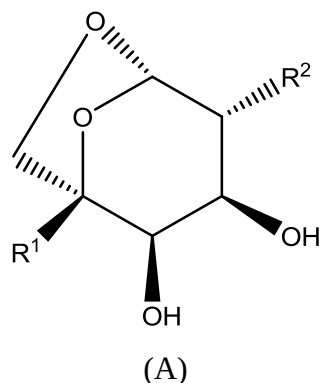


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Examen de Forma)

1. Un compuesto de la Fórmula (A)



en donde

R^1 es -CN, -CH₂-CN, -C≡CH, -CH₂-N₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-N(R⁴)-S(O)₂-R⁵, -CH₂-CO₂H, -CO₂H, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH=CH-R⁵, -CH₂-R⁵, -CH₂-S-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-O-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-N(R⁴)-R⁵, -CH₂-O-R⁵, -CH₂-O-C(O)-R⁵, -CH₂-O-C(O)-N(R⁴)-R⁵, -CH₂-O-C(O)-O-R⁵, -CH₂-S(O)-R⁵, -CH₂-S(O)₂-R⁵, -CH₂-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵, -C(O)-NH₂, -C(O)-O-R⁵, -C(O)-N(R⁴)-R⁵, o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R⁵,

o R^1 es -Z-X-Y, en donde X es un ligador o un sistema de suministro de fármacos, Y está ausente o es un ligando seleccionado del grupo que consiste en una pequeña molécula, una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, un anticuerpo, un oligómero, un polímero, material genéticamente derivado, un liposoma, una nanopartícula, matriz, sonda fluorescente o una combinación de ellos y Z está ausente o es -C≡C-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂-O-, -C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-S-, -CH₂-S(O)-, -CH₂-S(O)₂-, -CH₂-S(O)₂-N(R⁴)-, -C(O)-O-, -CH₂-N(R⁴)-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-, -CH₂-N(R⁴)-S(O)₂-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-O-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-C(O)-, -CH₂-O-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-C(O)-O- o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R⁵;

R^2 es -OH, -N₃, -N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-R³, -N(R³)-C(O)-N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-OR³, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R³,

y en donde, cuando R^1 es $-\text{CH}_2\text{-OH}$, R^2 es $-\text{N}_3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{-C}(\text{O})\text{-R}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{-C}(\text{O})\text{-OR}^3$, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R^3 ;

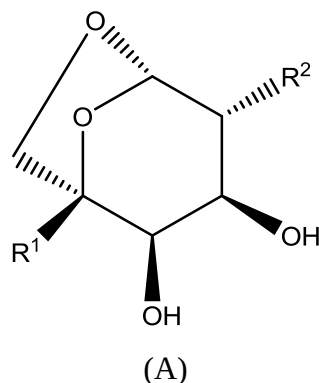
cada R^3 es, de modo independiente, $-\text{H}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_5\text{)}$, $\text{alquilo (C}_1\text{-C}_5\text{)}$ halosustituido o $\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_6\text{)}$, en donde un grupo $-\text{CH}_2\text{-}$ del alquilo o cicloalquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ y $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-}$ y $-\text{CH}_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OR}^4$ y $-\text{S}(\text{R}^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, $-\text{H}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_{20}\text{)}$ o $\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_6\text{)}$, en donde uno a seis grupos $-\text{CH}_2\text{-}$ del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono puede estar reemplazado por $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ o $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-}$, y el $-\text{CH}_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OR}^4$ y $-\text{S}(\text{R}^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo; y

cada R^5 es, de modo independiente, $-\text{H}$, $\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_{20}\text{)}$ o $\text{alquilo (C}_1\text{-C}_{20}\text{)}$, en donde uno a seis grupos $-\text{CH}_2\text{-}$ del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados por $-\text{O-}$, $-\text{S-}$ o $-\text{N}(\text{R}^4)\text{-}$, y el $-\text{CH}_3$ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OR}^4$ y $-\text{S}(\text{R}^4)$, en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a seis átomos de halo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la Fórmula (A)



en donde

R^1 es -CN, -CH₂-CN, -C≡CH, -CH₂-N₃, -CH₂-NH₂, -CH₂-N(R⁴)-S(O)₂-R⁵, -CH₂-CO₂H, -CO₂H, -CH₂-OH, -CH₂-SH, -CH=CH-R⁵, -CH₂-R⁵, -CH₂-S-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-O-R⁵, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-N(R⁴)-R⁵, -CH₂-O-R⁵, -CH₂-O-C(O)-R⁵, -CH₂-O-C(O)-N(R⁴)-R⁵, -CH₂-O-C(O)-O-R⁵, -CH₂-S(O)-R⁵, -CH₂-S(O)₂-R⁵, -CH₂-S(O)₂-N(R⁴)-R⁵, -C(O)-NH₂, -C(O)-O-R⁵, -C(O)-N(R⁴)-R⁵ o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R⁵,

o R^1 es -Z-X-Y, -Z-Y, -X-Y, -X, -Y o -Z-X, en donde X es un ligador o un sistema de suministro de fármacos, Y es R⁶ o es un ligando seleccionado del grupo que consiste en una pequeña molécula, una secuencia de aminoácidos, una secuencia de ácidos nucleicos, un anticuerpo, un oligómero, un polímero, material genéticamente derivado, un liposoma, una nanopartícula, matriz, sonda fluorescente o una combinación de ellos, y Z es -C≡C-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂-O-, -C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-S-, -CH₂-S(O)-, -CH₂-S(O)₂-, -CH₂-S(O)₂-N(R⁴)-, -C(O)-O-, -CH₂-N(R⁴)-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-, -CH₂-N(R⁴)-S(O)₂-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-O-, -CH₂-N(R⁴)-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-C(O)-, -CH₂-O-C(O)-N(R⁴)-, -CH₂-O-C(O)-O- o arilo o heteroarilo, en donde el arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R⁵;

R^2 es -OH, -N₃, -N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-R³, -N(R³)-C(O)-N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-OR³, -N(R³)-S(O)₂-R³, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R³;

y en donde, cuando R^1 es -CH₂-OH, R^2 es -N₃, -N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-R³, -N(R³)-C(O)-N(R³)₂, -N(R³)-C(O)-OR³, -N(R³)-S(O)₂-R³, tetrazol o triazol, en donde el tetrazol y triazol están opcionalmente sustituidos con R³;

cada R^3 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₅) halosustituido o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde uno o varios grupos -CH₂- del alquilo o cicloalquilo pueden estar reemplazados cada uno por un grupo heteroatómico seleccionado, de modo independiente, de -O-, -S- y -N(R⁴)-, y el -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono;

cada R^4 es, de modo independiente, -H, -alquilo (C₁-C₂₀) o cicloalquilo (C₃-C₆), en donde uno a seis grupos -CH₂- del alquilo o cicloalquilo separados por al menos dos átomos de carbono pueden estar reemplazados cada uno por un heteroátomo seleccionado, de modo

independiente, de -O-, -S- o -N(R⁴)-, y el -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo;

cada R⁵ es, de modo independiente, -H, cicloalquilo (C₃-C₂₀) o alquilo (C₁-C₆₀), en donde uno a seis grupos -CH₂- del cicloalquilo o 1 a 20 grupos -CH₂- del alquilo pueden estar reemplazados cada uno por heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de -O-, -S- y -N(R⁴)-, en donde los heteroátomos están separados por al menos dos átomos de carbono, y el -CH₃ del alquilo puede estar reemplazado por un grupo heteroatómico seleccionado de -N(R⁴)₂, -OR⁴ y -S(R⁴), en donde los grupos heteroatómicos están separados por al menos 2 átomos de carbono; y en donde el alquilo y cicloalquilo pueden estar sustituidos con átomos de halo; y

cada R⁶ es, de modo independiente, H, -C≡CH, -C=CH₂, -CH₃, -N₃, -N(R⁴)₂, -OH, -S(O)-(R⁴), -S(O)₂-(R⁴), -C(O)-OH, -S-S-arilo, -S-S-heteroarilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con R⁵; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde R¹ es -X-Y, y R² es -NH-C(O)-CH₃.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y es una proteína, plásmido o una secuencia de siARN.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Y es una ribonucleoproteína Cas9, proteína Cas9 o plásmido.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación1 o 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto de la Fórmula (A) es capaz de unirse con un receptor presente en un hepatocito.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el receptor presente en un hepatocito es un receptor de asialoglicoproteína.
8. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (ii) un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
9. La composición de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde dicho compuesto o dicha sal terapéuticamente aceptable está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva.
