

PROCESOS PARA PREPARAR OLIGÓMEROS

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/508,256, presentada el 18 de mayo de 2017; la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/341,049 presentada el 24 de mayo de 2016; solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/356,923, presentada el 30 de junio de 2016; la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/357,072, presentada el 30 de junio de 2016; solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/357,153, presentada el 30 de junio de 2016; y la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 62/357,166, presentada el 30 de junio de 2016; los contenidos de las cuales se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia.

ANTECEDENTES

La tecnología antisentido proporciona un medio para modular la expresión de uno o más productos génicos específicos que incluyen productos de empalme alternativos, y es útil de manera específica en una cantidad de aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico e investigación. El principio detrás de la tecnología antisentido es que un compuesto antisentido, por ejemplo, un oligonucleótido, que se hibrida con un ácido nucleico objetivo, modula las actividades de expresión génica como la transcripción, el corte y empalme o la traducción a través de uno de varios mecanismos antisentido. La especificidad de la secuencia de los compuestos antisentido hace que sean atractivos como herramientas para la validación de objetivos y la funcionalización de genes, y también como productos terapéuticos para modular, de manera selectiva, la expresión de los genes involucrados en la enfermedad.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD, por sus siglas en inglés) es provocada por un defecto en la expresión de la proteína distrofina. El gen que codifica la proteína contiene 79 exones que se extienden en más de 2 millones de nucleótidos de ADN. Cualquier mutación exónica que cambia el marco de lectura del exón, o introduce un codón de detención, o se caracteriza por la eliminación de un exón o exones fuera del marco totales o las duplicaciones de uno o más exones, tiene el potencial de interrumpir la producción de distrofina funcional, lo que tiene como resultado la DMD.

Las pruebas clínicas recientes que evalúan la seguridad y eficacia de los oligonucleótidos de corte y empalme y conmutación (SSO, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de DMD se basan en tecnología SSO para inducir el corte y empalme alternativo de pre-ARNm mediante el bloqueo estérico del espliceosoma (Cirak et ál., 2011; Goemans et ál., 2011; Kinali et ál., 2009; van Deutekom et ál., 2007). Sin embargo, a pesar de estos éxitos, las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la DMD son limitadas.

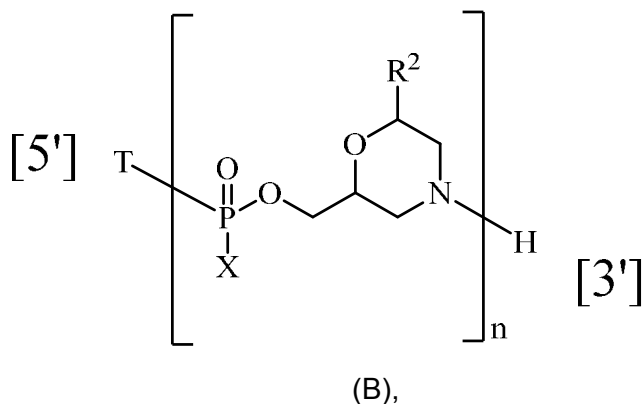
El Eteplirsen es un oligómero de fosforodiamidato morfolino (PMO, por sus siglas en inglés) diseñado para omitir el exón 51 del gen de distrofina humana en pacientes con DMD que pueden

recibir tratamiento con omisión del exón 51 para restaurar el marco de lectura y producir una forma más corta de la proteína distrofina. Sarepta Therapeutics, Inc. presentó una Solicitud de Fármaco Nuevo (NDA, por sus siglas en inglés) ante la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) con el objetivo de obtener aprobación para el tratamiento de DMD en pacientes que pueden recibir tratamiento con omisión del exón 51. La NDA de Sarepta se encuentra actualmente en revisión por la FDA.

Si bien se ha logrado un avance significativo en el campo de la tecnología antisentido, sigue existiendo la necesidad en la técnica de métodos para la preparación de oligómeros de fosfordiamidato morfolino con mejor rendimiento antígeno o antisentido.

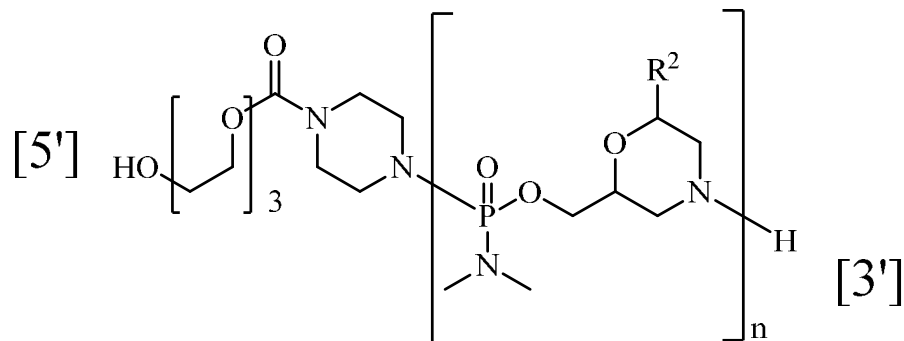
COMPENDIO

Se proporcionan en la presente procesos para preparar los oligómeros de fosfordiamidato morfolino (PMO). Los procesos sintéticos descritos en la presente permiten una síntesis de PMO a gran escala mientras que se mantiene el rendimiento y la pureza generales de un PMO sintetizado. En un aspecto, la solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (B):



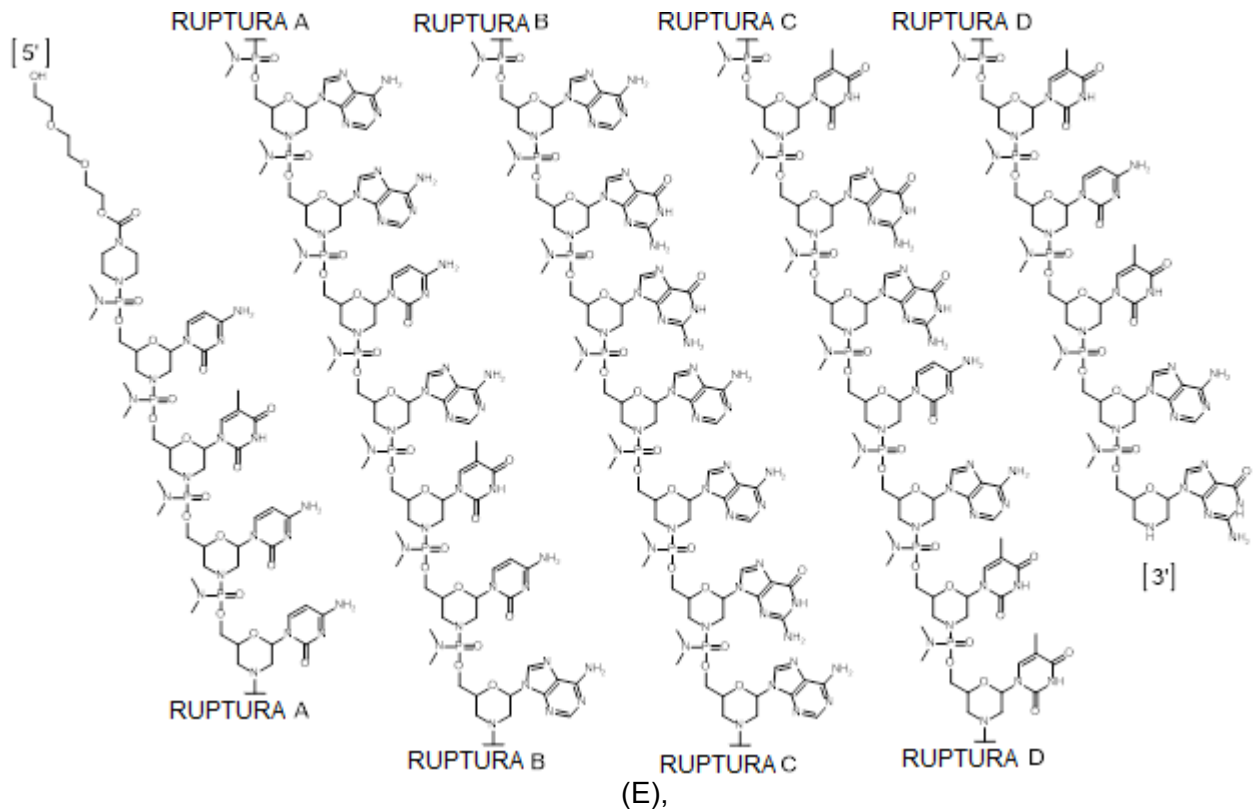
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde T, X, R² y n son como se definen en la presente.

En algunas modalidades, la solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (A):



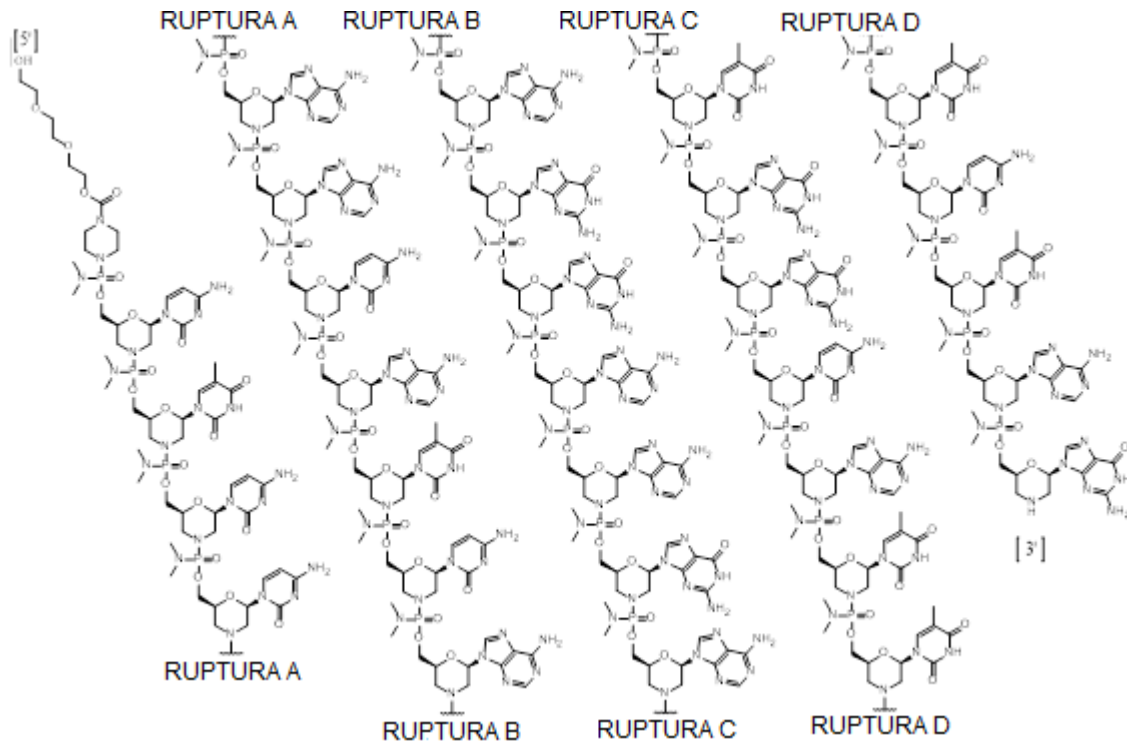
(A),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 y n son como se definen en la presente. En determinadas modalidades, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (E),



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, el compuesto oligomérico de la descripción que incluye, por ejemplo, algunas modalidades de un compuesto oligomérico de Fórmula (E), es un compuesto oligomérico de Fórmula (XII):

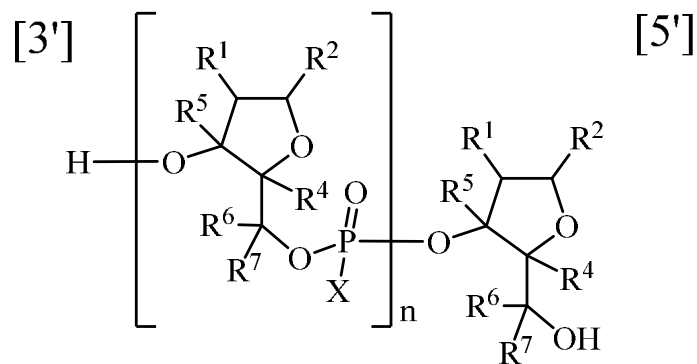


o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Con fines de claridad, las fórmulas estructurales que incluyen, por ejemplo, un compuesto oligomérico de Fórmula (E) y Eteplirsén representado mediante la Fórmula (XII), son una fórmula estructural continua de 5' a 3', y, con fines de conveniencia en la representación de la totalidad de la fórmula en una forma compacta en las fórmulas estructurales anteriores, los Solicitantes incluyeron diversas rupturas de ilustración etiquetadas "RUPTURA A", "RUPTURA B", "RUPTURA C" y "RUPTURA D". Como entenderá un experto en la técnica, por ejemplo, cada indicación de "RUPTURA A" muestra una continuación de la ilustración de la fórmula estructural de estos puntos. El experto en la técnica entiende que esto es verdadero para cada caso de "RUPTURA B", "RUPTURA C" y "RUPTURA D" en las fórmulas estructurales anteriores que incluyen Eteplirsén. Sin embargo, ninguna de las rupturas de la ilustración anteriormente o usadas en la presente pretende indicar, ni el experto en la técnica entenderá que se refieren a, una interrupción real de las fórmulas estructurales anteriores que incluyen Eteplirsén.

En otro aspecto de la solicitud se proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (D):

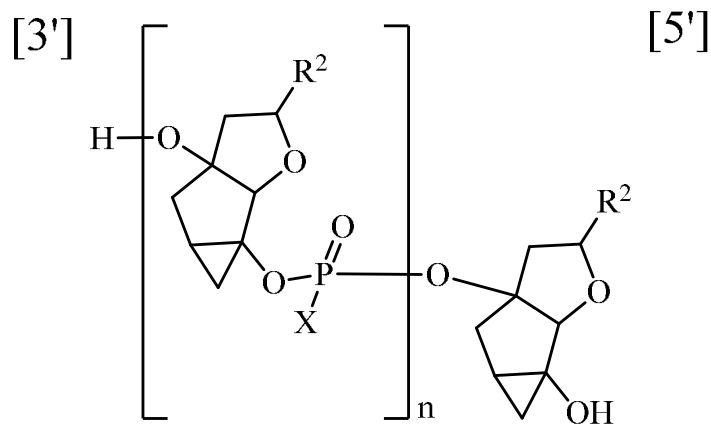
5



(D),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^1 , R^2 , R^4 - R^7 , X y n son tal como se definen en la presente.

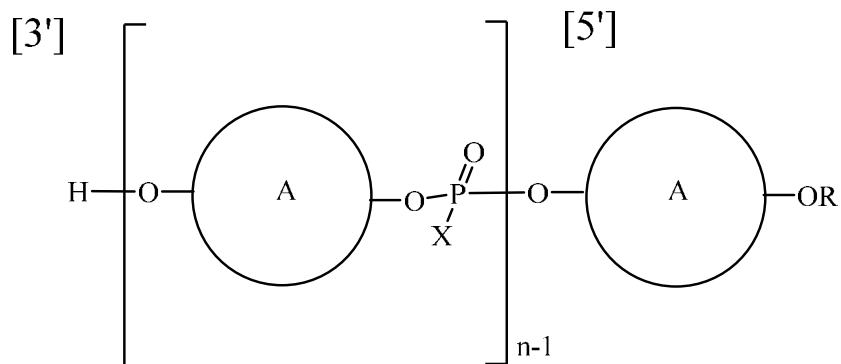
- 5 En algunas modalidades, el compuesto oligomérico de Fórmula (D) es de Fórmula (G):



(G),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^2 , X y n son como se definen en la presente.

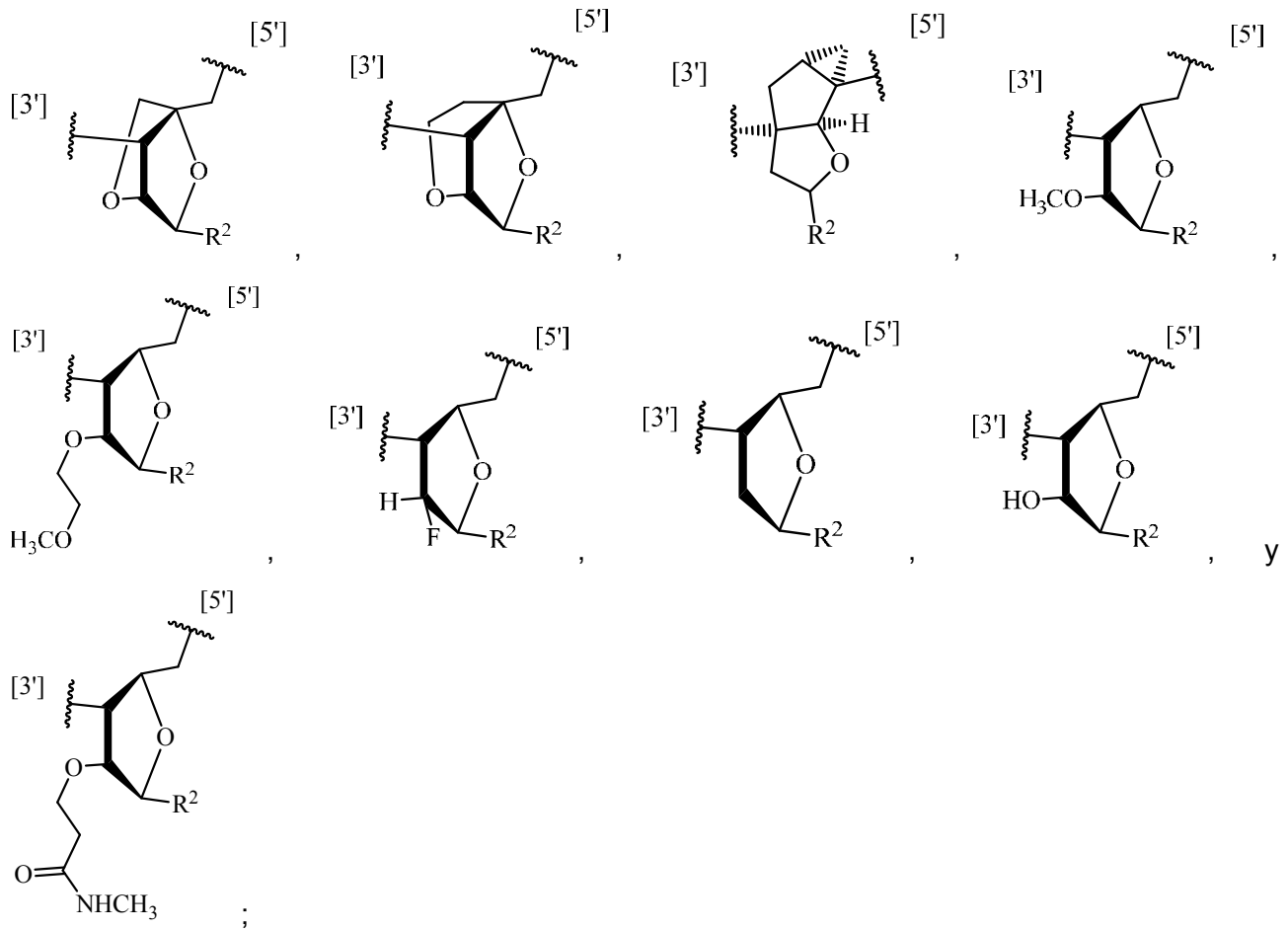
- 10 En otro aspecto de la solicitud se proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (F):



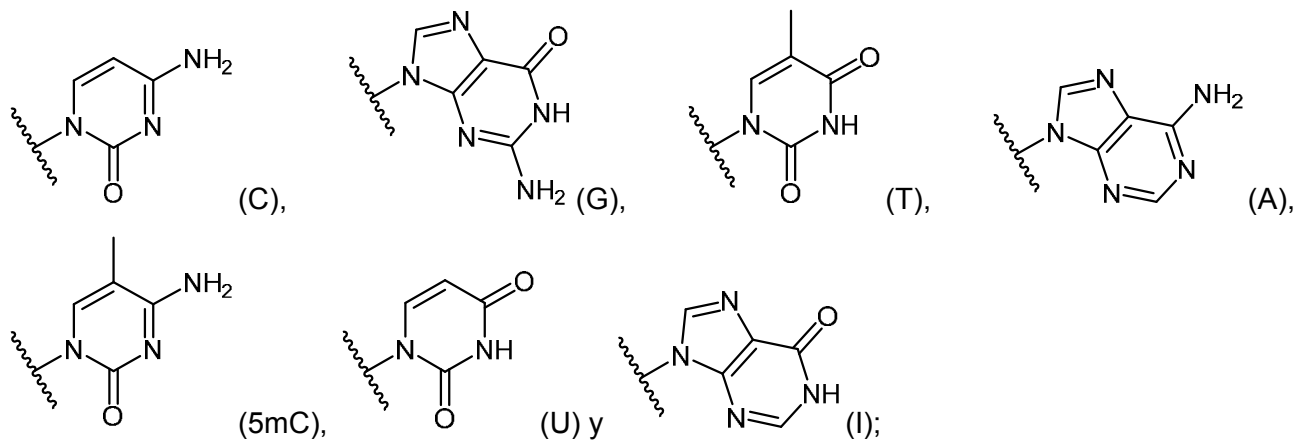
(F);

donde:

cada A, independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



cada R^2 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



n es un entero de 10 a 40; y

R es H o acetilo;

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** muestra un cromatograma de una cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por sus siglas en inglés) analítico representativo de una sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén (AVI-4658) sintetizada y desprotegida (ver Ejemplo 4).

La **Figura 2** muestra un cromatograma de HPLC representativo analítico de una solución de una sustancia de fármaco de Eteplirsén purificado (ver Ejemplo 5).

La **Figura 3** muestra un cromatograma de HPLC representativo analítico de una sustancia de fármaco de Eteplirsén desalada y liofilizada (ver Ejemplo 5).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan en la presente procesos para preparar un oligómero de morfolino. El oligómero de morfolino descrito en la presente muestra una afinidad mayor por el ADN y ARN sin comprometer la selectividad de la secuencia con respecto a oligonucleótidos de origen natural o no modificados. En algunas modalidades, el oligómero de morfolino de la descripción minimiza o evita la escisión mediante la RNasa H. En algunas modalidades, el oligómero de morfolino de la descripción no activa la RNasa H.

Los procesos descritos en la presente son ventajosos en un proceso a escala industrial y pueden aplicarse para preparar cantidades de un oligómero de morfolino en un rendimiento y escala superiores (por ejemplo, alrededor de 1 kg, alrededor de 1-10 kg, alrededor de 2-10 kg, alrededor de 5-20 kg, alrededor de 10-20 kg o alrededor de 10-50 kg).

Definiciones

A continuación, se incluyen definiciones de diversos términos que se utilizan para describir la presente descripción. Estas definiciones corresponden a los términos según se utilizan en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, ya sea de forma individual o como parte de un grupo más amplio.

"Protegido por una base" o "protección de base" hace referencia a la protección de grupos de emparejamiento de base, por ejemplo, bases de purina o pirimidina, en las subunidades morfolino con grupos protectores para evitar la reacción o interferencia de los grupos de emparejamiento de base durante la síntesis de oligómeros en etapas. Un ejemplo de una subunidad morfolino protegida por una base es el Compuesto (C) de subunidad C que tiene un grupo protector de CBZ en el grupo de citosina amino representado más adelante.

Un "grupo de fosforamidato activado" es típicamente un grupo de clorofosforamidato, que tiene una sustitución en el nitrógeno que es deseable en la unión de fosforodiamidato eventual en el oligómero. Un ejemplo es (dimetilamino)clorofosforamidato, es decir, $-O-P(=O)(NMe_2)Cl$.

El término "unido por soporte" hace referencia a una entidad química que se une de forma covalente a un medio de soporte.

El término "medio de soporte" hace referencia a cualquier material que incluye, por ejemplo, cualquier partícula, cuenta o superficie sobre la cual un oligómero puede unirse o sintetizarse, o puede modificarse para la unión o síntesis de un oligómero. Los sustratos representativos incluyen, de modo no taxativo, soportes inorgánicos y soportes orgánicos tales como vidrio y vidrio funcionalizado o modificado, plásticos (que incluyen acrílicos, poliestireno y copolímeros de estireno y otros materiales, polipropileno, polietileno, polibutileno, poliuretanos, TEFLON, etc.), polisacáridos, nylon o nitrocelulosa, cerámicas, resinas, sílice o materiales a base de sílice, que incluyen silicio y silicio modificado, carbono, metales, vidrios inorgánicos, plásticos, haces de fibra óptica y una variedad de otros polímeros. Los medios de soporte y superficies sólidas particularmente útiles para algunas modalidades se ubican dentro de un aparato de celda de flujo. En algunas modalidades de los procesos descritos en la presente, el medio de soporte comprende poliestireno con divinilbenceno reticulado al 1 %.

En algunas modalidades, el medio de soporte representativo comprende al menos un sitio reactivo para la unión o la síntesis de un oligómero. Por ejemplo, en algunas modalidades, un medio de soporte de la descripción comprende uno o más grupos amino o hidroxilo terminales capaces de formar un enlace químico con una subunidad entrante u otro grupo activado para la unión y síntesis de un oligómero.

Algunos medios de soporte representativos que pueden usarse con los procesos descritos en la presente incluyen, de forma no taxativa, los siguientes: vidrio de poro controlado (CPG, por sus siglas en inglés); vidrio de poro controlado por oxalilo (ver, por ejemplo, Alul et ál., *Nucleic Acids Research* 1991, 19, 1527); partículas que contienen sílice, tales como cuentas de vidrio porosas y gel de sílice tal como la formada por la reacción de tricloro-[3-(4-clorometil)fenil]propilsilano y cuentas de vidrio poroso (ver Parr y Grohmann, *Angew. Chem. Internatl. Ed.* 1972, 11, 314, vendida bajo la marco comercial "PORASIL E" por Waters Associates, Framingham, Mass., EUA); un monoéster de 1,4-dihidroximetilbenceno y sílice (ver Bayer y Jung, *Tetrahedron Lett.* 1970, 51, 4503, vendido bajo el nombre comercial "BIOPAK" por Waters Associates); TENTAGEL (ver, por ejemplo, Wright et ál., *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 3373); matriz con cuentas de copolímero de estireno/divinilbenceno reticulado, POROS, un copolímero de poliestireno/divinilbenceno (disponible de PerSeptive Biosystems); medio de soporte soluble tal como polietilenglicol PEG (ver Bonora Bonora et ál., *Organic Process Research & Development* 2000, 4, 225–231); soporte PEPS, que es una película de polietileno (PE) con injertos de poliestireno (PS) de cadena larga colgantes (ver Berg et ál., *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8024 y la solicitud de patente internacional WO 1990/02749); copolímeros de dimetilacrilamida reticulados con N,N'-bisacriloiletilendiamina, que incluyen una cantidad conocida de N-tercbutoxicarbonil-beta-alanil-N'-

acriloilhexametilendiamina (ver Atherton et ál., *J. Am. Chem. Soc.* 1975, 97, 6584, Atherton et ál., *Bioorg. Chem.* 1979, 8, 351, y Atherton et ál., *J. Chem. Soc. Perkin I* 1981, 538); partículas de vidrio recubiertas con un polímero de estireno reticulado hidrofóbico (ver Scott et ál., *J. Chrom. Sci.* 1971, 9, 577); polímero de etileno fluorinado en el que se injertó poliestireno (ver Kent y Merrifield, *Israel J. Chem.* 1978, 17, 243 y van Rietschoten in *Peptides* 1974, Y. Wolman, Ed., Wiley y Sons, Nueva York, 1975, pp. 113–116); membranas de polipropileno recubiertas con hidroxipropilacrilato (Daniels et ál., *Tetrahedron Lett.* 1989, 4345); varillas de polietileno con injerto de ácido acrílico (Geysen et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 1984, 81, 3998); una "bolsa de té" que contiene cuentas de polímero tradicionalmente utilizadas (Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 1985, 82, 5131); y combinaciones de estas.

La expresión "aparato de celda de flujo" hace referencia a una cámara que comprende una superficie (por ejemplo, superficie sólida) a través de la cual pueden hacerse fluir uno o más reactivos de fluido (por ejemplo, líquido o gas).

La expresión "agente de desbloqueo" hace referencia a una composición (por ejemplo, una solución) que comprende un ácido químico o una combinación de ácidos químicos para la eliminación de grupos protectores. Los ejemplos de ácidos químicos utilizados en los agentes desbloqueantes incluyen ácidos halogenados, por ejemplo, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido difluoroacético y ácido trifluoroacético. En algunas modalidades, un agente de desbloqueo elimina uno o más grupos tritilo de, por ejemplo, un oligómero, un oligómero unido a un soporte, una subunidad unida a un soporte u otro resto de nitrógeno u oxígeno protegido.

Los términos "halógeno" y "halo" hacen referencia a un átomo seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloruro, bromuro y yoduro.

La expresión "agente de formación de casquetes" hace referencia a una composición (por ejemplo, una solución) que comprende anhídrido ácido (por ejemplo, anhídrido benzoico, anhídrido acético, anhídrido fenoxiacético y similares) útiles para bloquear un sitio reactivo de, por ejemplo, un medio de soporte que forma un enlace químico con una subunidad entrante u otro grupo activado.

La expresión "agente de escisión" hace referencia a una composición (por ejemplo, una solución líquida o mezcla gaseosa) que comprende una base química (por ejemplo, amoníaco o 1,8-diazabicycloundec-7-eno) o una combinación de bases químicas útiles para escindir, por ejemplo, un oligómero unido a un soporte de un medio de soporte.

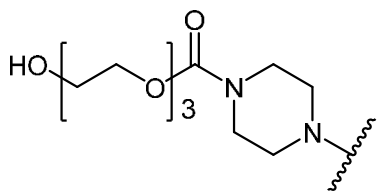
La expresión "agente de desprotección" hace referencia a una composición (por ejemplo, una solución líquida o mezcla gaseosa) que comprende una base química (por ejemplo, amoníaco o 1,8-diazabicycloundec-7-eno o carbonato de potasio) o una combinación de bases químicas útiles

para la eliminación de grupos protectores. Por ejemplo, un agente de desprotección, en algunas modalidades, puede eliminar la protección de la base de, por ejemplo, una subunidad morfolino, subunidades morfolino de un oligómero de morfolino o versiones unidas a un soporte de estas.

El término "solvente" hace referencia a un compuesto de una solución o mezcla en la que se disuelve un soluto. Los solventes pueden ser inorgánicos u orgánicos (por ejemplo, ácido acético, acetona, acetonitrilo, acetil acetona, 2-aminoetanol, anilina, anisol, benceno, benzonitrilo, benzil alcohol, 1-butanol, 2-butanol, i-butanol, 2-butanona, alcohol t-butilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, ciclohexanol, ciclohexanono, di-n-butilftalato, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, dietilamina, dietilen glicol, diglima, dimetoxietano (glima), N,N-dimetilanilina, dimetilformamida, dimetilftalato, dimetilsulfóxido, dioxano, etanol, éter, etil acetato, etil acetoacetato, etil benzoato, etilen glicol, glicerina, heptano, 1-heptanol, hexano, 1-hexanol, metanol, metil acetato, metil t-butil éter, cloruro de metileno, 1-octanol, pentano, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-pentanona, 3-pentanona, 1-propanol, 2-propanol, piridina, tetrahidrofurano, tolueno, agua, p-xileno).

Las expresiones "oligómero de morfolino" y "oligómero de fosforodiamidato morfolino" o "PMO" hacen referencia a un oligómero que tiene subunidades morfolino unidas entre sí mediante enlaces de fosforodiamidato, que unen el nitrógeno de morfolino de una subunidad al carbono 5'-exocíclico de una subunidad adyacente. Cada subunidad morfolino comprende un resto que forma pares de nucleobases eficaz para unirse, mediante unión de hidrógeno específica de la nucleobase, a una nucleobase en un objetivo.

La expresión "cola de EG3" hace referencia a los restos de trietilenglicol conjugados con el oligómero, por ejemplo, en su extremo 3' o 5'. Por ejemplo, en algunas modalidades, "cola de EG3" conjugada en el extremo 3' de un oligómero puede tener la estructura:



En determinadas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción puede tener una longitud de 10 a 50 nucleótidos, 10 a 40 nucleótidos, 10 a 30 nucleótidos, 10 a 25 nucleótidos, 10 a 24 nucleótidos, 10 a 23 nucleótidos, 10 a 22 nucleótidos, 10 a 21 nucleótidos, 10 a 20 nucleótidos, 15 a 30 nucleótidos, 15 a 25 nucleótidos, 15 a 24 nucleótidos, 15 a 23 nucleótidos, 15 a 22 nucleótidos, 15 a 21 nucleótidos, 15 a 20 nucleótidos, 20 a 30 nucleótidos, 20 a 25 nucleótidos, 20 a 24 nucleótidos, 20 a 23 nucleótidos, o 20 a 22 nucleótidos de longitud, que incluyen todos los números enteros entre estos intervalos.

Preferentemente, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 20 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 21 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 22 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 23 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 24 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 25 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 26 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 27 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 28 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 29 nucleótidos de longitud. En algunas modalidades, un compuesto oligomérico preparado por los métodos de la descripción tiene 30 nucleótidos de longitud.

Por consiguiente, en algunas modalidades de los compuestos oligoméricos preparados por los métodos de la descripción incluyen, por ejemplo, modalidades de compuestos oligoméricos de Fórmula (A), (B), (D), (G), (F) y (S), n es un entero que varía de 10 a 50, 10 a 40, 10 a 30, 10 a 25, 10 a 24, 10 a 23, 10 a 22, 10 a 21, 10 a 20, 15 a 30, 15 a 25, 15 a 24, 15 a 23, 15 a 22, 15 a 21, 15 a 20, 20 a 30, 20 a 25, 20 a 24, 20 a 23 o 20 a 22. En determinadas modalidades, n es 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40. En algunas modalidades, n es 10. En algunas modalidades, n es 11. En algunas modalidades, n es 12. En algunas modalidades, n es 15. En algunas modalidades, n es 18. En algunas modalidades, n es 20. En algunas modalidades, n es 21. En algunas modalidades, n es 22. En algunas modalidades, n es 23. En algunas modalidades, n es 24. En algunas modalidades, n es 25. En algunas modalidades, n es 26. En algunas modalidades, n es 27. En algunas modalidades, n es 28. En algunas modalidades, n es 29. En algunas modalidades, n es 30.

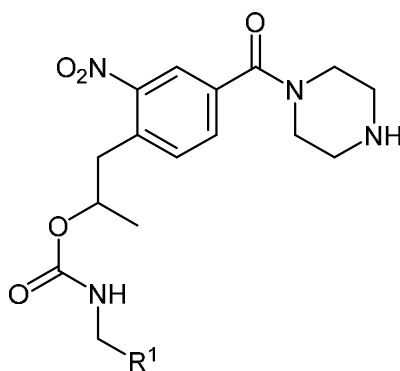
Las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" son generalmente comprendidas por personas con conocimientos en el área pertinente, pero en ciertas circunstancias pueden significar dentro de $\pm 10\%$, o dentro $\pm 5\%$, de un valor o intervalo dado.

Procesos para preparar oligómeros de morfolino

La síntesis se prepara, en general, como se describe en la presente, en un medio de soporte. En general un sintón (por ejemplo, un monómero, tal como una subunidad morfolino) se une primero a un medio de soporte y el oligómero se sintetiza luego mediante acoplamiento secuencial de subunidades al sintón unido a un soporte. El estiramiento iterativo eventualmente tiene como resultado un compuesto oligomérico final. El medio de soporte adecuado puede ser soluble o insoluble, o puede procesar la solubilidad variable en diferentes solventes para permitir que el polímero unido a un soporte de crecimiento se encuentre dentro o fuera de la solución como se desee. Los medios de soporte tradicionales son en su mayoría insolubles y se colocan frecuentemente en recipientes de reacción mientras que los reactivos y solventes reaccionan con y/o eliminan la cadena de crecimiento hasta que el oligómero obtiene la longitud objetivo, luego de lo cual el oligómero se escinde del soporte y, de ser necesario, se procesa adicionalmente para producir el compuesto polimérico final. Los enfoques más recientes han introducido soportes solubles que incluyen soportes de polímeros solubles para permitir la precipitación y disolución del producto sintetizado en los puntos deseados en la síntesis (Gravert et ál., *Chem. Rev.* 1997, 97,489–510).

Se proporcionan en la presente procesos para preparar oligómeros de morfolino).

De esta manera, en un aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (II):

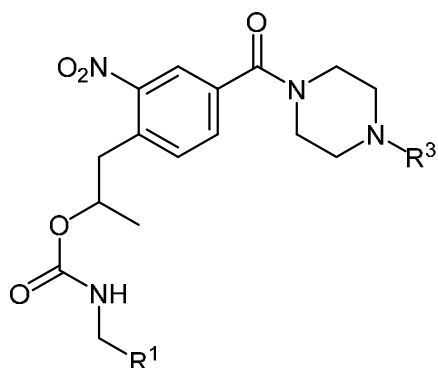


(II);

donde R¹ es un medio de soporte;

donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (A1):

13

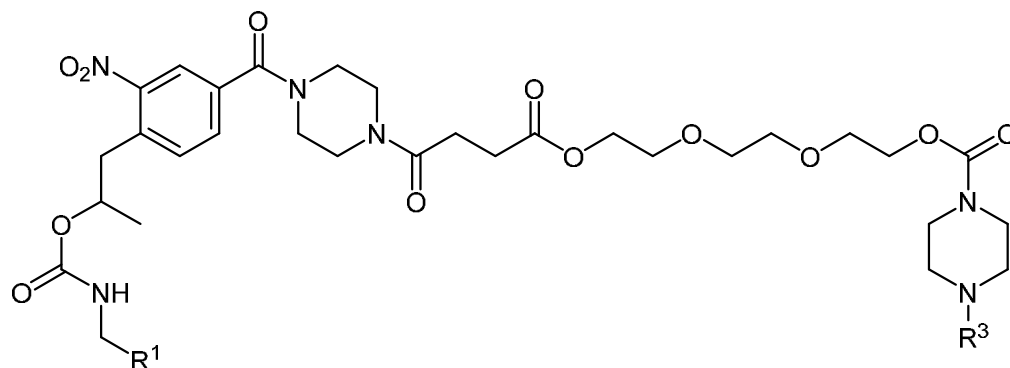


(A1);

donde R^1 es un medio de soporte y R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

5 con un agente de desbloqueo para formar el compuesto de Fórmula (II).

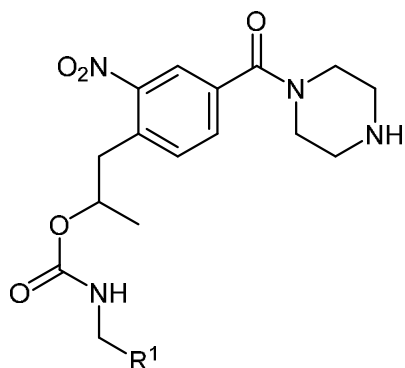
En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (A3),



(A3);

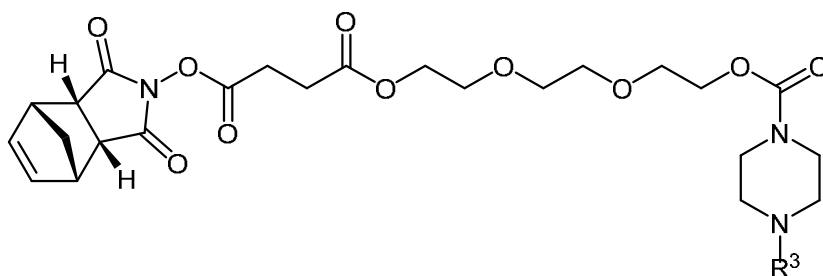
10 donde R^1 es un medio de soporte y R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (ii):



(II);

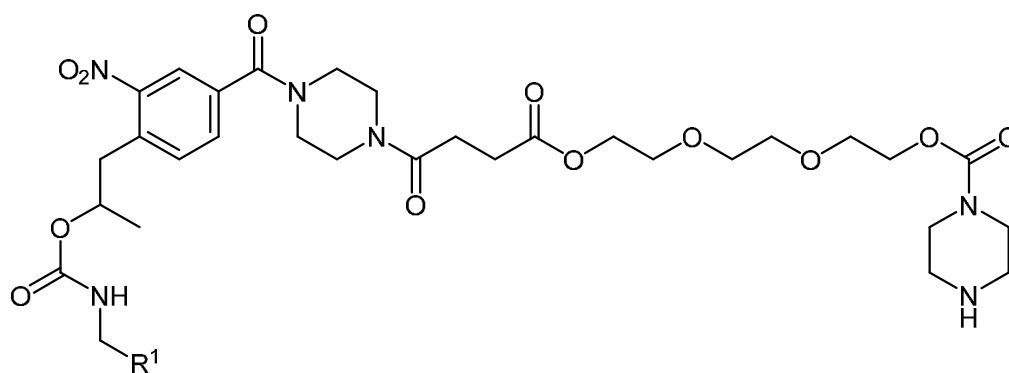
donde R^1 es un medio de soporte;
con un compuesto de Fórmula (A2):



(A2);

- 5 donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo;
para formar el compuesto de Fórmula (A3).

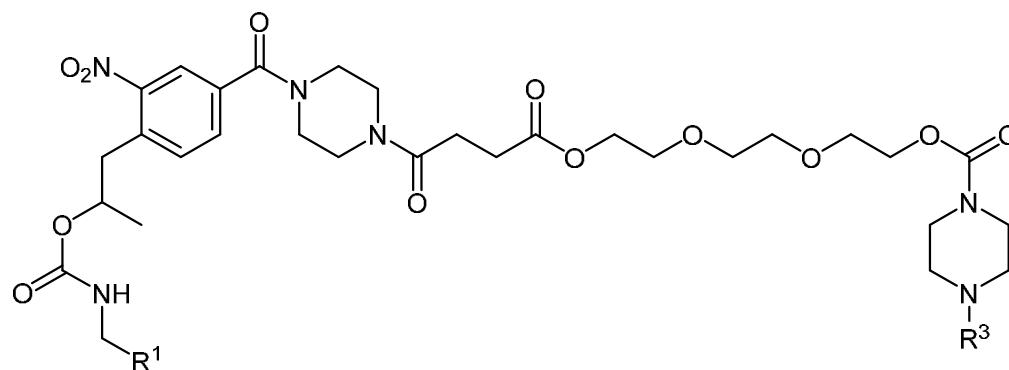
En aun otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (IV):



10

(IV);

donde R^1 es un medio de soporte;
donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (A3):



15

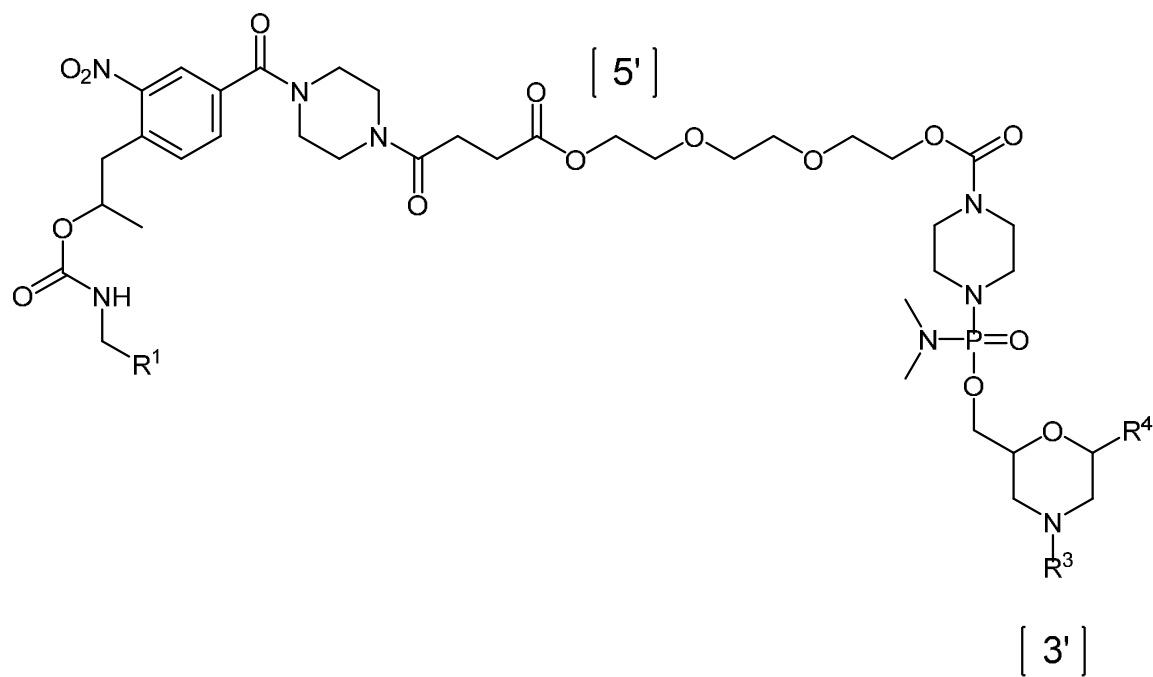
(A3);

donde R^1 es un medio de soporte y R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo,

monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (IV).

En aun otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (A5):

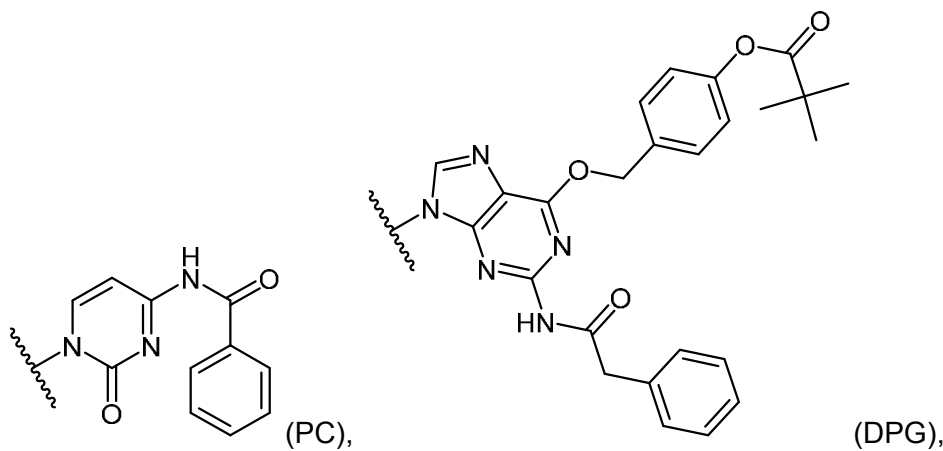


5

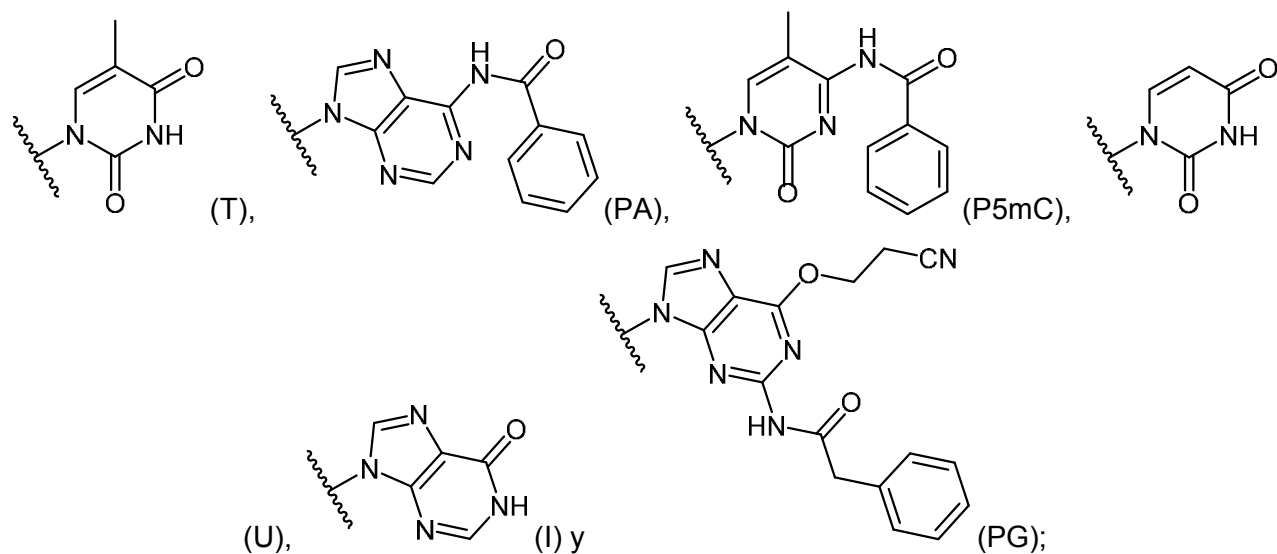
(A5);

donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

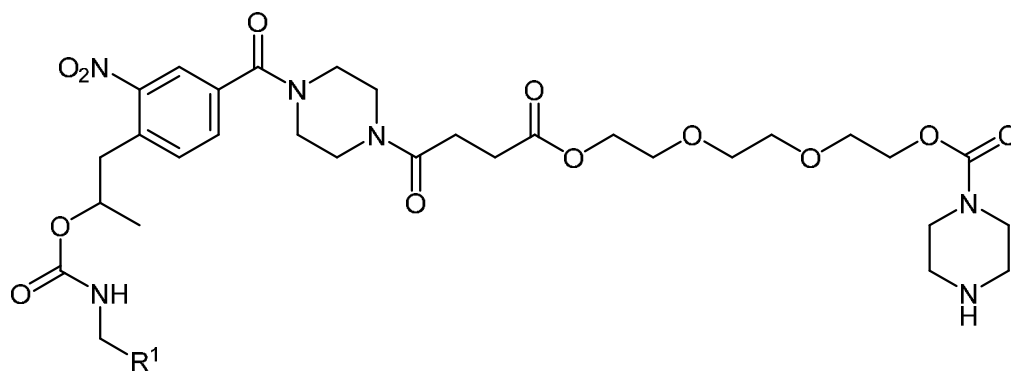
R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



10



donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (IV):

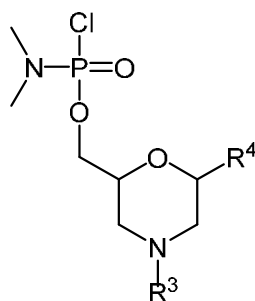


5

(IV);

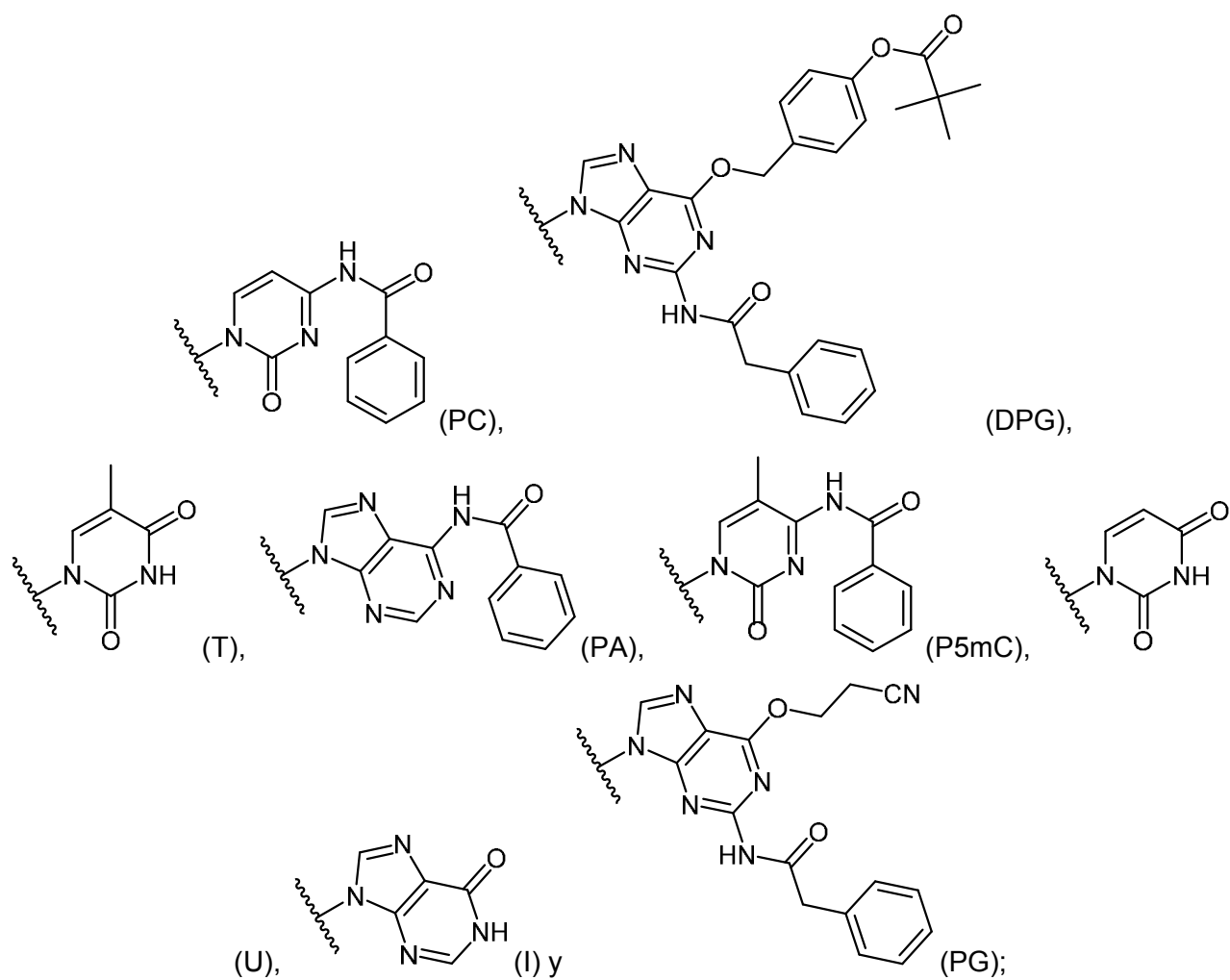
donde R^1 es un medio de soporte;

con un compuesto de Fórmula (A4):



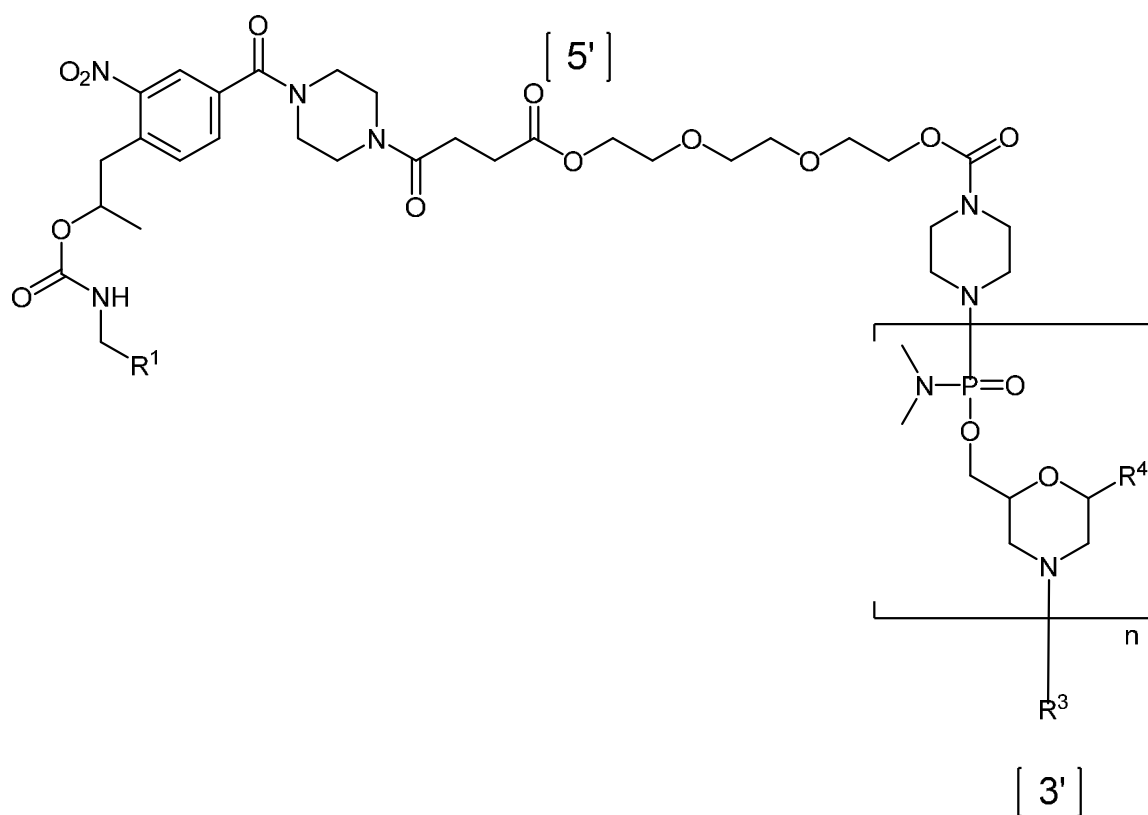
(A4);

10 donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



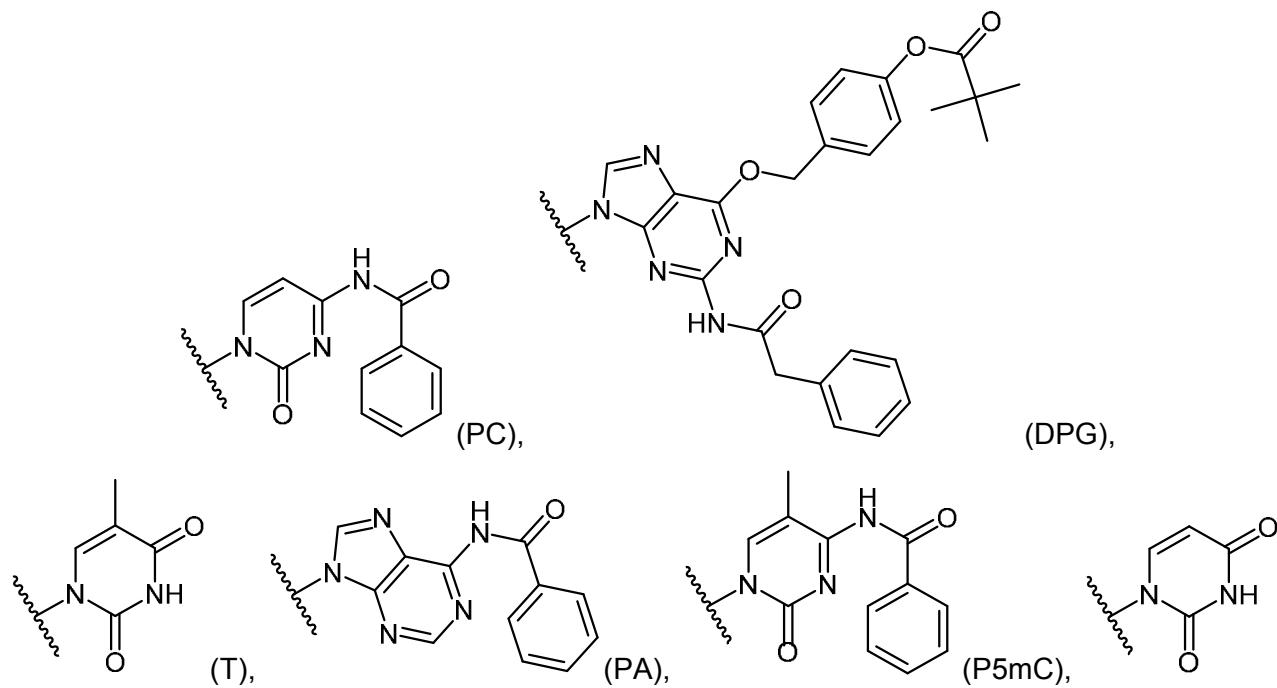
para formar un compuesto de la Fórmula (A5).

- 5 En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (A9):

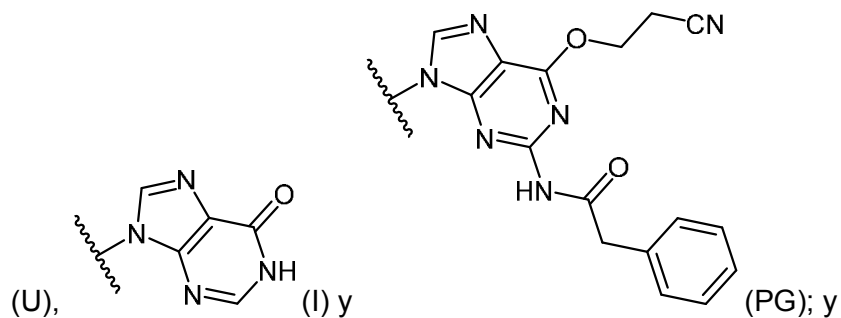


(A9);

donde n es un entero de 10 a 40, R¹ es un medio de soporte, R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R⁴ se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:

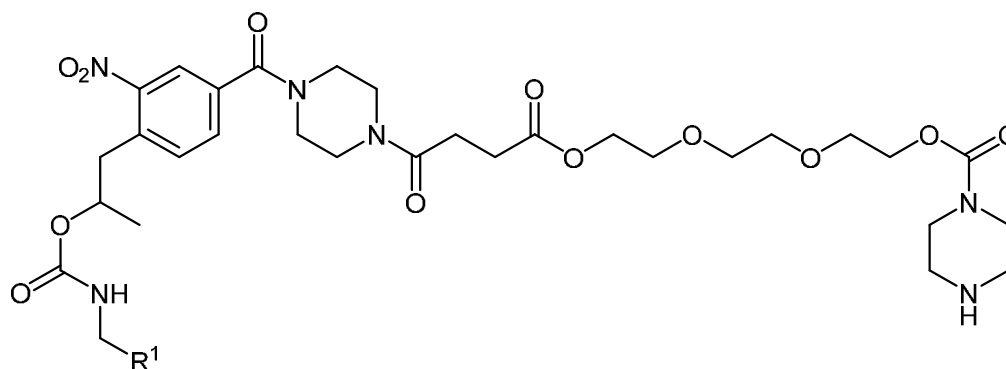


19



donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

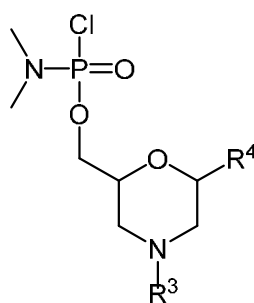
(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (IV):



(IV);

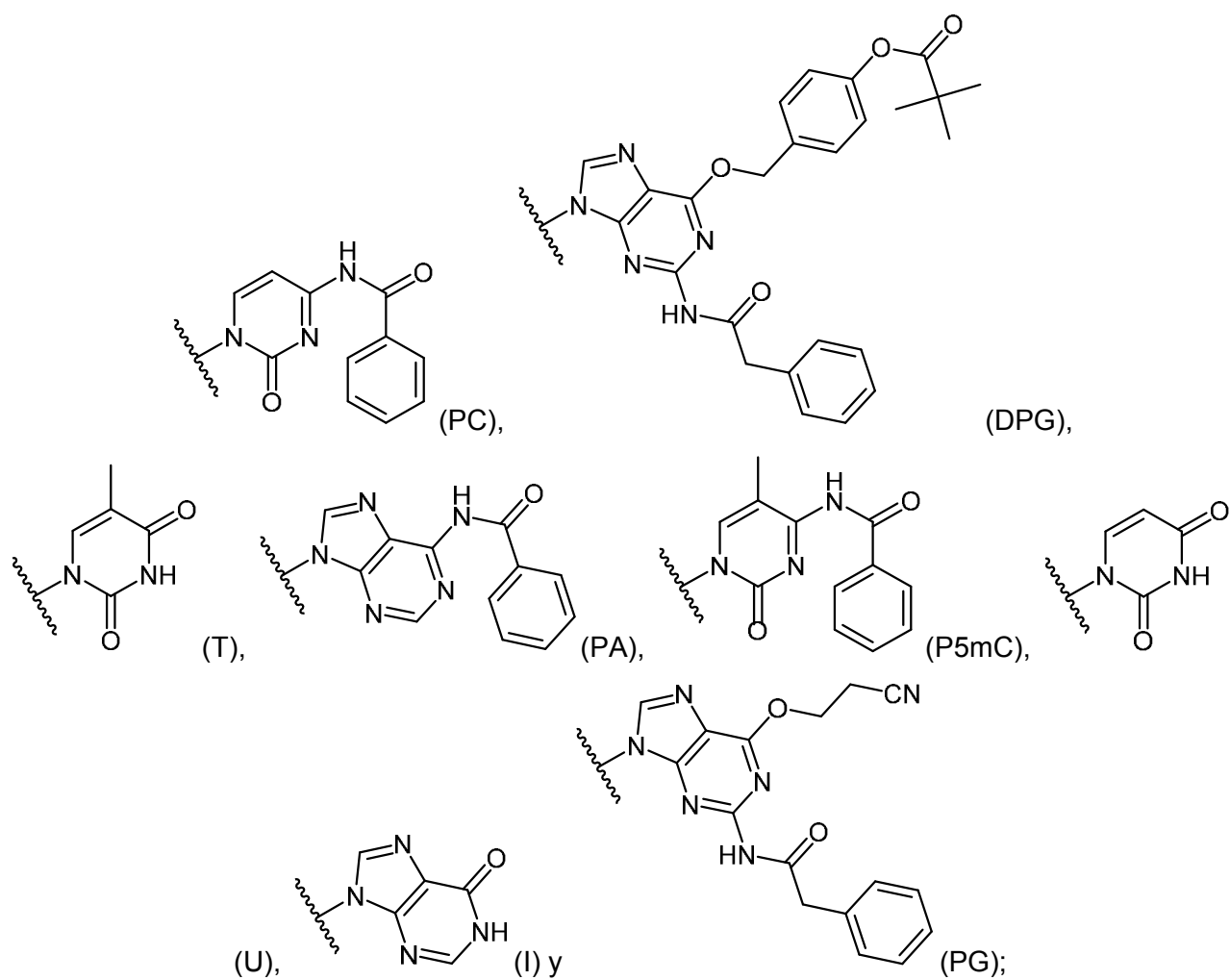
donde R^1 es un medio de soporte;

con un compuesto de Fórmula (A4):

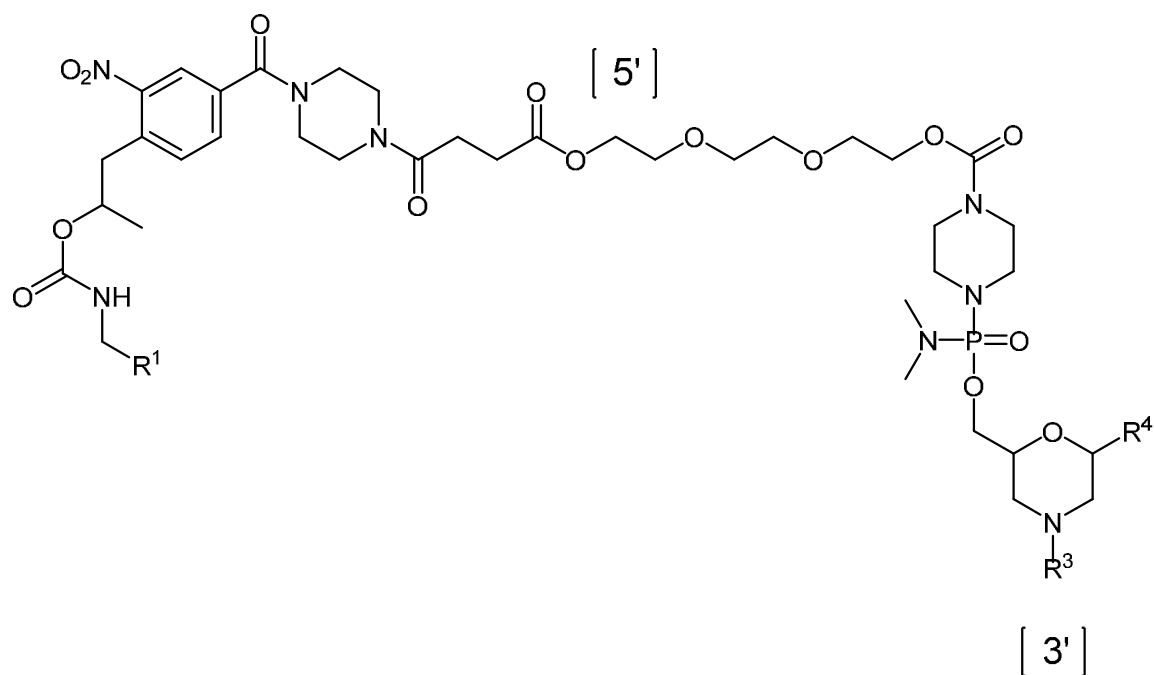


(A4);

donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



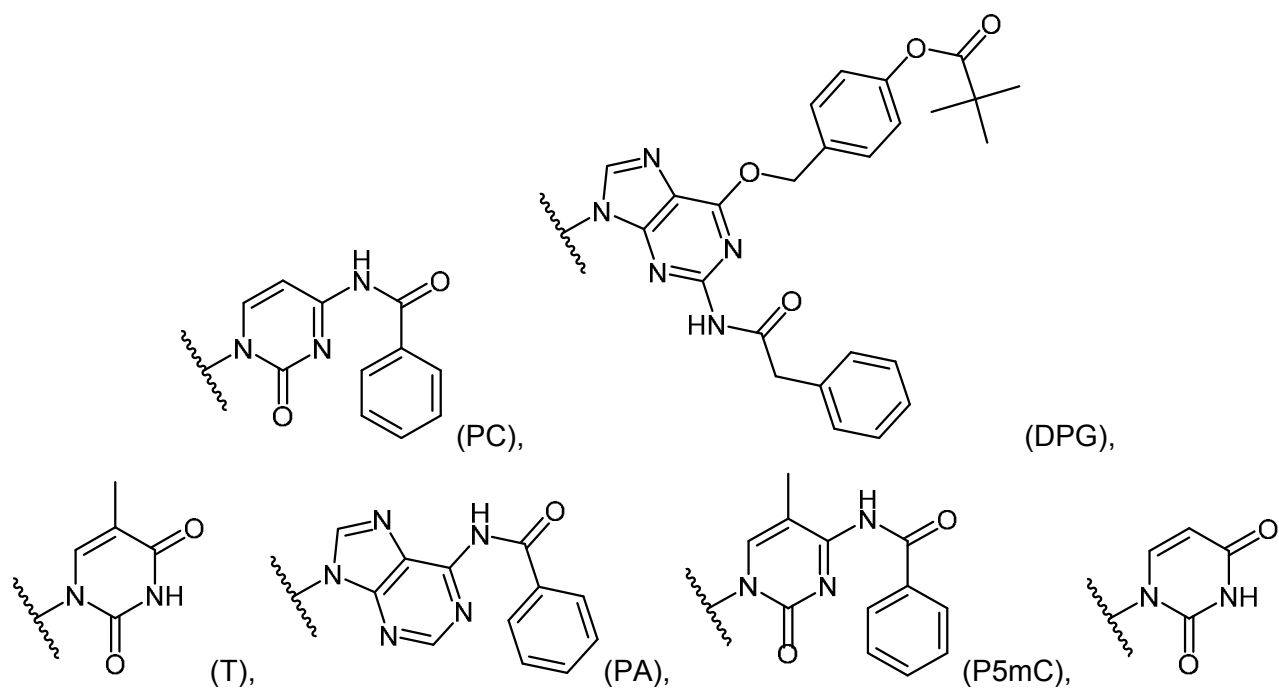
para formar un compuesto de la Fórmula (A5):

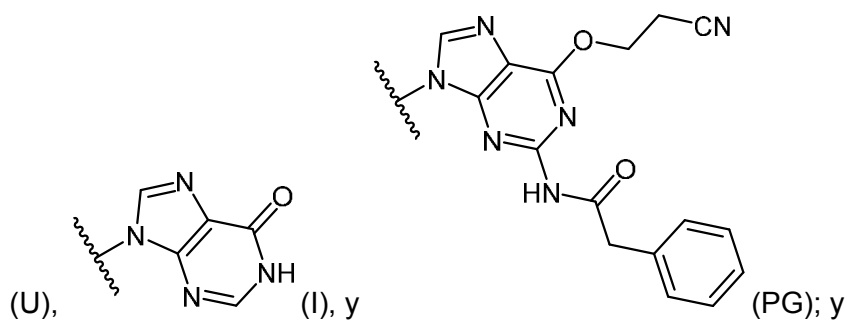


(A5);

donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

5 R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

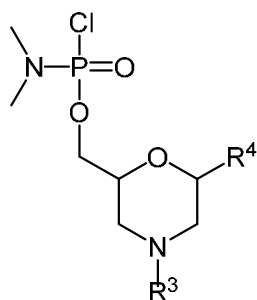




(b) llevar a cabo iteraciones n-1 de las etapas secuenciales de:

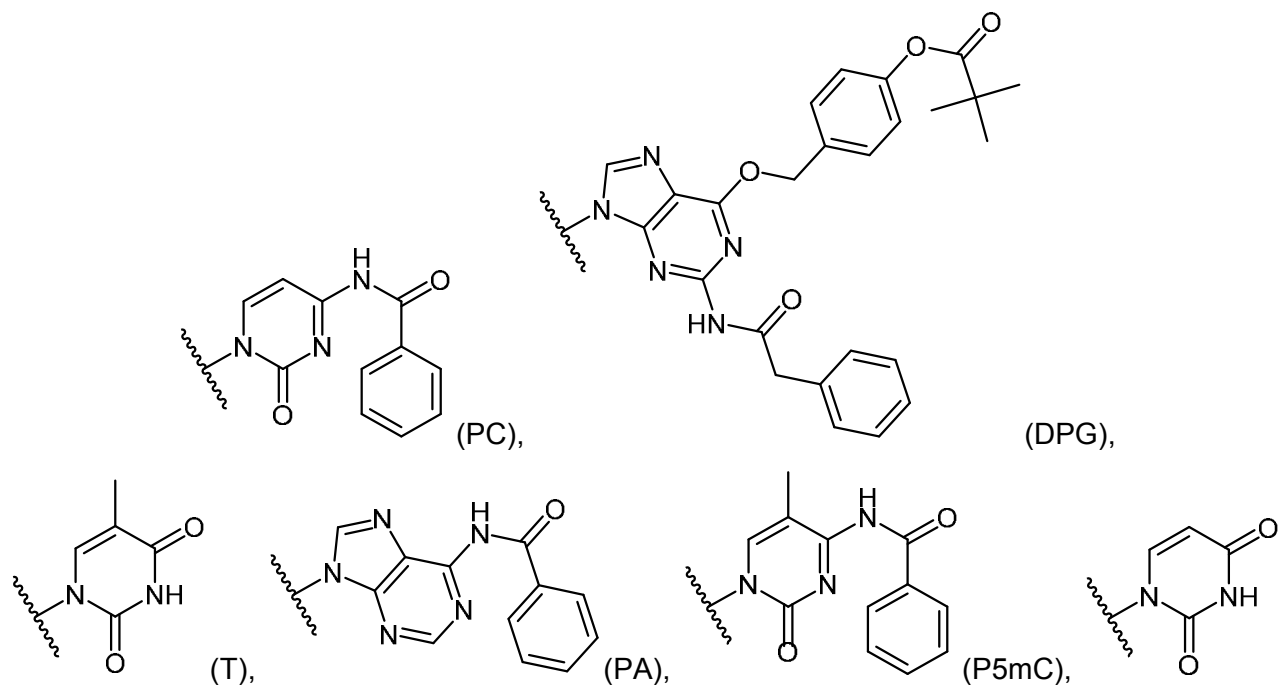
(b1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y

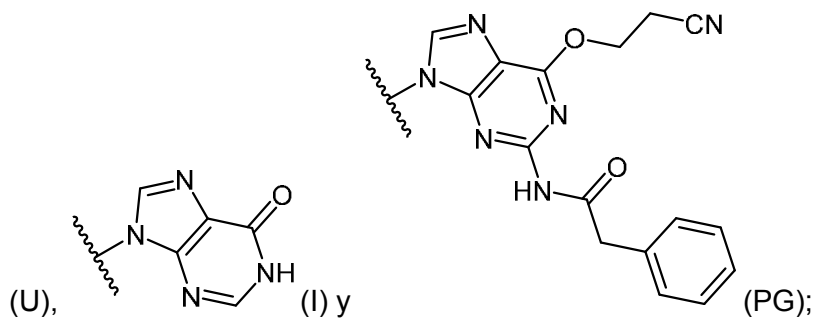
5 (b2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (A8):



(A8);

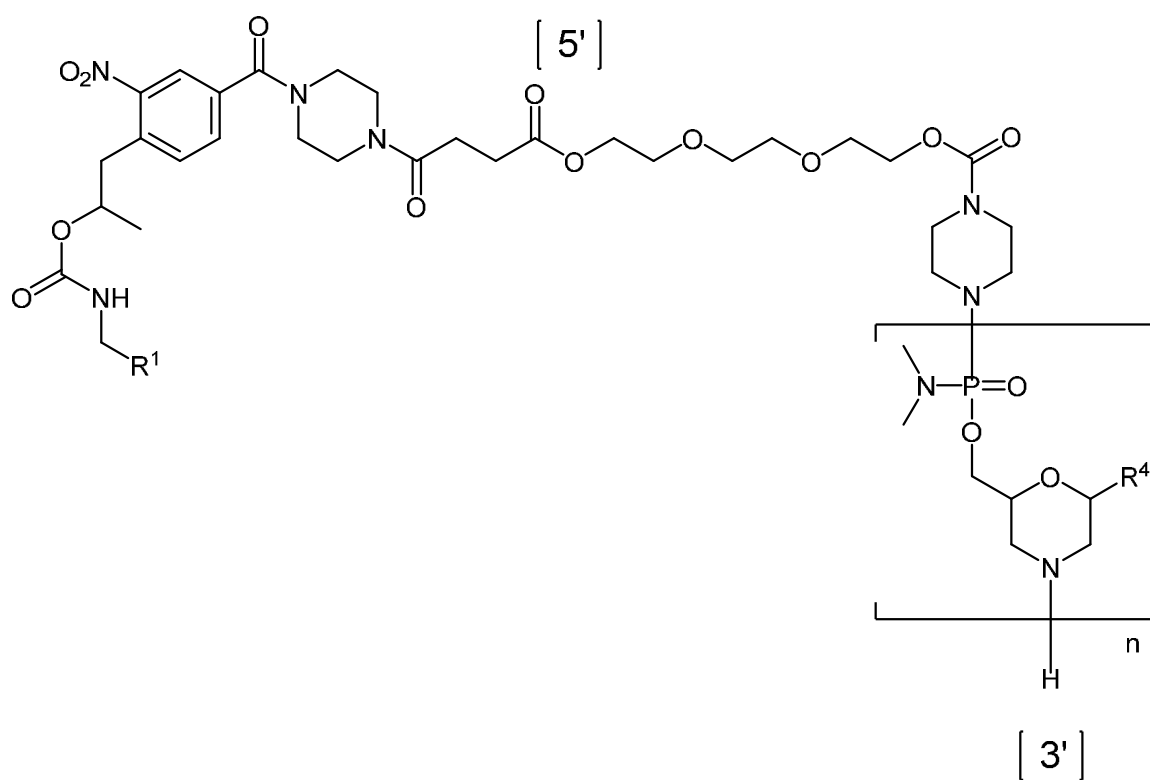
donde R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y
10 trimetoxitritilo, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:





para formar un compuesto de la Fórmula (A9).

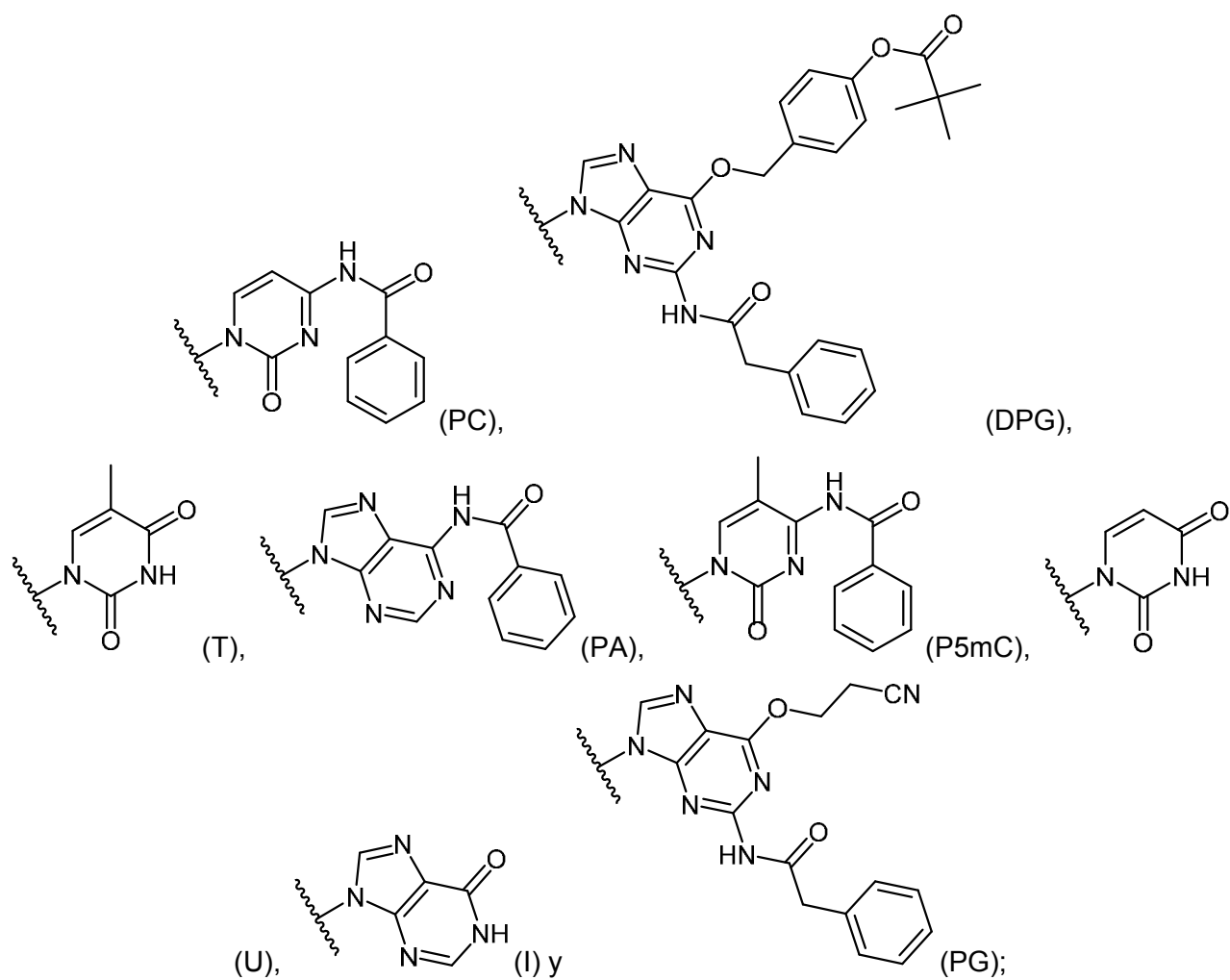
En aun otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (A10):



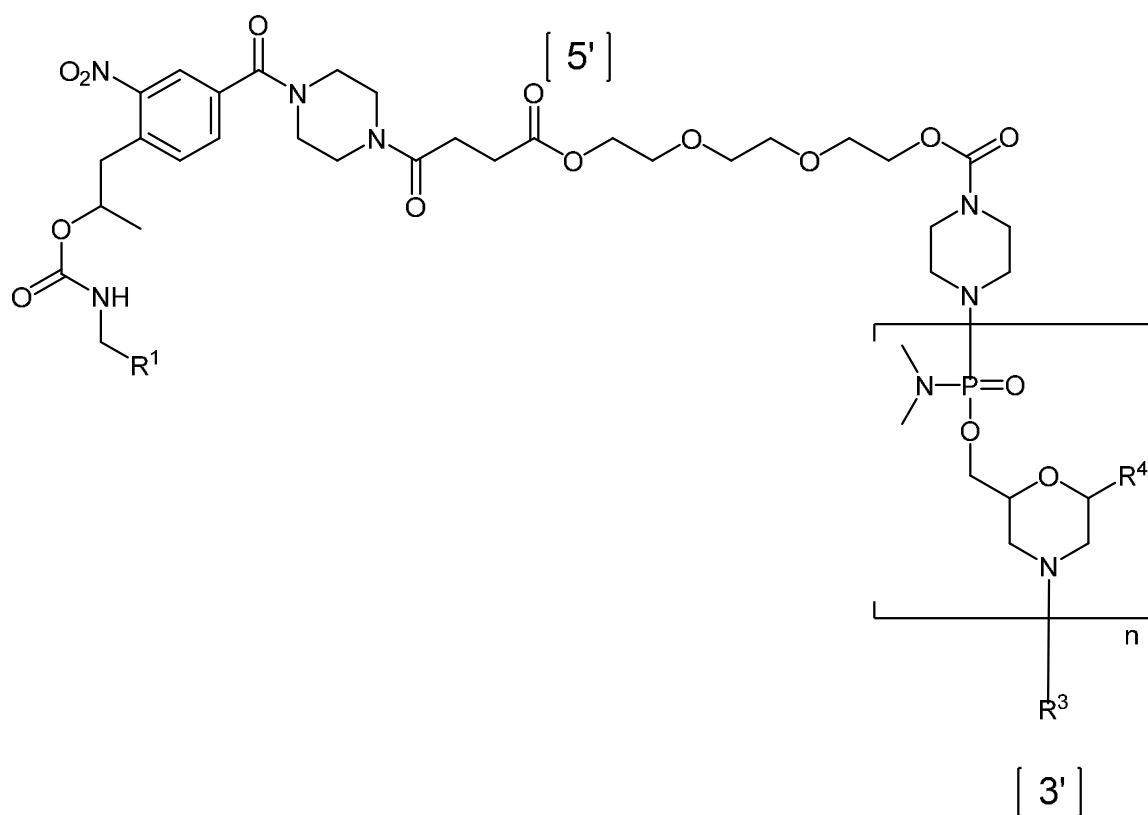
5

(A10),

donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:

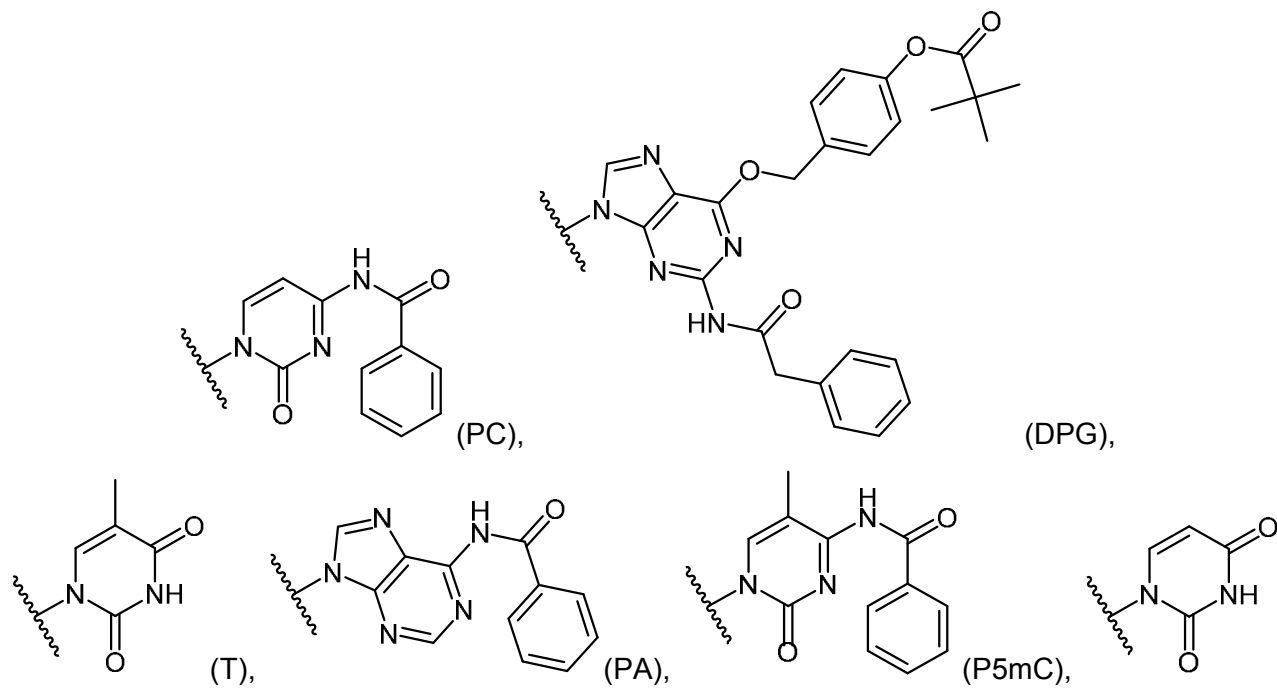


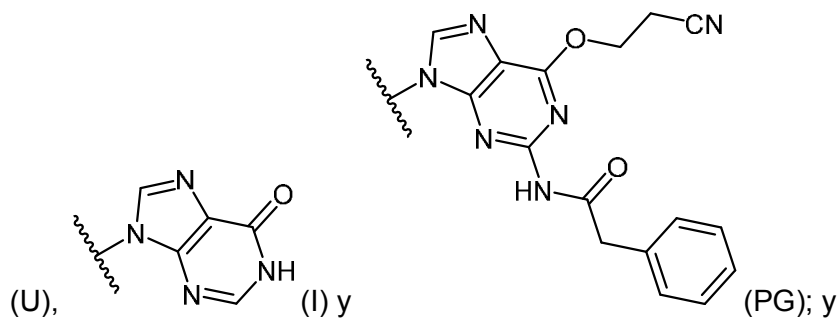
donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (A9):



(A9);

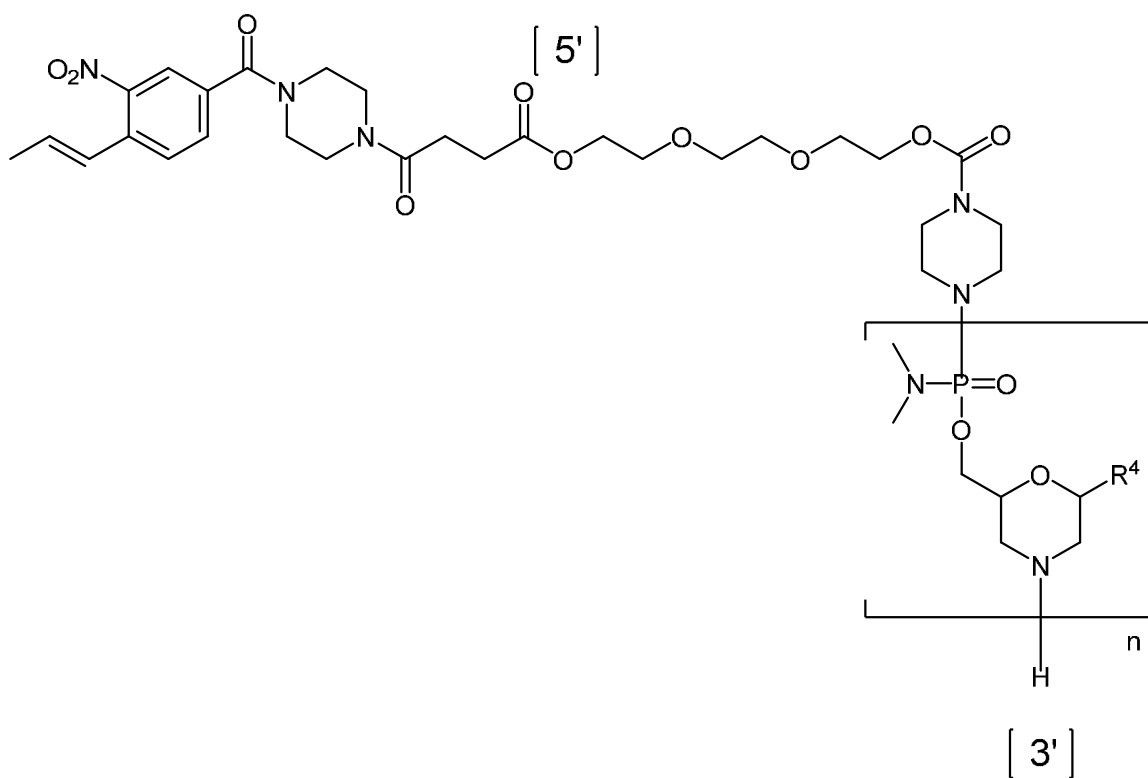
donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:





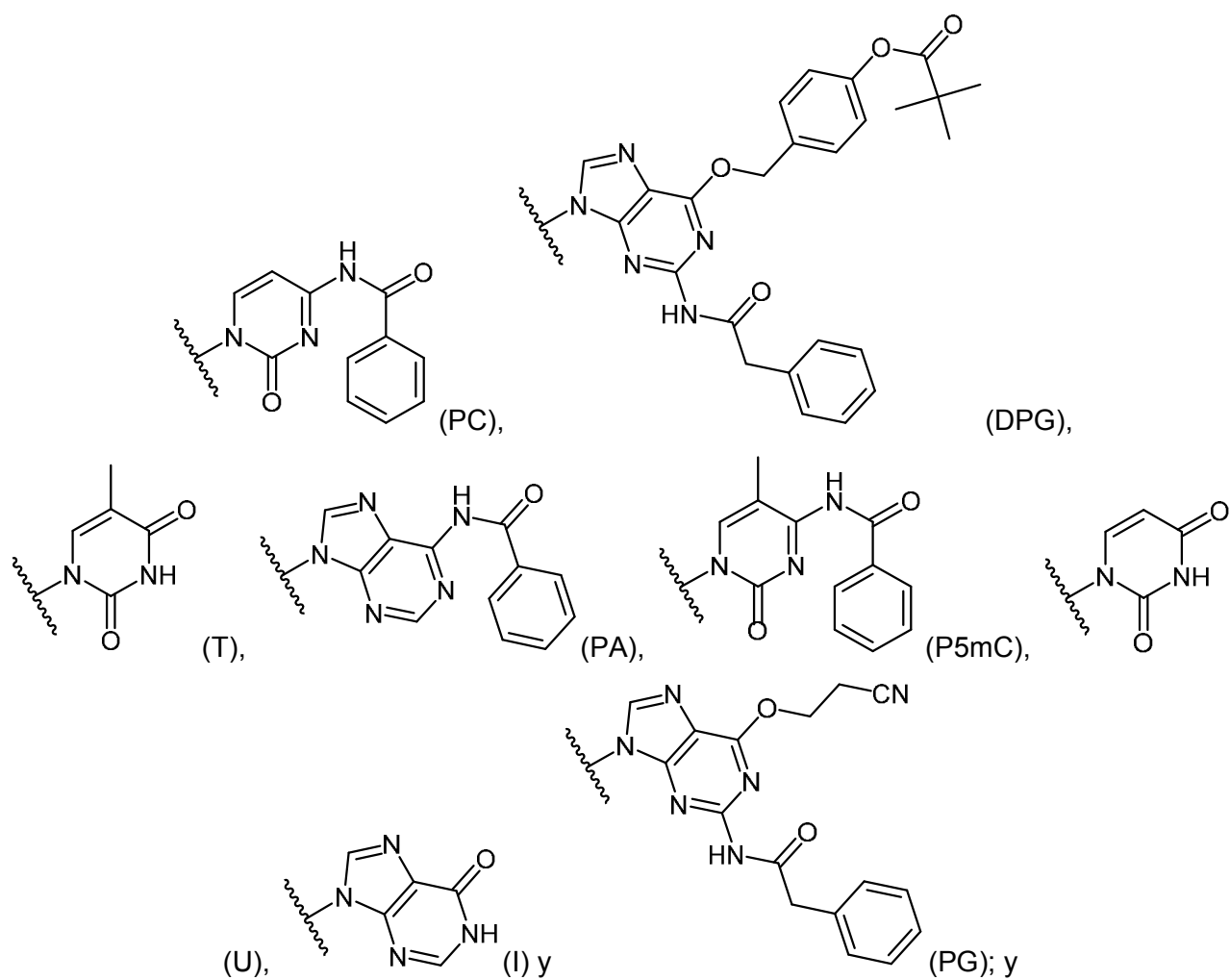
con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (A10).

En aun otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (A11):

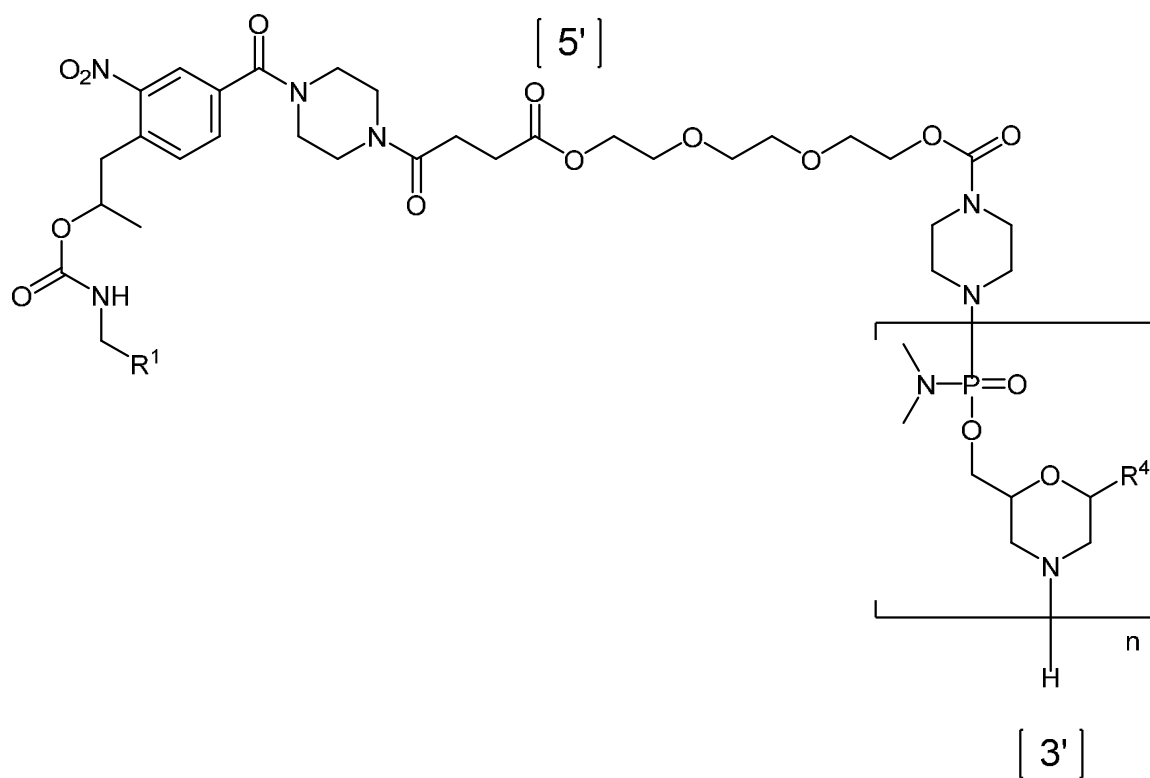


(A11);

donde n es un entero de 10 a 40, y R⁴, para cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

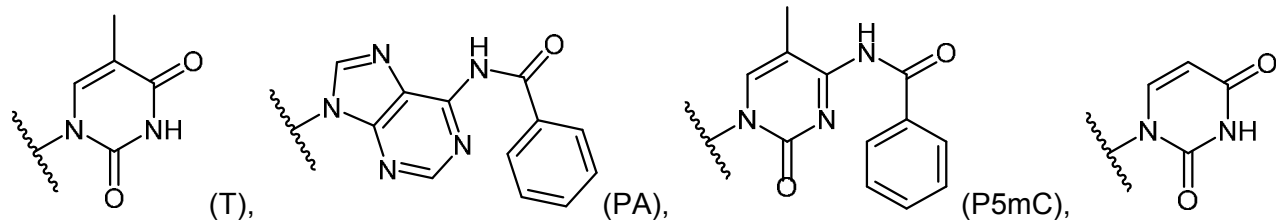
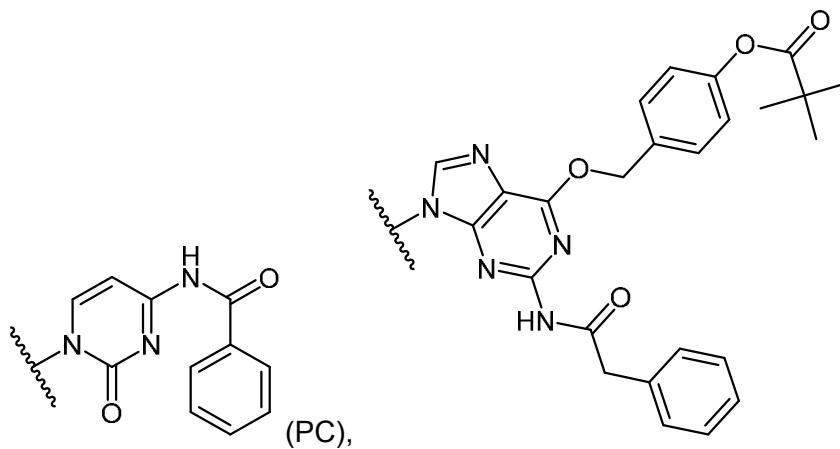


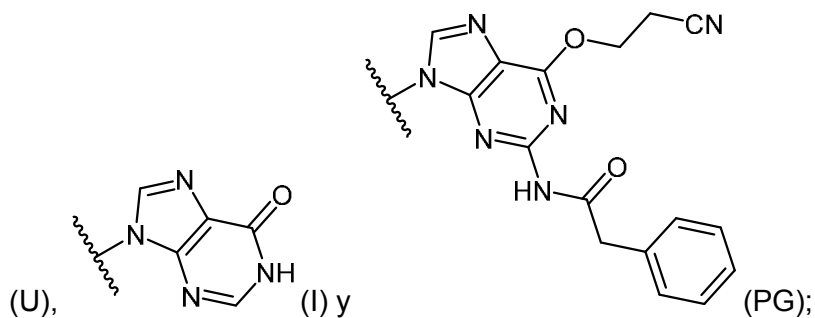
donde el proceso comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (A10):



(A10),

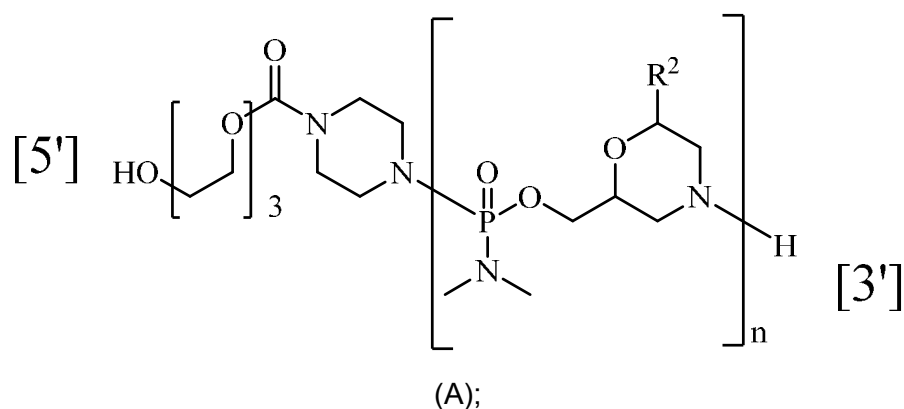
donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:



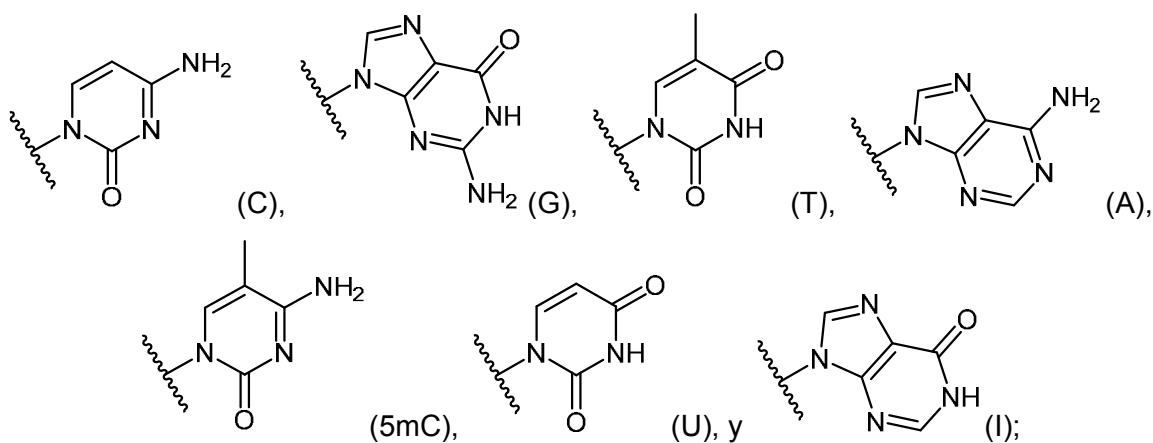


con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (A11).

En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (A):

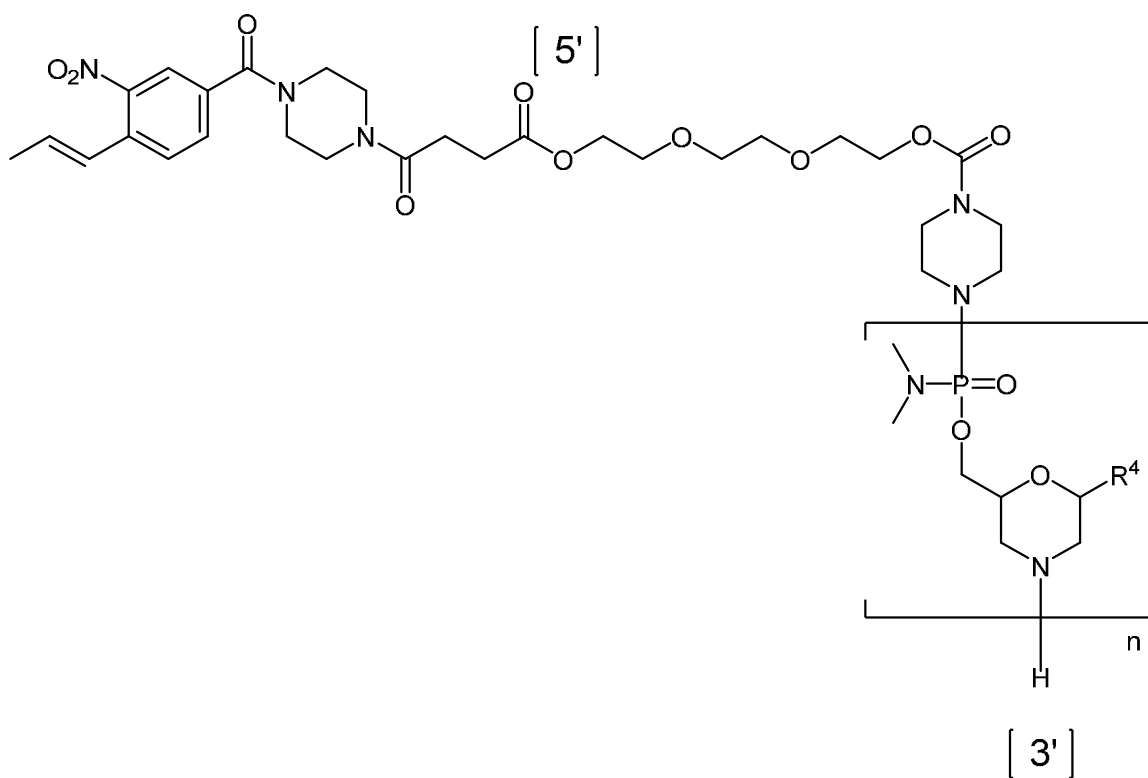


donde n es un entero de 10 a 40, y cada R^2 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:



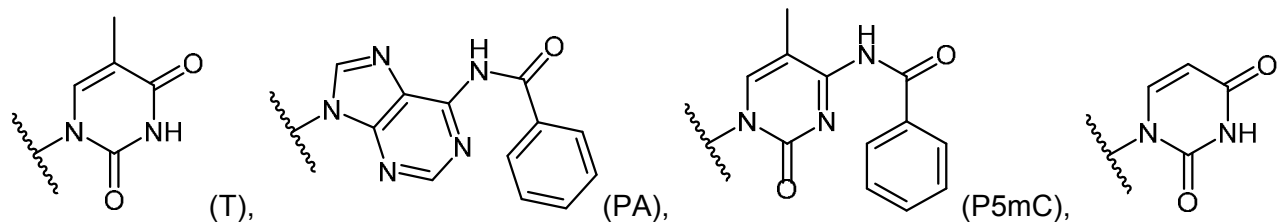
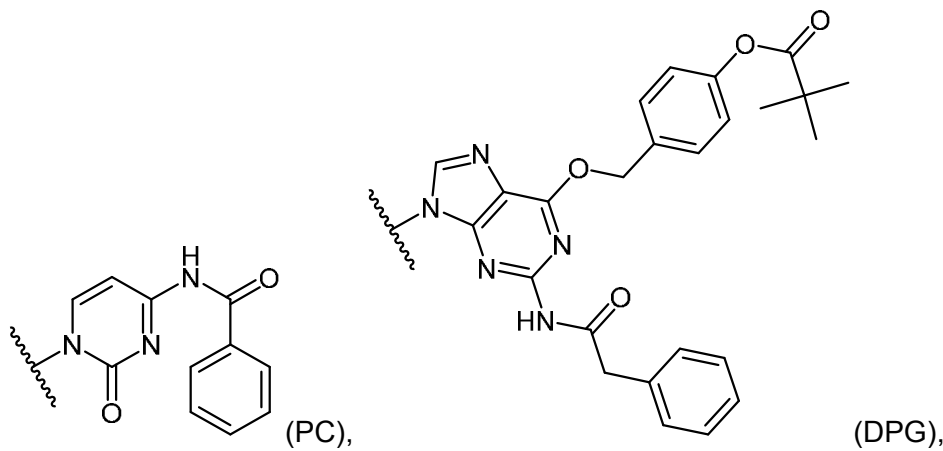
donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (A11):

30

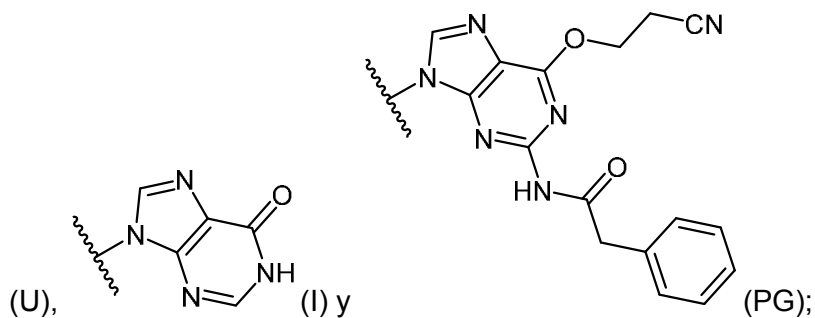


(A11);

donde n es un entero de 10 a 40, y R^4 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:

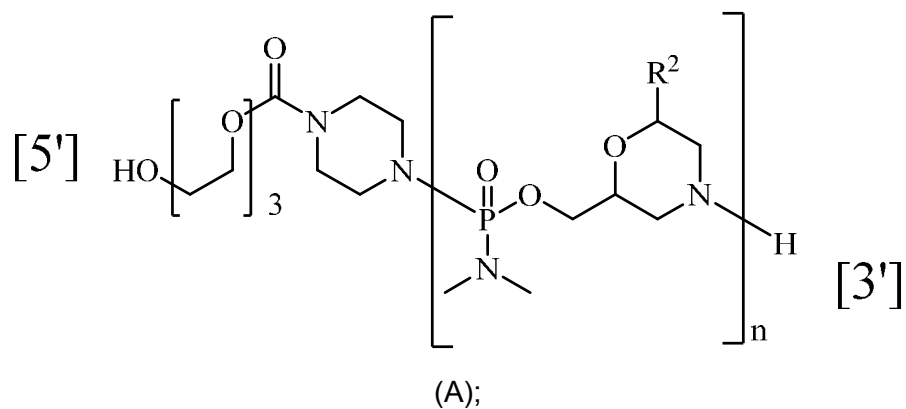


31

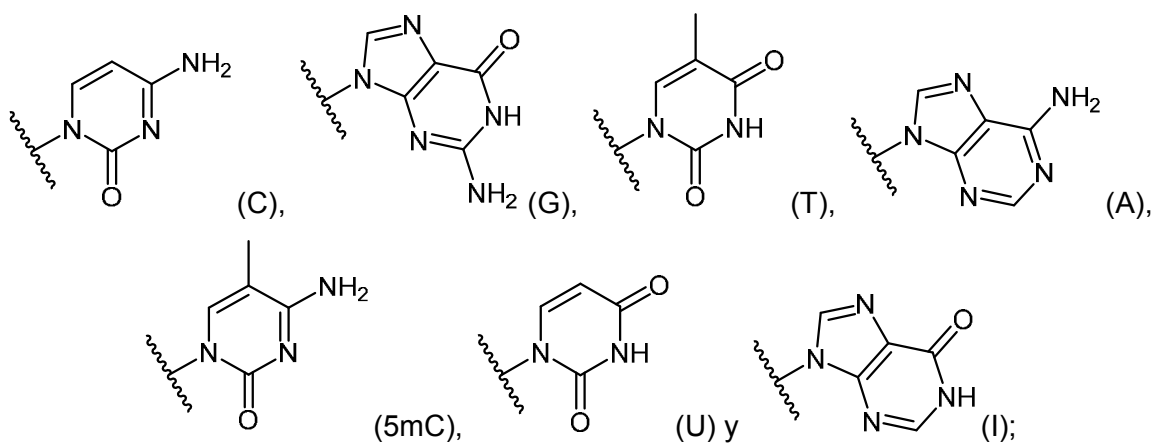


con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (A).

En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto oligomérico de la Fórmula (A):



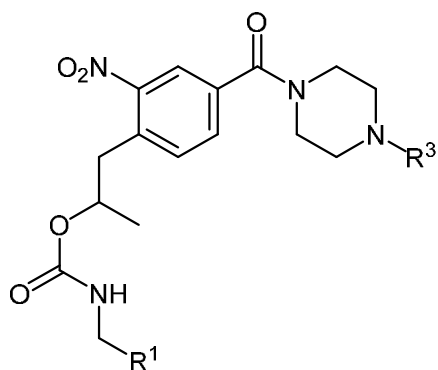
donde n es un entero de 10 a 40, y cada R² se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:



donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (A1):

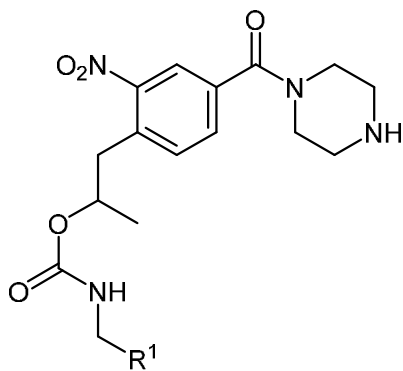
32



(A1);

donde R^1 es un medio de soporte y R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

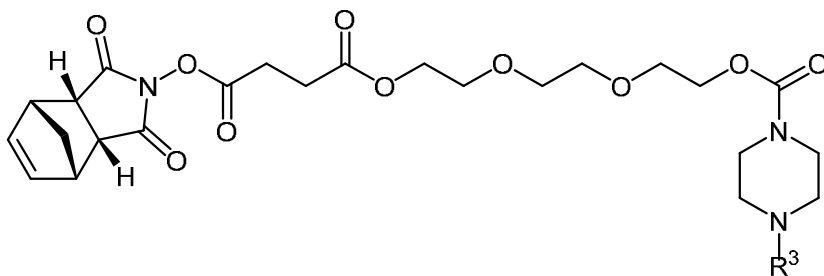
5 con un agente de desbloqueo para formar el compuesto de Fórmula (II):



(II);

donde R^1 es un medio de soporte;

(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (A2):



(A2);

donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo;

para formar un compuesto de la Fórmula (A3):

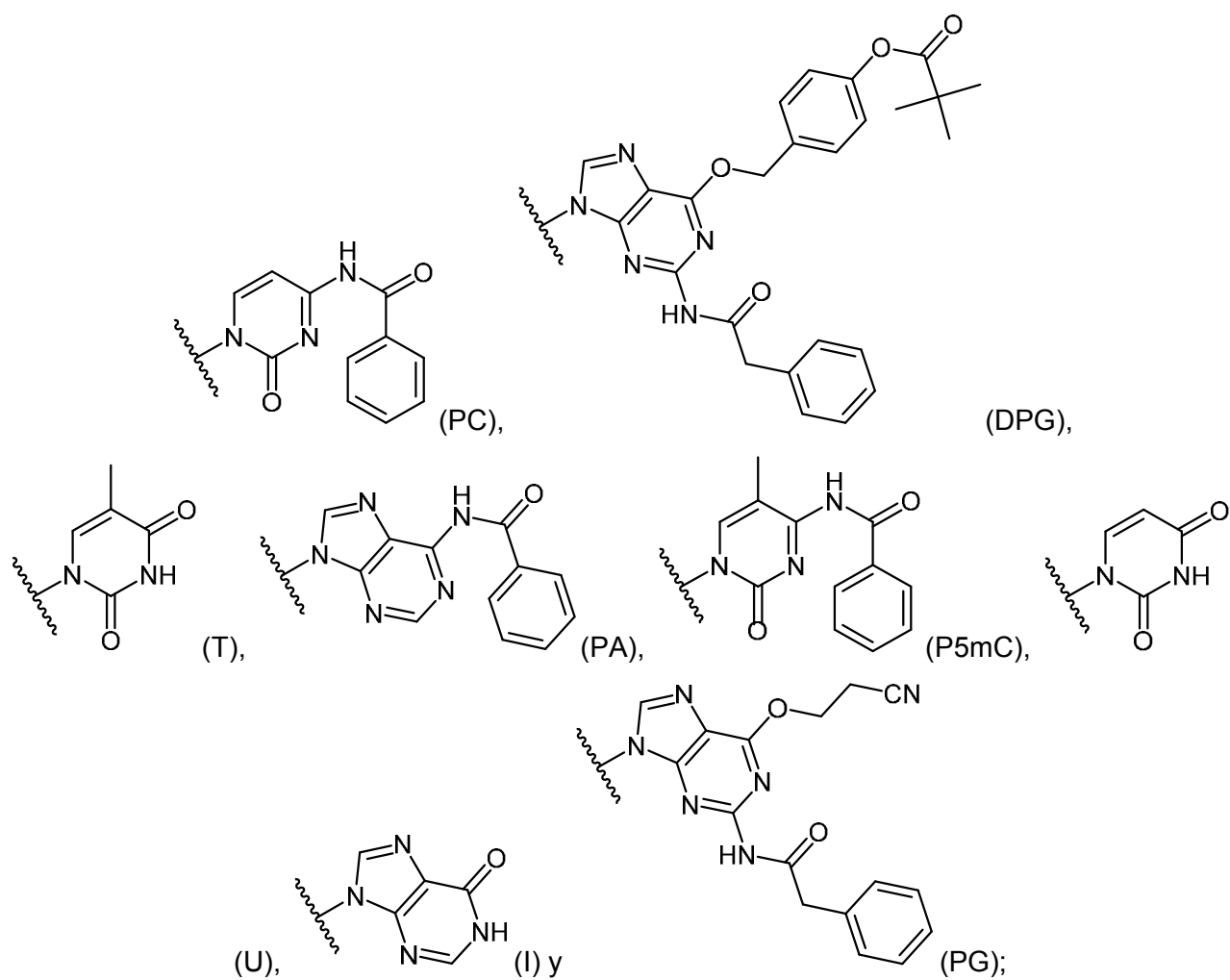
donde R¹ es un medio de soporte y R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

- CC(C)OC(=O)NCR¹c1ccc(cc1C(=O)N2CCN(CC2)C(=O)CC(=O)OCCOCCOCCOCC(=O)N3CCNCC3)c4cc([N+](=O)[O-])ccc4

donde R^1 es un medio de soporte;

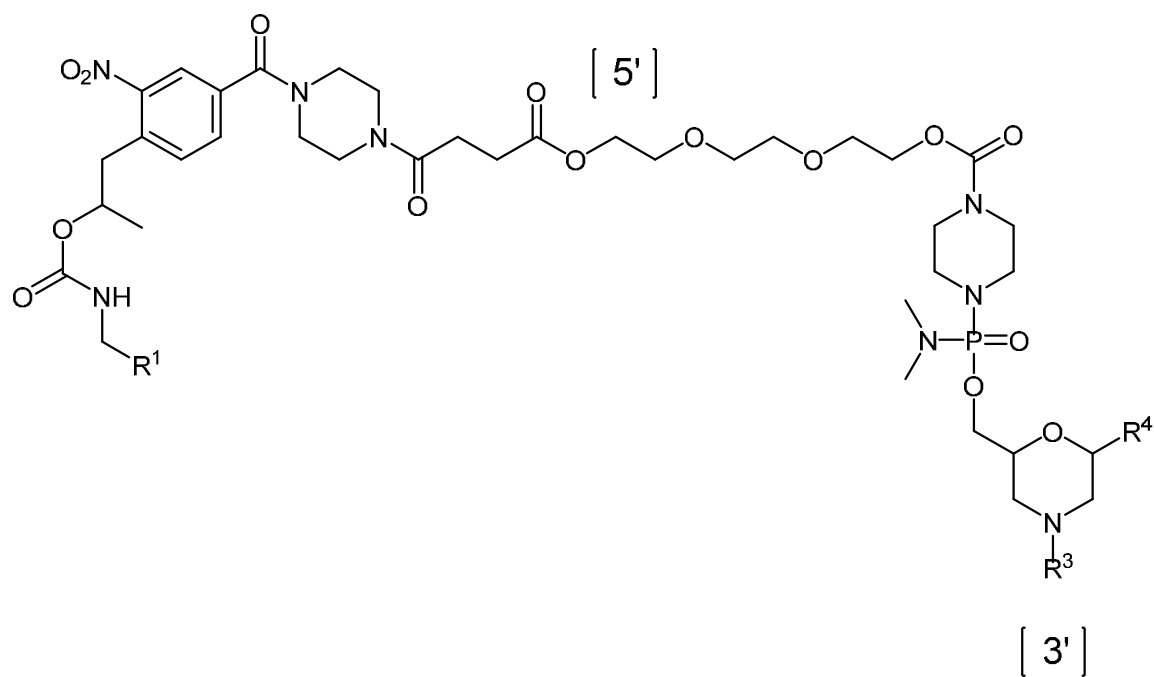
- ClP(=O)(N(C)(C)C)OCC1CCN(R3)CC1R4

donde R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



para formar un compuesto de la Fórmula (A5):

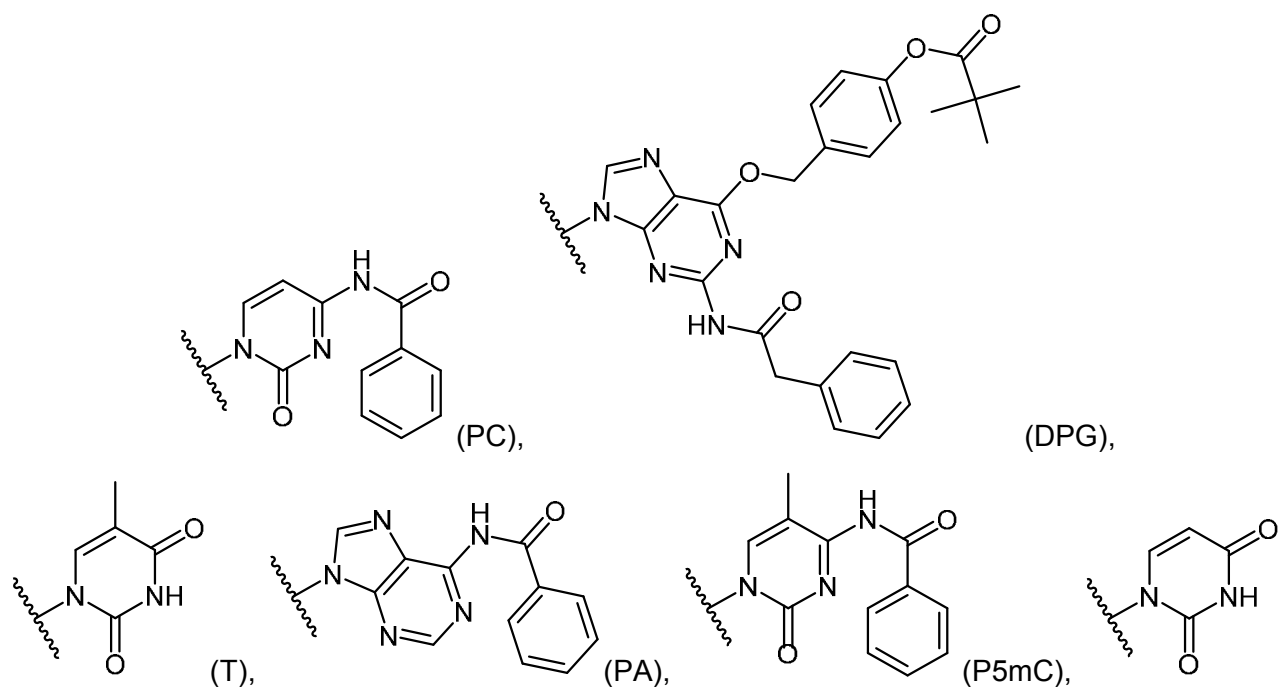
35

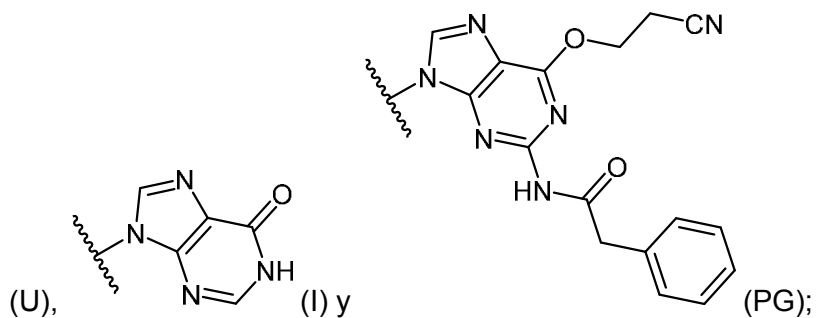


(A5);

donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

5 R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

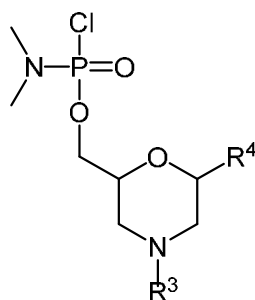




(e) llevar a cabo iteraciones n-1 de las etapas secuenciales de:

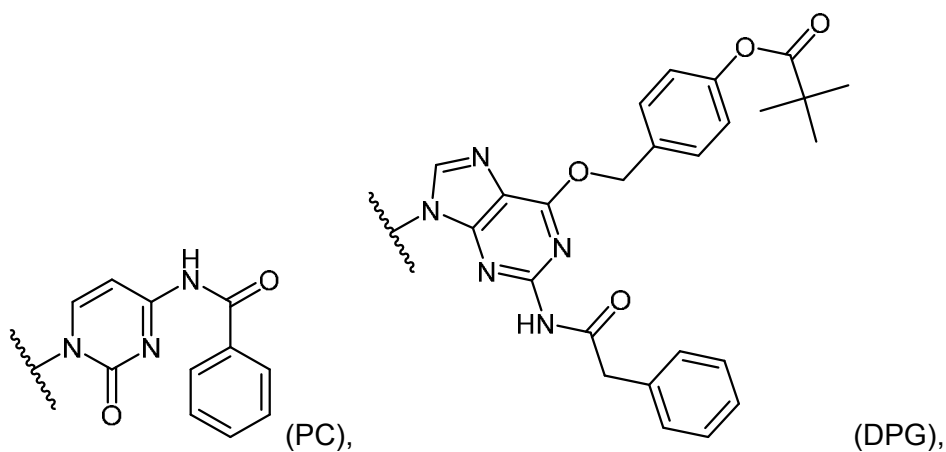
(e1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y

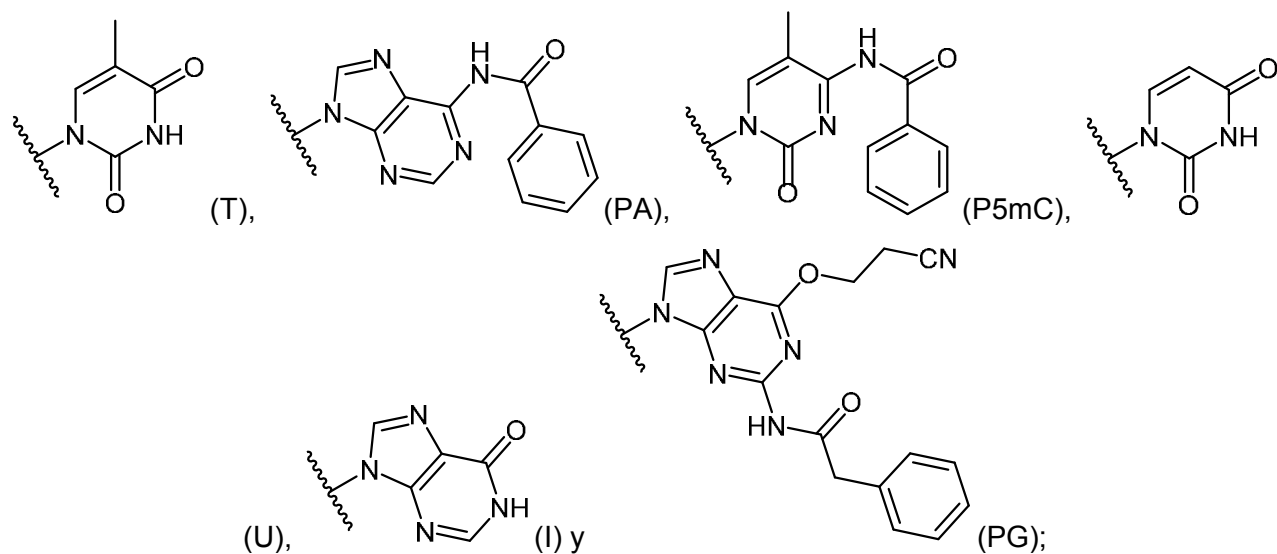
5 (e2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (A8):



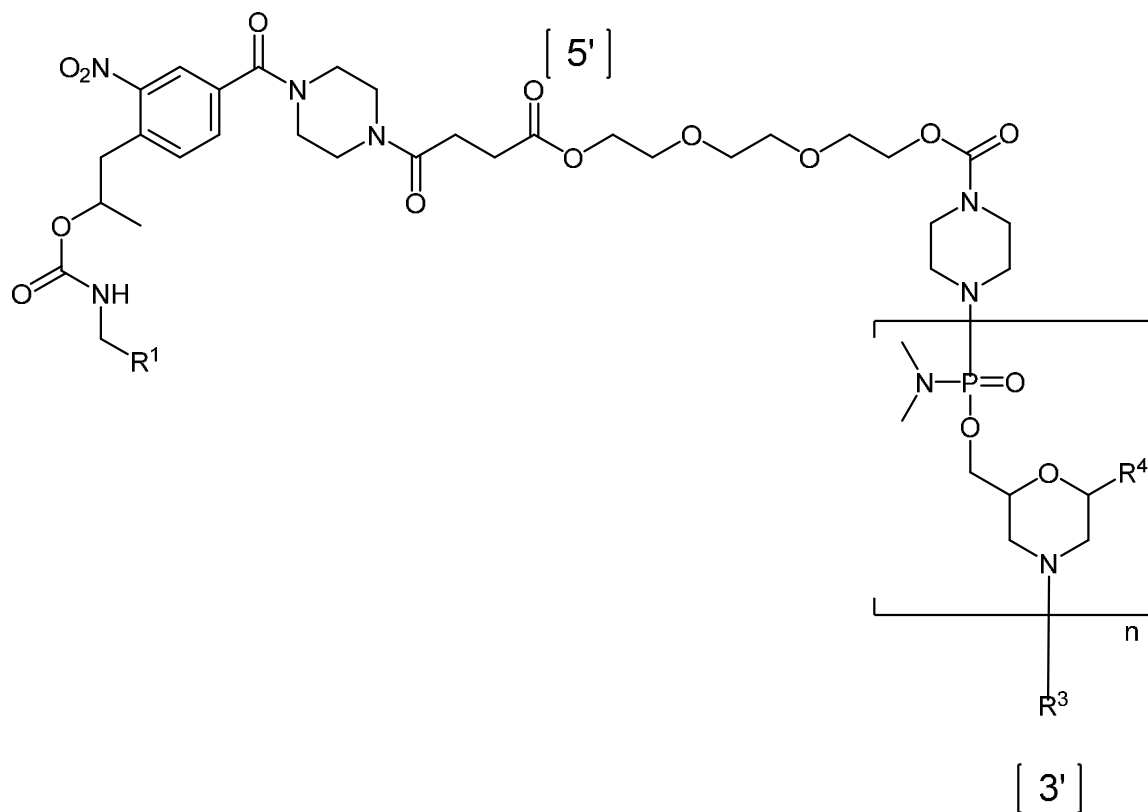
(A8);

donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y
10 trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente para cada compuesto de Fórmula (A8), del grupo que consiste en:





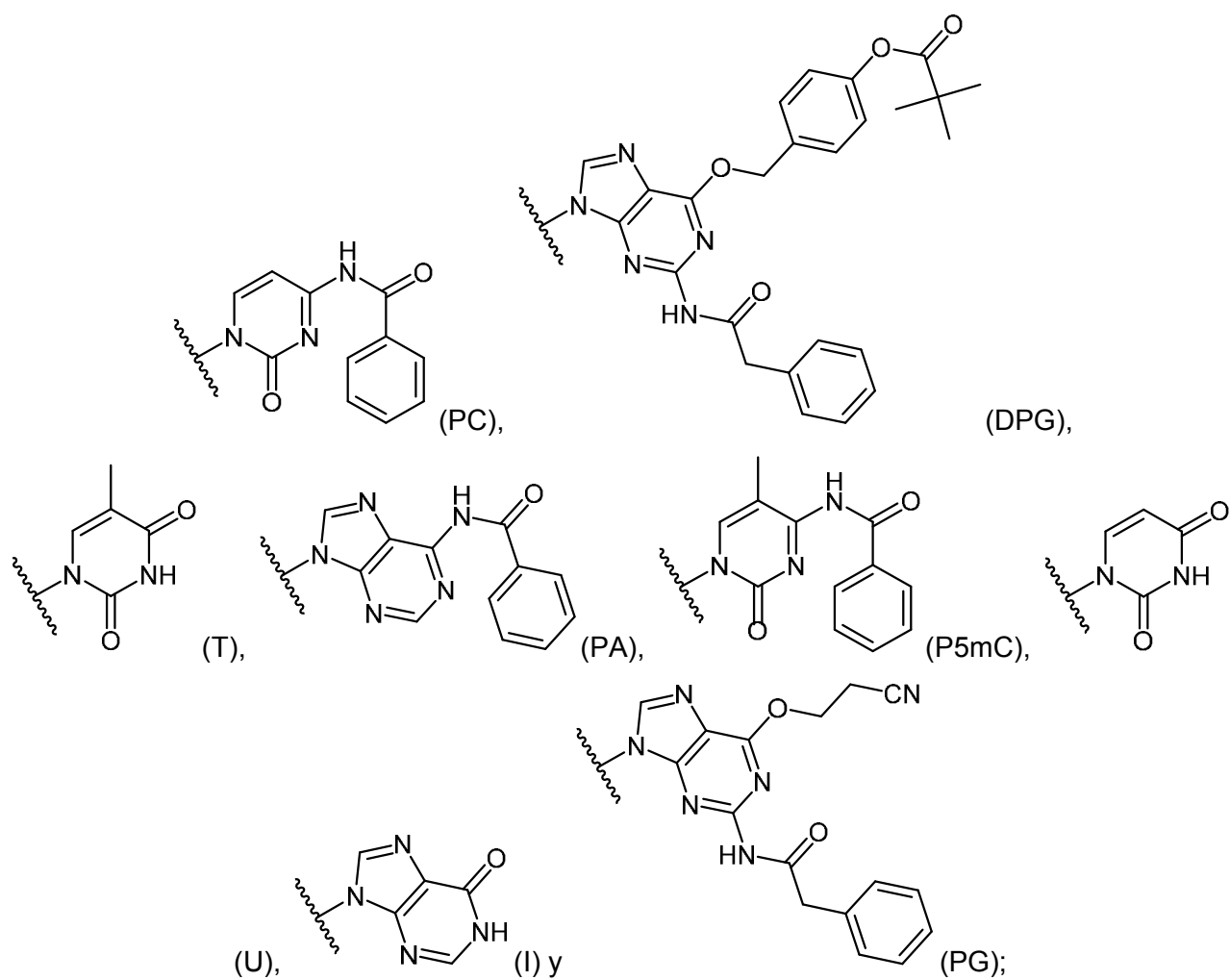
para formar un compuesto de la Fórmula (A9):



5

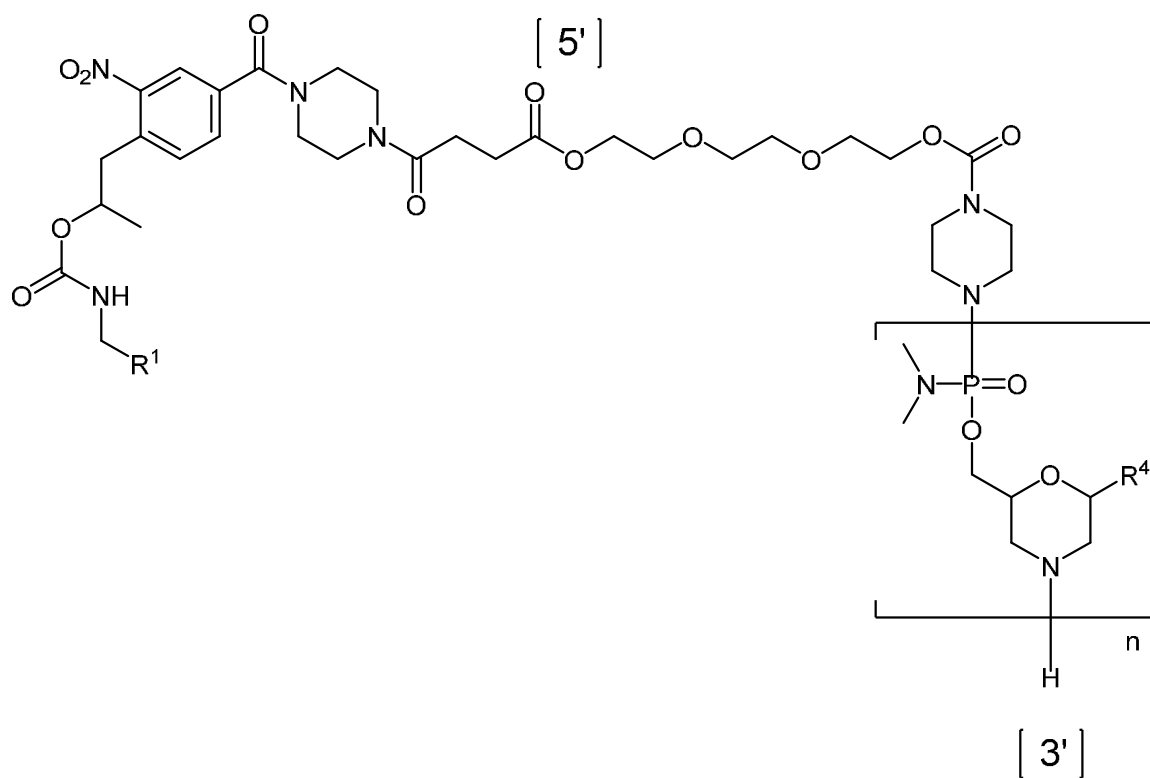
(A9);

donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:



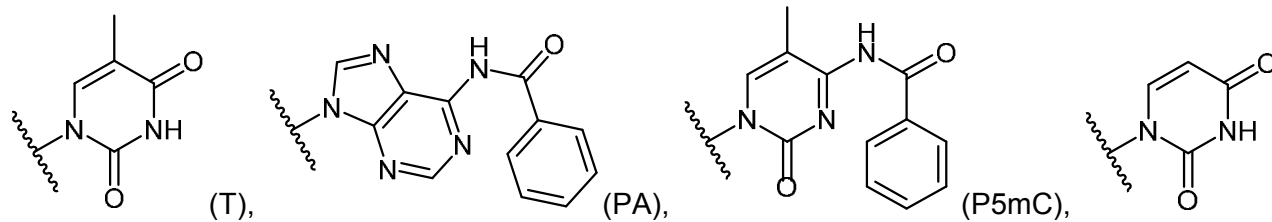
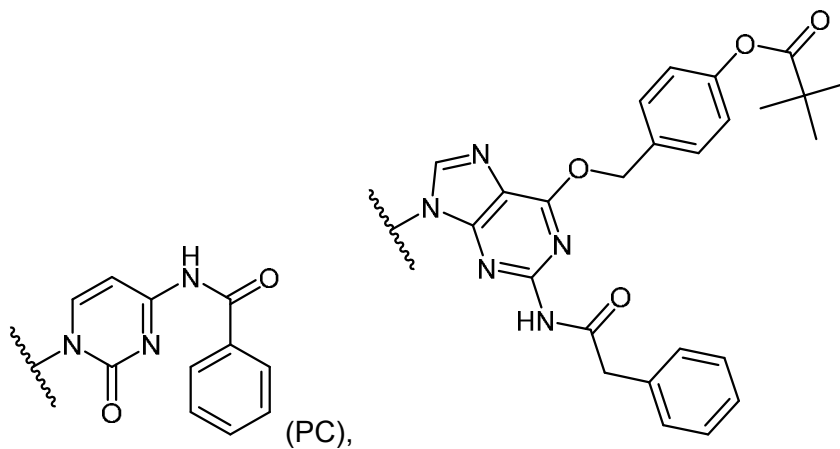
(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (A10):

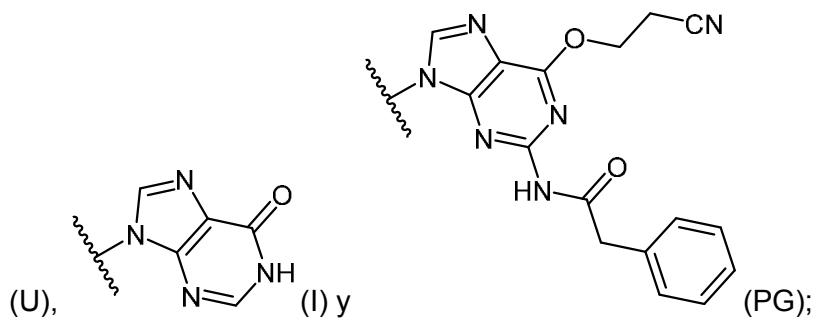
39



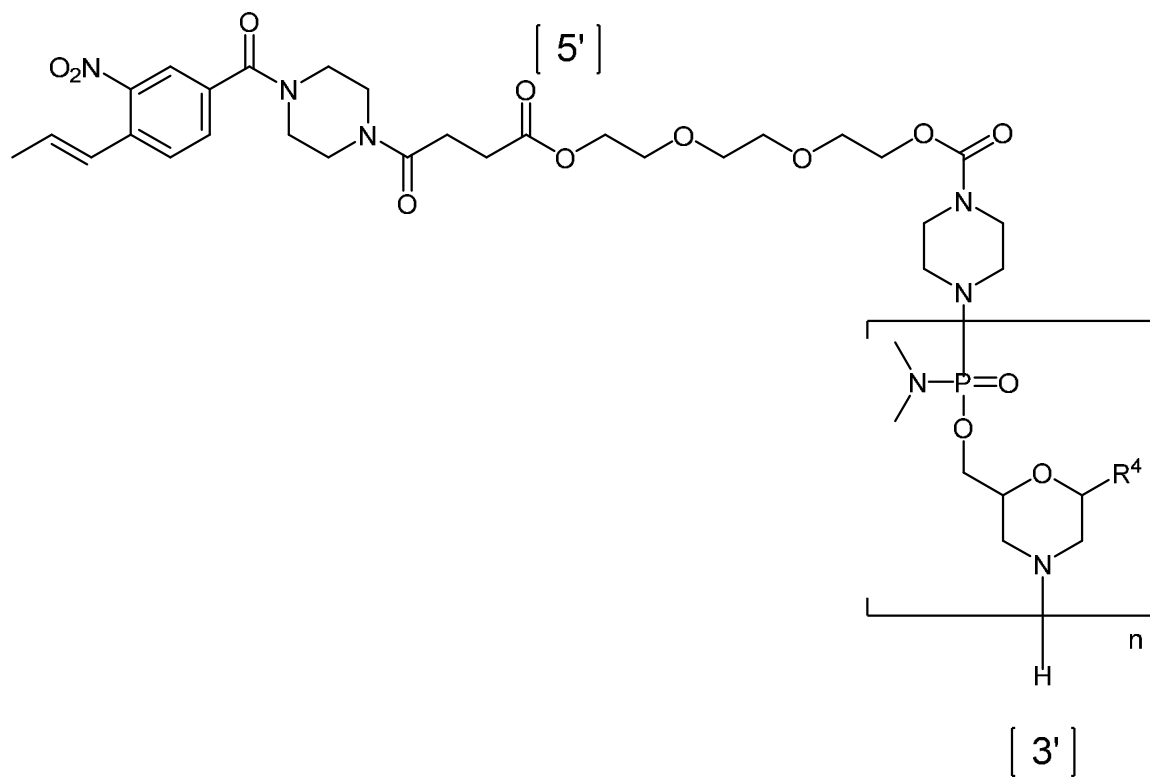
(A10),

donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:

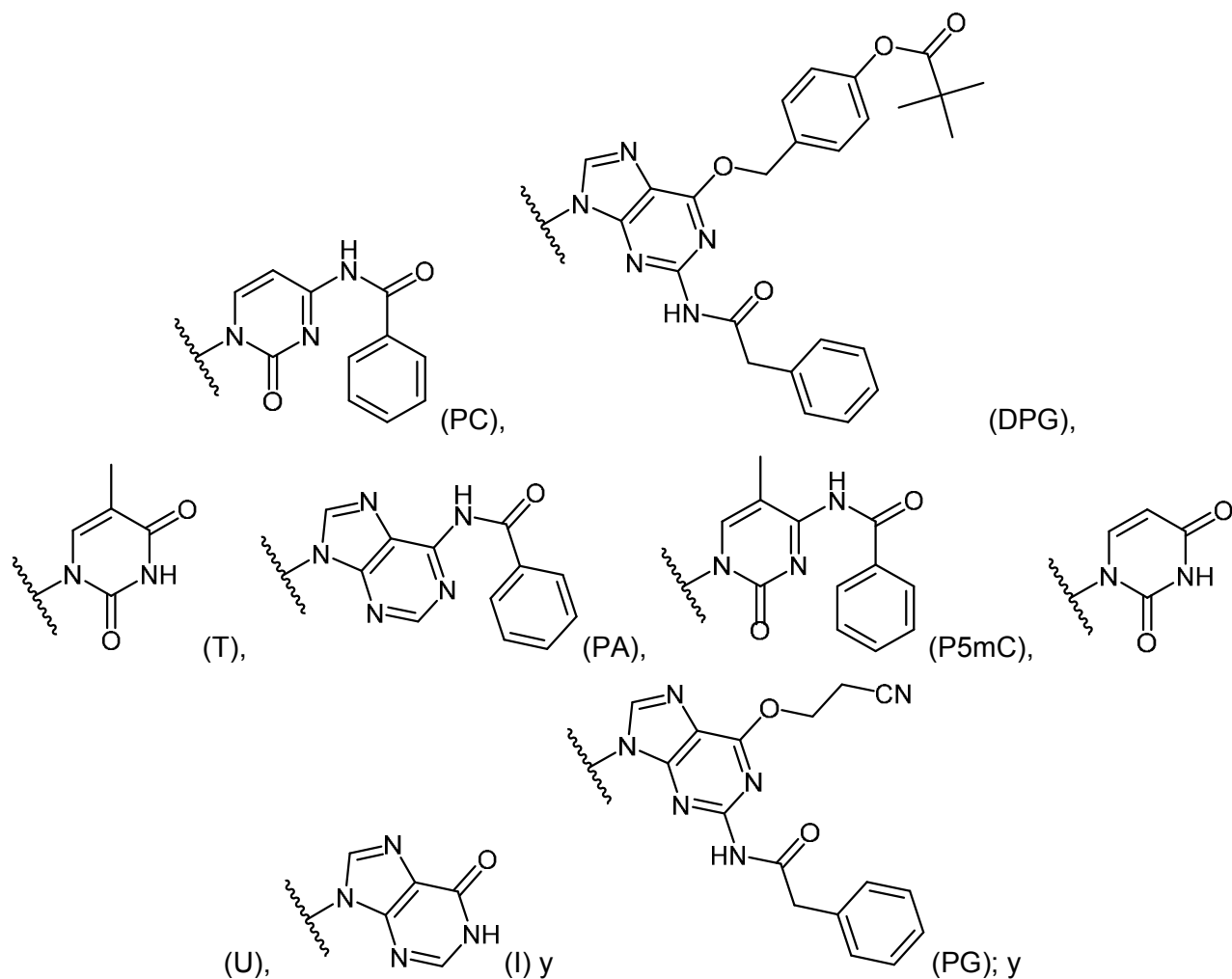




(g) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A10) con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (A11):



5 (A11);
donde n es un entero de 10 a 40, y R⁴ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:



(h) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A11) con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (A).

En una modalidad, la etapa (d) o la etapa (e2) comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de la Fórmula (IV) o el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior, respectivamente, con un agente de formación de casquetes.

En otra modalidad, cada etapa se lleva a cabo en presencia de al menos un solvente.

En aun otra modalidad, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende un ácido halogenado.

En aun otra modalidad, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es ácido cianoacético.

En otra modalidad, el ácido halogenado se selecciona del grupo que consiste en ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido difluoroacético y ácido trifluoroacético.

En otra modalidad, el ácido halogenado es ácido trifluoroacético.

En aun otra modalidad, al menos una de las etapas (a), (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la

etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización.

En aun otra modalidad, cada una de las etapas (a), (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización.

En otra modalidad, el agente de neutralización se encuentra en una solución que comprende diclorometano y alcohol isopropílico.

En aun otra modalidad, el agente de neutralización es una monoalquil, dialquil o trialquil amina.

En aun otra modalidad, el agente de neutralización es N,N-diisopropiletilamina.

10 En otra modalidad, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende 4-cianopiridina, diclorometano, ácido trifluoroacético, trifluoroetanol y agua.

En aun otra modalidad, el agente de formación de casquetes se encuentra en una solución que comprende etilmorfolina y metilpirrolidinona.

En aun otra modalidad, el agente de formación de casquetes es un anhídrido ácido.

15 En otra modalidad, el anhídrido ácido es anhídrido benzoico.

En aun otra modalidad, los compuestos de Fórmula (A4) y Fórmula (A8) se encuentran cada uno, independientemente, en una solución que comprende etilmorfolina y dimetilimidazolidinona.

En otra modalidad, el agente de escisión comprende ditioetritol y 1,8-diazabicilo[[5.4.0]undec-7-eno.

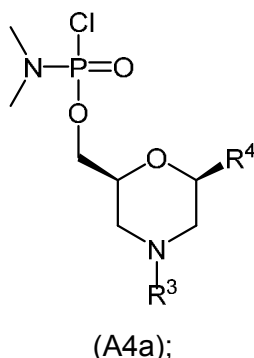
20 En aun otra modalidad, el agente de escisión se encuentra en una solución que comprende N-metil-2-pirrolidona.

En aun otra modalidad, el agente de desprotección comprende NH_3 .

En aun otra modalidad, el agente de desprotección se encuentra en una solución acuosa.

En aun otra modalidad, el medio de soporte comprende poliestireno con divinilbenceno reticulado al 1 %.

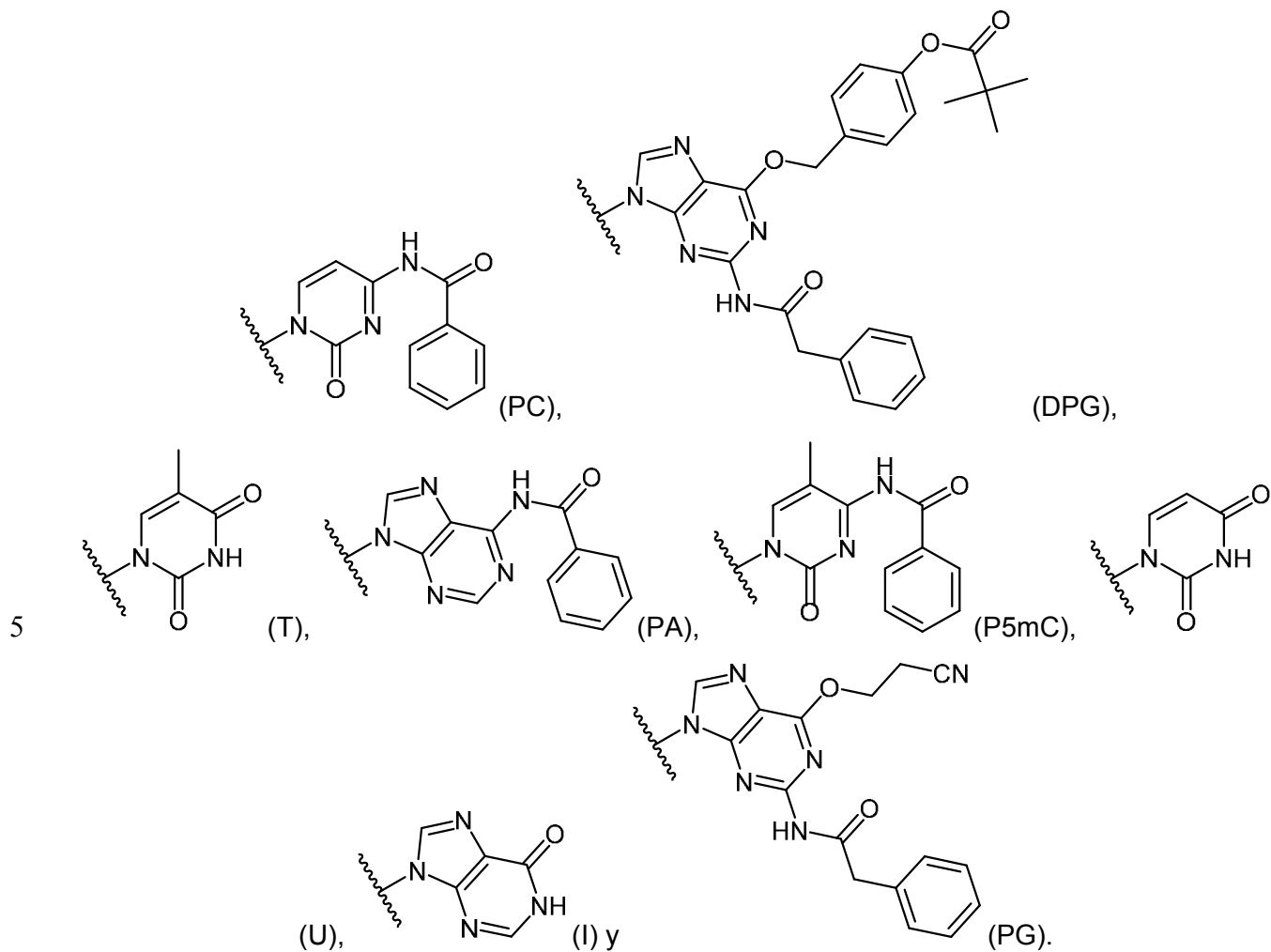
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A4) es de Fórmula (A4a):



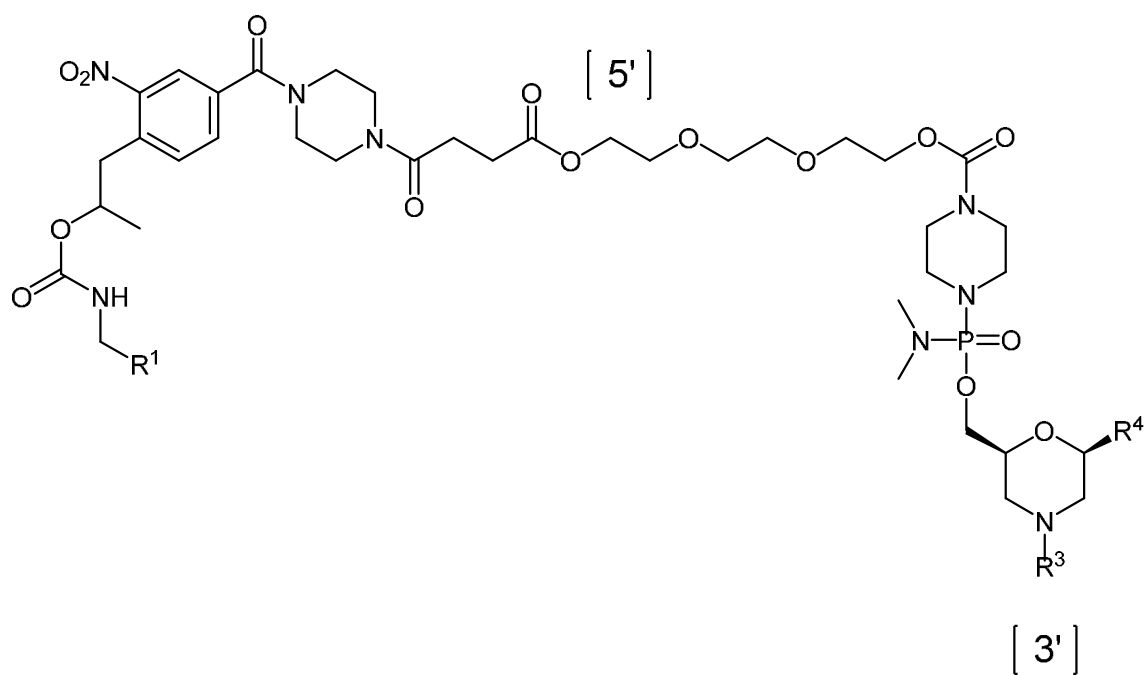
donde:

R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo,
y

R⁴ se selecciona de:



En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A5) es de Fórmula (A5a):

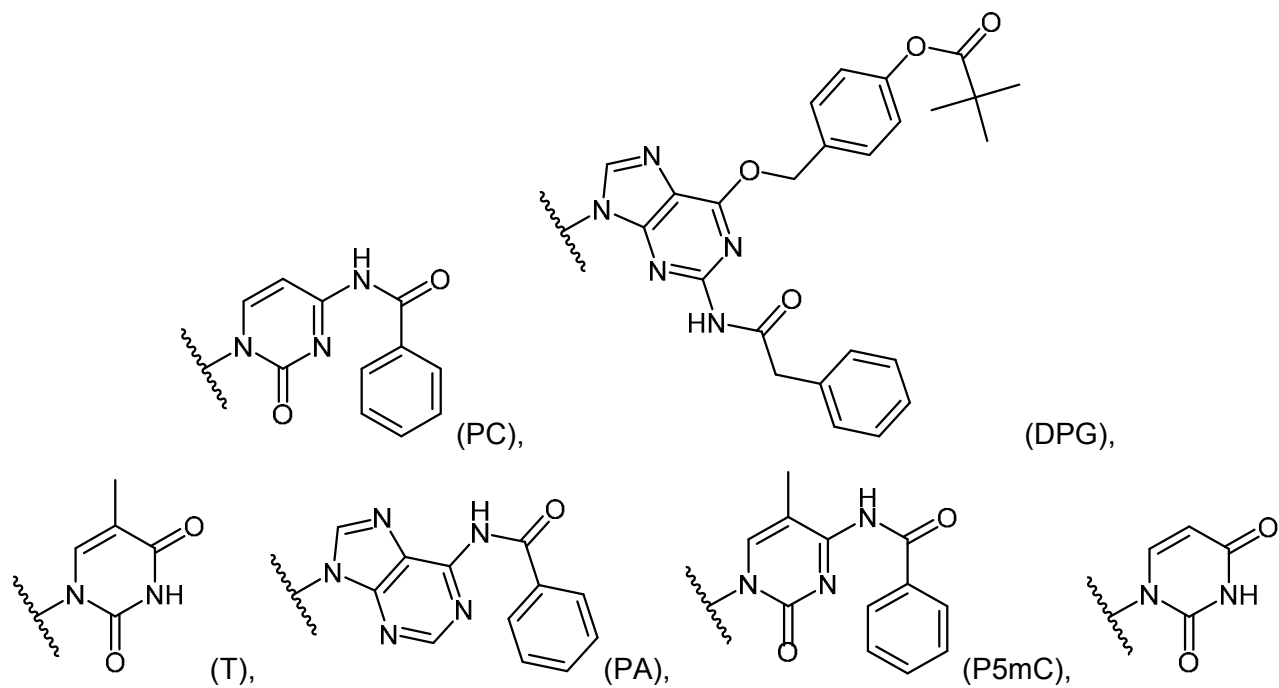


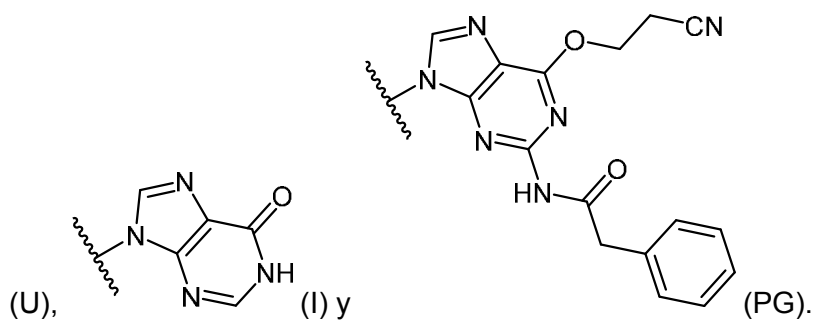
donde:

R¹ es un medio de soporte

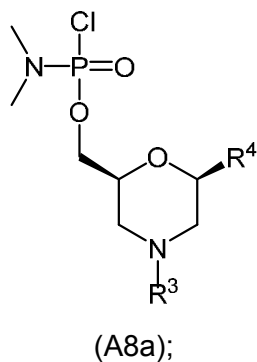
- 5 R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y

R⁴ se selecciona de:





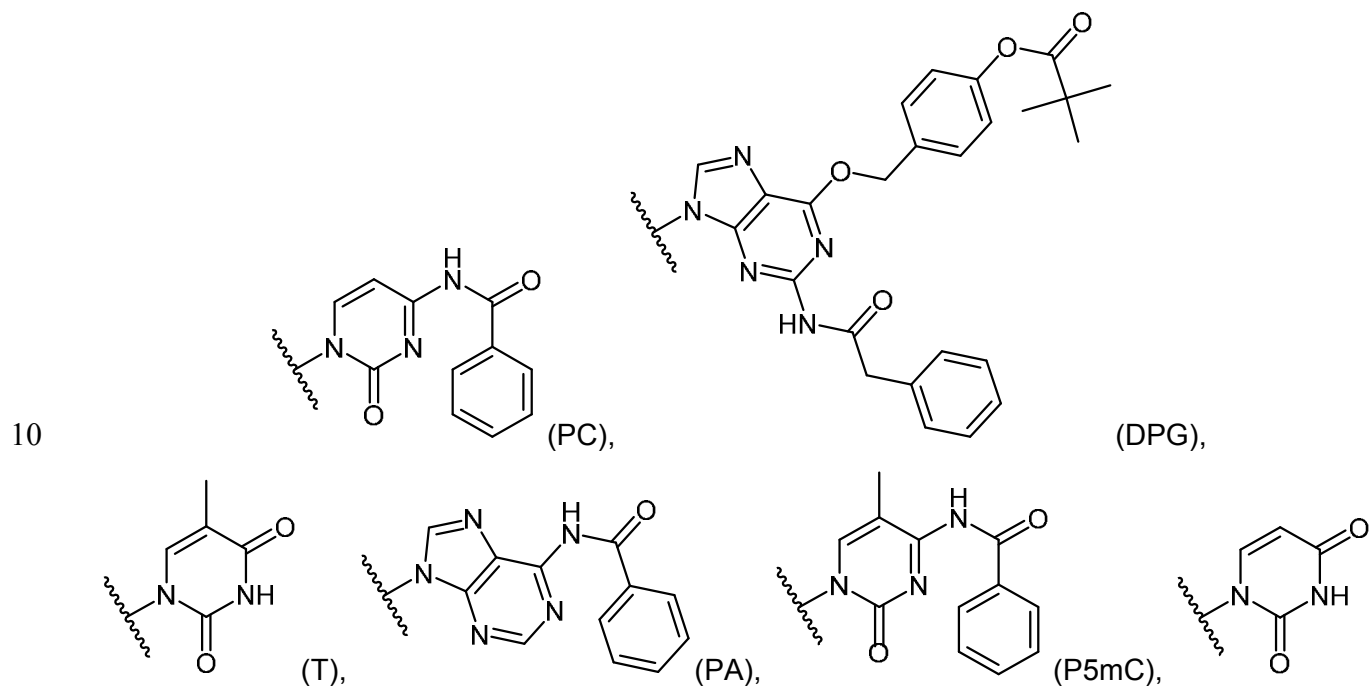
En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A8) es de Fórmula (A8a):

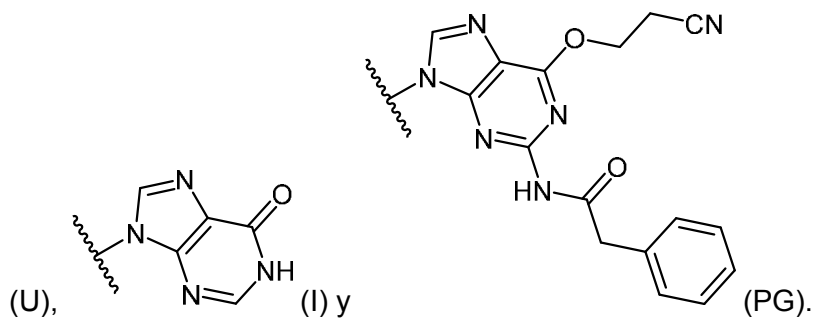


5 donde:

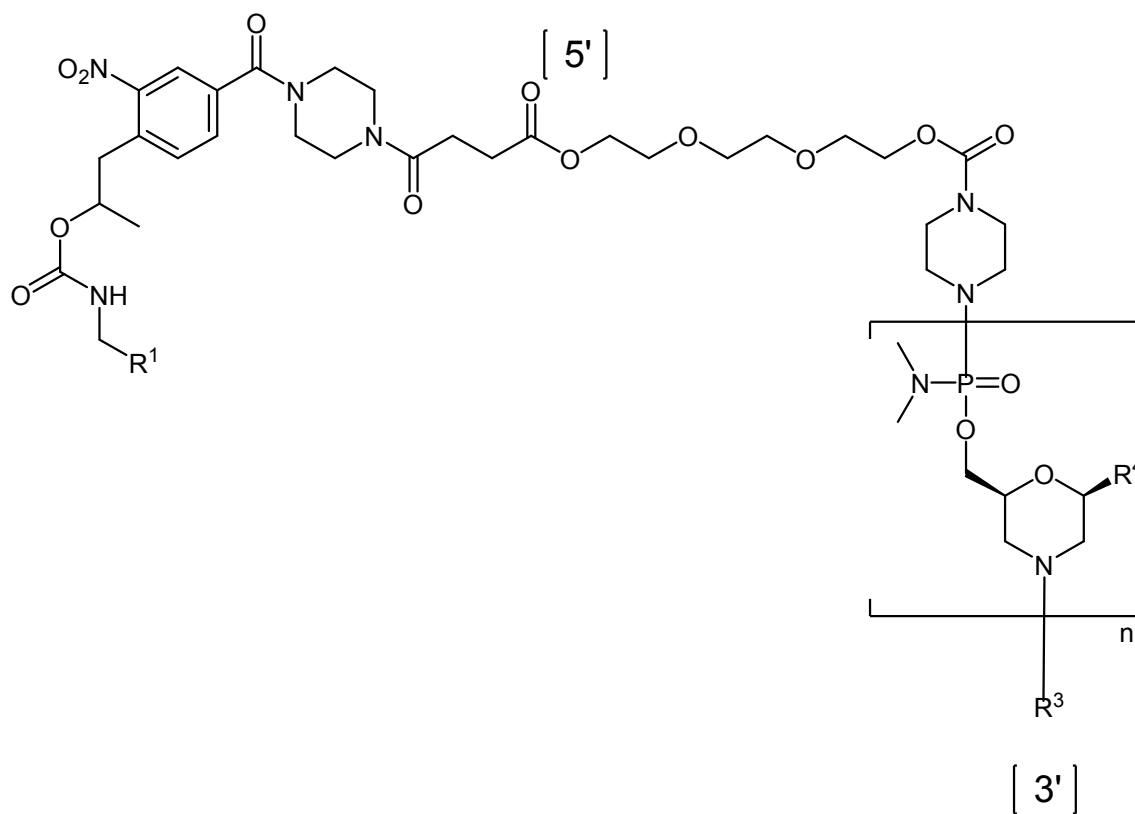
R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y

R^4 se selecciona, independientemente en cada aparición del compuesto de Fórmula (A8a), del grupo que consiste en:





En aun otra modalidad, el compuesto de fórmula (A9) es de Fórmula (A9a):



(A9a);

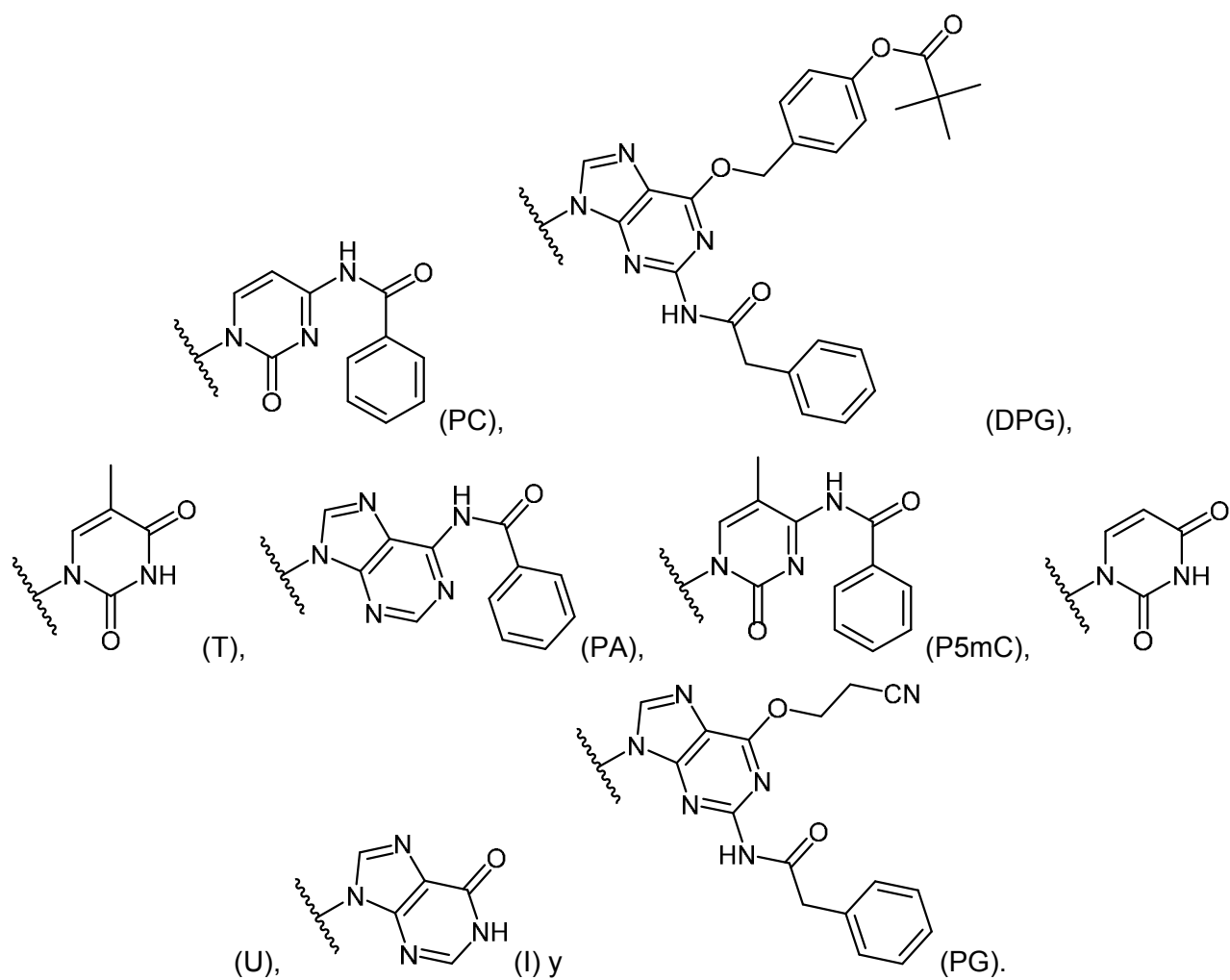
5 donde:

n es un entero de 10 a 40.

R¹ es un medio de soporte

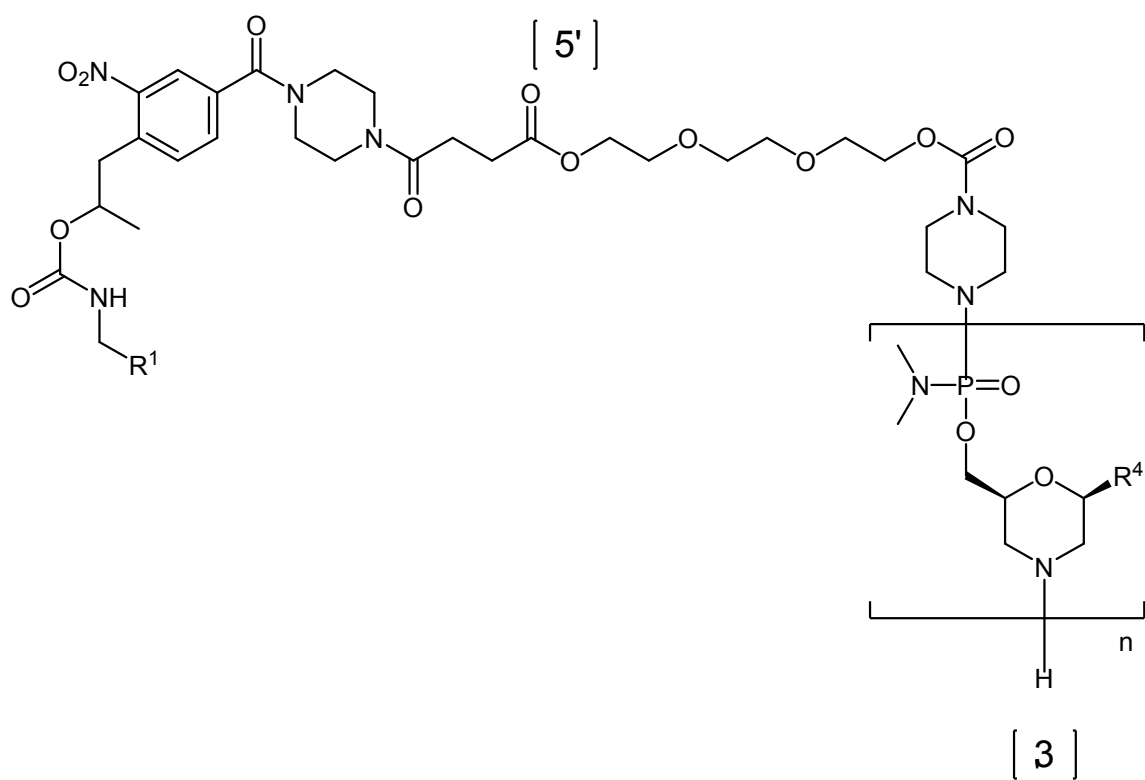
R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo,
y

10 R⁴, independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A10) es de Fórmula (A10a):

48



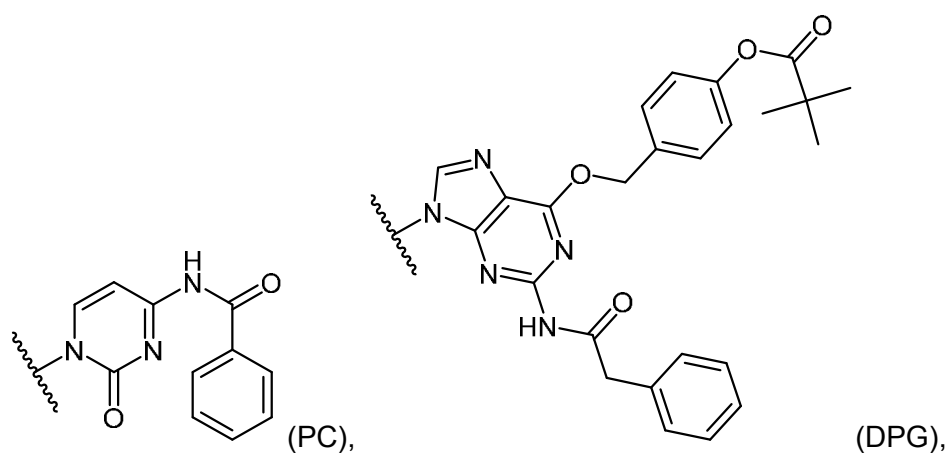
(A10a);

donde:

n es un entero de 10 a 40.

5 R¹ es un medio de soporte, y

R⁴, independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

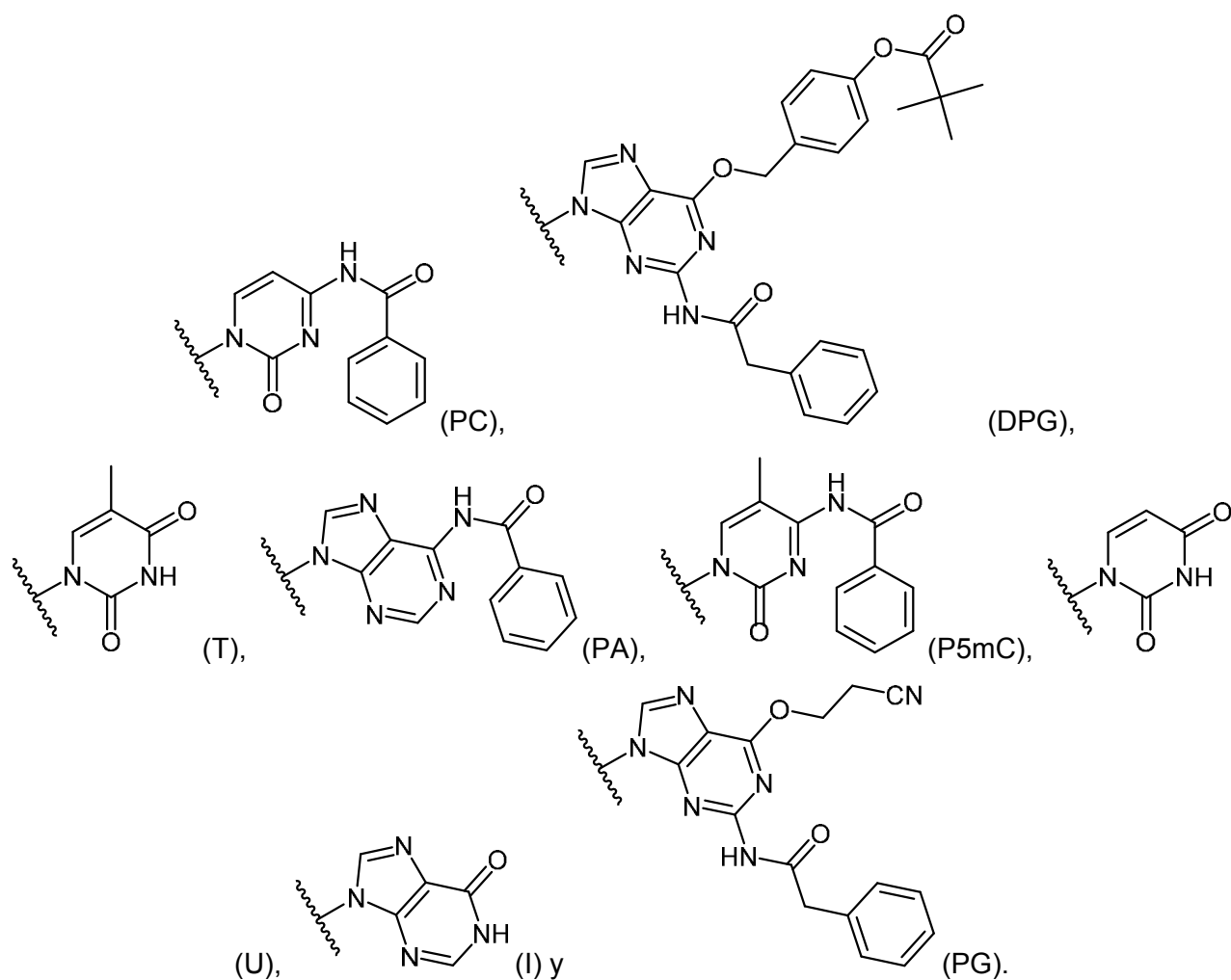


C=CC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CCN(CC2)C(=O)CCC(=O)OCCOCCOCCOC(=O)N3CCN(CC3)C4P(=O)(N(C)C)OC[C@H]5CNCC[C@H]5C4R4)O

(A11a);

n es un entero de 10 a 40, y

R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



En una modalidad del compuesto oligomérico de Fórmula (A), n es 30, y R^2 se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R^2	Posición n.º 5' a 3'	R^2	Posición n.º 5' a 3'	R^2
1	C	11	A	21	G
2	T	12	A	22	C
3	C	13	G	23	A
4	C	14	G	24	T
5	A	15	A	25	T
6	A	16	A	26	T
7	C	17	G	27	C
8	A	18	A	28	T
9	T	19	T	29	A

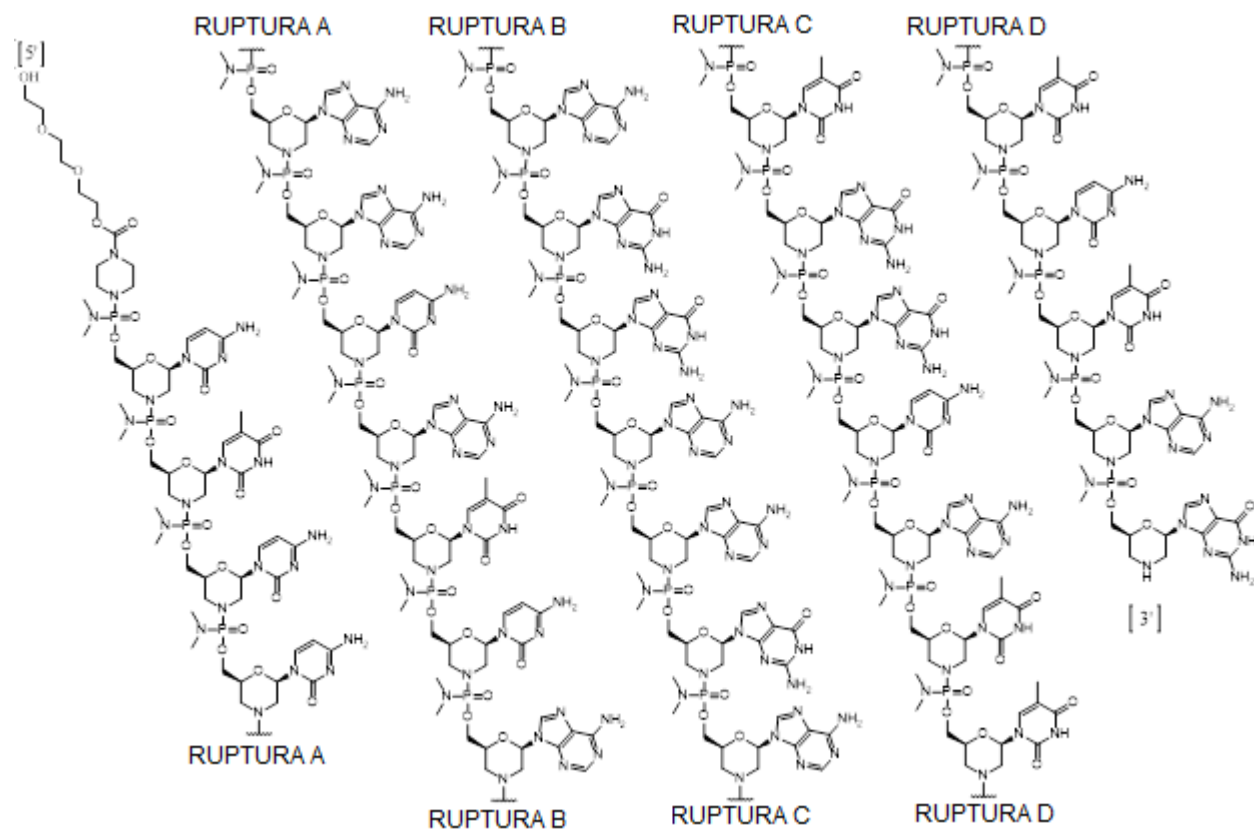
(E).

El Eteplirsén (ver, por ejemplo, publicación de solicitud de patente internacional n.º WO 2006/000057, se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad) fue sometido a estudios clínicos para evaluar su seguridad y eficacia, y su desarrollo clínico es continuo. El Eteplirsén es un oligómero de fosforodiamidato morfolino (PMO). El producto terapéutico de distrofina "Eteplirsén", también conocido como "AVI-4658" es un PMO que tiene la secuencia de base 5'-CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTTC TAG-3' (SEQ ID NO:1). El Eteplirsén se registra con el número de registro CAS 1173755-55-9. Los nombres químicos incluyen: ARN, [*P*-desoxi-*P*-(dimetilamino)](2',3'-dideoxi-2',3'-imino-2',3'-seco)(2'a→5')(C-m5U-C-C-A-A-C-A-m5U-C-A-A-G-G-A-A-G-A-m5U-G-G-C-A-m5U-m5U-m5U-C-m5U-A-G) (SEQ ID NO:2), 5'-[*P*-[4-[2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]carbonil]-1-piperazinil]-*N,N*-dimetilfosfonamidato] y *P*,2',3'-trideoxi-*P*-(dimetilamino)-5'-O-{*P*-[4-(10-hidroxi-2,5,8-trioxadecanoil)piperazin-1-il]-*N,N*-dimetilfosfonamidoil]}-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-*P*,3'-dideoxi-*P*-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-*P*,2',3'-trideoxi-*P*-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-*P*,2',3'-trideoxi-*P*-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-*P*,2',3'-trideoxi-*P*-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-*P*,2',3'-trideoxi-*P*-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')

[illegible]

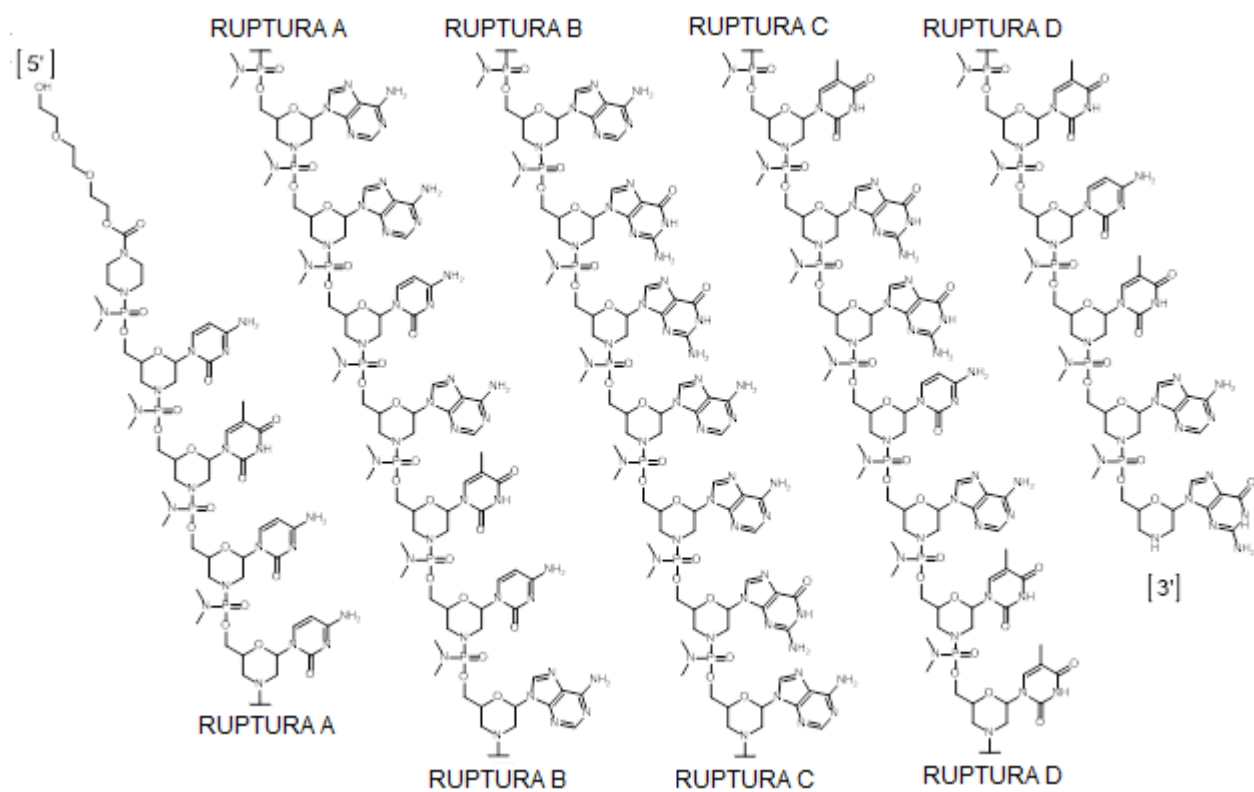
C-T-C-C-A-A-C-A-T-C-A-A-G-G-A-A-G-A-T-G-G-C-A-T-T-T-C-T-A-G (SEQ ID NO:1)

El Eteplirsén también puede representarse mediante la estructura de la Fórmula (XII):



(XII).

De esta manera, en una modalidad del proceso descrito anteriormente, el compuesto oligomérico de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (E):

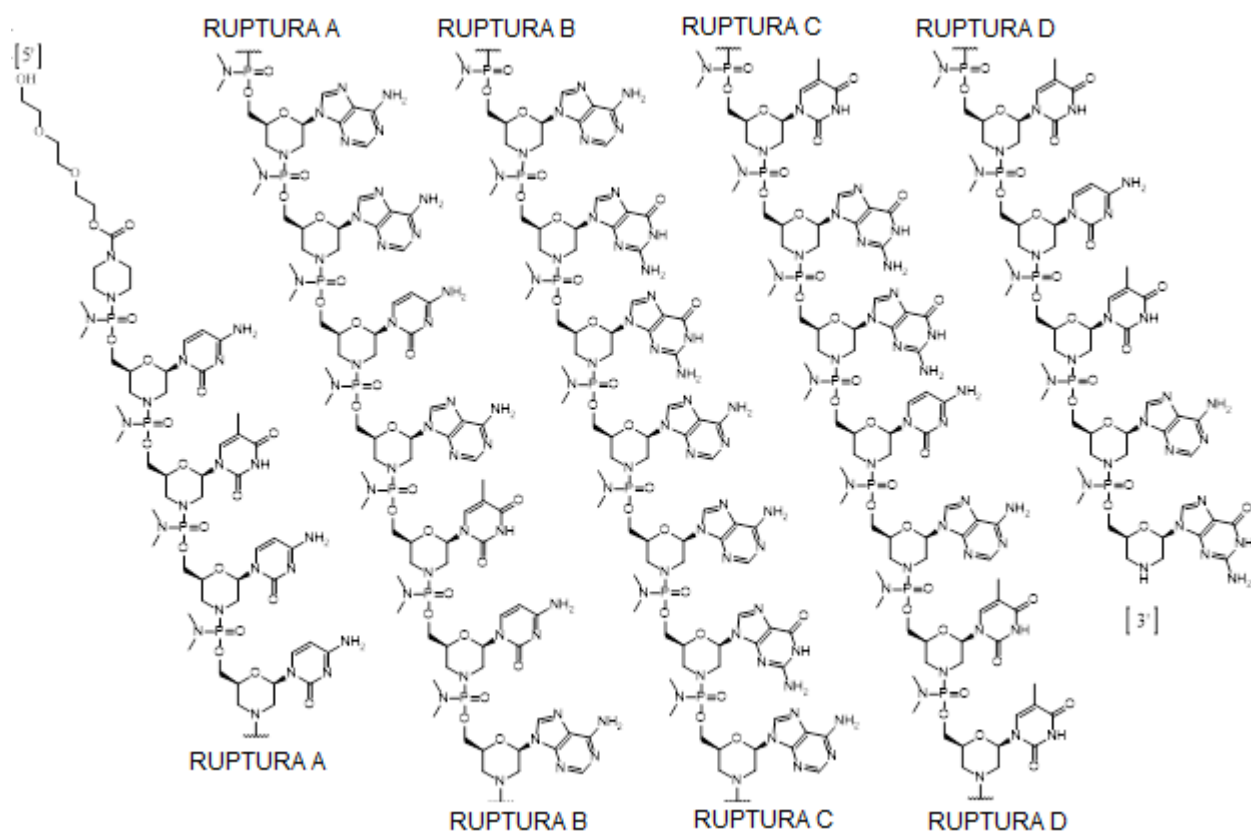


(E),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, el compuesto oligomérico de Fórmula (E) es un compuesto oligomérico de

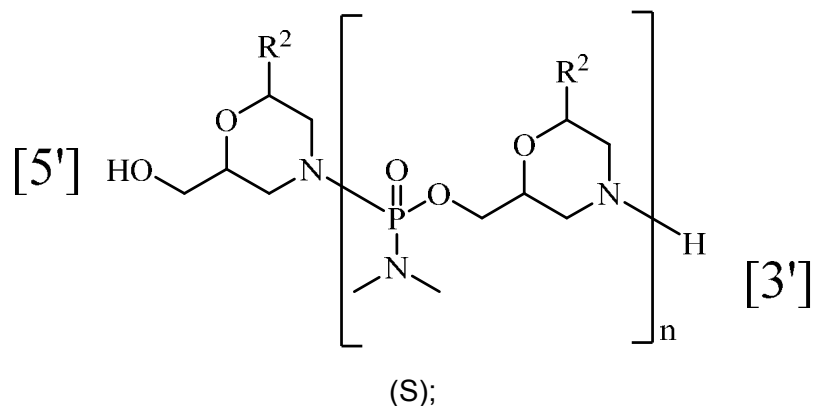
5 Fórmula (XII):



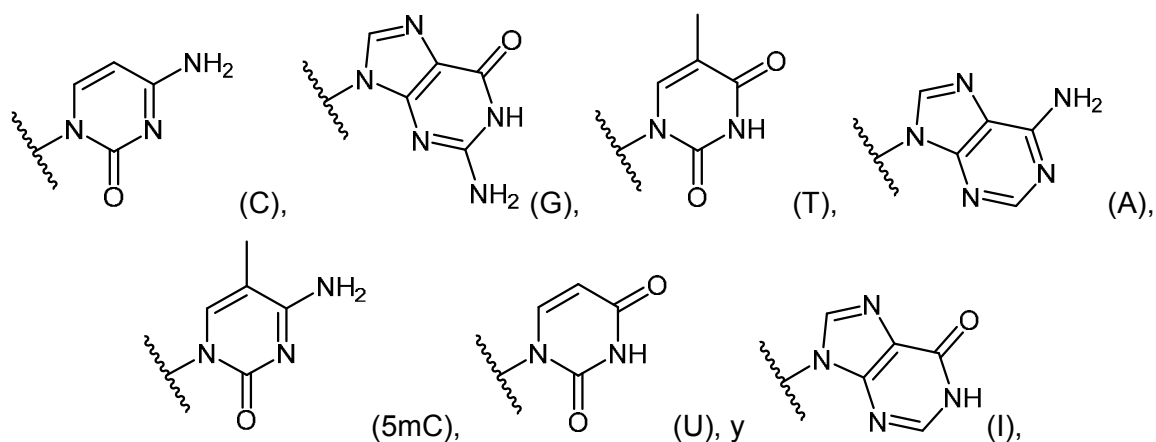
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En aun otra modalidad, R^3 es, en cada aparición, trietilo.

- 5 En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto oligomérico de la Fórmula (S):

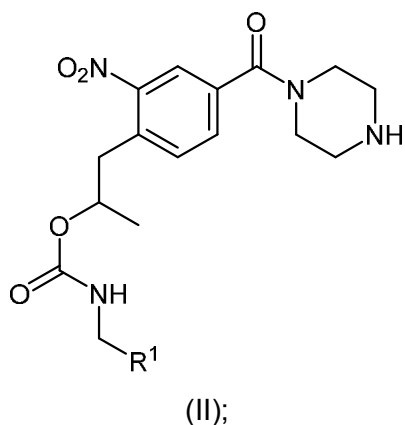


donde n es un entero de 10 a 40, y cada R^2 se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en:



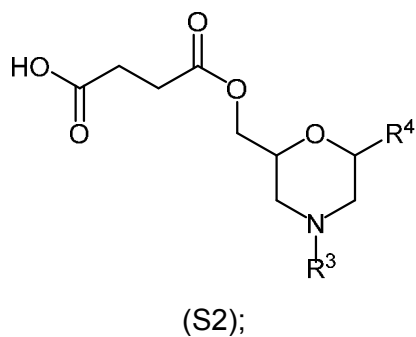
donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):

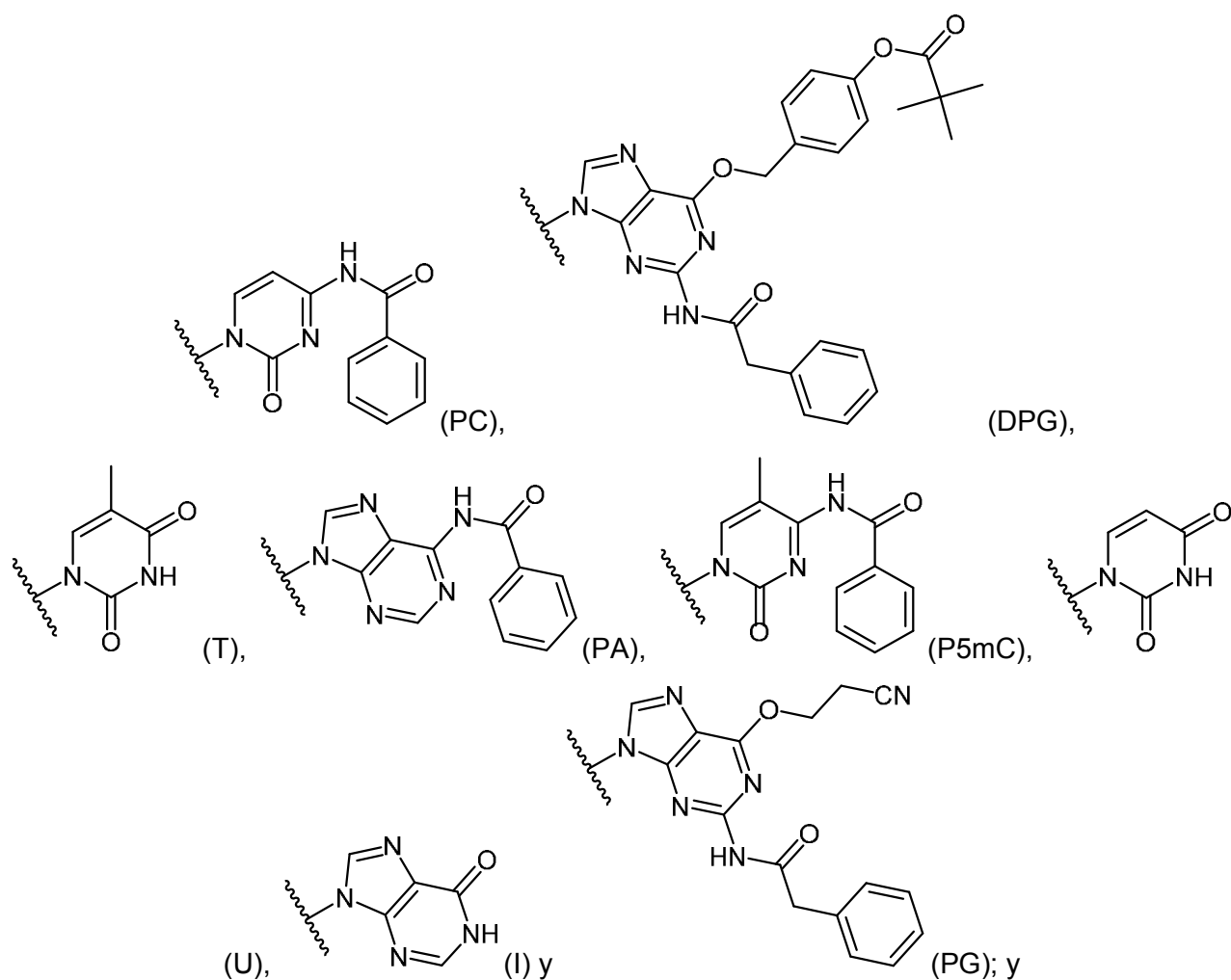


donde R^1 es un medio de soporte;

con un compuesto de Fórmula (S2):

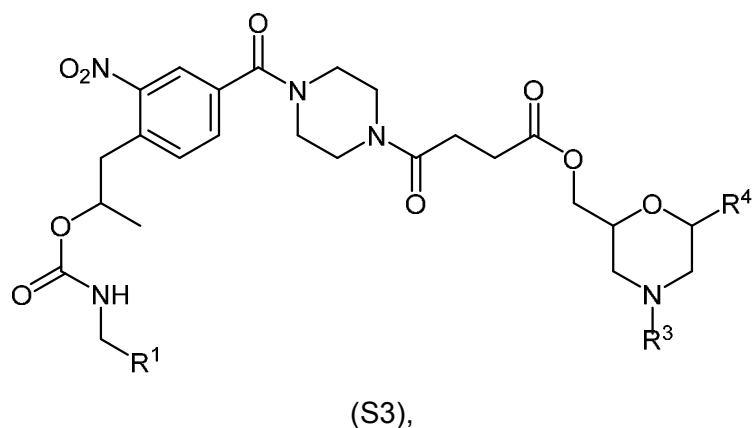


donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

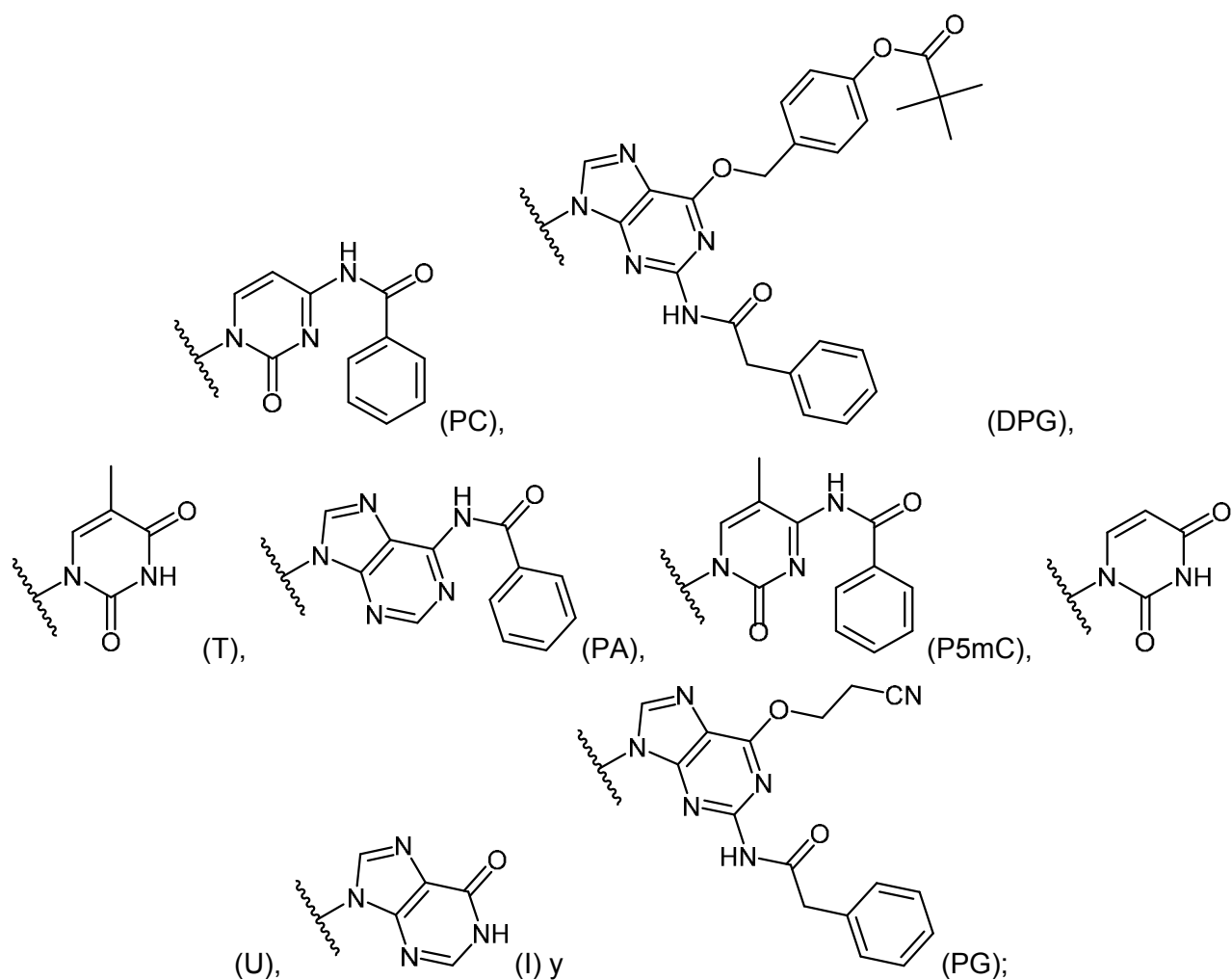


donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo;

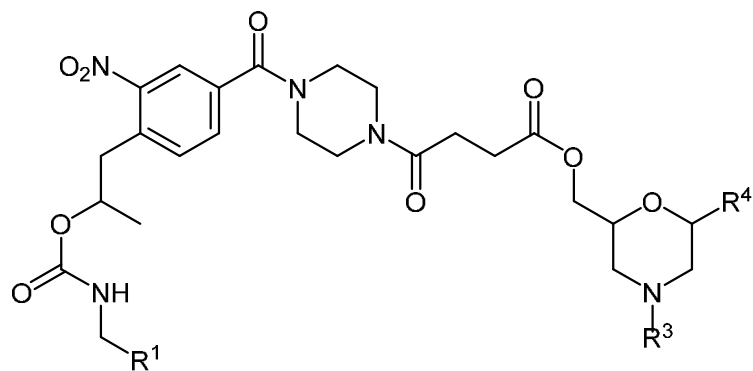
para formar un compuesto de la Fórmula (S3):



donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

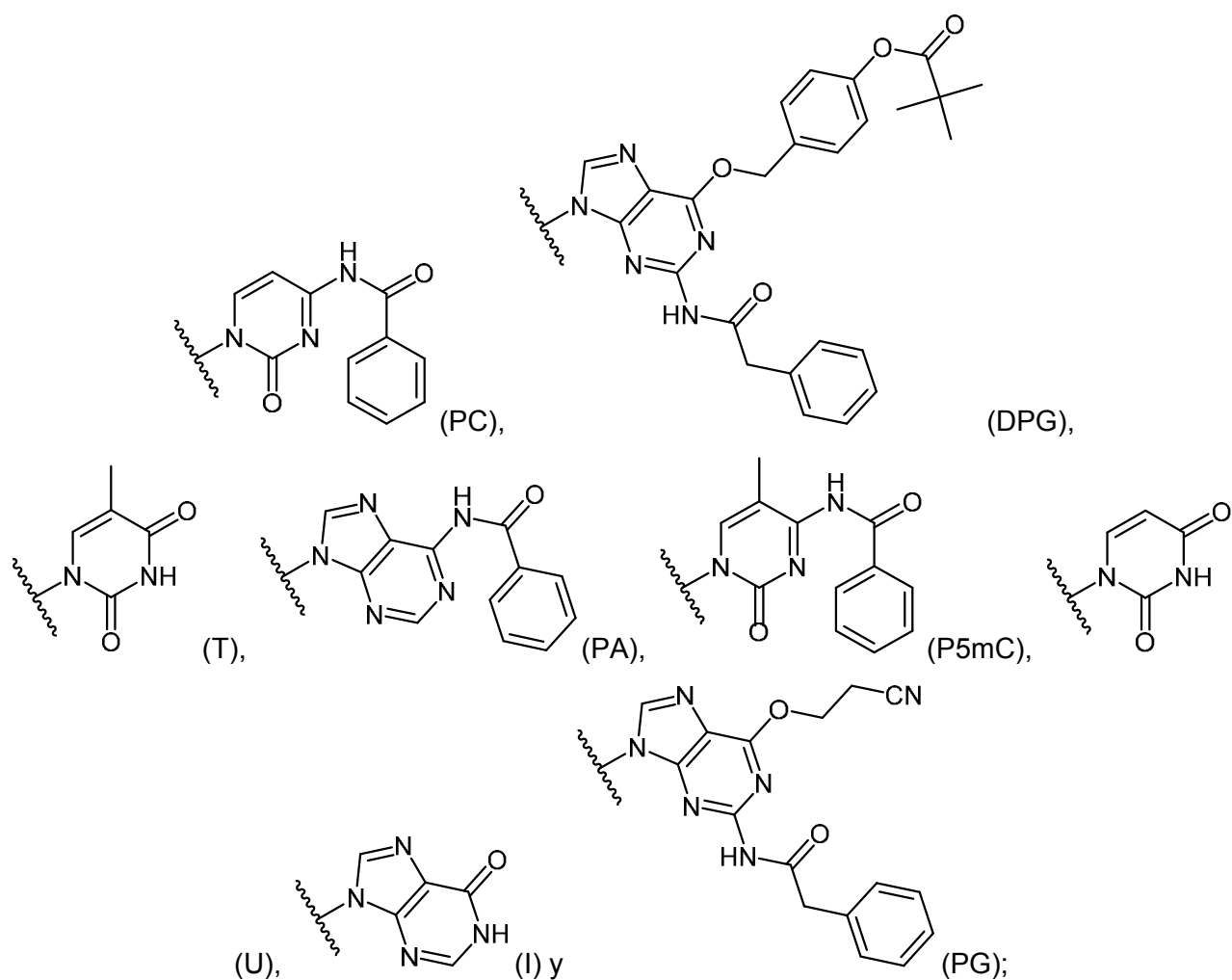


- 5 (b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (S3) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (IV-S):

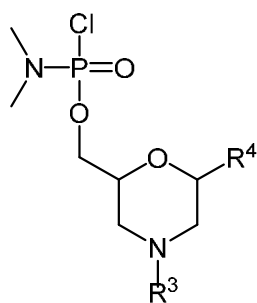


(IV-S);

- 10 donde R¹ es un medio de soporte, R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

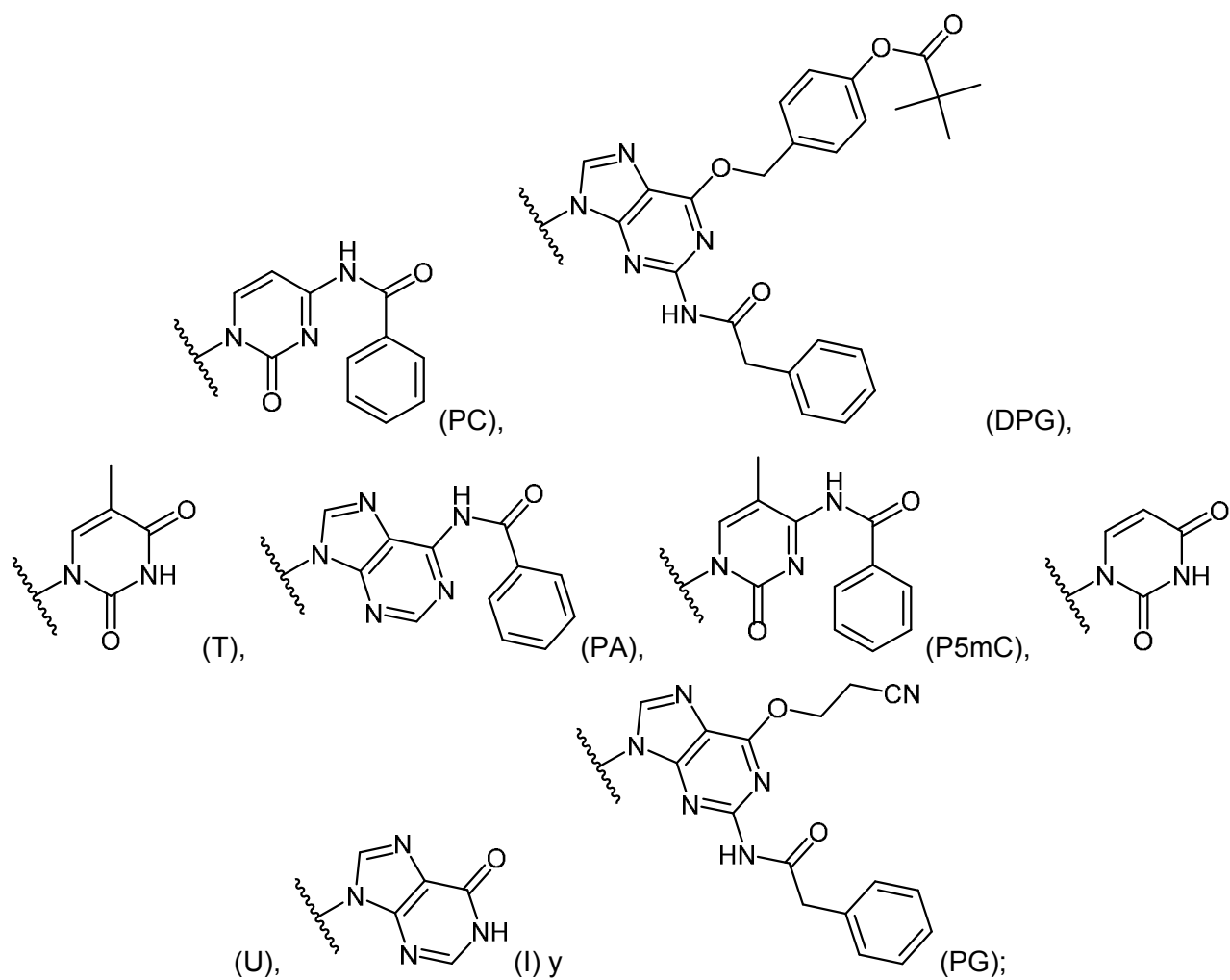


(c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV-S) con un compuesto de Fórmula (A4):

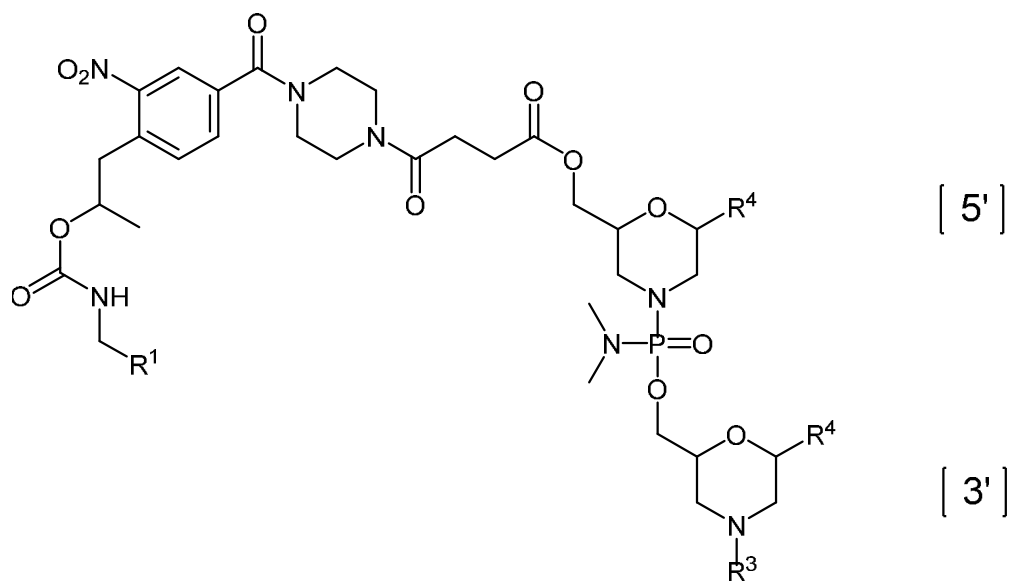


(A4);

donde R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



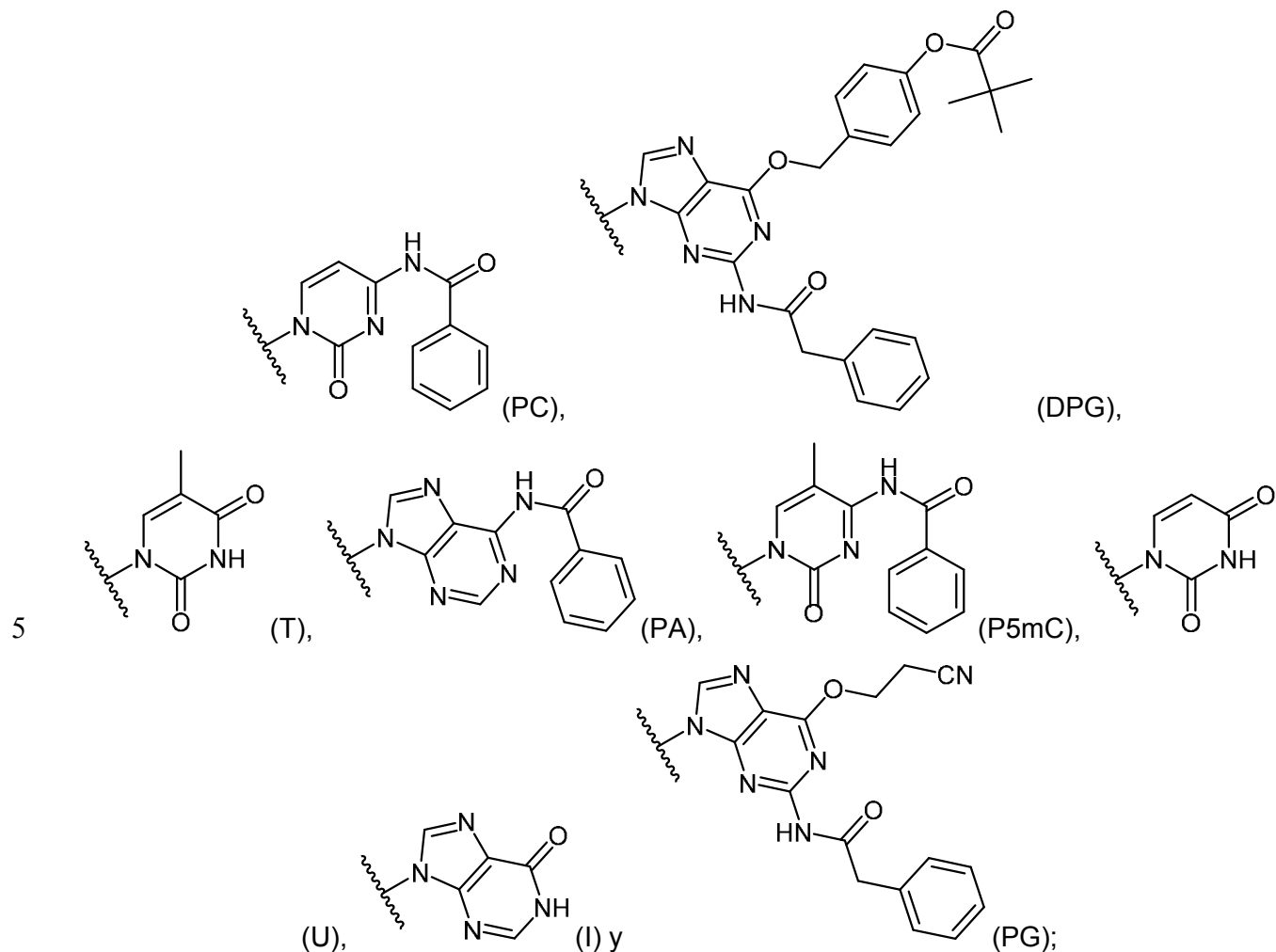
para formar un compuesto de la Fórmula (S5):



(S5);

donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

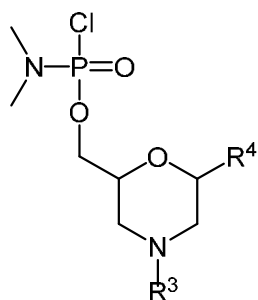
R^4 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



(d) llevar a cabo iteraciones n-2 de las etapas secuenciales de:

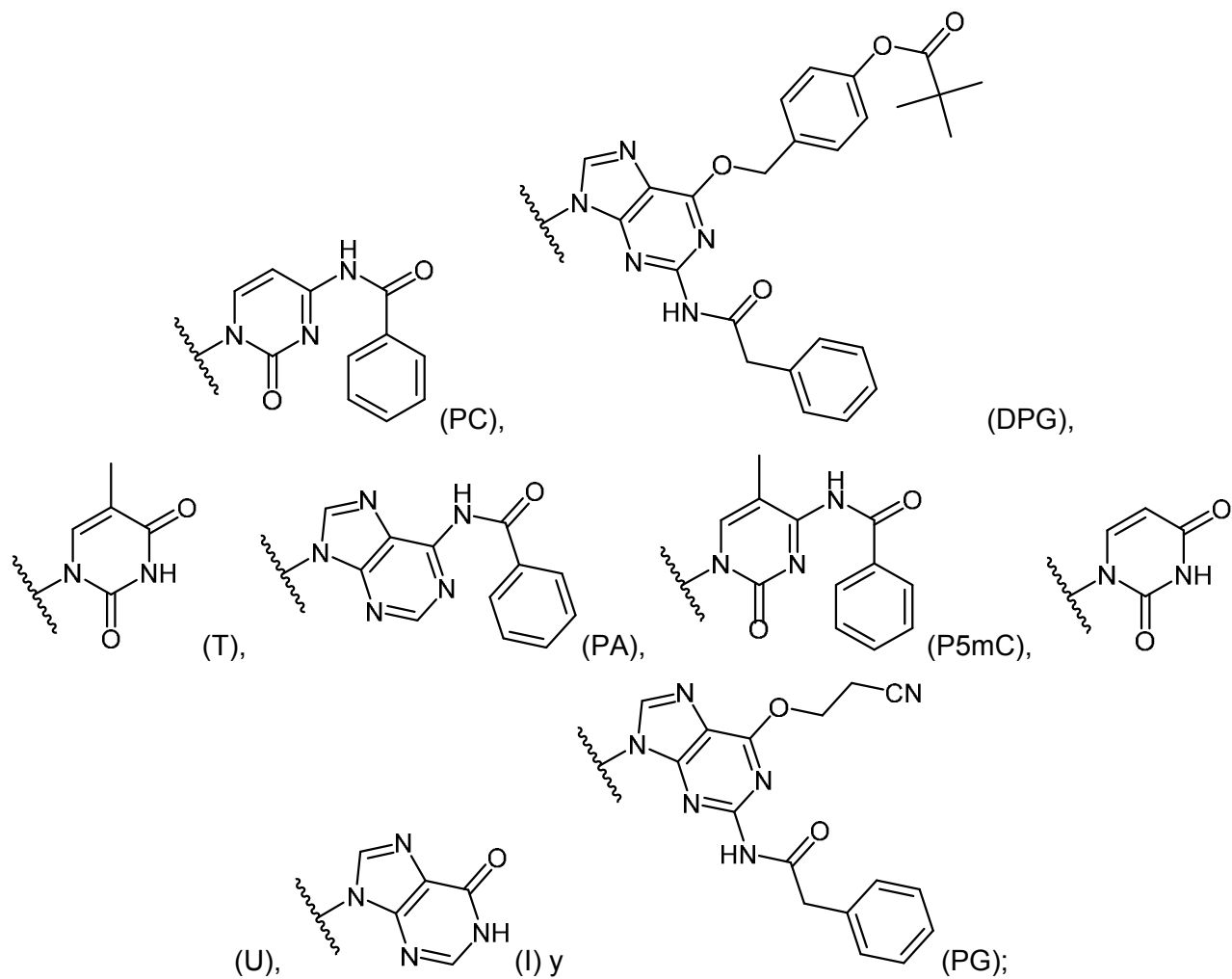
10 (d1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y

(d2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (A8):

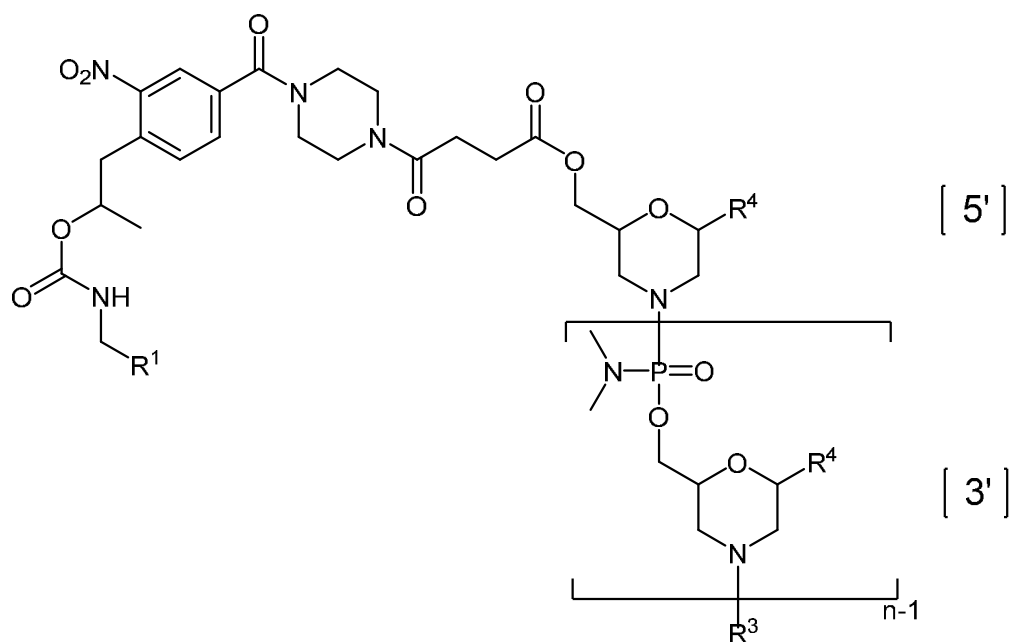


(A8);

donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente para cada compuesto de Fórmula (A8), del grupo que consiste en:

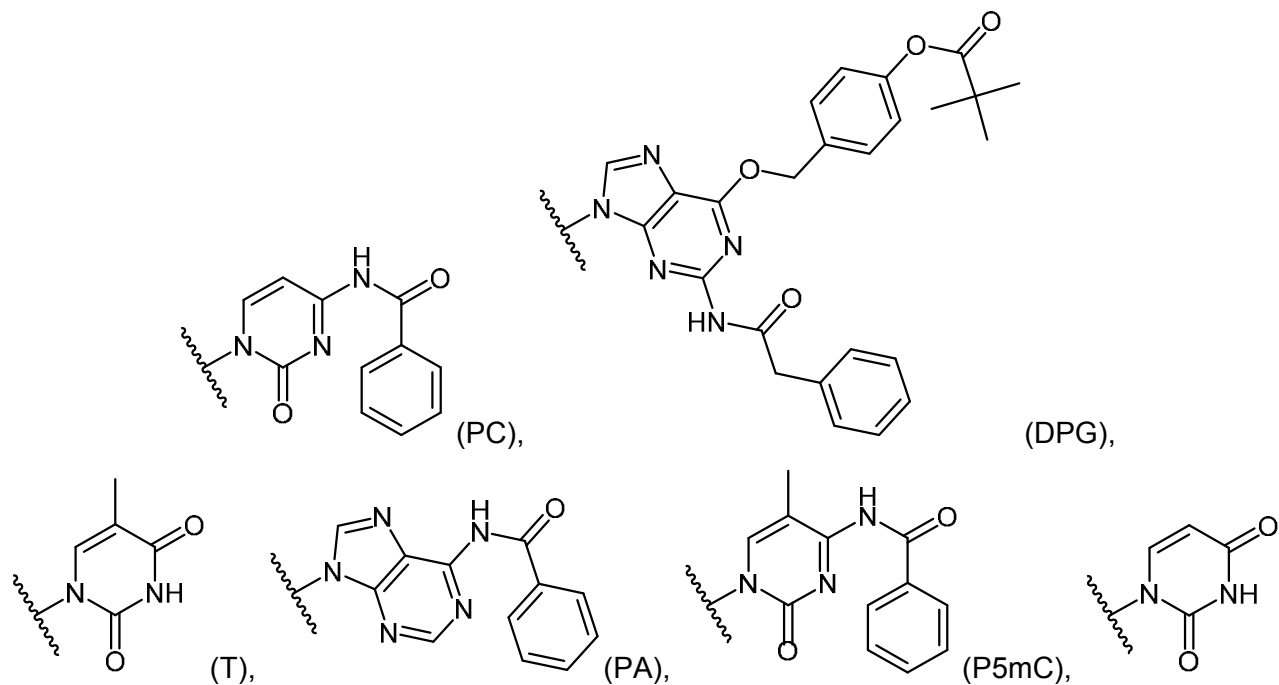


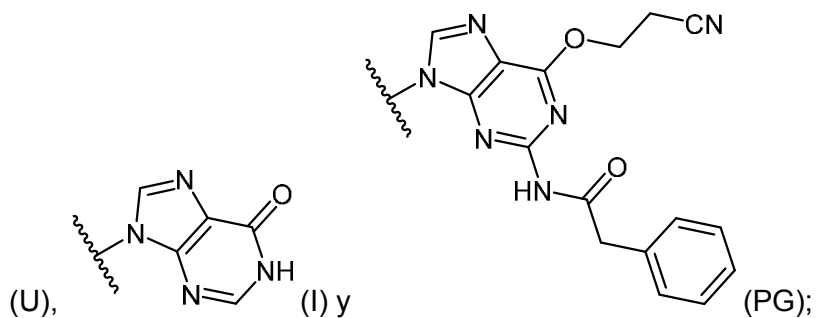
para formar un compuesto de la Fórmula (S9):



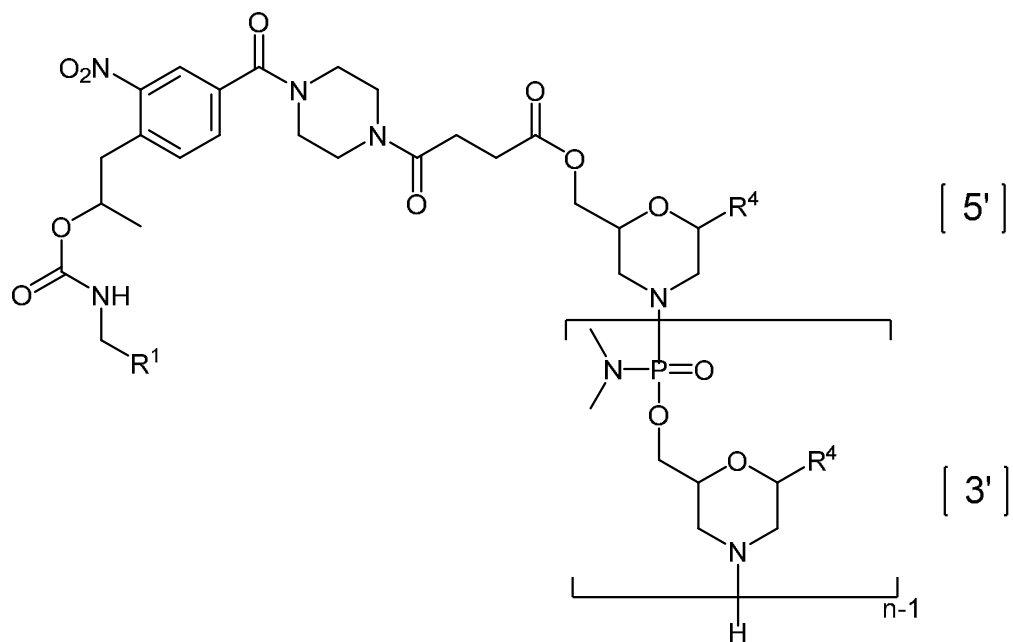
(S9);

donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:



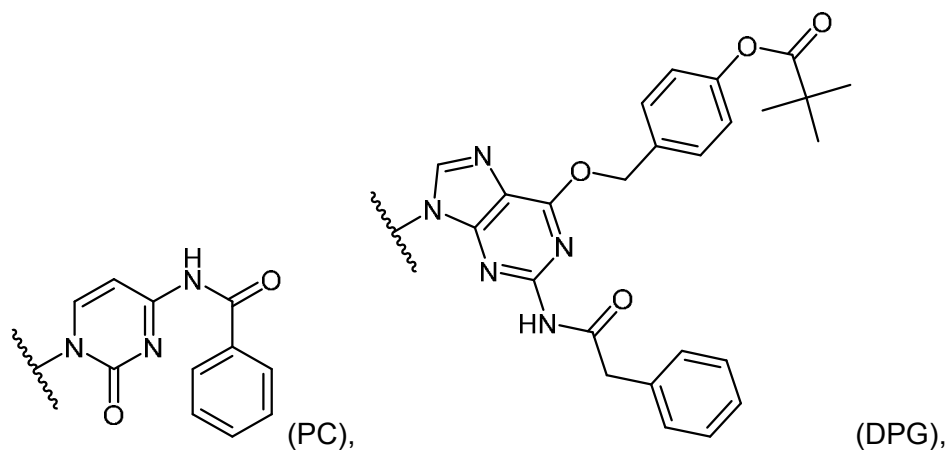


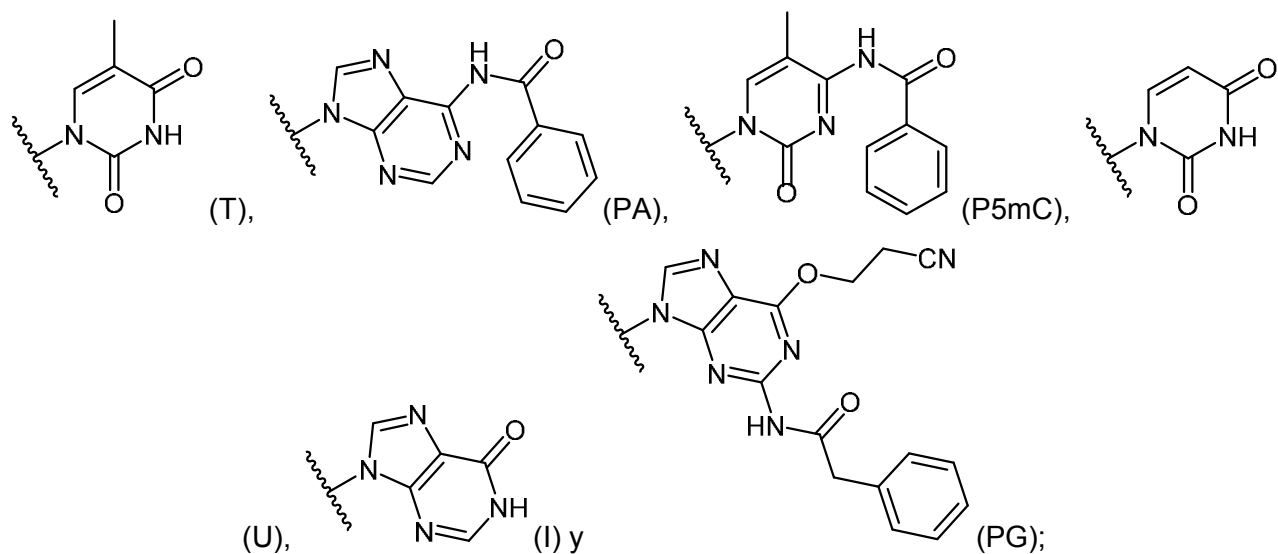
(e) poner en contacto el compuesto de Fórmula (S9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (S10):



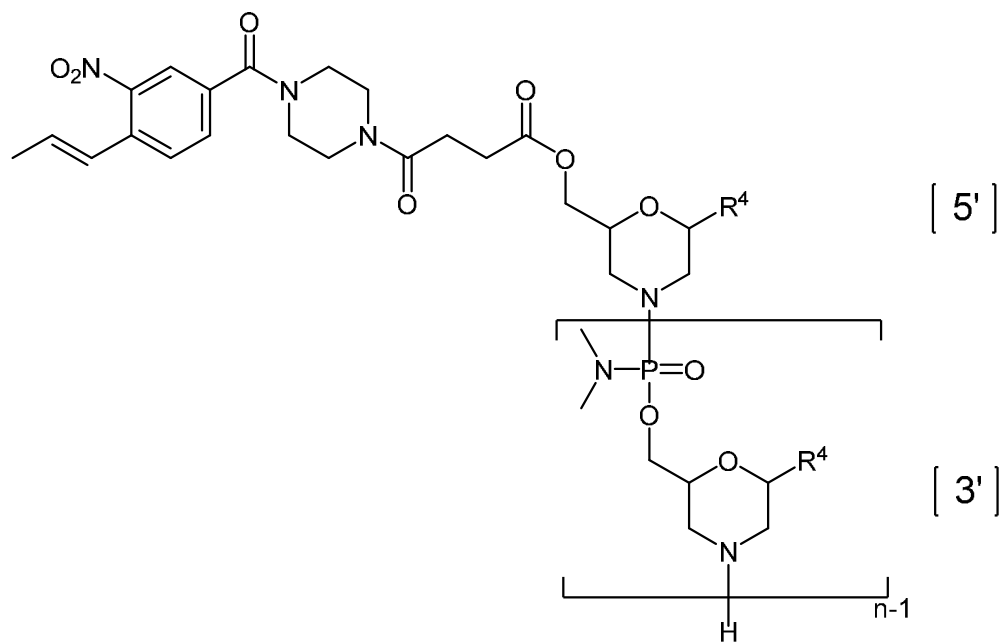
5 (S10);

donde n es un entero de 10 a 40, R¹ es un medio de soporte y R⁴ se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:



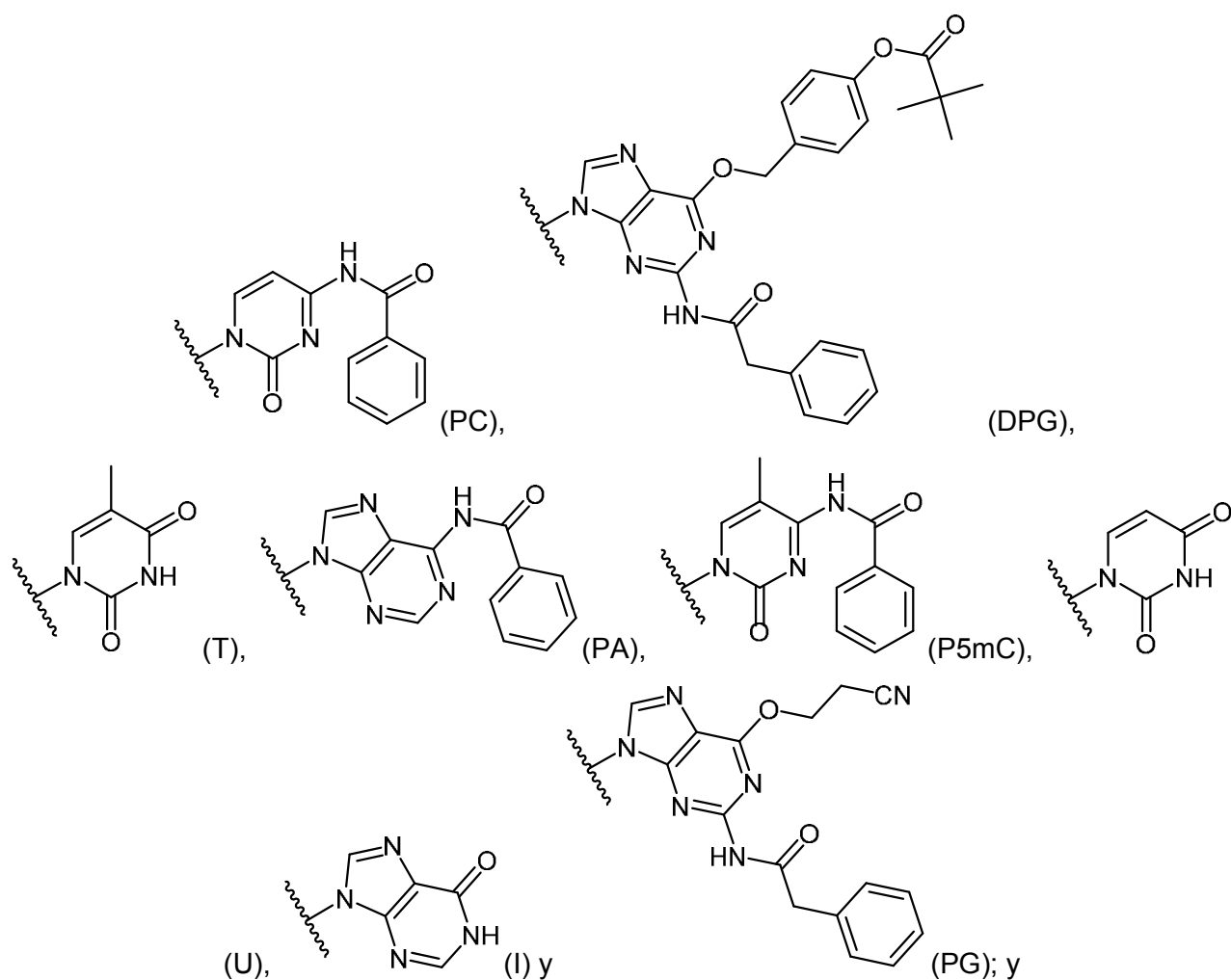


(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (S10) con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (S11):



(S11);

donde n es un entero de 10 a 40, y R^4 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:

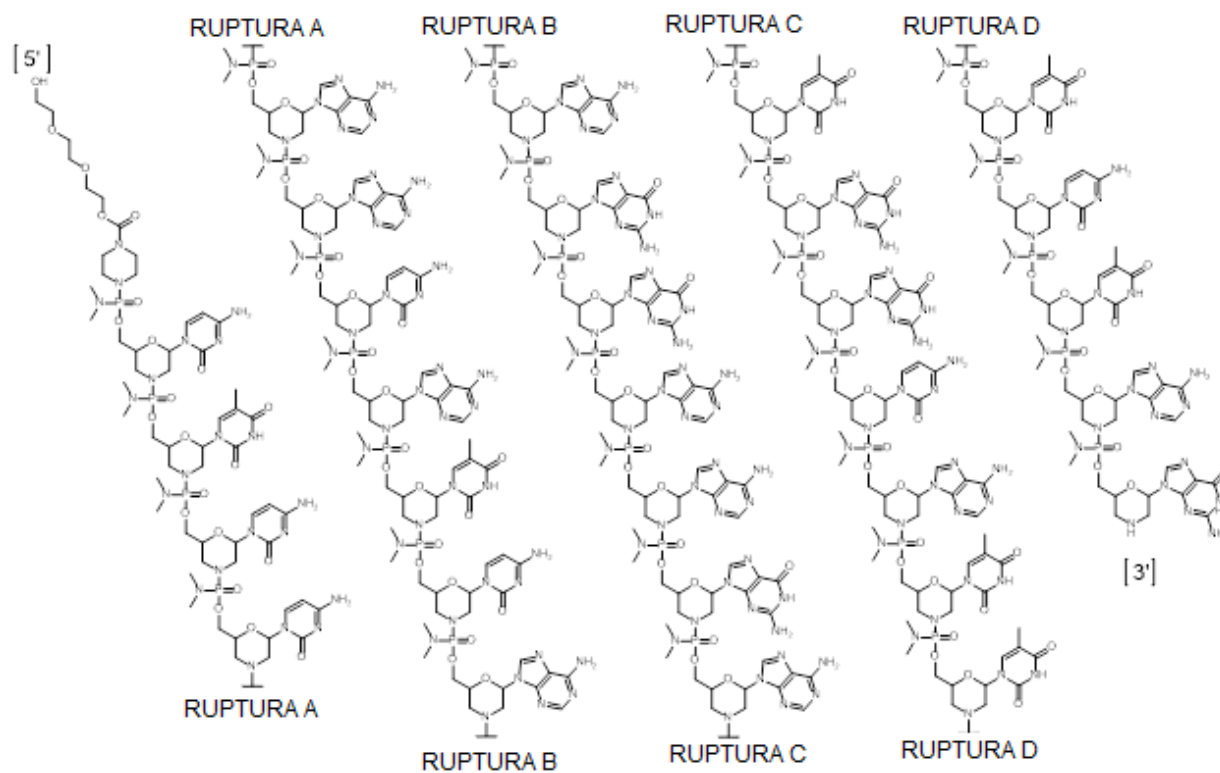


(g) poner en contacto el compuesto de Fórmula (S11) en contacto con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (S).

Procesos para preparar Eteplirsén

Se proporcionan en la presente procesos para preparar Eteplirsén.

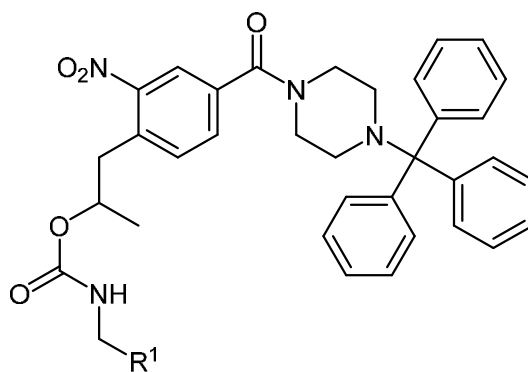
En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto oligomérico de la Fórmula (E):



(E);

donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (I):

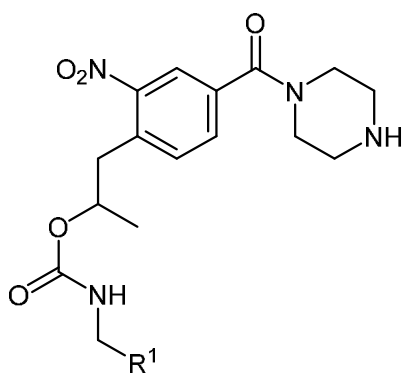


(I);

donde R^1 es un medio de soporte,

con un agente de desbloqueo para formar el compuesto de Fórmula (II):

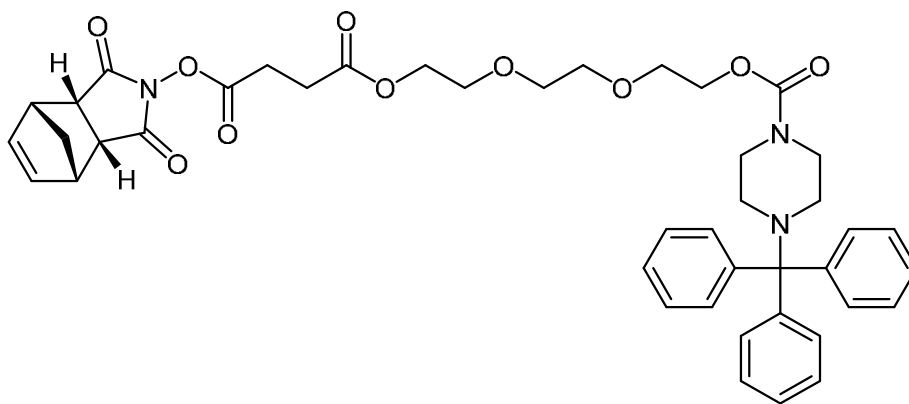
68



(II);

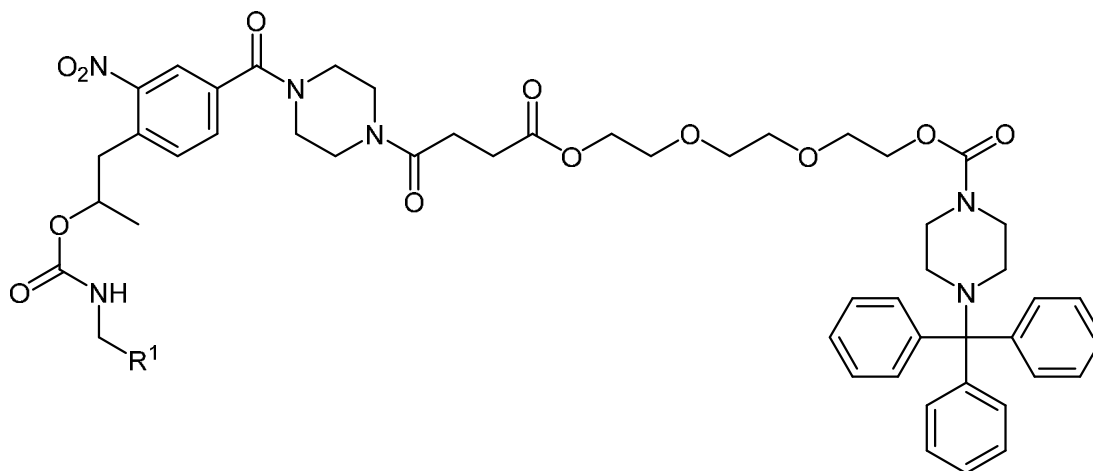
donde R^1 es un medio de soporte;

(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con el compuesto (B):



(B);

para formar un compuesto de la Fórmula (III):

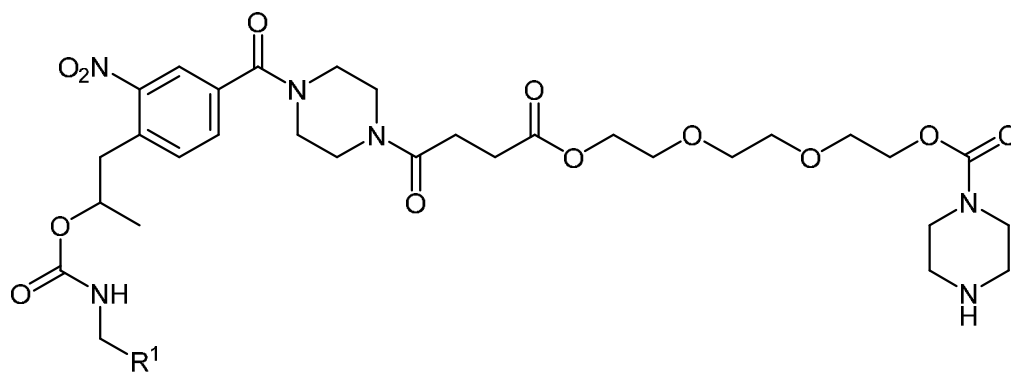


(III);

10 donde R^1 es un medio de soporte;

(c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con un agente de desbloqueo para formar un

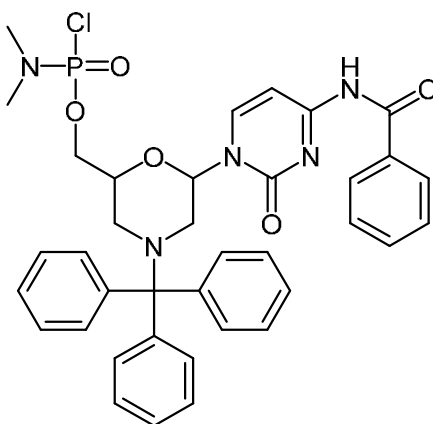
compuesto de Fórmula (IV):



(IV);

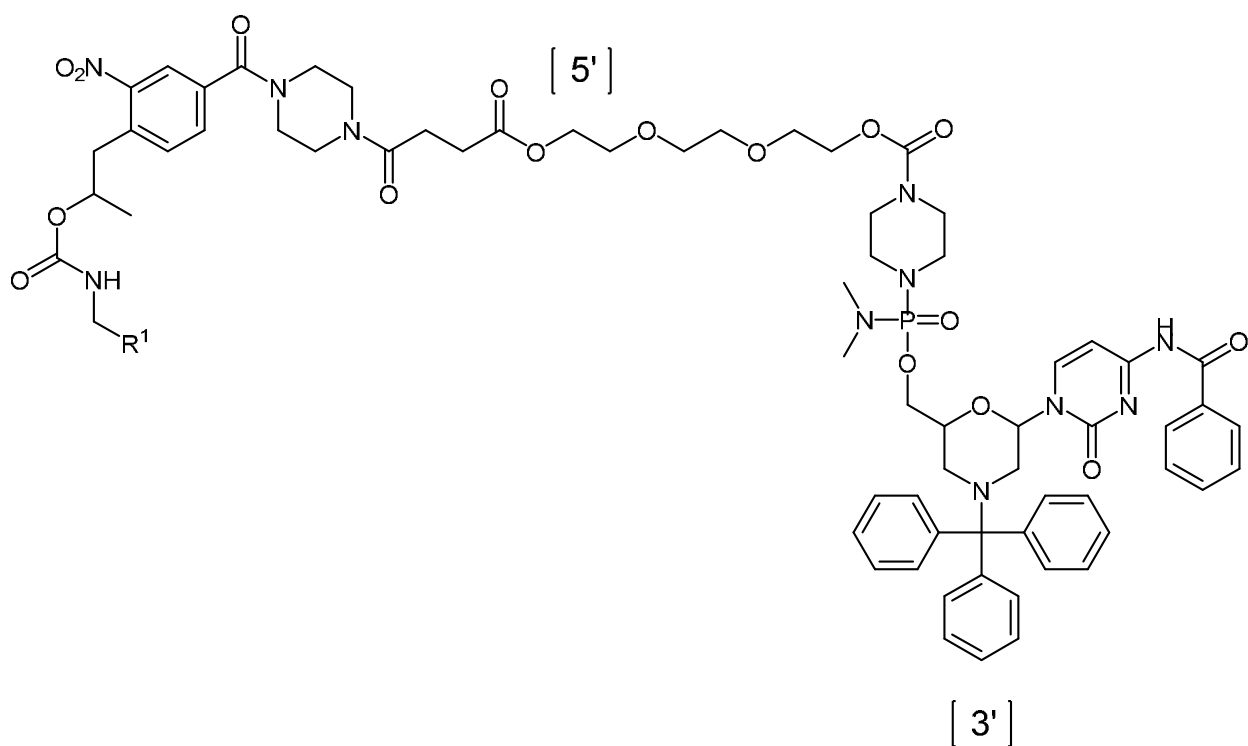
donde R¹ es un medio de soporte;

- 5 (d) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (C):



(C);

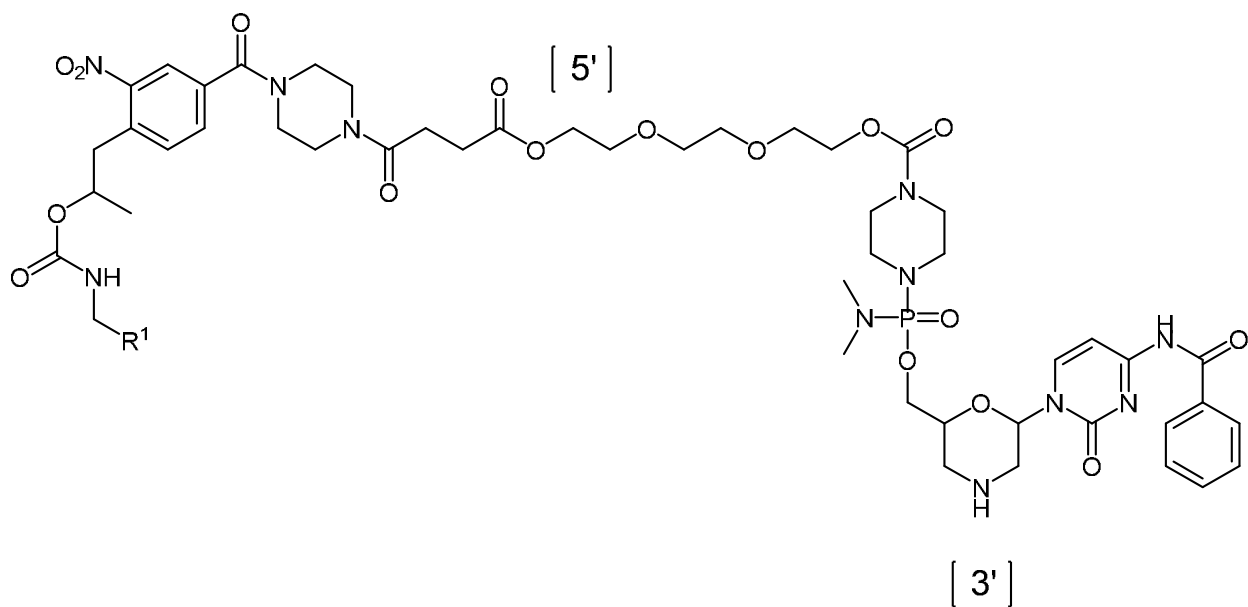
para formar un compuesto de Fórmula (V):

 $(V);$

donde R^1 es un medio de soporte;

(e) poner en contacto el compuesto de Fórmula (V) con un agente de desbloqueo para formar un

5 compuesto de Fórmula (VI):

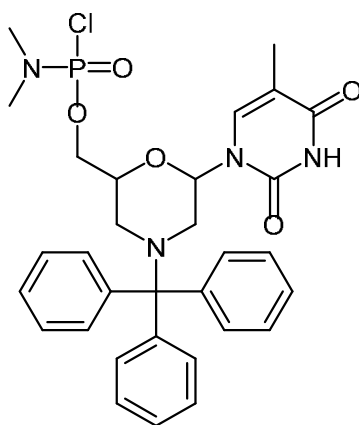


(VI);

donde R^1 es un medio de soporte;

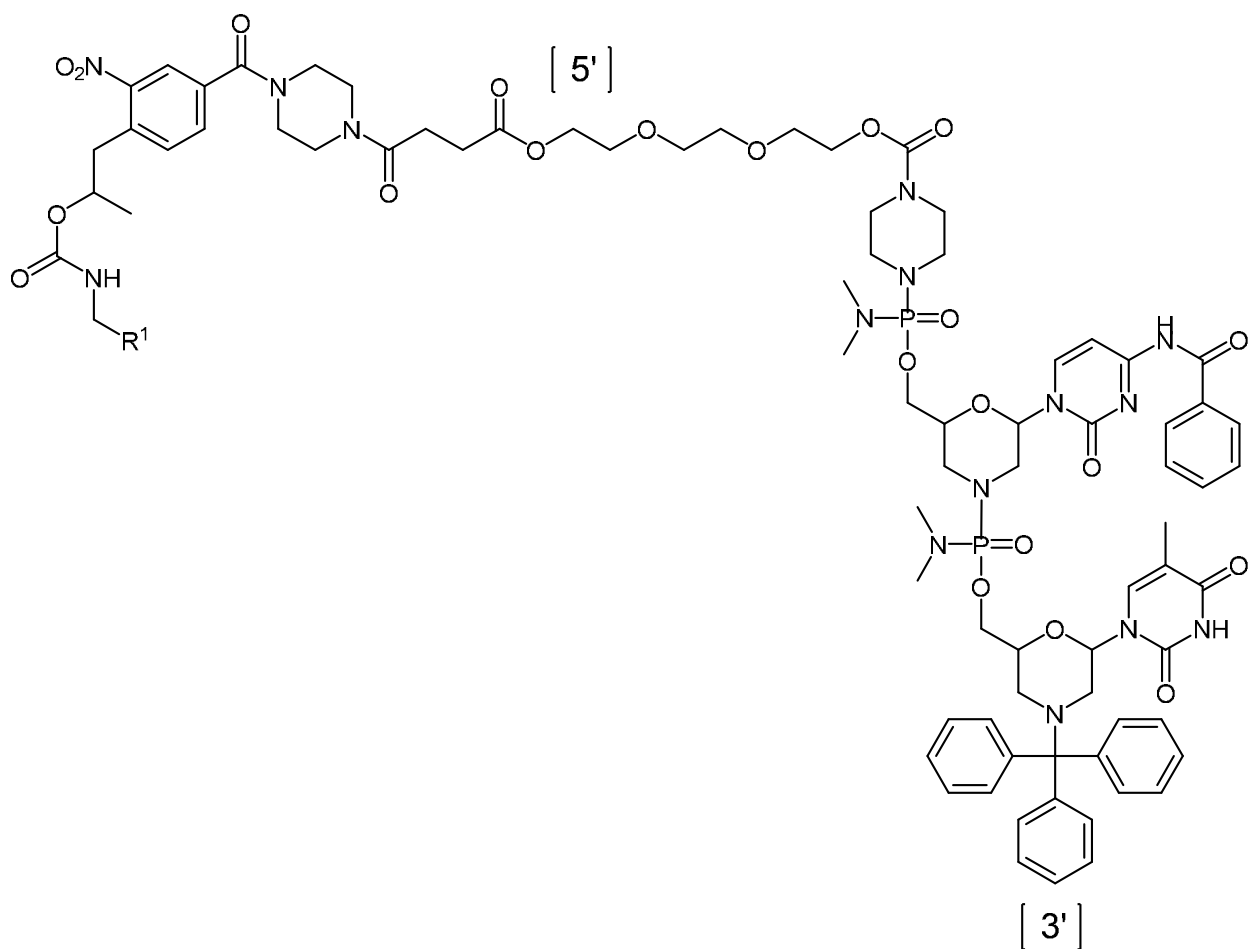
(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (VI) con un compuesto de Fórmula (F):

71



(F);

para formar un compuesto de la Fórmula (VII):



(VII);

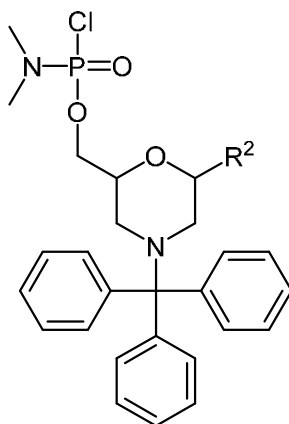
5

donde R^1 es un medio de soporte;

(g) llevar a cabo 28 iteraciones de las etapas secuenciales de:

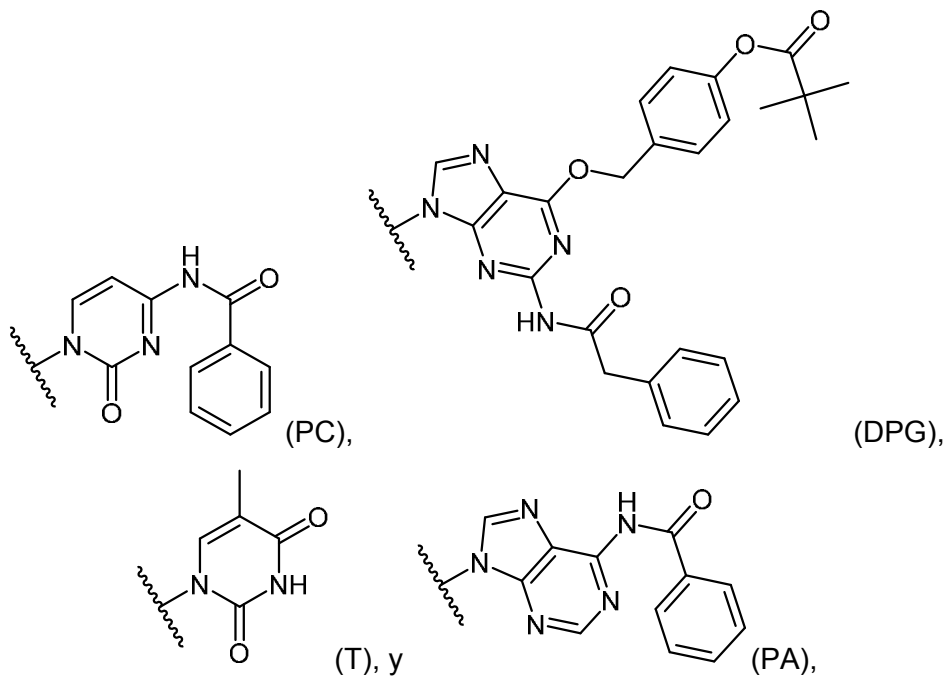
(g1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y

(g2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (VIII):



(VIII);

- 5 donde R^2 , independientemente para cada compuesto de Fórmula (VIII), se selecciona del grupo que consiste en:



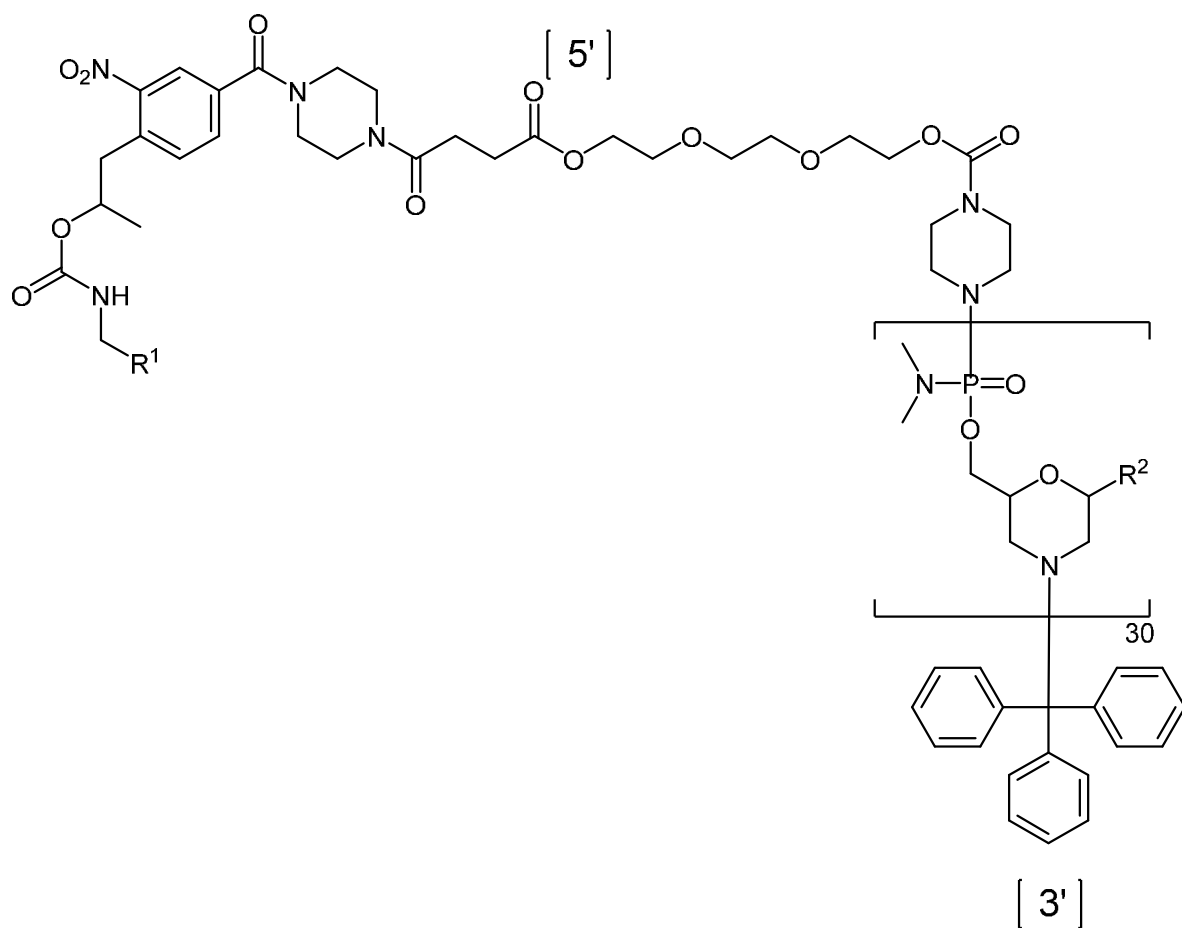
donde, para cada iteración de 1 a 28, R^2 es:

10

N.º de iteración	R^2	N.º de iteración	R^2	N.º de iteración	R^2
1	PC	11	DPG	21	PA
2	PC	12	DPG	22	T

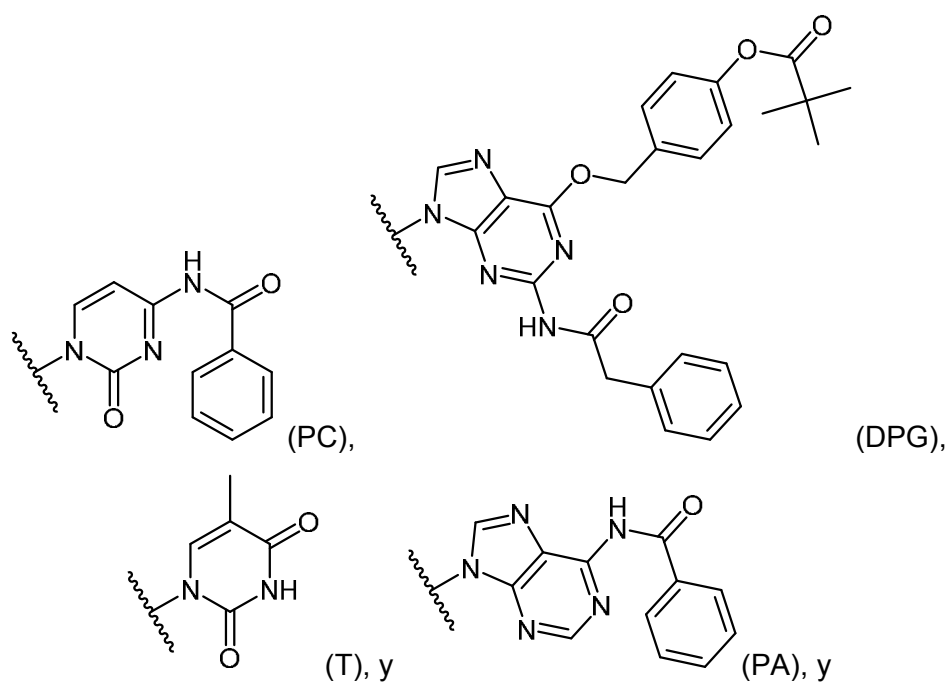
3	PA	13	PA	23	T
4	PA	14	PA	24	T
5	PC	15	DPG	25	PC
6	PA	16	PA	26	T
7	T	17	T	27	PA
8	PC	18	DPG	28	DPG
9	PA	19	DPG		
10	PA	20	PC		

para formar un compuesto de la Fórmula (IX):



(IX);

- 5 donde R^1 es un medio de soporte,
 donde R^2 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



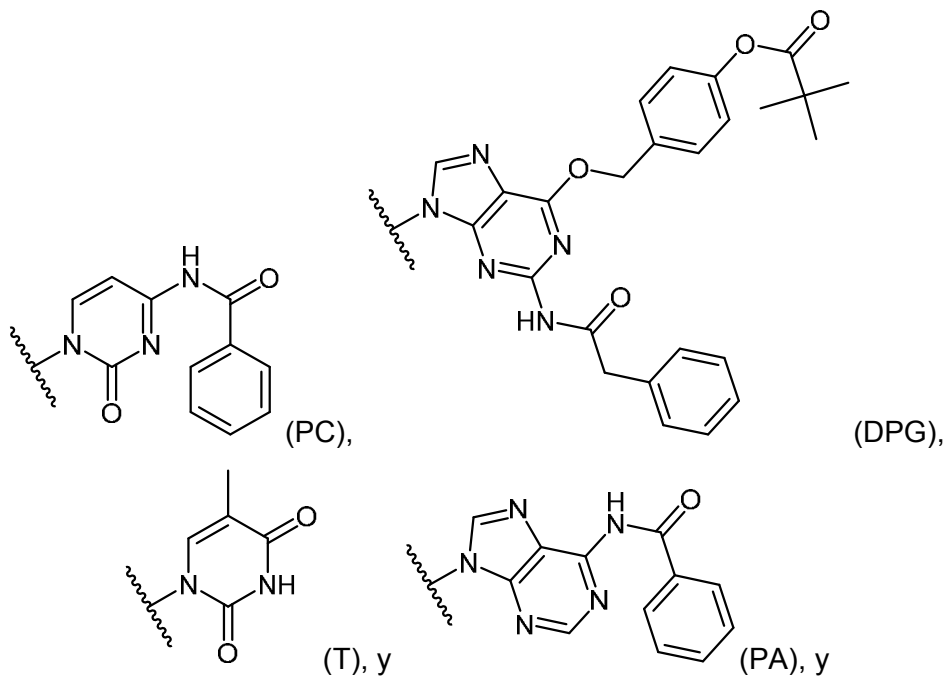
donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

- 5 (h) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IX) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (X):

CC(=O)NCC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CCN(CC2)C(=O)CCC(=O)OCCOCCOCCOC(=O)N3CCN(CC3)C4=CC=CC=C4C(=O)N5CCN(CC5)C6=CC=C(C=C6)[N+](=O)[O-])C7C(C)C(=O)OC7)C

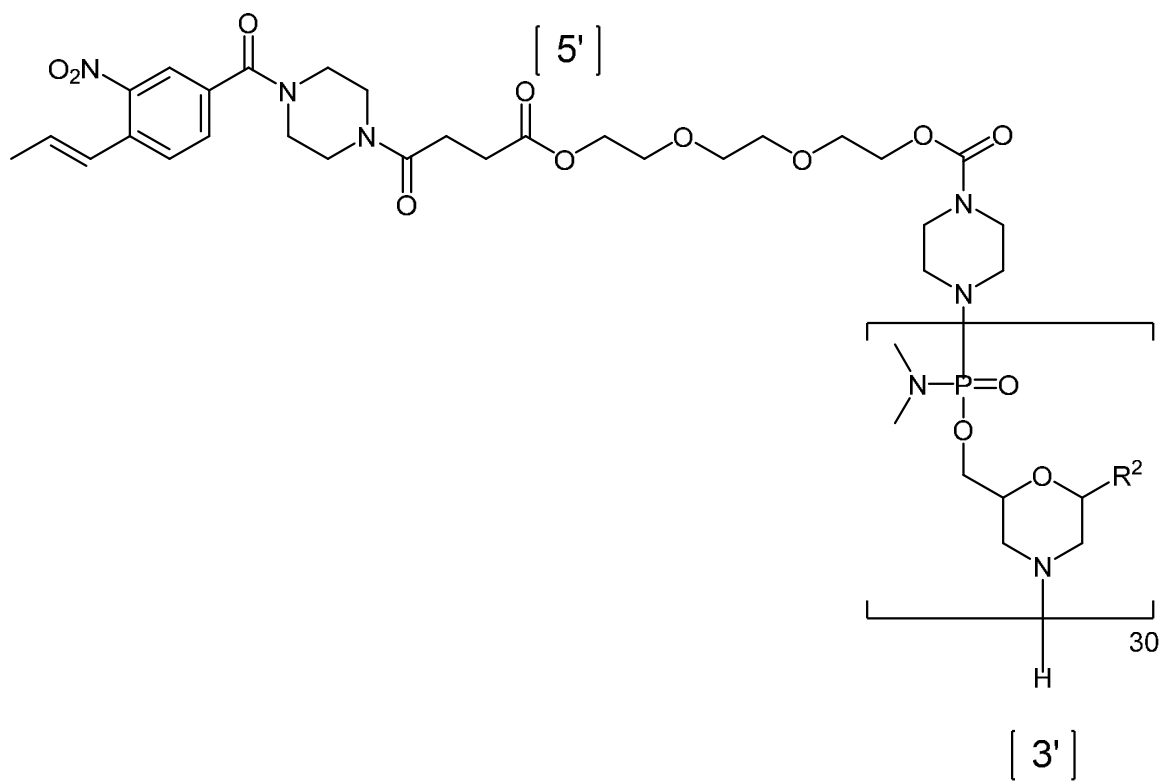
donde R^2 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



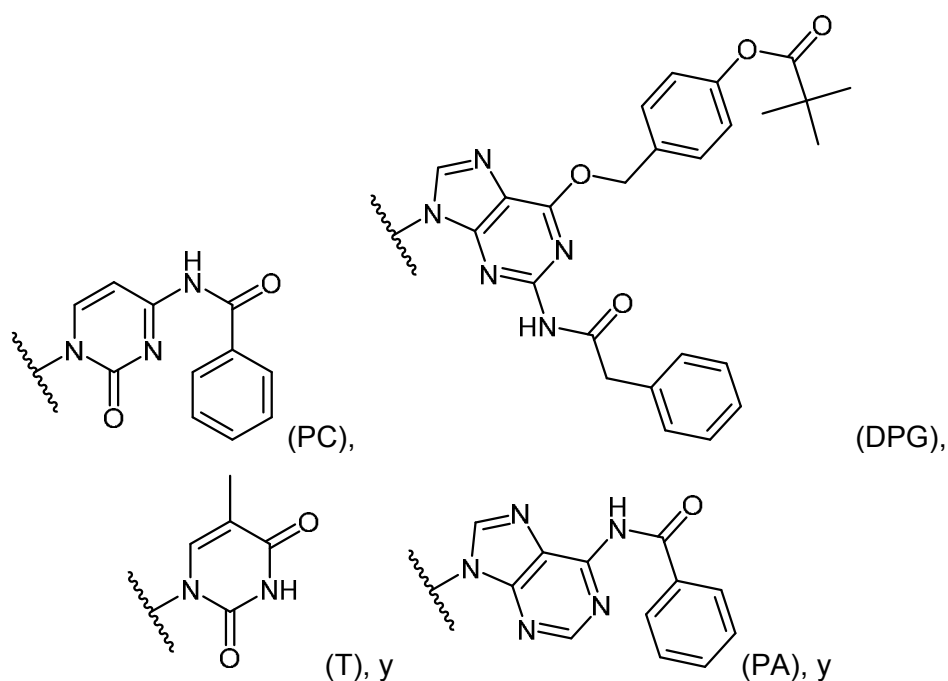
donde R^2 se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

(i) poner en contacto el compuesto de Fórmula (X) con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (XI):



5 (XI),
donde R², independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

5 y

(j) poner en contacto el compuesto de Fórmula (XI) en contacto con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (E).

En una modalidad, la etapa (d), la etapa (f) o la etapa (g2), o combinaciones de estas, comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de la Fórmula (IV), Fórmula (VI), o el compuesto

10 formado mediante la etapa inmediatamente anterior, respectivamente, con un agente de formación

de casquetes.

En determinadas modalidades, cada una de la etapa (d), la etapa (f) y la etapa (g2) comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de la Fórmula (IV), Fórmula (VI), o el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior, respectivamente, con un agente de formación de casquetes.

En otra modalidad, cada etapa se lleva a cabo en presencia de al menos un solvente.

En aun otra modalidad, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende un ácido halogenado.

En aun otra modalidad, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es ácido cianoacético.

En otra modalidad, el ácido halogenado se selecciona del grupo que consiste en ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido difluoroacético y ácido trifluoroacético.

En aun otra modalidad, el ácido halogenado es ácido trifluoroacético.

En aun otra modalidad, al menos una de las etapas (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización.

En aun otra modalidad, cada una de las etapas (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización.

En aun otra modalidad, el agente de neutralización se encuentra en una solución que comprende diclorometano y alcohol isopropílico.

En aun otra modalidad, el agente de neutralización es una monoalquil, dialquil o trialquil amina.

En otra modalidad, el agente de neutralización es N,N-diisopropiletilamina.

En aun otra modalidad, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende 4-cianopiridina, diclorometano, ácido trifluoroacético, trifluoroetanol y agua.

En aun otra modalidad, el agente de formación de casquetes se encuentra en una solución que comprende etilmorfolina y metilpirrolidinona.

En otra modalidad, el agente de formación de casquetes es un anhídrido ácido.

En aun otra modalidad, el anhídrido ácido es anhídrido benzoico.

En aun otra modalidad, el compuesto de Fórmula (VIII), el compuesto (C) y el compuesto (F) se encuentran, cada uno, independientemente, en una solución que comprende etilmorfolina y dimetilimidazolidinona.

En otra modalidad, el agente de escisión comprende ditioetritol y 1,8-diazabicilo[[5.4.0]undec-7-eno.

En aun otra modalidad, el agente de escisión se encuentra en una solución que comprende N-

metil-2-pirrolidona.

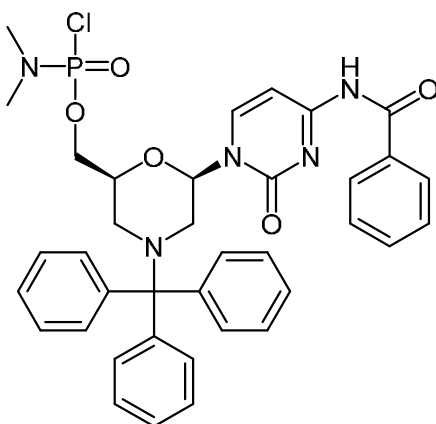
En aun otra modalidad, el agente de desprotección comprende NH_3 .

En otra modalidad, el agente de desprotección se encuentra en una solución acuosa.

En aun otra modalidad, el medio de soporte comprende poliestireno con divinilbenceno reticulado

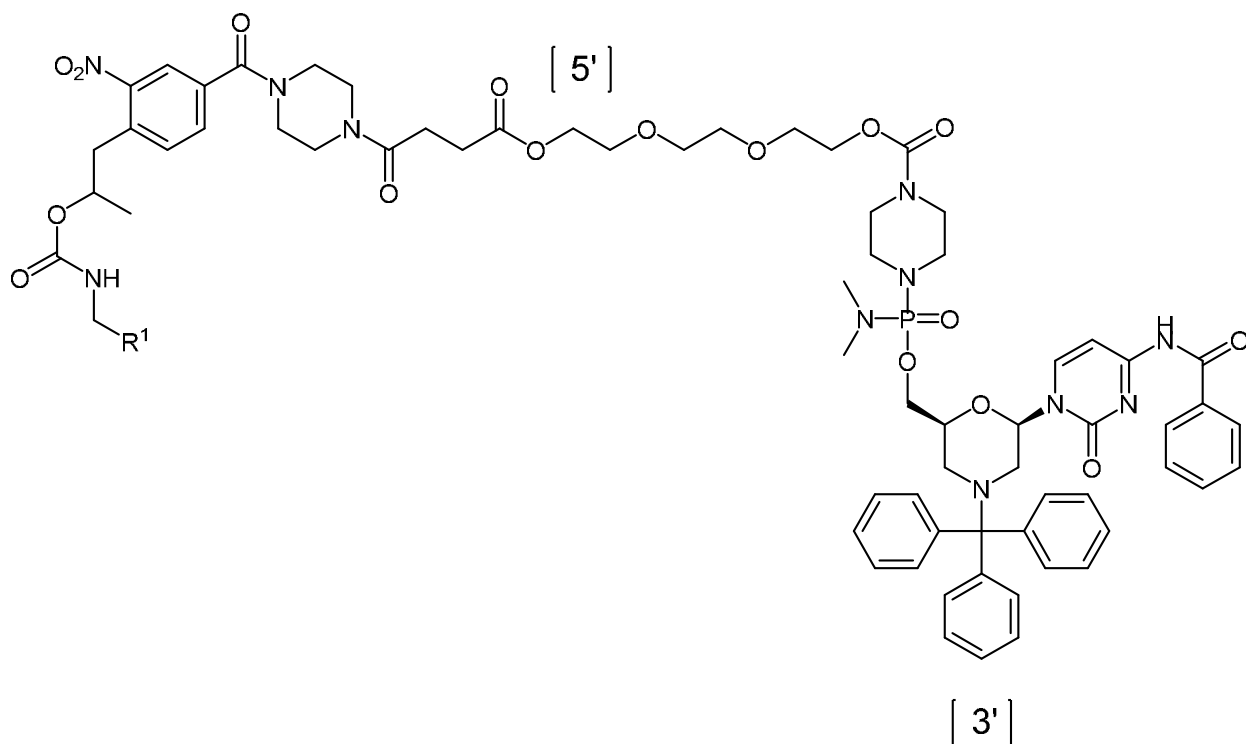
5 al 1 %.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (C) es de Fórmula (C1):



(C1).

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (V) es de Fórmula (Va):

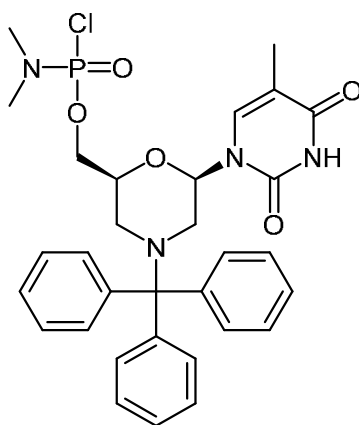


(Va),

donde R^1 es un medio de soporte.

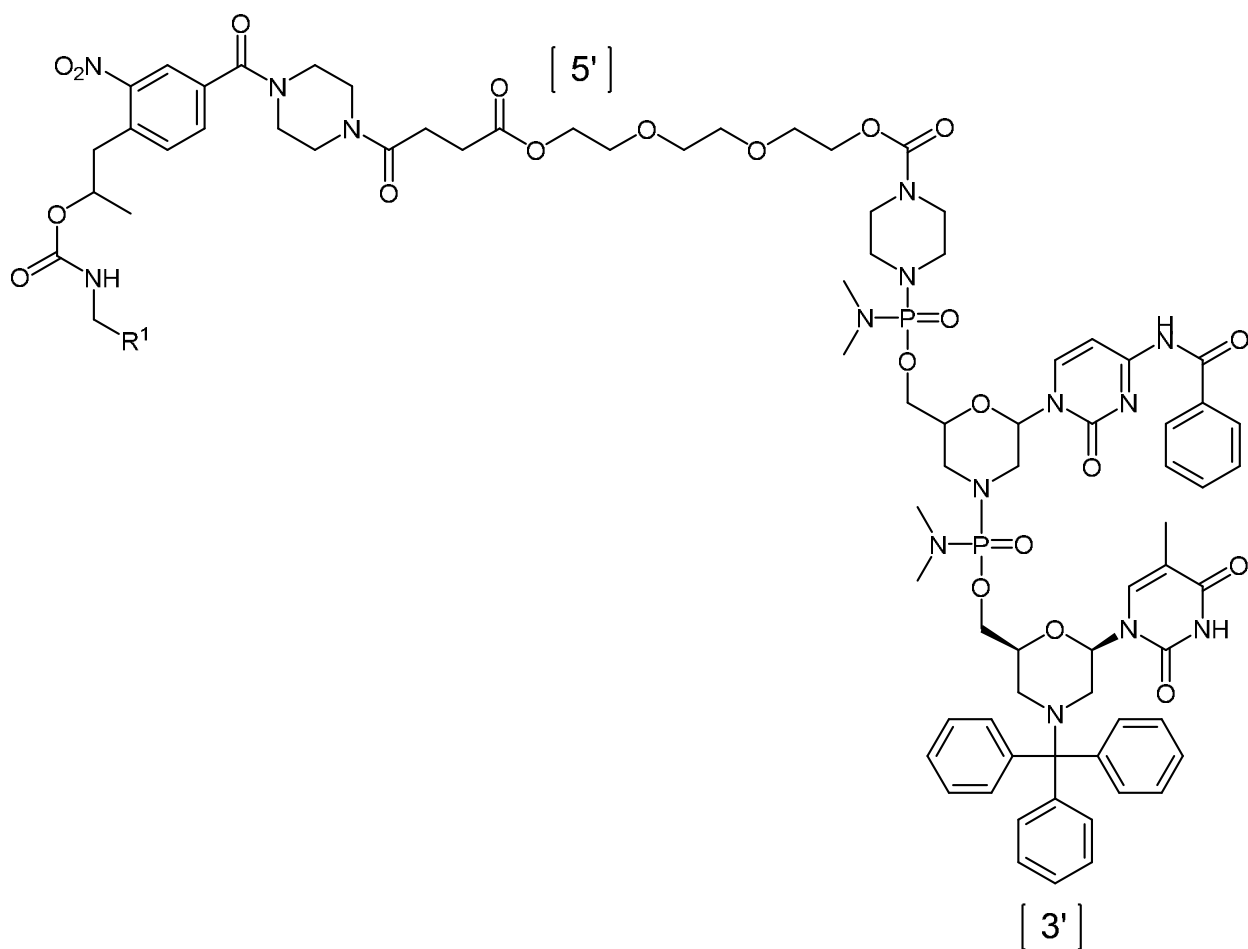
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (F) es de Fórmula (F1):

80



(F1).

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (VII) es de Fórmula (VIIa):



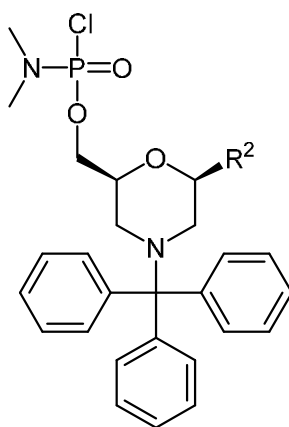
5

(VIIa),

donde R¹ es un medio de soporte.

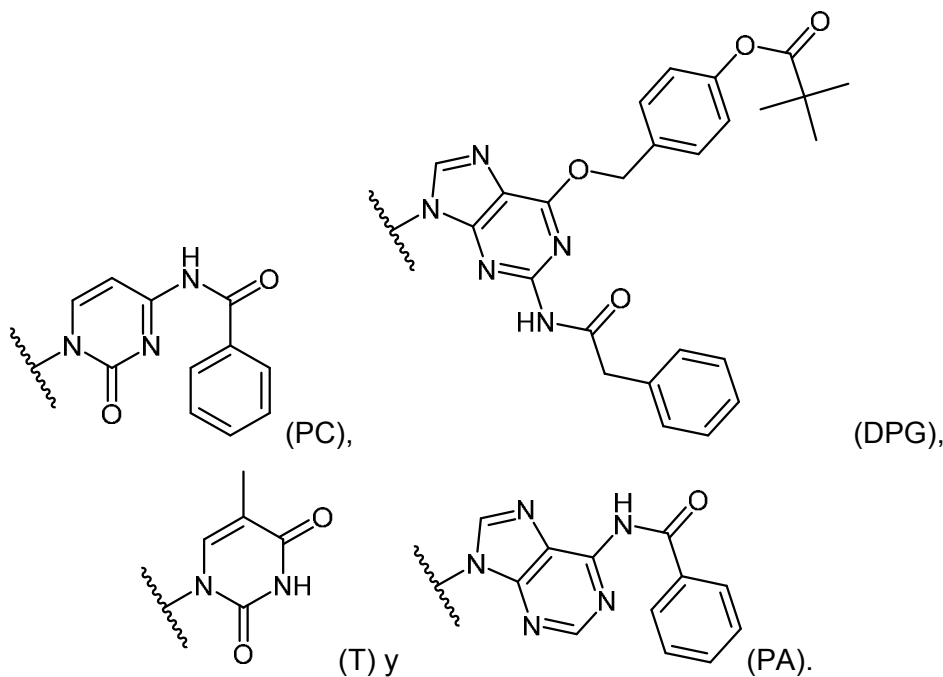
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (VIII) es de Fórmula (VIIIa):

81



(VIIIa);

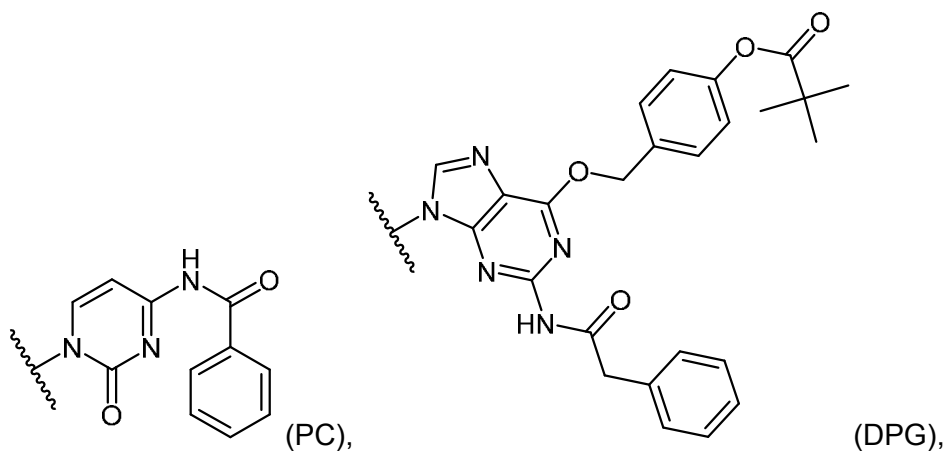
donde R^2 , independientemente para cada compuesto de Fórmula (VIIIa), se selecciona del grupo que consiste en:

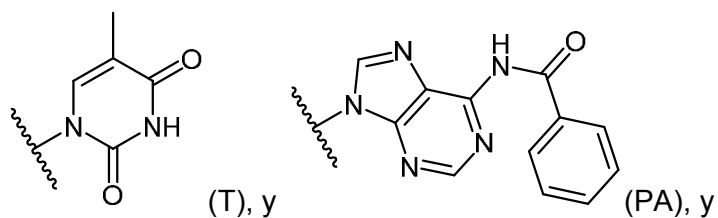


En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) es de Fórmula (IXa):

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

5 R^2 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

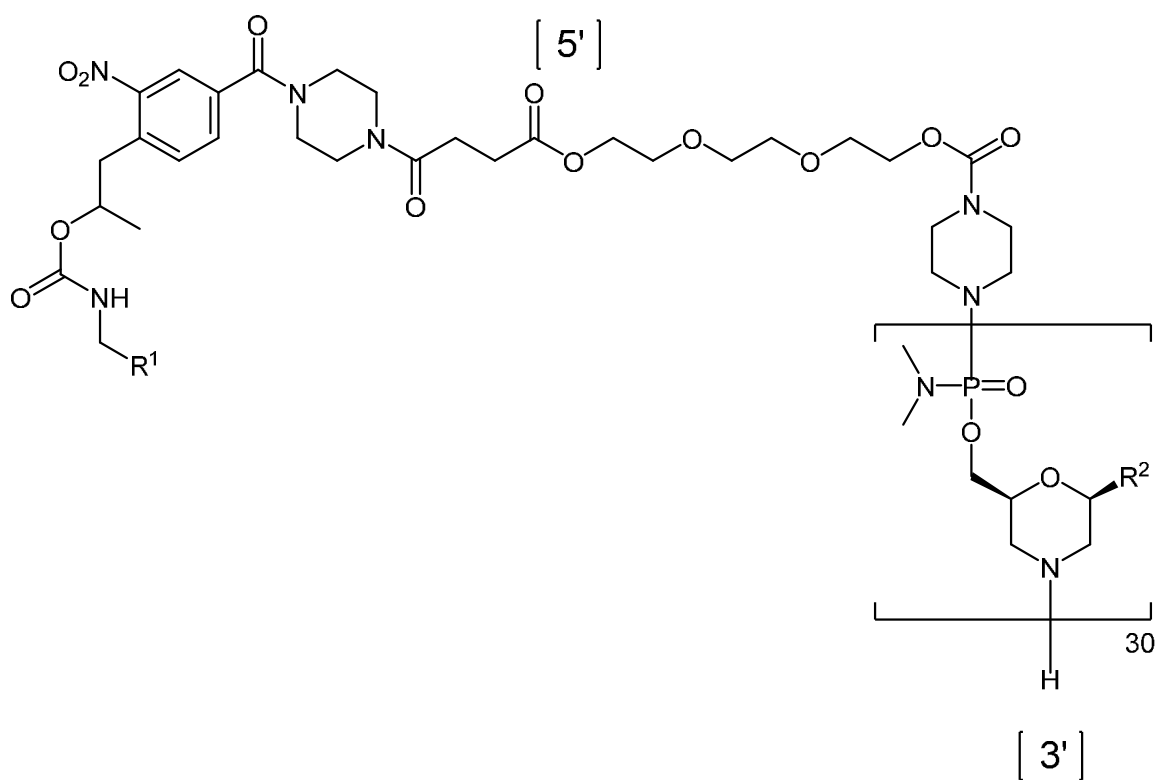




donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (X) es de Fórmula (Xa):

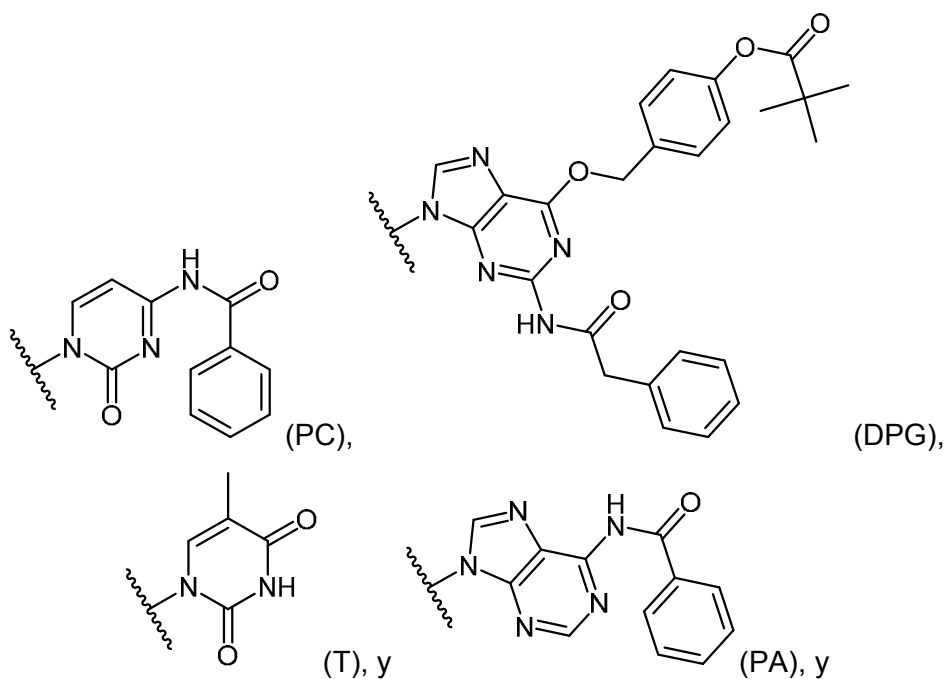


(Xa),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R¹ es un medio de soporte, y

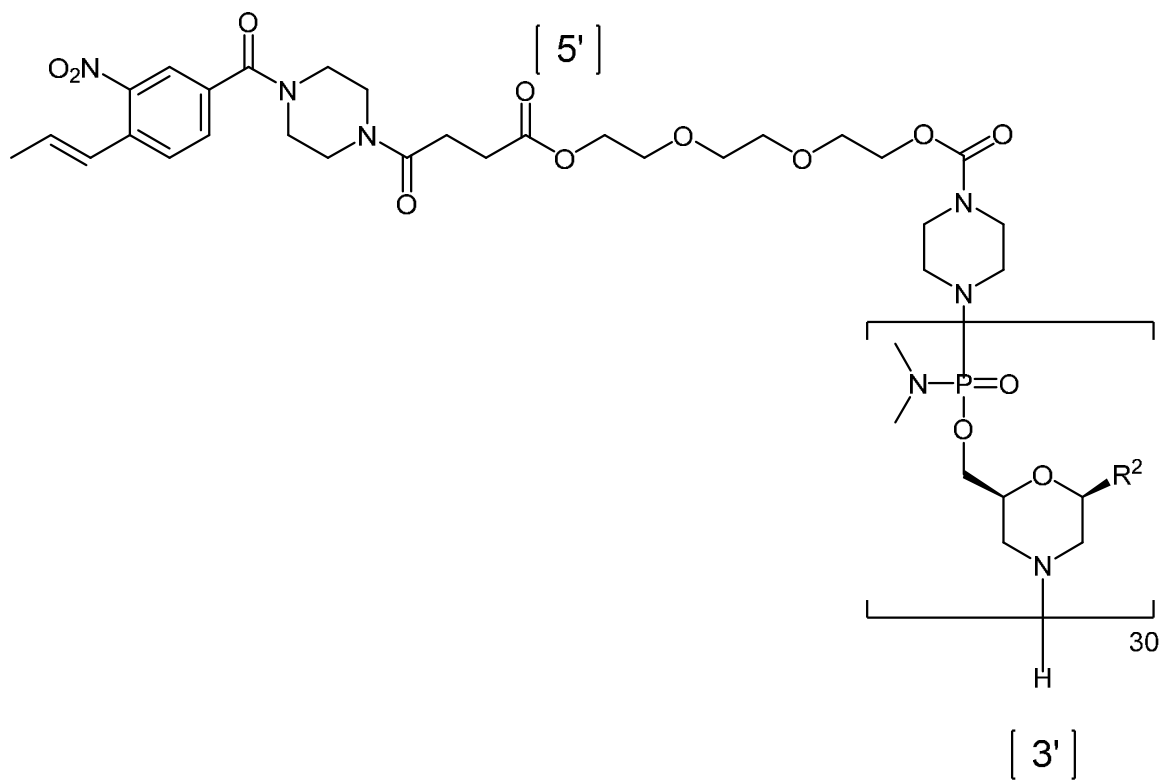
- 5 R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

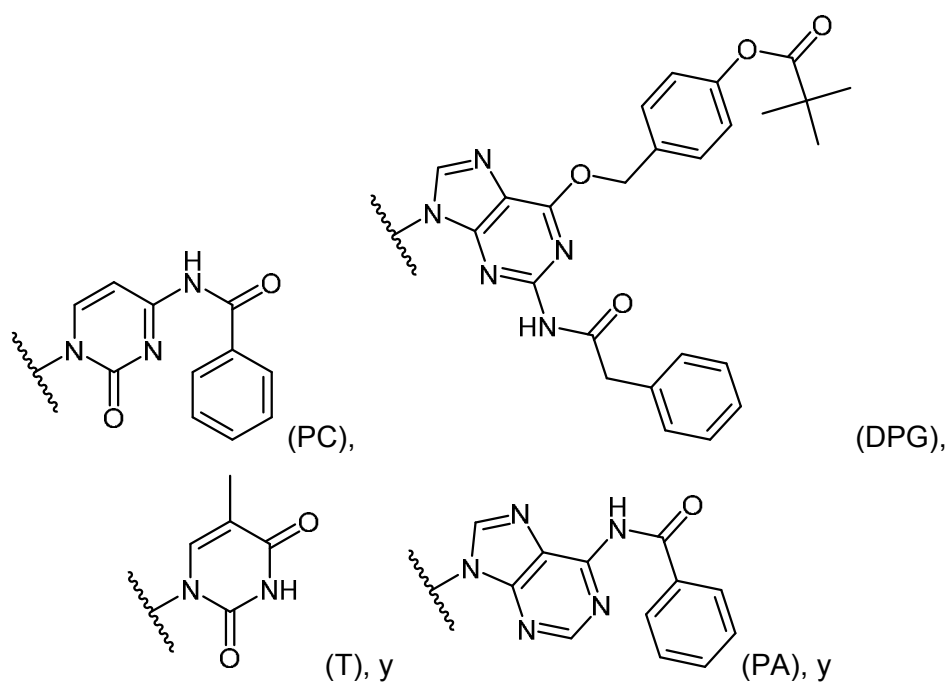
Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (XI) es de Fórmula (XIa):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

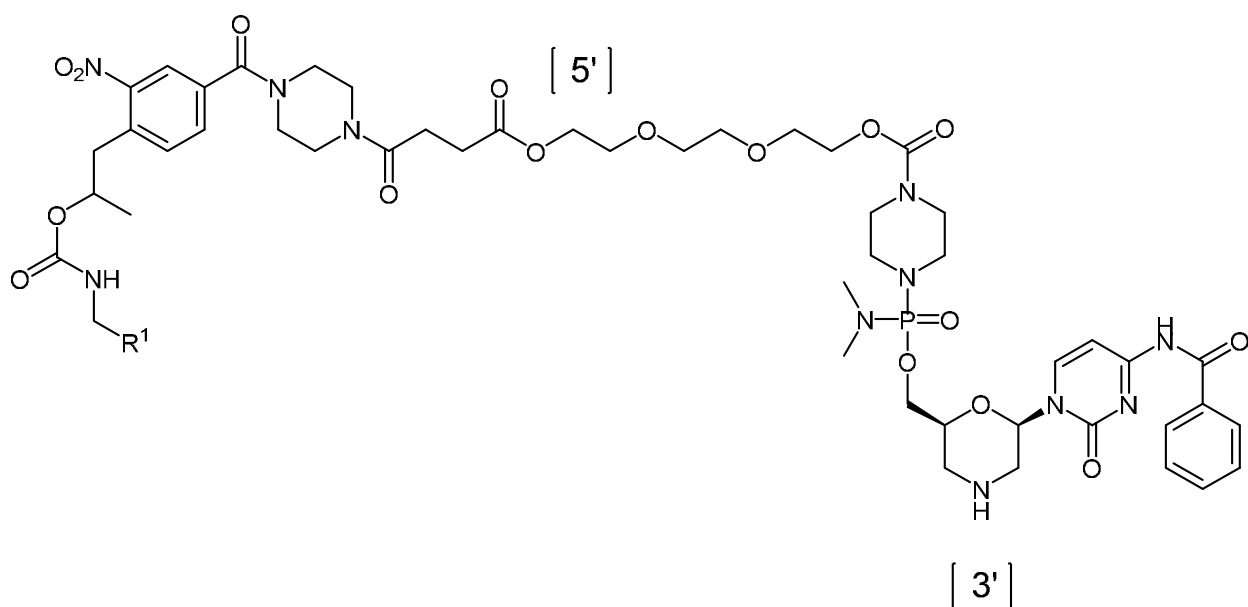


donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

5

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (VI) es de Fórmula (VIa):

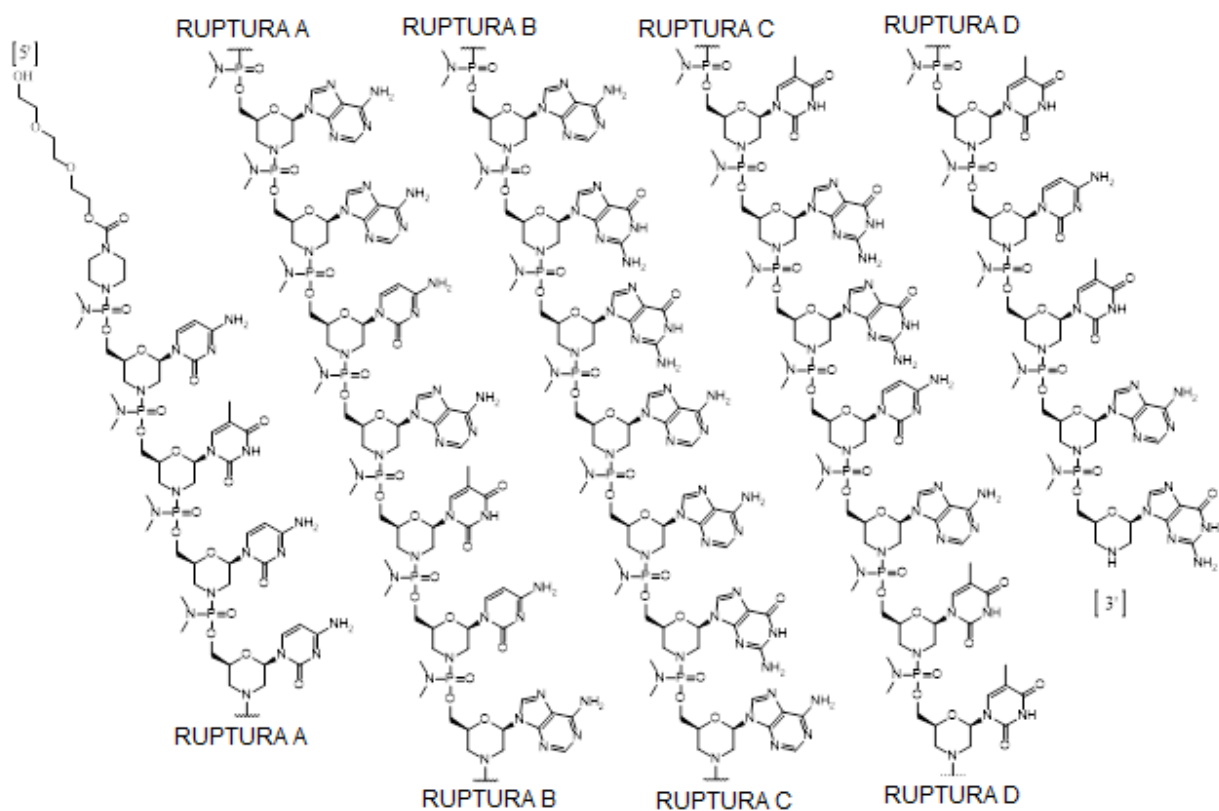


(VIa);

donde R¹ es un medio de soporte.

En aun otra modalidad, el compuesto oligomérico de Fórmula (E) es un compuesto oligomérico de

5 Fórmula (XII):

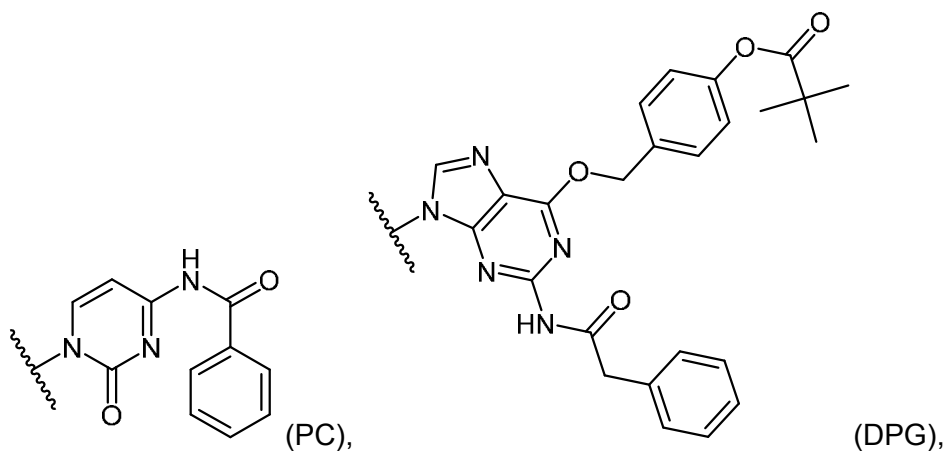


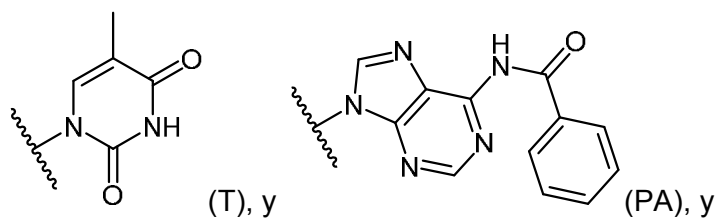
(XII).

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (IX):

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

5 R^2 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:





donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

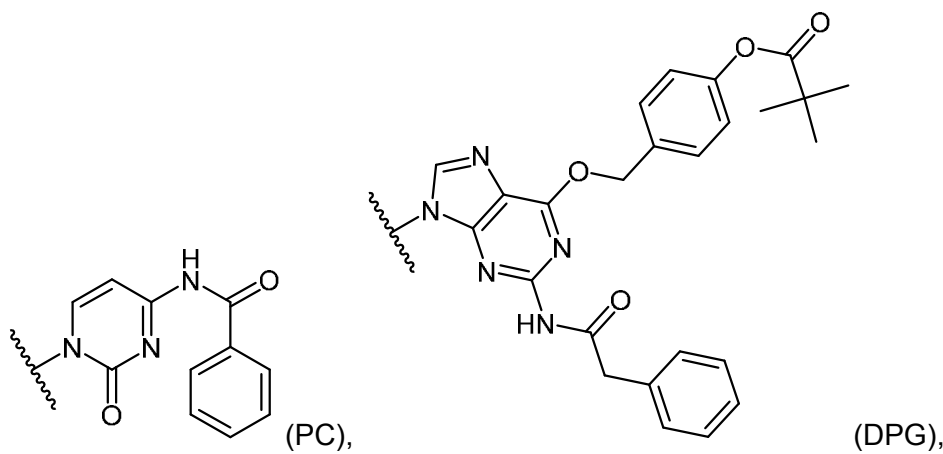
Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

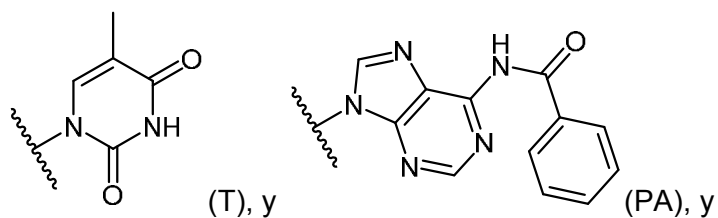
En una modalidad, el compuesto de Fórmula (IX) es de Fórmula (IXa):

[illegible]

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

5 R^2 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:





donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (A9):

*CCNC(=O)OC(C)c1ccc(cc1[N+](=O)[O-])C(=O)N2CCN(CC2)C(=O)CCC(=O)OCCOCCOCCOCC(=O)N3CCN(CC3)COP(=O)(N(C)C)OCC4CN(R4)CCN4C(R3)P(=O)(N(C)C)N(C)C

[5']

[3']

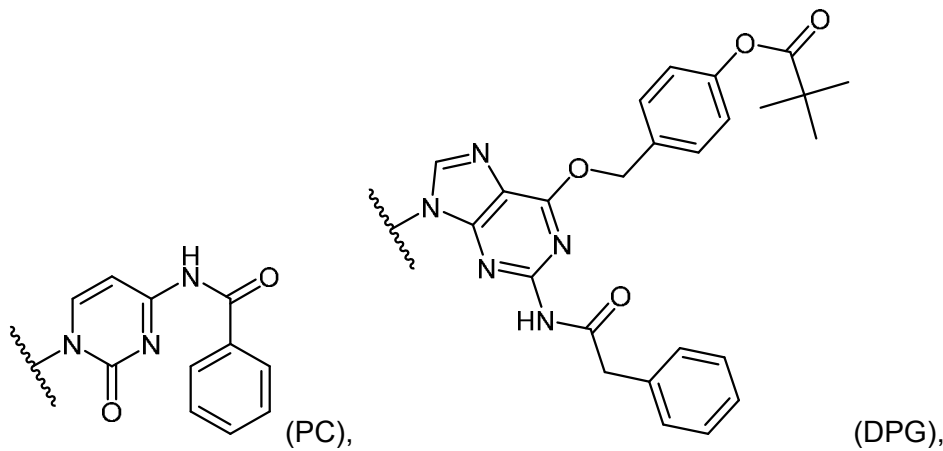
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

5 R^1 es un medio de soporte;

R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

 y

R^4 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



CC(C)OC(=O)NC(=O)CC1=CC=C(C=C1C(=O)N2CCN(CC2)C(=O)N3CCN(CC3)C(=O)CC(=O)OCCOCCOCCOCCOC(=O)N4CCN(CC4)C(=O)OCC5CCN(CC5)C(=O)OCC6CCN(CC6)C(=O)OCC7CCN(CC7)C(=O)OCC8CCN(CC8)C(=O)OCC9CCN(CC9)C(=O)OCC10CCN(CC10)C(=O)OCC11CCN(CC11)C(=O)OCC12CCN(CC12)C(=O)OCC13CCN(CC13)C(=O)OCC14CCN(CC14)C(=O)OCC15CCN(CC15)C(=O)OCC16CCN(CC16)C(=O)OCC17CCN(CC17)C(=O)OCC18CCN(CC18)C(=O)OCC19CCN(CC19)C(=O)OCC20CCN(CC20)C(=O)OCC21CCN(CC21)C(=O)OCC22CCN(CC22)C(=O)OCC23CCN(CC23)C(=O)OCC24CCN(CC24)C(=O)OCC25CCN(CC25)C(=O)OCC26CCN(CC26)C(=O)OCC27CCN(CC27)C(=O)OCC28CCN(CC28)C(=O)OCC29CCN(CC29)C(=O)OCC30CCN(CC30)C(=O)OCC31CCN(CC31)C(=O)OCC32CCN(CC32)C(=O)OCC33CCN(CC33)C(=O)OCC34CCN(CC34)C(=O)OCC35CCN(CC35)C(=O)OCC36CCN(CC36)C(=O)OCC37CCN(CC37)C(=O)OCC38CCN(CC38)C(=O)OCC39CCN(CC39)C(=O)OCC40CCN(CC40)C(=O)OCC41CCN(CC41)C(=O)OCC42CCN(CC42)C(=O)OCC43CCN(CC43)C(=O)OCC44CCN(CC44)C(=O)OCC45CCN(CC45)C(=O)OCC46CCN(CC46)C(=O)OCC47CCN(CC47)C(=O)OCC48CCN(CC48)C(=O)OCC49CCN(CC49)C(=O)OCC50CCN(CC50)C(=O)OCC51CCN(CC51)C(=O)OCC52CCN(CC52)C(=O)OCC53CCN(CC53)C(=O)OCC54CCN(CC54)C(=O)OCC55CCN(CC55)C(=O)OCC56CCN(CC56)C(=O)OCC57CCN(CC57)C(=O)OCC58CCN(CC58)C(=O)OCC59CCN(CC59)C(=O)OCC60CCN(CC60)C(=O)OCC61CCN(CC61)C(=O)OCC62CCN(CC62)C(=O)OCC63CCN(CC63)C(=O)OCC64CCN(CC64)C(=O)OCC65CCN(CC65)C(=O)OCC66CCN(CC66)C(=O)OCC67CCN(CC67)C(=O)OCC68CCN(CC68)C(=O)OCC69CCN(CC69)C(=O)OCC70CCN(CC70)C(=O)OCC71CCN(CC71)C(=O)OCC72CCN(CC72)C(=O)OCC73CCN(CC73)C(=O)OCC74CCN(CC74)C(=O)OCC75CCN(CC75)C(=O)OCC76CCN(CC76)C(=O)OCC77CCN(CC77)C(=O)OCC78CCN(CC78)C(=O)OCC79CCN(CC79)C(=O)OCC80CCN(CC80)C(=O)OCC81CCN(CC81)C(=O)OCC82CCN(CC82)C(=O)OCC83CCN(CC83)C(=O)OCC84CCN(CC84)C(=O)OCC85CCN(CC85)C(=O)OCC86CCN(CC86)C(=O)OCC87CCN(CC87)C(=O)OCC88CCN(CC88)C(=O)OCC89CCN(CC89)C(=O)OCC90CCN(CC90)C(=O)OCC91CCN(CC91)C(=O)OCC92CCN(CC92)C(=O)OCC93CCN(CC93)C(=O)OCC94CCN(CC94)C(=O)OCC95CCN(CC95)C(=O)OCC96CCN(CC96)C(=O)OCC97CCN(CC97)C(=O)OCC98CCN(CC98)C(=O)OCC99CCN(CC99)C(=O)OCC100CCN(CC100)C(=O)OCC101CCN(CC101)C(=O)OCC102CCN(CC102)C(=O)OCC103CCN(CC103)C(=O)OCC104CCN(CC104)C(=O)OCC105CCN(CC105)C(=O)OCC106CCN(CC106)C(=O)OCC107CCN(CC107)C(=O)OCC108CCN(CC108)C(=O)OCC109CCN(CC109)C(=O)OCC110CCN(CC110)C(=O)OCC111CCN(CC111)C(=O)OCC112CCN(CC112)C(=O)OCC113CCN(CC113)C(=O)OCC114CCN(CC114)C(=O)OCC115CCN(CC115)C(=O)OCC116CCN(CC116)C(=O)OCC117CCN(CC117)C(=O)OCC118CCN(CC118)C(=O)OCC119CCN(CC119)C(=O)OCC120CCN(CC120)C(=O)OCC121CCN(CC121)C(=O)OCC122CCN(CC122)C(=O)OCC123CCN(CC123)C(=O)OCC124CCN(CC124)C(=O)OCC125CCN(CC125)C(=O)OCC126CCN(CC126)C(=O)OCC127CCN(CC127)C(=O)OCC128CCN(CC128)C(=O)OCC129CCN(CC129)C(=O)OCC130CCN(CC130)C(=O)OCC131CCN(CC131)C(=O)OCC132CCN(CC132)C(=O)OCC133CCN(CC133)C(=O)OCC134CCN(CC134)C(=O)OCC135CCN(CC135)C(=O)OCC136CCN(CC136)C(=O)OCC137CCN(CC137)C(=O)OCC138CCN(CC138)C(=O)OCC139CCN(CC139)C(=O)OCC140CCN(CC140)C(=O)OCC141CCN(CC141)C(=O)OCC142CCN(CC142)C(=O)OCC143CCN(CC143)C(=O)OCC144CCN(CC144)C(=O)OCC145CCN(CC145)C(=O)OCC146CCN(CC146)C(=O)OCC147CCN(CC147)C(=O)OCC148CCN(CC148)C(=O)OCC149CCN(CC149)C(=O)OCC150CCN(CC150)C(=O)OCC151CCN(CC151)C(=O)OCC152CCN(CC152)C(=O)OCC153CCN(CC153)C(=O)OCC154CCN(CC154)C(=O)OCC155CCN(CC155)C(=O)OCC156CCN(CC156)C(=O)OCC157CCN(CC157)C(=O)OCC158CCN(CC158)C(=O)OCC159CCN(CC159)C(=O)OCC160CCN(CC160)C(=O)OCC161CCN(CC161)C(=O)OCC162CCN(CC162)C(=O)OCC163CCN(CC163)C(=O)OCC164CCN(CC164)C(=O)OCC165CCN(CC165)C(=O)OCC166CCN(CC166)C(=O)OCC167CCN(CC167)C(=O)OCC168CCN(CC168)C(=O)OCC169CCN(CC169)C(=O)OCC170CCN(CC170)C(=O)OCC171CCN(CC171)C(=O)OCC172CCN(CC172)C(=O)OCC173CCN(CC173)C(=O)OCC174CCN(CC174)C(=O)OCC175CCN(CC175)C(=O)OCC176CCN(CC176)C(=O)OCC177CCN(CC177)C(=O)OCC178CCN(CC178)C(=O)OCC179CCN(CC179)C(=O)OCC180CCN(CC180)C(=O)OCC181CCN(CC181)C(=O)OCC182CCN(CC182)C(=O)OCC183CCN(CC183)C(=O)OCC184CCN(CC184)C(=O)OCC185CCN(CC185)C(=O)OCC186CCN(CC186)C(=O)OCC187CCN(CC187)C(=O)OCC188CCN(CC188)C(=O)OCC189CCN(CC189)C(=O)OCC190CCN(CC190)C(=O)OCC191CCN(CC191)C(=O)OCC192CCN(CC192)C(=O)OCC193CCN(CC193)C(=O)OCC194CCN(CC194)C(=O)OCC195CCN(CC195)C(=O)OCC196CCN(CC196)C(=O)OCC197CCN(CC197)C(=O)OCC198CCN(CC198)C(=O)OCC199CCN(CC199)C(=O)OCC200CCN(CC200)C(=O)OCC201CCN(CC201)C(=O)OCC202CCN(CC202)C(=O)OCC203CCN(CC203)C(=O)OCC204CCN(CC204)C(=O)OCC205CCN(CC205)C(=O)OCC206CCN(CC206)C(=O)OCC207CCN(CC207)C(=O)OCC208CCN(CC208)C(=O)OCC209CCN(CC209)C(=O)OCC210CCN(CC210)C(=O)OCC211CCN(CC211)C(=O)OCC212CCN(CC212)C(=O)OCC213CCN(CC213)C(=O)OCC214CCN(CC214)C(=O)OCC215CCN(CC215)C(=O)OCC216CCN(CC216)C(=O)OCC217CCN(CC217)C(=O)OCC218CCN(CC218)C(=O)OCC219CCN(CC219)C(=O)OCC220CCN(CC220)C(=O)OCC221CCN(CC221)C(=O)OCC222CCN(CC222)C(=O)OCC223CCN(CC223)C(=O)OCC224CCN(CC224)C(=O)OCC225CCN(CC225)C(=O)OCC226CCN(CC226)C(=O)OCC227CCN(CC227)C(=O)OCC228CCN(CC228)C(=O)OCC229CCN(CC229)C(=O)OCC230CCN(CC230)C(=O)OCC231CCN(CC231)C(=O)OCC232CCN(CC232)C(=O)OCC233CCN(CC233)C(=O)OCC234CCN(CC234)C(=O)OCC235CCN(CC235)C(=O)OCC236CCN(CC236)C(=O)OCC237CCN(CC237)C(=O)OCC238CCN(CC238)C(=O)OCC239CCN(CC239)C(=O)OCC240CCN(CC240)C(=O)OCC241CCN(CC241)C(=O)OCC242CCN(CC242)C(=O)OCC243CCN(CC243)C(=O)OCC244CCN(CC244)C(=O)OCC245CCN(CC245)C(=O)OCC246CCN(CC246)C(=O)OCC247CCN(CC247)C(=O)OCC248CCN(CC248)C(=O)OCC249CCN(CC249)C(=O)OCC250CCN(CC250)C(=O)OCC251CCN(CC251)C(=O)OCC252CCN(CC252)C(

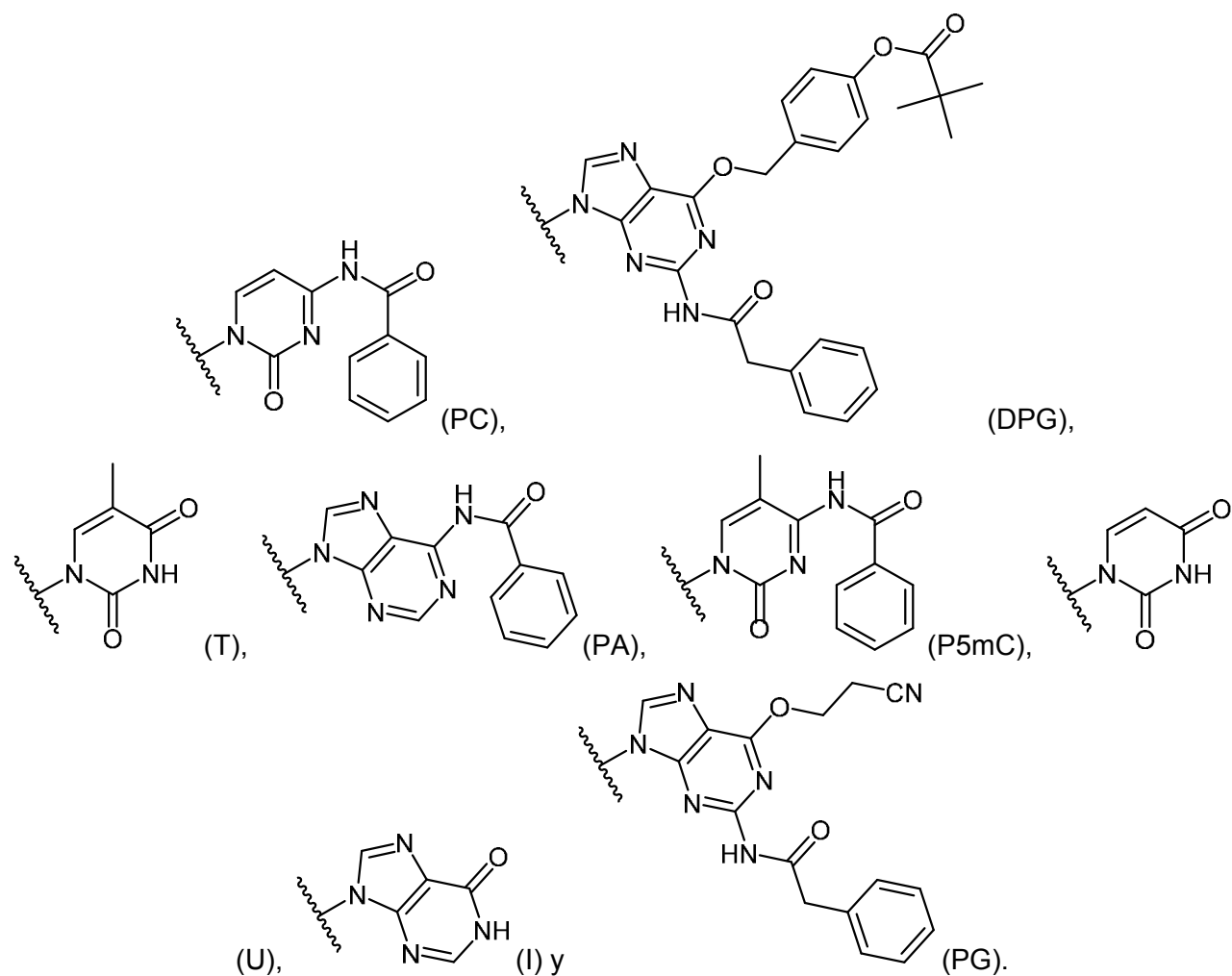
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es un medio de soporte;

R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo;

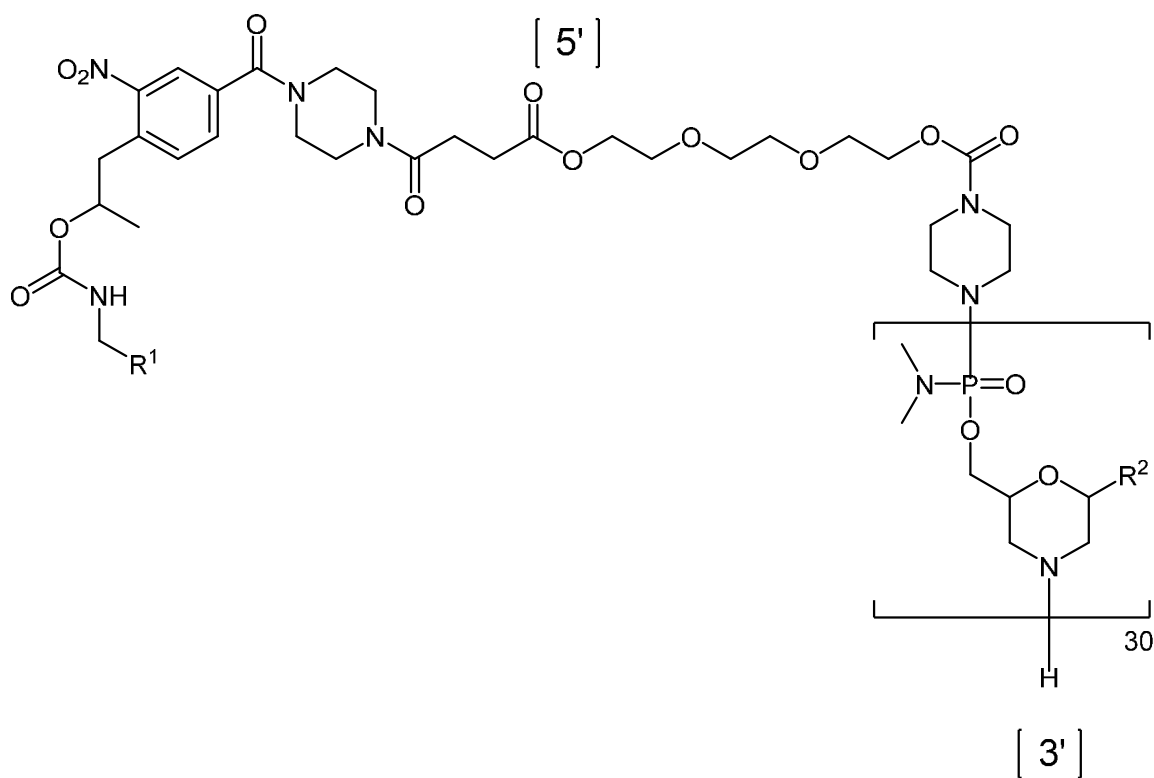
10 y

R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



5 En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (X):

95

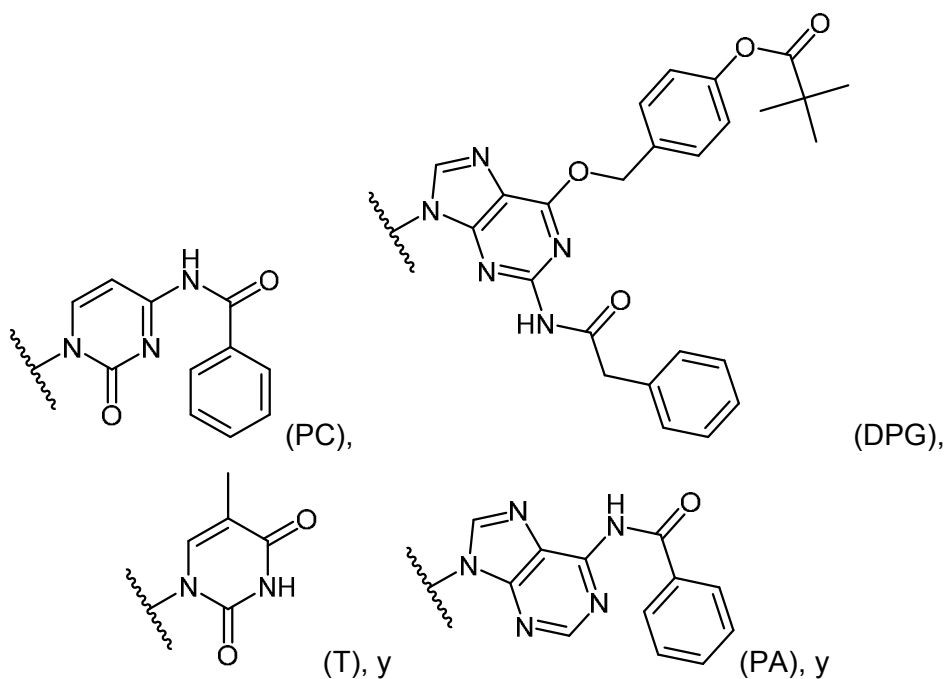


(X);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R¹ es un medio de soporte, y

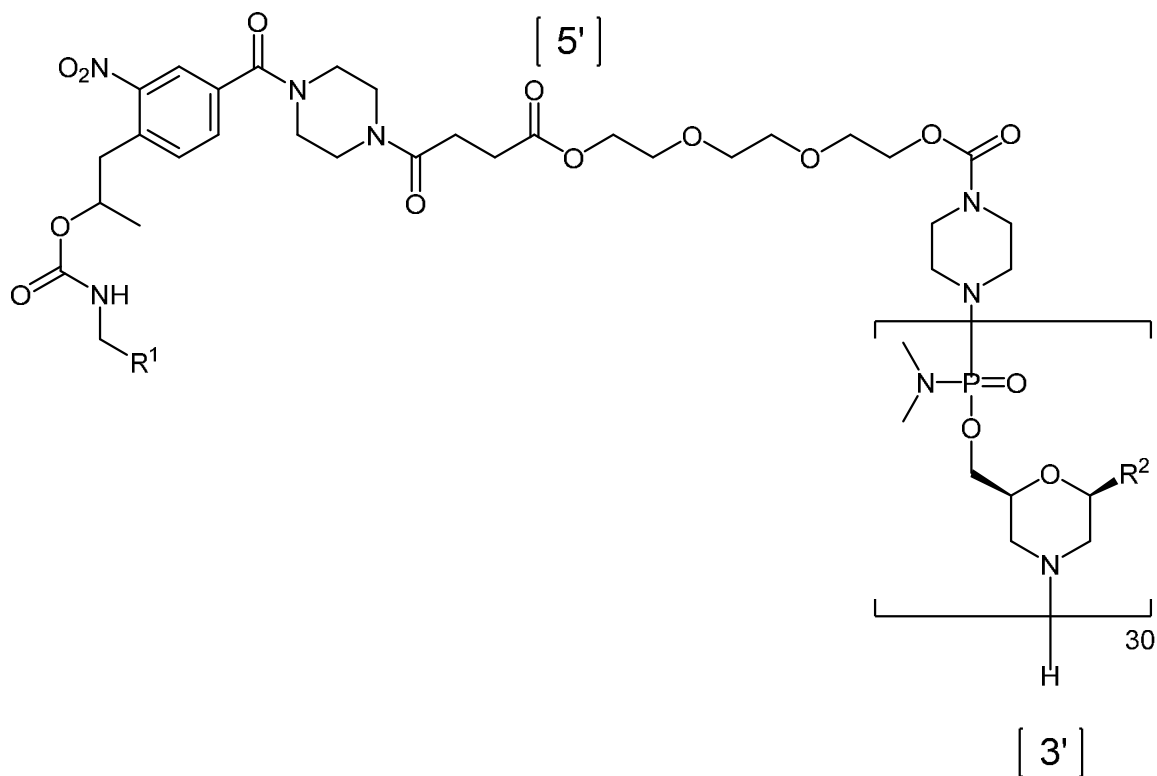
- 5 R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (X) es de Fórmula (Xa):

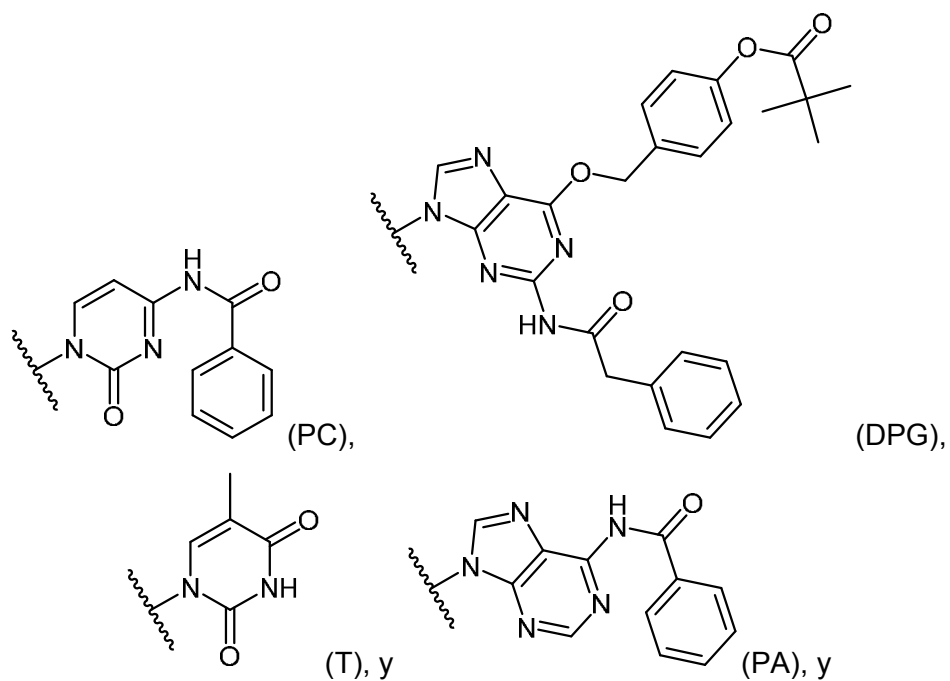


(Xa),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R¹ es un medio de soporte, y

R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

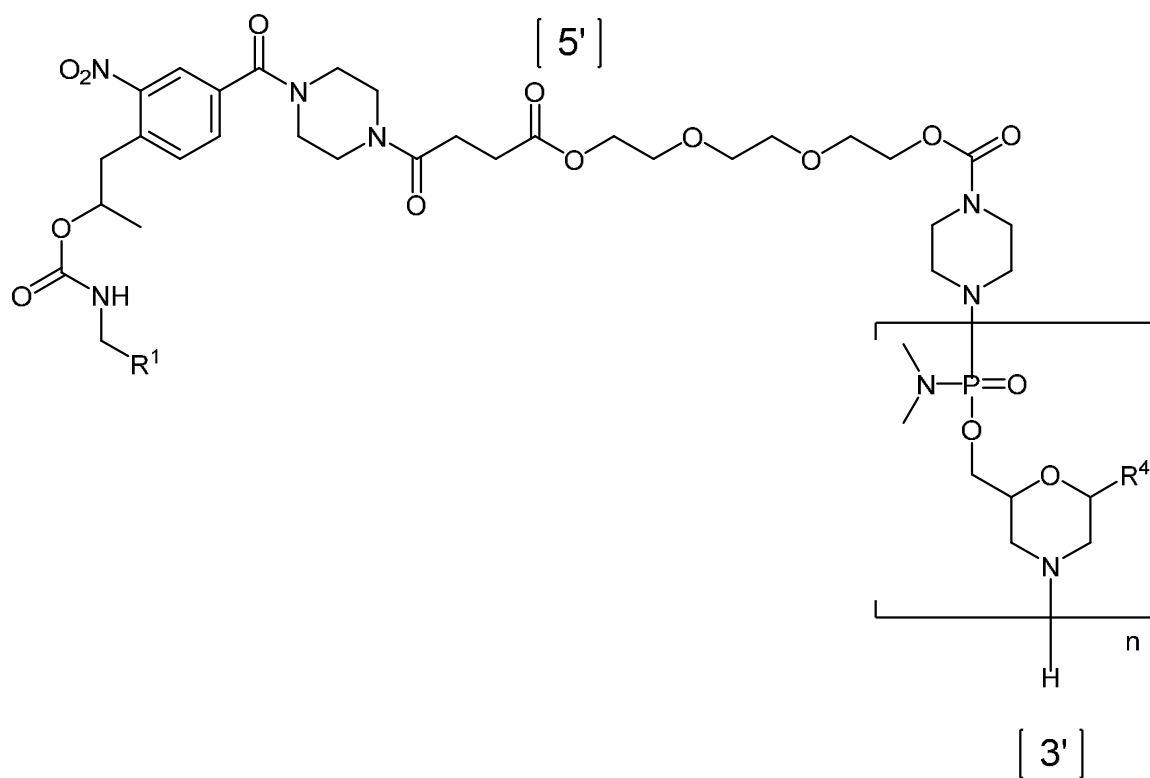


donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

5 .

En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (A10):



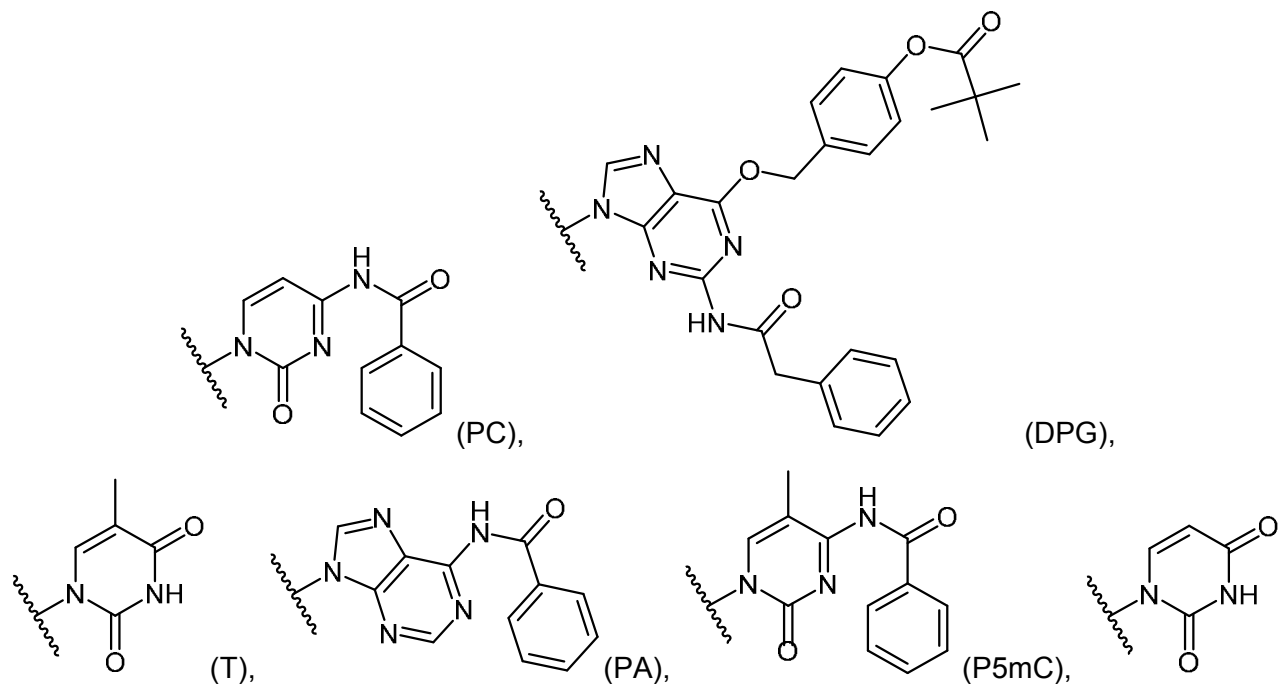
(A10),

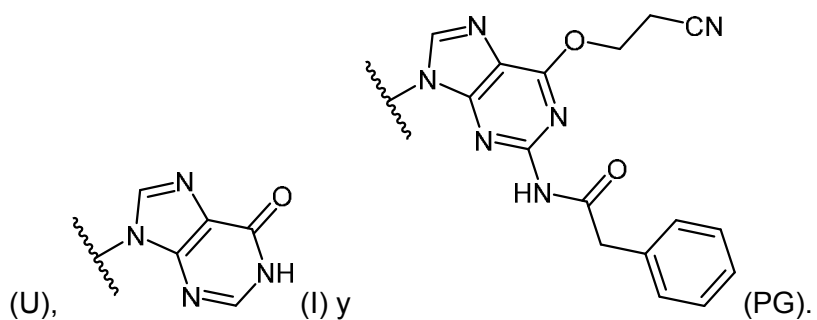
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

n es un entero entre 10 y 40;

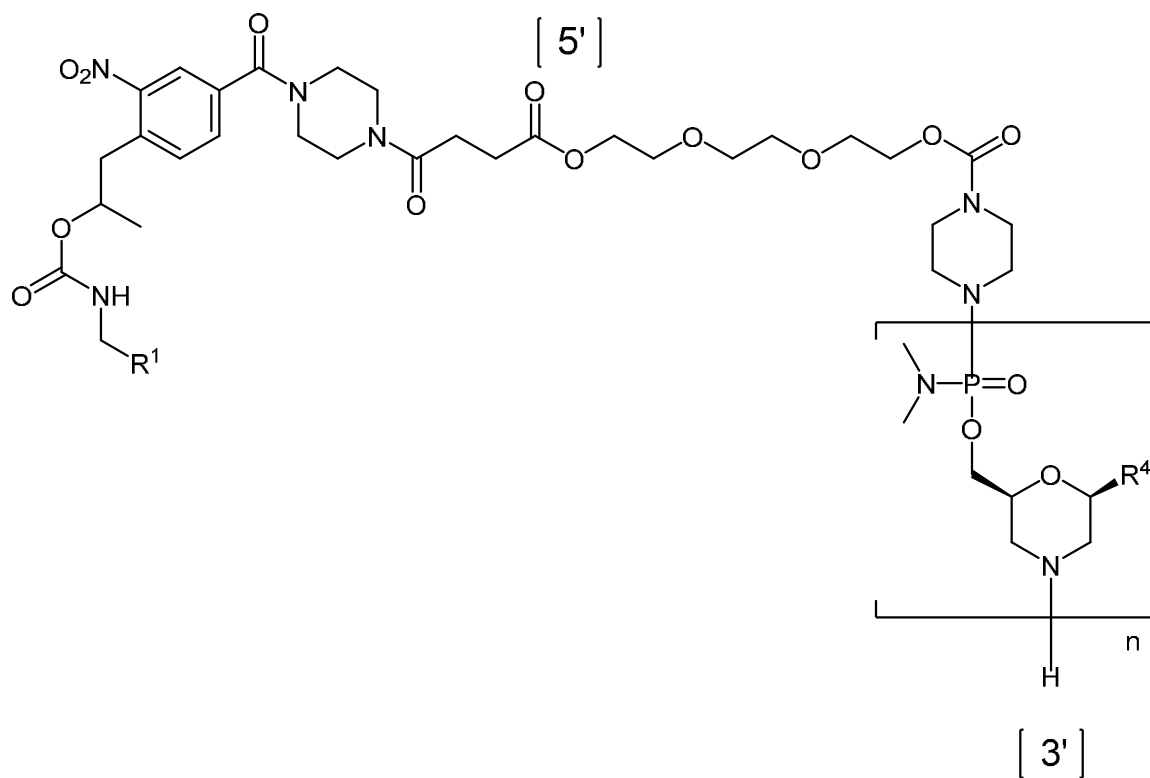
5 R¹ es un medio de soporte; y

R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:





En una modalidad, el compuesto de Fórmula (A10) es de Fórmula (A10a):



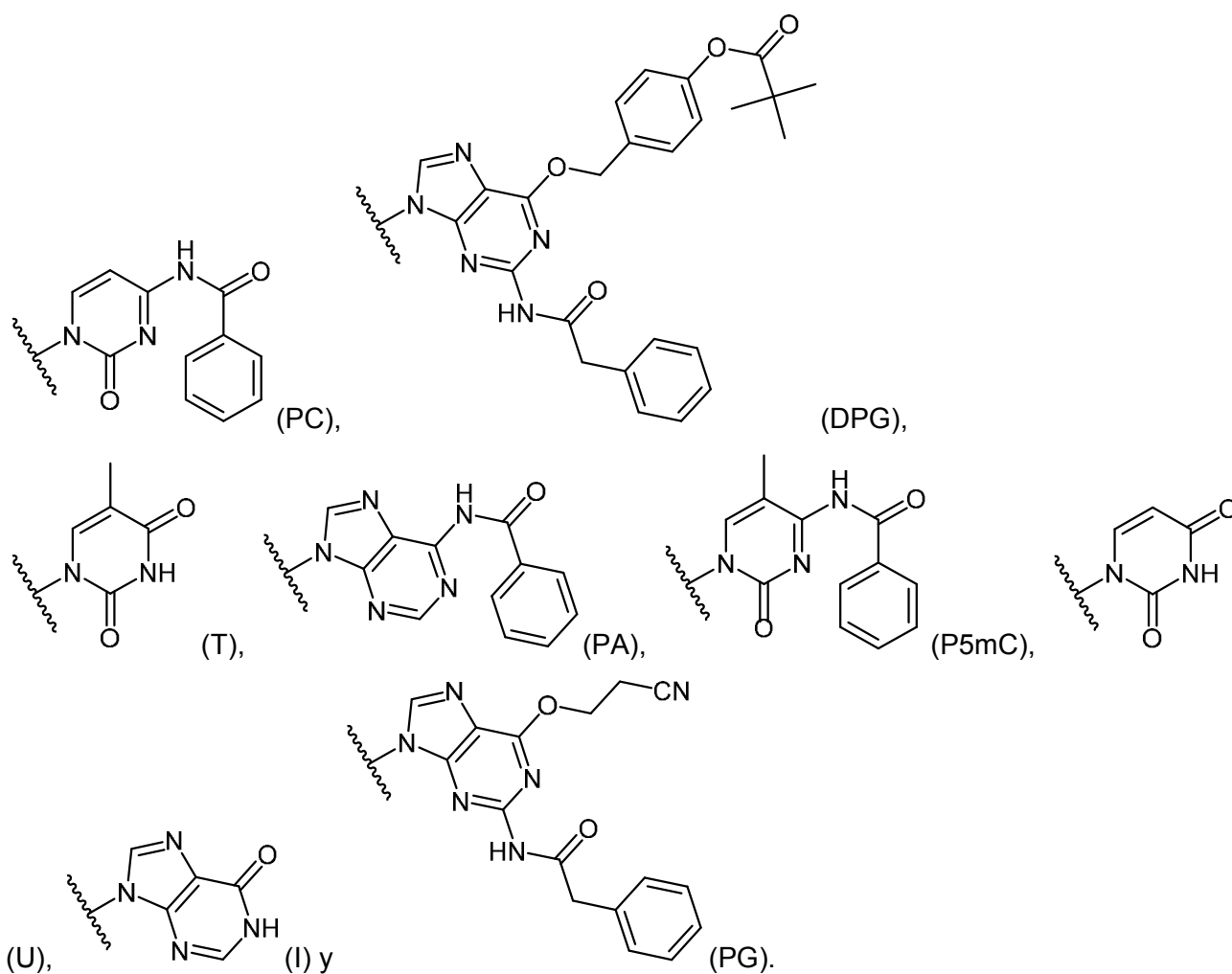
(A10a),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

n es un entero entre 10 y 40;

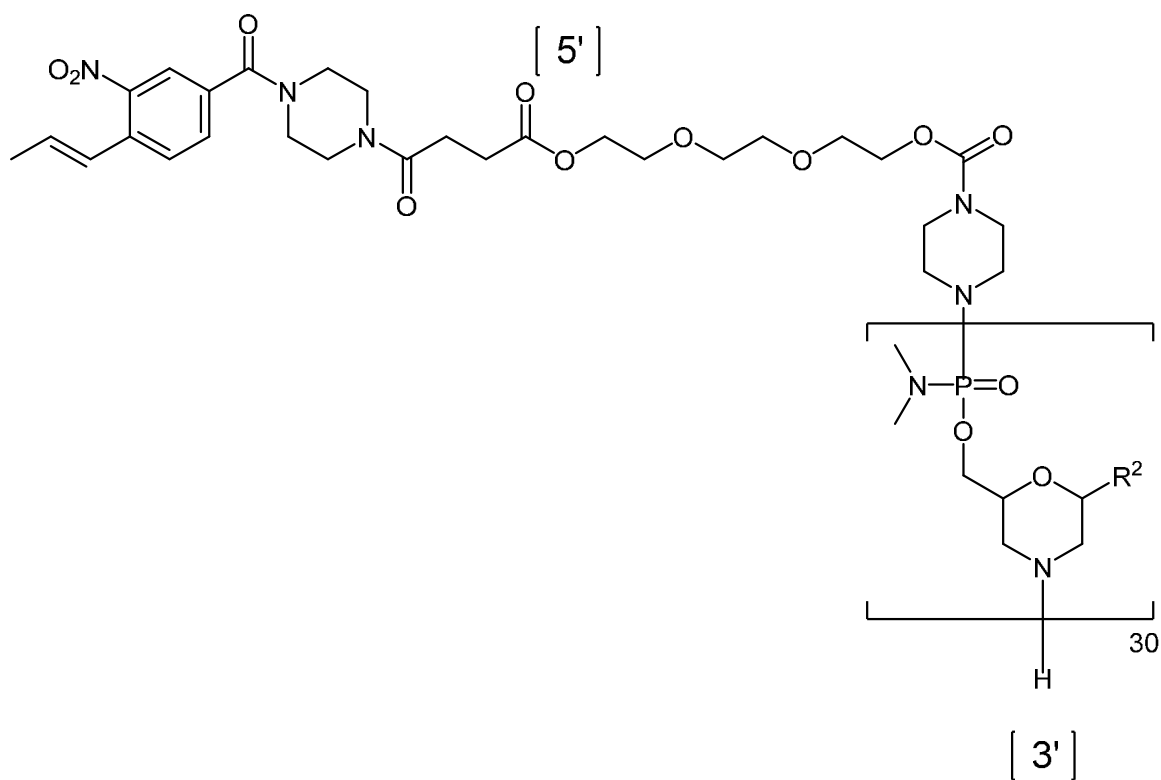
R¹ es un medio de soporte; y

R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



En otra modalidad de estos compuestos, el medio de soporte comprende poliestireno con divinilbenceno reticulado al 1 %.

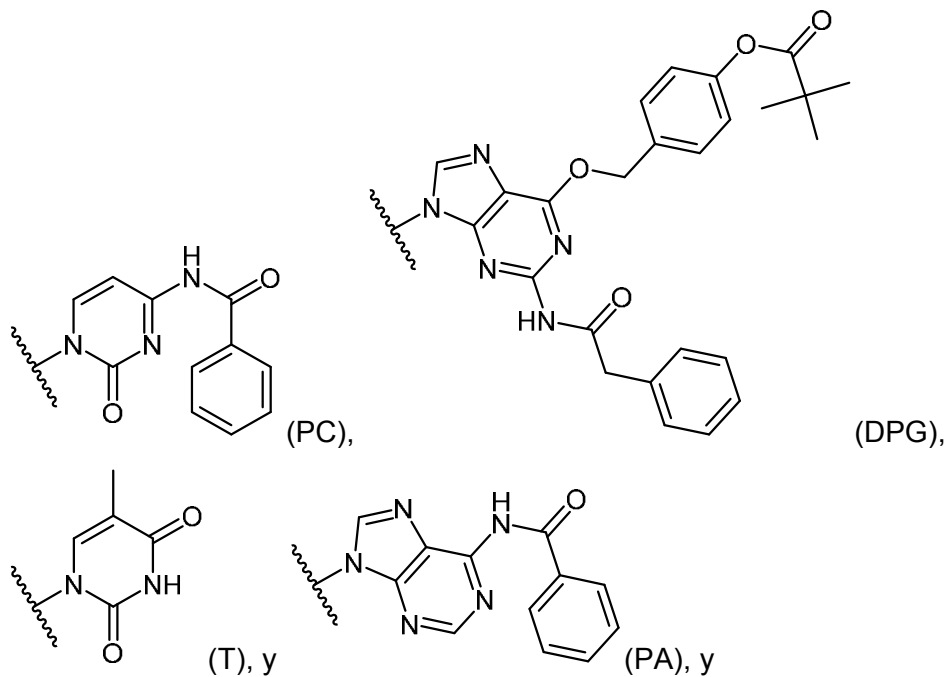
En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (XI):



(XI),

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, donde:

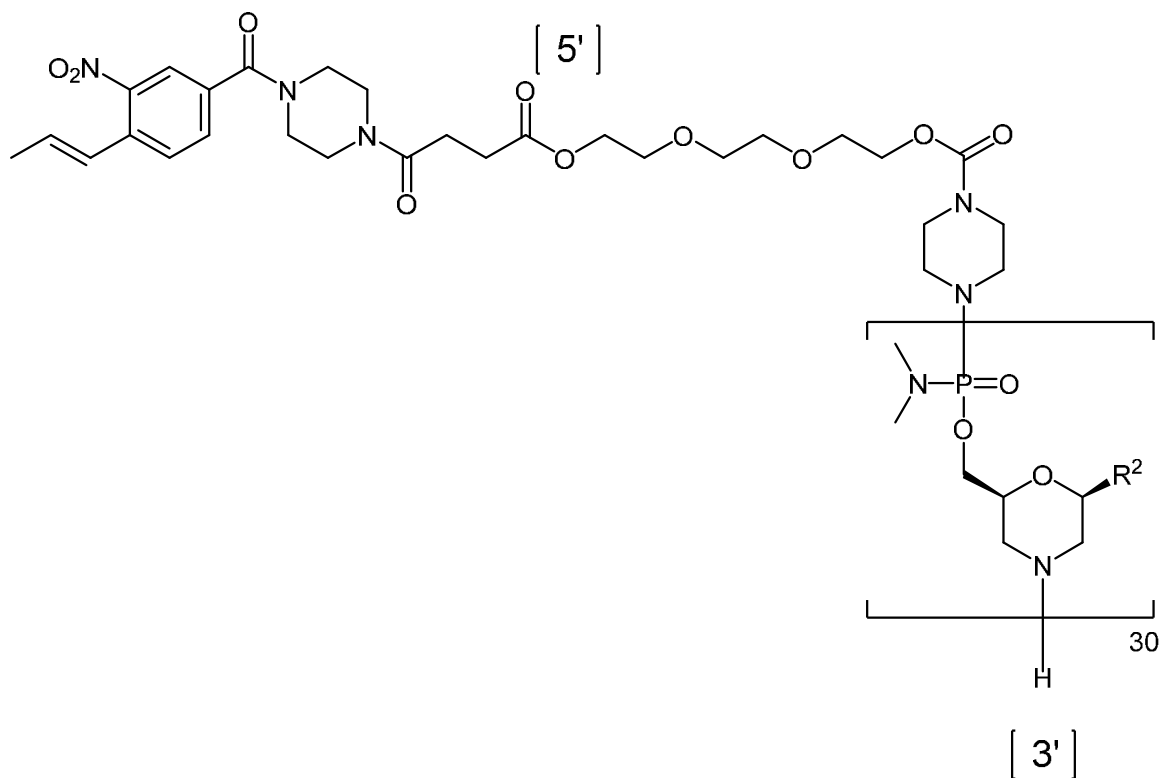
R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

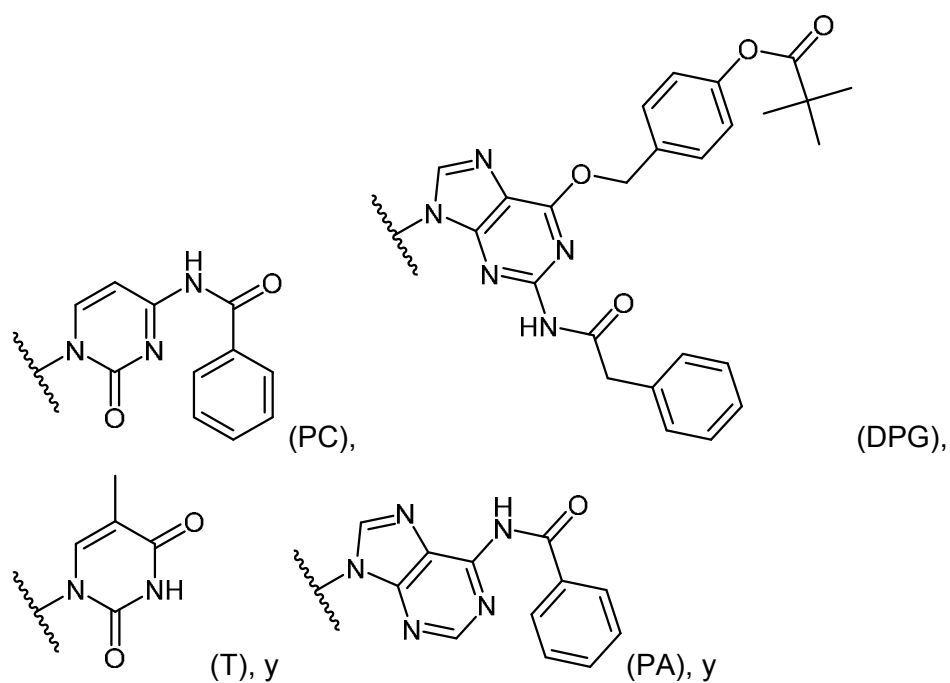
En una modalidad, el compuesto de Fórmula (XI) es de Fórmula (XIa):



(XIa),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

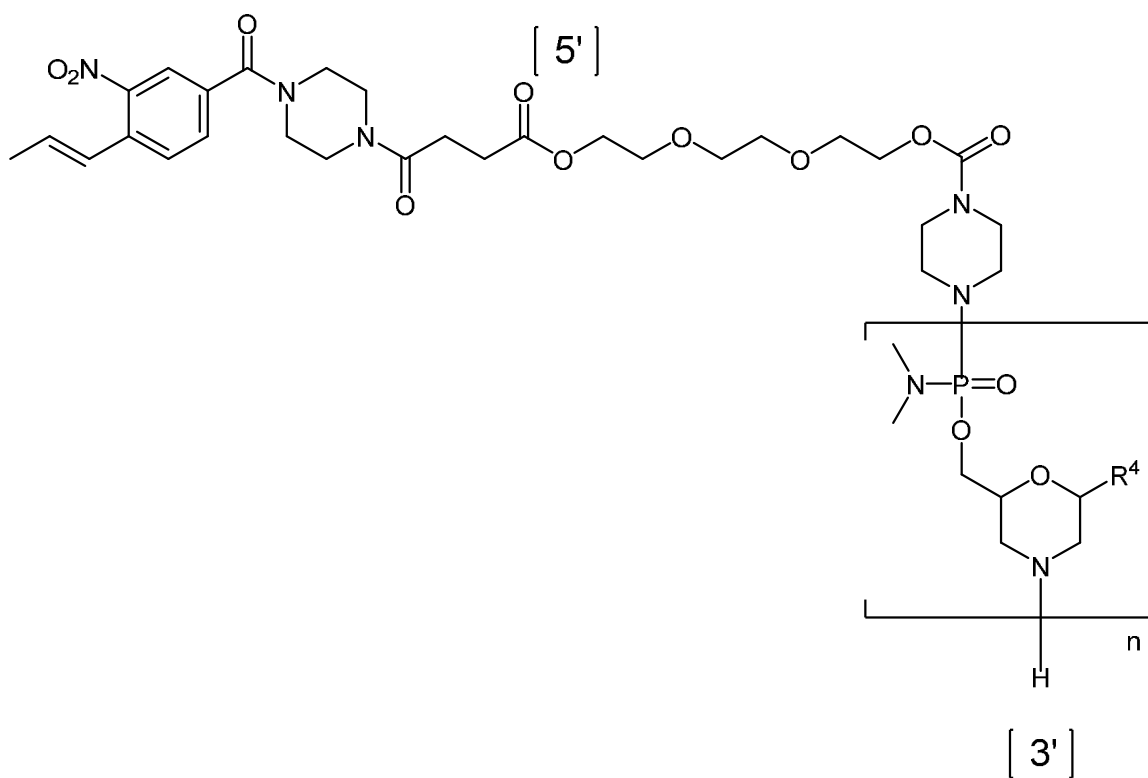
R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



donde R² se encuentra en cada posición de 1 a 30 y 5' a 3':

Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²	Posición n.º 5' a 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

5 En otro aspecto, se proporciona en la presente un compuesto de Fórmula (A11):



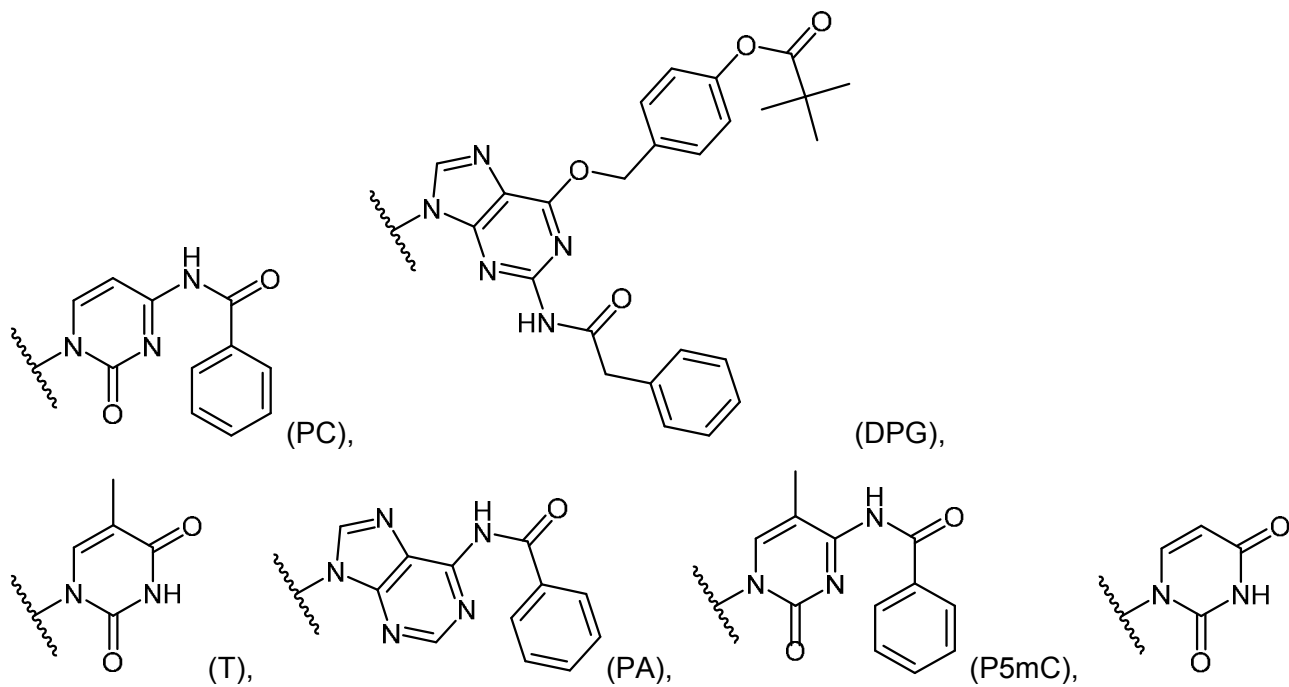
(A11),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

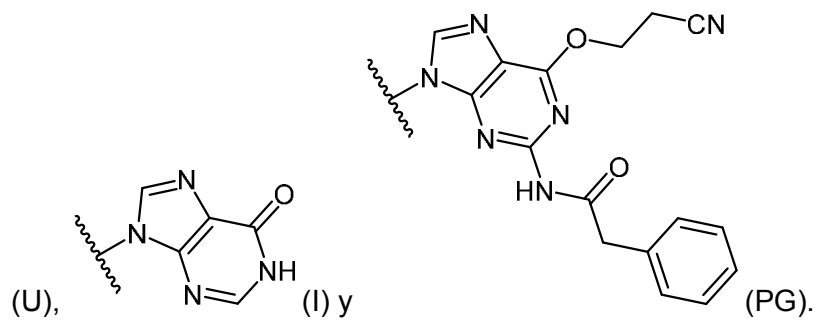
n es un entero entre 10 y 40;

5 R¹ es un medio de soporte; y

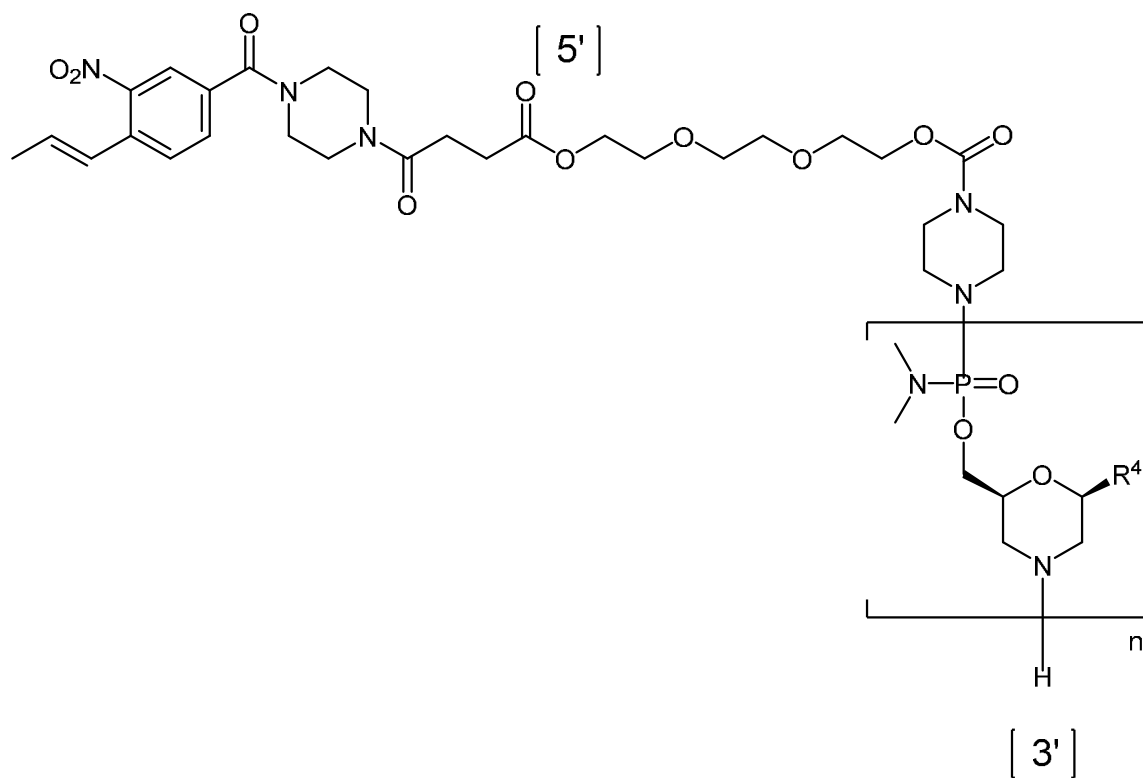
R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



105



En una modalidad, el compuesto de Fórmula (A11) es de fórmula (A11a):



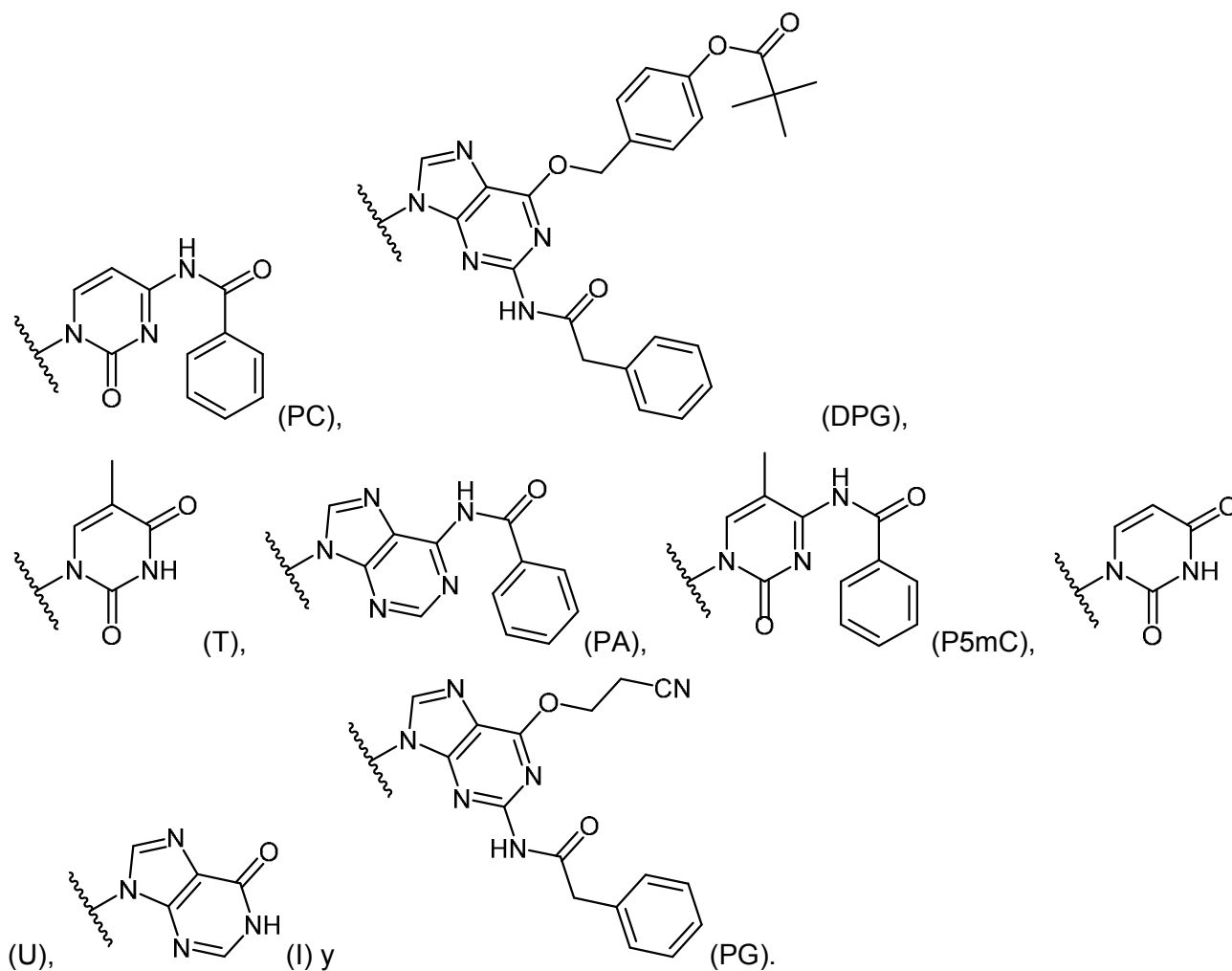
(A11a),

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

n es un entero de 10 a 40;

R¹ es un medio de soporte; y

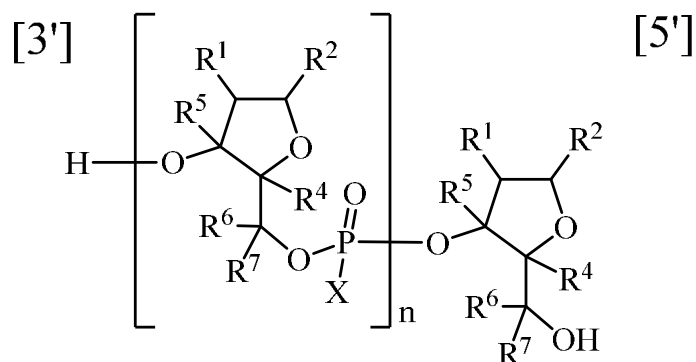
R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



5 Oligómeros

Los oligómeros preparados mediante el proceso de la descripción pueden contener una variedad de subunidades de análogos de nucleótidos.

En otro aspecto de la solicitud se proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (D):



(D),

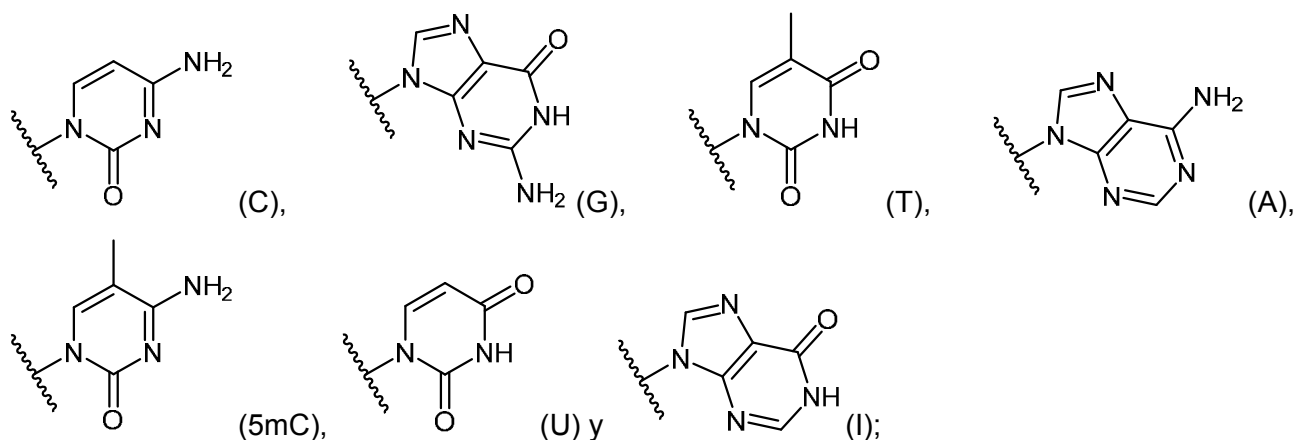
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R¹ se selecciona de -O(alquilo C₁-C₆), halo, - O(alquilo C₁-C₆)-O(alquilo C₁-C₆), y -O(alquilo C₁-C₆)-C(O)-NH-alquilo C₁-C₆;

- 5 R² es H o R¹ y R² se unen para formar un anillo cicloalquilo o heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de anillo que contienen opcionalmente un oxígeno;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno, o R⁵ y R⁷ se unen para formar un anillo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 4 átomos de anillo;

- 10 R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

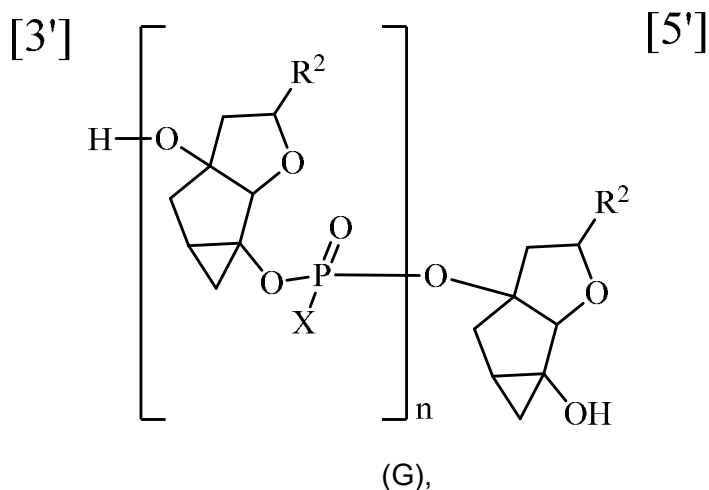


R⁸ se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en H, tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo.

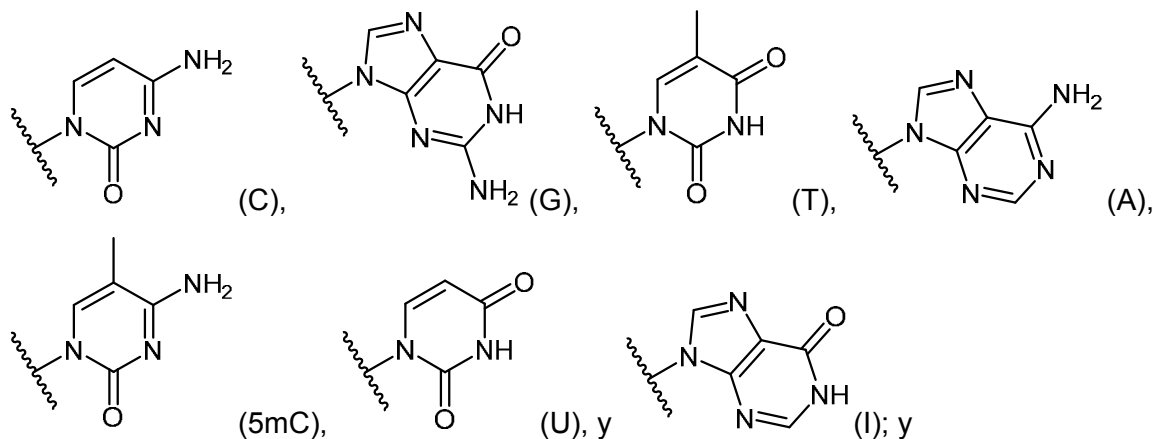
- 15 n es 10 a 40; y

X es O o S.

En algunas modalidades, el compuesto oligomérico de Fórmula (D) es de Fórmula (G):



donde R^2 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



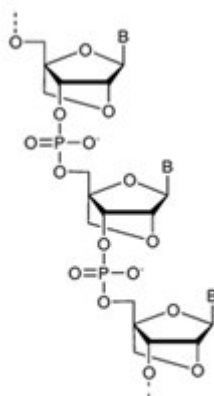
n es 10 a 40.

- 5 Las modalidades de los compuestos de Fórmula D y G incluyen, por ejemplo:

1. Ácidos nucleicos bloqueados (ANB)

Los compuestos de oligómeros antisentido modificados también pueden contener subunidades de "ácidos nucleicos bloqueados" (ANB). Los "ANB" son un miembro de una clase de modificaciones denominados ácido nucleico puenteado (BNA). Los BNA se caracterizan por un enlace covalente que bloquea la conformación del anillo ribosa en una torsión de azúcar C3'-endo (northern). Para ANB, el puente está compuesto por metileno entre las posiciones 2'-O y 4'-C. El ANB potencia la preorganización de la estructura principal y el apilamiento de bases para aumentar la hibridación y estabilidad térmica.

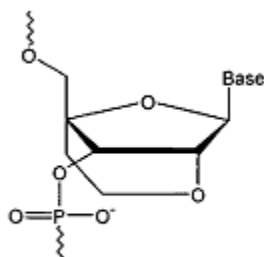
Las estructuras de los ANB pueden encontrarse, por ejemplo, en Singh et ál., *Chem. Commun.* 1998, 455; Wengel, *Tetrahedron* 1998, 54, 3607; Wengel, *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 301; Obika et ál., *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8735; Obika et ál., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 5401; y Obika et ál., *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 9230, que se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Un ejemplo no taxativo de un oligómero de ANB que comprende las subunidades de ANB y los enlaces internucleósido de fosfodiéster se representa a continuación:



ANB

Los compuestos de la descripción pueden incorporar uno o más ANB; en algunos casos, los compuestos pueden estar compuestos completamente por ANB. Los métodos para la síntesis de subunidades de nucleósido de ANB y su incorporación en oligómeros se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7,572,582, 7,569,575, 7,084,125, 7,060,809, 7,053,207, 7,034,133, 6,794,499 y 6,670,461, que se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad. Los enlazadores internucleósidos típicos incluyen restos de fosfodiéster y fosforotioato; de manera alternativa, se pueden emplear los enlazadores que no contienen fósforo. Modalidades adicionales incluyen un compuesto que contienen ANB, donde cada subunidad ANB está separada por una subunidad ADN. Determinados compuestos están compuestos por subunidades de ANB y ADN alternantes, donde el enlazador internucleósido es fosforotioato.

Los ácidos nucleicos con puente de 2'O,4'C-etileno (ANE) son otro miembro de la clase de BNA. Un ejemplo no taxativo de una subunidad ANE y el enlace internucleósido de fosfodiéster se representa a continuación:



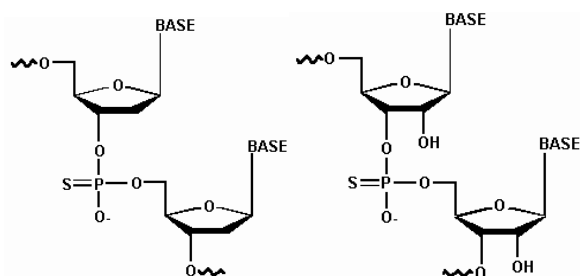
ANE

Los oligómeros de ANE y su preparación se describen en Obika et ál., *Tetrahedron Lett* 1997:38, 8735, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los compuestos de la descripción pueden incluir una o más subunidades de ANE.

2. Fosforotioatos

Los "fosforotioatos" (o S-oligos) son una variante de ADN o ARN natural en la que uno de los

oxígenos que no forma puentes de los enlaces internucleósidos de fosfodiéster se sustituye mediante azufre. Un ejemplo no taxativo de un ADN fosforotiodato (izquierda), que comprende subunidades de desoxirribosa y enlaces internucleósidos de fosforotioato, y un ARN fosforotioato (derecha), que comprende subunidades de ribosa y enlaces internucleósido de fosforotioato, se representan a continuación:



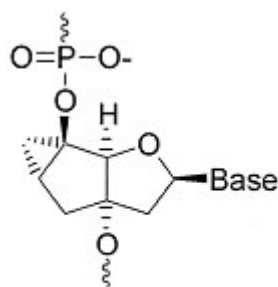
La sulfuración del enlace internucleósido reduce la acción de las endo y exonucleasas, inclusive de la exonucleasa de ADN POL 1 5' a 3' y 3' a 5', las nucleasas S1 y P1, RNasas, nucleasas en suero y fosfodiesterasa de veneno de serpiente. Los fosforotioatos pueden llevarse a cabo mediante dos vías principales: mediante la acción de una solución de azufre elemental en disulfuro de carbono en un fosfonato de hidrógeno, o mediante el método de sulfuración de triésteres de fosfito con disulfuro de tetraetiltiuram (TETD) o 3H-1, 2-bensoditiol-3-ona 1,1-dióxido (BDTD) (ver, por ejemplo, Iyer et ál., *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4693-4699, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). Los métodos que anteceden evitan el problema de insolubilidad del azufre elemental en la mayoría de los solventes orgánicos y la toxicidad del disulfuro de carbono. Los métodos de TETD y BDTD también proporcionan fosforotioatos de pureza superior.

3. Nucleótidos de triciclo-ADN y triciclo-fosforotioato

Los triciclo-ADN (tc-ADN) son una clase de análogos de ADN limitados en los cuales cada nucleótido se modifica mediante la introducción de un anillo de ciclopropano para limitar la flexibilidad conformacional de la estructura principal y para optimizar la geometría de la estructura principal del ángulo de torsión γ . Los tc-ADN que contienen adenina y timina homobásicos forman pares de bases A-T extraordinariamente estables con ARN complementarios. Los triciclo-ADN y su síntesis se describen en la publicación PCT n.º WO 2010/115993, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los compuestos de la descripción pueden incorporar una o más subunidades triciclo-ADN; en algunos casos, los compuestos pueden estar compuestos completamente por subunidades triciclo-ADN.

Los nucleótidos de triciclo-fosforotioato son subunidades de triciclo-ADN con enlaces internucleósido de fosforotioato. Los nucleósidos triciclo-fosforotioato y su síntesis se describen en la publicación PCT n.º WO 2013/053928, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante

esta referencia. Los compuestos de la descripción pueden incorporar una o más subunidades tríciclo-ADN; en algunos casos, los compuestos pueden estar compuestos completamente por nucleótidos tríciclo-ADN. Un ejemplo no taxativo de una subunidad tríciclo-ADN/tríciclo y el enlace internucleósido de fosfodiéster se representa a continuación:



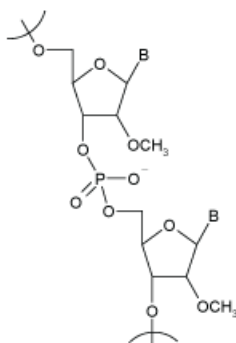
tríciclo-ADN

5

4. Oligómeros de 2' O-Metilo, 2' O-MOE y 2'-F

Las moléculas de “oligómero de 2'O-Me” comprenden subunidades que contienen un grupo metilo en el residuo 2'-OH de la molécula de ribosa. Los 2'-O-Me-ARN muestran el mismo comportamiento (o similar) que el ADN, pero están protegidos contra la degradación de nucleasa.

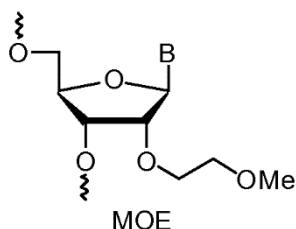
- 10 Los 2'-O-Me-ARN también se pueden combinar con oligómeros de fosfortioato (PTO) para estabilización adicional. Los oligómeros de 2'O-Me (donde las subunidades de 2'O-Me se conectan mediante enlaces internucleósido de fosfodiéster o fosfortioato) pueden sintetizarse de acuerdo con técnicas de rutina en la técnica (ver, por ejemplo, Yoo et ál., *Nucleic Acids Res.* 2004, 32, 2008-16, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). Un ejemplo no
- 15 taxativo de un oligómero de 2' O-Me que comprende subunidades 2' O-Me y los enlaces intersubunidad de fosfodiéster se representan a continuación:



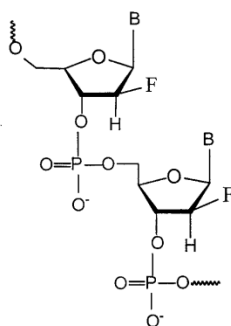
Los oligómeros de 2' O-Me también pueden comprender un enlace de fosfortioato (oligómeros de 2' O-Me fosfortioato). Los oligómeros de 2' O-Metoxietilo (2'-O MOE), como los oligómeros de 2' O-Me, comprenden subunidades que contienen un grupo metoxietilo en el residuo 2'-OH de la molécula de ribosa y se describen en Martin et ál., *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 486-504, que se

20

incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. A continuación, se ilustra un ejemplo no taxativo de una subunidad 2' O-MOE:



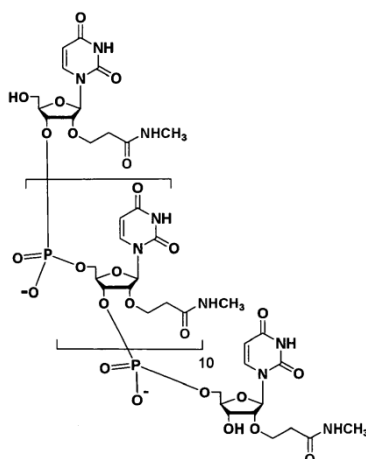
A diferencia de los derivados de ribosa 2'OH alquilados anteriores, los oligómeros de 2'-fluoro comprenden subunidades que tienen un radical fluoro en la posición 2' en lugar de 2'OH. Un ejemplo no taxativo de un oligómero de 2'-F que comprende subunidades 2'-F y los enlaces internucleósido de fosfodiéster se representa a continuación:



Los oligómeros de 2'-fluoro se describen adicionalmente en WO 2004/043977, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los compuestos de la descripción pueden incorporar una o más subunidades de 2'O-Metilo, 2' O-MOE y 2'-F y pueden utilizar cualquiera de los enlaces internucleósido que se describen en la presente. En algunos casos, un compuesto de la descripción podría estar compuesto completamente por subunidades de 2'O-Metilo, 2' O-MOE o 2'-F. Una modalidad de un compuesto de la descripción está compuesta completamente por subunidades de 2'O-metilo.

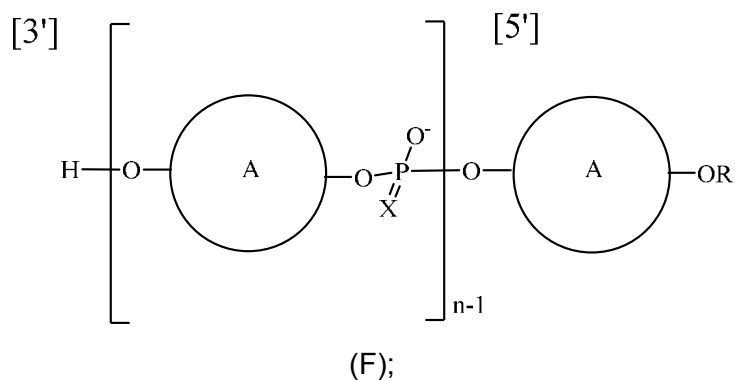
5. Oligómeros de 2'-O-[2-(N-metilcarbamoil)etil] (MCE)

Los MCE son otro ejemplo de ribonucleótidos modificados con 2'O útiles en los compuestos de la descripción. En la presente, 2'OH deriva en un resto 2-(N-metilcarbamoil)etilo para aumentar la resistencia de nucleasa. Un ejemplo no taxativo de un oligómero de MCE que comprende las subunidades de MCE y los enlaces internucleósido de fosfodiéster se representa a continuación:



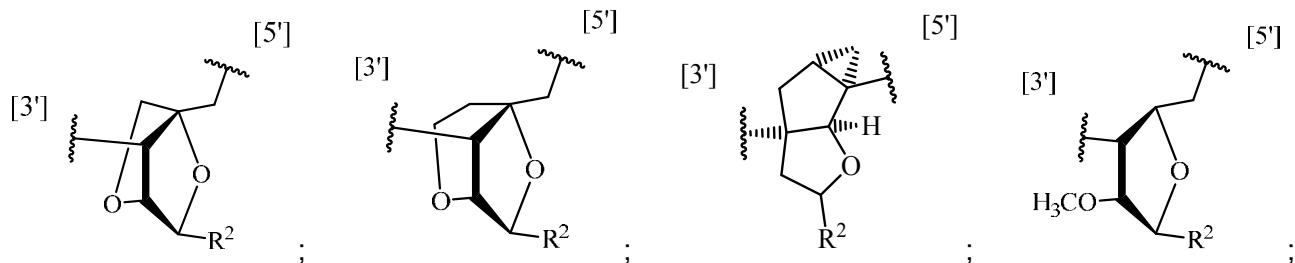
Los MCE y su síntesis se describen en Yamada et ál., *J. Org. Chem.* 2011, 76(9), 3042-53, que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad). Los compuestos de la descripción pueden incluir una o más subunidades de MCE.

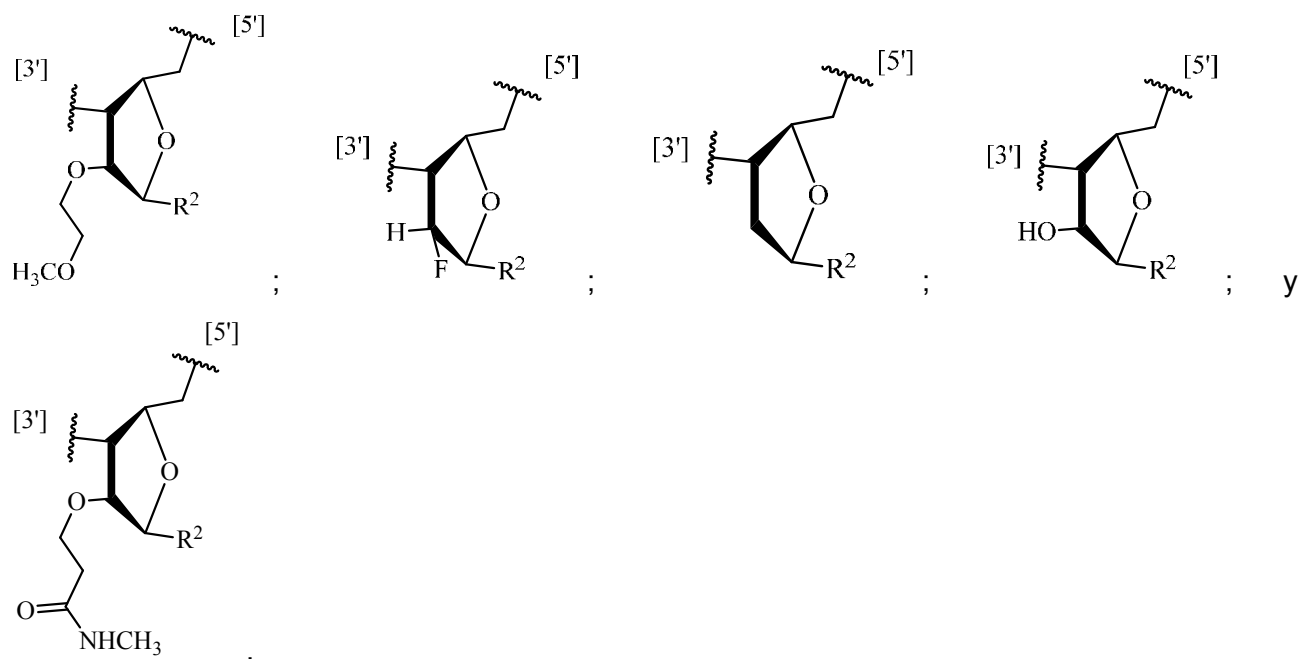
- 5 En otro aspecto, se proporciona en la presente un proceso para preparar un compuesto oligomérico de la Fórmula (F):



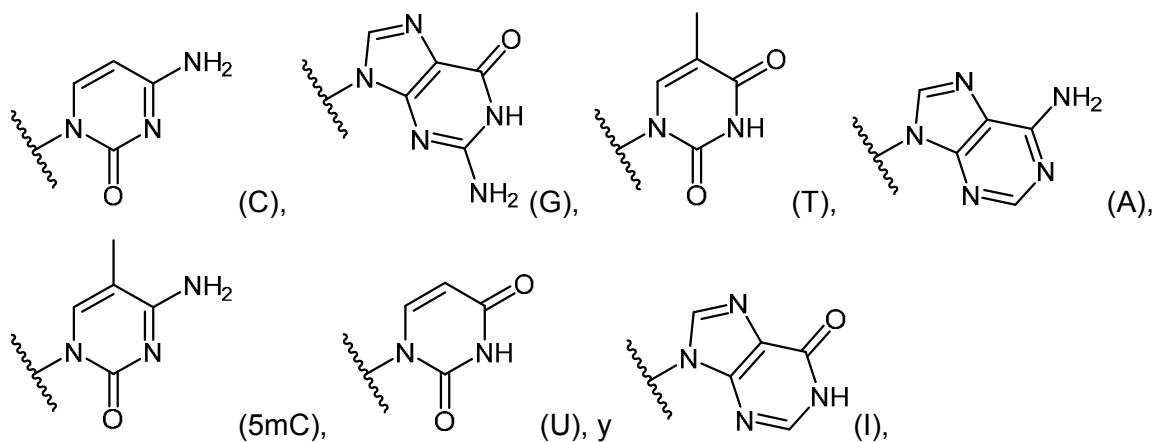
donde:

- 10 cada A, independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:





donde cada R^2 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



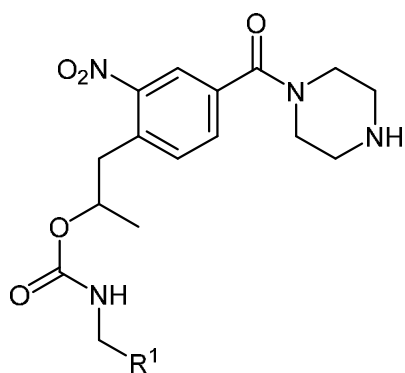
n es un entero de 10 a 40, y

R es H o acetilo,

donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

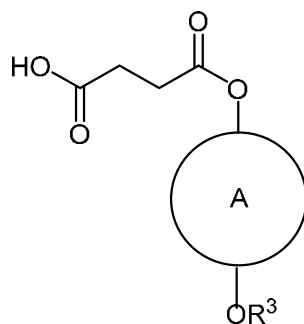
(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (II):

115



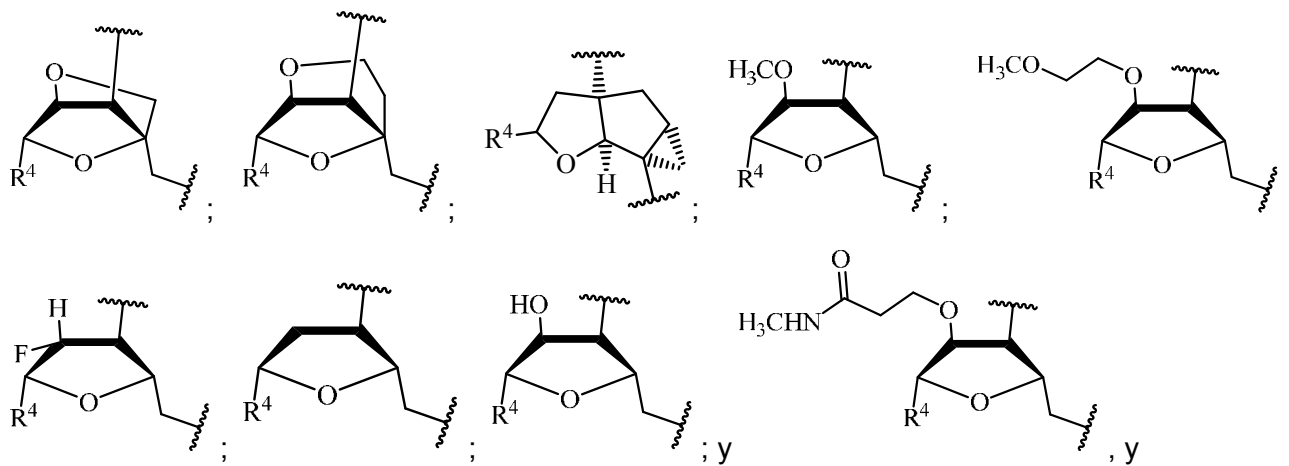
(II);

donde R¹ es un medio de soporte con un compuesto de Fórmula (F2):

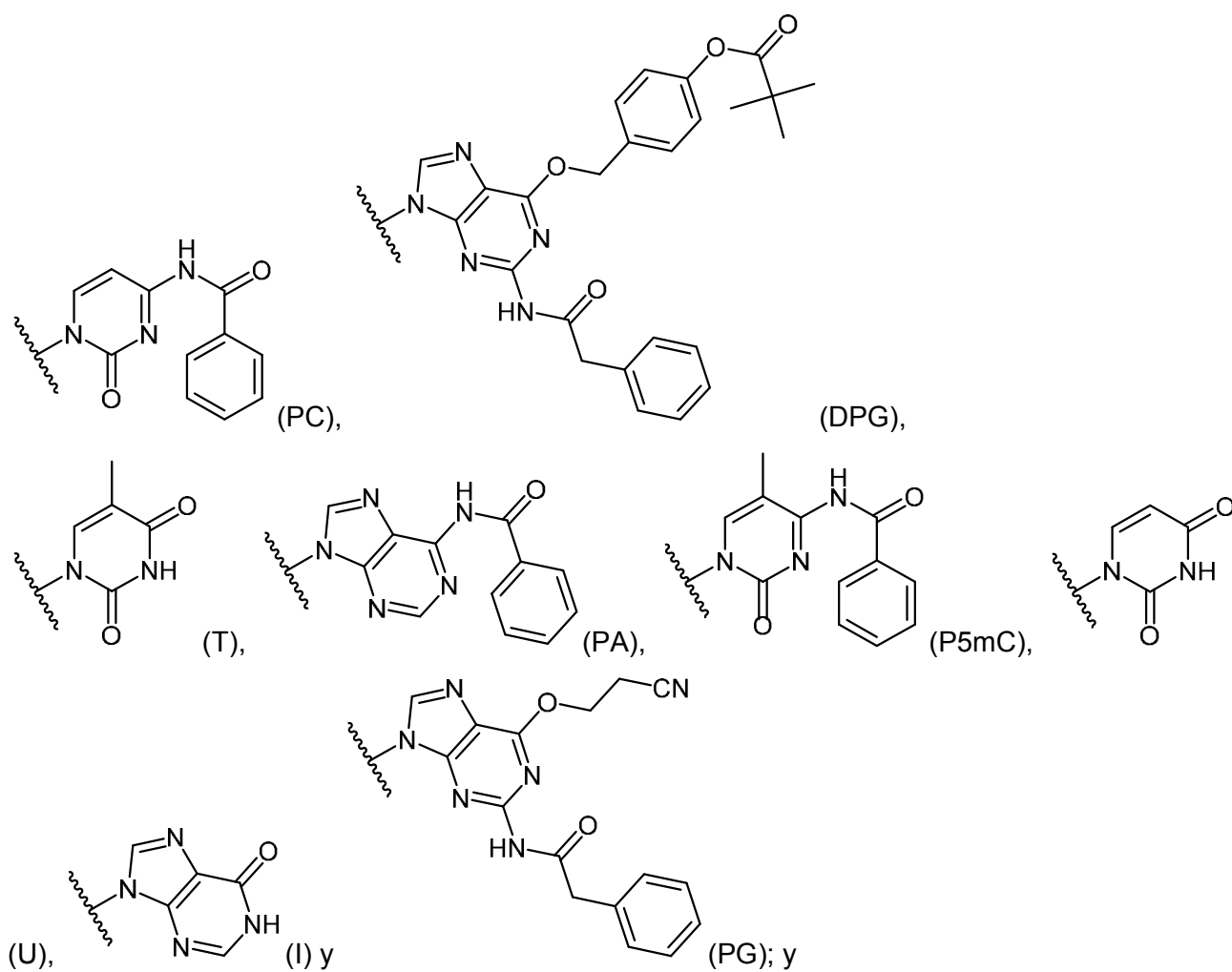


(F2);

donde A se selecciona del grupo que consiste en:

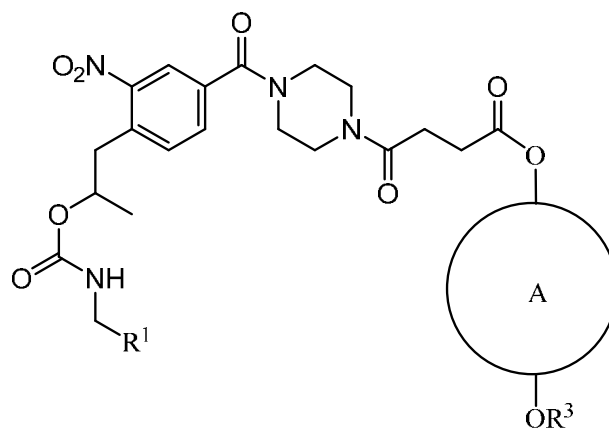


donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



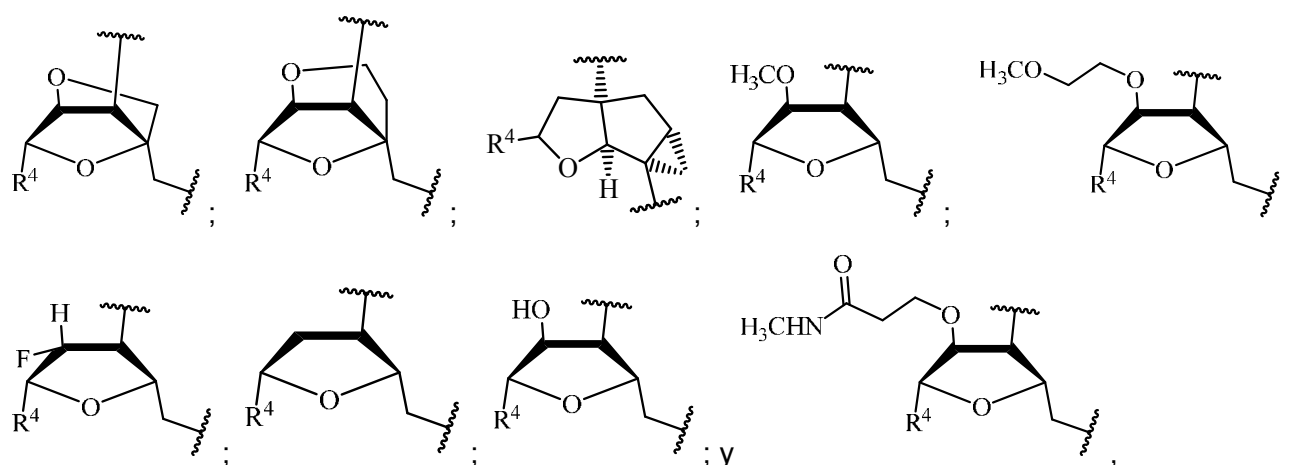
R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y PG es un grupo protector;
para formar un compuesto de la Fórmula (F3):

5

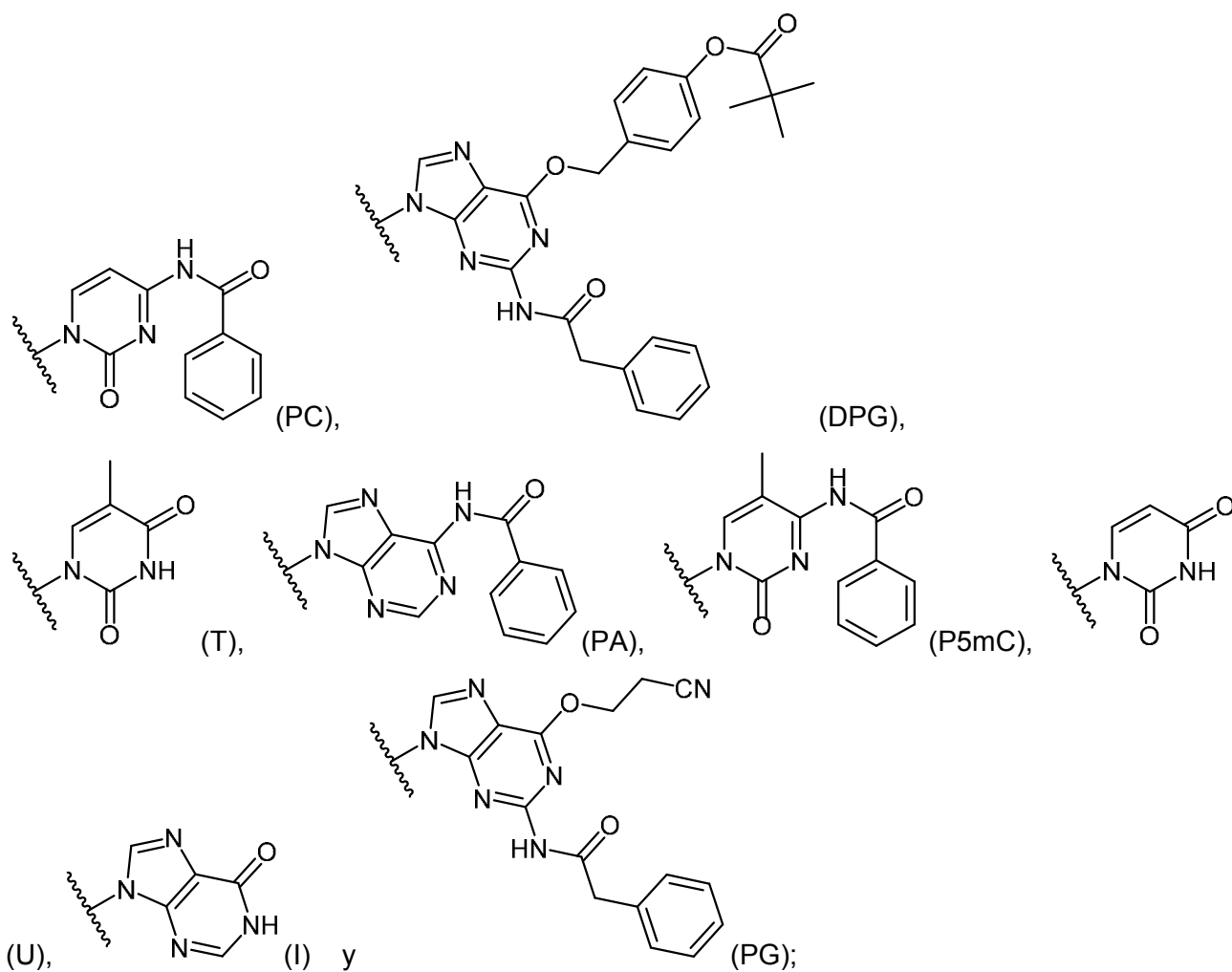


(F3);

donde R^1 es un medio de soporte, A se selecciona del grupo que consiste en:



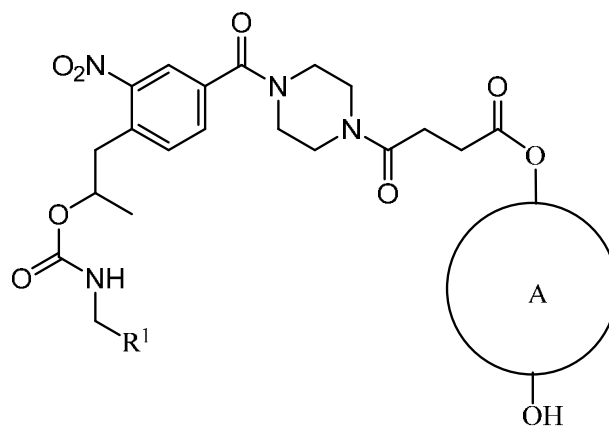
donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y PG es un grupo protector;

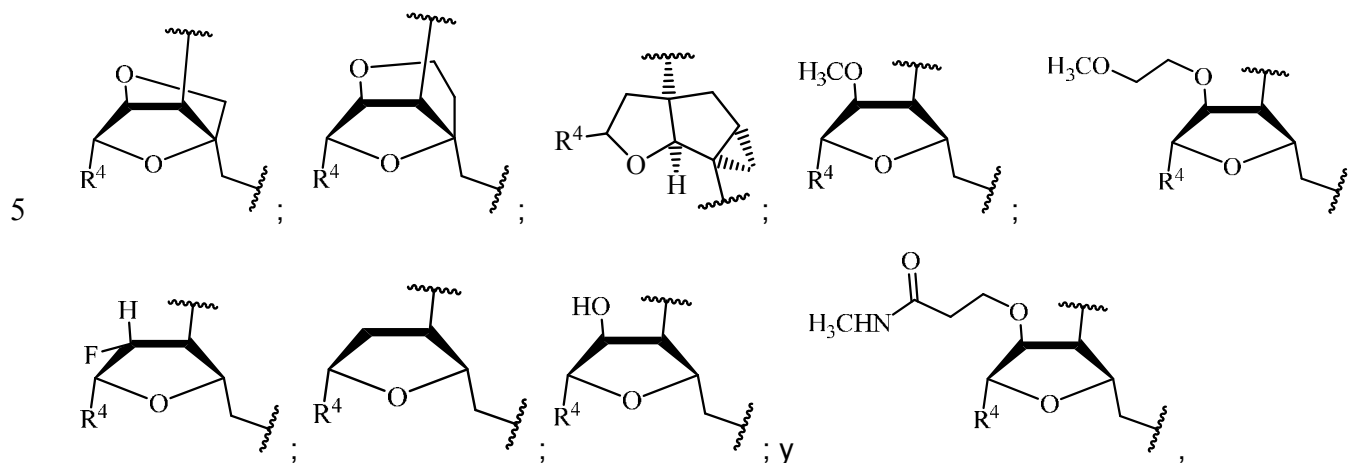
(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (F3) con un agente de desbloqueo para formar un

compuesto de Fórmula (IV-F):

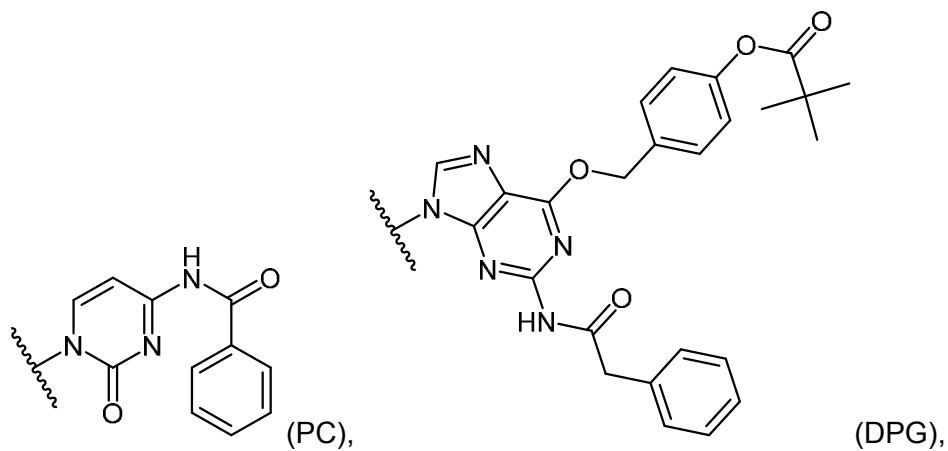


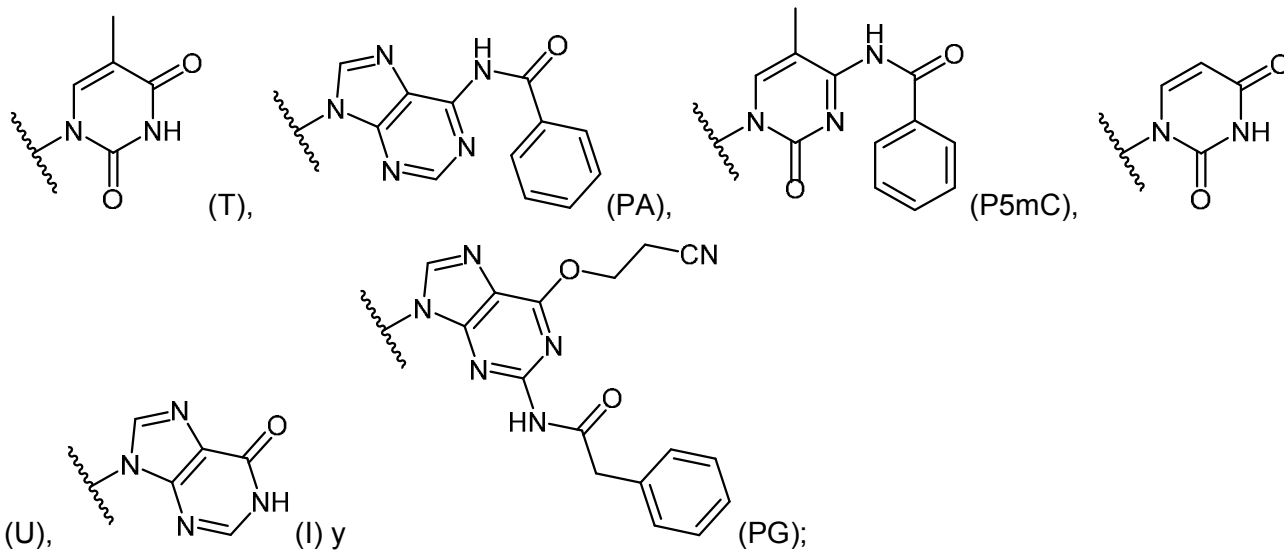
(IV-F);

donde R¹ es un medio de soporte , A se selecciona del grupo que consiste en:



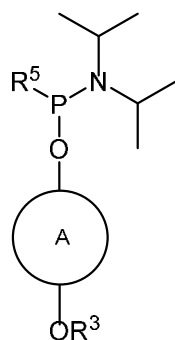
donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:





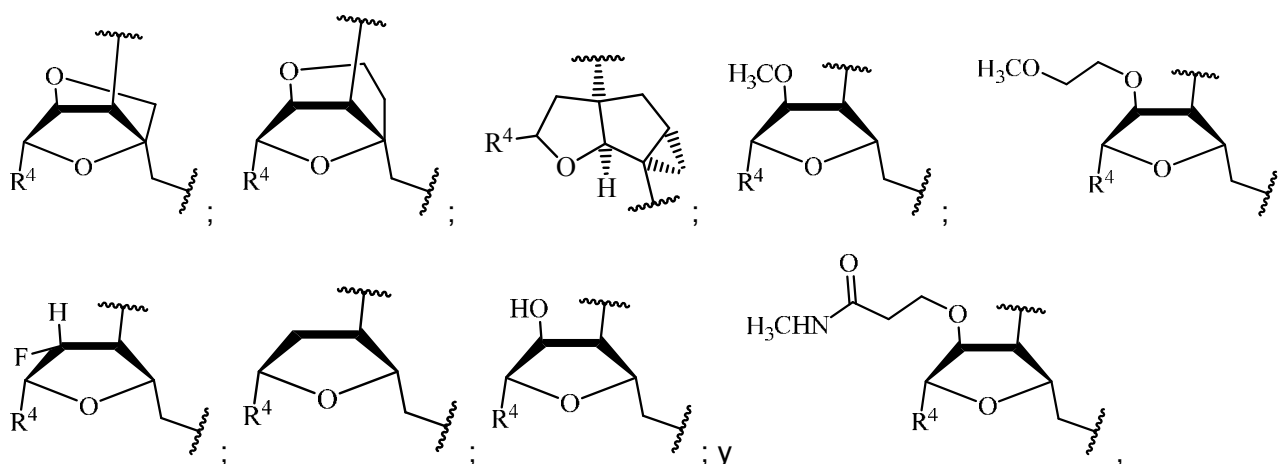
y PG es un grupo protector;

(c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV-F) con un compuesto de Fórmula (F4):

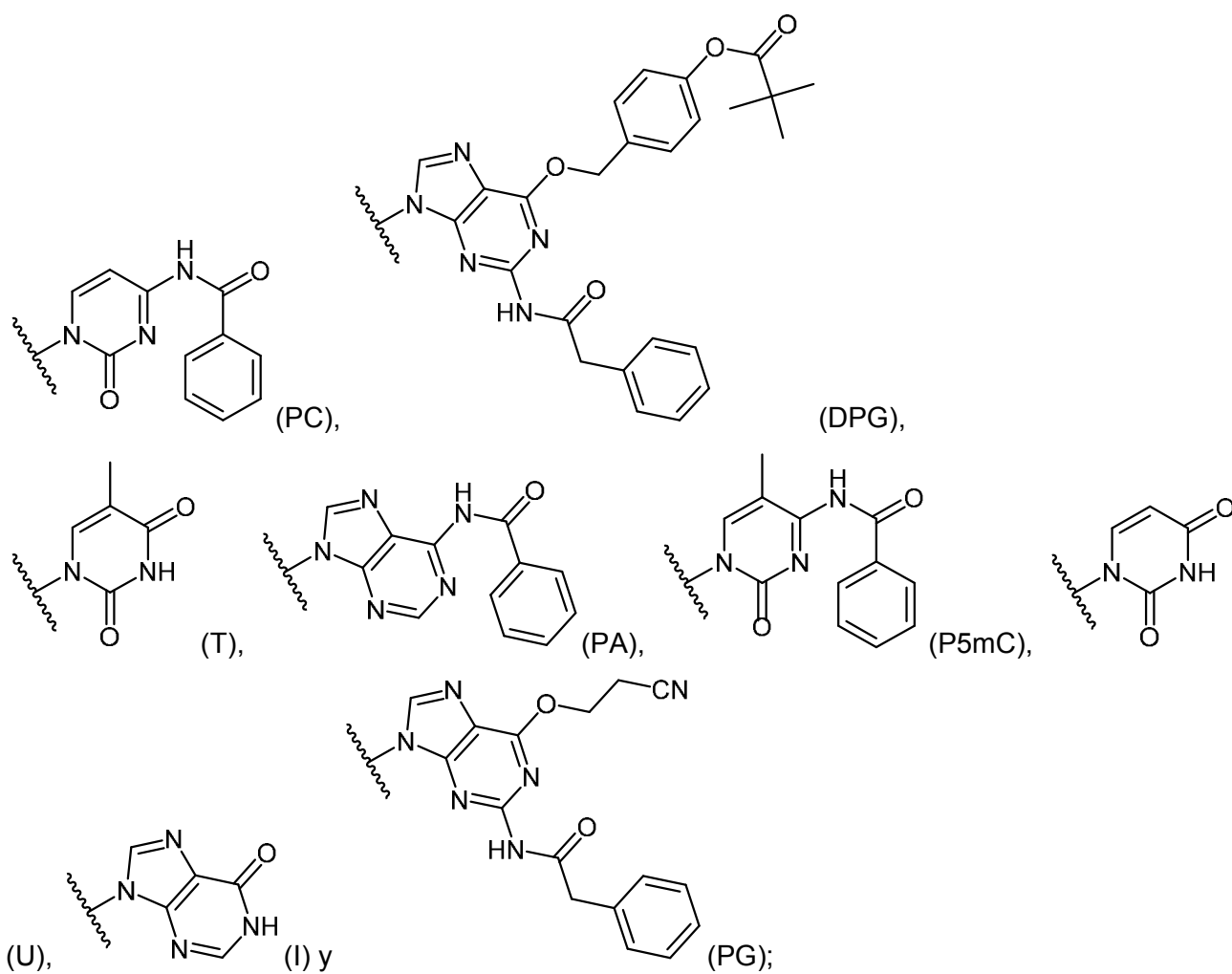


(F4);

donde R⁵ es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$, A se selecciona del grupo que consiste en:



donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y PG es un grupo protector, para formar un compuesto de la Fórmula (F5):

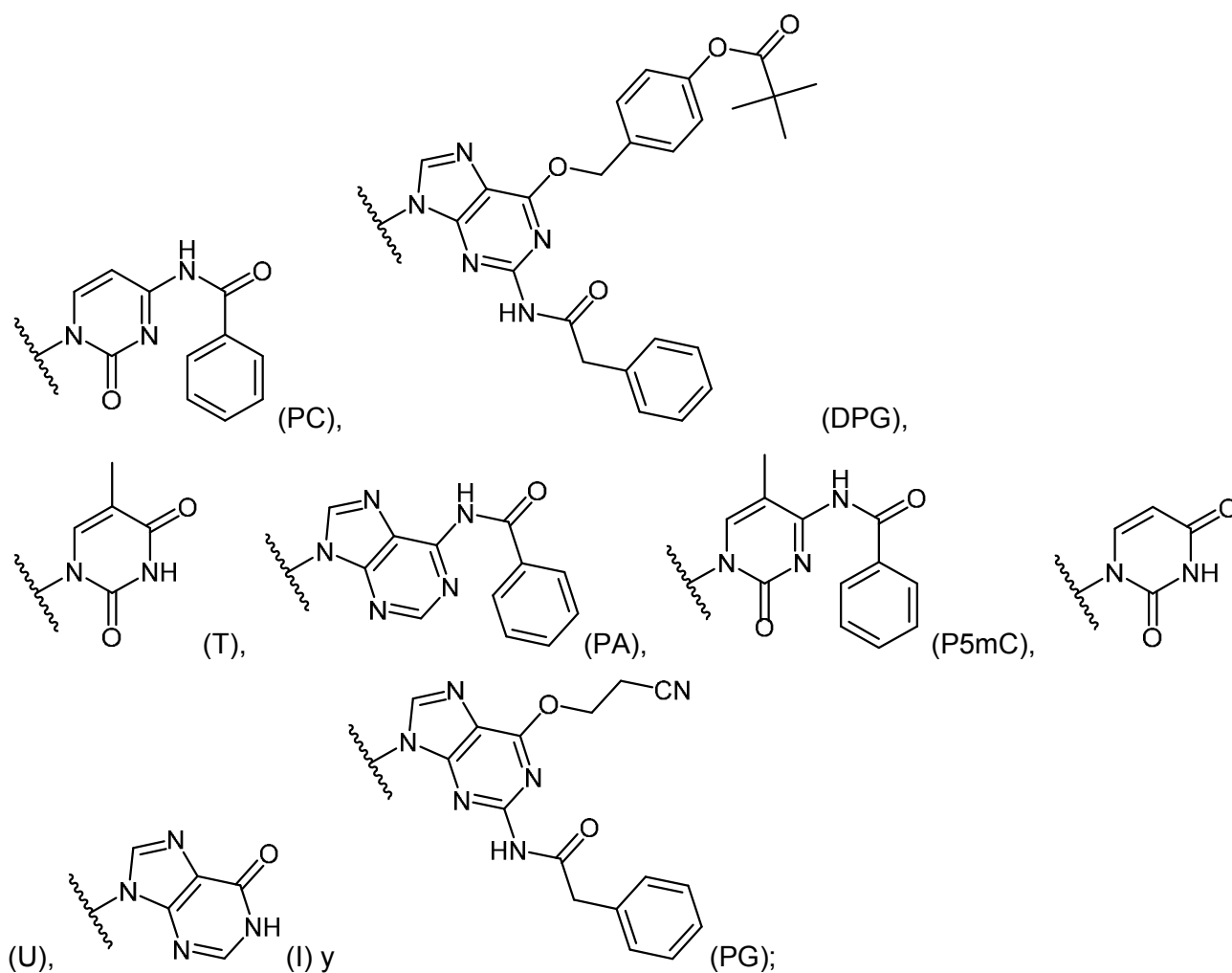


(F5);

cada A, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



cada una R^4 , independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo,

5 X es O o S, y

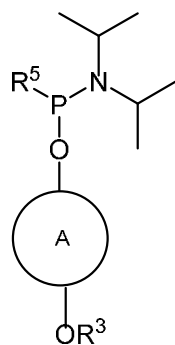
R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$,

donde cuando X es S, entonces la etapa (d) comprende adicionalmente una etapa de sulfuración o cuando X es O, entonces la etapa (d) comprende adicionalmente una etapa de oxidación;

(e) llevar a cabo iteraciones n-2 de las etapas secuenciales de:

- 10 (e1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y
- (e2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (F8):

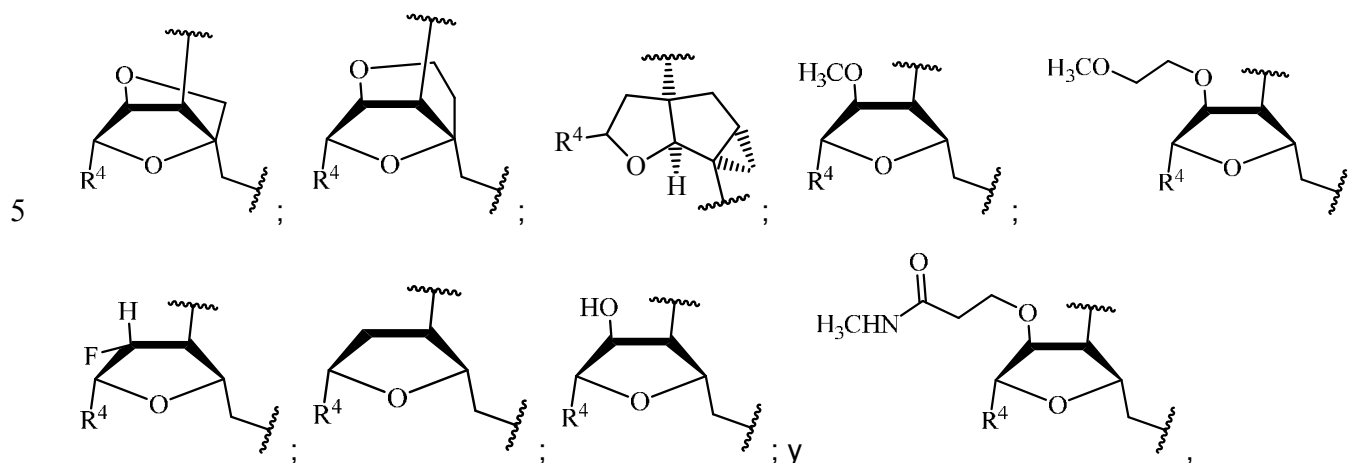
123



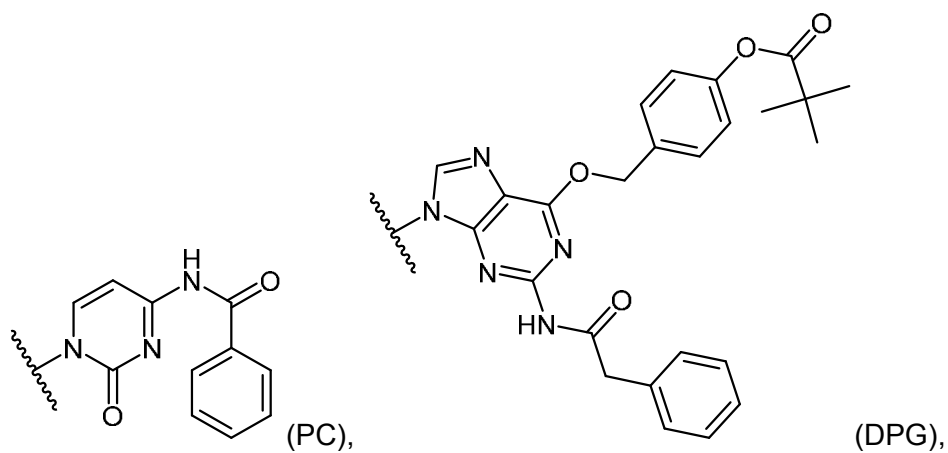
(F8);

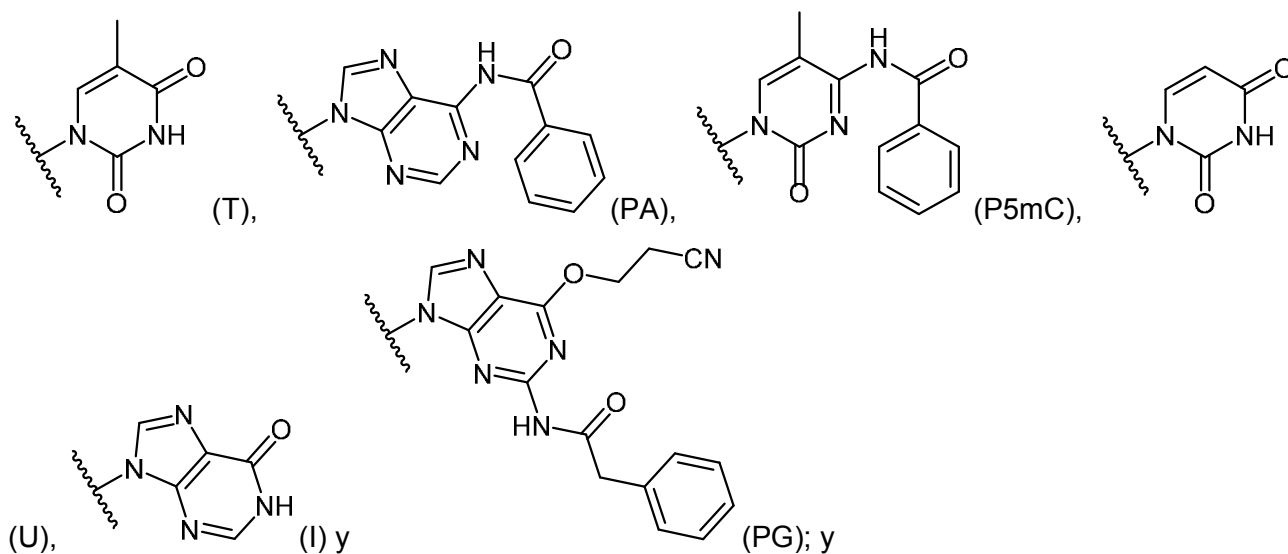
donde R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$,

cada A, independientemente para cada iteración de (F8), se selecciona del grupo que consiste en:



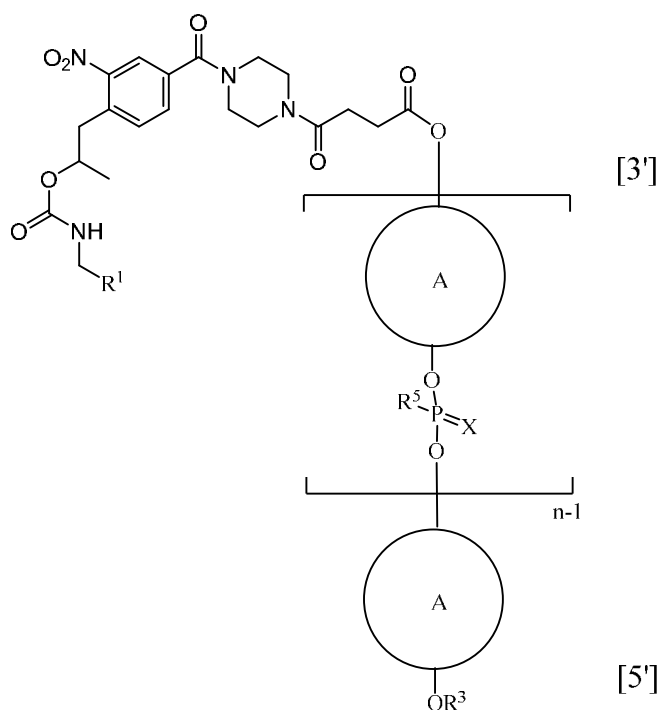
donde R^4 , independientemente para cada iteración de (F8), se selecciona del grupo que consiste en:





R^3 se selecciona, independientemente para cada iteración de (F8), del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y PG es un grupo protector,

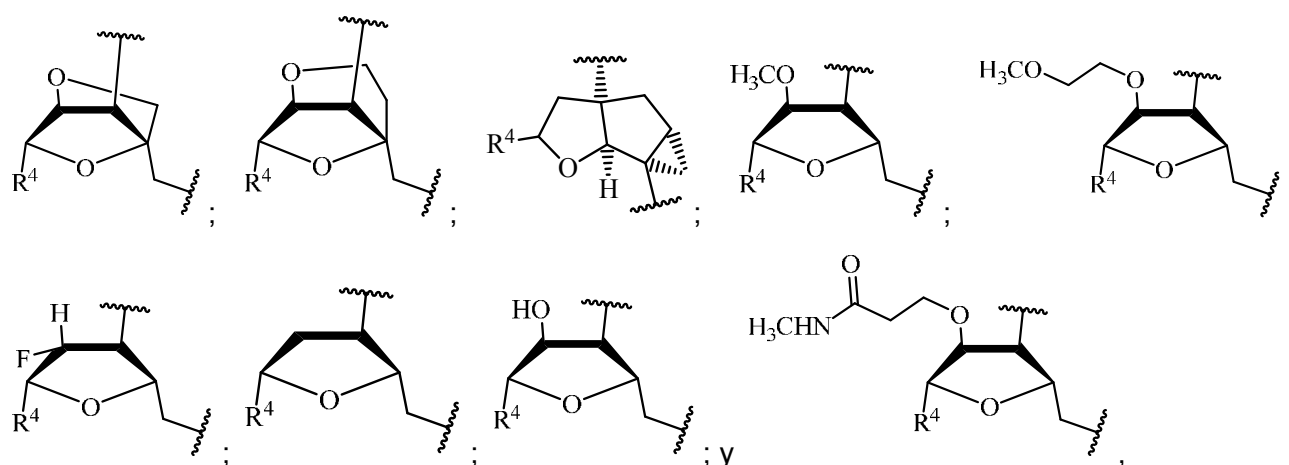
5 para formar un compuesto de la Fórmula (F9):



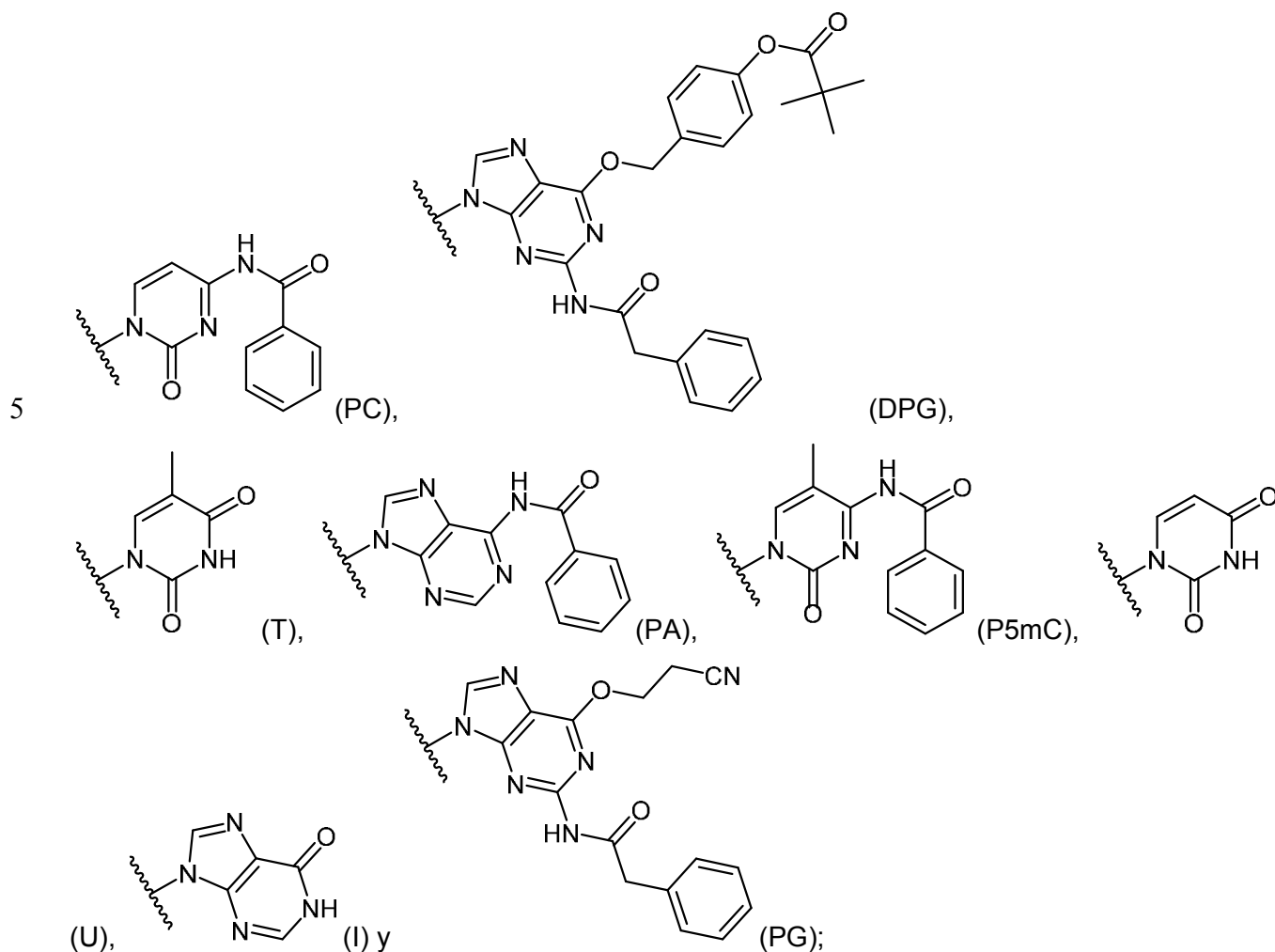
(F9);

donde n es un entero de 10 a 40, R¹ es un medio de soporte, X es O o S, R⁵ es -OCH₂CH₂CN o -CH₂C(=O)OC(CH₃)₂CH₂CN, cada A, independientemente de cada aparición, se selecciona del

10 grupo que consiste en:



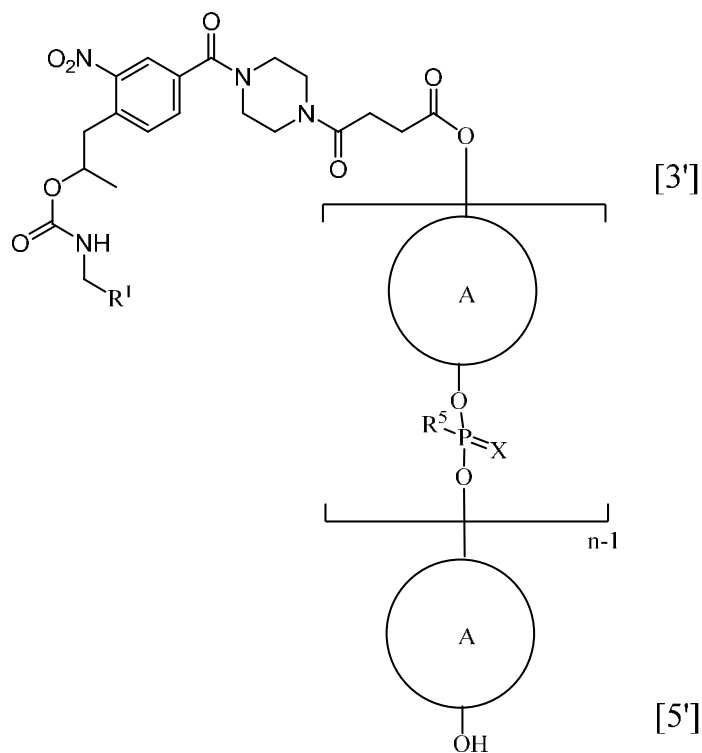
R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en:



donde cuando X es S, entonces cada aparición comprende adicionalmente una etapa de sulfuración o cuando X es O, entonces cada aparición comprende adicionalmente una etapa de

oxidación; y

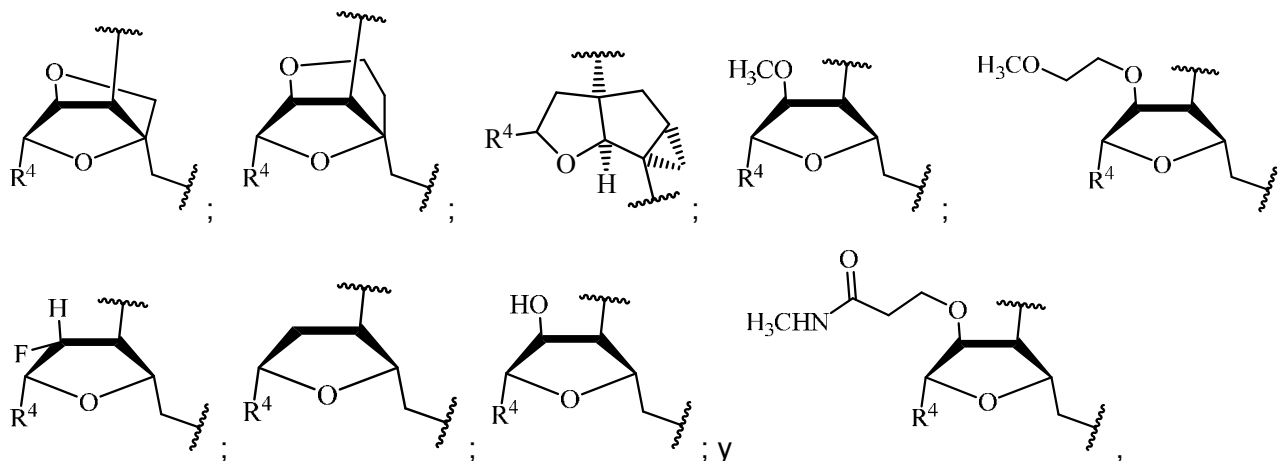
(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (F9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (F10):



5

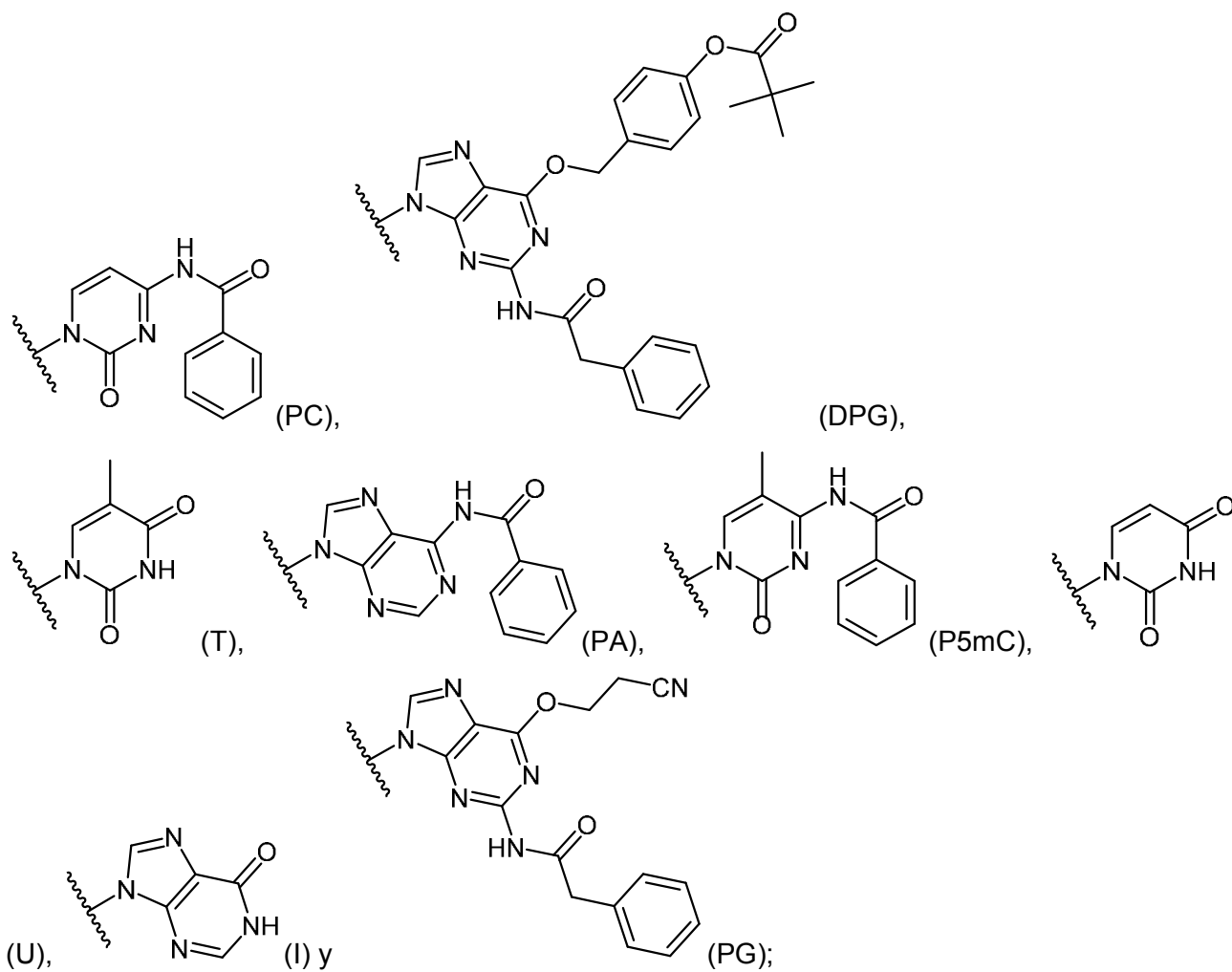
(F10);

donde n es un entero de 10 a 40, R¹ es un medio de soporte, X es O o S, R⁵ es –OCH₂CH₂CN o –CH₂C(=O)OC(CH₃)₂CH₂CN, cada A, independientemente de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

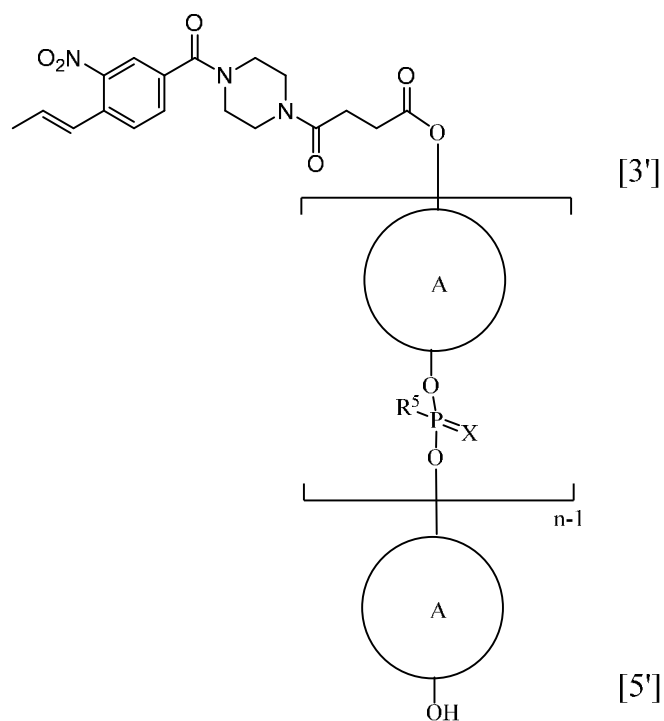


10

y R⁴, independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



(g) poner en contacto el compuesto de Fórmula (F10) con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (F11):



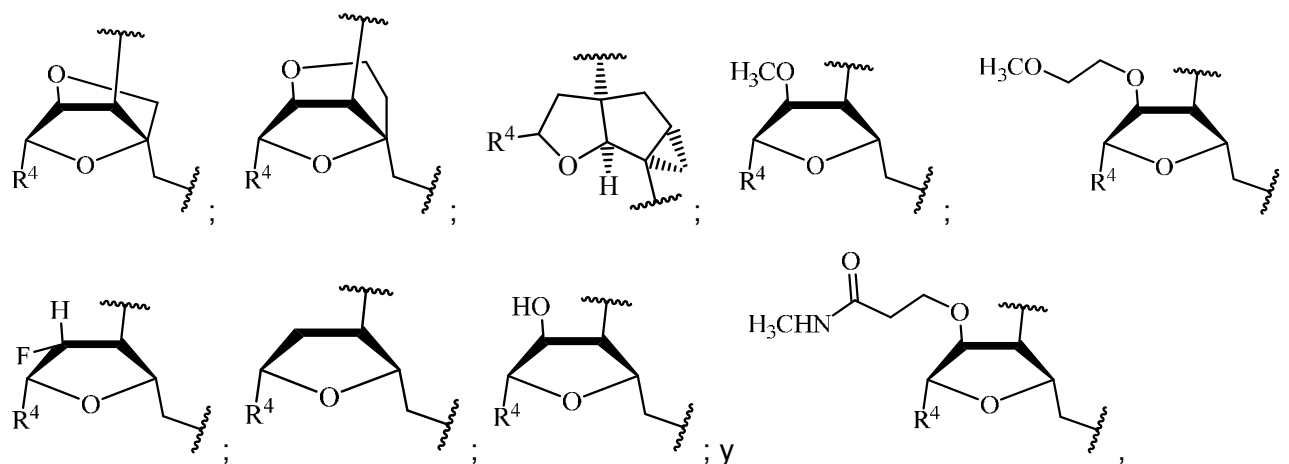
(F11);

donde n es un entero de 10 a 40,

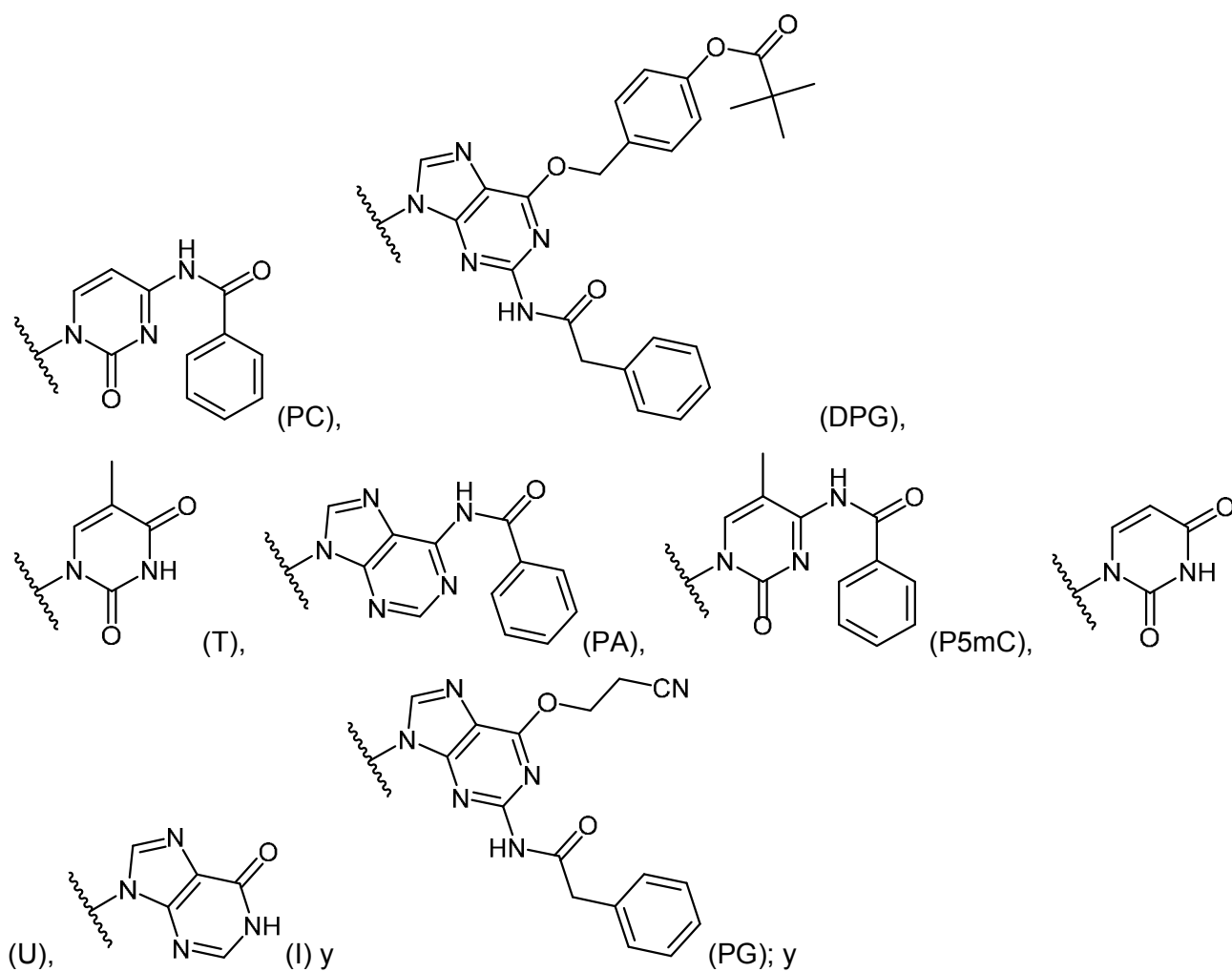
X es O o S, R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$, cada A, independientemente de

5

cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

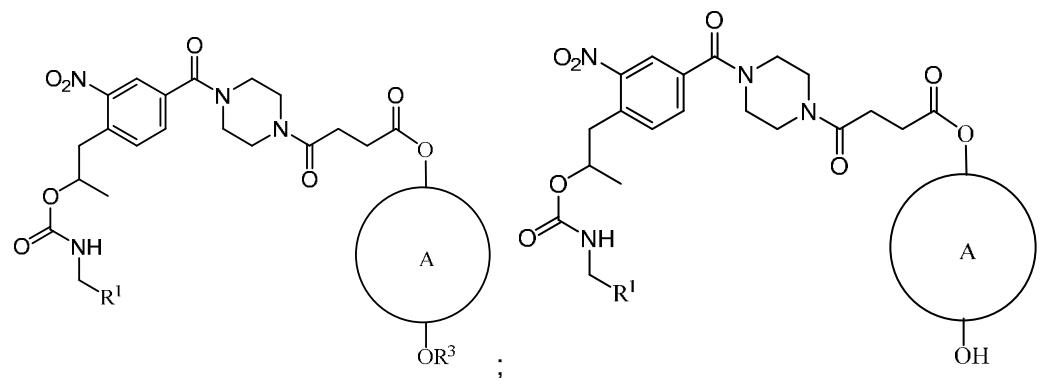


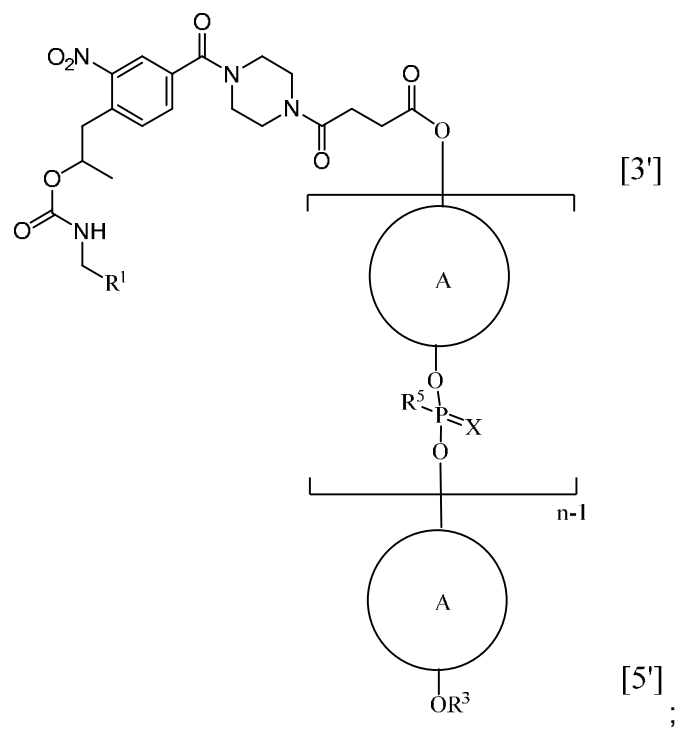
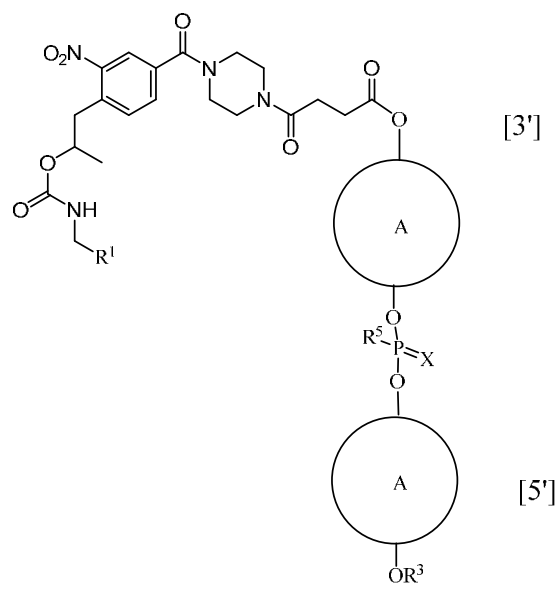
y R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:

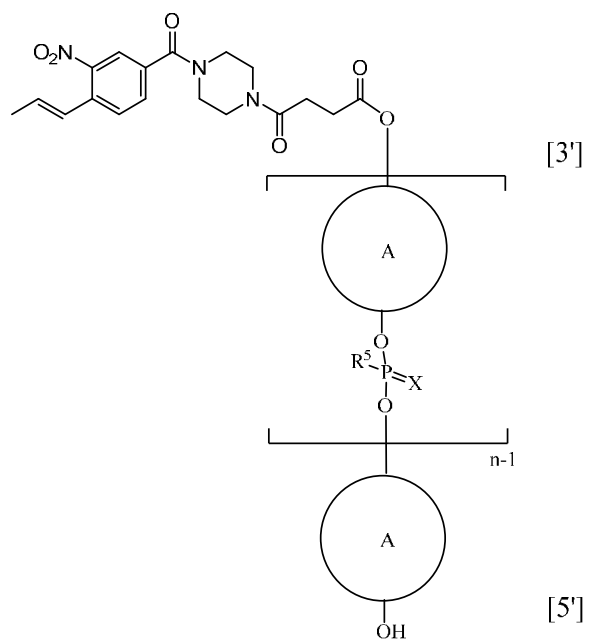
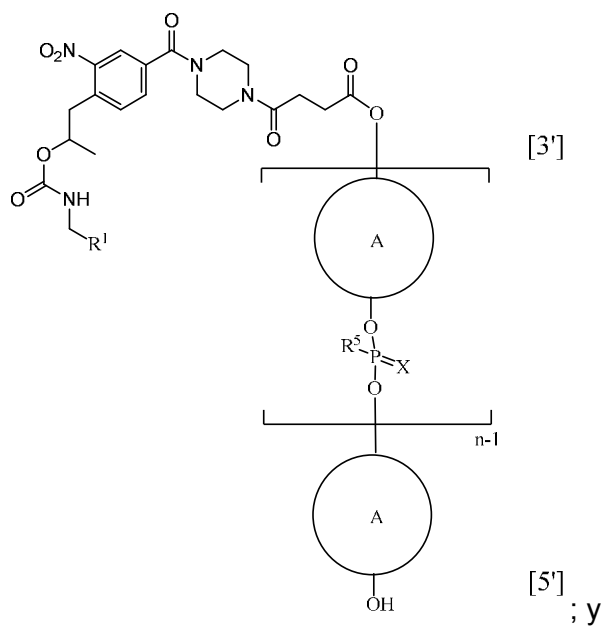


(h) poner en contacto el compuesto de Fórmula (F11) en contacto con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (F).

La descripción proporciona además un compuesto seleccionado de:

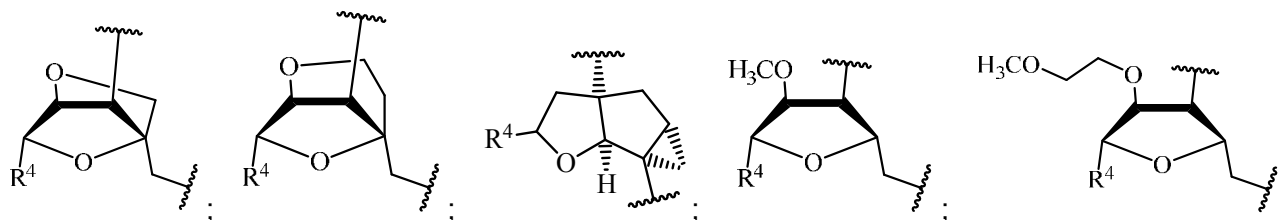


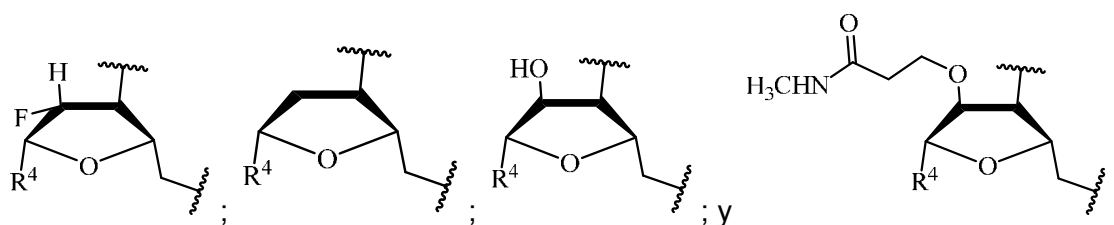




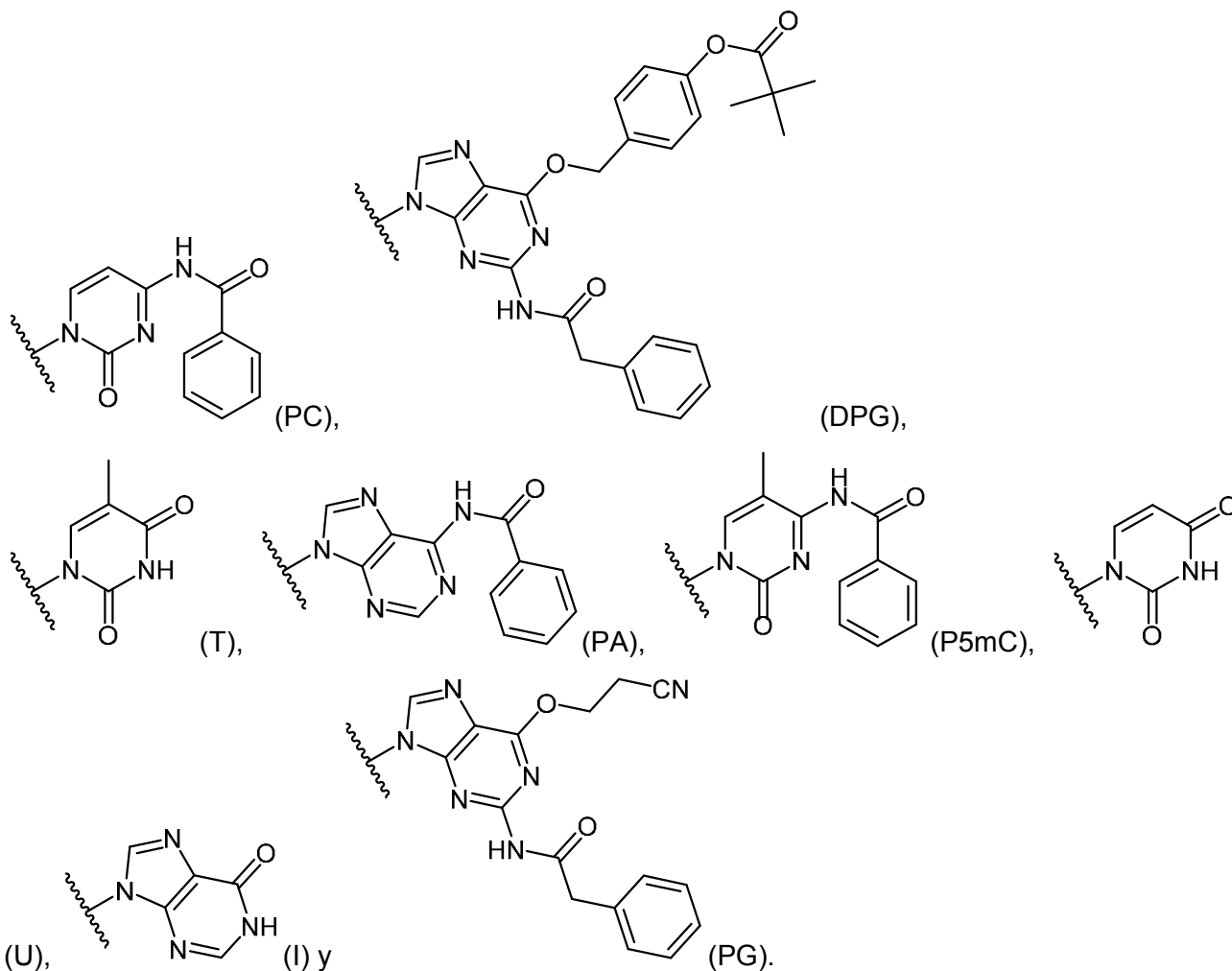
donde n es un entero de 10 a 40, R¹ es un medio de soporte, X es O o S, R⁵ es -OCH₂CH₂CN o -CH₂C(=O)OC(CH₃)₂CH₂CN, cada A, independientemente de cada aparición, se selecciona del

5 grupo que consiste en:





R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en:



Oligómeros de morfolino

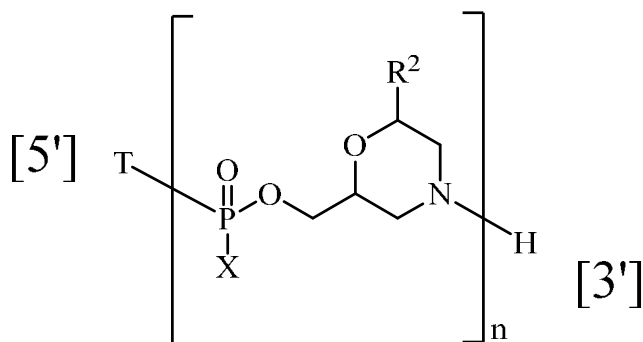
Las propiedades importantes de las subunidades a base de morfolino incluyen: 1) la capacidad de enlazarse en una forma oligomérica mediante enlaces de estructura principal positivamente cargados o no cargados, estables; 2) la capacidad de dar soporte a una base de nucleótidos (por ejemplo, adenina, citosina, guanina, timidina, uracilo, 5-metil-citosina e hipoxantina) de manera que el polímero formado puede hibridarse con un ácido nucleico objetivo de base complementaria, que

incluye ARN objetivo, 3) la capacidad del oligómero para ser transportado activa o pasivamente en células de mamífero; y 4) la capacidad del oligómero y heterodúplex de oligómero:ARN de resistir la degradación de la RNasa y RNasa H, respectivamente.

En algunas modalidades, los oligómeros antisentido contienen modificaciones o sustituciones de base. Por ejemplo, se pueden seleccionar determinadas nucleobases para aumentar la afinidad de unión de los oligómeros antisentido descritos en la presente. Se ha demostrado que las sustituciones de 5-metilcitosina aumentan la estabilidad del dúplex de ácido nucleico en 0,6-1,2 °C y se pueden incorporar en los oligómeros antisentido descritos en la presente. En una modalidad, al menos una base pirimidina del oligómero comprende una base pirimidina 5-sustituida, en la que la base pirimidina se selecciona del grupo que consiste en citosina, timina y uracilo. En una modalidad, la base de pirimidina 5-sustituida es 5-metilcitosina. En otra modalidad, al menos una base de purina del oligómero comprende hipoxantina.

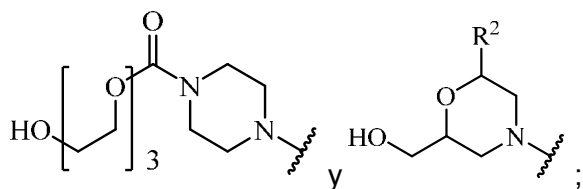
Los oligómeros a base de morfolino (que incluyen oligómeros antisentido) se detallan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 5,698,685, 5,217,866, 5,142,047, 5,034,506, 5,166,315, 5,185,444, 5,521,063, 5,506,337, 8,299,206 y 8,076,476; la publicación de solicitud de patente internacional WO/2009/064471 y WO/2012/043730; y Summerton et ál., *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 1997, 7, 187-195, cada una de las cuales se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia).

En algunas modalidades, la solicitud proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (B):



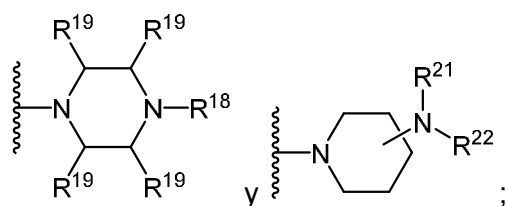
(B);

donde n es un entero de 10 a 40,



T se selecciona de

X se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, OH, -OCH₂CH₂CN, N(R¹⁷)₂,



donde

R^{17} es, independientemente para cada aparición, H o alquilo C_{1-6} ;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $-C(=NH)NH_2$,

5 $-C(O)(CH_2)_qNR^{20}C(=NH)NH_2$, y $-C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5NR^{20}C(=NH)NH_2$;

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{19} es, independientemente para cada aparición, H o metilo:

R^{20} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $C(=NH)NH_2$,

10 $C(O)(CH_2)_rNR^{23}C(=NH)NH_2$, $C(O)CH(NH_2)(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$,

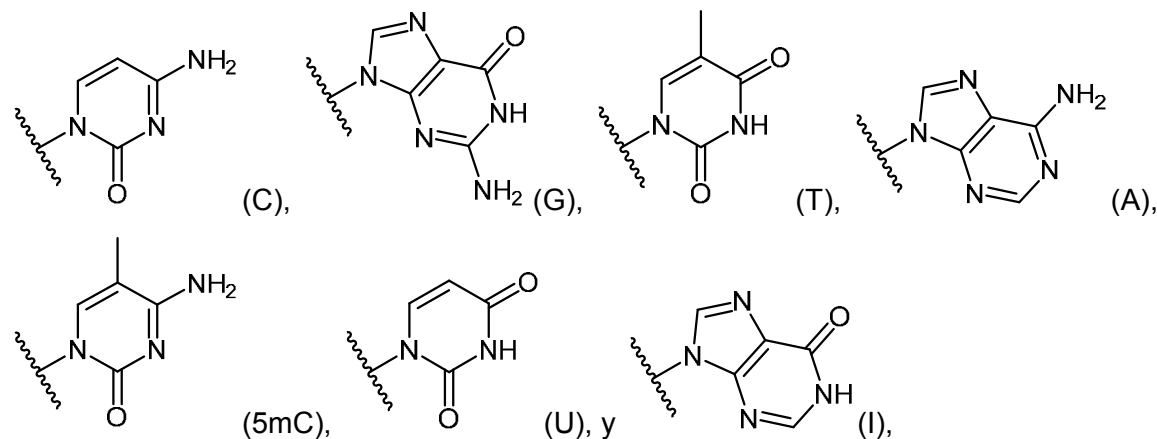
$C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5NR^{23}C(=NH)NH_2$, y $C(O)CH(NH_2)(CH_2)_4NH_2$;

R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{23} es H o alquilo C_{1-6} y

r es 1, 2, 3, 4 o 5;

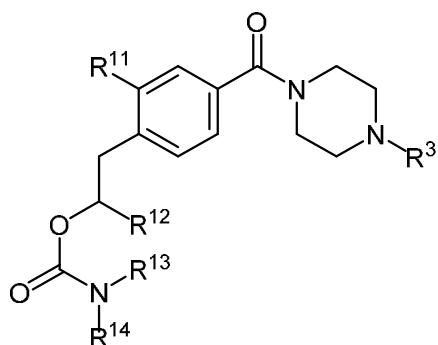
15 cada R^2 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (B1):

135



(B1);

donde

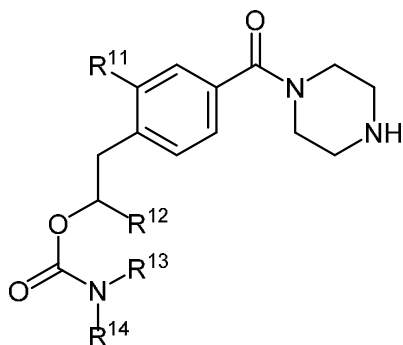
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

5 R¹² es alquilo-C₁₋₆;

R¹³ es H o alquiloC₁₋₆ y

R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte,

R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;
con un agente de desbloqueo para formar el compuesto de Fórmula (II-B):



(II-B);

donde

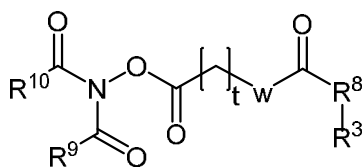
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

R¹² es alquilo-C₁₋₆;

15 R¹³ es H o alquiloC₁₋₆ y

R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte;

(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III):



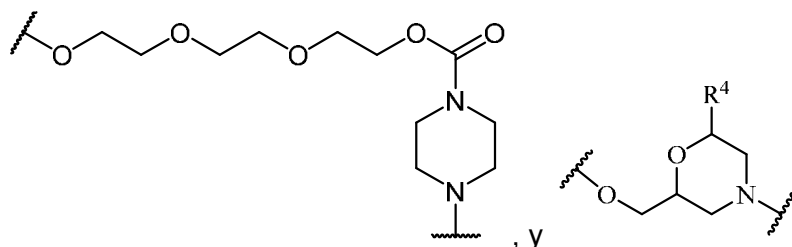
(III-B);

donde

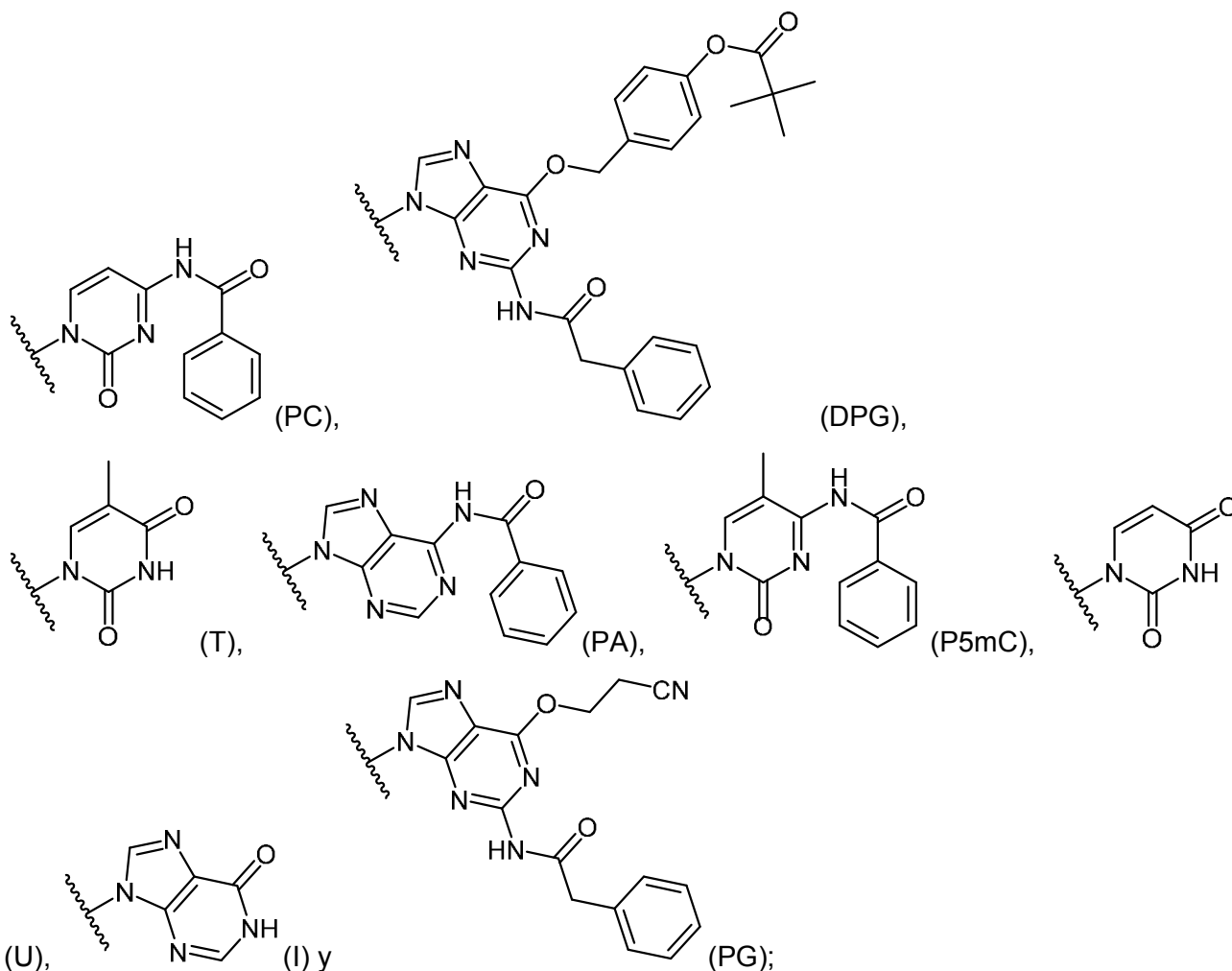
w se selecciona de O o C;

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

R⁸ se selecciona de:



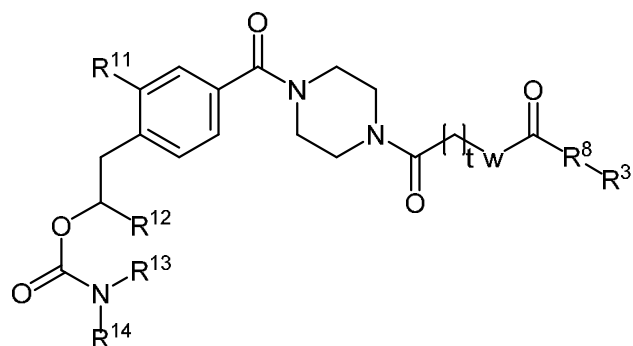
donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



10 R³ se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo.

R⁹ y R¹⁰ son, independientemente, alquilo-C₁₋₆, o R⁹ y R¹⁰, junto con los átomos a los que se unen, forman un anillo cíclico o policíclico que comprende 4-10 átomos de carbono para formar un

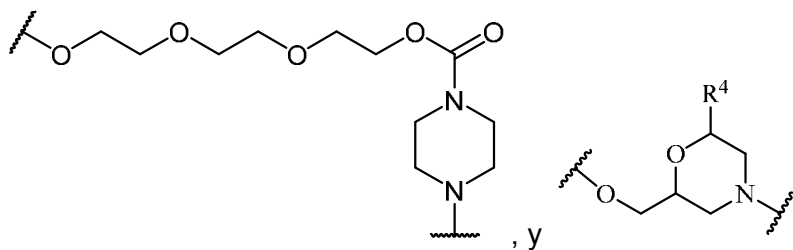
compuesto de Fórmula (B3):



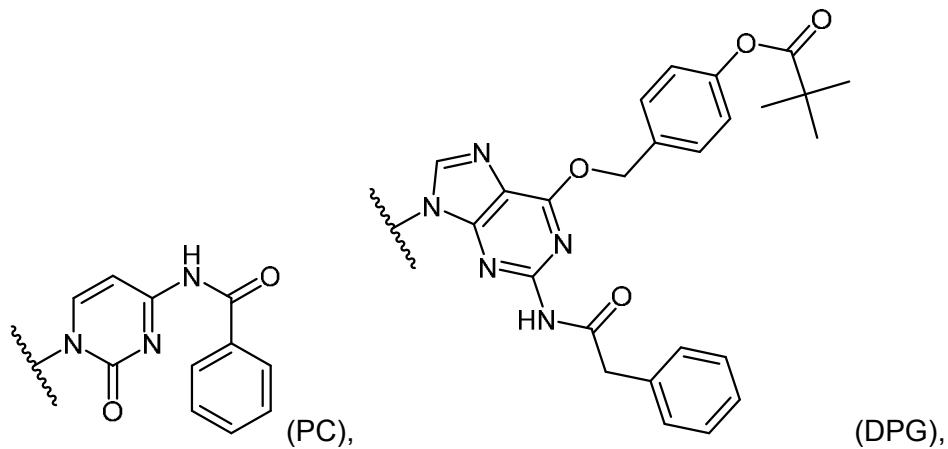
(B3);

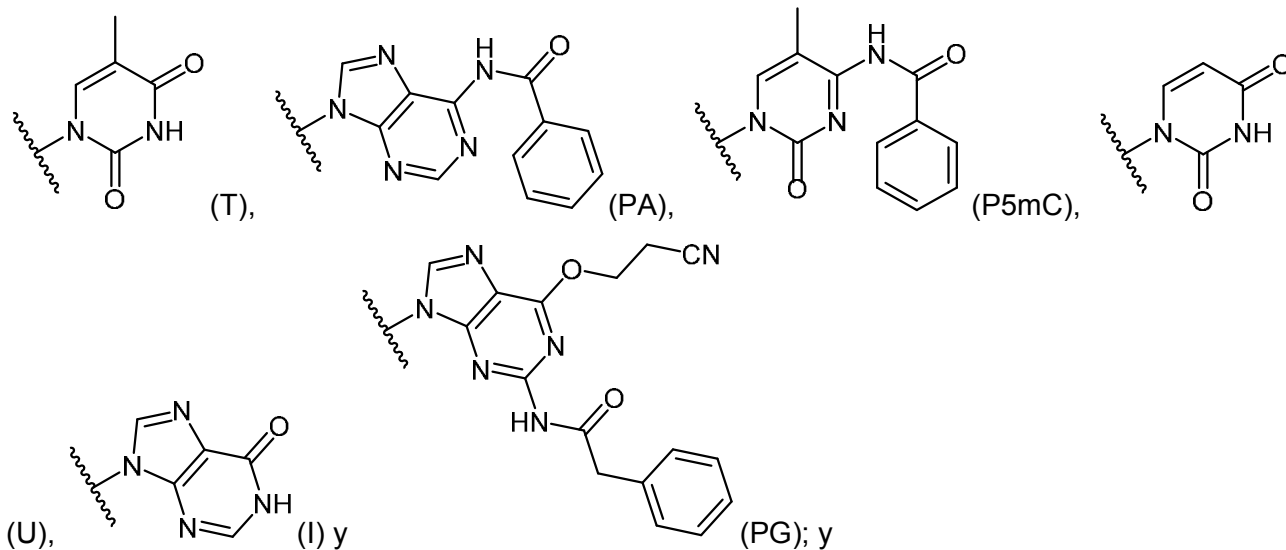
donde

- 5 w se selecciona de O o C;
 t es 1, 2, 3, 4 o 5;
 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;
 R¹² es alquilo-C₁₋₆;
 R¹³ es H o alquilo-C₁₋₆;
 10 R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte;
 R⁸ se selecciona de:

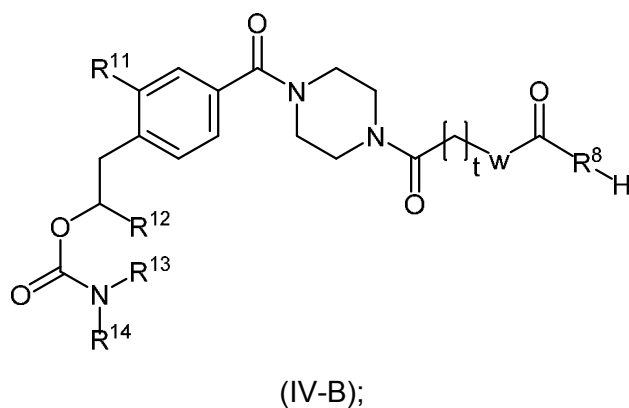


donde R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:





R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;
 (c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A3) con un agente de desbloqueo para formar un
 5 compuesto de Fórmula (IV-B):



donde

w se selecciona de O o C;

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

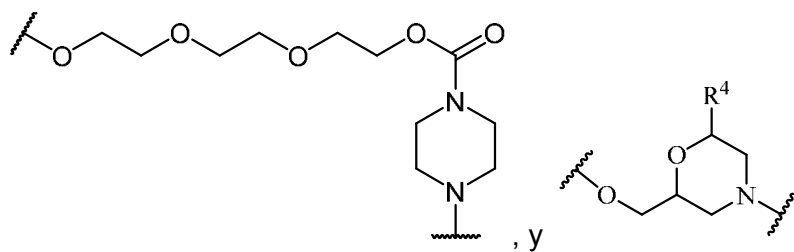
R^{11} se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO_2 ;

R^{12} es alquilo- C_{1-6} ;

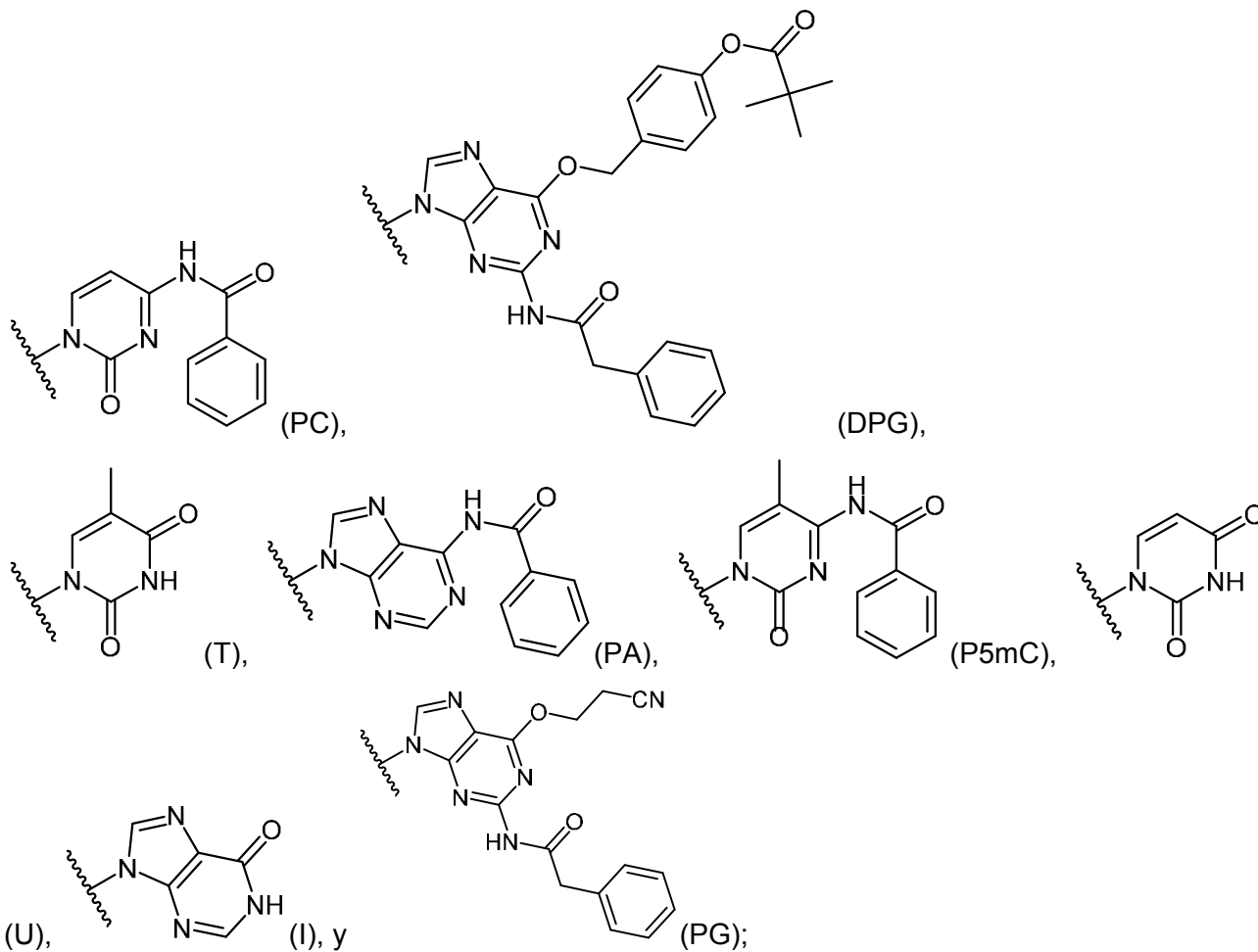
R^{13} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{14} es un primer enlazador unido a un medio de soporte; y

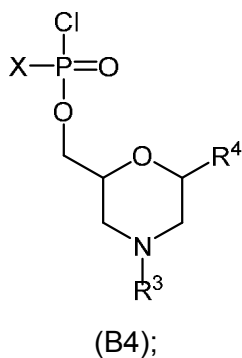
15 R^8 se selecciona de:



donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

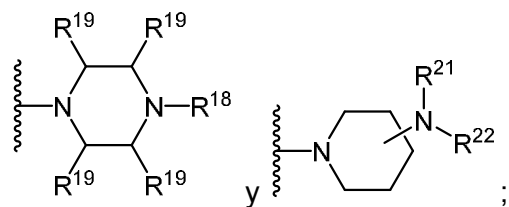


(d) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV-B) con un compuesto de Fórmula (B4):



donde

X se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, OH, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{N}(\text{R}^{17})_2$,



R^{17} es, independientemente para cada aparición, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

- 5 R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, y $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{19} es, independientemente para cada aparición, H o metilo:

R^{20} es H o alquilo- C_{1-6} ;

- 10 R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{23}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{23}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, y $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

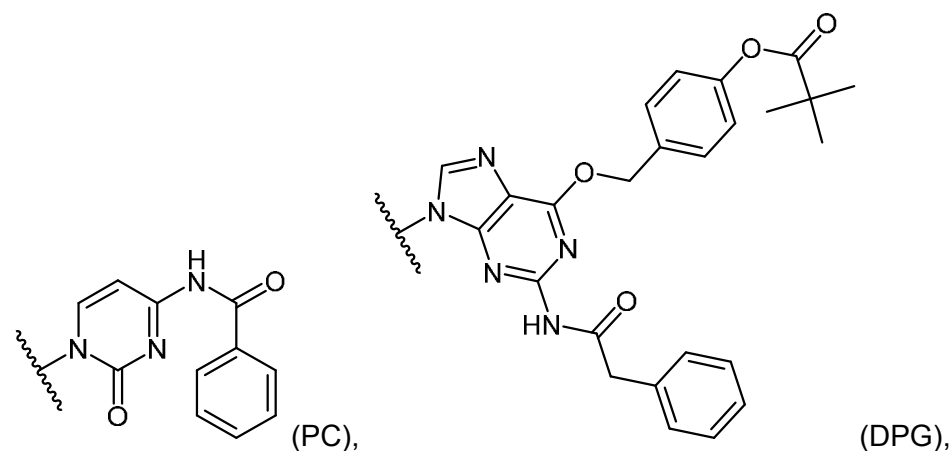
R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

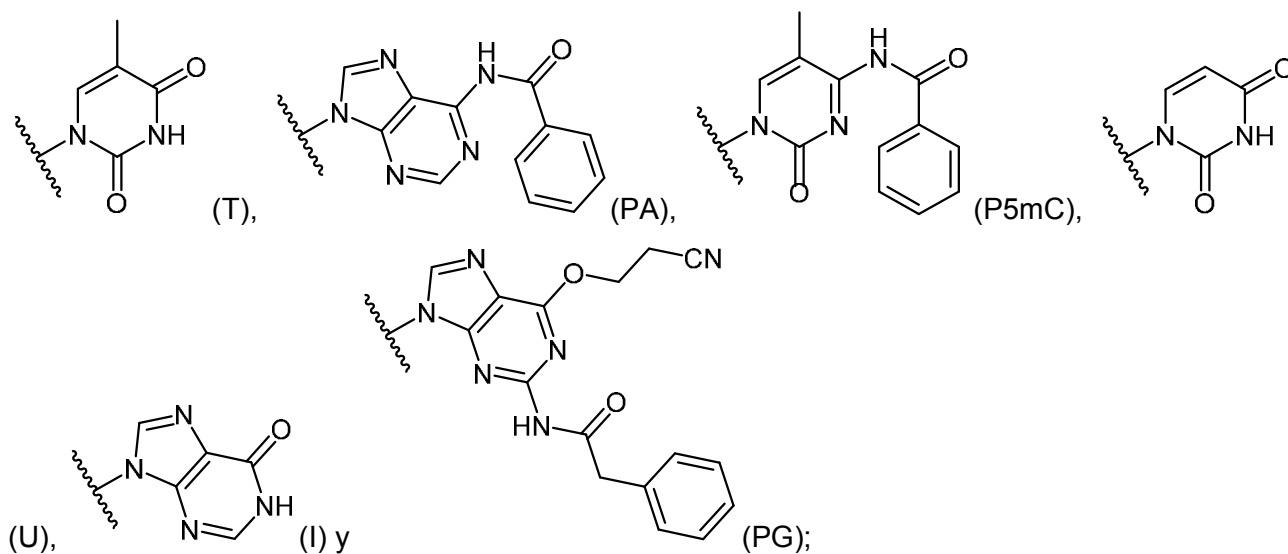
R^{23} es H o alquilo C_{1-6} y

- 15 r es 1, 2, 3, 4 o 5;

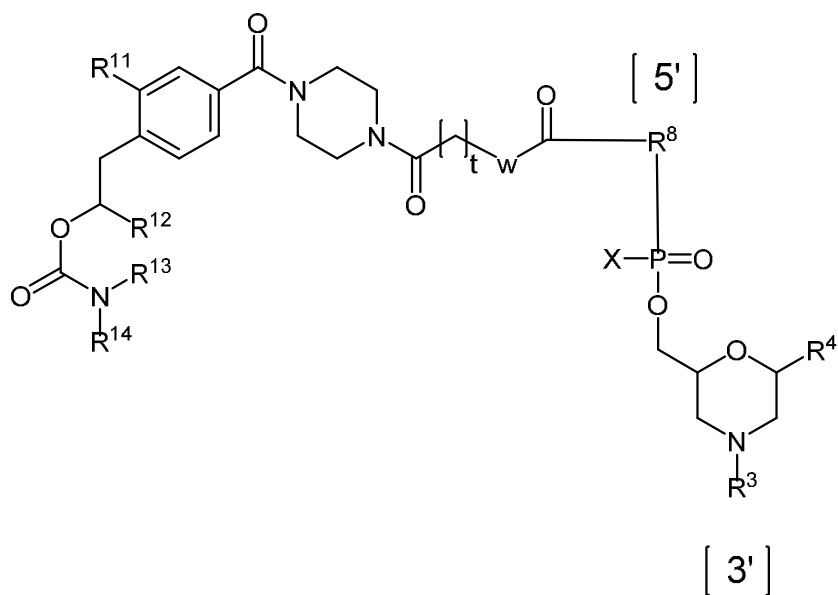
R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:





para formar un compuesto de la Fórmula (B5):



5

(B5);

donde:

w se selecciona de O o C;

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

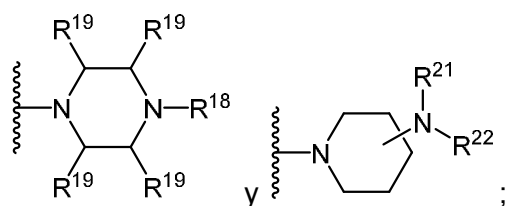
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

10 R¹² es alquilo-C₁₋₆;

R¹³ es H o alquilo-C₁₋₆;

R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte;

X se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, OH, -OCH₂CH₂CN, N(R¹⁷)₂,



donde:

R^{17} es, independientemente para cada aparición, H o alquilo C_{1-6} ;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $-C(=NH)NH_2$,

5 $-C(O)(CH_2)_qNR^{20}C(=NH)NH_2$, y $-C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5NR^{20}C(=NH)NH_2$;

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{19} es, independientemente para cada aparición, H o metilo:

R^{20} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $C(=NH)NH_2$,

10 $C(O)(CH_2)_rNR^{23}C(=NH)NH_2$, $C(O)CH(NH_2)(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$,

$C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5NR^{23}C(=NH)NH_2$, y $C(O)CH(NH_2)(CH_2)_4NH_2$;

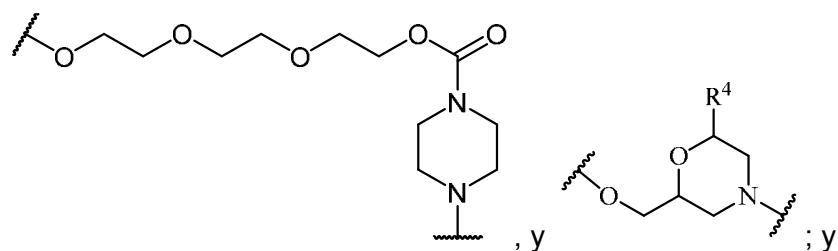
R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{23} es H o alquilo C_{1-6} y

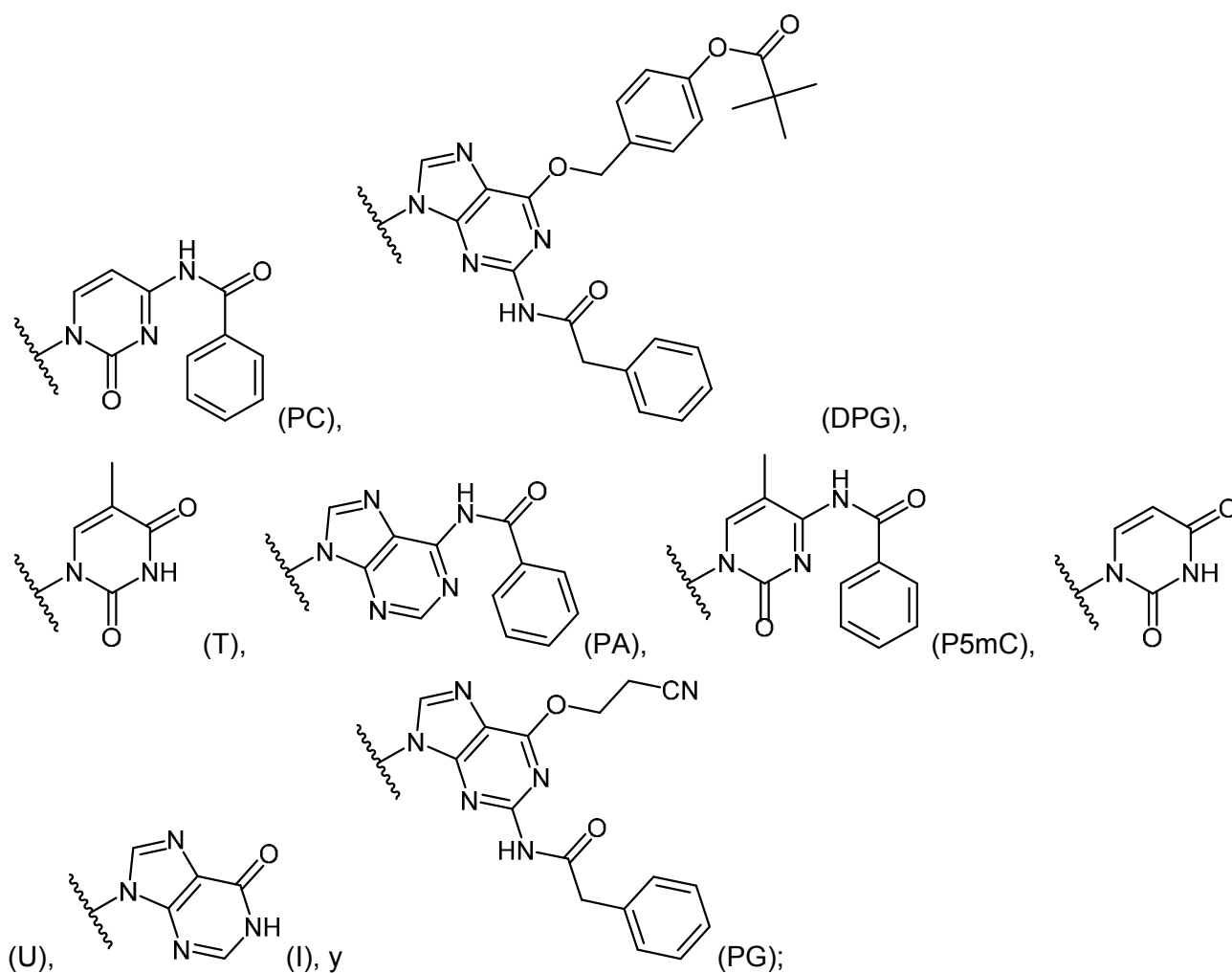
r es 1, 2, 3, 4 o 5;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo,

R^8 se selecciona de:

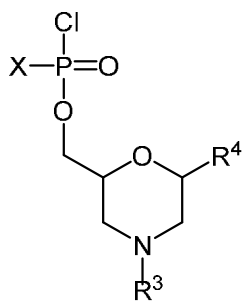


R^4 es independientemente en cada aparición, seleccionada de:



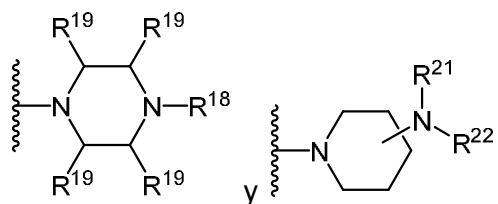
(e) llevar a cabo iteraciones n-1 de las etapas secuenciales de:

- 5 (e1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y
- (e2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (B8):



(B8);

donde:



X se selecciona de H, OH, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{N}(\text{R}^{17})_2$,

donde

R^{17} es, independientemente para cada aparición, H o alquilo C_{1-6} ;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

5 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, y $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{19} es, independientemente para cada aparición, H o metilo:

R^{20} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

10 $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{23}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

$\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

$\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{23}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, y $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

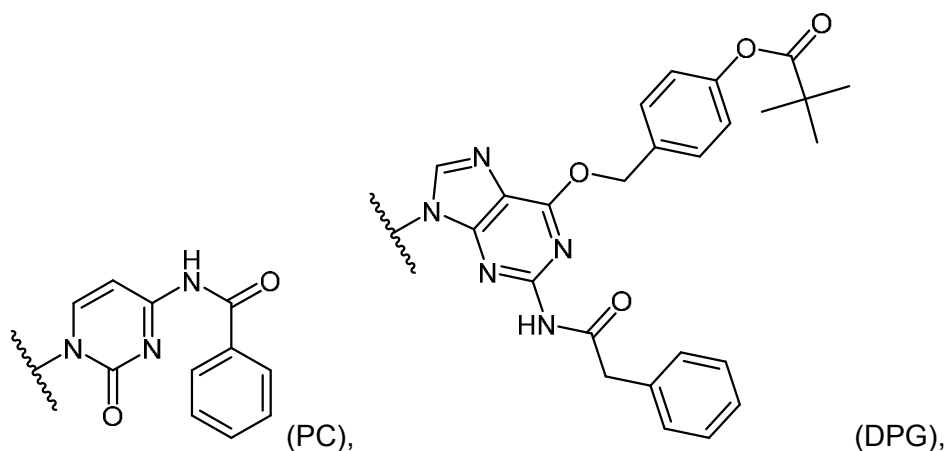
R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{23} es H o alquilo- C_{1-6} ;

r es 1, 2, 3, 4 o 5;

15 R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y

R^4 , independientemente para cada compuesto de Fórmula (A8), se selecciona del grupo que consiste en:



[illegible]

(B9);

w se selecciona de O o C;

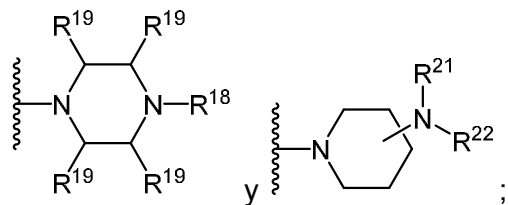
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

R¹³ es H o alquilo-C₁₋₆;

R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte;

n es un entero de 10 a 40.

X se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, OH, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $\text{N}(\text{R}^{17})_2$,



donde:

5 R^{17} es, independientemente para cada aparición, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, y $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$;

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^{19} es, independientemente para cada aparición, H o metilo:

10 R^{20} es H o alquilo- C_{1-6} ;

R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{23}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{23}\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, y $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$;

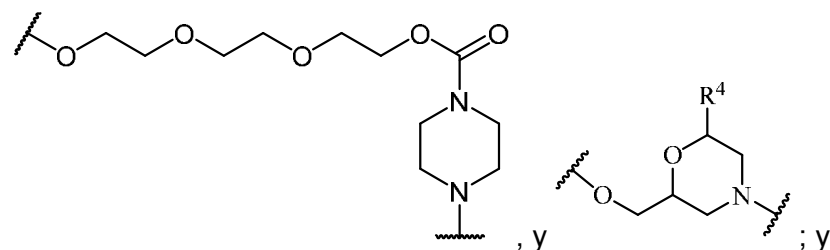
R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

15 R^{23} es H o alquilo C_{1-6} y

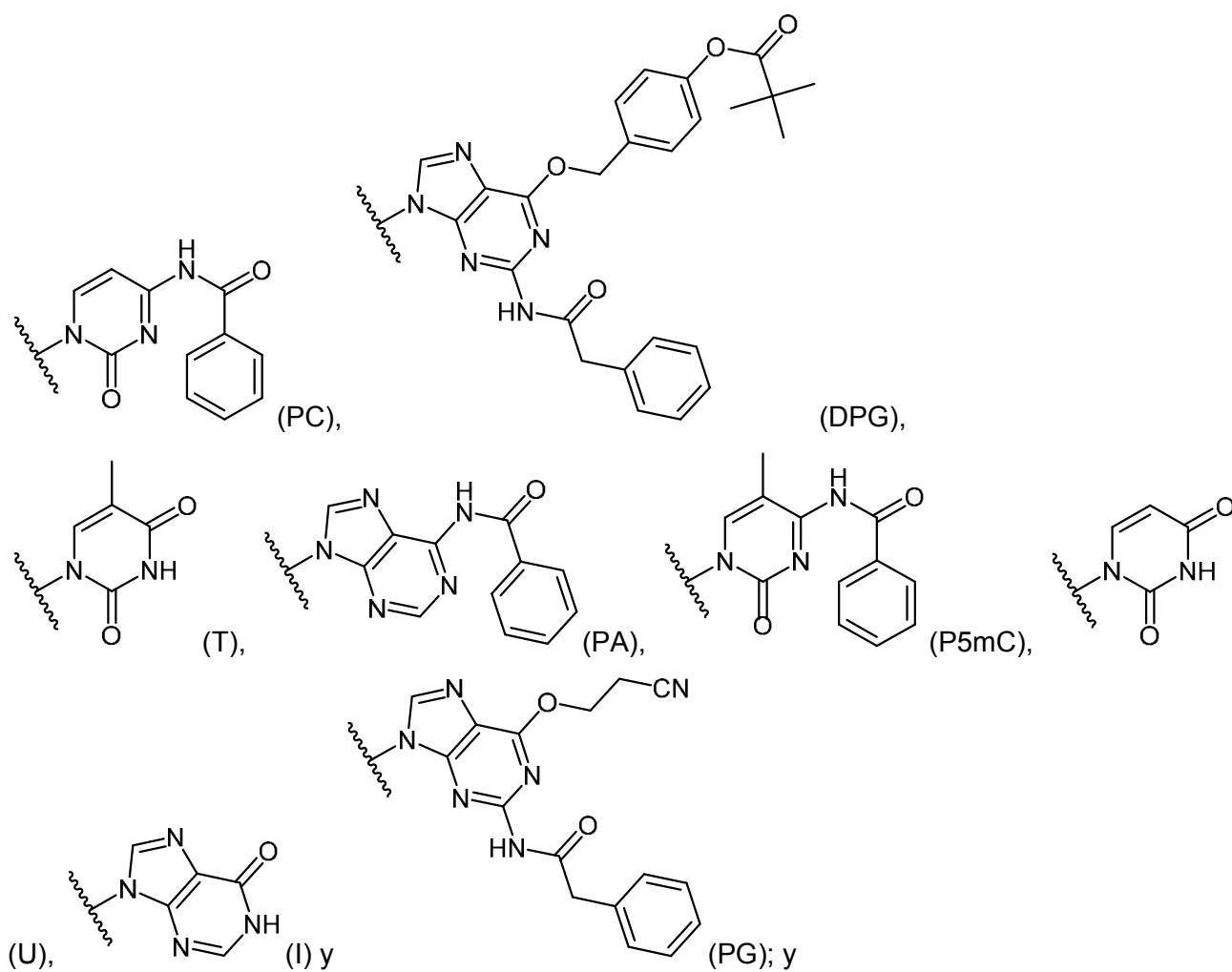
r es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo,

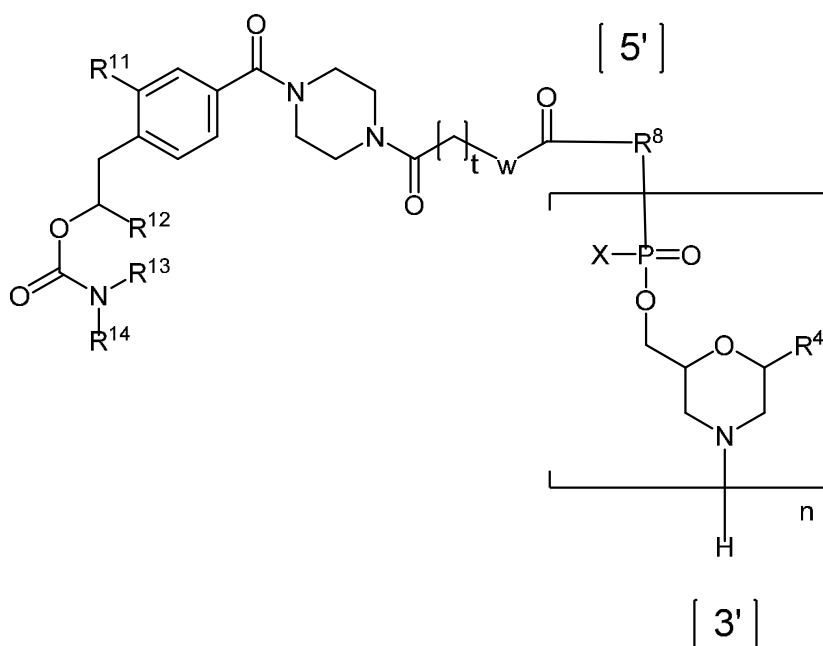
R^8 se selecciona de:



20 R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (B10):



(B10);

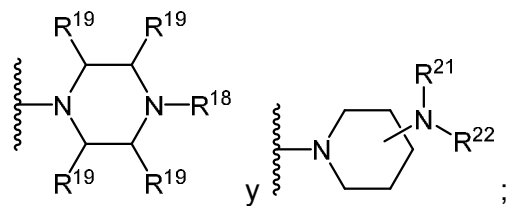
donde:

w se selecciona de O o C;

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

 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO_2 ; R^{12} es alquilo- C_{1-6} ; R^{13} es H o alquilo- C_{1-6} ; R^{14} es un primer enlazador unido a un medio de soporte;

10 n es un entero de 10 a 40.

X se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, OH, $-OCH_2CH_2CN$, $N(R^{17})_2$,

donde:

 R^{17} es, independientemente para cada aparición, H o alquilo C_1-C_6 ;15 R^{18} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $-C(=NH)NH_2$, $-C(O)(CH_2)_qNR^{20}C(=NH)NH_2$, y $-C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5NR^{20}C(=NH)NH_2$;

q es 1, 2, 3, 4 o 5;

 R^{19} es, independientemente para cada aparición, H o metilo; R^{20} es H o alquilo- C_{1-6} ;

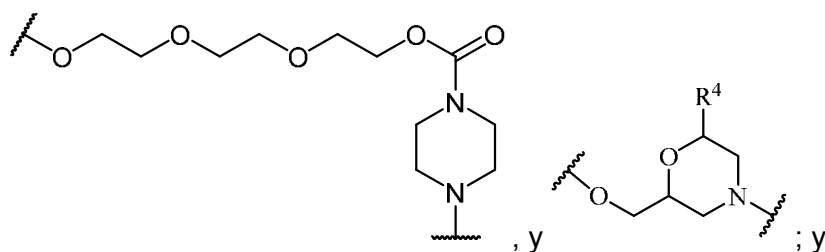
R^{21} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo- C_{1-6} , $C(=NH)NH_2$, $C(O)(CH_2)_rNR^{23}C(=NH)NH_2$, $C(O)CH(NH_2)(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $C(O)(CH_2)_2NHC(O)(CH_2)_5NR^{23}C(=NH)NH_2$, y $C(O)CH(NH_2)(CH_2)_4NH_2$;

R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

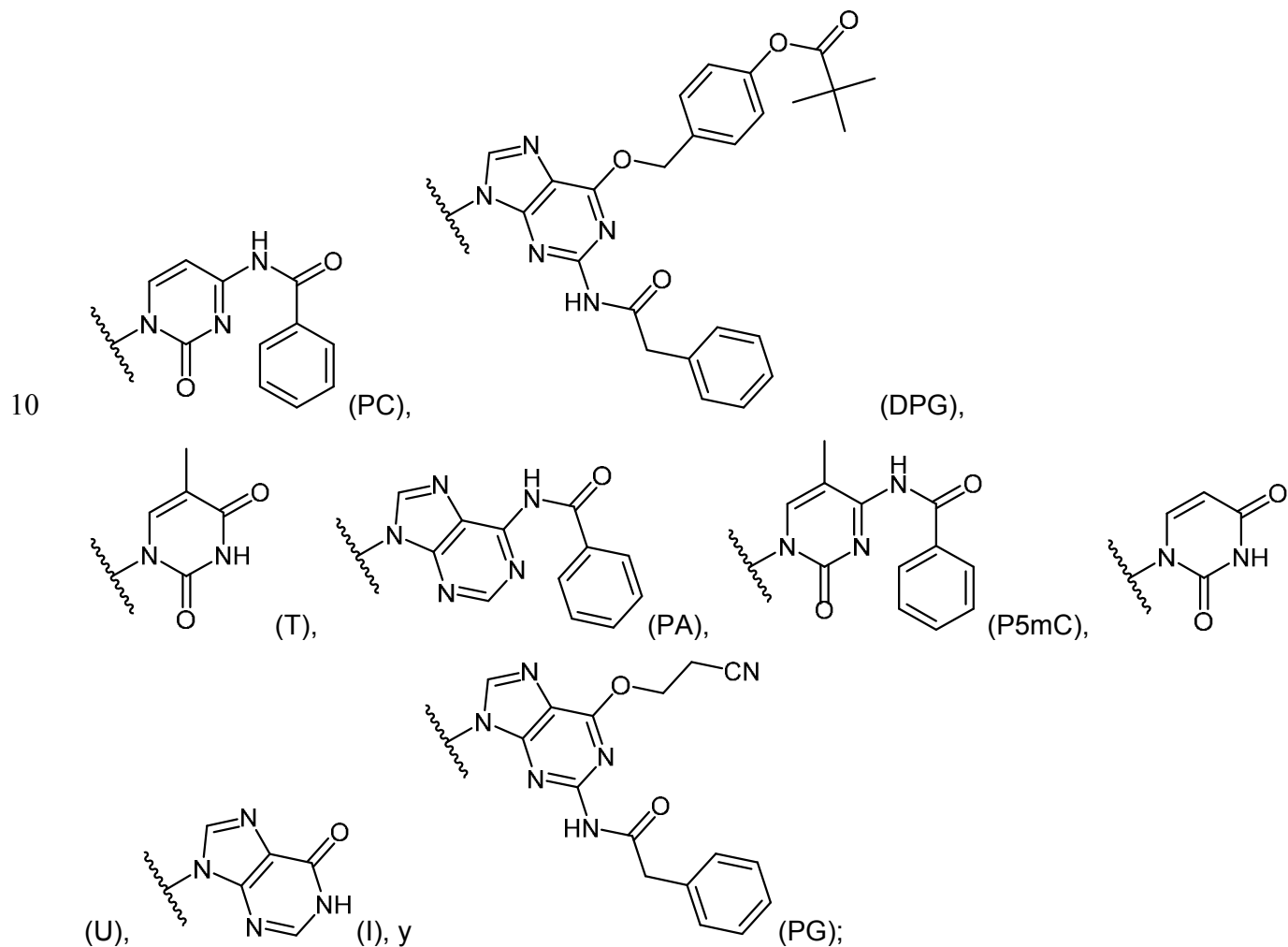
5 R^{23} es H o alquilo- C_{1-6} y

r es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^8 se selecciona de:

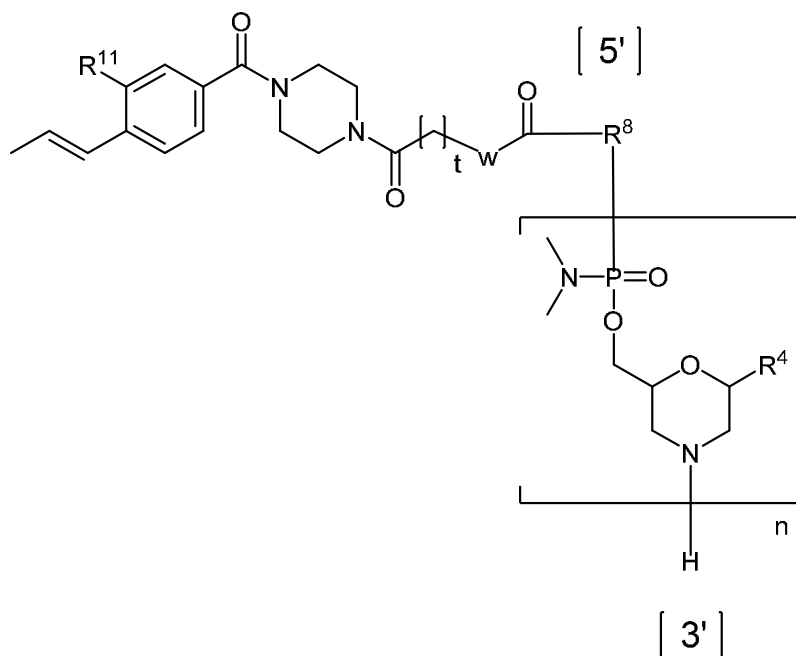


R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



(g) poner en contacto el compuesto de Fórmula (B10) con un agente de escisión para formar un

compuesto de Fórmula (B11):



(B11);

donde:

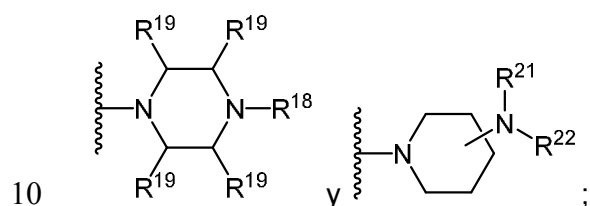
5 w se selecciona de O o C;

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

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

n es un entero de 10 a 40.

X se selecciona, independientemente en cada aparición, de H, OH, -OCH₂CH₂CN, N(R¹⁷)₂,



donde:

R¹⁷ es, independientemente para cada aparición, H o alquilo C₁₋₆;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo-C₁₋₆, -C(=NH)NH₂,

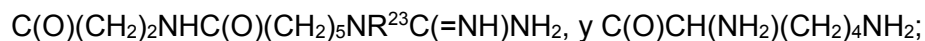
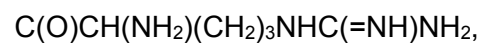
-C(O)(CH₂)_qNR²⁰C(=NH)NH₂, y -C(O)(CH₂)₂NHC(O)(CH₂)₅NR²⁰C(=NH)NH₂;

15 q es 1, 2, 3, 4 o 5;

R¹⁹ es, independientemente para cada aparición, H o metilo:

R²⁰ es H o alquilo-C₁₋₆;

R²¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo-C₁₋₆, C(=NH)NH₂,

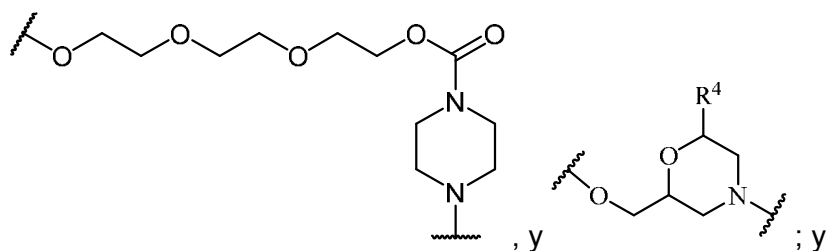


R^{22} es H o alquilo- C_{1-6} ;

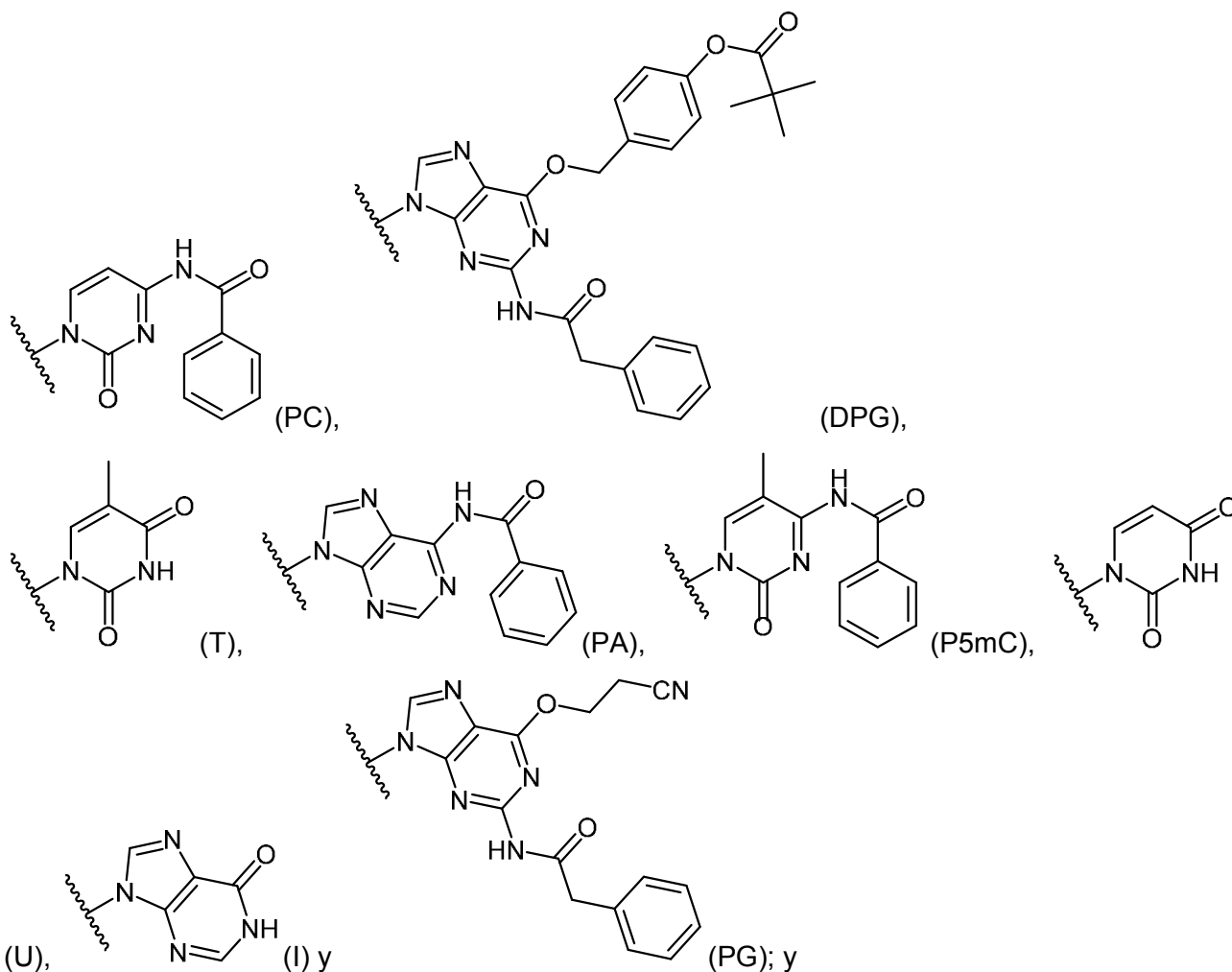
R^{23} es H o alquilo- C_{1-6} y

5 r es 1, 2, 3, 4 o 5;

R^8 se selecciona de:



R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



10

(j) poner en contacto el compuesto de Fórmula (B11) en contacto con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (B).

En algunas modalidades, la etapa (d) o la etapa (e2) comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de la Fórmula (IV-B) o el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior, respectivamente, con un agente de formación de casquetes.

En algunas modalidades, cada etapa se lleva a cabo en presencia de al menos un solvente.

- 5 En algunas modalidades, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende un ácido halogenado. En algunas modalidades, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es ácido cianoacético. En algunas modalidades, el ácido halogenado se selecciona del grupo que consiste en ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido difluoroacético y ácido trifluoroacético. En algunas modalidades, el ácido
- 10 halogenado es ácido trifluoroacético.

- En algunas modalidades, al menos una de las etapas (a), (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización. En algunas modalidades, cada una de las etapas (a), (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un
- 15 agente de neutralización. En algunas modalidades, el agente de neutralización se encuentra en una solución que comprende diclorometano y alcohol isopropílico. En algunas modalidades, el agente de neutralización es una monoalquil, dialquil o trialquil amina. En algunas modalidades, el agente de neutralización es N,N-diisopropiletilamina.

- En algunas modalidades, el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que
- 20 comprende 4-cianopiridina, diclorometano, ácido trifluoroacético, trifluoroetanol y agua.

En algunas modalidades, el agente de formación de casquetes se encuentra en una solución que comprende etilmorfolina y metilpirrolidinona. En algunas modalidades, el agente de formación de casquetes es un anhídrido ácido. En algunas modalidades, el anhídrido ácido es anhídrido benzoico.

- 25 En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula (B4) y Fórmula (B8) se encuentran cada uno, independientemente, en una solución que comprende etilmorfolina y dimetilimidazolidinona.

En algunas modalidades, el agente de escisión comprende ditioetritol y 1,8-diazabiciclo[[5.4.0]undec-7-eno. En algunas modalidades, el agente de escisión se encuentra en una solución que comprende N-metil-2-pirrolidona.

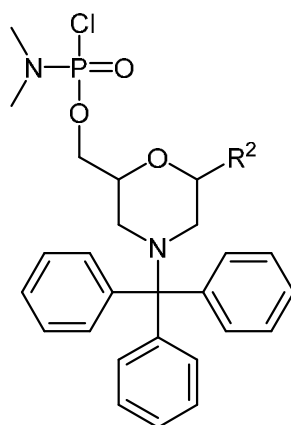
- 30 En algunas modalidades el agente de desprotección comprende NH_3 . En algunas modalidades, el agente de desprotección se encuentra en una solución acuosa.

En algunas modalidades, el medio de soporte comprende poliestireno con divinilbenceno reticulado al 1 %.

Los compuestos oligoméricos de la descripción pueden tener centros asiméricos, ejes quirales y

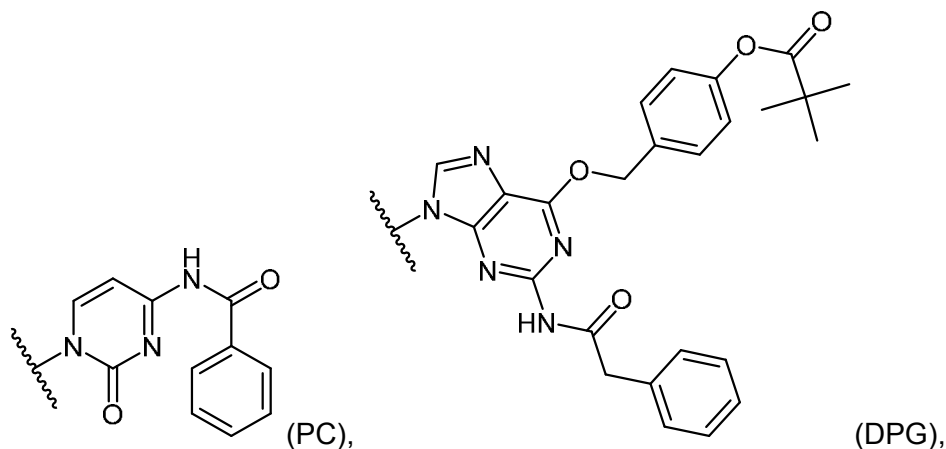
planos quirales (como se describe, por ejemplo, en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190, y March, J., Advanced Organic Chemistry, 3.^a Ed., Chap. 4, John Wiley & Sons, Nueva York (1985)), y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros y mezclas de estos posibles, inclusive isómeros ópticos. Se pretende que los compuestos oligoméricos de la descripción específicamente mencionados en la presente, sin ninguna indicación de su estereoquímica, representen todos los isómeros y mezclas de estos posibles.

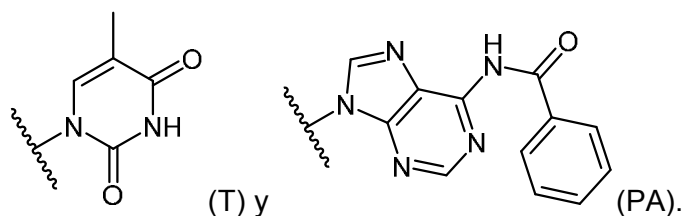
Específicamente, sin limitarse a ninguna teoría particular, se preparan los compuestos oligoméricos de la descripción, como se trata en la presente, a partir de subunidades morfolino activadas inclusive dichos ejemplos no taxativos tales como un compuesto de Fórmula (VIII):



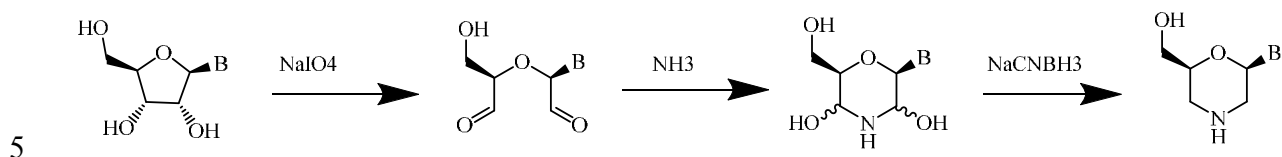
(VIII);

donde R^2 , independientemente para cada compuesto de Fórmula (VIII), se selecciona del grupo que consiste en:



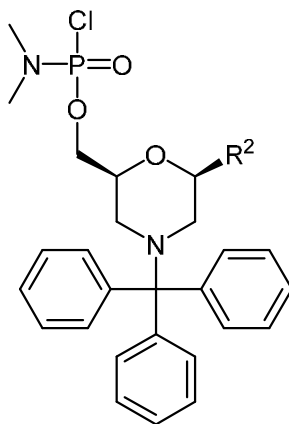


Cada uno de los compuestos mencionados anteriormente de Fórmula (VIII) puede prepararse, por ejemplo, a partir del beta-D-ribofuranosilo correspondiente como se representa a continuación:



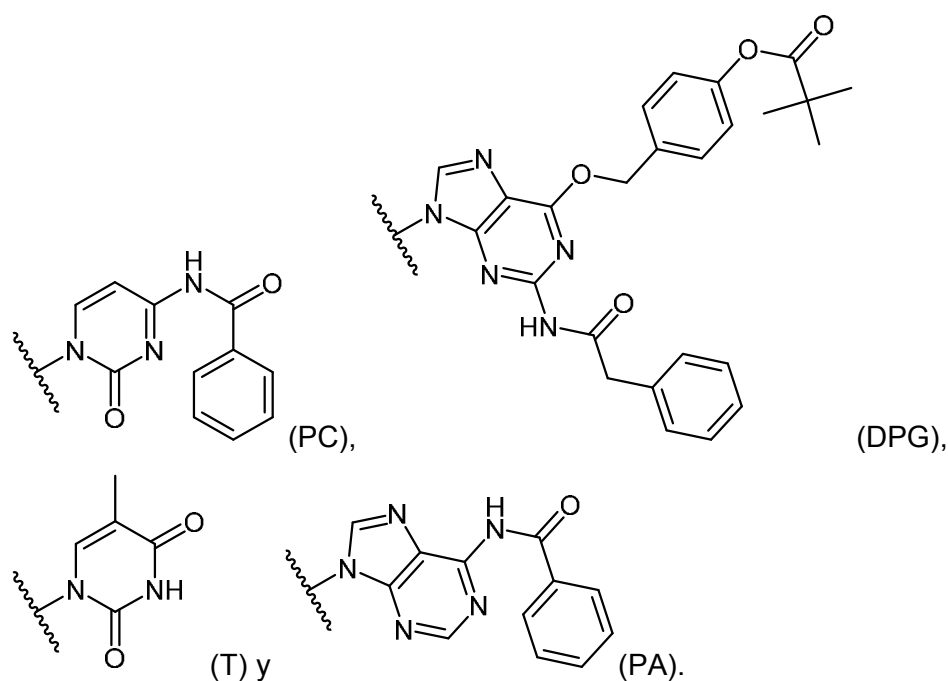
Ver Summerton et ál., *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 1997, 7, 187-195. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, la estereoquímica de los dos carbonos quirales se retiene en condiciones sintéticas de forma tal que una cantidad de estereoisómeros posibles de cada subunidades morfolino puede producirse en función de la selección de, por ejemplo, un material de partida de alfa-L-ribofuranosilo, alfa-D-ribofuranosilo, beta-L-ribofuranosilo o beta-D-ribofuranosilo.

Por ejemplo, en algunas modalidades, un compuesto de Fórmula (VIII) de la descripción puede ser de Fórmula (VIIIa):



(VIIIa);

donde R^2 , independientemente para cada compuesto de Fórmula (VIIIa), se selecciona del grupo que consiste en:



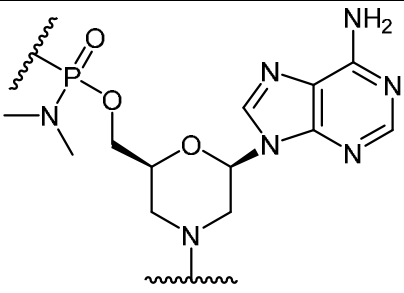
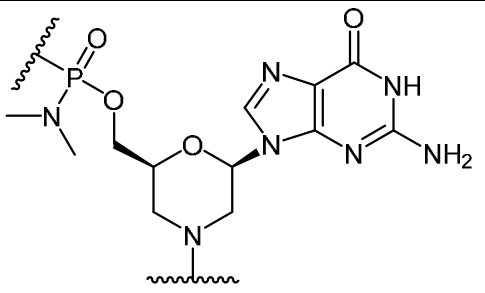
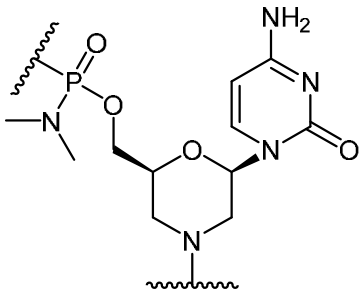
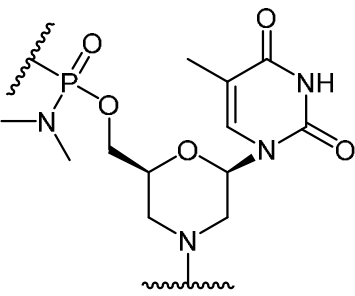
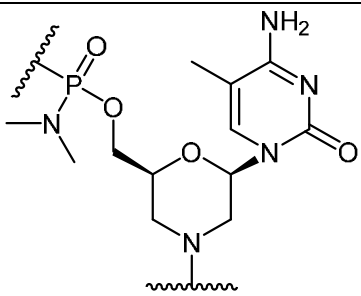
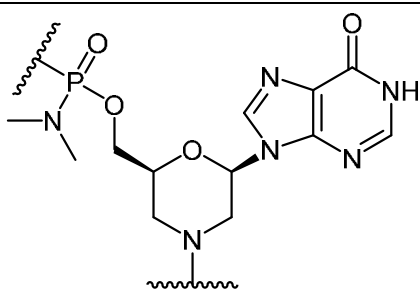
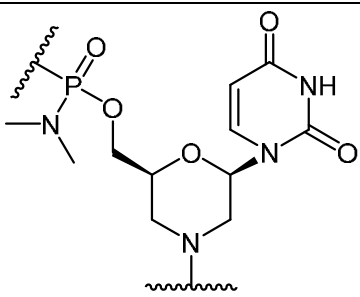
Sin limitarse a ninguna teoría en particular, la incorporación de 10 a 40 compuestos de Fórmula (VIII), por ejemplo, en un compuesto oligomérico de la descripción puede tener como resultado numerosos estereoisómeros posibles.

Sin limitarse a ninguna teoría en particular, los compuestos oligoméricos de la descripción comprenden uno o más enlaces intersubunidad que contienen fósforo, que crean un centro quiral en cada fósforo, cada uno de los cuales se designa como una configuración "Sp" o "Rp" como se entiende en la técnica. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, esta quiralidad crea estereoisómeros, que tienen una composición química idéntica, pero diferentes disposiciones tridimensionales de sus átomos.

Sin limitarse a ninguna teoría en particular, la configuración de cada enlace intersubunidad que contiene fósforo ocurre aleatoriamente durante la síntesis de, por ejemplo, compuestos oligoméricos de la descripción. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, el proceso de síntesis genera una cantidad exponencialmente amplia de estereoisómeros de un compuesto oligomérico de la descripción debido a que los compuestos oligoméricos de la descripción tienen numerosos enlaces intersubunidad que contienen fósforo, donde cada enlace intersubunidad que contiene fósforo tiene una configuración quiral aleatoria. Específicamente, sin limitarse a ninguna teoría en particular, cada enlace intersubunidad de una subunidad morfolino adicional es el doble de la cantidad de estereoisómeros del producto, de forma tal que una preparación convencional de un compuesto oligomérico de la descripción es en realidad una mezcla ampliamente heterogénea de estereoisómeros 2^N , donde N representa la cantidad de enlaces de intersubunidad que contienen fósforo.

La Tabla 1 representa diversas modalidades de subunidades morfolino proporcionadas en los procesos descritos en la presente.

Tabla 1: Diversas modalidades de subunidades morfolino.

A = 	G = 
C = 	T = 
5-Me-C = 	I = 
U = 	

5

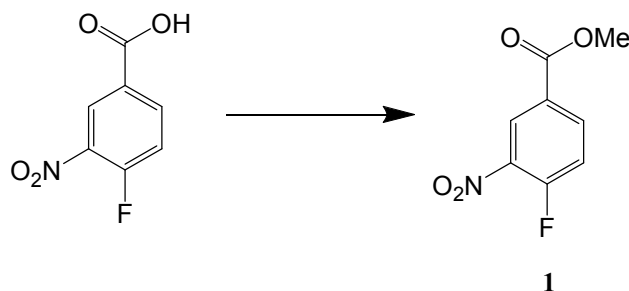
EJEMPLOS

A continuación, se presentan ejemplos con el fin de ilustrar y describir determinadas modalidades específicas de la invención. Sin embargo, el alcance de las reivindicaciones no se verá limitado de forma alguna por los ejemplos que se incluyen en la presente. Diversos cambios y modificaciones

de las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y dichos cambios y modificaciones, que incluyen, de modo no taxativo, los relacionados con las estructuras, sustituyentes, derivados, formulaciones o métodos químicos de la invención pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas de la presente corresponden a las posiciones pertinentes en las fórmulas presentadas en la presente.

Ejemplo 1: Síntesis de anclaje NCP2

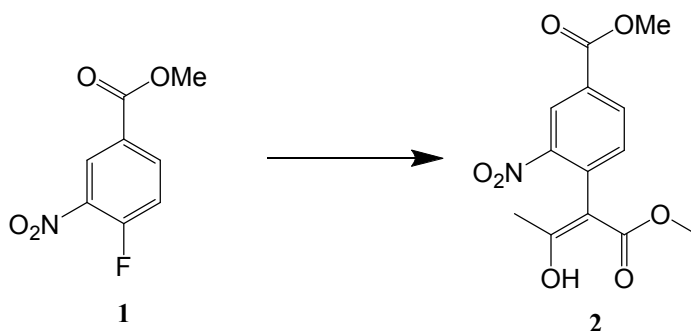
1. Preparación de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (**1**)



A un matraz de 100 L se le cargaron 12,7 kg de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico y se le agregaron 40 kg de metanol y 2,82 kg de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó a reflujo (65 °C) durante 36 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se formaron cristales a 38 °C. La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 4 horas, luego se filtró bajo nitrógeno. El matraz de 100 L se lavó y la torta de filtrado se lavó con 10 kg de metanol que fue enfriado hasta 0 °C. La torta de filtrado sólida se secó en el embudo durante 1 hora, se transfirió a bandejas y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante de 13,695 kg de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (100 % de rendimiento; HPLC 99 %).

2. Preparación de ácido 3-nitro-4-(2-oxopropil)benzoico

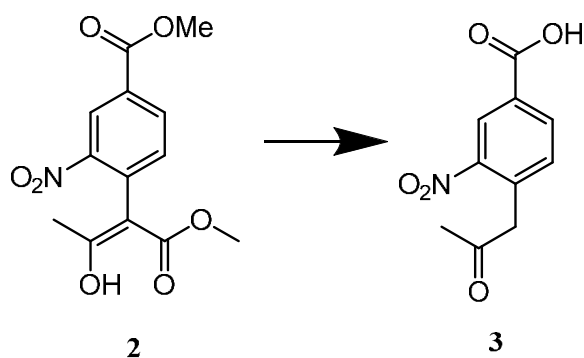
A. 4-(3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobut-2-en-2-il)-3-nitrobenzoato de (Z)-metilo (**2**)



En un matraz de 100 L se cargaron 3,98 kg de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (**1**) de la etapa anterior, DMF 9,8 kg, acetoacetato de metilo 2,81 kg. La mezcla se agitó y se enfrió hasta 0 °C. A

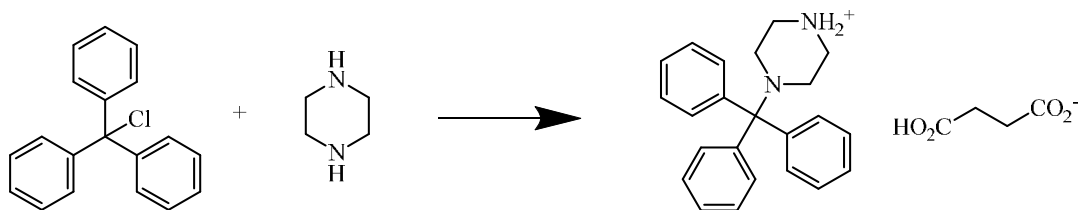
esto se le agregaron DBU 3,66 kg durante alrededor de 4 horas mientras que se mantuvo la temperatura en o debajo de 5 °C. La mezcla se agitó 1 hora adicional. Al matraz de reacción se le agregó una solución de 8,15 kg de ácido cítrico en 37,5 kg de agua purificada mientras que la temperatura de reacción se mantuvo en o debajo de 15 °C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó 30 minutos adicionales, luego se filtró bajo nitrógeno. La torta de filtrado húmeda se regresó al matraz de 100 L junto con 14,8 kg de agua purificada. La suspensión se agitó durante 10 minutos, luego se filtró. La torta húmeda se regresó al matraz de 100 L, se suspendió con 14,8 kg de agua purificada durante 10 minutos y se filtró hasta obtener 4-(3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobut-2-en-2-il)-3-nitrobenzoato de (Z)-metilo en bruto.

B. Ácido 3-nitro-4-(2-oxopropil)benzoico



El 4-(3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobut-2-en-2-il)-3-nitrobenzoato de (Z)-metilo en bruto se cargó en un matraz de reacción de 100 L bajo nitrógeno. A esto se le agregó 1,4-dioxano 14,2 kg y se agitó. A la mezcla se le agregó una solución de HCl concentrado 16,655 kg y agua purificada 13,33 kg (HCl 6M) durante 2 horas mientras se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción debajo de 15 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (80 °C) durante 24 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró bajo nitrógeno. La torta de filtrado sólido se trituroó con 14,8 kg de agua purificada, se filtró, se trituroó nuevamente con 14,8 kg de agua purificada, y se filtró. El sólido se regresó al matraz de 100 L con 39,9 kg de DCM y se sometió a reflujo con agitación durante 1 hora. Se agregaron 1,5 kg de agua purificada para disolver los sólidos restantes. La capa orgánica inferior se separó en un matraz de 72 L precalentado, luego se regresó a un matraz de 100 L seco limpio. La solución se enfrió hasta 0 °C, se mantuvo durante 1 hora, luego se filtró. La torta de filtrado sólida se lavó dos veces cada una con una solución de DCM 9,8 kg y heptano 5 kg, luego se secó en el embudo. El sólido se transfirió a bandejas y se secó hasta obtener un peso constante de ácido 3-nitro-4-(2-oxopropil)benzoico 1,855 kg. Rendimiento general 42 % a partir del compuesto 1. HPLC 99,45 %.

3. Preparación de succinato de N-tritilpiperazina (NTP)

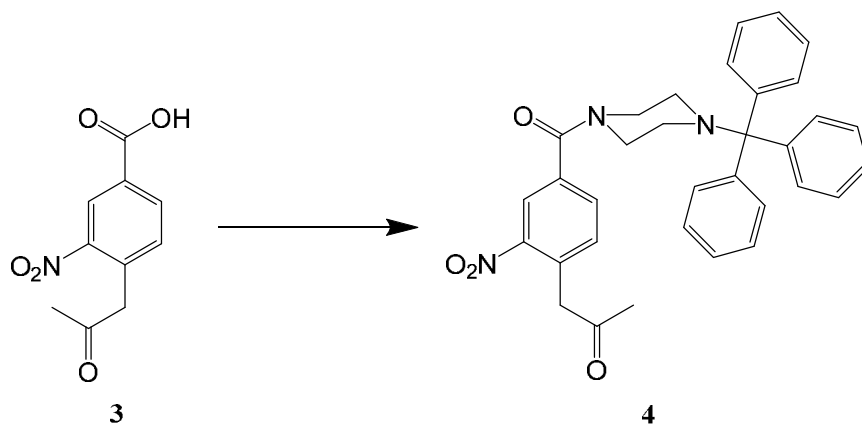


Se cargó un matraz recubierto de 72 L bajo nitrógeno con cloruro de trifenilmetilo 1,805 kg y 8,3 kg de tolueno (solución de TPC). La mezcla fue agitada hasta que se disolvieron los sólidos. A un matraz de reacción recubierto de 100 L se le agregó bajo nitrógeno piperazina 5,61 kg, tolueno 19,9 kg y metanol 3,72 kg. La mezcla se agitó y se enfrió hasta 0 °C. A esto se le agregó lentamente en partes la solución de TPC durante 4 horas mientras que la temperatura de reacción se mantuvo en o debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 10 °C, luego se dejó entibiar hasta 14 °C. Se cargaron 32,6 kg de agua purificada al matraz de 72 L, luego se transfirieron al matraz de 100 L mientras que la temperatura interna del lote en 20 +/- 5 °C. Las capas se dejaron separar y la capa acuosa inferior se separó y se almacenó. La capa orgánica se extrajo tres veces con 32 kg de agua purificada cada vez y las capas acuosas se separaron y se combinaron con la solución acuosa almacenada.

La capa orgánica restante se enfrió hasta 18 °C y se agregó una solución de 847 g de ácido succínico en 10,87 kg de agua purificada lentamente en partes a la capa orgánica. La mezcla se agitó durante 1,75 horas a 20 +/- 5 °C. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con TBME 2 kg y 2 kg de acetona y luego se secó en el embudo. La torta de filtrado se trituro dos veces con 5,7 kg cada vez de acetona y se filtró y se lavó con 1 kg de acetona entre trituraciones. El sólido se secó en el embudo, luego se transfirió a bandejas y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente hasta obtener un peso constante de 2,32 kg de NTP. Rendimiento 80 %.

4. Preparación de (4-(2-hidroxipropil)-3-nitrofenil)(4-tritilpiperazin-1-il)metanona

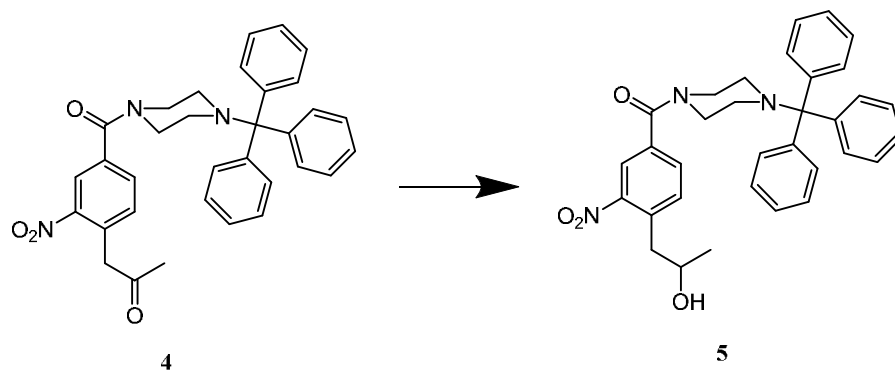
A. Preparación de 1-(2-nitro-4(4-tritilpiperazina-1-carbonil)fenil)propan-2-ona



En un matraz recubierto de 100 L se cargaron bajo nitrógeno 2 kg de ácido 3-nitro-4-(2-

oxopropil)benzoico (**3**), DCM 18,3 kg, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida 1,845 kg (EDC.HCl). La solución se agitó hasta que se formó una mezcla homogénea. Se agregaron 3,048 kg de NTP durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Se agregaron 5,44 kg de agua purificada a la mezcla de reacción y se agitó durante 30 minutos. Las capas se dejaron separar y la capa orgánica inferior con el producto se secó y se almacenó. Se extrajo la fase acuosa dos veces con 5,65 kg de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio 1,08 kg en agua purificada 4,08 kg. Las capas orgánicas se secaron en 1,068 kg de sulfato de sodio y se filtraron. El sulfato de sodio se lavó con 1,3 kg de DCM. Las capas orgánicas combinadas se suspendieron con 252 g de gel de sílice y se filtraron a través de un embudo de filtración que contiene un lecho de 252 g de gel de sílice. El gel de sílice se lavó con 2 kg de DCM. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron en un evaporador giratorio. Se agregaron 4,8 kg de THF al residuo y luego se evaporó en el evaporador giratorio hasta obtener 2,5 volúmenes del 1-(2-nitro-4(4-tritilpiperazina-1-carbonil)fenil)propan-2-ona en bruto en THF.

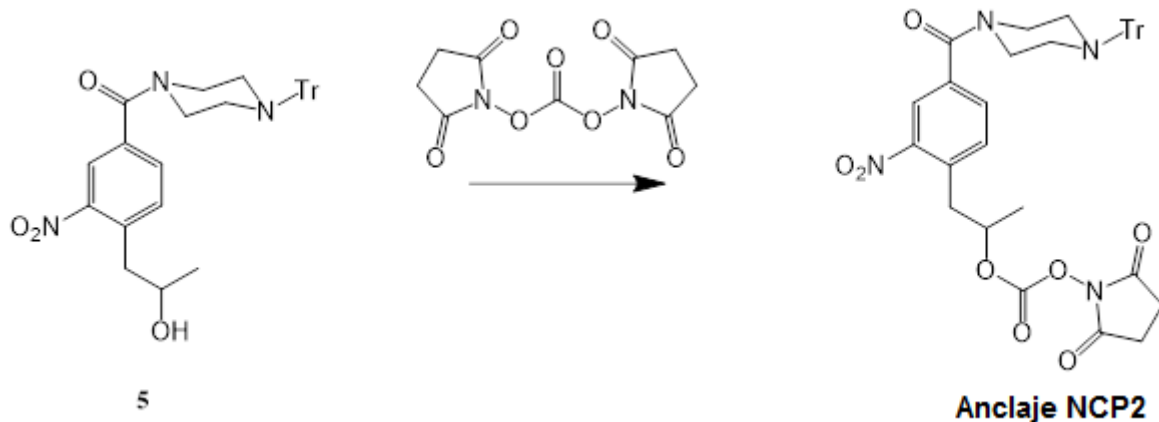
B. Preparación de (4-(2-hidroxipropil)-3-nitrofenil)(4-tritilpiperazin-1-il)metanona (**5**)



Se cargó un matraz recubierto de 100 L bajo nitrógeno con 3600 g de **4** de la etapa anterior y THF 9800 g. La solución agitada se enfrió hasta ≤ 5 °C. La solución se diluyó con etanol 11525 g y se agregaron 194 g de borohidruro de sodio durante alrededor de 2 horas a ≤ 5 °C. La mezcla de reacción se agitó 2 horas adicionales a ≤ 5 °C. La reacción se inactivó con una solución de alrededor de 1,1 kg de cloruro de amonio en alrededor de 3 kg de agua mediante adición lenta para mantener la temperatura a ≤ 10 °C. La mezcla de reacción se agitó 30 minutos adicionales, se filtró para retirar los inorgánicos y se recargó en un matraz recubierto de 100 L y se extrajo con 23 kg de DCM. Se separó la capa orgánica y se extrajo la acuosa dos veces más con 4,7 kg de DCM cada vez. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de alrededor de 800 g de cloruro de sodio en alrededor de 3 kg de agua, luego se secaron en 2,7 kg de sulfato de sodio. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con 2 kg de DCM. Los filtrados combinados se

concentraron hasta 2,0 volúmenes, se diluyeron con alrededor de 360 g de acetato de etilo y se evaporaron. El producto en bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 4 kg de sílice empacada con DCM bajo nitrógeno y se eluyó con 2,3 kg de acetato de etilo en 7,2 kg de DCM. Las fracciones combinadas se evaporaron y el residuo se absorbió en 11,7 kg de tolueno. La solución de tolueno se filtró y la torta de filtrado se lavó dos veces con 2 kg de tolueno cada vez. La torta de filtrado se secó hasta obtener un peso constante de 2,275 kg de compuesto **5** (46 % de rendimiento del compuesto **3**) HPLC 96,99 %.

5. Preparación de 2,5-dioxopirrolidin-1-il(1-(2-nitro-4-(4-trifenilmetilpiperazina-1 carbonil)fenil)propan-2-il)carbonato (**Anclaje NCP2**)



Se cargaron en un matraz recubierto de 100 L bajo nitrógeno 4,3 kg del compuesto **5** (peso ajustado en función del tolueno residual mediante H^1 NMR; todos los reactivos a partir de este momento se ampliaron en consecuencia) y piridina 12,7 kg. A esto se le cargaron 3,160 kg de DSC (78,91 % en peso mediante H^1 NMR) mientras que la temperatura interna se mantuvo en $\leq 35^\circ\text{C}$.

La mezcla de reacción se envejeció durante alrededor de 22 horas a temperatura ambiente, luego se filtró. La torta de filtrado se lavó con 200 g de piridina. En dos lotes, cada uno con $\frac{1}{2}$ del volumen de filtrado, se cargó el lavado de filtrado lentamente en un matraz recubierto de 100 L con una solución de alrededor de 11 kg de ácido cítrico en alrededor de 50 kg de agua y se agitó durante 30 minutos para permitir la precipitación sólida. El sólido se recolectó con un embudo de filtración, se lavó dos veces con 4,3 kg de agua por lavado y se secó en el embudo de filtración al vacío.

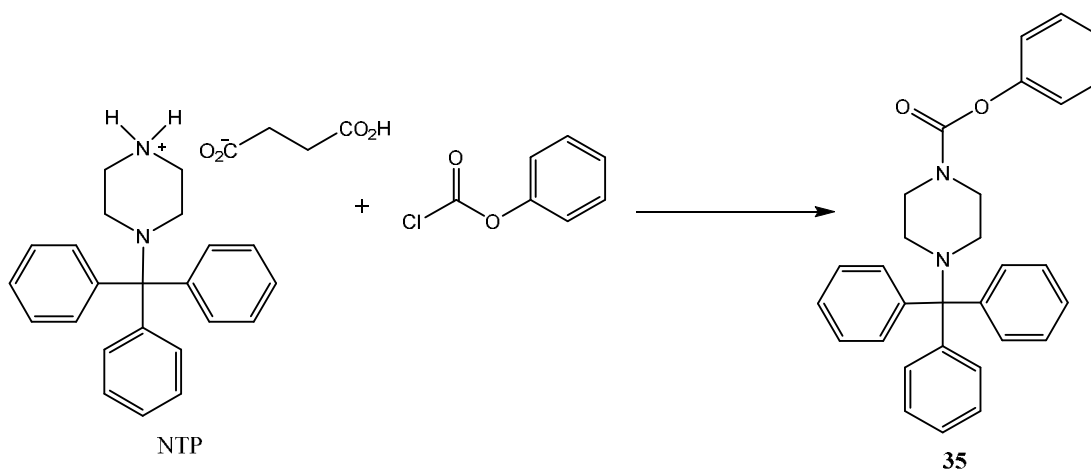
Los sólidos combinados se cargaron en un matraz recubierto de 100 L y se disolvió en 28 kg de DCM y se lavó con una solución de 900 g de carbonato de potasio en 4,3 kg de agua. Luego de 1 hora, se dejó que las capas se separaran y se eliminó la fase acuosa. La capa orgánica se lavó con 10 kg de agua, se separó y se secó en 3,5 kg de sulfato de sodio. El DCM se filtró, se evaporó y se secó al vacío hasta obtener 6,16 kg de **anclaje NCP2** (114 % de rendimiento).

Ejemplo 2: Síntesis de resinas cargadas de anclaje

En un reactor de síntesis de fase sólida de 75 L con una llave de paso de Teflón se cargaron alrededor de 52 L de NMP y 2300 g de resina de aminometil poliestireno. La resina se agitó en el NMP para expandirse durante alrededor de 2 horas, luego se drenó. La resina se lavó dos veces con alrededor de DCM 4 L por lavado, luego dos veces con una solución de neutralización 39 L, luego dos veces 39 L de DCM por lavado. La solución de anclaje NCP2 se agregó lentamente a la solución de resina con agitación, se agitó 24 horas a temperatura ambiente y se drenó. La resina se lavó cuatro veces con 39 L de NMP por lavado y seis veces con 39 L de DCM por lavado. La resina se trató y se agitó con $\frac{1}{2}$ de la solución de formación de casquetes de DEDC durante 30 minutos, se drenó y se trató y agitó con la 2.^a $\frac{1}{2}$ de la solución de formación de casquetes DEDC durante 30 minutos y se drenó. La resina se lavó seis veces con 39 L de DCM por lavado, luego se drenó en un horno hasta obtener un peso constante de 3573,71 g de resina cargada de anclaje.

Ejemplo 3: Preparación de la cola de EG3 activada (ver Figura 2)

1. Preparación de tritil piperazina fenil carbamato 35

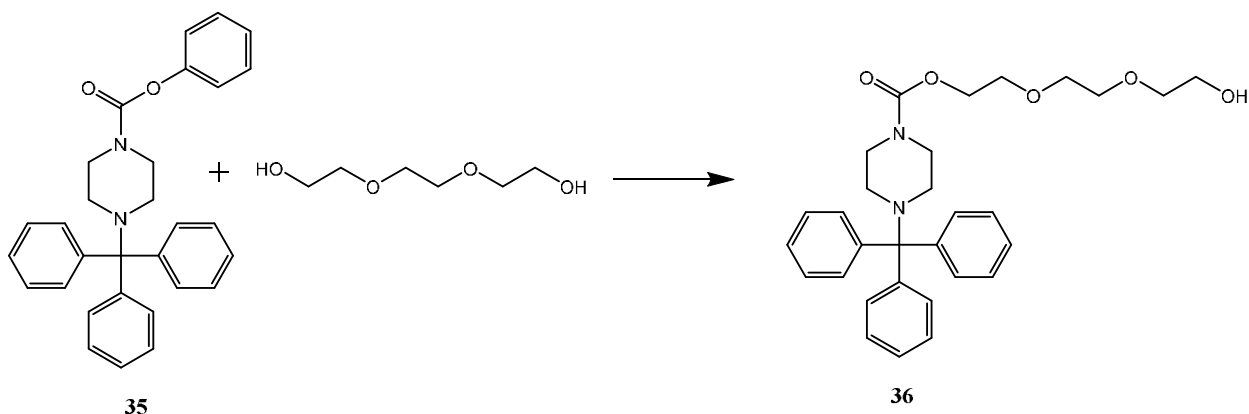


15

A una suspensión enfriada de NTP en diclorometano (NTP 6 mL/g) se agregó una solución de carbonato de potasio (3,2 eq) en agua (carbonato de potasio 4 mL/g). A esta mezcla de dos fases se le agregó lentamente una solución de cloroformiato de fenilo (1,03 eq) en diclorometano (cloroformiato de fenilo 2 g/g). La mezcla de reacción se calentó hasta 20 °C. Luego de completar la reacción (1-2 hr), las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y se secó en carbonato de potasio anhidro. El producto 35 se aisló mediante cristalización de acetonitrilo. Rendimiento=80 %.

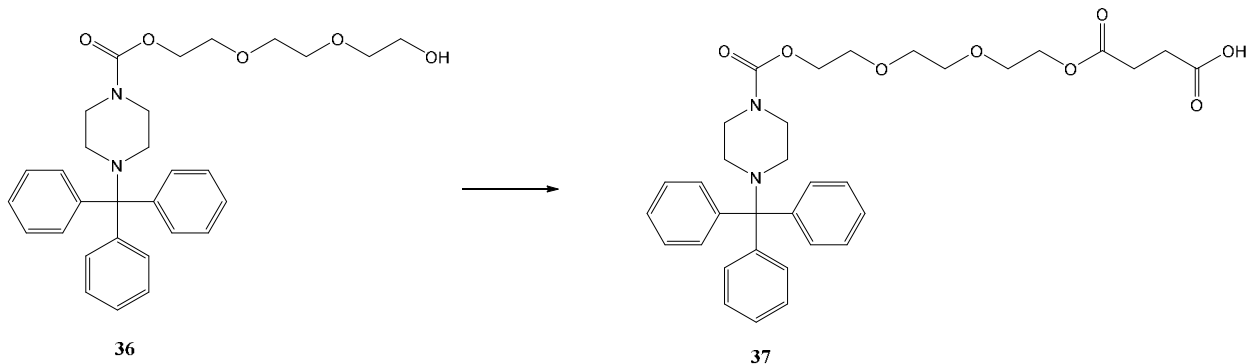
20

2. Preparación de alcohol carbamato 36



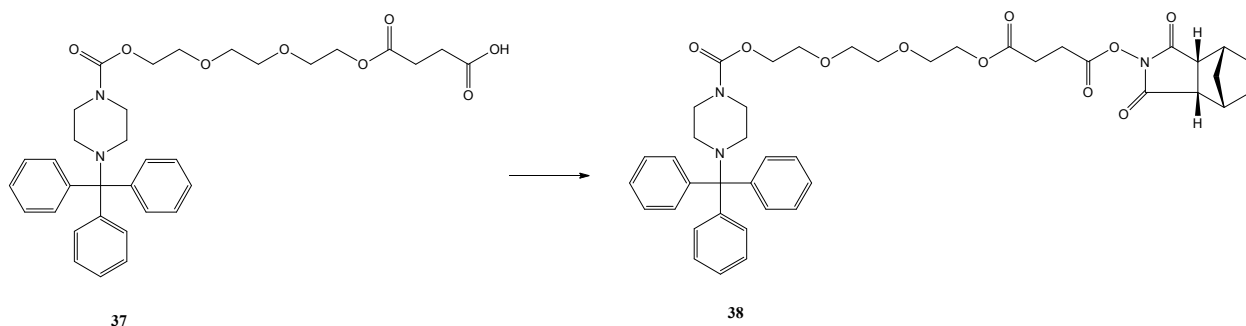
Se suspendió hidruro de sodio (1,2 eq) en 1-metil-2-pirrolidinona (hidruro de sodio 32 mL/g). A esta suspensión se le agregó trieten glicol (10,0 eq) y el compuesto 35 (1,0 eq). La suspensión resultante se calentó hasta 95 °C. Luego de la finalización de la reacción (1-2 h), la mezcla se enfrió hasta 20 °C. A esta mezcla se le agregó diclorometano/metil terc-butil éter al 30 % (v:v) y agua. La capa orgánica que contiene el producto se lavó sucesivamente con NaOH acuoso, ácido succínico acuoso y cloruro de sodio acuoso saturado. El producto 36 se aisló mediante la cristalización de diclorometano/metil terc-butilo éter/heptano. Rendimiento=90 %.

3. Preparación de ácido de cola de EG3 37



A una solución del compuesto 36 en tetrahidrofurano (36 7 mL/g) se le agregó anhídrido succínico (2,0 eq) y DMAP (0,5 eq). La mezcla se calentó hasta 50 °C. Luego de la finalización de la reacción (5 h), la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se ajustó hasta pH 8,5 con NaHCO₃ acuoso. Se agregó metil terc-butil éter y el producto se extrajo en la capa acuosa. Se agregó diclorometano y la mezcla se ajustó hasta pH 3 con ácido cítrico acuoso. La capa orgánica que contiene el producto se lavó con una mezcla de amortiguador de citrato pH=3 y cloruro de sodio acuoso saturado. Esta solución de diclorometano de 37 se utilizó sin aislamiento en la preparación del compuesto 38.

4. Preparación de la cola de EG3 activada 38



A la solución del compuesto 37 se le agregó imida de ácido N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxílico (HONB) (1,02 eq), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,34 eq) y luego clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (1,1 eq). La mezcla se calentó hasta 55 °C. Luego de la finalización de la reacción (4-5 h), la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se lavó sucesivamente con 1:1 ácido cítrico/salmuera y salmuera 0,2 M. La solución de diclorometano se sometió a un intercambio de solvente a acetona y luego a N,N-dimetilformamida, y el producto se aisló mediante precipitación a partir de acetona/N,N-dimetilformamida en cloruro de sodio acuoso saturado. El producto en bruto se resuspendió varias veces en agua para retirar el N,N-dimetilformamida residual y sales. Rendimiento=70 % de cola de EG3 activada 38 a partir del compuesto 36.

Ejemplo 4: Síntesis de fase sólida de 50 L de una sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén [Compuesto oligomérico (XII)]

1. Materiales

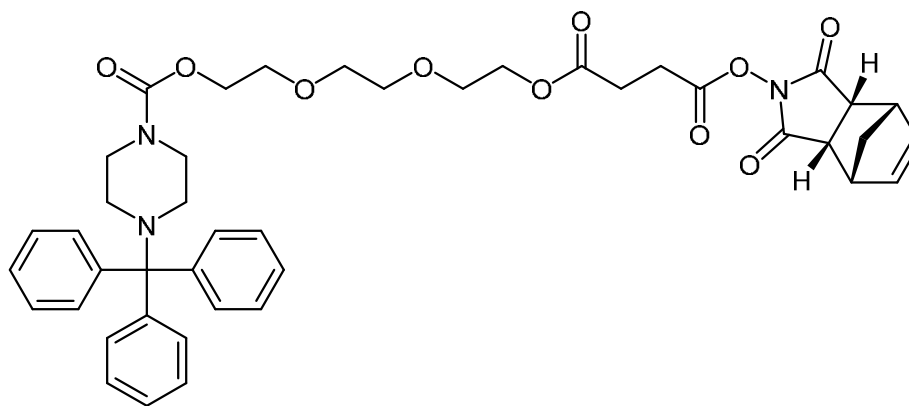
Tabla 2: Materiales de partida

Nombre del material	Nombre químico	Número CAS	Fórmula química	MW
Subunidad A activada	Ácido fosforamidoclorhídrico, <i>N,N</i> -dimetil-, [6-[6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]metil éster	1155373-30-0	C ₃₈ H ₃₇ ClN ₇ O ₄ P	722,2
Subunidad C activada	Ácido fosforamidoclorhídrico, <i>N,N</i> -dimetil-, [6-[4-(benzoilamino)-2-oxo-1(2H)-pirimidinil]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]metil éster	1155373-31-1	C ₃₇ H ₃₇ ClN ₅ O ₅ P	698,2

Subunidad DPG activada	Ácido propanoico, 2,2-dimetil-,4-[[[9-[6-[[[cloro(dimetilamino)fosfinil]oxi]metil]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]-2-[(2-fenilacetil)amino]-9H-purin-6-il]oxi]metil]fenil éster	1155309-89-9	C ₅₁ H ₅₃ ClN ₇ O ₇ P	942,2
Subunidad T activada	Ácido fosforamidoclorhídrico, N,N-dimetil-,[6-(3,4-dihidro-5-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]metil éster	1155373-34-4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₄ O ₅ P	609,1
Cola de EG3 activada	Ácido butanodioico, 1-[3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1,3-dioxo-4,7-metano-2H-isoindol-2-il] 4-[2-[2-[2-[[[4-(trifenilmetil)-1-piperazinil]carbonil]oxi]etoxi]etoxi]etil] éster	1380600-06-5	C ₄₃ H ₄₇ N ₃ O ₁₀	765,9

Estructuras químicas de los materiales de partida:

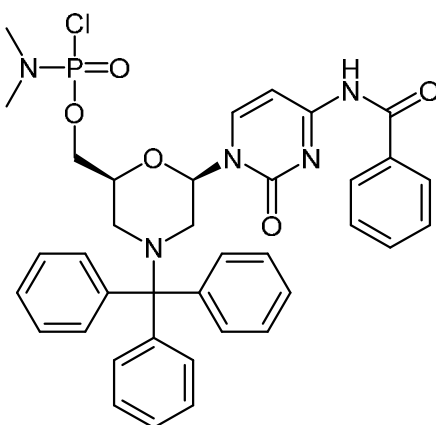
A. Cola de EG3 activada



5

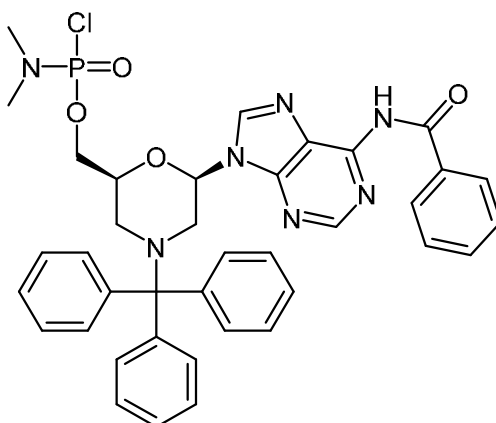
Compuesto (B)

B. Subunidad C activada (para la preparación, ver patente estadounidense n.º 8,067,571)



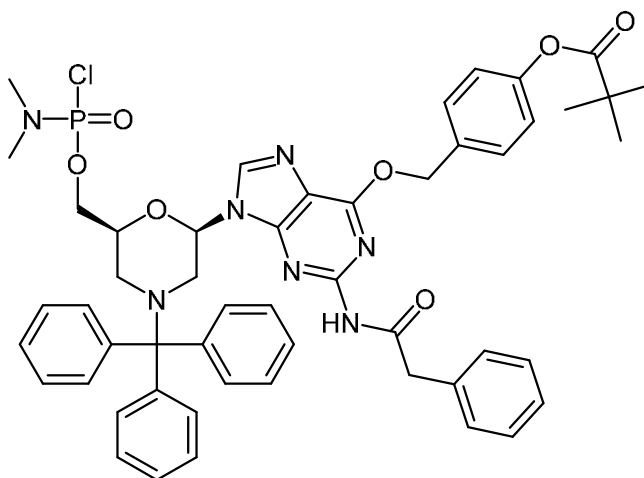
Compuesto (C1)

C. Subunidad A activada (para la preparación, ver patente estadounidense n.º 8,067,571)



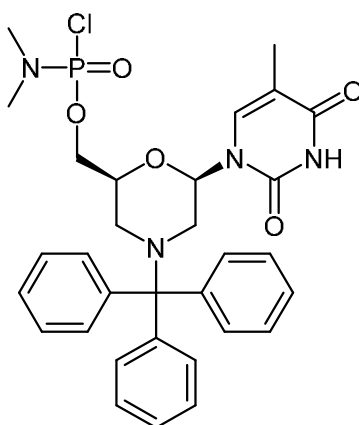
Compuesto (D1)

D. Subunidad DPG activada (para la preparación, ver WO 2009/064471)



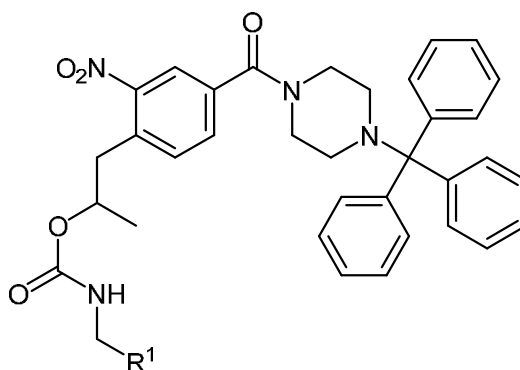
Compuesto (E1)

E. Subunidad T activada (para la preparación, ver WO 2013/082551)



Compuesto (F1)

F. Resina cargada de anclaje



Fórmula (I)

5

donde

R¹ es un medio de soporte.

Tabla 3: Descripción de soluciones para la síntesis del oligómero de fase sólida de la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén

Nombre de la solución	Composición de la solución
Solución de anclaje NCP2	NMP 37,5 L y NCP2 de anclaje 1292 g
Solución de formación de casquetes de DEDC	Dicarbonato de dietilo 4,16 L (DEDC), NEM 3,64 L y DCM 33,8 L
Solución de CYTFA	4-cianopiridina 2,02 kg, DCM 158 L, TFA 1,42 L, TFE 39 L y agua purificada 2 L
Solución de neutralización	IPA 35,3 L, DIPEA 7,5 L y DCM 106,5 L
Solución de escisión	DTT 1530,04 g, NMP 6,96 L y DBU 2,98 L

10

2. Síntesis de la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén

A. Expansión de la resina

750 g de resina cargada de anclaje y 10,5 L de NMP se cargaron en un reactor silanizado de 50 L y se agitó durante 3 horas. El NMP se drenó y la resina cargada de anclaje se lavó dos veces con 5,5 L cada vez de DCM y dos veces con 5,5 L cada vez de TFE/DCM al 30 %.

B. Ciclo 0: Acoplamiento de cola de EG3

La resina cargada de anclaje se lavó tres veces con 5,5 L cada vez de TFE/DCM al 30 % y se drenó, se lavó con 5,5 L de una solución de CYTFA durante 15 minutos y se drenó, y se lavó nuevamente con 5,5 L de una solución de CYTFA durante 15 minutos sin drenaje en la que se cargaron 122 mL de 1:1 NEM/DCM y la suspensión se agitó durante 2 minutos y se drenó. La resina se lavó dos veces con 5,5 L de una solución de neutralización durante 5 minutos y se drenó luego dos veces con 5,5 L cada vez de DCM y se drenó. Una solución de 706,2 g de una cola de EG3 activada (MW 765,85) y 234 mL de NEM en 3 mL de DMI se cargaron en la resina y se agitaron durante 3 horas a TA y se drenaron. La resina se lavó dos veces con 5,5 L cada vez de una solución de neutralización durante 5 minutos por cada lavado, y una vez con 5,5 L de DCM y se drenó. Una solución de 374,8 g de anhídrido benzoico y se cargó NEM 195 mL en NMP 2680 mL y se agitó durante 15 minutos y se drenó. La resina se agitó con 5,5 L de una solución de neutralización durante 5 minutos, luego se lavó una vez con 5,5 L de DCM y dos veces con 5,5 L cada vez de TFE/DCM al 30 %. La resina se suspendió en 5,5 L de TFE/DCM al 30 % y se mantuvo durante 14 horas.

C. Ciclos de acoplamiento de subunidad 1-30

i. Tratamientos previos al acoplamiento

Antes de cada ciclo de acoplamiento como se describe en la Tabla 4, la resina: 1) se lavó con TFE/DCM al 30 %; 2) (a) se trató con una solución de CYTFA durante 15 minutos y se drenó y b) se trató con una solución de CYTFA durante 15 minutos a la cual se le agregó 1:1 NEM/DCM, se agitó y se drenó; 3) se agitó tres veces con una solución de neutralización; y 4) se lavó dos veces con DCM. Ver Tabla 4.

ii. Tratamientos posteriores al acoplamiento

Luego de que cada solución de subunidad fue drenada como se describe en la Tabla 4, la resina: 1) se lavó con DCM; y 2) se lavó dos veces con TFE/DCM al 30 %. Si la resina se mantuvo durante un período de tiempo anterior al siguiente ciclo de acoplamiento, el segundo lavado de TFE/DCM no se drenó y la resina se retuvo en dicha solución de lavado de TFE/DCM. Ver Tabla 4.

iii. Ciclos de acoplamiento de subunidades activadas

Los ciclos de acoplamiento se llevaron a cabo como se describe en la Tabla 4.

iv. Lavado de IPA final

Luego de que se llevó a cabo la etapa final de acoplamiento como se describe en la Tabla 4, la resina se lavó 8 veces con 19,5 L cada vez de IPA y se secó al vacío a temperatura ambiente durante alrededor de 63,5 horas hasta obtener un peso seco de 5579,8 g.

5 D. Escisión

La resina anterior unida a la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén se dividió en dos lotes, cada lote se trató de la siguiente manera. Un lote de resina de 2789,9 g: 1) se agitó con 10 L de NMP durante 2 horas, luego se drenó el NMP; 2) se lavó tres veces con 10 L cada vez de TFE/DCM al 30 %; 3) se trató con una solución de CYTFA 10 L durante 15 minutos; y 4) 10 L de una solución de CYTFA durante 15 minutos a la que se le agregaron 1:1 NEM/DCM 130 ml y se agitó durante 2 minutos y se drenó. La resina se trató tres veces con 10 L cada vez de una solución de neutralización, se lavó seis veces con 10 L de DCM y ocho veces con 10 L cada vez de NMP. La resina se trató con una solución de escisión de DTT 1530,4 g y DBU 2980 en NMP 6,96 L durante 2 horas para desacoplar la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén de la resina. La solución de escisión se drenó y se retuvo en un recipiente separado. El reactor y la resina se lavaron con 4,97 L de NMP que se combinó con la solución de escisión.

Tabla 4:

N.º de ciclo: Subunidad (SU)	Tratamiento previos al acoplamiento				Ciclo de acoplamiento		Tratamiento posterior al acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con TFE/DCM al 30 %	Solución ¹ de CYTFA	Solución de neutralización	Lavado con DCM	Cantidad SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de acoplamiento (horas) a TA	Lavado con DCM	Lavado con TFE/DCM al 30 %
1:C	5,5L	a) 5,5 L b) 5,5 L, 122 ml	3 x 5,5 L	5,5 L	536,7 g; NEM 195 ml; DMI 3,2 L	5	5,5 L	2 x 5,5 L
2:T	7,0 L	a) 7 L	3 x 7 L	2 x 7 L	NEM 468,2	4,25	7 L	2 x 7 L ²

¹ ml indica la cantidad de NEM/DCM 1:1

² Se mantuvo la resina en esta etapa durante ½ día

		b) 7 L, 158 ml			g y 195 ml DMI 3,2 L			
3:C	8 L	a) 8 L b) 8 L, 182 ml	3 x 8 L	2 x 8 L	536,7 g; NEM 195ml; DMI 3,4 L	4,25	8 L	2 x 8 L
4:C	9 L	a) 9 L b) 9 L, 206 ml	3 x 9 L	2 x 9 L	536,7 g; NEM 195ml; DMI 3,6 L	4,25	9 L	2 x 9 L ³
5:A	9,5 L	a) 9,5 L b) 9,5 L, 220 ml	3 x 9,5 L	2 x 9,5 L	555,2g; NEM 195ml; DMI 3,4 L	4,25	9,5 L	2 x 9,5 L
6:A	10 L	a) 10 L b) 10 L, 232 ml	3 x 10 L	2 x 10 L	555,2g; NEM 195ml; DMI 3,45 L	4,25	10 L	2 x 10 L ⁴

³ Se mantuvo la resina en esta etapa durante ½ día

⁴ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días

Tabla 4 continuación:

N.º de ciclo: Subunidad (SU)	Tratamiento previos al acoplamiento				Ciclo de acoplamiento		Tratamiento posterior al acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con TFE/DCM al 30 %	Solución de CYTFA	Solución de neutralización	Lavado con DCM	Cantidad SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de acoplamiento (horas) a TA	Lavado con DCM	Lavado con TFE/DCM al 30 %
7:C	11 L	a) 11 L b) 11 L, 256 ml	3 x 11 L	2 x 11 L	536,7 g; NEM 195ml; DMI 3,57 L	4,25	11 L	2 x 11 L
8:A	11 L	a) 11 L b) 11 L, 256 ml	3 x 11 L	2 x 11 L	555,2g; NEM 195ml; DMI 3,64 L	4,25	11 L	2 x 11 L ⁵
9:T	11,5 L	a) 11,5 L b) 11,5 L 268ml	3 x 11,5 L	2x 11,5 L	468,2g; NEM 195ml; DMI 3,72 L	4,25	11,5 L	2 x 11,5 L
10:C	12 L	a) 12 L b) 12 L, 280 ml	3 x 12 L	2 x 12 L	536,7 g; NEM 195ml; DMI 3,96 L	4,25	12 L	2 x 12 L ⁶
11:A	13,5 L	a) 13,5 L b) 13,5 L, 204 ml	3 x 13,5 L	2x 13,5 L	721,7g; NEM 253ml; DMI 4,02	4,25	13,5 L	2 x 13,5 L

⁵ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 2,5 días⁶ Se mantuvo la resina en esta etapa durante ½ día

					L			
12:A	13,5 L	a) 13,5 L b) 13,5 L, 204 ml	3 x 13,5 L	2x 13,5 L	721,7g; NEM 253ml; DMI 4,02 L	4,25	13,5 L	2 x 13,5 L ⁷

⁷ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días

Tabla 4 continuación:

N.º de ciclo: Subunidad (SU)	Tratamiento previos al acoplamiento				Ciclo de acoplamiento		Tratamiento posterior al acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con TFE/DCM al 30 %	Solución de CYTFA	Solución de neutralización	Lavado con DCM	Cantidad SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de acoplamiento (horas) a TA	Lavado con DCM	Lavado con TFE/DCM al 30 %
13:DPG	14 L	a) 14 L b) 14 L, 216 ml	3 x 14 L	2 x 14 L	941,9g; NEM 253ml; DMI 4,02 L	4,25	14 L	2 x 14 L
14:DPG	14,5 L	a) 14,5 L b) 14,5 L, 228 ml	3 x 14,5 L	2x 14,5 L	941,9g; NEM 253ml; DMI 4,1 L	4,25	14,5 L	2 x 14,5 L ⁸
15:A	15,5 L	a) 15,5 L b) 15,5 L, 254 ml	3 x 15,5 L	2x 15,5 L	721,7g; NEM 253ml; DMI 4,26 L	4,25	15,5 L	2 x 15,5 L
16:A	15,5 L	a) 15,5 L b) 15,5 L, 254 ml	3 x 15,5 L	2x 15,5 L	721,7g; NEM 253ml; DMI 4,26 L	4,25	15,5 L	2 x 15,5 L ⁹
17:DPG	16 L	a) 16 L b) 16 L, 366 ml	3 x 16 L	2 x 16 L	941,9g; NEM 253ml; DMI 4,4 L	4,75	16 L	2 x 16 L

⁸ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días⁹ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días

18:A	16,5 L	a) 16,5 L b) 16,5 L, 378 ml	3 x 16,5 L	2x 16,5 L	721,7g; NEM 253ml; DMI 4,4 L	4,25	16,5 L	2 x 16,5 L ¹⁰
------	--------	-----------------------------------	------------	--------------	---------------------------------------	------	--------	-----------------------------

¹⁰ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 1,5 días

Tabla 4 continuación:

N.º de ciclo: Subunidad (SU)	Tratamiento previos al acoplamiento				Ciclo de acoplamiento		Tratamiento posterior al acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con TFE/DCM al 30 %	Solución de CYTFA	Solución de neutralización	Lavado con DCM	Cantidad SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de acoplamiento (horas) a TA	Lavado con DCM	Lavado con TFE/DCM al 30 %
19:T	16,5 L	a) 16,5 L b) 16,5 L, 378 ml	3 x 16,5 L	2x 16,5 L	608,7g; NEM 253ml; DMI 4,57 L	4,25	16,5 L	2 x 16,5 L
20:DPG	17L	a) 17 L b) 17 L, 390 ml	3 x 17 L	2 x 17 L	941,9g; NEM 253ml; DMI 4,57 L	4,75	17L	2 x 17 L ¹¹
21:DPG	17L	a) 17 L b) 17 L, 390 ml	3 x 17 L	2 x 17 L	1159,2 g; NEM 311ml; DMI 4,72 L	4,25	17L	2 x 17 L
22:C	17,5 L	a) 17,5 L b) 17,5 L, 402 ml	3 x 17,5 L	2x 17,5 L	858,7g; NEM 311ml; DMI 4,72 L	4,75	17,5 L	2 x 17,5 L ¹²

¹¹ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,3 días¹² Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días

23:A	17,5 L	a) 17,5 L b) 17,5 L, 402 ml	3 x 17,5 L	2x 17,5 L	888,3g; NEM 311ml; DMI 4,88 L	4,25	17,5 L	2 x 17,5 L
24:T	18 L	a) 18 L b) 18 L, 414 ml	3 x 18 L	2 x 18 L	749,1g; NEM 311ml; DMI 4,95 L	4,25	18 L	2 x 18 L ¹³

¹³ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días

Tabla 4 continuación:

N.º de ciclo: Subunidad (SU)	Tratamiento previos al acoplamiento				Ciclo de acoplamiento		Tratamiento posterior al acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con TFE/DCM al 30 %	Solución de CYTFA	Solución de neutralización	Lavado con DCM	Cantidad SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de acoplamiento (horas) a TA	Lavado con DCM	Lavado con TFE/DCM al 30 %
25:T	18 L	a) 18 L b) 18 L, 414 ml	3 x 18 L	2 x 18 L	749,1g; NEM 311ml; DMI 5,1 L	4,25	18 L	2 x 18 L
26:T	18,5 L	a) 18,5 L b) 18,5 L, 426 ml	3 x 18,5 L	2x 18,5 L	749,1g; NEM 311ml; DMI 5,1 L	4,25	18,5 L	2 x 18,5 L ¹⁴
27:C	18,5 L	a) 18,5 L b) 18,5 L, 426 ml	3 x 18,5 L	2x 18,5 L	858,7g; NEM 311ml; DMI 5,25 L	4,25	18,5 L	2 x 18,5 L
28:T	19 L	a) 19 L b) 19 L, 438 ml	3 x 19 L	2 x 19 L	749,1g; NEM 311ml; DMI 5,25 L	4,25	19 L	2 x 19 L ¹⁵

¹⁴ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,4 días¹⁵ Se mantuvo la resina en esta etapa durante 0,3 días

29:A	19 L	a) 19 L b) 19 L, 438 ml	3 x 19 L	2 x 19 L	888,3g; NEM 311ml; DMI 5,41 L	4,25	19 L	2 x 19 L
30:DPG	19,5 L	a) 19,5 L b) 19,5 L, 450 ml	3 x 19,5 L	2x 19,5 L	1159,2g; NEM 311ml; DMI 5,44 L	4,75	19,5 L	2 x 19,5 L

E. Desprotección

El lavado combinado de la solución de escisión y NMP se transfirió a un recipiente de presión en el que se agregaron 39,8 L de NH_4OH ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) que se enfrió hasta una temperatura de -10° a -25°C en un freezer. El recipiente de presión se selló y se calentó hasta 45°C durante 16 horas, luego se dejó enfriar hasta 25°C . Esta solución de desprotección que contiene la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén se diluyó 3:1 con agua purificada y el pH se ajustó a 3,0 con ácido fosfórico 2 M, luego a pH 8,03 con NH_4OH . HPLC (C18) 73-74 % (**Figura 1**).

10 **Tabla 5.** Datos de la Figura 1

N.º de pico	Nombre del Compuesto	Retención Tiempo (min)	Tiempo de ret. rel. Producto	Área {mAu*min}	Área rel. %	Placas (USP)
1		2,488	0,381	0,821928	0,18	1105
2		3,047	0,467	17,661449	3,91	4047
3		3,324	0,509	0,818258	0,18	n.a.
4		3,605	0,552	0,465598	0,10	7
5		4,213	0,645	6,558899	1,45	301
6		4,504	0,690	3,324238	0,74	191690
7		5,160	0,790	5,644073	1,25	651
8	AVI-4658	6,531	1,000	332,238891	73,47	2313
9		7,269	1,113	2,063159	0,46	n.a.
10		7,643	1,170	5,556411	1,23	2734
11		8,139	1,246	8,711530	1,93	3572
12		8,382	1,283	4,654783	1,03	1835
13		8,678	1,329	0,562426	0,12	n.a.

14		9,009	1,379	12,031923	2,66	6078
15		9,500	1,455	0,385563	0,09	n.a.
16		9,626	1,474	1,171507	0,26	46084
17		9,898	1,516	0,484362	0,11	21328
18		10,598	1,623	14,589918	3,23	n.a.
19		10,680	1,635	7,520577	1,66	918
20		10,811	1,656	8,604558	1,90	296
21		11,045	1,691	18,351689	4,06	49919

Ejemplo 5: Purificación de la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén

- La solución de desprotección del Ejemplo 2, parte D, que contiene la sustancia de fármaco en bruto de Eteplirsén se cargó en una columna de resina de intercambio de aniones ToyoPearl Super-Q 650S (Tosoh Bioscience) y se eluyó con un gradiente de 0-35 % B en un volumen de 17 columnas (Amortiguador A: hidróxido de sodio 10 mM; Amortiguador B: cloruro de sodio 1 M en hidróxido de sodio 10 mM) y fracciones de pureza aceptables (C18 y SCX HPLC) se agruparon hasta obtener una solución del producto de fármaco purificado. HPLC (**Figura 2**). 97,74 % (C18) 94,58 % (SCX).
- La solución de sustancia de fármaco purificada se desaló y se liofilizó hasta obtener 1959 g de sustancia de fármaco de Eteplirsén purificado. Rendimiento 61,4 %; HPLC (**Figura 3**): 97,7 % (C18) 94,6 % (SCX).

Tabla 6. Datos de la Figura 2

N.º de pico	Nombre del compuesto	Tiempo de Retención (min)	Tiempo de ret. rel. (Producto)	Área {mAu*min}	Área Porcentaje	Placas (USP)
1		6,837	0,750	0,050757	0,058	41574
2		7,405	0,813	0,303271	0,344	841
3		8,086	0,887	1,130007	1,280	13
4		8,615	0,946	2,265128	2,567	761
5	AVI-4658	9,111	1,000	83,468700	94,583	4405
6		10,019	1,100	0,704599	0,798	n.a.
7		11,069	1,215	0,326550	0,370	3044

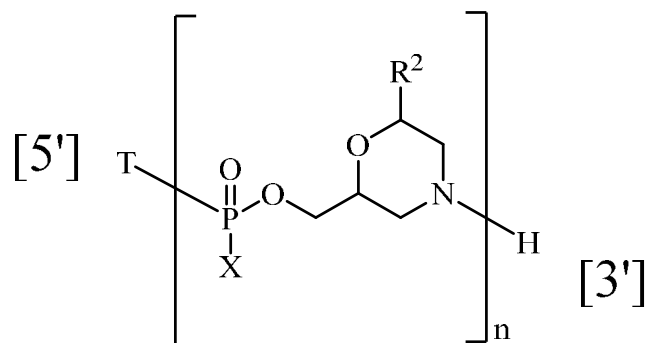
Tabla 7. Datos de la Figura 3

N.º de pico	Nombre del compuesto	Tiempo de retención (min)	Tiempo de ret. rel. (Producto)	Área {mAu*min}	Área Porcentaje	placas (USP)
1		6,866	0,751	0,044399	0,063	608
2		7,794	0,852	0,280589	0,397	n.a.
3		8,188	0,895	0,816793	1,156	209
4		8,644	0,945	1,842896	2,608	1147
5	AVI-4658	9,145	1,000	66,857088	94,622	4664
6		10,058	1,100	0,575793	0,815	n.a.
7		11,103	1,214	0,239454	0,339	4375

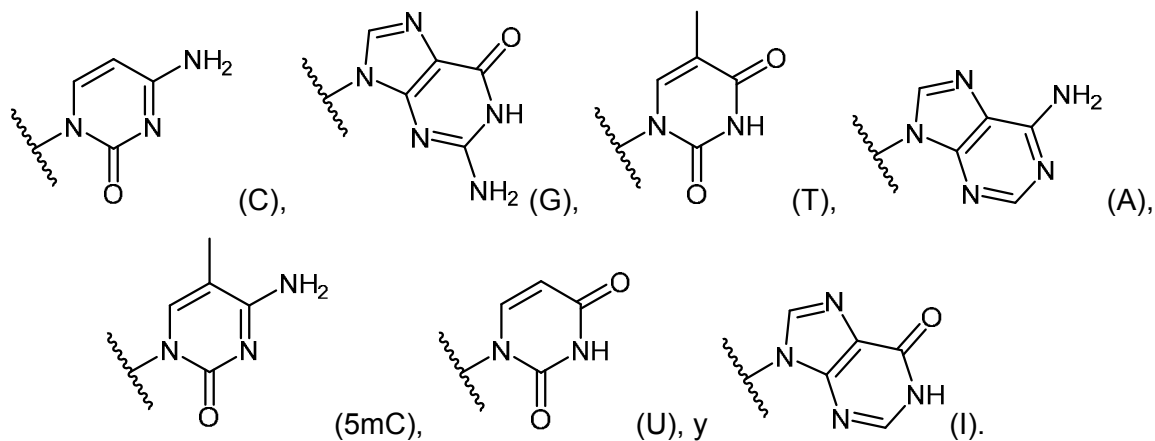
Ejemplo 6: Oligómeros adicionales preparados mediante el proceso de la descripción

Los siguientes oligómeros de las siguientes secuencias se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 4 y 5 anteriormente:

5



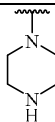
donde R², en cada aparición, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



10

Tabla 8. Oligómero R² en cada posición de 1 a n y 5' a 3'

Nombre	n	R ² 5' a 3' y 1 a n	T
PMO1	22	CAA TGC CAT CCT GGA GTT CCT G	EG3
PMO2	25	GTT GCC TCC GGT TCT GAA GGT GTT C	EG3
AVI-7100	20	CGGT+TAGAAGAC+TCATC+TTT	EG3
AVI-7537	19	GCC+ATGGT+TTT+TTC+TC+AGG	EG3
AVI-7288	23	GAATATTAAC+AI+AC+TGAC+A+AGTC	EG3



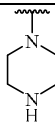
En la Tabla 8 anterior, "+" indica donde X es , de lo contrario X es -N(CH₃)₂.

Tabla 9. Acrónimos

Acrónimo	Nombre
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMI	1,3-dimetil-2-imidazolidinona
DTT	Ditiotreitol
IPA	alcohol isopropílico
MW	Peso molecular
NEM	N-etilmorfolina
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
TFA	ácido 2,2,2-trifluoroacético
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol

5

Incorporación mediante referencia

El contenido de todas las referencias (incluidas las referencias bibliográficas, patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente copendientes) citadas a lo largo de la presente solicitud se incorpora expresamente a la presente en su totalidad. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen su

10

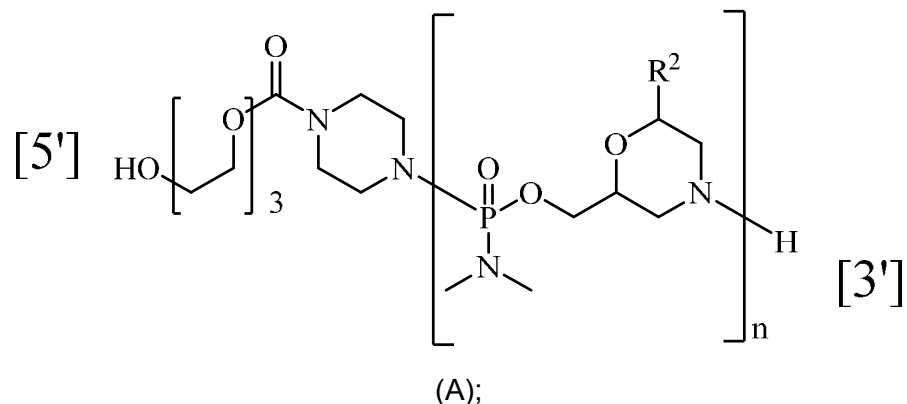
significado comúnmente conocido por los expertos en la técnica.

Equivalentes

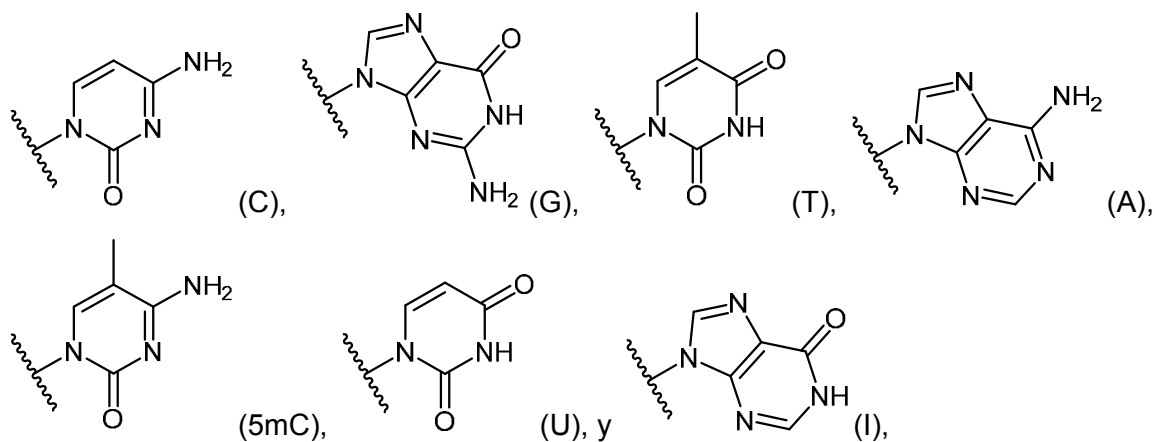
5 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de establecer mediante el uso solamente de experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas de la invención que se describen en la presente. Se pretende que dichos equivalentes estén comprendidos por las reivindicaciones que siguen a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (A):

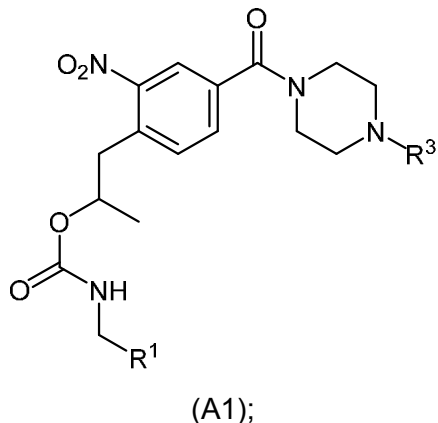


donde n es un entero de 10 a 40, y cada R² se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en:



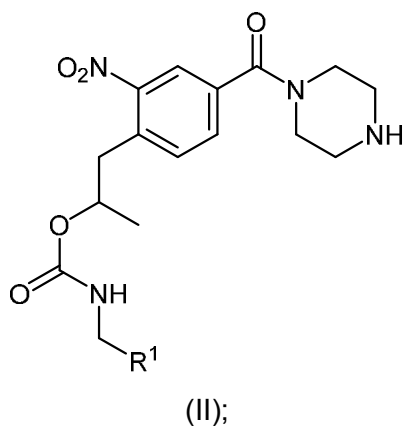
donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (A1):



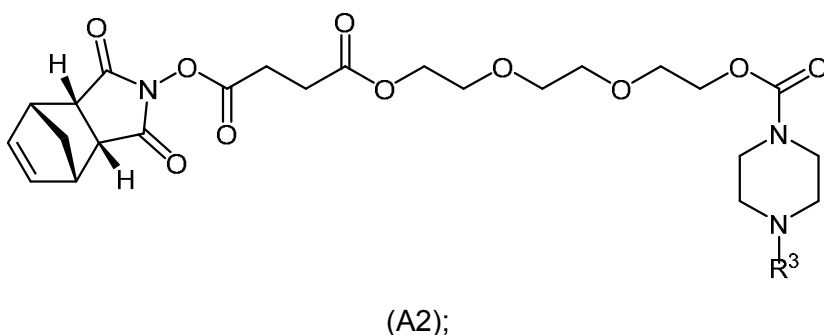
donde R¹ es un medio de soporte y R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo,

monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;
con un agente de desbloqueo para formar el compuesto de Fórmula (II):



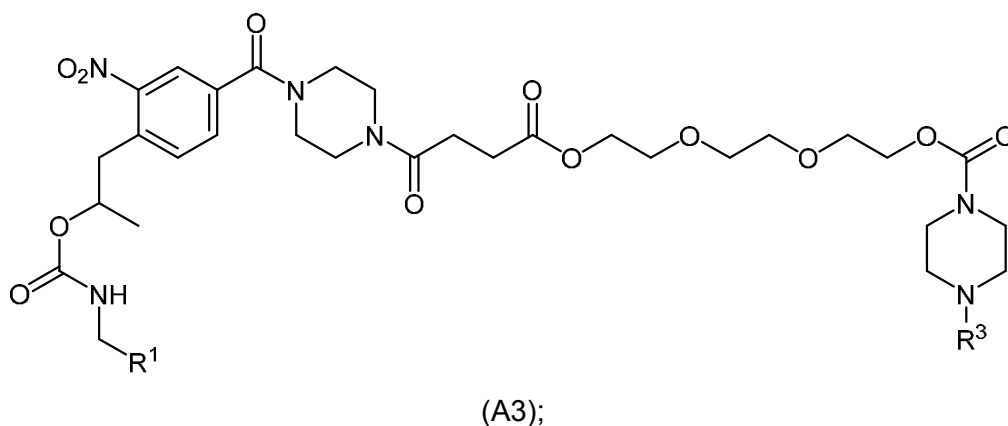
5 donde R¹ es un medio de soporte;

(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (A2):



10 donde R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo;

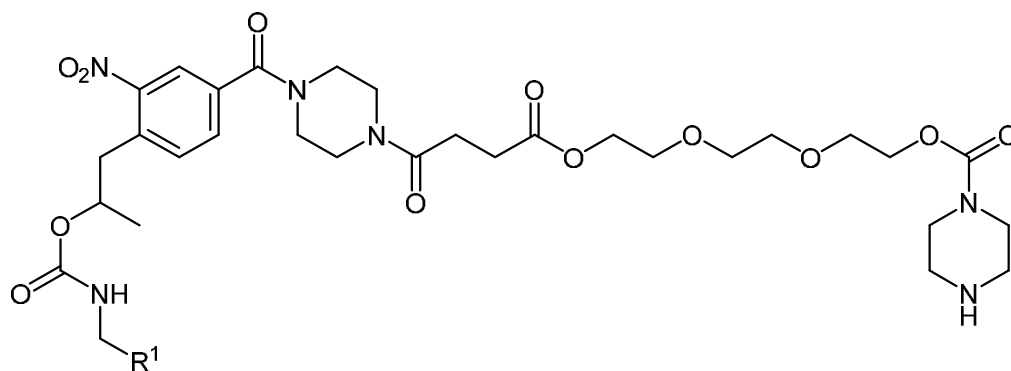
para formar un compuesto de la Fórmula (A3):



15 donde R¹ es un medio de soporte y R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

(c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A3) con un agente de desbloqueo para formar un

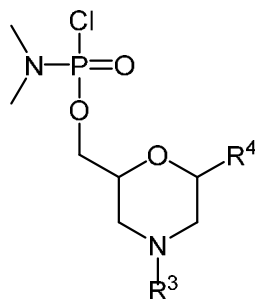
compuesto de Fórmula (IV):



(IV);

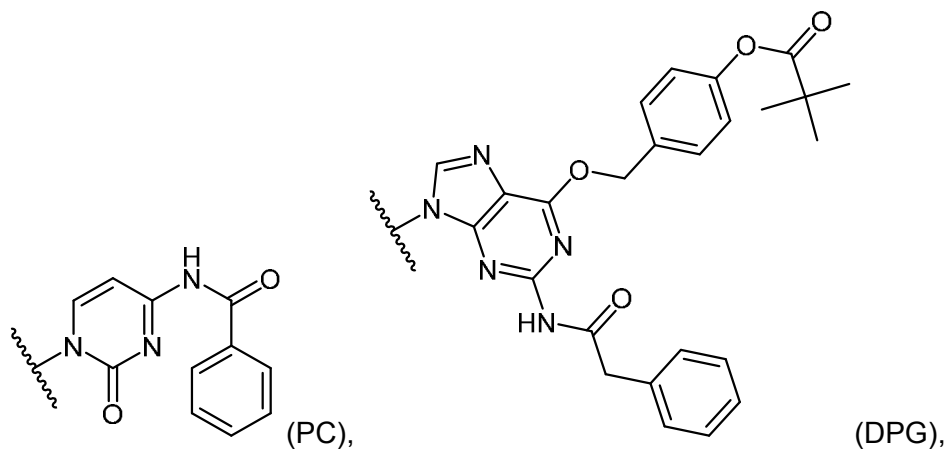
donde R^1 es un medio de soporte;

- 5 (d) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (A4):



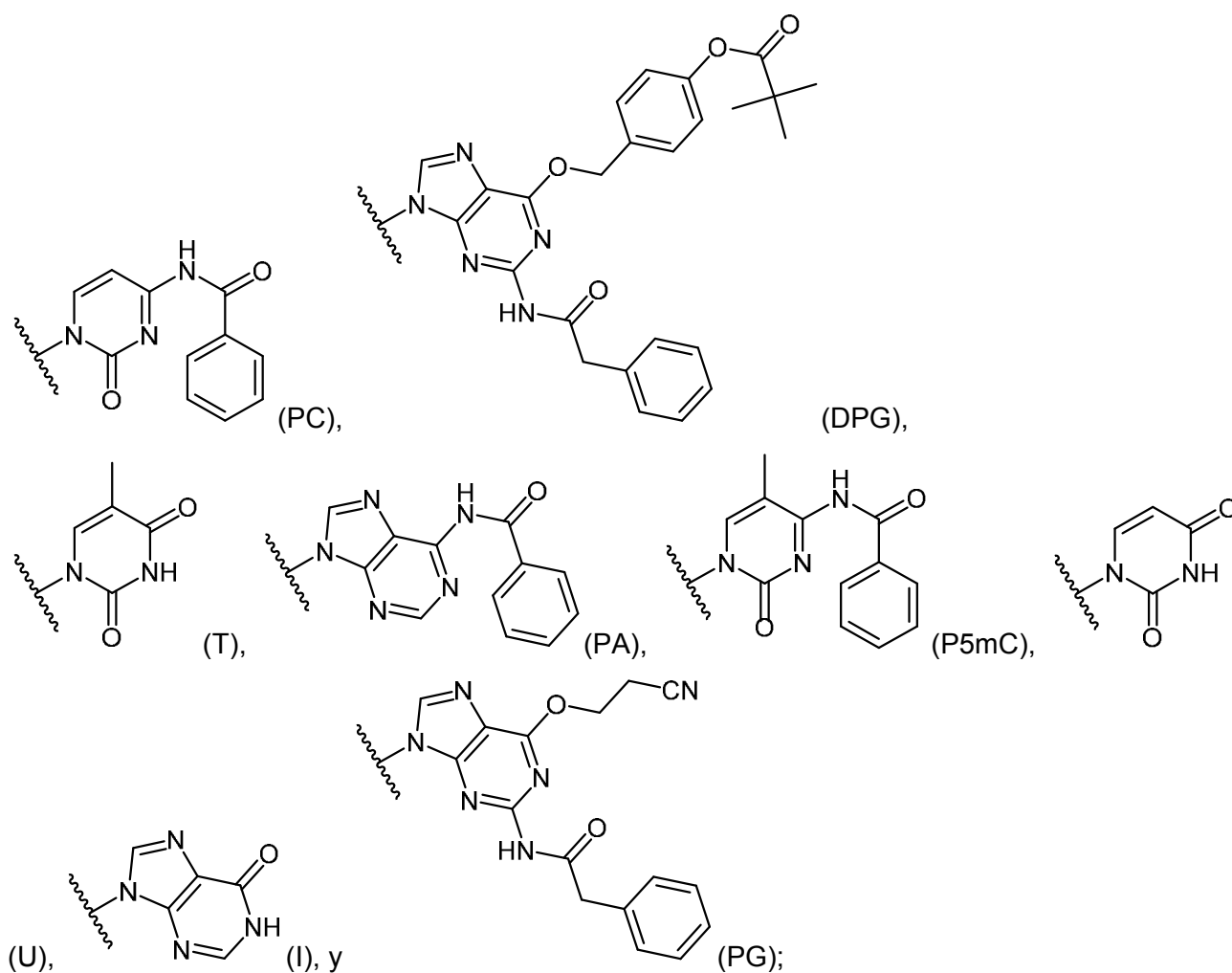
(A4);

donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

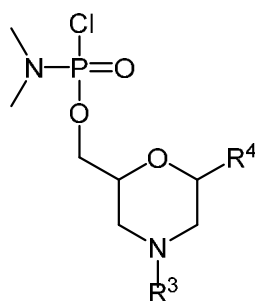


CC(C)OC(=O)NC(R1)C(=O)Nc1ccc(cc1[N+](=O)[O-])C(=O)N2CCN(CC2)C(=O)CCC(=O)OCCOCCOCCOCCOC(=O)N3CCN(CC3)P(=O)(C)C(C)OC4COC(R4)CN(R3)C4

5 (A5);
donde R¹ es un medio de soporte, R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo,
monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y
R⁴ se selecciona de:



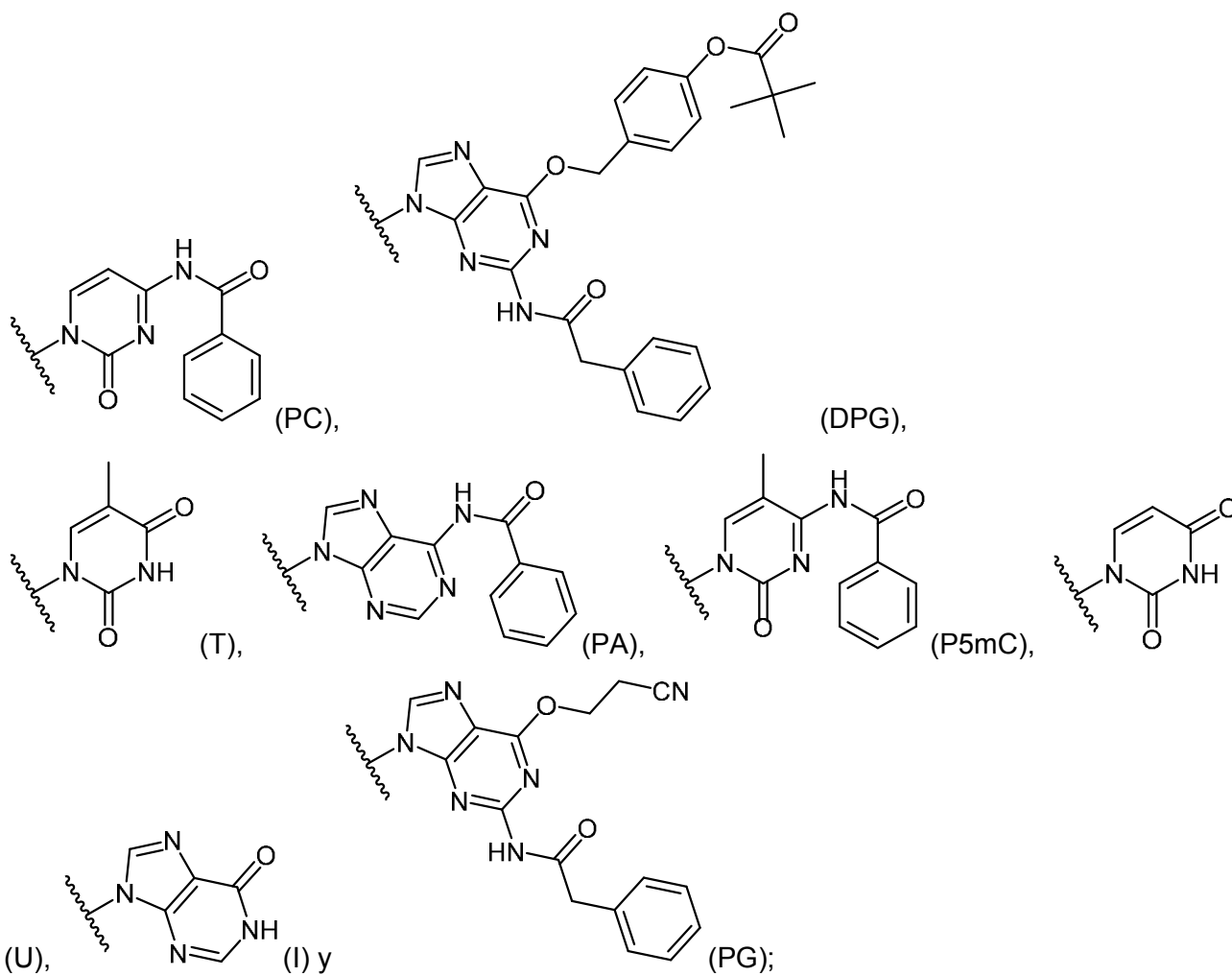
- 5 (e) llevar a cabo iteraciones n-1 de las etapas secuenciales de:
- (e1) poner en contacto el producto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un agente de desbloqueo; y
- (e2) poner en contacto el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior con un compuesto de Fórmula (A8):



(A8);

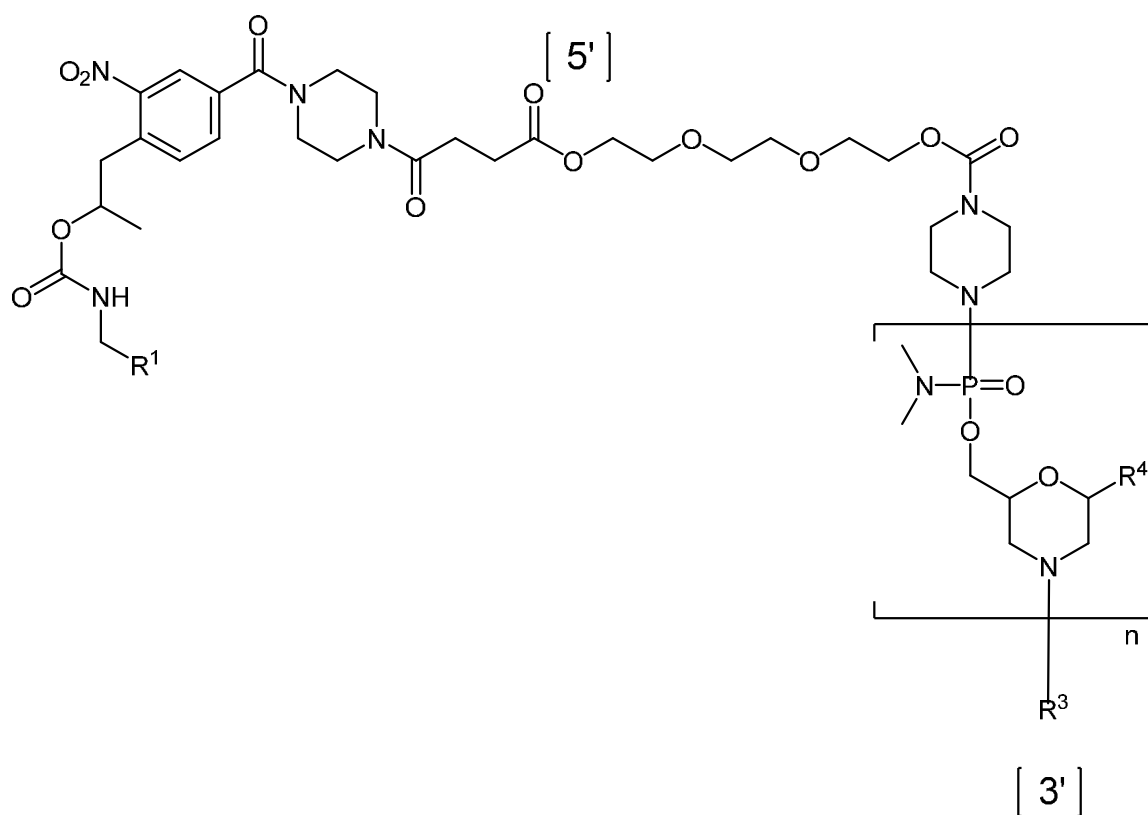
donde R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y

trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente para cada compuesto de Fórmula (A8), del grupo que consiste en:



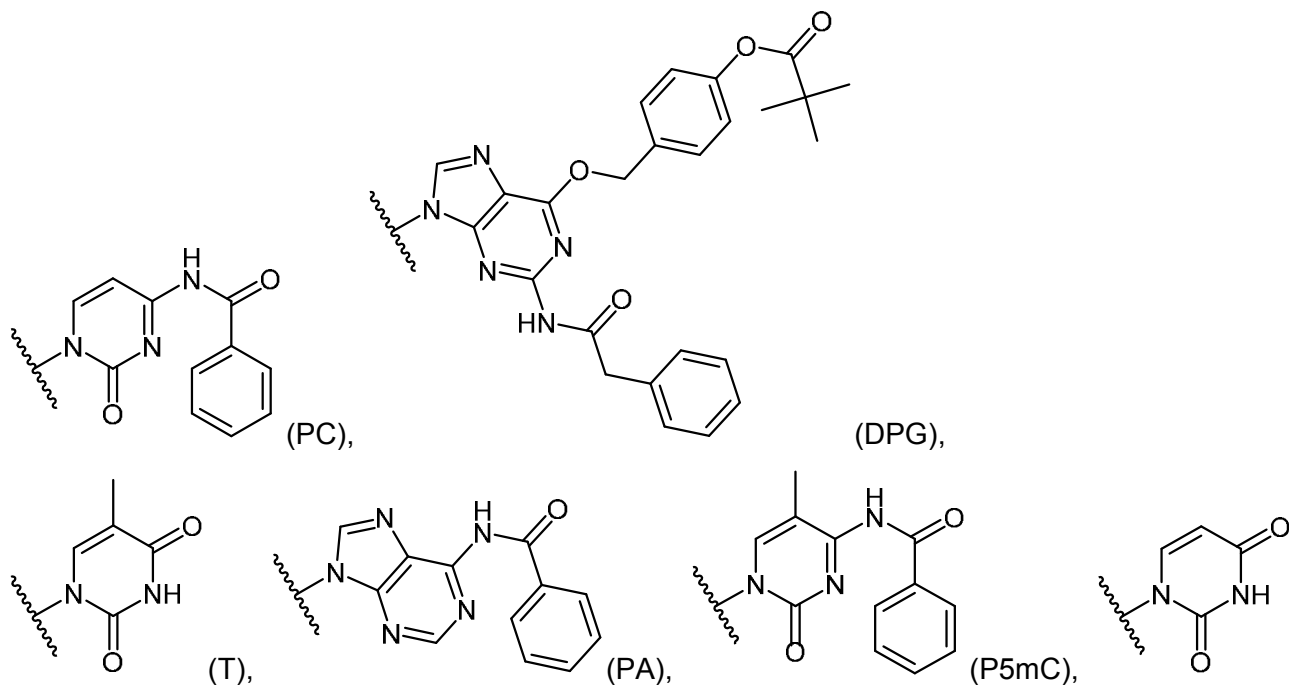
5

para formar un compuesto de la Fórmula (A9):

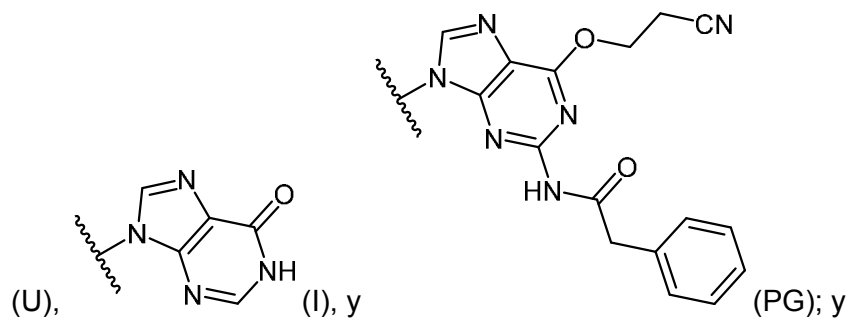


(A9);

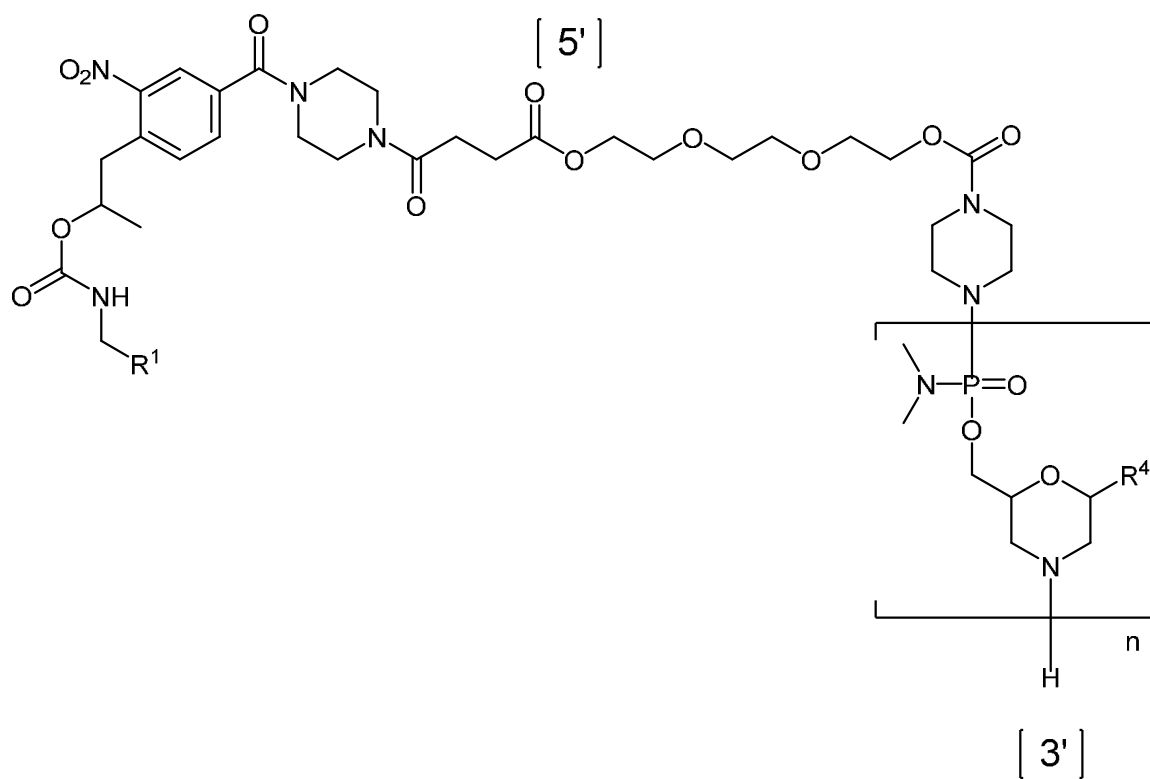
donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:



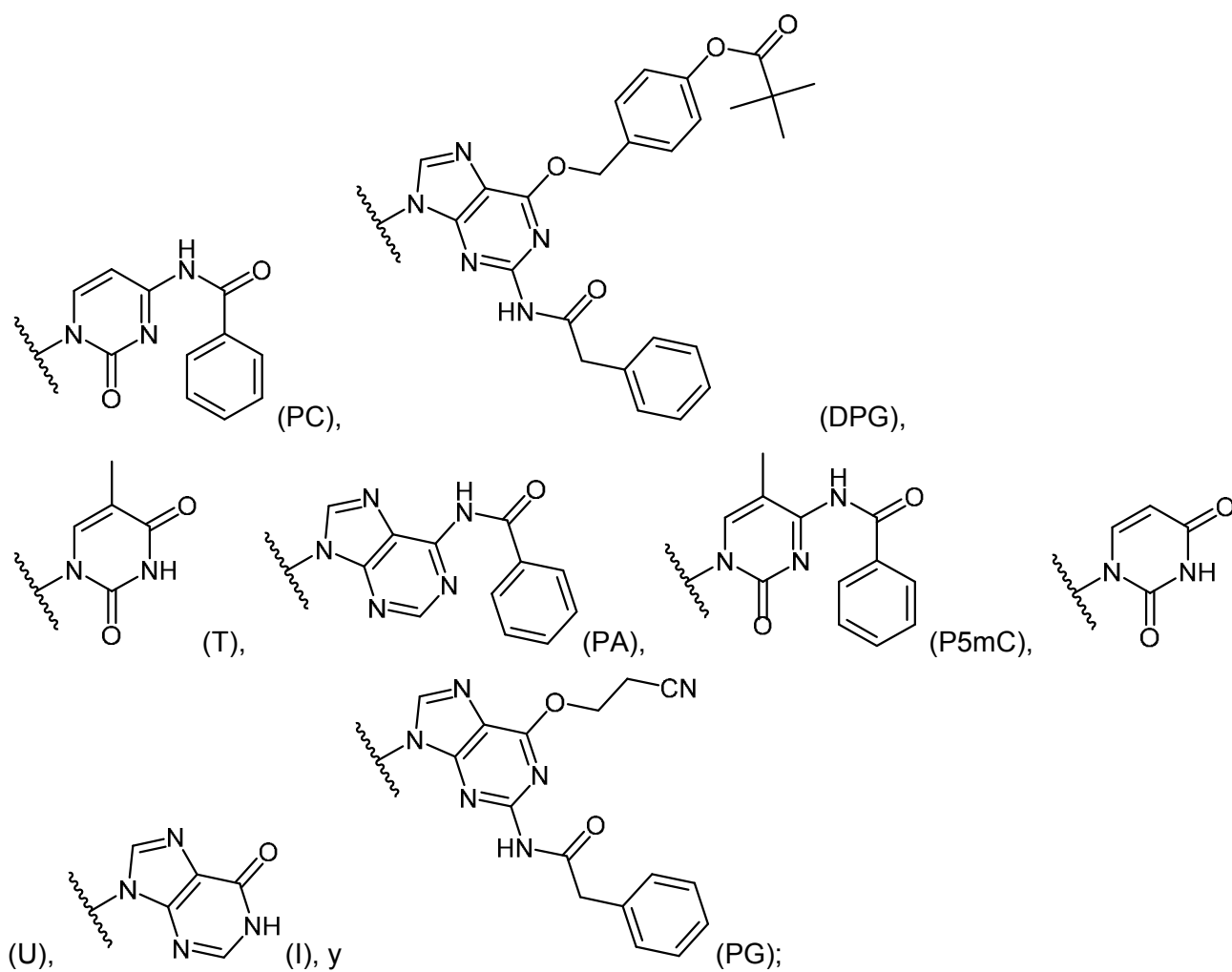
190



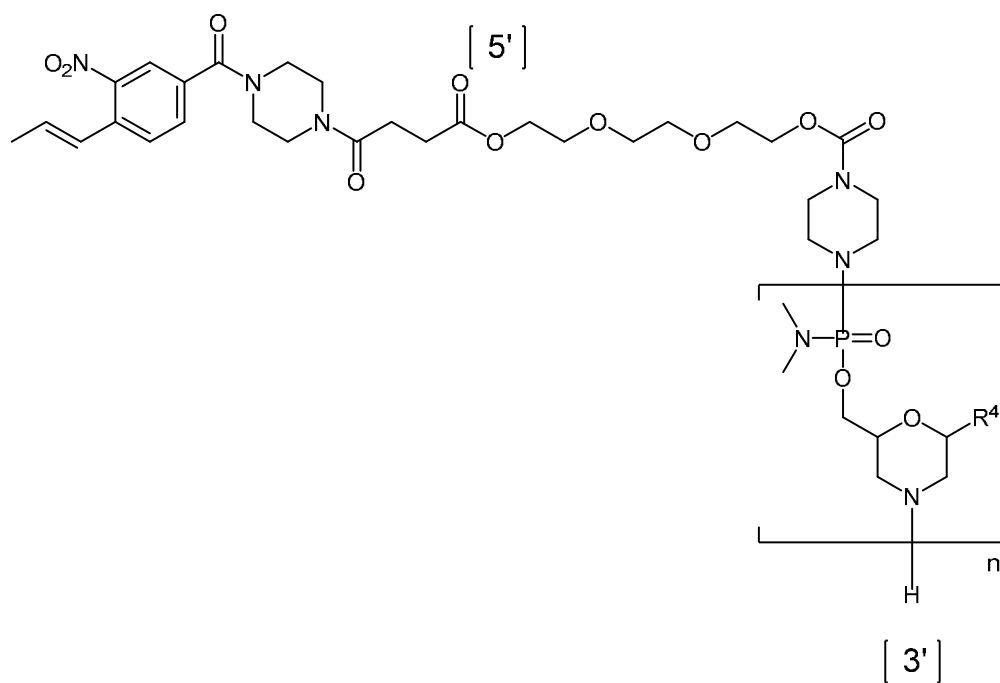
(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (A10):



5 (A10),
 donde n es un entero de 10 a 40, R¹ es un medio de soporte y R⁴ se selecciona, independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en:

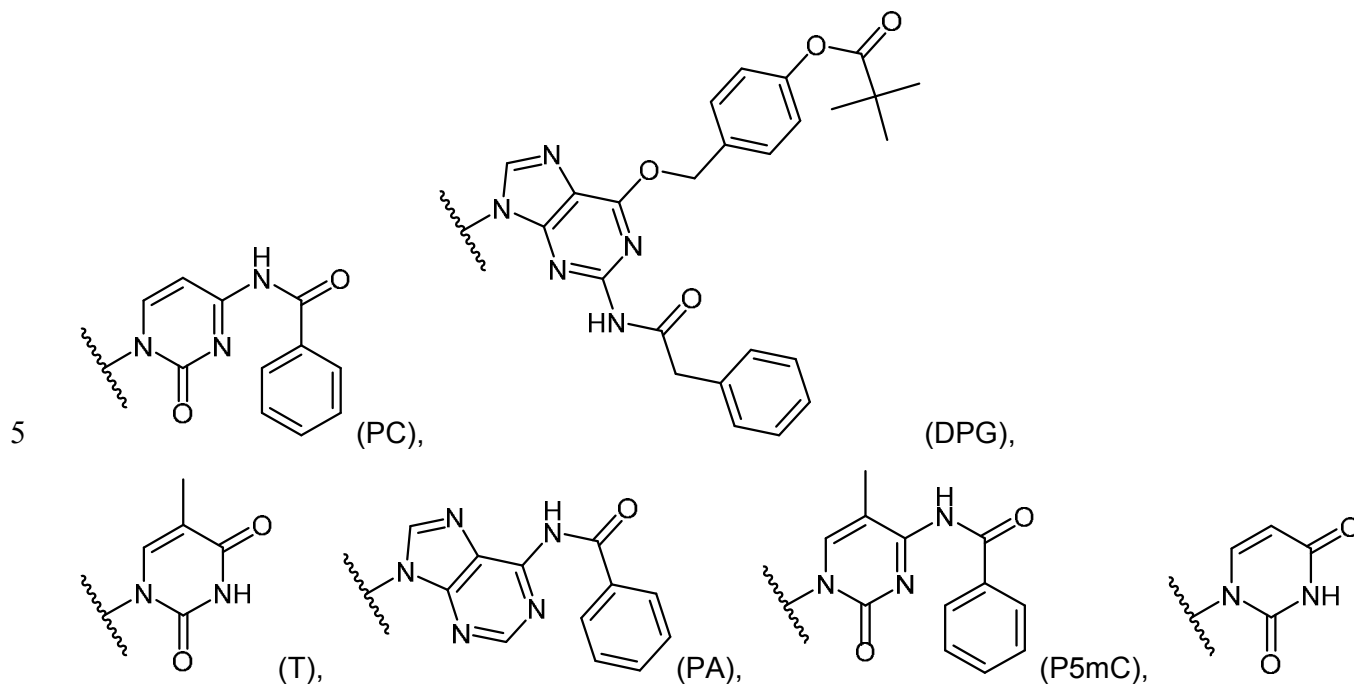


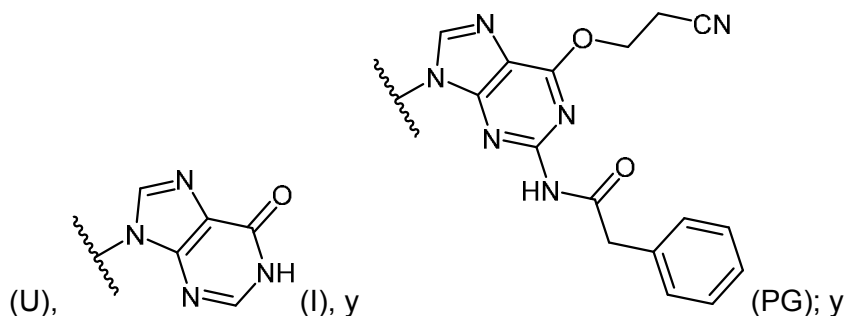
(g) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A10) con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (A11):



(A11);

donde n es un entero de 10 a 40, y R^4 se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en:





(h) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A11) en contacto con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (A).

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la etapa (d) o la etapa (e2) comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de la Fórmula (IV) o el compuesto formado mediante la etapa inmediatamente anterior, respectivamente, con un agente de formación de casquetes.

3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende un ácido halogenado.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es ácido cianoacético.

5. El proceso de la reivindicación 3, donde el ácido halogenado se selecciona del grupo que consiste en ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido difluoroacético y ácido trifluoroacético.

6. El proceso de la reivindicación 5, donde el ácido halogenado es ácido trifluoroacético.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde al menos una de las etapas (a), (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde cada una de las etapas (a), (c), (e1) y (f) comprende adicionalmente la etapa de poner en contacto el compuesto de desbloqueo de cada etapa con un agente de neutralización.

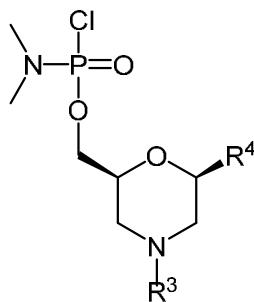
9. El proceso de la reivindicación 7 u 8, donde el agente de neutralización se encuentra en una solución que comprende diclorometano y alcohol isopropílico.

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, donde el agente de neutralización es una monoalquil, dialquil o trialquil amina.

11. El proceso de la reivindicación 10, donde el agente de neutralización es N,N-diisopropiletilamina.

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el agente de desbloqueo utilizado en cada etapa es una solución que comprende 4-cianopiridina, diclorometano, ácido trifluoroacético, trifluoroetanol y agua.

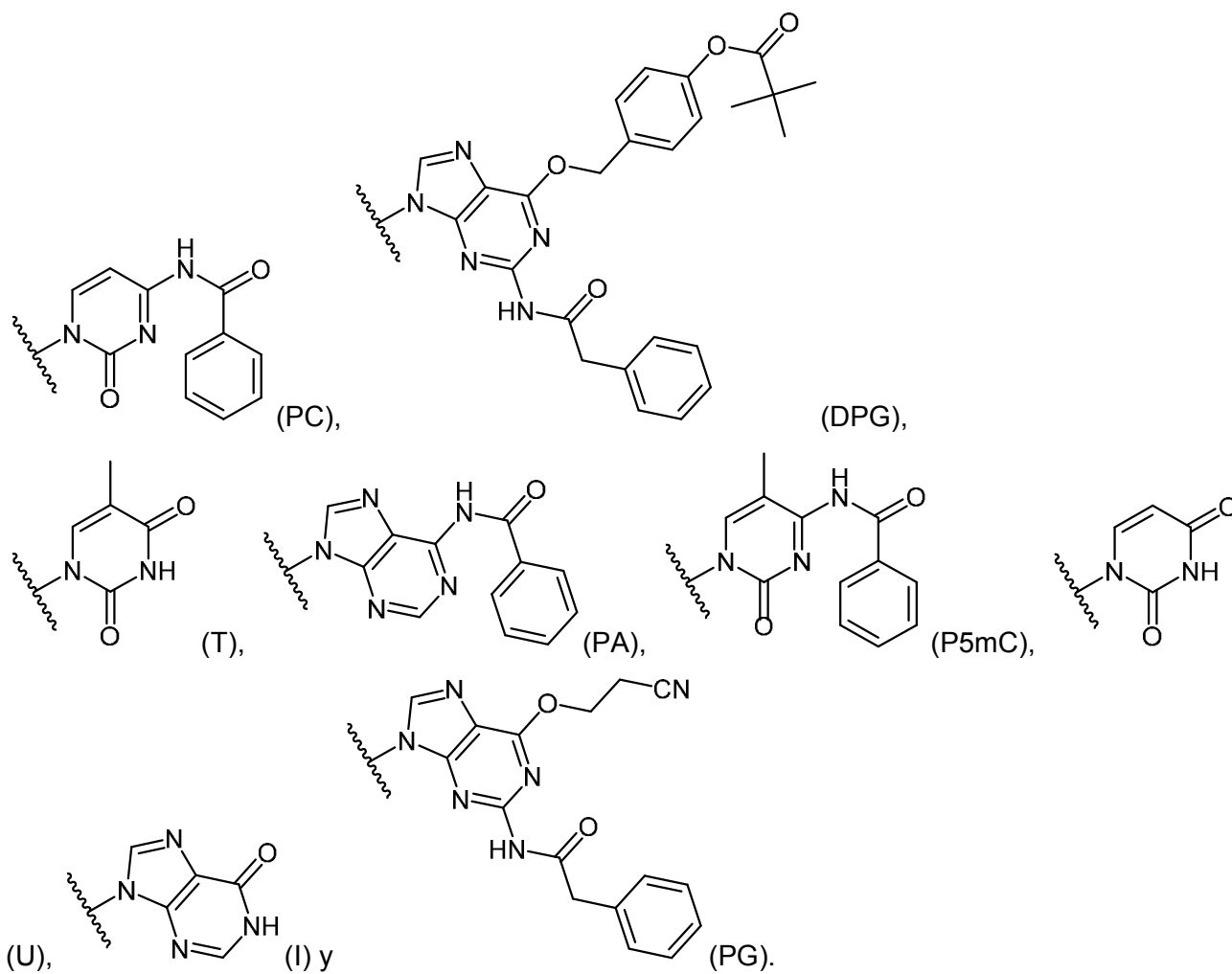
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el agente de formación de casquetes se encuentra en una solución que comprende etilmorfolina y metilpirrolidinona.
14. El proceso de la reivindicación 13, donde el agente de formación de casquetes es un anhídrido ácido.
- 5 15. El proceso de la reivindicación 14, donde el anhídrido ácido es anhídrido benzoico.
16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde los compuestos de Fórmula (A4) y Fórmula (A8) se encuentran cada uno, independientemente, en una solución que comprende etilmorfolina y dimetilimidazolidinona.
17. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde el agente de escisión comprende ditiotreitól y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
- 10 18. El proceso de la reivindicación 17, donde el agente de escisión se encuentra en una solución que comprende N-metil-2-pirrolidona.
19. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde el agente de desprotección comprende NH_3 .
- 15 20. El proceso de la reivindicación 19, donde el agente de desprotección se encuentra en una solución acuosa.
21. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el medio de soporte comprende poliestireno con divinilbenceno reticulado al 1 %.
22. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el compuesto de Fórmula (A4) es
- 20 de Fórmula (A4a):



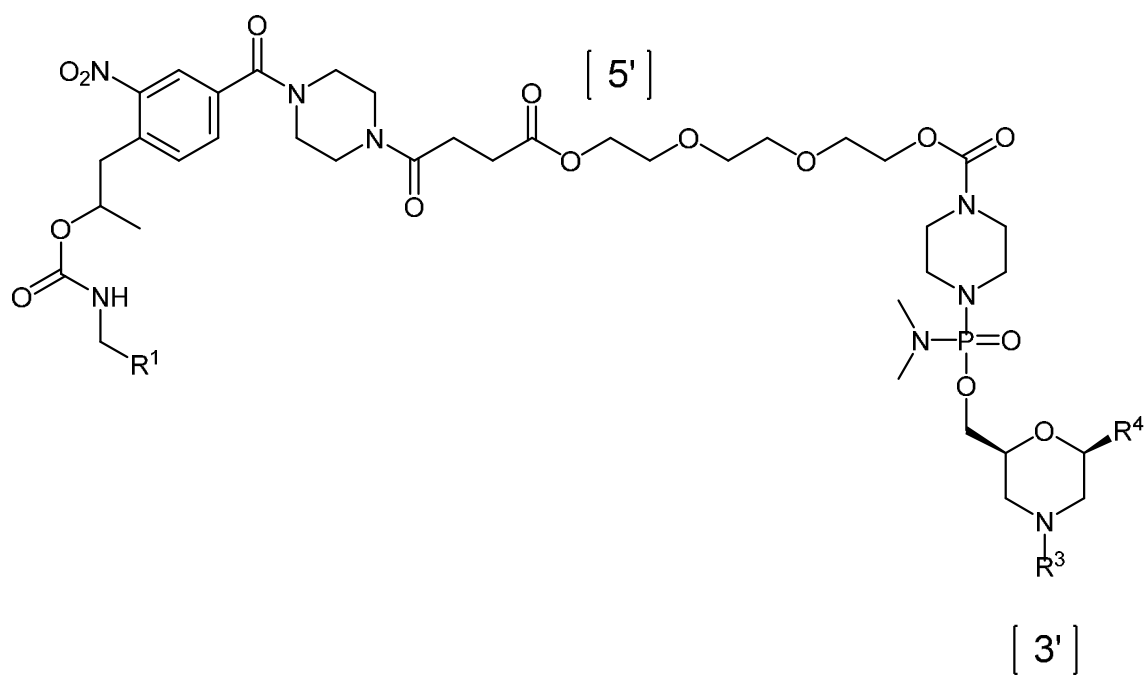
(A4a);

donde:

- R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo,
- 25 y
- R^4 se selecciona de:



23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, donde el compuesto de Fórmula (A5) es de Fórmula (A5a):



(A5a);

donde:

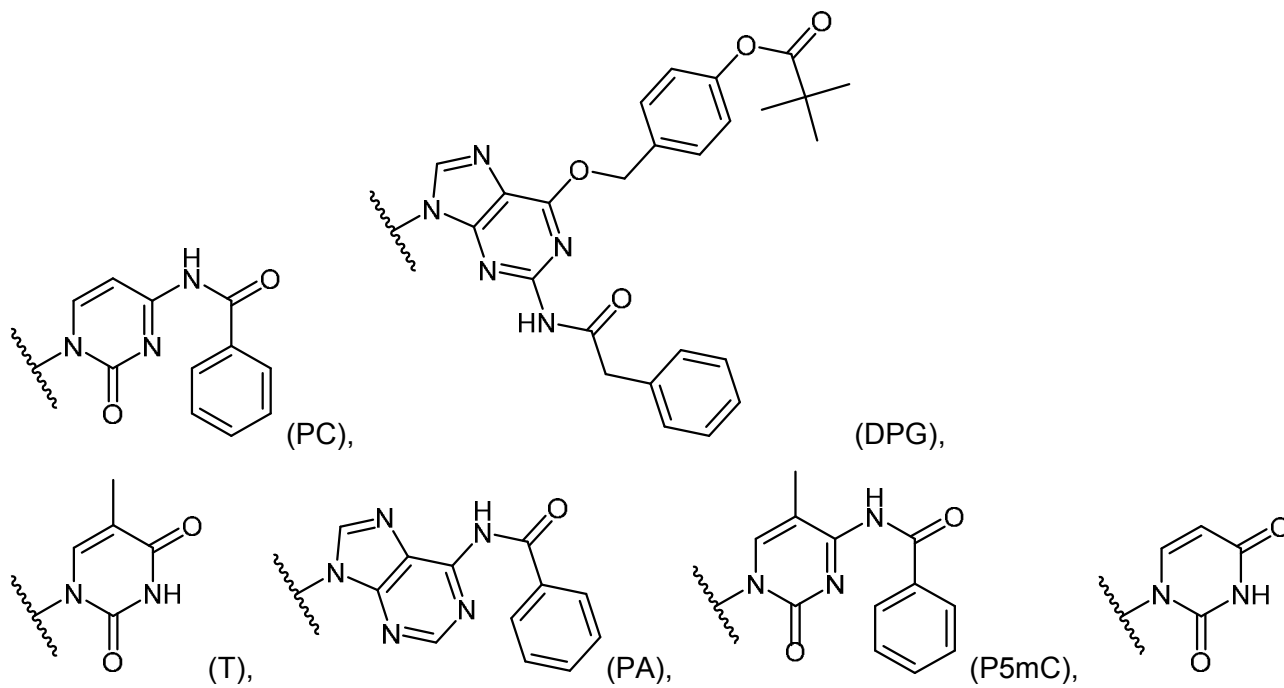
n es un entero de 10 a 40.

5 R^1 es un medio de soporte

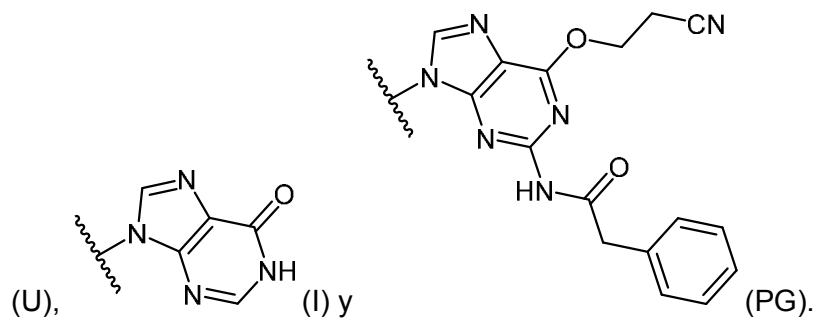
R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo,

y

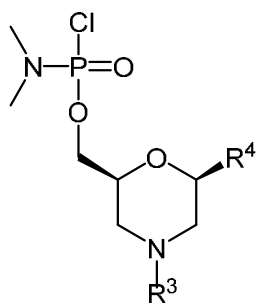
R^4 se selecciona de:



197



24. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, donde el compuesto de Fórmula (A8) es de Fórmula (A8a):

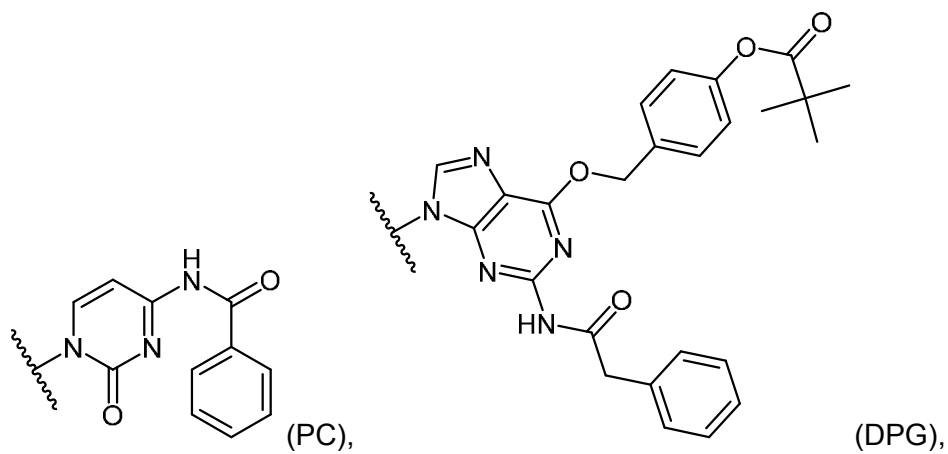


(A8a);

donde:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

R^4 se selecciona, independientemente en cada aparición del compuesto de Fórmula (A8a), del grupo que consiste en:



5

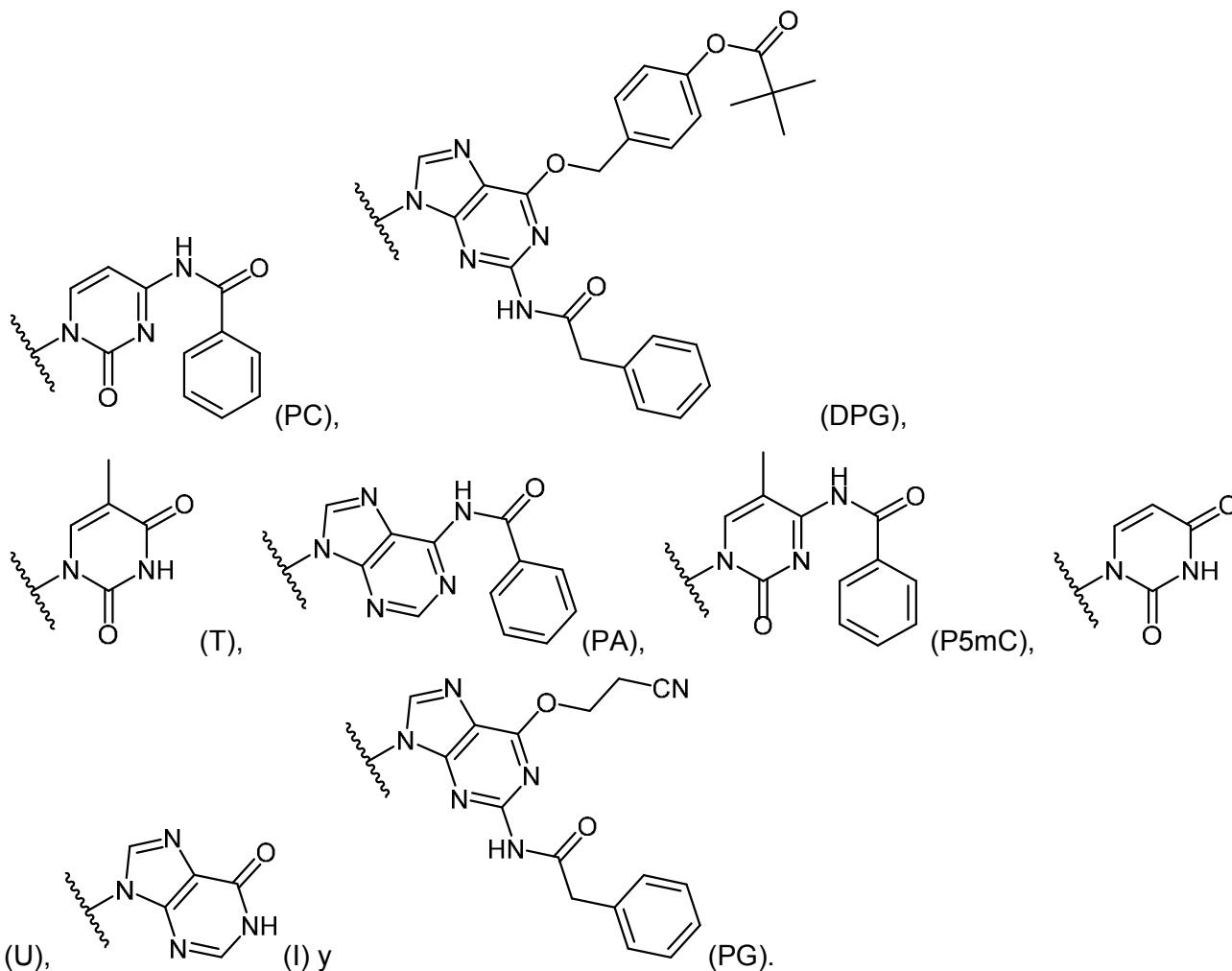


n es un entero de 10 a 40.

10

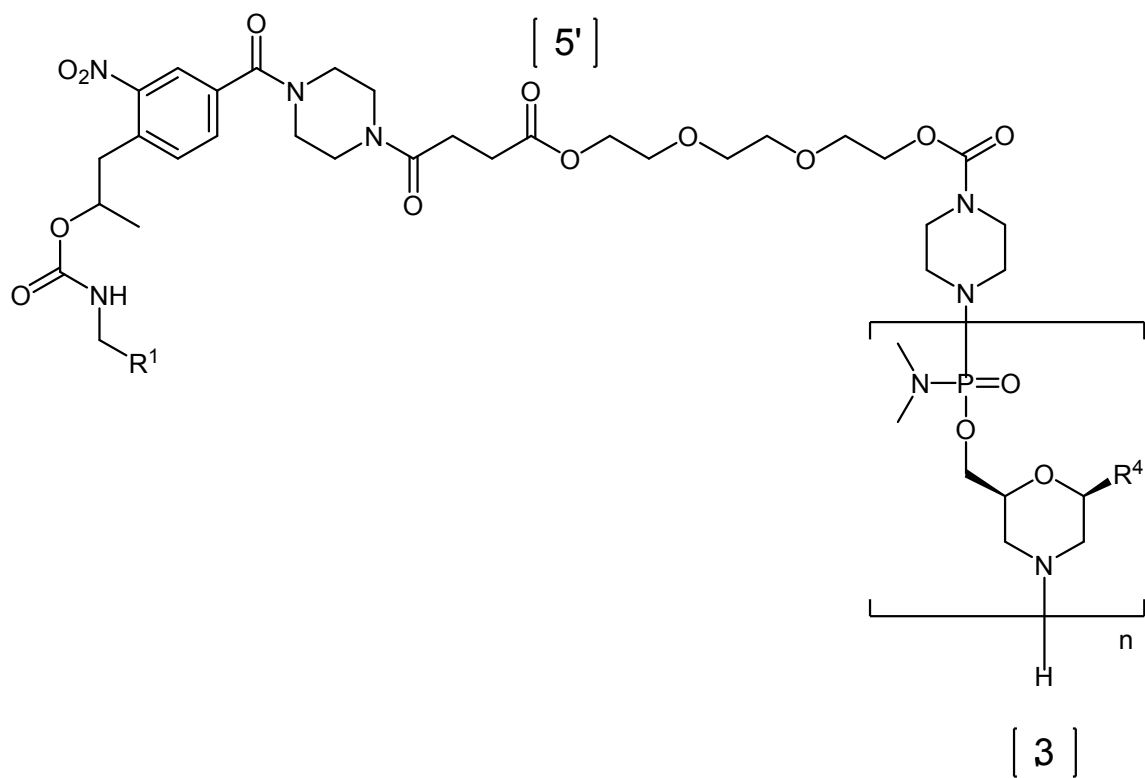
R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



26. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, donde el compuesto de Fórmula (A10) es de Fórmula (A10a):

200



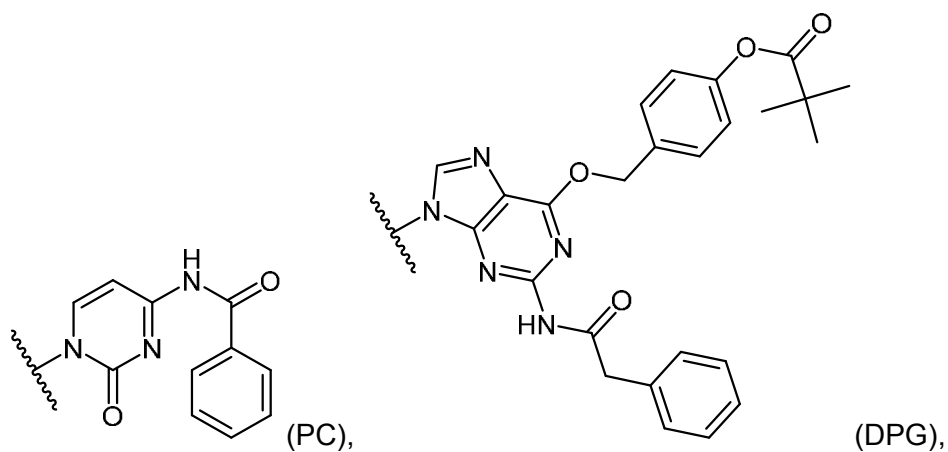
(A10a);

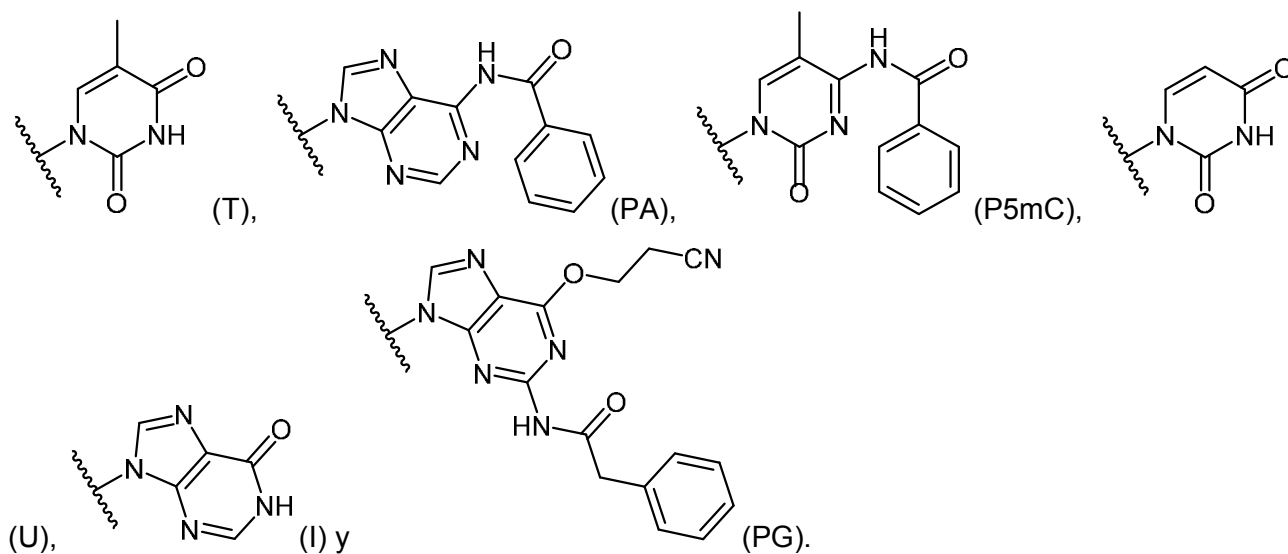
donde:

n es un entero de 10 a 40.

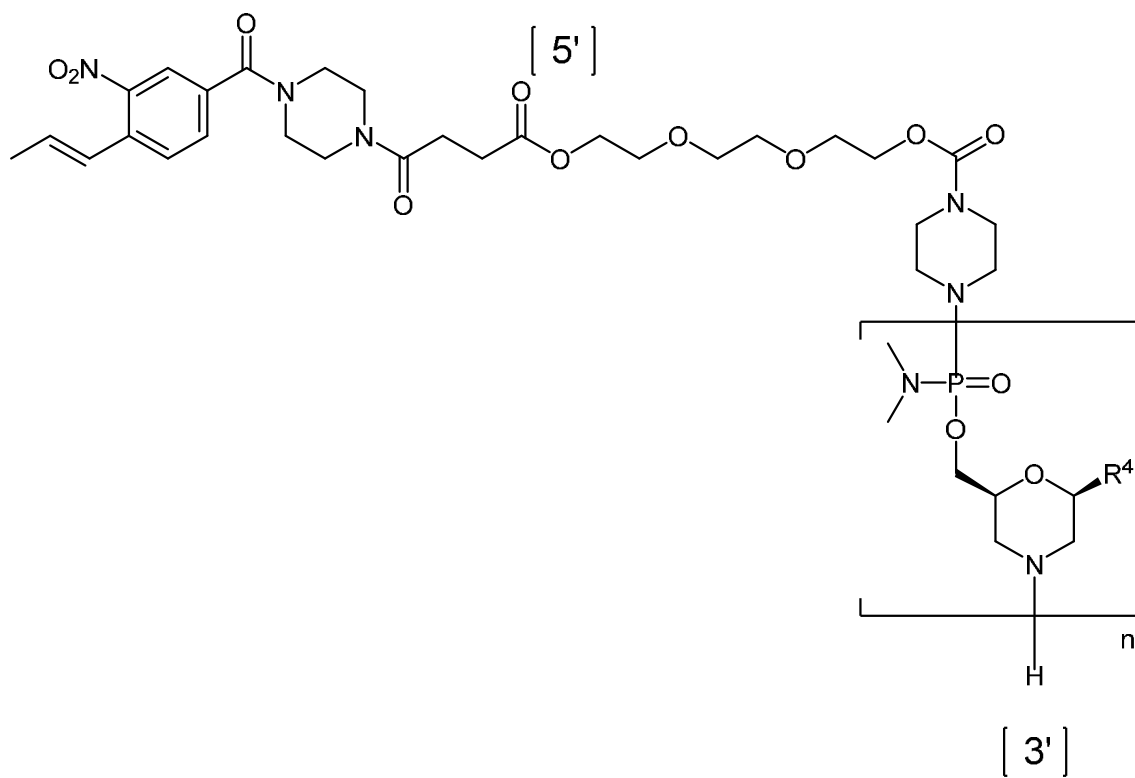
5 R¹ es un medio de soporte, y

R⁴, independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:





27. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, donde el compuesto de Fórmula (A11) es de Fórmula (A11a):

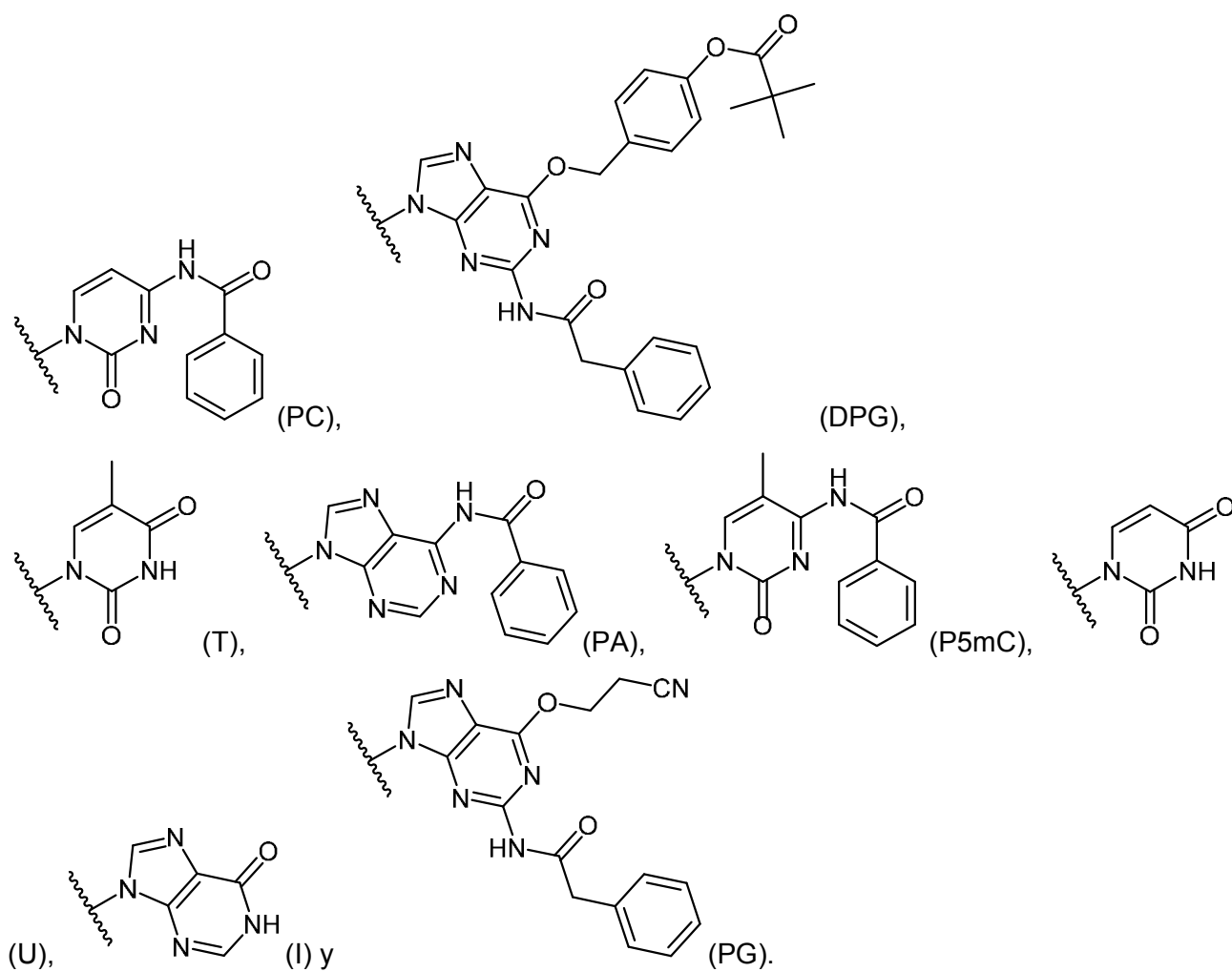


(A11a);

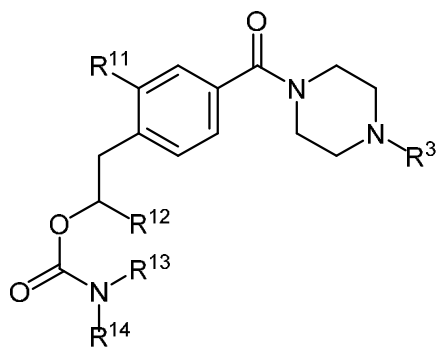
donde:

n es un entero de 10 a 40, y

10 R^4 , independientemente para cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



5 28. Un compuesto de fórmula (B1):



(B1);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

donde

10 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO_2 ;

R^{12} es alquilo- C_{1-6} ;

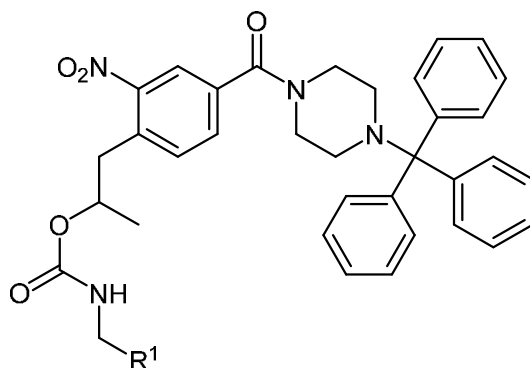
R^{13} es H o alquilo C_{1-6} y

R^{14} es un primer enlazador unido a un medio de soporte,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

29. El compuesto de la reivindicación 28, donde el compuesto de la Fórmula (B1) es de Fórmula

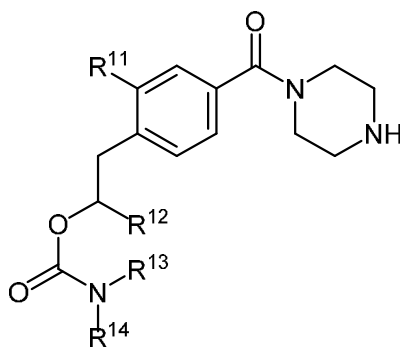
(I):



(I),

donde R^1 es un medio de soporte.

30. Un compuesto de Fórmula (II-B):



(II-B);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

donde

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

R^{12} es alquilo- C_{1-6} ;

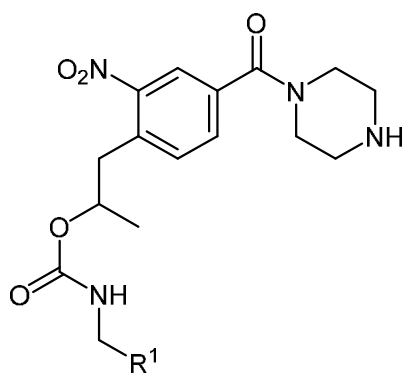
R^{13} es H o alquilo C_{1-6} y

R^{14} es un primer enlazador unido a un medio de soporte.

31. El compuesto de la reivindicación 30, donde el compuesto de la Fórmula (II-B) es de Fórmula

(II):

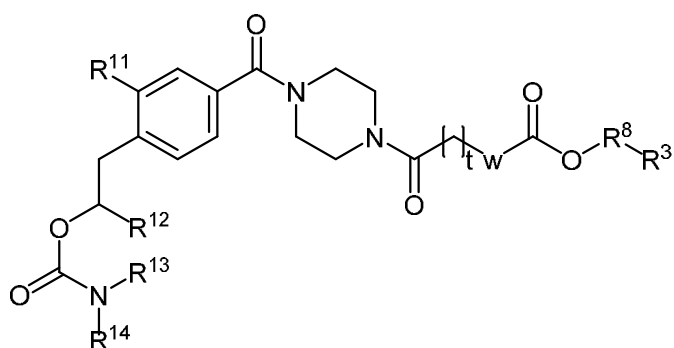
204



(II);

donde R^1 es un medio de soporte.

32. Un compuesto de fórmula (B3):



(B3);

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

donde

w se selecciona de O o C;

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

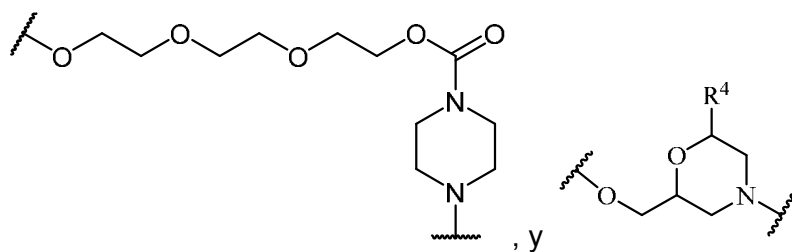
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;

R¹² es alquilo-C₁₋₆;

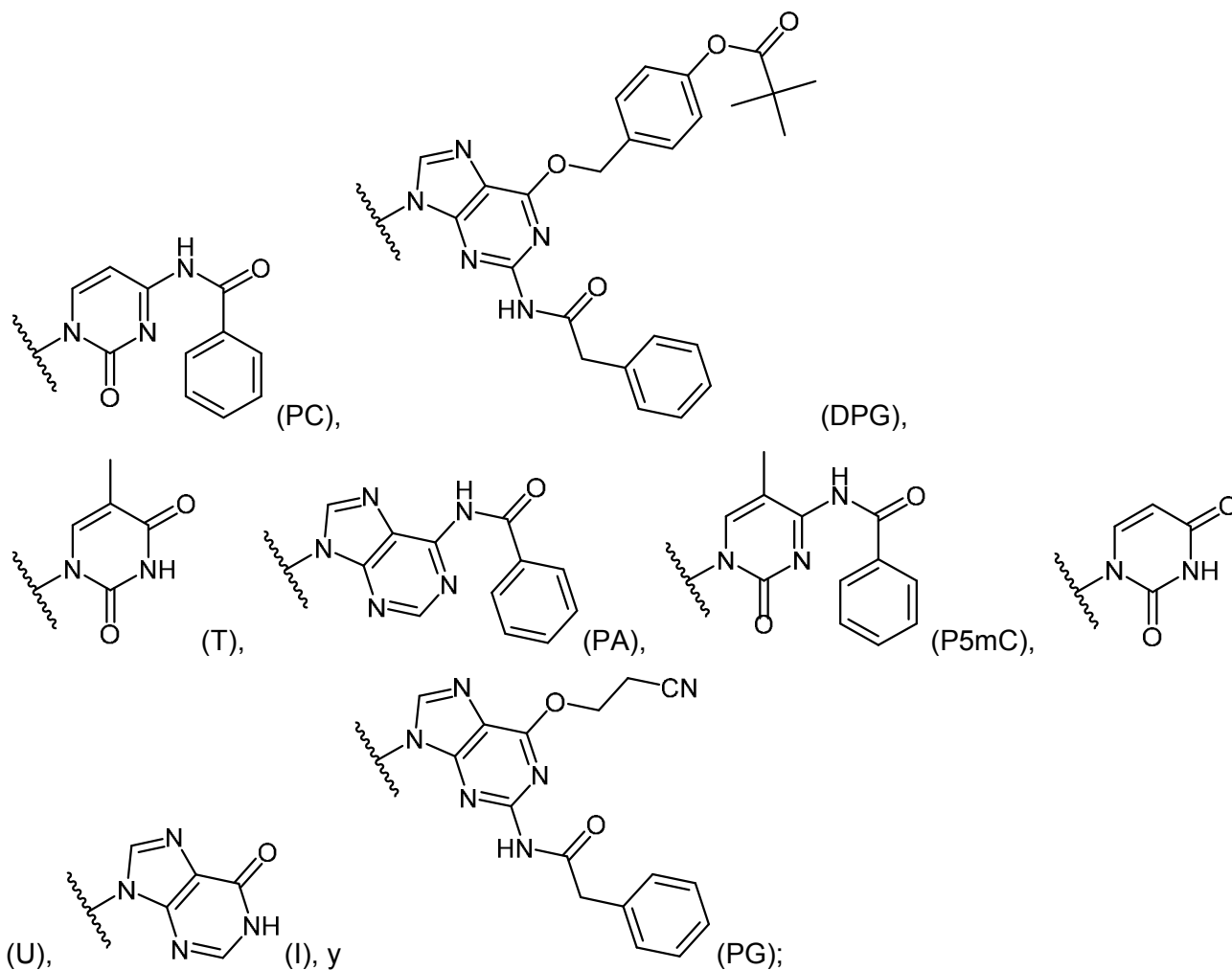
R¹³ es H o alquilo-C₁₋₆;

R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte;

15 R^8 se selecciona de:



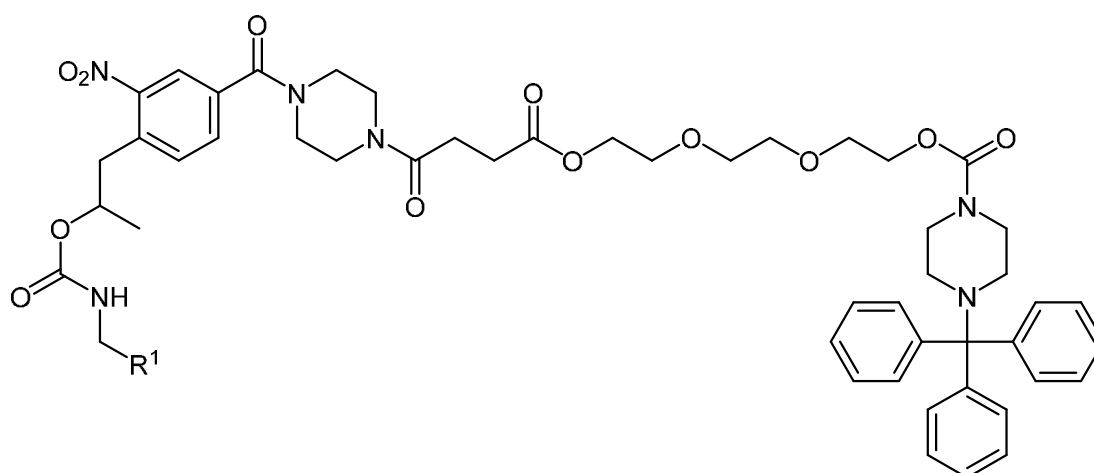
donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



5 y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

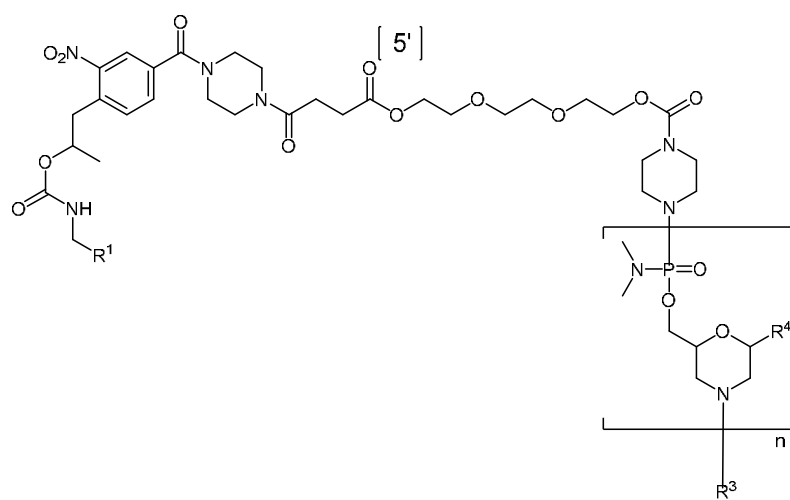
33. El compuesto de la reivindicación 32, donde el compuesto de la Fórmula (B3) es de Fórmula (III):



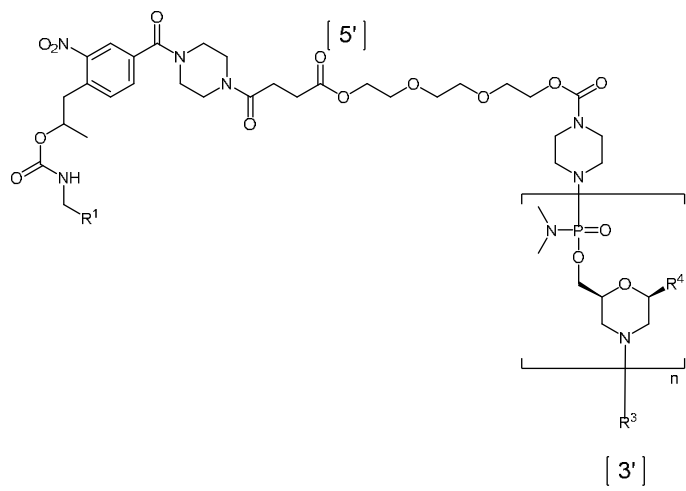
(III);

donde R^1 es un medio de soporte.

34. Un compuesto que se selecciona de:



[3'] ; y



[3'] ,

donde:

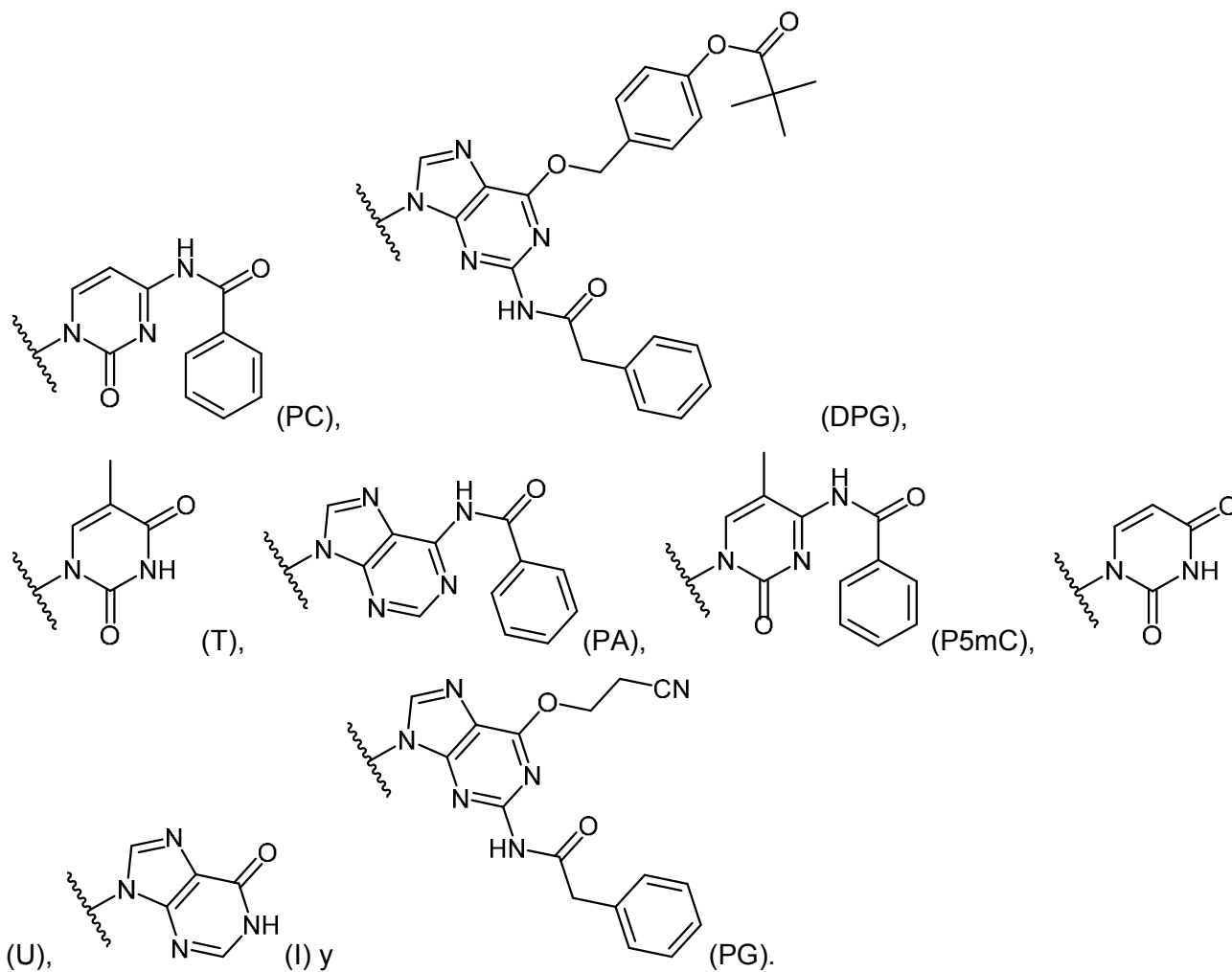
n es un entero entre 10 y 40;

R¹ es un medio de soporte;

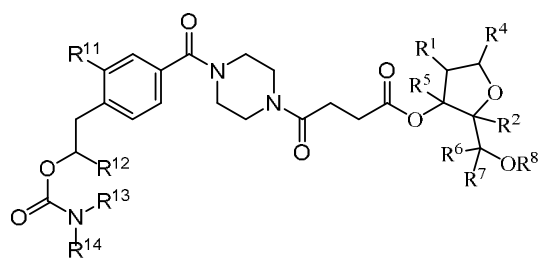
5 R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo, y trimetoxitritilo;

y

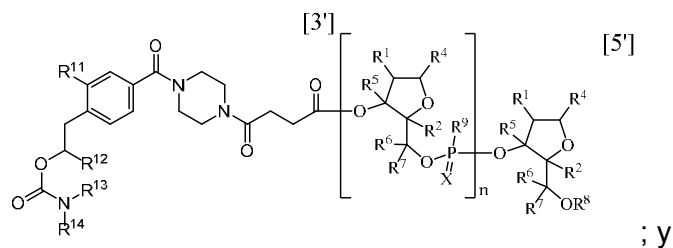
R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



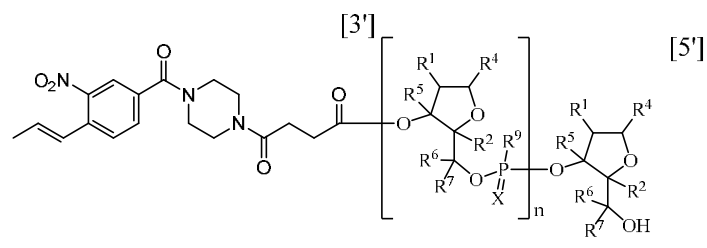
35. Un compuesto que se selecciona de:



;



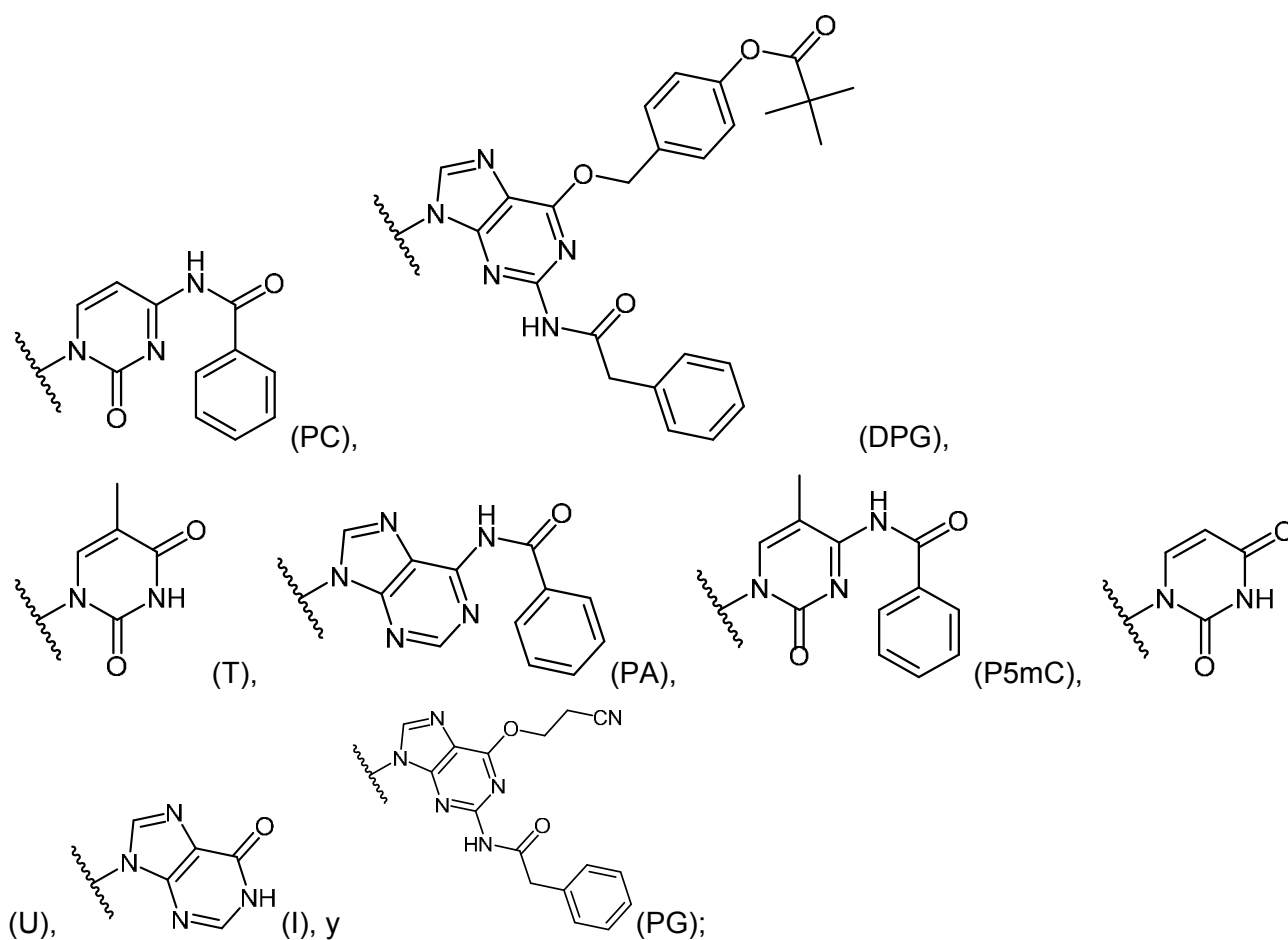
; y



5

donde:

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en halo, CN y NO₂;R¹² es alquilo-C₁₋₆;R¹³ es H o alquilo-C₁₋₆;10 R¹⁴ es un primer enlazador unido a un medio de soporte;R¹ se selecciona de -O(alquilo C₁₋₆), halo, - O(alquilo C₁₋₆)-O(alquilo C₁₋₆), y-O(alquilo C₁₋₆)-C(O)-NH-alquilo C₁₋₆;R² es H o R¹ y R² se unen para formar un anillo cicloalquilo o heterocíclico que tiene de 4 a 7 átomos de anillo que contiene opcionalmente un oxígeno;15 R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno, o R⁵ y R⁷ se unen para formar un anillo cicloalquilo que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y R⁶ y R⁷ se unen para formar un anillo cicloalquilo que tiene de 3 a 4 átomos de anillo;R⁹ es -OCH₂CH₂CN o -CH₂C(=O)OC(CH₃)₂CH₂CN,R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



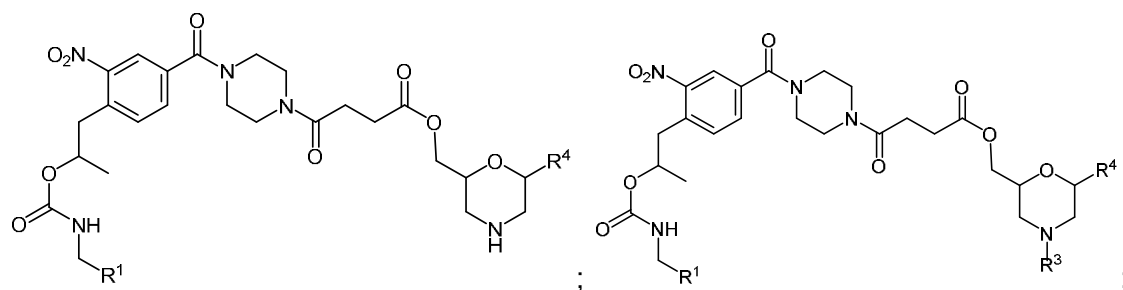
R^8 se selecciona, independientemente en cada aparición, del grupo que consiste en H, tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo.

5

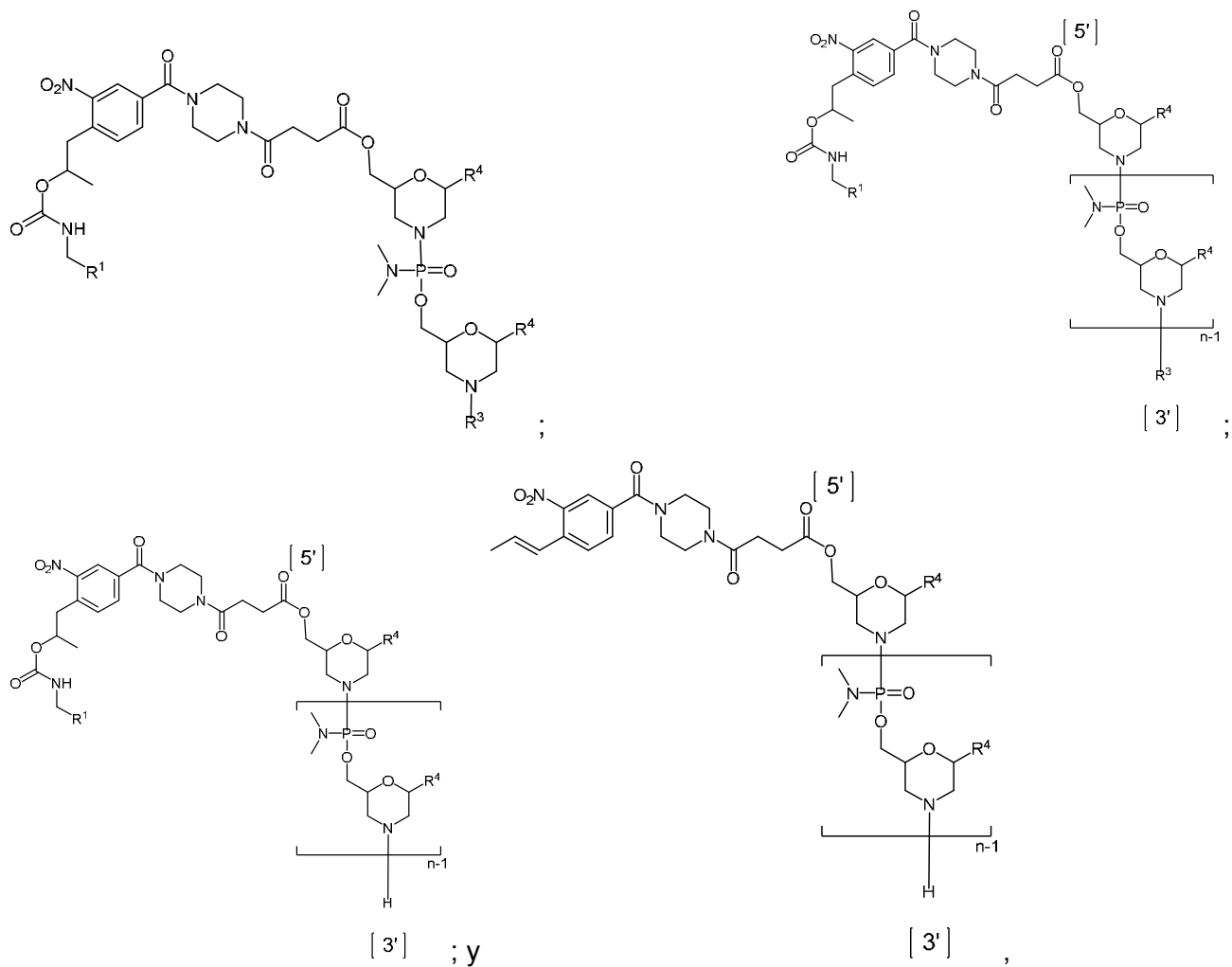
n es 10 a 40; y

X es O o S.

36. Un compuesto que se selecciona de:



10



donde:

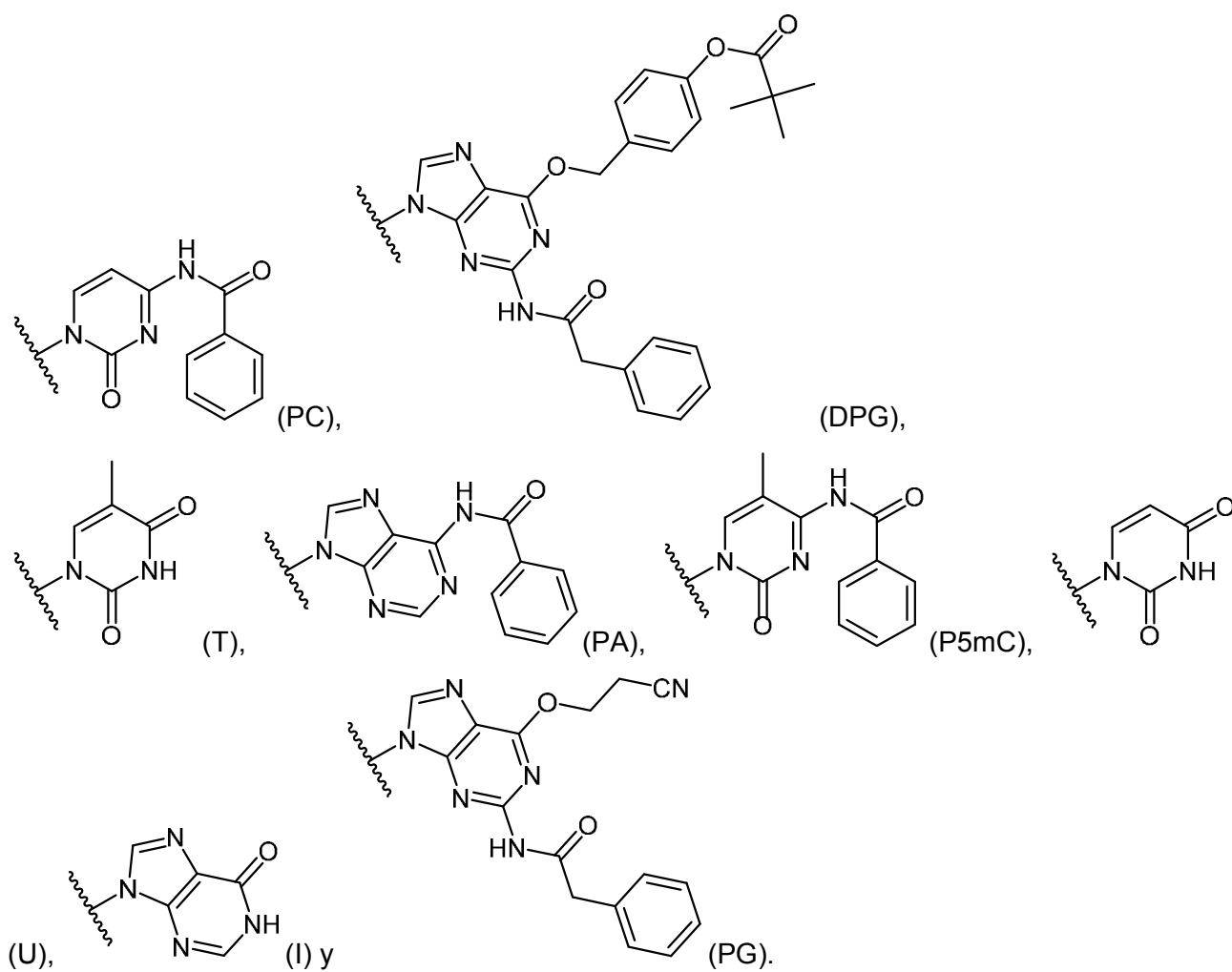
5 n es un entero entre 10 y 40;

R¹ es un medio de soporte;

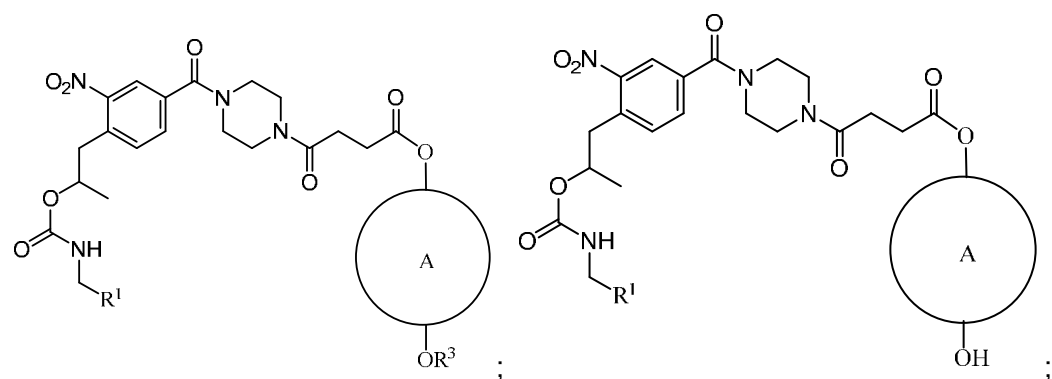
R³ se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo;

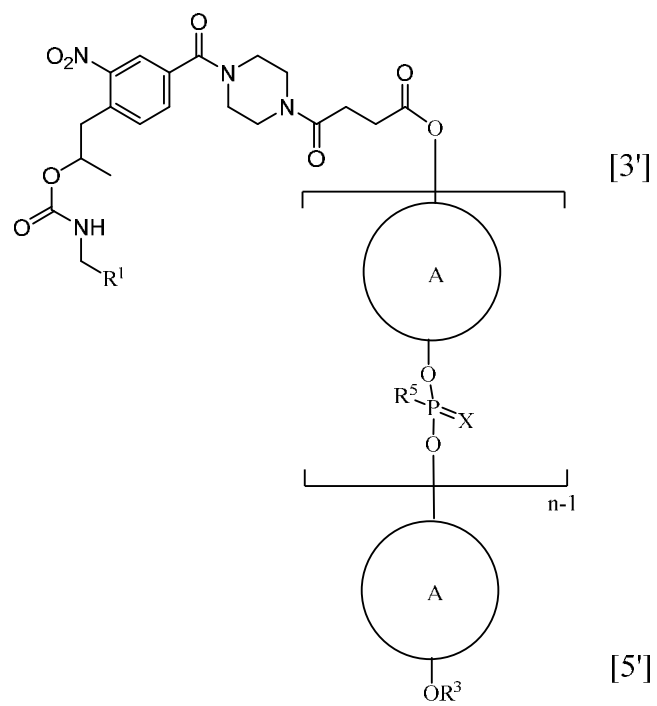
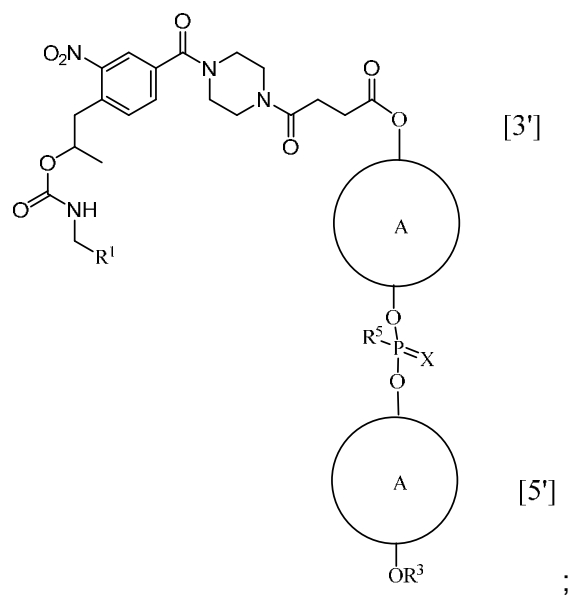
y

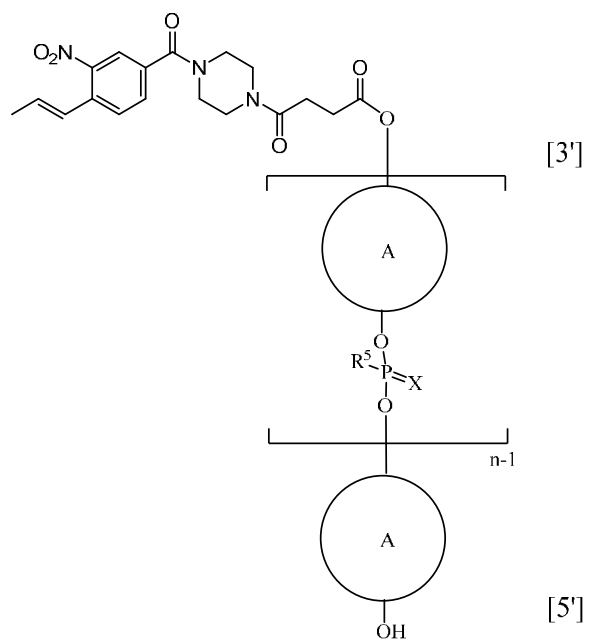
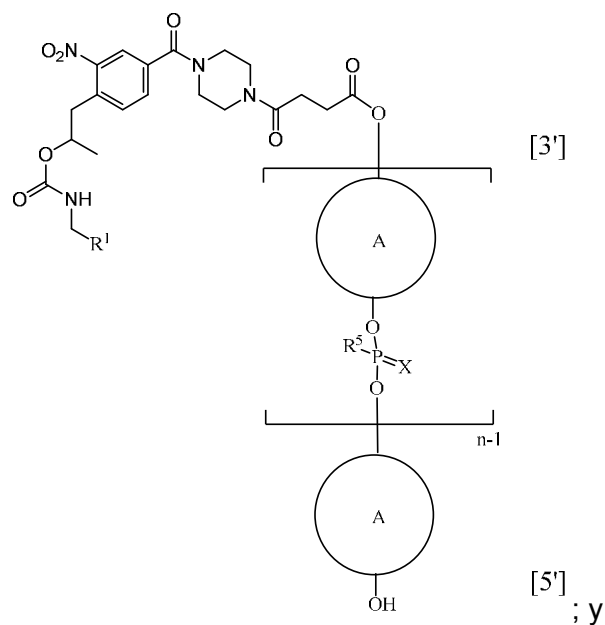
R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste en:



5 37. Un compuesto que se selecciona de:

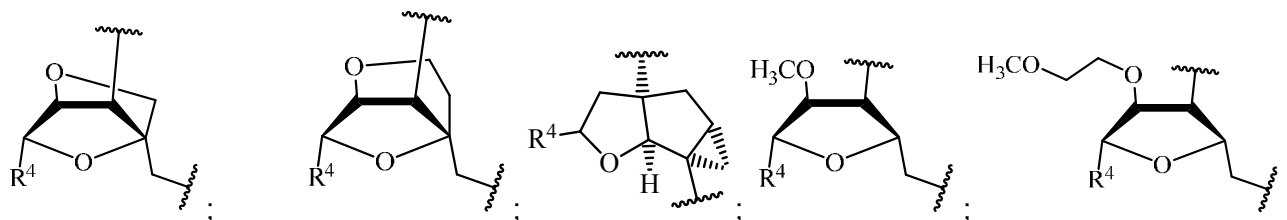


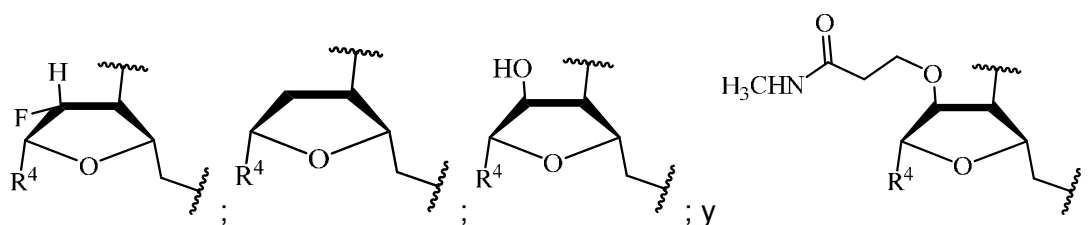




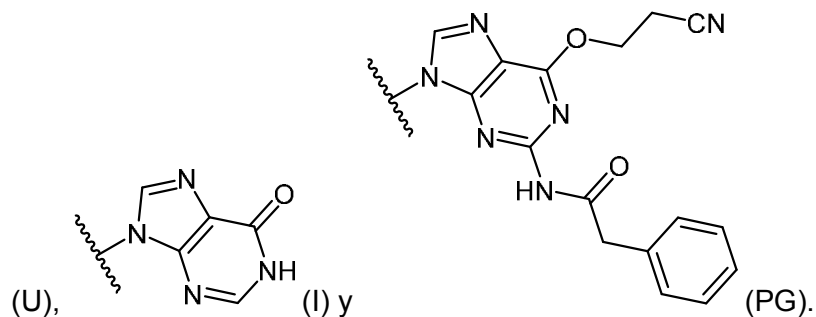
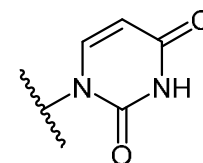
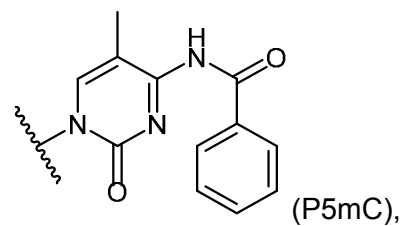
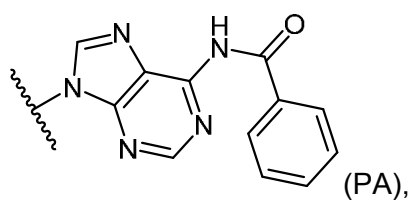
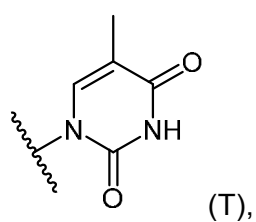
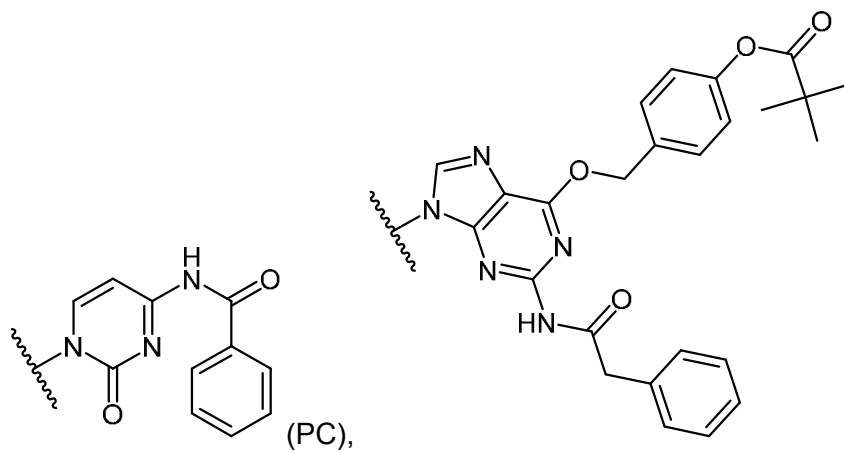
donde n es un entero de 10 a 40, R^1 es un medio de soporte, X es O o S, R^5 es $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CN}$, cada A, independientemente de cada aparición, se selecciona del

5 grupo que consiste en:





R^3 se selecciona del grupo que consiste en tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona, independientemente para cada aparición, del grupo que consiste en:



RESUMEN

Se proporcionan en la presente procesos para preparar un oligómero (por ejemplo, un oligómero de morfolino). Los procesos sintéticos descritos en la presente pueden ser ventajosos para ampliar la síntesis de oligómeros mientras se mantiene el rendimiento y la pureza generales de un oligómero sintetizado.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2017/034235

International filing date (day/month/year)
24.05.2017

Priority date (day/month/year)
24.05.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07F9/6558 C07F9/6561

Applicant
SAREPTA THERAPEUTICS, INC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Stroeter, Thomas

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-37</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-37</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-37</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 The present application is related to a process for preparing an oligomer like the phosphorodiamidate morpholino oligomer (PMO) eteplirsen which has been approved for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD). The independent claims are directed to said process (claim 1), compounds of formulas (B1), (II-B) and (B3) (claims 28, 30 and 32) and related mono- and oligomers (claims 34-37).

2 Reference is made to the following documents cited in the International Search Report, the most relevant passages are given therein:

- D1 WO 2013/082551 A1 (SAREPTA THERAPEUTICS INC) 6 June 2013, cited in the application
- D2 WO 2014/153240 A2 (SAREPTA THERAPEUTICS INC) 25 September 2014
- D3 WO 2011/150408 A2 (AVI BIOPHARMA INC) 1 December 2011
- D4 VIRTÀ P ET AL: "Solid-supported synthesis of oligomeric bioconjugates", TETRAHEDRON, vol. 59, no. 28, 7 July 2003, pages 5137-5174

3 The process of independent claim 1 is novel through the application of the sub-structure -linker-NR13C(=O)O-CH(R12)-CH₂-(3-R11-1,4-phenylene)-C(=O)-piperazinyl- as anchor on the support medium. Since both this sub-structure as well as the cleaved olefin form are novel, the presently claimed compounds of independent claims 28, 30, 32 and 34-37 are novel by consequence. Thus, all claims 1-37 appear to be novel (Art. 33(2) PCT).

4 Closest prior art documents D1-D3 each reveal a related process which applies a dithia anchor instead. This moiety not only features a carbamate link to the support medium but also a terminal piperazine ring which may then be modified by use of a succinyl derivative introducing not only the cleavable succinyl unit but also the oligoethoxy group present as terminal group in eteplirsen. In the absence of any un-

expected effect of the presently claimed process over those prior processes of D1-D3, the present problem appears to reside in the provision of an alternative oligomerization process to provide PMOs such as eteplirsen. It appears that any anchoring unit providing at its ends a carbamate-linker to the support medium as well as a piperazinyl moiety to allow the attachment of groups as indicated in the closest prior art and the present application is suitable. Therefore, the presently claimed process appears to form part of an obvious solution, like the corresponding anchor compounds and derivatives thereof. In addition it is noted that the present compound claims partly relate to oligomers other than PMOs and which are not supported by the examples given. Such embodiments cannot be inventive per se as they do not solve any problem in a credible manner.

Therefore, the presently claimed subject-matter of claims 1-37 appears to lack an inventive step (Art. 33(3) PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 591679: SPT-003PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/034235	International filing date (<i>day/month/year</i>) 24 May 2017 (24-05-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 24 May 2016 (24-05-2016)
Applicant SAREPTA THERAPEUTICS, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/034235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F9/6558 C07F9/6561
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/082551 A1 (SAREPTA THERAPEUTICS INC [US]) 6 June 2013 (2013-06-06) cited in the application page 47ff.; figures 2-4; example 23 -----	1-37
X	WO 2014/153240 A2 (SAREPTA THERAPEUTICS INC [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) page 60, line 1; figure 2B; example 1; compound 34 -----	1-37
X	WO 2011/150408 A2 (AVI BIOPHARMA INC [US]; HANSON GUNNAR J [US]; RUDOLPH ALEXANDER CHARLE) 1 December 2011 (2011-12-01) page 80, line 20 - page 81, line 2; figures 1A, 1B, 4; example 32 ----- -/-	1-37



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2017

Date of mailing of the international search report

31/07/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/034235

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VIRTA P ET AL: "Solid-supported synthesis of oligomeric bioconjugates", TETRAHE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 28, 7 July 2003 (2003-07-07), pages 5137-5174, XP004434882, ISSN: 0040-4020, DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00704-X the whole document -----	1-37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/034235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013082551 A1	06-06-2013	AU 2012345638 A1	24-07-2014
		CA 2857664 A1	06-06-2013
		EP 2785840 A1	08-10-2014
		HK 1202891 A1	09-10-2015
		JP 2015504650 A	16-02-2015
		US 2014329772 A1	06-11-2014
		WO 2013082551 A1	06-06-2013
WO 2014153240 A2	25-09-2014	AU 2014236160 A1	01-10-2015
		CA 2903872 A1	25-09-2014
		CN 105392884 A	09-03-2016
		EA 201591694 A1	30-06-2016
		EP 2970964 A2	20-01-2016
		HK 1218138 A1	03-02-2017
		JP 2016521119 A	21-07-2016
		KR 20150133752 A	30-11-2015
		NZ 631132 A	30-06-2017
		US 2014315977 A1	23-10-2014
		US 2016040162 A1	11-02-2016
		WO 2014153240 A2	25-09-2014
WO 2011150408 A2	01-12-2011	AU 2011257980 A1	10-01-2013
		AU 2016234953 A1	13-10-2016
		CA 2799501 A1	01-12-2011
		CN 103003288 A	27-03-2013
		EP 2576574 A2	10-04-2013
		JP 2013530154 A	25-07-2013
		JP 2016000059 A	07-01-2016
		KR 20130118227 A	29-10-2013
		NZ 603606 A	26-06-2015
		TW 201202262 A	16-01-2012
		US 2012065169 A1	15-03-2012
		US 2015073140 A1	12-03-2015
		WO 2011150408 A2	01-12-2011