5a} ; o
 5 dos R^{X5} se toman juntos para formar $=O$;
 $kx5$ es 1 o 2; y
 $mx5$ es 0, 1, o 2.

49. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 48, o una sal farmacéuticas
 10 aceptable de este, en donde cada R^{X5a} es
 independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 ,
 aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -
 CN, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, -
 15 $S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, -
 $NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, -
 $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -
 $NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, -
 $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada
 20 uno de los alquilo y heteroalquilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

50. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 49, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, en donde
 25 R^{n6} es hidrógeno o metilo;

R^{X6} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X6}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X6}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X6}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{X6}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}; y L^{X6} es alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}.

51. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 50, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{X6} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X6}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X6}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X6}-fenilo o -L^{X6}-heteroarilo de 6 miembros, en donde cada

uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} .

5 52. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 51, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{X6a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e.

20 53. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Rⁿ⁷ es hidrógeno o metilo; y R^{X7} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o heterocicloalquilo

de 5-6 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} .

- 5 54. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 53, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{X7} es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o heterocicloalquilo
- 10 de 5-6 miembros, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} .
- 15 55. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 54, o una sal farmacéuticas aceptable de este, en donde cada R^{X7a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$.
- 20 56. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 55, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A8 es un arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros;
- 25

cada R^{x8} es independientemente alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,
 alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, $-CN$,
 5 $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-$
 $S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2R^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-$
 $N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-$
 $NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-$
 $C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$,
 10 $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-$
 $C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$,
 arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,
 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6
 miembros, $-L^{x8}$ -heterocicloalquilo de 5-6
 15 miembros, $-L^{x8}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{x8}$ -arilo
 C_{6-10} o $-L^{x8}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en
 donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo,
 alqueno, alquino, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo y heterocicloalquilo se
 20 sustituye opcionalmente con uno o más R^{x8a} ; o
 dos R^{x8} se toman juntos para formar $=O$; y
 L^{x8} es alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} , en
 donde el alquileno y heteroalquileno se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{x8a} .

57. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 56, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A8 es un fenilo, piridinilo, indolilo, azaindoilo, indazolilo o bencimidazolilo;
- 5 cada R^{x8} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-L^{x8}$ -piperidinilo, o L^{x8} -piperazinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, piperidinilo y piperazinilo se sustituyen opcionalmente
- 10 con uno o más R^{x8a} ; o dos R^{x5} se toman juntos para formar $=O$;
- 15 $kx8$ es 1 o 2; y $mx8$ es 0, 1, o 2.
58. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 57, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en
- 20
- 25

donde cada R^{x8a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

59. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 58, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{n9} es hidrógeno o metilo; el anillo $A9$ es un arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros; y cada R^{x9} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, o $-NR^cR^d$, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alqueno y alquino se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{x9a} ; o dos R^{x9} se toman juntos para formar $=O$.

60. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 59, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo A9 es un fenilo, naftilo, piridinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, o isoquinolinilo;
- 5 cada R^{x9} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$ o $-NR^cR^d$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente sustituido con uno o más R^{x9a} ; $kx9$ es 1 o 2; y $mx9$ es 0, 1, o 2.
- 10
61. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 60, o una sal farmacéuticas aceptable de este, en donde cada R^{x9a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada
- 15
- 20
- 25

uno de los alquilo y heteroalquilo se
sustituye opcionalmente con uno o más R^e.

62. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 26 a 61, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, en donde
el anillo A11 es un arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo
de 5-10 miembros;

cada R^{X11} es independientemente alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,

aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,

halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -

NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂R^cR^d, -

S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)R^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a,

amidinilo, -NR^aC(=NH)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^cR^d, -

C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -

OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -

NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -P(=O)(OR^c)(OR^d),

-P(=O)R^cR^d, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10

miembros, cicloalquilo C₃₋₆,

heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X11}-

heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X11}-

cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X11}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{X11}-

heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada

uno de los alquilo, heteroalquilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo y

heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X11a} ; o
 dos R^{X11} se toman juntos para formar $=O$; y
 L^{X11} es alquileno C_{1-6} , o heteroalquileno C_{1-6} ,
 u $-O-$, en donde el alquileno y el
 heteroalquileno se sustituyen opcionalmente
 con uno o más R^{X11a} .

63. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 26 a 62, o una sal
 farmacéuticamente aceptable de este, en donde
 el anillo A11 es un fenilo o piridinilo;
 cada R^{X11} es independientemente alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,
 halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-$
 $S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$,
 $-NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-$
 $C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-$
 $OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-$
 $NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, arilo C_{6-10} ,
 heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo
 C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-$
 L^{X11} -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-$
 L^{X11} -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X11}$ -arilo C_{6-10} , o $-$
 L^{X11} -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde
 cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a} ; o dos R^{X11} se toman juntos para formar =O;

5 kx11 es 1, 2, 3, o 4; y mx11 es 0, 1, o 2.

64. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 63, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

10 cada R^{X11} es independientemente fenilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, $-L^{X11}$ -heterocicloalquilo

15 de 5-6 miembros, $-L^{X11}$ -fenilo, o $-L^{X11}$ -piridinilo, en donde cada uno de los fenilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo,

20 tetrahidropiraniilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a} .

65. El péptido de una cualquiera de las modalidades 26 a 64, o una sal farmacéuticas aceptable de este, en donde cada R^{X11a} es

25 independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6

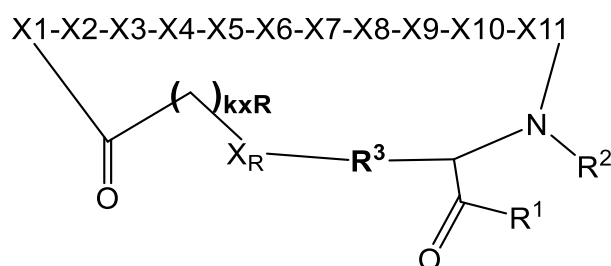
- aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -
 CN, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, -
 $S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, -
 $NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, -
 5 $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, -
 $NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, -
 $C(=O)NR^cR^d$, $C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada
 uno de los alquilo y heteroalquilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e .
- 10 66. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 1-65, en donde el péptido o la
 sal farmacológica aceptable de este tiene
 una estructura cíclica.
- 15 67. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 1-66, en donde el péptido o la
 sal farmacológica aceptable de este tiene una
 estructura cíclica, en donde el primer
 aminoácido (o X1) se une covalentemente al
 último aminoácido (o X12).
- 20 68. El péptido de una cualquiera de las
 modalidades 1-67, en donde el péptido o la
 sal farmacológica aceptable de este tiene una
 estructura cíclica que tiene un aminoácido
 en el primer residuo X1 y un residuo de
 25 cisteína N-metilada, y en donde el aminoácido

en X1 y el residuo de cisteína N-metilada o variante de este forman un enlace covalente.

69. El péptido de una cualquiera de las modalidades 1-68, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido tiene una estructura monocíclica.

70. El péptido de la modalidad 69, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la estructura monocíclica se forma por un enlace covalente entre el aminoácido X1 y una cisteína o una variante de esta.

71. El péptido de una cualquiera de las modalidades 1-70, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido tiene una estructura de la Fórmula (I-1),



Fórmula (I-1),

en donde,

R¹ se selecciona del grupo que consiste en -NH₂ y -OH;

R² es alquilo C₁₋₃;

R^3 es alquileo C_{1-3} , opcionalmente
sustituido con uno o más R^4 , en donde;

cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} o
cicloalquilo C_{3-6} ;

5 $k \times R$ es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X_R se selecciona del grupo que consiste en
S, C u O; y

en donde X_1 a X_{11} tienen las definiciones
descritas en la Fórmula (I).

10 72. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 1-71, en donde el péptido o la
sal farmacológica aceptable de este
comprende una secuencia con hasta 1, 2, 3,
4 o 5 sustituciones por una variante
15 conservada en comparación con una
cualquiera de las secuencias seleccionadas
de la sec. con núm. de ident.: 1-72.

73. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 1-72, en donde el péptido o la
20 sal farmacológica aceptable de este consiste
en una secuencia de aminoácidos seleccionada
de la sec. con núm. de ident.: 1-72.

74. El péptido de una cualquiera de las
modalidades 1-73, o una sal farmacéuticamente
25 aceptable de este, en donde el péptido tiene
una afinidad de unión a un GPC3 humano de como

máximo 100 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR, por sus siglas en inglés).

- 5 75. Un péptido de una cualquiera de las modalidades 1-74, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, unido covalentemente a un enlazador que es capaz de conectar el péptido a una molécula de carga útil.
- 10 76. El péptido de la modalidad 75, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une a una lisina del péptido.
- 15 77. El péptido de la modalidad 75 o 76, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al péptido a través del N terminal del péptido.
- 20 78. El péptido de la modalidad 75 o 76, o una sal farmacéuticamente aceptable de este en donde el enlazador se une al péptido a través del C terminal del péptido.
- 25 79. El péptido de la modalidad 75 o 76, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al péptido a través de un residuo de aminoácido no terminal del péptido.
80. El péptido de la modalidad 75 o 76, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

- 5 el enlazador se une al 1° residuo de aminoácido (o X1), el 2° residuo de aminoácido (o X2), el 3° residuo de aminoácido (o X3), el 4° residuo de aminoácido (o X4), el 8° residuo de aminoácido (o X8), o el 12° residuo de aminoácido (o X12).
- 10 81. El péptido de la modalidad 80, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al 1° residuo de aminoácido o X1.
82. El péptido de la modalidad 80, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al último residuo de aminoácido o X12.
- 15 83. El péptido de la modalidad 80, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al 2° residuo de aminoácido (o X2).
- 20 84. El péptido de la modalidad 80, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al tercer residuo de aminoácido (o X3).
- 25 85. El péptido de la modalidad 80, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al octavo residuo de aminoácido (o X4).

86. El péptido de la modalidad 80, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador se une al octavo residuo de aminoácido (o X8).
- 5 87. El péptido de una cualquiera de las modalidades 75 a 86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde enlazador es un enlace.
- 10 88. El péptido de una cualquiera de las modalidades 75 a 86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador comprende 3 a 30 átomos orgánicos no hidrógenos intervinientes entre la molécula de carga útil y el péptido.
- 15 89. El péptido de una cualquiera de las modalidades 75 a 86, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador comprende 6 a 18 átomos orgánicos no hidrógenos intervinientes entre
- 20 la molécula de carga útil y el péptido.
90. El péptido de las modalidades 88 u 89, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde los átomos intermedios comprenden 1 a 6 átomos de nitrógeno y 0 a 4 átomos de oxígeno.
- 25 91. El péptido de una cualquiera de las modalidades 75 a 86 u 88 a 90, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador comprende uno o más residuos de aminoácidos.

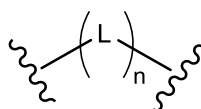
5 92. El péptido de la modalidad 91, sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador comprende un residuo de aminoácido.

10 93. El péptido de la modalidad 91, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el enlazador comprende al menos dos residuos de aminoácido contiguos.

15 94. El péptido de una cualquiera de las modalidades 91 a 93, en donde el uno o más residuos de aminoácido se seleccionan de un residuo de lisina, un residuo de alanina, un residuo de glicina, un residuo de D-fenilalanina, un residuo de histidina, un residuo de dAtb o un residuo de D-glutamato.

20 95. El péptido de una cualquiera de las modalidades 75 a 86, en donde el enlazador comprende una o más estructuras seleccionadas de AEEA, AEPP, AEEPP y AEEEEPP.

25 96. El péptido de una cualquiera de las modalidades 75 a 86, en donde el enlazador tiene una estructura de la Fórmula (II-1)

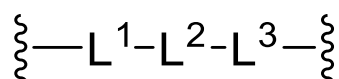


Fórmula (II-1)

en donde cada L es independientemente -O-, -
 5 NR^L-, -N(R^L)₂-, -OP(=O)(OR^L)O-, -S-, -S(=O)-,
 -S(=O)₂-, =CH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-,
 -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -
 OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -
 NR^LC(=S)NR^L-, -CR^L=N-, -N=CR^L-, -NR^LS(=O)₂-, -
 10 S(=O)₂NR^L-, -C(=O)NR^LS(=O)₂-, -
 S(=O)₂NR^LC(=O)-, cicloalquilo C₃₋₁₅ sustituido
 o no sustituido, heterocicloalquilo C₁₋₁₂
 sustituido o no sustituido, arilo sustituido
 o no sustituido, heteroarilo sustituido o no
 15 sustituido, alquilenos C₁₋₃₀ sustituido o no
 sustituido, alquilenos C₂₋₃₀ sustituido o no
 sustituido, alquilenos C₂₋₃₀ sustituido o no
 sustituido, heteroalquilenos C₁₋₃₀ sustituido o
 no sustituido, -(alquilenos C₁₋₃₀)-O-, -O-
 20 (alquilenos C₁₋₃₀)-, -(alquilenos C₁₋₃₀)-NR^L-, -
 NR^L-(alquilenos C₁₋₃₀)-, -(alquilenos C₁₋₃₀)-
 N(R^L)₂-, o -N(R^L)₂-(alquilenos C₁₋₃₀)-; y
 cada R^L es independientemente hidrógeno,
 alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido,
 25 heteroalquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido,

alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido,
 alquino C_{2-5} sustituido o no sustituido,
 cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido,
 heterocicloalquilo C_{2-7} sustituido o no
 sustituido, arilo sustituido o no sustituido,
 o heteroarilo sustituido o no sustituido; y
 n es 1 a 20.

97. El péptido de la modalidad 96, en donde el
 enlazador comprende una estructura de la
 Fórmula (II-1a),



Fórmula (II-1a)

en donde cada uno de L^1 y L^3 es
 independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-$
 $OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-$
 $CH=CH-$, $=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-$
 $OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$,
 $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-$
 $NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o
 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$; y
 L^2 está ausente, alqueno C_{1-30} sustituido o
 no sustituido, o heteroalqueno C_{1-30}
 sustituido o no sustituido.

98. El péptido de la modalidad 97, en donde L^1 es -NH-.
99. El péptido de la modalidad 97 o 98, en donde L^2 es alquileo C_{1-30} sustituido o no sustituido, o heteroalquileo C_{1-30} sustituido o no sustituido.
100. El péptido de la modalidad 97 o 98, en donde L^2 es alquileo C_{1-18} sustituido o no sustituido, o heteroalquileo C_{1-18} sustituido o no sustituido.
101. El péptido de una cualquiera de las modalidades 97 a 100, en donde L^2 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, -SH, oxo, amino, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , $-C(=O)OR^L$, $-OC(=O)R^L$, $-OC(=O)OR^L$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^LC(=O)R^L$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, y $-NR^LC(=O)OR^L$; y el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente además con uno o más sustituyentes elegidos de -OH, -SH, oxo, amino, arilo C_6-10 , heteroarilo de 6 a 10 miembros, $-C(=O)OR^L$, $-OC(=O)R^L$, $-OC(=O)OR^L$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^LC(=O)R^L$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, y $-NR^LC(=O)OR^L$.
102. El péptido de una cualquiera de las modalidades 97 a 101, en donde L^3 es -NH-.

103. Una composición farmacéutica que comprende el péptido o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 102, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.
104. Un conjugado que comprende el péptido o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 102, y una sustancia o una molécula de carga útil, en donde la sustancia o molécula de carga útil se selecciona del grupo que consiste en: un nucleótido, una molécula pequeña, una molécula de tamaño mediano (p. ej., con un M.W de aproximadamente 1000-2500 Da), una molécula de gran tamaño (p. ej., con un M.W. de >2500 Da), un compuesto polimérico, proteína, un péptido, una etiqueta, un fragmento biológico, un portador que incluye un compuesto farmacéutico, o una combinación de estos.
105. Un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión de GPC3, en un sujeto que necesita tratamiento, el método comprende administrar al sujeto el péptido o sal farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con una

- cualquiera de las modalidades 1 a 102, el conjugado de la modalidad 104, o la composición farmacéutica de la modalidad 103.
- 5 106. El método de la modalidad 105, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.
107. El método de modalidad 106, en donde el cáncer es un tumor sólido o cáncer hematológico.
108. Un kit, probador o composición para determinar el nivel de expresión de GPC3 en una muestra, en donde el kit, probador o composición comprende el péptido o una sal de este de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 102, el conjugado de la modalidad 104, o la composición farmacéutica de la modalidad 103.
- 15 109. El kit, probador o composición de la modalidad 108, adaptado para usar en un método de diagnóstico de enfermedad o trastorno caracterizado por una sobreexpresión o una expresión disminuida de GPC3.
- 20 110. El kit, probador o composición de la modalidad 108 o 109, en donde la muestra es de un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno caracterizado por una sobreexpresión o una expresión disminuida de GPC3.
- 25

111. Uso del péptido o sal farmacéuticamente
aceptable de este de acuerdo con una
cualquiera de las modalidades anteriores en
la elaboración de un medicamento para
5 diagnosticar y/o tratar una enfermedad o
trastorno caracterizado por una
sobreexpresión o una expresión disminuida
de GPC3.

112. El péptido o sal farmacéuticamente
10 aceptable de este de acuerdo con una
cualquiera de las modalidades anteriores,
para usar en el diagnóstico y/o tratamiento
de una enfermedad o trastorno caracterizado
por una sobreexpresión o una expresión
15 disminuida de GPC3.

En algunas modalidades, el péptido de la presente
tecnología es un péptido aislado.

En algunas modalidades, el péptido de la presente
tecnología es un péptido purificado.

20 En todos los aspectos de esta descripción, sin
embargo, la sustancia o molécula de carga útil excluye
cualquier material radiactivo. Ejemplos de la sustancia
que se excluyen son: radioisótopo, radiofarmacéutico, o
cualquier compuesto que tenga componente radiactivo. En
25 todos los aspectos de esta descripción, la sustancia
excluye además cualquier quelante para la conjugación de

radioisótopos, independientemente de si el quelante está conectado al péptido directamente o a través de un enlazador. Por consiguiente, un complejo, conjugado o PDC descrito en la presente no abarca ningún compuesto que
5 contenga un quelante para la conjugación de radioisótopos, y no abarca un radioisótopo.

Dado que el péptido de la presente tecnología tiene la capacidad de unirse a GPC3, es posible que el péptido se dirija y transporte compuestos que tienen
10 acciones farmacológicas a GPC3, tales como compuestos de bajo peso molecular, compuestos de peso molecular medio, compuestos de alto peso molecular, péptidos, proteínas, anticuerpos, y ácidos nucleicos.

Otros aspectos y características de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la técnica
15 tras la revisión de la siguiente descripción de modalidades específicas junto con las figuras adjuntas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20

Todas las características de las modalidades que se describen en esta descripción no son mutuamente excluyentes y pueden combinarse entre sí. Por ejemplo, los elementos de una modalidad pueden usarse en las otras
25 modalidades sin mención adicional. A continuación se

proporciona una descripción detallada de modalidades específicas con referencia a las figuras adjuntas en las que:

La Figura 1 ilustra PDC ilustrativo de la presente descripción, en donde  representa el enlazador y el péptido conectado covalentemente a la carga útil representada por un cuadrado redondeado mostrado en el círculo.

La Figura 2 ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen GPC3 en la superficie celular, teñidas con péptidos biotinilados seguidos de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 3 ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen GPC3 en la superficie celular, teñidas con péptidos biotinilados seguidos de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 4 ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que era una línea celular de control negativo, teñida con péptidos biotinilados seguidos de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 5A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-45), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 5B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado

de la invención (PLD-45), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 5C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-45), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 6A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-30), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 6B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-30), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 6C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-30), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 7A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3

biotinilado de la invención (PLD-1), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 7B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-1), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 7C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (PLD-1), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 8A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-3), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 8B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-3), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 8C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3

biotinilado de la invención (Mod-3), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 9A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la
5 superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-5), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 9B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la
10 superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-5), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 9C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la
15 superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-5), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 10A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la
20 superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-6), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 10B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la
25 superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3

biotinilado de la invención (Mod-6), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 10C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-6), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 11A ilustra un diagrama de flujo de células HepG2, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-7), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 11B ilustra un diagrama de flujo de células Huh-7, que tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-7), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

La Figura 11C ilustra un diagrama de flujo de células SK-Hep1, que no tienen expresión de GPC3 en la superficie celular, teñidas con un péptido de unión a GPC3 biotinilado de la invención (Mod-7), o un control negativo, seguido de estreptavidina, conjugado de R-ficoeritrina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Debe entenderse que tanto las descripciones generales como la descripción detallada a continuación son
5 meramente ilustrativas y descriptivas y no limitan la tecnología actual de la presente solicitud. Los expertos en la técnica reconocerán que existen numerosas variaciones y modificaciones de esta presente descripción, las cuales se engloban dentro de su alcance.

10 Aunque diversas características de la presente descripción pueden describirse en el contexto de una única modalidad, las características también pueden proporcionarse por separado o en cualquier combinación adecuada. Por el contrario, aunque la presente descripción puede describirse
15 en la presente en el contexto de modalidades separadas para mayor claridad, la presente descripción también puede implementarse en una única modalidad.

Los encabezados usados en la presente memoria descriptiva son solo para fines estructurales y no deben
20 interpretarse como limitantes de la materia descrita.

En la presente memoria descriptiva, el uso de la forma singular incluye la forma plural a menos que se especifique de cualquier otra manera. En la presente memoria descriptiva, el uso de “o (o)” significa “y/o (y/o)”
25 a menos que se indique de cualquier otra manera. Además, términos tales como “elemento” o “componente” abarcan tanto

un elemento como un componente que incluye una unidad y un elemento y un componente que incluye dos o más subunidades, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

La recitación en la presente de rangos numéricos por puntos finales pretende incluir todos los números subsumidos dentro de ese rango (p. ej., una recitación de 1 a 5 incluye 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 4,32 y 5).

Todos los términos están destinados a ser entendidos como serían entendidos por un experto en la técnica. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el habitualmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la descripción.

Las siguientes definiciones complementan las de la técnica y se dirigen a la solicitud actual y no deben imputarse a ningún caso relacionado o no relacionado, p. ej., a ninguna patente o solicitud de propiedad común. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente pueden usarse en la práctica para las pruebas de la presente descripción, los materiales y métodos preferidos se describen en la presente. En consecuencia, la terminología usada en la presente tiene el propósito de describir solo modalidades particulares y no pretende ser limitante.

I. Definiciones

Como se usan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias plurales a menos que
5 el contexto indique claramente de cualquier otra manera. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de tales agentes y la referencia a “la célula” incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y los equivalentes de estas
10 conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando los rangos se usan en la presente para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones
15 de rangos y modalidades específicas en estos.

El término “aproximado” o “aproximadamente” puede significar dentro de un rango de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor,
20 *es decir*, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, “aproximadamente” puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, de acuerdo con la práctica en la técnica. Alternativamente, “aproximadamente” puede significar un rango de hasta 20 %, hasta 15 %, hasta 10 %, hasta 5 % o
25 hasta 1 % de un valor dado. Alternativamente, de manera

particular con respecto a sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, dentro de 5 veces, o dentro de 2 veces, de un valor.

El término “que comprende” (y términos relacionados
5 tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como “que incluye, pero no se limita a”. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”)
10 no pretende excluir que en otras determinadas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o lo similar, descrito en la presente, “consista en” o “consista esencialmente en” las características descritas.

15 “Amino” se refiere al radical -NH_2 .

“Ciano” se refiere al radical -CN .

“Nitro” se refiere al radical -NO_2 .

“Oxo” se refiere al radical =O .

“Imino” se refiere al radical =N-H .

20 “Oximo” se refiere al radical =N-OH .

“Hidrazino” se refiere al radical =N-NH_2 .

“Hidroxi” o “hidroxilo” se refiere al radical -OH .

“Hidroxiamino” se refiere al radical -NH-OH .

“acilo” se refiere a un alquilcarbonilo sustituido
25 o no sustituido, alquenilcarbonilo sustituido o no

sustituido, alquinilcarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilcarbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo sustituido o no sustituido, 5 heteroarilcarbonilo sustituido o no sustituido, amida o éster, en donde el átomo de carbonilo del grupo carbonilo es el punto de unión. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un grupo alquilcarbonilo, grupo alquenilcarbonilo, grupo 10 alquinilcarbonilo, grupo cicloalquilcarbonilo, grupo amida o grupo éster se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar.

15 “Alquilo” se refiere a un hidrocarburo saturado monorradical de cadena recta opcionalmente sustituido, o de cadena ramificada opcionalmente sustituido. Un grupo alquilo puede tener de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, 20 o de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilo-1-propilo, 2-metilo-2-propilo, 2-metilo-1-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-3-butilo, 2,2-dimetilo-1-propilo, 2-metilo-1-pentilo, 3-metilo-1-pentilo, 4-metilo- 25 1-pentilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 2,2-dimetilo-1-butilo, 3,3-dimetilo-1-

butilo, 2-etilo-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y lo similar. Siempre que aparezca en la presente, un rango numérico tal como “alquilo C₁-C₆” significa que el grupo alquilo consiste en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” donde no se designa ningún rango numérico. En algunas modalidades, el alquilo es un alquilo C₁-C₁₀, un alquilo C₁-C₉, un alquilo C₁-C₈, un alquilo C₁-C₇, un alquilo C₁-C₆, un alquilo C₁-C₅, un alquilo C₁-C₄, un alquilo C₁-C₃, un alquilo C₁-C₂ o un alquilo C₁. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -N, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, -NO₂, o -C≡CH. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Alquilenos” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada. A menos que se

indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un grupo alquileo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, un alquileo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un alquileo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el alquileo se sustituye opcionalmente con halógeno. En algunas modalidades, el alquileo es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, o -CH₂CH(CH₃)CH₂-. En algunas modalidades, el alquileo es -CH₂-. En algunas modalidades, el alquileo es -CH₂CH₂-. En algunas modalidades, el alquileo es -CH₂CH₂CH₂-.

“alquenilo” se refiere a un hidrocarburo monorradical de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena recta opcionalmente sustituido, que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, o de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. El grupo puede estar en la configuración cis o trans alrededor del (los) doble(s) enlace(s), y debe entenderse que incluye ambos isómeros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo (-CH=CH₂), 1-propenilo (-CH₂CH=CH₂), isopropenilo [-C(CH₃)=CH₂], butenilo,

1,3-butadienilo, y lo similar. Siempre que aparezca en la presente, un rango numérico tal como “alquenilo C₂-C₆” significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquenilo” donde no se designa ningún rango numérico. En algunas modalidades, el alquenilo es un alquenilo C₂-C₁₀, un alquenilo C₂-C₉, un alquenilo C₂-C₈, un alquenilo C₂-C₇, un alquenilo C₂-C₆, un alquenilo C₂-C₅, un alquenilo C₂-C₄, un alquenilo C₂-C₃, o un alquenilo C₂. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, un alquenilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -N, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un alquenilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En algunas modalidades, el alquenilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

El término “alquenileno” o “cadena de alquenileno” se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente recta o ramificada opcionalmente sustituida en la que al menos un doble enlace carbono-carbono está presente que une el resto de la molécula a un grupo radical. En algunas modalidades,

el alquenileno es $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, o $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$. En algunas modalidades, el alquenileno es $-\text{CH}=\text{CH}-$. En algunas modalidades, el alquenileno es $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$. En algunas modalidades, el alquenileno es $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$.

5 “Alquinilo” se refiere a un hidrocarburo monorradical de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena recta opcionalmente sustituido que tiene uno o más trienlaces carbono-carbono. En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de dos a aproximadamente diez átomos de
10 carbono, más preferentemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propínilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y lo similar. Siempre que aparezca en la presente, un rango numérico tal como “alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ ” significa que el grupo
15 alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono, o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquinilo” donde no se designa ningún rango numérico. En algunas modalidades, el alquinilo
20 es un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_9$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_8$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_7$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_5$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_4$, un alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_3$ o un alquinilo C_2 . A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo se
25 sustituye opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,

cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, un alquinilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -N, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un alquinilo se sustituye
5 opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alquinilo se sustituye opcionalmente con halógeno. El término "alquinileno" se refiere a un hidrocarburo divalente de cadena ramificada opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido
10 que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono.

"Alquilamino" se refiere a un radical de la Fórmula -N(R_a)₂ donde R_a es un radical alquilo como se define, o dos R_a, tomados junto con el átomo de nitrógeno, pueden formar un anillo heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido.
15 A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo., con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar.
20 En algunas modalidades, un alquilamino se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un alquilamino se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el alquilamino se sustituye
25 opcionalmente con halógeno.

“Alcoxi” se refiere a un radical de la Fórmula -
OR_a donde R_a es un radical alquilo como se define. A menos
que se indique específicamente de cualquier otra manera en
la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede sustituirse
5 opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino,
nitrilo, nitro, hidroxilo, haloalquilo, alcoxi, arilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar.
En algunas modalidades, un alcoxi se sustituye
opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -
10 NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un alcoxi se sustituye
opcionalmente con oxo, halógeno, -CN, -CF₃, -OH o -OMe. En
algunas modalidades, el alcoxi se sustituye opcionalmente
con halógeno.

“Aminoalquilo” se refiere a un radical alquilo,
15 como se definió anteriormente, que se sustituye con una o
más aminas. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye
con una amina. En otras modalidades, el alquilo se
sustituye con uno, dos o tres aminas. Hidroxialquilo
incluye, por ejemplo, aminometilo, aminoetilo,
20 aminopropilo, aminobutilo o aminopentilo. En algunas
modalidades, el hidroxialquilo es aminometilo.

El término “arilo” se refiere a un radical que
comprende al menos un anillo aromático en donde cada uno de
los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los
25 grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente. Los ejemplos
de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo y

naftilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un birradical (*es decir*, un grupo arileno). A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) pretende incluir radicales arilo que se sustituyen opcionalmente. En algunas modalidades, un grupo arilo comprende un grupo cicloalquilo parcialmente reducido definido en la presente (*p. ej.*, 1,2-dihidronaftaleno). En algunas modalidades, un grupo arilo comprende un grupo cicloalquilo completamente reducido definido en la presente (*p. ej.*, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno). Cuando el arilo comprende un grupo cicloalquilo, el arilo se une al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo aromático. Un radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico o policíclico (*p. ej.*, bicíclico, tricíclico o tetracíclico), que puede incluir sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un arilo puede sustituirse opcionalmente, por ejemplo, con halógeno, amino, alquilamino, aminoalquilo, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heteroalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, -S(O)₂NH-alquilo C₁-C₆, y lo similar. En algunas modalidades, un arilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN,

-CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, -NO₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -
S(O)₂NHCH₂CH₃, -S(O)₂NHCH(CH₃)₂, -S(O)₂N(CH₃)₂, o -
S(O)₂NHC(CH₃)₃. En algunas modalidades, un arilo se sustituye
opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, o
5 -OMe. En algunas modalidades, el arilo se sustituye
opcionalmente con halógeno. En algunas modalidades, el arilo
se sustituye con alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo
o heteroalquilo, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo,
haloalquilo, heteroalquilo está independientemente no
10 sustituido, o sustituido con halógeno, metilo, etilo, -CN, -
CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical
no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de
los átomos que forman el anillo (es decir, átomos
15 esqueléticos) es un átomo de carbono. En algunas modalidades,
los cicloalquilos están saturados o parcialmente insaturados.
En algunas modalidades, los cicloalquilos son compuestos
espirocíclicos o en puente. En algunas modalidades, los
cicloalquilos se fusionan con un anillo aromático (en cuyo
20 caso el cicloalquilo se une a través de un átomo de carbono
del anillo no aromático). Los grupos cicloalquilo incluyen
grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Los
cicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan
a, cicloalquilos que tienen de tres a diez átomos de carbono,
25 de tres a ocho átomos de carbono, de tres a seis átomos de
carbono, o de tres a cinco átomos de carbono. Los radicales

cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo monocíclico es ciclopentilo. En algunas
5 modalidades, el cicloalquilo monocíclico es ciclopentenilo o ciclohexenilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo monocíclico es ciclopentenilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, 1,2-dihidronaftalenilo, 1,4-dihidronaftalenilo, tetraínilo, decalinilo, 3,4-
10 dihidronaftalenil-1(2H)-ona, espiro[2.2]pentilo, norbornilo y biciclo[1.1.1]pentilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente. Los cicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan
15 a, cicloalquilos que tienen de tres a quince átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₁₅ completamente saturado o cicloalquenilo C₃-C₁₅), de tres a diez átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₁₀ completamente saturado o cicloalquenilo C₃-C₁₀), de tres a ocho átomos de carbono (p.
20 ej., cicloalquilo C₃-C₈ completamente saturado o cicloalquenilo C₃-C₈), de tres a seis átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₆ completamente saturado o cicloalquenilo C₃-C₆), de tres a cinco átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₅ completamente saturado o
25 cicloalquenilo C₃-C₅), o de tres a cuatro átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₄ completamente saturado o

cicloalqueno (C_3-C_4). En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo de 3 o 6 miembros. En algunas modalidades, el cicloalquilo es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos policíclicos o carbociclos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano y biciclo[3.3.2]decano, y 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. Los cicloalquilos parcialmente saturados incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un cicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el cicloalquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Halo” o “halógeno” se refiere al bromo, cloro, flúor o yodo. En algunas modalidades, el halógeno es flúor o cloro. En algunas modalidades, el halógeno es flúor.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye con uno o más halógenos. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con uno, dos o tres halógenos. En algunas modalidades, el alquilo se sustituye con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis halógenos. El haloalquilo puede incluir, por ejemplo, yodoalquilo, bromoalquilo, cloroalquilo y fluoroalquilo. Por ejemplo, “fluoroalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y lo similar. En algunas modalidades, la parte alquilo del radical fluoroalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

“Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos esqueléticos del alquilo se seleccionan de un átomo distinto del carbono, p. ej., oxígeno, nitrógeno (p. ej., -NH-, -N(alquilo)-), azufre, o combinaciones de estos. Un heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆ en donde el heteroalquilo se compone de 1 a 6 átomos de carbono y uno o

más átomos distintos de carbono, p. ej., oxígeno, nitrógeno (p. ej., -NH-, -N(alquilo)-), azufre, o combinaciones de estos en donde el heteroalquilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono del heteroalquilo. Ejemplos de tal heteroalquilo son, por ejemplo., -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-N(alquilo)-CH₂-, -CH₂-N(arilo)-CH₂-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, o -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un heteroalquilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo., con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, un heteroalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un heteroalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el heteroalquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

Como se usa en la presente, un “heteroalquileno” se refiere a un grupo heteroalquilo divalente. Ejemplos de tal heteroalquileno son, por ejemplo, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-N(alquilo)-CH₂-, -CH₂-N(arilo)-CH₂-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, o -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un átomo

heteroanular, p. ej., un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado (cuando se fusiona con un anillo arilo o heteroarilo, el heterocicloalquilo se une a través de un átomo de anillo no aromático) o puenteados. Los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo opcionalmente pueden oxidarse. El átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El radical heterocicloalquilo está parcial o completamente saturado. Los ejemplos de radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahydroquinolilo, decahydroisoquinolilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los heterocicloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a, heterocicloalquilos que tienen de dos a quince

átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₁₅ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₁₅), de dos a diez átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₁₀ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₁₀), de dos a ocho átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₈ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₈), de dos a siete átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₇ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₇), de dos a seis átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₆ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₆), de dos a cinco átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₅ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₅), o de dos a cuatro átomos de carbono (p. ej., heterocicloalquilo C₂-C₄ completamente saturado o heterocicloalqueno C₂-C₄). El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas de anillo de carbohidratos, que incluyen pero no se limitan a monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. A menos que se indique de cualquier otra manera, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 12 carbonos en el anillo. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo y 1 o 2 átomos de N. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo y 3 o 4 átomos de N. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 12 carbonos, 0-2 átomos de

N, 0-2 átomos de O, 0-2 átomos de P y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 12 carbonos, 1-3 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. Se entiende que al referirse
5 al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluyendo los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (*es decir*, átomos esqueléticos del anillo heterocicloalquilo). A menos
10 que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con oxo, halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo,
15 heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo, halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con oxo,
20 halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

“Heteroarilo” se refiere a un radical del sistema de anillos que comprende átomo(s) de carbono y uno o más
25 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y al menos un

anillo aromático. En algunas modalidades, el heteroarilo es monocíclico, bicíclico o policíclico. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos bicíclicos incluyen indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. En algunas modalidades, el heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo o furilo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 0-6 átomos de N en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N en el anillo. En

algunas modalidades, un heteroarilo contiene 4-6 átomos de N en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 0-4 átomos de N, 0-1 átomos de O, 0-1 átomos de P y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 1-4 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₅. En algunas modalidades, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₆-C₉. En algunas modalidades, un grupo heteroarilo comprende un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo parcialmente reducido definido en la presente (p. ej., 7,8-dihidroquinolina). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo comprende un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo completamente reducido definido en la presente (p. ej., 5,6,7,8-tetrahidroquinolina). Cuando el heteroarilo comprende un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo, el heteroarilo se une al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o heteroátomo de anillo heteroaromático. Un radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico, tricíclico o tetracíclico), que puede incluir sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. A menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en la memoria descriptiva, un

heteroarilo se sustituye opcionalmente, por ejemplo, con halógeno, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo y lo similar.

5 En algunas modalidades, un heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂, o -NO₂. En algunas modalidades, un heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno, metilo, etilo, -CN, -CF₃, -OH, o -OMe. En algunas modalidades, el
10 heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno.

El término “porción” (es decir, en la Tabla 1.1) se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las porciones químicas son frecuentemente entidades químicas reconocidas incrustadas o anexadas a una
15 molécula. En algunas modalidades, el término “porción” describe una molécula conjugada o de carga útil añadida en la posición definida o aminoácido. Algunos ejemplos de una “porción” son, pero no se limitan a, un compuesto químico, molécula de carga útil o un enlazador, en donde el enlazador
20 se conecta opcionalmente a un compuesto químico, en donde el compuesto químico es, por ejemplo, una molécula de carga útil, etiqueta química, agente de captura o fluoróforo.

Los términos “tratar”, “prevenir”, “mejorar” e “inhibir”, así como las palabras que se derivan de estos,
25 como se usan en la presente, no implican necesariamente un

tratamiento, prevención, mejora o inhibición al 100 % o completo. Más bien, existen diversos grados de tratamiento, prevención, mejora e inhibición de los cuales un experto en la técnica reconoce que tienen un beneficio potencial o efecto terapéutico. A este respecto, los métodos descritos pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora, o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, que incluye síntomas o afecciones de este, puede reducirse en, por ejemplo, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 20 %, o aproximadamente el 10 %. Además, el tratamiento, prevención, mejora o inhibición proporcionados por los métodos descritos en la presente puede incluir tratamiento, prevención, mejora o inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, p. ej., cáncer o una enfermedad inflamatoria.

En ciertas modalidades, “tratar” incluye los conceptos de “aliviar”, que se refiere a disminuir la frecuencia de ocurrencia o recurrencia, o la gravedad, de cualquier síntoma u otros efectos nocivos relacionados con un trastorno y/o los efectos secundarios asociados. En ciertas modalidades, el término “tratar” también abarca el concepto de “manejo” que se refiere a reducir la gravedad de

una enfermedad o trastorno particular en un paciente o retrasar su recurrencia, *p. ej.*, alargar el período de remisión en un paciente que había padecido la enfermedad.

En ciertas modalidades, el término “prevenir” o “que previene” en relación con una enfermedad o trastorno puede referirse a un compuesto que en una muestra estadística, reduce las ocurrencias del trastorno o afección en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección en relación con la muestra de control no tratada.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa en la presente para referirse a una cantidad efectiva en la dosificación y duración necesarias para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición puede variar dependiendo de factores tales como la condición del individuo, edad, sexo y peso, y la capacidad de la proteína para obtener la respuesta deseada del individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una cantidad que exceda cualquier efecto tóxico o deletéreo de la composición que tendría un efecto beneficioso sobre el tratamiento.

El término “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias en las que se produce dicho evento o circunstancia y las instancias

en las que no ocurre. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” significa “alquilo” o “alquilo sustituido” como se definió anteriormente. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede ser no sustituido (p. ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
5 completamente sustituido (p. ej., $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), monosustituido (p. ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel en cualquier lugar entre completamente sustituido y monosustituido (p. ej., $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$, etc.).

Como se usa en la presente, el término
10 “sustituyente” significa variables posicionales en los átomos de una molécula central que se sustituyen en una posición de átomo designada, reemplazando uno o más hidrógenos en el átomo designado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la
15 sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Un experto en la técnica debería notar que cualquier carbono así como heteroátomo
20 con valencias que parecen no estar satisfechas como se describe o se muestra en la presente se supone que tiene un número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias descritas o mostradas. En ciertas instancias, uno o más sustituyentes que tienen un doble
25 enlace (p. ej., “oxo” o “=O”) como punto de unión pueden describirse, mostrarse o enumerarse en la presente dentro

de un grupo sustituyente, en donde la estructura solo puede mostrar un enlace sencillo como el punto de unión a la estructura central. Un experto en la técnica entendería que, si bien solo se muestra un enlace sencillo, un doble
5 enlace está destinado para esos sustituyentes.

Para los fines de la descripción, un evento de “sustitución” de un aminoácido o una secuencia de aminoácidos no se considera dos eventos separados de una delección más una adición. Por lo tanto, para evitar dudas,
10 como ejemplo, un cambio de secuencia de “hasta dos delecciones, sustituciones y/o adiciones” incluye una delección y una sustitución, una delección y una adición (en una posición diferente), una sustitución y una adición, una sola delección, una sola sustitución, una sola adición, dos
15 delecciones, dos sustituciones, dos adiciones, etc. La posición de delección, adición o sustitución puede estar en uno o ambos extremos del péptido, o en el medio del péptido.

El término “opcionalmente sustituido” o “sustituido” significa que el grupo referenciado se
20 sustituye opcionalmente con uno o más grupo(s) adicional(es). Por ejemplo, “opcionalmente sustituido” o “sustituido” puede significar que el grupo referenciado se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes individualmente e independientemente seleccionados de D,
25 halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, -OH, -

CO_2H , $-\text{CO}_2\text{alquilo}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo})$, $-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo})$, $-$
 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo})_2$, alquilo , cicloalquilo , fluoroalquilo ,
 heteroalquilo , alcoxi , fluoroalcoxi , $\text{heterocicloalquilo}$,
5 arilo , heteroarilo , ariloxi , alquiltio , ariltio ,
 alquilsulfóxido , arilsulfóxido , alquilsulfona y
 arilsulfona . En algunas otras modalidades, los
sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente
de D, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2\text{H}$,
10 $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-}$
 $\text{C}_4)$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)_2$, $\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo
 $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{fluoroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{heteroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-}$
 C_4 , $\text{fluoroalcoxi } \text{C}_1\text{-C}_4$, $-\text{alquilo } \text{SC}_1\text{-C}_4$, $-\text{S}(=\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-}$
15 C_4 y $-\text{S}(=\text{O})_2\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4$. En algunas modalidades, un grupo
“opcionalmente sustituido” se sustituye independientemente
con 1-6 sustituyentes seleccionados de halógeno, $-\text{CN}$, oxo ,
 $-\text{OH}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SH}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHalquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$,
20 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{Nalquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHalquilo } \text{C}_1\text{-}$
 C_3 , $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-$
 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHalquilo } \text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $-$
 $\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, $\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6$,
25 $\text{haloalquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{haloalcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{hidroxialquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$,
 $\text{aminoalquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{heteroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$, arilo ,

heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo. En algunas modalidades, un grupo “opcionalmente sustituido” se sustituye independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados de halógeno, -CN, oxo, -OH, -SF₅, -SH, -S(=O)alquilo C₁-C₃, -S(=O)₂alquilo C₁-C₃, S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHalquilo C₁-C₃, -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₃)₂, -S(=O)(=Nalquilo C₁-C₃)(alquilo C₁-C₃), -NH₂, -NHalquilo C₁-C₃, -N(alquilo C₁-C₃)₂, -N=S(=O)(alquilo C₁-C₃)₂, -C(=O)alquilo C₁-C₃, -C(=O)OH, -C(=O)Oalquilo C₁-C₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquilo C₁-C₃, -C(=O)N(alquilo C₁-C₃)₂, -P(=O)(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, heteroalquilo C₁-C₃, heterocicloalquilo de 5-6 miembros y cicloalquilo C₃-C₆. En algunas modalidades, un grupo “opcionalmente sustituido” se sustituye independientemente con 1-6 sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, -OH, -NH₂, -NHalquilo C₁-C₃, -N(alquilo C₁-C₃)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₃, heteroalquilo C₁-C₃, y cicloalquilo C₃-C₆. En algunas modalidades, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de D, halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -NH(ciclopropilo), -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas modalidades, los grupos sustituidos se sustituyen con uno o dos de los grupos anteriores. En algunas

modalidades, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo (=O). Cuando se indica el número de sustituyentes, el término “uno o más” significa de un sustituyente al mayor número posible de sustituciones, *es decir*, la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos los hidrógenos por sustituyentes. En otras modalidades, un grupo “opcionalmente sustituido” no se sustituye. En algunas modalidades, un grupo “opcionalmente sustituido” se sustituye independientemente con 1-6 sustituyentes. En algunas modalidades, un grupo “opcionalmente sustituido” se sustituye independientemente con 1-3 sustituyentes. En algunas modalidades, un grupo “opcionalmente sustituido” se sustituye independientemente con 1-2 sustituyentes.

El término “no sustituido” significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes.

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden existir en formas tautoméricas, y todas estas formas tautoméricas de los compuestos están dentro del alcance de la descripción.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; *es decir*, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos

únicos así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la descripción.

El término “péptido” tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que incluye dos o más aminoácidos. Un péptido descrito en la presente puede comprender uno o más aminoácidos no naturales. El término “péptido” también abarca miméticos peptídicos. En la presente descripción, el término “aminoácido” se usa en su significado más amplio y abarca no sólo aminoácidos naturales sino también derivados de estos y aminoácidos artificiales. Por ejemplo, el término “aminoácido” abarca aminoácidos no naturales.

El término “peptoide” como se usa en la presente se refiere a una glicina N-sustituída. Un peptoide puede estar opcionalmente sustituido. Un peptoide puede comprender opcionalmente sustituciones adicionales en el carbono alfa.

Tal como se usa en la presente, el término “aminoácido no natural” se refiere a un aminoácido distinto de los 20 aminoácidos canónicos. Los 20 aminoácidos canónicos se refieren a alanina (ala o A), arginina (arg o R), asparagina (asn o N), ácido aspártico (asp o D), cisteína (cys o C), glutamina (gln o Q), ácido glutámico (glu o E), glicina (gly o G), histidina (his o H), isoleucina (ile o I), leucina (leu o L), lisina (lys o K),

metionina (met o M), fenilalanina (phe o F), prolina (pro o P), serina (ser o S), treonina (thr o T), triptófano (trp o W), tirosina (tyr o Y), y valina (val o V).

El término “proteína” como se usa en la presente se
5 refiere a un polipéptido (*es decir*, una cadena de al menos 3 aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos). Las proteínas pueden incluir entidades distintas de los aminoácidos (*p. ej.*, pueden ser glicoproteínas, proteoglicanos, *etc.*) y/o pueden procesarse o modificarse de
10 cualquier otra manera. Una proteína puede ser un polipéptido completo producido por y/o activo en una célula (con o sin una secuencia señal). En algunas modalidades, una proteína es o comprende una porción característica tal como un polipéptido producido por y/o activo en una célula. Una
15 proteína puede incluir más de una cadena polipeptídica. Por ejemplo, las cadenas polipeptídicas pueden estar unidas por uno o más enlaces disulfuro o asociadas por otros medios.

El término “mimético peptídico” o “mimético” se refiere a compuestos biológicamente activos que imitan la
20 actividad biológica de un péptido o una proteína pero que ya no son completamente peptídicos en naturaleza química, *p. ej.*, pueden contener enlaces no peptídicos (que son, enlaces distintos de los enlaces amida entre aminoácidos). Como se usa en la presente, el término mimético peptídico se usa en
25 un sentido más amplio para incluir moléculas que ya no son completamente de naturaleza peptídica, tales como

pseudopéptidos, semipéptidos y peptoides. Ya sea completa o parcialmente no peptídico, los miméticos peptídicos descritos en la presente pueden proporcionar una disposición espacial de las entidades químicas reactivas que se asemejan mucho a la disposición tridimensional de grupos activos en la secuencia de aminoácidos objeto o molécula objeto en la que se basa el mimético peptídico. Como resultado de esta geometría de sitio activo similar, el mimético peptídico puede tener efectos sobre sistemas biológicos que son similares a la actividad biológica de la entidad objeto.

El término “átomos orgánicos” se refiere a los átomos que se encontrarían en compuestos orgánicos, tales como carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, flúor, cloro, bromo, o yodo.

En algunas modalidades, los miméticos peptídicos son sustancialmente similares tanto en forma tridimensional como en actividad biológica a la secuencia de aminoácidos objeto o molécula objeto en la que se basa el mimético peptídico. Un ejemplo se describe en el artículo “Tritiated D-alal-Peptide T Binding”, Smith C. S. et al., Drug Development Res., 15, pp. 371-379 (1988). Un segundo método es alterar la estructura cíclica para la estabilidad, tal como las imidas y lactamas intercatenarias N a C (Ede et al. en Smith and Rivier (Eds.) “Peptides: and Biology”, Escom, Leiden (1991), pp. 268-270). Un ejemplo de esto se proporciona en compuestos similares a la timopentina

restringidos conformacionalmente, tales como los descritos en US4457489. Un tercer método es sustituir los enlaces peptídicos en la entidad objeto por enlaces pseudopeptídicos que confieren resistencia a la proteólisis.

5 Se entiende que los rangos proporcionados en la presente son una forma abreviada de todos los valores dentro del rango. Por ejemplo, se entiende que un rango de 1 a 50 incluye cualquier número, combinación de números o subrango del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
10 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50, así como todos los valores decimales intervinientes entre los números enteros antes mencionados tales como, por ejemplo,
15 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, y 1.9. Con respecto a los sub-rangos, se contemplan específicamente “sub-rangos anidados” que se extienden desde cualquiera de los puntos finales del rango. Por ejemplo, un subrango anidado de un rango ejemplar de 1 a 50 puede comprender de 1 a 10,
20 1 a 20, 1 a 30, y 1 a 40 en una dirección, o 50 a 40, 50 a 30, 50 a 20, y 50 a 10 en la otra dirección.

 Como se usa en la presente, C_1-C_x (o C_{1-x}) incluye C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x . a manera de ejemplo solamente, un grupo designado como “ C_1-C_4 ” indica que hay uno a cuatro
25 átomos de carbono en la entidad, *es decir*, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos

de carbono o 4 átomos de carbono. Por lo tanto, a manera de ejemplo solamente, “alquilo C₁-C₄” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, *es decir*, el grupo alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, 5 propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y t-butilo. También, a manera de ejemplo, el alquilenos C₀-C₂ incluye un enlace directo, enlaces -CH₂-, y -CH₂CH₂-.

El término “ciclizado” o “ciclización” como se usa en la presente significa que dos aminoácidos separados entre 10 sí por al menos un aminoácido se unen directamente o se unen indirectamente entre sí en un péptido para formar una estructura cíclica en la molécula. En algunos casos, los dos aminoácidos se unen a través de un enlazador o lo similar.

El término “sujeto” o “paciente” abarca mamíferos. 15 Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales 20 domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de indias, y lo similar. En un aspecto, el mamífero es un animal de compañía tal como un perro o un gato. En un aspecto, el mamífero es un ser humano.

25 El porcentaje de identidad de secuencia se puede calcular mediante programas de computadora o comparación

directa de secuencias. Los métodos de programa informático preferidos para determinar la identidad entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, el paquete de programas GCG, FASTA, BLASTP y TBLASTN (ver, p. ej., D. W. Mount, 2001, Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.). Los programas BLASTP y TBLASTN están disponibles públicamente en NCBI y otras fuentes. El algoritmo de Smith Waterman también se puede utilizar para determinar el porcentaje de identidad. Los parámetros ejemplares para la comparación de secuencias de aminoácidos incluyen los siguientes: 1) algoritmo de Needleman y Wunsch (J. Mol. Biol., 48:443-453 (1970)); 2) matriz de comparación BLOSSUM62 de Hentikoff y Hentikoff (Proc. Nat. Acad. Sci. EE. UU., 89:10915-10919 (1992)) 3) gap penalty=12; y 4) penalización de extensión de interrupción=4. Un programa útil con estos parámetros puede estar disponible públicamente como el programa "interrupción" (Genetics Computer Group, Madison, Wis.). Los parámetros antes mencionados son los parámetros predeterminados para las comparaciones polipeptídicas (sin penalización para interrupciones finales). Alternativamente, la identidad de secuencia polipeptídica se puede calcular usando la siguiente ecuación: % de identidad = (el número de residuos idénticos)/(longitud de alineación en residuos de aminoácidos)*100. Para este

cálculo, la longitud de alineación incluye las brechas internas pero no las brechas terminales.

Se aprecia que ciertas características de la descripción, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de modalidades separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única modalidad. Por el contrario, diversas características de la descripción, que se describen, por brevedad, en el contexto de una única modalidad, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por ejemplo, un conjugado de esta descripción puede comprender cualquier ligando peptídico descrito en la presente (p. ej., un ligando peptídico de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), o Tabla 1), cualquier molécula de carga útil descrita en la presente, opcionalmente un enlazador descrito en la presente (p. ej., un enlazador de la Fórmula (II-1), (II-1a), o (II-1b)), y opcionalmente una molécula de carga útil descrita en la presente. Para otro ejemplo, un péptido de la Fórmula (I) (o cualquier otra Fórmula tal como (III-1) y (III-2)) puede comprender X1 a X12 aminoácidos como se describe en la presente, y cualquier combinación de las modalidades de aminoácidos está abarcada por esta descripción (aunque, en algunos casos, se describen en el contexto de modalidades separadas).

A menos que se den definiciones especiales, la terminología usada en relación con la química analítica,

química orgánica sintética, y química médica y química farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva, así como sus procedimientos y técnicas, son bien conocidas y comúnmente usadas en el campo de la presente técnica. Se pueden utilizar técnicas estándar para la síntesis química y el análisis químico. Los definidos a partir de tales técnicas y procedimientos pueden encontrarse, por ejemplo, en “K.J. Jensen, P.T. Shelton, S.L. Pedersen, Peptide Synthesis and Applications, 2da edición, Springer, 2013” y lo similar, y éstos se incorporan a la presente memoria descriptiva por referencia para todos los propósitos. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas, y otras publicaciones, y otros datos a los que se hace referencia a lo largo de toda la descripción, cuando está permitido, se incorporan a la presente memoria descriptiva por referencia.

Péptido:

En un aspecto, la descripción se relaciona con un péptido (p. ej., un péptido de unión) que tiene afección para Glipican-3 (GPC3). El GPC3 puede ser un GPC3 mamífero. El GPC3 puede ser un GPC3 humano. El GPC3 puede ser un GPC3 de tipo salvaje o mutado. En algunas modalidades, el conjugado de la descripción comprende dos o más péptidos, que pueden ser iguales o diferentes. El péptido puede ser lineal o cíclico. En algunas modalidades, el péptido es monocíclico. El péptido puede comprender cualquier número adecuado de

residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 5 a 50, 6 a 40, 7 a 30, 8 a 25, 12 a 25, o 9 a 20 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 5 a 14 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 7 a 12 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 8 a 12 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 8 a 10 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 7 a 13 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 12 a 15 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido comprende de 13 a 14 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 6 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 7 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 8 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 9 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 10 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 11 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 12 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 13 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 14 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 15 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 16 aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 6 residuos de aminoácidos. En algunas

modalidades, el péptido consiste en 7 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 8 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 9 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 10 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 11 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 12 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 13 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 14 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido consiste en 15 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el conjugado comprende un péptido monocíclico de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos de aminoácidos. Un péptido descrito en la presente puede ser un péptido de unión que se une a GPC3. En algunas modalidades, el péptido de unión consiste en 6 a 20 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido de unión consiste en 7 a 12 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido de unión consiste en 10 a 12 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido de unión consiste en 8 a 12 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el péptido de unión es monocíclico. En algunas modalidades, el péptido de la presente tecnología

es un péptido aislado. En algunas modalidades, el péptido de la presente tecnología es un péptido purificado.

En un aspecto, se describe en la presente un péptido que tiene una avidez para glipican 3 (GPC3), o una
5 sal farmacológica aceptable de este, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos que incluye delección, sustitución, y/o adición de uno o varios (p. ej., 1-6) aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1:

10

MeK-MeI-D-MeQ-F4COO-I-I-Y-MeNal27N-G-3Py6Ph-MeC (sec. con
núm. de ident.: 1),

en donde el péptido consiste en 10 a 12 residuos de
15 aminoácidos.

En algunas modalidades, se añaden 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos a la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, el péptido comprende una
20 secuencia de aminoácidos con delección de 2 o menos aminoácidos en la sec. con núm. de ident.: 1 de aminoácidos. En algunas modalidades, se elimina 1 aminoácido de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, se elimina el 1 aminoácido de la sec. con núm. de ident.: 1 es la D
25 en la posición 3. En algunas modalidades, se añaden 1, 2, 3, 4, o 5 aminoácidos al péptido de la sec. con núm. de

ident.: 1. En algunas modalidades, se añaden 1, 2, o 3 aminoácidos al péptido de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, se añaden 1 o 2 aminoácidos al péptido de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas
5 modalidades, se añade 1 aminoácido al péptido de la sec. con núm. de ident.: 1. En algunas modalidades, se añaden 2 aminoácidos al péptido de la sec. con núm. de ident.: 1.

En algunas modalidades, el péptido es un péptido cíclico.

10 En otro aspecto, se describe en la presente un péptido que tiene una afección para glipican 3 (GPC3), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de la Fórmula (I),

15 X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12

Fórmula (I)

en donde,

X1 es cualquier aminoácido;
20 X2 es cualquier aminoácido;
X3 está ausente o cualquier aminoácido;
X4 es cualquier aminoácido;
X5 es un aminoácido que comprende un anillo aromático (p. ej., W, F, Y, o una variante de
25 este), un grupo cicloalquilo, o

heterocicloalquilo, o X5 es un peptoide (p. ej.,
Cha4cH, Cha4tH, Almor, Atp, Cha4cOMe);

X6 es un aminoácido hidrófobo, un aminoácido
hidrófilo, o un aminoácido polar en donde el
5 aminoácido polar tiene una cadena lateral
sustituta;

X7 es un aminoácido hidrófobo que comprende un
alquilo C1-C8, cicloalquilo, o
heterocicloalquilo, en donde el alquilo,
10 cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada
uno independientemente, opcionalmente sustituido
(p. ej., X7 es I, Eva, alI, TMe, SMe, Gcpr, Gcpe,
Gthp, dMeS, TdMe, o Cbg);

X8 es una A, I, L, V, Y o F, o una variante de
15 las mismas;

X9 es un aminoácido N-alquilado que comprende un
anillo aromático;

X10 es G, A o un aminoácido D (p. ej., da, ds,
de, o dp);

20 X11 es un aminoácido que comprende un anillo
aromático (p. ej., F, Y, o una variante de este);
Y,

X12 es cisteína N-alquilada (p. ej., MeC).

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula

25 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X1 es

un aminoácido N-metilado, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X1 es
5 un aminoácido N-metilado que comprende una cadena lateral polar (p. ej., MeK, MeQ, o una variante de esta), y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X2 es un
10 aminoácido L, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X2 es un aminoácido N-metilado, y las variables restantes son
15 como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X3 es un aminoácido polar y/o un aminoácido L, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

20 En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X3 es un aminoácido que comprende una cadena lateral hidrófila (p. ej., D, K, Q, o una variante de esta) o una variante N-metilada de esta, y las variables restantes son como se
25 describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X4 es un aminoácido polar y/o un aminoácido L, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

5 En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X4 es un aminoácido N-metilado, un aminoácido polar (p. ej., D, K, Q, S, o una variante de este), o peptoide (p. ej., EtG, MeeG, CmG, CmpG CrmG CeG CrpG), y las variables restantes
10 son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X5 tiene una cadena lateral aromática, tal como F, Y, o una variante de esta, y las variables restantes son como se
15 describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, F, o una variante de este que comprende un fenilo, piridinilo, o naftalilo, en donde dicho fenilo, piridinilo, o naftalilo
20 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -alquilo C₁₋₃, -OH, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -alquileno C₁₋₃-C(=O)NH₂, -O-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquileno C₁₋₃-C(=O)NH₂, -alquileno C₁₋₃-
25 C(=O)-heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros -alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquileno C₁₋₃-C(=O)- heterocicloalquileno de

5 a 6 miembros -alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, -alquileo $C_{1-3}-NHC(=O)-$ heterocicloalquileo de 5 a 6 miembros-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, -O-alquileo $C_{1-3}-NHC(=O)-$ heterocicloalquileo de 5 a 6 miembros-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, y -NH-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$; o Y, o una variante de esta que comprende un hidroxifenilo, en donde el átomo de hidrógeno en hidroxifenilo de Y o de la variante está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -alquilo C_{1-3} , y -alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, y las variables
10 restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X6 es un aminoácido alifático (p. ej., V, L, I, A, G, o una variante de este), un aminoácido hidrófilo (p. ej., D, E,
15 o una variante de este), treonina (T) o una variante de esta (p. ej., O-metil treonina (TMe)), serina (S), o metionina (M), y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
20 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X7 es un aminoácido que comprende una cadena lateral de alquilo ramificada, una cadena lateral de cicloalquilo C_{3-5} , o una cadena lateral de heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, o una variante N-metilada de esta, y las variables restantes
25 son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la cadena lateral de alquilo ramificada comprende 3-5 átomos de carbono, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la cadena lateral de alquilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con -O-alquilo C_1-C_6 , y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X8 es: un aminoácido alifático (p. ej., A, I, L, o V); Y, o una variante de este que comprende un anillo hidroxifenilo, en donde el anillo hidroxifenilo de Y o de la variante se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo- C_{1-3} , -OH, -C(=O)OH, -O-CH₃, alquilenos- C_{1-3} -C(=O)OH, alquilenos- C_{1-3} -C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos- C_{1-3} -C(=O)OH, y alquilenos- C_{1-3} -NHC(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos- C_{1-3} -C(=O)OH; o F, o una variante de este que comprende un fenilo, piridinilo, o indazolilo, en donde el fenilo de F o el fenilo, piridinilo, o indazolilo de la variante se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -alquilo C_{1-3} , -OH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -

NHC(=O)NH₂, -alquilenos C₁₋₃-C(NH₂)-COOH, -NH-CO-CH₃, -NH-alquilenos C₁₋₃-NH₂, -C(=O)-N(CH₂)₂, -S(=O)₂-CH₃, -alquilenos C₁₋₃-NH-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, y -O-alquilenos C₁₋₃-NH-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X₉ es un aminoácido aromático N-metilo, opcionalmente un aminoácido aromático bicíclico, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el aminoácido N-metilo aromático es: aminoácido aromático monocíclico N-metilado que comprende un fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, alquilo-C₁₋₃ y trifluorometilo; o aminoácido aromático de N-metil bicíclico que comprende un naftalilo, quinolilo, o indazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de H o alquilo C₁₋₃.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X₁₀ es G o un aminoácido D (p. ej., da, ds, de, o dp), y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X11 es F o una variante de este, o un aminoácido que comprende -alquilenilo C₁₋₆-fenilo, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, F o la variante de este es: F, o una variante de este que comprende un fenilo, o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de fenilo, -O-alquilenilo C₁₋₃-fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, N-alquilenilo C₁₋₃ pirazolilo, N-alquilenilo C₁₋₃(-O-alquilo C₁₋₃) pirazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-alquilenilo C₁₋₃-C(=O)-piperidinilo, y las variables restantes son como se describieron anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido tiene una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12

Fórmula (I)

en donde,

X1 es I, R, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzaa, V, Eva,
 Q, E, MeI, Ahp, F4COO, KCOpip4COO, MeQdMe, MeA,
 MeSMe, MeG, MeV, MeHseMe, Aib, MeT, alI, TMe,
 MeKCOpipzaa, MeQ, Hpr, MeTMe, MeDapCOpipzaa, MeK,
 5 MeKAc, MeK(de), MeK(H), MeK(df), o MeK(datb);
 X2 es I, K, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzetOH, V,
 KCOpipzaa, Eva, Q, E, S, Ahp, F4COO, KCOpip4COO,
 MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeI, MeV, MeL, HseMe,
 MeY, Me3Py, MeHseMe, MeKAc, alI, TMe MeKCOpipzaa,
 10 MeQ, Hpr, MeTMe, o MeDapCOpipzaaa;
 X3 es D, Har, KCOpipzetOH, Cit, KCOmeglumina,
 KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl, F4COO,
 KCOpip4COO, KAc, Hgn, MeY, o DapCOpipzaa;
 X4 es D, Har, KCOpipzetOH, KCOmeglumina,
 15 KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl, F4COO,
 KCOpip4COO, dd, MeQ, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, EtG,
 MeeG, CmG, CmpG, CrmG, CeG, CrpG, MeK, MeKAc,
 MeHgl, Hgn, MeDapCOpipzaa, MeKCOpipzaa, Medd,
 Cit, MeCit, MeN, MeS, MeE, MeY, W5N o Mae4paa;
 20 X5 es Y, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH2, 3Py5COO, F3COO,
 3Py6NHAc, F, F4C, F4OMe, F4COO, Nal2, F3aao, F4aa,
 F4aao, 3Py6Nhaa, 5Pdo, F3CON, F4F, F4OEt, F4Me,
 F4CON, F4CONPEG4Me, F3OMe, Yae, YaeCOpipzaa,
 F4aaopipzaa, 4Pdo, 3Py6CON, Atp, Cha4cH, Cha4tH,
 25 Cha4cOMe, Almor, o F4amCOpipzaa;

X6 es I, V, Eva, Chg, Tbg, A, L, Ahp, F4COO, Gcpr,
 Gcpe, alI, Cle, S3REt, TMe, Acpr, Cba, Gthp,
 NleCOO, NleOH, P, Atb, Nva, Nle, N, DapAc, Abu,
 Nmm, Ndm, Ncit, Cit, SMe, HseMe, HseEt, HseiPr,
 5 dMeS, TdMe, Cbg, NvaOMe, SiPr, Spr, NleOMe, Sbu,
 Scbm, Scpe, AhpOMe, HseBu, Spent o Hsecpe;
 X7 es I, Eva, alI, TMe, SMe, Gcpr, Gcpe, Gthp,
 dMeS, TdMe, o Cbg;
 X8 es A, I, L, V, Y, F4OMe, F4COO, F4OEt, F4u,
 10 F4Me, F4CONdMe, F4CON, F4ms, F4CONPEG4Me,
 F34dOMe, F3OMe, F3C, F3CON, F3CONdMe, 3Py6CON,
 Yae, YaeCOpipzaa, 5Inda, F3aao, F3aa, 3Py6Nhae,
 3Py6NHAc, 3Py6OMe, F4aaopipzaa, o F4amCOpipzaa;
 X9 es MeNal2, MeNal27N, MeF34diox, MeF34dOMe,
 15 MeF4T, MeY, MeW1Me, MeW7N, MeF3C4Me, o MeF3Me4C;
 X10 es G, A o un aminoácido D (p. ej., da, ds,
 de, o dp);
 X11 es Bph, 3Py6Ph, F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz,
 F41Pyz, F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz,
 20 F41MeOp4Pyz, F44thp, F4Ac4pip, PhNva, PhNle, Yph,
 Ybn, F4tb, F4oPr, o F4CONdMe; y
 X12 es MeC, y las variables restantes son como se
 describieron anteriormente.

En otro aspecto, se describe en la presente un
 25 péptido que tiene una avidez para glipican 3 (GPC3), o una

sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos de la Fórmula (I),

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12

5

Fórmula (I)

en donde,

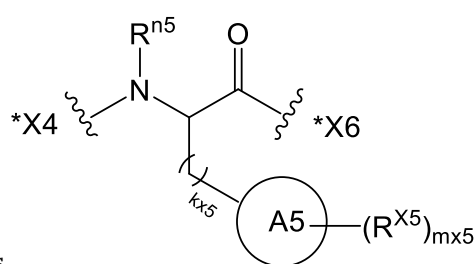
X1 es cualquier aminoácido;

X2 es cualquier aminoácido;

10

X3 es cualquier aminoácido;

X4 es cualquier aminoácido;



X5 es , en donde:

R^{N5} es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

el anillo A5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

15

cada R^{X5} es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -NR^aC(=NH)NR^cR^d, -

20

$\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X}5}$ -heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X}5}$ -cicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X}5}$ -arilo, o $-\text{L}^{\text{X}5}$ -heteroarilo, en donde el alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}5\text{a}}$; o dos $\text{R}^{\text{X}5}$ se toman juntos para formar $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{N}(\text{R}^{\text{a}})$;

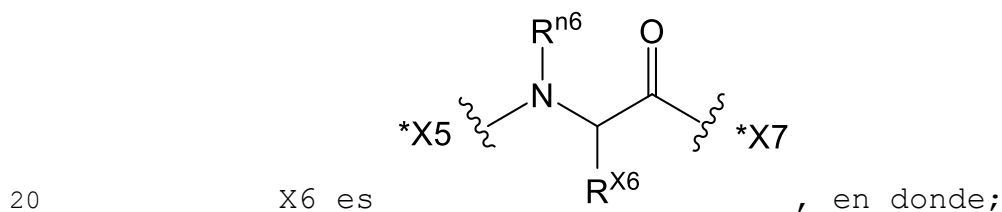
$\text{L}^{\text{X}5}$ es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NR}^{\text{a}}-$, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}5\text{a}}$;

$\text{kx}5$ es 0, 1, 2, o 3;

$\text{mx}5$ es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

$\text{*X}4$ representa el punto de conexión a $\text{X}4$; y

$\text{*X}6$ representa el punto de conexión a $\text{X}6$;

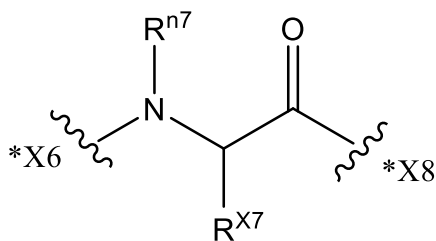


$\text{R}^{\text{n}6}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

$\text{R}^{\text{X}6}$ es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,

heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo, -L^{X6}-heterocicloalquilo, -L^{X6}-
heterocicloalquilo, -L^{X6}-cicloalquilo, -L^{X6}-arilo,
5 o -L^{X6}-heteroarilo, en donde cada uno del alquilo,
heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo
se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}; o
Rⁿ⁶ y R^{x6} se toman junto con los átomos
10 intermedios para formar un heterocicloalquilo de
5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente
con uno o más R^{X6a};
L^{X6} es alquileno C₁₋₆, heteroalquileno C₁₋₆, -O-, -
S- o -NR^a-, en donde el alquileno y heteroalquileno
15 se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a};
*X5 representa el punto de conexión a X5; y
*X7 representa el punto de conexión a X7;

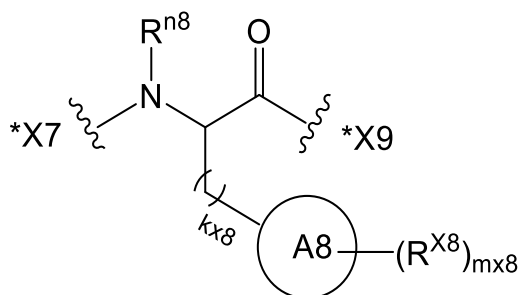


X7 es , en donde:
Rⁿ⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;
20 R^{X7} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,
heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆,
cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde

cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} ;

*X6 representa el punto de conexión a X6; y

5 *X8 representa el punto de conexión a X8;



X8 es , en donde;

R^{N8} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

el anillo A8 es un arilo o heteroarilo;

cada R^{X8} es independientemente alquilo C_{1-6} ,
 10 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -NR^cR^d,
 -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂R^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -
 N=S(=O)R^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -
 15 NR^aC(=NH)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a,
 -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -
 NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -
 P(=O)(OR^c)(OR^d), -P(=O)R^cR^d, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X8}-
 20 heterocicloalquilo, -L^{X8}-cicloalquilo, -L^{X8}-arilo,
 o -L^{X8}-heteroarilo, en donde cada uno del alquilo,
 heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X8a} ; o dos R^{X8} se toman juntos para formar $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$;

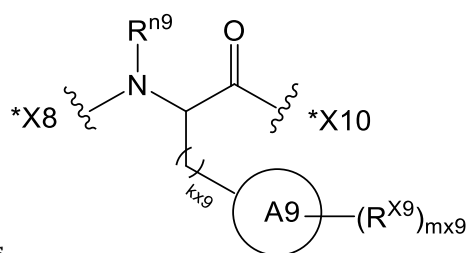
5 L^{X8} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X8a} ;

$kx8$ es 0, 1, 2, o 3;

$mx8$ es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

10 $*X7$ representa el punto de conexión a $X7$; y

$*X9$ representa el punto de conexión a $X9$;



R^{n9} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

el anillo $A9$ es un arilo o heteroarilo;

15 cada R^{X9} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, o $-NR^cR^d$, en donde cada uno de los

20 alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X9a} ; o dos R^{X9} se toman juntos para formar $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$;

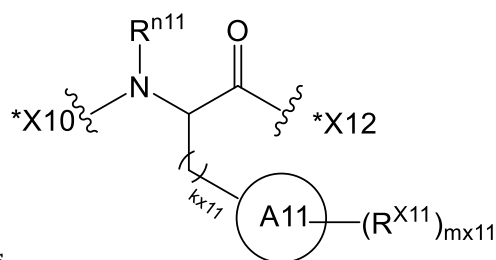
kx9 es 0, 1, 2, o 3;

mx9 es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

*X8 representa el punto de conexión a X8; y

*X10 representa el punto de conexión a X10;

5 X10 es glicina o un aminoácido D (p. ej., da, ds, de, o dp);



X11 es , en donde:

Rⁿ¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

el anillo A11 es un arilo o heteroarilo;

10 cada R^{X11} es independientemente alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -
CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -
S(=O)₂R^a, -S(=O)₂R^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -
15 N=S(=O)R^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, amidinilo, -
NR^aC(=NH)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^cR^d, -C(=O)R^a, -
C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -
NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -
C(=O)NR^cR^d, -P(=O)(OR^c)(OR^d), -P(=O)R^cR^d, arilo,
20 heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -
L^{X11}-heterocicloalquilo, -L^{X11}-cicloalquilo, -L^{X11}-
arilo, o -L^{X11}-heteroarilo, en donde cada uno del

alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a} ; o dos R^{X11} se toman juntos para formar $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$;

L^{X11} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a} ;

$kx11$ es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

$mx11$ es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

$*X10$ representa el punto de conexión a $X10$; y, $*X12$ representa el punto de conexión a $X12$;

$X12$ es cisteína N-alquilada;

cada uno de R^{X5a} , R^{X6a} , R^{X7a} , R^{X8a} , R^{X9a} , y R^{X11a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o

$=N(R^a)$, en donde cada uno del alquilo,
 heteroalquilo, alquenilo, y alquinilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e .
 cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo
 5 C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 ,
 aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 ,
 alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,
 alquil(cicloalquilo) C_1-C_6 ,
 10 alquil(heterocicloalquilo) C_1-C_6 , alquil(arilo)
 C_1-C_6 , o alquil(heteroarilo) C_1-C_6 , en donde cada
 uno del alquilo, alquenilo, alquinilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y
 heteroarilo se sustituye opcional e
 15 independientemente con uno o más R^e ;
 cada R^e es independientemente halógeno, $-CN$, $-OH$,
 $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-SF_5$, $-S(=O)$ alquilo C_1-C_6 , $-$
 $S(=O)_2$ alquilo C_1-C_6 , $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$ -halógeno,
 $-S(=O)_2N$ Halquilo C_1-C_6 , $-S(=O)_2N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-$
 20 NH_2 , $-N$ Halquilo C_1-C_6 , $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-$
 $NHC(=NH)NH_2$, $-NHC(=O)$ Oalquilo C_1-C_6 , $-$
 $C(=O)$ alquilo C_1-C_6 , $-C(=O)OH$, alquilo C_1-C_6 -
 $C(=O)OH$, $-C(=O)$ Oalquilo C_1-C_6 , $-C(=O)NH_2$, $-$
 $C(=O)N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-C(=O)N$ Halquilo C_1-C_6 ,
 25 haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 ,

aminoalquilo C₁-C₆, o heteroalquilo C₁-C₆; o dos R^e se toman juntos para formar =O; y cada R^c y R^d son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquil(cicloalquilo) C₁-C₆, alquil(heterocicloalquilo) C₁-C₆, alquil(arilo) C₁-C₆, o alquil(heteroarilo) C₁-C₆, en donde cada uno del alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo se sustituye opcional e independientemente con uno o más R^e; o R^c y R^d se toman junto con el átomo al que se unen para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^e.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X₁ es un aminoácido N-alquilado, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X₁ es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades X₁ es un aminoácido N-metilado que comprende una cadena lateral polar (p. ej., MeK, MeQ, o una variante de esta).

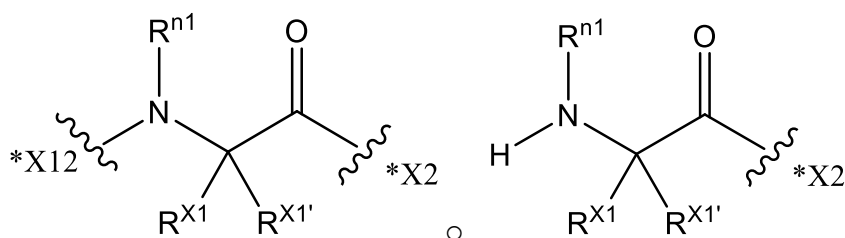
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X1 es I, R, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzaa, V, Eva, Q, E, MeI, Ahp, F4COO, KCOpip4COO, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeV, MeHseMe, Aib, MeT, alI, Tme, MeKCOpipzaa, MeQ, Hpr, MeTMe, MeDapCOpipzaa, MeK, MeK(de), MeK(H), MeK(df), o MeK(datb). En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X1 es I, R, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzaa, V, Eva, Q, E, MeI, Ahp, F4COO, KCOpip4COO, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeV, MeHseMe, Aib, MeT, alI, Tme, MeKCOpipzaa, MeQ, Hpr, MeTMe, MeDapCOpipzaa, MeK, MeK(de), MeK(H), MeK(df), o MeK(datb), cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X1 es I opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es R opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es Cit opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es F4G opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es 4Py opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es 3Py opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es KCOpipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es V opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es Eva opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es Q opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es E opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeI opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,

X1 es Ahp opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X1 es F4COO opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X1 es KCOpip4COO opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X1 es MeQdMe opcionalmente sustituido.
5 En algunas modalidades, X1 es MeA opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X1 es MeSME opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeG opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeV opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeHseMe
10 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es Aib
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeT
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es alI
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es Tme
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es
15 MeKCOpipzaa opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X1 es MeQ opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X1 es Hpr opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X1 es MeTMe opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X1 es MeDapCOpipzaa opcionalmente
20 sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeK opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X1 es MeK(de)
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X1 es
MeK(H) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X1 es MeK(df) opcionalmente sustituido. En algunas
25 modalidades, X1 es MeK(datb) opcionalmente sustituido. En

algunas modalidades, X1 es MeQ o un derivado de este. En algunas modalidades, X1 es MeK o un derivado de este.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X1 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X1 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X1 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X1 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X1 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X1 no comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X1 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X1 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X1 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X1 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X1 es un peptoide.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X1 tiene una estructura de



en donde:

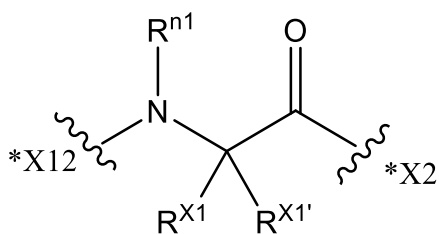
$\text{R}^{\text{n}1}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{X1} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,
heteroalquilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
6, arilo, heteroalquilo, cicloalquilo,
5 heterocicloalquilo, $-L^{X1}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X1}$ -cicloalquilo, $-L^{X1}$ -arilo, o L^{X1} -heteroarilo,
en donde cada uno de los alquilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye
10 opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;
 $R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo
se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ; o
 R^{n1} y $R^{X1'}$ se toman junto con los átomos
intermedios para formar un heterocicloalquilo de
15 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente
con uno o más R^{X1a} ;
 L^{X1} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquileno y heteroalquileno
se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;
20 cada R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo
 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,
alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$,
 $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-$
25 $S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-$
 $NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$

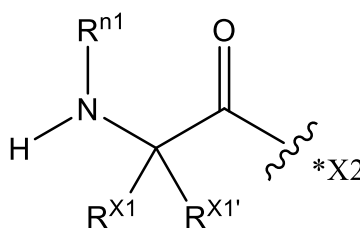
$\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{N}(\text{R}^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

*X12 representa el punto de conexión a X12 ;
 *X2 representa el punto de conexión a X2 ; y
 otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades, X1 tiene una estructura

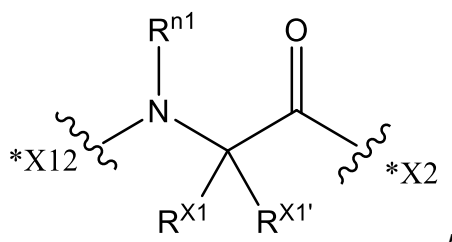


de . En algunas modalidades, X1



tiene una estructura de .

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X1 tiene una estructura de



en donde:

R^{n1} es hidrógeno o metilo;

5 R^{X1} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X1}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X1}$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-L^{X1}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{X1}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde
10 cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;

$R^{X1'}$ es hidrógeno o metilo; o

R^{n1} y $R^{X1'}$ se toman junto con los átomos
15 intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;

L^{X1} es alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} , en donde el alquileno y el heteroalquileno se
20 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ;

cada R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,

alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$,
 $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-$
 $S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-$
 $NR^aS(=O)_2R^a$, amidino, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$
 5 $NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-$
 $OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-$
 $NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-$
 $P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o
 10 $=N(R^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
 heteroalquilo, alqueno, y alquino se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

*X12 representa el punto de conexión a X12;
 15 *X2 representa el punto de conexión a X2; y
 otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen
 los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades, R^{n1} es hidrógeno. En
 otras modalidades, R^{n1} es alquilo C_{1-3} . En otras
 20 modalidades, R^{n1} es metilo.

En algunas modalidades, R^{X1} es hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-}
 6 , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{X1}-$
 25 heterocicloalquilo, $-L^{X1}-$ cicloalquilo, $-L^{X1}-$ arilo, o $-L^{X1}-$
 heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueno,

alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} .

En algunas modalidades, R^{X1} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X1}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X1}-cicloalquilo C₄₋₆, -L^{X4}-arilo C₆₋₁₀, o --L^{X4}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} . En algunas modalidades, R^{X1} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X1}-piperidinilo, -L^{X1}-piperazinilo, -L^{X1}-fenilo, o -L^{X1}-piridinilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo, y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} .

En algunas modalidades, R^{X1} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{X1} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X1} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R^{X1a} . En otras modalidades, R^{X1} es heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X1} es heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R^{X1a} . En algunas modalidades, R^{X1} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} . En algunas modalidades, R^{X1} es alqueno C₂₋₆ o alquinilo

C₂₋₆, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, R^{X1} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, RX1 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, RX1 es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más RX1a. En algunas modalidades, R^{X1} es -L^{X1}-heterocicloalquilo, -L^{X1}-cicloalquilo, -L^{X1}-arilo, o -L^{X1}-heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, R^{X1} es -L^{X1}-heterocicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, R^{X1} es -L^{X1}-cicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, R^{X1} es -L^{X1}-arilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En algunas modalidades, R^{X1} es -L^{X1}-heteroarilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}.

En algunas modalidades, R^{X1} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{X1} es alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}. En otras modalidades, R^{X1'} es alquilo C₁₋₆. En otras modalidades, R^{X1'} es metilo.

En algunas modalidades, R^{n1} y $R^{x1'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x1a} .

5 En algunas modalidades, L^{x1} es alquileo C_{1-6} , en donde el alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x1a} . En otras modalidades, L^{x1} es alquileo C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{x1} es heteroalquileo C_{1-6} , en donde el heteroalquileo se sustituye opcionalmente con uno o
10 más R^{x1a} . En algunas modalidades, L^{x1} es heteroalquileo C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{x1} es -O-. En algunas modalidades, L^{x1} es -S-. En algunas modalidades, L^{x1} es - NR^a -. En algunas modalidades, L^{x1} es -NH-.

En algunas modalidades, cada R^{x1a} es
15 independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, - NR^cR^d , -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, - $NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -
20 OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e.

En algunas modalidades, cada R^{x1a} es
independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 ,
25 hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d,

$-\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{\text{a}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, o $=\text{O}$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{e} .

5 En algunas modalidades, cada R^{x1a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , OH, -CN, -
 NO_2 , NH_2 , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, u oxo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
 10 (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_2 está ausente o es un aminoácido L. En algunas modalidades, X_2 está ausente. En algunas modalidades, X_2 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X_2 es un aminoácido N-metilado.

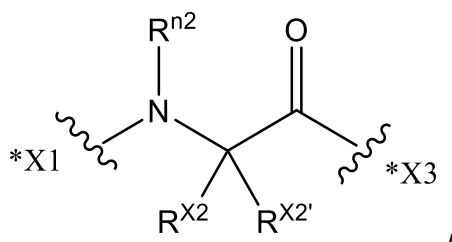
15 En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_2 es I, K, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzetOH, V, KCOpipzaa, Eva, Q, E, MeI, Ahp, F4COO, KCOpip4COO, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeI, MeV, MeHseMe, MeKAc, alI, TMe MeKCOpipzaa, MeQ,
 20 Hpr, MeTMe, o MeDapCOpipzaaa. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_2 es I, K, Cit, F4G, 4Py, 3Py, KCOpipzetOH, V, KCOpipzaa, Eva, Q, E, MeI, Ahp, F4COO, KCOpip4COO, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, MeI, MeV, MeHseMe,
 25 MeKAc, alI, TMe MeKCOpipzaa, MeQ, Hpr, MeTMe, o MeDapCOpipzaaa, cada uno de los cuales se sustituye

opcionalmente. En algunas modalidades, X2 es I opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X2 es K opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X2 es Cit opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X2 es F4G opcionalmente
5 sustituido. En algunas modalidades, X2 es 4Py opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X2 es 3Py opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X2 es KCOpipzetOH
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es V
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es
10 KCOpipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X2 es Eva opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X2 es Q opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2
es E opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es
Mel opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es
15 Ahp opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es
F4COO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2
es KCOpip4COO opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X2 es MeQdMe opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X2 es MeA opcionalmente sustituido. En
20 algunas modalidades, X2 es MeSME opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X2 es MeG opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X2 es Mel opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X2 es MeV opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X2 es MeHseMe opcionalmente
25 sustituido. En algunas modalidades, X2 es MeKAc opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X2 es alI opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, X2 es Tme opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es MeKCOpipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es MeQ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es Hpr
5 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 es MeTMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X2 se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X2 es MeDapCOpipzaaa opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula
10 (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X2 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X2 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X2 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X2 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X2 es un
15 aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X2 no comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X2 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X2 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X2 comprende un grupo heteroarilo de 5-
20 6 miembros. En algunas modalidades, X2 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X2 es un peptoide.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X2 tiene una estructura de



en donde,

R^{n2} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo

5 se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

R^{X2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,

heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} ,

arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

10 heterocicloalquilo, $-L^{X2}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X2}$ -

cicloalquilo, $-L^{X2}$ -arilo, o $-L^{X2}$ -heteroarilo, en

donde cada uno del alquilo, heteroalquilo,

alqueno, alquino, arilo, heteroarilo,

cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye

15 opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

$R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo

se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ; o

R^{n2} y $R^{X2'}$ se toman junto con los átomos

intermedios para formar un heterocicloalquilo de

20 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente

con uno o más R^{X2a} ;

L^{X2} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ; cada R^{X2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alqueno, y alquino se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

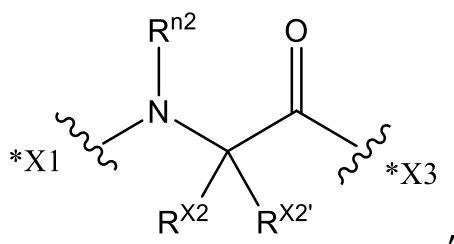
*X1 representa el punto de conexión a X1;

*X3 representa el punto de conexión a X3; y

otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades de un péptido de la

Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X2 tiene una estructura de



en donde:

- 5 R^{n2} es hidrógeno o metilo;
- R^{X2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X2}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X2}$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-L^{X2}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{X2}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;
- 10 $R^{X2'}$ es hidrógeno o metilo; o
- 15 R^{n2} y $R^{X2'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;
- L^{X2} es alquileno C_{1-6} o heteroalquileno C_{1-6} , en donde el alquileno y el heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;
- 20 cada R^{X2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,

aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 ,
 alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$,
 $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-$
 $S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-$
 5 $NR^aS(=O)_2R^a$, amidinil, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$
 $NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-$
 $OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-$
 $NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-$
 $P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo,
 10 cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o
 $=N(R^a)$, en donde cada uno del alquilo,
 heteroalquilo, alqueno, y alquino se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;
 *X1 representa el punto de conexión a X1;
 15 *X3 representa el punto de conexión a X3; y
 otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen
 los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades, R^{n2} es hidrógeno. En
 otras modalidades, R^{n2} es alquilo C_{1-3} . En otras
 20 modalidades, R^{n2} es metilo.

En algunas modalidades, R^{x2} es hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-}
 6 , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{x2}-$
 25 heterocicloalquilo, $-L^{x2}-$ cicloalquilo, $-L^{x2}-$ arilo, o $-L^{x2}-$
 heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueno,

alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} .

En algunas modalidades, R^{X2} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, $-L^{X2}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X2}$ -cicloalquilo C₄₋₆, $-L^{X4}$ -arilo C₆₋₁₀, o $--L^{X4}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} . En algunas modalidades, R^{X2} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, $-L^{X2}$ -piperidinilo, L^{X2} -piperazinilo, $-L^{X2}$ -fenilo, o $-L^{X2}$ -piridinilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo, y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} .

En algunas modalidades, R^{X2} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{X2} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X2} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R^{X2a} . En otras modalidades, R^{X2} es heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X2} es heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R^{X2a} . En algunas modalidades, R^{X2} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} . En algunas modalidades, R^{X2} es alqueno C₂₋₆ o alquinilo

C₂₋₆, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, R^{X2} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, RX2 es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, RX2 es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más RX2a. En algunas modalidades, R^{X2} es -L^{X2}-heterocicloalquilo, -L^{X2}-cicloalquilo, -L^{X2}-arilo, o -L^{X2}-heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, R^{X2} es -L^{X2}-heterocicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, R^{X2} es -L^{X2}-cicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, R^{X2} es -L^{X2}-arilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En algunas modalidades, R^{X2} es -L^{X2}-heteroarilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}.

En algunas modalidades, R^{X2} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{X2} es alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a}. En otras modalidades, R^{X2'} es alquilo C₁₋₆. En otras modalidades, R^{X2'} es metilo.

En algunas modalidades, R^{n2} y $R^{x2'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x2a} .

5 En algunas modalidades, L^{x2} es alquileo C_{1-6} , en donde el alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x2a} . En otras modalidades, L^{x2} es alquileo C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{x2} es heteroalquileo C_{1-6} , en donde el heteroalquileo se sustituye opcionalmente con uno o
10 más R^{x2a} . En algunas modalidades, L^{x2} es heteroalquileo C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{x2} es -O-. En algunas modalidades, L^{x2} es -S-. En algunas modalidades, L^{x2} es - NR^a -. En algunas modalidades, L^{x2} es -NH-.

En algunas modalidades, cada R^{x2a} es
15 independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, - NR^cR^d , -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, - $NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -
20 OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e.

En algunas modalidades, cada R^{x2a} es
independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 ,
25 hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d,

$-\text{NR}^{\text{a}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{NH})(\text{NR}^{\text{a}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$,
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, o $=\text{O}$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{e} .

5 En algunas modalidades, cada $\text{R}^{\text{x}2\text{a}}$ es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , OH , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, NH_2 , $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, u oxo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
 10 (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_3 es un aminoácido L y/o polar. En algunas modalidades, X_3 es un aminoácido que comprende una cadena lateral hidrófila (p. ej., D, K, Q, o una variante de esta) o una variante N-metilada de esta. En algunas modalidades,
 15 X_3 está ausente.

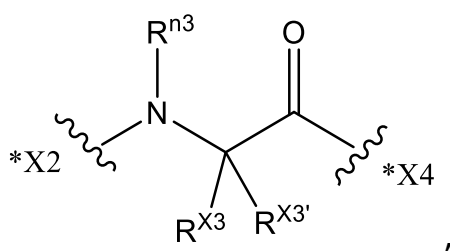
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_3 es D, Har, KCOpipzetOH, Cit, KCOMeglumina, KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl, F4COO, KCOpip4COO, Kac, Hgn,
 20 o DapCOpipzaa. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_3 es D, Har, KCOpipzetOH, Cit, KCOMeglumina, KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl, F4COO, KCOpip4COO, Kac, Hgn, o DapCOpipzaa, cada uno de los cuales se sustituye
 25 opcionalmente. En algunas modalidades, X_3 es D opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X_3 es Har opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, X3 es KCOpipzetOH
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X3 es Cit
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X3 es
KCOmeglumina opcionalmente sustituido. En algunas
5 modalidades, X3 es KCOpipzaa opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X3 es A4paa opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es Q opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es A opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es E opcionalmente sustituido.
10 En algunas modalidades, X3 es MeD opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es S opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es N opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es Hgl opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X3 es F4COO opcionalmente
15 sustituido. En algunas modalidades, X3 es KCOpip4COO
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X3 es Kac
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X3 es Hgn
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X3 es
DapCOpipzaa opcionalmente sustituido.

20 En algunas modalidades de un péptido de la
Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
(III-2), (IV-1), o (IV-2), X3 es cualquier aminoácido. En
algunas modalidades, X3 es un aminoácido D. En algunas
modalidades, X3 es un aminoácido L. En algunas modalidades,
25 X3 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades,
X3 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X3

no comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X3 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X3 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X3 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X3 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X3 es un peptoide. En algunas modalidades, X3 es un aminoácido polar.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X3 tiene una estructura de



en donde:

Rⁿ³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};
R^{X3} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X3}-heterocicloalquilo, -L^{X3}-cicloalquilo, -L^{X3}-arilo, o -L^{X3}-heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo,

alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

$R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ; o

R^{n3} y $R^{X3'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

L^{X3} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,

heteroalquilo, alqueno, y alquino se
sustituye opcionalmente con uno o más R^e;

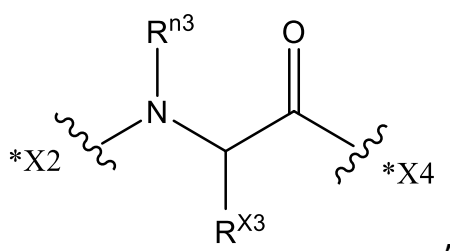
*X2 representa el punto de conexión a X2;

*X4 representa el punto de conexión a X4;

5 otros grupos (tales como R^a, R^c, R^d, y R^e) tienen
los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades de un péptido de la
Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
(III-2), (IV-1), o (IV-2), X3 tiene una estructura de

10



en donde:

Rⁿ³ es hidrógeno o metilo;

15 R^{X3} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,
heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X3}-heterocicloalquilo de 5-6
miembros, -L^{X3}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X3}-arilo C₆₋₁₀, o
--L^{X3}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada
20 uno del alquilo, heteroarilo, heteroarilo, arilo,
heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo
se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a};

L^{X3} es alquileo C_{1-6} o heteroalquileo C_{1-6} , en donde el alquileo y el heteroalquileo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ; cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alqueno, y alquino se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

$*X2$ representa el punto de conexión a $X2$;

$*X4$ representa el punto de conexión a $X4$; y

otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades, R^{n3} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{n3} es alquilo C_{1-3} . En otras modalidades, R^{n3} es metilo.

En algunas modalidades, R^{X3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{X3}-$ heterocicloalquilo, $-L^{X3}-$ cicloalquilo, $-L^{X3}-$ arilo, o $-L^{X3}-$ heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X3}-$ heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X3}-$ cicloalquilo C_{3-6} , $--L^{X4}-$ arilo C_{6-10} , o $-L^{X4}-$ heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} .

En algunas modalidades, R^{X3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X3}-$ heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X3}-$ cicloalquilo C_{4-6} , $-L^{X4}-$ arilo C_{6-10} , o $--L^{X4}-$ heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X3}-$ piperidinilo, $L^{X3}-$ piperazinilo, $-L^{X3}-$ fenilo, o $-L^{X3}-$ piridinilo, en donde cada uno del alquilo,

heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo, y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} .

En algunas modalidades, R^{X3} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{X3} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

5 En algunas modalidades, R^{X3} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{X3a} . En otras modalidades, R^{X3} es heteroalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X3} es heteroalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es alqueno C_{2-6} o alquino C_{2-6} , en donde cada uno de los cuales se sustituye
10 opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} .
15 En algunas modalidades, R^{X3} es cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es $-L^{X3}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X3}$ -cicloalquilo, $-L^{X3}$ -arilo, o $-L^{X3}$ -heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más

R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es $-L^{X3}$ -heterocicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es $-L^{X3}$ -cicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, 5 R^{X3} es $-L^{X3}$ -arilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, R^{X3} es $-L^{X3}$ -heteroarilo, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} .

En algunas modalidades, R^{X3} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{X3} es alquilo C_{1-6} , en donde el 10 alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En otras modalidades, $R^{X3'}$ es alquilo C_{1-6} . En otras modalidades, $R^{X3'}$ es metilo.

En algunas modalidades, R^{n3} y $R^{X3'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un 15 heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} .

En algunas modalidades, L^{X3} es alquilenos C_{1-6} , en donde el alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En otras modalidades, L^{X3} es alquilenos C_{1-6} . En 20 algunas modalidades, L^{X3} es heteroalquilenos C_{1-6} , en donde el heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} . En algunas modalidades, L^{X3} es heteroalquilenos C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{X3} es $-O-$. En algunas modalidades, L^{X3} es $-S-$. En algunas modalidades, L^{X3} es $-$ 25 NR^a- . En algunas modalidades, L^{X3} es $-NH-$.

En algunas modalidades, cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

En algunas modalidades, cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

En algunas modalidades, cada R^{X3a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , OH , $-CN$, $-NO_2$, NH_2 , $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, u oxo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_4 es un aminoácido L y/o polar. En algunas modalidades, X_4 es un aminoácido N-metilado, un aminoácido

polar (p. ej., D, K, Q, S, o una variante de este), o peptoide (p. ej., EtG, MeeG, CmG, CmpG CrmG, CeG, o CrpG).

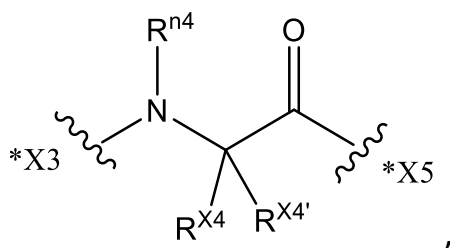
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X4 es D, Har, KCOpipzetOH, KCOMeglumina, KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl, F4COO, KCOpip4COO, dd, MeQ, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, EtG, MeeG, CmG, CmpG, CrmG, CeG, CrpG, MeK, MeKAc, MeHgl, Hgn, MeDapCOpipzaa, MeKCOpipzaa, Medd, Cit, MeCit, MeN, MeS, MeE, o Mae4paa. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X4 es D, Har, KCOpipzetOH, KCOMeglumina, KCOpipzaa, A4paa, Q, A, E, MeD, S, N, Hgl, F4COO, KCOpip4COO, dd, MeQ, MeQdMe, MeA, MeSMe, MeG, EtG, MeeG, CmG, CmpG, CrmG, CeG, CrpG, MeK, MeKAc, MeHgl, Hgn, MeDapCOpipzaa, MeKCOpipzaa, Medd, Cit, MeCit, MeN, MeS, MeE, o Mae4paa, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X4 es D opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es Har opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es KCOpipzetOH opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es KCOMeglumina opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es KCOpipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es A4paa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es Q opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es A opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es E

opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeD
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es S
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es N
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es Hg1
5 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es
F4COO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4
es KCOpip4COO opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X4 es dd opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X4 es MeQ opcionalmente sustituido. En algunas
10 modalidades, X4 es MeQdMe opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X4 es MeA opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X4 es MeSME opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeG opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X4 es EtG opcionalmente
15 sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeeG
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es CmG
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es
CmpG opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4
es CrmG opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
20 X4 es CeG opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X4 es CrpG opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X4 es MeK opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X4 es MeKAc opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X4 es MeHg1 opcionalmente sustituido.
25 En algunas modalidades, X4 es Hgn opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X4 es MeDapCOpipzaa opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeKCOpiipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es Medd opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es Cit opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeCit opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeN opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeS opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es MeE opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X4 es Mae4paa opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X4 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X4 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X4 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X4 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X4 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X4 no comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X4 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X4 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X4 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X4 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X4 es un peptoide. En algunas modalidades, X4 es un aminoácido polar.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X4 tiene una estructura de



en donde:

- 5 R^{n4} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;
- R^{X4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} ,
 10 arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{X4}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X4}$ -cicloalquilo, $-L^{X4}$ -arilo, o $-L^{X4}$ -heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo,
 15 cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;
- $R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ; o
- R^{n4} y $R^{X4'}$ se toman junto con los átomos
 20 intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;

L^{X4} es alquilenos C_{1-6} o heteroalquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$, o $-NR^a-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se substituyen opcionalmente con uno o más R^{X4a} ;

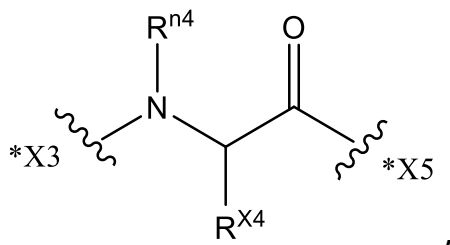
5 cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidino, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alqueno, y alquino se substituye opcionalmente con uno o más R^e ;

* $X3$ representa el punto de conexión a $X3$;

* $X5$ representa el punto de conexión a $X5$; y

otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades de un péptido de la
 Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
 (III-2), (IV-1), o (IV-2), X4 tiene una estructura de



5

en donde:

Rⁿ⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo
 se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

10 R^{X4} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,
 heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X4}-heterocicloalquilo de 5-
 6 miembros, -L^{X4}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X4}-arilo C₆₋₁₀,
 o -L^{X4}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde

15 cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo
 se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

L^{X4} es alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en
 donde el alquileno y el heteroalquileno se

20 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo
 C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
 aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,

alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$,
 $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-$
 $S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-$
 $NR^aS(=O)_2R^a$, amidino, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$
 5 $NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-$
 $OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-$
 $NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-$
 $P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o
 10 $=N(R^a)$, en donde cada uno del arilo, heteroarilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
 heteroalquilo, alqueno, y alquino se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

*X3 representa el punto de conexión a X3;
 15 *X5 representa el punto de conexión a X5; y
 otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen
 los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades, R^{n4} es hidrógeno. En
 otras modalidades, R^{n4} es alquilo C_{1-3} . En otras
 20 modalidades, R^{n4} es metilo.

En algunas modalidades, R^{x4} es hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,
 heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{x4}-$
 25 heterocicloalquilo, $-L^{x4}-$ cicloalquilo, $-L^{x4}-$ arilo, o $-L^{x4}-$
 heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, alqueno,

alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas modalidades, R^{X4} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,
5 heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X4}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X4}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $--L^{X4}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{X4}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} .

10 En algunas modalidades, R^{X4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X4}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X4}$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-L^{X4}$ -arilo C_{6-10} , o $--L^{X4}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo,
15 heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas modalidades, R^{X4} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X4}$ -piperidinilo, L^{X4} -piperazinilo, $-L^{X4}$ -fenilo, o $-L^{X4}$ -piridinilo, en donde cada uno del alquilo,
20 heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo, y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} .

En algunas modalidades, R^{X4} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{X4} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X4} es alquilo C_{1-6} opcionalmente
25 sustituido con uno o más R^{X4a} . En otras modalidades, R^{X4} es heteroalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, R^{X4} es heteroalquilo C_{1-6} opcionalmente
 sustituido con uno o más R^{X4a} . En algunas modalidades, R^{X4}
 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , o heteroalquilo C_{1-6} , en donde cada uno
 5 de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} .
 En algunas modalidades, R^{X4} es alqueno C_{2-6} o alquino
 C_{2-6} , en donde cada uno de los cuales se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas modalidades,
 R^{X4} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o
 10 heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas
 modalidades, R^{X4} es arilo o heteroarilo, en donde cada uno
 de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} .
 En algunas modalidades, R^{X4} es cicloalquilo o
 15 heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas
 modalidades, R^{X4} es $-L^{X4}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X4}$ -
 cicloalquilo, $-L^{X4}$ -arilo, o $-L^{X4}$ -heteroarilo, en donde cada
 uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más
 20 R^{X4a} . En algunas modalidades, R^{X4} es $-L^{X4}$ -heterocicloalquilo,
 que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas
 modalidades, R^{X4} es $-L^{X4}$ -cicloalquilo, que se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En algunas modalidades,
 R^{X4} es $-L^{X4}$ -arilo, que se sustituye opcionalmente con uno o
 25 más R^{X4a} . En algunas modalidades, R^{X4} es $-L^{X4}$ -heteroarilo,
 que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} .

En algunas modalidades, R^{X4} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{X4} es alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En otras modalidades, $R^{X4'}$ es alquilo C_{1-6} . En otras 5 modalidades, $R^{X4'}$ es metilo.

En algunas modalidades, R^{n4} y $R^{X4'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} .

10 En algunas modalidades, L^{X4} es alquileo C_{1-6} , en donde el alquileo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a} . En otras modalidades, L^{X4} es alquileo C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{X4} es heteroalquileo C_{1-6} , en donde el heteroalquileo se sustituye opcionalmente con uno o 15 más R^{X4a} . En algunas modalidades, L^{X4} es heteroalquileo C_{1-6} . En algunas modalidades, L^{X4} es -O-. En algunas modalidades, L^{X4} es -S-. En algunas modalidades, L^{X4} es - NR^a -. En algunas modalidades, L^{X4} es -NH-.

En algunas modalidades, cada R^{X4a} es 20 independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-C_6} , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, - 25 OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -

$C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

En algunas modalidades, cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 ,
5 hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 ,
 $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$,
 $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$,
 $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$,
 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno del alquilo
10 y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

En algunas modalidades, cada R^{X4a} es independientemente alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , OH , $-CN$, $-NO_2$, NH_2 , $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, u oxo. En
15 algunas modalidades, cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , $-OR^a$, $-CN$, $-NO_2$, NH_2 , $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, u oxo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
20 (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_5 tiene una cadena lateral aromática, tal como F , Y , o una variante de esta. En algunas modalidades, X_5 es F , o una variante de este que comprende un fenilo, piridinilo, o naftalilo, en donde el fenilo, piridinilo,
25 o naftalilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de

halógeno, -alquilo C₁₋₃, -OH, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -
 C(=O)NH₂, -NHC(=O)CH₃, -alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -alquileno
 C₁₋₃-C(=O)NH₂, -O-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquileno C₁₋₃-
 C(=O)NH₂, -alquileno C₁₋₃-C(=O)-heterocicloalquileno de 5 a
 5 6 miembros-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquileno C₁₋₃-C(=O)-
 heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros-alquileno C₁₋₃-
 C(=O)OH, -alquileno C₁₋₃-NHC(=O)- heterocicloalquileno de
 5 a 6 miembros-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquileno C₁₋₃-
 NHC(=O)- heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros-alquileno
 10 C₁₋₃-C(=O)OH, y -NH-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH. En algunas
 modalidades, X5 es Y, o una variante de este que comprende
 un hidroxifenilo, en donde el átomo de hidrógeno en
 hidroxifenilo de Y o de la variante se sustituye
 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de
 15 -alquilo C₁₋₃, y -alquileno C₁₋₃-C(=O)OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
 (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o
 (IV-2), X5 es Y, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH₂, 3Py5COO, F3COO,
 3Py6NHAc, F, F4C, F4OMe, F4COO, NaI₂, F3aao, F4aa, F4aao,
 20 3Py6Nhaa, 5Pdo, F3CON, F4F, F4Oet, F4Me, F4CON,
 F4CONPeg4Me, F3OMe, F3CON, YaeCOpipzaa, F4aaopipzaa, 4Pdo,
 3Py6CON, Atp, Cha4cH, Cha4tH, Cha4cOMe, Almor, o
 F4amCOpipzaa. En algunas modalidades de la Fórmula (I),
 (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-
 25 1), o (IV-2), X5 es Y, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH₂, 3Py5COO,
 F3COO, 3Py6NHAc, F, F4C, F4OMe, F4COO, NaI₂, F3aao, F4aa,

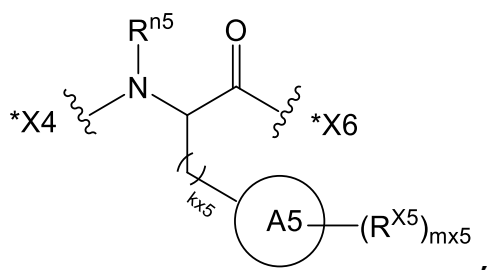
F4aao, 3Py6Nhaa, 5Pdo, F3CON, F4F, F4Oet, F4Me, F4CON, F4CONPeg4Me, F3OMe, F3CON, YaeCOpipzaa, F4aaopipzaa, 4Pdo, 3Py6CON, Atp, Cha4cH, Cha4tH, Cha4cOMe, Almor, o F4amCOpipzaa, cada uno de los cuales se sustituye
5 opcionalmente. En algunas modalidades, X5 es Y opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F3G opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es 3Py6COO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es 4Py2NH2 opcionalmente sustituido. En
10 algunas modalidades, X5 es 3Py5COO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F3COO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es 3Py6NHAc opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
15 X5 es F4C opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4OMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4COO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es Nal2 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F3aao
20 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4aa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4aao opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es 3Py6Nhaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es 5Pdo opcionalmente sustituido. En
25 algunas modalidades, X5 es F3CON opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4F opcionalmente

sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4Oet
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es
F4Me opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5
es F4CON opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
5 X5 es F4CONPeg4Me opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X5 es F3OMe opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X5 es F3CON opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X5 es YaeCOpipzaa opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X5 es F4aaopipzaa
10 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es
4Pdo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5
es 3Py6CON opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X5 es Atp opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X5 es Cha4cH opcionalmente
15 sustituido. En algunas modalidades, X5 es Cha4tH
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X5 es
Cha4cOMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X5 es Almor opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X5 es F4amCOpipzaa opcionalmente sustituido.

20 En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula
(I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2),
(IV-1), o (IV-2), X5 es cualquier aminoácido. En algunas
modalidades, X5 es un aminoácido D. En algunas modalidades,
X5 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X5 es un
25 aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X5 es un
aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X5 no

comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X5 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X5 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X5 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X5 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X5 es un peptoide.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X5 tiene una estructura de



en donde:

R^{N5} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

el anillo A5 es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo;

cada R^{X5} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-$

$\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$,
 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$,
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X5}}$ -heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{X5}}$ -cicloalquilo,
 $-\text{L}^{\text{X5}}$ -arilo, o $-\text{L}^{\text{X5}}$ -heteroarilo, en donde el alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo
 se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{X5a} ; o dos R^{X5} se toman juntos para formar $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{N}(\text{R}^{\text{a}})$;
 L^{X5} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NR}^{\text{a}}-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X5a} ;
 k_{X5} es 0, 1, 2, o 3;
 m_{X5} es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 *X4 representa el punto de conexión a X4 ;
 *X6 representa el punto de conexión a X6 ; y
 otros grupos (tales como R^{a} , R^{c} , R^{d} , y R^{e}) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).
 En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), en donde:
 R^{n5} es hidrógeno o metilo;

el anillo A5 es un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-
 10 miembros, cicloalquilo C₆₋₁₀, o
 heterocicloalquilo de 5-10 miembros;
 cada R^{X5} es independientemente alquilo C₁₋₆,
 5 haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
 aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo
 C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -
 SR^a, -SF₅, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
 S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)NR^cR^d, -
 10 NR^aS(=O)₂R^a, aminidilo, -NR^aC(=NH)NR^cR^d, -
 NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -
 OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a,
 -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -P(=O)(OR^c)(OR^d), -
 P(=O)R^cR^d, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10
 15 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de
 5-6 miembros, -L^{X5}-heterocicloalquilo de 5-6
 miembros, -L^{X5}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X5}-arilo C₆₋₁₀,
 o -L^{X5}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el
 alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
 20 cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituyen
 opcionalmente con uno o más R^{X5a}; o
 dos R^{X5} se toman juntos para formar =O; y
 L^{X5} es alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en
 donde el alquileno y heteroalquileno se
 25 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X5a}.

En algunas modalidades de un péptido de la
Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
(III-2), (IV-1), o (IV-2), en donde:

5 el anillo A5 es un fenilo, naftilo, piridinilo,
ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo,
morfolinilo o tetrahidropiraniilo;

cada R^{X5} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆,
6, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -
10 OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d,
-NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -
C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -
OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -
NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -L^{X5}-piperidinilo, o L^{X5}-
15 piperazinilo, en donde cada uno de los alquilo,
heteroalquilo, piperidinilo y piperazinilo se
sustituyen opcionalmente con uno o más R^{X5a}; o
dos R^{X5} se toman juntos para formar =O;

kx5 es 1 o 2; y
20 mx5 es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, Rⁿ⁵ es hidrógeno. En
otras modalidades, Rⁿ⁵ es alquilo C₁₋₃. En otras
modalidades, Rⁿ⁵ es metilo.

En algunas modalidades, el anillo A5 es un arilo
25 C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, o
heterocicloalquilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades,

el anillo A5 es un arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros,
 cicloalquilo C₆₋₁₀, o heterocicloalquilo de 5-10 miembros. En
 algunas modalidades, el anillo A5 es fenilo, naftilo,
 piridinilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo,
 5 morfolinilo, o tetrahidropiraniilo. En algunas modalidades,
 el anillo A5 es arilo C₆₋₁₀. En algunas modalidades, el anillo
 A5 es fenilo. En algunas modalidades, el anillo A5 es naftilo.
 En algunas modalidades, el anillo A5 es heteroarilo de 5-10
 miembros. En algunas modalidades, el anillo A5 es heteroarilo
 10 de 6-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, el
 anillo A5 es piridina. En algunas modalidades, el anillo A5
 es piridina. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 cicloalquilo C₃₋₁₀. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 15 cicloalquilo C₅₋₁₀. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 cicloalquilo C₅₋₆. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 cicloalquilo C₃₋₆. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 ciclohexano. En algunas modalidades, el anillo A5 es
 heterocicloalquilo de 3-10 miembros. En algunas modalidades,
 20 el anillo A5 es heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En
 algunas modalidades, el anillo A5 es tetrahidropirano. En
 algunas modalidades, el anillo A5 es morfolino.

En algunas modalidades, cada R^{X5} es
 independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 25 hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,
 alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -

SR^a , $-\text{SF}_5$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^a)\text{R}^a$, $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, aminidilo, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^c\text{R}^d$, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-\text{Lx5-heterocicloalquilo}^{\text{X}5}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-\text{Lx5-cicloalquilo}^{\text{X}5}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-\text{Lx5-arilo}^{\text{X}5}$ -arilo C_{6-10} , o $-\text{Lx5-heteroarilo}^{\text{X}5}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}5a}$. En algunas modalidades, cada $\text{R}^{\text{X}5}$ es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-\text{L}^{\text{X}5}\text{heterocicloalquilo}$ de 5-6 miembros, $-\text{L}^{\text{X}5}\text{cicloalquilo}$ C_{3-6} , $-\text{L}^{\text{X}5}\text{arilo}$ C_{6-10} , o $-\text{L}^{\text{X}5}\text{-heteroarilo}$ de 5-10 miembros, en donde el alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}5a}$. En algunas modalidades, cada $\text{R}^{\text{X}5}$ es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-L^{X5}$ -piperidinilo, o L^{X5} -piperazinilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, piperidinilo, y piperazinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{X5a} .

En algunas modalidades, cada R^{X5a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno del alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

En algunas modalidades, dos R^{X5} se toman juntos para formar $=O$.

En algunas modalidades, $kx5$ es 0. En algunas modalidades, $kx5$ es 1. En algunas modalidades, $kx5$ es 2. En algunas modalidades, $kx5$ es 3.

En algunas modalidades, $mx5$ es 0. En algunas modalidades, $mx5$ es 1. En algunas modalidades, $mx5$ es 2. En algunas modalidades, $mx5$ es 3. En algunas modalidades, $mx5$ es 4. En algunas modalidades, $mx5$ es 5.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X6 es un aminoácido alifático (p. ej., V, L, I, A, G, o una variante de este), un aminoácido hidrófilo (p. ej., D, E, o una variante de este), treonina (T), serina (S), O-metil treonina (TMe), o metionina (M).

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X6 es I, V, Eva, Chg, Tbg, A, L, Ahp, F4COO, Gcpr, Gcpe, alI, Tme, Acpr, Cba, Gthp, NleCOO, NleOH, P, Atb, Nva, Nle, N, DapAc, Abu, Nmm, Ndm, Ncit, Cit, Sme, HseMe, HseEt, HseiPr, dMeS, TdMe, Cbg, NvaOme, SiPr, Spr, NleOme, Sbu, Scbm, Scpe, AhpOMe, HseBu, Spent o Hsecpe. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X6 es I, V, Eva, Chg, Tbg, A, L, Ahp, F4COO, Gcpr, Gcpe, alI, Tme, Acpr, Cba, Gthp, NleCOO, NleOH, P, Atb, Nva, Nle, N, DapAc, Abu, Nmm, Ndm, Ncit, Cit, Sme, HseMe, HseEt, HseiPr, dMeS, TdMe, Cbg, NvaOme, SiPr, Spr, NleOme, Sbu, Scbm, Scpe, AhpOMe, HseBu, Spent o Hsecpe, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X6 es I opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es V opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Eva opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Chg opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Tbg opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es A opcionalmente

sustituida. En algunas modalidades, X6 es L opcionalmente
sustituida. En algunas modalidades, X6 es Ahp opcionalmente
sustituido. En algunas modalidades, X6 es F4COO
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Gcpr
5 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Gcpe
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es alI
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Tme
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Acpr
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Cba
10 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Gthp
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es
NleCOO opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6
es NleOH opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X6 se sustituye opcionalmente P. En algunas modalidades, X6
15 es Atb opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6
es Nva opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6
es Nle opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6
es N opcionalmente sustituida. En algunas modalidades, X6
es DapAc opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
20 X6 es Abu opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X6 es Nmm opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X6 es Ndm opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X6 es Ncit opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X6 es Cit opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
25 X6 es Sme opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X6 es HseMe opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, X6 es HSeEt opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es HseiPr opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es dMeS opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es TdMe opcionalmente sustituido.

5 En algunas modalidades, X6 es Cbg opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es NvaOme opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es SiPr opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Spr opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es NleOme

10 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Sbu opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Scbm opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Scpe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es AhpOME opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6

15 es HseBu opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Spent opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X6 es Hsecpe opcionalmente sustituido.

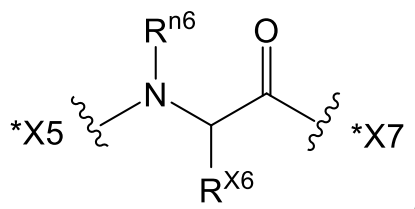
En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2),

20 (IV-1), o (IV-2), X6 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X6 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X6 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X6 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X6 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X6 no

25 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X6 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X6

comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X6 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X6 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X6 es un peptoide.

5 En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X6 tiene una estructura de



10

en donde;

Rⁿ⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R^{X6} es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆,
 15 heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X6}-heterocicloalquilo, -L^{X6}-cicloalquilo, -L^{X6}-arilo, o -L^{X6}-heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo,
 20 alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}; o

R^{n6} y R^{x6} se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x6a} ;

5 L^{x6} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , O, S, o NR^a , en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{x6a} ;

*X5 representa el punto de conexión a X5;

*X7 representa el punto de conexión a X7; y

10 otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), en donde

15 R^{n6} es hidrógeno o metilo;

R^{x6} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros,

20 cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{x6}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{x6}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{x6}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{x6}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde

cada uno del alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y

25

heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} ; y

L^{X6} es alquilenos C_{1-6} o heteroalquilenos C_{1-6} , en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} .

En algunas modalidades, R^{n6} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{n6} es alquilo C_{1-3} . En otras modalidades, R^{n6} es metilo.

En algunas modalidades, R^{X6} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X6}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X6}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X6}$ -fenilo o $-L^{X6}$ -heteroarilo de 6 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} .

En algunas modalidades, R^{X6} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X6}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X6}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $--L^{X4}$ -arilo C_{6-10} , o $-L^{X4}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} .

En algunas modalidades, R^{X6} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X6}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros,

-L^{X6}-cicloalquilo C₄₋₆, --L^{X4}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{X4}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}. En algunas modalidades, R^{X6} es alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X6}-fenilo, o -L^{X6}-piridinilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, fenilo, y piridinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}.

En otras modalidades, R^{X6} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X6} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R^{X6a}. En otras modalidades, R^{X6} es heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{X6} es heteroalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más R^{X6a}. En algunas modalidades, R^{X6} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, o heteroalquilo C₁₋₆, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}. En algunas modalidades, R^{X6} es alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}. En algunas modalidades, R^{X6} es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}. En algunas modalidades, R^{X6} es arilo o heteroarilo, en donde cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a}. En algunas modalidades, R^{X6} es cicloalquilo o

heterocicloalquilo, en donde cada uno de los cuales se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} . En algunas
modalidades, R^{X6} es cicloalquilo C_{3-6} , que se sustituye
opcionalmente con uno o más R^{X6a} . En algunas modalidades,
5 R^{X6} es $-L^{X6}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X6}$ -cicloalquilo, $-L^{X6}$ -
arilo, o $-L^{X6}$ -heteroarilo, en donde cada uno de los cuales
se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} . En algunas
modalidades, R^{X6} es $-L^{X6}$ -heterocicloalquilo, que se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} . En algunas
10 modalidades, R^{X6} es $-L^{X6}$ -cicloalquilo, que se sustituye
opcionalmente con uno o más R^{X6a} . En algunas modalidades,
 R^{X6} es $-L^{X6}$ -arilo, que se sustituye opcionalmente con uno o
más R^{X6a} . En algunas modalidades, R^{X6} es $-L^{X6}$ -heteroarilo,
que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X6a} .

15 En algunas modalidades, R^{n6} y R^{X6} se toman junto
con los átomos intermedios para formar un
heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye
opcionalmente con uno o más R^{X6a} .

En algunas modalidades, cada R^{X6a} es
20 independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} ,
 $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$,
 $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$,
 $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$,
25 $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno del alquilo
y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e .

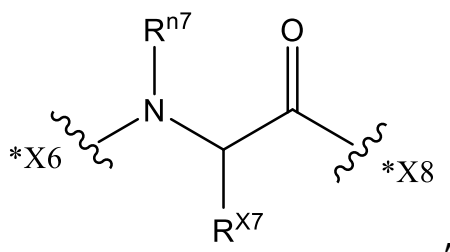
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X7 es un aminoácido que comprende una cadena lateral de alquilo ramificada, una cadena lateral de cicloalquilo C₃₋₅,
5 o una cadena lateral de heterocicloalquilo de 3 a 5 miembros, o una variante N-metilada de este. En algunas modalidades, la cadena lateral de alquilo ramificada comprende 3-5 átomos de carbono. En algunas modalidades, la cadena lateral de alquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo se sustituye
10 opcionalmente con alquilo -O-C₁-C₆.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X7 es I, Eva, alI, Tme, Sme, Gcpr, Gcpe, Gthp, dMeS, TdMe o Cbg. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2),
15 X7 es I, Eva, alI, Tme, Sme, Gcpr, Gcpe, Gthp, dMeS, TdMe o Cbg, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X7 es I opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X7 es Eva opcionalmente sustituido. En
20 algunas modalidades, X7 es alI opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X7 es Tme opcionalmente sustituido. En otras modalidades, X7 es Sme opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X7 es Gcpr opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X7 es Gcpe opcionalmente sustituido. En
25 otras modalidades, X7 es Gthp opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X7 es dMes opcionalmente sustituido. En

algunas modalidades, X7 es TdMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X7 es Cbg opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X7 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X7 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X7 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X7 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X7 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X7 no comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X7 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X7 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X7 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X7 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X7 es un peptoide.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X7 tiene una estructura de



en donde:

$\text{R}^{\text{n}7}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^{X7} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} ;

*X6 representa el punto de conexión a X6; y
*X8 representa el punto de conexión a X8;
10 otros grupos (tales como R^a , R^c , R^d , y R^e) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades, en donde R^{n7} es hidrógeno o metilo; y R^{X7} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} .

20 En algunas modalidades, R^{n7} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{n7} es alquilo C_{1-3} . En otras modalidades, R^{n7} es metilo.

En algunas modalidades, R^{X7} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en

donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} . En algunas modalidades, R^{X7} es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} . En algunas modalidades, R^{X7} es alquilo C_{1-6} , que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} . En algunas modalidades, R^{X7} es alquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{X7} es un alquilo C_{1-6} ramificado. En algunas modalidades, R^{X7} es heteroalquilo C_{1-6} , que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} . En algunas modalidades, R^{X7} es heteroalquilo C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{X7} es cicloalquilo C_{3-6} , que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} . En algunas modalidades, R^{X7} es cicloalquilo C_{3-6} . En algunas modalidades, R^{X7} es heterocicloalquilo de 5-6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} . En algunas modalidades, R^{X7} es heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

En algunas modalidades, cada R^{X7a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$ o $=O$.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X_8 es Y , o una variante de este que comprende un anillo

hidroxifenilo, en donde el anillo hidroxifenilo de Y o de la variante se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionado del halógeno, -alquilo C₁₋₃, -OH, -C(=O)OH, -O-CH₃, -alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, -alquileno C₁₋₃-C(=O)-heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, y -alquileno C₁₋₃-NHC(=O)-heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X8 es F, o una variante de este que comprende un fenilo, piridinilo o indazolilo, en donde el fenilo de F o el fenilo, piridinilo, ilo, o indazolilo de la variante se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, -alquilo C₁₋₃, -OH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)NH₂, -alquileno C₁₋₃-C(NH₂)-COOH, -NH-CO-CH₃, -NH-alquileno C₁₋₃-NH₂, -C(=O)-N(CH₂)₂, -S(=O)₂-CH₃, -alquileno C₁₋₃-NH-C(=O)-heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH, y -O-alquileno C₁₋₃-NH-C(=O)-heterocicloalquileno de 5 a 6 miembros-alquileno C₁₋₃-C(=O)OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X8 es Y, F4OMe, F4COO, F4Oet, F4u, F4Me, F4CONdMe, F4CON, F4ms, F4CONPEG4Me, F34dOMe, F3OMe, F3C, F3CON, F3CONdMe, 3Py6CON, YaeCOpipzaa, 5Inda, F3aao, F3aa, 3Py6Nhae, 3Py6NHAc, 3Py6OMe, F4aaopipzaa o F4amCOpipzaa. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2),

(I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X8 es Y, F4OMe, F4COO, F4Oet, F4u, F4Me, F4CONdMe, F4CON, F4ms, F4CONPEG4Me, F34dOMe, F3OMe, F3C, F3CON, F3CONdMe, 3Py6CON, YaeCOpipzaa, 5Inda, F3aao, F3aa, 3Py6Nhae, 5 3Py6NHAc, 3Py6OMe, F4aaopipzaa o F4amCOpipzaa, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X8 es Y opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4OMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4COO opcionalmente sustituido. 10 En algunas modalidades, X8 es F4Oet opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4u opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4Me opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4CONdMe opcionalmente sustituido. En algunas 15 modalidades, X8 es F4CON opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4ms opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4CONPEG4Me opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F34dOMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F3OMe 20 opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F3C opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F3CON opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F3CONdMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es 3Py6CON opcionalmente 25 sustituido. En algunas modalidades, X8 es YaeCOpipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es

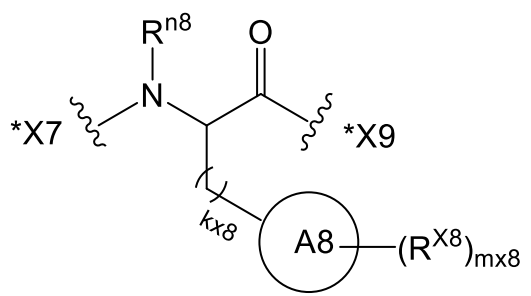
5Inda opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F3aa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F3aa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es 3Py6Nhae opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es 3Py6NHAc opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es 3Py6OMe opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4aaopipzaa opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X8 es F4amCOpipzaa opcionalmente sustituido.

10 En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X8 es A, I, L, o V. En algunas modalidades, X8 es A. En algunas modalidades, X8 es A o un derivado de este. En algunas modalidades, X8 es I o un derivado de este. En algunas modalidades, X8 es L o un derivado de este. En algunas modalidades, X8 es V o un derivado de este.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X8 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X8 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X8 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X8 es un aminoácido alifático. En algunas modalidades, X8 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X8 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X8 no comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X8 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X8

comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X8 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X8 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X8 es un peptoide.

5 En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X8 tiene una estructura de



10

en donde,

R^{n8} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

el anillo A8 es un arilo o heteroarilo;

cada R^{X8} es independientemente halógeno, alquilo

15 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,

aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_2-

6, alquinilo C_{2-6} , -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -SF₅, -

NR^{cR^d}, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂R^{cR^d}, -

S(=O)(=NR^a)R^a, -N=S(=O)R^{cR^d}, -NR^aS(=O)₂R^a,

20 amidinilo, -NR^aC(=NH)NR^{cR^d}, -NR^aS(=O)₂R^{cR^d}, -

C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -

OC(=O)NR^{cR^d}, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -

$\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})(\text{OR}^{\text{d}})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{x8}}$ -heterocicloalquilo, $-\text{L}^{\text{x8}}$ -cicloalquilo, $-\text{L}^{\text{x8}}$ -arilo, o $-\text{L}^{\text{x8}}$ -heteroarilo, en
5 donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x8a} ; o
10 dos R^{x8} se toman juntos para formar $=\text{O}$, $=\text{S}$, o $=\text{N}(\text{R}^{\text{a}})$;
 L^{x8} es alquilenio C_{1-6} , heteroalquilenio C_{1-6} , $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^{\text{a}}-$, en donde el alquilenio y heteroalquilenio se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x8a} ;
 k_{x8} es 0, 1, 2, o 3;
15 m_{x8} es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 *X7 representa el punto de conexión a X7;
 *X9 representa el punto de conexión a X9; y
otros grupos (tales como R^{a} , R^{c} , R^{d} , y R^{e}) tienen los significados definidos en la Fórmula (I).
20 En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), en donde
el anillo A8 es un arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros;
25 cada R^{x8} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo

C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, $-NR^cR^d$,
 $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2R^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-$
 $N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-$
 $NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$,
 $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-$
 $NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-$
 $P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo C_{6-10} , heteroarilo
de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} ,
heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X8}-$
heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X8}-$
cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X8}-$ arilo C_{6-10} o $-L^{X8}-$ heteroarilo
de 5-10 miembros, en donde cada uno de los alquilo,
heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo,
heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{X8a} ; o
dos R^{X8} se toman juntos para formar $=O$; y
 L^{X8} es alqueno C_{1-6} o heteroalqueno C_{1-6} , en
donde el alqueno y heteroalqueno se
sustituye opcionalmente con uno o más R^{X8a} .
En algunas modalidades de un péptido de la
Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
(III-2), (IV-1) o (IV-2), en donde
el anillo A8 es un fenilo, piridinilo, indolilo,
azaindolilo, indazolilo o bencimidazolilo;

cada R^{x8} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-L^{x5}$ -piperidinilo, o L^{x5} -piperazinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, piperidinilo y piperazinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{x8a} ; o dos R^{x5} se toman juntos para formar $=O$; $kx8$ es 1 o 2; y $mx8$ es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, R^{n8} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{n8} es alquilo C_{1-3} . En otras modalidades, R^{n8} es metilo.

En algunas modalidades, el anillo A8 es arilo C_{6-10} . En algunas modalidades, el anillo A8 es un fenilo. En algunas modalidades, el anillo A8 es naftilo.

En algunas modalidades, el anillo A8 es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A8 es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, el anillo A8 es un heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, el anillo A8 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, el anillo A8 es heteroarilo

fusionado bicíclico. En algunas modalidades, el anillo A8 es heteroarilo fusionado bicíclico 5-6 o 6-5. En algunas modalidades, el anillo A8 es un fenilo, piridinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo o bencimidazolilo.

5 En algunas modalidades, cada R^{X8} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2R^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} ,
15 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X8}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X8}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X8}$ -arilo C_{6-10} o $-L^{X8}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye
20 opcionalmente con uno o más R^{X8a} .

 En algunas modalidades, cada R^{X8} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$,
25 $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-$

$\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, o $-\text{L}^{\text{X}8}-$
heterocicloalquilo de 5-6 miembros (p. ej., $-\text{L}^{\text{X}8}$ -piperidinilo
o $\text{L}^{\text{X}8}$ -piperazinilo), en donde cada uno de los alquilo,
heteroalquilo, heterocicloalquilo (p. ej., piperidinilo y
5 piperazinilo) se sustituyen opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}8a}$.

En algunas modalidades, $\text{R}^{\text{X}8}$ se toman juntos para
formar un oxo.

En algunas modalidades, $\text{L}^{\text{X}8}$ es alquilo C_{1-6} , que se
sustituye opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}8a}$. En algunas
10 modalidades, $\text{L}^{\text{X}8}$ es heteroalquilenos C_{1-6} , que se sustituye
opcionalmente con uno o más $\text{R}^{\text{X}8a}$. En algunas modalidades, $\text{L}^{\text{X}8}$
es $-\text{O}-$. En algunas modalidades, $\text{L}^{\text{X}8}$ es $-\text{S}-$. En algunas
modalidades, $\text{L}^{\text{X}8}$ es $-\text{NR}^a-$.

En algunas modalidades, $\text{kx}8$ es 0. En algunas
15 modalidades, $\text{kx}8$ es 1. En algunas modalidades, $\text{kx}8$ es 2.
En algunas modalidades, $\text{kx}8$ es o 3.

En algunas modalidades, $\text{mx}8$ es 0. En algunas
modalidades, $\text{mx}8$ es 1. En algunas modalidades, $\text{mx}8$ es 2.
En algunas modalidades, $\text{mx}8$ es 3. En algunas modalidades,
20 $\text{mx}8$ es 4. En algunas modalidades, $\text{mx}8$ es 5.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
(I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-
2), $\text{X}9$ es un aminoácido aromático N-metilado, opcionalmente
un aminoácido aromático bicíclico. En algunas modalidades,
25 $\text{X}9$ es aminoácido N-metilado que comprende un fenilo o
heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales se

sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X9 es N-metilaminoácido que comprende un naftalilo o heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo fusionado de 5-6, 6-6 o 6-5. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende 1-3 átomos de nitrógeno del anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende 1-2 átomos de nitrógeno del anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo comprende 1 átomo de nitrógeno del anillo. En algunas modalidades, el aminoácido aromático N-metilado es un aminoácido monocíclico aromático N-metilado que comprende un fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del halógeno, -alquilo C₁₋₃ y trifluorometilo. En algunas modalidades, el aminoácido aromático N-metilado es un aminoácido monocíclico aromático bicíclico N-metilado que comprende un naftalilo, quinolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de H o alquilo C₁₋₃.

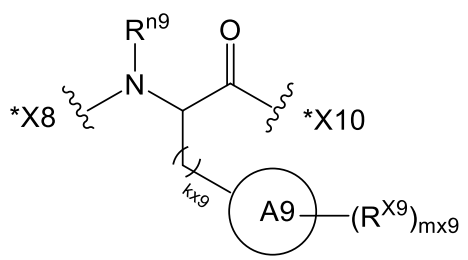
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X9 es MeNal2, MeNal27N, MeF34diox, MeF34dOMe, MeF4T, MeW1Me, MeW7N, MeF3C4Me o MeF3Me4C. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X9 es MeNal2, MeNal27N,

MeF34diox, MeF34dOMe, MeF4T, MeW1Me, MeW7N, MeF3C4Me, or
MeF3Me4C, cada uno de los cuales se sustituye
opcionalmente. En algunas modalidades, X9 es MeNal2
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X9 es
5 MeNal27N opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X9 es MeF34diox opcionalmente sustituido. En algunas
modalidades, X9 es MeF34dOMe opcionalmente sustituido. En
algunas modalidades, X9 es MeF4T opcionalmente sustituido.
En algunas modalidades, X9 es MeW1Me opcionalmente
10 sustituido. En algunas modalidades, X9 es MeW7N
opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X9 es
MeF3C4Me opcionalmente sustituido. En algunas modalidades,
X9 es MeF3Me4C opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula
15 (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2),
(IV-1) o (IV-2), X9 es un aminoácido D. En algunas
modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2),
(I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X9
es un aminoácido L. En algunas modalidades, X9 es un
20 aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X9 es un
aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X9 comprende
un grupo cíclico. En algunas modalidades, X9 comprende un
grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas
modalidades, X9 comprende un grupo heteroarilo de 5-6
25 miembros. En algunas modalidades, X9 comprende un grupo

heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, X9 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X9 es un peptoide.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
 5 (III-2), (IV-1), o (IV-2), X9 tiene una estructura de



en donde:

- 10 R^{N9} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;
 el anillo A9 es un arilo o heteroarilo;
 cada R^{X9} es independientemente alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo
 15 C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, o $-NR^cR^d$, en donde cada uno de los
 alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X9a} ; o
 dos R^{X9} se toman juntos para formar $=O$, $=S$, o
 20 $=N(R^a)$;
 $kx9$ es 0, 1, 2, o 3;
 $mx9$ es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
 $*X8$ representa el punto de conexión a X8;

*X10 representa el punto de conexión a X10; y
otros grupos (tales como R^a, R^c, R^d, y R^e) tienen
los significados definidos en la Fórmula (I).

En algunas modalidades de un péptido de la
5 Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
(III-2), (IV-1) o (IV-2), en donde

Rⁿ⁹ es hidrógeno o metilo;

el anillo A9 es un arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de
5-10 miembros; y

10 cada R^{x9} es independientemente alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo
C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -
SR^a, -SF₅, o -NR^cR^d, en donde cada uno del
15 alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se
sustituyen opcionalmente con uno o más R^{x9a}; o
dos R^{x9} se toman juntos para formar =O.

En algunas modalidades de un péptido de la
Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1),
20 (III-2), (IV-1) o (IV-2), en donde

el anillo A9 es un fenilo, naftilo, piridinilo,
indolilo, azaindolilo, indazolilo,
bencimidazolilo, o isoquinolinilo;

cada R^{x9} es independientemente halógeno, alquilo
25 C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CN, -OR^a, -SR^a o -NR^cR^d,
en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo

se sustituye opcionalmente sustituido con uno o más R^{x9a} ;

$kx9$ es 1 o 2; y

$mx9$ es 0, 1, o 2.

5 En algunas modalidades, R^{n9} es hidrógeno. En otras modalidades, R^{n9} es alquilo C_{1-3} . En otras modalidades, R^{n9} es metilo.

 En algunas modalidades, el anillo A9 es arilo C_6-10 . En algunas modalidades, el anillo A9 es heteroarilo de 10 5-10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A9 es un heteroarilo monocíclico. En algunas modalidades, el anillo A9 es heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, el anillo A9 es heteroarilo fusionado bicíclico 6-6. En algunas modalidades, el anillo A9 es heteroarilo fusionado 15 bicíclico 6-5 o 5-6. En algunas modalidades, el anillo A9 es un fenilo, naftilo, piridinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo o isoquinolinilo.

 En algunas modalidades, cada R^{x9a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , 20 hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno de los 25 alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e. En algunas modalidades, cada R^{x9} es independientemente

halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CN, -OR^a, -SR^a o -NR^cR^d, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente sustituido con uno o más R^{X9a}.

En algunas modalidades, kx9 es 0. En algunas
5 modalidades, kx9 es 1. En algunas modalidades, kx9 es 2.
En algunas modalidades, kx9 es 3.

En algunas modalidades, mx9 es 0. En algunas
modalidades, mx9 es 1. En algunas modalidades, mx9 es 2.
En algunas modalidades, mx9 es 3. En algunas modalidades,
10 mx9 es 4. En algunas modalidades, mx9 es 5.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
(I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o
(IV-2), X10 es G. En algunas modalidades, X10 es un
aminoácido D (p. ej., da, ds, de, o dp). En algunas
15 modalidades, X10 es un D aminoácido seleccionado de da,
ds, de y dp. En algunas modalidades, X10 es da.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1),
(I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o
(IV-2), X11 es F o una variante de este, o un aminoácido
20 que comprende -alquilenos C₁₋₆-fenil. En algunas
modalidades, el F o la variante de este es F, o una variante
de este que comprende un fenilo o heteroarilo (p. ej.,
monocíclico o bicíclico), cada uno de los cuales se
sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, el F o la
25 variante de este es F, o una variante de este que comprende
un fenilo, o piridinilo, opcionalmente sustituido con uno

o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del fenilo, -O-fenilo, -alquilenos O-C₁₋₃-fenilo, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, N-alquilenos C₁₋₃ pirazolilo, N-alquilenos C₁₋₃(-O-alquilo C₁₋₃) pirazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-alquilenos C₁₋₃-C(=O)-piperidinilo.

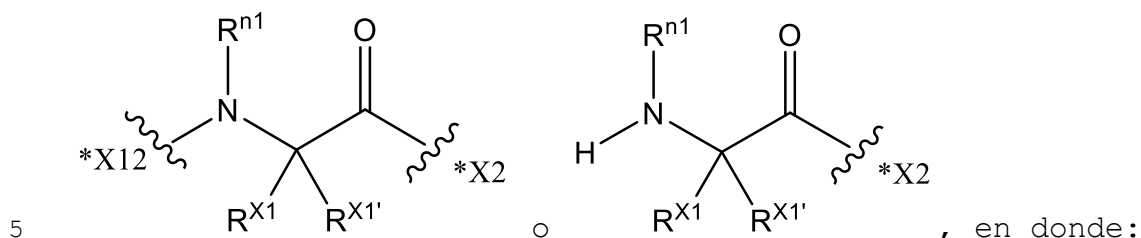
En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X₁₁ es Bph, 3Py6Ph, F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz, F41Pyz, F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz, F41MeOp4Pyz, F44thp, F4Ac4pip, PhNva, PhNle, Yph, Ybn, F4tb, F4oPr o F4CONdMe. En algunas modalidades de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1) o (IV-2), X₁₁ es Bph, 3Py6Ph, F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz, F41Pyz, F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz, F41MeOp4Pyz, F44thp, F4Ac4pip, PhNva, PhNle, Yph, Ybn, F4tb, F4oPr o F4CONdMe, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente. En algunas modalidades, X₁₁ es Bph opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X₁₁ es 3Py6Ph opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X₁₁ es F41Me4Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X₁₁ es F43Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X₁₁ es F44Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X₁₁ es F41Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X₁₁ es F41Me3Pyz opcionalmente sustituido. En algunas

modalidades, X11 es F41Et4Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F41MeOe4Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F41MeOp4Pyz opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F44thp opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F4Ac4pip opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es PhNva opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es PhNle opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es Yph opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es Ybn opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F4tb opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F4oPr opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X11 es F4CONdMe opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de un péptido de la Fórmula (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (III-1), (III-2), (IV-1), o (IV-2), X11 es cualquier aminoácido. En algunas modalidades, X11 es un aminoácido D. En algunas modalidades, X11 es un aminoácido L. En algunas modalidades, X11 es un aminoácido N-alquilado. En algunas modalidades, X11 es un aminoácido N-metilado. En algunas modalidades, X11 comprende un grupo cíclico. En algunas modalidades, X11 comprende un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X11 comprende un grupo heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas modalidades, X11 comprende un grupo

heteroarilo bicíclico. En algunas modalidades, X11 comprende un grupo fenilo. En algunas modalidades, X11 es un peptoide.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X1 es



R^{N1} es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R^{X1} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X1}-heterocicloalquilo, -L^{X1}-cicloalquilo, -L^{X1}-arilo, o L^{X1}-heteroarilo, en donde cada uno de los alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};

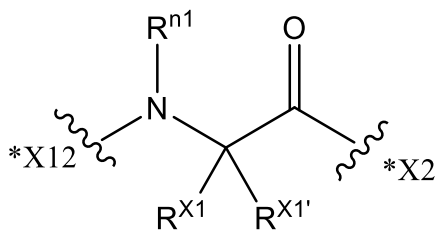
R^{X4'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a}; o

R^{N1} y R^{X1'} se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};

L^{X1} es alquilenos C_{1-6} , heteroalquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ; cada R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$ o $=N(R^a)$, en donde cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alqueno y alquino se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

$*X12$ representa el punto de conexión a $X12$; y $*X2$ representa el punto de conexión a $X2$, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



X1 es , en donde:

Rⁿ¹ es hidrógeno o metilo;

R^{X1} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X1}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X1}-cicloalquilo C₄₋₆, -L^{X1}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{X1}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};

R^{X1'} es hidrógeno o metilo; o

Rⁿ¹ y R^{X1'} se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};

L^{X1} es alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en donde el alquileno y el heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a};

cada R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -SF₅, -

$S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-$
 $NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-$
 $NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-$
 $OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-$
5 $NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-$
 $P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$ o
 $=N(R^a)$, en donde cada uno de los arilo,
heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo,
10 alquilo, heteroalquilo, alqueno y alquino se
sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

$*X_{12}$ representa el punto de conexión a X_{12} ; y
 $*X_2$ representa el punto de conexión a X_2 , y las
variables restantes son las descritas
15 anteriormente.

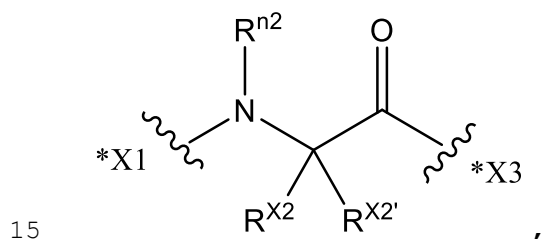
En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
(I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X1} es
hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X1}-$
piperidinilo, $-L^{X1}-$ piperazinilo, $-L^{X1}-$ fenilo o $-L^{X1}-$
20 piridinilo, en donde cada uno de los alquilo,
heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo y
piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X1a} ,
y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
25 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada
 R^{X1a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} ,

haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a,
 5 -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
 10 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X₂ es un aminoácido N-alquilado, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X₂ es



en donde,

Rⁿ² es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a};
 R^{X2} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
 20 hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -I^{X2}-heterocicloalquilo, -I^{X2}-

cicloalquilo, $-L^{X2}$ -arilo, o $-L^{X2}$ -heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye

5 opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

$R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ; o

R^{n2} y $R^{X2'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de

10 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

L^{X2} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} ;

15 cada R^{X2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-6 , alquinilo C_2-6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, $=N(R^a)$,

20

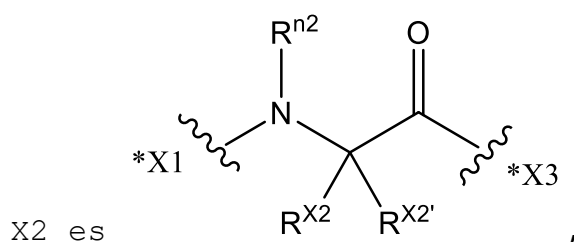
25

arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde cada uno de los arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alquenilo y alquinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e;

*X1 representa el punto de conexión a X1; y

*X3 representa el punto de conexión a X3, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde:

Rⁿ² es hidrógeno o metilo;

R^{X2} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X2}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X2}-cicloalquilo C₄₋₆, -L^{X2}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{X2}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a};

R^{X2'} es hidrógeno o metilo; o

R^{n2} y $R^{x2'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x2a} ;

5 L^{x2} es alquilenos C_{1-6} o heteroalquilenos C_{1-6} , en donde el alquilenos y el heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x2a} ;

cada R^{x2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquilenos C_{2-6} , alquilenos C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alquilenos y alquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

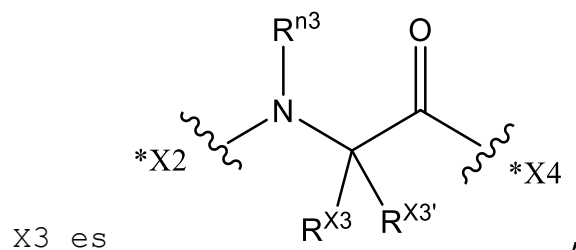
* $X1$ representa el punto de conexión a $X1$; y

* $X3$ representa el punto de conexión a $X3$, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X2} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X2}-$ piperidinilo, L^{X2} -piperazinilo, $-L^{X2}$ -fenilo o $-L^{X2}$ - piridinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X2a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde:

R^{n3} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

R^{X3} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-L^{X3}$ -heterocicloalquilo, $-L^{X3}$ -cicloalquilo, $-L^{X3}$ -arilo, o $-L^{X3}$ -heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

$R^{X4'}$ es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ; o

R^{n3} y $R^{X3'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

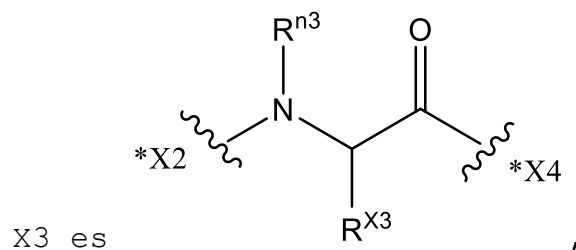
L^{X3} es alquileno C_{1-6} , heteroalquileno C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;

cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$,

$S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$,
 amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$,
 $C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$,
 $OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$,
 5 $NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$,
 $P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde
 cada uno de los alquilo, heteroalquilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
 10 heteroalquilo, alquenoilo y alquinoilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^e ;

*X2 representa el punto de conexión a X2; y
 *X4 representa el punto de conexión a X4, y las
 variables restantes son las descritas
 15 anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde:

20 R^{n3} es hidrógeno o metilo;

R^{X3} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ,
 hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} ,
 heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X3}$ -heterocicloalquilo de 5-6

miembros, $-L^{X3}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X3}$ -arilo C_{6-10} , o
 $--L^{X3}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada
 uno del alquilo, heteroarilo, heteroarilo, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo
 5 se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;
 L^{X3} es alquilenos C_{1-6} o heteroalquilenos C_{1-6} , en
 donde el alquilenos y el heteroalquilenos se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X3a} ;
 cada R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo
 10 C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ,
 aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno
 C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$,
 $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-$
 $S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$,
 15 amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-$
 $C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-$
 $OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-$
 $NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-$
 $P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 20 heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde
 cada uno de los arilo, heteroalquilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
 heteroalquilo, alqueno y alquino se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^e ;
 25 $*X2$ representa el punto de conexión a $X2$; y

*X4 representa el punto de conexión a X4, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

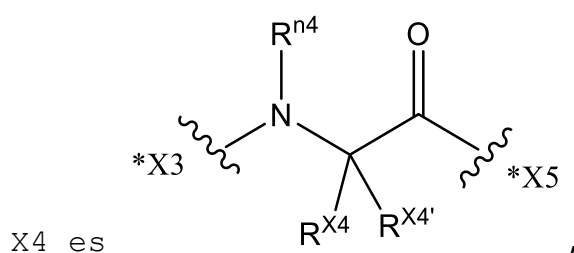
En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X3} es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X3}$ -piperidinilo, L^{X3} -piperazinilo, $-L^{X3}$ -fenilo o $-L^{X3}$ -piridinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo, piperidinilo, y piperazinilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X2a} , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X3a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X4 es un aminoácido N-alquilado, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X4 es un peptoide, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

5 En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



en donde:

Rⁿ⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

R^{X4} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -L^{X4}-heterocicloalquilo, -L^{X4}-cicloalquilo, -L^{X4}-arilo, o -L^{X4}-heteroarilo, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

R^{X4'} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a}; o

R^{n4} y $R^{x4'}$ se toman junto con los átomos intermedios para formar un heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, que se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x4a} ;

5 L^{x4} es alquilenos C_{1-6} o heteroalquilenos C_{1-6} , $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x4a} ;

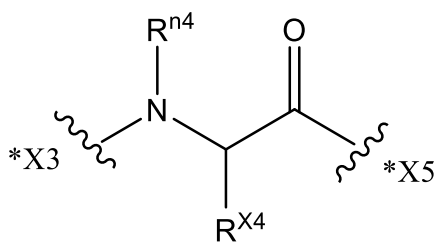
cada R^{x4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde

15 cada uno de los arilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo, heteroalquilo, alqueno y alquino se sustituye opcionalmente con uno o más R^e ;

*X3 representa el punto de conexión a X3; y

*X5 representa el punto de conexión a X5, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,



X4 es

en donde:

Rⁿ⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, en donde el alquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

R^{X4} es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -L^{X4}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X4}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X4}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{X4}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

L^{X4} es alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en donde el alquileno y el heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X4a};

cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo

C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$,
 $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-SF_5$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, -
 $S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$,
 amidinilo, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, -
 5 $C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, -
 $OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, -
 $NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, -
 $P(=O)R^cR^d$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, $=O$, $=S$, o $=N(R^a)$, en donde
 10 cada uno de los arilo, heteroalquilo,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilo,
 heteroalquilo, alqueno y alquinilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^e ;
 *X3 representa el punto de conexión a X3; y
 15 *X5 representa el punto de conexión a X5, y las
 variables restantes son las descritas
 anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X4} es
 20 alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-L^{X4}$ -piperidinilo, L^{X4} -
 piperazinilo, $-L^{X4}$ -fenilo o $-L^{X4}$ -piridinilo, en donde cada
 uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, piridinilo,
 piperidinilo, y piperazinilo se sustituye opcionalmente
 con uno o más R^{X4a} , y las variables restantes son las
 25 descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{X4a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{n5} es hidrógeno o metilo; el anillo A5 es un arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{6-10} o heterocicloalquilo de 5-10 miembros; cada R^{X5} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X5}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X5}$ -cicloalquilo C_{3-6} , -

L^{X5}-arilo C₆₋₁₀ o -L^{X5}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{X5a}; o dos R^{X5} se toman juntos para formar =O; y L^{X5} es
 5 alquilenos C₁₋₆ o heteroalquilenos C₁₋₆, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X5a}, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el anillo
 10 A5 es un fenilo, naftilo, piridinilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tetrahidropirranilo; cada R^{X5} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a,
 15 -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, -L^{X5}-piperidinilo, o L^{X5}-piperazinilo, en donde cada uno de los alquilo,
 20 heteroalquilo, piperidinilo y piperazinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{X5a}; o dos R^{X5} se toman juntos para formar =O; k_{X5} es 1 o 2; y m_{X5} es 0, 1 o 2, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada
 25 R^{X5a} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆,

haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a,
 5 -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
 10 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, Rⁿ⁶ es hidrógeno o metilo; R^{x6} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-
 15 6 miembros, -L^{x6}-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{x6}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{x6}-arilo C₆₋₁₀, o -L^{x6}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o
 20 más R^{x6a}; y L^{x6} es alquileno C₁₋₆ o heteroalquileno C₁₋₆, en donde el alquileno y heteroalquileno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{x6a}, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
 25 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{x6} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,

aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆,
heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X6}-
heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X6}-cicloalquilo C₃₋₆,
-L^{X6}-fenilo o -L^{X6}-heteroarilo de 6 miembros, en donde cada
5 uno de los alquilo, heteroalquilo, fenilo, heteroarilo,
cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye
opcionalmente con uno o más R^{X6a}, y las variables restantes
son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
10 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X6a} es
independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo
C₁₋₆, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -
S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -
15 C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a,
-NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde
cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye
opcionalmente con uno o más R^e, y las variables restantes
son las descritas anteriormente.

20 En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
(I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, Rⁿ⁷ es
hidrógeno o metilo; y R^{X7} es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆,
alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o
25 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de
los alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo,

cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{X7} es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X7a} , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{X7a} es independientemente halógeno, $-CN$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$ o $=O$, y las variantes restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el anillo $A8$ es un arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros; R^{X8} es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2R^cR^d$, $-S(=O)(=NR^a)R^a$, $-N=S(=O)R^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, amidinilo, $-NR^aC(=NH)NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, -

$P(=O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(=O)R^cR^d$, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X8}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X8}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-L^{X8}$ -arilo C_{6-10} , o L^{X8} -heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X8a} ; o dos R^{X8} se toman juntos para formar $=O$; y L^{X8} es alqueno C_{1-6} o heteroalqueno C_{1-6} , en donde el alqueno y heteroalqueno se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X8a} , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el anillo A8 es un fenilo, piridinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo o bencimidazolilo; cada R^{X8} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-NR^aS(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-L^{X8}$ -piperidinilo, o L^{X8} -piperazinilo, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, piperidinilo y piperazinilo se sustituyen opcionalmente con uno o más R^{X8a} ; o dos R^{X5} se toman juntos para formar $=O$; $kx8$ es 1 o 2; y $mx8$ es 0, 1 o 2, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{X8a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, R^{n9} es hidrógeno o metilo; el anillo $A9$ es un arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros; y cada R^{X9} es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SF_5$, o $-NR^cR^d$, en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, alqueno y alquino se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X9a} ; o dos R^{X9} se toman juntos para formar $=O$, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el anillo $A9$ es un fenilo, naftilo, piridinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo o isoquinolinilo; cada R^{X9} es

independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
-CN, -OR^a, -SR^a o -NR^cR^d, en donde cada uno de los alquilo y
heteroalquilo se sustituye opcionalmente sustituido con uno
o más R^{x9a}; kx9 es 1 o 2; y mx9 es 0, 1 o 2, y las variables
5 restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
(I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada
R^{x9a} es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆,
haloalquilo C_{1-C6}, hidroxialquilo C_{1-C6}, aminoalquilo C₁₋
10 C₆, heteroalquilo C_{1-C6}, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -
S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -
NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a,
-OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -
C(=O)NR^cR^d, o =O, en donde cada uno de los alquilo y
15 heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e,
y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
(I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el
anillo A11 es un arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5-10 miembros;
20 cada R^{x11} es independientemente alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋
C₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋
C₆, halógeno, -CN, -NO₂, -OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -
S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)(NR^a)₂, -
NR^aS(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -
25 OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -
C(=O)NR^cR^d, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros,

cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -
 LX¹¹-heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -LX¹¹-cicloalquilo
 C₃₋₆, -LX¹¹-arilo C₆₋₁₀, o -LX¹¹-heteroarilo de 5-10 miembros,
 en donde cada uno de los alquilo, heteroalquilo, arilo,
 5 heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno o más R^{X11a}; o dos R^{X11} se toman juntos
 para formar =O; y L^{X11} es alquilenos C₁₋₆, heteroalquilenos C₁₋₆,
 u -O-, en donde el alquilenos y heteroalquilenos se
 sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a}, y las variables
 10 restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula
 (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el anillo
 All es un fenilo o piridinilo; cada R^{X11} es independientemente
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,
 15 aminoalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, -NO₂, -
 OR^a, -SR^a, -NR^cR^d, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂R^cR^d, -
 NR^aS(=O)₂R^a, -NR^aC(=NH)NR^cR^d, -NR^aS(=O)₂R^cR^d, -C(=O)R^a, -
 C(=O)OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^aC(=O)R^a, -
 NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)NR^cR^d, -C(=O)NR^cR^d, arilo C₆₋₁₀,
 20 heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₆,
 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, -L^{X11}-heterocicloalquilo
 de 5-6 miembros, -L^{X11}-cicloalquilo C₃₋₆, -L^{X11}-arilo C₆₋₁₀, o -
 L^{X11}-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada uno del
 alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y
 25 heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más
 R^{X11a}; o dos R^{X11} se toman juntos para formar =O; kx11 es 1,

2, 3, o 4; y mx_{11} es 0, 1 o 2, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{X11} es independientemente fenilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo, $-L^{X11}$ -heterocicloalquilo de 5-6 miembros, $-L^{X11}$ -fenilo, o $-L^{X11}$ -piridinilo, en donde cada uno de los fenilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, ciclohexilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^{X11a} , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En una modalidad, para el péptido de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cada R^{X11a} es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , aminoalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , $-CN$, $-NO_2$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^aS(=O)_2R^a$, $-NR^aC(=NH)(NR^a)_2$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)NR^cR^d$, o $=O$, en donde cada uno de los alquilo y heteroalquilo se sustituye opcionalmente con uno o más R^e , y las variables restantes son las descritas anteriormente.

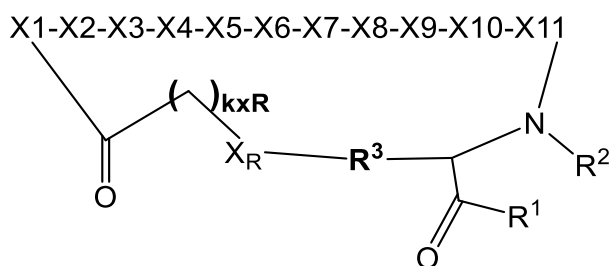
En algunas modalidades, el péptido o la sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una estructura cíclica.

En algunas modalidades, el péptido o la sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una estructura cíclica, en donde el primer aminoácido (o X1) se une covalentemente al último aminoácido (o X12).

En algunas modalidades, el péptido o la sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido en el primer residuo X1 y un residuo de cisteína N-metilada, y en donde el aminoácido en X1 y el residuo de cisteína N-metilada o variante de este forman un enlace covalente.

En algunas modalidades, el péptido tiene una estructura monocíclica. En algunas modalidades, la estructura monocíclica está formada por un enlace covalente entre el aminoácido X1 y una cisteína o una variante de este.

En una modalidad, el péptido de la sec. con núm. de ident.: 1 o la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tiene una estructura de la Fórmula (I-1),



Fórmula (I-1),

en donde,

R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-NH_2$
y $-OH$;

5 R^2 es alquilo C_{1-3} ;

R^3 es alquileno C_{1-3} , opcionalmente sustituido con
uno o más R^4 , en donde;

cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-3} o
cicloalquilo C_{3-6} ;

10 kxR es 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X_R se selecciona del grupo que consiste en S, C u
O, y las variables restantes son las descritas
anteriormente.

En algunas modalidades, el péptido o la sal
15 farmacéuticamente aceptable de este comprende una
secuencia con hasta 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones por una
variante conservada en comparación con una cualquiera de
las secuencias seleccionadas de las sec. con núms. de
ident.: 1-72.

20 En algunas modalidades, el péptido o la sal
farmacéuticamente aceptable de este consiste en una
secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms.
de ident.: 1-72.

En algunas modalidades, el péptido o la sal
25 farmacéuticamente aceptable de este tiene una afinidad de
unión a un GPC3 humano de como máximo 100 nM determinada

por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR, por sus siglas en inglés).

En un aspecto, el péptido de cualquiera de las modalidades descritas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se une covalentemente a un enlazador que es capaz de conectar el péptido a una molécula de carga útil.

En algunas modalidades, el enlazador se une a una lisina del péptido.

En algunas modalidades, el enlazador se une al péptido a través del N-terminal del péptido. En otras modalidades, el enlazador se une al péptido a través del C-terminal del péptido. En otras modalidades, el enlazador se une al péptido a través de un residuo de aminoácido no terminal del péptido.

En algunas modalidades, el enlazador se une al 1er residuo de aminoácido (o X1), el 2do residuo de aminoácido (o X2), el 3er residuo de aminoácido (o X3), el 4to residuo de aminoácido (o X4), el 8vo residuo de aminoácido (o X8), o el 12vo residuo de aminoácido (o X12). En algunas modalidades, el enlazador se une al 1er residuo de aminoácido o X1. En algunas modalidades, el enlazador se une al último residuo de aminoácido o X12. En algunas modalidades, el enlazador se une al 2^{do} residuo de aminoácido (o X2). En algunas modalidades, el enlazador se une al 3er residuo de aminoácido (o X3). En algunas

modalidades, el enlazador se une al 4^{to} residuo de aminoácido (o X4). En algunas modalidades, el enlazador se une al 8vo residuo de aminoácido (o X8).

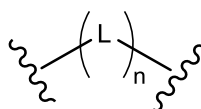
En algunas modalidades, el enlazador es un enlace.

5 En algunas modalidades, el enlazador comprende 3 a 30 átomos orgánicos no hidrógenos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido. En algunas modalidades, el enlazador comprende 6 a 18 átomos orgánicos no hidrógenos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido.
10 En algunas modalidades, los átomos intermedios comprenden 1 a 6 átomos de nitrógeno y 0 a 4 átomos de oxígeno.

En algunas modalidades, el enlazador comprende uno o más residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende un residuo de aminoácidos. En
15 algunas modalidades, el enlazador comprende al menos dos residuos de aminoácidos contiguos. En algunas modalidades, el uno o más residuos de aminoácidos se seleccionan de un residuo de lisina, un residuo de alanina, un residuo de glicina, un residuo de D-fenilalanina, un residuo de
20 histidina, un residuo de dAtb o un residuo de D-glutamato.

En algunas modalidades, el enlazador comprende una o más estructuras seleccionadas de AEEA, AEEP, AEEEP y AEEEEP.

En algunas modalidades, el enlazador tiene una
25 estructura de la Fórmula (II-1)



Fórmula (II-1)

en donde cada L es independientemente -O-, -NR^L-,
 5 -N(R^L)₂-, -OP(=O)(OR^L)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-,
 =CH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -
 C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -
 NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LC(=S)NR^L-, -CR^L=N-, -N=CR^L-, -
 NR^LS(=O)₂-, -S(=O)₂NR^L-, -C(=O)NR^LS(=O)₂-, -
 10 S(=O)₂NR^LC(=O)-, cicloalquilo C₃₋₁₅ sustituido o no
 sustituido, heterocicloalquilo C₁₋₁₂ sustituido o
 no sustituido, arilo sustituido o no sustituido,
 heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos
 C₁₋₃₀ sustituido o no sustituido, alquilenos C₁₋₃₀
 15 sustituido o no sustituido, alquenileno C₂₋₃₀
 sustituido o no sustituido, alquinileno C₂₋₃₀
 sustituido o no sustituido, heteroalquileno C₁₋₃₀
 sustituido o no sustituido, -(alquileno C₁₋₃₀)-O-,
 -O-(alquileno C₁₋₃₀)-, -(alquileno C₁₋₃₀)-NR^L-, -
 20 NR^L-(alquileno C₁₋₃₀)-, -(alquileno C₁₋₃₀)-N(R^L)₂-,
 o -N(R^L)₂-(alquileno C₁₋₃₀)-; y
 cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo
 C₁₋₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁₋₄
 4 sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₆
 25 sustituido o no sustituido, alquinilo C₂₋₅

sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₈
sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂₋₇
sustituido o no sustituido, arilo sustituido o
no sustituido, o heteroarilo sustituido o no
5 sustituido; y
n es 1 a 20.

En algunas modalidades, el enlazador tiene una
estructura de la Fórmula (II-1a),



Fórmula (II-1a)

en donde cada uno de L¹ y L³ es independientemente
-O-, -NR^L-, -N(R^L)₂-, -OP(=O)(OR^L)O-, -S-, -S(=O)-,
15 -S(=O)₂-, -CH=CH-, =CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-,
-OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -
OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LS(=O)₂-,
-S(=O)₂NR^L-, -C(=O)NR^LS(=O)₂-, o -S(=O)₂NR^LC(=O)-; y
L² está ausente, alquileno C₁₋₃₀ sustituido o no
20 sustituido, o heteroalquileno C₁₋₃₀ sustituido o
no sustituido.

En algunas modalidades, L¹ es -NH-, y las
variables restantes son las descritas anteriormente.

En algunas modalidades, L² es alquileno C₁₋₃₀
25 sustituido o no sustituido, o heteroalquileno C₁₋₃₀

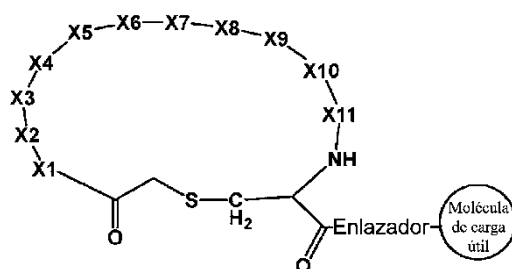
sustituido o no sustituido, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En algunas modalidades, L^2 es alquileno C_{1-18} sustituido o no sustituido, o heteroalquileno C_{1-18} sustituido o no sustituido, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En algunas modalidades, L^2 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, -SH, oxo, amino, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , $-C(=O)OR^L$, $-OC(=O)R^L$, $-OC(=O)OR^L$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^LC(=O)R^L$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, y $-NR^LC(=O)OR^L$; y el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente además con uno o más sustituyentes elegidos de -OH, -SH, oxo, amino, arilo C_6-10 , heteroarilo de 6 a 10 miembros, $-C(=O)OR^L$, $-OC(=O)R^L$, $-OC(=O)OR^L$, $-C(=O)N(R^L)_2$, $-NR^LC(=O)R^L$, $-OC(=O)N(R^L)_2$, y $-NR^LC(=O)OR^L$, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

En algunas modalidades, L^3 es -NH-, y las variables restantes son las descritas anteriormente.

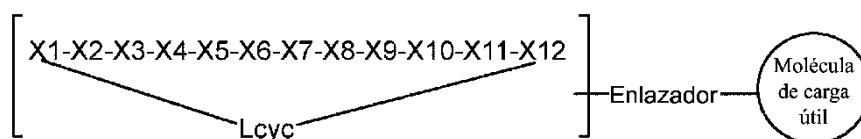
En algunas modalidades, un conjugado de la presente descripción tiene una estructura de la Fórmula (III-1),



Fórmula (III-1)

en donde -enlazador- representa el enlazador.

En algunas modalidades, un conjugado que
5 comprende un péptido cíclico de la Fórmula (I) tiene una
estructura de la Fórmula (III-2),



Fórmula (III-2)

10

en donde

X1-X12 tienen la definición descrita
anteriormente y Lcyc es un grupo de cierre de
anillo que conecta covalentemente X1 con X12; y
15 -enlazador- representa el enlazador.

En algunas modalidades, el Lcyc es un grupo
seleccionado de la Tabla 4B. En algunas modalidades, el Lcyc
se forma al hacer reaccionar el primer y el segundo grupos
funcionales en la Tabla 4C. En algunas modalidades, el Lcyc
20 es -C(=O)-CH₂-. En algunas modalidades, el Lcyc es -C(=O)-
CH₂-, que se forma al hacer reaccionar con un aminoácido
cloroacetilado (o bromoacetilado) con una cisteína. En
algunas modalidades, el Lcyc es -C(=O)-CH₂-, que se forma al

hacer reaccionar con un aminoácido cloroacetilado (o bromoacetilado) con un aminoácido que comprende un grupo SH.

En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido (*p. ej.*, un aminoácido cloroacetilado) en el primer residuo X1 y un residuo de cisteína o una variante de este, y en donde se unen el aminoácido (*p. ej.*, el aminoácido cloroacetilado) en X1 y el residuo de cisteína o una variante de este. En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido (*p. ej.*, un aminoácido cloroacetilado) en el primer residuo X1 y un residuo de cisteína o una variante de este, y en donde el aminoácido (*p. ej.*, el aminoácido cloroacetilado) en X1 y el residuo de cisteína o una variante de este forman un enlace covalente. En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido bromoacetilado en el primer residuo X1 y un residuo de cisteína o una variante de este, y en donde el aminoácido bromoacetilado en X1 y el residuo de cisteína o una variante de este forman un enlace covalente.

En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72, y el péptido tiene una estructura cíclica

que tiene un residuo de cisteína o una variante de este en el residuo 12 (X12). En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72, y el péptido tiene una estructura cíclica que tiene un residuo de cisteína o una variante de este en el 12vo residuo (X12), y en donde el aminoácido cloroacetilado y el residuo de cisteína o una variante de este en el residuo duodécimo forman un enlace covalente. En algunas modalidades, el grupo cloroacetilo puede reemplazarse con un grupo bromoacetilo.

En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 66-71 que carece del residuo de aminoácido X3, y el péptido tiene una estructura cíclica que tiene un residuo de cisteína o una variante de este en el “12vo residuo” (X12). En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72, y el péptido tiene una estructura cíclica que tiene un residuo de cisteína o una variante de este en el 12vo residuo (X12), y en donde el aminoácido en X1 (p. ej., un aminoácido cloroacetilado) y el residuo de cisteína o una variante de este en el 12vo residuo forman un enlace covalente. En algunas modalidades, el grupo cloroacetilo puede reemplazarse con un grupo bromoacetilo.

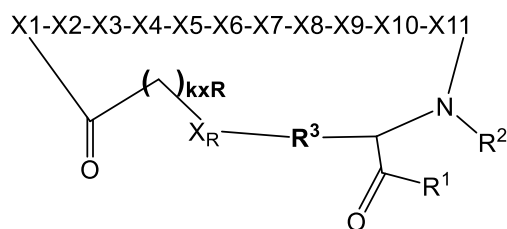
En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este

tiene una estructura cíclica que tiene el primer aminoácido unido covalentemente al último aminoácido.

En algunas modalidades, el péptido o la sal farmacéuticamente aceptada de este tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido cloroacetilado en X1 y una cisteína o una variante de cisteína de este, y en donde se unen el aminoácido cloroacetilado en X1 y la cisteína o cisteína sustituida. En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72. En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72, y el péptido tiene una estructura cíclica. En algunas modalidades, el péptido consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72, y el péptido tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido cloroacetilado y una cisteína o una variante de cisteína de este en el C-terminal, y en donde se unen el aminoácido cloroacetilado y la cisteína o cisteína sustituida en el C-terminal. En algunas modalidades, el péptido tiene una estructura cíclica que tiene un aminoácido cloroacetilado y; (i) cuyo péptido tiene 12 o más aminoácidos, una cisteína o una variante de cisteína de este residuo en el 12^{vo} residuo, y en donde se unen el aminoácido cloroacetilado y la cisteína o la variante de cisteína de este en el 12^{vo} residuo; o (ii) cuyo péptido

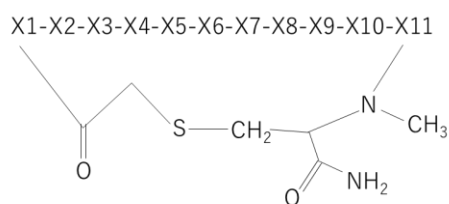
tiene 11 o más aminoácidos, especialmente que carecen del residuo X3, una cisteína o una variante de cisteína de este residuo en el 12^{vo} residuo, y en donde se unen el aminoácido cloroacetilado y la cisteína o la cisteína sustituida en el 12^{vo} residuo. En algunas modalidades, el grupo cloroacetilo puede reemplazarse con un grupo bromoacetilo.

Por ejemplo, un péptido cíclico de la Fórmula (I) puede tener una estructura como se ilustra a continuación



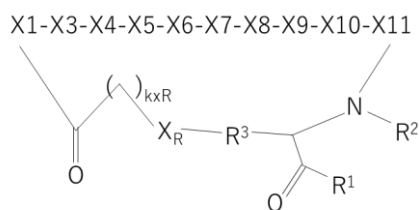
Fórmula (I-1).

Por ejemplo, un péptido cíclico de la Fórmula (I) puede tener una estructura como se ilustra a continuación



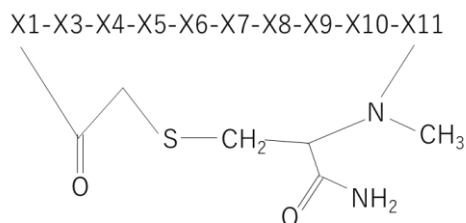
Fórmula (I-2).

En algunas modalidades, un conjugado que comprende un péptido cíclico de la Fórmula (I) tiene una estructura como se ilustra a continuación



Fórmula (I-3) .

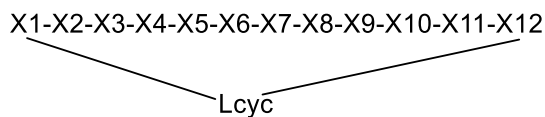
5 Por ejemplo, un péptido cíclico de la Fórmula (I) puede tener una estructura como se ilustra a continuación.



Fórmula (I-4) .

10

En algunas modalidades, el péptido de la Fórmula (I) tiene una estructura de la Fórmula (I-5) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



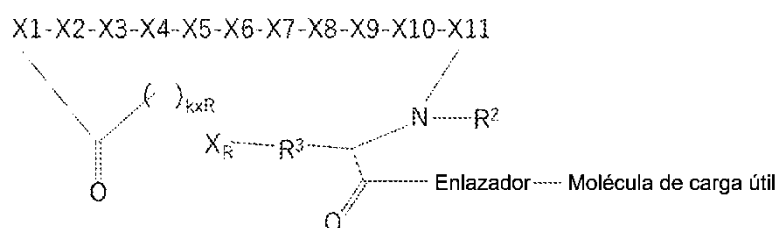
15

Fórmula (I-5)

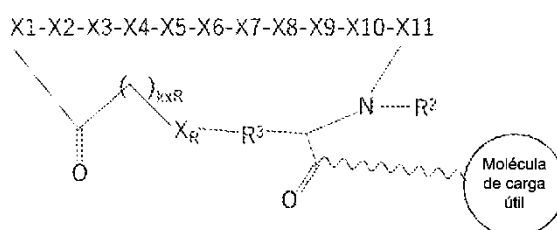
en donde X1-X12 tienen la definición descrita para la Fórmula (I) y Lcyc es un grupo de cierre de anillo que conecta

covalentemente X1 con X12. En algunas modalidades, el Lcyc es un grupo seleccionado de la Tabla 4B. En algunas modalidades, el Lcyc se forma al hacer reaccionar el primer y el segundo grupos funcionales en la Tabla 4C.

5 En algunas modalidades, un conjugado que comprende un péptido cíclico de la Fórmula (I) tiene una estructura de



10 En algunas modalidades, un conjugado de la presente descripción tiene una estructura de



15 En algunas modalidades, el péptido o la sal de este comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4 o 5 residuos en comparación con cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 1-72. En algunas modalidades, el péptido o la sal de este comprende
20 una secuencia de aminoácidos que es idéntica a al menos 7,

8, 9, 10, 11 o 12 residuos de aminoácidos en comparación con una secuencia seleccionada de las sec. con núms. de ident.: 1-72. En algunas modalidades, el péptido o la sal de este consiste en una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 1-72. En algunas modalidades, el péptido o la sal de este comprende una secuencia de aminoácidos que tiene como máximo 1, 2, 3, 4 o 5 adiciones, deleciones y/o sustituciones (que incluyen sustituciones conservadoras) en comparación con una secuencia de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 1-72. En algunas modalidades, el péptido o la sal de este comprende una secuencia de aminoácidos que tiene como máximo 1 adición, deleción o sustituciones (que incluyen sustituciones conservadoras) en comparación con una secuencia de una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 1-72.

Los péptidos ilustrativos de la presente descripción incluyen los péptidos descritos en la Tabla 1. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-\text{halógeno}$ unido al N-terminal. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-CH_2-\text{halógeno}$ unido al N-terminal. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-\text{halógeno}$ unido a la posición de residuo 1. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-CH_2-\text{halógeno}$ unido en la posición de residuo 1. En

algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-Cl$ unido al N-terminal. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-Cl$ unido a la posición de residuo 1. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-CH_2-Cl$ unido a la posición de residuo 1. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-Br$ unido a la posición de residuo 1. En algunas modalidades, los péptidos de la Tabla 1 tienen un grupo $-C(=O)-CH_2-Br$ unido a la posición de residuo 1.

En algunas modalidades, los conjugados de la descripción tienen un grupo $-C(=O)-\text{halógeno}$ o grupo $-C(=O)-CH_2-\text{halógeno}$ unido al N-terminal. En algunas modalidades, los conjugados de la descripción tienen un grupo $-C(=O)-\text{halógeno}$ o $-C(=O)-CH_2-\text{halógeno}$ unido a la posición de residuo 1. En algunas modalidades, los conjugados de la descripción tienen un grupo $-C(=O)-Cl$ o $-C(=O)-CH_2-Cl$ unido al N-terminal. En algunas modalidades, los conjugados de la descripción tienen un grupo $-C(=O)-Cl$ o grupo $-C(=O)-CH_2-Cl$ unido a la posición de residuo 1. En algunas modalidades, los péptidos en los conjugados de la descripción son monocíclicos.

En algunas modalidades, los péptidos de los conjugados descritos en la presente son péptidos monocíclicos, en donde el grupo $-C(=O)-Cl$, $-C(=O)-CH_2-Cl$, o $-C(=O)-CH_2-Br$ en la posición de residuo 1 forma un enlace con la cisteína en la posición de residuo 12. En algunas

modalidades, los péptidos en los conjugados descritos en la presente son péptidos monocíclicos con 12 residuos de aminoácidos que forman el anillo. En algunas modalidades, los péptidos de conjugados descritos en la presente son
5 péptidos monocíclicos, en donde el $-C(=O)-Cl$, $-C(=O)-CH_2-Cl$, o $-C(=O)-CH_2-Br$ en la posición de residuo 1 forma un enlace con la cisteína en la posición de residuo 10. En algunas modalidades, los péptidos en los conjugados descritos en la presente son péptidos monocíclicos con 10
10 residuos de aminoácidos que forman el anillo.

En un aspecto, se describe en la presente un péptido que tiene avidez para GPC3, en donde el péptido compite por la unión a el GPC3 humano con un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos que incluye delección,
15 sustitución y/o adición de uno o varios aminoácidos en el aminoácido de la sec. con núm. de ident.: 1:

MeK-MeI-D-MeQ-F4COO-I-I-Y-MeNal27N-G-3Py6Ph-MeC (sec. con
núm. de ident.: 1)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, se describe en la presente un péptido que tiene avidez para GPC3, en donde el péptido compite por la unión a el GPC3 humano con un péptido que
25 tiene una estructura de la Fórmula (I) como se describe en

la presente (p. ej., Fórmula (I-1) y Fórmula (I-2), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Las estructuras de los aminoácidos no naturales ilustrativos que están presentes en la Tabla 1 pueden encontrarse en la Tabla 5G.

Como se describe en la Tabla 1 u otras tablas, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

d minúsculas significa D-aminoácidos, p. ej., dF se refiere a d-fenilalanina;

Me se refiere a un grupo metilo, p. ej., MeG representa N-metil-glicina;

Ala o A se refieren a alanina;

Arg o R se refieren a arginina;

Asn o N se refieren a asparagina;

Asp o D se refieren al ácido aspártico;

Cys o C se refieren a cisteína;

Gln o Q se refieren a glutamina;

Gly o G se refieren a glicina;

His o H se refieren a histidina;

Ile o I se refiere a isoleucina;

Leu o L se refieren a leucina;

Lys o K se refieren a lisina;

Met o M se refieren a metionina;

Phe o F se refieren a fenilalanina;

Pro o P se refieren a prolina;

Ser o S se refieren a serina;

Thr o T se refieren a treonina;

Trp o W se refieren al triptófano;

Tyr o Y se refieren a tirosina;

Val o V se refieren a valina;

- 5 A menos que se indique de cualquier otra manera en la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas para aminoácidos no naturales se usan de acuerdo con los siguientes significados:

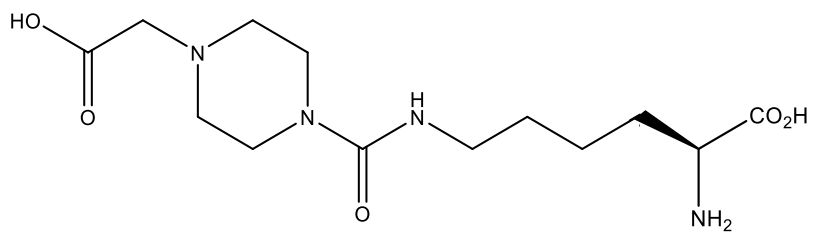
F4G ácido 2-amino-3-(4-guanidinofenil)propanoico, tal como
10 ácido (S)-2-amino-3-(4-guanidinofenil)propanoico (CAS 59574-11-7);

4Py ácido 2-amino-3-(piridin-4-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propanoico (CAS 37535-49-2);

3Py ácido 2-amino-3-(piridin-3-il)propanoico, tal como ácido
15 (S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propanoico (CAS 64090-98-8);

Cit ácido 2-amino-5-ureidopentanoico, tal como ácido (S)-2-amino-5-ureidopentanoico (CAS 372-75-8);

KCOpipzaa ácido 2-amino-6-{[4-(carboximetil)piperazina-1-carbonil]amino}hexanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-6-
20 {[4- (carboximetil)piperazina-1-carbonil]amino}hexanoico

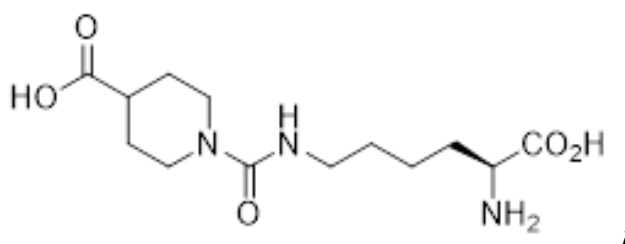


Eva ácido 2-amino-3-etilpentanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-etilpentanoico (CAS 14328-49-5);

Ahp ácido 2-aminoheptanoico, tal como ácido (S)-2-aminoheptanoico (CAS núm. 44902-02-5);

5 F4COO ácido 4-(2-amino-2-carboxietil)benzoico, tal como ácido (S)-4-(2-amino-2-carboxietil)benzoico (CAS 126109-42-0);

KCOpip4COO ácido 1-((5-amino-5-carboxipentil)carbamoil)piperidina-4-carboxílico, tal
10 como ácido (S)-1-((5-amino-5-carboxipentil)carbamoil)piperidina-4-carboxílico



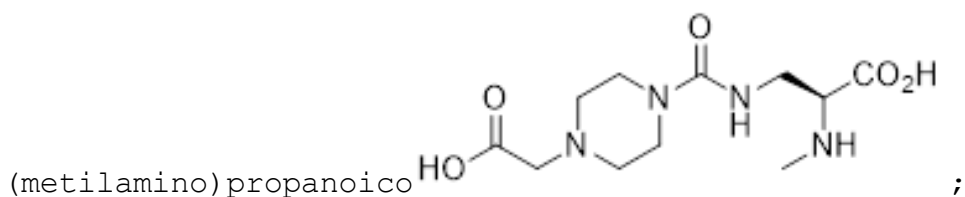
15 Aib ácido 2-amino-2-metilpropanoico (CAS 62-57-7);

Hpr ácido piperidina-2-carboxílico, tal como ácido (S)-piperidina-2-carboxílico (CAS 3105-95-1);

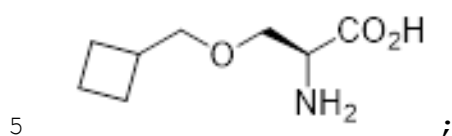
Sbu ácido 2-amino-3-butoxipropanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-butoxipropanoico (CAS 138320-46-4);

20 MeDapCOpipzaa ácido 3-(4-(carboximetil)piperazina-1-carboxamido)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-

(4-(carboximetil)piperazina-1-carboxamido)-2-



Scbm ácido 2-amino-3-(ciclobutilmetoxi)propanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-(ciclobutilmetoxi)propanoico

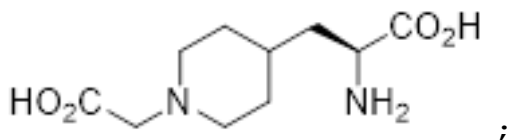


Sbu ácido 2-amino-3-butoxipropanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-butoxipropanoico (CAS 138320-46-4);

Scpe ácido 2-amino-3-(ciclopentiloxi)propanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-(ciclopentiloxi)propanoico (CAS 1509921-28-1);

Hsebu ácido 2-amino-4-butoxibutanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-4-butoxibutanoico (CAS 17673-71-1);

A4paa ácido 2-amino-3-(1-(carboximetil)piperidin-4-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(1-(carboximetil)piperidin-4-il)propanoico



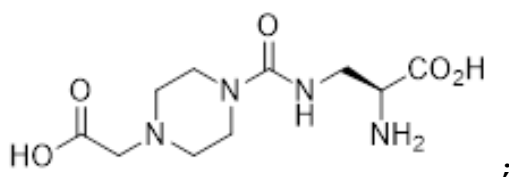
Spent ácido 2-amino-3-(pentiloxi)propanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-(pentiloxi)propanoico (CAS 1502644-74-7);

Hgl ácido 2-aminohexanodioico, tal como ácido (S)-2-aminohexanodioico (CAS 1118-90-7)

Hsecpe ácido 2-amino-4-(ciclopentiloxi)butanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-4-(ciclopentiloxi)butanoico (CAS 1501949-22-9);

Hgn ácido 2,6-diamino-6-oxohexanoico, tal como ácido (S)-2,6-diamino-6-oxohexanoico (CAS 7433-32-1);

DapCOpipzaa ácido 2-amino-3-(4-(carboximetil)piperazina-1-carboxamido)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(carboximetil)piperazina-1-carboxamido)propanoico



MeD ácido 2-(metilamino)butanodioico, tal como ácido (2S)-2-(metilamino)butanodioico (CAS 4226-18-0);

CmG ácido 2-[(2-carbamiloiletil)amino]acético (CAS 34299-32-6);

Medd ácido 2-(metilamino)butanodioico, tal como ácido (2R)-2-(metilamino)butanodioico (CAS 6384-92-5);

HseEt ácido 2-amino-4-etoxibutanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-4-etoxibutanoico (CAS 17268-93-8);

HseiPr ácido 2-amino-4-(propan-2-iloxi)butanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-4-(propan-2-iloxi)butanoico (CAS 685842-10-8);

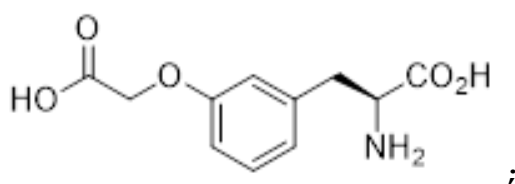
CrmG ácido 2,2'-azanodiildiacético (CAS 142-73-4);
 CeG ácido 3-((carboximetil)amino)propanoico (CAS 505-72-6);
 CrpG ácido 4-((carboximetil)amino)butanoico (CAS 4386-04-3);
 MeHgl ácido 2-(metilamino)hexaneodioico, tal como ácido
 5 (S)-2-(metilamino)hexanoico (CAS 261943-13-9);
 MeCit ácido 2-(metilamino)-5-ureidopentanoico, tal como
 ácido (S)-2-(metilamino)-5-ureidopentanoico (CAS 2226129-
 88-8);
 F3G ácido 2-amino-3-(3-guanidino)fenil)propanoico, tal como
 10 ácido (S)-2-amino-3-(3-guanidino)fenil)propanoico (CAS
 1019057-42-1);
 3Py6COO ácido 5-(2-amino-2-carboxietil)picolínico, tal
 como ácido (S)-5-(2-amino-2-carboxietil)picolínico (CAS
 1269945-31-4);
 15 4Py2NH2 ácido 2-amino-3-(2-aminopiridin-4-il)propanoico,
 tal como ácido (S)-2-amino-3-(2-aminopiridin-4-
 il)propanoico (CAS 1269969-46-1);
 3Py5COO ácido 5-(2-amino-2-carboxietil)nicotínico, tal
 como ácido (S)-5-(2-amino-2-carboxietil)nicotínico (CAS
 20 1270138-35-6);
 F3COO ácido 3-(2-amino-2-carboxietil)benzoico, tal como
 ácido (S)-3-(2-amino-2-carboxietil)benzoico (CAS 13861-02-4)
 3Py6NHAc ácido 3-(6-acetamidopiridin-3-il)-2-
 aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-(6-acetamidopiridin-
 25 3-il)-2-aminopropanoico (CAS 1270189-35-9);

F4C ácido 2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico (CAS 14173-39-8)

F4OMe ácido 2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico, tal como
ácido (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico (CAS 6230-
5 11-1);

Nal2 ácido 2-amino-3-(naftalen-2-il)propanoico, tal como
ácido (S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)propanoico (CAS 58438-
03-2);

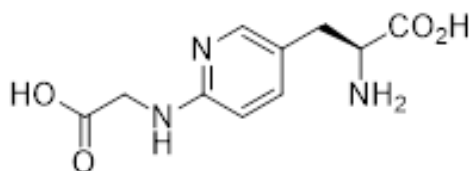
F3aao ácido 2-amino-3-(3-(carboximetoxi)fenil)propanoico,
10 tal como ácido (S)-2-amino-3-(3-
(carboximetoxi)fenil)propanoico



15 F4aa ácido 2-amino-3-(4-(carboximetil)fenil)propanoico,
tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-
(carboximetil)fenil)propanoico (CAS 140233-60-9);

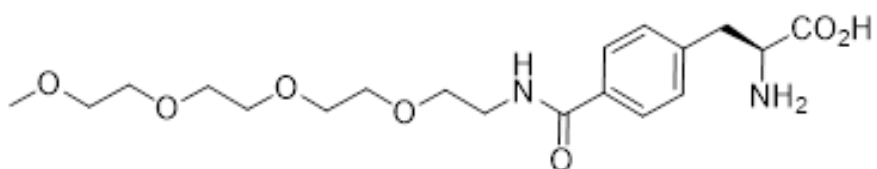
F4aao ácido 2-amino-3-(4-(carboximetoxi)fenil)propanoico,
tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-
20 (carboximetoxi)fenil)propanoico (CAS 24558-63-2);

3Py6NHaa ácido 2-amino-3-(6-((carboximetil)amino)piridin-3-
il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-((6-
(carboximetil)amino)piridin-3-il)propanoico



;

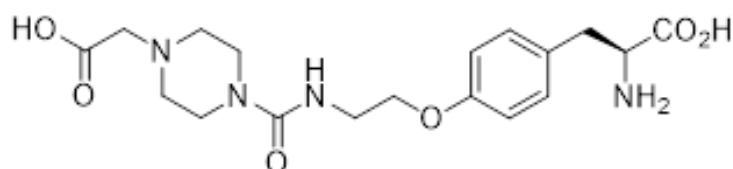
- 5Pdo ácido 2-amino-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)propanoico (CAS 140681-92-1);
- F3CON ácido 2-amino-3-(3-carbamoilfenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(3-carbamoilfenil)propanoico (CAS 1217651-22-3);
- F4F ácido 2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico (CAS 1132-68-9);
- F4OEt ácido 2-amino-3-(4-etoxifenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-etoxifenil)propanoico (CAS 32795-52-1);
- 15 F4Me ácido 2-amino-3-(p-tolil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(p-tolil)propanoico (CAS 1991-87-3);
- F4CON ácido 2-amino-3-(4-carbamoilfenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-carbamoilfenil)propanoico (CAS 223593-04-2);
- 20 F4CONPEG4Me 3-(4-((2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)carbamoil)fenil)-2-aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-(4-((2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il)carbamoil)fenil)-2-aminopropanoico



;

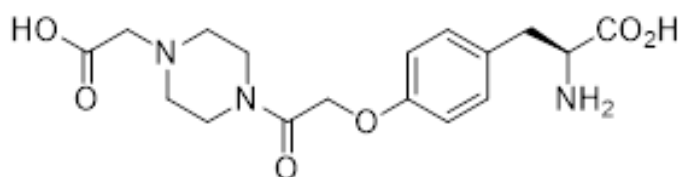
F3OMe ácido 2-amino-3-(3-metoxifenil)propanoico, tal como
ácido (S)-2-amino-3-(3-metoxifenil)propanoico (CAS 33879-
5 32-2);

YaeCOpipzaa ácido 2-amino-3-(4-(2-(4-
(carboximetil)piperazina-1-
carboxamido)etoxi)fenil)propanoico, tal como (S)-2-amino-3-
(4-(2-(4-(carboximetil)piperazina-1-
10 carboxamido)etoxi)fenil)propanoico



;

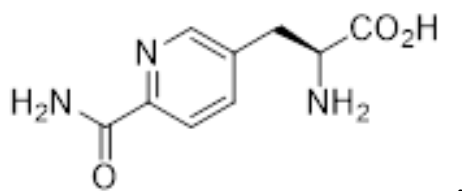
F4aaopipzaa ácido 2-amino-3-(4-(2-(4-
15 (carboximetil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)fenil)propanoico,
tal como (S)-2-amino-3-(4-(2-(4-(carboximetil)piperazin-1-
il)-2-oxoetoxi)fenil)propanoico



;

4Pdo ácido 2-amino-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)propanoico (CAS 1270061-10-3);

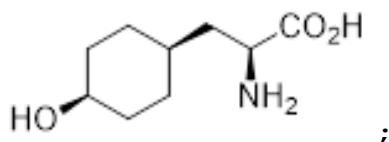
3Py6CON ácido 2-amino-3-(6-carbamoilpiridin-3-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(6-carbamoilpiridin-3-il)propanoico



;

10 Atp ácido 2-amino-3-(tetrahydro-2H-4-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(tetrahydro-2H-4-il)propanoico (CAS 1344910-91-3);

Cha4cH 2-amino-3-((1S,4R)-4-hidroxiciclohexil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-((1S,4R)-4-hidroxiciclohexil)propanoico

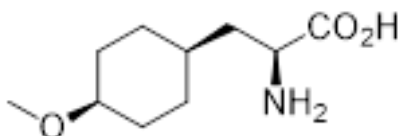


;

Cha4tH 2-amino-3-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)propanoico (CAS 221243-22-7);

Cha4cOMe ácido 2-amino-3-((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-((1s,4R)-4-metoxiciclohexil)propanoico

5

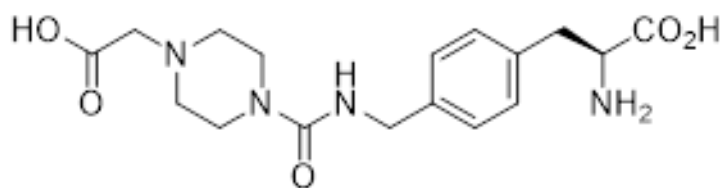


;

Almor ácido 2-amino-3-morfolinopropanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-morfolinopropanoico (CAS 1931924-34-3);

F4amCOpipzaa ácido 2-amino-3-(4-((4-(carboximetil)piperazina-1-carboxamido)metil)fenil)propanoico, tal como (S)-2-amino-3-(4-((4-(carboximetil)piperazina-1-carboxamido)metil)fenil)propanoico

15



;

Chg ácido 2-amino-2-ciclohexilacético, tal como ácido (S)-2-amino-2-ciclohexilacético (CAS 14328-51-9);

Cle ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico (CAS 52-52-8);

Tbg ácido 2-amino-3,3-dimetilbutanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico (CAS 20859-02-3);

Gcpr ácido 2-amino-2-ciclopropilacético, tal como ácido
(S)-2-amino-2-ciclopropilacético (CAS 49606-99-7);

Gcpe ácido 2-amino-2-ciclopentilacético, tal como ácido
(S)-2-amino-2-ciclopentilacético (CAS 2521-84-8);

5 Acpr ácido 2-amino-3-ciclopropilpropanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico (CAS 102735-53-5);

Cba ácido 2-amino-3-ciclobutilpropanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-3-ciclobutilpropanoico (CAS 1201593-65-8);

Gthp ácido 2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-
10 il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-2-(tetrahydro-
2H-piran-4-il)propanoico (CAS 811842-25-8);

NleCOO ácido 2-aminoheptanodioico, tal como ácido (S)-2-
aminoheptanodioico (CAS 26630-55-7);

NleOH ácido 2-amino-6-hidroxihexanoico, tal como ácido
15 (S)-2-amino-6-hidroxihexanoico (CAS 6033-32-5);

Atb ácido 2-amino-4,4-dimetilpentanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-4,4-dimetilpentanoico (CAS 57224-50-7);

Nva ácido 2-aminopentanoico, tal como ácido (S)-2-
aminopentanoico (CAS 6600-40-4);

20 Nle ácido 2-aminohexanoico, tal como ácido (S)-2-
aminohexanoico (CAS 327-57-1);

DapAc ácido 3-acetamido-2-aminopropanoico, tal como ácido
(S)-3-acetamido-2-aminopropanoico (CAS 20584-70-7);

Abu ácido 2-aminobutanoico, tal como ácido (S)-2-
25 aminobutanoico (CAS 1492-24-6);

Ncit ácido 2-amino-4-ureidobutanoico, tal como ácido (S)-
2-amino-4-ureidobutanoico (CAS 1190-47-2);

dMeS ácido 2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico, tal como
ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (CAS 2280-
5 27-5);

TdMe ácido 2-amino-3-metoxi-3-metilbutanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-3-metoxi-3-metilbutanoico (CAS 2280-29-7);

Cbg ácido 2-amino-2-ciclobutilacético, tal como ácido (S)-
2-amino-2-ciclobutilacético (CAS 49607-08-1);

10 NvaOMe ácido 2-amino-5-metoxipentanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-5-metoxipentanoico (CAS 1315051-48-9);

NleOMe ácido 2-amino-5-metoxihexanoico, tal como ácido
(S)-2-amino-6-metoxipentanoico (CAS 1690134-89-4);

AhpOMe ácido 2-amino-7-metoxiheptanoico, tal como ácido
15 (S)-2-amino-7-metoxiheptanoico;

F4u ácido 2-amino-3-(4-ureidofenil)propanoico, tal como
ácido (S)-2-amino-3-(4-ureidofenil)propanoico (CAS 32401-
733-4);

F4CONdMe ácido 2-amino-3-(4-
20 (dimetilcarbamoil)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-
amino-3-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)propanoico (CAS
2349530-31-8);

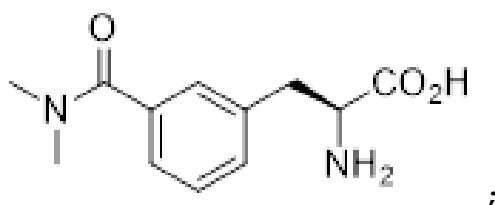
F4ms ácido 2-amino-3-(4-(metilsulfonil)fenil)propanoico,
tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-
25 (metilsulfonil)fenil)propanoico (CAS 1195655-47-0);

F34dOMe ácido 2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico,
tal como ácido (S)-2-amino-3-(3,4-
dimetoxifenil)propanoico (CAS 32161-30-1);

F3C ácido 2-amino-3-(3-clorofenil)propanoico, tal como ácido
5 (S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propanoico (CAS 80126-51-8);

F3CONdMe ácido 2-amino-3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-
amino-3-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)propanoico

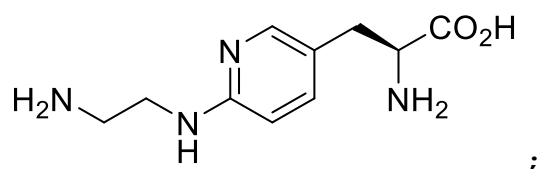
10



5Inda ácido 2-amino-3-(1H-indazol-5-il)propanoico, tal como
ácido (S)-2-amino-3-(1H-indazol-5-il)propanoico (CAS
1335577-14-4);

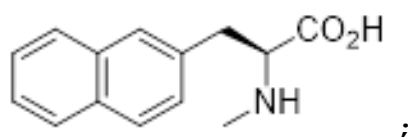
15 F3aa ácido 2-amino-3-(3-(carboximetil)fenil)propanoico,
tal como ácido (S)-2-amino-3-(3-
(carboximetil)fenil)propanoico (CAS 1270107-31-7);

3Py6Nhae ácido 2-amino-3-(6-((2-aminoetil)amino)piridin-3-
il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-((6-((2-
20 aminoetil)amino)piridin-3-il)propanoico



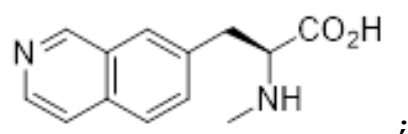
3Py6OMe ácido 2-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoico,
tal como ácido (S)-2-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)propanoico (CAS 1270178-24-9);

MeNal2 ácido 2-(metilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico, tal
como ácido (S)-2-(metilamino)-3-(naftalen-2-il)propanoico



10

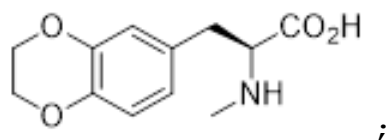
MeNal27N ácido 3-(isoquinolin-7-il)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-(isoquinolin-7-il)-2-(metilamino)propanoico



15

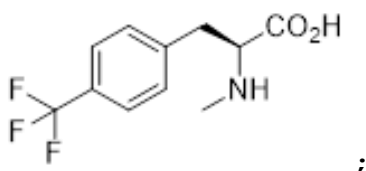
MeF34diox 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-(metilamino)propanoico

20



MeF34dOMe ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-(metilamino)propanoico (CAS 52939-34-1);

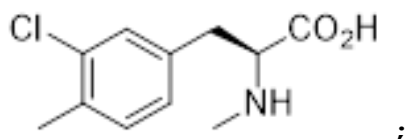
MeF4T ácido 2-(metilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-(metilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico



10

MeW7N 2-(metilamino)-3-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-(metilamino)-3-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-3-il)propanoico (CAS 356067-71-5);

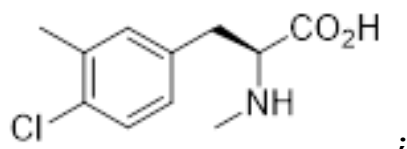
15 MeF3C4Me ácido 3-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-(3-cloro-4-metilfenil)-2-(metilamino)propanoico



20

MeF3Me4C ácido 3-(4-cloro-3-metilfenil)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-2-(metilamino)propanoico

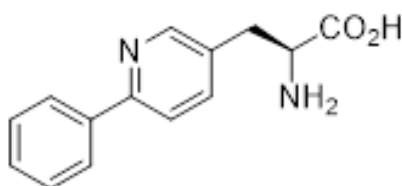
5



;

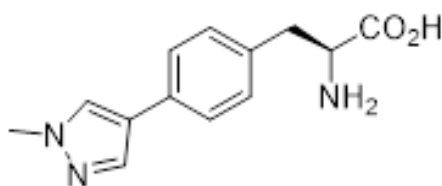
Bph ácido 3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-aminopropanoico (CAS 155760-02-4);

10 3Py6Ph ácido 2-amino-3-(6-fenilpiridin-3-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(6-fenilpiridin-3-il)propanoico



;

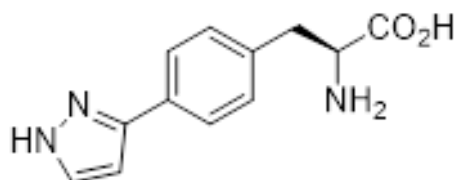
15 F41Me4Pyz ácido 2-amino-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil) propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico



;

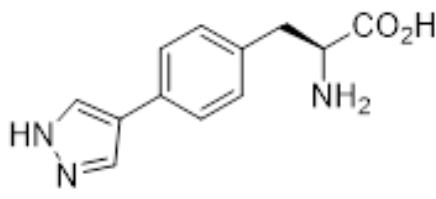
20

F43Pyz ácido 3-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-2-aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-2-aminopropanoico



5

F44Pyz ácido 3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-aminopropanoico

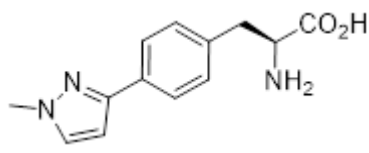


10

F41Pyz ácido 3-(4-(1H-pirazol-3-il)fenil)-2-aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-aminopropanoico (CAS 1269982-08-2);

15

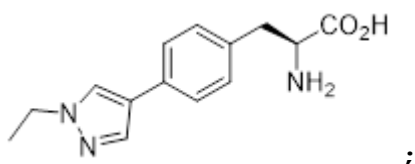
F41Me3Pyz ácido 2-amino-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)propanoico



20

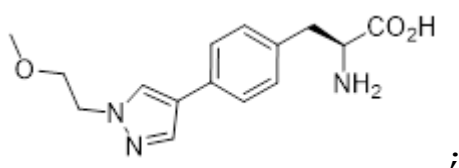
F41Et4Pyz ácido 2-amino-3-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil) propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico

5



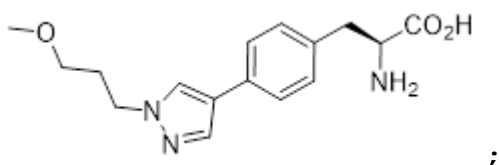
F41MeOe4Pyz ácido 2-amino-3-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico

10



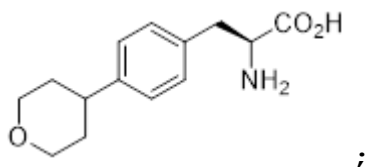
F41MeOp4Pyz ácido 2-amino-3-(4-(1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(1-(3-metoxipropil)-1H-pirazol-4-il)fenil)propanoico

15



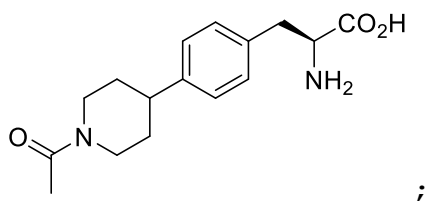
F44thp ácido 2-amino-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)propanoico

5



F4Ac4Pip ácido 3-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico, tal como ácido (S)-3-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)fenil)-2-aminopropanoico

10



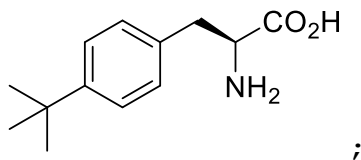
PhNva ácido 2-amino-5-fenilpentanoico, tal como ácido (S)-2-amino-5-fenilpentanoico (CAS 62777-25-7);

15 PhNle ácido 2-amino-6-fenilhexanoico, tal como ácido (S)-2-amino-6-fenilhexanoico (CAS 80887-26-9);

Yph ácido 2-amino-3-(4-fenoxifenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-fenoxifenil)propanoico (CAS 150351-64-7);

20 Ybn ácido 2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoico (CAS 16652-64-5);

F4tb ácido 2-amino-3-(4-(terc-butil)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(terc-butil)fenil)propanoico



5

F4Opr ácido 2-amino-3-(4-propoxifenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-propoxifenil)propanoico (CAS 32795-53-2);

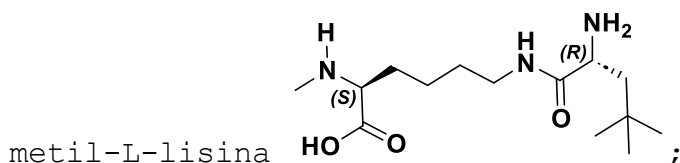
S3Ret ácido (3R)-2-amino-3-hidroxipentanoico, tal como
10 ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxipentanoico (CAS 10148-67-1);

Yae ácido 2-amino-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(4-(2-aminoetoxi)fenil)propanoico (CAS 1909283-20-0);

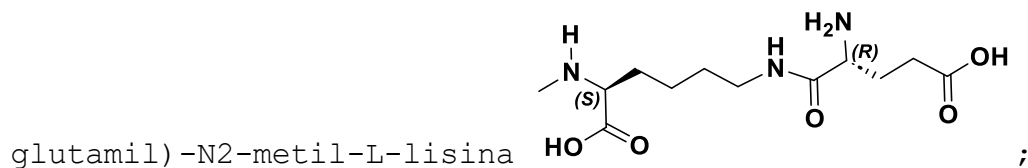
datb ácido 2-amino-4,4-dimetilpentanoico, tal como ácido
15 (R)-2-amino-4,4-dimetilpentanoico (CAS 88319-43-1);

Me3Py ácido 2-(metilamino)-3-(piridin-3-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-(metilamino)-3-(piridin-3-il)propanoico (CAS 2651172-69-7);

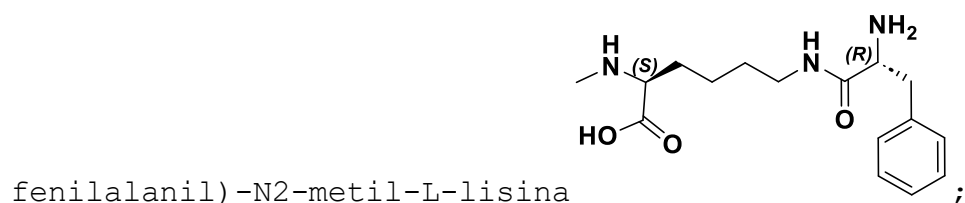
MeK(datb) N6-(2-amino-4,4-dimetilpentanoil)-N2-metil-
20 lisina, tal como N6-((R)-2-amino-4,4-dimetilpentanoil)-N2-



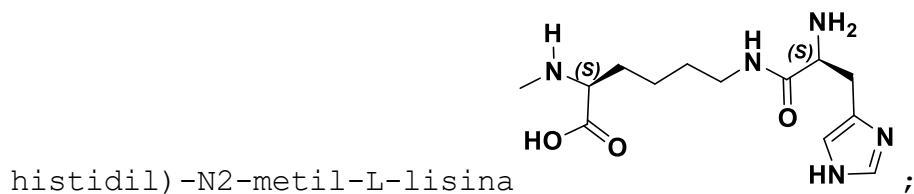
MeK(de) N6-(glutamil)-N2-metil-lisina, tal como N6-(D-



MeK(df) N6-(fenilalanil)-N2-metil-lisina, tal como N6-(D-

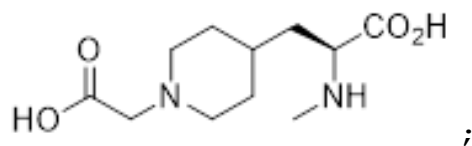


5 MeK(H) N6-(histidil)-N2-metil-lisina, tal como N6-(L-



W5N 2-amino-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)propanoico, tal como ácido (S)-2-amino-3-(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)propanoico (CAS 149704-62-1)

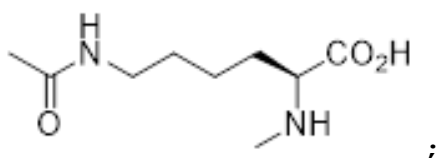
10 MeA4paa 3-(1-(carboximetil)piperidin-4-il)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (S)-3-(1-(carboximetil)piperidin-4-il)-2-(metilamino)propanoico



15

MeI (3S)-3-metil-2-(metilamino)pentanoico, tal como ácido (2S,3S)-3-metil-2-(metilamino)pentanoico (CAS 4125-98-8) ;

- MeA ácido 2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (2S)-
2-(metilamino)propanoico (CAS 3913-67-5);
- MeG ácido 2-(metilamino)acético, tal como ácido 2-
(metilamino)acético (CAS 107-97-1);
- 5 MeV ácido 3-metil-2-(metilamino)butanoico, tal como ácido
(2S)-3-metil-2-(metilamino)butanoico (CAS 2480-23-1)
- MeT ácido (3R)-3-hidroxi-2-(metilamino)butanoico, tal como
ácido (2S,3R)-3-hidroxi-2-(metilamino)butanoico (CAS
2812-28-4)
- 10 all ácido (3R)-2-amino-3-metilpentanoico, tal como ácido
(2S,3R)-2-amino-3-metilpentanoico (CAS 1509-34-8)
- TMe ácido (3R)-2-amino-3-metoxibutanoico, tal como ácido
(2S,3R)-2-amino-3-metoxibutanoico (CAS 4144-02-9)
- MeQ ácido 4-carbamoil-2-(metilamino)butanoico, tal como
15 ácido (2S)-4-carbamoil-2-(metilamino)butanoico (CAS
300560-56-9)
- MeTMe ácido (3R)-3-metoxi-2-(metilamino)butanoico, tal
como ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metilamino)butanoico (CAS
594865-59-5)
- 20 MeK ácido 6-amino-2-(metilamino)hexanoico, tal como ácido
(2S)-6-amino-2-(metilamino)hexanoico (CAS 7431-89-2)
- MeKAc 6-acetamido-2-(metilamino)hexanoico, tal como ácido
(2S)-6-acetamido-2-(metilamino)hexanoico



- Har ácido 2-amino-6-carbamimidamido-hexanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-6-carbamimidamido-hexanoico (CAS 156-86-5)
- 5 KAc ácido 2-amino-6-acetamido-hexanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-6-acetamido-hexanoico (CAS 692-04-6)
- dd ácido 2-aminobutanodioico, tal como ácido (2R)-2-aminobutanodioico
- EtG ácido 2-(etilamino)acético (CAS 627-01-0)
- 10 K(biotina) ácido 6-{5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanamido}-2-amino-hexanoico, tal como ácido (2S)-6-{5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-hexahidro-1H-tieno [3,4-d]imidazol-4-il]pentanamido}-2-amino-hexanoico (CAS 576-19-2);
- 15 MeeG ácido 2-[(2-metoxietil)amino]acético (CAS 205124-55-6);
- CmpG ácido 2-[(3-carbamoilpropil)amino]acético (CAS 1182825-67-7)
- Nmm ácido 2-amino-3-(metilcarbamoil)propanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-(metilcarbamoil)propanoico (CAS 149204-93-3)
- 20 Ndm ácido 2-amino-3-dimetilcarbamoil)propanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-(dimetilcarbamoil)propanoico (CAS 138585-02-1);

SMe ácido 2-amino-3-metoxipropanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-metoxipropanoico (CAS 32620-11-4);

HseMe ácido 2-amino-4-metoxibutanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-4-metoxibutanoico (CAS 3311-01-1);

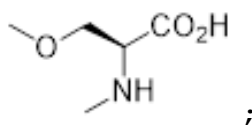
5 SiPr ácido 2-amino-3-(propan-2-iloxi)propanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-(propan-2-iloxi)propanoico (CAS 83824-92-4)

SPr ácido 2-amino-3-propoxipropanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-3-propoxipropanoico (CAS 113576-31-1)

10 MeWlMe 3-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (2S)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-(metilamino)propanoico (CAS 1152412-98-0)

MeQdMe 4-(dimetilcarbamoil)-2-(metilamino)butanoico, (2S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(metilamino)butanoico (CAS 2255323-71-6)

15 MeSMe ácido 3-metoxi-2-(metilamino)propanoico, tal como ácido (2S)-3-metoxi-2-(metilamino)propanoico

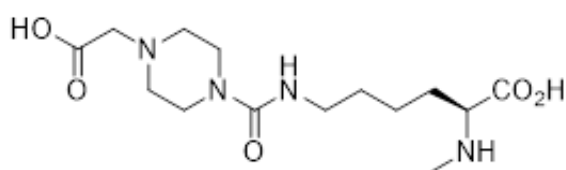


20

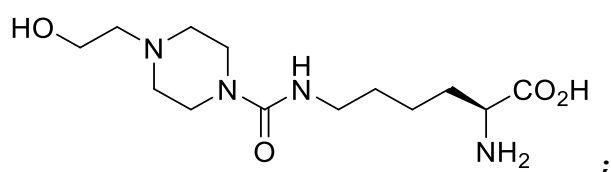
MeHseMe ácido 4-metoxi-2-(metilamino)butanoico, tal como ácido (2S)-4-metoxi-2-(metilamino)butanoico (CAS 1500648-79-2)

MeKCOpipzaa ácido (2S)-6-{[4-(carboximetil)piperazina-1-carbonil]amino}-2-(metilamino)hexanoico

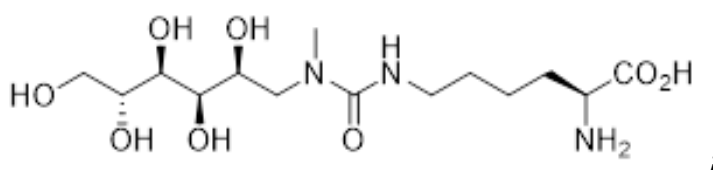
25



KCOpipzetOH ácido 2-amino-6-{[4-(carboximetil)piperazina-
 5 1-carbonil]amino}hexanoico, tal como ácido (2S)-2-amino-6-
 {[4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil]amino}hexanoico

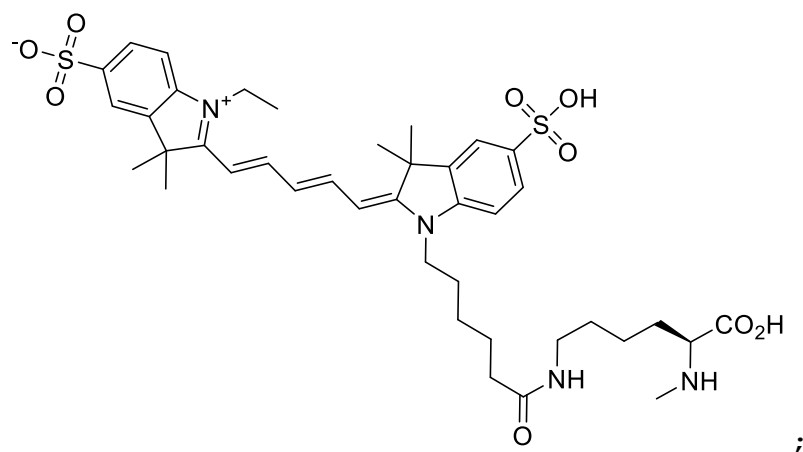


10 KCOmeglumina ácido 2-amino-6-({metil[(2S,3R,4R,5R)-
 2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]carbamoil}amino)hexanoico, tal
 como (2S)-2-amino-6-({metil[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-
 pentahidroxihexil]carbamoil}amino)hexanoico

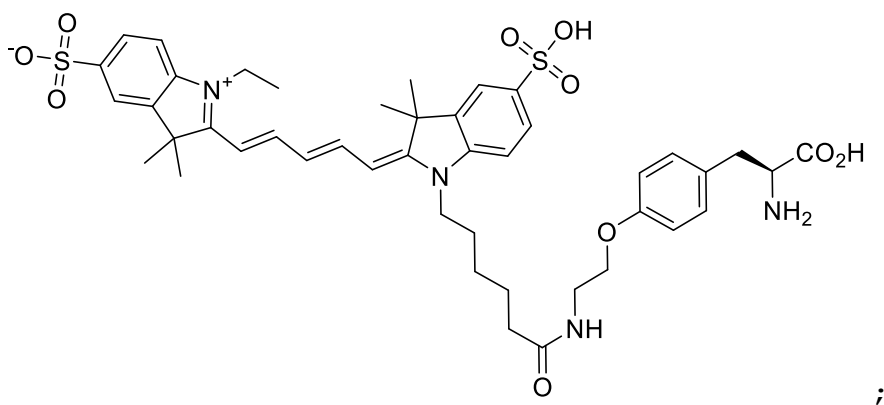


15

MeK(SulfoCy5) 2-[(1E,3E)-5-[(2E)-1-(5-{[(5S)-5-carboxi-5-
 (metilamino)pentil]carbamoil}pentil)-3,3-dimetil-5-sulfo-
 2,3-dihidro-1H-indol-2-ilideno]penta-1,3-dien-1-il]-1-
 20 etil-3,3-dimetil-3H-indol-1-io-5-sulfonato



Yae (SulfoCy5) 2-[(1E,3E)-5-[(2E)-1-{5-[(2-{4-[(2S)-2-amino-2-carboxietil]fenoxy}etil)carbamoil]pentil}-3,3-dimetil-5-sulfo-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilideno]penta-1,3-dien-1-il]-1-etil-3,3-dimetil-3H-indol-1-ilo-5-sulfonato

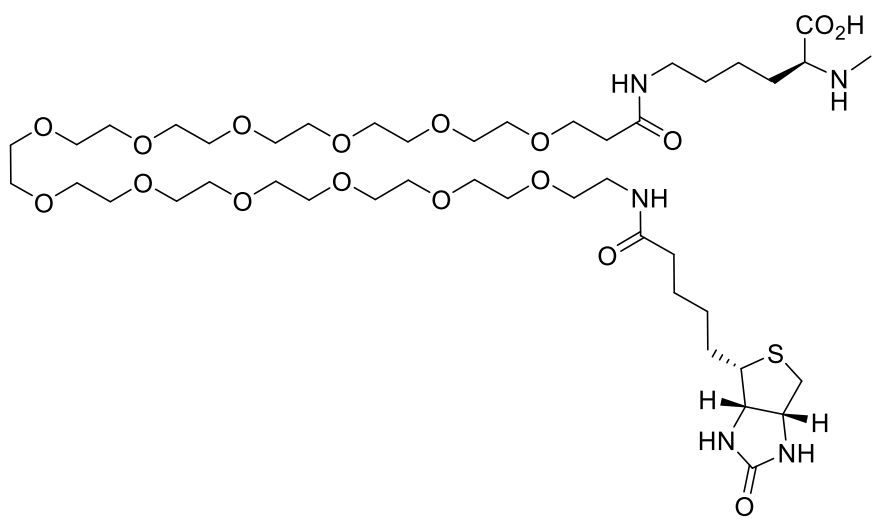


10

MeK(biotina-PEG12c) ácido 51-(metilamino)-5,45-dioxo-1-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42-dodecaoxa-6,46-diazadopentacontan-52-oico, tal como ácido (S)-51-(metilamino)-5,45-dioxo-1-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-

15

tieno[3,4-d]imidazol-4-il) -
 9,2,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42-dodecaoxa-6,46-
 diazadopentacontan-52-oico



5

Yae(biotina-PEG12c) ácido 2-amino-3-(4-((4,44-dioxa-48-
 ((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-
 7,10,13,16,19,22,25,28,34,37,40-dodecaoxa-3,43-
 10 diazaoctatetracontil)oxi)fenil)propanoico, tal como (S)-2-
 amino-3-(4-((4,44-dioxa-48-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-
 tieno[3,4-d]imidazol-4-il)-
 7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-dodecaoxa-3,43-
 diazaoctatetracontil)oxi)fenil)propanoico

15

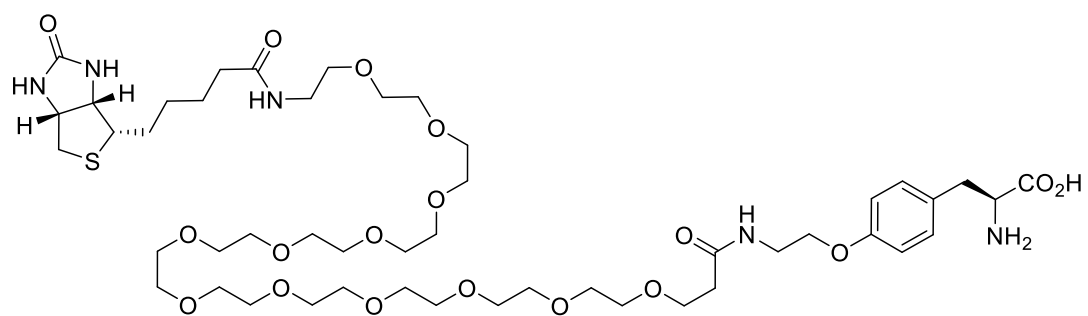


Tabla 1. Secuencias peptídicas ilustrativas con avidez a GPC3

Sec. con núm. de ident.	Secuencia peptídica (de la posición de residuo 1 a la posición de residuo 14, si está presente)															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	MeK	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNaI27N	G	3Py6Ph	MeC				
2	MeKAc	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
3	MeKAc	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
4	MeKAc	MeI	Q	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
5	MeK	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
6	MeK	MeI	Q	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
7	MeKAc	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNaI27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
8	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
9	MeA	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
10	MeQ	MeL	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
11	MeQ	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
12	MeQ	HseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
13	MeQ	MeQ	Hgn	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
14	MeQ	MeQ	KAc	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
15	MeQ	MeQ	D	MeA4paa	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			
16	MeQ	MeQ	D	MeD	F4COO	I	I	F4COO	MeNaI2	G	F41Me4Pz	MeC	NH2			

17	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4aaO	I	I	F4COO	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
18	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4COO	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
19	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
20	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaO	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
21	MeK	MeHseMe	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
22	MeK	MeHseMe	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
23	MeK	MeHseMe	MeQ	D	MeA4paa	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
24	MeK	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
25	MeK	MeQ	MeQ	D	MeA4paa	F4COO	TMe	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
26	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeK	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
27	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeQ	Yae	I	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
28	MeQ	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	Yae	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
29	MeK	MeQ	MeQ	Hgn	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNa12	G	F41Me4Pz	MeC	NH2		
30	MeK	MeI	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaO	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
31	MeK	MeI	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaO	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	de	NH2	
32	MeK	MeI	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaO	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	E	NH2	
33	MeK (de)	MeI	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaO	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
34	MeK (H)	MeI	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaO	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
35	MeK	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaO	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		

36	MeQ	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	F41Me4PyZ	MeC	NH2		
37	MeQ	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	YaeCOpiPZaa	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
38	MeQ	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4amCOpiPZaa	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
39	MeQ	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4u	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
40	MeQ	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaopiPZaa	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
41	MeK (df)	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
42	MeK (datb)	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
43	MeA	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	F4COO	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
44	MeA	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Yae	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
45	MeK	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
46	MeK	MeKCOpiPZaa	D	MeDapCOpiPZaa	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
47	MeK	MeKCOpiPZaa	D	MeDapCOpiPZaa	3Py6NHaa	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
48	MeK	MeKCOpiPZaa	D	MeKCOpiPZaa	F4COO	TMe	I	YaeCOpiPZaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
49	MeK	MeKCOpiPZaa	D	MeKCOpiPZaa	F4COO	TMe	I	F4aaopiPZaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
50	MeDapCOpiPZaa	MeHseMe	D	MeDapCOpiPZaa	F4COO	TMe	I	Yae	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
51	MeDapCOpiPZaa	MeHseMe	D	MeDapCOpiPZaa	3Py6NHaa	TMe	I	Yae	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
52	MeK	MeHseMe	D	MeDapCOpiPZaa	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
53	MeK	MeHseMe	D	MeDapCOpiPZaa	3Py6NHaa	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
54	MeDapCOpiPZaa	MeHseMe	D	MeDapCOpiPZaa	F4COO	TMe	I	Yae	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		

55	MeKCOpipzaa	MeHseMe	D	MeDapCOpipzaa	F4COO	TMe	I	Yae	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
56	MeKCOpipzaa	MeA	D	MeY	F4COO	TMe	I	Yae	MeY	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
57	MeKCOpipzaa	MeA	MeY	D	F4COO	TMe	I	Yae	MeY	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
58	MeKCOpipzaa	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
59	MeKCOpipzaa	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	S3REt	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
60	MeKAc	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	G	PEG10c	K	NH ₂
61	MeK	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa O	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
62	MeK	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
63	MeK	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aa O	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
64	MeK	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa O	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
65	MeK	MeQ	Hgn	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4PyZ	MeC	NH2			
66	MeA	MeY		D	Y	TMe	I	Y	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
67	MeA	S		D	Y	I	I	Y	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
68	MeA	S		W5N	Y	I	I	Y	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
69	MeA	Me3Py		D	Y	allI	I	Y	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
70	MeA	S		Q	Y	I	I	Y	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
71	MeA	TMe		D	Y	Cle	I	Y	MeNa12	G	3Py6Ph	MeC	NH2			
72	MeK	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	NH2			

Tabla 1.1. Secuencias de conjugados peptídicas ilustrativas con avidez a GPC3

Sec. con núm. de ident.	Conjugado con núm. de ident.	Secuencia peptídica (de la posición de residuo 1 a la posición de residuo 14, si está presente)															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
73	PLB-1	MeK (biotina-PEG12c)	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
74	PLB-35	MeK (biotina-PEG12c)	MeQ	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
75	PLB-28	MeQ	MeQ	D	MeQ	F4COO	I	I	Yae (biotina-PEG12c)	MeNa12	G	F41Me4Pyz	MeCNH2				
76	PLB-64	MeK (biotina-PEG12c)	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
77	PLB-30	MeK (biotina-PEG12c)	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
78	PLB-60	MeKAc	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeC	G	PEG10K (Biotina)	NH2	
79	PLD-45	MeK(sulfoCy5)	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
80	PLD-30	MeK(sulfoCy5)	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
81	PLD-1	MeK(sulfoCy5)	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
82	Mod3	MeA	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Yae (sulfoCy5)	MeNa12	G	3Py6Ph	MeCNH2				
83	Mod5	MeK(sulfoCy5)	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
84	Mod6	MeK(sulfoCy5)	MeI	D	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
85	Mod7	MeK(sulfoCy5)	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aaa	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
86	C-M-1	MeK (entidad)	MeI	D	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNa127N	G	3Py6Ph	MeCNH2				
87	C-M-21	MeK (entidad)	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	3Py6Ph	MeCNH2				
88	C-M-22	MeK (entidad)	MeHseMe	D	MeQ	F4COO	I	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pyz	MeCNH2				
89	C-M-24	MeK (entidad)	MeQ	D	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aa	MeNa12	G	F41Me4Pyz	MeCNH2				

90	C-M-26	MeQ	MeQ	MeQ	F4COO	I	I	F4aa	MeNal2	G	F41Me4Pyz	MeC	NH2		
91	C-M-28	MeQ	MeQ	MeQ	F4COO	I	I	Yae (entidad)	MeNal2	G	F41Me4Pyz	MeC	NH2		
92	C-M-30	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
93	C-M-31	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	de	NH2	
94	C-M-32	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	E	NH2	
95	C-M-33	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	I	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
96	C-M-34	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	I	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
97	C-M-35	MeQ	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
98	C-M-41	MeI	MeK (df) (entidad)	MeQ	F4COO	I	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
99	C-M-42	MeI	MeK (datb) (entidad)	MeQ	F4COO	I	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
100	C-M-44	MeHseMe	MeA	MeQ	F4COO	TMe	I	Yae (entidad)	MeNal2	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
101	C-M-45	MeHseMe	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
102	C-M-62	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	Y	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
103	C-M-63	MeHseMe	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	TMe	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
104	C-M-64	MeI	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	I	I	F4aao	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		
105	C-M-72	MeHseMe	MeK (entidad)	MeQ	F4COO	I	I	Y	MeNal27N	G	3Py6Ph	MeC	NH2		

El peso molecular del péptido descrito puede variar. En algunas modalidades, el péptido tiene un peso molecular de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 kDa. En algunas modalidades, el péptido tiene un peso molecular de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 20 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 kDa, aproximadamente 0,75 a aproximadamente 10 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 kDa, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1 kDa, aproximadamente 1 a aproximadamente 10 kDa, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 kDa, aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5 kDa, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 kDa, aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 kDa, aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 kDa, o aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,25 kDa. En algunas modalidades, el péptido tiene un peso molecular de aproximadamente 0,5 a 5 kDa. En algunas modalidades, el péptido tiene un peso molecular de aproximadamente 0,5 a 2 kDa. En algunas modalidades, el péptido tiene un peso molecular de aproximadamente 0,75 a 1,75 kDa. En algunas modalidades, el péptido tiene un peso molecular de aproximadamente 1 a 1,5 kDa. En algunas modalidades, el péptido es monocíclico.

Un péptido descrito en la presente puede ciclizarse (*es decir*, macrociclizarse). La ciclización puede lograrse menos idealmente a través de un único enlace de disulfuro, o más idealmente a través de un enlace

5 peptídico, enlace de alquilo, enlace de alquenilo, enlace de éster, enlace de tioéster, enlace de éter, enlace de tioéter, enlace de fosfato éter, enlace azo, enlace C-S-C, enlace C-N-C, enlace C=N-C, enlace C=N-O, enlace de amida, puente lactama, enlace de carbamoilo, enlace de

10 urea, enlace de tiourea, enlace de amina, enlace de tioamida, o lo similar, pero no se limita a ellos. En algunas modalidades, el péptido es un péptido cíclico que se cicliza mediante un enlace peptídico, enlace de alquilo, enlace de alquenilo, enlace de éster, enlace de tioéster,

15 enlace de éter, enlace de tioéter, enlace de fosfato éter, enlace azo, enlace C-N-C, enlace C=N-C, enlace C=N-O, enlace de amida, puente lactama, enlace de carbamoilo, enlace de urea, enlace de tiourea, enlace de amina, o enlace de tioamida. En algunas modalidades, el péptido

20 cíclico se cicliza mediante un enlace de tioéter. En algunas modalidades, el péptido cíclico se cicliza a través de una reacción de ciclización de oxima. Una ciclización de un péptido a veces estabiliza la estructura peptídico y, por lo tanto, mejora la afinidad por una diana. La

25 ciclización puede ocurrir entre el N-terminal- y C-terminal, o puede ocurrir entre un aminoácido terminal y

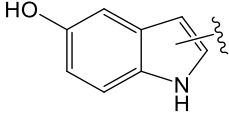
un aminoácido no terminal. En algunas modalidades, la ciclización se produce entre dos aminoácidos no terminales. En algunas modalidades, el péptido se cicliza a través de la ciclización de oxima. En algunas modalidades, el péptido se cicliza entre la cisteína y el haloacilo. En algunas modalidades, el péptido comprende un grupo haloacetil (p. ej., cloroacetil o bromoacetil) en el N-terminal. En algunas modalidades, el péptido comprende un grupo haloacetil (p. ej., cloroacetil o bromoacetil) en el C-terminal. En algunas modalidades, el péptido comprende un Cys en el C-terminal. En algunas modalidades, el péptido comprende un Cys en el N-terminal. En algunas modalidades, la ciclización se produce a través de un enlace de tioéter entre Cys y un grupo haloacetilo. En algunas modalidades, la ciclización se produce entre el N-terminal y el C-terminal del péptido.

Como aminoácidos para macrociclización, por ejemplo, puede usarse un aminoácido que tiene el siguiente grupo funcional A y un aminoácido que tiene un grupo funcional B correspondiente (ver la Tabla 4A). El grupo funcional A o el grupo funcional B pueden colocarse en el lado N-terminal. El aminoácido que tiene el grupo funcional A y el aminoácido que tiene el grupo funcional B puede ser cada uno un aminoácido N-terminal o un aminoácido C-terminal o un aminoácido no terminal. En algunas modalidades, un aminoácido que tiene el grupo funcional A se coloca en el

N-terminal. En algunas modalidades, un aminoácido que tiene el grupo funcional A se coloca en el C-terminal. En algunas modalidades, un aminoácido que tiene el grupo funcional A se coloca en un aminoácido no terminal. En algunas modalidades, un aminoácido que tiene el grupo funcional B se coloca en el N-terminal. En algunas modalidades, un aminoácido que tiene el grupo funcional B se coloca en el C-terminal. En algunas modalidades, un aminoácido que tiene el grupo funcional B se coloca en un aminoácido no terminal.

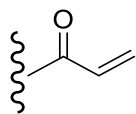
10

Tabla 4A. Grupos funcionales para la ciclización

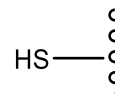
	Grupo funcional A	Grupo funcional B
(I)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{CH}_2\text{---X}_1 \end{array}$ (I-A) X₁ es un halógeno tal como Cl, Br o I	HS--- (I-B)
(II)	$\text{---C}\equiv\text{C---}$ (II-A)	$\text{N}_3\text{---}$ (II-B)
(III)	$\text{---Ar---CH}_2\text{NH}_2$ (III-A) Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido	 (III-B)
(IV)	$\text{---C=C---CH}_2\text{---X}_1$ (IV-A) X₁ es un halógeno tal como Cl, Br o I	HS--- (IV-B)
(V)	$\text{---Ar---CH}_2\text{---X}_1$ (V-A)	HS--- (V-B)

X₁ es un halógeno tal como Cl, Br o I; Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido

(VI)

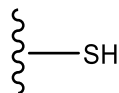


(VI-A)

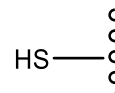


(VI-B)

(VII)

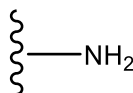


(VII-A)

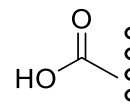


(VII-B)

(VIII)

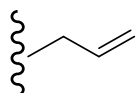


(VIII-A)

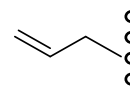


(VIII-B)

(IX)



(IX-A)



(IX-B)

En algunas modalidades, como puede ser el aminoácido (I-A) en la Tabla 4A, por ejemplo, puede usarse un aminoácido cloroacetilado. Los ejemplos de los aminoácidos cloroacetilados incluyen N-cloroacetil-L-alanina, N-cloroacetil-L-fenilalanina, N-cloroacetil-L-tirosina, N-cloroacetil-L-triptófano, N-3-(2-cloroacetamido) benzoil-L-fenilalanina, N-3-(2-cloroacetamido)benzoil-L-tirosina, N-3-(2-cloroacetamido)benzoil-L-triptófano, ácido β-N-cloroacetil-L-diaminopropanoico, ácido γ-N-cloroacetil-L-diaminobutírico, σ-N-cloroacetil-L-ornitina, ε-N-cloroacetil-L-lisina, N-3-clorometilbenzoil-L-tirosina y N-3-clorometilbenzoil-L-triptófano y derivados de aminoácido D correspondientes

a estos (por ejemplo, N-cloroacetil-D-alanina, N-cloroacetil-D-fenilalanina, N-cloroacetil-D-tirosina y N-cloroacetil-D-triptófano).

Los ejemplos del aminoácido (I-B) incluyen, pero
5 no se limitan a, cisteína, homocisteína, mercaptonorvalina, mercaptonorleucina, ácido 2-amino-7-mercaptoheptanoico, ácido 2-amino-8-mercaptooctanoico, y aminoácidos obtenidos al proteger el grupo SH de estos aminoácidos y después al eliminar el grupo protector, y
10 los derivados de D-aminoácidos correspondientes a estos.

El método de ciclización puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el método descrito en Kawakami, T. *et al.*, *Nature Chemical Biology* 5, 888-890 (2009); Yamagishi, Y. *et al.*, *ChemBioChem* 10, 1469-1472 (2009); Sako, Y. *et al.*, *Journal of American Chemical Society* 130, 7932-7934
15 (2008); o WO2008/117833.

En algunas modalidades, por ejemplo, el aminoácido (II-A) se selecciona de propargilglicina, homopropargilglicina, ácido 2-amino-6-heptinoico, ácido 2-amino-7-octinoico y puede usarse ácido 2-amino-8-noninoico.
20 Además, también pueden usarse aminoácidos 4-pentinoilados o 5-hexinoilados. Los ejemplos de los aminoácidos 4-pentinoilados incluyen N-(4-pentinoil)-L-alanina, N-(4-pentinoil)-L-fenilalanina, N-(4-pentinoil)-L-tirosina, N-(4-pentinoil)-L-triptófano,
25 N-3-(4-pentinoilamido)benzoil-L-fenilalanina, N-3-(4-pentinoilamido)benzoil-L-tirosina, N-3-

(4-pentinoilamido)benzoil-L-triptófano, ácido β -N-(4-pentinoil)-L-diaminopropanoico, ácido γ -N-(4-pentinoil)-L-diaminobutírico, σ -N-(4-pentinoil)-L-ornitina, y ε -N-(4-pentinoil)-L-lisina, y derivados de D-aminoácidos
5 correspondientes a estos.

En algunas modalidades, por ejemplo, el aminoácido (II-B) se selecciona de azidoalanina, ácido 2-amino-4-azidobutanoico, azidoptonorvalina, azidonorleucina, ácido 2-amino-7-azidoheptanoico y puede usarse ácido 2-amino-8-
10 azidooctanoico. Además, también pueden usarse aminoácidos azidoacetilados o 3-azidopentanoilados. Los ejemplos de los aminoácidos azidoacetilados incluyen N-azidoacetil-L-alanina, N-azidoacetil-L-fenilalanina, N-azidoacetil-L-tirosina, N-azidoacetil-L-triptófano, N-3-(4-
15 pentinoilamido)benzoil-L-fenilalanina, N-3-(4-pentinoilamido)benzoil-L-tirosina, N-3-(4-pentinoilamido)benzoil-L-triptófano, ácido β -N-azidoacetil-L-diaminopropanoico, ácido γ -N-azidoacetil-L-diaminobutírico, α -N-azidoacetil-L-ornitina, y ε -N-
20 azidoacetil-L-lisina, y derivados de D-aminoácidos correspondientes a estos.

El método de ciclización puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Sako, Y. *et al.*, Journal of American Chemical Society 130, 7932-7934
25 (2008) o WO2008/117833.

Los ejemplos de aminoácido (III-A) incluyen, pero no se limitan a, N-(4-aminometil-benzoil)-fenilalanina (AMBF) y 4-3-aminometiltirosina.

Los ejemplos del aminoácido (III-B) incluyen, pero no se limitan a, 5-hidroxitriptófano (WoH). El método de ciclización puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en Yamagishi, Y. *et al.*, ChemBioChem 10, 1469-1472 (2009) o WO2008/117833.

Los ejemplos del aminoácido (IV-A) incluyen, pero no se limitan a, ácido 2-amino-6-cloro-hexinoico, ácido 2-amino-7-cloro-heptinoico y ácido 2-amino-8-cloro-octinoico.

Los ejemplos del aminoácido (IV-B) incluyen, pero no se limitan a, cisteína, homocisteína, mercaptonorvalina, mercaptonorleucina, ácido 2-amino-7-mercaptoheptanoico, y ácido 2-amino-8-mercaptooctanoico, aminoácidos obtenidos al proteger el grupo SH de estos aminoácidos y después al eliminar el grupo protector, y los derivados de D-aminoácidos correspondientes a estos. El método de ciclización puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en WO2012/074129.

Los ejemplos del aminoácido (V-A) incluyen, pero no se limitan a, N-3-clorometilbenzoil-L-fenilalanina, N-3-clorometilbenzoil-L-tirosina y N-3-clorometilbenzoil-L-triptófano.

Los ejemplos del aminoácido (V-B) incluyen, pero no se limitan a, cisteína, homocisteína,

mercaptonorvalina, mercaptonorleucina, ácido 2-amino-7-mercaptoheptanoico, y ácido 2-amino-8-mercaptooctanoico, y aminoácidos obtenidos al proteger el grupo SH de estos aminoácidos y después al eliminar el grupo protector, y
5 los derivados de D-aminoácidos correspondientes a estos.

Los aminoácidos I-A a V-A e I-B a V-B pueden introducirse en el péptido de una manera conocida por síntesis química o traslación y síntesis descritas en la presente. En algunas modalidades, la reacción de
10 ciclización comprende formar un enlace tioéter usando un aminoácido que comprende un grupo sultanilo, *p. ej.*, cisteína, homocisteína, mercaptonorvalina, mercaptovalina, mercaptonorleucina, ácido 2-amino-7-mercaptoheptanoico y ácido 2-amino-8-mercaptooctanoico.

15 Un péptido descrito en la presente puede comprender uno o más aminoácidos cargados negativamente y/o uno o más aminoácidos cargados positivamente. Los aminoácidos cargados positivamente incluyen, por ejemplo, lisina, arginina, histidina y aminoácidos que contienen
20 grupos amina adicionales. Los aminoácidos cargados positivamente pueden comprender una sustitución de heteroarilo tal como piridina, imidazol, pirazol o triazol que tiene uno o más átomos de nitrógeno del anillo. Los aminoácidos cargados negativamente incluyen, por ejemplo,
25 aminoácidos que contienen un grupo ácido carboxílico adicional tal como ácido glutámico o similares.

En algunas modalidades, un péptido cíclico de la Fórmula (I), Fórmula (I-1), Fórmula (I-2), Fórmula (I-3) o Fórmula (I-4) tiene una carga neta de -3 a +1. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -3. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -2. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -1. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de 0. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de +1.

En algunas modalidades, un péptido cíclico de la Fórmula (I), Fórmula (I-1), Fórmula (I-2), Fórmula (I-3) o Fórmula (I-4) tiene una carga neta de como máximo -4. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -4. En algunas modalidades, un péptido cíclico de la Fórmula (I), Fórmula (I-1), Fórmula (I-2), Fórmula (I-3) o Fórmula (I-4) tiene una carga neta de al menos +2. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de +2. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de +3. La carga neta se puede determinar agregando la carga de cada uno de los aminoácidos X1 a X12 (o cada uno de los aminoácidos en el péptido). Por ejemplo, el ácido aspártico (D) y el ácido glutámico (E) tienen cada uno una carga de -1, lisina (K), arginina (R) e histidina (H) cada uno tiene una carga de +1, y el resto de los aminoácidos canónicos cada uno tiene una carga de 0.

En algunas modalidades, un péptido (cíclico) de la Fórmula (I) tiene una carga neta de -3 a +1. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -3. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -2. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de -1. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de 0. En algunas modalidades, el péptido cíclico tiene una carga neta de +1. La carga neta se puede determinar agregando la carga de cada uno de los aminoácidos del péptido (cíclico).

En algunas modalidades, un péptido (cíclico) descrito en la presente (p. ej., un péptido (cíclico) de la Fórmula (I), Fórmula (I-1), Fórmula (I-2), Fórmula (I-3) o Fórmula (I-4)) se configura para unirse a una proteína plasmática con una afinidad prescrita, por ejemplo, medida como porcentaje de unión a proteínas albúmina plasmáticas (PPB). El % unido puede determinarse mediante el método de HSA-HPLC (medición de la unión de proteínas farmacológicas mediante albúmina sérica humana inmovilizada-HPLC). La PPB puede determinarse *in vitro* por HPLC o por otros medios adecuados conocidos en la técnica. En algunas modalidades, 1 % a 99 % del péptido cíclico se une a la albúmina sérica humana (HSA) *in vitro* según lo determinado por HPLC. En algunas modalidades, aproximadamente 2 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 5 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 99 %,

20 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 99 %, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro* según lo determinado por HPLC. En algunas modalidades, aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro* (es decir, PPB de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %). En algunas modalidades, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 99 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % del péptido cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades,

aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 % del péptido
cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades,
aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 % del péptido
cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades,
5 aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % del péptido
cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades,
aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % del péptido
cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades,
aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % del péptido
10 cíclico se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades,
aproximadamente 80 % a aproximadamente 85 % del péptido
cíclico se une a HSA *in vitro*.

En algunas modalidades, un conjugado descrito en
la presente (*p. ej.*, un conjugado que comprende un péptido
15 (cíclico) de la Fórmula (I), la Fórmula (I-1), la Fórmula
(I-2), la Fórmula (I-3) o la Fórmula (I-4)) está configurado
para unirse a una proteína plasmática con una afinidad
prescrita, por ejemplo, medida como porcentaje de unión a
proteína albúmina plasmática (PPB). La PPB puede determinarse
20 *in vitro* por HPLC o por otros medios adecuados conocidos en
la técnica. En algunas modalidades, 1 % a 99 % del conjugado
se une a la albúmina sérica humana (HSA) *in vitro* según lo
determinado por HPLC. En algunas modalidades, aproximadamente
2 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 5 % a
25 aproximadamente 99 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente
99 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente

aproximadamente 30 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 99 %, o
5 aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % del conjugado se une a HSA *in vitro* según lo determinado por HPLC. En algunas modalidades, aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 % del conjugado se une a HSA *in vitro* (es decir, PPB de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %). En algunas
10 modalidades, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a
15 aproximadamente 80 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 99 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 % del conjugado se
20 une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 60 % a aproximadamente 70 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 40 % a aproximadamente

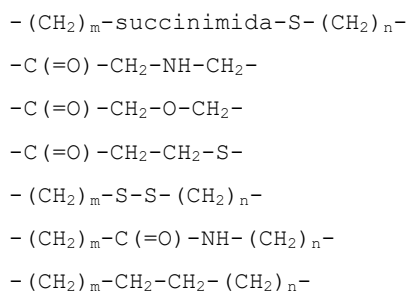
50 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 50 % a aproximadamente 60 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 70 % a aproximadamente 80 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 80 % a aproximadamente 99 % del conjugado se une a HSA *in vitro*. En algunas modalidades, aproximadamente 80 % a aproximadamente 85 % del conjugado se une a HSA *in vitro*.

En algunas modalidades, un péptido (cíclico) de la Fórmula (I), la Fórmula (I-1), la Fórmula (I-2), la Fórmula (Ia), la Fórmula (Ib) o la Fórmula (Ic) no contiene ningún enlace S-S.

En algunas modalidades, un péptido de la presente descripción puede ciclarse formando un grupo como se ilustra en la Tabla 4B.

Tabla 4B. Grupos de cierre de anillo (m y n son independientemente 0 o un número entero de 1 a 6).

$-C(=O)-CH_2-$
 $-C(=O)-CH_2-S-$
 $-C(=O)-CH_2-S-CH_2-$
 $-C(=O)-CH_2-S-CH_2-CH_2-$
 $-(CH_2)_m-NH-CO-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2)_m-CO-NH-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2)_m-S-CH_2-benceno-CH_2-S-(CH_2)_n-$
 $-(CH_2)_m-triazol-(CH_2)_n-$



En algunas modalidades, m es 0 y n es 0. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3. En algunas modalidades, m es 4. En algunas modalidades, m es 5. En algunas modalidades, m es 6. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5. En algunas modalidades, n es 6.

En algunas modalidades, un péptido de la presente descripción, *p. ej.*, péptidos de las Fórmulas (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (III-1), o (III-2), puede ciclarse haciendo reaccionar un primer grupo funcional con un segundo grupo funcional, ver la Tabla 4C. En algunas modalidades, el primer grupo funcional se localiza en el N-terminal. En algunas modalidades, el primer grupo funcional se localiza en un aminoácido no terminal. En algunas modalidades, el segundo grupo funcional se localiza en el C-terminal. En algunas modalidades, el segundo grupo funcional se localiza en un aminoácido no terminal.

Tabla 4C. Formación de grupos de cierre de anillo

Primer grupo funcional (p. ej., en el N-terminal)	Segundo grupo funcional (o aminoácido) (p. ej., en el C-terminal o en un aminoácido no terminal)
-C(=O)-CH ₂ Cl	Cisteína, homocisteína, lisina, homolisina, ornitina, ácido diaminobutírico, serina, homoserina, treonina, homotreonina
-(CH ₂) _n -NH ₂	Ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homoglutámico
-(CH ₂) _n -CO ₂ H	Lisina, homolisina, ornitina, ácido diaminobutírico,
-(CH ₂) _n -Br	Cisteína, homocisteína
-(CH ₂) _n -CH=CH ₂	Alil-glicina, homoalil-glicina
-(CH ₂) _n -NH ₂	Aspartato-4-semialdehído, glutamato-5-semialdehído
-(CH ₂) _n -SH	Cisteína, homocisteína conjugada con 1,2- o 1,3- o 1,4-bis-(bromometil)benceno
-(CH ₂) _n -alquino	XaaC es un aminoácido con una cadena lateral con azida
-(CH ₂) _n -N ₃	Alquinil-glicina, homoalquinil-glicina
-(CH ₂) _n -maleimida	Cisteína, homocisteína

En algunas modalidades, un conjugado que comprende
5 uno cualquiera del péptido de la Tabla 1 puede comprender
además residuos de aminoácidos en el N y/o C terminal del
péptido, que no es parte de la estructura cíclica. En algunas
modalidades, el conjugado comprende además un enlazador.

Un péptido descrito en la presente puede ser un
10 péptido mimético. Por ejemplo, el péptido puede comprender
enlaces no peptídicos y puede comprender uno o más
aminoácidos no naturales. A menos que se indique de alguna
otra manera, cada uno de los aminoácidos en un péptido
descrito en la presente (excepto el aminoácido natural
15 glicina) puede estar independientemente en su forma D o L.

Tanto las formas D como L están abarcadas por la presente descripción.

En la presente descripción, el término aminoácido abarca derivados de aminoácidos. Los derivados incluyen, por ejemplo, aminoácidos obtenidos modificando un aminoácido natural que constituye una proteína producida por materia biológica codificada por ADN celular. Los ejemplos de tales aminoácidos no naturales incluyen hidroxiprolina e hidroxilisina, que son aminoácidos que tienen un grupo hidroxilo introducido en estos, y ácido diaminopropiónico, que es un aminoácido que tiene un grupo amino introducido en estos.

Un péptido descrito en la presente puede comprender un aminoácido N-sustituido. En algunas modalidades, el aminoácido N-sustituido es un derivado de triptófano, fenilalanina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina o valina. En algunas modalidades, la N-sustitución es un N-alquilo, tal como N-metilo y N-etilo. En algunas modalidades, la N-sustitución es N-metilo. En algunas modalidades, la N-sustitución es un N-arilo, tal como N-fenilo o N-bifenilo. En algunas modalidades, la N-sustitución es un N-heteroarilo tal como N-piridilo. En algunas modalidades, el aminoácido N-sustituido está en el N-terminal del péptido. En algunas modalidades, el aminoácido N-sustituido es un aminoácido no terminal.

En algunas modalidades, los péptidos descritos en la presente comprenden uno o más aminoácidos en las Tablas 5A a 5G.

5 Tabla 5A. Aminoácidos ilustrativos en el N o C-terminal

N - Cloroacetil - L - alanina	Acetil - L - alanina
N - cloroacetil - L - fenilalanina	Acetil - L - fenilalanina
N - cloroacetil - L - fenilalanina	Acetil-L-tirosina
N - Cloroacetil - L - tirosina	Acetil - L - triptófano
N - Cloroacetilo - L - triptófano	Acetil - D - alanina
N - Cloroacetil - D - alanina	Acetil - D - fenilalanina
N - Cloroacetil - D - fenilalanina	Acetil - D - tirosina
N - Cloroacetil - D - tirosina	Acetil - D - triptófano
N - Cloroacetil - D - triptófano	N - 3 - clorometilbenzoil - L - tirosina
	N - 3 - clorometilbenzoil - L - triptófano

Tabla 5B. Aminoácidos ejemplares que se entrecruzan con un péptido

10

Ácido N γ -(2-cloroacetil)- α , γ -
diaminobutílico
Ácido N γ -(2-cloroacetil)- α , γ -
diaminopropanoico

Tabla 5C. D-aminoácidos

D-serina
D-fenilalanina
D-tirosina
D-triptófano

15 Tabla 5D. N-alquilaminoácidos ejemplares

N-alquil-glicina
 N-alquil-alanina
 N-alquil-fenilalanina
 N-alquil-tirosina
 N-alquil-serina
 N-alquil-histidina
 N-alquil-triptófano

Los grupos alquilo ilustrativos para la Tabla 5D incluyen grupos metilo, etilo y propilo.

5

Tabla 5E. Bloques peptoides ilustrativos

N-etil-glicina
 N-n-propil-glicina
 N-n-butil-glicina
 N-n-pentil-glicina
 N-n-hexil-glicina
 N-n-heptil-glicina
 N-n-octil-glicina
 N-isopentil-glicina
 N-(2-feniletil)-glicina
 N-(3-fenilpropil)-glicina
 N-[2-(p-hidroxifenil)etil]-glicina

Tabla 5F. Aminoácidos no naturales ilustrativos

10

p-bifenilalanina
 p-trifluorometilfenilalanina
 p-azidofenilalanina
 p-biotinil-aminofenilalanina
 e-N-Biotinil-lisina
 e-N-Acetil-lisina
 L-citrulina
 L-5-hidroxitriptfano

Ácido L-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico

Ácido aminoisobutírico

Ácido N-metil-aminoisobutírico

N-metil-fenilglicina

Los aminoácidos usados en los péptidos divulgados pueden sustituirse con aminoácidos similares. En algunas modalidades, un aminoácido puede sustituirse con otro aminoácido con hidrofobicidad similar. En algunas modalidades, un aminoácido puede sustituirse con otro aminoácido con hidrofilicidad similar. En algunas modalidades, un aminoácido puede sustituirse con otro aminoácido con tamaño similar. En algunas modalidades, un aminoácido puede sustituirse con otro aminoácido con carga similar. En algunas modalidades, un aminoácido puede sustituirse con otro aminoácido con un grupo funcional similar. En algunas modalidades, un aminoácido puede sustituirse con otro aminoácido con el mismo grupo funcional.

En algunas modalidades, un aminoácido descrito en la presente puede reemplazarse con una variante de este. Los ejemplos de una sustitución o variante de aminoácidos incluyen derivados que tienen un grupo amina, amida, éster o carboxilo como el C-terminal y/o N-terminal de este. Ejemplos adicionales de variantes de aminoácido/péptido incluyen los obtenidos por modificación tales como fosforilación, alquilación (p. ej., metilación), acetilación, adenilación, ADP-ribosilación, o glicosilación y proteína fusionada

obtenida por fusión con otro péptido o proteína. Estas variantes pueden prepararse por los expertos en la técnica de una manera conocida o un método basado en esta. Una variante de aminoácido abarca además los aminoácidos que

5 tienen los mismos grupos funcionales pero con diferentes longitudes de la cadena lateral (p. ej., LysAc vs OrnAc y cisteína vs homocisteína). Una variante de aminoácido abarca además aminoácidos con una entidad aromática diferente en comparación con el aminoácido canónico (p. ej., el indol en

10 triptófano vs el 7-azaíndol en 7-AzaTrp; El fenilo en fenilalanina vs la piridina en 4Py). Una variante de aminoácido abarca además aminoácidos con sustituyentes opcionales, es decir, aminoácido opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el aminoácido opcionalmente

15 sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, amida, nitro, ureido, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 6-10 miembros y heteroarilo de 6-10

20 miembros. En algunas modalidades, el aminoácido opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂, oxo, -OH, -CO₂H, -alquiloCO₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), --C(=O)N(alquilo)₂,

25 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi,

fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona. En algunas modalidades, los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito

5 en la presente, por ejemplo: halógeno, hidroxilo, oxo ($=O$), tioxo ($=S$), ciano ($-CN$), nitro ($-NO_2$), imino ($=N-H$), oximo ($=N-OH$), hidrazino ($=N-NH_2$), SF_5 , $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$,

10 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2); y alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y heterociclo, cualquiera

15 de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por alquilo, alqueno, alquino, halógeno, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, oxo ($=O$), tioxo ($=S$), ciano ($-CN$), nitro ($-NO_2$), imino ($=N-H$), oximo ($=N-OH$), hidrazina ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2); en donde cada R^a se selecciona independientemente

25 de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo y heterociclo, en donde cada R^a , si la

valencia lo permite, puede estar opcionalmente sustituido con alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo (=O), tioxo (=S), ciano (-CN), nitro (-NO₂), imino (=N-H), oximo (=N-OH), hidrazina
 5 (=N-NH₂), -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t
 10 es 1 o 2); y en donde cada R^b se selecciona independientemente de un enlace directo o una cadena de alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo, recta o ramificada, y cada R^c es una cadena de alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo, recta o ramificada.

En algunas modalidades, una variante de un
 15 aminoácido se selecciona de aminoácidos que tienen uno, dos o tres sustituyentes basados en el aminoácido, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquiloC₁-C₃), -N(alquiloC₁-C₃)₂, oxo, -OH, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquiloC₁-C₃), -C(=O)N(alquiloC₁-C₃)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo C₁-C₃), -S(=O)₂N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo de 6-10 miembros, y heteroarilo de 6-10 miembros.

25 En algunas modalidades, la variante se selecciona de aminoácidos que tienen uno o dos sustituyentes basados

en el aminoácido, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquiloC₁-C₃)₂, oxo, -OH, -CO₂H, -CO₂-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquiloC₁-C₃), -C(=O)N(alquilo C₁-C₃)₂, y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, la variante se selecciona de aminoácidos que tienen uno o dos sustituyentes basados en el aminoácido, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C), -N(alquilo C₁-C₃)₂, y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, la variante se selecciona de aminoácidos que tienen uno o dos sustituyentes basados en el aminoácido, y en donde los sustituyentes se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, una variante de un aminoácido se selecciona de aminoácidos que tienen la hidrofiliicidad o hidrofobicidad similar en comparación con el aminoácido. Por lo tanto, en algunas modalidades, un aminoácido cargado positivamente puede ser una variante de otro aminoácido cargado positivamente. En algunas modalidades, un aminoácido cargado negativamente puede ser una variante de otro aminoácido cargado negativamente. En algunas modalidades, un aminoácido zwitteriónico puede ser una variante de otro aminoácido zwitteriónico.

En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo tiene una cadena lateral cargada eléctricamente. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo tiene una carga

positiva. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo tiene una carga negativa. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo es zwitteriónico (p. ej., KCO₂pipzaa). En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo comprende una entidad -OH, COOH, -NH- o NH₂. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo comprende -OH, -C(O)OH, -NHC(=NH)NH₂, -NHC(O)NH₂, -C(O)NH₂, o -NHC(O)CH₃. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófilo comprende una cadena lateral de hidroxialquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, -alquilenos C₀₋₆-NH-C(=NH)-NH₂, -alquilenos C₀₋₆-CO-NH₂, -alquilenos C₀₋₆-COOH, o -NH-CO-alquilo C₁₋₆.

En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo no está cargado. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo contiene al menos 2 átomos de carbono contiguos. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende al menos 3 átomos de carbono contiguos, ya sea lineales o ramificados. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende al menos 4 átomos de carbono contiguos, ya sea lineales o ramificados. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende al menos 5 átomos de carbono contiguos, ya sea lineales o ramificados. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende una entidad de etileno en la cadena lateral. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende una entidad de propileno en la cadena lateral. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende una entidad de butileno en la cadena

lateral. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende una entidad de fenilo. En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo comprende una entidad de heteroarilo. En algunas modalidades, un aminoácido
5 hidrófobo es Trp, Tyr, Phe, o derivados de estos.

En algunas modalidades, una variante de un aminoácido se selecciona de aminoácidos que tienen el mismo grupo funcional que el aminoácido, y en donde la variante tiene una longitud diferente de una cadena lateral en
10 comparación con el aminoácido. En algunas modalidades, una variante de un aminoácido se selecciona de aminoácidos que tienen la misma carga en comparación con el aminoácido. En algunas modalidades, una variante de un aminoácido se selecciona de aminoácidos que tienen la misma polaridad en
15 comparación con el aminoácido. En algunas modalidades, un aminoácido que comprende un grupo aromático puede ser una variante de otro aminoácido que tiene un grupo aromático. En algunas modalidades, un aminoácido que comprende un fenilo puede ser una variante de otro aminoácido que tiene
20 un fenilo. En algunas modalidades, un aminoácido que comprende un heteroarilo puede ser una variante de otro aminoácido que tiene un heteroarilo. Los aminoácidos que tienen un grupo aromático incluyen, pero no se limitan a, F, W, F4G, 4Py, 3Py, F4COO, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH2, 3Py5COO, F3COO, 3Py6NHAc, F4C, F4OMe, Nal2, F3aao, F4aa, F4aao, 3Py6NHaa, F3CON, F4F, F4OEt, F4Me, F4CON, F4CONPEG4Me,

F3OMe, YaeCOpipzaa, F4aaopipzaa, 4Pdo, 3Py6CON, F4amCOpipzaa, F4u, F4CONdMe, F4ms, F34dOMe, F3C, F3CONdMe, 5Inda, F3aa, 3Py6Nhae, 3Py6OMe, MeNal2, MeNal27N, MeF34diox, MeF34dOMe, MeF4T, MeW7N, MeF3C4Me, MeF3Me4C, Bph, 3Py6Ph, 5 F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz, F41Pyz, F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz, F41MeOp4Pyz, F44thp, F4Ac4Pip, PhNva, PhNle, Yph, Ybn, F4tb, F4OPr, Yae, Me3Py, W5N y MeW1Me.

En algunas modalidades, un aminoácido que comprende un grupo cicloalquilo puede ser una variante de otro aminoácido que tiene un grupo cicloalquilo. En algunas modalidades, un aminoácido que comprende un grupo heterocicloalquilo puede ser una variante de otro aminoácido que tiene un grupo heterocicloalquilo.

En algunas modalidades, una variante de un aminoácido se selecciona de aminoácidos que tienen polaridad y/o carga similar con el aminoácido. Por ejemplo, en algunas modalidades, un aminoácido polar, sin carga puede ser una variante de otro aminoácido polar, sin carga (p. ej., Hgn, Q, S, T, Qglucamina),

En algunas modalidades, una variante de un aminoácido tiene el mismo número de donantes de hidrógeno que el aminoácido. En algunas modalidades, una variante de un aminoácido tiene el mismo número de aceptores de hidrógeno que el aminoácido.

En algunas modalidades, la variante tiene un peso molecular que no varía más de 14, 28, 30, 45 o 60 g/mol en

comparación con el aminoácido. En algunas modalidades, la variante tiene un peso molecular que no varía más de 14 g/mol en comparación con el aminoácido. En algunas modalidades, la variante tiene un peso molecular que no varía más de 50 g/mol en comparación con el aminoácido. En algunas modalidades, la variante tiene un peso molecular que no varía más de 28 g/mol en comparación con el aminoácido.

Una variante de aminoácido abarca además aminoácidos en donde un grupo funcional está sustituido con otro grupo funcional que tiene propiedades similares, *p. ej.*, una cisteína puede sustituirse con una homocisteína. En algunas modalidades, un grupo funcional arilo puede sustituirse con un grupo arilo o heteroarilo. En algunas modalidades, un grupo funcional heteroarilo puede sustituirse con un grupo arilo o heteroarilo. En algunas modalidades, un grupo funcional amino puede sustituirse con un grupo NH(alquilo).

Como se usa en la presente, la expresión “sustitución conservadora de aminoácidos” se refiere a una sustitución de aminoácidos funcionalmente equivalentes o similares. Una sustitución conservadora de aminoácidos en un péptido provoca un cambio estático en la secuencia de aminoácidos del péptido. Por ejemplo, uno o dos o más aminoácidos que tienen polaridad similar actúan funcionalmente equivalentes entre sí y dan lugar a un cambio estático en la secuencia de aminoácidos del péptido. En

general, una sustitución dentro de un determinado grupo puede considerarse conservadora en cuanto a estructura y función. Sin embargo, como es evidente para un experto en la técnica, el papel desempeñado por un residuo de aminoácido definido puede determinarse por su implicación en la estructura tridimensional de la molécula que contiene el aminoácido. Por ejemplo, un residuo de cisteína en una forma de tipo oxidado (disulfuro) puede tener una polaridad menor que la de una forma de tipo reducido (tiol). La parte alifática larga de la cadena lateral de arginina puede constituir características estructural y funcionalmente importantes. Además, la cadena lateral (triptófano, tirosina, fenilalanina) que incluye un anillo aromático puede contribuir a la interacción ion-aromático o a la interacción catión-pi. En tal caso, incluso si los aminoácidos que tienen estas cadenas laterales son sustituidos por aminoácidos pertenecientes a los grupos ácidos o no polares, pueden ser estructural y funcionalmente conservadores. Existe la posibilidad de que residuos tales como prolina, glicina, cisteína (espuma de disulfuro) tengan un efecto directo sobre la estructura tridimensional de la cadena principal y, a menudo, no puedan sustituirse sin distorsión estructural.

La sustitución conservadora de aminoácidos, como se muestra a continuación, incluye la sustitución específica basada en la similitud de las cadenas laterales (por ejemplo, las sustituciones se describen en Lehninger,

Biochemistry, Revised 2nd Edition, publicada en 1975, pp. 73 a 75: L. Lehninger, Biochemistry, 2nd edition, pp. 73 a 75, Worth Publisher, Nueva York (1975)), incorporada en la presente como referencia, y sustitución típica.

5 Los aminoácidos hidrófobos incluyen aminoácidos que exhiben hidrofobicidad, que incluyen alanina (también denominada “Ala” o simplemente “A”), glicina (también denominada “Gly” o simplemente “G”), valina (también denominada “Val” o simplemente “V”), leucina (también
10 denominada “Leu” o simplemente “L”), isoleucina (también denominada “Ile” o simplemente “I”), prolina (también denominada “Pro” o simplemente “P”), fenilalanina (también denominada “Phe” o simplemente “F”), triptófano (también denominado “Trp” o simplemente “W”), tirosina (también
15 denominada “Tyr” o simplemente “Y”) y metionina (también denominada “Met” o simplemente “M”).

Los aminoácidos hidrófobos ilustrativos pueden dividirse adicionalmente en los siguientes grupos:

- Aminoácidos alifáticos: Aminoácidos que
20 tienen un ácido graso o hidrógeno en la cadena lateral, que incluye, p. ej., Ala, Gly, Val, Ile, y Leu.
- Aminoácidos alifáticos/de cadena ramificada: Aminoácidos que tienen un ácido graso

ramificado en la cadena lateral, que incluye, *p. ej.*, Val, Ile y Leu.

- Aminoácidos aromáticos: Aminoácidos que tienen un anillo aromático en la cadena lateral, que incluye, *p. ej.*, Trp, Tyr y Phe.

En algunas modalidades, un aminoácido hidrófobo tiene un alquilo C1-C8, cicloalquilo o heterocicloalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están cada uno independientemente, opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, un aminoácido hidrófobo es I, Eva, alI, TMe, SMe, Gcpr, Gcpe, Gthp, dMeS, TdMe, o Cbg.

Los aminoácidos hidrófilos o aminoácidos que comprenden una cadena lateral hidrófila, incluyen aminoácidos que exhiben hidrofiliidad, que incluyen, *p. ej.*, serina (también denominada “Ser” o simplemente “S”), treonina (también denominada “Thr” o simplemente “T”), cisteína (también denominada “Cys” o simplemente “C”), asparagina (también denominada “Asn” o simplemente “N”), glutamina (también denominada “Gln” o simplemente “Q”), ácido aspártico (también denominado “Asp” o simplemente “D”), ácido glutámico (también denominado “Glu” o simplemente “E”), elisina (también denominado “Lys” o simplemente “K”), arginina (también denominada “Arg” o simplemente “R”) e histidina (también denominada “His” o “H”).

Los aminoácidos hidrófilos ilustrativos pueden dividirse adicionalmente en los siguientes grupos:

- Aminoácidos ácidos: Aminoácidos cuyas cadenas laterales exhiben acidez, que incluye Asp y Glu.
- Aminoácidos básicos: Aminoácidos cuyas cadenas laterales exhiben basicidad, que incluye Lys, Arg y His.
- Aminoácidos neutros: Aminoácidos cuyas cadenas laterales exhiben neutralidad, que incluye Ser, Thr, Asn, Gln y Cys.

Los aminoácidos hidrófilos ilustrativos incluyen, por ejemplo, D, Q, A, E, S, N, T, C, H, o una variante de estos (que incluyen aminoácido D tal como da y variaciones tales como KCOpipzetOH, Cit, COMeglumina, KCOpipzaa, A4paa, Hgl, F4COO, KCOpip4COO, KAc, Hgn, Har, DapCOpipzaa, Acpr, Cba, NleCOO, NleOH, Atb, Nva, Nle, DapAc, Abu, Nmm, Ndm, Ncit, Cit o lo similar). En algún aspecto, el aminoácido hidrófilo está opcionalmente N-metilado tal como MeD.

En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente comprende un aminoácido que afecta la dirección de la cadena principal, p. ej., Gly y Pro. En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente comprende un aminoácido que contiene azufre, p. ej., Cys y Met. En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente

comprende un aminoácido que comprende un anillo aromático,
o aminoácidos aromáticos, que pueden opcionalmente
sustituirse. Aminoácidos que comprenden un anillo aromático
o aminoácidos aromáticos incluyen, p. ej., F (Phe;
5 fenilalanina), Y (Tyr: tirosina), W (Trp; triptófano).

En algunas modalidades, W o una variante de este
puede ser W, un aminoácido que tiene un heteroátomo en el
anillo indol de W en la cadena lateral, un aminoácido en
el que se sustituye el hidrógeno de NH en el anillo indol
10 de W, o un aminoácido que tiene un sustituyente en el
anillo de benceno de W, o lo similar.

En algunas modalidades, F o una variante de este
puede ser F (fenilalanina), un aminoácido que comprende un
fenilo, piridinilo, indazolilo o naftalilo en su cadena
15 lateral, en donde dicho fenilo, piridinilo, indazolilo o
naftalilo está opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de
halógeno, -alquilo C₁₋₃, -OH, -NH₂, -CN, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂,
-NHC(=O)CH₂, -alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -alquilenos C₁₋₃-C(=O)NH₂,
20 -O-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquilenos C₁₋₃-C(=O)NH₂, -
alquilenos C₁₋₃-C(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-
alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquilenos C₁₋₃-C(=O)-
heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH,
-alquilenos C₁₋₃-NHC(=O)-heterocicloalquilenos de 5 a 6
25 miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH, -O-alquilenos C₁₋₃-NHC(=O)-
heterocicloalquilenos de 5 a 6 miembros-alquilenos C₁₋₃-C(=O)OH,

y -NH-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, -NHC(=O)NH₂, -alquileo $C_{1-3}-C(NH_2)-COOH$, -NH-CO-CH₃, -NH-alquileo $C_{1-3}-NH_2$, -C(=O)-N(CH₂)₂, -S(=O)₂-CH₃, -alquileo $C_{1-3}-NH-C(=O)-$ heterocicloalquileo de 5 a 6 miembros-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$,
 5 y -O-alquileo $C_{1-3}-NH-C(=O)-$ heterocicloalquileo de 5 a 6 miembros-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, -O-fenilo, -O-alquileo $C_{1-3}-$ piridinilo, imidazolilo, pirazolilo, N-alquileo C_{1-3} pirazolilo, N-alquileo $C_{1-3}(-O-$ alquilo $C_{1-3})$ pirazolilo, piranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-alquileo $C_{1-3}-$
 10 C(=O)-piperidinilo; o lo similar. En algún aspecto, F o una variante de este está opcionalmente N-metilado.

En algunas modalidades, Y o una variante de este puede ser Y, un aminoácido que tiene un anillo hidroxifenilo, en donde el átomo de hidrógeno en
 15 hidroxifenilo de Y o de la variante está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -alquilo C_{1-3} , -alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, halógeno, -OH, -C(=O)OH, -O-CH₃, -alquileo $C_{1-3}-C(=O)-$ heterocicloalquileo de 5 a 6 miembros-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$, y -alquileo $C_{1-3}-$
 20 $NHC(=O)-$ heterocicloalquileo de 5 a 6 miembros-alquileo $C_{1-3}-C(=O)OH$. En algunas modalidades, una variante de W o una variante de este puede ser W, W1Me, o W7N o lo similar. En algunas modalidades, W o una variante de este está opcionalmente N-metilado (p. ej., MeW1Me o MeW7N).

25 En ciertas modalidades, F o Y o sus variantes es Y, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH₂, 3Py5COO, F3COO, 3Py6NHAc, F, F4C,

F4OMe, F4COO, Nal2, F3aao, F4aa, F4aao, 3Py6Nhaa, 5Pdo,
F3CON, F4F, F4OEt, F4Me, F4CON, F4CONPEG4Me, F3OMe,
YaeCOpipzaa, F4aaopipzaa, 4Pdo, 3Py6CON, Atp, Cha4cH, Cha4tH,
Cha4cOMe, Almor, F4amCOpipzaa, F4OMe, F4u, F4CONdMe, F4ms,
5 F34dOMe, F3C, F3CONdMe, 5Inda, F3aa, 3Py6Nhae, 3Py6OMe,
F4amCOpipzaa, Bph, 3Py6Ph, F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz, F41Pyz,
F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz, F41MeOp4Pyz, F44thp,
F4Ac4pip, PhNva, PhNle, Yph, Ybn, F4tb, o F4oPr.

En algunas modalidades, un aminoácido aromático
10 monocíclico puede ser amino un aminoácido que tiene un
fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado de
halógeno, -alquilo C1-3 y trifluorometilo. En alguna
modalidad, un aminoácido aromático biclico puede ser un
15 aminoácido que tiene un naftalilo, quinolilo o indazolilo
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, cada
uno independientemente seleccionado de H o alquilo C1-3.
En algunas modalidades, el ácido aromático bicíclico puede
ser W (triptófano), o una variante de este, o N-metilado
20 de este. En ciertas modalidades, un amino ácido aromático
monocíclico es MeF3C3Me, MeF34dOMe, MeF4T, o M3FMe4C. En
ciertas modalidades, un aminoácido aromático bicíclico es
MeNal2, MeNal27N, MeF34diox, MeW1Me, o MeW7N.

En algunas modalidades, un aminoácido descrito
25 en la presente está N-alquilado.

En algunas modalidades, un aminoácido descrito en la presente no está N-alquilado (*p. ej.*, un aminoácido con -H en el grupo alfa-amino).

Los ejemplos de los aminoácidos incluyen L-
5 aminoácidos de proteína natural, aminoácidos no naturales y compuestos sintetizados químicamente que tienen propiedades conocidas en la técnica como características de un aminoácido. Los ejemplos de los aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a, α , aminoácidos
10 α -disustituidos (tales como α -metilalanina), N-alquil- α -aminoácidos, D-aminoácidos, β -aminoácidos y α -hidroxiácidos, cada uno con una estructura de cadena principal diferente de la de los aminoácidos naturales; aminoácidos (tales como norleucina y homohistidina) que
15 tienen una estructura de cadena lateral diferente de la de los aminoácidos naturales; aminoácidos (como los aminoácidos "homo", homofenilalanina y homohistidina) que tienen metileno adicional en la cadena lateral de estos; y aminoácidos (tales como el ácido cisteico) obtenidos
20 sustituyendo un grupo amino funcional de ácido carboxílico en su cadena lateral por un grupo de ácido sulfónico.

En algunas modalidades, un aminoácido descrito en la presente está N-alquilado. En algunas modalidades, un aminoácido descrito en la presente no está N-alquilado
25 (*p. ej.*, un aminoácido con -H en el grupo alfa-amino).

Los péptidos descritos en la presente pueden comprender uno o más aminoácidos no naturales. Los aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a, (1) aminoácidos que corresponden a un residuo de aminoácido en un polipéptido sometido a modificación después de la expresión (p. ej., tirosina fosforilada, lisina acetilada o cisteína farnesilada), (2) aminoácidos que no pueden usarse en la expresión en un ribosoma pero que se producen de forma natural, y (3) aminoácidos artificiales que no se producen de manera natural (aminoácidos no naturales). Los ejemplos no limitantes de aminoácidos no naturales incluyen: p-acetil-L-fenilalanina, p-yodo-L-fenilalanina, p-metoxifenilalanina, O-metil-L-tirosina, p-propargiloxifenilalanina, p-propargil-fenilalanina, L-3-(2-naftil)alanina, 3-metil-fenilalanina, O-4-alil-L-tirosina, 4-propil-L-tirosina, tri-O-acetil-GlcNAcp-serina, L-Dopa, fenilalanina fluorada, isopropil-L-fenilalanina, p-azido-L-fenilalanina, p-acil-L-fenilalanina, p-benzoil-L-fenilalanina, Borofenilalanina, O-propargiltirosina, L-fosfoserina, fosfonoserina, fosfonotirosina, p-bromofenilalanina, selenocisteína, p-amino-L-fenilalanina, isopropil-L-fenilalanina y azido-lisina (AzK). En algunas modalidades, el aminoácido no natural es un análogo no natural de un aminoácido de tirosina; un análogo no natural de un aminoácido de glutamina; un análogo no natural de un aminoácido de fenilalanina; un análogo no natural de un aminoácido de alanina; un análogo

no natural de un aminoácido de serina; un análogo no natural de un aminoácido de treonina; un alquilo, arilo, acilo, azido, ciano, halo, hidrazina, hidrazida, hidroxilo, alquenilo, alquinilo, éter, tiol, sulfonilo, seleno, éster, tíoácido, borato, boronato, fosfo, fosfono, fosfina, heterocíclico, enona, imina, aldehído, hidroxilamina, ceto o aminoácido sustituido; o una combinación de estos. En algunas modalidades, el aminoácido no natural es un aminoácido con un reticulante fotoactivable; un aminoácido etiquetado con espín; un aminoácido fluorescente; un aminoácido de unión a metales; un aminoácido que contiene metal; un aminoácido fotoprotegido y/o fotoisomerizable; un aminoácido que contiene biotina o análogo de biotina; un aminoácido que contiene ceto; un aminoácido que comprende polietilenglicol o poliéter; un aminoácido sustituido con un átomo pesado; un aminoácido químicamente escindible o fotoescindible; un aminoácido con una cadena lateral alargada; un aminoácido que contiene un grupo tóxico; un aminoácido sustituido con azúcar; un aminoácido que contiene azúcar enlazado al carbono; un aminoácido redox-activo; un ácido que contiene α -hidroxi; un aminotioácido; un aminoácido α , α -disustituido; un β -aminoácido; un aminoácido cíclico distinto de la prolina o la histidina, o un aminoácido aromático distinto de la fenilalanina, la tirosina o el triptófano.

Los aminoácidos no naturales incluyen, por ejemplo, N-alquil aminoácidos en los que un aminoácido

natural descrito anteriormente está N-alquilado, *p. ej.*, aquellos modificados con grupos alquilo inferiores (por ejemplo, de C1 a C5, C1 a C3 y C1) en los que el nitrógeno que forma un enlace peptídico está ramificado o no ramificado. Los N-alquil aminoácidos ilustrativos incluyen, *p. ej.*, N-etil aminoácido, N-butil aminoácido y N-metil aminoácido. También se incluyen aminoácidos a los que se añade adicionalmente un grupo funcional a la cadena lateral de un aminoácido natural o sustituido por otro grupo funcional (por ejemplo, un aminoácido que tiene una sustitución o una adición en una parte tal como un grupo arileno, un grupo alquilenos, o lo similar de la cadena lateral; un aminoácido en donde el grupo arileno o el grupo alquilo de la cadena lateral tiene un número C aumentado; un aminoácido que tiene una sustitución en el anillo aromático de la cadena lateral; un aminoácido heterocíclico o cíclico condensado; o lo similar). Los N-alquil aminoácidos ilustrativos incluyen además, *p. ej.*, N-alquillisina y N-metillisina. Los N-alquil aminoácidos ilustrativos incluyen además, *p. ej.*, N-metillisina en la que se une un aglutinante de albúmina.

De una manera no limitante, los aminoácidos no naturales incluyen, pero no se limitan a N-metil aminoácidos, F4G, 4Py, 3Py, Cit, KCOpipzaa, Eva, Ahp, F4COO, KCOpip4COO, Aib, Hpr, Sbu, MeDapCOpipzaa, Scbm, Scpe, HseBu, A4paa, Spent, Hgl, Hsecpe, Hgn, DapCOpipzaa, MeD, CmG, Medd, HseEt,

HseiPr, CrmG, CeG, CrpG, MeHgl, MeCit, F3G, 3Py6COO, 4Py2NH2, 3Py5COO, F3COO, 3Py6NHAc, F4C, F4OMe, Nal2, F3aao, F4aa, F4aao, 3Py6Nhaa, 5Pdo, F3CON, F4F, F4OEt, F4Me, F4CON, F4CONPEG4Me, F3OMe, YaeCOPipzaa, F4aaopipzaa, 4Pdo, 3Py6CON,

5 Atp, Cha4cH, Cha4tH, Cha4cOMe, Almor, F4amCOPipzaa, Chg, Tbg, Gcpr, Gcpe, Acpr, Cba, Gthp, NleCOO, NleOH, Atb, Nva, Nle, DapAc, Abu, Ncit, dMeS, TdMe, Cbg, NvaOMe, NleOMe, AhpOMe, F4u, F4CONdMe, F4ms, F34dOMe, F3C, F3CONdMe, 5Inda, F3aa, 3Py6Nhae, 3Py6OMe, MeNal2, MeNal27N, MeF34diox, MeF34dOMe,

10 MeF4T, MeW7N, MeF3C4Me, MeF3Me4C, Bph, 3Py6Ph, F41Me4Pyz, F43Pyz, F44Pyz, F41Pyz, F41Me3Pyz, F41Et4Pyz, F41MeOe4Pyz, F41MeOp4Pyz, F44thp, F4Ac4Pip, PhNva, PhNle, Yph, Ybn, F4tb, F4OPr, S3REt, Yae, datb, Me3Py, W5N, MeA4paa, MeI, MeA, MeG, MeV, MeT, alI, TMe, MeQ, MeTMe, MeK, MeKAc, Har, KAc, dd,

15 EtG, K(biotina), MeeG, CmpG, Nmm, Ndm, SMe, HseMe, SiPr, SPr, MeWlMe, MeQdMe, MeSMe, MeHseMe, MeKCOPipzaa, KCOPipzetOH, KCOmeglumina, MeK, MeK(de), MeK(H), MeK(df), MeK(datb) y lo similar. Tenga en cuenta que los D-aminoácidos como da pueden clasificarse como D-aminoácidos, pero también pueden

20 clasificarse de acuerdo con las propiedades de sus cadenas laterales, y los N-metil aminoácidos pueden clasificarse como N-alquil aminoácidos y también pueden clasificarse de acuerdo con la propiedad de la cadena lateral.

En algunas modalidades, los aminoácidos no

25 naturales incorporados en los péptidos incluyen uno o más de: 1) un grupo funcional cetona (como el que se encuentra

en la para o meta acetil-fenilalanina) que puede reaccionar específicamente con hidrazinas, hidroxilaminas y sus derivados (Addition of the keto functional group to the genetic code of *Escherichia coli*. Wang L, Zhang Z, Brock A, Schultz P G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 7 de enero de 2003; 100(1):56-61; *Bioorg Med Chem Lett*. 15 de octubre de 2006; 16(20):5356-9. Genetic introduction of a diketone-containing amino acid into proteins. Zeng H, Xie J, Schultz P G), 2) azidas (como se encuentra en la p-azido-fenilalanina) que pueden reaccionar con alquinos a través de “química clic” catalizada por cobre o cicloadiciones promovidas por cepas (3+2) para formar los triazoles correspondientes (Addition of p-azido-L-phenylalanine to the genetic code of *Escherichia coli*. Chin J W, Santoro S W, Martin A B, King D S, Wang L, Schultz P G. *J Am Chem Soc*. 7 de agosto de 2002; 124(31):9026-7; Adding amino acids with novel reactivity to the genetic code of *Saccharomyces cerevisiae*. Deiters A, Cropp T A, Mukherji M, Chin J W, Anderson J C, Schultz P G. *J Am Chem Soc*. 1 de octubre de 2003; 125(39):11782-3), o azidas que pueden reaccionar con arilfosfinas, a través de una ligadura de Staudinger (Selective Staudinger modification of proteins containing p-azidophenylalanine. Tsao M L, Tian F, Schultz P G. *Chembiochem*. diciembre de 2005; 6(12):2147-9), para formar las amidas correspondientes, 3) alquinos que pueden hacerse reaccionar con azidas para formar el correspondiente

triazol (*In vivo* incorporation of an alkyne into proteins
in *Escherichia coli*. Deiters A, Schultz P G. *Bioorg Med*
Chem Lett. 1 de marzo de 2005; 15(5):1521-4), y 4) ácidos
borónicos (boronatos) que pueden reaccionar específicamente
5 con compuestos que contienen más de un grupo hidroxilo
espaciado apropiadamente o experimentar un acoplamiento
mediado por paladio con compuestos halogenados (*Angew Chem*
Int Ed Engl. 2008; 47(43):8220-3. A genetically encoded
boronate-containing amino acid., Brustad E, Bushey M L, Lee
10 J W, Groff D, Liu W, Schultz P G).

El péptido de la presente descripción abarca
diversos derivados de este. Los ejemplos de los derivados
incluyen derivados que tienen un grupo amida, éster o
carboxilo como el C-terminal y/o N-terminal de estos.
15 Ejemplos adicionales de los derivados del péptido incluyen
los obtenidos por modificación tales como fosforilación,
metilación, acetilación, adenilación, ADP-ribosilación, o
glicosilación y proteína fusionada obtenida por fusión con
otro péptido o proteína. Estos derivados pueden prepararse
20 por los expertos en la técnica de una manera conocida o un
método basado en estos.

En algunas modalidades, el péptido descrito en
la presente comprende un aminoácido básico. Los ejemplos
del aminoácido básico incluyen arginina, lisina,
25 citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido
diaminobutanoico y ácido diaminopropiónico.

En algunas modalidades, se proporciona en la presente un péptido que tiene 90 % o más identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias descritas en la presente. En algunas modalidades, la identidad de
5 secuencia es al menos 95 % o 99 %.

En algunas modalidades, el péptido es bicíclico o policíclico. En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente comprende un péptido biclico. Los péptidos bicíclicos ilustrativos incluyen los péptidos de
10 direccionamiento bicíclicos de BT5528, BT1718, y BT8009. Los péptidos bicíclicos ilustrativos se describen en US20180200378, US10441663, US8680022B2, US20180280525, y US20200215199, cada una de las cuales se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunos casos,
15 cuando se cicliza un péptido, se mejora la resistencia a proteasas, se mejora la estabilidad metabólica y también se añaden restricciones al cambio conformacional, de manera que se aumenta la rigidez y se mejora la permeabilidad de la membrana y afinidad por la proteína diana.

En algunas modalidades, el péptido de la presente descripción tiene una estructura cíclica en la que se enlazan un aminoácido cloroacetilado y una cisteína o variante de cisteína tal como residuo MeC presente en el péptido. En un aspecto, el péptido tiene una estructura
20 cíclica en la que se unen un aminoácido N-terminal y una cisteína o variante de cisteína tal como residuo MeC
25

presente en el péptido. En algunas modalidades, el péptido tiene una estructura cíclica en la que se une un aminoácido N-terminal y las doce cisteínas o variantes de cisteína tal como residuo MeC presente en el péptido. En algunas
5 modalidades, el péptido tiene una estructura cíclica en la que se une un aminoácido N-terminal cloroacetilado y la duodécima cisteína o variante de cisteína tal como residuo MeC presente en el péptido. “Cloroacetilación” puede sustituirse por “haloacetilación” usando otro halógeno.
10 Además, “acetilación” puede ser “acilación” usando un grupo acilo distinto de un grupo acetilo.

En algunas modalidades, el péptido es un péptido lazo. Los péptidos lazo pueden ser sintéticos o producidos naturalmente por bacterias, y poseen un distintivo pliegue
15 de lazo roscado que ofrece una matriz 3D de funcionalidad para involucrar dianas biológicas. Esta estructura de lazo puede permitir propiedades beneficiosas tales como afinidad, estabilidad y potentes actividades biológicas. La estructura de lazo adecuada puede diseñarse mediante
20 algoritmos. Los péptidos lazo ilustrativos se proporcionan en Hegemann, J.D., *et al.*, Lasso Peptides: An Intriguing Class of Bacterial Natural Products, *Acc. Chem. Res.*, 2015, 48, 1909-1919; Tietz, J.I., *et al.*, A new genome-mining tool redefines the lasso peptide biosynthetic landscape,
25 *Nature Chem Bio*, 2017, 13, 470-478; DiCaprio, A.J., *et al.*, Enzymatic Reconstitution and Biosynthetic

Investigation of the Lasso Peptide Fusilassin, J. Am. Chem. Soc., 2019, 141, 290-297; Al Toma, R.S., et al., Site-Directed and Global Incorporation of Orthogonal and Isostructural Noncanonical Amino Acids into the Ribosomal Lasso Peptide Capistruin, ChemBioChem, 2015, 16, 503-509.

Otros péptidos ilustrativos incluyen BMS-753493, somatostatinas, octreotida, octreotato, lanreotida, pasireotida, JR-11, L-779, 976, BIM-23120, satoreotida, depreotida, 18F-KYNDRLPLYISNP (sec. con núm. de ident.: 106), CaIX-P1, y FAP-2286.

El péptido de la presente descripción abarca sales de este. Como las sales del péptido, se usan sales con base o ácido fisiológicamente aceptable. Los ejemplos incluyen sales de adición con un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico), sales de adición con un ácido orgánico (tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carboxílico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico o ácido acético), bases inorgánicas (tales como hidróxido de amonio, hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo) y un aminoácido.

Péptido de unión a GPC3 y péptido que tiene actividad
antagonista de GPC3

Glipican 3 (GPC3) es una proteína que en seres humanos está codificada por el gen GPC3. El GPC3 puede aumentar en múltiples cánceres, a menudo correlacionándose con la progresión de la enfermedad, metástasis y mal pronóstico, *p. ej.*, en tumores sólidos tales como hepatocelular, pulmonar, gástrico y ovárico.

GPH3 pertenece a la familia de proteoglicanos de heparina sulfato, y está anclado en la superficie de la membrana celular mediante el anclaje de fosfatidilinositol (GPI).

El GPC3 tiene un rol importante en la proliferación celular del tejido de la capa embrionaria. La eliminación del gen GPC3 provoca el síndrome de crecimiento excesivo, denominado síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (SGBS, por sus siglas en inglés). El GPC3 se expresó claramente a lo largo de toda la etapa fetal, y después del nacimiento hasta la etapa adulta, a excepción del tejido placentario, mamario, mesodérmico, ovárico, pulmonar y renal con expresión débil, otros tejidos normales no tienen expresión obvia.

En algunas modalidades, el péptido de la presente tecnología se une a GPC3. En algunas implementaciones de estas modalidades, el péptido tiene actividad antagonista de GPC3. En algunos casos, el péptido se une al GPC3 humano (hGPC3) y tiene actividad antagonista de hGPC3, tal como inhibir la capacidad de GPC3 para promover o estabilizar la interacción Wnt/Frizzled y/o la señalización corriente abajo.

Como se usa en la presente, el término “GPC3” se refiere a cualquier forma de GPC3 y una variante de este para retener al menos una parte de la actividad de GPC3. El GPC3 incluye todas las secuencias nativas de GPC3 en mamíferos tales como, por ejemplo, seres humanos, perros, gatos, caballos y vacas, a menos que se describa específicamente de alguna otra manera como GPC3 humano (hGPC3). Una ejemplificación de GPC3 es hGPC3 (Ident. de gen: 2719), que es GPC3 humano y es una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos (sec. con núm. de ident.: 107, Isoforma 1, P51654-1).

MAGTVRTACLVVAMLLSLDFPGQAQPPPPPPDATCHQVRSFFQRLQPGWKVVPETPVPG
SDLQVCLPKGPTCCSRKMEEKYQLTARLNMEQLLQSASMELKFLIIQNAAVFQEAFAEIV
VRHAKNYTNAMFKNNYPSLTPQAFEFVGEFFTDVSLYILGSDINVDDMVNELFDSLFPV
IYTQLMNPGLPDSALDINECLRGARRDLKVFGNFPKLIMTQVSKSLQVTRIFLQALNLG
IEVINTTDHLKFSKDCGRMLTRMWYCSYCQGLMMVKPCGGYCNVVMQGCMAVVEIDKY
WREYILSLEELVNGMYRIYDMENVLLGLFSTIHDSIQYVQKNAGKLTTTIGKLCASQ
RQYRSAYYPEDLFIDKKVLKVAHVEHEETLSSRRRELIQKLKSFISFYALPGYICSHS
PVAENDTLCWNGQELVERYSQKAARNGMKNQFNLHELKMKGPPEPVVSQIIDKLKHINQL
LRTMSMPKGRVLDKNLDEEGFESGDCGDEDEDECIGSGDGMKVKVKNQLRFLAELAYDLD
VDDAPGNSQQATPKDNEISTFHNLGNVHSPLKLLTSMAISVVCFFFLVH.

Como se usa en la presente, la expresión “tiene afección para GPC3” o “se une a GPC3” indica que tiene la actividad de unión a GPC3. El sitio de unión del péptido de la presente invención en el GPC3 no está limitado, el péptido puede unirse a cualquier parte de la proteína GPC3. La unión

a GPC3 puede medirse mediante cualquier método para medir la unión intermolecular conocida. De una manera no limitante, por ejemplo, esto puede determinarse mediante ensayos de unión competitiva tales como ensayos de resonancia de plasmón superficial (SPR), análisis de dispersión y/o radioinmunoensayos (RIA), inmunoensayos enzimáticos (EIA) y ensayos sándwich y competitivos, y de cualquier manera adecuada que se conozca, que incluye diferentes variantes de los ejemplos dados que se conocen en el campo técnico.

En un aspecto, la afinidad de unión del péptido de la presente tecnología es como máximo 100 nM según lo determinado por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas implementaciones, la Kd de los péptidos de la presente tecnología es 100 nM o menos, 50 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,9 nM o menos, 0,5 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,3 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,09 nM o menos, 0,08 nM o menos, 0,07 nM o menos, 0,06 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,04 nM o menos, 0,03 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos.

En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 1, 5, 10, 50, 100, 200, 500, 1000, 5000 o 10.000 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un

péptido descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 100 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente

5 tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 1 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 2 nM determinada por Kd en

10 el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un péptido descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 5 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un

15 péptido descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 10 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR).

En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de

20 como máximo 1, 5, 10, 50, 100, 200, 500, 1000, 5000 o 10.000 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 100 nM determinada por Kd en el análisis

25 de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente tiene una

afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 1 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 2 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 5 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas modalidades, un conjugado descrito en la presente tiene una afinidad de unión a un GPC3 humano de como máximo 10 nM determinada por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR).

En un aspecto, la afinidad de unión del péptido o conjugado de la presente descripción es como máximo 100 nM según lo determinado por Kd en el análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR). En algunas implementaciones, la Kd del péptido o conjugado de la presente descripción es 100 nM o menos, 50 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,9 nM o menos, 0,5 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,3 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,09 nM o menos, 0,08 nM o menos, 0,07 nM o menos, 0,06 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,04 nM o menos, 0,03 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos.

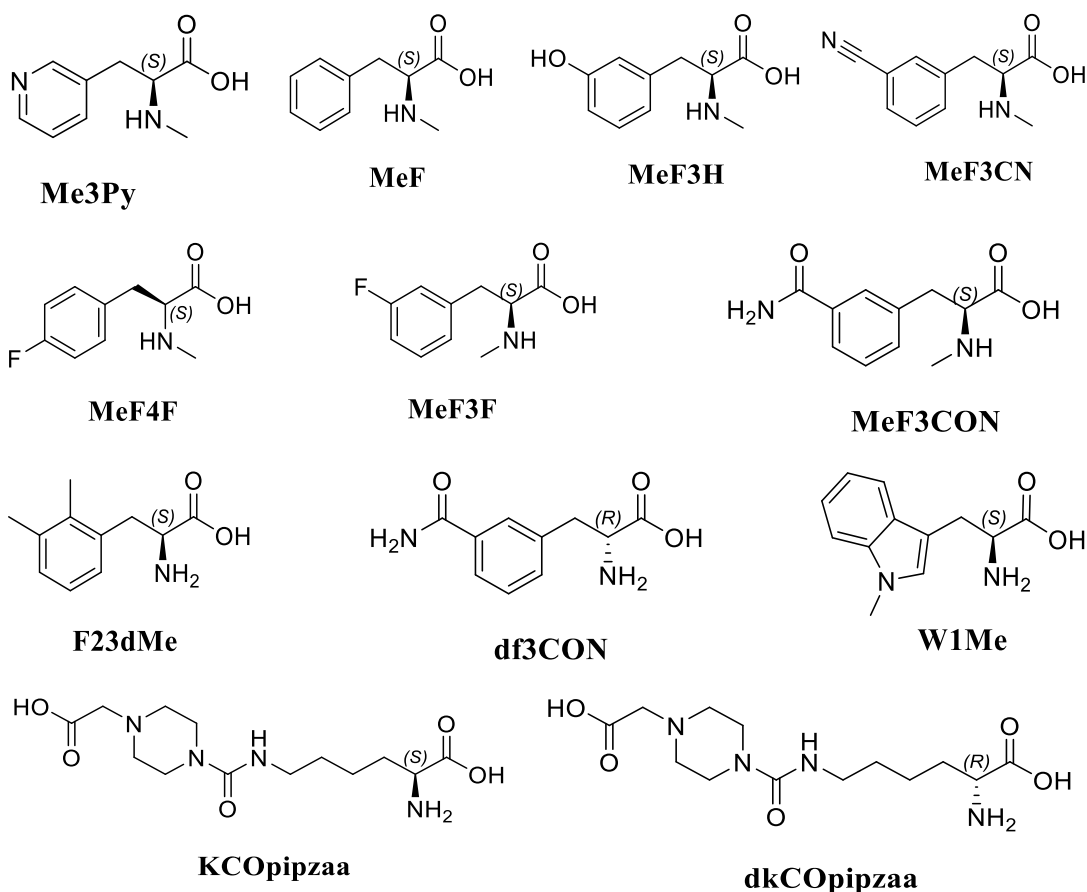
En ciertas modalidades, los péptidos y conjugados descritos en la presente comprenden uno o más aminoácidos no naturales que no son ninguno de los 20 aminoácidos canónicos que se encuentran en las proteínas.

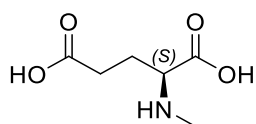
5 Los aminoácidos no naturales representativos que pueden incorporarse en los péptidos y conjugados descritos en la presente se proporcionan en la tabla a continuación.

Tabla 5G. Estructuras de aminoácidos no naturales

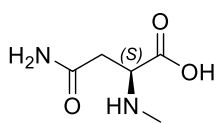
10 ilustrativos

que pueden incorporarse en un péptido/conjugado descrito en la presente

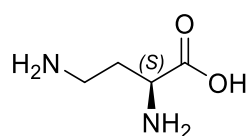




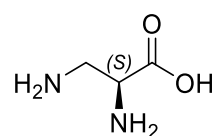
MeE



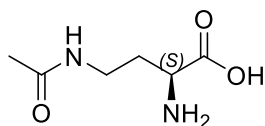
MeN



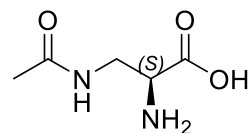
Dab



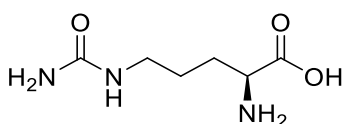
Dap



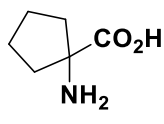
DabAc



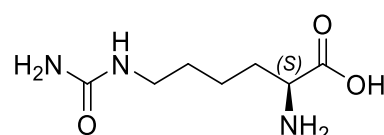
DapAc



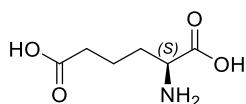
Cit



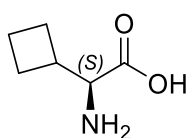
Cle



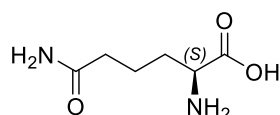
hCit



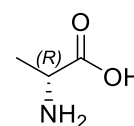
Hgl



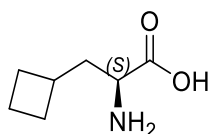
Cbg



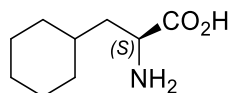
Hgn



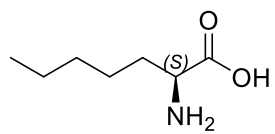
da



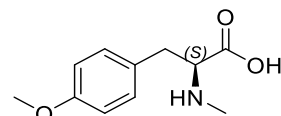
Cba



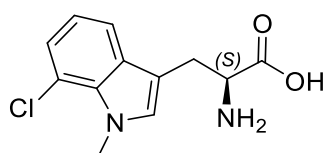
Cha



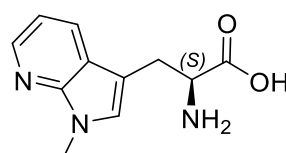
Ahp



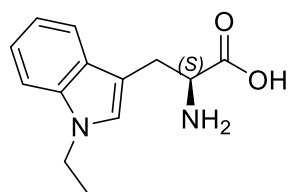
MeY(Me)



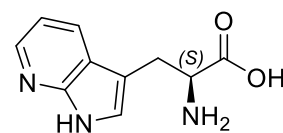
W1Me7Cl



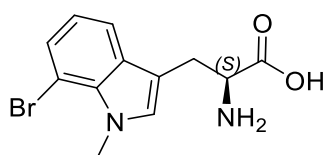
W1Me7N



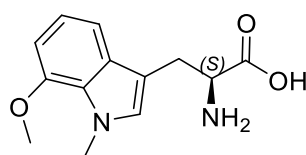
W1Et



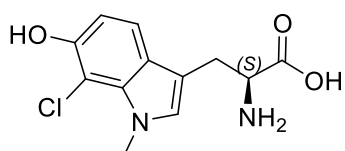
W7N



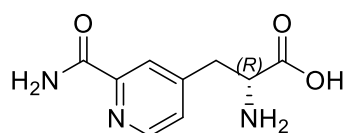
W1Me7Br



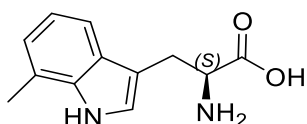
W1Me7OMe



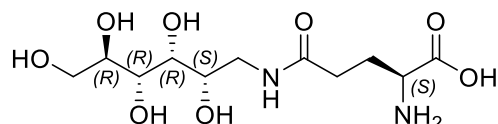
W1Me6O7Cl



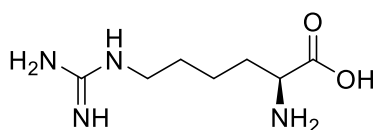
d4PyCON



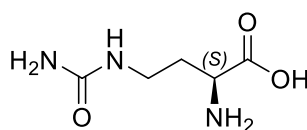
W7Me



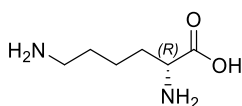
Qglucamine



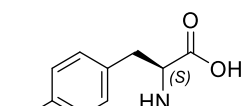
Har



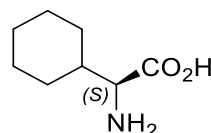
Ncit



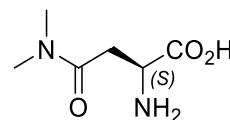
dk



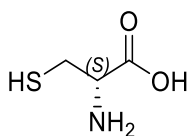
MeF4C



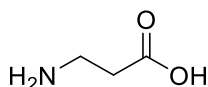
Chg



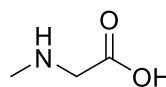
Ndm



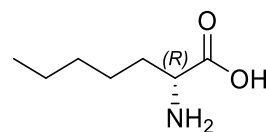
dc



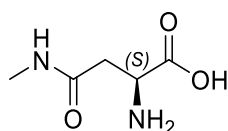
bA



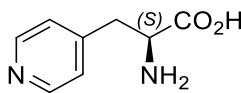
Sar



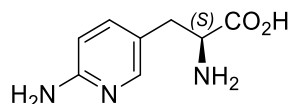
dahp



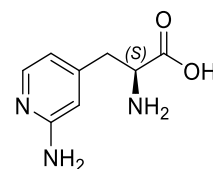
Nmm



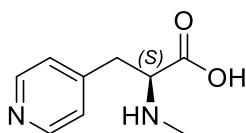
4Py



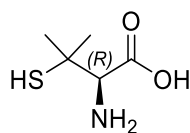
3Py6NH2



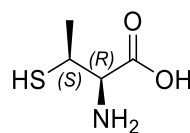
4Py2NH2



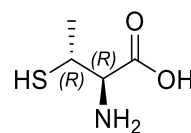
Me4Py



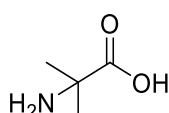
CdMe



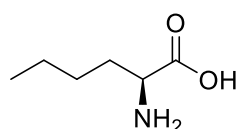
C3SMe



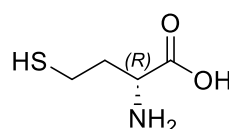
C3RMe



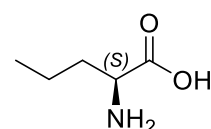
Aib



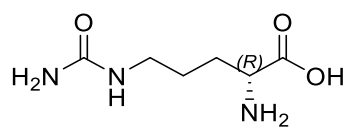
Nle



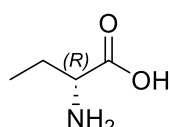
Hcy



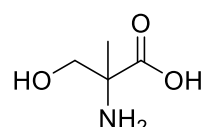
Nva



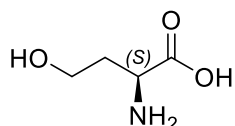
dCit



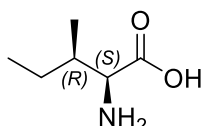
dabu



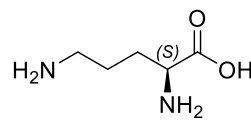
aMeS



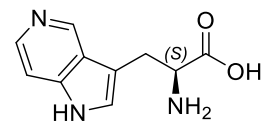
Hse



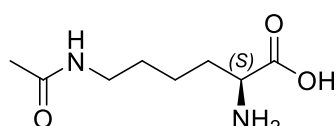
aLI



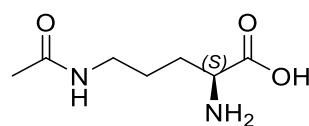
Orn



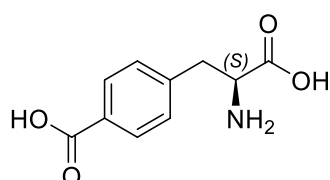
w5N



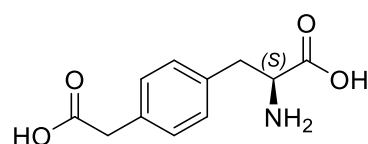
KAc



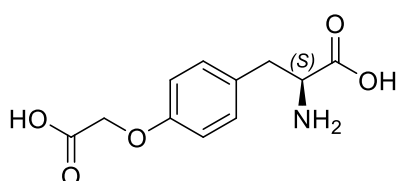
OrnAc



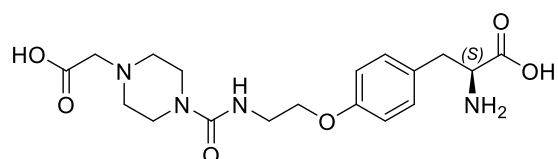
F4COO



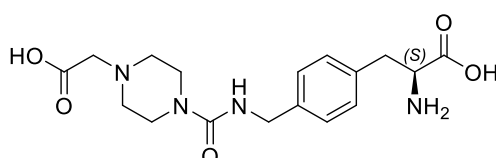
F4aa



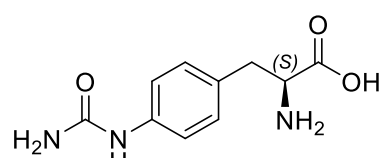
F4aao



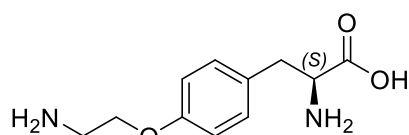
YaeCOpipzaa



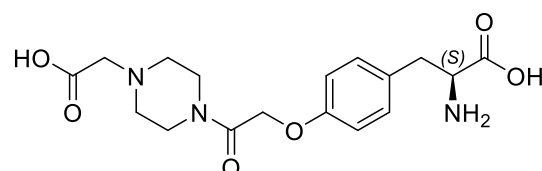
F4amCOpipzaa



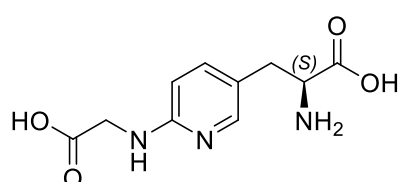
F4u



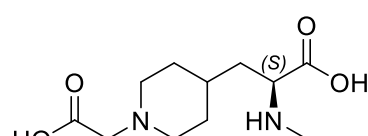
Yae



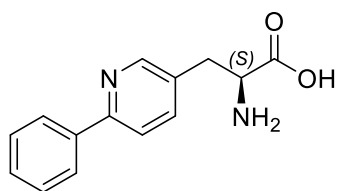
F4aaopipzaa



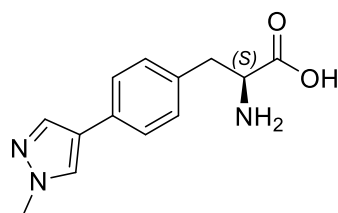
3Py6NHaa



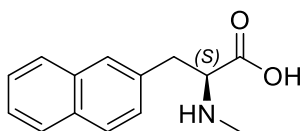
MeA4paa



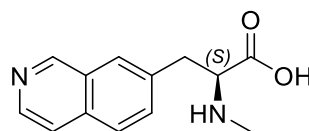
3Py6Ph



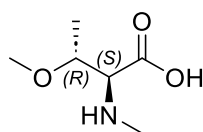
F41Me4Pyz



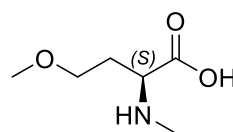
MeNa12



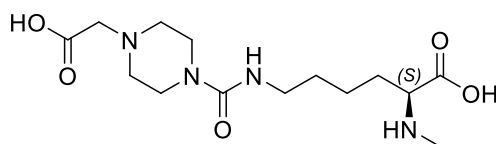
MeNa127N



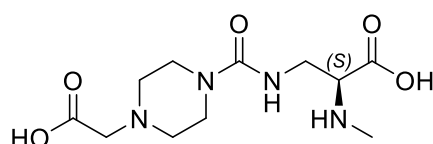
TMe



MeHseMe



MeKCOpipzaa



MeDapCOpipzaa

Enlazadores y enlazadores peptídicos

Un péptido descrito en la presente puede enlazarse a uno o más enlazadores, antes de que tal enlazador peptídico intermedio se enlace adicionalmente a una molécula de carga útil para formar el conjugado descrito en la presente. Por lo tanto, un conjugado descrito en la presente puede comprender uno o más enlazadores. En algunas modalidades, el enlazador une covalentemente el péptido con la molécula de carga útil en el conjugado. En algunas otras modalidades, el péptido se une directamente a la molécula de carga útil sin un enlazador. En algunas modalidades, la presente descripción describe enlazadores que funcionan como espaciadores.

Un enlazador puede comprender un número de átomos intermedios (en una cadena lineal, que excluye grupos colgantes o sustituyentes) entre la molécula de carga útil y el péptido de unión descrito en la presente, creando de ese modo una distancia entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 10-100 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 2-60 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 2 a 20, 2 a 50, 5 a 15, 5 a 25, 10 a 40, 30 a 60, o 10 a 20 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 3 a 30 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 5 a 25 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 6 a 18 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. En algunas modalidades, un enlazador comprende 10 a 20 átomos intermedios entre la molécula de carga útil y el péptido de unión. Los átomos intermedios pueden comprender 1 o más carbonos, y opcionalmente uno o más heteroátomos tales como O y N. En algunas modalidades, los átomos intermedios comprenden 2 a 20, 2 a 50, 5 a 15, 5 a 25, 10 a 40, 30 a 60, o 10 a 20 carbonos. En algunas modalidades, los átomos

intermedios comprenden 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 nitrógeno. En algunas modalidades, los átomos intermedios comprenden 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 oxígeno. En algunas modalidades, los átomos intermedios comprenden 1 a 6 nitrógeno y 0 a 4 oxígeno.

5 Un enlazador puede comprender uno o más residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 1 a 3, 1 a 5, 1 a 10, 5 a 10, o 5 a 20 residuos de aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 residuos de
10 aminoácidos. En algunas modalidades, el enlazador comprende 1 a 5 residuos de aminoácidos. Por ejemplo, el enlazador puede comprender uno o más residuos de lisina (K) tales como secuencias K, KK o KKK. En algunas modalidades, el enlazador comprende una lisina o un
15 derivado de esta. En algunas modalidades, el enlazador comprende una lisina. En algunas modalidades, uno o más aminoácidos del enlazador son aminoácidos no naturales. En algunas modalidades, el enlazador comprende un residuo de lisina, un residuo de alanina, o ambos. En ciertas
20 modalidades, el enlazador comprende uno o más aminoácidos elegidos de un residuo de lisina, un residuo de alanina o un residuo de fenilalanina. En algunas modalidades, el enlazador comprende un residuo de lisina. En algunas modalidades, el enlazador comprende un residuo de alanina.
25 En algunas modalidades, el enlazador comprende un residuo de lisina, un residuo de alanina, un residuo de glicina,

un residuo de D-fenilalanina, un residuo de histidina, un residuo de dAtb o un residuo de D-glutamato. En algunas modalidades, el enlazador comprende 2 aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en lisina, alanina, glicina, D-fenilalanina, histidina, dAtb y D-glutamato.

Un enlazador descrito en la presente puede unirse al N-terminal del péptido, al C-terminal del péptido, o a un aminoácido no terminal del péptido, o puede unirse al péptido a través de una combinación de lo anterior. En algunas modalidades, el enlazador se une al péptido a través de su N-terminal. En algunas modalidades, el enlazador se une al péptido a través de un residuo de cisteína en el C-terminal. En algunas modalidades, el enlazador se une al péptido a través de un residuo de cisteína en el N-terminal. En algunas modalidades, el enlazador se une al péptido a través de su C-terminal. En algunas modalidades, el enlazador se une al péptido a través de un aminoácido no terminal. El enlazador puede unirse al péptido, a la molécula de carga útil, o a ambos, por ejemplo, a través de un grupo químicamente reactivo. Los grupos químicamente reactivos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, un grupo amino, imino, hidroxilo, tiol o carboxilo libre (p. ej., al N o C-terminal, al grupo amino épsilon de uno o más residuos de lisina, al grupo ácido carboxílico libre de uno o más residuos de ácido glutámico o ácido aspártico, o al grupo sulfhidrilo de uno

o más residuos de cisteinilo). El sitio al que se une el enlazador al péptido puede ser un aminoácido natural o no natural del péptido y/o puede introducirse en el péptido, *p. ej.*, mediante tecnología recombinante de ADN (*p. ej.*,
5 introduciendo un sitio de escisión de cisteína o proteasa en la secuencia de aminoácidos) o mediante bioquímica de proteínas (*p. ej.*, reducción, ajuste del pH o proteólisis). Los métodos ilustrativos para la unión del enlazador incluyen reacción de carbodiimida, reacciones que usan
10 agentes bifuncionales tales como dialdehídos o imidoésteres, reacción de base de Schiff, reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, isotiocianatos como agentes de acoplamiento y química clic.

El enlazador puede tener una longitud prescrita,
15 enlazando de este modo la molécula de carga útil y el péptido mientras se permite una distancia apropiada entre ellos. En algunas modalidades, el enlazador tiene 1 a 100 átomos, 1 a 60 átomos, 1 a 30 átomos, 1 a 15 átomos, 1 a 10 átomos, 1 a 5, o 2 a 20 átomos de longitud. En algunas
20 modalidades, el enlazador tiene 1 a 10 átomos de longitud.

El enlazador puede comprender regiones flexibles y/o rígidas. Las regiones enlazadoras flexibles ilustrativas incluyen aquellas que comprenden residuos Gly y Ser (enlazador "GS"), residuos de glicina, cadena de
25 alquileo, cadena de PEG, etc. Las regiones enlazadoras rígidas ilustrativas incluyen aquellas que comprenden

secuencias formadoras de hélice alfa (p. ej., EAAAK, (sec. con núm. de ident.; 108)), secuencias ricas en prolina y regiones ricas en enlaces dobles y/o triples.

En alguna modalidad, puede añadirse
5 adicionalmente un enlazador al péptido (cíclico). Los ejemplos del enlazador incluyen el enlazador aminoacídico anterior (enlazador peptídico), un enlazador químico, un enlazador de ácidos grasos, un enlazador de ácido nucleico, un enlazador de cadena de azúcar, cualquiera de los
10 enlazadores descritos en la presente, o lo similar, o puede ser uno complejo, por ejemplo, un enlazador químico, un enlazador peptídico, o lo similar. Los ejemplos del enlazador químico incluyen un enlazador PEG (polietilenglicol). Por ejemplo, el enlazador PEG puede
15 comprender entre 1 a 24 unidades de etilenglicol. Además, el enlazador puede ser un enlazador de ácido graso que contiene una entidad química divalente derivada de un ácido graso. El enlazador incluye al menos un aminoácido y, por ejemplo, un péptido rico en glicina tal como un péptido que
20 tiene una secuencia [Gly-Gly-Gly-Gly-Ser] n (en la fórmula, n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, (sec. con núm. de ident.: 109)) tal como la de acuerdo con la patente de los EE. UU. núm. 7.271.149, incorporada como referencia en la presente, o un enlazador peptídico rico en serina de acuerdo con la patente
25 de los EE. UU. núm. 5.525.491, incorporada como referencia en la presente, puede usarse. De manera no limitante, hay

algunos casos en los que una propiedad física (por ejemplo, solubilidad) del péptido puede cambiarse mediante la adición de un enlazador. En un aspecto, el enlazador de aminoácidos incluye una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una
5 cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 1 a 72.

El enlazador puede añadirse en cualquier posición. Por ejemplo, puede estar unido a Cys posicionado en el lado C-terminal o puede estar unido a un aminoácido comprendido en el péptido cíclico. En algunos casos, se une a Cys o
10 variante de este posicionado en el lado C-terminal. En este caso, el enlazador se añade al -COOH en el residuo Cys o variante. Puede ser posible añadir uno a diversos aminoácidos al C-terminal de tal Cys o variante de cisteína tal como residuo MeC y después se añade el enlazador a su
15 terminal; por ejemplo, se añade Gly al C-terminal de Cys o variante de cisteína tal como MeC dentro del péptido de estructura cíclica, entonces el -COOH del Gly se une a un enlazador tal como enlazador PEG o enlazador de aminoácidos. En otros casos, el enlazador se añade a la cadena lateral
20 en un aminoácido, preferentemente Lys, dentro del péptido cíclico. En este caso, por ejemplo, el enlazador se añade a la cadena lateral de Lys en X1, X2, X3, X4, X8, o X12.

El enlazador puede ser escindible, *p. ej.*, en condiciones fisiológicas, *p. ej.*, en condiciones
25 intracelulares, de tal manera que la escisión del enlazador libere la molécula de carga útil en el entorno intracelular.

El enlazador puede ser, *p. ej.*, un enlazador peptidilo que se escinde por una peptidasa intracelular o enzima proteasa, que incluye, pero no se limita a, una proteasa lisosomal o endosomal. En algunas modalidades, el enlazador peptidilo
5 tiene al menos dos aminoácidos de longitud o al menos tres aminoácidos de longitud. Los agentes de escisión pueden incluir catepsinas B y D y plasmina. En otras modalidades, el enlazador no se escinde. En algunas modalidades, el enlazador es sensible al pH, es *decir*, sensible a la
10 hidrólisis a ciertos valores de pH. Por ejemplo, el enlazador sensible al pH puede ser hidrolizable en condiciones ácidas. Por ejemplo, un enlazador puede ser un enlazador lábil a ácidos que es hidrolizable en el lisosoma (*p. ej.*, una hidrazona, semicarbazona, tiosemicarbazona,
15 amida cis-aconítica, ortoéster, acetal, cetel, o lo similar). Tales enlazadores pueden ser relativamente estables bajo condiciones de pH neutro, tales como las de la sangre, pero son inestables a pH por debajo de 5,5 o 5,0, el pH aproximado del lisosoma. En algunas modalidades, el
20 enlazador hidrolizable es un enlazador tioéter.

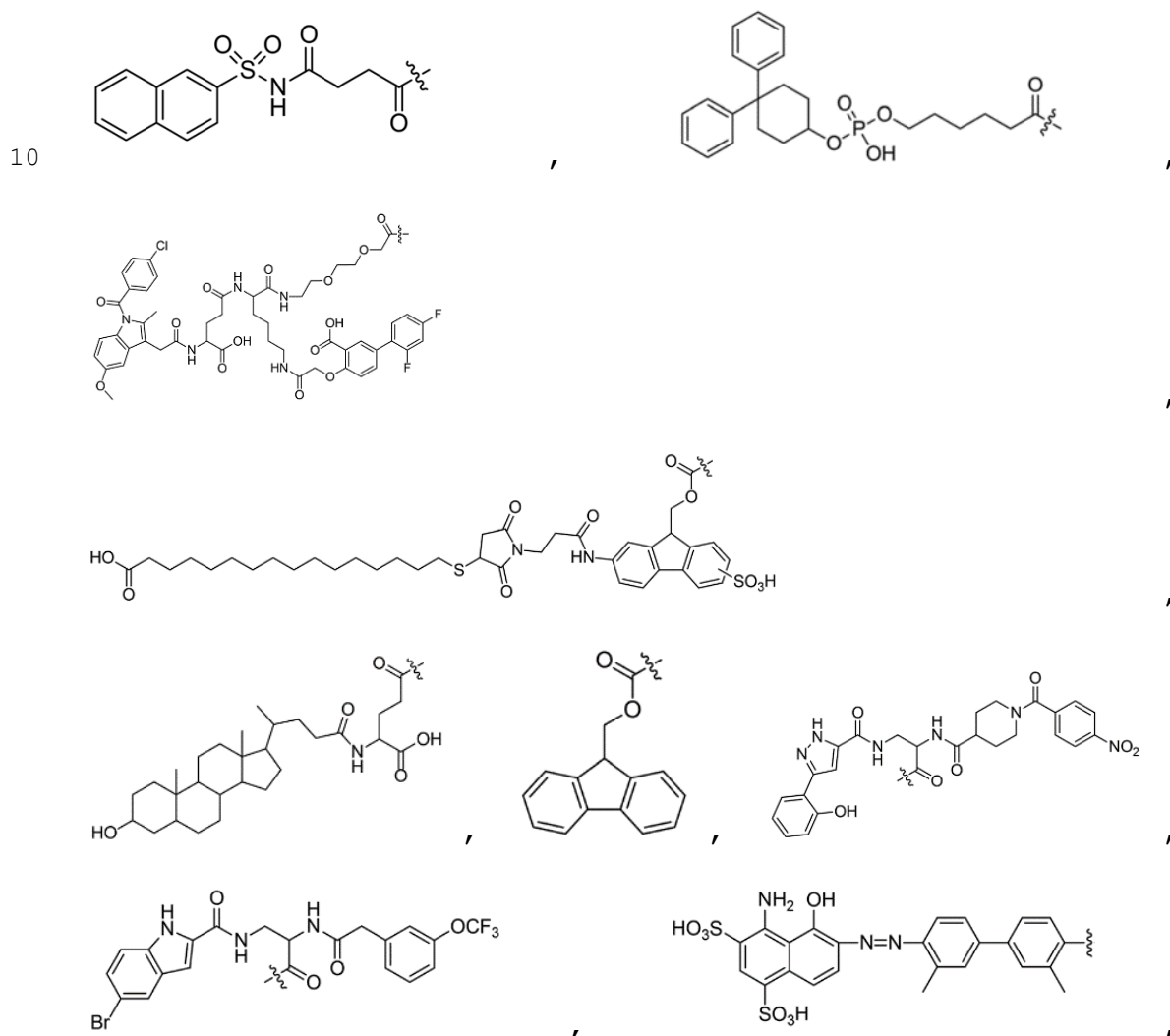
En algunas modalidades, el enlazador comprende una secuencia de aminoácidos, tal como una combinación de secuencia de aminoácidos y una región flexible y/o rígida.

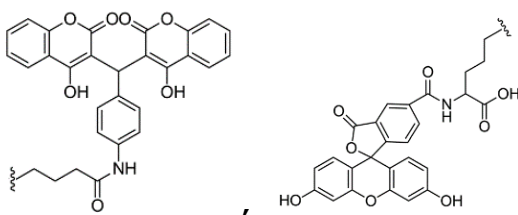
En algunas modalidades, el enlazador comprende uno
25 o más de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no

sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, el enlazador comprende alquileno C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas

5 modalidades, el enlazador comprende heteroalquileno C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, el enlazador comprende polietilenglicol tal como (-CH₂-CH₂-O-)₁-

10. En algunas modalidades, el enlazador comprende una estructura seleccionada de:

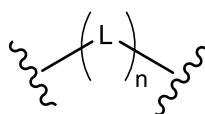




, y estructuras derivadas de una cualquiera de estas.

En algunas modalidades, el enlazador tiene una estructura de

5



Fórmula (II-1)

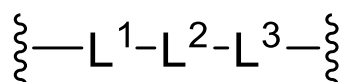
en donde cada L es independientemente -O-, -NR^L-, -N(R^L)₂⁺-,
 -OP(=O)(OR^L)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, =CH-, -C(=O)-, -
 10 C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -
 OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LC(=S)NR^L-, -
 CR^L=N-, -N=CR^L-, -NR^LS(=O)₂-, -S(=O)₂NR^L-, -C(=O)NR^LS(=O)₂-, -
 S(=O)₂NR^LC(=O)-, cicloalquilo C₃-C₁₅ sustituido o no
 sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₁₂ sustituido o no
 15 sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo
 sustituido o no sustituido, alquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no
 sustituido, alquilenos C₂-C₃₀ sustituido o no sustituido,
 alquilenos C₂-C₃₀ sustituido o no sustituido, heteroalquilenos
 C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, -(alquilenos C₁-C₃₀)-O-, -O-
 20 (alquilenos C₁-C₃₀)-, -(alquilenos C₁-C₃₀)-NR^L-, -NR^L-(alquilenos
 C₁-C₃₀)-, -(alquilenos C₁-C₃₀)-N(R^L)₂⁺-, -N(R^L)₂⁺-(alquilenos C₁-
 C₃₀)-, o un residuo de química clic; y

cada R^L es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_7 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y n es 1 a 20 (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20).

En algunas modalidades, el enlazador tiene una

estructura de $\begin{array}{c} \text{L} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{L} \\ \text{H}_2 \end{array}_{1-20}$, en donde cada L es independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2^+-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH=CH-$, $=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$.

En algunas modalidades, el enlazador de la Fórmula (II-1) tiene una estructura de la Fórmula (II-1a),



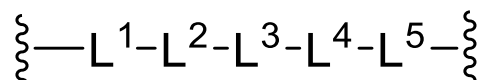
Fórmula (II-1a)

en donde

cada uno de L^1 y L^3 es independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH=CH-$, $=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$,
 5 $NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$; y

L^2 está ausente, es alquileo C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, o heteroalquileo C_1-C_{30} sustituido o no sustituido.

10 En algunas modalidades, el enlazador comprende una estructura de la Fórmula (II-1b),



la Fórmula (II-1b)

15

en donde

cada uno de L^1 y L^5 es independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH=CH-$, $=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$,
 20 $C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$, cicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido; y

L², L³ y L⁴ están cada uno independientemente ausente, son cicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, alquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, o
5 heteroalquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, L¹ es -NH-.

En algunas modalidades, L² está ausente. En algunas modalidades, L² es alquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no
10 sustituido. En algunas modalidades, L² es alquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es heteroalquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es alquilenos C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos C₁-C₁₈ sustituido o no
15 sustituido. En algunas modalidades, L² está opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, L² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, -SH, oxo, amino, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, -C(=O)OR^L, -OC(=O)R^L,
20 -OC(=O)OR^L, -C(=O)N(R^L)₂, -NR^LC(=O)R^L, -OC(=O)N(R^L)₂, y -NR^LC(=O)OR^L. En algunas modalidades, L² es heteroalquilenos C₁-C₃₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, -SH, oxo, amino, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y
25 aminoalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, L² está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ que además está

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de -OH, -SH, oxo, amino, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 6 a 10 miembros, -C(=O)OR^L, -OC(=O)R^L, -OC(=O)OR^L, -C(=O)N(R^L)₂, -NR^LC(=O)R^L, -OC(=O)N(R^L)₂, y -NR^LC(=O)OR^L.

5 En algunas modalidades, L³ es -NH-. En algunas modalidades, L³ está ausente.

 En algunas modalidades, L⁴ está ausente. En algunas modalidades, L⁴ es cicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, o heteroalquileno C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido.

 En algunas modalidades, L⁵ es -NH-. En algunas modalidades, L⁵ está ausente.

 En algunas modalidades para la Fórmula (II-1b),
15 L¹ es -O-, -N(metil)-, -NH- o -C(=O)-; L⁵ es -O-, -N(metil)-, -NH- o -C(=O)-; L², L³ y L⁴ están cada uno independientemente ausente, son cicloalquilo 5-6 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, o heteroalquileno C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, en donde L¹ está conectado a la molécula de carga útil y L⁵ está conectado al péptido de unión GPC3.

 En algunas modalidades para la Fórmula (II-1b), L² es alquileno C₁-C₁₂ no sustituido, y L³ y L⁴ están ausentes.

25 En algunas modalidades, el enlazador comprende alquileno C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, alquileno C₁-C₁₂,

alquilenos C_1-C_8 , alquilenos C_1-C_6 , o alquilenos C_2-C_6 . En algunas modalidades, el enlazador comprende alquilenos C_2-C_6 . En algunas modalidades, el enlazador comprende alquilenos C_4-C_6 .

En algunas modalidades, cada uno de L^1 es

5 independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $=CH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-CR^L=N-$, $-N=CR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$,

10 cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, En algunas modalidades L^1 es $-O-$, $-NR^L-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$. En algunas modalidades, L^1 es $-O-$, $-NH-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, o $-C(=O)-$. En algunas modalidades, L^1 es $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$. En algunas modalidades, L^1 es

15 cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es arilo sustituido o no sustituido

20

25

o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es alquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es heteroalquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es heteroalquilenos C_5-C_{25} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^1 es heteroalquilenos C_5-C_{12} sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, cada uno de L^2 es independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $=CH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-CR^L=N-$, $-N=CR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$, cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, En algunas modalidades, L^2 es $-O-$, $-NR^L-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$. En algunas modalidades, L^2 es $-O-$, $-NH-$,

-S(=O)-, -S(=O)₂-, o -C(=O)-. En algunas modalidades, L² es -C(=O)NH- o -NHC(=O)-. En algunas modalidades, L² es cicloalquilo C₃-C₁₅ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es alquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es alquilenos C₂-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es heteroalquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es heteroalquilenos C₅-C₂₅ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L² es heteroalquilenos C₅-C₁₂ sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, cada uno de L³ es independientemente -O-, -NR^L-, -N(R^L)₂-, -OP(=O)(OR^L)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, =CH-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)-, -OC(=O)NR^L-, -NR^LC(=O)O-, -NR^LC(=O)NR^L-, -NR^LC(=S)NR^L-, -CR^L=N-, -N=CR^L-, -NR^LS(=O)₂-, -S(=O)₂NR^L-, -C(=O)NR^LS(=O)₂-, -S(=O)₂NR^LC(=O)-, cicloalquilo C₃-C₁₅ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido, alquilenos C₂-C₃₀ sustituido o no sustituido, alquilenos C₂-C₃₀ sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L³ es -O-, -NR^L-, -

$OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$. En algunas
5 modalidades, L^3 es $-O-$, $-NH-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, o $-C(=O)-$. En algunas modalidades, L^3 es $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$. En algunas modalidades, L^3 es cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^3 es arilo sustituido
10 o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^3 es alquileno C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^3 es alquenileno C_2-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^3 es heteroalquileno C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En
15 algunas modalidades, L^3 es heteroalquileno C_5-C_{25} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^3 es heteroalquileno C_5-C_{12} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^3 está ausente.

En algunas modalidades, cada uno de L^4 es
20 independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $=CH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-CR^L=N-$, $-N=CR^L$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$, cicloalquilo
25 C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no

sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquileo C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, alquienilo C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, o heteroalquileo C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, En algunas modalidades, L^4 es $-O-$, $-NR^L-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)-$, $-OC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=O)O-$, $-NR^LC(=O)NR^L-$, $-NR^LC(=S)NR^L-$, $-NR^LS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^L-$, $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$, o $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$. En algunas modalidades, L^4 es $-O-$, $-NH-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, o $-C(=O)-$. En algunas modalidades, L^4 es $-C(=O)NH-$ o $-NHC(=O)-$. En algunas modalidades, L^4 es cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 es alquileo C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 es alquienilo C_2-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 es heteroalquileo C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 es heteroalquileo C_5-C_{25} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 es heteroalquileo C_5-C_{12} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^4 está ausente.

En algunas modalidades, cada uno de L^5 es independientemente $-O-$, $-NR^L-$, $-N(R^L)_2-$, $-OP(=O)(OR^L)O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $=CH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$,
 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{CR}^{\text{L}}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}-$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})-$, cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_1-C_{12}
5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido, alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos C_1-C_{30} sustituido o no
10 sustituido, En algunas modalidades, L^5 es $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{L}})\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{NR}^{\text{L}}\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}}\text{S}(=\text{O})_2-$, o $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{O})-$. En algunas
15 modalidades, L^5 es $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, o $-\text{C}(=\text{O})-$. En algunas modalidades, L^5 es $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(=\text{O})-$. En algunas modalidades, L^5 es cicloalquilo C_3-C_{15} sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^5 es arilo sustituido
20 o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^5 es alquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^5 es alquilenos C_2-C_{30} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^5 es heteroalquilenos C_1-C_{30} sustituido o no sustituido. En
25 algunas modalidades, L^5 es heteroalquilenos C_5-C_{25} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L^5 es

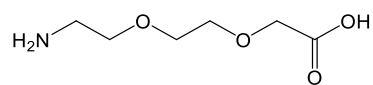
heteroalquileno C₅-C₁₂ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, L⁵ está ausente.

En algunas modalidades, al menos un L¹ es alquileno C₃-C₂₀ no sustituido.

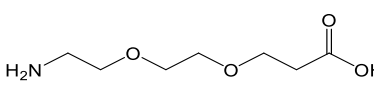
5 En algunas modalidades, el enlazador comprende uno o más de un arilo C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, heteroarilo C₅-C₉ sustituido o no sustituido, un estero, sulfonamida, éster de fosfato, polietilenglicol, o alquileno C₃-C₂₀, o residuos de aminoácidos.

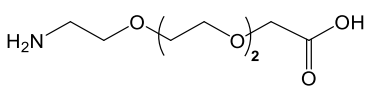
10 En algunas modalidades, el enlazador comprende uno o más seleccionados de los grupos AEEA, AEPE, AEEEP, y AEEEEP.

En algunas modalidades, el enlazador comprende

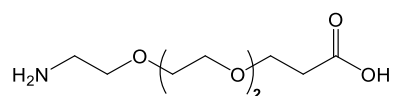


(AEEA). En algunas modalidades, el

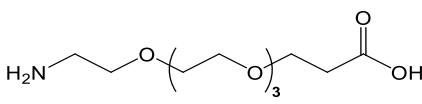
enlazador comprende  (AEPE). En algunas

15 modalidades, el enlazador comprende 

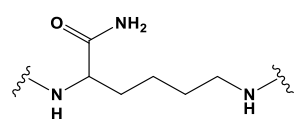
(AEEEA). En algunas modalidades, el enlazador comprende



(AEEEP). En algunas modalidades, el

enlazador comprende  (AEEEEP).

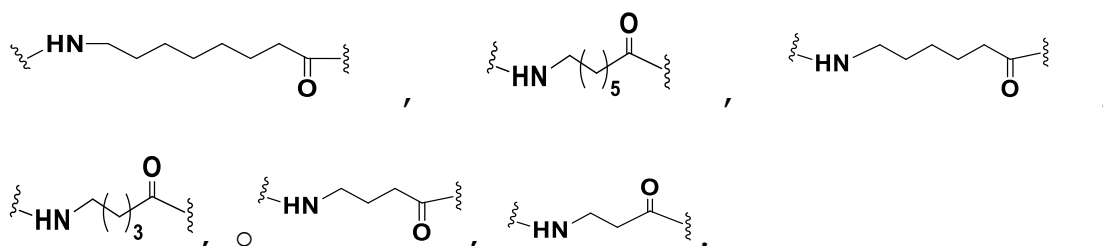
En algunas modalidades, el enlazador es



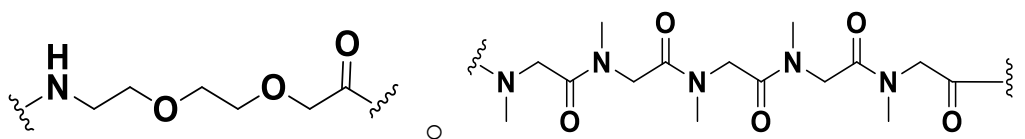
20 . En algunas modalidades, el enlazador es o comprende lisina. En algunas modalidades, el enlazador

comprende alquileno C_1-C_{12} . En algunas modalidades, el enlazador comprende alquileno C_3-C_9 . En algunas modalidades, el enlazador comprende alquileno C_2-C_8 . En algunas modalidades, el enlazador comprende 1 a 10 unidades repetidas de etilenglicol. En algunas modalidades, el enlazador comprende 2 a 4 unidades repetidas de etilenglicol. En algunas modalidades, el enlazador comprende 5 a 8 unidades repetidas de etilenglicol. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_n-COOH$, en donde n es 1 a 12. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_2-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_3-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_4-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_5-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_6-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_7-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_8-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador comprende $NH_2-(CH_2)_{10}-COOH$. En algunas modalidades, el enlazador está ausente.

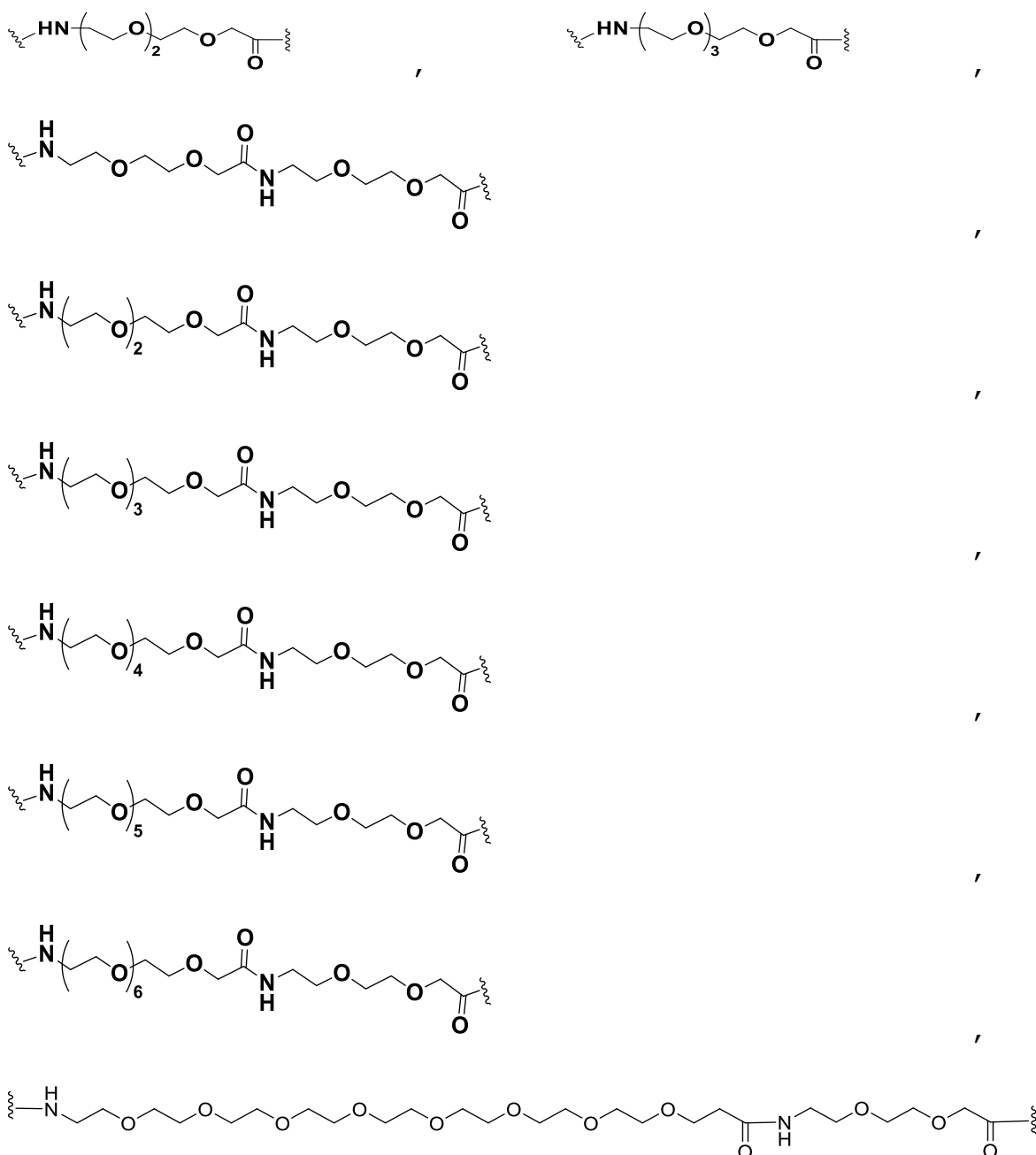
En algunas modalidades, un enlazador de la presente descripción (p. ej., un enlazador de la Fórmula (II-1), (II-1a) o (II-1b)) comprende una estructura de

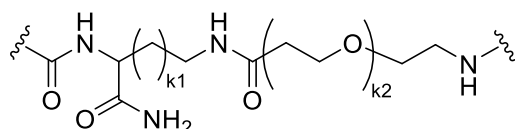
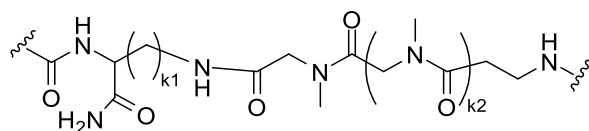
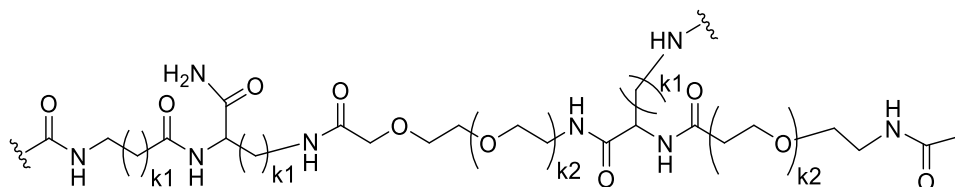
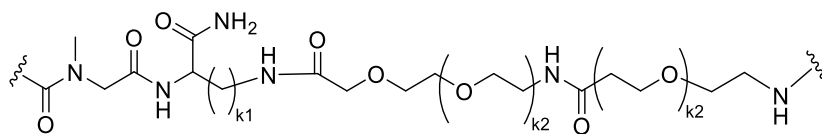
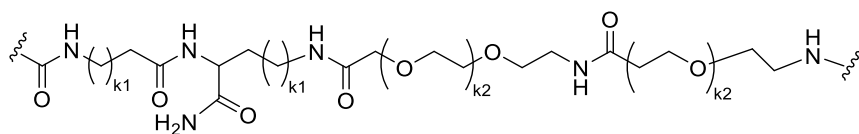


En algunas modalidades, un enlazador de la presente descripción comprende una estructura de



En algunas modalidades, un enlazador de la presente descripción (p. ej., un enlazador de la Fórmula (II-1), (II-1a) o (II-1b)) comprende una estructura de

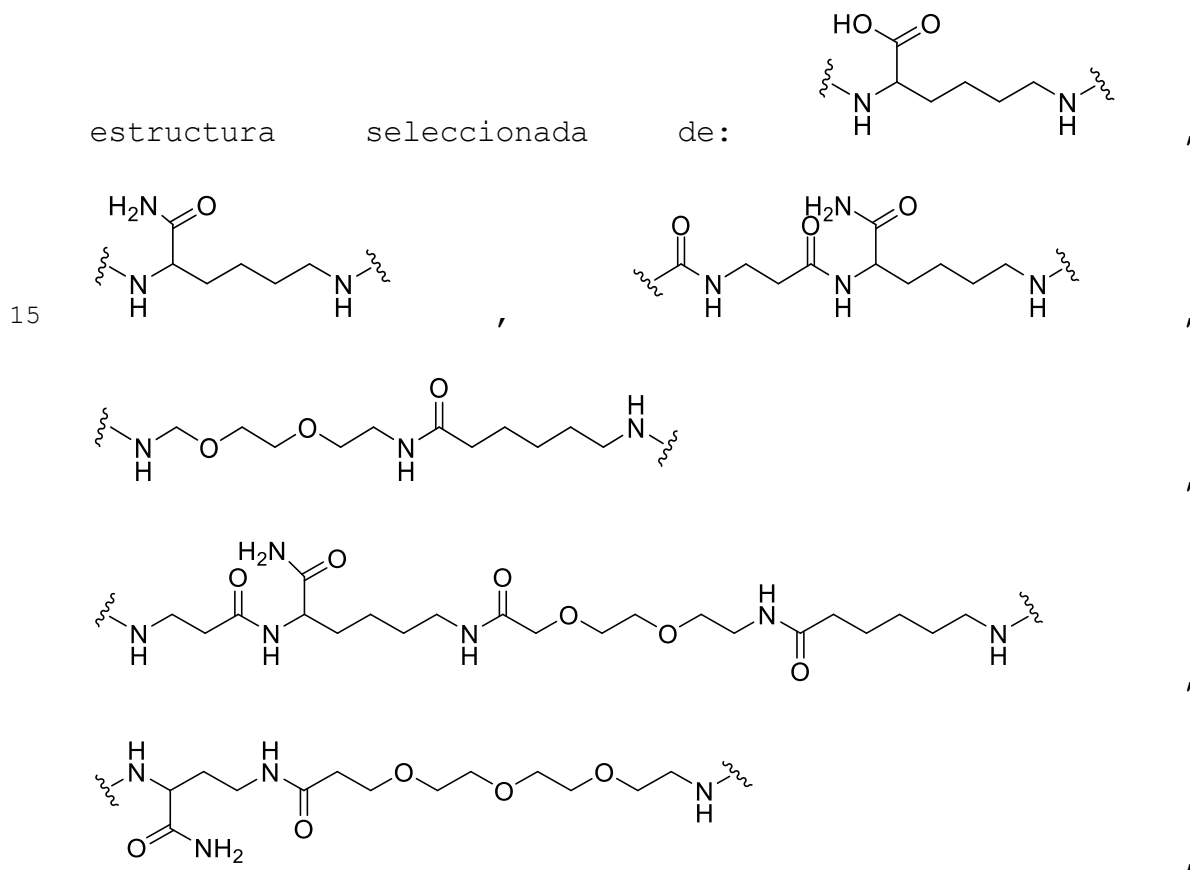


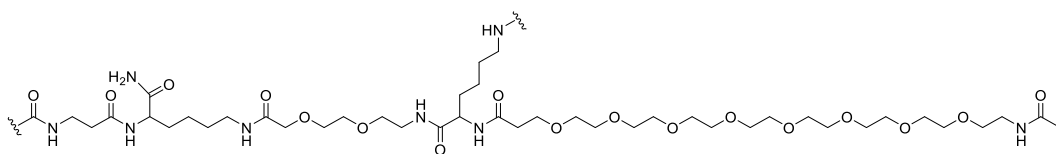
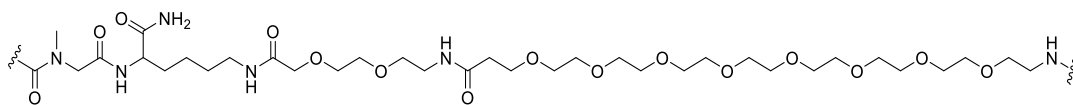
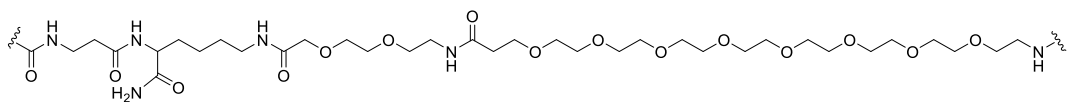
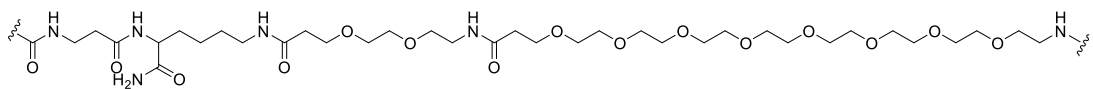
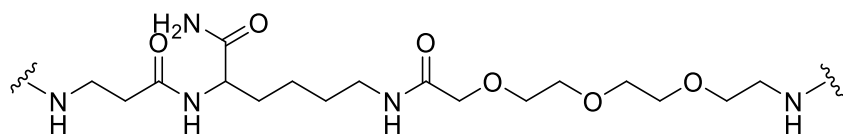


5 , en donde cada k_1 es independientemente 0 o un número entero de 1 a 20; y cada k_2 es independientemente 0 o un número entero de 1 a 15. En algunas modalidades, k_1 es 0. En algunas modalidades, k_1 es 1. En algunas modalidades, k_1 es 2. En algunas modalidades, k_1 es 3. En algunas modalidades, k_1 es 4. En algunas modalidades, k_1 es 5. En algunas modalidades, k_1 es 6. En algunas modalidades, k_1 es 7. En algunas modalidades, k_1 es 8. En algunas modalidades, k_1 es 9. En algunas modalidades, k_1 es 10. En algunas modalidades, k_1 es 11. En algunas modalidades, k_1 es 12. En algunas modalidades, k_1 es 13. En algunas modalidades, k_1 es 14. En algunas modalidades, k_1 es 15. En algunas modalidades, k_1 es 16. En algunas

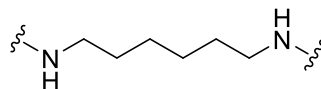
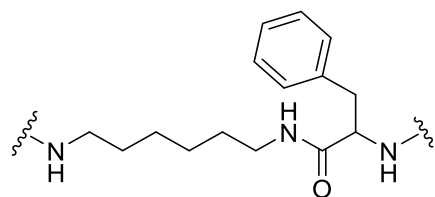
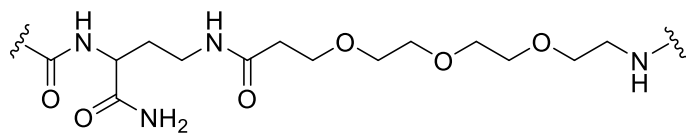
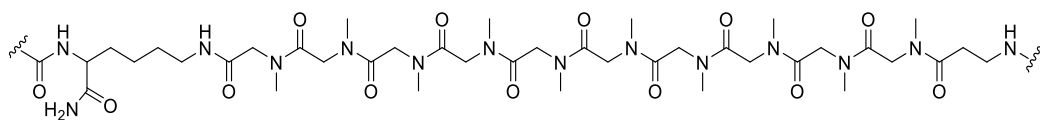
modalidades, k1 es 17. En algunas modalidades, k1 es 18. En
 algunas modalidades, k1 es 19. En algunas modalidades, k1
 es 20. En algunas modalidades, k2 es 0. En algunas
 modalidades, k2 es 1. En algunas modalidades, k2 es 2. En
 5 algunas modalidades, k2 es 3. En algunas modalidades, k2 es
 4. En algunas modalidades, k2 es 5. En algunas modalidades,
 k2 es 6. En algunas modalidades, k2 es 7. En algunas
 modalidades, k2 es 8. En algunas modalidades, k2 es 9. En
 algunas modalidades, k2 es 10. En algunas modalidades, k2
 10 es 11. En algunas modalidades, k2 es 12. En algunas
 modalidades, k2 es 13. En algunas modalidades, k2 es 14. En
 algunas modalidades, k2 es 15.

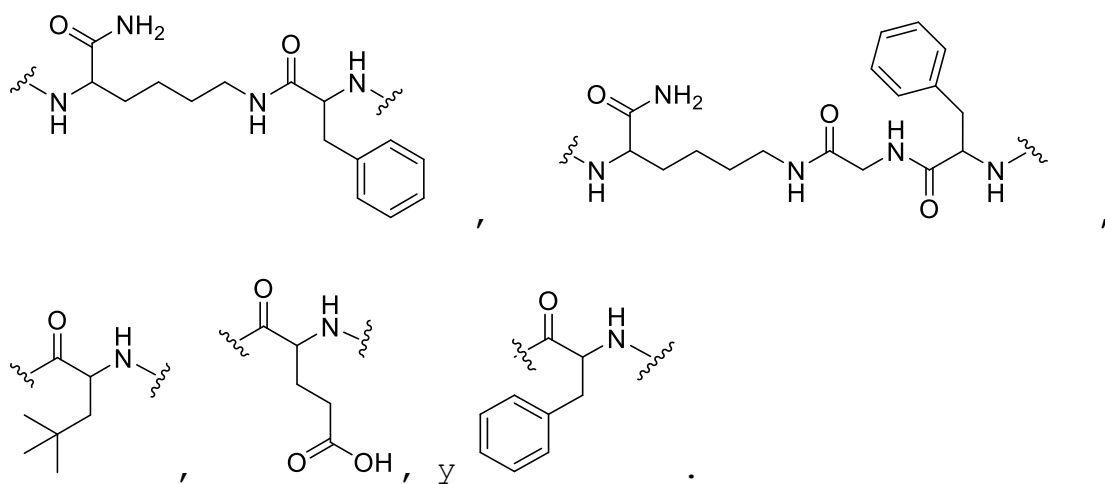
En algunas modalidades, el enlazador comprende una





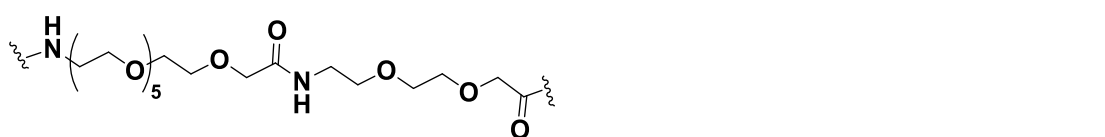
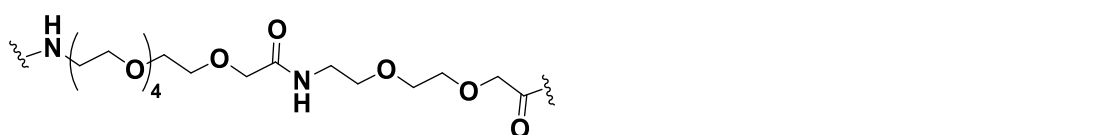
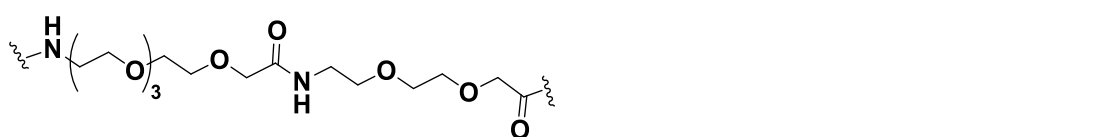
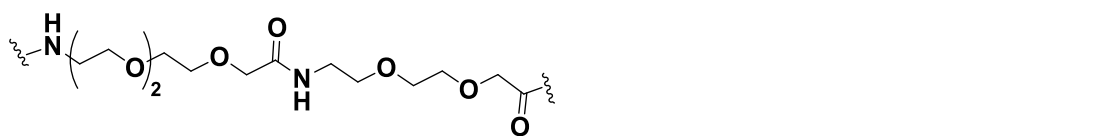
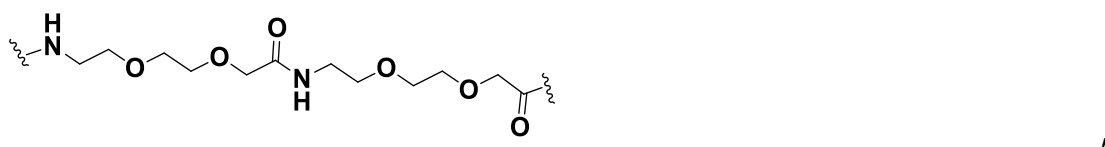
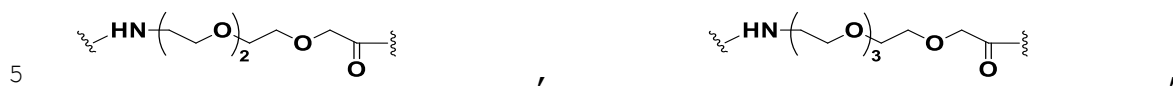
5





En algunas modalidades, el enlazador comprende una

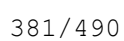
estructura seleccionada de:



10

Tabla 6

$\text{---}(\text{CH}_2)_1\text{---}$, $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---}$, , ,
, , $\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{---}$, $\text{---}(\text{CH}_2)_8\text{---}$,
 $\text{---}(\text{CH}_2)_9\text{---}$, $\text{---}(\text{CH}_2)_{10}\text{---}$, , 

CCCCO, *CCOCOC*, *CCNC(=O)C*

algunas modalidades, k1 es 6. En algunas modalidades, k1 es 7. En algunas modalidades, k1 es 8. En algunas modalidades, k1 es 9. En algunas modalidades, k1 es 10. En algunas modalidades de la Tabla 6, k2 se selecciona de 0-
5 12. En algunas modalidades, k2 es 0. En algunas modalidades, k2 es 1. En algunas modalidades, k2 es 2. En algunas modalidades, k2 es 3. En algunas modalidades, k2 es 4. En algunas modalidades, k2 es 5. En algunas modalidades, k2 es 6. En algunas modalidades, k2 es 7. En
10 algunas modalidades, k2 es 8. En algunas modalidades, k2 es 9. En algunas modalidades, k2 es 10.

PDC unido a la carga útil (conjugado péptido-fármaco, o”
conjugado”)

15 En una modalidad, la presente tecnología se relaciona con un complejo o conjugado. Este complejo/conjugado comprende cualquiera de los péptidos descritos en la presente, cualquiera de los enlazadores descritos en la presente unidos al péptido, y/o una
20 sustancia (p. ej., una molécula de carga útil) unida a este enlazador (PDC). Dado que el péptido es capaz de unirse al GPC3, el complejo/conjugado puede transportar la sustancia/molécula de carga útil al GPC3.

En un aspecto, se describe en la presente un PDC con estructura de la Figura 1, en donde  representa el enlazador conectado al péptido.

En algunas modalidades, el enlazador está conectado al péptido en la cadena lateral de cualquier aminoácido incluido en el péptido de la invención, tal como el aminoácido en el C terminal del péptido. Por ejemplo, pero no se limita a, el enlazador unido a la sustancia está conectado a la variante Cys o cisteína tal como MeCat, el C-terminal del péptido, o cualquier aminoácido dentro del péptido, preferentemente aminoácido en X1, X4, X5, X8 o X12.

La sustancia o molécula de carga útil puede ser cualquier sustancia deseada por un experto en la técnica, siempre que sea una sustancia que el experto desee suministrar al GPC3. Los ejemplos de la sustancia no están limitados, pero incluyen los siguientes:

- Un compuesto: que incluye compuestos de bajo peso molecular, compuestos de medio peso molecular, y ejemplos incluyen fármacos conocidos de bajo/medio peso molecular. Los ejemplos incluyen cualquier ligando para un receptor, antagonista, agonista o lo similar. Los ejemplos también incluyen cualquier compuesto que no se use como fármacos tales como moléculas fluorescentes o etiquetas.

Además de los ejemplos, se incluye cualquier compuesto químico que se usa para conectar o conjugar con una sustancia (p. ej., biotina/avidina, compuestos químicos de clic) o conjugaciones de estos.

- Un péptido: Puede ser un péptido que se une a una diana en el cuerpo y exhibe algún tipo de efecto, por ejemplo, un péptido cíclico.
- Una proteína: Puede ser cualquier proteína que exhiba una función útil en el cuerpo, tal como un anticuerpo o una enzima. Los ejemplos incluyen enzimas usadas en la terapia de reemplazo enzimático.
- Un ácido nucleico: Cualquier sustancia que tenga una secuencia de bases, tal como ADN y ARN, y combinación de estos (p. ej., oligonucleótido heterodúplex). Los ejemplos incluyen medicamentos de ácidos nucleicos.
- Cualquier molécula usada en un sistema de suministro de fármacos (DDS): Puede ser una molécula conocida usada en DDS, tal como un liposoma o una micela. La molécula de DDS puede comprender además un compuesto en esta, tal como un farmacéutico.

Sin embargo, en todos los aspectos de esta descripción, la sustancia, la entidad y la molécula de carga útil excluyen cualquier material radiactivo. Ejemplos de los materiales radiactivos que se excluyen son: radioisótopo, radiofarmacéutico, o cualquier compuesto que tenga componente radiactivo. En todos los aspectos de esta descripción, la sustancia, la entidad y la carga útil excluyen además cualquier quelante para la conjugación de radioisótopos, independientemente de si el quelante está conectado al péptido directamente o a través de un enlazador. Por consiguiente, un complejo, conjugado o PDC descrito en la presente no abarca ningún compuesto que contenga un quelante para la conjugación de radioisótopos, y no abarca un radioisótopo.

Además, la molécula DDS puede ser un complejo en el que se combinan varios de los ejemplos dados anteriormente.

Producción de péptido

El péptido de la presente tecnología puede producirse por, por ejemplo, cualquier método conocido para producir un péptido, tal como el siguiente:

- un método de síntesis química tal como un método en fase líquida, un método en fase sólida, un método híbrido que combina un

método de fase líquida y un método de fase sólida, o lo similar;

- un método de recombinación genética; o lo similar.

5 En algunos de los casos donde el péptido de la presente tecnología se produce mediante un método de síntesis química, puede decirse que el péptido de la presente tecnología es un péptido sintético.

 En el método de fase sólida, por ejemplo, un grupo
10 hidroxi de una resina que tiene un grupo hidroxi y un grupo carboxi de un primer aminoácido (normalmente un aminoácido C-terminal de un péptido diana) en el que un grupo α -amino está protegido por un grupo protector se somete a una reacción de esterificación. Para el catalizador de
15 esterificación, puede usarse un agente deshidratante y condensador conocido tal como 1-mesitilensulfonil-3-nitro-1, 2, 4-triazol (MSNT), diciclohexilcarbodiimida (DCC) y diisopropilcarbodiimida (DIPCDI).

 A continuación, se elimina el grupo protector del
20 grupo α -amino del primer aminoácido, se añade un segundo aminoácido en el que están protegidos todos los grupos funcionales excepto el grupo carboxi de la cadena principal, y se activa el grupo carboxi, uniéndose el primer y segundo aminoácidos. Además, se desprotege el grupo α -amino del
25 segundo aminoácido, se añade un tercer aminoácido en el que todos los grupos funcionales excepto el grupo carboxi de la

cadena principal están protegidos, se activa el grupo carboxi, uniéndose el segundo y tercer aminoácidos. Esto se repite, y después de sintetizar un péptido que tiene una longitud diana, todos los grupos funcionales se desprotegen.

5 Los ejemplos de la resina para síntesis en fase sólida incluyen Resina Merrifield, resina MBHA, resina Cl-Trt, resina SASRIN, resina Wang, resina amida Rink, resina HMFS, resina amino-PEGA (Merck KGaA), resina HMPA-PEGA (Merck KGaA), y lo similar. Estas resinas pueden usarse
10 después de lavarse usando un disolvente (dimetilformamida (DMF), 2-propanol, cloruro de metileno, y lo similar). Una cadena peptídico puede escindirse de la resina tratándola con un ácido tal como TFA o fluoruro de hidrógeno (HF).

 Los ejemplos del grupo protector del grupo α -
15 amino incluyen grupo benciloxycarbonilo (Cbz o Z), grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), grupo fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), grupo bencilo, grupo alilo, grupo aliloxycarbonilo (Alloc), y lo similar. El grupo Cbz puede desprotegerse mediante un tratamiento que usa ácido fluorhídrico,
20 hidrogenación o lo similar, el grupo Boc puede desprotegerse mediante un tratamiento que usa ácido trifluoroacético (TFA), y el grupo Fmoc puede desprotegerse mediante un tratamiento que usa pipericina o pirrolisina.

 Pueden usarse ejemplos, tales como éster
25 metílico, éster etílico, éster alílico, éster bencílico,

éster terc-butílico, éster ciclohexílico, y lo similar para proteger el grupo α -carboxi.

Como otros grupos funcionales de un aminoácido, el grupo hidroxilo de la serina o treonina puede protegerse con un grupo bencilo o un grupo terc-butilo y el grupo hidroxilo de la tirosina puede protegerse con un grupo 2-bromobenciloxicarbonilo o un grupo terc-butilo. El grupo amino de una cadena lateral de lisina o el grupo carboxilo del ácido glutámico o ácido aspártico puede protegerse de una manera similar al grupo α -amino o al grupo α -carboxilo.

La activación del grupo carboxi puede realizarse usando un agente de condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-benzotriazol-3-óxido (HBTU) y lo similar.

La escisión de la cadena peptídica de la resina puede realizarse tratando la cadena peptídica usando un ácido tal como TFA, fluoruro de hidrógeno (HF), o lo similar.

La producción de un péptido mediante un método de recombinación génica (sistema de traducción/síntesis) puede realizarse usando un ácido nucleico que codifica el

péptido. El ácido nucleico que codifica el péptido puede ser ADN o ARN.

El ácido nucleico que codifica el péptido puede prepararse mediante un método conocido o un método
5 equivalente a este. Por ejemplo, el péptido puede sintetizarse mediante un sintetizador automatizado. Puede añadirse un sitio de reconocimiento de enzimas de restricción para insertar el ADN obtenido en un vector. Alternativamente, puede incorporarse una secuencia de bases
10 que codifica una secuencia de aminoácidos para empalmar una cadena peptídica formada usando una enzima o lo similar. El péptido obtenido puede convertirse de un péptido libre en una sal de este o de una sal de este en un péptido libre mediante un método conocido o un método basado en este.

15 Como se describió anteriormente, cuando el péptido se fusiona con un péptido penetrante celular o lo similar, el ácido nucleico también incluye un ácido nucleico que codifica el péptido penetrante celular.

También puede usarse un método de expresión de
20 proteína quimérica para expresar el péptido diana como un péptido quimérico de otro péptido para suprimir la degradación por una proteasa derivada del huésped. En este caso, puede usarse como ácido nucleico un ácido nucleico que codifica el péptido diana y el péptido unido a este
25 como ácido nucleico.

Posteriormente, se prepara un vector de expresión usando el ácido nucleico que codifica el péptido. El ácido nucleico puede digerirse tal cual o mediante una enzima de restricción, y alternativamente, el ácido nucleico puede insertarse corriente abajo de un promotor del vector de expresión añadiendo un enlazador, o lo similar. Los ejemplos del vector incluyen un plásmido derivado de *Escherichia coli* (pBR322, pBR325, pUC12, pUC13, pUC18, pUC19, pUC118, pBluescript II, y lo similar), un plásmido derivado de *Bacillus subtilis* (pUB110, pTP5, pC1912, pTP4, pE194, pC194, y lo similar), un plásmido derivado de levadura (pSH19, pSH15, YEp, YRp, YIp, YAC, y lo similar), un bacteriófago (fago ϕ , fago M13 y lo similar), un virus (retrovirus, virus vaccinia, adenovirus, virus adenoasociado (AAV), virus del mosaico de la coliflor, virus del mosaico del tabaco, baculovirus y similares), un cósmido, y lo similar.

El promotor puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el tipo de huésped. Cuando el huésped es una célula animal, por ejemplo, puede usarse un promotor derivado de SV40 (virus de simio 40) o un promotor derivado del CMV (citomegalovirus). Cuando el huésped es *Escherichia coli*, puede usarse un promotor trp, un promotor T7, un promotor lac, o lo similar.

El vector de expresión puede incorporar, por ejemplo, un punto de partida de replicación de ADN (ori), un marcador selectivo (resistencia a antibióticos, auxotrofia,

o lo similar), un potenciador, una señal de corte y empalme, una señal de adición poli-A, un ácido nucleico que codifica una etiqueta (FLAG, HA, GST, GFP, o lo similar), o lo similar.

A continuación, una célula huésped apropiada es transformada por el vector de expresión. El huésped puede seleccionarse apropiadamente en relación con el vector. Ejemplos tales como *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* (*Bacillus*), levaduras, insectos o células de insectos, células animales, o lo similar pueden usarse como huésped. Como las células animales, por ejemplo, pueden usarse células HEK293T, células CHO, células COS, células de mieloma, células HeLa y células Vero. La transformación puede realizarse de acuerdo con un método conocido, tal como un método de lipofección, un método de fosfato de calcio, un método de electroporación, un método de microinyección, un método de pistola de genes o lo similar, dependiendo del tipo de huésped. El péptido diana se expresa mediante cultivo de un transformante de acuerdo con un método convencional.

En cuanto a la purificación del péptido del cultivo transformante, las células cultivadas se recuperan y después se suspenden en una solución reguladora adecuada, seguido de la disrupción de las células mediante un método tal como sonicación, congelación-descongelación o lo similar, y después se obtiene un extracto crudo por centrifugación o filtración. Cuando el péptido se secreta en la solución de cultivo, se recupera un sobrenadante.

La purificación del extracto crudo o del sobrenadante de cultivo también puede realizarse mediante un método conocido o un método equivalente a este (por ejemplo, salinización, diálisis, método de ultrafiltración, método de
5 filtración en gel, método SDS-PAGE, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad, cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa, y lo similar).

El péptido obtenido puede convertirse de un cuerpo libre a una sal o de una sal a un cuerpo libre
10 mediante un método conocido o un método equivalente a este.

En un aspecto, el sistema de traducción/síntesis puede ser un sistema de traducción libre de células. De acuerdo con el sistema de traducción libre de células, generalmente puede obtenerse una forma altamente pura de un
15 producto de expresión sin purificación. El sistema de traducción libre de células incluye, por ejemplo, una proteína ribosoma, una aminoacil-ARNt sintasa (ARS), un ARN ribosomal, un aminoácido, ARNr, GTP, ATP, un factor de iniciación de la traducción (IF), un factor de elongación
20 (EF), un factor de liberación (RF) y un factor de regeneración del ribosoma (RRF), u otro factor requerido para la traducción. Puede añadirse un extracto de *Escherichia coli* o un extracto de embrión de trigo para aumentar la eficiencia de expresión. Además, puede añadirse un extracto de glóbulos
25 rojos de conejo o un extracto de células de insecto.

Al suministrar energía continuamente a un sistema que incluye estos mediante diálisis, puede producirse una proteína de varios cientos de µg a varios mg/ml de una manera no limitante. El sistema puede incluir un ARN polimerasa para realizar simultáneamente la transcripción de ADN genómico. Los ejemplos de sistemas de traducción libres de células disponibles comercialmente que pueden usarse incluyen RTS-100 (marca registrada) de Roche Diagnostics K.K., PURE System by GeneFrontier Corporation, PURExpress *In vitro* Protein Synthesis Kit by New England Biolabs Inc., y lo similar para un sistema derivado de *Escherichia coli*, y un sistema de ZOIGENE, CellFree Sciences Co., Ltd., o lo similar para un sistema que usa extracto de embrión de trigo.

En el sistema de traducción celular, puede usarse aminoacil-ARNt artificial y puede enlazarse (acilarse) un aminoácido o hidroxiaácido deseado a un ARNt en lugar de un aminoacil-ARNt sintetizado por una aminoacil-ARNt sintasa natural. El aminoacil-ARNt puede sintetizarse usando una ribozima artificial.

Un ejemplo de la ribozima incluye una flexizima (flexizima) (H. Murakami, H. Saito, and H. Suga, (2003), Chemistry & Biology, Vol. 10, 655-662; y WO 2007/066627 y lo similar), todos incorporados en la presente como referencia. Las flexizimas también se conocen bajo los nombres de prototipo de flexizima (Fx), flexizima de

dinitrobencilo recientemente modificada (dFx), flexizima mejorada (eFx), aminoflexizima (aFx), y lo similar.

Un codón deseado puede traducirse en asociación con el aminoácido o hidroxiaácido deseado usando el ARNt
5 producido por flexizima y al que se enlaza el aminoácido o hidroxiaácido deseado. Puede usarse un aminoácido especial como el aminoácido deseado. Por ejemplo, un aminoácido no natural requerido para la circularización anterior también puede introducirse en el péptido de unión
10 mediante este método.

Pueden usarse diversos métodos comúnmente usados en el campo técnico para la síntesis química del péptido, que incluye, por ejemplo, síntesis en fase sólida por etapas, semisíntesis de fragmentos de péptidos sometidos
15 a religación conformacionalmente apoyada y ligadura química. La síntesis del péptido es síntesis química usando diversas tecnologías en fase sólida descritas en, por ejemplo, K. J. Jensen, P. T. Shelton, S. L. Pedersen, Peptide Synthesis and Applications, 2nd Edition, Springer,
20 2013, y lo similar. Una estrategia preferible se basa en una combinación de un grupo Fmoc capaz de proteger temporalmente el grupo α -amino y eliminarse selectivamente usando una base, y un grupo protector que protege temporalmente un grupo funcional de cadena lateral y es
25 estable bajo condiciones de desprotección Fmoc. Selection of this kind of general peptide side chain is known

according to the aforementioned Peptide Synthesis and Applications, 2nd Edition; G. B. Fields, R. L. Noble, Solid Phase Peptide Synthesis Utilizing 9-Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Acids, Int. J. Peptide Protein Res. 35, 1990, 161-214, y lo similar; sin embargo, los grupos protectores de cadena lateral de péptidos preferibles incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo o un grupo terc-butilo y un grupo tritilo (Trt) para el grupo hidroxilo de serina o treonina; un grupo 2-bromobenciloxicarbonilo o un grupo terc-butilo para el grupo hidroxilo de la tirosina; un grupo Boc, un grupo metiltetrazol tior (Mtt), un grupo Alloc y un grupo ivDde para el grupo amino de la cadena lateral de lisina; un grupo Trt o un grupo Boc para el grupo imidazol de la histidina; un grupo 2,2,4,6,7-pentametildihidrobencofuran-5-sulfonilo (Pbf) para el grupo guanidilo de la arginina; un grupo terc-butilo, un grupo alilo y un grupo 3-metilpentano (Mpe) para grupos carboxilo, tales como el ácido glutámico y el ácido aspártico; un grupo Trt para el grupo carboxamida de glutamina o asparagina; o un grupo Trt y un grupo monometoxitritilo (Mmt) para el grupo tior de cisteína.

El péptido puede sintetizarse mediante un método por etapas sobre la resina en fase sólida descrita anteriormente. El aminoácido C-terminal que se va a usar y todos los aminoácidos o péptidos que se van a usar para

la síntesis deben eliminarse selectivamente durante el proceso de síntesis del grupo protector α -amino. Preferentemente, se usa la resina en fase sólida descrita anteriormente, y una vez que un grupo carboxilo C-terminal de un péptido que tiene su N-terminal adecuadamente protegido por Fmoc o lo similar o un grupo carboxilo C-terminal de un aminoácido que tiene su N-terminal protegido por Fmoc se convierte en un éster activado mediante un reactivo apropiado, éste se añade entonces al grupo amino en la resina en fase sólida para comenzar. El alargamiento posterior de la cadena peptídica puede lograrse eliminando el grupo protector N-terminal (grupo Fmoc) después repitiendo sucesivamente la condensación del derivado de aminoácido protegido de acuerdo con la secuencia de aminoácidos del péptido diana. Obsérvese que estos pueden liberar el péptido diana en una etapa final. Se dan ejemplos de condiciones de liberación en Teixeira, W. E. Benckhuijsen, P. E. de Koning, A. R. P. M. Valentijn, J. W. Drijfhout, Protein Pept. Lett., 2002, 9, 379-385, y lo similar, y el péptido puede liberarse en una solución de TFA que contiene agua/hidruro de sililo/tiol como depurador en TFA. Los ejemplos típicos incluyen TFA/Agua/TIS/DODT (relación de volumen 92,5:2,5:2,5:2,5).

La síntesis del péptido descrito en la presente memoria descriptiva puede realizarse usando un sintetizador peptídico de canal único o multicanal, por ejemplo, un

sintetizador Liberty Blue de CEM Corporation, un sintetizador Syro I o una máquina sucesora de este de Biotage Japan, Ltd., o lo similar.

La activación del grupo carboxi puede realizarse usando un agente de condensación. Los ejemplos del agente de condensación incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-benzotriazol-3-óxido (HBTU) y lo similar.

La ciclización del péptido puede realizarse de acuerdo con un método conocido. De una manera no limitante, diseñando el péptido para que comprenda dos o más residuos de cisteína, por ejemplo, puede formarse una estructura cíclica mediante un enlace disulfuro después de la traducción. Además, de acuerdo con el método de Goto *et al.* (Y. Goto, *et al.* ACS Chem. Biol. 3 120-129 (2008)), un péptido que tiene un grupo cloroacetilo en su N-terminal puede sintetizarse mediante tecnología de reprogramación de código genético y también puede circularizarse mediante la disposición de un residuo de cisteína que contiene una molécula de azufre en el péptido. Por lo tanto, un grupo mercapto realiza espontáneamente un ataque nucleofílico sobre el grupo cloroacetilo después de la traducción, y el péptido

es circularizado por unión de tioéter. Otras combinaciones de aminoácidos que se unen para formar un anillo pueden disponerse dentro del péptido y circularizarse mediante tecnología de reprogramación de código genético.

5 Alternativamente, la circularización puede realizarse disponiendo un residuo de ácido L-2-aminoadípico en el péptido y uniéndolo al grupo amino de la cadena principal del N-terminal. De esta manera, puede usarse un método de circularización conocido sin ninguna limitación particular.

10

Composición farmacéutica y usos de esta

La presente tecnología también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el péptido de la presente tecnología. Las enfermedades a las que se dirige
15 la composición farmacéutica de la presente tecnología son aquellas asociadas con la sobreexpresión o disminución de la expresión de GPC3, tal como ciertos cánceres.

Como se usa en la presente, la expresión “una enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión o
20 disminución de la expresión de GPC3” se refiere a una enfermedad que exhibe diversos síntomas causados principalmente por la expresión excesiva o disminuida de GPC3.

En algún aspecto, las enfermedades dirigidas por
25 la composición farmacéutica de la presente tecnología son las asociadas a la sobreexpresión de GPC3.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica de la presente tecnología puede comprender el péptido en sí o puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable del péptido. El "péptido" en la presente memoria
5 descriptiva puede comprender una sal farmacéuticamente aceptable del péptido, a menos que se especifique de alguna otra manera. La composición farmacéutica comprende preferentemente el péptido como ingrediente activo en una cantidad efectiva.

10 La sal del péptido (sal farmacéuticamente aceptable) es preferentemente una sal de adición de ácido. Por ejemplo, se usa como sal una sal de un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico), una sal de un ácido orgánico
15 (tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico), o lo similar. El péptido o una sal de
20 este comprende también un solvato tal como un hidrato.

En la presente memoria descriptiva, la forma de administración de la composición farmacéutica no está particularmente limitada y puede ser oral o parenteral. Los ejemplos de administración parenteral incluyen
25 inyección, tal como inyección intramuscular, inyección intravenosa o inyección subcutánea; administración

transdérmica; administración transmucosa (transnasal, transoral, transocular, transpulmonar, transvaginal o transrectal); o lo similar.

La composición farmacéutica puede modificarse de
5 diversas maneras, considerando una propiedad donde un polipéptido se metaboliza y excreta fácilmente. Por ejemplo, puede añadirse polietilenglicol (PEG) o una cadena de azúcar al polipéptido para extender su tiempo de retención en la sangre para reducir la antigenicidad. Además, se usan una
10 emulsión, nanopartículas, nanoesferas o lo similar preparadas en un compuesto polimerizado biodegradable tal como ácido poliláctico/glicol (PLGA), hidroxiapatita porosa, liposomas, liposomas de superficie modificada y ácidos grasos insaturados como base de liberación
15 controlada, y el polipéptido puede presentarse en la base. En el caso de la administración transdérmica, se permite que una corriente débil pase a través de la superficie de la piel y penetre en el estrato córneo (iontoforesis).

En cuanto a la composición farmacéutica, el
20 ingrediente activo puede usarse tal cual, o la composición farmacéutica puede comprender un portador, un excipiente, un aditivo, o lo similar farmacéuticamente aceptable, o puede formularse. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen un agente líquido (por ejemplo, una inyección), un
25 dispersante, una suspensión, una tableta, una píldora, un polvo, un supositorio, un fármaco en polvo, un gránulo fino,

un gránulo, una cápsula, un jarabe, una pastilla, un inhalador, una pomada, una gota para los ojos, una gota nasal, una gota para los oídos, un parche, o lo similar. La formulación puede realizarse por un método común usando, por ejemplo, un excipiente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un agente de disolución, un agente solubilizante, un colorante, un agente saborizante, un estabilizador, un emulsionante, un promotor de absorción, un tensioactivo, un regulador del pH, un conservante, un antioxidante, o lo similar según sea apropiado.

Los ejemplos de ingredientes usados para la formulación incluyen pero no se limitan a agua purificada, solución salina, solución reguladora de fosfato, dextrosa, glicerol, un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, aceite animal y vegetal, lactosa, manitol, glucosa, sorbitol, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, almidón, almidón de maíz, ácido silícico anhidro, silicato de magnesio y aluminio, colágeno, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilato de sodio, alginato de sodio, dextrano soluble en agua, carboximetilalmidón sódico, pectina, metilcelulosa, etilcelulosa, goma xantana, goma arábiga, tragacanto, caseína, agar, polietilenglicol, diglicerina, glicerina, propilenglicol, vaselina, parafina, miristato de octildodecilo, miristato de isopropilo, alcohol

superior, alcohol estearílico, ácido esteárico, albúmina sérica humana o lo similar.

La composición farmacéutica puede comprender un promotor de absorción para mejorar la absorción de un fármaco poco absorbible, teniendo en cuenta el hecho de que generalmente es difícil que los péptidos se absorban a través de las membranas mucosas. Puede usarse como promotor de la absorción: un tensioactivo tal como lauril éter de polioxietileno, lauril sulfato de sodio y saponina; una sal biliar tal como el ácido glicocólico, el ácido desoxicólico y el ácido taurocólico; un agente quelante tal como EDTA y ácido salicílico; un ácido graso tal como ácido caproico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido oleico, ácido linoleico, una micela mixta; un derivado de enamina, un péptido de colágeno N-acilo, un aminoácido N-acilo, una ciclodextrina, quitosano, un donante de óxido nítrico, o lo similar.

Cuando la composición farmacéutica es una píldora o tableta, puede recubrirse usando un recubrimiento de azúcar, o una sustancia soluble gástrica o con recubrimiento entérico.

Cuando la composición farmacéutica es una inyección, puede comprender agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal, alcohol, o lo similar. Adicionalmente, puede añadirse un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante, un agente

de disolución, un agente solubilizante, un conservante, o lo similar.

Además, la composición farmacéutica puede estar dirigida no solo a seres humanos sino también a mamíferos no humanos o aves. Los ejemplos de mamíferos no humanos incluyen primates distintos de los seres humanos (monos, chimpancés, gorilas y lo similar), animales de ganado (cerdos, vacas, caballos, ovejas, y lo similar), perros, gatos, ratas, ratones, cobayas, conejos y lo similar.

En particular, la dosificación en el caso de administrar a un ser humano cambia dependiendo de los síntomas, edad, sexo y peso del paciente, diferencia de sensibilidad, método de administración, intervalo de administración, tipo de ingrediente activo y tipo de formulación, y puede administrarse de una manera no limitante: por ejemplo, administrando entre aproximadamente 30 μg a aproximadamente 100 g, entre aproximadamente 1 μg a aproximadamente 10 g, entre aproximadamente 1 μg a aproximadamente 1 g, entre aproximadamente 10 μg a aproximadamente 1 g, entre aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 100 μg a aproximadamente 10 g, entre aproximadamente 100 μg a aproximadamente 1 g, entre aproximadamente 10 μg a aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 100 μg a aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 100 μg a aproximadamente 100 mg una vez o

dividido en varias dosis. En el caso de inyección, entre
aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 3000 µg/kg o
entre aproximadamente 3 µg/kg y aproximadamente 1000 µg/kg
de acuerdo con el peso corporal del paciente pueden
5 administrarse una vez o dividirse en varias dosis.

II. Método de uso o tratamiento

La presente tecnología también se relaciona con
un método para tratar una enfermedad o trastorno
10 caracterizado por la sobreexpresión o la disminución de la
expresión de GPC3 mediante la administración del péptido
de la presente tecnología a un sujeto.

La presente tecnología también se relaciona con
un uso del péptido de la presente tecnología para el
15 tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por
la sobreexpresión o la disminución de la expresión de GPC3.

La presente tecnología también se relaciona con
un uso del péptido para elaborar una composición
farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o
20 trastorno caracterizado por la sobreexpresión o la
disminución de la expresión de GPC3.

La presente tecnología también se relaciona con el
péptido de la presente tecnología para su uso en un método
para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por la
25 sobreexpresión o la disminución de la expresión de GPC3.

La presente tecnología también se relaciona con un kit para su uso en un método de diagnóstico de enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión o la disminución de la expresión de GPC3 mediante
5 determinación del nivel de expresión de GPC3.

La presente tecnología también se relaciona con una composición para su uso en un método de diagnóstico de enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión o la disminución de la expresión de GPC3.

10 La presente tecnología también se relaciona con el uso de un péptido o una sal de este para su uso en un método de diagnóstico de enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión o la disminución de la expresión de GPC3.

La presente tecnología también proporciona
15 métodos para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se caracteriza por la sobreexpresión o disminución de la expresión de GPC3 en el tejido enfermo. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se caracteriza por
20 la sobreexpresión de GPC3 en el tejido enfermo. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se caracteriza por la disminución de la expresión de GPC3 en el tejido enfermo. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar un péptido descrito en la presente, un conjugado descrito
25 en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este descrito en la presente, o una composición

farmacéutica que comprende el mismo, al sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, se proporciona en la presente un método para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico a un sujeto que lo necesita,
5 que comprende administrar un péptido, un conjugado o una composición farmacéutica descrita en la presente.

En algunas modalidades, los métodos comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido, un conjugado, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas
10 modalidades, el péptido, conjugado o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra en una composición farmacéutica. En algunas modalidades, el sujeto tiene cáncer. En algunas modalidades, el cáncer es
15 un tumor sólido o cáncer hematológico.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método para tratar el cáncer mediante la administración de un péptido, conjugado o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que se describe en la presente, a un
20 sujeto que lo necesita. De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona un péptido, o un fármaco conjugado de este como se define en la presente, para su uso en la prevención, supresión o tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión
25 o la disminución de la expresión de GPC3 en el tejido enfermo. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno

se caracteriza por la sobreexpresión de GPC3 en el tejido enfermo (tal como un tumor). En una modalidad, el GPC3 es un GPC3 de mamífero. En una modalidad adicional, el GPC3 de mamífero es un GPC3 de ser humano.

5 En un aspecto, se proporciona en la presente un método para prevenir, suprimir o tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión o la disminución de la expresión de GPC3 en el tejido enfermo. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno se
10 caracteriza por la sobreexpresión de GPC3 en el tejido enfermo (tal como un tumor), que comprende administrar a un paciente que lo necesita un péptido o un conjugado descrito en la presente (*p. ej.*, que incluye un péptido, una molécula de carga útil y opcionalmente un enlazador). En algunas
15 modalidades, la enfermedad o trastorno caracterizado por la sobreexpresión de GPC3 en el tejido enfermo es un cáncer.

Los ejemplos no limitantes de cánceres que se van a tratar por los métodos de la presente descripción pueden incluir cáncer hematológico o tumor sólido, tal
20 como melanoma (*p. ej.*, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (*p. ej.*, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (*p. ej.*, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), adenocarcinoma de páncreas, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón (*p. ej.*,
25 cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de esófago, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello,

cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de cuello
uterino, cáncer de tiroides, glioblastoma, glioma,
leucemia, linfoma y otras neoplasias malignas. En algunas
modalidades, un sujeto o población de sujetos que se va a
5 tratar con una composición farmacéutica de la presente
descripción tiene un tumor sólido. En algunas modalidades,
un tumor sólido es un melanoma, carcinoma de células
renales, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de
mama, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer de vesícula
10 biliar, cáncer de laringe, cáncer de hígado, cáncer de
tiroides, cáncer de estómago, cáncer de glándulas
salivales, cáncer de próstata, cáncer de páncreas o
carcinoma de células de Merkel. En algunas modalidades, un
sujeto o población de sujetos que se va a tratar con una
15 composición farmacéutica de la presente descripción tiene
un cáncer hematológico. En algunas modalidades, el sujeto
tiene un cáncer hematológico tal como linfoma difuso de
células B grandes (“DLBCL”), linfoma de Hodgkin (“HL”),
linfoma no Hodgkin (“LNH”), linfoma folicular (“FL”),
20 leucemia mieloide aguda (“AML”), o mieloma múltiple (“MM”).
En algunas modalidades, un sujeto o población de sujetos
que se va a tratar que tienen el cáncer seleccionado del
grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer de pulmón
y melanoma. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona
25 de carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas
del pulmón, adenocarcinoma de pulmón, tumores de células

germinales, hepatoblastoma, tumor de Wilms, tumores
rabdoides malignos, rabdomiosarcoma, liposarcoma, cánceres
de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de intestino
delgado, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
5 (SCNC), adenocarcinoma de próstata resistente a la
castración tratado con hormonas, cáncer de ovario, cáncer
gástrico, carcinoma de esófago y melanoma maligno.

En algunas modalidades, se proporcionan en la
presente métodos y composiciones para tratar una enfermedad
10 o afección. Una enfermedad o afección ilustrativa incluye
neoplasias malignas refractarias o recurrentes cuyo
crecimiento puede inhibirse usando los métodos de
tratamiento de la presente descripción. En algunas
modalidades, la enfermedad o afección es un cáncer. En
15 algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, carcinoma
de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de pulmón
de células no pequeñas, cáncer hepatocelular, cáncer de
vejiga, cáncer colorrectal, adenocarcinoma gástrico, cáncer
de ovario, melanoma o cáncer avanzado. En algunas
20 modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos
de tratamiento de la presente descripción se selecciona del
grupo que consiste en carcinoma, carcinoma escamoso,
adenocarcinoma, sarcomas, cáncer de endometrio, cáncer de
mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer
25 de trompas de Falopio, cáncer peritoneal primario, cáncer
de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de células

escamosas de la región anogenital, melanoma, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer de tiroides, 5 cáncer de laringe, cáncer de glándulas salivales, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, glioblastoma, glioma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, mesotelioma, 10 sarcoma, cáncer hematológico, leucemia, linfoma, neuroma y combinaciones de estos. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción incluye, por ejemplo, carcinoma, carcinoma escamoso (por ejemplo, canal cervical, párpado, túnica 15 conjuntival, vagina, pulmón, cavidad oral, piel, vejiga urinaria, lengua, laringe y esófago) y adenocarcinoma (por ejemplo, próstata, intestino delgado, endometrio, canal cervical, intestino grueso, pulmón, páncreas, esófago, recto, útero, estómago, glándula mamaria y ovario). En 20 algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción incluye además sarcomas (por ejemplo, sarcoma miogénico), leucosis, neuroma, melanoma y linfoma. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción es cáncer de mama. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de tratamiento de la presente

descripción es el cáncer de mama triple negativo (TNBC). En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de tratamiento de la presente descripción es cáncer de páncreas. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción es cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de ovario o cáncer de vejiga. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción es cáncer de vejiga. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción es cáncer de ovario. En algunas modalidades, un cáncer que se va a tratar por los métodos de la presente descripción es carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas del pulmón, adenocarcinoma de pulmón, tumores de células germinales, hepatoblastoma, tumor de Wilms, tumores rabdoides malignos, rabdomiosarcoma, liposarcoma, cánceres de tiroides, cáncer de páncreas, cáncer de intestino delgado, cáncer de ovario, cáncer gástrico, carcinoma de esófago o melanoma maligno.

Otros ejemplos de cánceres (y sus contrapartes benignos) que pueden tratarse incluyen, pero no se limitan a, tumores de origen epitelial (adenomas y carcinomas de diversos tipos, que incluyen adenocarcinomas, carcinomas escamosos, carcinomas de células de transición y otros

carcinomas) tales como carcinomas de vejiga y tracto urinario, mama, tracto gastrointestinal (que incluye el esófago, estómago (gástrico), intestino delgado, colon, recto y ano), hígado (carcinoma hepatocelular), vesícula biliar y sistema biliar, páncreas exocrino, riñón, pulmón (por ejemplo, adenocarcinomas, carcinomas de pulmón de células pequeñas, carcinomas de pulmón de células no pequeñas, carcinomas bronquioalveolares y mesoteliomas), cabeza y cuello (por ejemplo, cánceres de lengua, cavidad bucal, laringe, faringe, nasofaringe, amígdalas, glándulas salivales, cavidad nasal y senos paranasales), ovario, trompas de Falopio, peritoneo, vagina, vulva, pene, cuello uterino, miometrio, endometrio, tiroides (por ejemplo, carcinoma folicular tiroideo), suprarrenal, próstata, piel y anexales (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, displásico nevo); neoplasias malignas hematológicas (*i. e.* leucemias, linfomas) y trastornos hematológicos premalignos y trastornos de malignidad límite que incluyen neoplasias malignas hematológicas y afecciones relacionadas de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crónica, linfomas de células B tales como linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto, linfomas y leucemias de células T, linfomas de células asesinas naturales, linfomas de

Hodgkin, leucemia de células pilosas, gammapatía monoclonal de significación incierta, plasmacitoma, mieloma múltiple, y trastornos linfoproliferativos postrasplante), y neoplasias hematológicas y afecciones
5 relacionadas de linaje mieloide (por ejemplo, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome hipereosinofílico, trastornos mieloproliferativos tales como policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria,
10 síndrome mieloproliferativo, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso, por ejemplo sarcomas de tejido blando, hueso o cartílago tales como osteosarcomas, fibrosarcomas, condrosarcomas, rabdomiosarcomas, leiomiosarcomas,
15 liposarcomas, angiosarcomas, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing, sarcomas sinoviales, sarcomas epitelioides, tumores del estroma gastrointestinal, histiocitomas benignos y malignos y dermatofibrosarcoma protuberantes; tumores del sistema nervioso central o periférico (por ejemplo
20 astrocitomas, gliomas y glioblastomas, meningiomas, ependimomas, tumores pineales y schwannomas); tumores endocrinos (por ejemplo tumores hipofisarios, tumores suprarrenales, tumores de células de los islotes, tumores paratiroides, tumores carcinoides y carcinoma medular de
25 tiroides); tumores oculares y anexales (por ejemplo retinoblastoma); tumores de células germinales y

trofoblásticos (por ejemplo, teratomas, seminomas, disgerminomas, lunares hidatiformes y coriocarcinomas); y tumores pediátricos y embrionarios (por ejemplo, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y tumores neuroectodérmicos primitivos); o síndromes, congénitos o de otro tipo, que dejan al paciente susceptible a malignidad (por ejemplo, Xeroderma pigmentoso).

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de glioblastoma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de esófago, mieloma múltiple y fibrosarcoma. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de: cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de hígado, glioblastoma y angiogénesis. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de: cáncer de próstata, cáncer de pulmón (tal como carcinomas pulmonares de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)), cáncer de mama (tal como cáncer de mama triple negativo), cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer esofágico, mieloma múltiple y fibrosarcoma. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de próstata. En algunas modalidades, el conjugado es útil para prevenir, suprimir o tratar tumores sólidos tales como fibrosarcomas y carcinomas de mama y de pulmón de células no pequeñas. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, tal como carcinomas pulmonares de células no pequeñas

(NSCLC). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama. En algunas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama triple negativo. En algunas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama resistente a herceptina. En algunas modalidades, el sujeto no ha respondido a herceptina. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer gástrico. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario. En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de esófago. En algunas modalidades, el cáncer es mieloma múltiple. En algunas modalidades, el cáncer es fibrosarcoma.

En algunas modalidades, en la presente se proporcionan métodos para matar una célula que comprenden poner en contacto la célula con un péptido, un conjugado, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este. En algunas modalidades, la célula expresa GPC3. En algunas modalidades, la célula sobreexpresa GPC3. En algunas modalidades, el conjugado o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este se une a una estructura en la célula, en donde la estructura es un GPC3.

Después de contactar una célula, el péptido o conjugado descrito puede ser internalizado por la célula. La internalización puede estar mediada por receptores celulares, endocitosis de membrana celular, etc.etc En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito es internalizado por una célula a través de GPC3. En algunas modalidades, la tasa de internalización rápida en células

cancerosas acompañada de una tasa de externalización lenta puede ofrecer un beneficio terapéutico.

En un aspecto, el péptido, conjugado o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este se configura para tratar el cáncer mediante ablación de células tumorales. En algunas modalidades, el péptido, conjugado o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este no modula la biología de la célula tumoral y/o el estroma circundante. En algunas modalidades, el conjugado o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este no modula las células inmunitarias. En algunas modalidades, la ablación de células tumorales puede conducir a una cascada inmunológica corriente abajo.

Además de los métodos de tratamiento descritos anteriormente, el péptido, los conjugados y las composiciones descritos en la presente pueden usarse para obtener imágenes, y/o como parte de un tratamiento para enfermedades. Las aplicaciones de obtención de imágenes adecuadas incluyen tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) y tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés).

En un aspecto, se describe en la presente un método para diagnosticar u obtener imágenes de un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto un péptido, un conjugado o una composición farmacéutica descrita en la presente.

En algunas modalidades, el sujeto tiene de 1 a 100 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto tiene de 5 a 10, de 5 a 15, de 5 a 18, de 5 a 25, de 5 a 35, de 5 a 45, de 5 a 55, de 5 a 65, de 5 a 75, de 10 a 15, de 10 a 18, de 10 a 25, de 10 a 35, de 10 a 45, de 10 a 55, de 10 a 65, de 10 a 75, de 15 a 18, de 15 a 25, de 15 a 35, de 15 a 45, de 15 a 55, de 15 a 65, de 15 a 75, de 18 a 25, de 18 a 35, de 18 a 45, de 18 a 55, de 18 a 65, de 18 a 75, de 25 a 35, 25 a 45, 25 a 55, 25 a 65, 25 a 75, 35 a 45, 35 a 55, 35 a 65, 35 a 75, 45 a 55, 45 a 65, 45 a 75, 55 a 65, 55 a 75, o 65 a 75 años. En algunas modalidades, el sujeto tiene al menos 5, 10, 15, 18, 25, 35, 45, 55 o 65 años. En algunas modalidades, el sujeto tiene como máximo 10, 15, 18, 25, 35, 45, 55, 65 o 75 años.

Terapia de combinación

En algunas modalidades, un péptido o conjugado descrito en la presente puede administrarse solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir una composición que comprende un péptido o un conjugado descrito en la presente coformulado con, y/o coadministrado con, uno o más agentes terapéuticos adicionales, *p. ej.*, uno o más agentes anticancerígenos, *p. ej.*, agentes citotóxicos o citostáticos, inhibidores de punto de control inmunitario, tratamiento hormonal, vacunas y/o inmunoterapias. En algunas

modalidades, el péptido o conjugado se administra en combinación con otras modalidades de tratamiento terapéutico, que incluyen cirugía, criocirugía y/o quimioterapia. Tales terapias de combinación pueden utilizar
5 ventajosamente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados evitando, por lo tanto, posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

Cuando se administran en combinación, pueden suministrarse dos (o más) tratamientos diferentes al sujeto
10 durante el curso de la aflicción del sujeto con el trastorno, *p. ej.*, los dos o más tratamientos se administran después de que el sujeto haya sido diagnosticado con el trastorno y antes de que el trastorno se haya curado o eliminado. En algunas modalidades, el suministro de un
15 tratamiento todavía se lleva a cabo cuando comienza el suministro del segundo, de manera que se produce un solapamiento. Esto a veces se denomina en la presente como “suministro simultáneo” o “concurrente”. En algunas modalidades, el suministro de un tratamiento finaliza antes
20 de que comience el suministro del otro tratamiento. En algunas modalidades de cualquiera de los dos casos, el tratamiento es más efectivo debido al suministro combinado. Por ejemplo, el segundo tratamiento es más efectivo, *p. ej.*, se observa un efecto equivalente con menos del segundo
25 tratamiento, o el segundo tratamiento reduce los síntomas en mayor medida de lo que se observaría si el segundo

tratamiento se administrara en ausencia del primer tratamiento, o se observa una situación análoga con el primer tratamiento. En algunas modalidades, el suministro es tal que la reducción de un síntoma, u otro parámetro
5 relacionado con el trastorno es mayor que lo que se observaría con un tratamiento suministrado en ausencia del otro. El efecto de los dos tratamientos puede ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo o mayor que aditivo. El suministro puede ser tal que un efecto del
10 primer tratamiento suministrado aún sea detectable cuando se suministra el segundo.

En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito en la presente se usa en combinación con un agente quimioterapéutico, *p. ej.*, un agente quimioterapéutico que
15 daña el ADN, un agente basado en platino, un inhibidor de la topoisomerasa, un taxano, un antimetabolito, un alcaloide de la vinca o una antraciclina. En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito en la presente se usa en combinación con un sensibilizante a la radiación,
20 lo que hace que las células tumorales sean más sensibles a la radioterapia. En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito en la presente se usa en combinación con un inhibidor de la reparación del daño del ADN (o inhibidor de la respuesta al daño del ADN (DDR, por sus siglas en
25 inglés)). En algunas modalidades, el inhibidor de la reparación del daño del ADN o inhibidor de la DDR es un

inhibidor de la polimerasa (PARP) poli (ADP-ribosa). En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito en la presente se usa en combinación con un inhibidor de punto de control inmunitario. En algunas modalidades, el inhibidor de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, un inhibidor de PD-1, o un inhibidor de CTLA-4. En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito en la presente se usa en combinación con un agente quimioterapéutico, un inhibidor de PARP, y/o un inhibidor de punto de control inmunitario. En algunas modalidades, el péptido o conjugado descrito en la presente se usa en combinación con un agente quimioterapéutico, un inhibidor de PARP, y un inhibidor de punto de control inmunitario.

Aunque la presente descripción y sus ventajas se han descrito en detalle, debe entenderse que en la presente pueden realizarse diversos cambios, sustituciones y alteraciones sin apartarse del espíritu y alcance de la descripción como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente descripción se ilustra adicionalmente en los siguientes Ejemplos que se proporcionan solo con fines ilustrativos y no pretenden limitar la descripción de ninguna manera.

Ejemplos

25

Abreviaturas:

A menos que se indique de cualquier otra manera en la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas se usan de acuerdo con los siguientes significados:

	Alloc	aliloxycarbonilo
5	ac.	acuoso
	Biotina-OSu	éster de <i>N</i> -hidroxisuccinimida de biotina (CAS 35013-72-0)
	Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
	ClAcOH	ácido cloroacético
10	ClAcOSu	2-cloroacetato de <i>N</i> -succinimidilo (CAS 27243-15-8)
	DCM	diclorometano (CAS 75-09-2)
	DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida (CAS 693-13-0)
	DIPEA, DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (CAS 7087-68-5)
15	DMEM	medio Eagle modificado de Dulbecco
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida (CAS 68-12-2)
	DODT	2,2'-(etilendioxi)dietanotiol (CAS 14970- 87-7)
	EDCI-HCl	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> - 20 etilcarbodiimida (CAS 25952-53-8)
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	EMEM	medio esencial mínimo de Eagle
	eq.	equivalente
25	Et	etilo
	Et ₃ N, TEA	triethylamina (CAS 121-44-8)

	FBS	suero bovino fetal	
	Fmoc	9-fluorenilmetoxycarbonilo	
	h	hora	
	HATU	hexafluorofosfato	de 1-
5		[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio-3-óxido (CAS 148893-10-1)	
	HOSu	<i>N</i> -hidroxisuccinimida (CAS 6066-82-6)	
	iPrOH, IPA	isopropanol	
10	M	molar	
	min	minutos	
	NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida (CAS 6066-82-6)	
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona (CAS 872-50-4)	
	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)	(CAS
15		14221-01-3)	
	PG	grupo protector	
	Ph	fenilo	
	RP	fase inversa	
	rpm	rotaciones por minuto	
20	t.a.	temperatura ambiente	
	SAPE	conjugado de estreptavidina y R-ficoeritrina	
	SPPS	síntesis de péptidos en fase sólida	
	Su	succinimidilo	
	SulfoCy5-	sulfo-cianina 5 (CAS 2791287-13-1)	
25	SulfoCy5-OSu,	(CAS 146368-14-1)	
	SulfoCy5-NHS	ver SulfoCy5-OSu	

	terc	terciario
	TFA	ácido trifluoroacético (CAS 76-05-1)
	TIS	triisopropilsilano (CAS 6485-79-6)
	t. r.	tiempo de retención
5	Trt	tritilo.
	PyAOP	hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1- iloxi)trispirrolidino fosfonio (CAS 156311- 83-0)
	MeCN	acetonitrilo
10	AcOH	ácido acético
	Et ₂ O	éter dietílico
	AA	aminoácido
	Me	metilo
	HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (CAS 920- 66-1)
15	PhSiH ₃	fenilsilano (CAS 694-53-1)
	tBu	butilo terciario
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Mpe	3-metil-pent-3-ilo

20 La presente tecnología se describe en detalle a
continuación basándose en ejemplos, pero la presente
tecnología no se limita a estos ejemplos. Un experto en la
técnica es capaz de añadir fácilmente modificaciones y
cambios a la presente tecnología basados en la descripción
25 de la presente memoria descriptiva, y éstos están incluidos
en el alcance técnico de la presente tecnología.

Aquí se describirá la abreviatura de aminoácidos no naturales usados en esta invención.

Métodos analíticos, materiales, e instrumentos.

A menos que se indique de cualquier otra manera, se usaron reactivos y disolventes tal como se recibieron de proveedores comerciales. Si no se especifica de cualquier otra manera, se midieron los datos espectrales de masas de pureza y baja resolución usando un sistema Shimadzu Nexera XR acoplado a un LCMS-2020 MS (ESI). Los métodos se especifican a continuación.

Método A-1 (HPLC-MS): Phenomenex Kinetex EVO C18 2,6 μ m, 2,1ID x 150 mm, 100 Å (con un cartucho protector 2,1 mmID); 60 °C; 0,5 ml/min; (A) H₂O + 0,025 % TFA / (B) MeCN + 0,025 % TFA; gradiente: de 5 a 45 % B en 7,2 min. Detección: espectros de masas por electrospray (+) y PDA-UV a UV de 225 nm.

Método A-2 (HPLC-MS): Phenomenex Kinetex EVO C18 2,6 μ m, 2,1ID x 150 mm, 100 Å (con un cartucho protector 2,1 mmID); 60 °C; 0,5 ml/min; (A) H₂O + 0,025 % TFA / (B) MeCN + 0,025 % TFA; gradiente: de 20 a 60 % B en 7,2 min. Detección: espectros de masas por electrospray (+) y PDA-UV a UV de 225 nm.

Método de purificación por HPLC preparativa general.

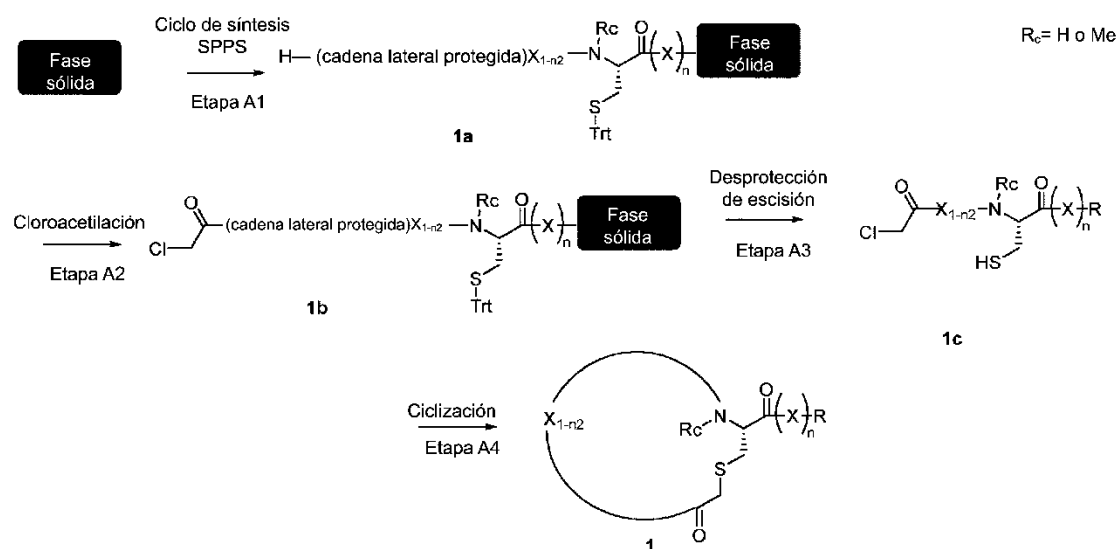
El crudo que contenía el polipéptido deseado se purificó mediante RP-HPLC preparativa usando un

cromatograma DAD-UV a UV 220 nm y espectros de masas por electrospray (+) para la detección y empleando columnas RP-HPLC disponibles comercialmente tales como Waters XBridge C18, Waters XSelect C18, Phenomenex Kinetex EVO C18, e
 5 Interchim US5C18HQ-100/300. Especificado de cualquier otra manera, (A) H₂O + 0,1 % TFA y (B) MeCN + 0,1 % con gradientes variables se emplearon como eluyentes. Se recogieron las fracciones que contenían producto y se liofilizaron para obtener el producto purificado.

10 Aspectos sintéticos generales.

Los péptidos macrocíclicos tipo A pueden sintetizarse como se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



15

Etapa A1: Alargamiento peptídico sobre resina.

Los alargamientos de péptidos en esta invención se realizaron en sintetizadores de péptidos automatizados

empleando las condiciones descritas en el Método S1, Método S2 y Método S3 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Además, el acoplamiento de péptidos con ciertos Fmoc-AA se realizó por el sintetizador o manualmente como se describe en la Tabla S1-2. En detalle, la resina amida Fmoc-Sieber se suspendió en el disolvente (p. ej., DMF o DCM) y después se cargó en el sintetizador de péptidos. Después de la eliminación Fmoc de la resina, se realizó el acoplamiento Fmoc-AA y la posterior eliminación de Fmoc como un ciclo empleando condiciones adecuadas para cada Fmoc-AA como se describe a continuación. El alargamiento peptídico sobre resina se continuó hasta que se obtuvo la secuencia polipeptídica lineal deseada **1a**. A continuación se describen las condiciones de acoplamiento AA y desprotección Fmoc.

Método S1 empleando Liberty BLUE HT 12TM (CEM. Inc.).

Condiciones generales de acoplamiento AA

Tabla S1-1

20

Fmoc-AA	Reactivos	Condiciones de acoplamiento
Fmoc-MeC(Trt)-OH		50 °C, 1-2x 15-20 min; o 40 °C, 1-2x 30 min; o 25 °C, 1-2x 30 min
Fmoc-H(Trt)-OH	DIC/ Oxyma Pure® en DMF o NMP	50 °C, 2x 30 min
Aparte de lo indicado anteriormente		90 °C, 1-2x 3-10 min o 75 °C, 1-2x 10-30 min

Desprotección Fmoc sobre resina.

Tabla S1-2

Fmoc-AA en péptido	Reactivos	Condiciones de desprotección
Fmoc-AA acoplado con N-Me-AA	pirrolidina/DMF (1/9) o piperidina/DMF (1/4)	25 °C, 1-2x 1-5 min o 25 °C, 5 min después 25 °C, 15 min
Aparte de lo indicado anteriormente		90 °C, 1 min o 75 °C, 3 min o 50 °C, 1,5 min

- 5 Método S2 empleando Liberty Prime (CEM. Inc.).
- Acoplamiento AA general sobre resina.

Tabla S2-1

Fmoc-AA	Reactivos	Condiciones de acoplamiento
Fmoc-MeC(Trt)-OH	DIC/ Oxyma Pure®	50 °C, 1-2x 15-20 min o 40 °C, 1-2x 30 min
Aparte de lo indicado anteriormente	en DMF o NMP	105 °C, 1-2x 1-2 min; o 90 °C, 1-2x 3-10 min; o 75 °C, 2x 20-30 min

10

Método general para la desprotección Fmoc

Tabla S2-2

Fmoc-AA en péptido	Reactivos	Condiciones de desprotección
Fmoc-AA acoplado con N-Me-AA	pirrolidina/ DMF (1/ 9)	25 °C, 1-2x 1-5 min
Aparte de lo indicado anteriormente	83 mM de Oxyma Pure® en pirrolidina/DMF (4/96)	110 °C, 1-1,5 min

15

Método S3 empleando Cyro I (Biotage. Inc.).

Acoplamiento AA general

Tabla S3-1

Fmoc-AA	Reactivos	Condiciones de acoplamiento
Fmoc-MeC(Trt)-OH	HATU/DIEA en DMF o	25 °C, 40 min
Aparte de lo indicado anteriormente	NMP	75 °C, 2x 20-30 min

5 Desprotección general Fmoc

Tabla S3-2

Fmoc-AA en péptido	Reactivos	Condiciones de desprotección
Todos los AA	piperidina/DMF (1/4)	25 °C, 5 min después 25 °C, 15 min

10 Método S4: Acoplamiento de péptidos general sin sintetizadores automatizados.

El acoplamiento peptídico con los AA enumerados a continuación se realizó manualmente sin condiciones de empleo de microondas en la Tabla S4. (Nota: los AA enumerados a continuación pueden ser introducidos por el sintetizador de péptidos empleando también los métodos anteriores).

Tabla S4

Fmoc-AA	Reactivos	Condiciones de acoplamiento
Fmoc-MeNaI27N-OH	HATU/DIEA (3-4,2/3-4/6-12) en NMP	25 °C, 1x 30-60 min
Fmoc-SR3Et-OH	HATU/DIEA (3/3/6) en DMF	25 °C, 1x 40 min

Fmoc-MeA4paa (tBu)-OH ^{DIC/ Oxyma Pure® (3/ 4/ 8)} 75 °C, 1x 30 min
en DMF

Etapa A2: cloroacetilación.

El polipéptido obtenido **1a** sobre resina se transfirió a una jeringa con un filtro poroso. La resina se agitó en una mezcla de reactivos (ver a continuación) a temperatura ambiente durante 0,5-2 h. Luego se drenó la solución a través de la fritta. La resina se lavó sucesivamente unas cuantas veces con DMF, DCM y Et₂O para producir los péptidos lineales **1b** sobre resina.

10 - Mezcla de reactivos: resina/ClAcOH en DMF
 (0,087-0,25M)/HATU en DMF (0,087-
 0,25M)/DIPEA en DMF (0,17-0,5M) = 1 eq./ 4,2-
 5 eq./ 4-5 eq./ 4,2-10 eq.

Etapa A3: Escisión de polipéptidos de la resina
15 junto con la desprotección global de grupos protectores de
cadena lateral (PG).

El polipéptido **1b** sobre resina se agitó a t.a. durante 5-90 min en el cóctel de escisión (TFA/TIS/DODT/H₂O = 92,5/2,5/2,5/2,5). La resina se filtró y se enjuagó con el
20 cóctel utilizado. Los filtrados combinados se vertieron en éter de dietilo frío. La suspensión resultante se centrifugó (9000 rpm, 1 min a 0 °C), y después se decantó el sobrenadante. El precipitado se suspendió en éter frío, se agitó brevemente y después se centrifugó. Este proceso se

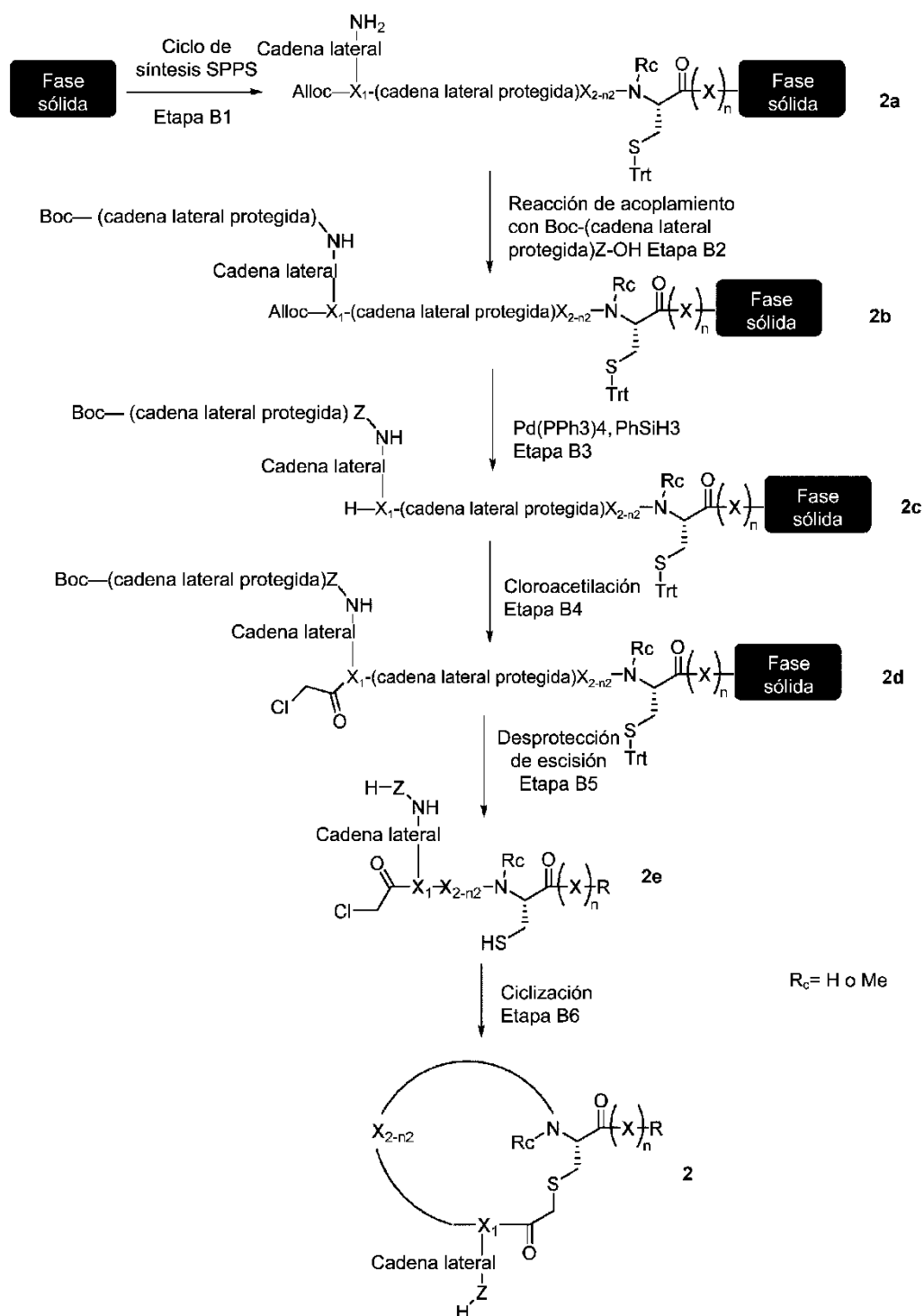
repitió varias veces cuando fue apropiado y necesario. El polipéptido **1c** que contenía crudo se secó a presión reducida.

Etapas A4: Ciclización y purificación de péptidos.

El polipéptido que contenía crudo **1c** se disolvió en MeCN/H₂O (1/ 1). A la solución se le añadió TEA (5-20 eq.), y después la mezcla se agitó durante 1 h a 18 horas hasta la finalización de la reacción. La mezcla resultante se hizo ácida por AcOH, y después la mezcla de reacción se concentró por Genevac EZ-2 Elite o HT-12. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC para proporcionar el péptido macrocíclico tipo A.

Los péptidos macrocíclicos tipo B en la presente invención pueden sintetizarse como se describe en el Esquema 2. Nótese que los siguientes métodos pueden proporcionar el polipéptido ramificado de cadena lateral deseado en cualquier posición AA por el orden apropiado de Fmoc-AA usado.

Esquema 2



Etapa B1: Los polipéptidos tipo **2a** sobre resina se sintetizaron de manera análoga en la Etapa A1 en el

5 Esquema 1, pero empleando bloques de construcción AA adecuadamente protegidos tales como Alloc-K(Fmoc)-OH.

Posteriormente, el tratamiento de **2a** con una de las condiciones de desprotección de Fmoc anteriores, seguido del acoplamiento con los AA protegidos con Boc empleando la condición descrita en la Tabla S5 proporcionó **2b**.

5

Tabla S5

AA protegidos con Boc (la cadena lateral protegida adecuadamente)	Reactivos	Condiciones de acoplamiento
Boc-df-OH	HATU/DIEA (3/3/6) en DMF	25 °C, 30 min (acoplamiento manual)
Boc-H(Trt)-OH	DIC/ Oxya Pure® (4,2/ 8/ 4) en DMF	50 °C, 2x 30 min (Liberty Blue)
Boc-de(tBu)-OH	HATU/DIEA (3/3/6) en DMF	75 °C, 2x 30 min (Liberty Blue)

Etapa B3: Desprotección del grupo protector Alloc

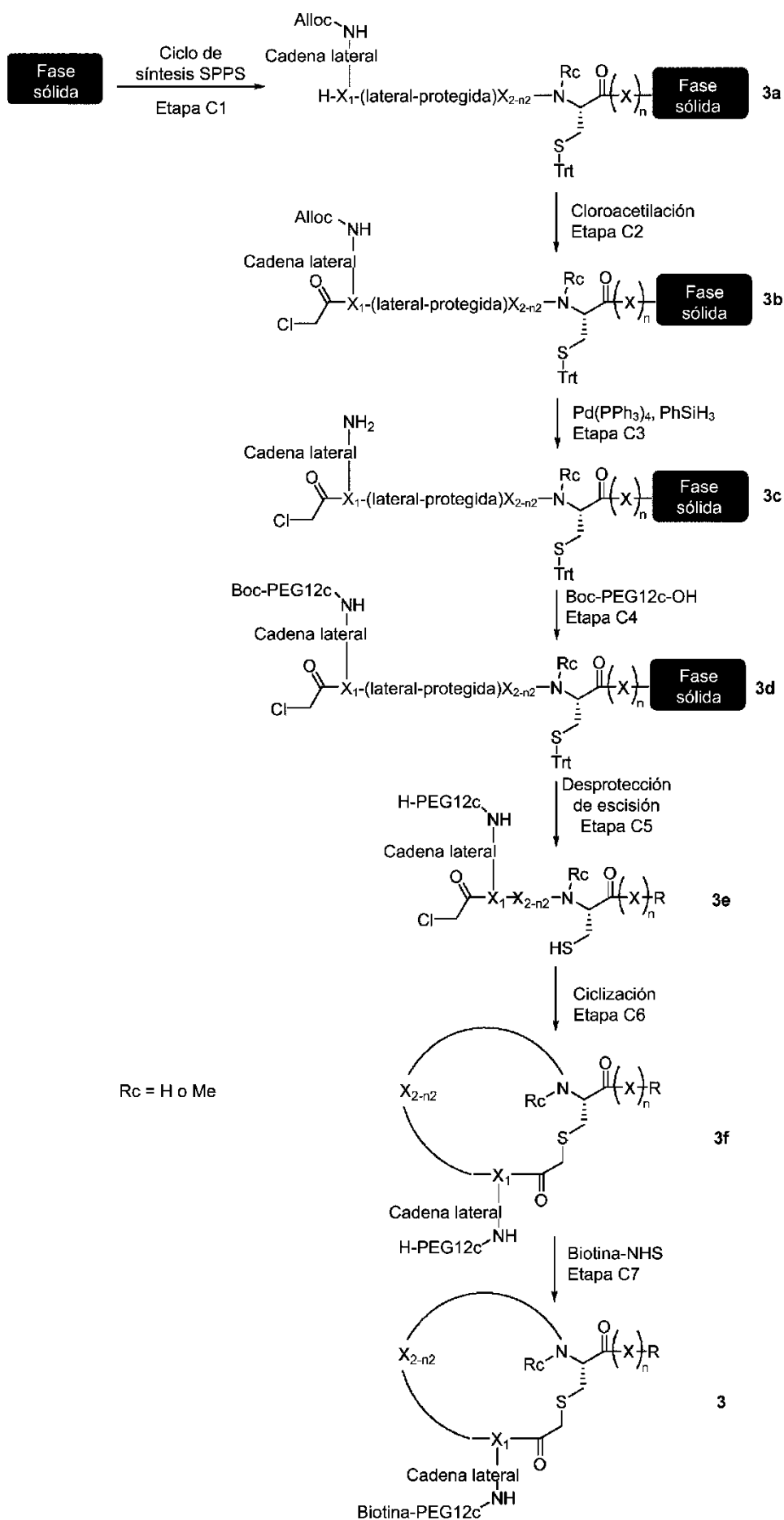
10 Los polipéptidos **2b** sobre resina se hincharon en DCM. La resina se agitó con Pd(PPh₃)₄ (0,2-0,25 eq) y PhSiH₃ (10-15 eq) a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se lavó con DMF. Después, la resina se lavó mediante DCM seguido de DMF para proporcionar polipéptidos **2c** sobre resina.

15 Etapa B4, B5 y B6:

Posteriormente, el polipéptido **2c** sobre resina se transformó en péptidos macrocíclicos tipo B de manera similar análoga a la preparación en el Esquema 1.

20 Los péptidos macrocíclicos tipo C en la presente invención pueden sintetizarse como se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



Etapa C1, C2 y C3:

Los polipéptidos **3c** se sintetizaron por métodos análogos a la preparación anterior empleando bloques constructivos Fmoc-AA apropiados.

Etapa C4: alargamiento de la cadena lateral con Boc-PEG12c-OH.

Los polipéptidos **3c** sobre resina se suspendieron en DMF. La resina se agitó con Boc-PEG12c-OH (4,2-5,3 eq)/HATU (4-5 eq)/DIEA (8-10 eq) a temperatura ambiente durante 30 min; o Boc-PEG12c-OH (4,2-5,3 eq)/PyAOP (4-5 eq)/DIEA (8-10 eq) a 40 °C durante 30 min. La resina se lavó con DMF. Después, la resina se lavó mediante DCM seguido de DMF para proporcionar polipéptidos **3d** sobre resina.

Etapa C5 y C6:

Los polipéptidos **3f** se sintetizaron a partir de polipéptidos **3d** sobre resina de la manera análoga al Esquema 1.

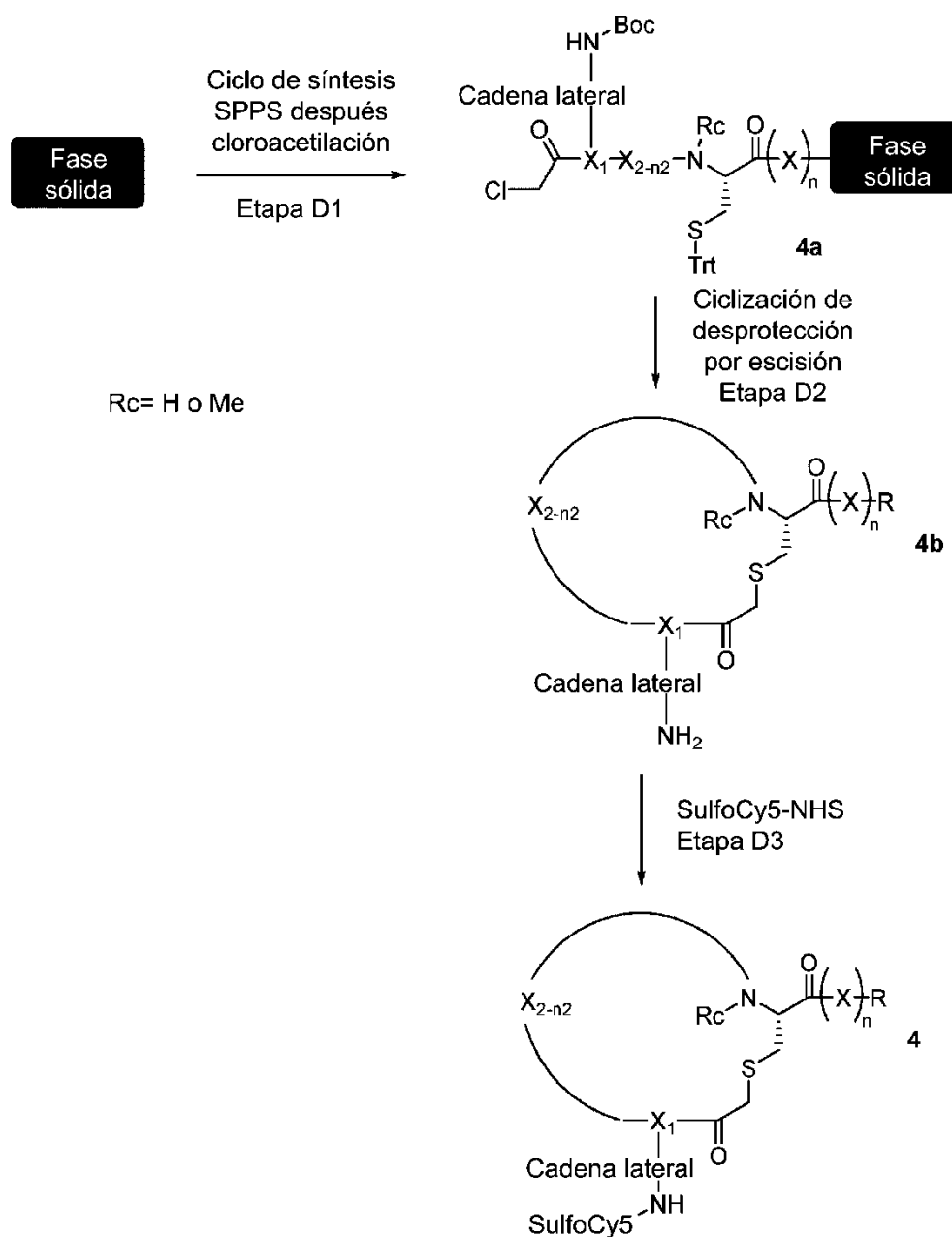
Etapa C7: Reacción de acoplamiento con Biotina-OSu

A los polipéptidos **3f** en DMSO se añadieron Biotina-OSu (aprox. 1 eq) y DIEA (3-5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,2-1 h. La mezcla de reacción se purificó directamente por RP-HPLC preparativa para proporcionar péptidos macrocíclicos tipo C.

Los conjugados de péptidos macrocíclicos tipo D, cuando una de las cadenas laterales AA contiene una amina

nucleófila, en la presente invención pueden sintetizarse tal como se describe en el Esquema 4.

Esquema 4



5

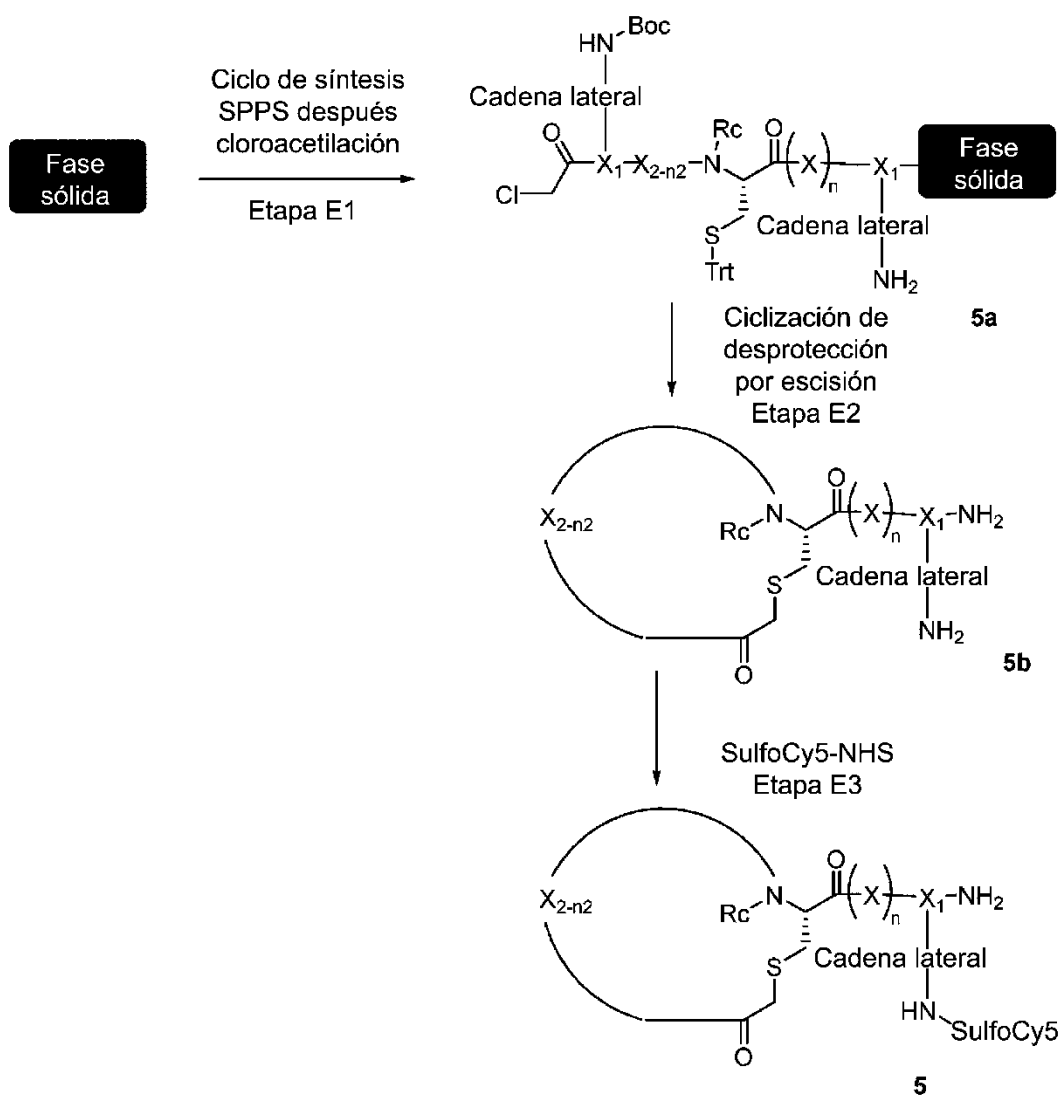
Los polipéptidos **4a** sobre resina se sintetizaron mediante métodos descritos anteriormente. Posteriormente, la escisión de la resina junto con la desprotección global,

seguida de la ciclización y después la purificación por RP-HPLC se realizaron de manera similar mediante los métodos descritos anteriormente para proporcionar el polipéptido **4b**. Finalmente, el tratamiento de **4b** con
5 sulfoCy5-NHS, seguido de la purificación RP-HPLC proporcionó conjugados de péptidos macrocíclicos tipo D.

Alternativamente, el crudo que contenía **4b** se trató con sulfoCy5-NHS, seguido de RP-HPLC proporcionó conjugados de péptidos macrocíclicos tipo D.

10 Los conjugados de péptidos macrocíclicos tipo E pueden sintetizarse sintetizar mediante la secuenciación AA apropiada como se muestra en el Esquema 5.

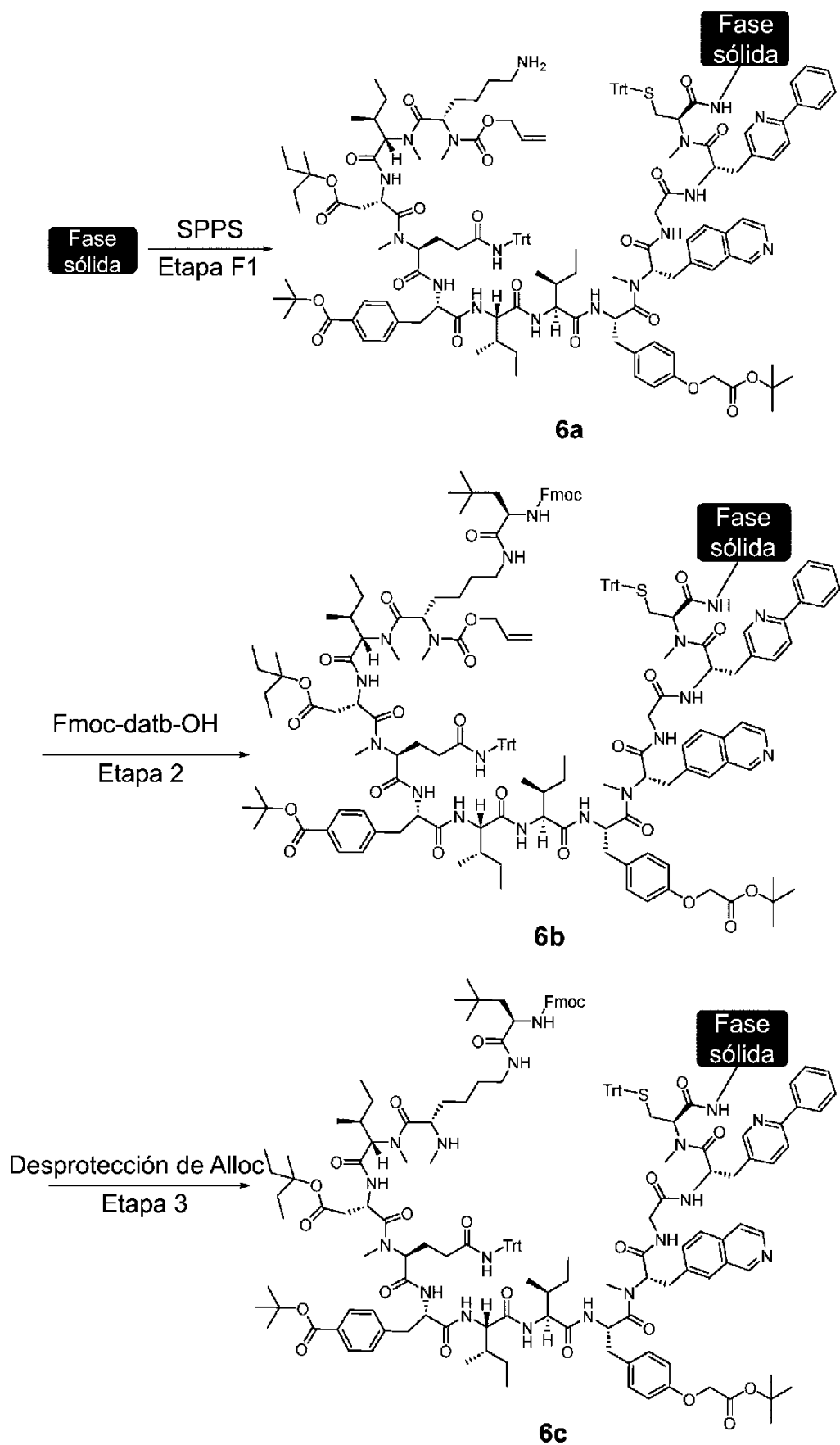
Esquema 5

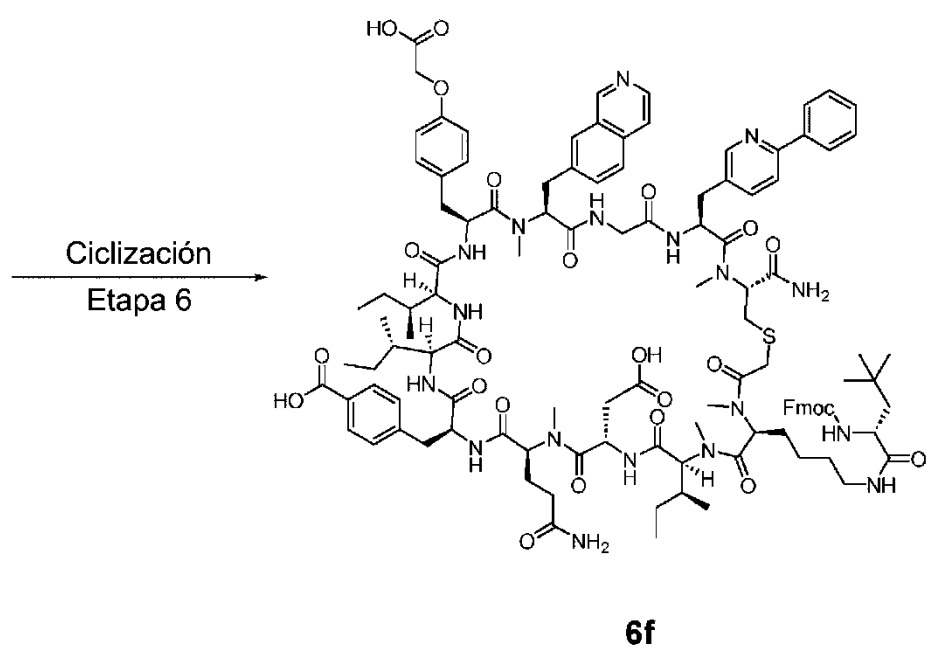
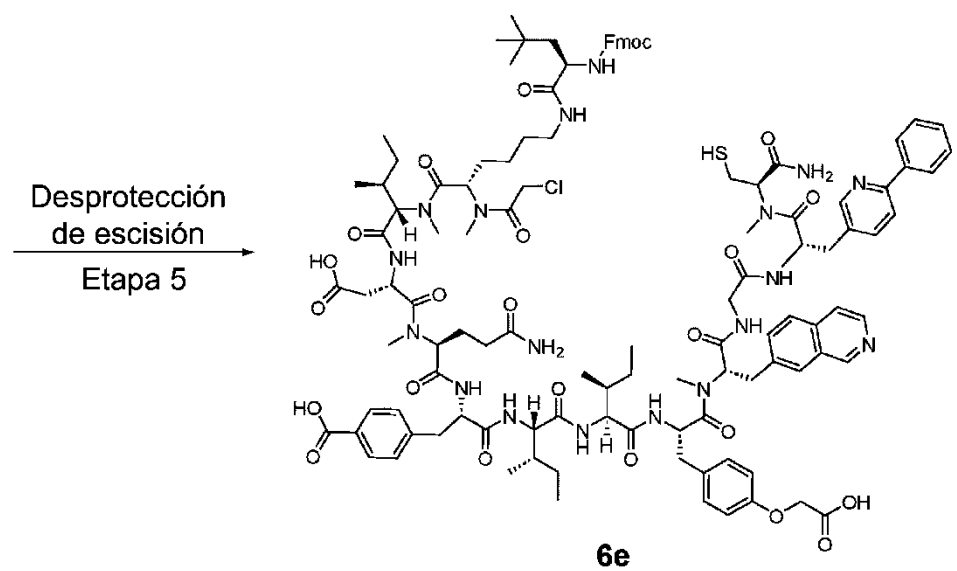
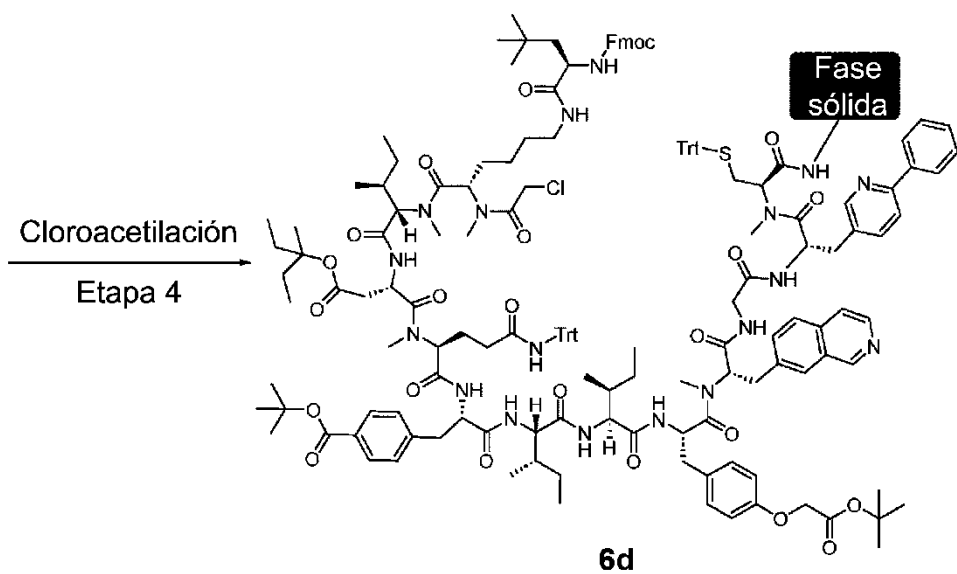


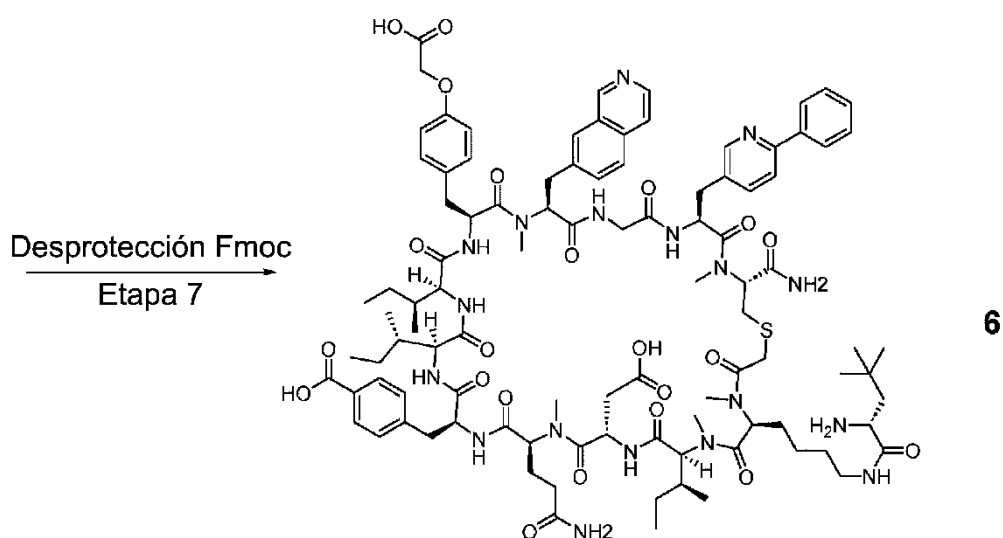
Los polipéptidos **5b** se sintetizaron por métodos descritos anteriormente a través de polipéptidos **5a** sobre resina. Después de la purificación de **5b**, el tratamiento con sulfoCy5-NHS, seguido de la purificación RP-HPLC proporcionó conjugados de péptidos macrocíclicos tipo E.

El péptido macrocíclico tipo F se puede sintetizar como se describe en el Esquema 6.

Esquema 6 (sec. con núms. de ident.: 110-116, respectivamente, en orden de aparición)







Los polipéptidos tipo **6b** mediante **6a** sobre resina se sintetizaron de manera análoga en la Etapa A1 en el

5 Esquema 1 pero empleando bloques de construcción AA adecuadamente protegidos tales como Alloc-K(Fmoc)-OH. Posteriormente, la desprotección de Alloc y la cloroacetiilación descritas en la Etapa B3 y la Etapa A2 respectivamente pueden proporcionar un polipéptido lineal

10 tipo **6d** sobre resina. La escisión de la resina junto con la eliminación de los grupos protectores lábiles al ácido mediante los métodos descritos en la Etapa A3 puede proporcionar **6e**, que entonces se trató para la macrociclación mediante los métodos descritos en la Etapa

15 A4 puede proporcionar **6f**. La eliminación del grupo Fmoc de **6f** puede lograrse mediante tratamiento con bases adecuadas tales como pirrolidina en disolvente tal como DMF para proporcionar péptido macrocíclico tipo **6**.

combinaron y liofilizaron para proporcionar el péptido macrocíclico del título (sec. con núm. de ident.: 45). HPLC-MS (Método A-1): 4,67 min, ESI-MS m/z: 890,7 [M+2H]²⁺.

5 Tabla S6

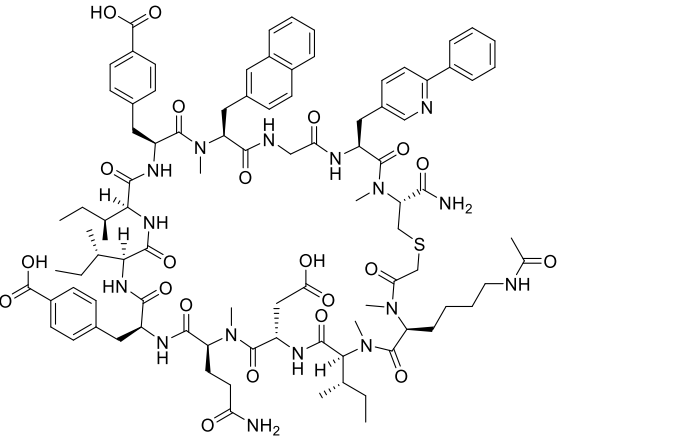
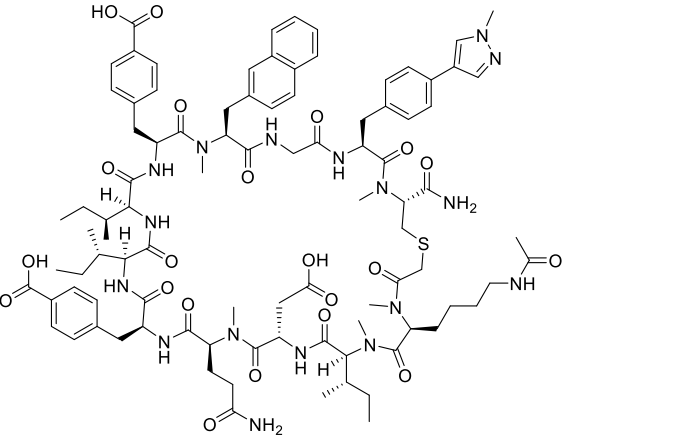
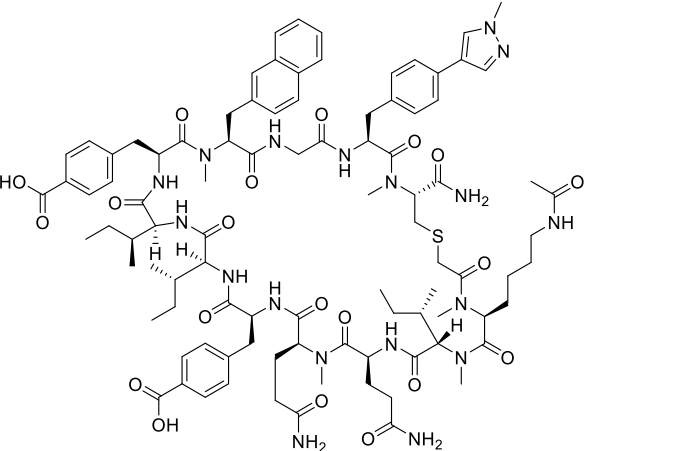
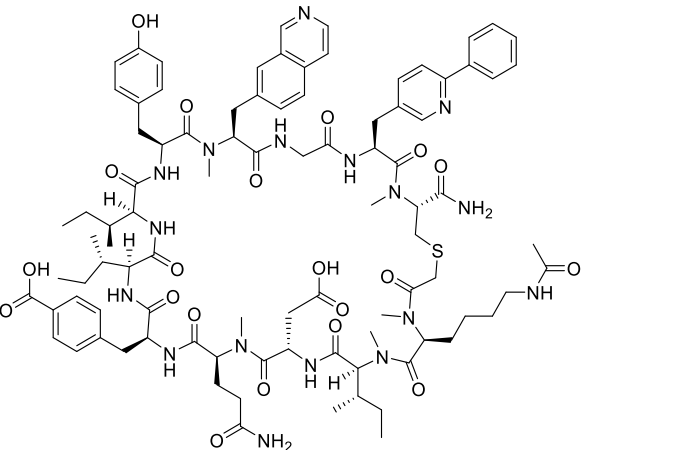
orden de Fmoc-AA usado en el SPPS	Posición AA en el péptido cíclico	Fmoc-AA
1	X12	Fmoc-MeC(Trt)-OH
2	X11	Fmoc-3Py6Ph-OH
3	X10	Fmoc-G-OH
4	X9	Fmoc-MeNa127N
5	X8	Fmoc-Y(tBu)-OH
6	X7	Fmoc-I-OH
7	X6	Fmoc-TMe-OH
8	X5	Fmoc-F4COO(tBu)-OH
9	X4	Fmoc-Me(Trt)-OH
10	X3	Fmoc-D(Mpe)-OH
11	X2	Fmoc-MeHseMe-OH
12	X1	Fmoc-MeK(Boc)-OH

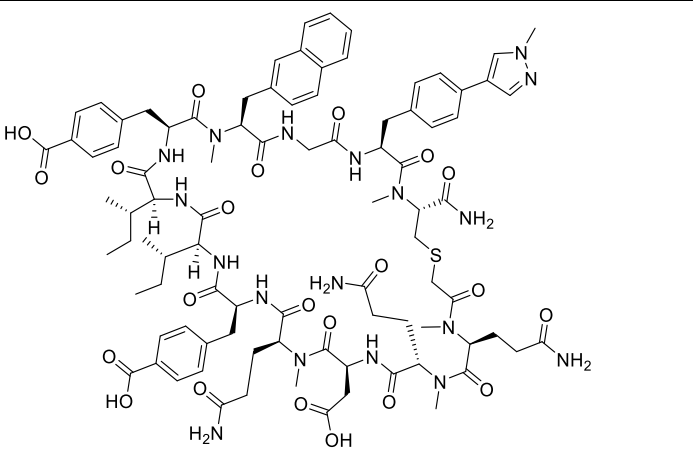
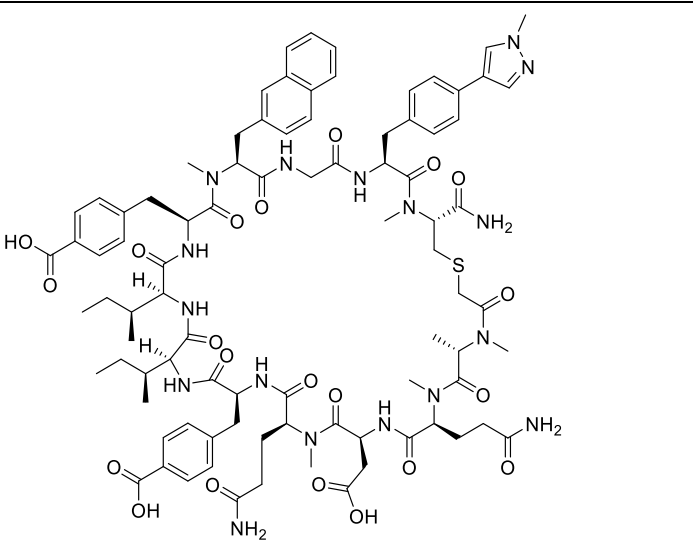
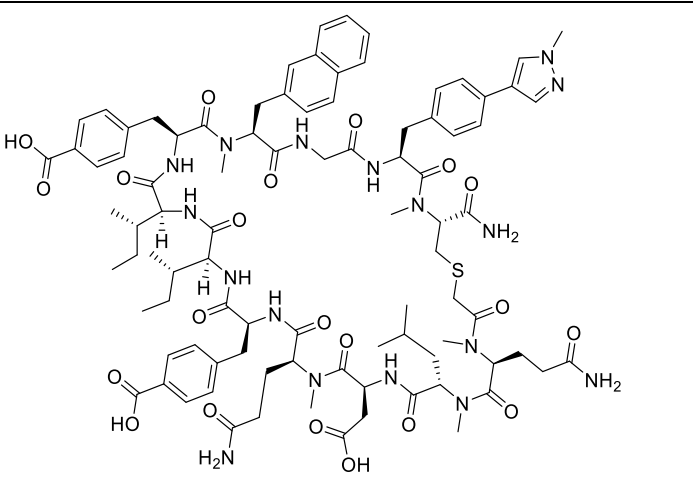
Ejemplo 2: Los siguientes péptidos se sintetizaron mediante métodos similares descritos anteriormente.

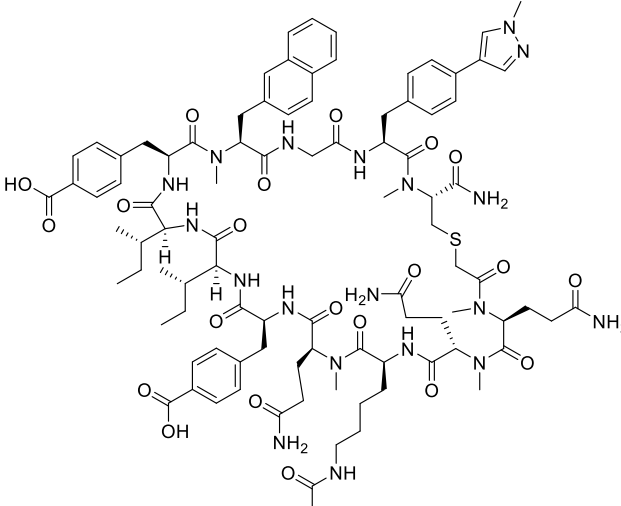
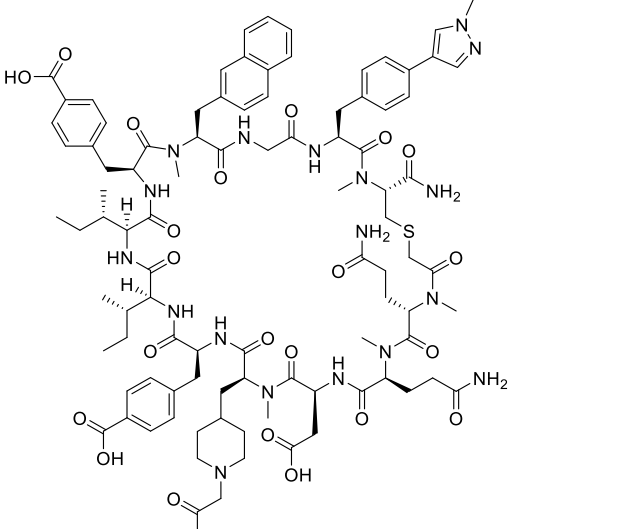
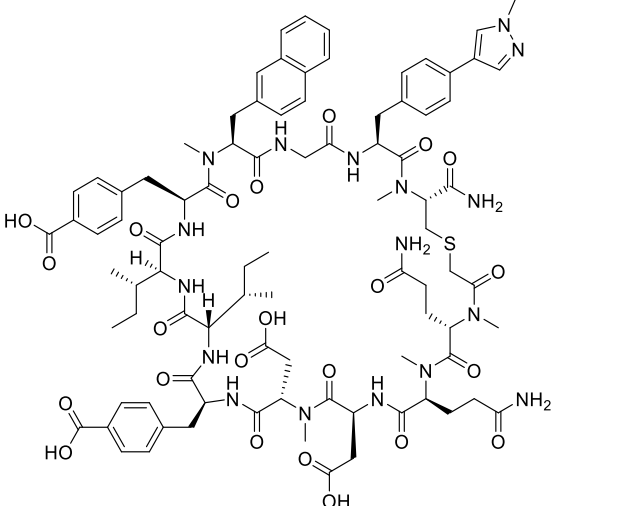
10

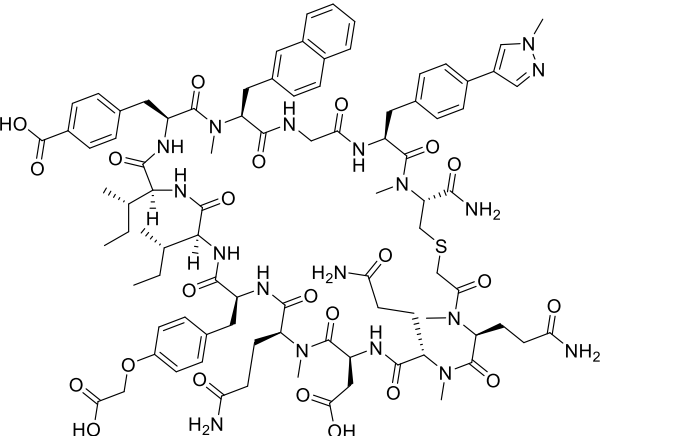
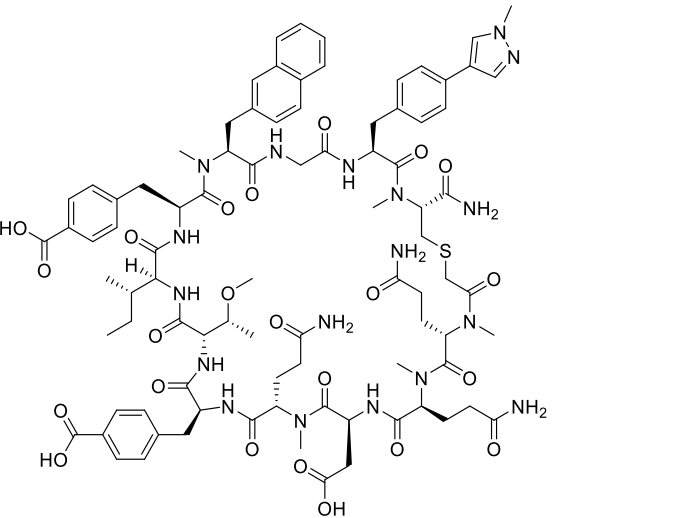
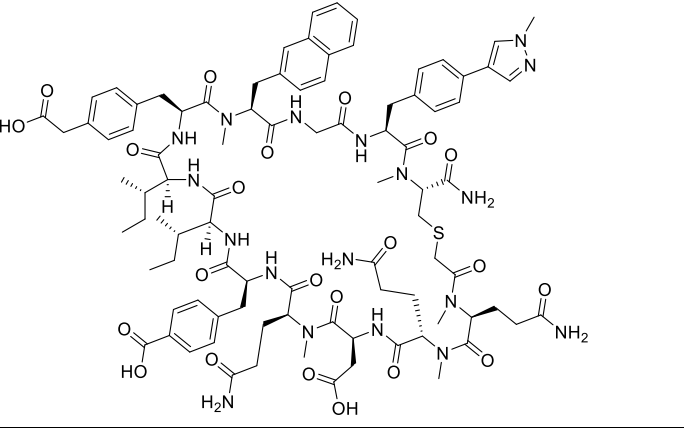
Tabla S7

Sec. con núm. de ident.	Estructura	Datos analíticos
-------------------------------	------------	------------------

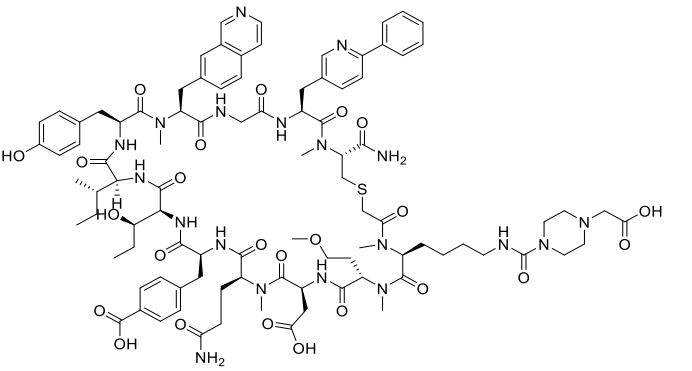
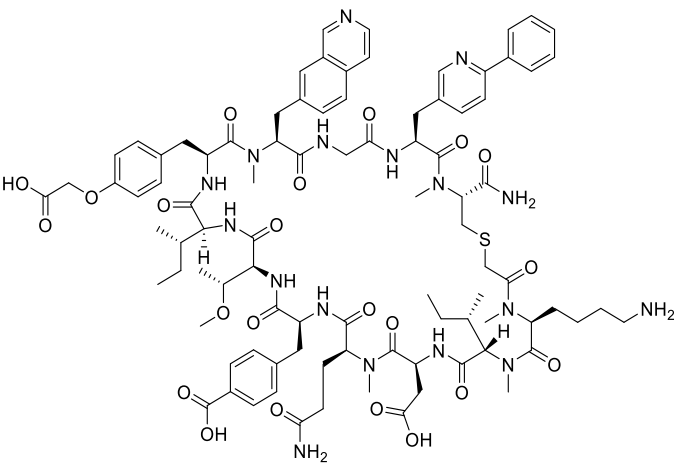
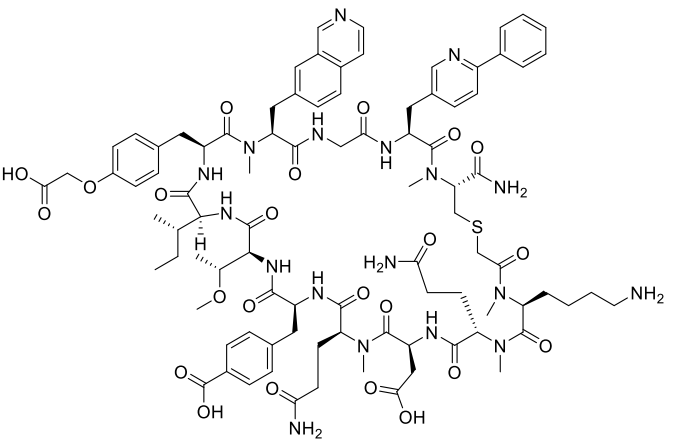
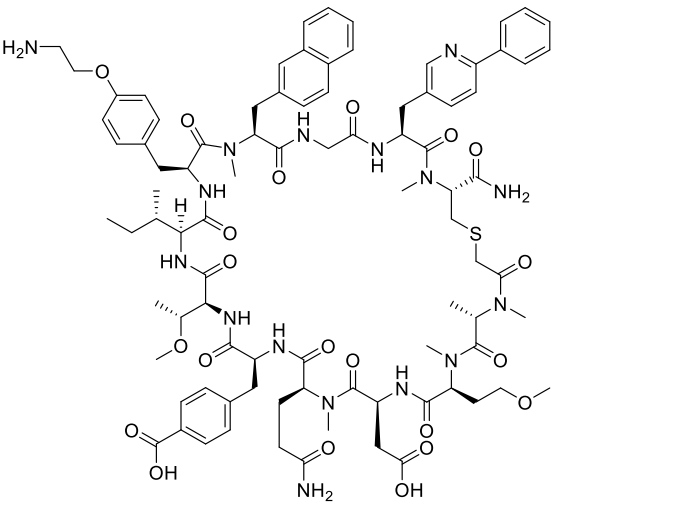
2		HPLC-MS (Método A-2): 5,04 min ESI-MS m/z: 923,3 [M+2H]²⁺
3		HPLC-MS (Método A-2): 5,66 min ESI-MS m/z: 924,9 [M+2H]²⁺
4		HPLC-MS (Método A-2): 5,55 min ESI-MS m/z: 931,4 [M+2H]²⁺
7		HPLC-MS (Método A-2): 3,47 min ESI-MS m/z: 909,4 [M+2H]²⁺

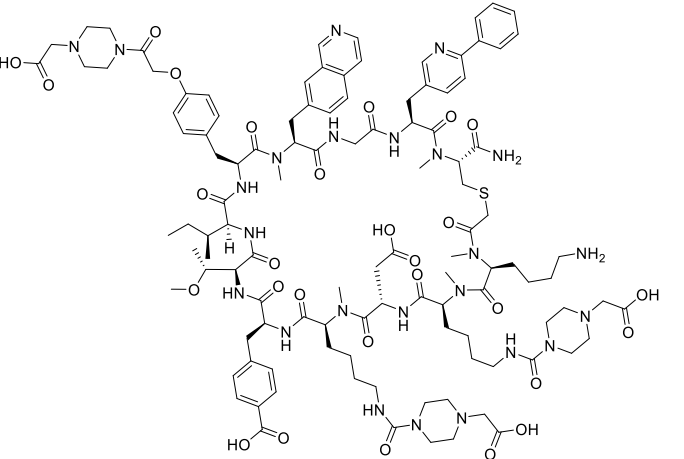
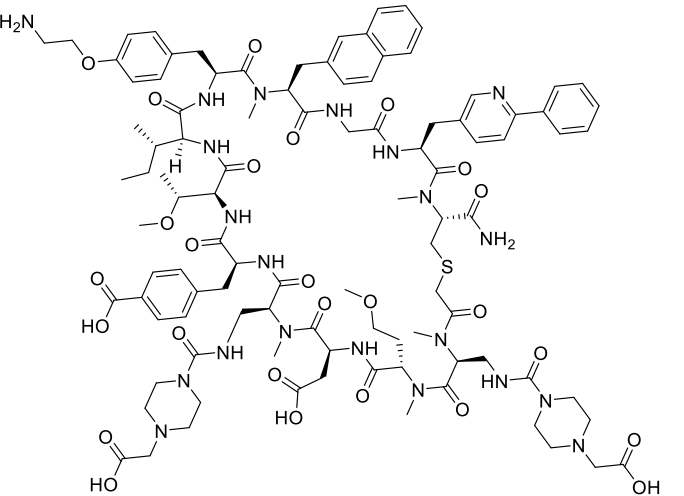
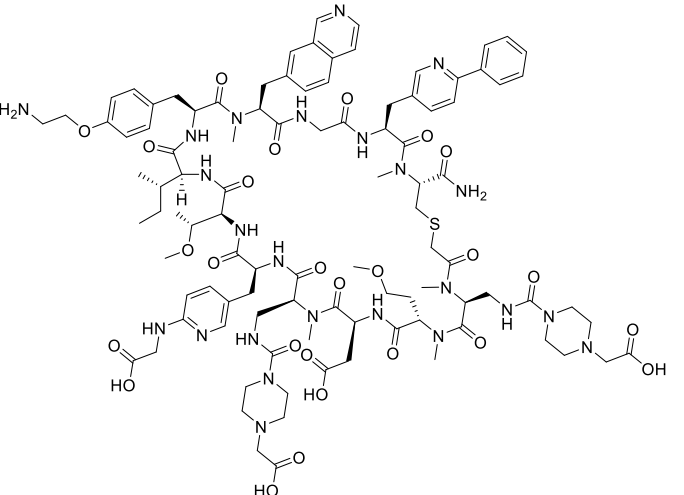
8		HPLC-MS (Método A-2): 4,96 min ESI-MS m/z: 911,3 [M+2H]²⁺
9		HPLC-MS (Método A-2): 5,20 min ESI-MS m/z: 882,74 [M+2H]²⁺
10		HPLC-MS (Método A-2): 5,80 min ESI-MS m/z: 903,5 [M+2H]²⁺

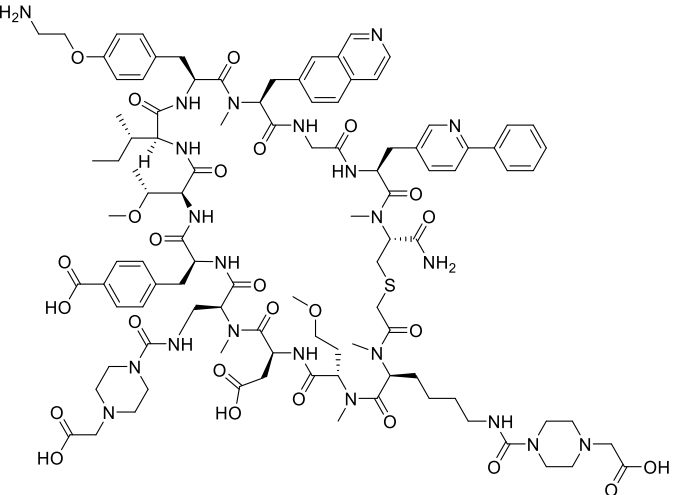
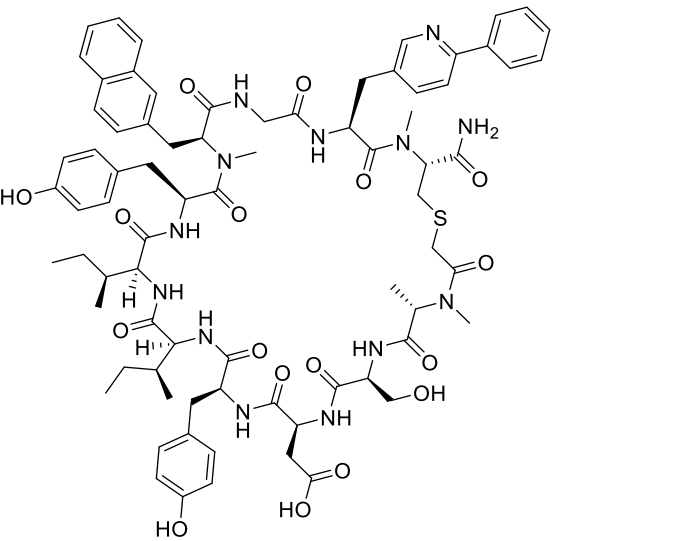
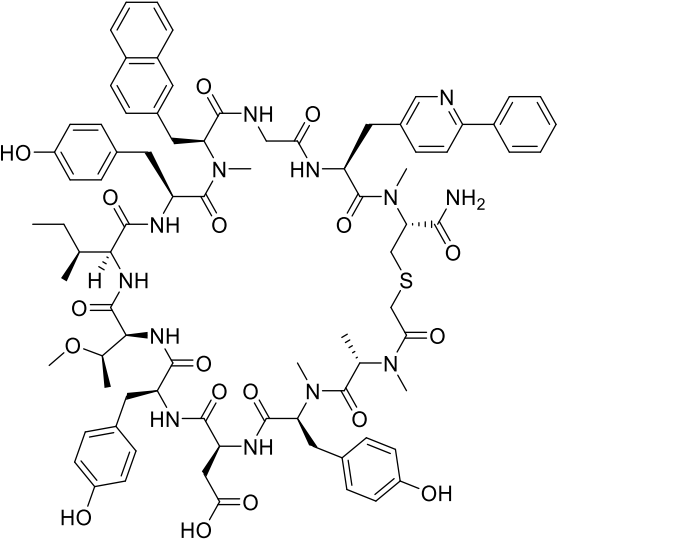
14		HPLC-MS (Método A-2): 5,34 min ESI-MS m/z: 938,5 [M+2H]²⁺
15		HPLC-MS (Método A-2): 4,58 min ESI-MS m/z: 953,3 [M+2H]²⁺
16		HPLC-MS (Método A-2): 5,40 min ESI-MS m/z: 904,4 [M+2H]²⁺

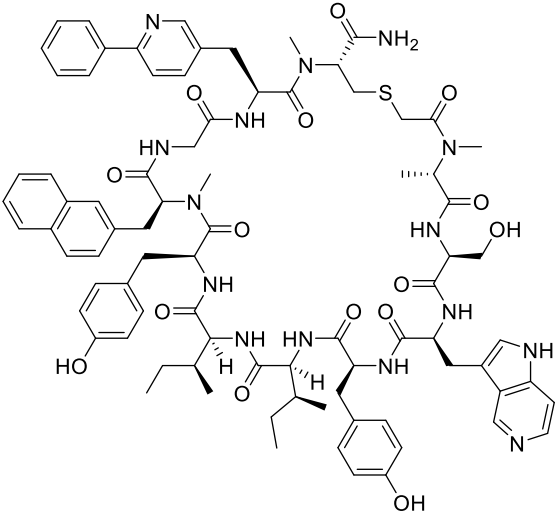
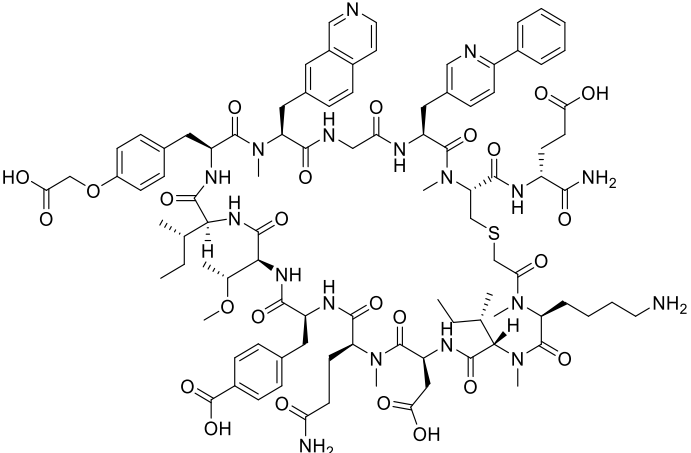
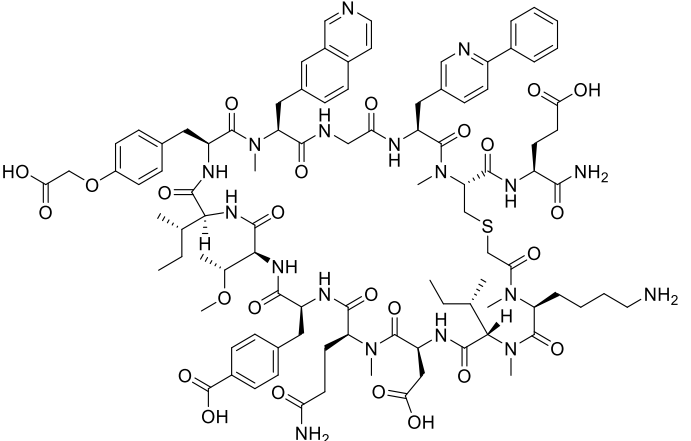
17		HPLC-MS (Método A-2): 5,30 min ESI-MS m/z: 926,0 [M+2H]²⁺
18		HPLC-MS (Método A-2): 5,02 min ESI-MS m/z: 911,9 [M+2H]²⁺
19		HPLC-MS (Método A-2): 5,32 min ESI-MS m/z: 917,9 [M+2H]²⁺

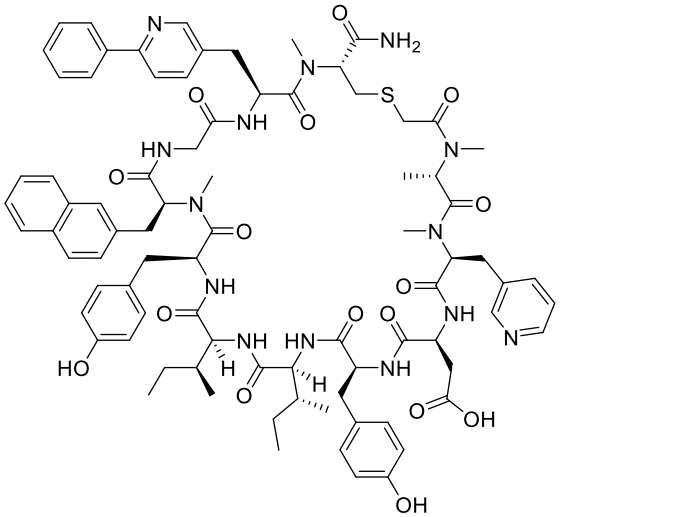
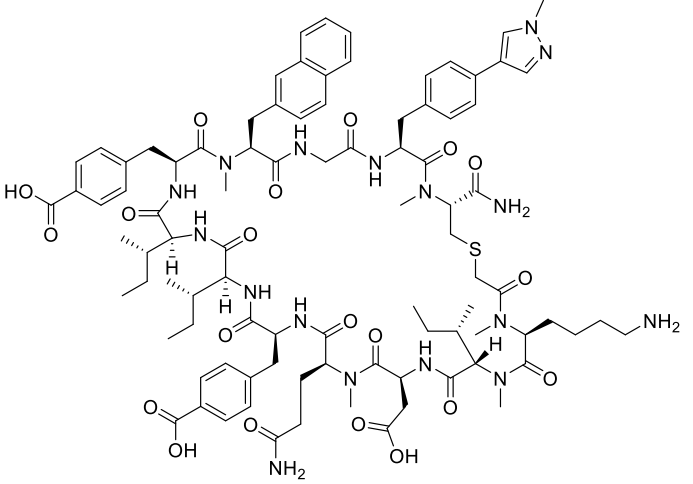
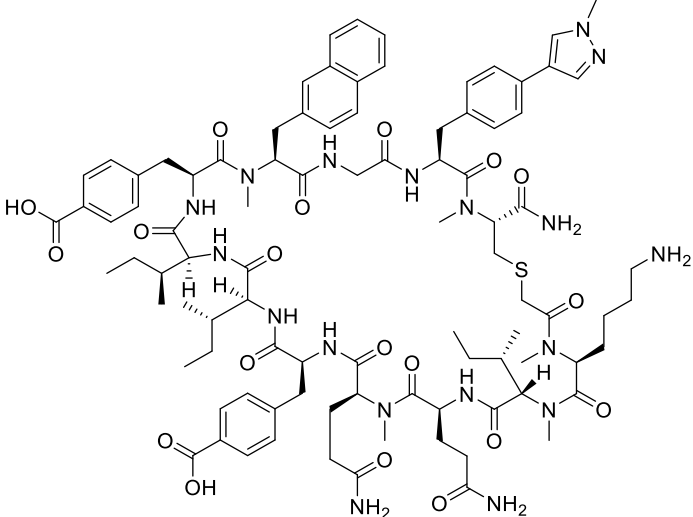
39		HPLC-MS (Método A-2): 4,50 min ESI-MS m/z: 910,8 [M+2H] ²⁺
40		HPLC-MS (Método A-2): 3,66 min ESI-MS m/z: 982,3 [M+2H] ²⁺
43		HPLC-MS (Método A-2): 4,55 min ESI-MS m/z: 881,3 [M+2H] ²⁺
58		HPLC-MS (Método A-1): 4,98 min ESI-MS m/z: 650,8 [M+3H] ³⁺

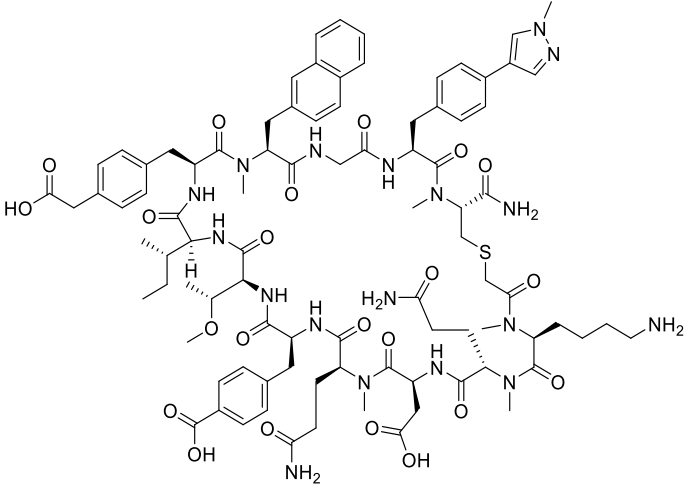
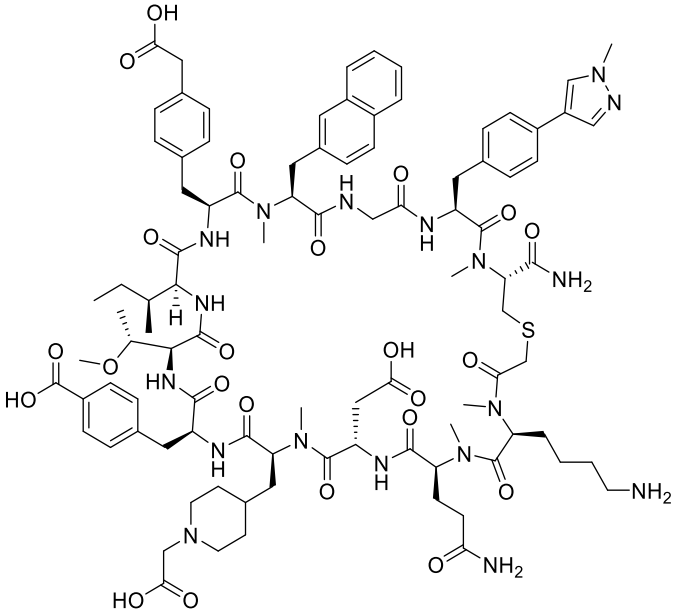
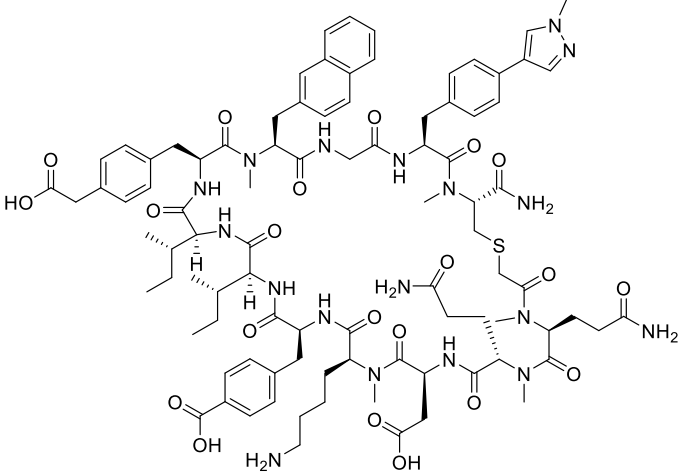
59		HPLC-MS (Método A-1): 4,89 min ESI-MS m/z: 975,5 [M+2H]²⁺
30		HPLC-MS (Método A-1): 5,50 min ESI-MS m/z: 918,4 [M+2H]²⁺
35		HPLC-MS (Método A-1): 4,98 min ESI-MS m/z: 617,6 [M+3H]³⁺
44		HPLC-MS (Método A-2): 4,28 min ESI-MS m/z: 882,9 [M+2H]²⁺

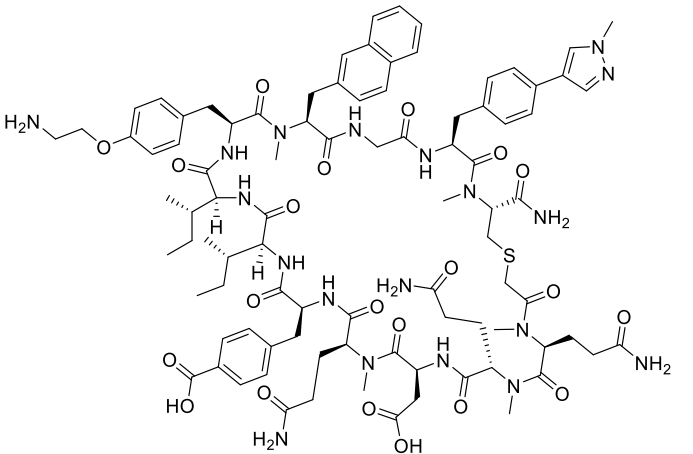
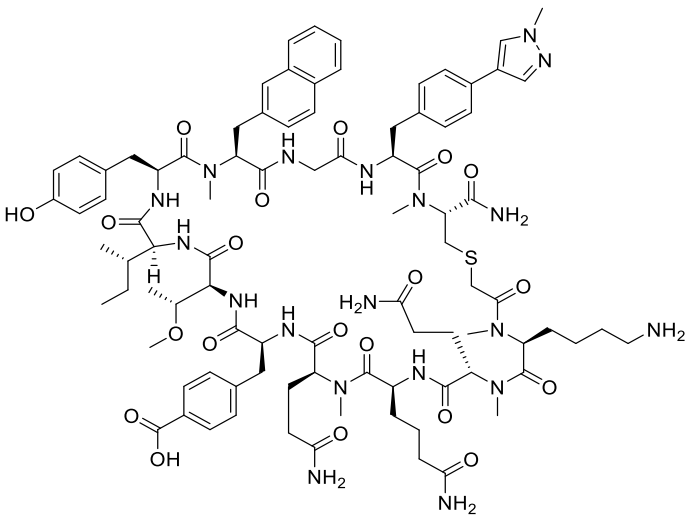
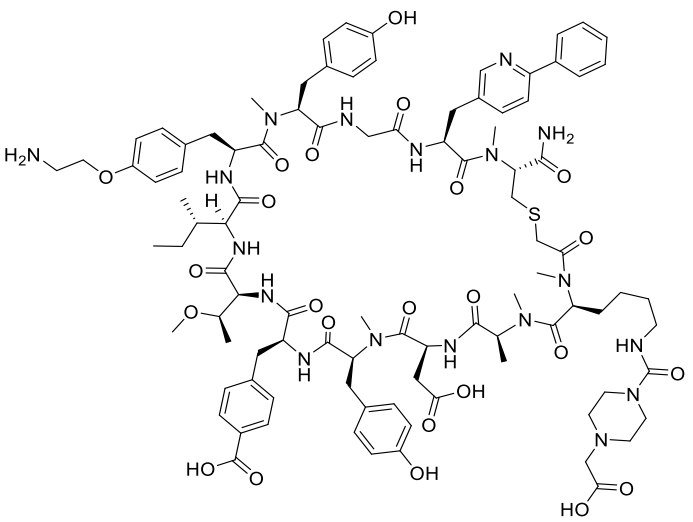
49		HPLC-MS (Método A-1): 4,23 min ESI-MS m/z: 773,1 [M+3H]³⁺
50		HPLC-MS (Método A-2): 3,30 min ESI-MS m/z: 693,4 [M+3H]³⁺
51		HPLC-MS (Método A-1): 3,66 min ESI-MS m/z: 703,7 [M+3H]³⁺

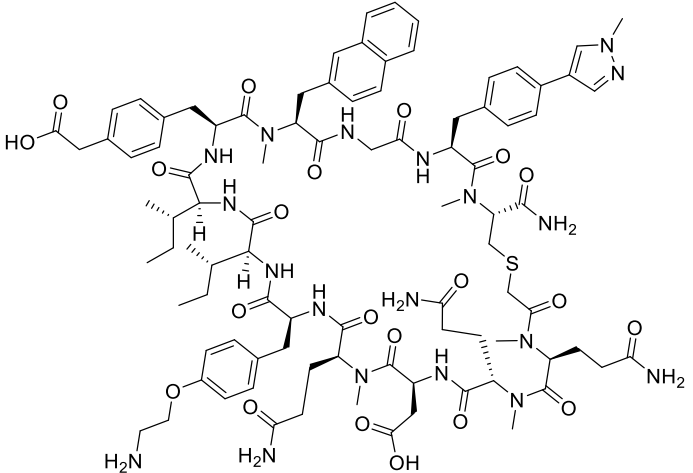
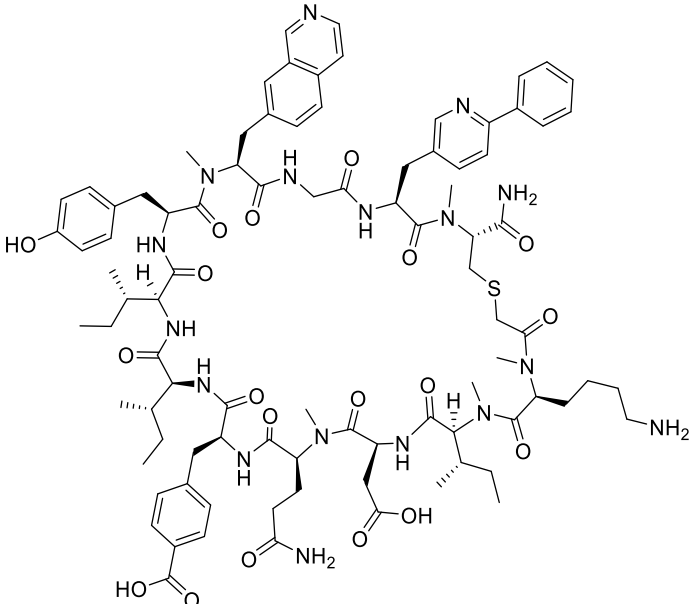
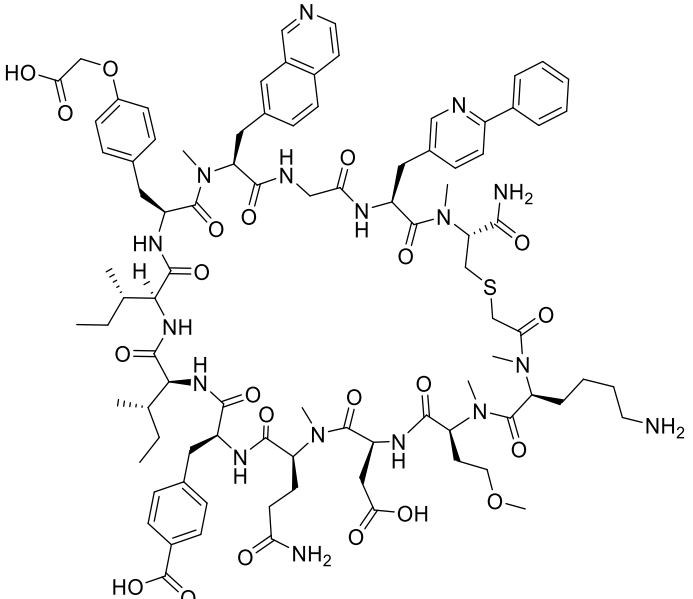
55		HPLC-MS (Método A-1): 4,58 min ESI-MS m/z: 707,7 [M+3H]³⁺
67		HPLC-MS (Método A-2): 4,80 min ESI-MS m/z: 754,4 [M+2H]²⁺
66		HPLC-MS (Método A-2): 4,95 min ESI-MS m/z: 800,3 [M+2H]²⁺

68		HPLC-MS (Método A-2): 4,09 min ESI-MS m/z: 790,4 [M+2H]²⁺
31		HPLC-MS (Método A-1): 5,46 min ESI-MS m/z: 655,6 [M+3H]³⁺
32		HPLC-MS (Método A-1): 5,42 min ESI-MS m/z: 655,6 [M+3H]³⁺

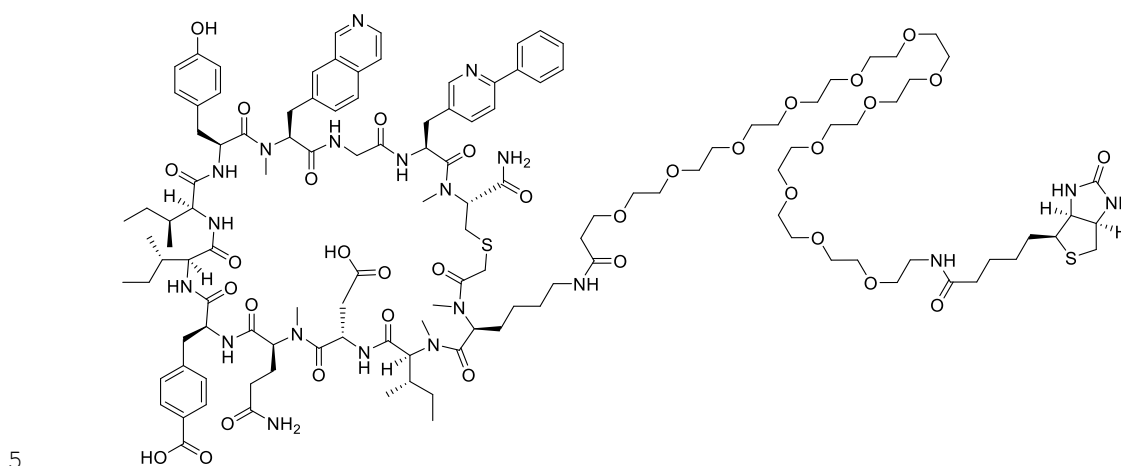
69		HPLC-MS (Método A-2): 4,39 min ESI-MS m/z: 791,8 [M+2H]²⁺
5		HPLC-MS (Método A-2): 4,93 min ESI-MS m/z: 903,5 [M+2H]²⁺
6		HPLC-MS (Método A-2): 4,86 min ESI-MS m/z: 910,0 [M+2H]²⁺

24		HPLC-MS (Método A-2): 4,19 min ESI-MS m/z: 919,3 [M+2H]²⁺
25		HPLC-MS (Método A-2): 3,98 min ESI-MS m/z: 961,4 [M+2H]²⁺
26		HPLC-MS (Método A-2): 4,81 min ESI-MS m/z: 917,9 [M+2H]²⁺

28		HPLC-MS (Método A-2): 4,17 min ESI-MS m/z: 918,4 [M+2H]²⁺
29		HPLC-MS (Método A-2): 4,30 min ESI-MS m/z: 911,4 [M+2H]²⁺
56		HPLC-MS (Método A-1): 5,20 min ESI-MS m/z: 975,0 [M+2H]²⁺

27		HPLC-MS (Método A-2): 4,39 min ESI-MS m/z: 925,5 [M+2H]²⁺
1		HPLC-MS (Método A-1): 5,79 min ESI-MS m/z: 888,4 [M+2H]²⁺
61		HPLC-MS (Método A-1): 5,52 min ESI-MS m/z: 918,4 [M+2H]²⁺

Ejemplo 3: Síntesis de la forma conjugada que consiste en el péptido de unión a GPC de esta invención y biotina como carga útil.



(Sec. con núm. de ident.: 118)

El polipéptido deseado se sintetizó como se describe en el Esquema 3 sobre resina amida Fmoc-Sieber
 10 (0,100 mmol). El alargamiento del péptido lineal se logró mediante el Método S-1 empleando Fmoc-AA que se enumera en la tabla a continuación. El péptido obtenido en la resina se trató con la mezcla de reactivos (4,5 ml) y se realizó la cloroacetilación como se describe en la Etapa C2 a
 15 temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, la resina se agitó con $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (23,1 mg, 0,2 eq) y PhSiH_3 (123 μl , 10 eq) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. El péptido obtenido sobre la resina se agitó con Boc-PEG12c-OH (0,53 mmol) en DMF (2,5 ml)/PyAOP (0,50 mmol) y DIEA
 20 (1,0 mmol) en DMF (2 ml) a 40 °C durante 30 min como se

describe en la Etapa C3. El polipéptido sobre la resina se trató con el cóctel de escisión (4,5 ml) durante 60 min como se describe en la Etapa C4 para proporcionar el péptido lineal, que se disolvió en MeCN/H₂O (20 ml). A la mezcla se le añadió Et₃N (279 µl), y después la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente, y después se concentró como se describe en la Etapa C5. La mezcla de reacción se concentró en Genevac EZ-2 Elite y después el residuo resultante se disolvió en DMSO (4 ml). A la solución se añadieron Biotina-OSu (34,1 mg, 0,1 mmol) y DIEA (52,3 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h como se describe en la Etapa C6. A la mezcla se le añadió AcOH. La mezcla se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el péptido macrocíclico del título (núm. de ident. de conjugado: PLB-1, sec. con núm. de ident.: 73). HPLC-MS (Método A-2): 4,13 min, ESI-MS m/z: 868,0 [M+3H]³⁺.

Tabla S8

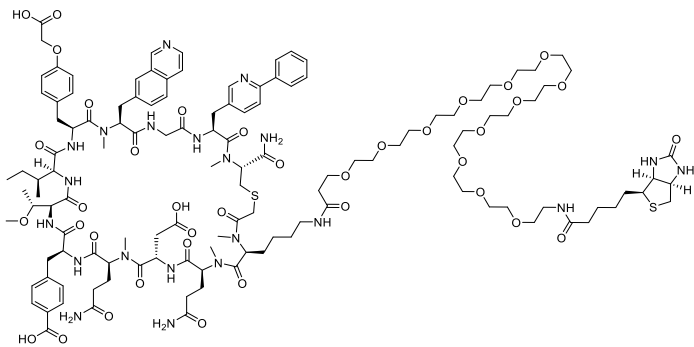
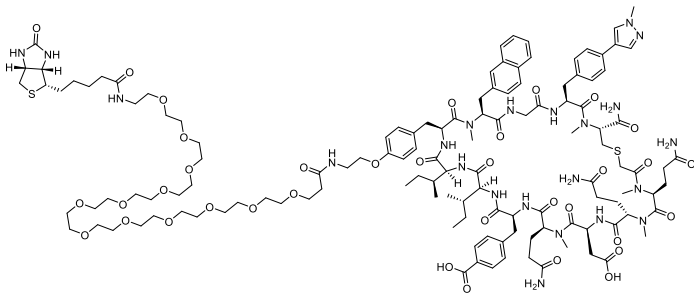
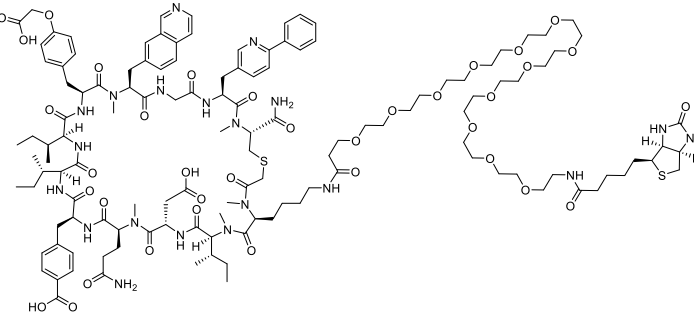
20

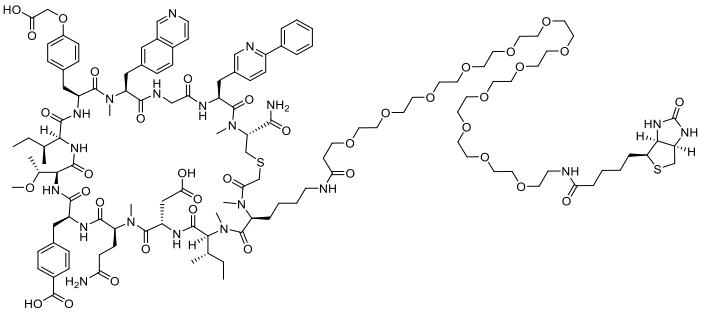
orden de Fmoc-AA usado en el SPPS	Posición AA en el péptido cíclico	Fmoc-AA
1	X12	Fmoc-MeC (Trt) -OH
2	X11	Fmoc-3Py6Ph-OH
3	X10	Fmoc-G-OH
4	X9	Fmoc-MeNal27N
5	X8	Fmoc-Y (tBu) -OH
6	X7	Fmoc-I-OH
7	X6	Fmoc-I-OH

8	X5	Fmoc-F4COO (tBu) -OH
9	X4	Fmoc-Q (Trt) -OH
10	X3	Fmoc-D (Mpe) -OH
11	X2	Fmoc-MeI -OH
12	X1	Fmoc-MeK (Alloc) -OH

Ejemplo 4: Los siguientes conjugados se prepararon análogamente al Ejemplo 3.

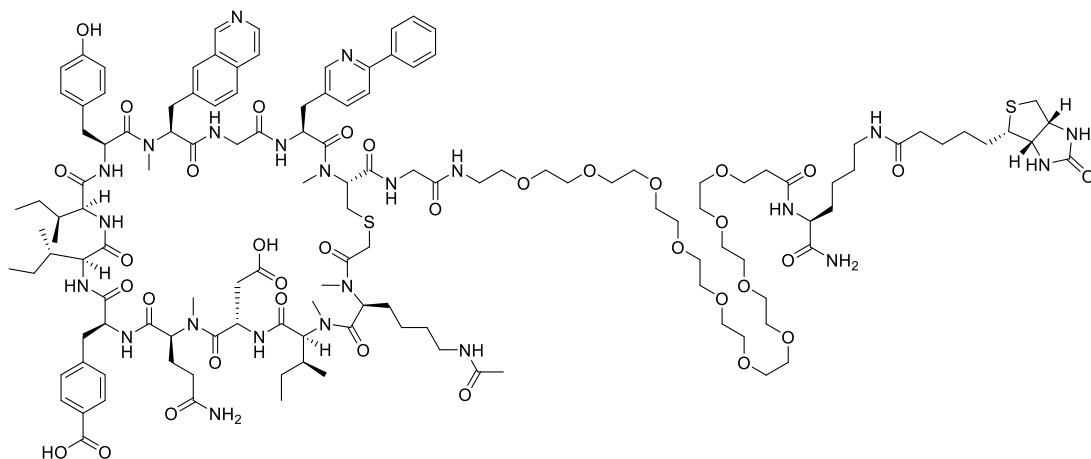
5 Tabla S9

Sec. con núm. de ident.	Ident. del conjugado	Estructura	Datos analíticos
74	PLB-35		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 3,92 min ESI-MS m/z: 892,9 ([M+3H] ³⁺)
75	PLB-28		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 5,30 min ESI-MS m/z: 888,3 ([M+3H] ³⁺)
76	PLB-64		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,02 min ESI-MS m/z: 887,3 ([M+3H] ³⁺)

77	PLB-30		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,36 min ESI-MS m/z: 887,9 ([M+3H] ³⁺)
----	--------	--	--

Ejemplo 5: Síntesis de la forma conjugada que consiste en el péptido de unión a GPC de esta invención y biotina como carga útil.

5



(sec. con núm. de ident.: 78)

El polipéptido deseado se sintetizó como se describe en el Esquema 1 sobre resina de amida Fmoc-Sieber (0,050 mmol). El alargamiento del péptido lineal excepto X9 se logró mediante el Método S-1 empleando Fmoc-AA que se enumera en la tabla a continuación. La reacción de acoplamiento de Fmoc-MeNal27N-OH se realizó manualmente como se describe en el Método S4. El péptido obtenido sobre la

resina se trató con la mezcla de reactivos (6 ml) y se realizó la cloroacetilación como se describe en la Etapa A2 a temperatura ambiente durante 30 min. El polipéptido sobre la resina se trató con el cóctel de escisión (3 ml) durante 30 min como se describe en la Etapa A3 para proporcionar el péptido lineal, que se disolvió en MeCN/H₂O (10 ml). A la mezcla se le añadió Et₃N (69,7 µl), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se concentró como se describe en la Etapa A4. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el péptido macrocíclico del título (sec. con núm. de ident.: 78, núm. de ident. de conjugado: PLB-60). HPLC-MS (Método A-2): 3,75 min, ESI-MS m/z: 914,3 [M+3H]³⁺.

15

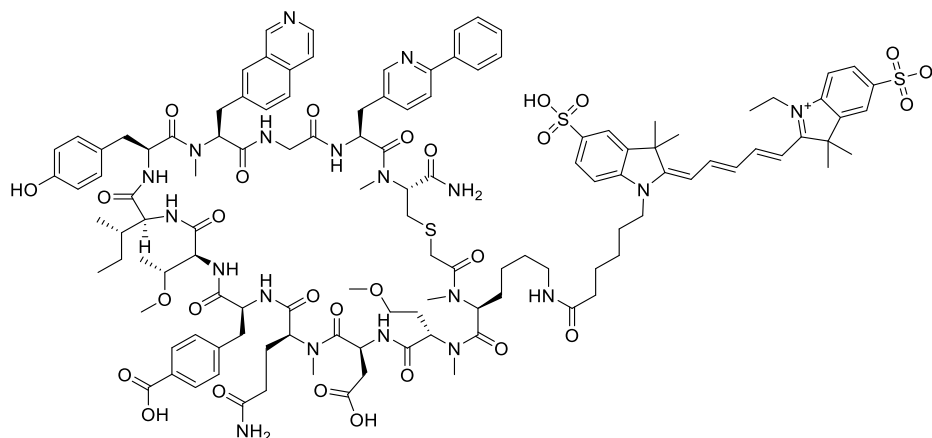
Tabla S10

Orden de reacción	Núm. de posición	Fmoc-AA
1	X15	Fmoc-K (biotina) -OH
2	X14	Fmoc-PEG12c-OH
3	X13	Fmoc-G-OH
4	X12	Fmoc-MeC (Trt) -OH
5	X11	Fmoc-3Py6Ph-OH
6	X10	Fmoc-G-OH
7	X9	Fmoc-MeNal27N-OH
8	X8	Fmoc-Y (tBu) -OH
9	X7	Fmoc-I-OH
10	X6	Fmoc-I-OH
11	X5	Fmoc-F4COO (tBu) -OH
12	X4	Fmoc-MeQ (Trt) -OH
13	X3	Fmoc-D (Mpe) -OH

14	X2	Fmoc-MeI-OH
15	X1	Fmoc-MeKAc-OH

Ejemplo 6: Síntesis de la forma conjugada que consiste en el péptido de unión a GPC en esta invención y sulfoCy5 como carga útil.

5



(Sec. con núm. de ident.: 119)

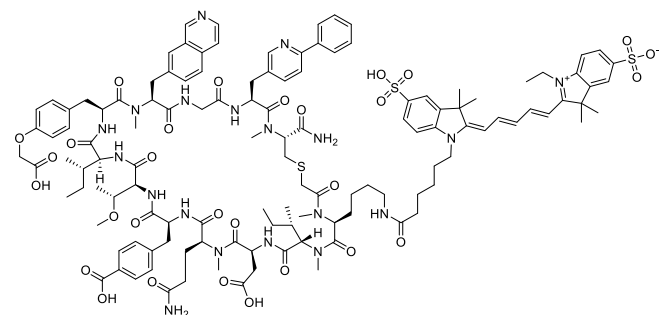
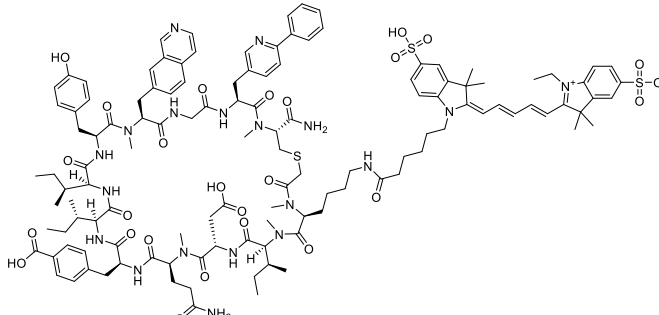
El polipéptido deseado se sintetizó como se describe en el Esquema 4. A una solución del péptido de unión a GPC en el Ejemplo 1 (10,0 mg, 4,71 μmol) en DMF (150 μl) a temperatura ambiente se le añadieron trietilamina (6,6 μl , 47,1 μmol) y SulfoCy5-NHS (4,6 mg, 6,13 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas como se describe en la Etapa D4. La mezcla resultante se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el péptido macrocíclico del título (sec. con núm. de ident.: 119, núm. de ident. de

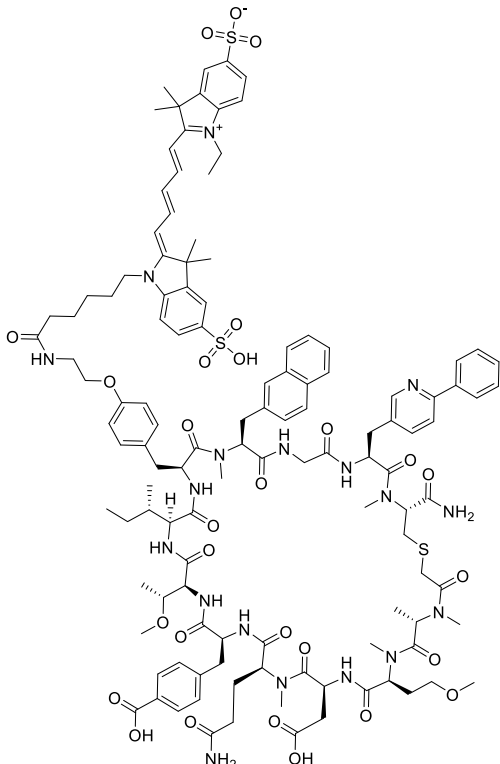
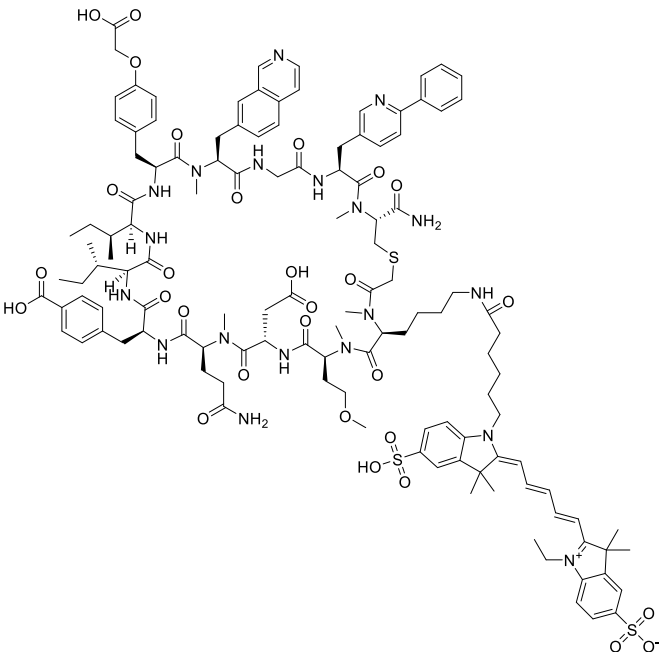
conjugado: PLD-45). HPLC-MS (Método A-2): 3,80 min, ESI-MS
m/z: 1209,6 [M+2H]²⁺.

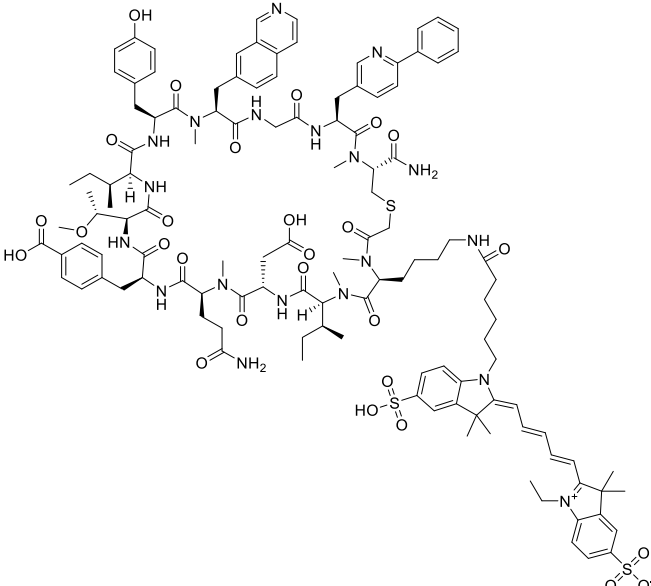
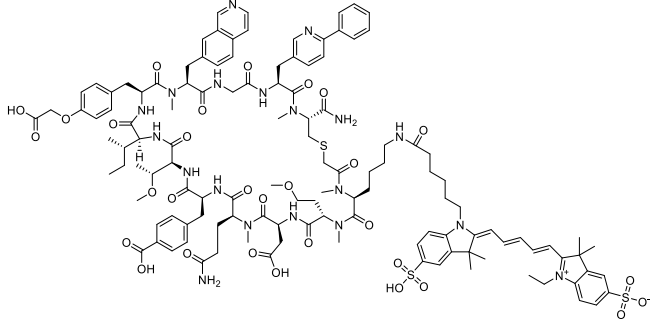
Ejemplo 7: Los siguientes compuestos se prepararon
mediante el método análogo descrito anteriormente.

5

Tabla S11

Sec. con número de ident.	Ident. del conjugado	Estructura	Datos analíticos
80	PLD-30		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,00 min ESI-MS m/z: 1237,7 ([M+2H] ²⁺)
81	PLD-1		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,14 min ESI-MS m/z: 1207,7 ([M+2H] ²⁺)

82	Mod3		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 5,30 min ESI-MS m/z: 1202,2 [M+2H]²⁺
83	Mod5		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,00 min ESI-MS m/z: 1237,8 [M+2H]²⁺

84	Mod6		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,41 min ESI-MS m/z: 1208,8 [M+2H] ²⁺
85	Mod7		HPLC-MS (Método A-2): t. r.= 4,10 min ESI-MS m/z: 1238,8 [M+2H] ²⁺

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos como se ha descrito anteriormente.

5 Ejemplo 8:

durante 30 minutos. El polipéptido sobre la resina se lavó sucesivamente con DMF, DCM, y después con Et₂O. El polipéptido sobre resina se secó a presión reductora. El polipéptido sobre la resina se trató con el cóctel de escisión (10 ml) durante 90 min como se describe en la Etapa A3 para proporcionar el péptido lineal, que se disolvió en DMSO/MeCN/H₂O (1/1/1, 100 ml). La mezcla se dividió en cuatro porciones, y a cada una de las mezclas se le añadió TEA (4 x 174 µl para todo el crudo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró en Genevac EZ-2 Elite. El residuo resultante se disolvió en DMSO (15 ml). A la solución se le añadió pirrolidina (310 µl), y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se volvió ácida con AcOH y entonces se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el péptido macrocíclico del título (sec. con núm. de ident.: 42). HPLC-MS (Método A-2): 3,67 min, ESI-MS m/z: 654,4 [M+3H]³⁺.

20

Tabla S12

orden de Fmoc-AA usado en el SPPS	Posición AA en el péptido cíclico	Fmoc-AA
1	X12	Fmoc-MeC(Trt)-OH
2	X11	Fmoc-3Py6Ph-OH
3	X10	Fmoc-G-OH
4	X9	Fmoc-MeNa127N-OH

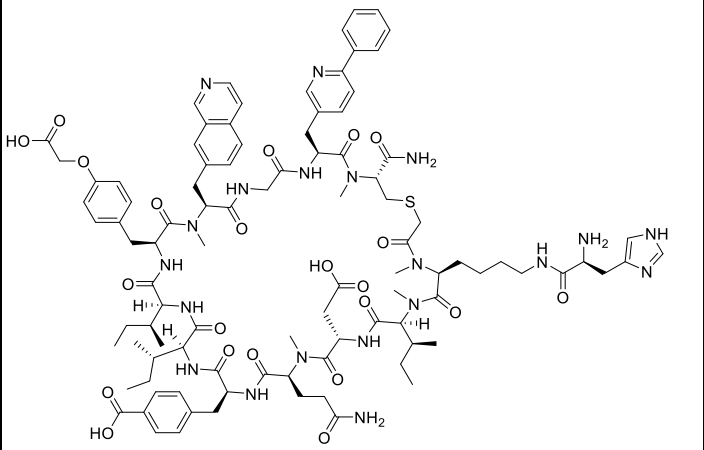
de acoplamiento de Fmoc-MeNal27N-OH se realizó manualmente como se describe en el Método S4. El péptido obtenido en la resina se trató con Boc-de(tBu)-OH (2,1 mmol) en DMF (10 ml)/DIC (4,0 mmol) en DMF (4 ml)/Oxyma pure® (2,0 mmol) en DMF (4 ml) a 75 °C durante 30 min como se describe en la Etapa B2. Posteriormente, la resina se agitó en una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (115,6 mg, 0,2 eq) y PhSiH₃ (616 µl, 10 eq) en DCM (25 ml) a temperatura ambiente durante 1 h como se describe en la Etapa B3. La resina se trató con la mezcla de reactivos (25 ml) y se realizó la cloroacetilación como se describe en la Etapa B4 a temperatura ambiente durante 30 min. El polipéptido sobre la resina se trató con el cóctel de escisión (30 ml) durante 10 min como se describe en la Etapa B5 para proporcionar el péptido lineal, que se disolvió en MeCN/H₂O (100 ml). A la mezcla se le añadió TEA (697 µl), después se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas y entonces se concentró como se describe en la Etapa B6. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC preparativa. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar el péptido macrocíclico del título (sec. con núm. de ident.: 33). HPLC-MS (Método A-1): 5,74 min, ESI-MS m/z: 982,9 [M+2H]²⁺.

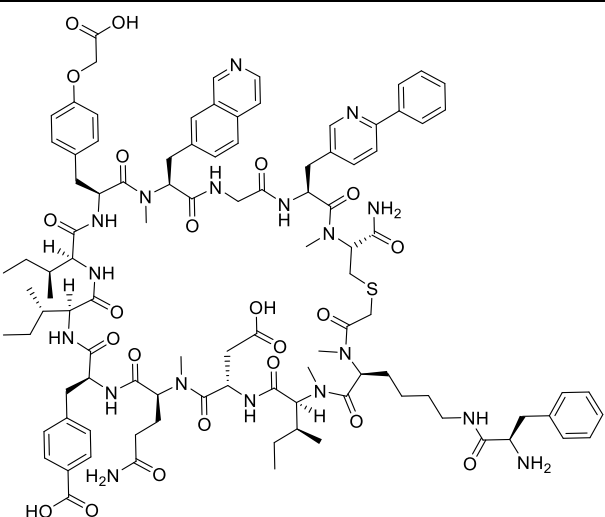
Tabla S13

orden de Fmoc-AA usado en el SPPS	Posición AA en el péptido cíclico	Fmoc-AA
1	X12	Fmoc-MeC (Trt) -OH
2	X11	Fmoc-3Py6Ph-OH
3	X10	Fmoc-G-OH
4	X9	Fmoc-MeNa127N-OH
5	X8	Fmoc-F4aao (tBu) -OH
6	X7	Fmoc-I-OH
7	X6	Fmoc-I-OH
8	X5	Fmoc-F4COO (tBu) -OH
9	X4	Fmoc-MeQ (Trt) -OH
10	X3	Fmoc-D (Mpe) -OH
11	X2	Fmoc-MeI-OH
12	X1	Alloc-MeK (Fmoc) -OH

Ejemplo 10. Los siguientes péptidos se prepararon por métodos análogos a los ejemplos anteriores.

5 Tabla S14

Ejemplo Núm.	Sec. con núm. de ident.:	Estructura	Datos analíticos
10-1	34		HPLC-MS (Método A-1): 5,43 min ESI-MS m/z: 657,7 [M+3H] ³⁺

10-2	41		HPLC-MS (Método A- 2): 5,67 min ESI-MS m/z: 991,4 [M+2H] ²⁺
------	----	--	---

Ejemplo biológico 1.

Los péptidos macrocíclicos en esta invención se probaron para determinar la unión a la proteína glipican 3 mediante SPR.

Método B-1.

Se insertó un chip sensor CM3 (Cytiva) en un Biacore T200 (Cytiva), imprimado tres veces con un regulador de funcionamiento: HBS-P+, pH 7,4 (Cytiva), y equilibrado a una velocidad de flujo de 30 µl/min. La inmovilización de ligando se realizó a una velocidad de flujo de 10 µl/min. Se mezclaron 50 µl de solución de EDC 60 mM (Cytiva) y solución de NHS 650 mM (Cytiva), y después se hicieron reaccionar a una velocidad de flujo de 10 µl/min durante 420 segundos. 150 µl de solución de 0,2 µM de glipican 3 humano (R&D systems, número de catálogo: 2119-GP) que se preparó diluyendo con 10 mM de solución de ácido

acético (pH 5,0), se hizo reaccionar a una velocidad de flujo de 10 µl/min durante 420 segundos, y glipican 3 se inmovilizó en el chip sensor CM3. Después de la inmovilización, la solución acuosa de etanolamina 1,0 M (Cytiva) se dejó reaccionar durante 420 segundos a una velocidad de flujo de 10 µl/min para taponamiento. Un lisado peptídico preparado a 10 mM en solución DMSO se diluyó con regulador de funcionamiento hasta una concentración final de 10 µM de lisado peptídico. Después de eso, se prepararon 5 series de dilución en serie (100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM) de soluciones peptídicos. Usando las muestras anteriores, se obtuvo la cinética de péptidos para glipican 3 mediante medición SPR. La evaluación cinética de glipican 3 se realizó mediante mediciones SPR a una velocidad de flujo de 10 µl/min, fijando el tiempo de asociación en 120 segundos y el tiempo de disociación en 600 segundos.

Método B-2.

Se insertó un chip sensor CM3 (Cytiva) en un Biacore T200 (Cytiva), imprimado tres veces con un regulador de funcionamiento: HBS-P+, pH 7,4 (Cytiva), y equilibrado a una velocidad de flujo de 30 µl/min. Usando el kit de captura Anti-Fc (Cytiva), se mezclaron 50 µl de solución de EDC 60 mM (Cytiva) y solución de NHS 650 mM (Cytiva), y después se hicieron reaccionar a una velocidad de flujo de 10 µl/min durante 420 segundos. Se prepararon 150 µl de solución de

anticuerpo anti-IgG humana (Fc) de 20 μ l/ml diluyéndola con solución de ácido acético 10 mM (pH 5,0), se hizo reaccionar a una velocidad de flujo de 10 μ l/min durante 420 segundos y se inmovilizó en un chip sensor CM3. Después de la inmovilización, la solución acuosa de etanolamina 1,0 M (Cytiva) se dejó reaccionar durante 420 segundos a una velocidad de flujo de 10 μ l/min para taponamiento. Se dejó reaccionar el glipican 3-Fc humano (ACRO Biosystems, GP3-H5258) durante 60 segundos a una velocidad de flujo de 10 μ l/min. Después de capturar el glipican 3-Fc humano, se diluyó una solución peptídica preparada a 10 mM en solución DMSO con un regulador de funcionamiento hasta una concentración final de 10 μ M. Después de eso, se prepararon 5 series de dilución en serie (100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM) de soluciones peptídicos. Usando las muestras anteriores, se obtuvo la cinética de péptidos para glipican 3 mediante medición SPR. La evaluación cinética de glipican 3 se realizó mediante mediciones SPR a una velocidad de flujo de 10 μ l/min, fijando el tiempo de asociación en 120 segundos y el tiempo de disociación en 600 segundos.

Método B-3.

Se insertó un chip sensor de Proteína A (Cytiva) en un Biacore T200 (Cytiva), el cebado se realizó tres veces con un regulador de funcionamiento: HBS-P+, pH 7,4 (Cytiva), y se llevó a cabo un equilibrio a una velocidad

de flujo de 30 $\mu\text{l}/\text{min}$. Se dejó reaccionar el glipican 3-Fc durante 60 segundos a una velocidad de flujo de 10 $\mu\text{l}/\text{min}$. Después de capturar el glipican 3-Fc humano, se diluyó una solución peptídica preparada a 10 mM en solución DMSO con un regulador de funcionamiento hasta una concentración final de 10 μM . Después de eso, se prepararon 5 series de dilución en serie (100 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM) de soluciones peptídicos. Usando las muestras anteriores, se obtuvo la cinética de péptidos para glipican 3 mediante medición SPR. La evaluación cinética de glipican 3 se realizó mediante mediciones SPR a una velocidad de flujo de 10 $\mu\text{l}/\text{min}$, fijando el tiempo de asociación en 120 segundos y el tiempo de disociación en 600 segundos.

15 Método B-4

Se insertó un chip sensor de Proteína A (Cytiva) en un Biacore T200 (Cytiva), el cebado se realizó tres veces con un regulador de funcionamiento: HBS-P+, pH 7,4 (Cytiva), y se llevó a cabo un equilibrio a una velocidad de flujo de 30 $\mu\text{l}/\text{min}$. Se dejó reaccionar el glipican 3-Fc durante 60 segundos a una velocidad de flujo de 10 $\mu\text{l}/\text{min}$. Después de capturar el glipican 3-Fc humano, se diluyó una solución peptídica preparada a 1 mM en solución DMSO con un regulador de funcionamiento hasta una concentración final de 1 μM . Después de eso, la solución peptídica se diluyó a 40 nM de manera similar. Usando las muestras anteriores, se obtuvo

la cinética de péptidos para glipican 3 mediante medición SPR. La evaluación cinética de glipican 3 se realizó mediante mediciones SPR a una velocidad de flujo de 30 μ l/min, fijando el tiempo de asociación en 120 segundos y el tiempo de disociación en 600 segundos.

Los datos obtenidos por el Método B-1, Método B-2, Método B-3, y Método B-4 fueron analizados por seguir. Se usó la cinética de ciclo único como modelo de evaluación cinética, y el ajuste de curvas se realizó usando el software de evaluación Biacore T200 versión 3.0 (Cytiva). El sensograma obtenido se sometió a ajuste de curvas por el método de mínimos cuadrados y los valores KD obtenidos de los péptidos macrocíclicos en esta invención para la proteína glipican 3 se muestran en la Tabla biológica 1.

15

Tabla biológica 1.

Sec. con núm. de ident.	Ident. del conjugado	SPR KD (nM)	Método SPR
45	-	0,2	B-3
2	-	0,5	B-1
3	-	1,5	B-1
4	-	1,2	B-1
7	-	0,3	B-3
8	-	2,6	B-1
9	-	2,7	B-1
10	-	6,8	B-1
11	-	1,3	B-1
12	-	7,2	B-1
13	-	2,2	B-1
14	-	2,5	B-1

15	-	2,9	B-1
16	-	2,8	B-1
17	-	4,8	B-1
18	-	1,8	B-1
19	-	3,5	B-1
20	-	1,9	B-1
36	-	3,8	B-2
37	-	0,5	B-2
38	-	0,7	B-2
39	-	0,4	B-2
40	-	0,8	B-2
43	-	1,5	B-2
58	-	0,5	B-3
59	-	6,6	B-3
30	-	0,3	B-3
35	-	1,1	B-3
44	-	0,3	B-3
46	-	1	B-3
47	-	6,6	B-3
48	-	1,2	B-3
49	-	1,8	B-3
50	-	0,3	B-3
51	-	-	-
52	-	0,6	B-3
53	-	-	-
54	-	1	B-3
55	-	1,8	B-3
67	-	25,3	B-3
66	-	21,5	B-3
68	-	58,5	B-3
31	-	3,2	B-3
32	-	9,3	B-3
69	-	49,1	B-3
5	-	-	-
6	-	0,2	B-3
21	-	0,2	B-3
22	-	0,5	B-3
23	-	-	-
24	-	2	B-3
25	-	2,5	B-3

26	-	1,6	B-3
28	-	1	B-3
29	-	0,1	B-3
56	-	5,3	B-3
27	-	7,9	B-3
1	-	0,17	B-3
61	-	1,19	B-3
63	-	1,55	B-3
62	-	0,23	B-3
73	PLB-1	0,25	B-3
74	PLB-35	3,63	B-3
75	PLB-28	1,53	B-3
76	PLB-64	1,04	B-3
77	PLB-30	0,75	B-3
78	PLB-60	0,11	B-3
79	PLD-45	0,88	B-3
81	PLD-1	0,32	B-3
42	-	0,57	B-3
33	-	0,52	B-3
34	-	0,51	B-3
41	-	0,54	B-3
72	-	0,23	B-4
82	Mod3	0,90	B-3
83	Mod5	3,6	B-3
84	Mod6	0,24	B-3
85	Mod7	4,2	B-3
104	C-M-64	<1	B-3

Ejemplo biológico 2.

Los conjugados de péptidos macrocíclicos en esta invención se probaron en células que expresaban glipican 3 y se analizaron mediante citometría de flujo.

Líneas celulares

Las líneas celulares HepG2 (carcinoma hepatocelular humano) y SK-HEP-1 (adenocarcinoma hepático

humano) se adquirieron de la American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA). La línea celular Huh-7 (hepatoblastoma humano) se adquirió del Banco de Células de la Colección Japonesa de Biorecursos de Investigación (JCRB Cell Bank, Osaka, Japón). HepG2 y SK-HEP-1 se cultivaron en EMEM (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 055-08975) con 10 % de suero bovino fetal (FBS; Thermo Fisher Scientific, 10270106) y 0,1 % de gentamicina (NACALAI TESQUE, 11980-14). Huh-7 se cultivó en DMEM (Thermo Fisher Scientific, 10567014) con 10 % de FBS y 0,1 % de gentamicina.

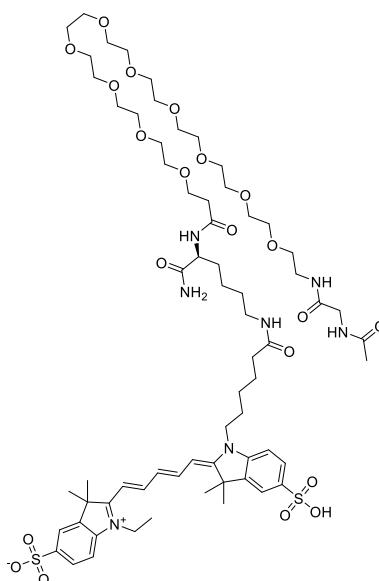
Citometría de flujo

Las células HepG2, SK-HEP-1 y Huh-7 se recolectaron de la placa de cultivo y se tiñeron con péptidos biotinilados a 100 nM seguido de conjugado de estreptavidina, R-ficoeritrina (SAPE; Thermo Fisher Scientific, S866) (1:250). Las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato (PBS; FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 043-29791) que contiene 0,5 % de FBS después de la adición de péptidos o SAPE. Todos los procedimientos de tinción se realizaron sobre hielo. Las muestras se midieron usando el software CytoFLEX S (Beckman Coulter) y CytExpert ver2.4. Todos los datos fueron analizados usando FlowJo™ (BD Bioscience). Para la discriminación de células vivas de células muertas, se

añadió SYTOX™ Blue Dead Cell Stain (Thermo Fisher Scientific, S34857) (1:5000) antes de la medición.

El conjugado de péptido macrocíclico-biotina que se une a glipican 3 en el Ejemplo 5 (sec. con núm. de ident.: 5 78, núm. de ident. de conjugado: PLB-60) se probó en las condiciones anteriores. Las Figuras 2-4 mostraron los diagramas de flujo de la tinción comparativa de HepG2 (glipican 3 expresado en la superficie celular), Huh-7 (glipican 3 expresado en la superficie celular), y SK-Hep1 10 (control negativo) respectivamente, indicando unión específica tanto a células que expresan glipican como a SAPE.

2-[(1E,3E)-5-[(2E)-1-(5-{[(5S)-5-carbamoyl-5-[1-(2-acetamidoacetamido)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-decaoxatritriacontan-33-amido]pentil]carbamoyl}pentil)- 15 3,3-dimetil-5-sulfo-2,3-dihidro-1H-indol-2-ilideno]penta-1,3-dien-1-il]-1-etil-3,3-dimetil-3H-indol-1-ilo-5-sulfonato (que se muestra a continuación) se usó como compuesto de control negativo en el ensayo FACS.



Citometría de flujo de péptidos sulfoCy5

Las células HepG2, SK-HEP-1 y Huh-7 se recolectaron de la placa de cultivo y se tiñeron con péptidos sulfoCy5 a 100 nM. Las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato (PBS; FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 043-29791) que contiene 0,5 % de FBS después de la adición de péptidos sulfoCy5. Todos los procedimientos de tinción se realizaron sobre hielo. Las muestras se midieron usando el software CytoFLEX S (Beckman Coulter) y CytExpert ver2.4. Todos los datos fueron analizados usando FlowJo™ (BD Bioscience). Para la discriminación de células vivas de células muertas, se añadió SYTOX™ Blue Dead Cell Stain (Thermo Fisher Scientific, S34857) (1:5000) antes de la medición. Las Figuras 5A-11C muestran los diagramas de flujo de la tinción comparativa de HepG2 (glipican 3 expresado en la superficie celular), Huh-7 (glipican 3 expresado en la

superficie celular), y SK-Hep1 (control negativo), indicando la unión específica a ambas células que expresan glipican.

Algunos péptidos con enlazador añadido tienen secuencias de péptidos idénticas o sustancialmente iguales en comparación con algunos conjugados que comprenden tales péptidos con enlazador añadido, o péptidos “desnudos” sin el enlazador. Aunque no se ha probado directamente la afinidad de unión de GPC3 para tales péptidos con enlazador añadido, es probable que se unan a GPC3 con una avidez similar a la de los conjugados que comprenden tales péptidos con enlazador añadido, o a la de los péptidos “desnudos” sin la porción del enlazador.

La tecnología actual puede utilizarse en industrias relacionadas con la biotecnología y en la industria farmacéutica.

Todas las referencias citadas en esta memoria descriptiva, y sus referencias, se incorporan como referencia en la presente en su totalidad cuando sea apropiado para enseñanzas de detalles adicionales o alternativos, características y/o antecedentes técnicos.

Si bien la descripción se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a modalidades particulares, se apreciará que variaciones de las características y funciones descritas anteriormente y otras, o alternativas de estas, pueden combinarse convenientemente en muchos otros sistemas o aplicaciones diferentes. Además, los expertos en

la técnica podrán realizar posteriormente alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras actualmente imprevistas o no anticipadas que también se pretende que queden comprendidas en las reivindicaciones siguientes.