

**PROCESOS PARA PREPARAR OLIGÓMEROS DE MORFOLINO
FOSFORODIAMIDATO**

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la
solicitud de patente provisional de los Estados Unidos no.
62/340,953, presentada el 24 de mayo de 2016; y la solicitud
de patente provisional de Estados Unidos no. 62/357,134,
presentada el 30 de junio de 2016, y los contenidos completos
10 de cada uno de los cuales se incorporan en la presente como
referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tecnología antisentido proporciona un medio para
15 modular la expresión de uno o más productos génicos específicos,
incluyendo productos de empalme alternativos y es únicamente
útil en un número de aplicaciones terapéuticas, de diagnóstico
y de investigación. El principio detrás de la tecnología
antisentido es que un compuesto antisentido, por ejemplo, un
20 oligonucleótido, el cual se hibrida a un ácido nucleico
objetivo, modula las actividades de expresión génica tal como
transcripción, empalme o traducción a través de cualquiera de
un número de mecanismos antisentido. La especificidad de
secuencia de los compuestos antisentido los hace atractivos
25 como herramientas para la validación objetivo y

funcionalización génica, así como terapéuticos para modular selectivamente la expresión de genes implicados en la enfermedad.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es causada por un defecto en la expresión de la proteína distrofina. El gen que codifica la proteína contiene 79 exones extendidos sobre 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 remoción de un exón o exones completos fuera de marco, o duplicaciones de uno o más exones, tiene el potencial de interrumpir la producción de distrofina funcional, resultando en DMD.

Los recientes ensayos clínicos que analizan la seguridad y eficacia de oligonucleótidos de modulación de empalme (SSO) para el tratamiento de DMD se basan en la tecnología de SSO para inducir el empalme alternativo de pre-mARN por bloqueo estérico del espliceosoma (Cirak *et al.*, 2011; Goemans *et al.*, 2011; Kinali *et al.*, 2009; van Deutekom *et al.*, 2007). Sin embargo, a pesar de estos éxitos, las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de DMD son limitadas.

Eteplirsén es un oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO) diseñado para saltar el exón 51 del gen de distrofina humana en pacientes con DMD que son susceptibles

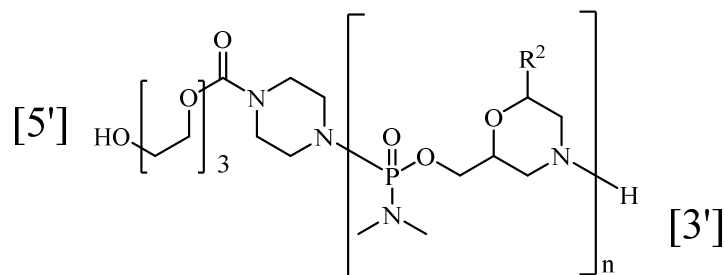
al salto de exón 51 para restaurar el marco de lectura y producir una forma funcional más corta de la proteína distrofina. Sarepta Therapeutics, Inc., presentó una Solicitud de Nuevo Fármaco (NDA) a la Administración de Alimentos y
5 Fármacos de Estados Unidos (FDA) que busca la aprobación para el tratamiento de DMD en pacientes susceptibles al salto de exón 51. La NDA de Sarepta actualmente está bajo revisión por la FDA.

Aunque se ha realizado un progreso significativo en
10 el campo de la tecnología antisentido, permanece una necesidad en la técnica de métodos para preparar oligómeros de morfolino fosforodiamidato con rendimiento antisentido o antígeno mejorado.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

En la presente se proporcionan procesos para preparar oligómeros de morfolino fosforodiamidato (PMO). Los procesos sintéticos descritos en la presente permiten una síntesis de PMO aumentada mientras se mantiene el rendimiento y pureza
20 general de un PMO sintetizado.

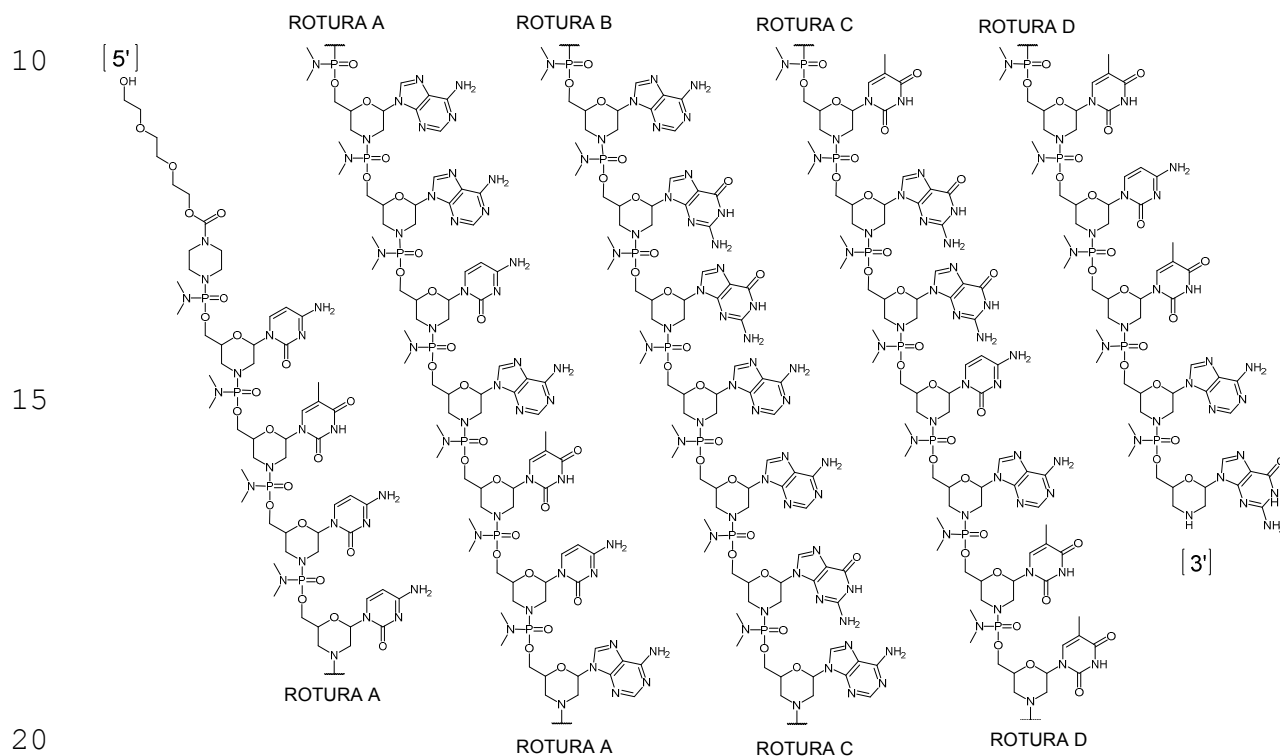
Por consiguiente, en un aspecto, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (A):



5

(A) .

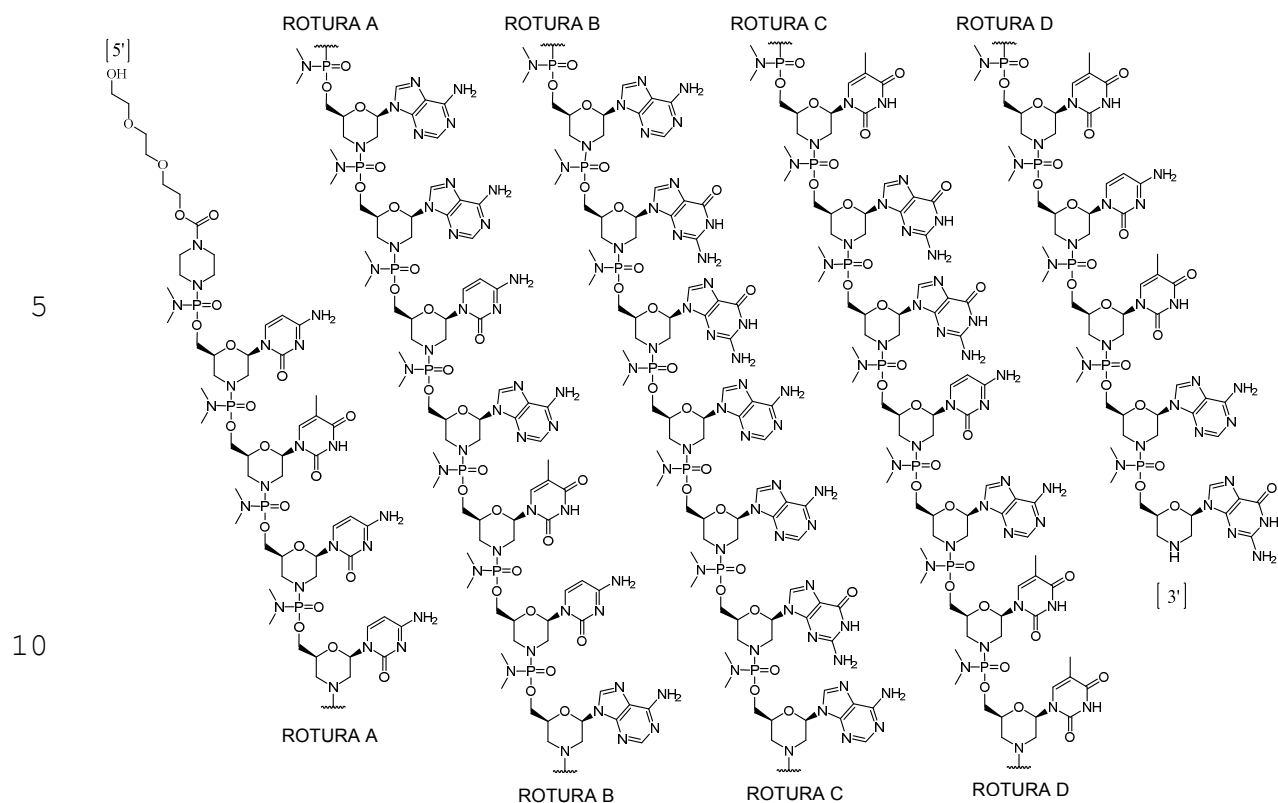
En ciertas modalidades, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (E) :



(E) .

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

25



(XII).

Por claridad, las fórmulas estructurales incluyendo, por ejemplo, el compuesto oligomérico de Fórmula (E) y Eteplirsén representado por la Fórmula (XII), son una fórmula estructural continua desde 5' a 3', y, por conveniencia de la representación de la fórmula completa en una forma compacta en las fórmulas estructurales anteriores, los Solicitantes han incluido varias roturas de ilustración marcadas "ROTURA A", "ROTURA B", "ROTURA C" y "ROTURA D". Como se entendería por el experto, por ejemplo, cada indicación de "ROTURA A" muestra una continuación de la ilustración de la fórmula estructural en esos puntos. El experto entiende que lo mismo es cierto para cada caso de "ROTURA B", "ROTURA C", y "ROTURA D" en las

fórmulas estructurales anteriores incluyendo Eteplirsén. Sin embargo, ninguna de las roturas de la ilustración está destinada a indicar, ni el experto entendería que significa, una interrupción real de las fórmulas estructurales anteriores
5 incluyendo Eteplirsén.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Fig. 1** muestra un cromatograma de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) analítica representativa de
10 una sustancia farmacológica cruda Eteplirsén sintetizada y desprotegida (AVI-4658) (ver Ejemplo 4).

La **Fig. 2** muestra un cromatograma de HPLC analítica representativa de una solución de sustancia farmacológica Eteplirsén purificada (ver Ejemplo 5).

15 La **Fig. 3** muestra un cromatograma de HPLC analítica representativa de una sustancia farmacológica Eteplirsén desalada y liofilizada (ver Ejemplo 5).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 En la presente se proporcionan procesos para preparar un oligómero de morfolino. El oligómero de morfolino descrito en la presente exhibe una afinidad más fuerte para ADN y ARN sin comprometer la selectividad de secuencia, con respecto a los oligonucleótidos nativos o no modificados.

25 En algunas modalidades, el oligómero de morfolino de

la descripción minimiza o previene la escisión por RNasa H. En algunas modalidades, el oligómero de morfolino de la descripción no activa RNasa H.

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

Definiciones

A continuación se listan las definiciones de varios términos usados para describir esta descripción. Estas definiciones se aplican a los términos como se usan en toda esta especificación y reivindicaciones, a menos que se limite de otro modo en los casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

"Protegido con base" o "protección de base" se refiere a la protección de los grupos de apareamiento de bases, por ejemplo bases de purina o pirimidina, en las subunidades de morfolino con grupos protectores adecuados para prevenir la reacción o interferencia de los grupos de apareamiento de bases durante la síntesis de oligómero por etapas. (Un ejemplo de una subunidad de morfolino protegida con base es el Compuesto (C)

de subunidad C activada que tiene un grupo protector CBZ en el grupo amino de citosina representado a continuación).

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

El término "unido al soporte" se refiere a una entidad química que se enlaza covalentemente a un medio de soporte.

El término "medio de soporte" se refiere a cualquier material incluyendo, por ejemplo, cualquier partícula, perla o superficie, en el cual un oligómero se puede unir o sintetizar, o se puede modificar para la unión o síntesis de un oligómero. Los sustratos representativos incluyen, pero no se limitan a, soportes inorgánicos y soportes orgánicos tales como vidrio y vidrio modificado o funcionalizado, plásticos (incluyendo acrílicos, poliestireno y copolímeros de estireno y otros materiales, polipropileno, polietileno, polibutileno, poliuretanos, TEFLÓN, etc.), polisacáridos, nilón o nitrocelulosa, cerámica, resinas, sílice o materiales a base de sílice incluyendo silicio y silicio modificado, carbón, metales, vidrios inorgánicos, plásticos, haces de fibras ópticas y una variedad de otros polímeros. El medio de soporte particularmente útil y superficies sólidas 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 1% de divinilbenceno reticulado.

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

Algunos medios de soporte representativos que son susceptibles a los procesos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: vidrio de poro controlado (CPG); vidrio de poro controlado con oxalilo (ver, por ejemplo, Alul, et al., *Nucleic Acids Research* 1991, 19, 1527); partículas que contienen sílice, tales como perlas de vidrio poroso y gel de sílice tal como aquel formado por la reacción de tricloro-[3-(4-clorometil)fenil]propilsilani y perlas de vidrio poroso (ver Parr and Grohmann, *Angew. Chem. Internal.* Ed. 1972, 11, 314, vendido bajo la marca comercial "PORASIL E" por aguas Associates, Framingham, Mass., EUA); a mono éster de 1,4-dihidroximetilbenceno y sílice (ver Bayer and Jung, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4503, vendido bajo la marca comercial "BIOPAK" por aguas Associates); TENTAGEL (ver, por ejemplo, Wright, et al., *Tetrahedron Letters* 1993, 34, 3373); matriz en perla de

copolímero de estireno/divinilbenceno reticulado, o POROS, un copolímero de poliestireno/divinilbenceno (disponible de Perceptive Biosystems); medio de soporte soluble tal como polietilenglicol PEG (ver Bonora et al., Organic Process Research & Development, 2000, 4, 225-231); soporte de PEPS, el cual es una película de polietileno (PE) con injertos de poliestireno (PS) de cadena larga colgante (ver Berg, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8024 y Solicitud de Patente Internacional WO 1990/02749); copolímeros de dimetilacrilamida reticulada con N,N'-bisacriloloiletilendiamina, incluyendo una cantidad conocida de N-tercbutoxicarbonil-beta-alanil-N'-acriloiilhexametilendiamina (ver Atherton, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 6584, *Bioorg. Chem.* 1979, 8, 351, y J. C. S. Perkin I 538 (1981)); partículas de vidrio revestidas con un polímero de estireno reticulado hidrofóbico (ver Scott, et al., *J. Chrom. Sci.*, 1971, 9, 577); polímero de etileno fluorado sobre el cual se ha injertado poliestireno (ver Kent and Merrifield, *Israel J. Chem.* 1978, 17, 243 y van Rietschoten en *Peptides* 1974, Y. Wolman, Ed., Wiley and Sons, New York, 1975, pp. 113-116); membranas de polipropileno revestidas con hidroxipropilacrilato (Daniels, et al., *Tetrahedron Lett.* 1989, 4345); barras de polietileno injertado con ácido acrílico (Geysen, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 3998); una "bolsa de té" que contiene perlas de polímero tradicionalmente usadas (Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA, 1985, 82, 5131); y combinaciones de los mismos.

El término "aparato de celda de flujo" se refiere a una cámara que comprende una superficie (por ejemplo, superficie sólida) a través de la cual se pueden hacer fluir
5 uno o más reactivos fluidos (por ejemplo, líquido o gas).

El término "agente de desbloqueo" se refiere a una composición (por ejemplo, una solución) que comprende un ácido químico o combinación de ácidos químicos para remover grupos protectores. Los ácidos químicos ejemplares usados en agentes
10 de desbloqueo 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 remueve uno o más grupos tritilo de, por ejemplo,
15 un oligómero, un oligómero unido al soporte, una subunidad unida al soporte, u otra porción de nitrógeno u oxígeno protegido.

Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a un átomo seleccionado del grupo que consiste de fluoro, cloro,
20 bromo y yodo.

El término "agente de terminación de cadena" se refiere a una composición (por ejemplo, una solución) que comprende un anhídrido ácido (por ejemplo, anhídrido benzoico, anhídrido acético, anhídrido fenoxiacético y similares) útil
25 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.

El término "agente de escisión" se refiere a una composición (por ejemplo, una solución líquida o mezcla
5 gaseosa) que comprende una base química (por ejemplo, amoníaco o 1,8-diazabicycloundec-7-eno) o una combinación de bases químicas útiles para la escisión, por ejemplo, un oligómero unido al soporte de un medio de soporte.

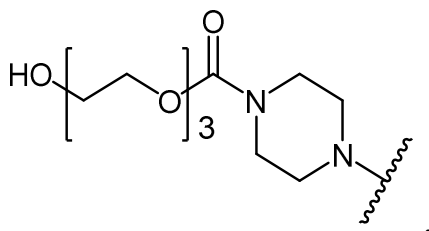
El término "agente de desprotección" se refiere a una
10 composición (por ejemplo, una solución líquida o mezcla gaseosa) que comprende una base química (por ejemplo, amoníaco, 1,8-diazabicycloundec-7-eno o carbonato de potasio) o una combinación de bases químicas útiles para remover grupos protectores. Por ejemplo, un agente de desprotección, en
15 algunas modalidades, puede remover la protección de base de, por ejemplo, una subunidad de morfolino, subunidades de morfolino de un oligómero de morfolino, o versiones unidas al soporte de los mismos.

El término "solvente" se refiere a un componente de
20 una solución o mezcla en la cual se disuelve un soluto. Los solventes pueden ser inorgánicos u orgánicos (por ejemplo, ácido acético, acetona, acetonitrilo, acetyl acetona, 2-aminoetanol, anilina, anisol, benceno, benzonitrilo, alcohol bencílico, 1-butanol, 2-butanol, i-butanol, 2-butanone, alcohol
25 t-butílico, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono,

clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, ciclohexanol, ciclohexanona, di-n-butilftalato, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, dietilamina, dietilenglicol, diglima, dimetoxietano (glima), N,N-dimetilanilina, dimetilformamida, 5 dimetilftalato, dimetilsulfóxido, dioxano, etanol, éter, acetato de etilo, acetoacetato de etilo, benzoato de etilo, etilenglicol, glicerina, heptano, 1-heptanol, hexano, 1-hexanol, metanol, acetato de metilo, metil t-butil éter, cloruro de metileno, 1-octanol, pentano, 1-pentanol, 2- 10 pentanol, 3-pentanol, 2-pentanona, 3-pentanona, 1-propanol, 2-propanol, piridina, tetrahidrofurano, tolueno, agua, p-xileno).

Las frases "oligómero de morfolino" y "oligómero de morfolino fosforodiamidato" o "PMO" se refiere a un oligómero que tiene subunidades de morfolino enlazadas juntas por enlaces 15 de fosforodiamidato, uniendo el nitrógeno de morfolino de una subunidad al carbono 5'-exocíclico de una subunidad adyacente. Cada subunidad de morfolino comprende una porción de apareamiento de nucleobase efectiva para unirse, por unión de hidrógeno específica a nucleobase, a una nucleobase en un 20 objetivo.

El término "cola de EG3" se refiere a porciones de trietilenglicol conjugadas al oligómero, por ejemplo, en su extremo 3' o 5'. Por ejemplo, en algunas modalidades, la "cola de EG3" conjugada al extremo 3' de un oligómero puede ser de 25 la estructura:



Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" generalmente se entienden por las personas reconocibles en el área objeto relevante, pero en ciertas circunstancias pueden significar dentro de $\pm 10\%$, o dentro de $\pm 5\%$, de un valor o rango dado.

Procesos para Preparar Oligómeros de Morfolino

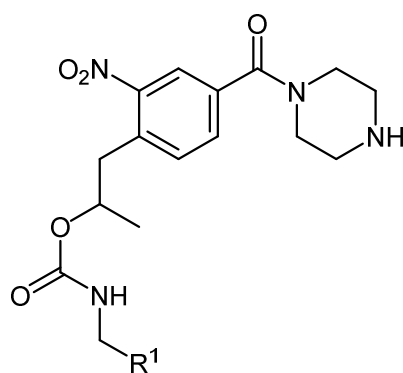
La síntesis generalmente se prepara, como se describe en la presente, en un medio de soporte. En general, un primer sintón (por ejemplo un monómero, tal como una subunidad de morfolino) primero se une a un medio de soporte y el oligómero luego se sintetiza acoplado secuencialmente subunidades al sintón unido al soporte. Este alargamiento iterativo finalmente resulta en un compuesto oligomérico final. Los medios de soporte adecuados pueden ser solubles o insolubles o pueden poseer solubilidad variable en diferentes solventes para permitir el crecimiento de polímero unido al soporte ya sea dentro o fuera de solución como se desee.

Los medios de soporte tradicionales son en su mayoría insolubles y rutinariamente se colocan en recipientes de reacción mientras los reactivos y solventes reaccionan y/o

lavan la cadena de crecimiento hasta que el oligómero ha alcanzado la longitud de objetivo, después de lo cual se escinde del soporte y, si es necesario, se elabora adicionalmente para producir el compuesto polimérico final. Los procedimientos más recientes han introducido soportes solubles que incluyen soportes de polímero solubles para permitir la precipitación y disolución del producto iterativamente sintetizado en puntos deseados en el síntesis (Gravert et al., Chem. Rev., 1997, 97, 489-510).

En la presente se proporcionan procesos para preparar oligómeros de morfolino.

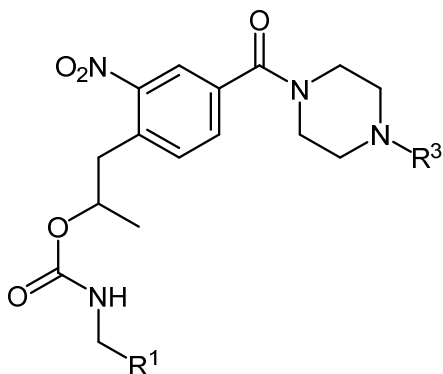
Por lo tanto, en un aspecto, en la presente se proporciona a proceso para preparar un compuesto de Fórmula (II):



(II);

en donde R^1 es un medio de soporte;

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

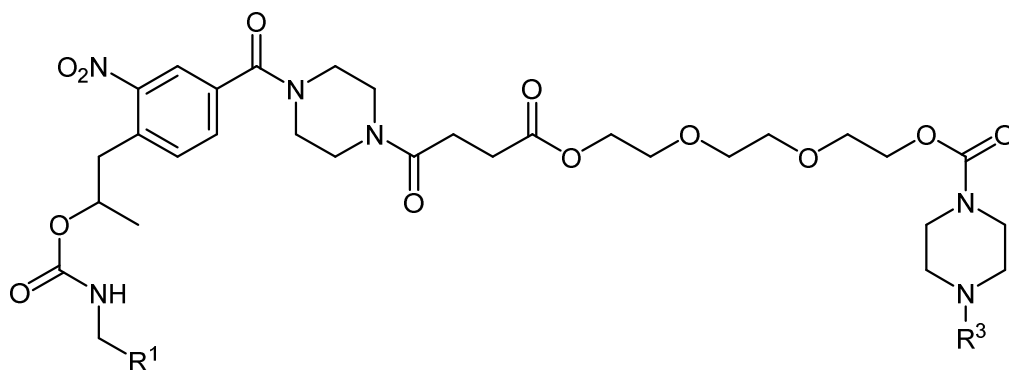


(A1);

en 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).

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

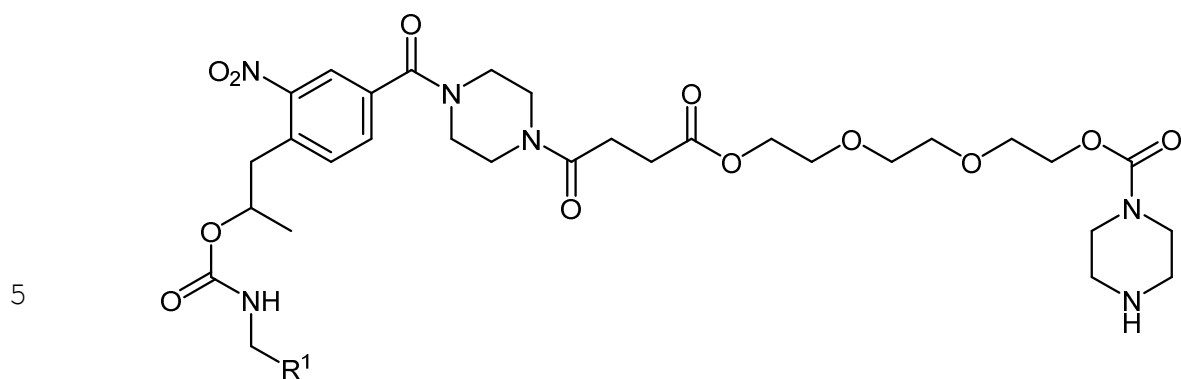


(A3);

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

en donde el proceso comprende poner en contacto un

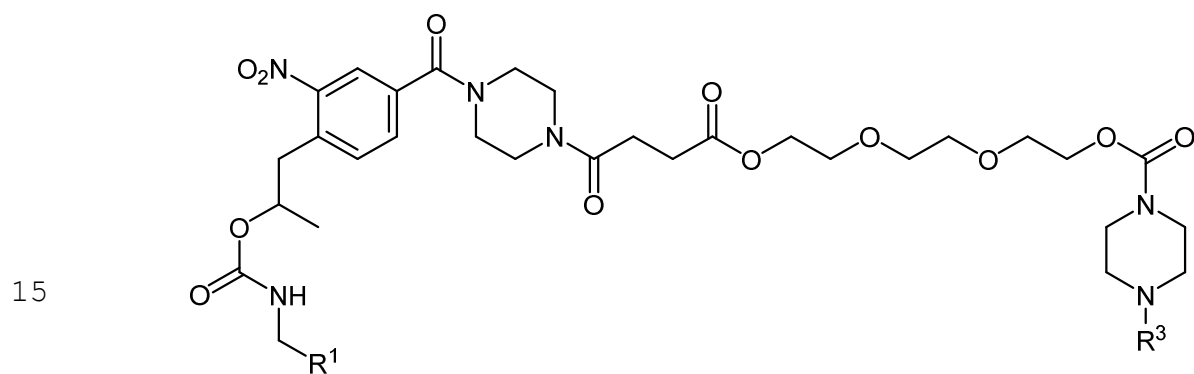
En aún otro aspecto, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IV):



(IV) ;

en donde R^1 es un medio de soporte;

10 en donde el proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (A3):

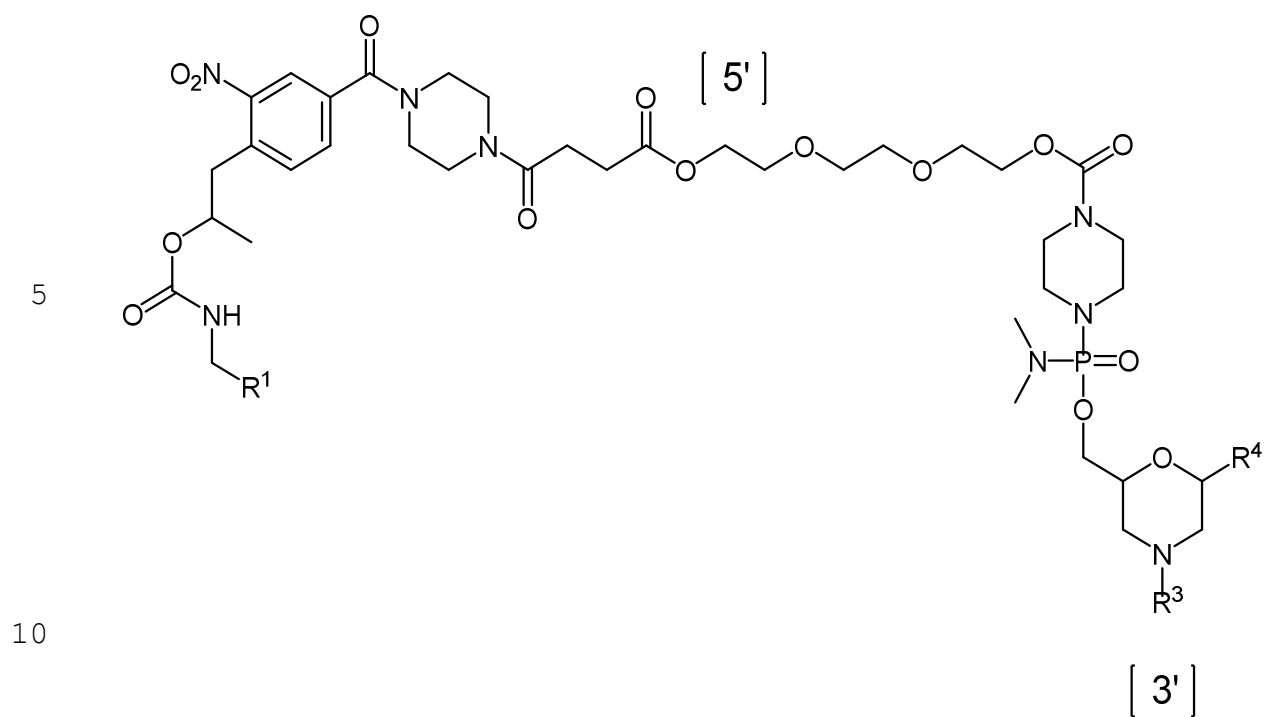


(A3) ;

20 en 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).

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

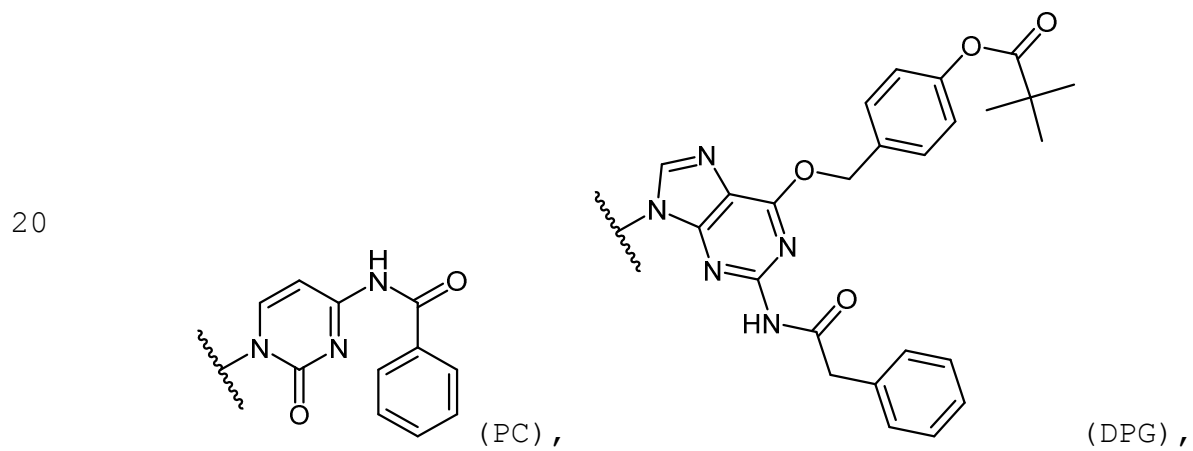


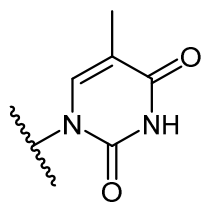
(A5) ;

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

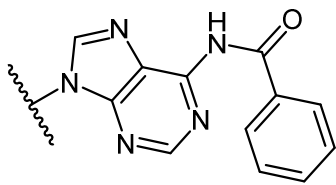
15

R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

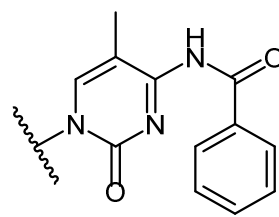




(T) ,

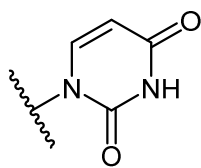


(PA) ,

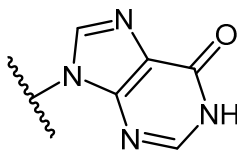


(P5mC) ,

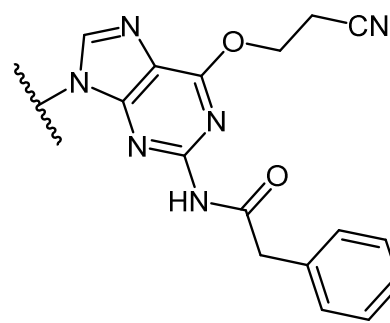
5



(U) ,



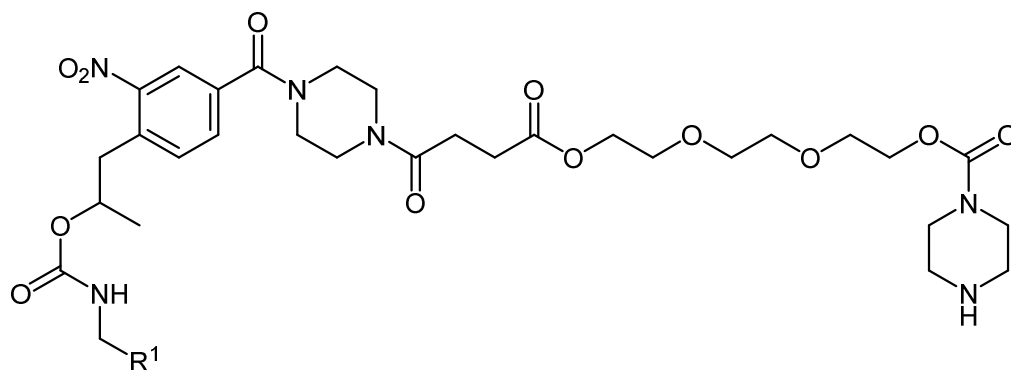
(I) , y



(PG) ;

10

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



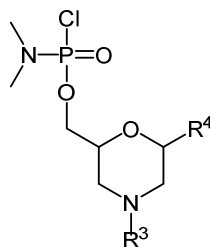
15

(IV) ;

en donde R^1 es un medio de soporte;

20

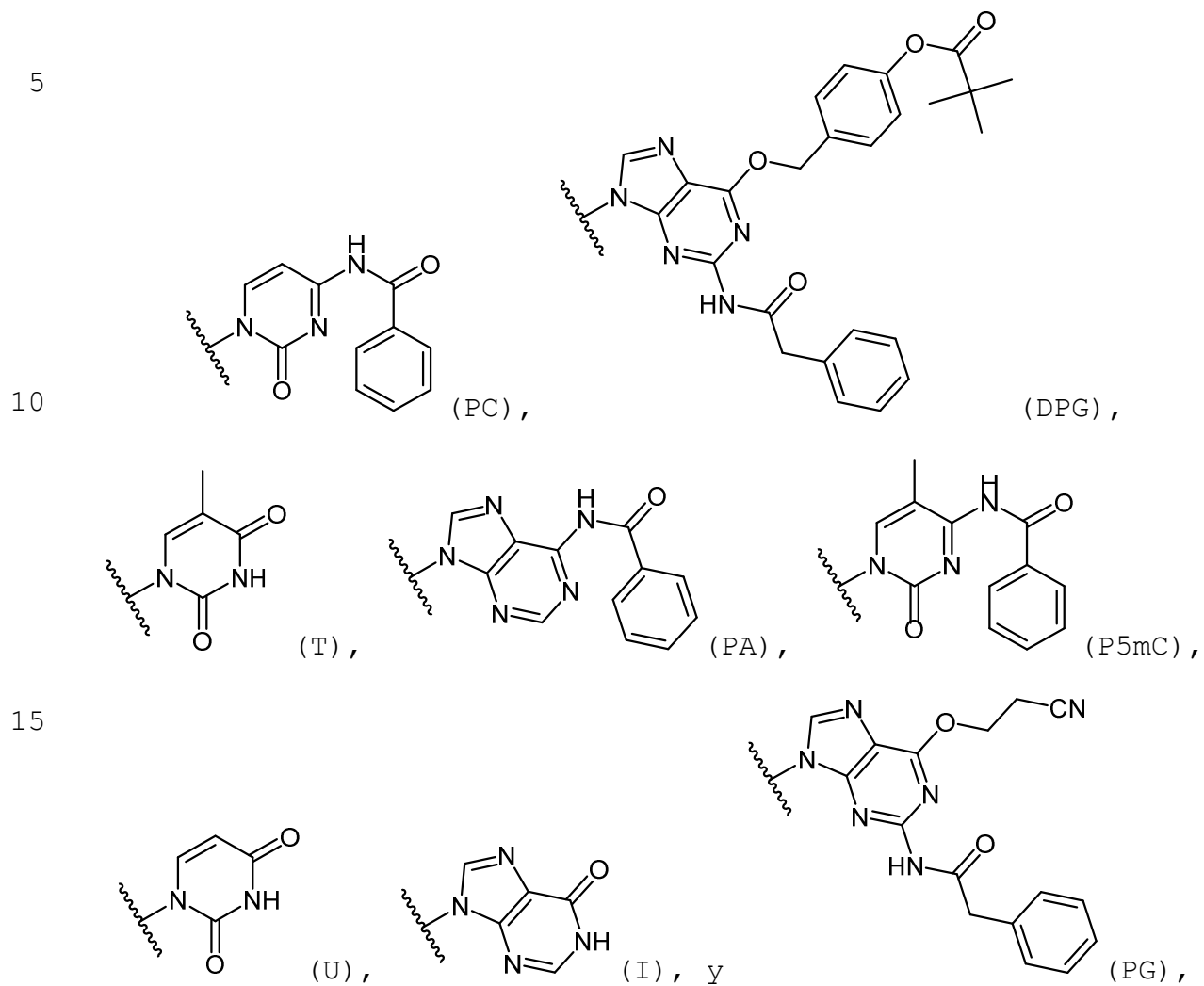
con un compuesto de Fórmula (A4):



25

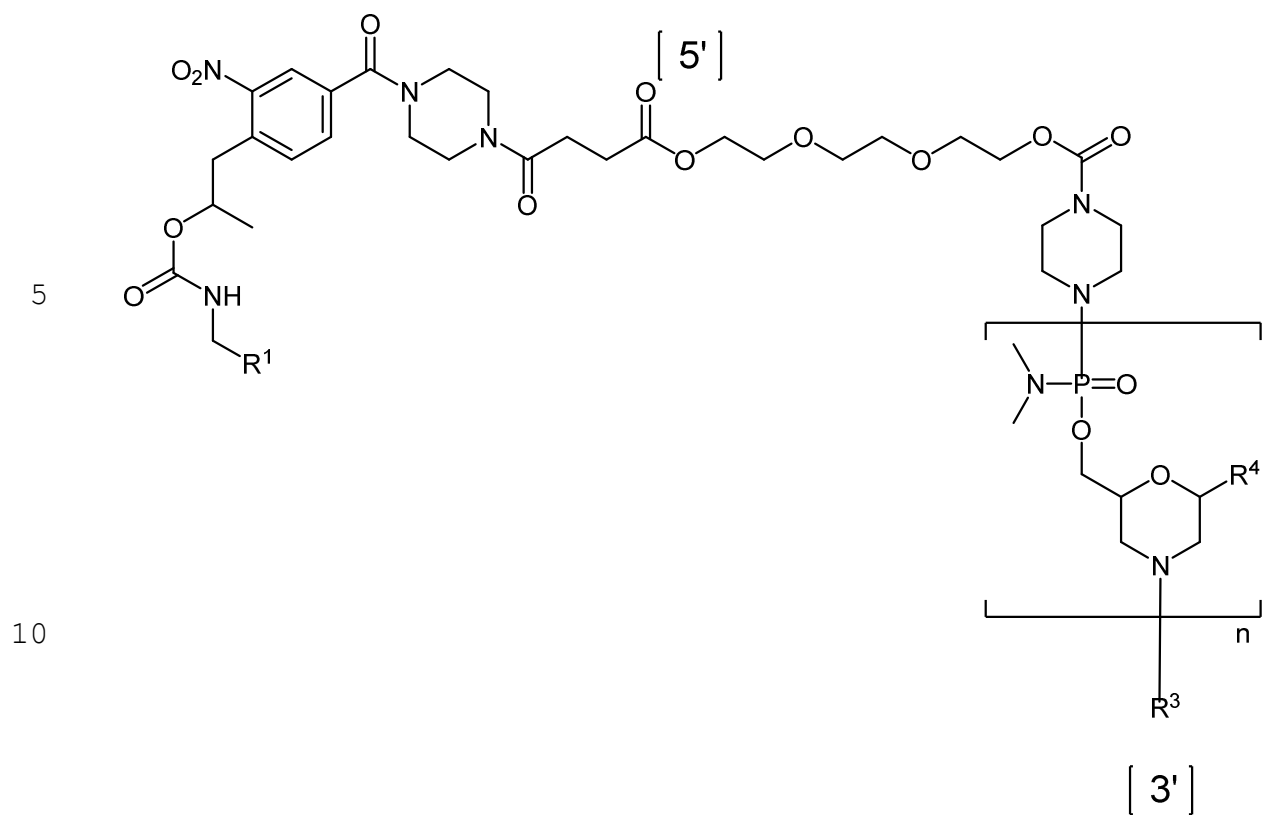
(A4) ;

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



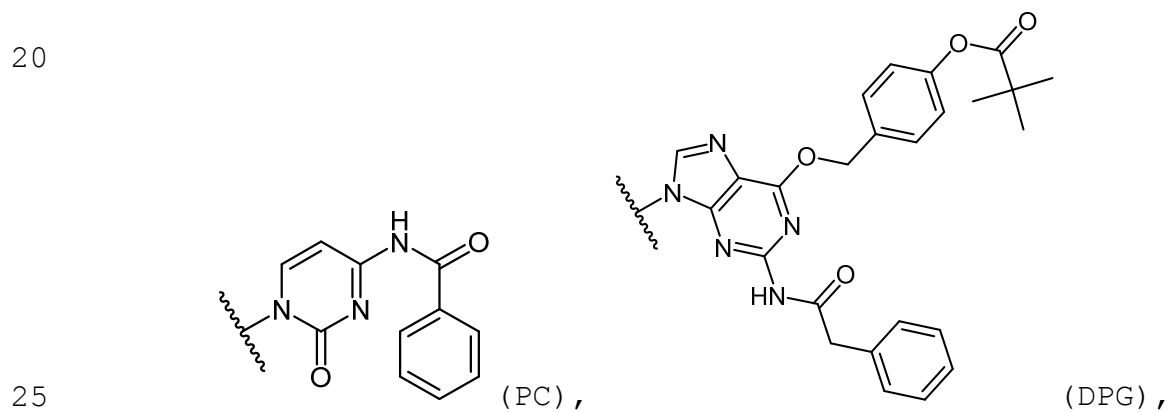
para formar un compuesto de Fórmula (A5).

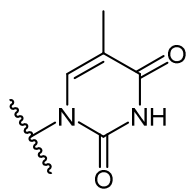
En otro aspecto, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (A9):



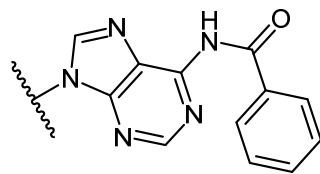
(A9) ;

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

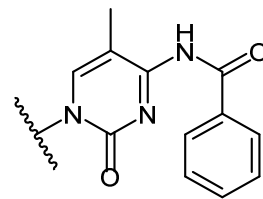




(T) ,

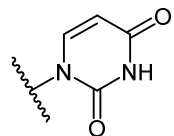


(PA) ,

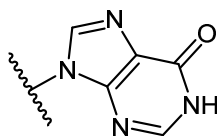


(P5mC) ,

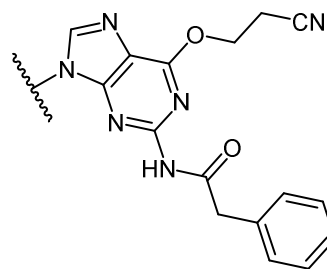
5



(U) ,



(I) , y

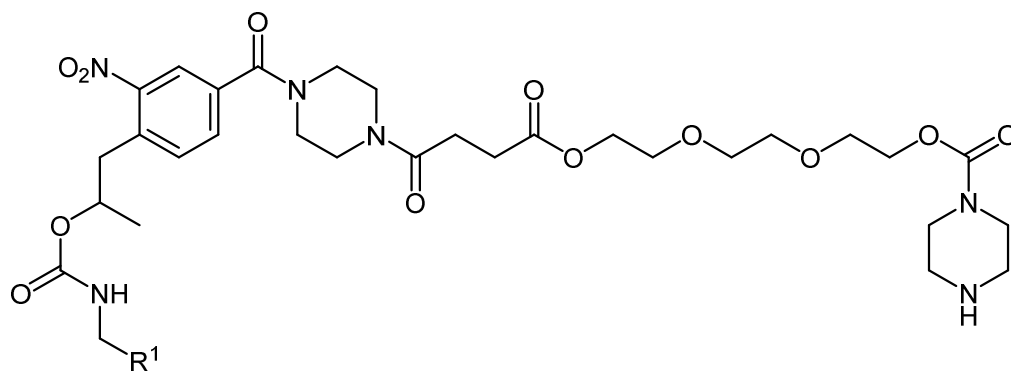


(PG) ; y

en donde el proceso comprende las etapas secuenciales

10 de:

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



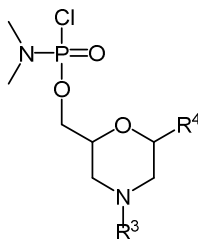
15

(IV) ;

en donde R¹ es un medio de soporte;

20

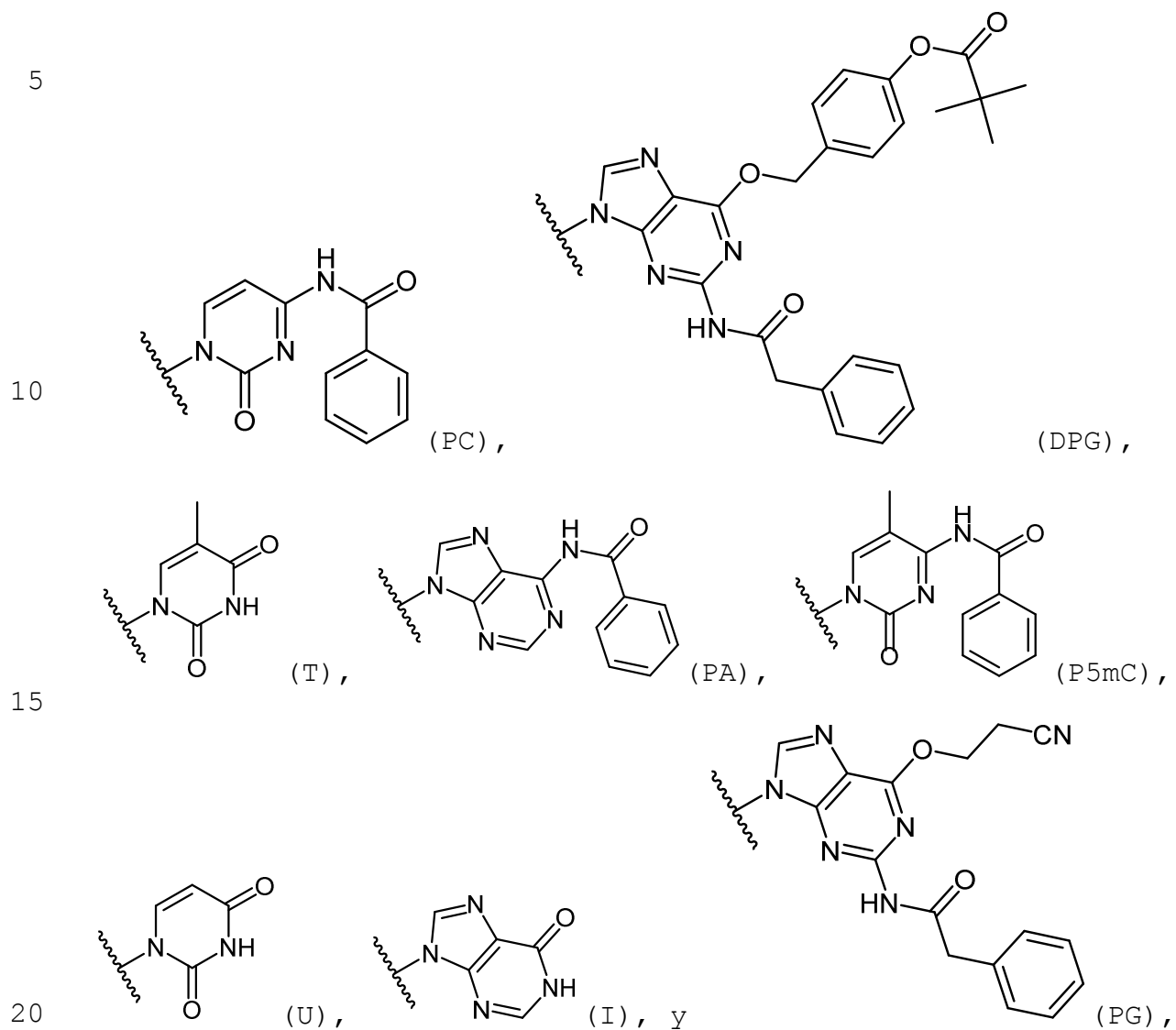
con un compuesto de Fórmula (A4):



25

(A4) ;

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

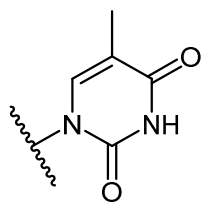


para formar un compuesto de Fórmula (A5):

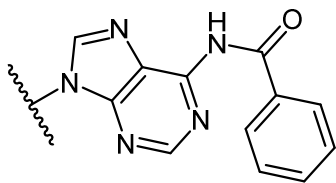


R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

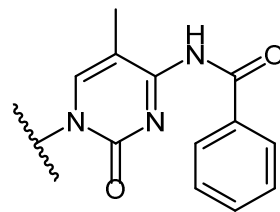




(T) ,

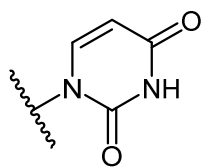


(PA) ,

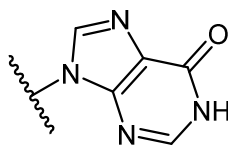


(P5mC) ,

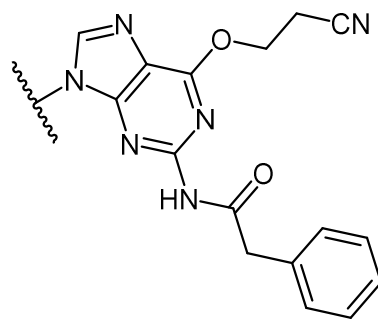
5



(U) ,



(I) , y



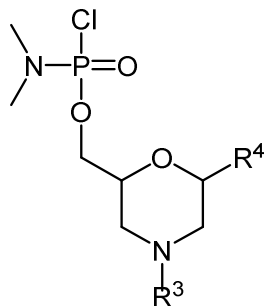
(PG) ; y

10

(b) realizar n-1 iteraciones de las etapas
secuenciales de:

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

(b2) poner en contacto el compuesto formado por la
15 etapa inmediatamente previa con un compuesto de Fórmula (A8):



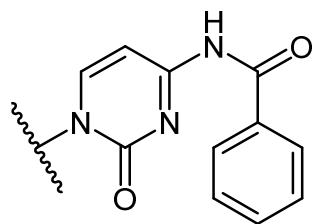
20

(A8) ;

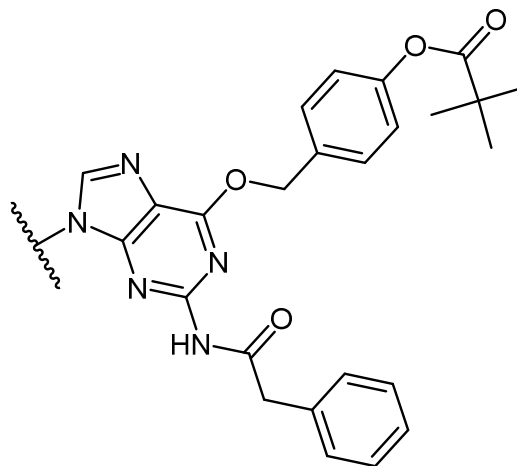
en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste de
trinitilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y
trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

25

5

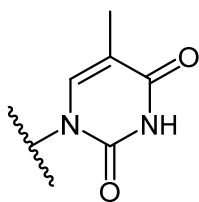


(PC),

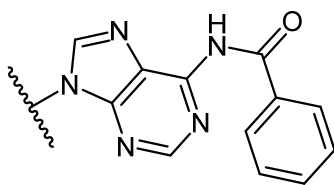


(DPG),

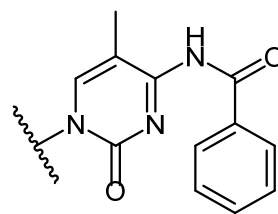
10



(T),

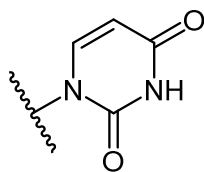


(PA),

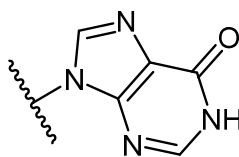


(P5mC),

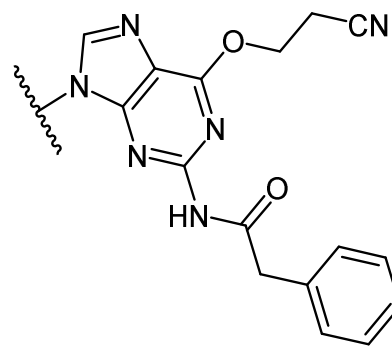
15



(U),



(I), y

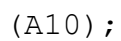


(PG),

para formar un compuesto de Fórmula (A9).

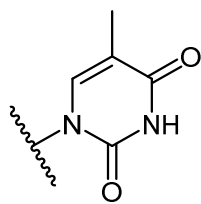
En todavía otro aspecto, en la presente se
 20 proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula
 (A10):

25

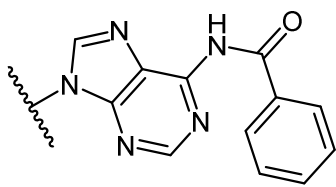


20

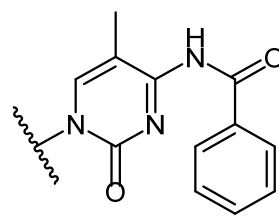




(T) ,

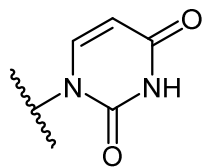


(PA) ,

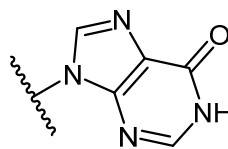


(P5mC) ,

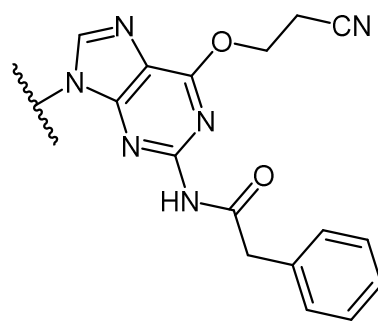
5



(U) ,



(I) , y

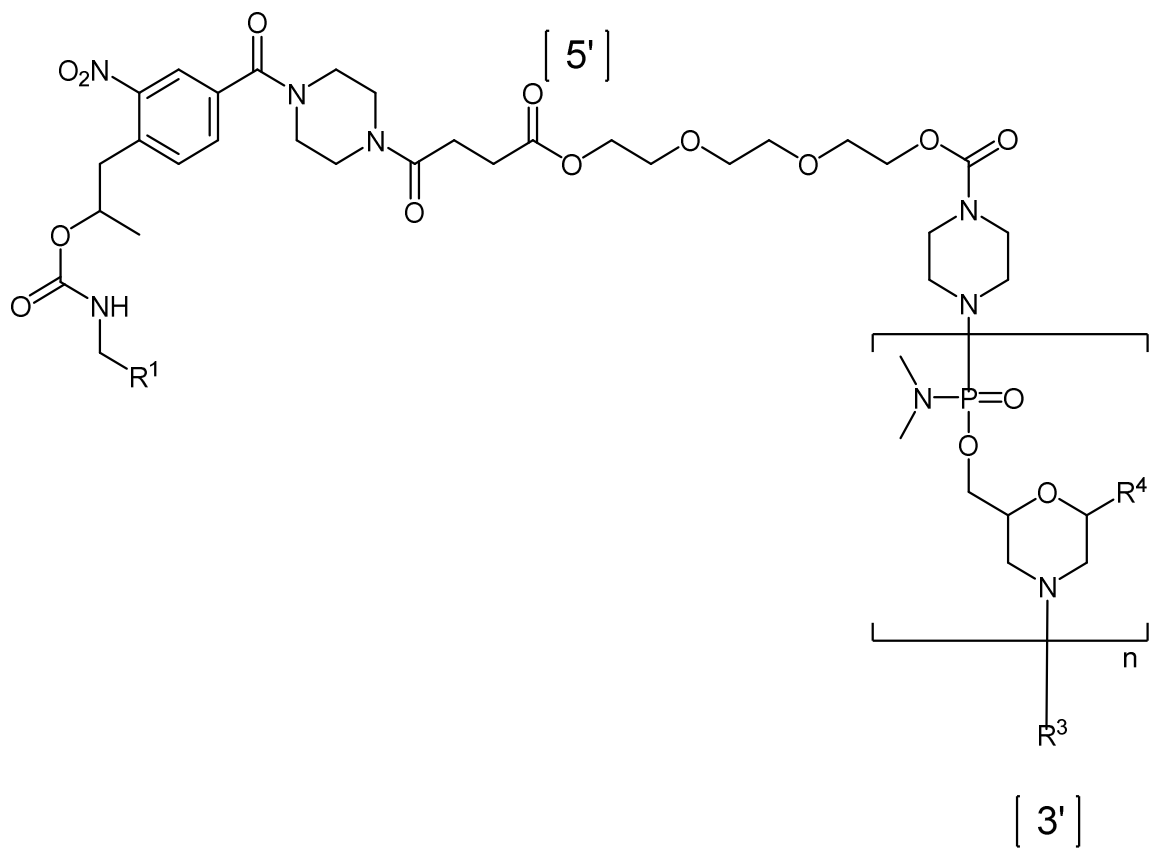


(PG) ;

10

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

15

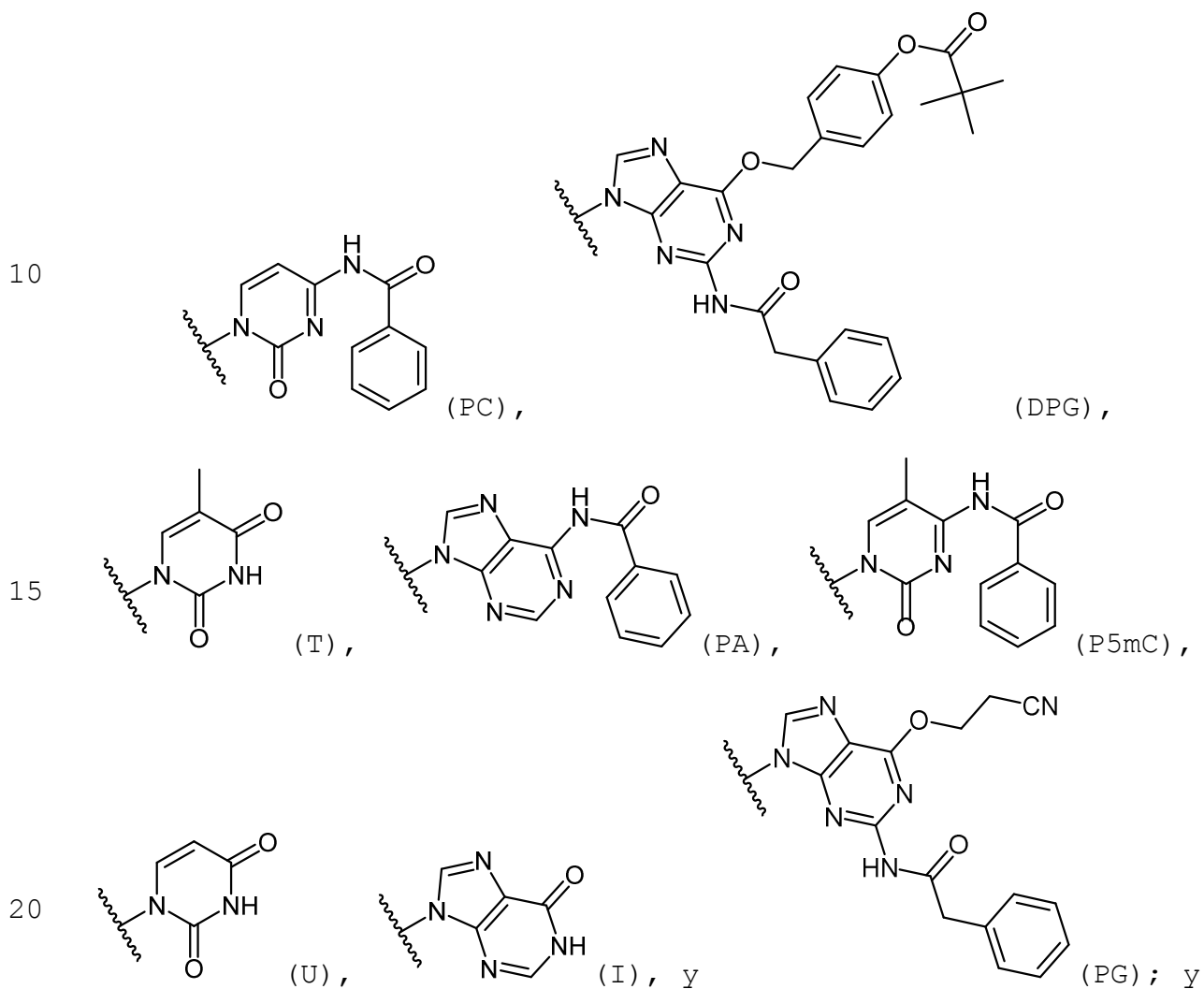


20

25

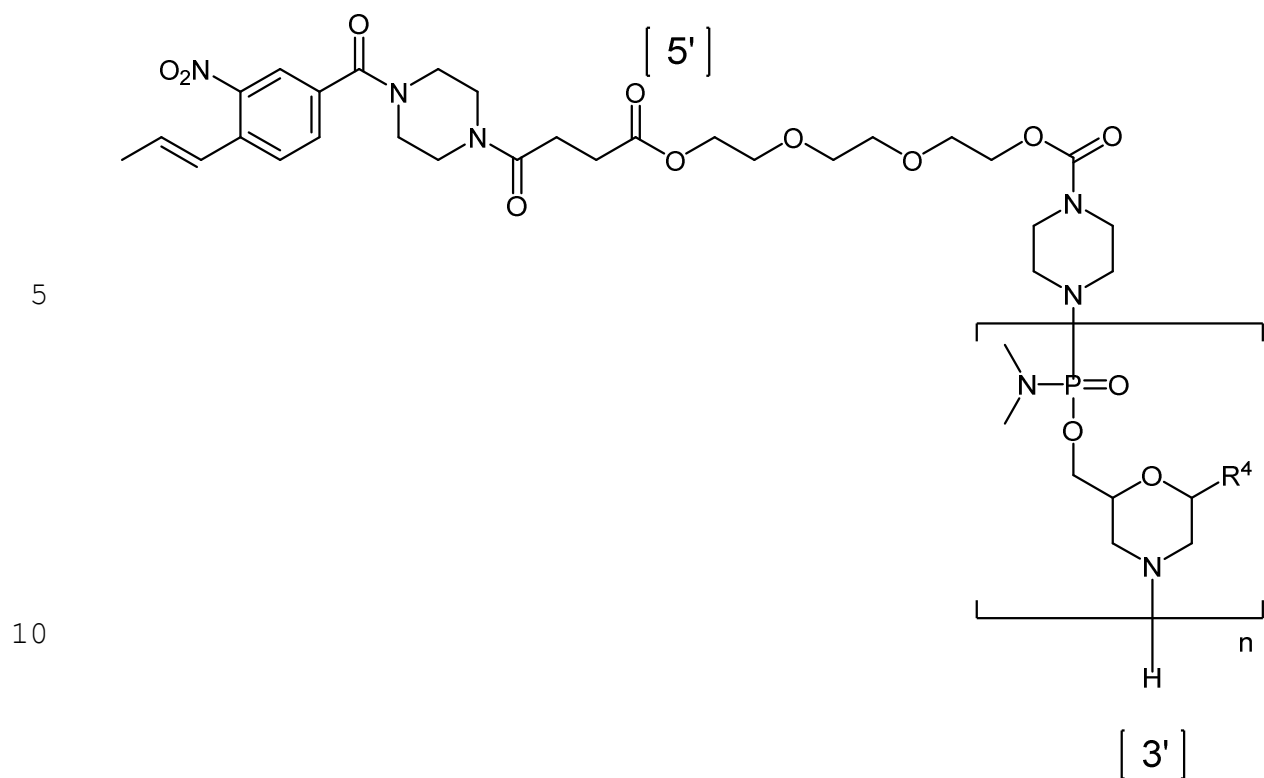
(A9) ;

en donde n es un número entero desde 10 a 40, 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 de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:



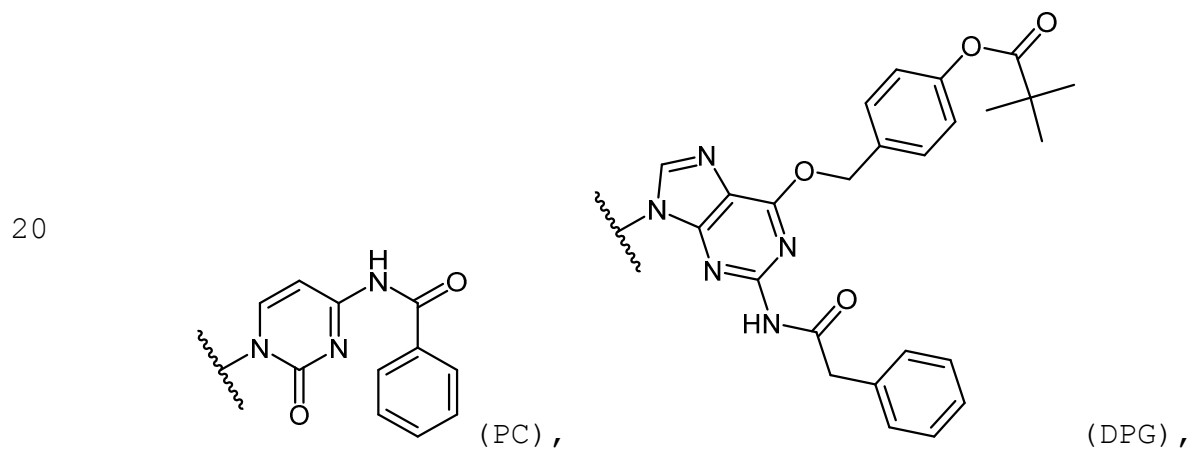
con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (A10).

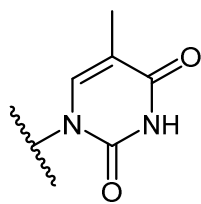
En aún otro aspecto, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (A11):



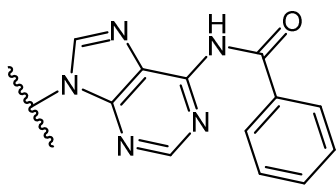
(A11) ;

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

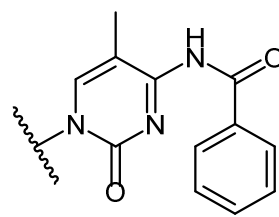




(T) ,

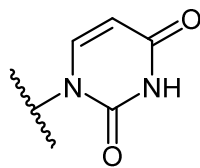


(PA) ,

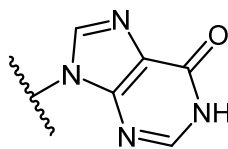


(P5mC) ,

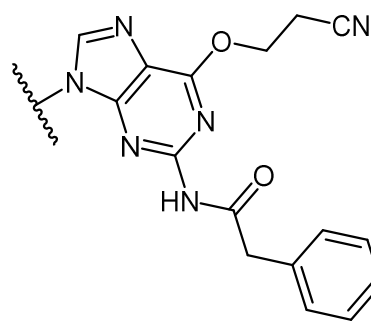
5



(U) ,



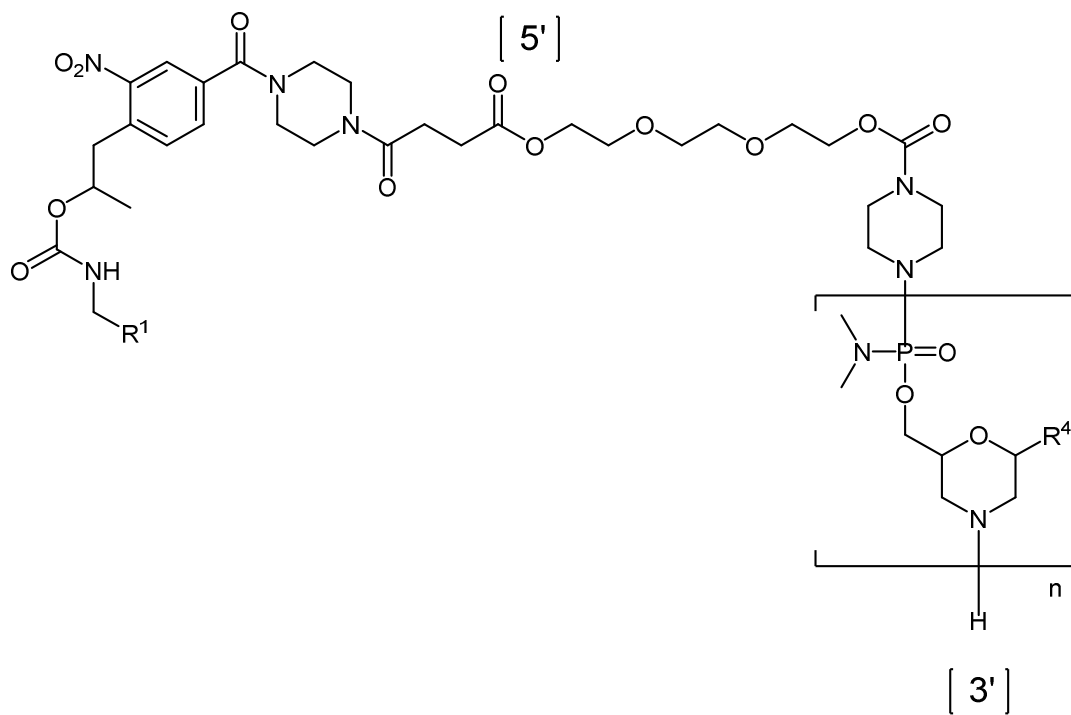
(I) , y



(PG) ; y

10

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



15

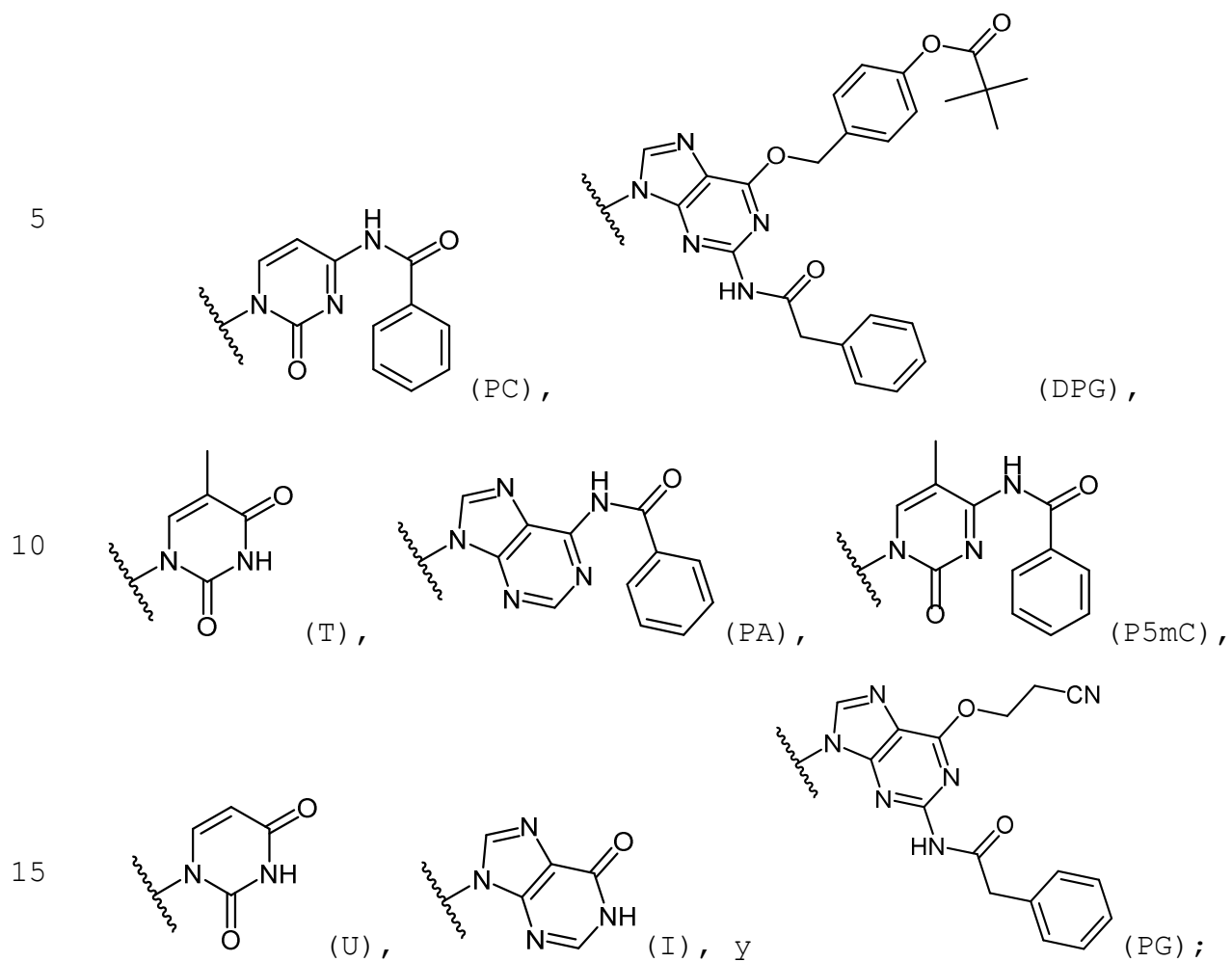
20

(A10) ;

en donde n es un número entero desde 10 a 40, R^1 es un medio de soporte, y R^4 , independientemente de cada aparición,

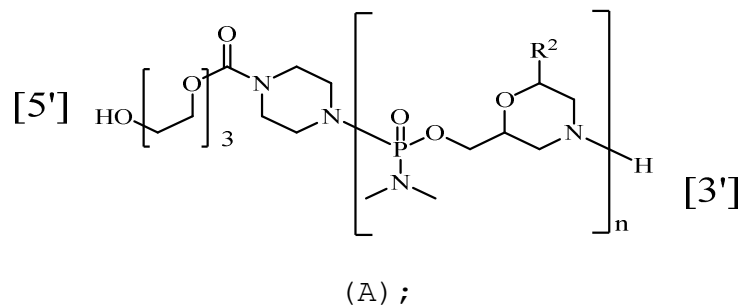
25

se selecciona del grupo que consiste de:

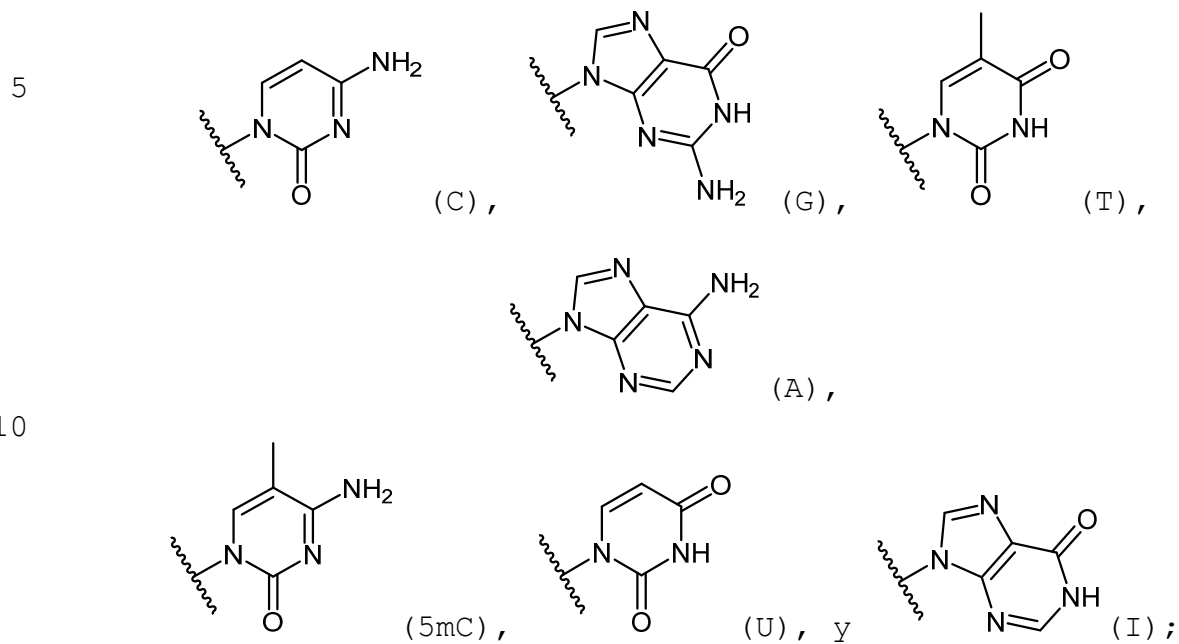


con un agente de escisión para formar un compuesto de Fórmula (A11).

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

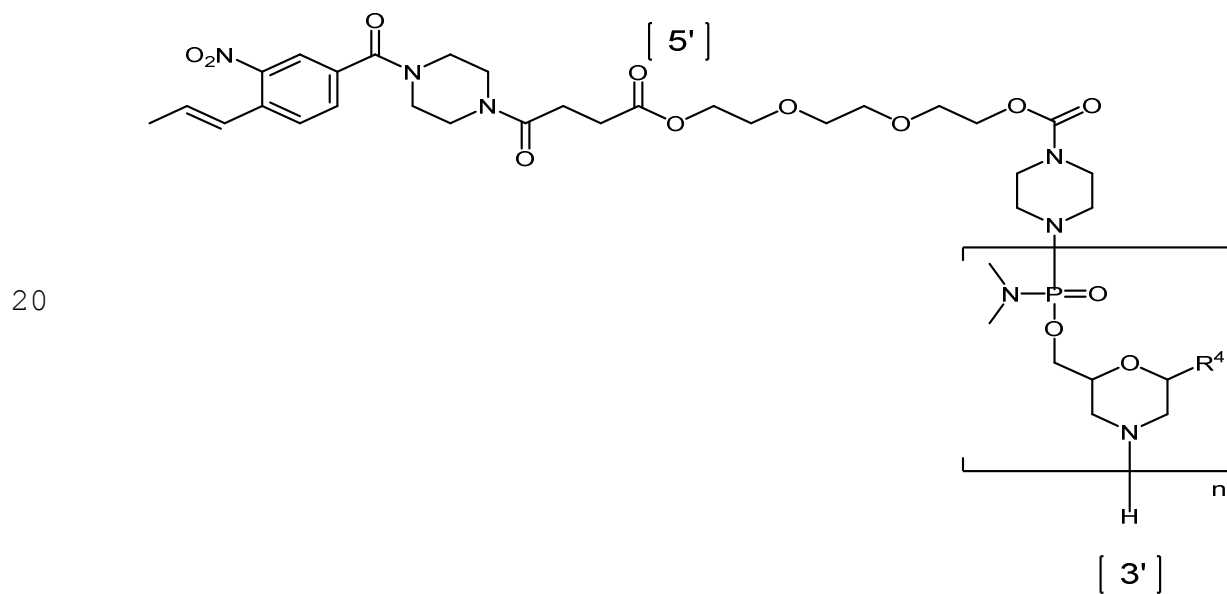


en donde n es un número entero desde 10 a 40, y cada R^2 , independientemente de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:

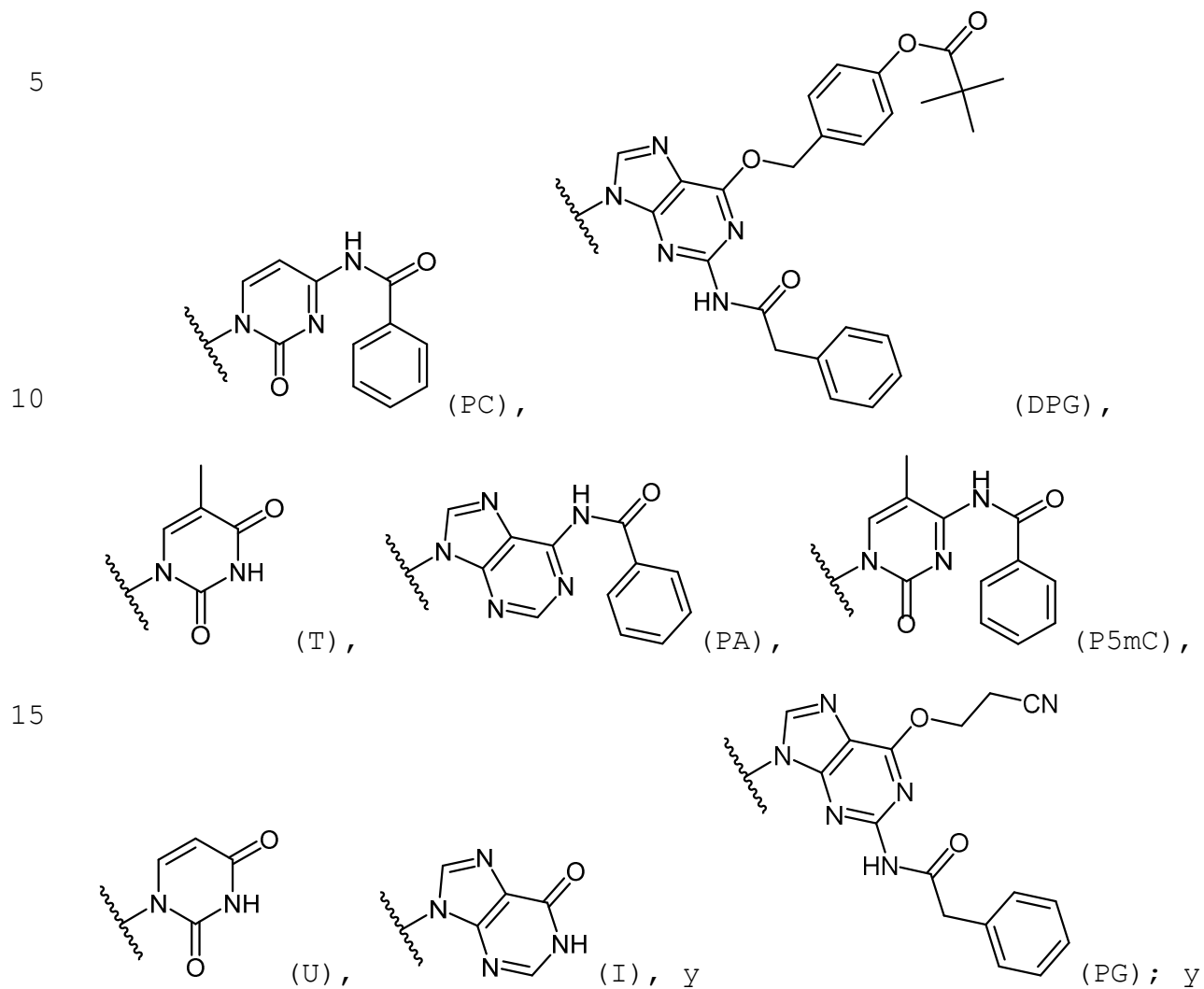


en donde el proceso comprende poner en contacto un

15 compuesto de Fórmula (A11):

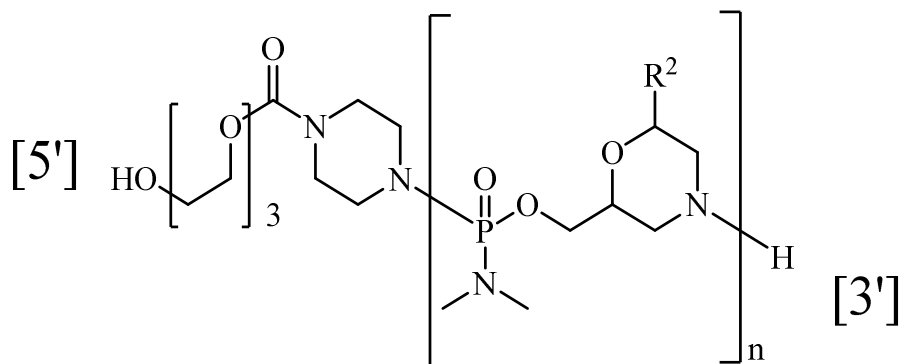


en donde n es un número entero desde 10 a 40, y R^4 , independientemente de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:



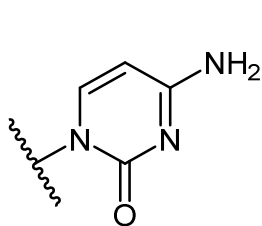
con un agente de desprotección para formar el compuesto oligomérico de Fórmula (A).

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

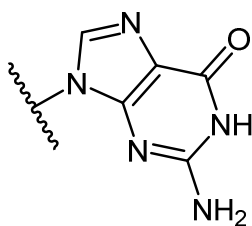


(A) ;

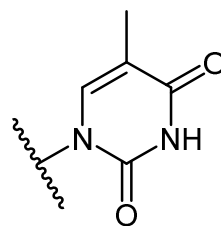
en donde n es un número entero desde 10 a 40, y cada R^2 , independientemente de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:



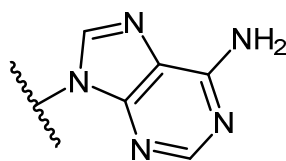
(C) ,



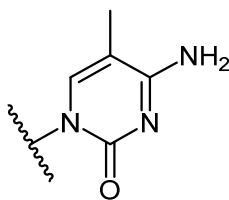
(G) ,



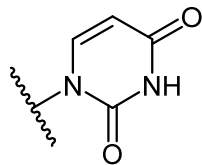
(T) ,



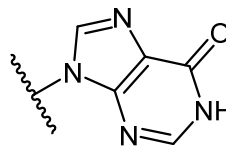
(A) ,



(5mC) ,



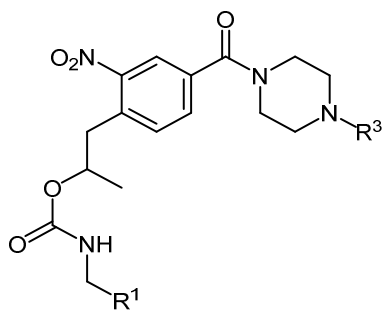
(U) , y



(I) ,

en donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

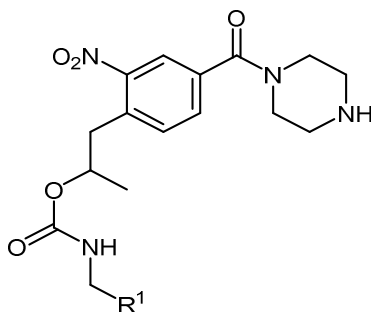
(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (A1):



(A1);

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

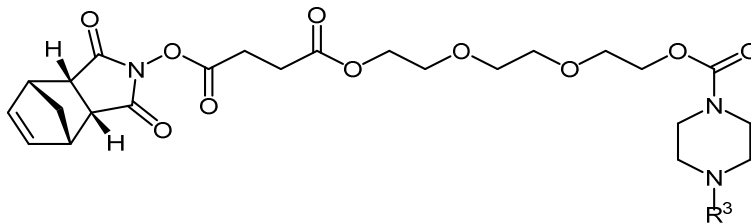
con un agente de desbloqueo para formar el compuesto de Fórmula (II):



(II);

en donde R^1 es un medio de soporte;

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

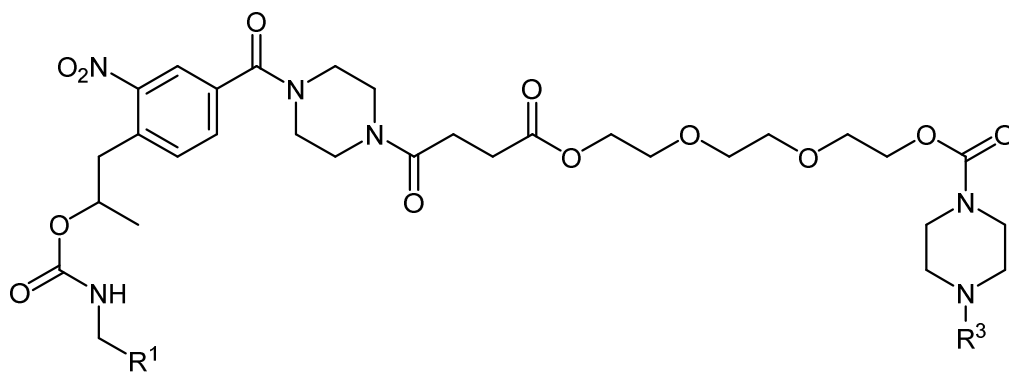


(A2);

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

para formar un compuesto de Fórmula (A3):

5



10

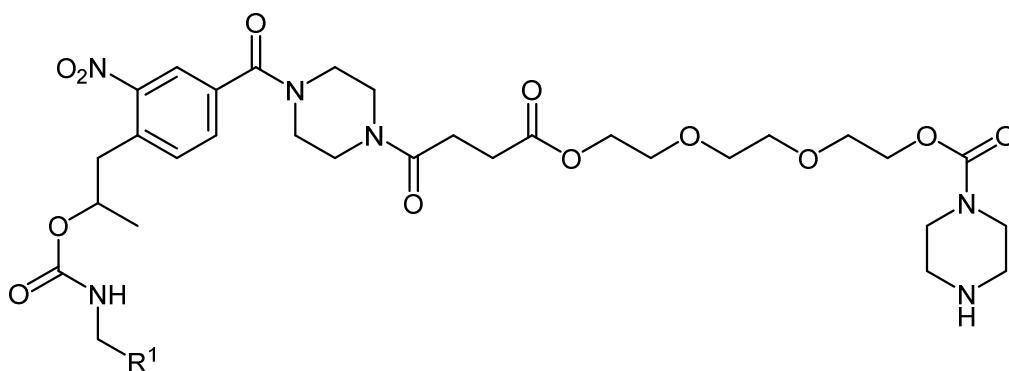
(A3);

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

15

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

20



(IV);

25

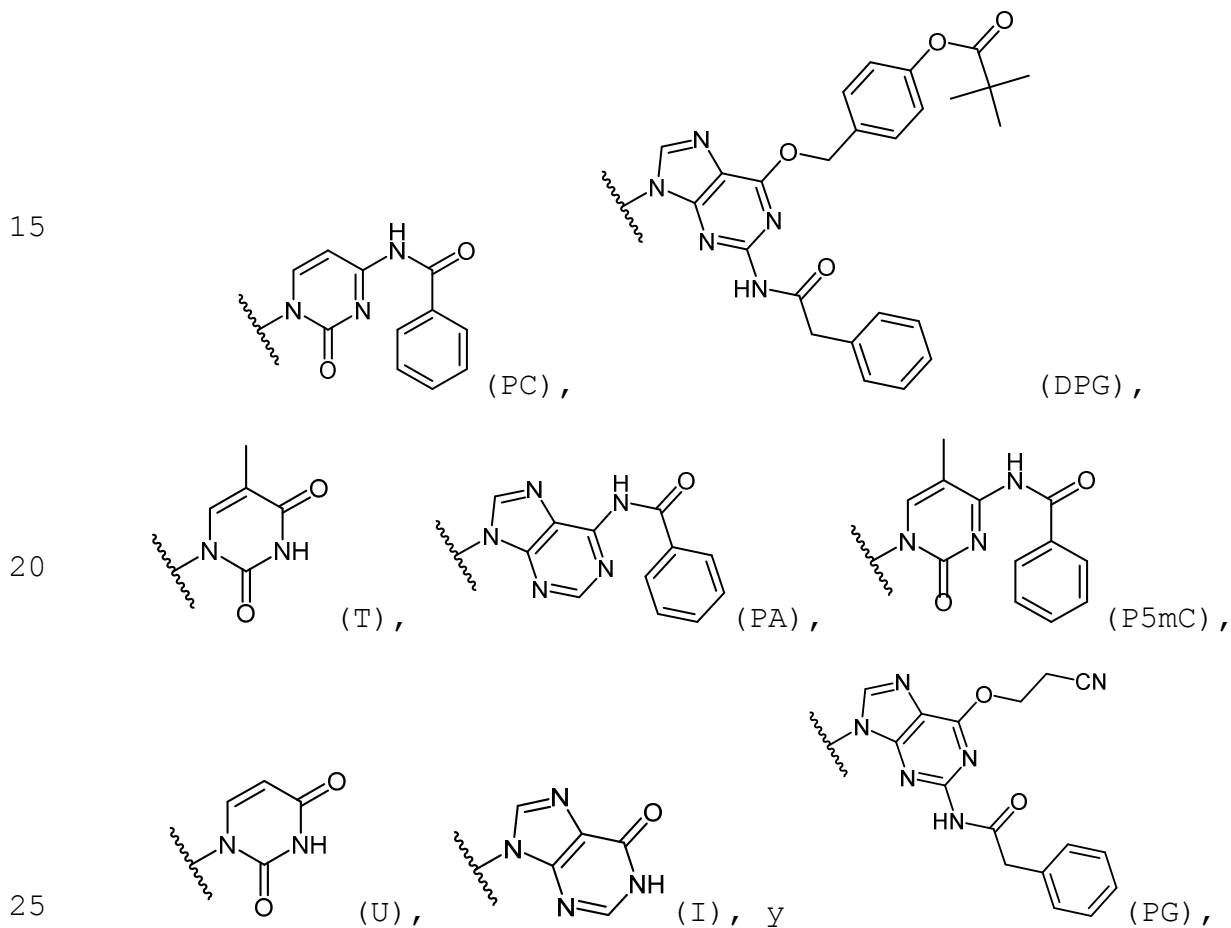
en donde R^1 es un medio de soporte;

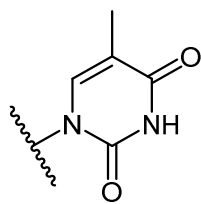
(d) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con un compuesto de Fórmula (A4):



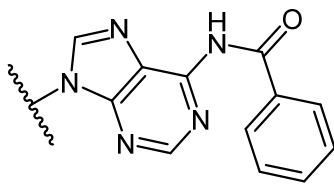
(A4);

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

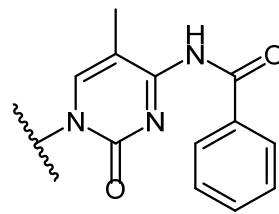




(T),

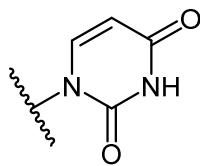


(PA),

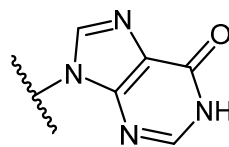


(P5mC),

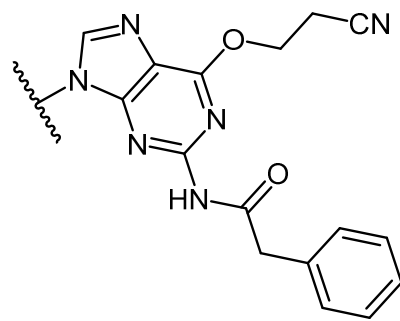
5



(U),



(I), y



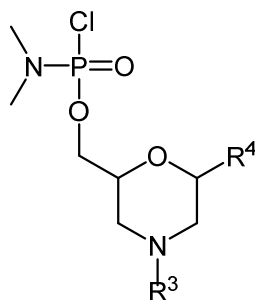
(PG);

10

(e) realizar n-1 iteraciones de las etapas
secuenciales de:

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

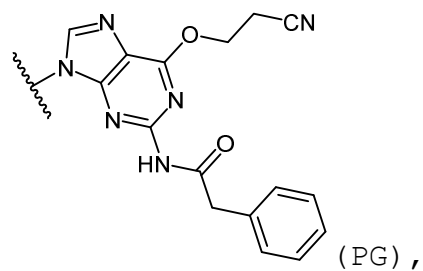
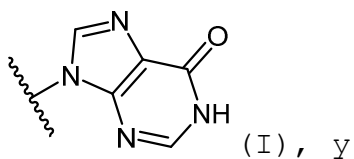
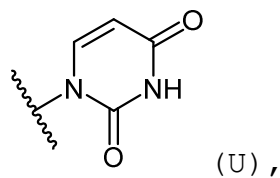
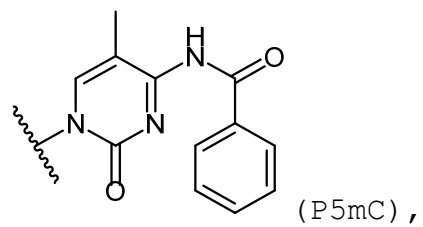
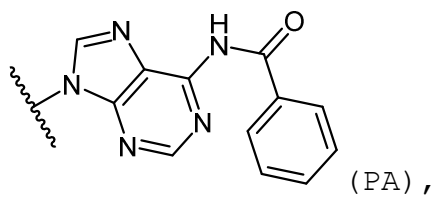
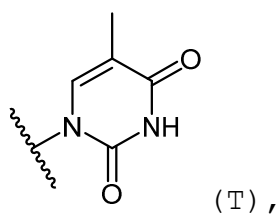
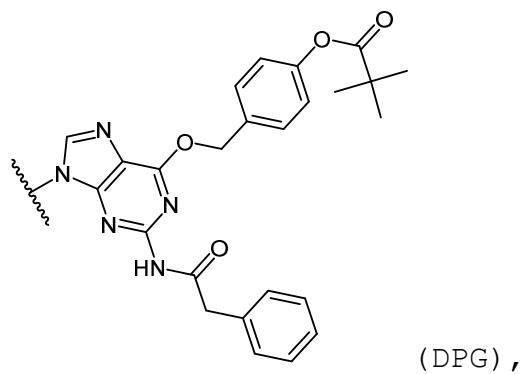
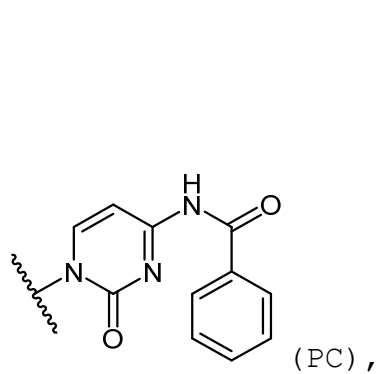
(e2) poner en contacto el compuesto formado por la
15 etapa inmediatamente previa con un compuesto de Fórmula (A8):



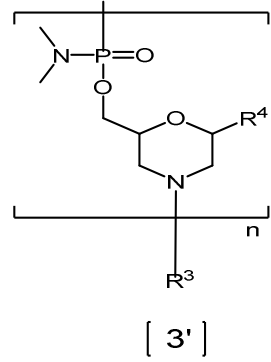
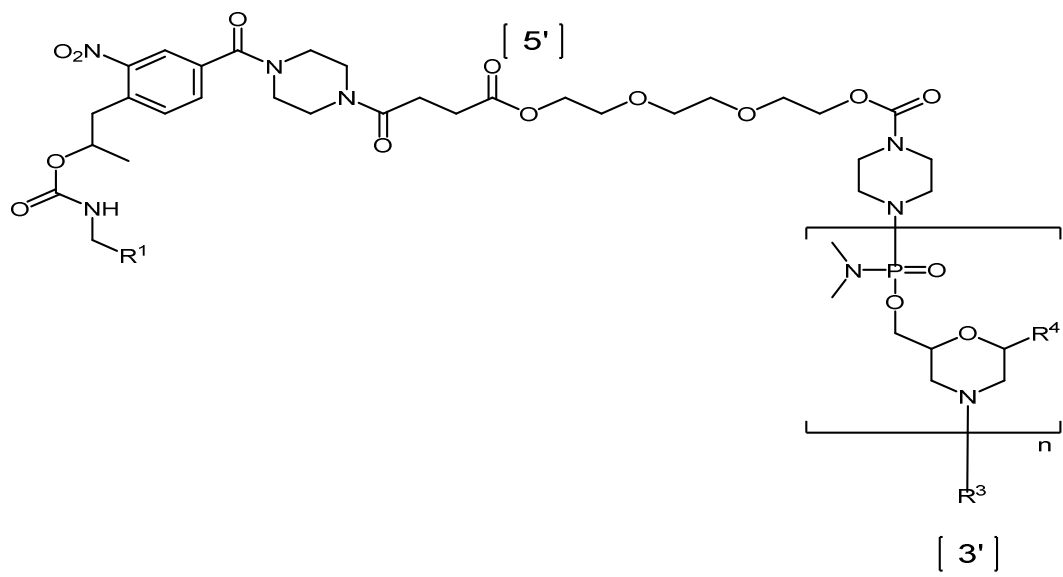
20

(A8);

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

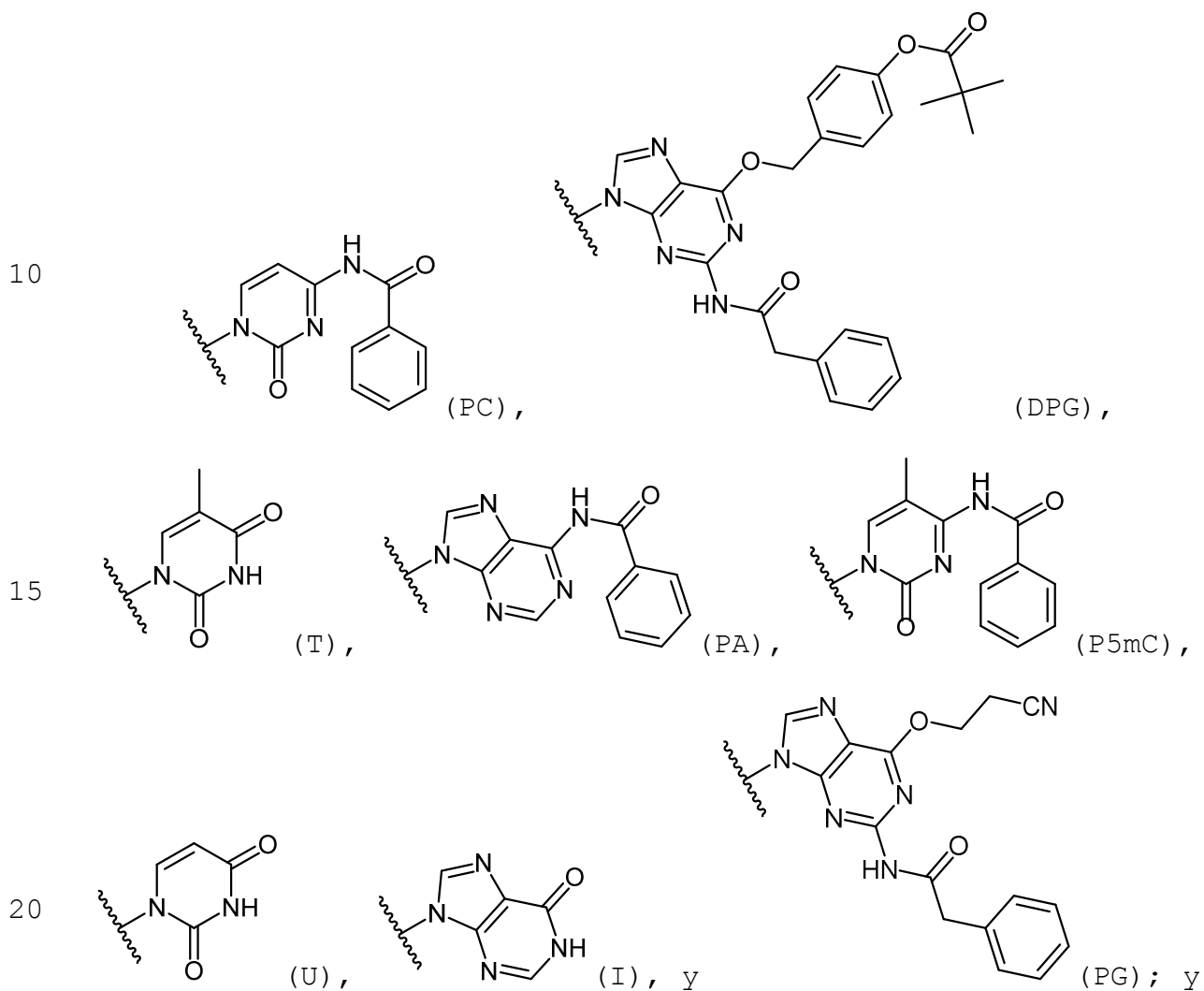


para formar un compuesto de Fórmula (A9):

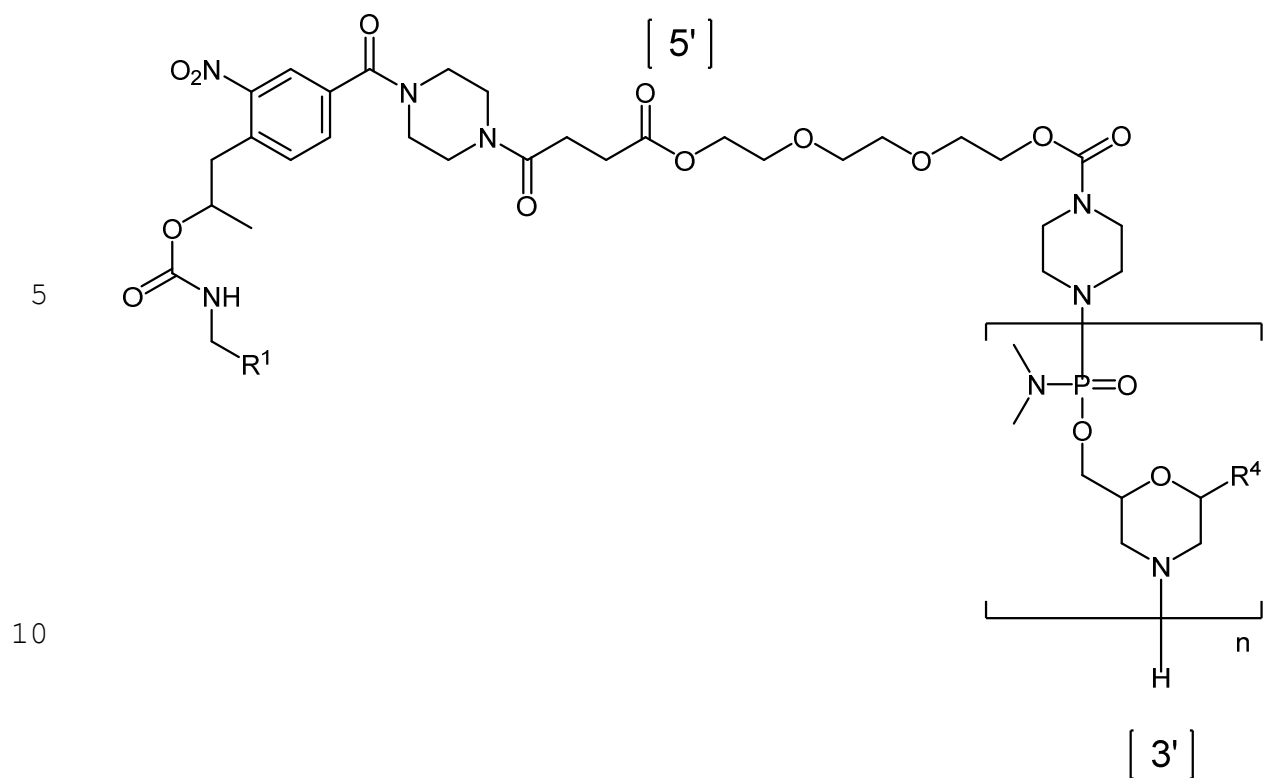


(A9) ;

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

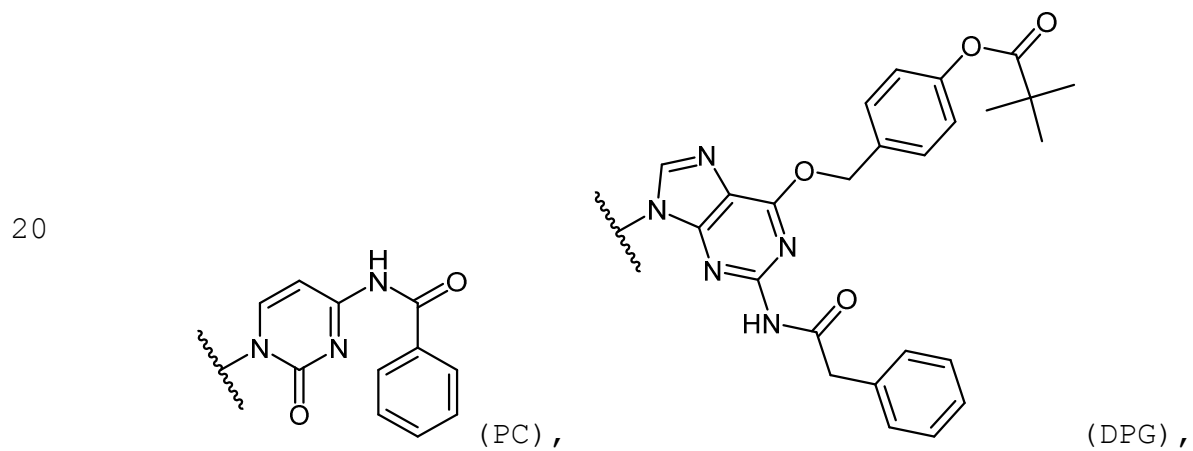


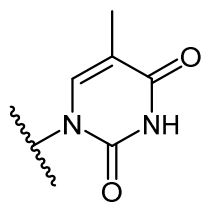
(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (A10):



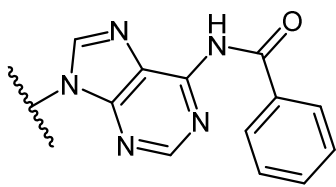
(A10) ;

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

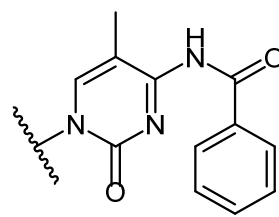




(T) ,

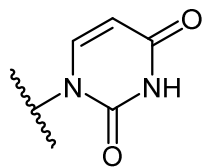


(PA) ,

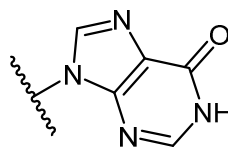


(P5mC) ,

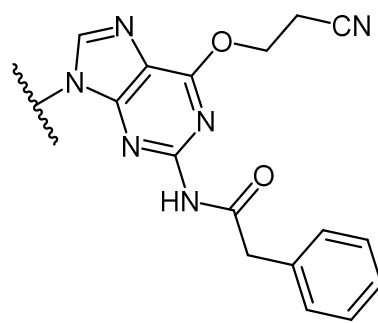
5



(U) ,



(I) , y

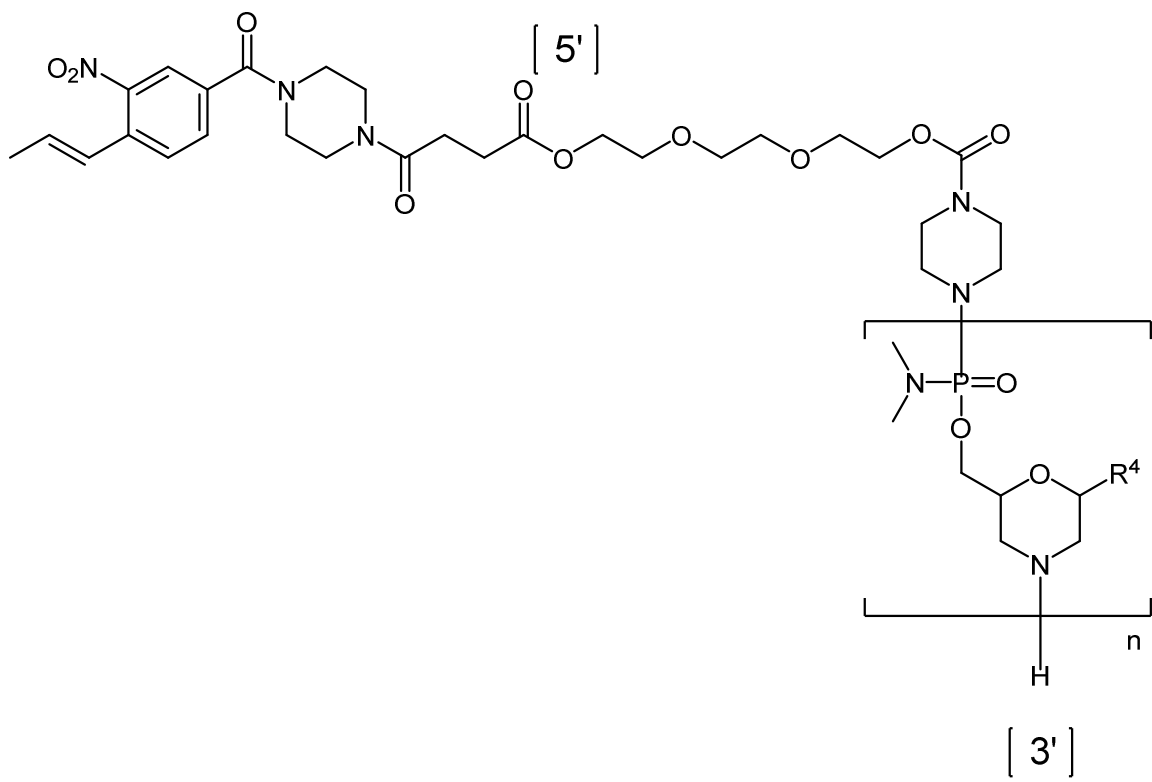


(PG) ;

10

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

15

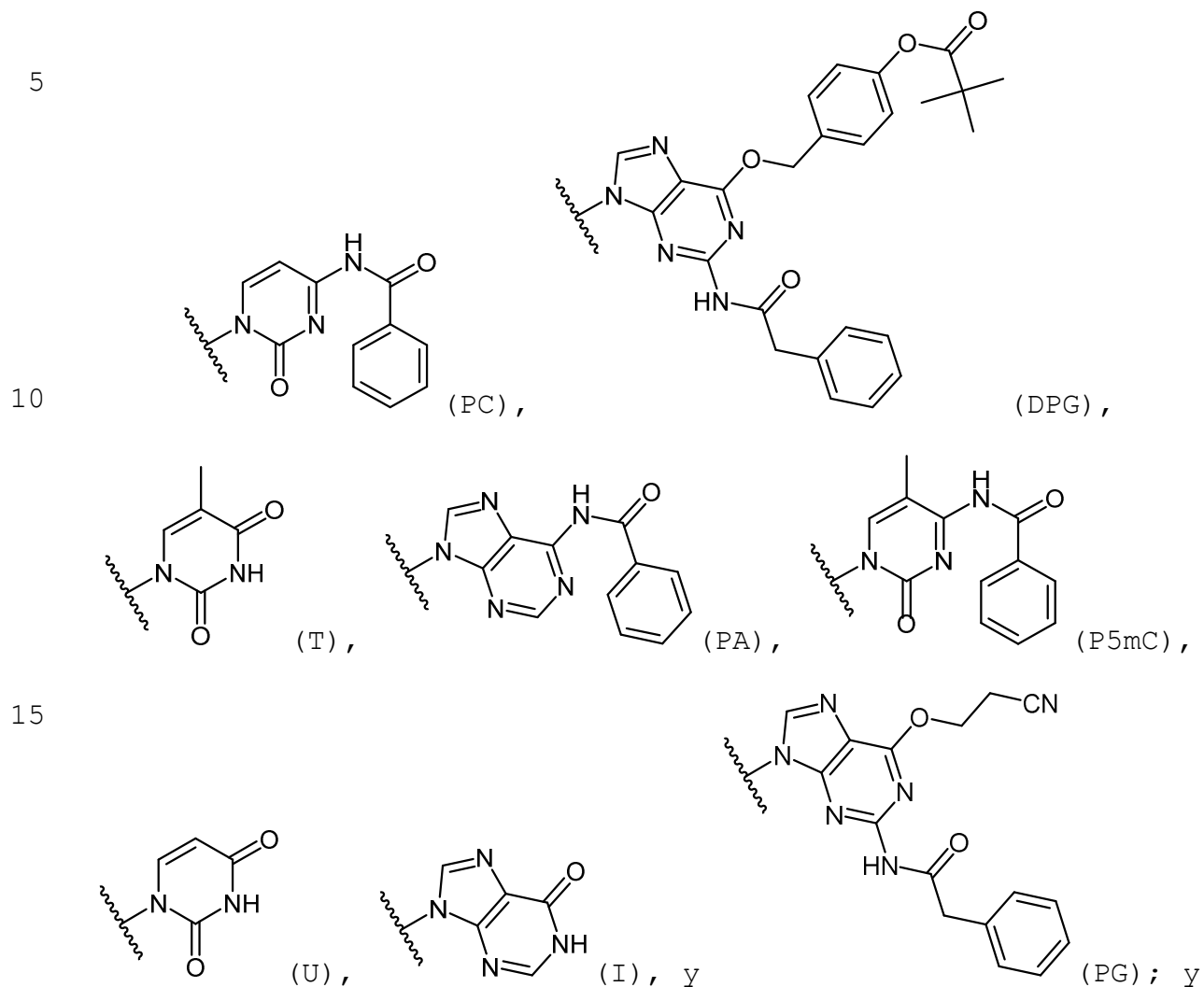


20

25

(A11) ;

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



(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 etapa (e2) comprende además poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) o el compuesto formado por la etapa inmediatamente previa,

respectivamente, con un agente de terminación de cadena.

En otra modalidad, cada etapa se realiza en la presencia de al menos un solvente.

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

En aún otra modalidad, el agente de desbloqueo usado en cada etapa es ácido cianoacético.

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

En otra modalidad, el ácido halogenado es ácido trifluoroacético.

En todavía otra modalidad, al menos una de las etapas
15 (a), (c), (e1), y (f) comprende además la etapa de poner en contacto el compuesto desbloqueado de cada etapa con un agente de neutralización.

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

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

En todavía otra modalidad, el agente de neutralización es un monoalquilo, dialquilo, o trialquil amina.

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

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

En todavía otra modalidad, el agente de terminación de cadena está en una solución que comprende etilmorfolina y
10 metilpirrolidinona.

En aún otra modalidad, el agente de terminación de cadena es un anhídrido ácido.

En otra modalidad, el anhídrido ácido es anhídrido benzoico.

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

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

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

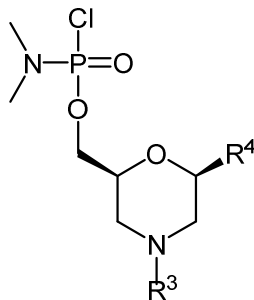
En todavía otra modalidad, el agente de desprotección comprende NH_3 .

En aún otra modalidad, el agente de desprotección
25 está en una solución acuosa.

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

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

5



10

(A4a);

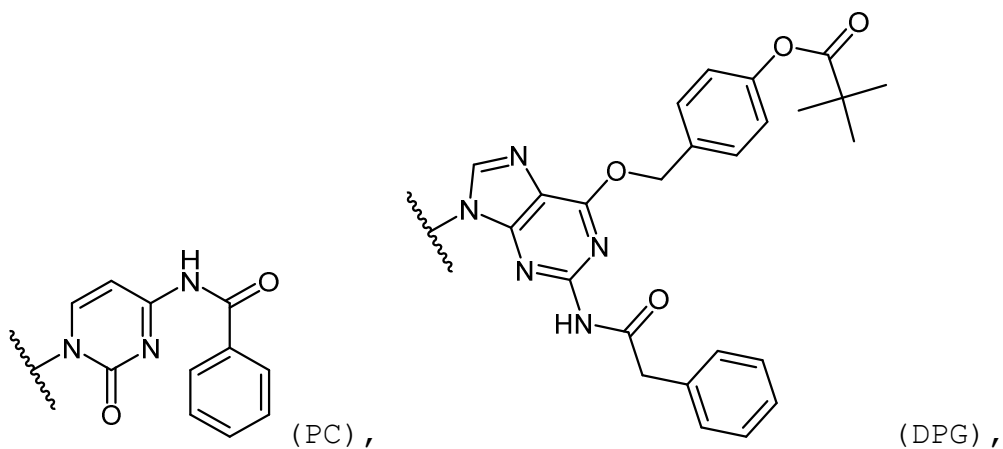
en donde:

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

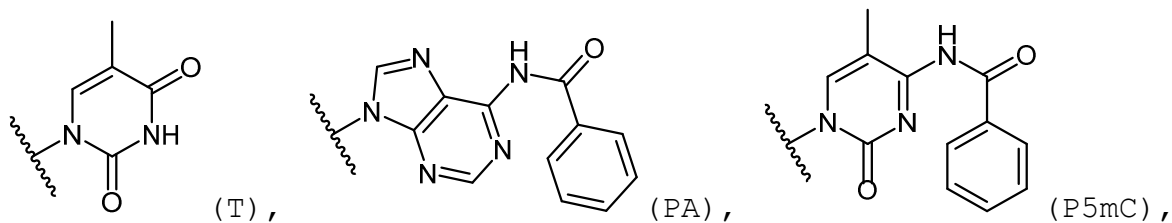
R⁴ se selecciona de:

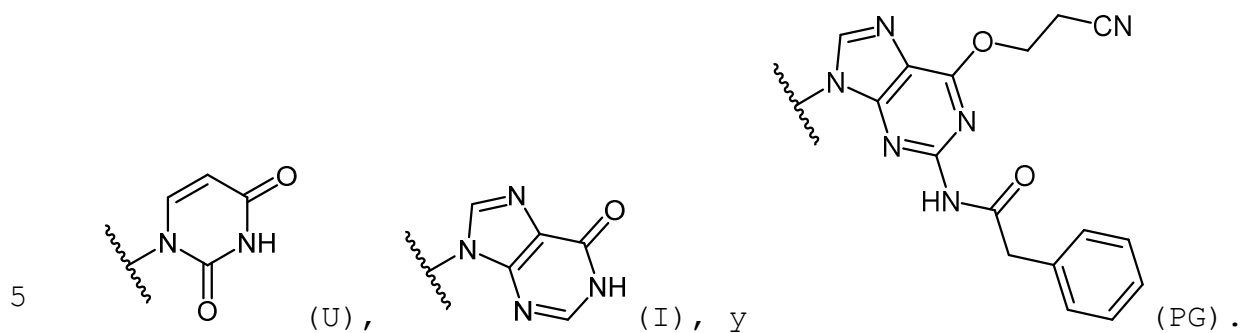
15

20

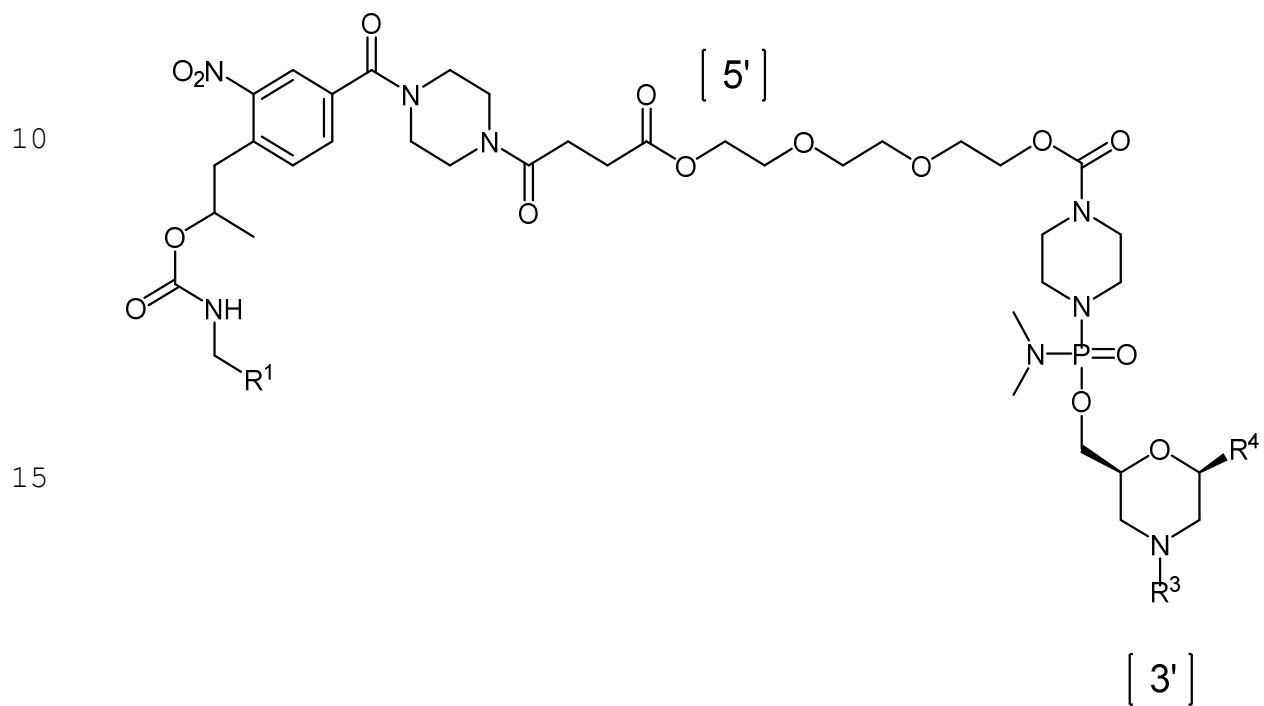


25





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



(A5a);

20

en donde:

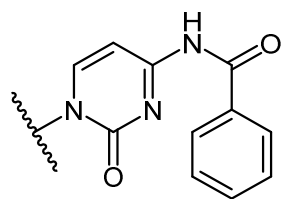
R^1 es un medio de soporte

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

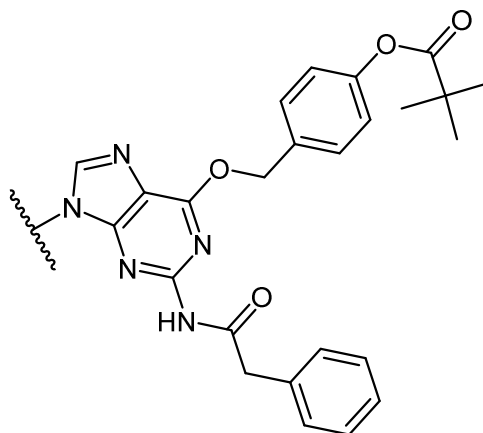
R^4 se selecciona de:

25

5

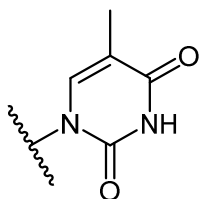


(PC) ,

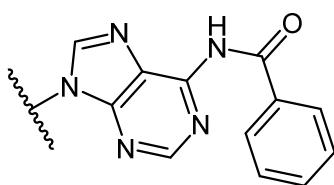


(DPG) ,

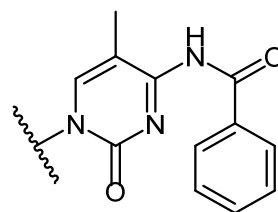
10



(T) ,

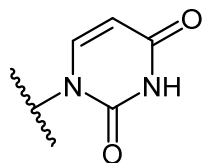


(PA) ,

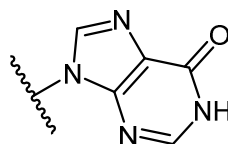


(P5mC) ,

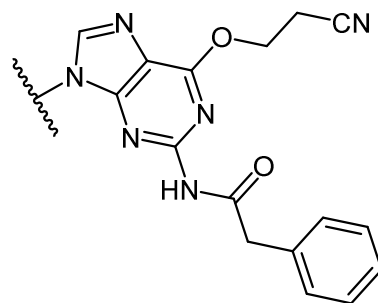
15



(U) ,



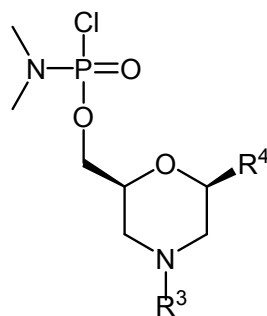
(I) , y



(PG) .

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

20



(A8a) ;

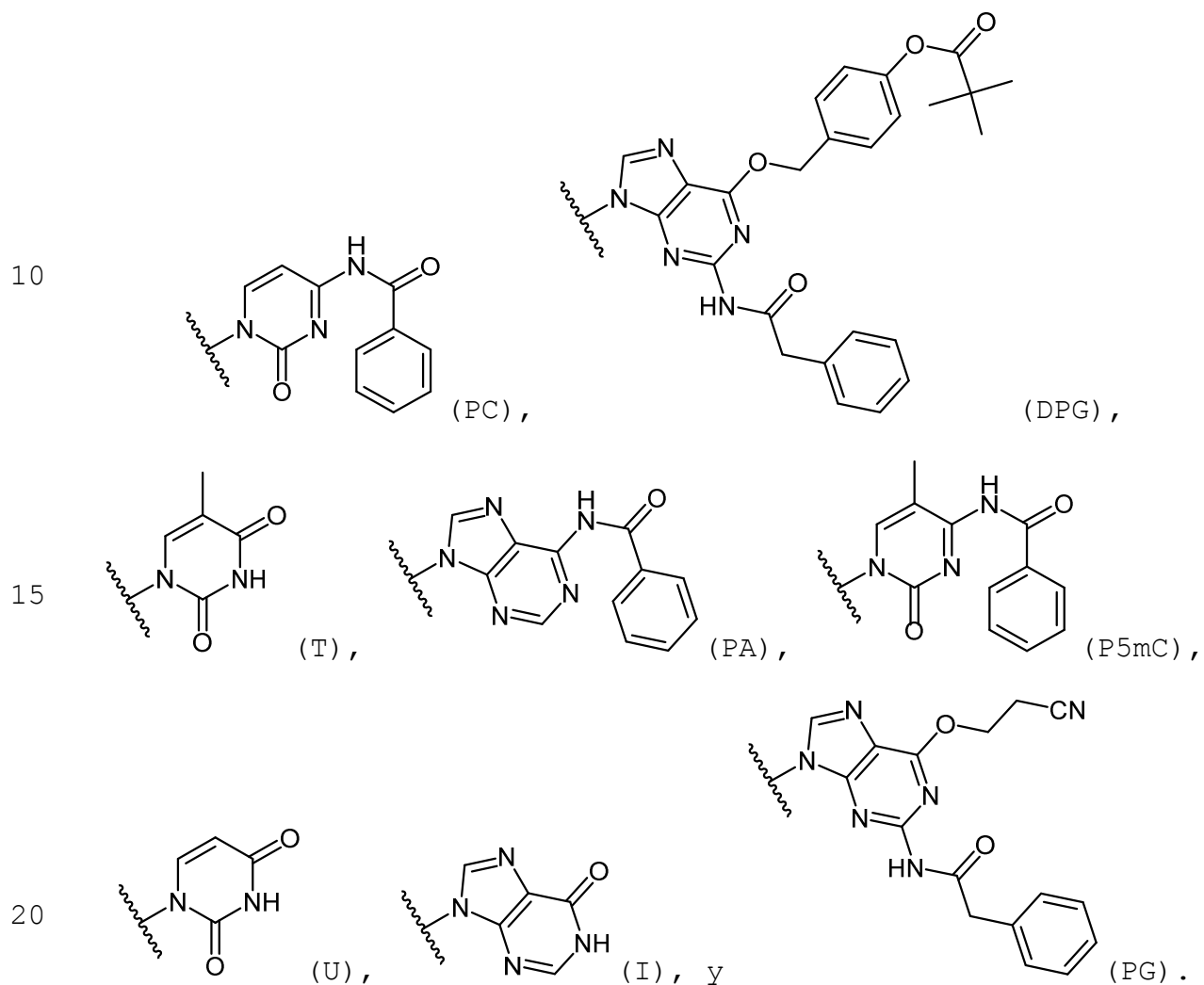
25

en donde:

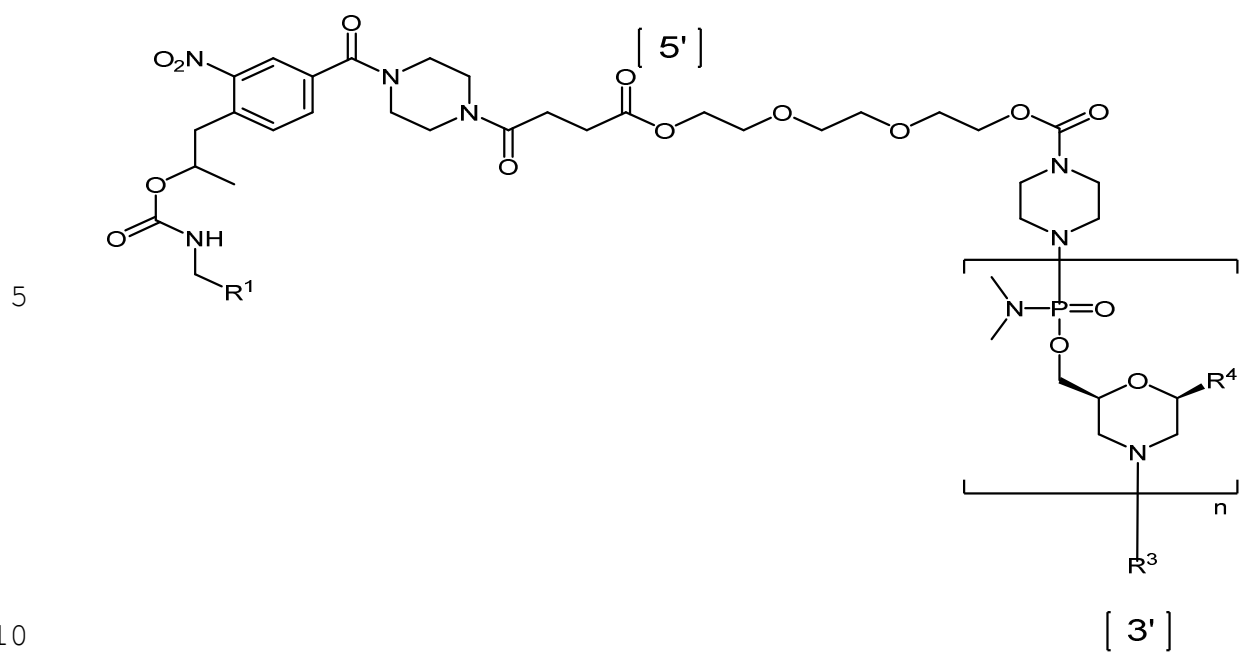
R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

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

de:



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



(A9a) ;

en donde:

n es un número entero desde 10 a 40,

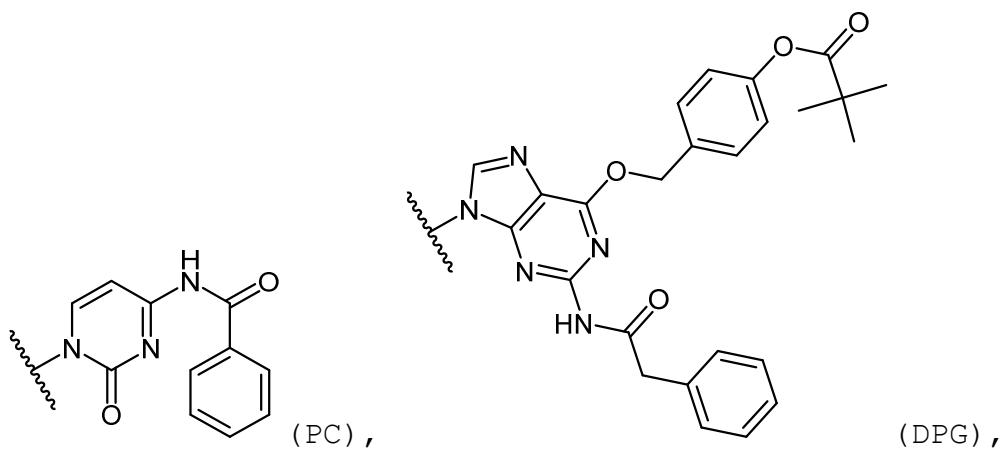
R¹ es un medio de soporte

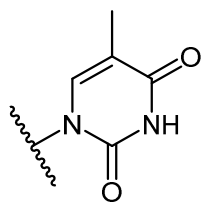
15 R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

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

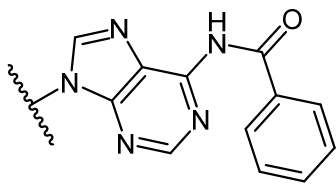
20

25

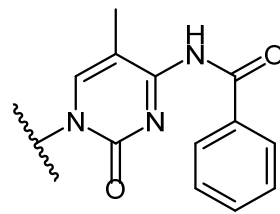




(T) ,

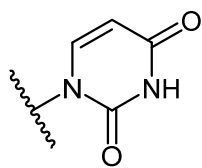
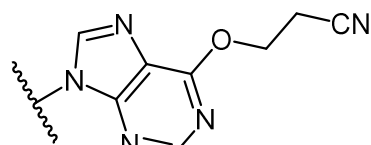


(PA) ,

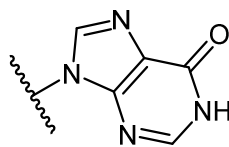


(P5mC) ,

5



(U) ,

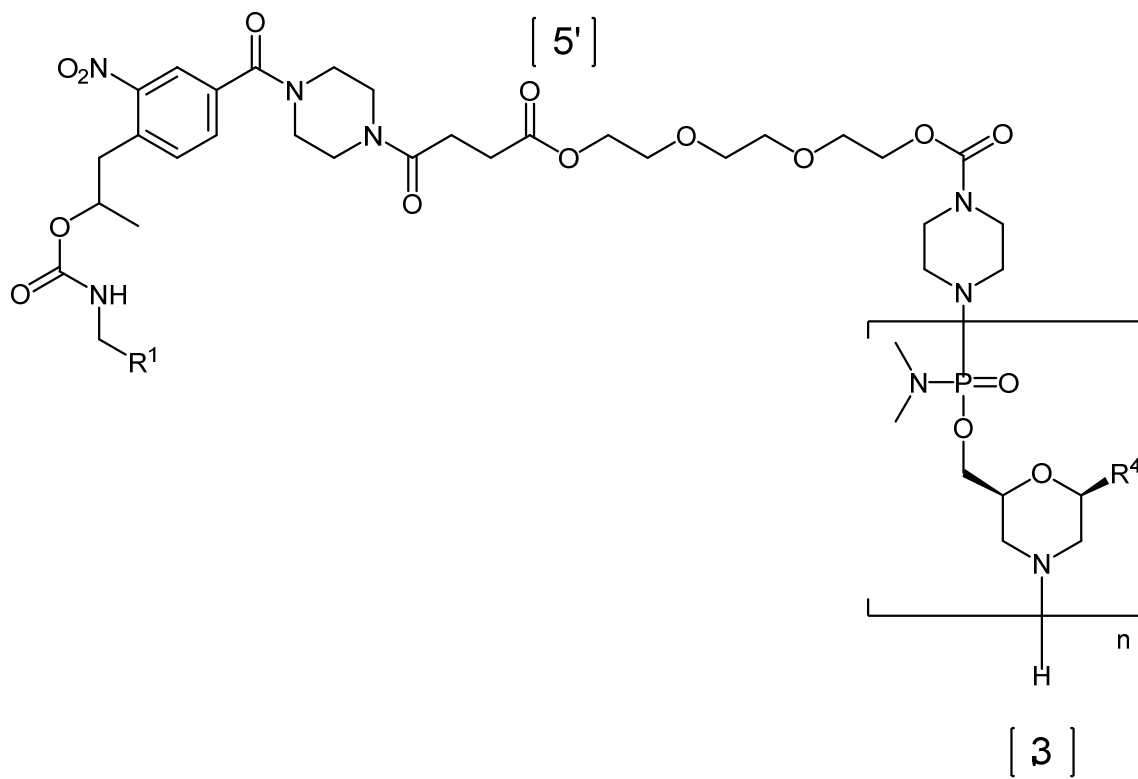


(I) , y

(PG) .

10

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



15

20

(A10a) ;

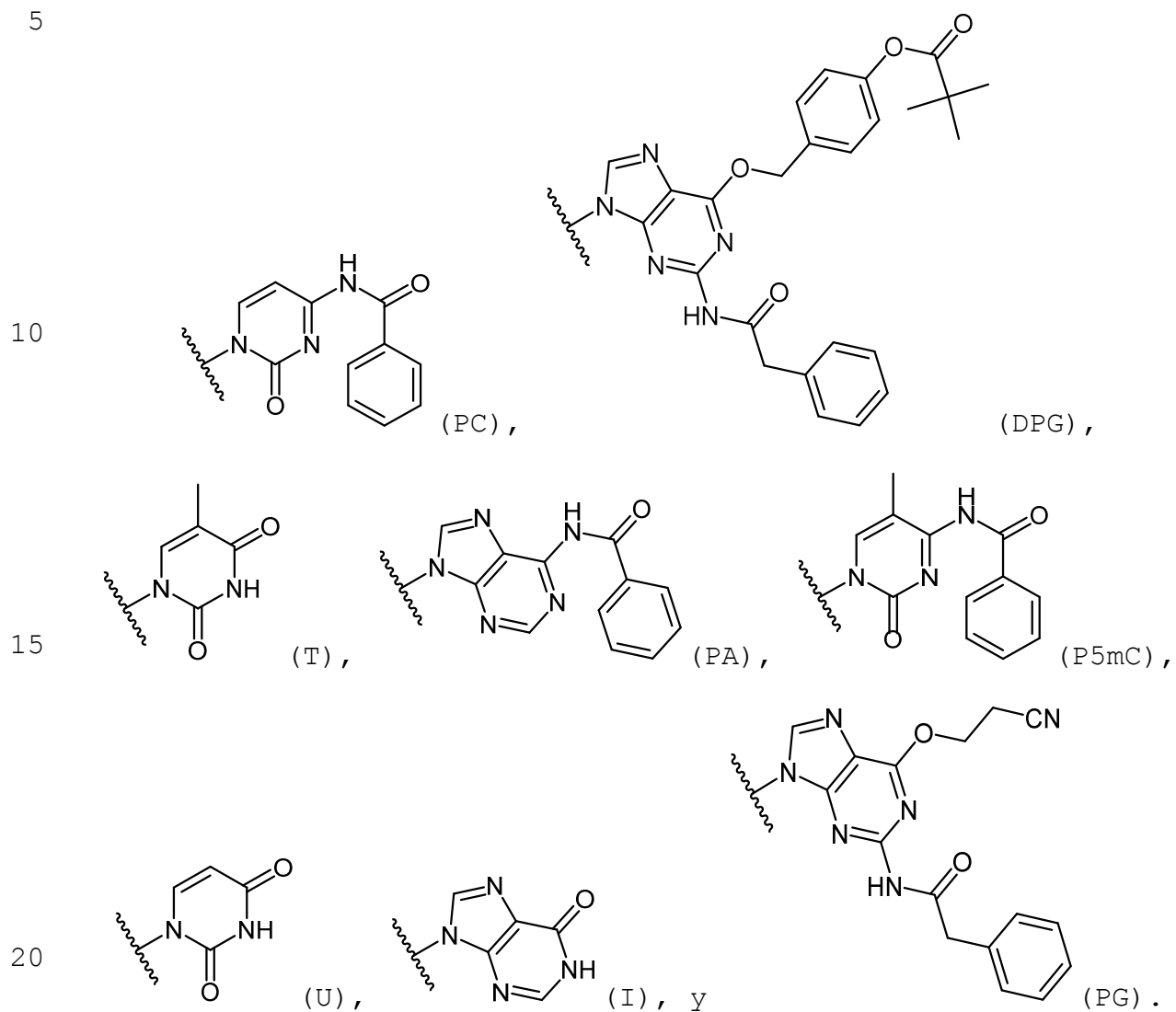
25

en donde:

n es un número entero desde 10 a 40,

R¹ es un medio de soporte, y

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



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



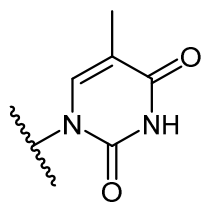
en donde:

15

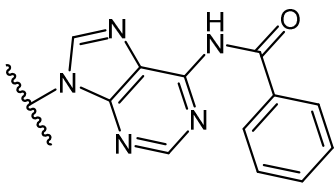
R^4 , independientemente de cada aparición, se

selecciona del grupo que consiste de:

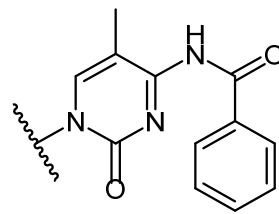




(T) ,

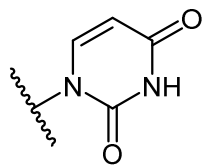


(PA) ,

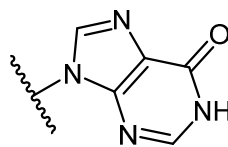


(P5mC) ,

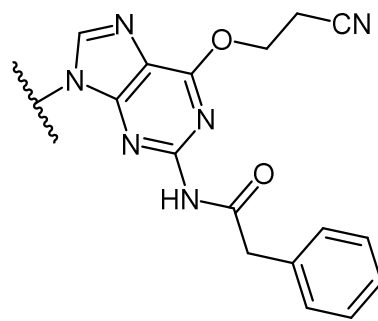
5



(U) ,



(I) , y



(PG) .

10

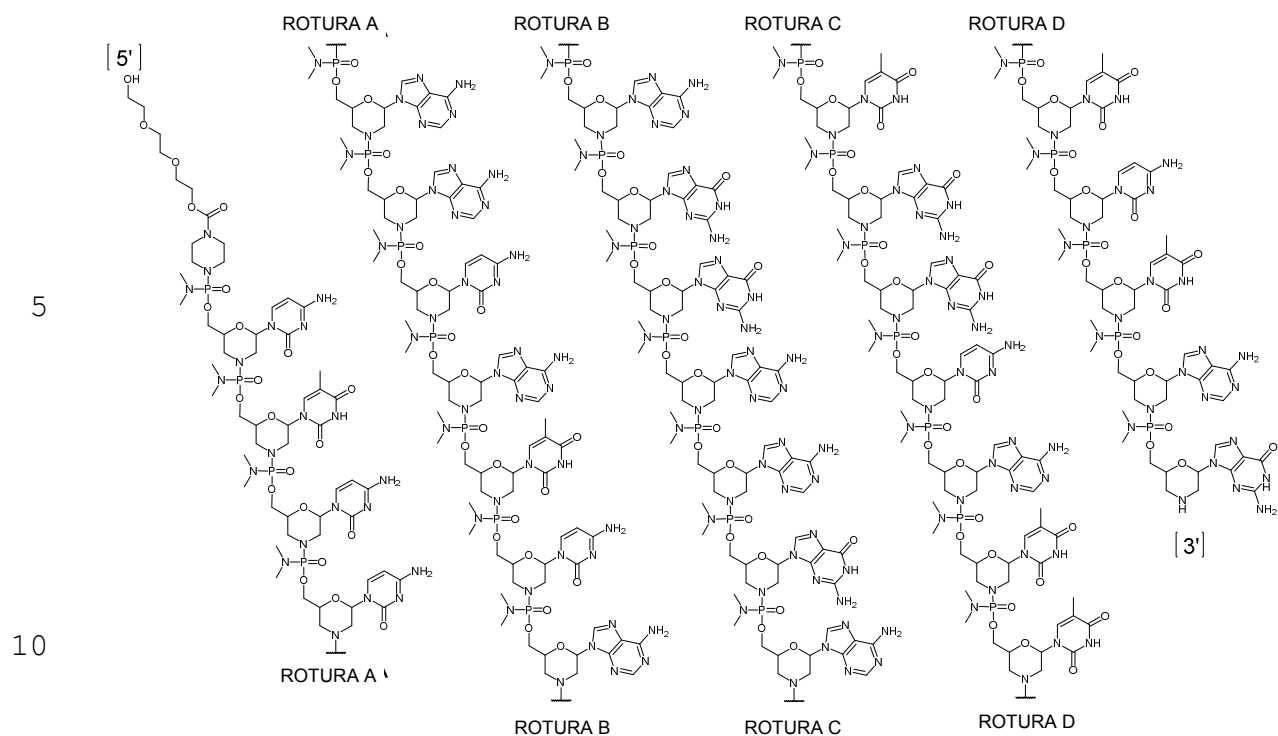
En una modalidad del compuesto oligomérico de Fórmula (A), n es 30, y R² en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

15

20

Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 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
10	C	20	G	30	G

en donde el compuesto oligomérico de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (E) :



(E) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Eteplirsén (ver por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 2006/000057, incorporada en la presente como referencia en su totalidad) ha sido el objeto de estudios clínicos para analizar su seguridad y eficacia y el desarrollo clínico está en curso. Eteplirsén es un oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO). La distrofina terapéutica "Eteplirsén", también conocida como "AVI-4658" es un PMO que tiene la secuencia base 5'-CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG-3' (SEQ ID NO:1). Eteplirsén se registró bajo el Número de Registro CAS 1173755-55-9. Los nombres químicos incluyen: ARN, [*P*-desoxi-*P*-(dimetilamino)] (2',3'-didesoxi-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-

15

20

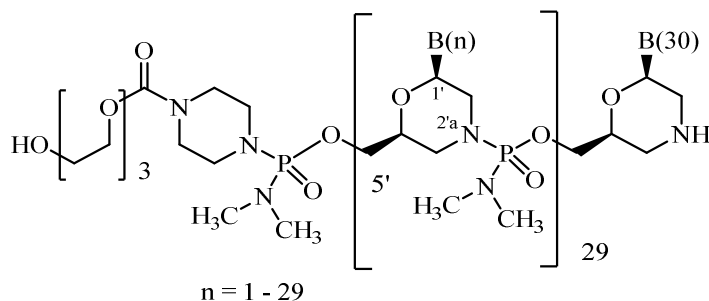
25

G-C-A-m5U-m5U-m5U-C-m5U-A-G) (SEQ ID NO:1), 5'-[P-[4-[[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]carbonil]-1-piperazinil]-N,N-dimetilfosfonamidato] y P,2',3'-tridesoxi-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'-didesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-P,3'-didesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoguanilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-

P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-
 secoguanilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-
 2',3'-imino-2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-P,3'-didesoxi-P-
 (dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-
 5 P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-
 secoguanilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-
 2',3'-imino-2',3'-secoguanilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-
 (dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-
 P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-
 10 secoadenilil-(2'a→5')-P,3'-didesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-
 imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-P,3'-didesoxi-P-
 (dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-P,3'-
 didesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-
 (2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-(dimetilamino)-2',3'-imino-
 15 2',3'-secocitidilil-(2'a→5')-P,3'-didesoxi-P-(dimetilamino)-
 2',3'-imino-2',3'-secotimidilil-(2'a→5')-P,2',3'-tridesoxi-P-
 (dimetilamino)-2',3'-imino- 2',3'-secoadenilil-(2'a→5')-2',3'-
 didesoxi-2',3'-imino-2',3'-secoguanosina.

Eteplirsén tiene la siguiente estructura:

20

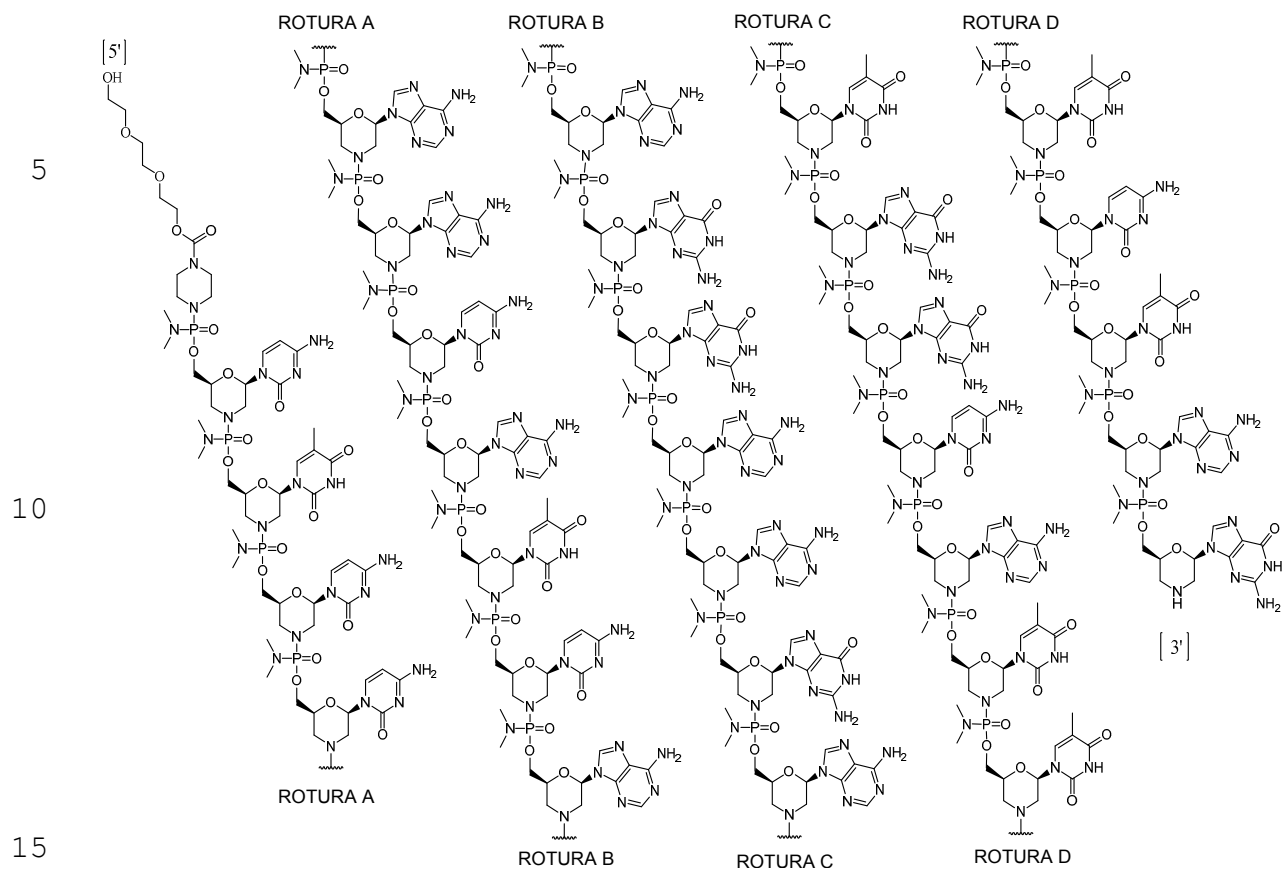


B(1-30):

25

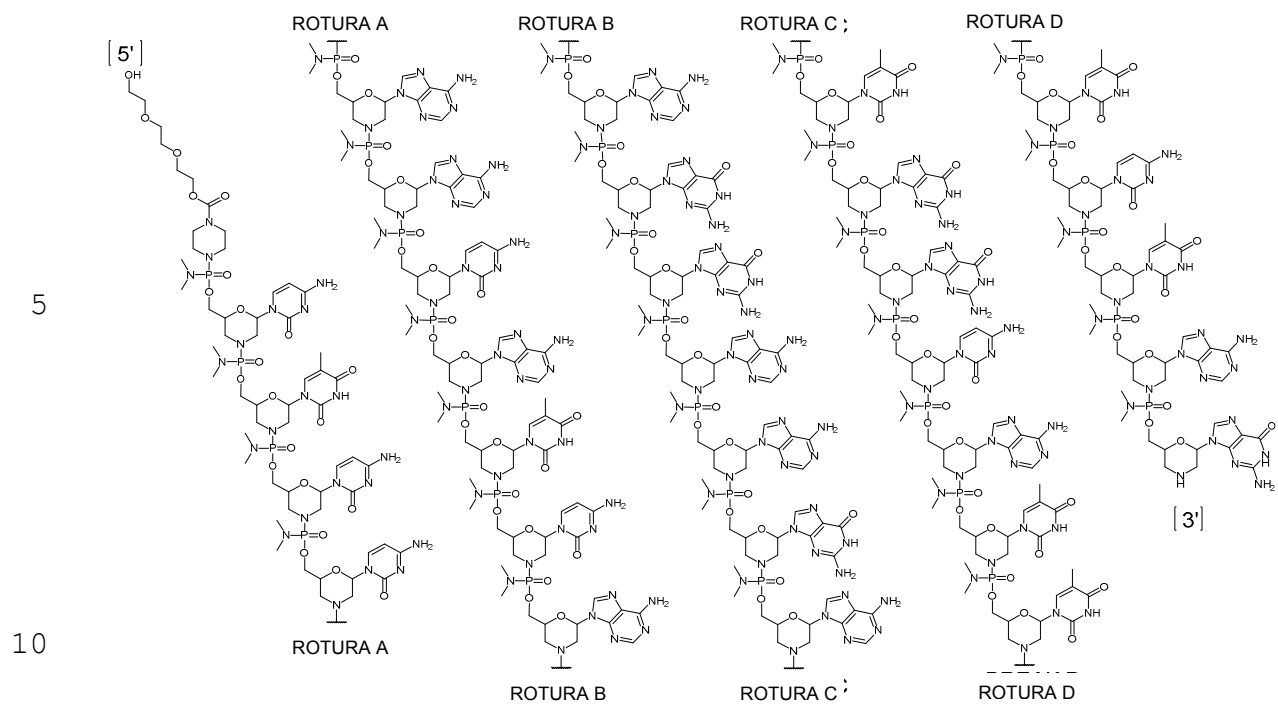
C-T-C-C-A-A-C-A-T-C-A-A-G-G-A-A-G-A-T-G-G-C-A-T-T-T-C-T-A-G (SEQ ID NO:1)

Eteplirsén también se puede representar por la estructura de Fórmula (XII):



(XII).

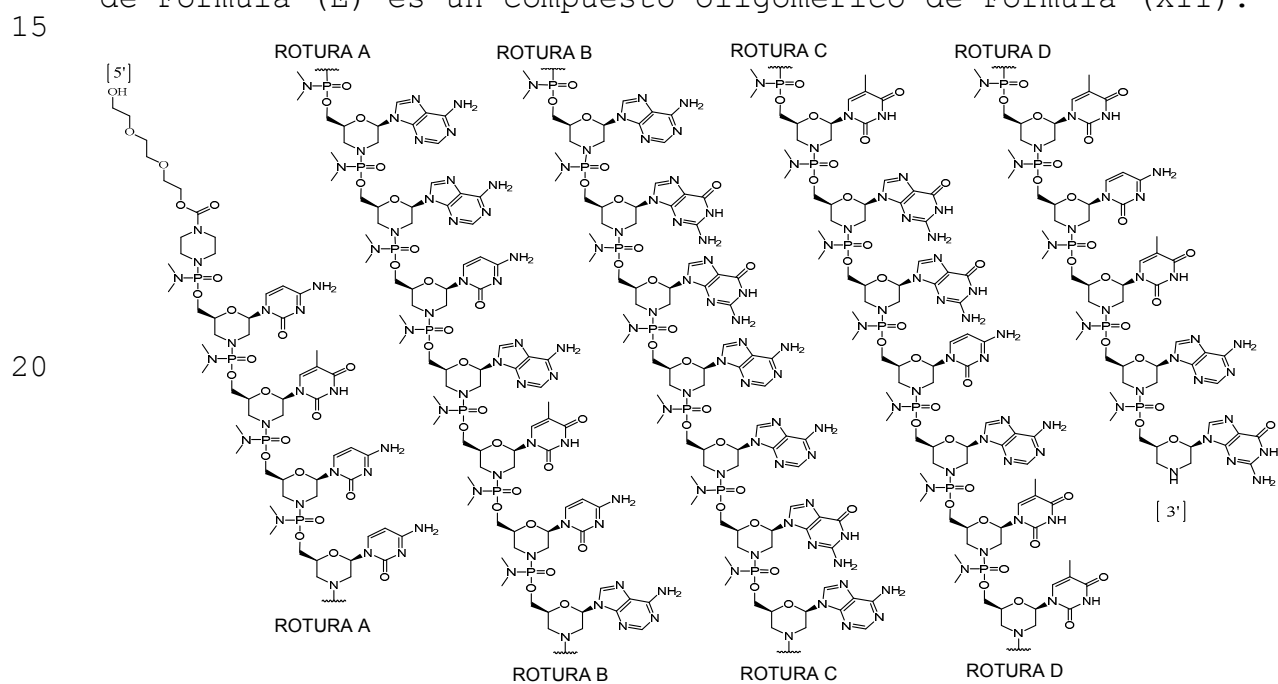
Por lo tanto, en una modalidad del proceso descrito anteriormente, el compuesto oligomérico de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (E):



(E) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En todavía otra modalidad, el compuesto oligomérico de Fórmula (E) es un compuesto oligomérico de Fórmula (XII):



(XII) ,

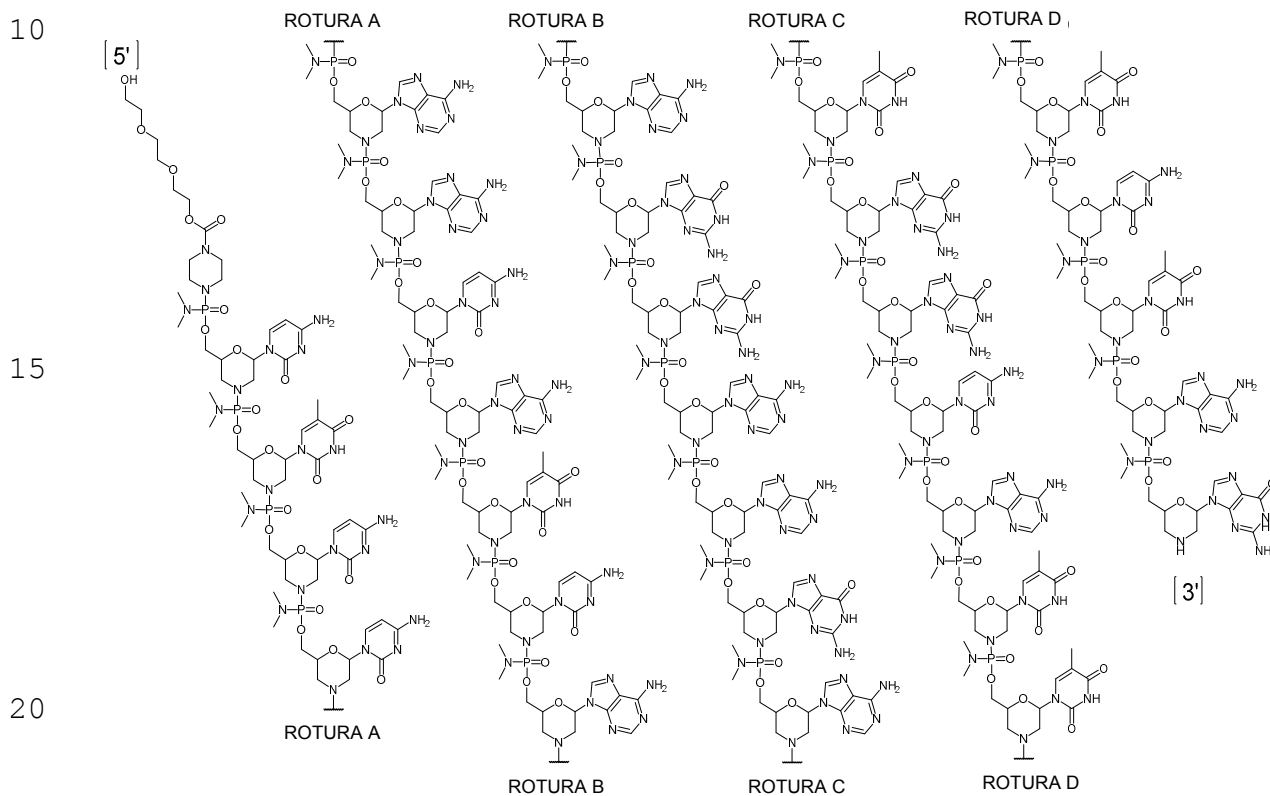
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otra modalidad, R^3 , en cada aparición, es tritilo.

5 Procesos para Preparar Eteplirsén

En la presente se proporcionan procesos para preparar Eteplirsén.

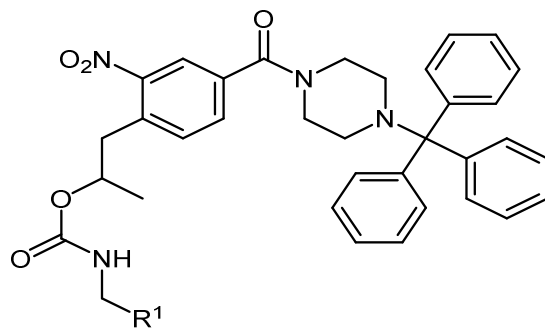
En un aspecto, en la presente se proporciona un proceso para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (E):



(E) ;

en donde el proceso comprende las etapas secuenciales de:

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

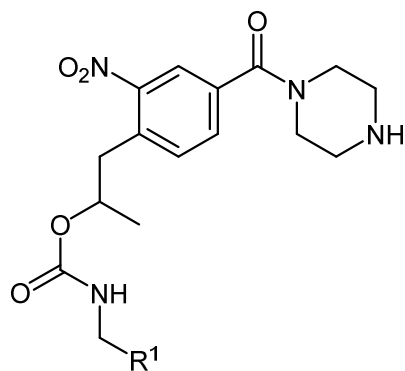


(I) ;

en donde R^1 es un medio de soporte,

con un agente de desbloqueo para formar el compuesto

de Fórmula (II):

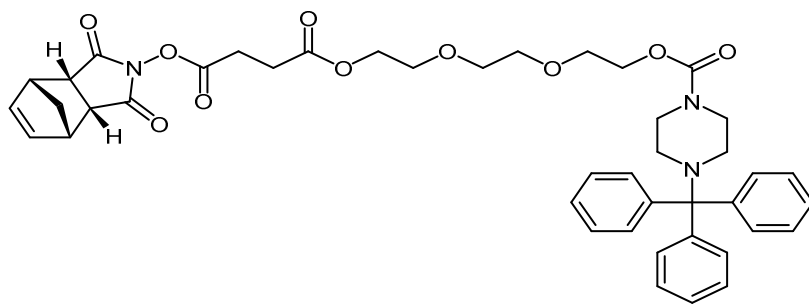


(II) ;

en donde R^1 es un medio de soporte;

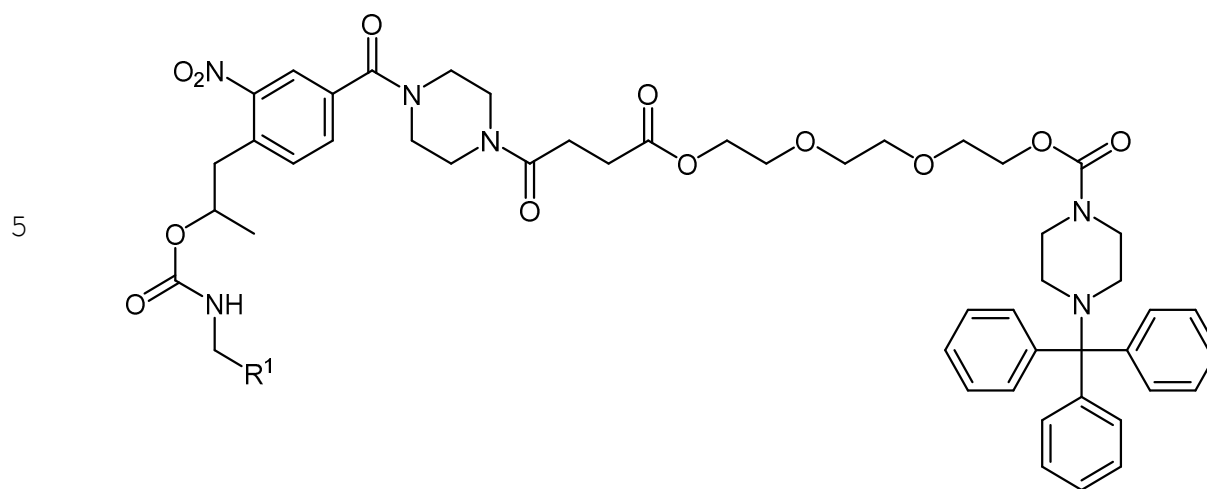
(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II)

con compuesto (B) :



(B) ;

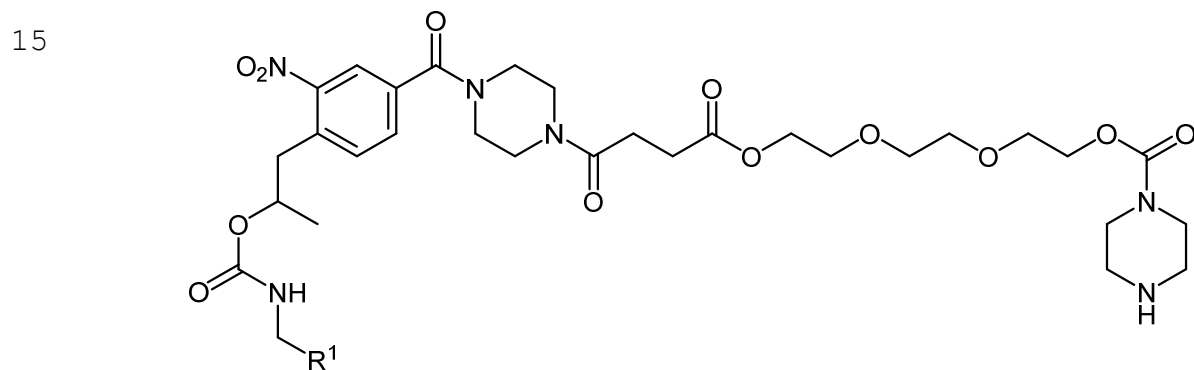
para formar un compuesto de Fórmula (III):



(III);

en 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):

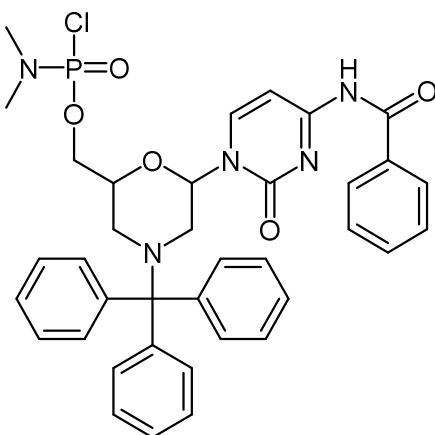


(IV);

en donde R^1 es un medio de soporte;

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

5



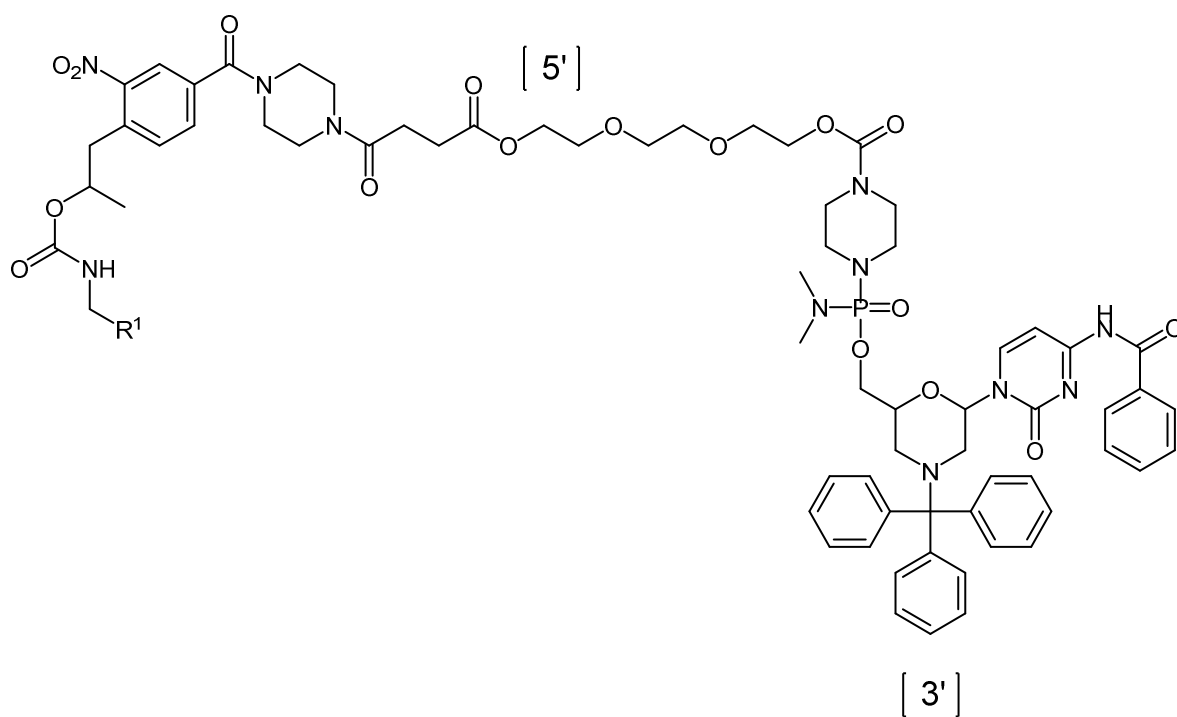
(C) ;

para formar un compuesto de Fórmula (V) :

10

15

20

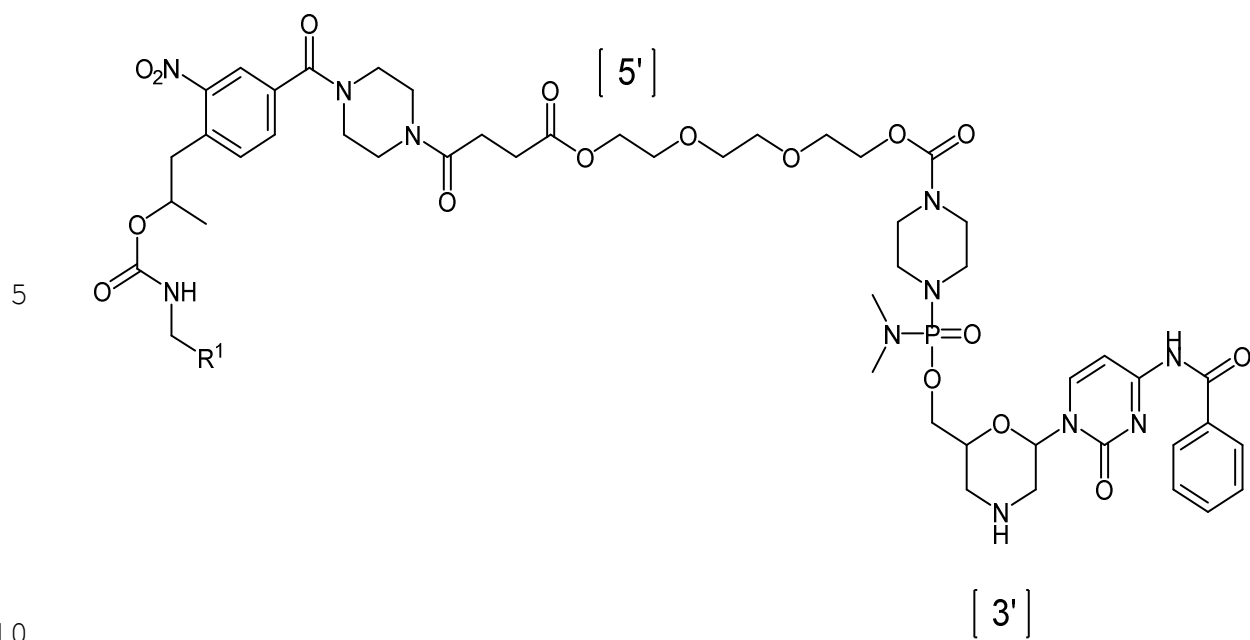


(V) ;

en 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 compuesto de Fórmula (VI) :

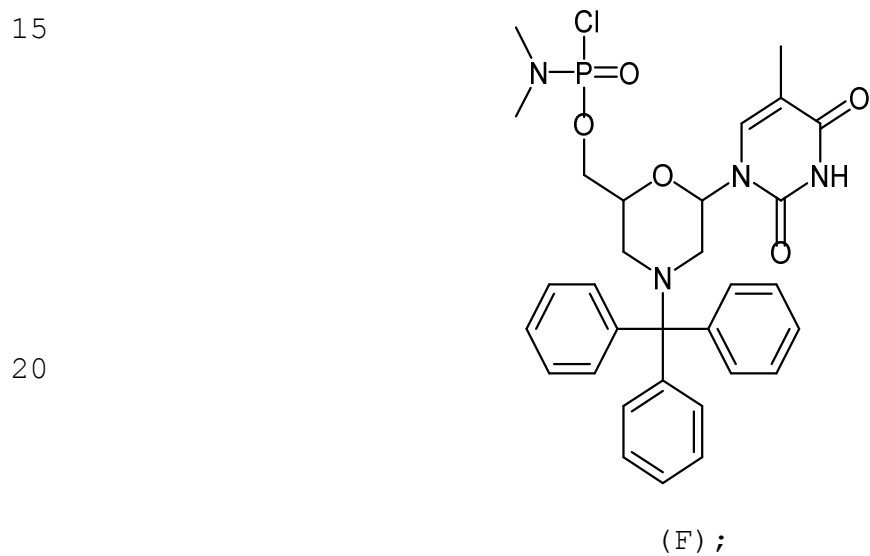
25



(VI) ;

en donde R^1 es un medio de soporte;

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



para formar un compuesto de Fórmula (VII) :



15

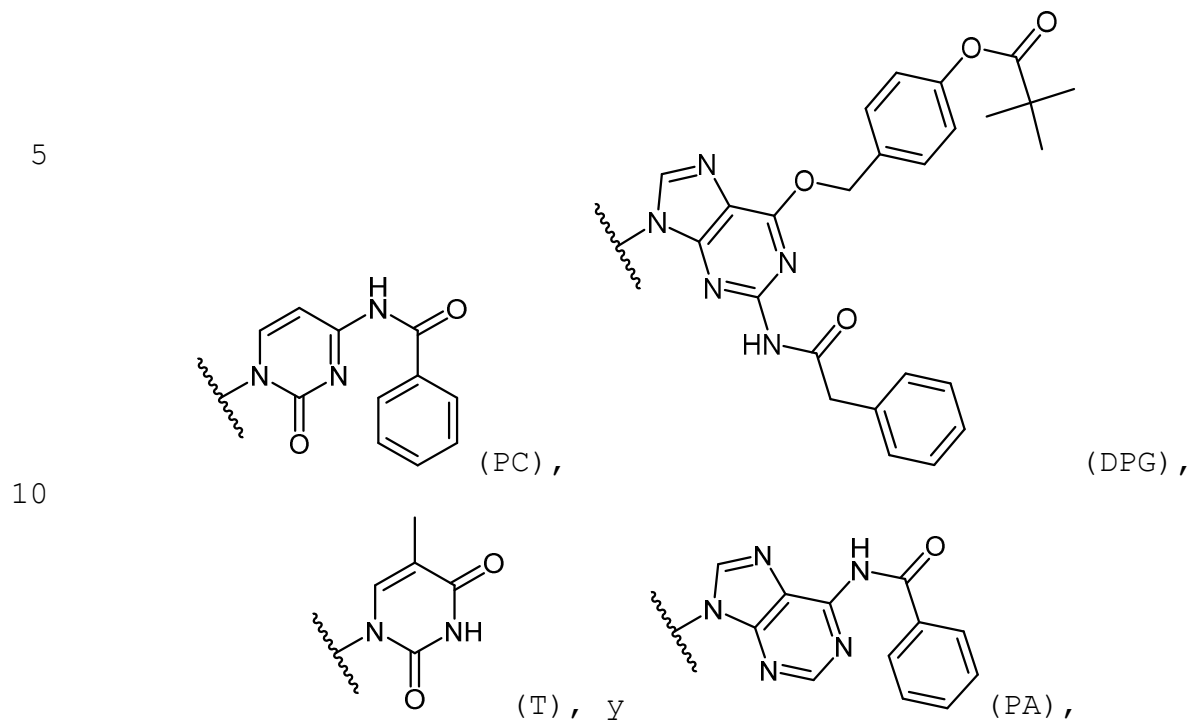
(g) realizar 28 iteraciones de las etapas
secuenciales de:

20

ClP(=O)(N(C)(C)C)OCC1CN(C2=CC=CC=C2)(C3=CC=CC=C3)C(=CC4=CC=CC=C4)C1O2

25

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



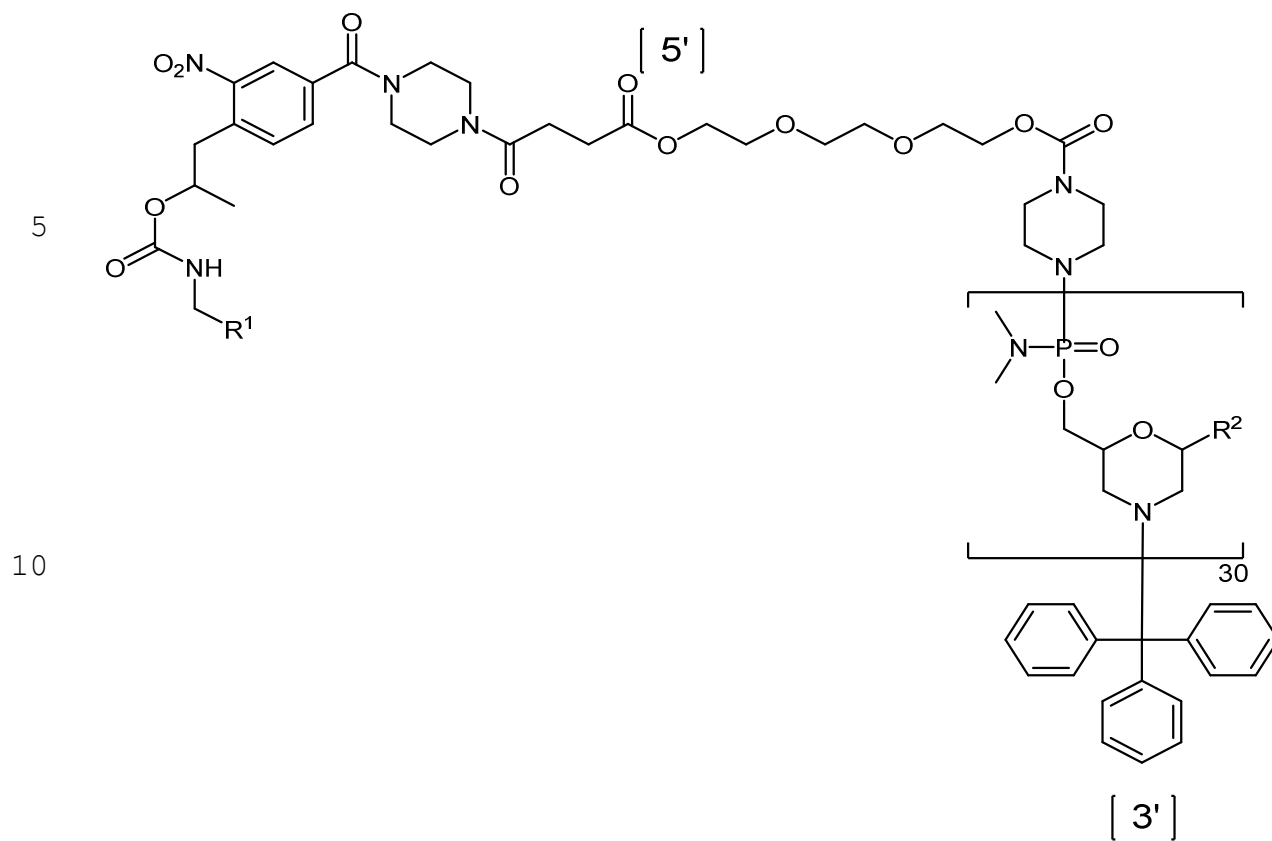
15 en donde, para cada iteración desde 1 a 28, R^2 es:

20

No. de Iteración	R^2	No. de Iteración	R^2	No. 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		

25

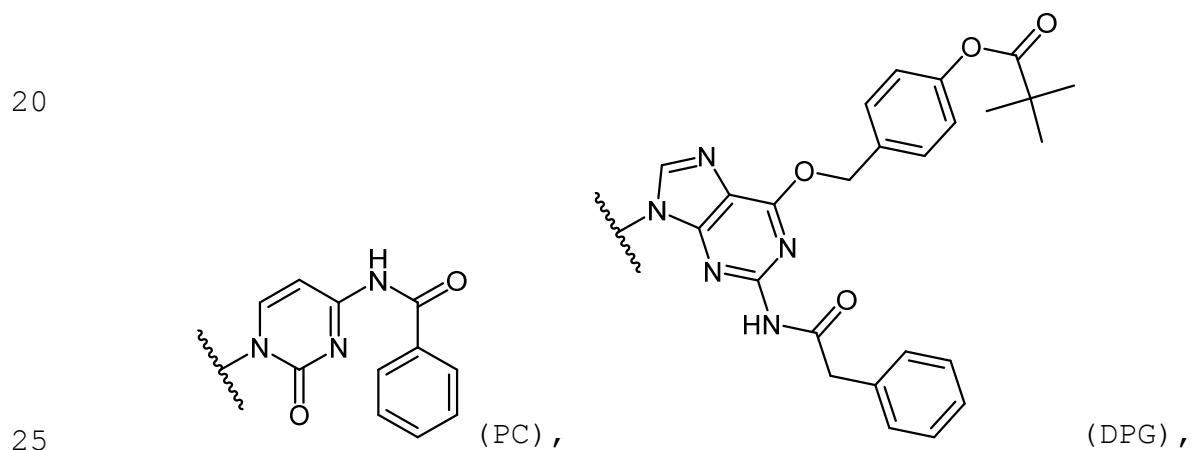
para formar un compuesto de Fórmula (IX):

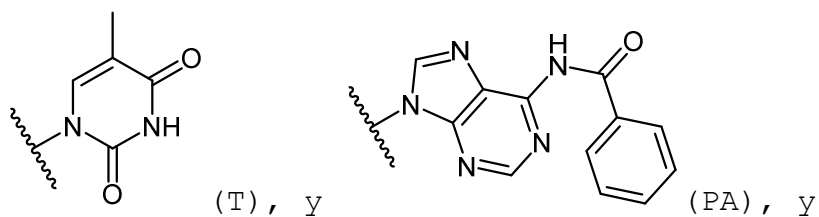


15 (IX);

en donde R^1 es un medio de soporte,

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



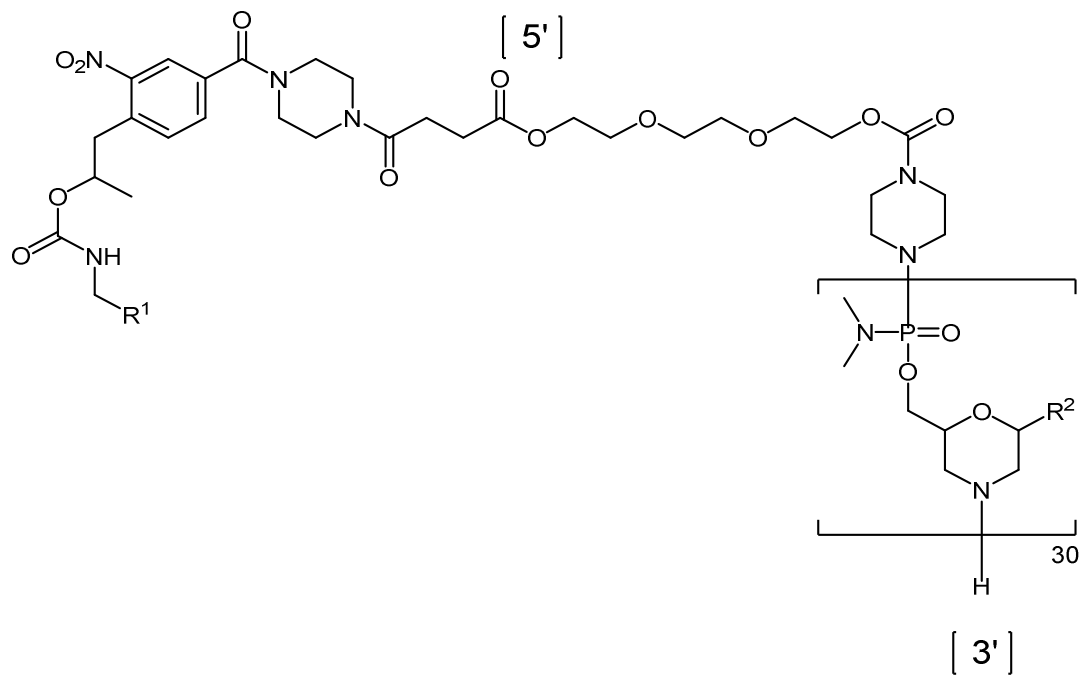


en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3':

10

Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 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

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

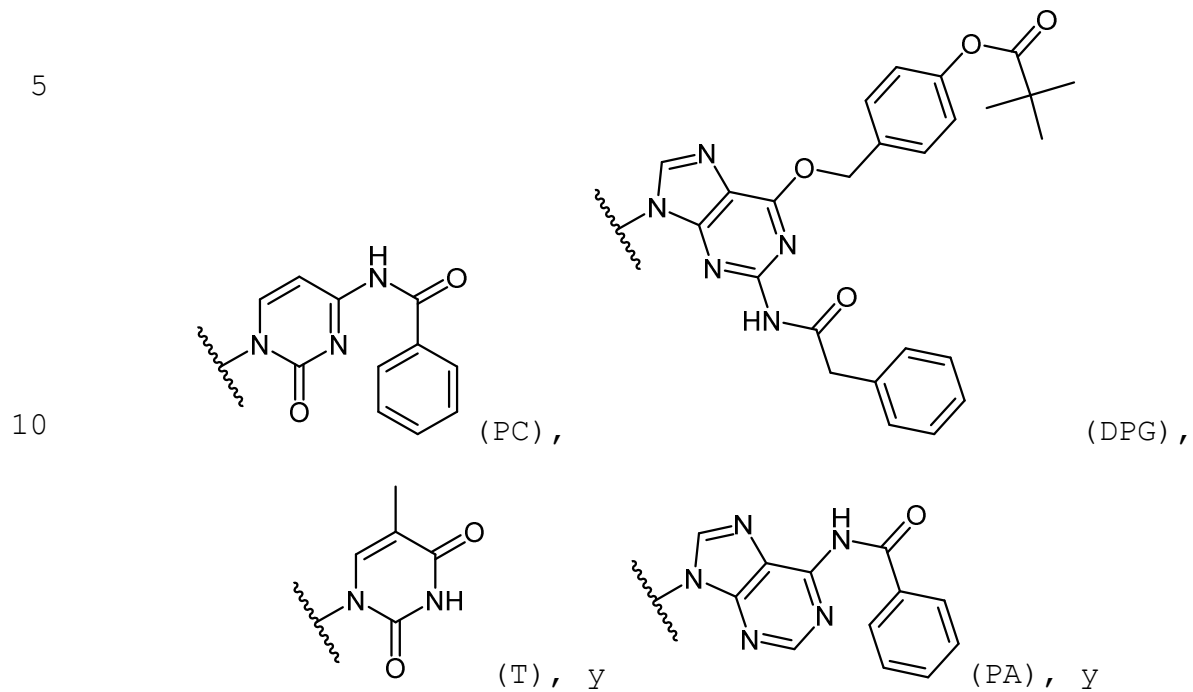


25

 $(X) ;$

en donde R^1 es un medio de soporte,

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



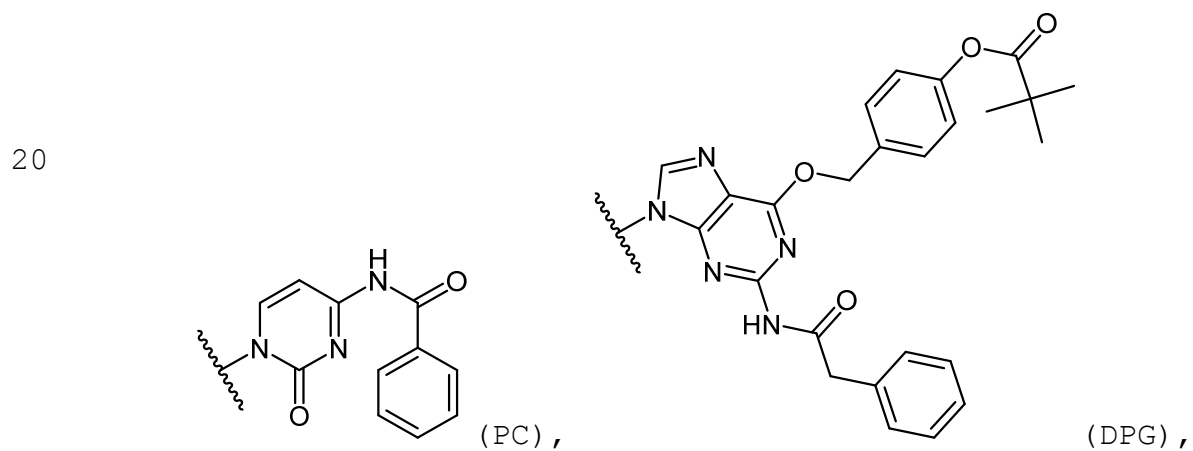
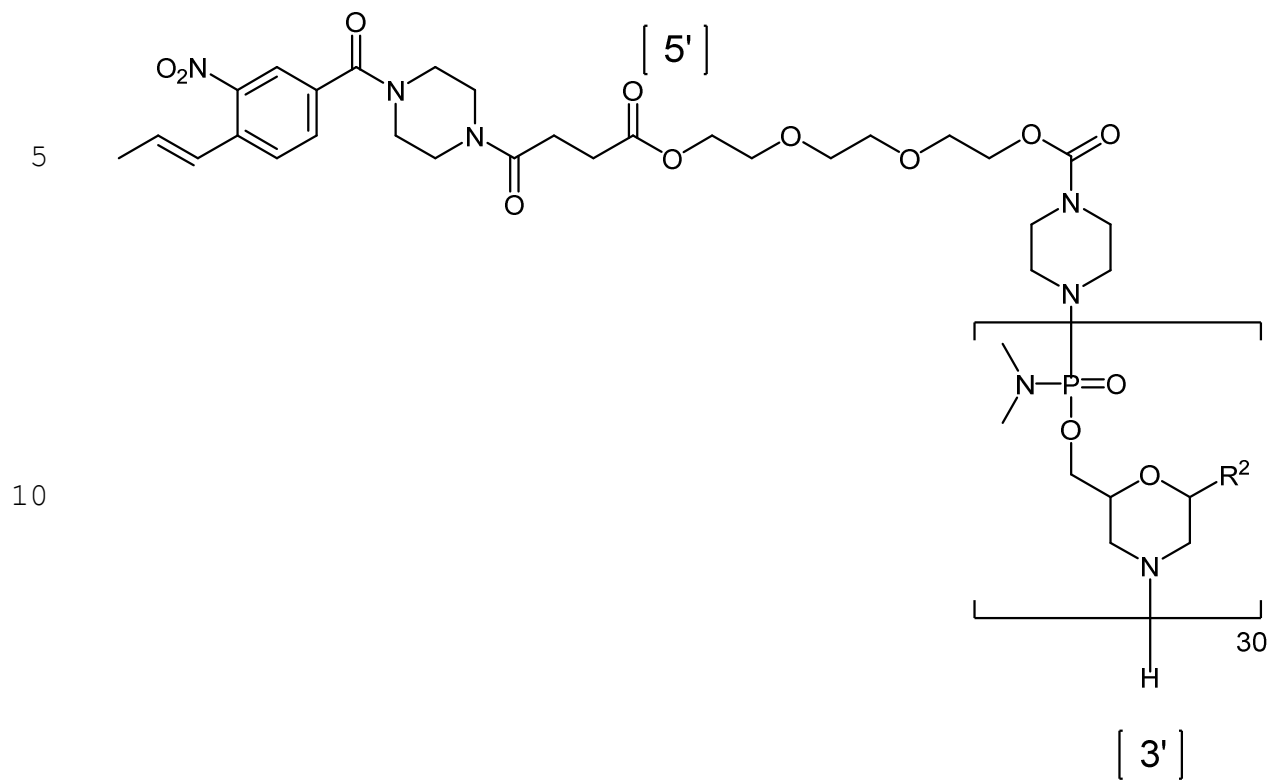
15 en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

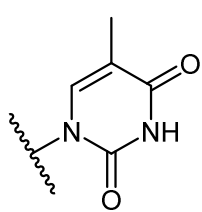
20

25

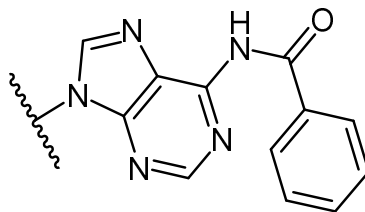
Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

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





(T), y



(PA), y

5 en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

10

15

Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 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

y

20

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

25

En una modalidad, la etapa (d), la etapa (f), la etapa g(2), o combinaciones de las mismas comprenden además poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV), Formula (VI), o el

compuesto formado por la etapa inmediatamente previa, respectivamente, con un agente de terminación de cadena.

En ciertas modalidades, cada una de la etapa (d), la etapa (f) y la etapa (g2) comprende además poner en contacto
5 el compuesto de Fórmula (IV), Formula (VI), o el compuesto formado por la etapa inmediatamente previa, respectivamente, con un agente de terminación de cadena.

En otra modalidad, cada etapa se realiza en la presencia de al menos un solvente.

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

En aún otra modalidad, el agente de desbloqueo usado en cada etapa es ácido cianoacético.

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

En todavía otra modalidad, el ácido halogenado es
20 ácido trifluoroacético.

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

25 En otra modalidad, cada una de las etapas (c), (e1),

y (f) comprende además la etapa de poner en contacto el compuesto desbloqueado de cada etapa con un agente de neutralización.

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

En aún otra modalidad, el agente de neutralización es un monoalquilo, dialquilo, o trialquil amina.

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

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

En aún otra modalidad, el agente de terminación de cadena está en una solución que comprende etilmorfolina y metilpirrolidinona.

En otra modalidad, el agente de terminación de cadena es un anhídrido ácido.

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

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

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

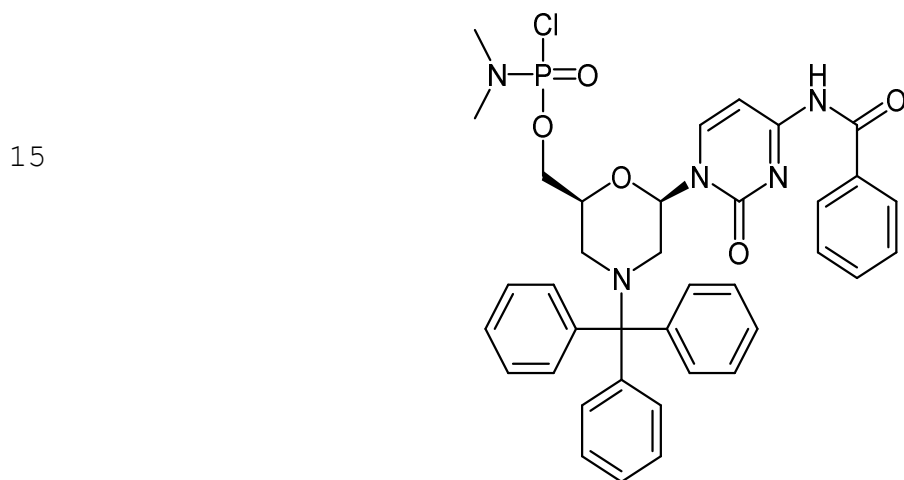
En todavía otra modalidad, el agente de escisión está en una solución que comprende N-metil-2-pirrolidona.

5 En aún otra modalidad, el agente de desprotección comprende NH_3 .

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

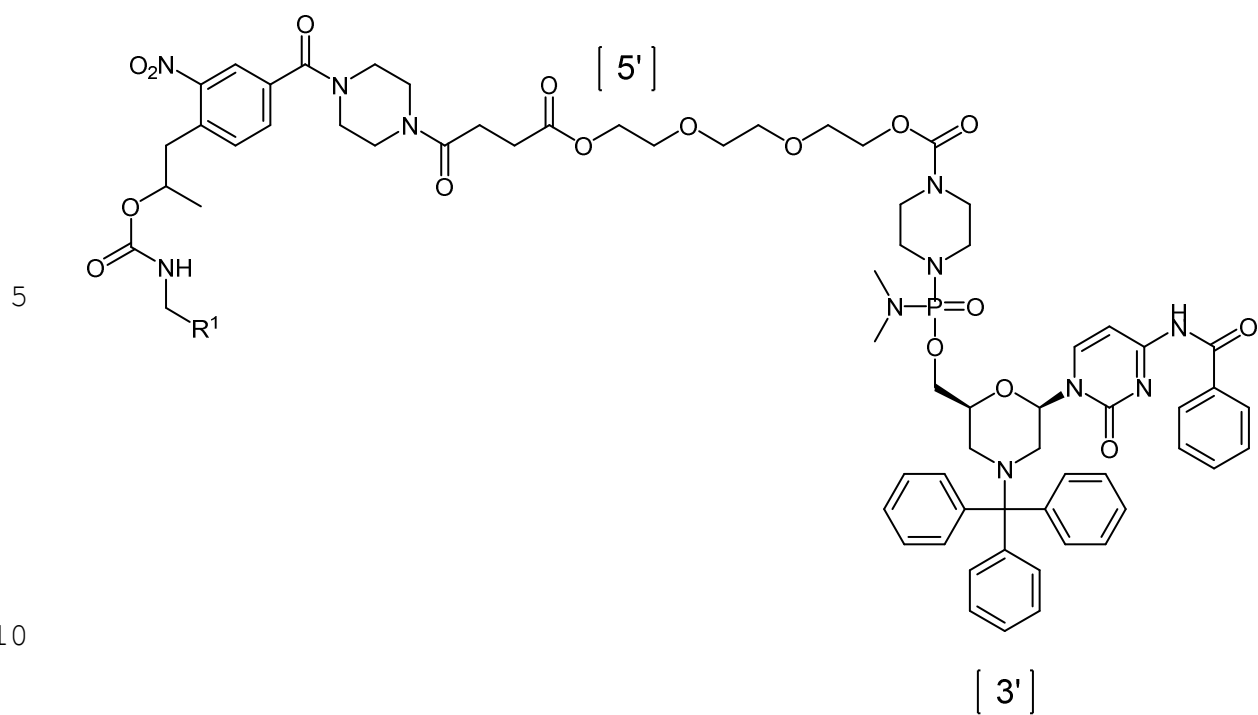
10 En todavía otra modalidad, el medio de soporte comprende poliestireno con 1% divinilbenceno reticulado.

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):

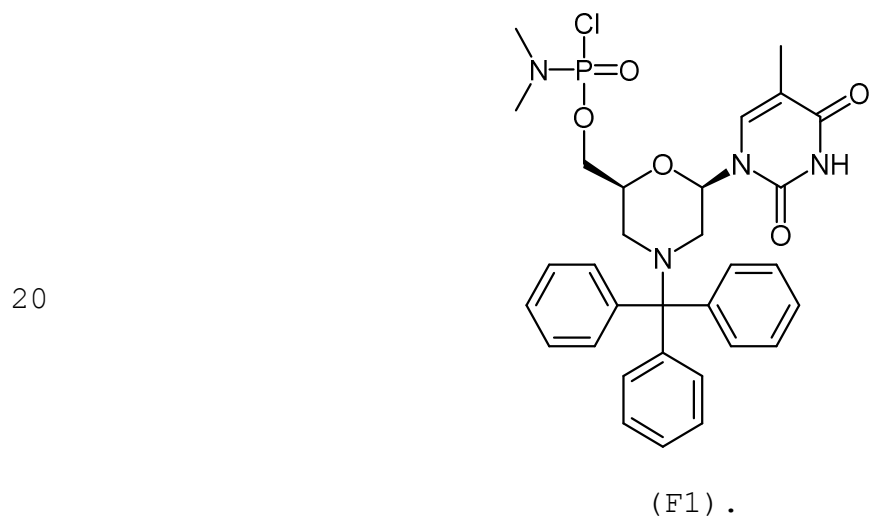


(Va) ,

en donde R¹ es un medio de soporte.

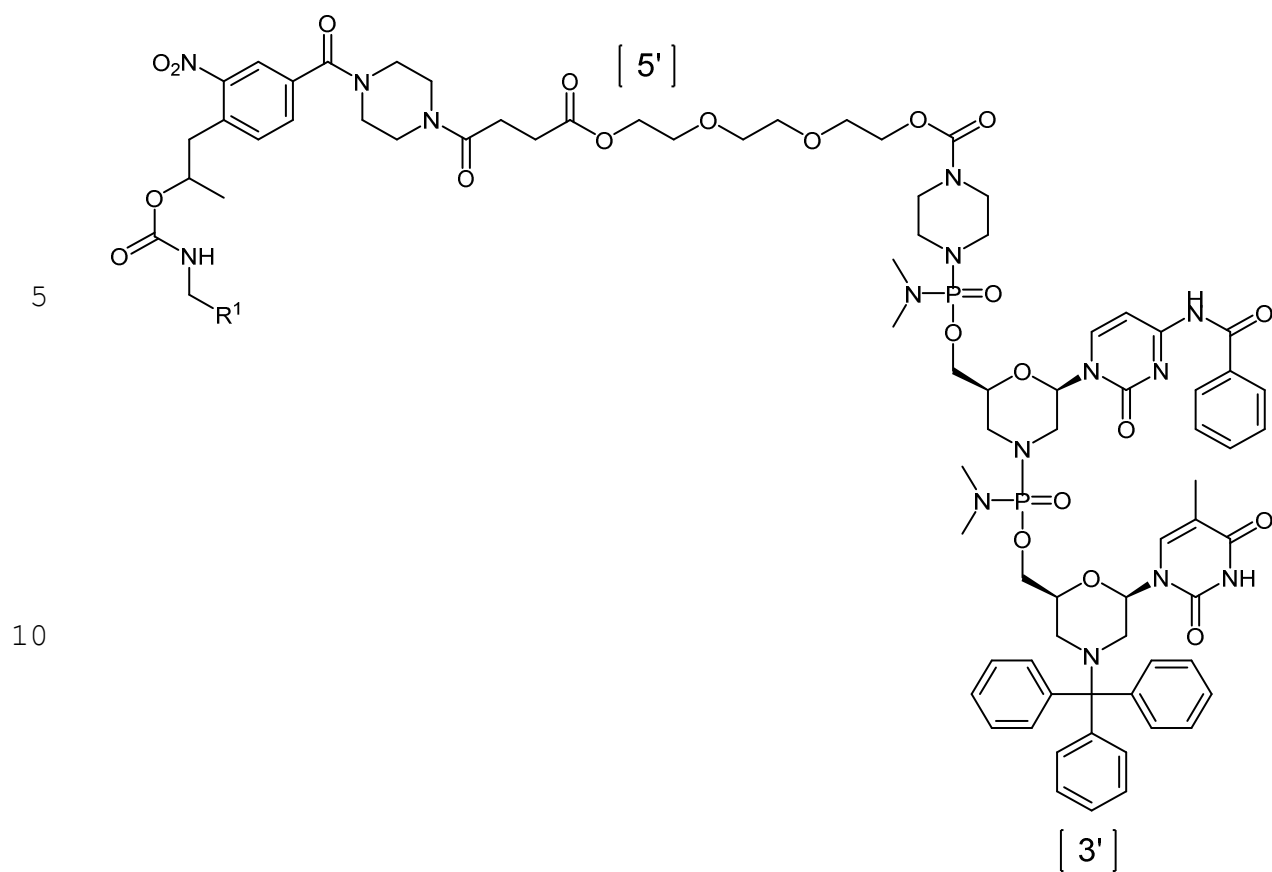
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (F) es de

15 Fórmula (F1) :



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

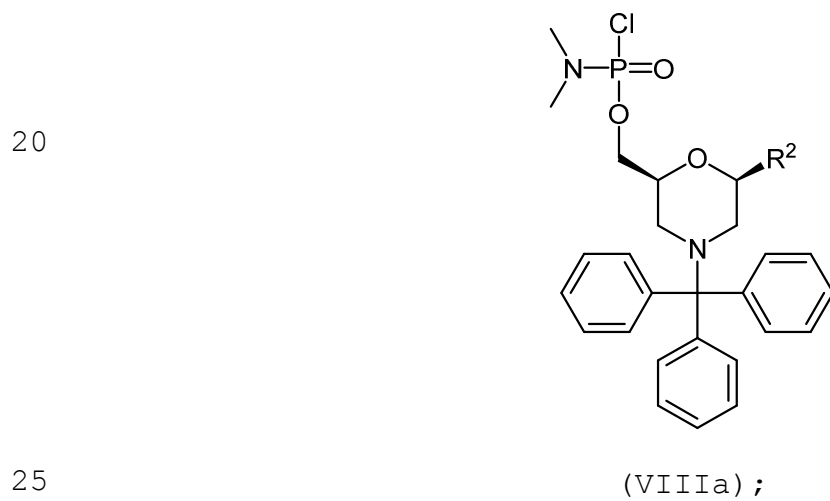
25 de Fórmula (VIIa) :



(VIIa),

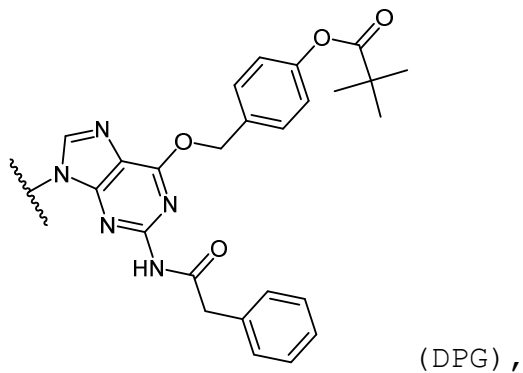
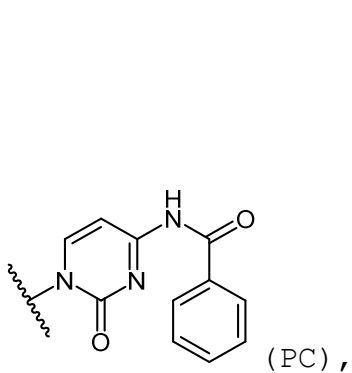
15 en donde R^1 es un medio de soporte.

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

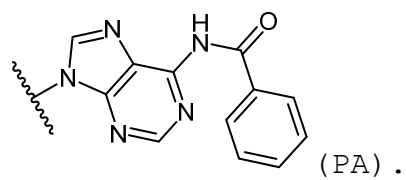
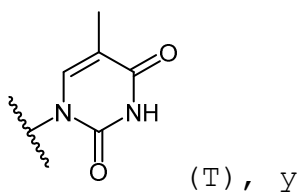


en donde R^2 , independientemente de cada compuesto de
Fórmula (VIIIa), se selecciona del grupo que consiste de:

5

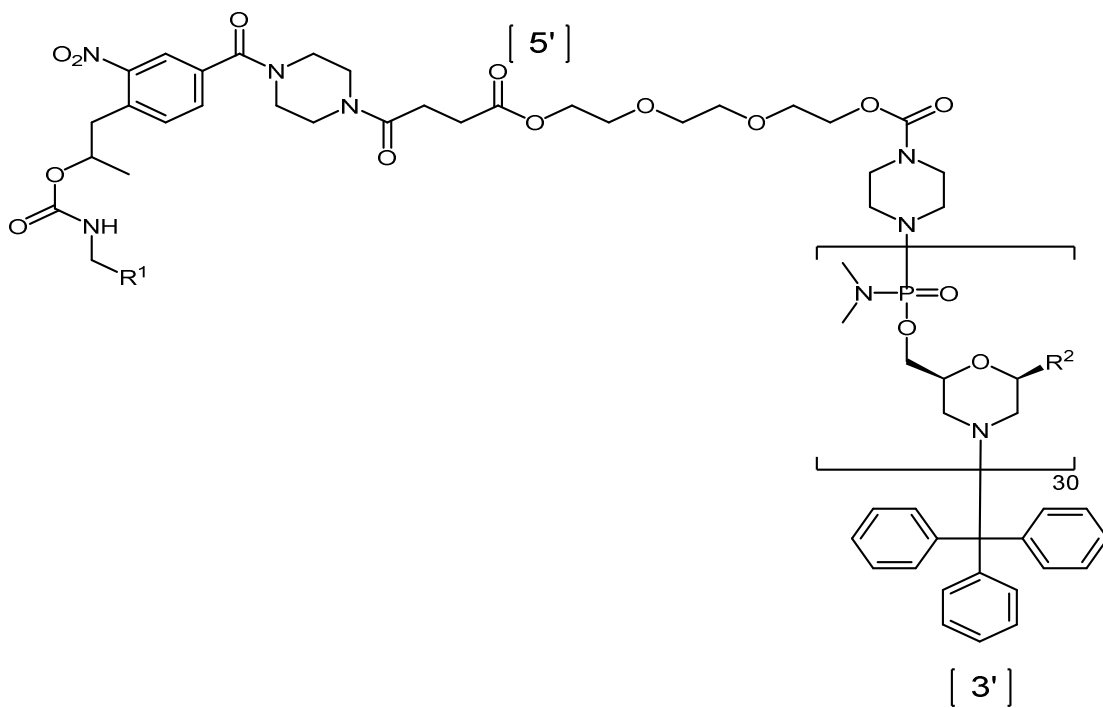


10



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

15



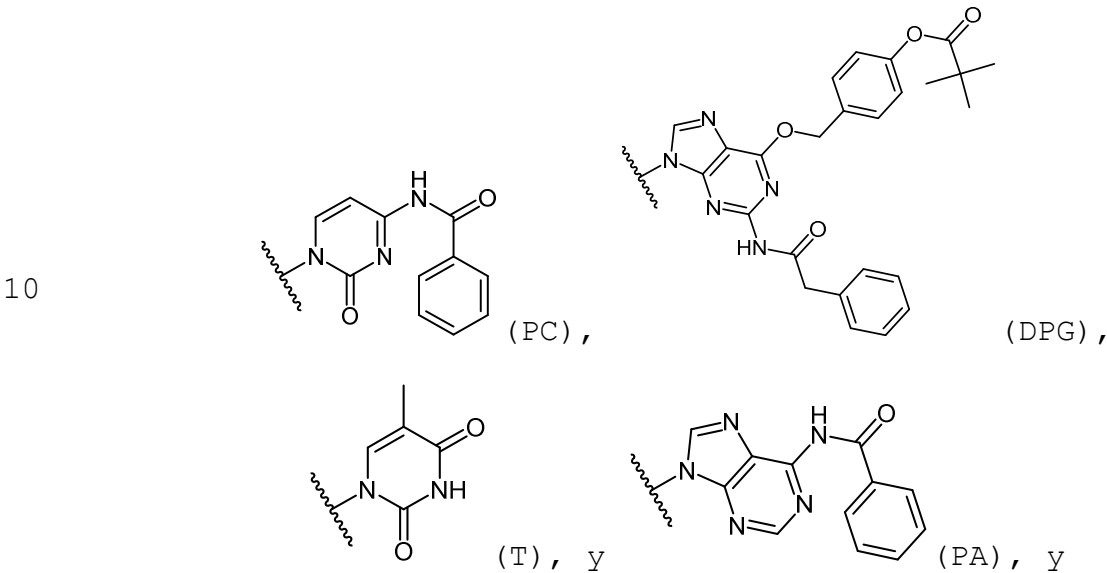
25

(IXa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es un medio de soporte, y

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

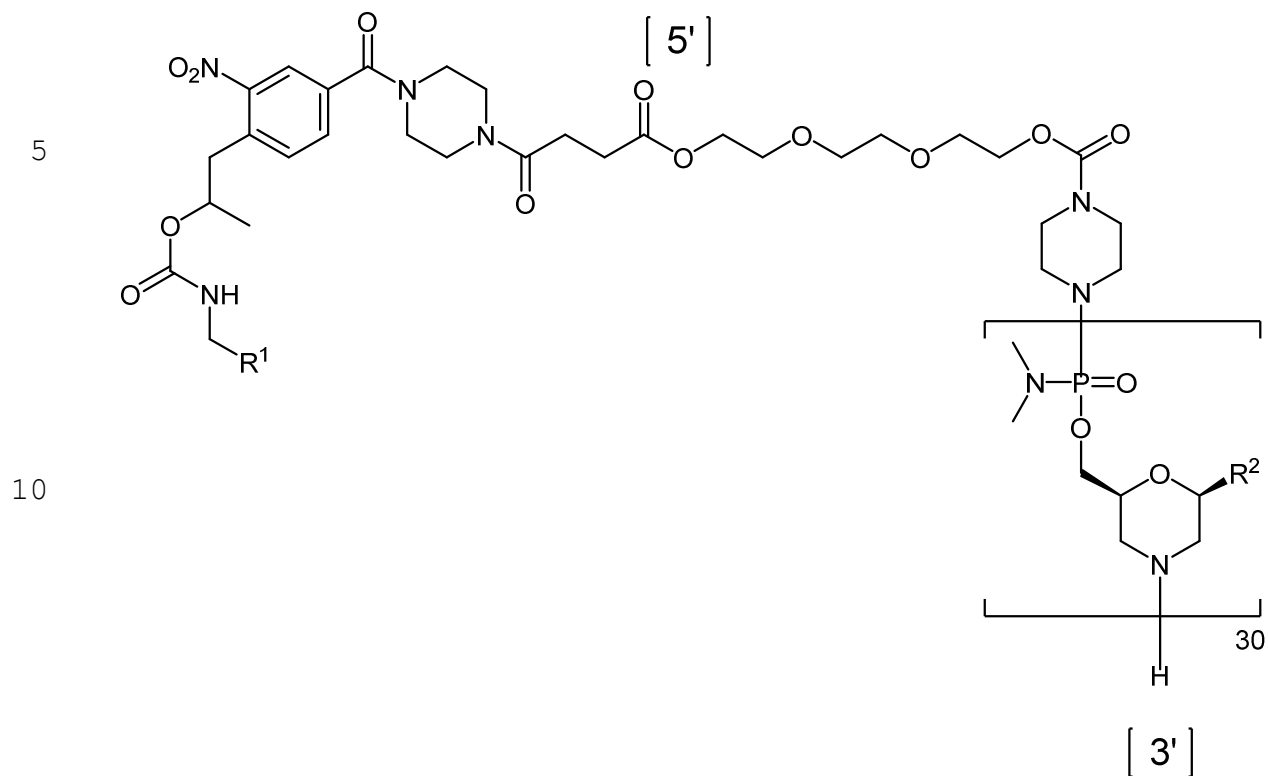


15 en donde R² en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

20

Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 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
25	PC	20	DPG	30	DPG

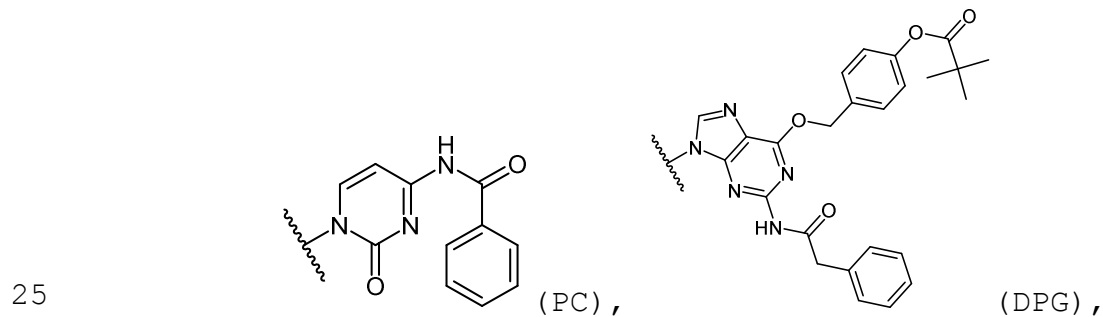
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (X) es de
Fórmula (Xa):

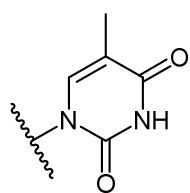


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
donde

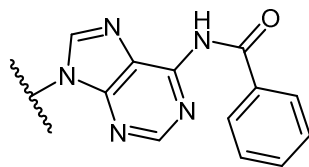
R^1 es un medio de soporte, y

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





(T), y



(PA), y

en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a

5

3' :

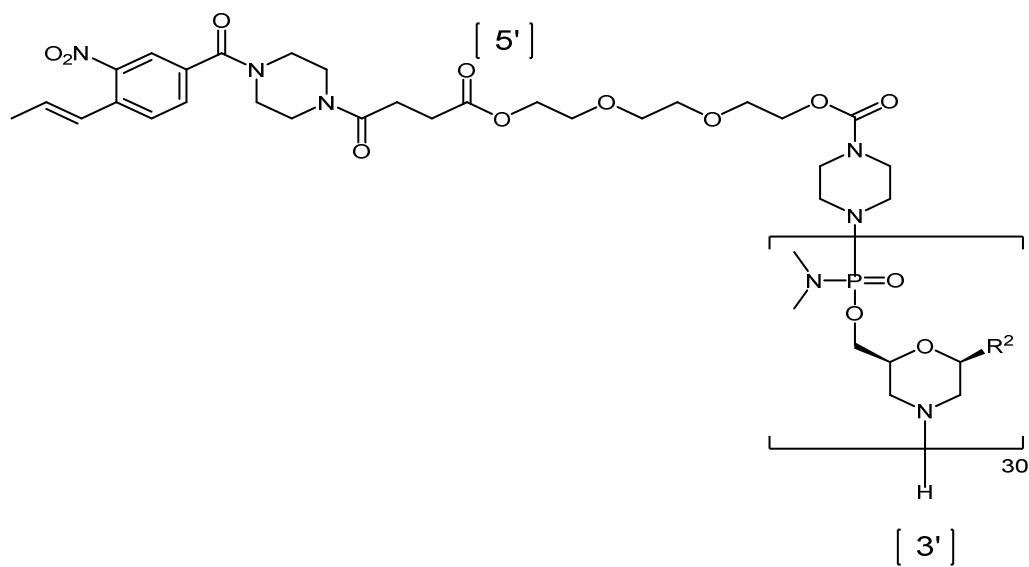
10

Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 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

15

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

20

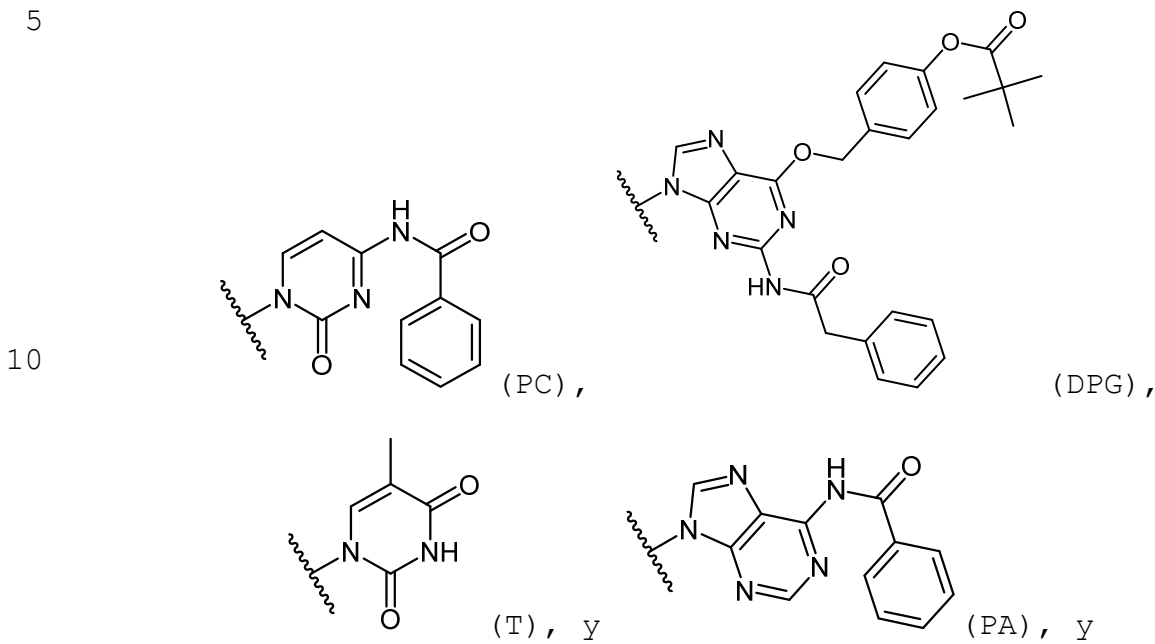


25

(XIa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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



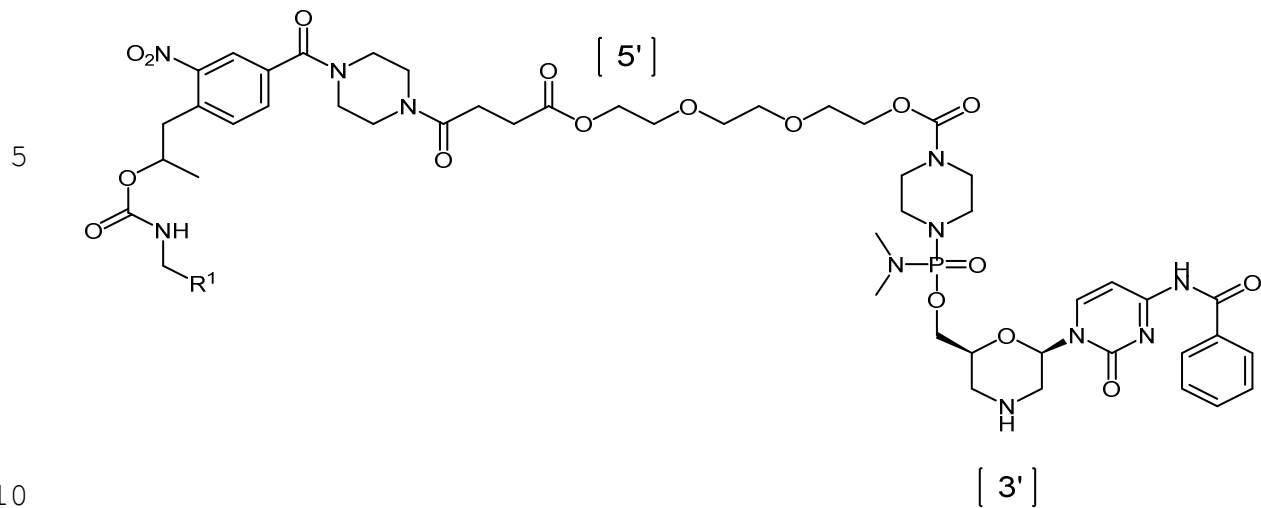
15 en donde R² en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3':

20

25

Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 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

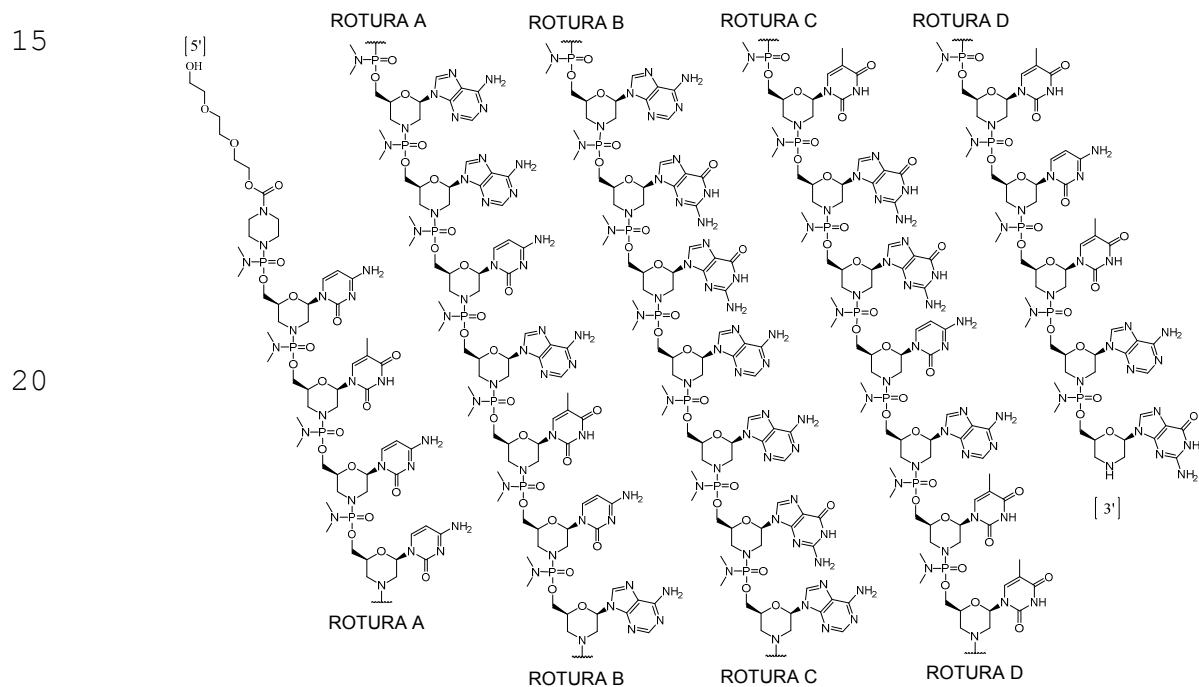
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (VI) es de Fórmula (VIa):



(VIa);

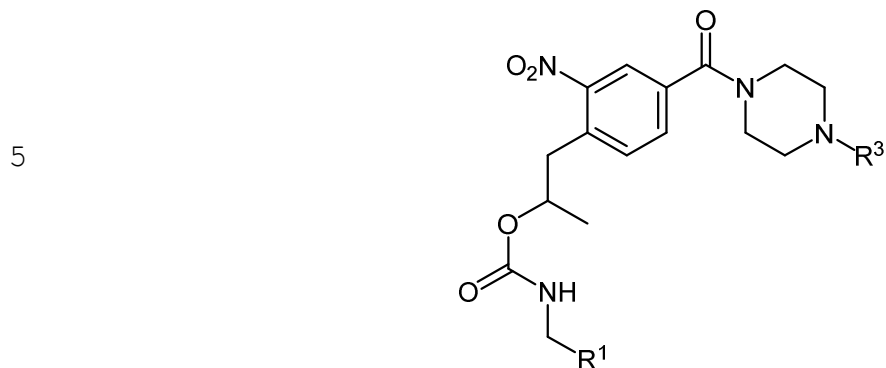
en donde R¹ es un medio de soporte.

En aún otra modalidad, el compuesto oligomérico de Fórmula (E) es un compuesto oligomérico de Fórmula (XII):



(XII) .

En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (A1):



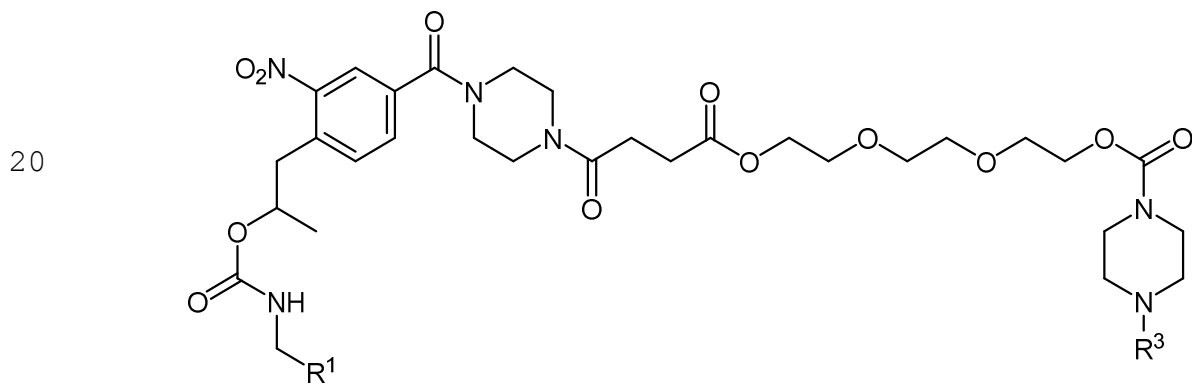
(A1) ;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

 donde:

cada R^1 es independientemente un medio de soporte; y
 cada R^3 independientemente se selecciona del grupo
 que consiste de hidrógeno, tritilo, monometoxitritilo,
 15 dimetoxitritilo y trimetoxitritilo.

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



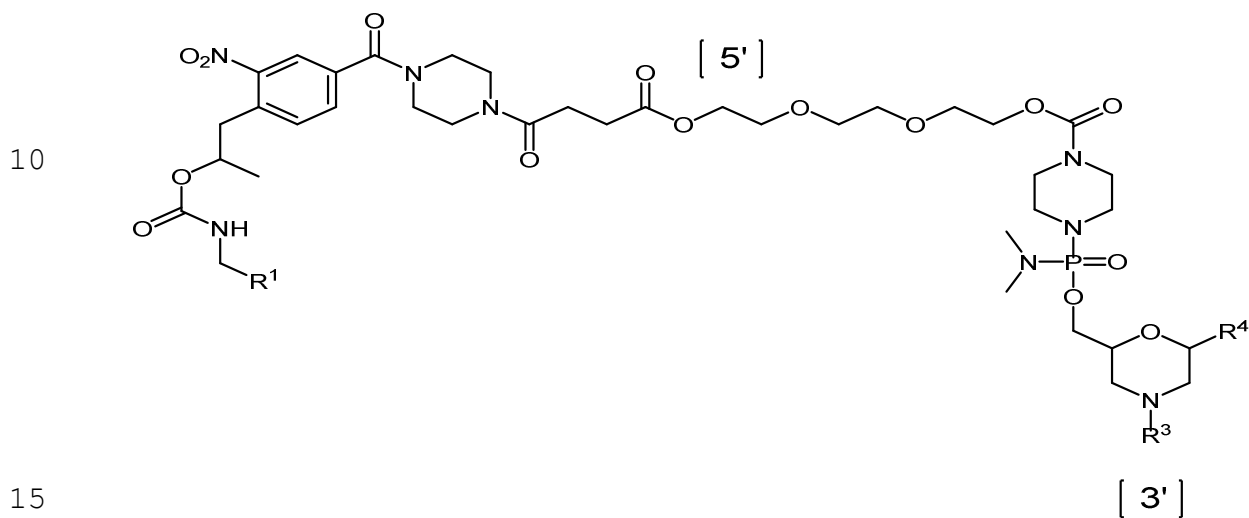
(A3) ;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde:

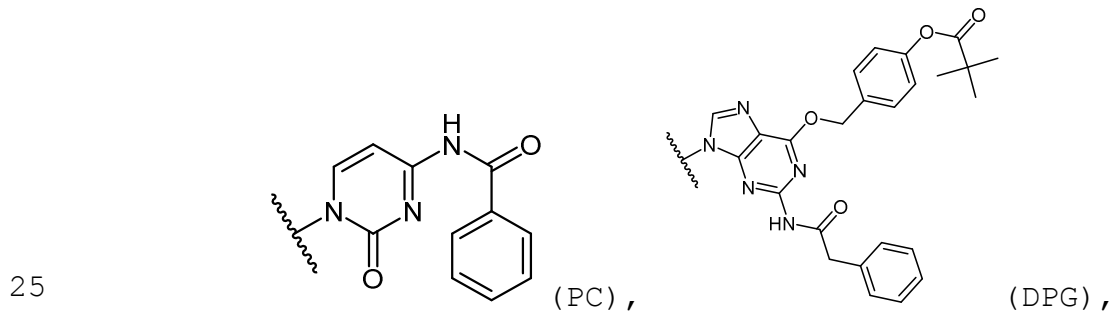
cada R^1 es independientemente un medio de soporte; y
 cada R^3 independientemente se selecciona del grupo
 que consiste de hidrógeno, tritilo, monometoxitritilo,
 5 dimetoxitritilo y trimetoxitritilo.

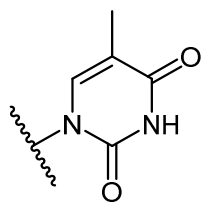
En otro aspecto, en la presente se proporciona un
 compuesto de Fórmula (A5):



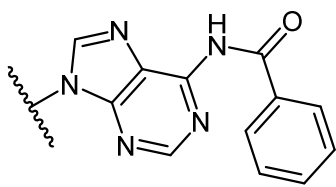
(A5);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
 donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que
 consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y
 20 trimetoxitritilo, y R^4 se selecciona del grupo que consiste de:

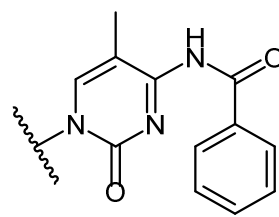




(T) ,

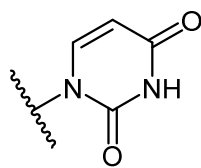


(PA) ,

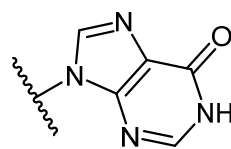


(P5mC) ,

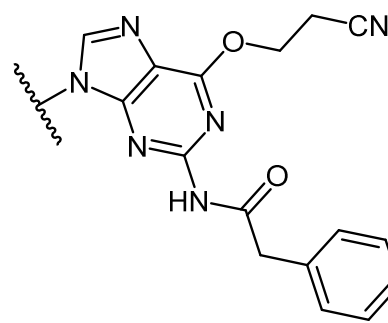
5



(U) ,



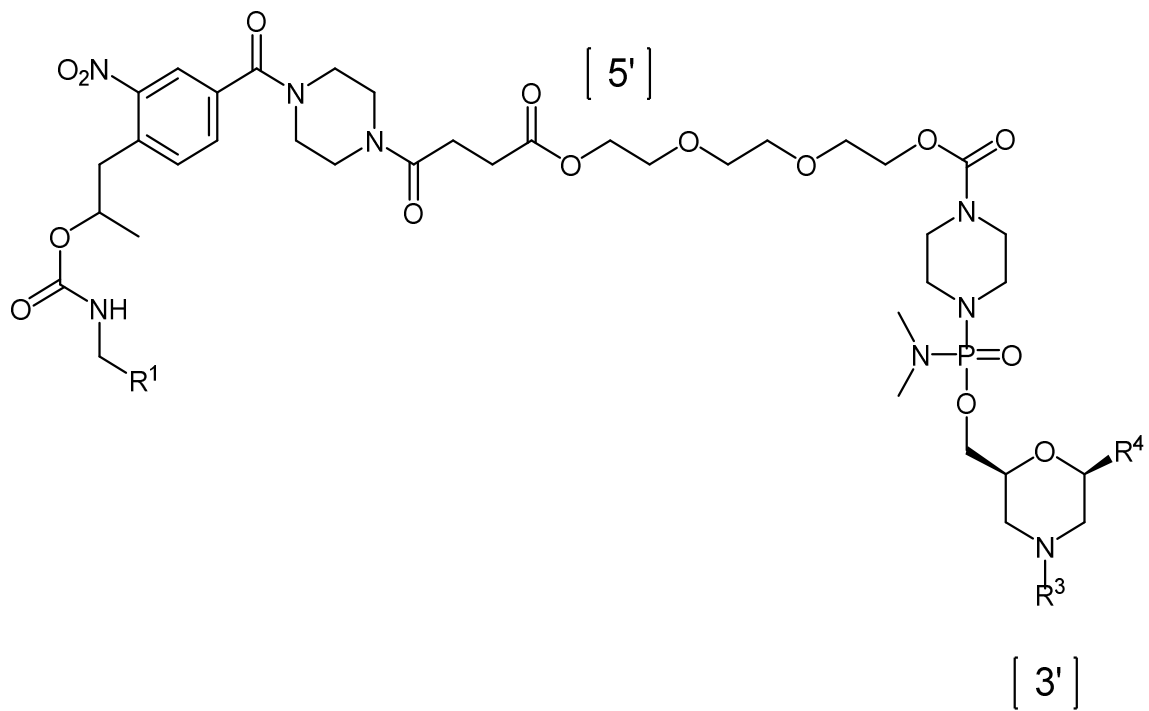
(I) , y



(PG) .

10

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (A5) es de Fórmula (A5a):



15

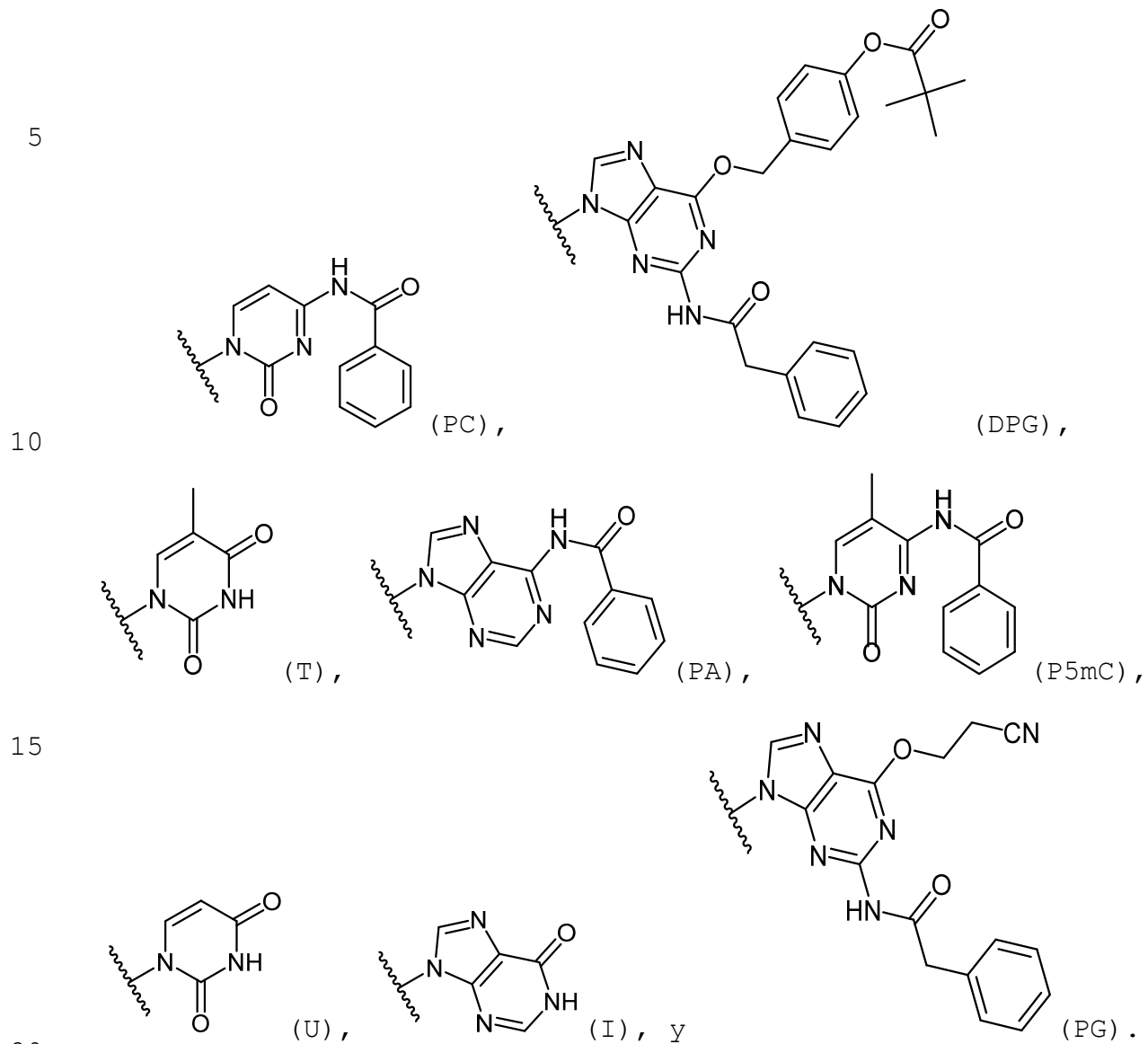
20

(A5a) ;

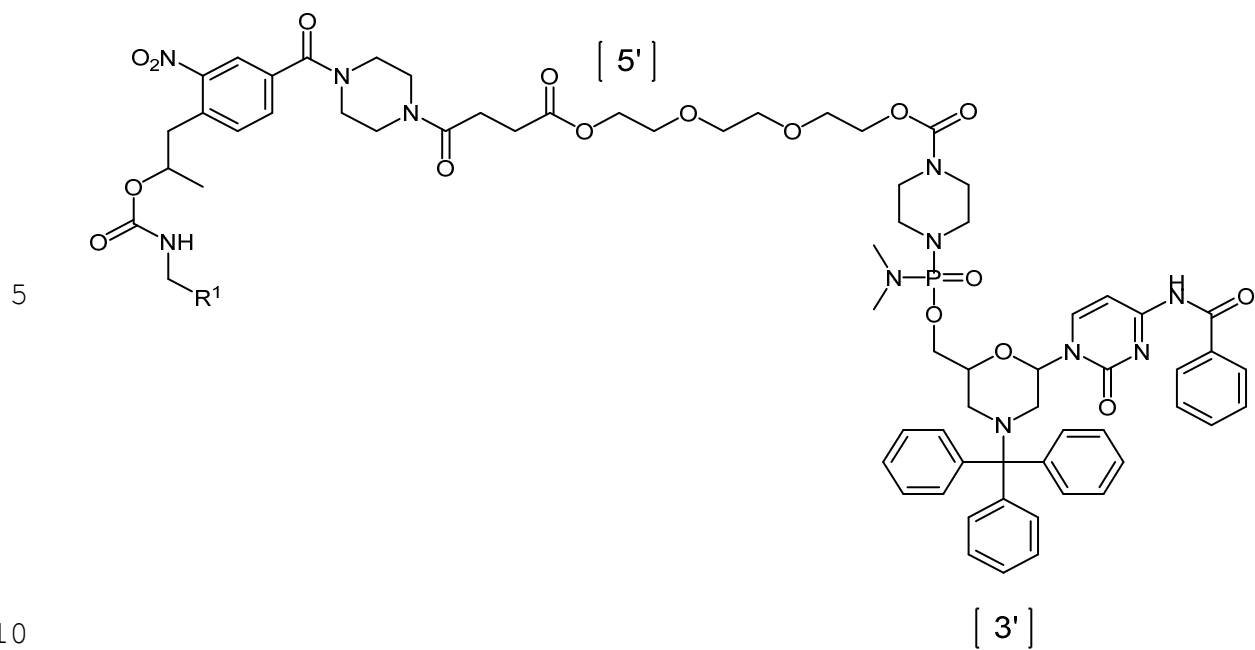
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un medio de soporte, R^3 se selecciona del grupo que

25

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



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

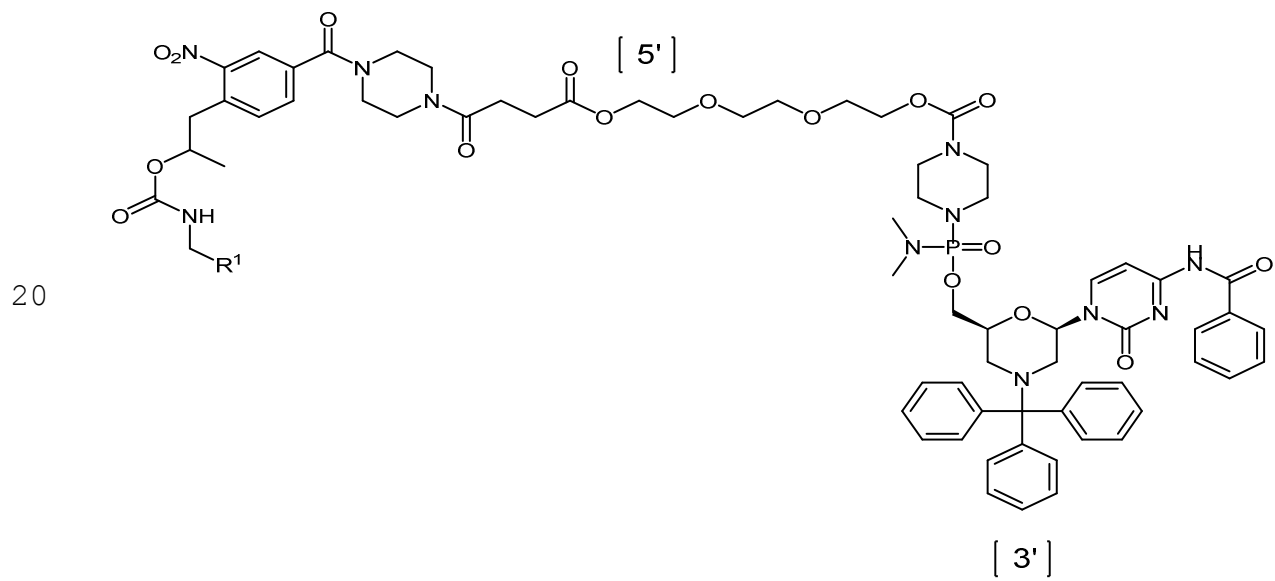


(V) ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un medio de soporte.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (V) es de Fórmula (Va):

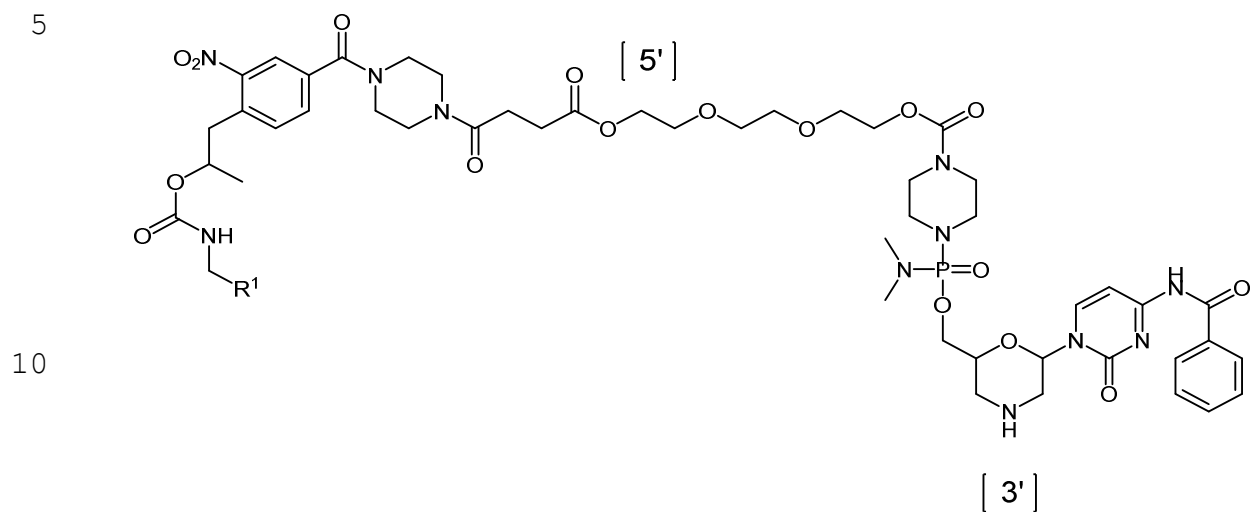
15



(Va) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un medio de soporte.

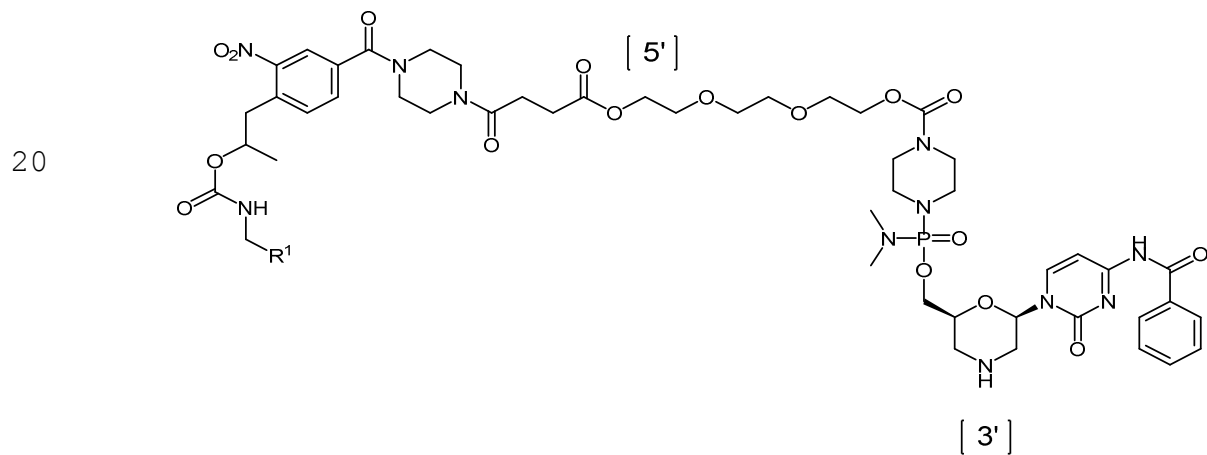
En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (VI):



(VI) ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un medio de soporte.

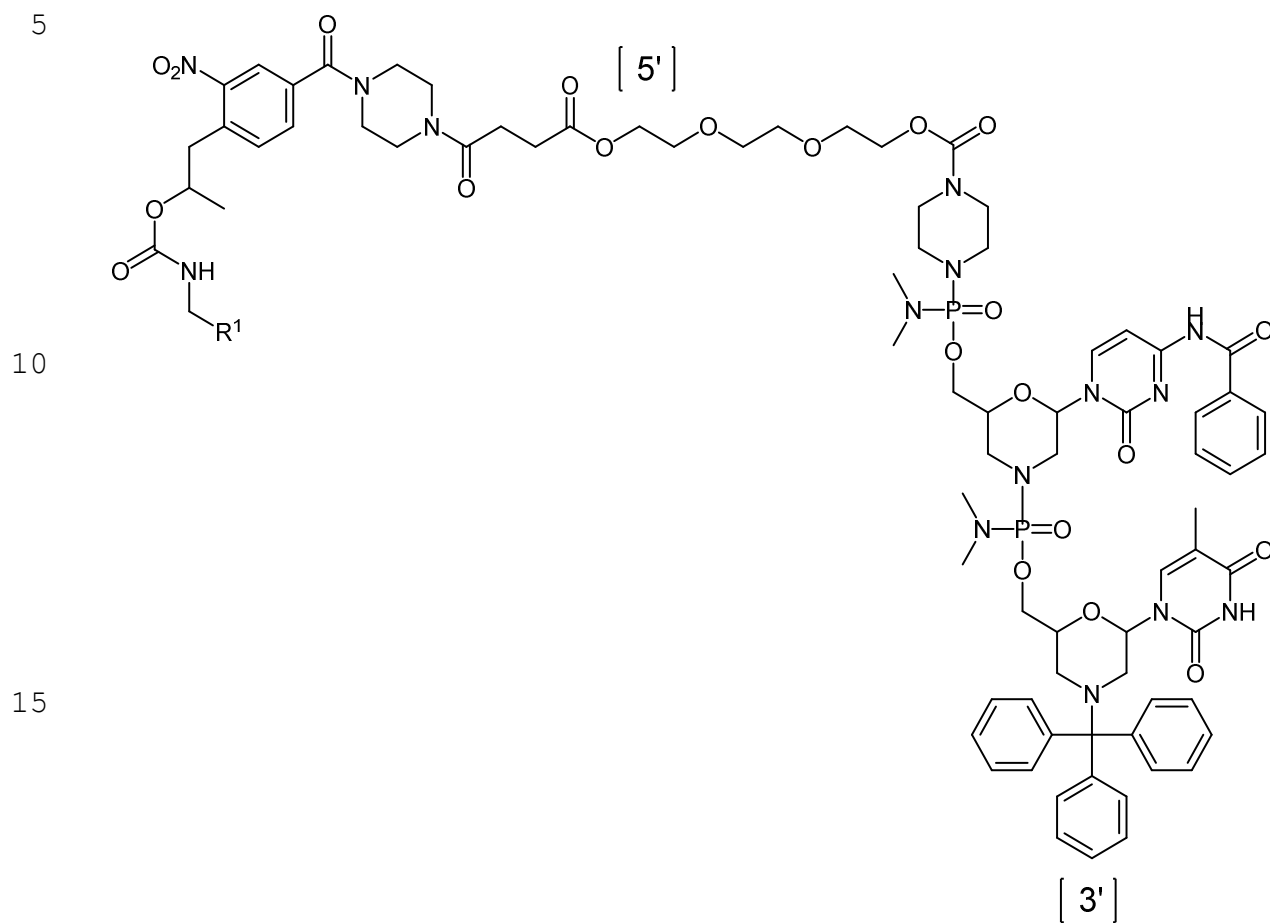
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VI) es de Fórmula (VIa):



(VIa) ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un medio de soporte.

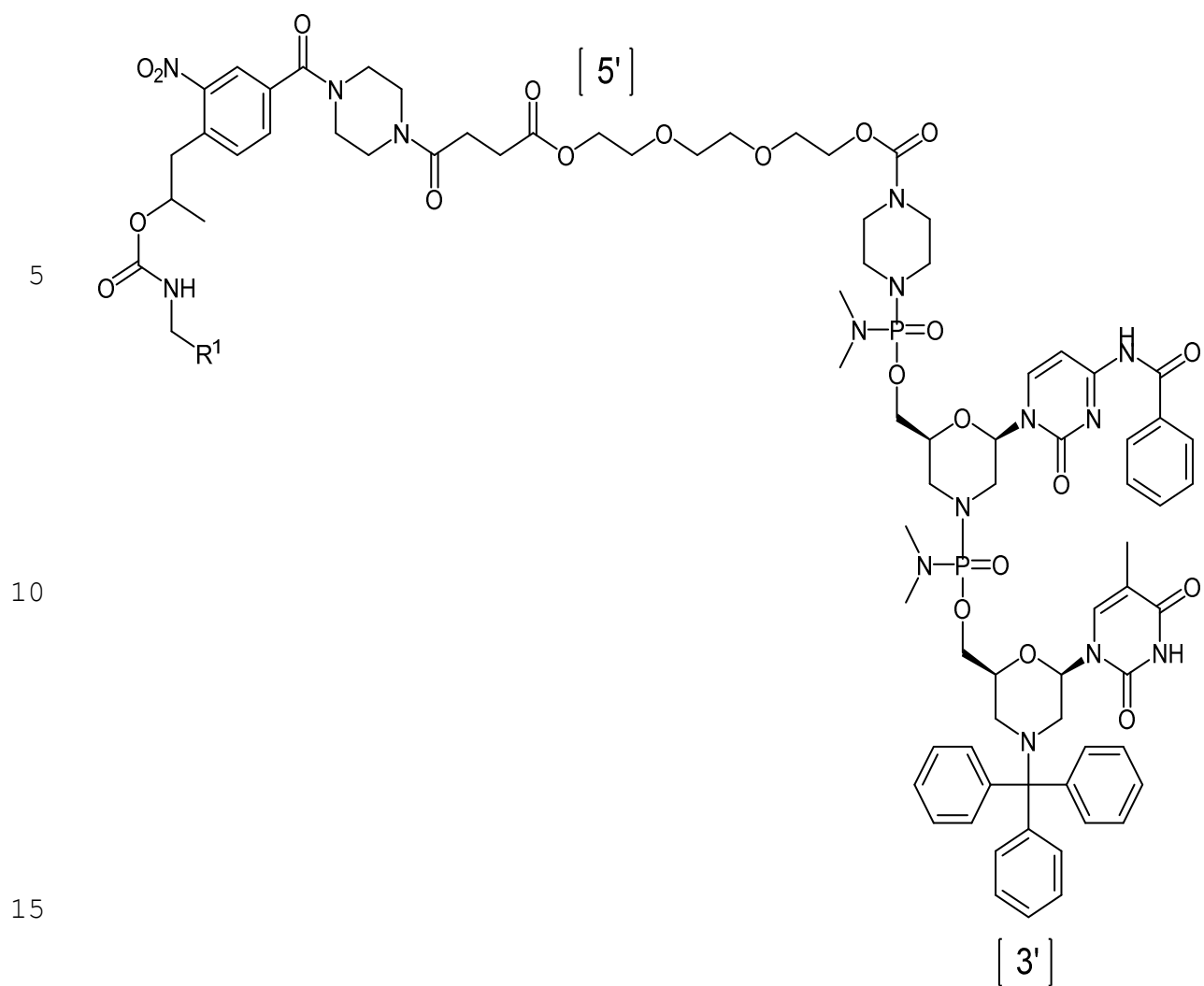
En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (VII):



(VII);

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un medio de soporte.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (VII) es de Fórmula (VIIa):



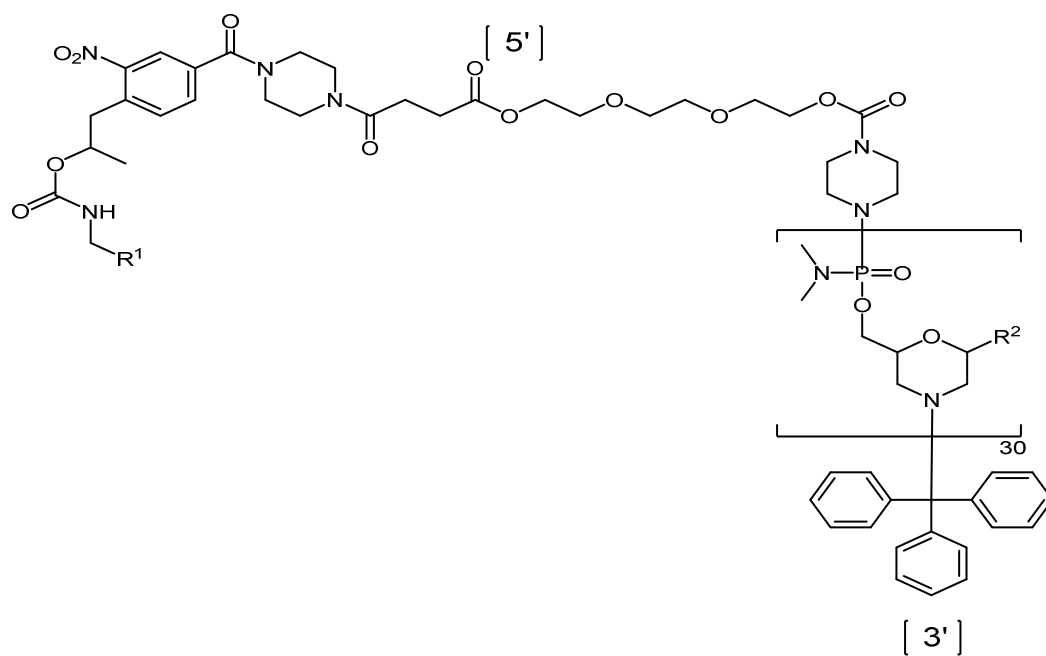
(VIIa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es un medio de soporte.

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

5

10



(IX),

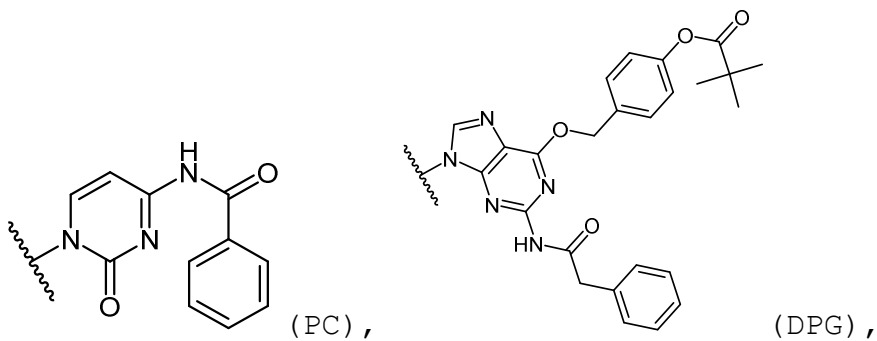
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es un medio de soporte, y

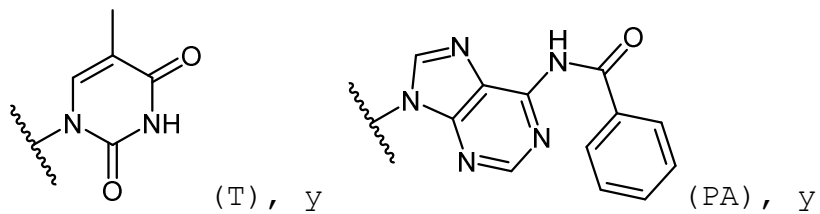
15

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

20



25



5

en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a

3' :

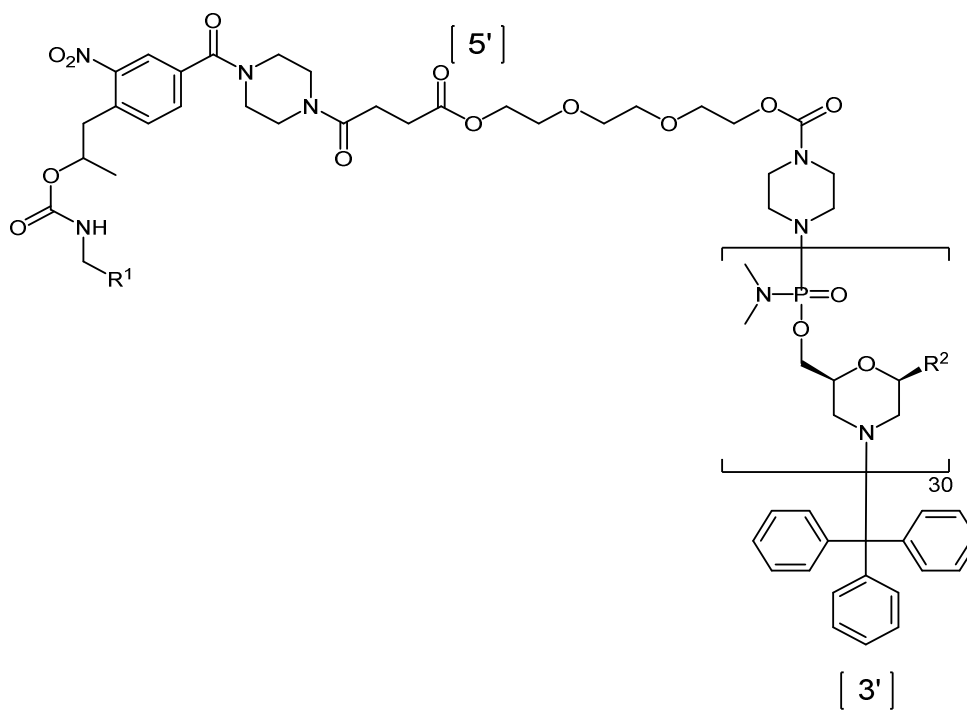
10

Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 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) :

15



20

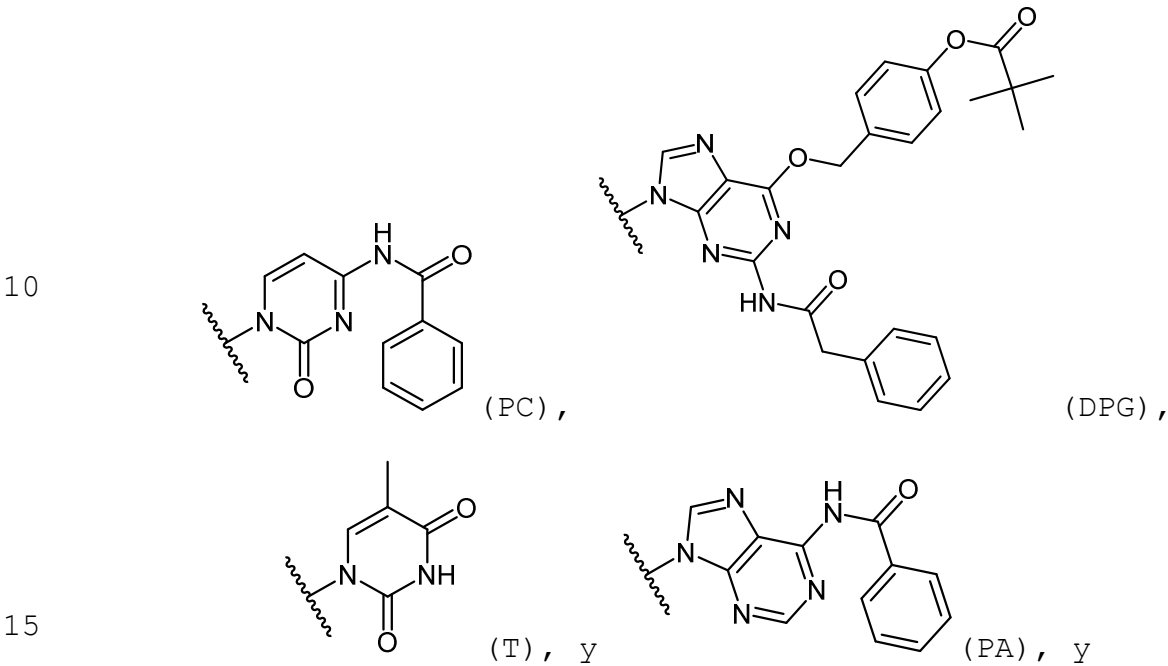
25

(IXa) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es un medio de soporte, y

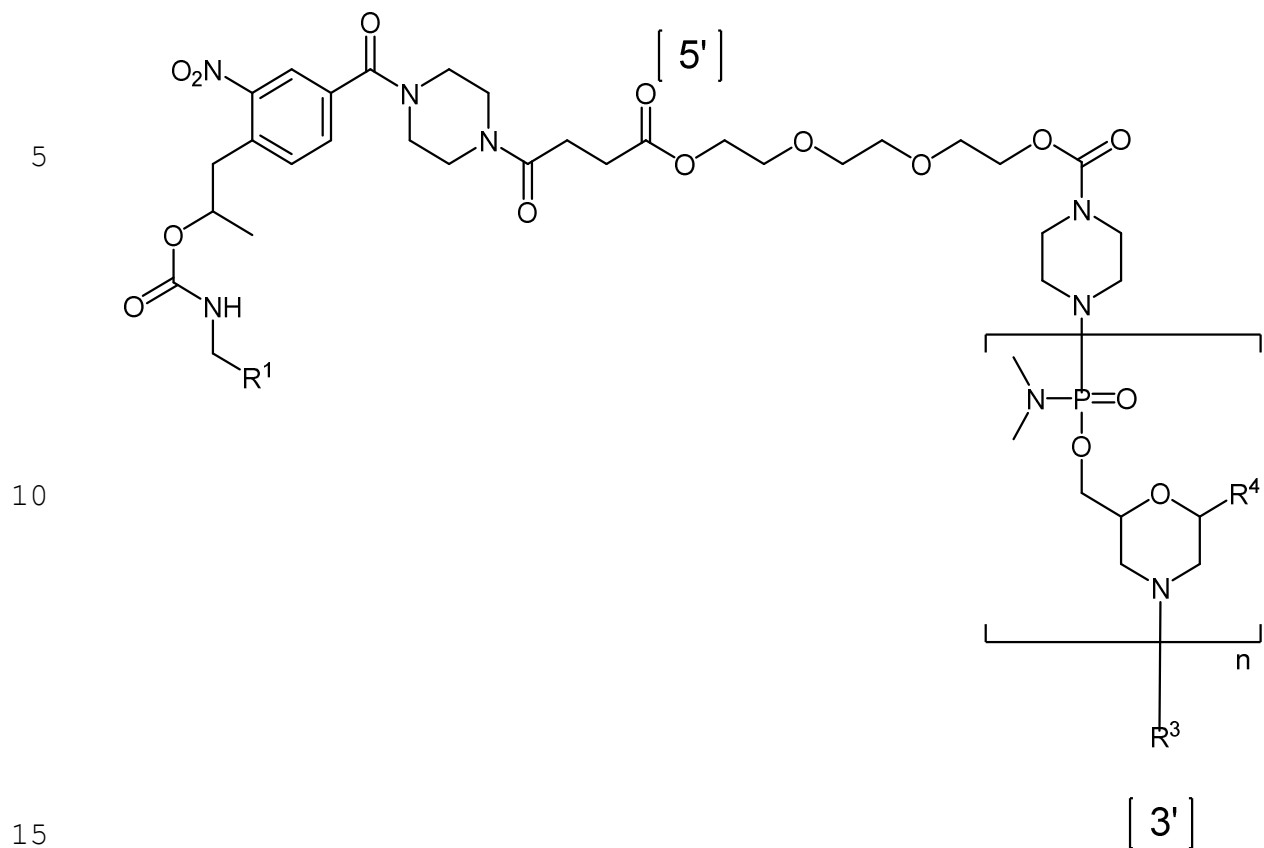
R², independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:



en donde R² en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 5' a 3'	R ²	Posición No. 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, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (A9):



(A9),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es un número entero desde 10 a 40;

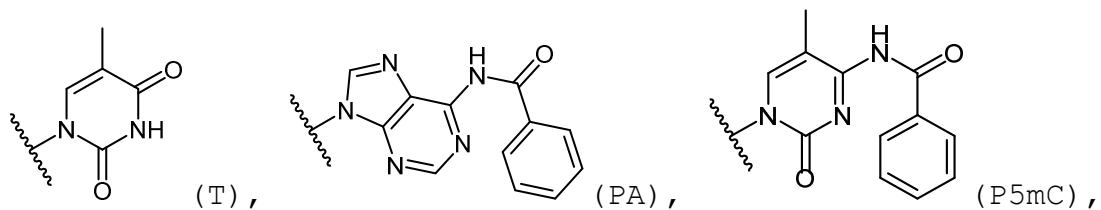
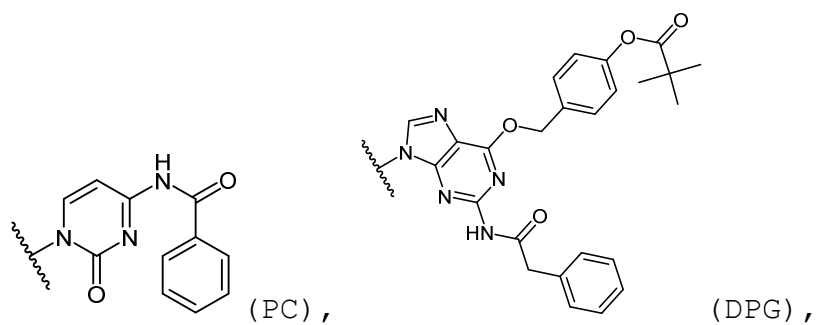
20 R¹ es un medio de soporte;

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

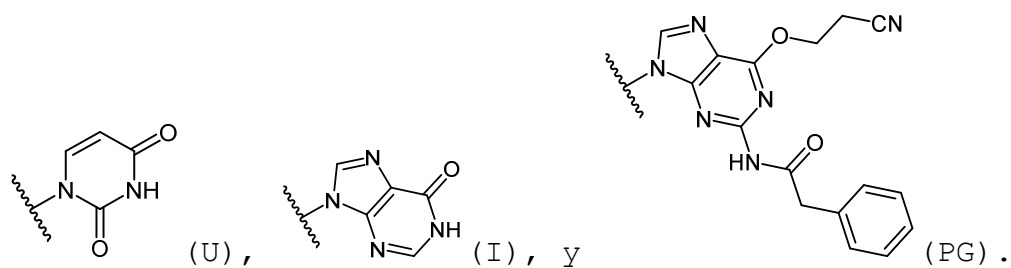
R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:

25

5



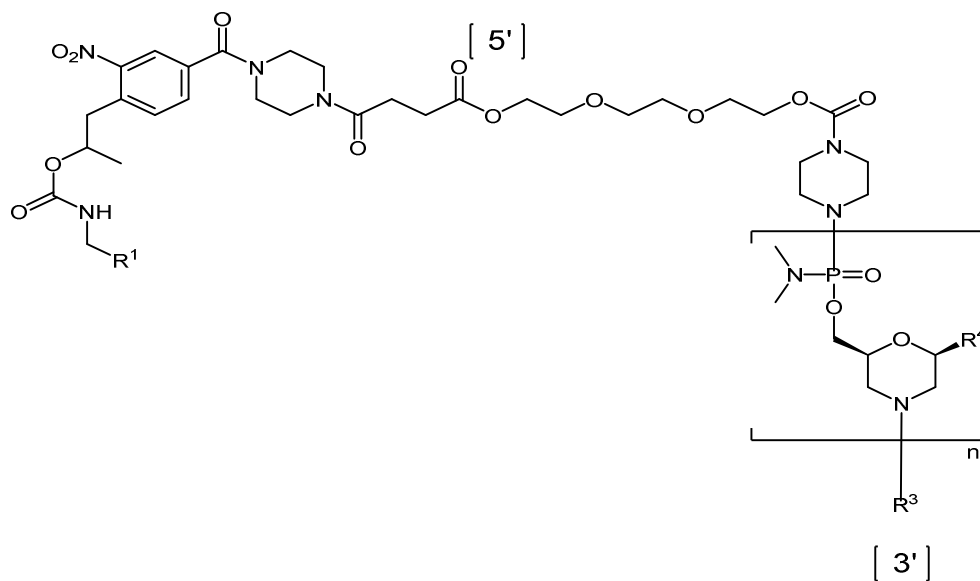
10



En una modalidad, el compuesto de Fórmula (A9) es de

15 Fórmula (A9a):

20



25

(A9a) ,

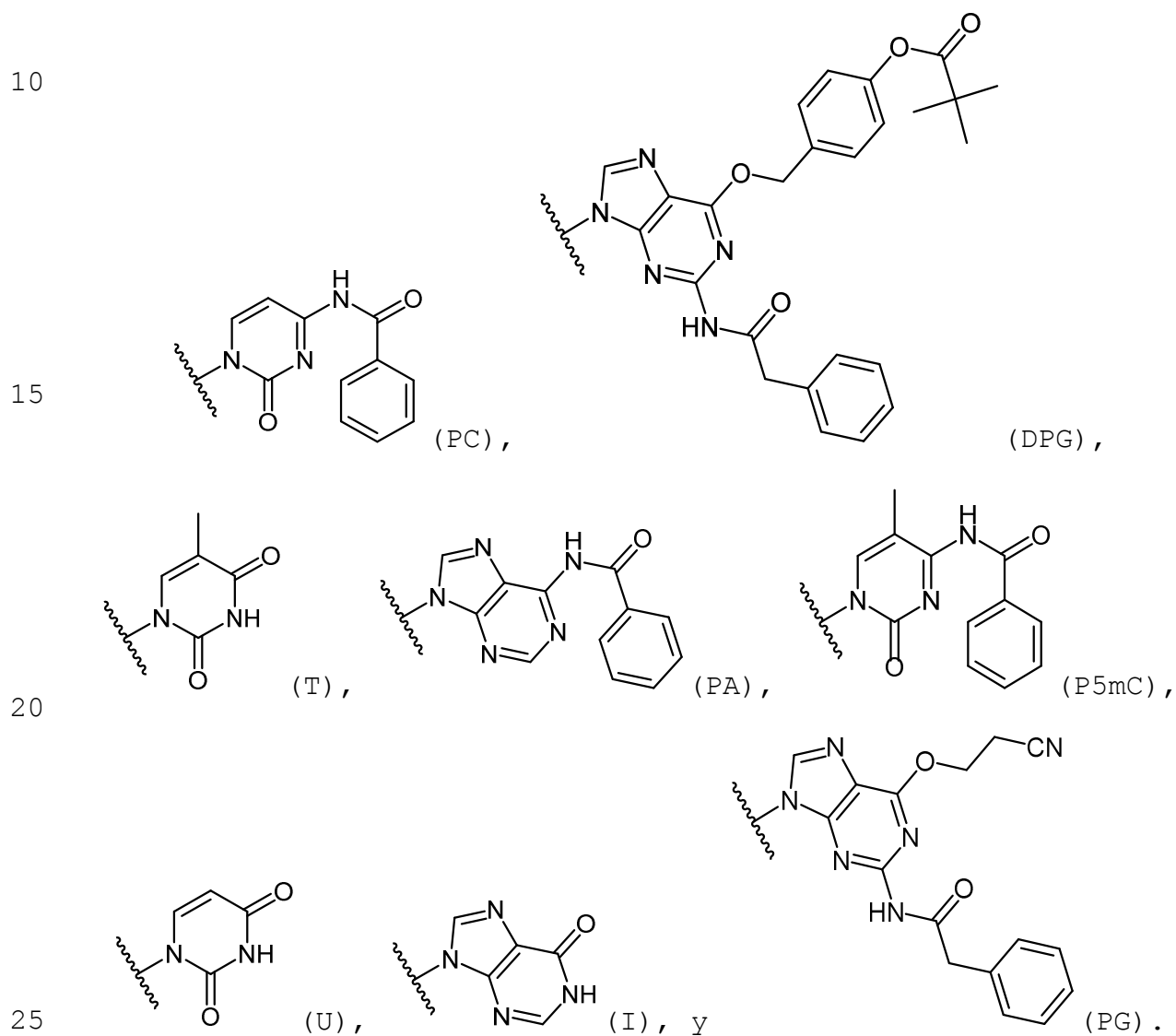
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es un número entero desde 10 a 40;

R^1 es un medio de soporte;

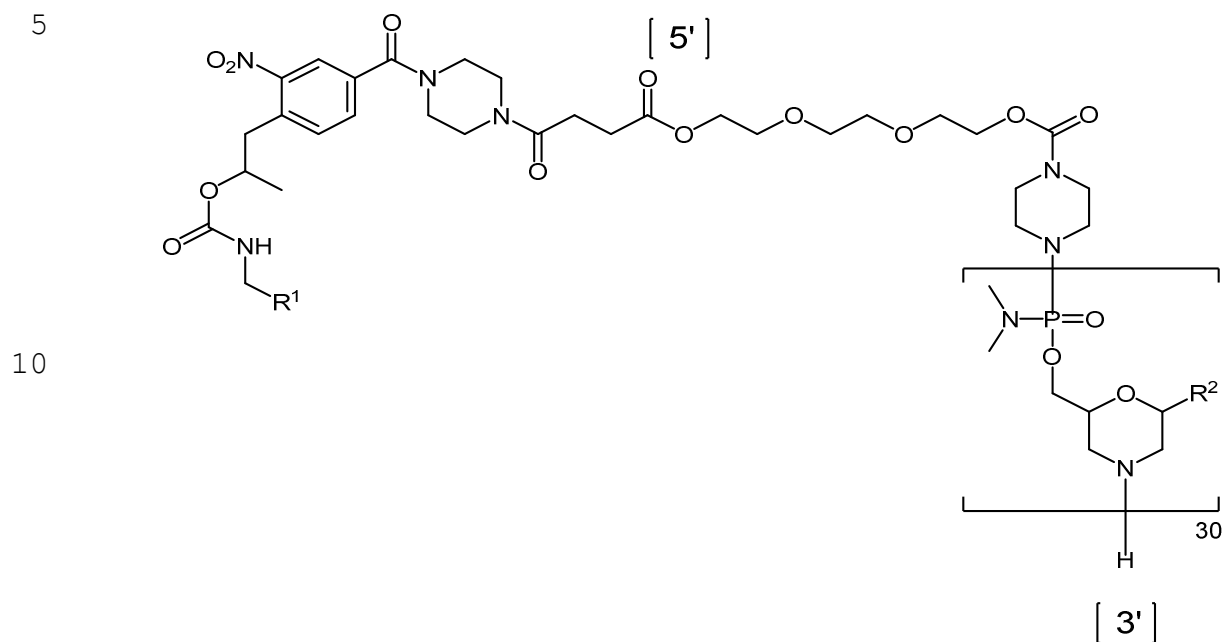
5 R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo; y

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



En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A9) es de Fórmula (IX), mostrada anteriormente.

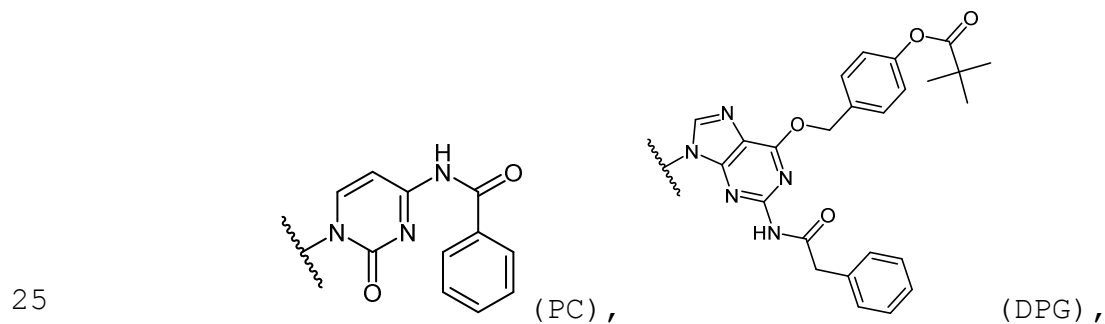
En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (X):

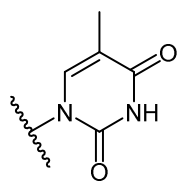


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

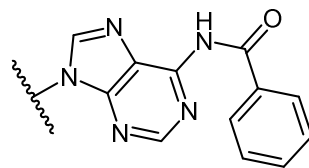
R^1 es un medio de soporte, y

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





(T), y



(PA), y

en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a

5

3' :

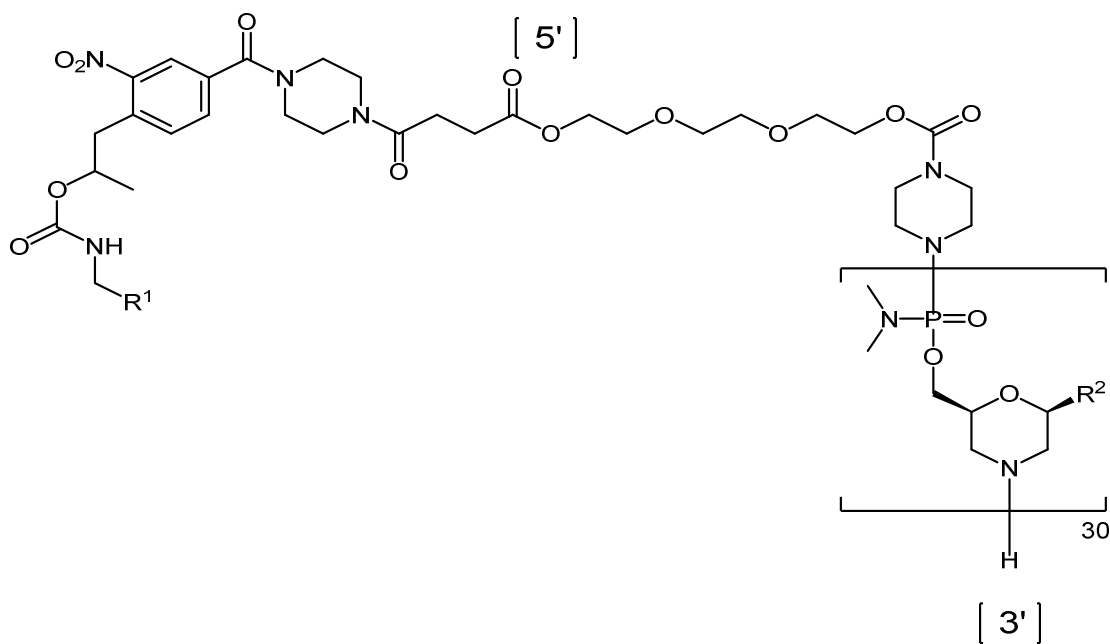
Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

10

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

Fórmula (Xa):

15



20

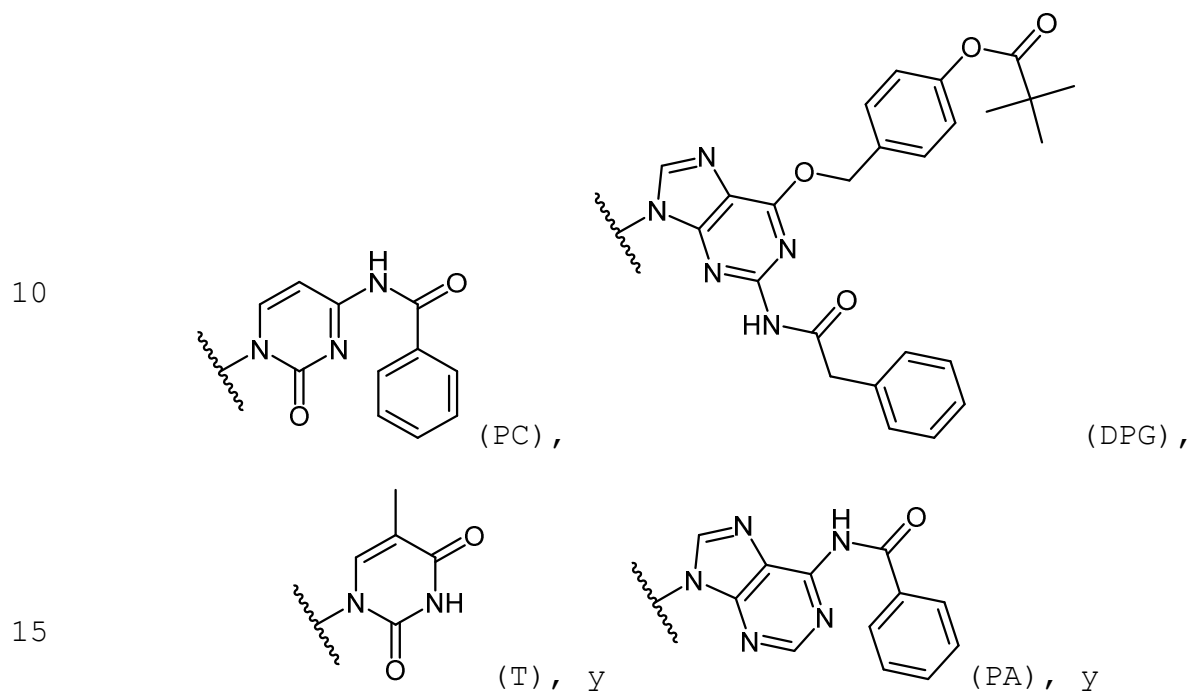
25

(Xa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es un medio de soporte, y

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



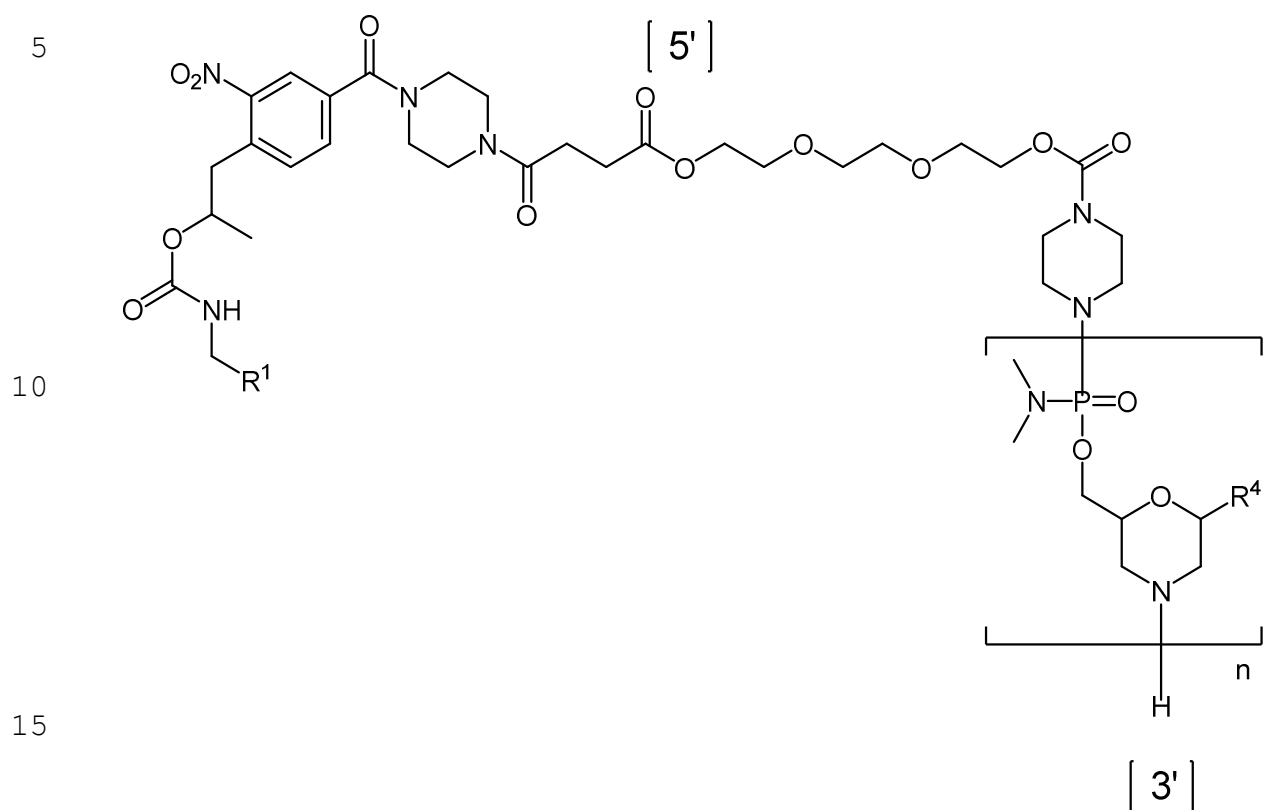
en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

20

Posición	No.	R^2	Posición	No.	R^2	Posición	No.	R^2
5' a 3'			5' a 3'			5' a 3'		
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
25		T	19		T	29		PA

10	PC	20	DPG	30	DPG
----	----	----	-----	----	-----

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



(A10),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

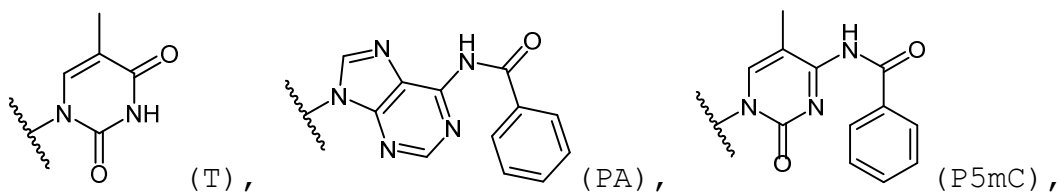
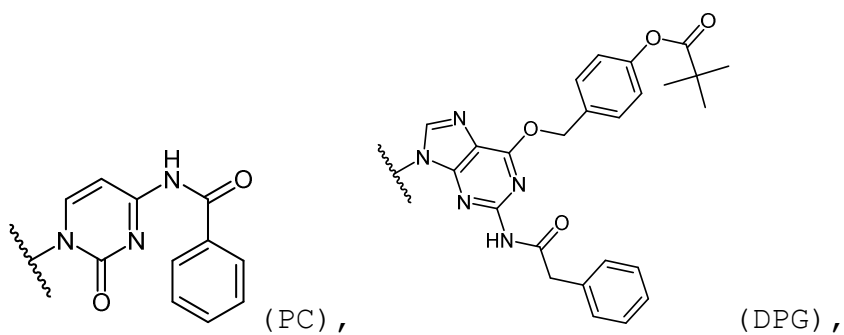
20 n es un número entero desde 10 a 40;

R¹ es un medio de soporte;

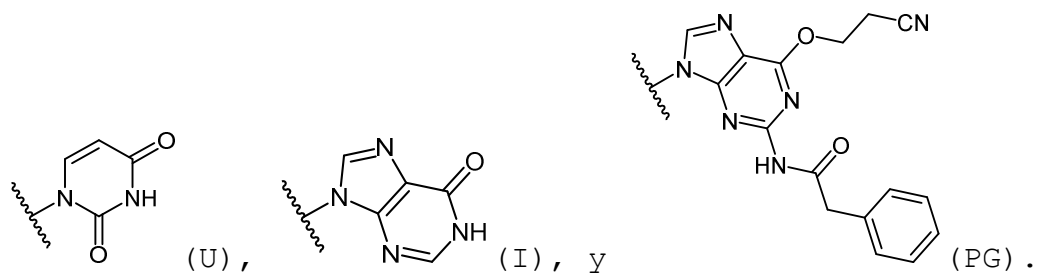
R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo; y

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

5

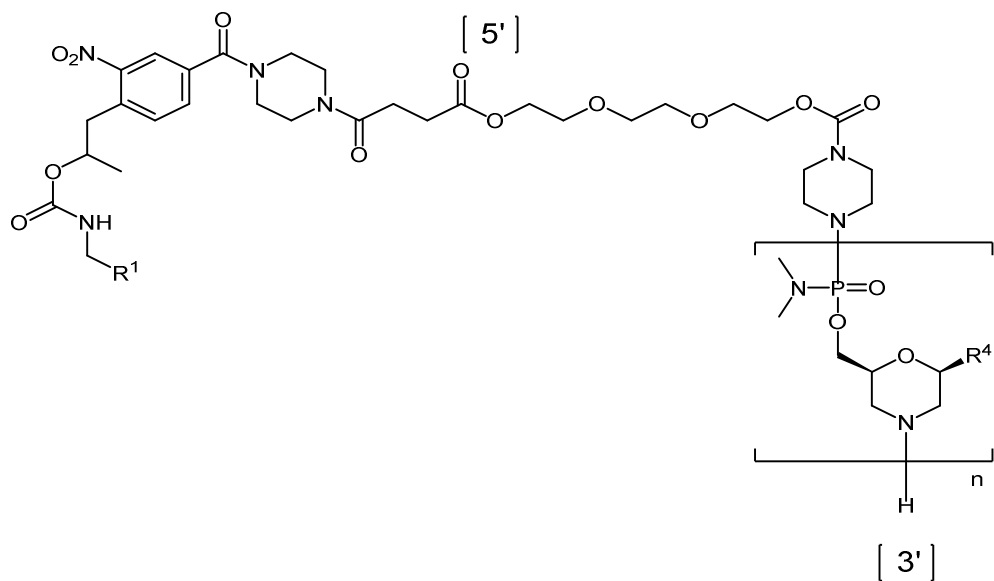


10



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

20



25

(A10a) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es un número entero desde 10 a 40;

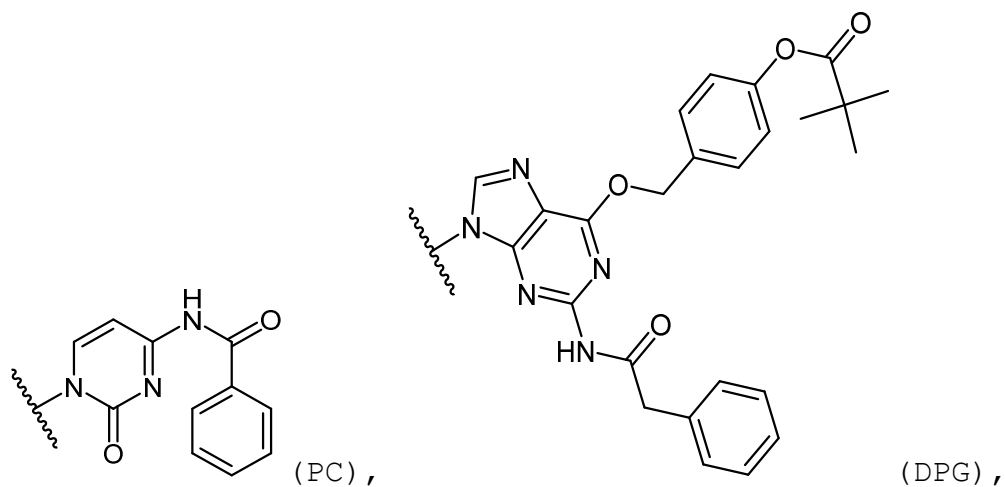
R¹ es un medio de soporte;

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

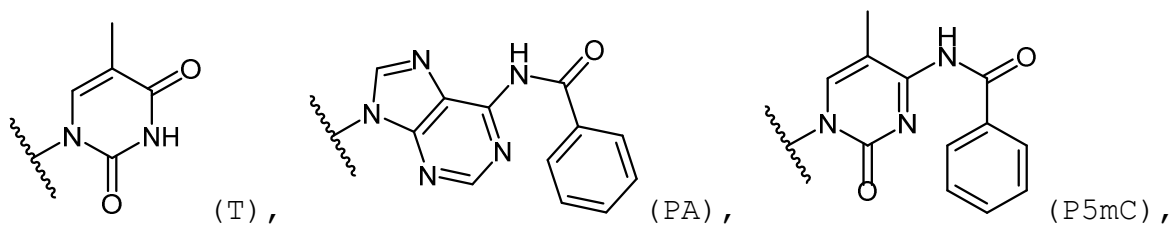
R⁴, independientemente en cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:

10

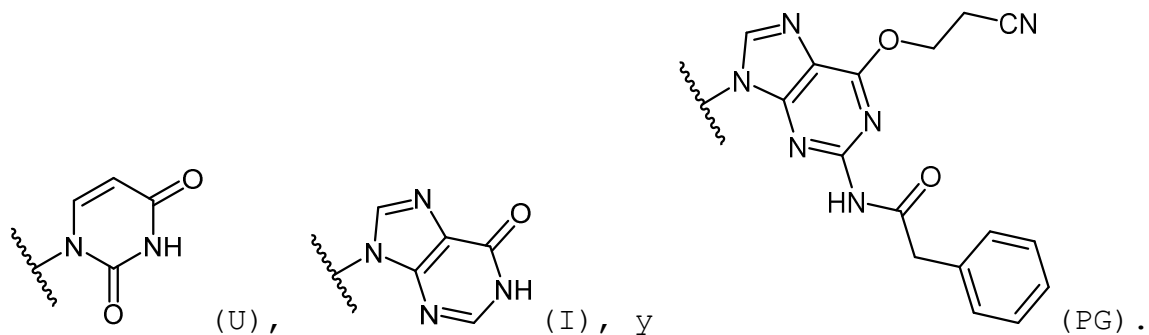
15



20



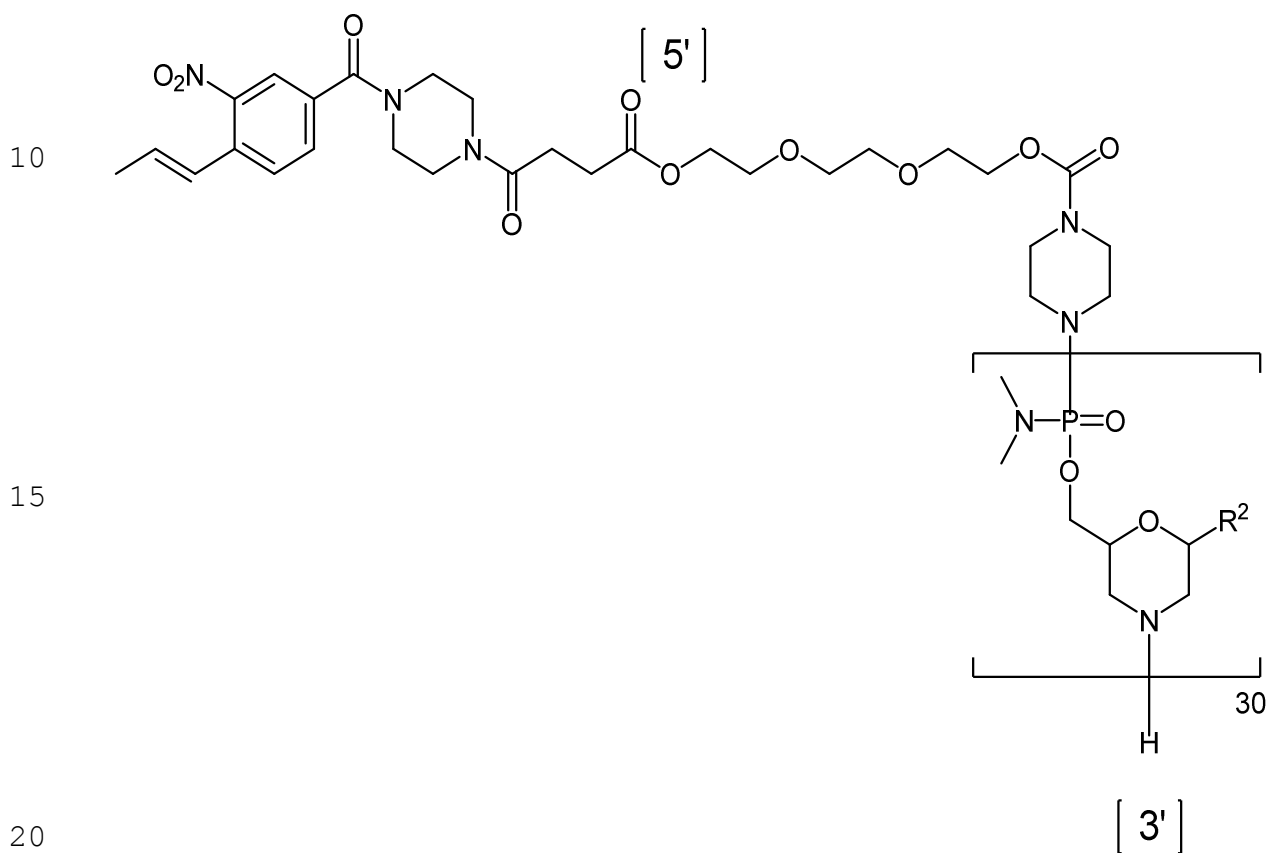
25



En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A10) es de Fórmula (X), mostrada anteriormente.

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

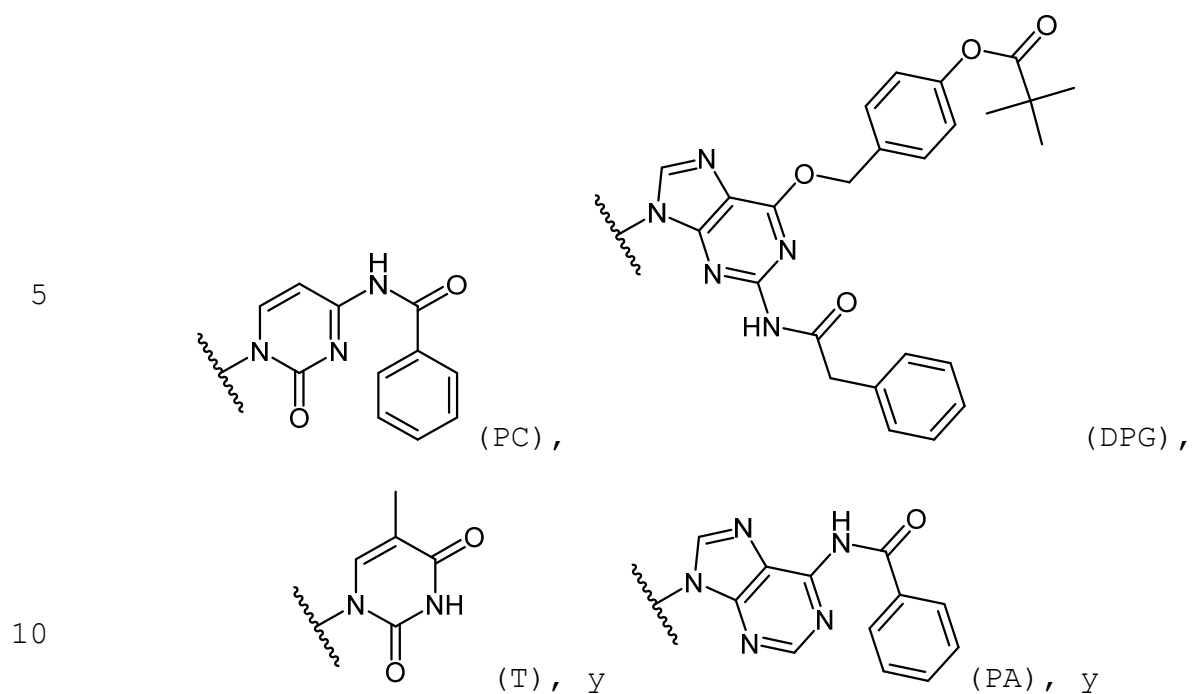
En otro aspecto, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (XI):



(XI),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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



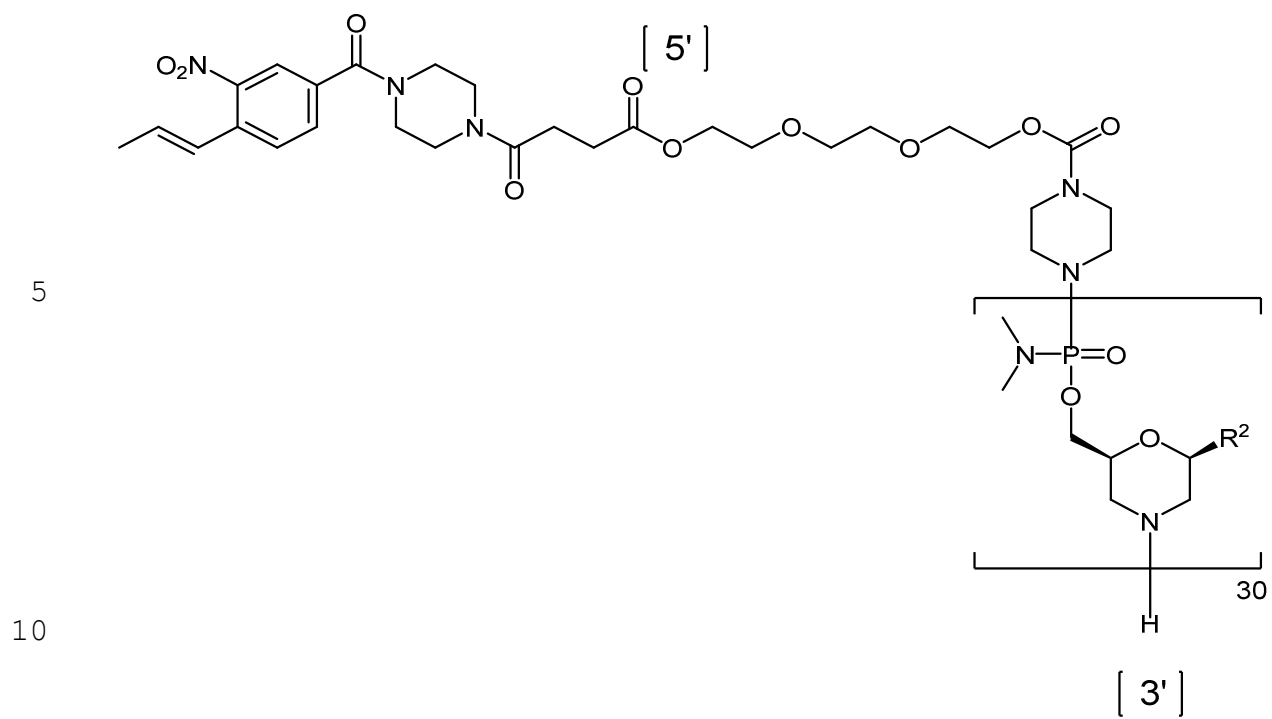
en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a

3' :

Posición 5' a 3'	No.	R^2	Posición 5' a 3'	No.	R^2	Posición 5' a 3'	No.	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

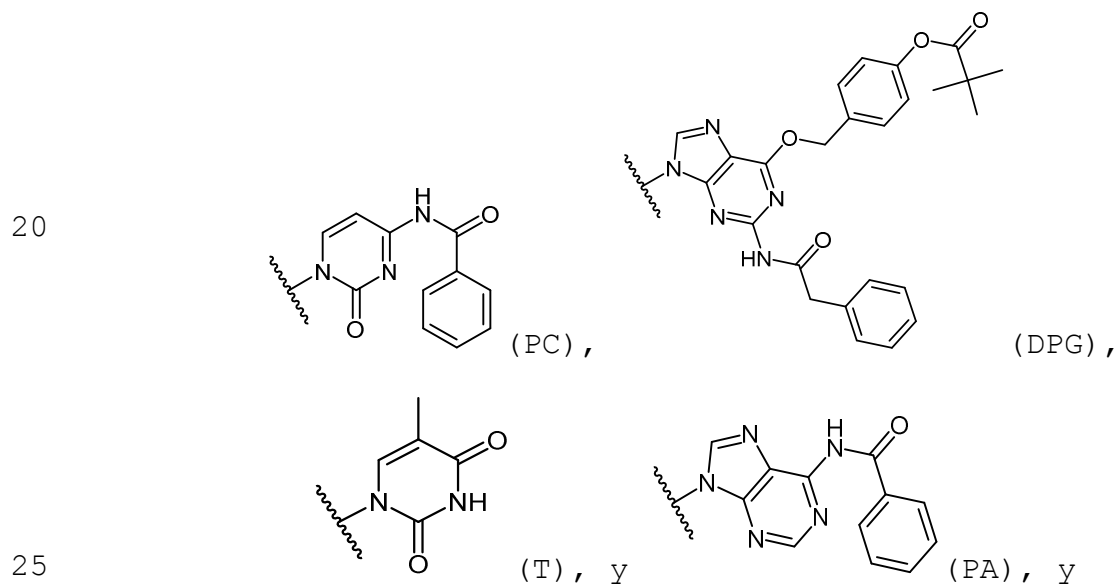
Fórmula (XIa):



(XIa) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
donde

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



en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

5

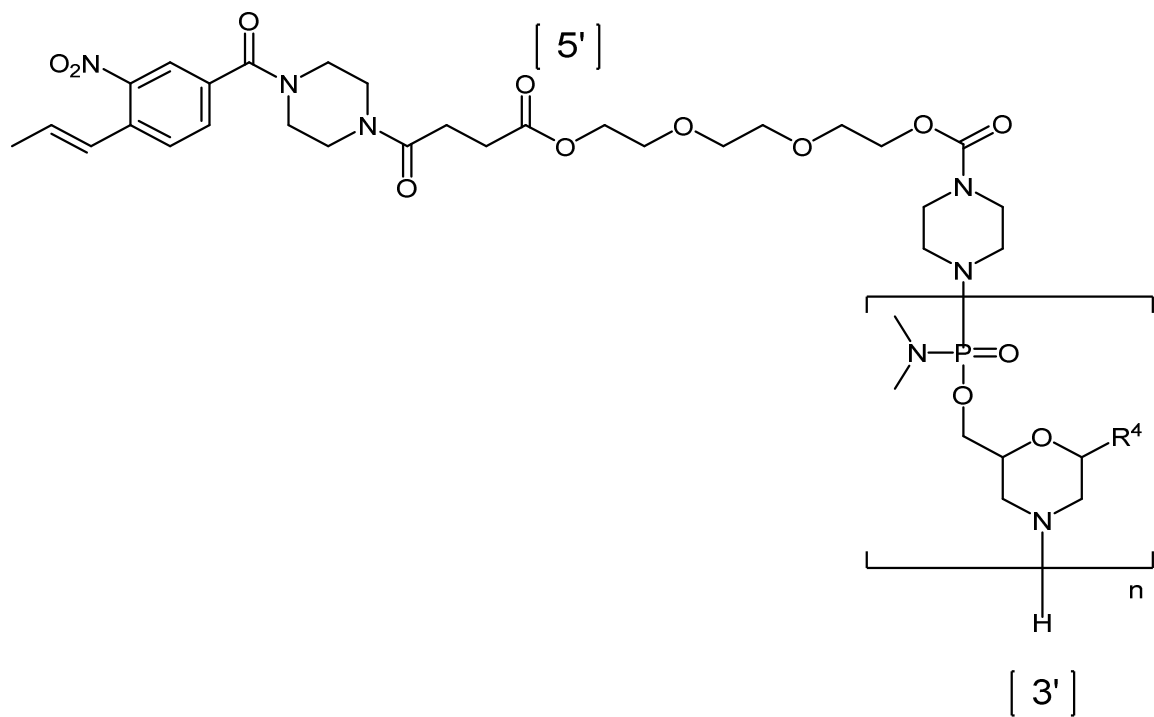
10

Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 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, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (A11) :

15

20



25

(A11) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

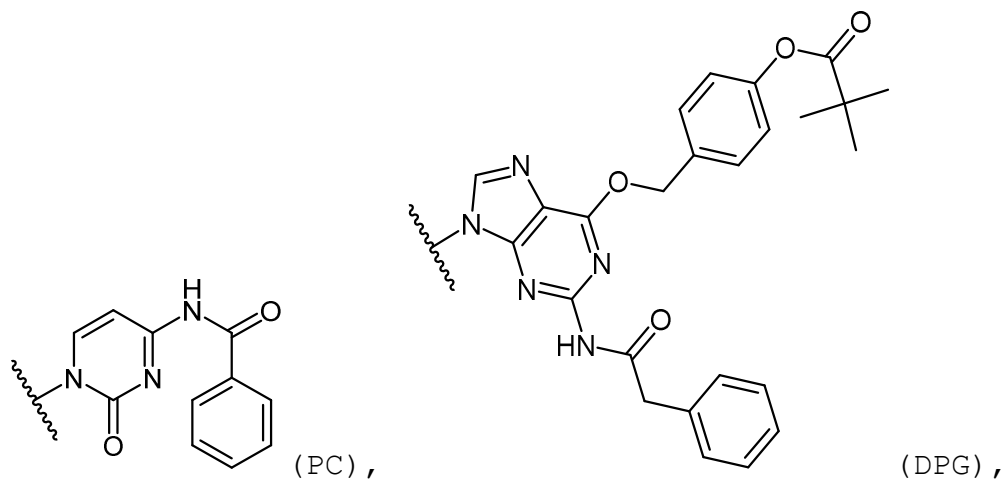
n es un número entero desde 10 a 40;

R¹ es un medio de soporte;

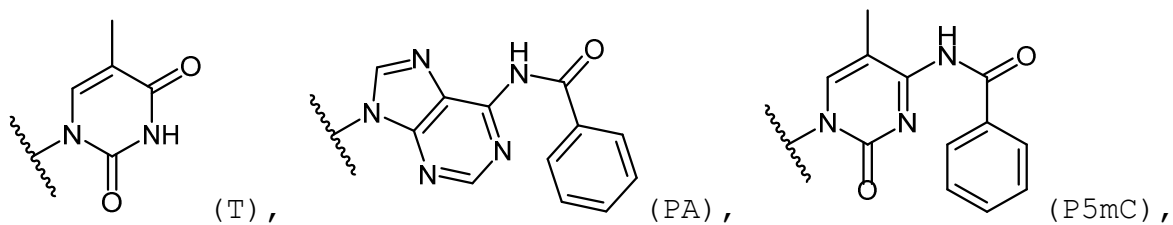
5 R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo; y

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

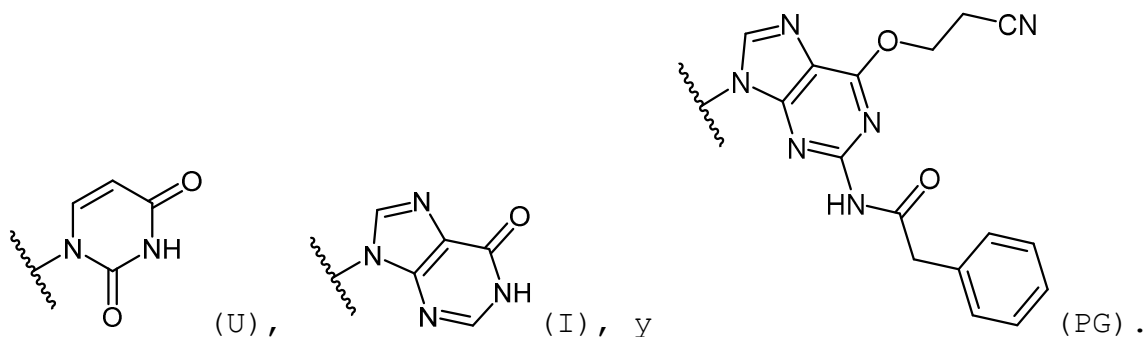
10



15

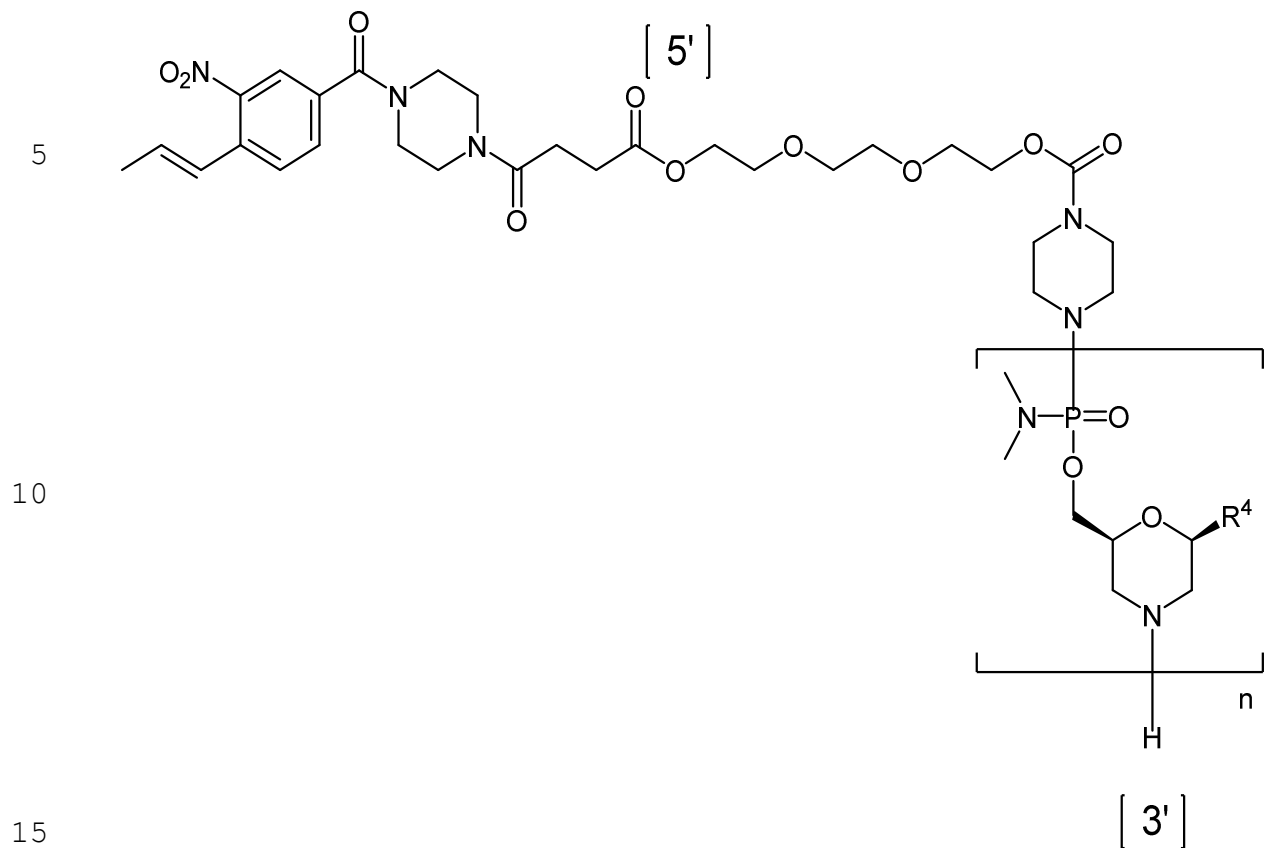


20



25

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



(A11a),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

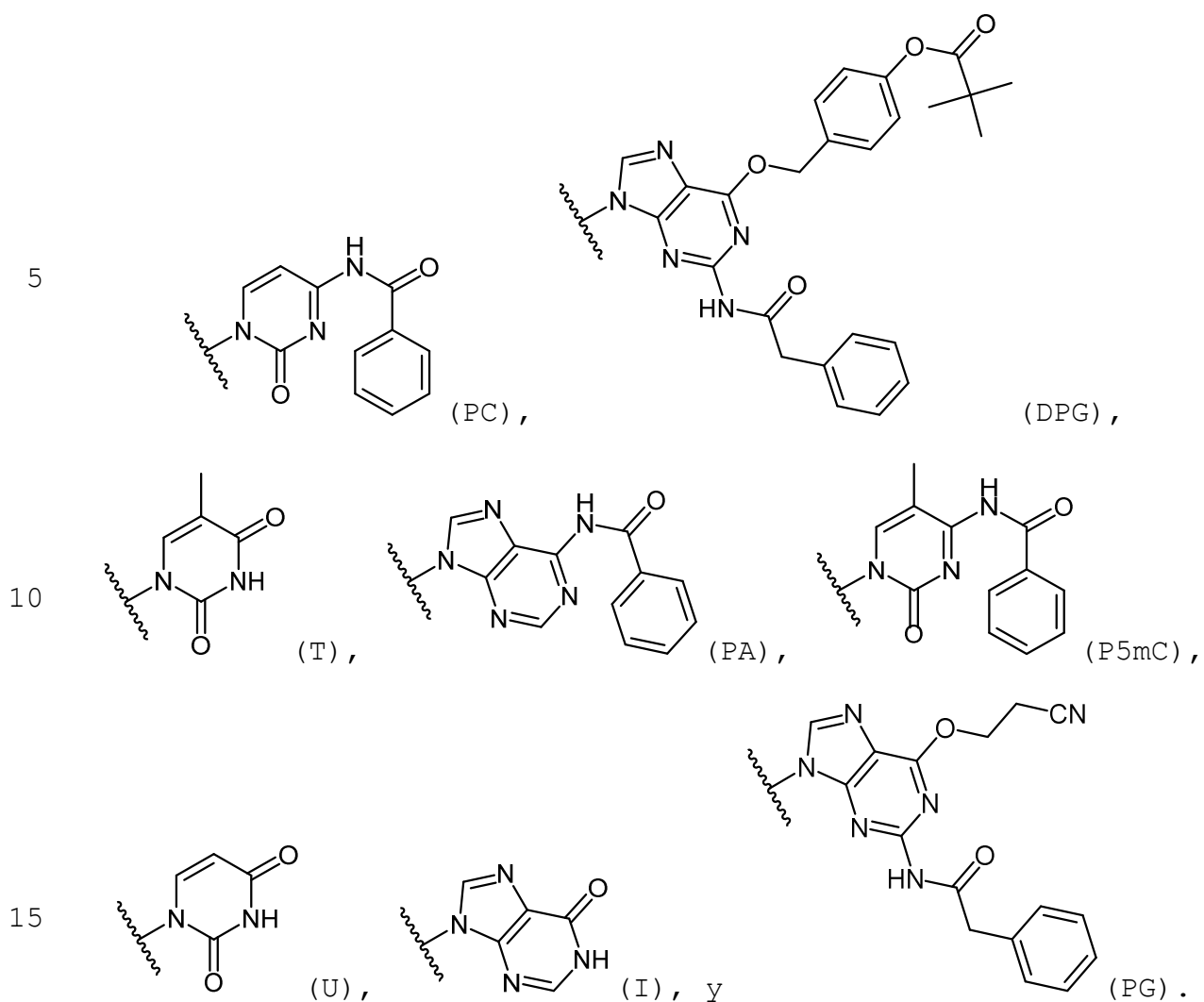
n es un número entero desde 10 a 40;

20 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 de:

25



En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (A11) es de Fórmula (XI), mostrada anteriormente.

20 Oligómeros

Las propiedades importantes de subunidades a base de morfolino incluyen: 1) la capacidad de ser enlazadas en una forma oligomérica por enlaces de esqueleto estables, no cargados o positivamente cargados; 2) la capacidad de soportar una base de nucleótido (por ejemplo adenina, citosina, guanina,

25

timidina, uracilo, 5-metil-citosina e hipoxantina) de modo que el polímero formado puede hibidrase con un ácido nucleico objetivo de base complementaria, incluyendo ARN objetivo; 3) la capacidad del oligómero para ser activa o pasivamente transportado en células de mamífero; y 4) la capacidad del oligómero y heterodúplex de oligómero:ARN para resistir la degradación de ARNsa y RNasa H, respectivamente.

En algunas modalidades, los oligómeros antisentido contienen modificaciones o sustituciones de base. Por ejemplo, ciertas nucleobases se pueden seleccionar para aumentar la afinidad de unión de los oligómeros antisentido descritos en la presente. Se ha mostrado que las sustituciones de 5-metilcitosina aumentan la estabilidad dúplex del ácido nucleico por 0.6-1.2°C, y se pueden incorporar en los oligómeros antisentido descritos en la presente. En una modalidad, al menos una base de pirimidina del oligómero comprende una base de pirimidina 5-sustituida, en donde la base de pirimidina se selecciona del grupo que consiste de 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.

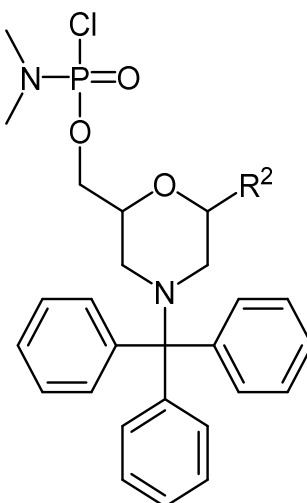
Los oligómeros a base de morfolino (incluyendo los oligómeros antisentido) se detallan, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos. 5,698,685, 5,217,866, 5,142,047, 5,034,506, 5,166,315, 5,185,444, 5,521,063,

5,506,337, 8,299,206, y 8, 076,476, Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Nos. WO/2009/064471 y WO/2012/043730, y Summerton et al. (1997, Antisense and Nucleic Acid Drug Development, 7, 187-195), cada una de las cuales se
5 incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Los compuestos oligoméricos de la descripción pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe, por ejemplo, en: E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New
10 York, 1994, páginas 1119-1190, y March, J., Advanced Organic Chemistry, 3d. Ed., Chap. 4, John Wiley & Sons, New York (1985)), y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluyendo isómeros ópticos.
15 Los compuestos oligoméricos de la descripción específicamente mencionados en la presente, sin alguna indicación de su estereoquímica, se destinan a representar todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos.

Específicamente, sin desear estar limitado a
20 cualquier teoría particular, los compuestos oligoméricos de la descripción se prepararon, como se discute en la presente, a partir de las subunidades de morfolino activadas incluyendo tales ejemplos no limitantes tal como un compuesto de Fórmula (VIII):

5

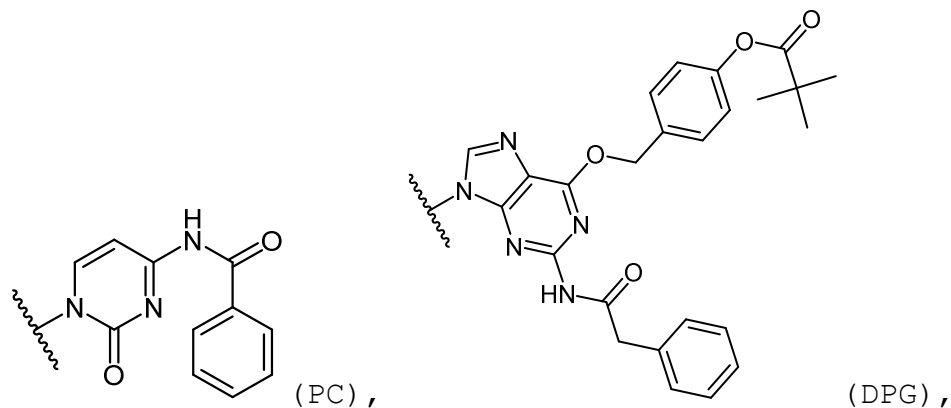


(VIII) ;

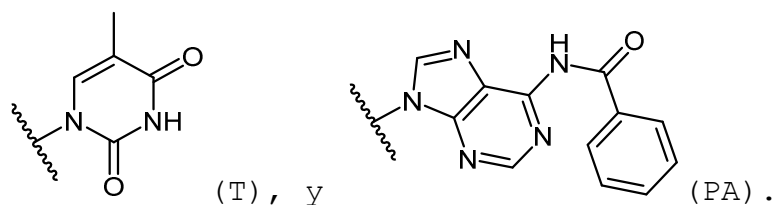
10

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

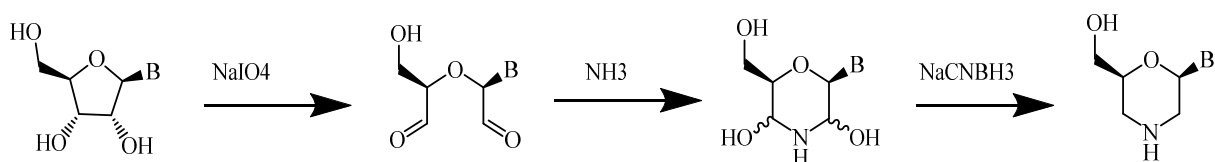
15



20



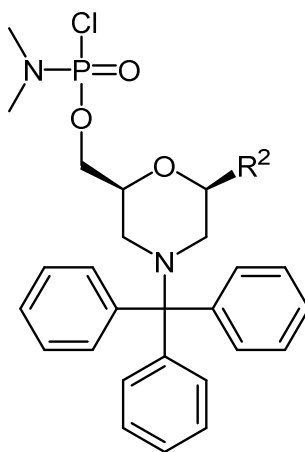
Cada uno de los compuestos mencionados anteriormente
de Fórmula (VIII), se pueden preparar, por ejemplo, a partir
del correspondiente beta-D-ribofuranosilo como se representa a
25 continuación:



Ver Summerton et al., *Antisense & Nucleic Acid Drug*
 5 *Dev.* 7:187-195 (1997). Sin desear estar vinculado a cualquier
 teoría particular, la estereoquímica de los dos carbonos
 quirales es retenida bajo las condiciones de síntesis de manera
 que un número de posibles estereoisómeros de cada subunidad de
 morfolino se puede producir con base en la selección de, por
 10 ejemplo, un material de partida 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):

15

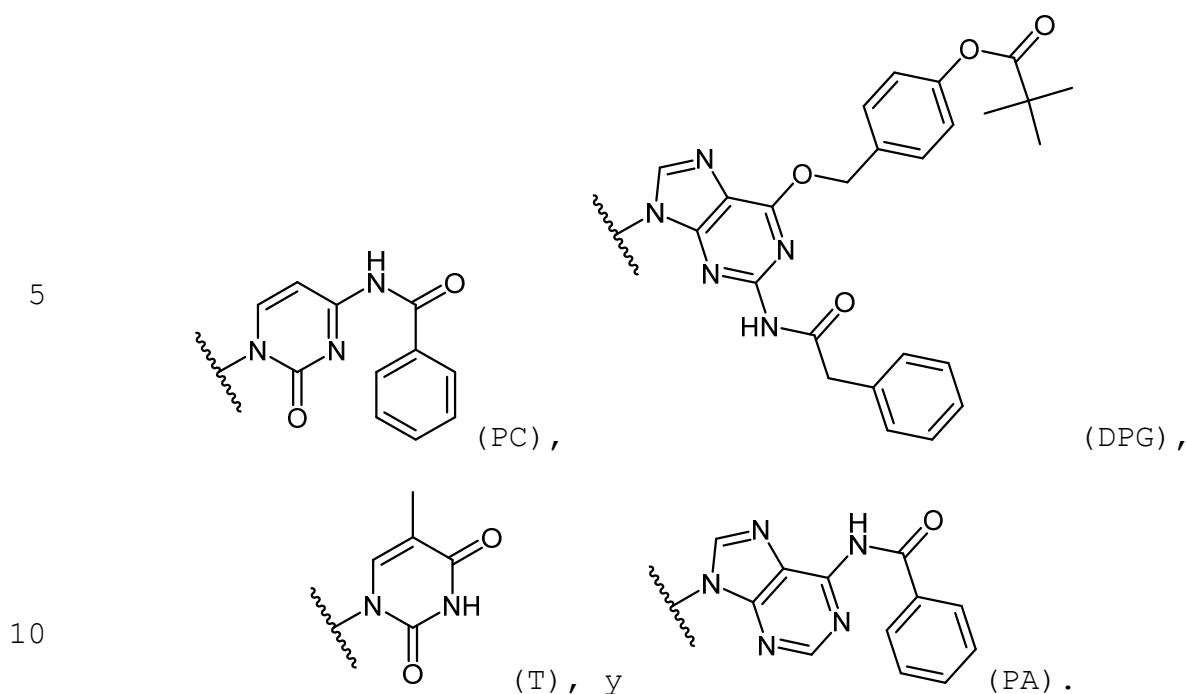


20

(VIIIa);

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

25



15 Sin estar vinculado a cualquier teoría particular, la incorporación de 10 a 40 compuestos de Fórmula (VIII), por ejemplo, en un compuesto oligomérico de la descripción puede resultar en numerosos posibles estereoisómeros.

20 Sin desear estar vinculado a cualquier teoría particular, los compuestos oligoméricos de la descripción comprenden una o más intersubunidades que contienen fosforo, las cuales crean un centro quiral en cada fosforo, cada uno de los cuales se designa ya sea como una configuración "Sp" o "Rp" como se entiende en la técnica. Sin desear estar vinculado a cualquier teoría particular, esta quiralidad crea estereoisómeros, los cuales tienen una composición química idéntica pero diferente arreglo tridimensional de sus átomos.

25 Sin desear estar vinculado a cualquier teoría

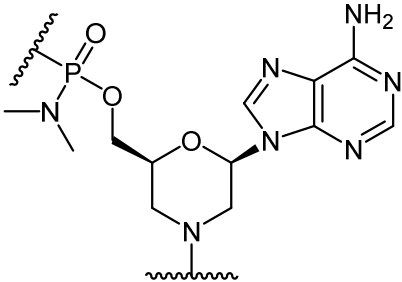
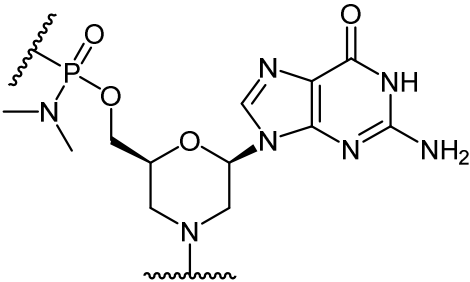
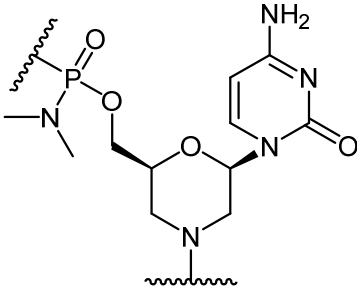
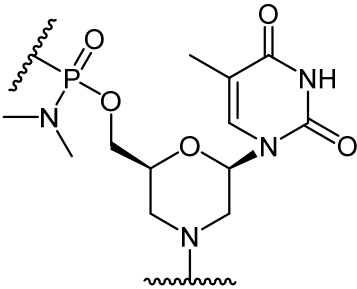
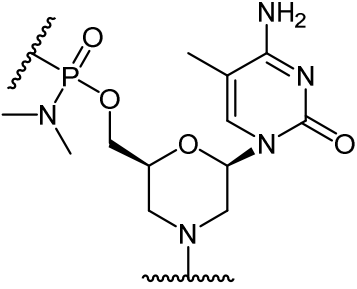
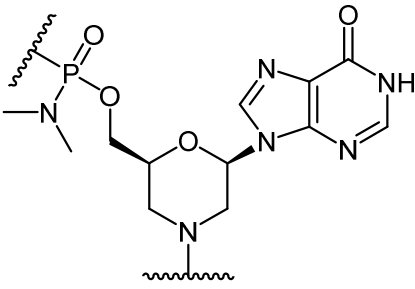
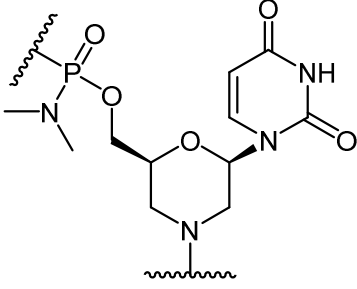
particular, la configuración de cada enlace de intersubunidad de fosforo se presenta aleatoriamente durante la síntesis de, por ejemplo, compuestos oligoméricos de la descripción. Sin desear estar vinculado a cualquier teoría particular, el
5 proceso de síntesis genera un número exponencialmente grande de estereoisómeros de un compuesto oligomérico de la descripción debido a que los compuestos oligoméricos de la descripción están comprendidos de numerosos enlaces de intersubunidad de fosforo - con cada enlace de intersubunidad
10 de fosforo teniendo una configuración quiral aleatoria. Específicamente, sin desear estar vinculado a cualquier teoría particular, cada enlace de intersubunidad de una subunidad de morfolino adicional duplica el número de estereoisómeros del producto, de modo que una preparación convencional de un
15 compuesto oligomérico de la descripción es de hecho una mezcla altamente heterogénea de 2^N estereoisómeros, donde N representa el número de enlaces de intersubunidad de fosforo.

Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, tales isómeros, incluyendo mezclas diastereoméricas y
20 enantioméricas y enantiómeros y diastereómeros puros se incluyen tal como, por ejemplo, cuando uno o más enlaces de uno o más estereocentros se indica por "-" o "~" o un equivalente como se entendería en la técnica.

La Tabla 1 representa varias modalidades de
25 subunidades de morfolino proporcionas en los procesos descritos

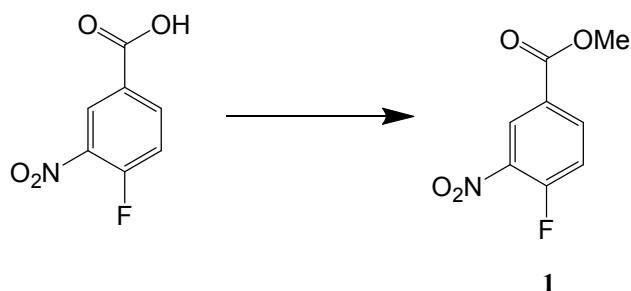
en la presente.

Tabla 1: Diversas modalidades de subunidades de morfolino.

5	 A =	 G =
10	 C =	 T =
15	 5-Me-C =	 I =
20	 U =	

EJEMPLOS

Los ejemplos se han descrito a continuación para el propósito de ilustración y para describir ciertas modalidades específicas de la descripción. Sin embargo, el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera será limitado por los ejemplos descritos en la presente. Varios cambios y modificaciones a las modalidades descritas serán evidentes para los expertos en la técnica y tales cambios y modificaciones incluyendo, sin limitación, los relacionados con las estructuras, sustituyentes, derivados, formulaciones o métodos químicos de la descripción se pueden realizar sin apartarse del espíritu de la descripción y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las definiciones de las variables en las estructuras en los esquemas de reacción son acordes con las de las posiciones correspondientes en las fórmulas presentadas en la presente.

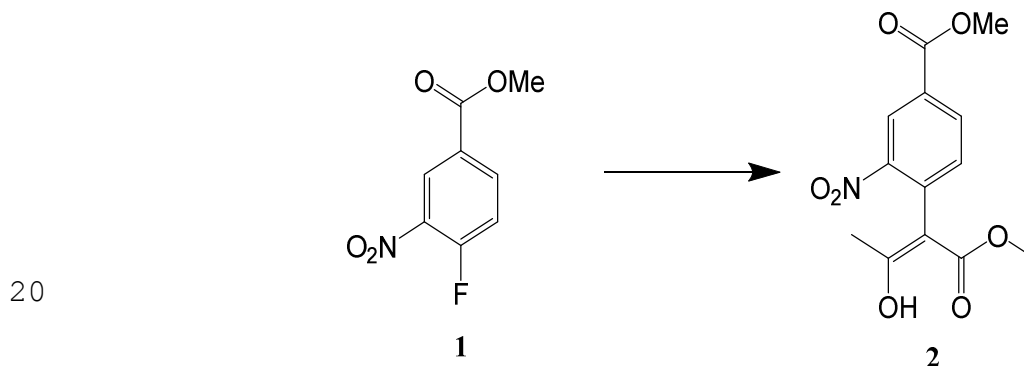
Ejemplo 1: Síntesis de Anclaje de NCP2**1. Preparación de 4-Fluoro-3-Nitrobenzoato de metilo (1)**

A un matraz de 100 L se cargaron 12.7 kg de ácido 4-

fluoro-3-nitrobenzoico, se añadieron 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 a 0° C. Se formaron cristales a 38° C. La mezcla se mantuvo a 0° C durante 4 hrs, luego se filtró bajo nitrógeno. El matraz de 100 L se lavó y la torta de filtro se lavó con 10 kg de metanol que se había enfriado a 0° C. La torta de filtro sólida se secó en el embudo durante 1 hora, se transfirió a bandejas y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente a 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. (Z)-4-(3-Hidroxi-1-Metoxi-1-Oxobut-2-en-2-il)-3-Nitrobenzoato de Metilo (**2**)

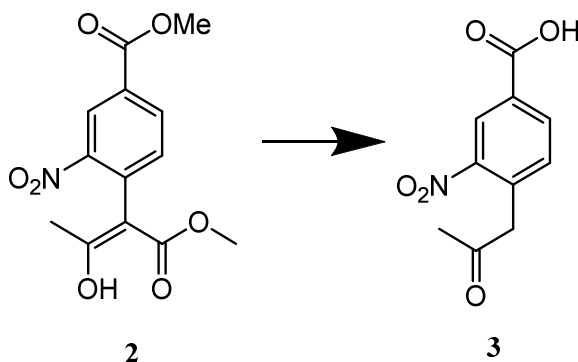


A un matraz de 100 L se cargaron 3.98 kg de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de metilo (**1**) de la etapa previa, 9.8 kg de DMF, 2.81 kg de acetoacetato de metilo. La mezcla se agitó y se enfrió a 0° C. A esto se añadieron 3.66 kg de DBU durante

25

aproximadamente 4 horas mientras la temperatura se mantuvo a o por debajo de 5° C. La mezcla se agitó 1 hora adicional. Al matraz de reacción se añadió una solución de 8.15 kg de ácido cítrico en 37.5 kg de agua purificada mientras la temperatura de reacción se mantuvo a o por debajo de 15° C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó unos 30 minutos adicionales, luego se filtró bajo nitrógeno. La torta de filtro húmeda se regresó al matraz de 100 L junto con 14.8 kg de agua purificada. La lechada se agitó durante 10 minutos, luego se filtró. La torta húmeda de nuevo se regresó al matraz de 100 L, se formó en lechada con 14.8 kg de agua purificada durante 10 minutos, y se filtró a (Z)-4-(3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobut-2-en-2-il)-3-nitrobenzoato de metilo crudo.

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

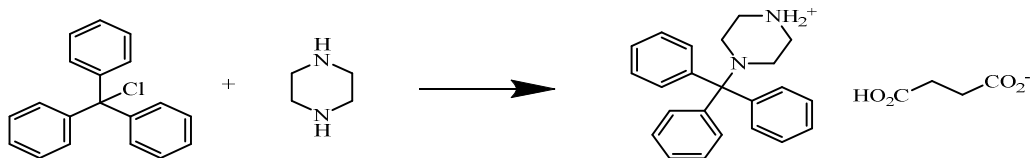


El (Z)-4-(3-hidroxi-1-metoxi-1-oxobut-2-en-2-il)-3-nitrobenzoato de metilo crudo se cargó a un matraz de reacción de 100 L bajo nitrógeno. A esto se añadieron 14.2 kg de 1,4-dioxano y luego se agitó. A la mezcla se añadió una solución

de 16.655 kg de HCl concentrado y 13.33 kg de agua purificada (HCl 6M) durante 2 horas mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 15° C. Cuando la adición se completó, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (80° C) durante 24 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró bajo nitrógeno. La torta de filtro sólida se trituroó con 14.8 kg de agua purificada, se filtró, se trituroó de nuevo 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 añadieron 1.5 kg de agua purificada para disolver los sólidos remanentes. La capa orgánica inferior se dividió a un matraz precalentado de 72 L, luego se regresó a un matraz limpio y seco de 100 L. La solución se enfrió a 0° C, se mantuvo durante 1 hora, luego se filtró. La torta de filtro sólida se lavó dos veces cada una con una solución de 9.8 kg de DCM y 5 kg de heptano, luego se secó en el embudo. El sólido se transfirió a bandejas y se secó a un peso constante de 1.855 kg de Ácido 3-Nitro-4-(2-oxopropil)benzoico. Rendimiento general de 42% del compuesto

1. HPLC 99.45%.

3. Preparación de Succinato de N-Tritilpiperazina (NTP)



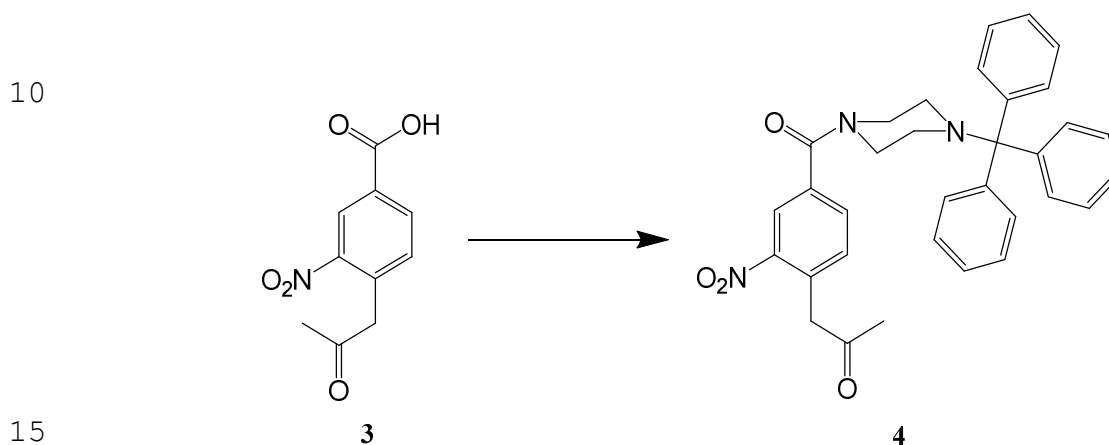
A un matraz encamisado de 72 L se cargaron bajo nitrógeno 1.805 kg de cloruro de trifenilmetilo y 8.3 kg de tolueno (Solución de TPC). La mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. A un matraz de reacción encamisado de 5 100 L se añadieron bajo nitrógeno 5.61 kg de piperazina, 19.9 kg de tolueno, y 3.72 kg de metanol. La mezcla se agitó y se enfrió a 0° C. A esto se añadió lentamente en porciones la solución de TPC durante 4 horas mientras la temperatura de reacción se mantuvo a o por debajo de 10° C. La mezcla se agitó 10 durante 1.5 horas a 10° C, luego se dejó calentar a 14° C. Se cargaron 32.6 kg de agua purificada al matraz de 72 L, luego se transfirió al matraz de 100 L mientras la temperatura interna del lote se mantuvo a 20+/-5° C. Las capas se dejaron dividir y la capa acuosa inferior se separó y se almacenó. La capa 15 orgánica se extrajo tres veces con 32 kg de agua purificada cada una, y las capas acuosas se separaron y combinaron con la solución acuosa almacenada.

La capa orgánica restante se enfrió a 18° C y una solución de 847 g de ácido succínico en 10.87 kg de agua 20 purificada se añadió lentamente en porciones 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 2 kg de TBME y 2 kg de acetona, luego se secaron en el embudo. La torta de filtro se trituro dos veces con 5.7 kg cada una de acetona y se filtró y 25 se lavó con 1 kg de acetona entre las trituras. El sólido

se secó en el embudo, luego se transfirió a bandejas y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente a un peso constante de 2.32 kg de NTP. Rendimiento de 80%.

4. Preparación de (4-(2-Hidroxipropil)-3-Nitrofenil) (4-Tritilpiperazin-1-il)Metanona

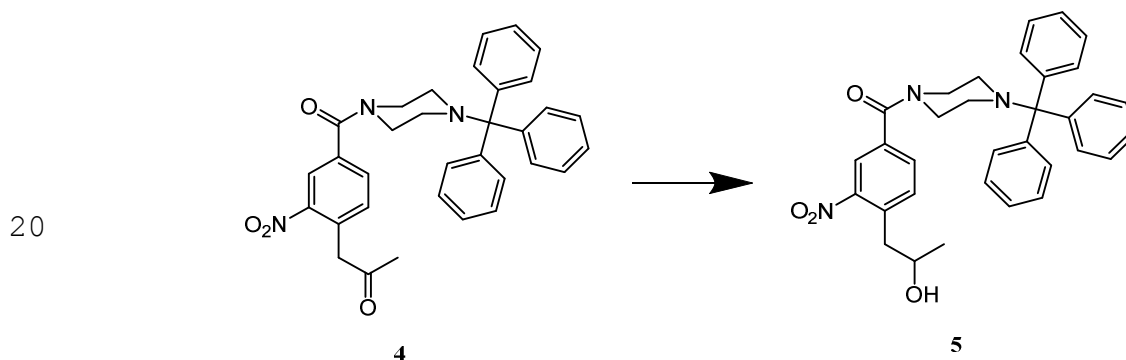
A. Preparación de 1-(2-Nitro-4(4-Tritilpiperazin-1-Carbonil) Fenil) Propan-2-ona



A un matraz encamisado de 100 L se cargaron bajo nitrógeno 2 kg de Ácido 3-Nitro-4-(2-oxopropil)benzoico (**3**), 18.3 kg de DCM, 1.845 kg de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl). La solución se agitó hasta que se formó una mezcla homogénea. Se añadieron 3.048 kg de NTP durante 30 minutos a temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Se añadieron 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 que contenía el producto se drenó y se almacenó. La capa acuosa se

extrajo dos veces con 5.65 kg de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de 1.08 kg de cloruro de sodio en 4.08 kg agua purificada. Las capas orgánicas se secaron sobre 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 formaron en lechada con 252 g de gel de sílice y se filtraron a través de un embudo de filtro que contenía un lecho de 252 g de gel de sílice. El lecho de gel de sílice se lavó con 2 kg de DCM. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron en un evaporador rotatorio. Se añadieron 4.8 kg de THF al residuo y luego se evaporó en el evaporador rotatorio hasta que se lograron 2.5 volúmenes de la 1-(2-nitro-4(4-tritilpiperazin-1-carbonil)fenil)propan-2-ona cruda en THF.

B. Preparación de (4-(2-Hidroxipropil)-3-Nitrofenil)(4-Tritilpiperazin-1-il)Metanona (**5**)

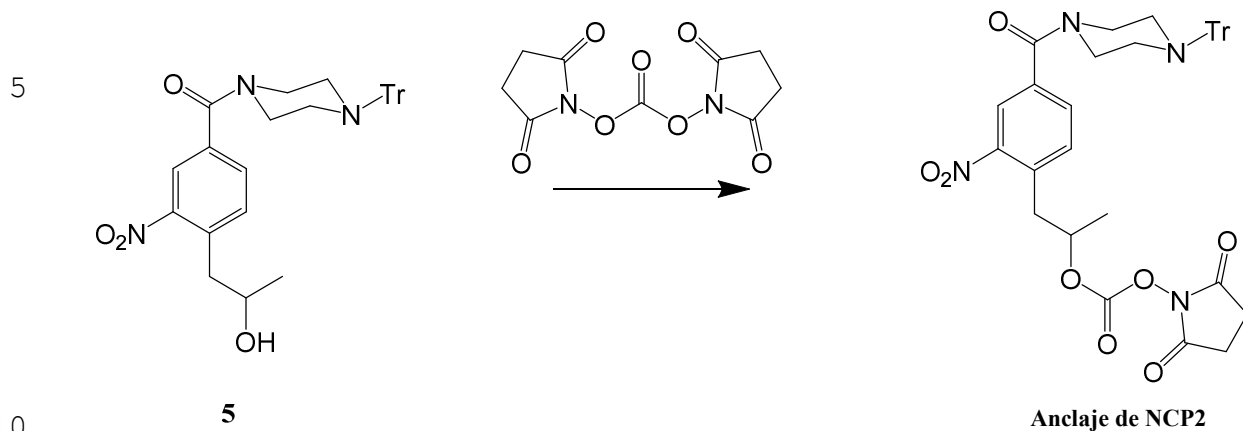


A un matraz encamisado de 100 L se cargaron bajo nitrógeno 3600 g de **4** de la etapa previa y 9800 g de THF. La solución agitada se enfrió to $\leq 5^{\circ}\text{C}$. La solución se diluyó con

25

11525 g de etanol y se añadieron 194 g de borohidruro de sodio durante aproximadamente 2 horas a $\leq 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó unas 2 horas adicionales a $\leq 5^{\circ}\text{C}$. La reacción se apagó con una solución de aproximadamente 1.1 kg de cloruro de amonio en aproximadamente 3 kg de agua por adición lenta para mantener la temperatura a $\leq 10^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó unos 30 minutos adicionales, se filtró para remover los inorgánicos, y se recargó a un matraz encamisado de 100 L y se extrajo con 23 kg de DCM. La capa orgánica se separó y lo acuoso se extrajo dos veces más con 4.7 kg de DCM cada una. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de aproximadamente 800 g de cloruro de sodio en aproximadamente 3 kg de agua, luego se secaron sobre 2.7 kg de sulfato de sodio. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con 2 kg de DCM. Los filtrados combinados se concentraron a 2.0 volúmenes, se diluyeron con aproximadamente 360 g de acetato de etilo, y se evaporaron. El producto crudo se cargó sobre una columna de gel de sílice de 4 kg de sílice empacada con DCM bajo nitrógeno y se eluyó con 2.3 kg acetato de etilo en 7.2 kg de DCM. Las fracciones combinadas se evaporaron y el residuo se recuperó en 11.7 kg de tolueno. La solución de tolueno se filtró y la torta de filtro se lavó dos veces con 2 kg de tolueno cada una. La torta de filtro se secó a 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-trifenilmetilpiperazin-1 Carbonil) Fenil) Propan-2-il) Carbonato (Anclaje de NCP2)



A un matraz encamisado de 100 L se cargaron bajo nitrógeno 4.3 kg de compuesto **5** (el peso se ajustó con base en el tolueno residual por H^1 NMR; todos los reactivos aquí después se escalaron por consiguiente) y 12.7 kg de piridina. A esto se cargaron 3.160 kg de DSC (78.91% en peso por H^1 NMR) mientras que la temperatura interna se mantuvo a $\leq 35^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se envejeció durante aproximadamente 22 horas a ambiente, luego se filtró. La torta de filtro se lavó con 200 g de piridina. En dos lotes, cada uno comprendiendo $\frac{1}{2}$ del volumen filtrado, el lavado de filtrado se cargó lentamente a un matraz encamisado de 100 L que contenía una solución de aproximadamente 11 kg de ácido cítrico en aproximadamente 50 kg de agua y se agitó durante 30 minutos para permitir la precipitación de sólido. El sólido se recolectó con un embudo de filtro, se lavó dos veces con 4.3 kg de agua por lavado y

se secó en el embudo de filtro bajo vacío.

Los sólidos combinados se cargaron a un matraz encamisado de 100 L y se disolvieron en 28 kg de DCM y se lavaron con una solución de 900 g de carbonato de potasio en 4.3 kg de agua. Después de 1 hora, las capas se dejaron separar y la capa acuosa se removi6. La capa orgánica se lavó con 10 kg de agua, se separó y se secó durante 3.5 kg de sulfato de sodio. El DCM se filtró, se evaporó y se secó bajo vacío a 6.16 kg de **anclaje de NCP2** (114% de rendimiento).

10

Ejemplo 2: Síntesis de Resina Cargada con Anclaje

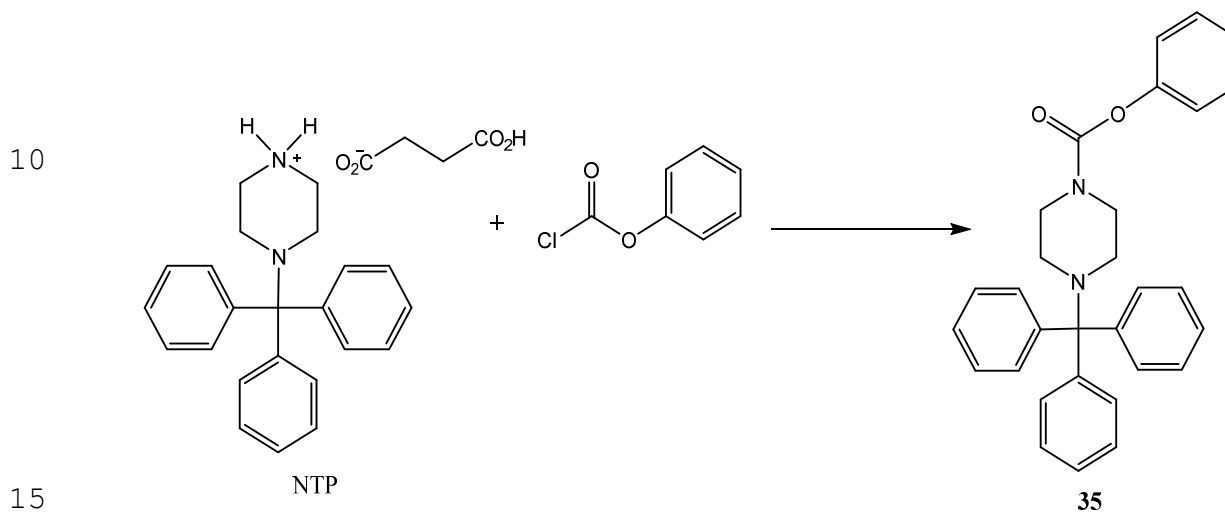
A un reactor de síntesis de fase sólida de 75 L con un grifo de cierre de Teflón se cargaron aproximadamente 52 L de NMP y 2300 g de resina de aminometil poliestireno. La resina se agitó en el NMP para hincharse durante aproximadamente 2 horas, luego se drenó. La resina se lavó dos veces con aproximadamente 4 L de DCM por lavado, luego dos veces con 39 L de Solución de Neutralización por lavado, luego dos veces con 39 L de DCM por lavado. La Solución de Anclaje de NCP2 se añadió lentamente a la solución de resina agitada, se agitó durante 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 Terminación de Cadena DEDC durante 30 minutos, se drenó y se trató y se agitó con la 2^a $\frac{1}{2}$ de la

Solución de Terminación de Cadena DEDC durante 30 minutos y se drenó. La resina se lavó seis veces con 39 L de DCM por lavado, luego se secó en un horno a peso constante de 3573.71 g de Resina Cargada con Anclaje.

5

Ejemplo 3: Preparación de Cola EG3 Activada (Ver FIG. [2])

1. Preparación de Tritil Piperazin Fenil Carbamato 35

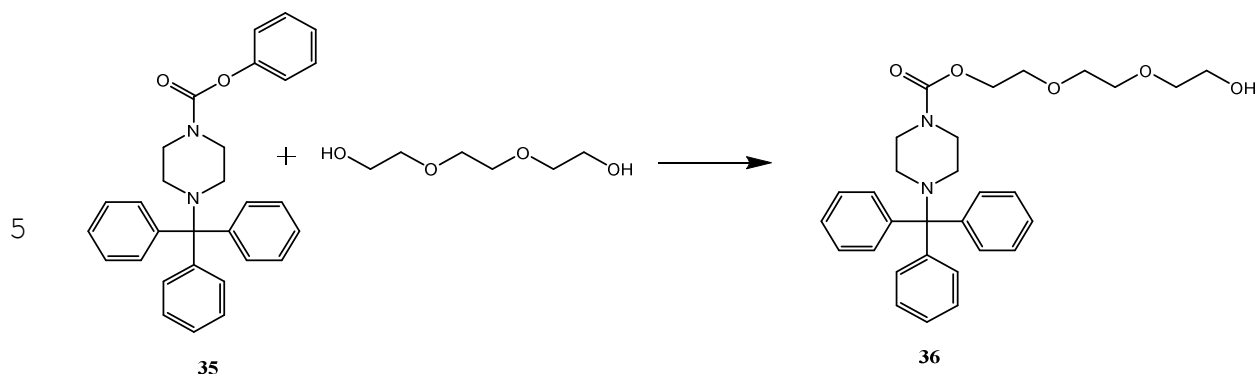


A una suspensión enfriada de NTP en diclorometano (6 mL/g NTP) se añadió una solución de carbonato de potasio (3.2 eq) en agua (4 mL/g de carbonato de potasio). A esta mezcla de dos fases se añadió lentamente una solución de cloroformiato de fenilo (1.03 eq) en diclorometano (2 g/g de cloroformiato de fenilo). La mezcla de reacción se calentó a 20°C. Tras la terminación de la reacción (1-2 hr), las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre carbonato de potasio anhidro. El producto 35 se aisló por cristalización a partir de acetonitrilo. Rendimiento = 80%

20

25

2. Preparación de Alcohol Alcohol de Carbamato 36

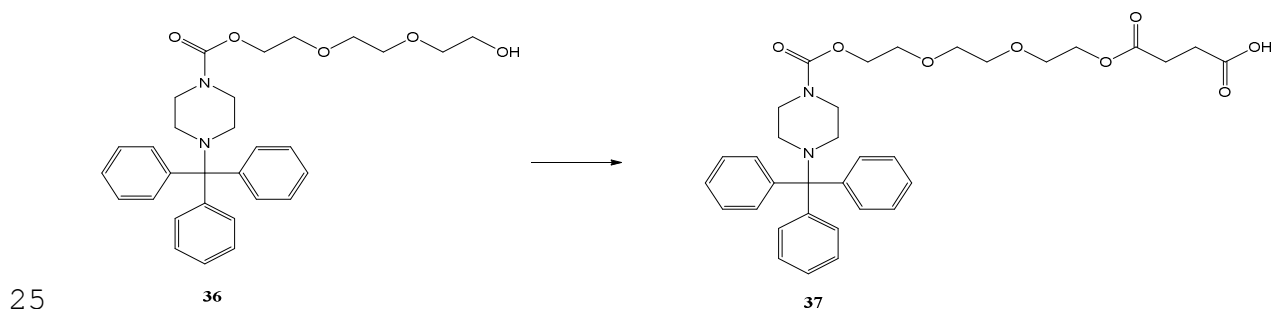


Anhídrido de sodio (1.2 eq) se suspendió en 1-metil-2-pirrolidinona (32 mL/g de hidruro de sodio). A esta suspensión se añadieron trietilenglicol (10.0 eq) y compuesto 35 (1.0 eq). La lechada resultante se calentó a 95° C. Tras la terminación de la reacción (1-2 hr), la mezcla se enfrió a 20° C. A esta mezcla, se añadió 30% diclorometano/metil terc-butil éter (v:v) y agua. La capa orgánica que contenía el producto se lavó sucesivamente con NaOH acuoso, ácido succínico acuoso y cloruro de sodio acuoso saturado. El producto 36 se aisló por cristalización a partir de diclorometano/metil terc-butil éter/heptano. Rendimiento = 90%.

10

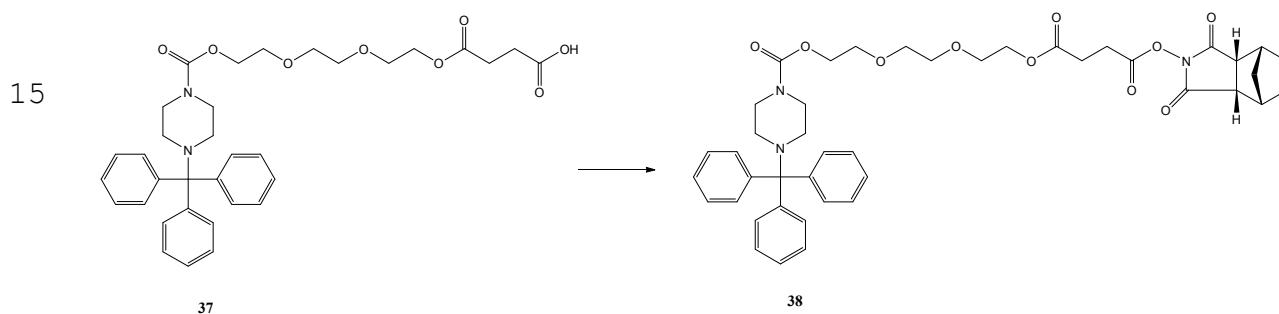
15

20 3. Preparación de Ácido de Cola de EG3 37



A una solución del compuesto 36 en tetrahidrofurano (7 mL/g 36) se añadió anhídrido succínico (2.0 eq) y DMAP (0.5 eq). La mezcla se calentó a 50° C. Tras la terminación de la reacción (5 hr), la mezcla se enfrió a 20° C y se ajustó a pH 8.5 con NaHCO₃ acuoso. Se añadió metil terc-butil éter, y el producto se extrajo en la capa acuosa. Se añadió diclorometano, y la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido cítrico acuoso. La capa orgánica que contenía 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 Cola de EG3 Activada 38



A la solución del compuesto 37 se añadió imida del 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 a 55° C. Tras la terminación de la reacción (4-5 hr), la mezcla se enfrió a 20° C y se lavó sucesivamente con ácido cítrico 0.2 M/salmuera 1:1

20

25

y salmuera. La solución de diclorometano se sometió a intercambio de solvente con acetona y luego con N,N-dimetilformamida y el producto se aisló por precipitación a partir de acetona/N,N-dimetilformamida en cloruro de sodio acuoso saturado. El producto crudo se reformó en lechada varias veces en agua para remover la N,N-dimetilformamida residual y sales. Rendimiento = 70% de Cola de EG3 Activada 38 del compuesto 36.

Ejemplo 4: Síntesis en Fase Sólida de 50 L de Sustancia Farmacológica Cruda Eteplirsén [Compuesto Oligomérico (XII)]

1. Materiales

Tabla 2: Materiales de Partida

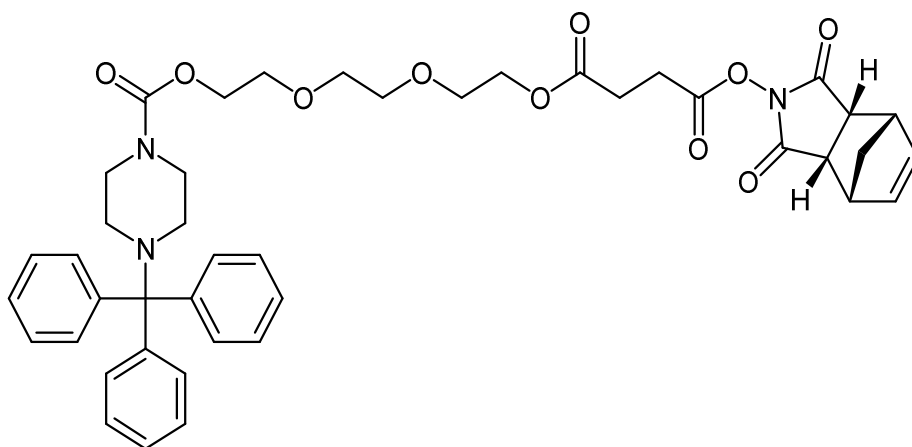
Nombre del Material	Nombre Químico	Número CAS	Fórmula Química	Peso Molecular
Subunidad A Activada	Éster <i>N,N</i> -dimetil-, [6-[6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]metílico del ácido fosforamidoclorídico	1155373-30-0	C ₃₈ H ₃₇ ClN ₇ O ₄ P	722.2
Subunidad C Activada	Éster <i>N,N</i> -dimetil-, [6-[4-(benzoilamino)-2-oxo-1(2H)-pirimidinil]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]metílico del ácido fosforamidoclorídico	1155373-31-1	C ₃₇ H ₃₇ ClN ₅ O ₅ P	698.2
Subunidad DPG Activada	Éster 2,2-dimetil-, 4-[[[9-[6-[[[cloro(dimetilamino) fosfinil]oxi]metil]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]-2-(2-	1155309-89-9	C ₅₁ H ₅₃ ClN ₇ O ₇ P	942.2

5		fenilacetil) amino]-9H-purin-6-il]oxi]metil]fenílico del ácido propanoico			
	Subunidad T Activada	Fosforamidocloridic acid, Éster N,N-dimetil-, [6-(3,4-dihidro-5-metil-2,4-dioxo-1(2H)-pirimidinil)]-4-(trifenilmetil)-2-morfolinil]metílico del ácido fosforamidoclorídico	1155373-34-4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₄ O ₅ P	609.1
	Cola de EG3 Activada	Éster 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]eto xi]etoxi]etil] del ácido butanodioico	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

15



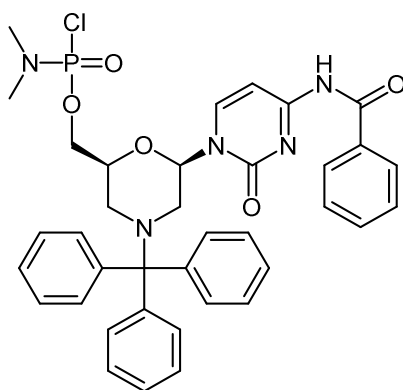
20

Compuesto (B)

B. Subunidad C Activada (Para la preparación, ver Patente de Estados Unidos No. 8,067,571)

25

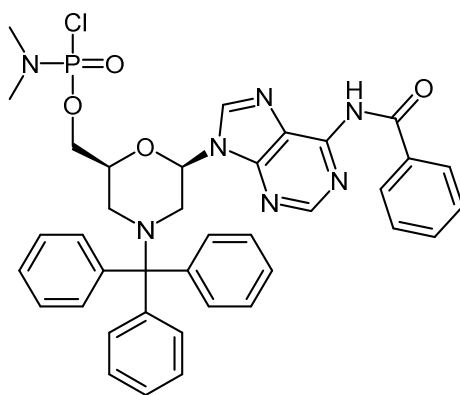
5



Compuesto (C1)

C. Subunidad A Activada (Para la preparación, ver Patente de Estados Unidos No. 8,067,571)

10

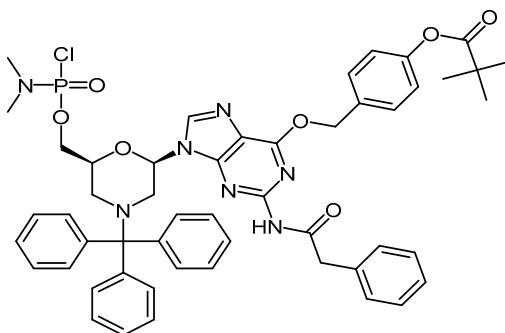


15

Compuesto (D1)

D. Subunidad DPG Activada (Para la preparación, ver WO 2009/064471)

20

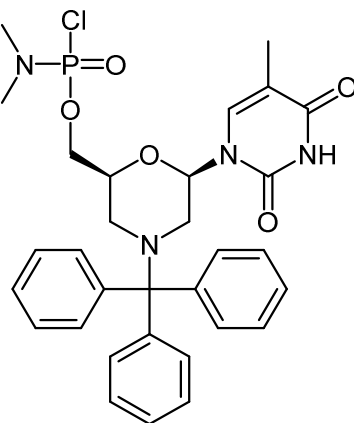


25

Compuesto (E1)

E. Subunidad T Activada (Para la preparación, ver WO 2013/082551)

5

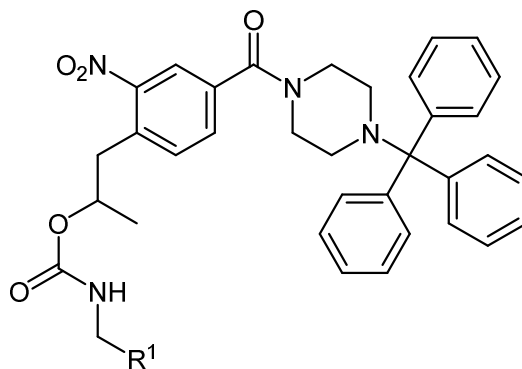


10

Compuesto (F1)

F. Resina Cargada con Anclaje

15



Formula (I)

en donde R^1 es un medio de soporte.

20

Tabla 3: Descripción de Soluciones para la Síntesis de Oligómero en Fase Sólida de la Sustancia Farmacológica Cruda Eteplirsén

25

Nombre de la Solución	Composición de la Solución
Solución de Anclaje de NCP2	37.5 L de NMP y 1292 g de Anclaje de NCP2

5	Solución de Terminación de Cadena DEDC	4.16 L de Dicarbonato de Dietilo (DEDC), 3.64 L de NEM, y 33.8 L de DCM
	Solución CYTFA	2.02 kg de 4-cianopiridina, 158 L de DCM, 1.42 L de TFA, 39 L de TFE, y 2 L de agua purificada
	Solución de Neutralización	35.3 L de IPA, 7.5 L de DIPEA, y 106.5 L de DCM
	Solución de Escisión	1,530.04 g de DTT, 6.96 L de NMP, y 2.98 L de DBU

2. Síntesis de la Sustancia Farmacológica Cruda Eteplirsén

10 A. Hinchamiento de la resina

Se cargaron 750 g de Resina Cargada con Anclaje y 10.5 L de NMP a un reactor silanizado de 50 L y se agitó durante 3 horas. El NMP se drenó y la Resina Cargada con Anclaje se lavó dos veces con 5.5 L cada una de DCM y dos veces con 5.5 L
15 cada una de 30% TFE/DCM.

B. Ciclo 0: Acoplamiento de Cola de EG3

La Resina Cargada con Anclaje se lavó tres veces con 5.5 L cada una de 30% TFE/DCM y se drenó, se lavó con 5.5 L de
20 solución de CYFTA durante 15 minutos y se drenó y de nuevo se lavó con 5.5 L de Solución de CYTFA durante 15 minutos sin drenado a la cual 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 Solución de Neutralización durante
25 5 minutos y se drenó, luego dos veces con 5.5 L cada una de DCM

y se drenó. Una solución de 706.2 g de cola de EG3 activada (MW 765.85) y 234 mL de NEM en 3 L de DMI se cargaron a la resina y se agitó durante 3 horas a RT y se drenó. La resina se lavó dos veces con 5.5 L cada una de 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 195 mL de NEM en 2680 mL de NMP se cargaron y se agitó durante 15 minutos y se drenó. La resina se agitó con 5.5 L de 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 una de 30% TFE/DCM. La resina se suspendió en 5.5 L de 30% TFE/DCM y se mantuvo durante 14 horas.

C. Ciclos 1-30 de Acoplamiento de Subunidad

i. Tratamientos de pre-acoplamiento

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

ii. Tratamientos Post-Acoplamiento

Después que cada solución de subunidad se drenó como

se describe en la Tabla 4, la resina: 1) se lavó con DCM; y 2) se lavó dos veces con 30% TFE/DCM. Si la resina se mantuvo durante un periodo de tiempo antes del siguiente ciclo de acoplamiento, el segundo lavado con TFE/DCM no se drenó y la
5 resina se retuvo en la solución de lavado con TFE/DCM. Ver Tabla 4.

iii. Ciclos de Acoplamiento de Subunidad Activada

Los ciclos de acoplamiento se realizaron como se
10 describe en la Tabla 4.

iv. Lavado con IPA Final

Después que la etapa de acoplamiento final se realizó como se describe en la Tabla 4, la resina se lavó 8 veces con
15 19.5 L cada una de IPA, y se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante aproximadamente 63.5 horas a un peso seco de 5,579.8 g.

C. Escisión

20 La Sustancia Farmacológica Cruda Eteplisen unida a la resina anterior se dividió en dos lotes, cada lote se trató como sigue. Un lote de 2,789.9 g de resina: 1) se agitó con 10 L de NMP durante 2 hrs, luego el NMP se drenó; 2) se lavó tres veces con 10 L cada una de 30% TFE/DCM; 3) se trató con 10 L
25 de Solución de CYTFA durante 15 minutos; y 4) 10 L de Solución

de CYTFA durante 15 minutos a la cual luego se añadieron 130 ml de 1:1 NEM/DCM y se agitó durante 2 minutos y se drenó. La resina se trató tres veces con 10 L cada una de Solución de Neutralización, se lavó seis veces con 10 L de DCM, y ocho veces con 10 L cada una de NMP. La resina se trató con una Solución de Escisión de 1530.4 g de DTT y 2980 DBU en 6.96 L de NMP durante 2 horas para separar la Sustancia Farmacológica Cruda Eteplisen 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 la cual se combinó con la Solución de Escisión.

Tabla 4:

Ciclo No.: Subunidad (SU)	Tratamiento de Pre-Acoplamiento				Ciclo de Acoplamiento		Tratamiento de Post-Acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con 30% TFE/DCM	Solución de CYTFA ¹	Solución de Neutralización	Lavado con DCM	Cantidad de SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de Acoplamiento RT (Hrs.)	Lavado con DCM	Lavado con 30% TFE/DCM
15	1:C	5.5 L a) 5.5 L b) 5.5 L, 122 ml	3x5.5 L	5.5 L	536.7 g; 195 ml de NEM; 3.2 L de DMI	5	5.5 L	2x5.5 L
20	2:T	7.0 L a) 7L b) 7 L, 158 ml	3x7 L	2x7 L	468.2 g y 195 ml de NEM 3.2 L de DMI	4.25	7 L	2x7 L ²
	3:C	8 L a) 8 L b) 8 L, 182 ml	3x8 L	2x8 L	536.7 g; 195 ml de NEM; 3.4 L de DMI	4.25	8 L	2x8 L
25	4:C	9 L a) 9 L b) 9 L, 206 ml	3x9 L	2x9 L	536.7 g; 195 ml de NEM;	4.25	9 L	2x9 L ³

Ciclo No.: Subunidad (SU)	Tratamiento de Pre-Acoplamiento				Ciclo de Acoplamiento		Tratamiento de Post-Acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con 30% TFE/DCM	Solución de CYTFA ¹	Solución de Neutralización	Lavado con DCM	Cantidad de SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de Acoplamiento RT (Hrs.)	Lavado con DCM	Lavado con 30% TFE/DCM
5					3.6 L de DMI			
	5:A	9.5 L a) 9.5 L b) 9.5 L, 220 ml	3x9.5 L	2x9.5 L	555.2 g; 195 ml de NEM; 3.4 L de DMI	4.25	9.5 L	2x9.5 L
10	6:A	10 L a) 10 L b) 10 L, 232 ml	3x10 L	2x10 L	555.2 g; 195 ml de NEM; 3.45 L de DMI	4.25	10 L	2x10 L ⁴
	7:C	11L a) 11L b) 11L, 256ml	3x11L	2x11L	536.7g; 195ml de NEM; 3.57L de DMI	4.25	11L	2x11L
15	8:A	11L a) 11L b) 11L, 256ml	3x11L	2x11L	555.2g; 195ml de NEM; 3.64L de DMI	4.25	11L	2x11L ⁵
	9:T	11.5L a) 11.5L b) 11.5L 268ml	3x11.5L	2x 11.5L	468.2g; 195ml de NEM; 3.72L de DMI	4.25	11.5L	2x11.5L
20	10:C	12L a) 12L b) 12L, 280ml	3x12L	2x12L	536.7g; 195ml de NEM; 3.96L de DMI	4.25	12L	2x12L ⁶
	11:A	13.5L a) 13.5L b) 13.5L, 204ml	3x13.5L	2x 13.5L	721.7g; 253ml de NEM; 4.02L de DMI	4.25	13.5L	2x13.5L
25	12:A	13.5L a) 13.5L b) 13.5L, 204ml	3x13.5L	2x 13.5L	721.7g; 253ml de NEM; 4.02L de DMI	4.25	13.5L	2x13.5L ⁷

	Ciclo No.: Subunidad (SU)	Tratamiento de Pre-Acoplamiento				Ciclo de Acoplamiento		Tratamiento de Post-Acoplamiento	
		1	2	3	4			1	2
		Lavado con 30% TFE/DCM	Solución de CYTFA ¹	Solución de Neutralización	Lavado con DCM	Cantidad de SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de Acoplamiento RT (Hrs.)	Lavado con DCM	Lavado con 30% TFE/DCM
5	13:DPG	14L	a) 14L b) 14L, 216ml	3x14L	2x14L	941.9g; 253ml de NEM; 4.02L de DMI	4.25	14L	2x14L
	14:DPG	14.5L	a) 14.5L b) 14.5L, 228ml	3x14.5L	2x 14.5L	941.9g; 253ml de NEM; 4.1L de DMI	4.25	14.5L	2x14.5L ⁸
10	15:A	15.5L	a) 15.5L b) 15.5L, 254ml	3x15.5L	2x 15.5L	721.7g; 253ml de NEM; 4.26L de DMI	4.25	15.5L	2x15.5L
	16:A	15.5L	a) 15.5L b) 15.5L, 254ml	3x15.5L	2x 15.5L	721.7g; 253ml de NEM; 4.26L DE DMI	4.25	15.5L	2x15.5L ⁹
15	17:DPG	16L	a) 16L b) 16L, 366ml	3x16L	2x16L	941.9g; 253ml de NEM; 4.4L de DMI	4.75	16L	2x16L
	18:A	16.5L	a) 16.5L b) 16.5L, 378ml	3x16.5L	2x 16.5L	721.7g; 253ml de NEM; 4.4L de DMI	4.25	16.5L	2x16.5L ¹⁰
20	19:T	16.5L	a) 16.5L b) 16.5L, 378ml	3x16.5L	2x 16.5L	608.7g; 253ml de NEM; 4.57L de DMI	4.25	16.5L	2x16.5L
	20:DPG	17L	a) 17L b) 17L, 390ml	3x17L	2x17L	941.9g; 253ml de NEM; 4.57L de DMI	4.75	17L	2x17L ¹¹

	Ciclo No.: Subunidad (SU)	Tratamiento de Pre-Acoplamiento				Ciclo de Acoplamiento		Tratamiento de Post-Acoplamiento	
		1	2	3	4			1	2
		Lavado con 30% TFE/DCM	Solución de CYTFA ¹	Solución de Neutralización	Lavado con DCM	Cantidad de SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de Acoplamiento RT (Hrs.)	Lavado con DCM	Lavado con 30% TFE/DC M
5	21:DPG	17L	a) 17L b) 17L, 390ml	3x17L	2x17L	1159.2g; 311ml de NEM; 4.72L DE DMI	4.25	17L	2x17L
	22:C	17.5L	a) 17.5L b) 17.5L, 402ml	3x17.5L	2x 17.5L	858.7g; 311ml de NEM; 4.72L de DMI	4.75	17.5L	2x17.5L ¹²
	23:A	17.5L	a) 17.5L b) 17.5L, 402ml	3x17.5L	2x 17.5L	888.3g; 311ml de NEM; 4.88L de DMI	4.25	17.5L	2x17.5L
10	24:T	18L	a) 18L b) 18L, 414ml	3x18L	2x18L	749.1g; 311ml de NEM; 4.95L de DMI	4.25	18L	2x18L ¹³
	25:T	18L	a) 18L b) 18L, 414ml	3x18L	2x18L	749.1g; 311ml de NEM; 5.1L de DMI	4.25	18L	2x18L
	26:T	18.5L	a) 18.5L b) 18.5L, 426ml	3x18.5L	2x 18.5L	749.1g; 311ml de NEM; 5.1L de DMI	4.25	18.5L	2x18.5L ¹⁴
15	27:C	18.5L	a) 18.5L b) 18.5L, 426ml	3x18.5L	2x 18.5L	858.7g; 311ml de NEM; 5.25L de DMI	4.25	18.5L	2x18.5L
	28:T	19L	a) 19L b) 19L, 438ml	3x19L	2x19L	749.1g; 311ml de NEM; 5.25L de DMI	4.25	19L	2x19L ¹⁵

Ciclo No.: Subunidad (SU)	Tratamiento de Pre-Acoplamiento				Ciclo de Acoplamiento		Tratamiento de Post-Acoplamiento	
	1	2	3	4			1	2
	Lavado con 30% TFE/DCM	Solución de CYTFA ¹	Solución de Neutralización	Lavado con DCM	Cantidad de SU (g) NEM (L) DMI (L)	Tiempo de Acoplamiento RT (Hrs.)	Lavado con DCM	Lavado con 30% TFE/DCM
29:A	19L	a) 19L b) 19L, 438ml	3x19L	2x19L	888.3g; 311ml de NEM; 5.41L de DMI	4.25	19L	2x19L
30:DPG	19.5L	a) 19.5L b) 19.5L, 450ml	3x19.5L	2x 19.5L	1159.2g; 311ml de NEM; 5.44L de DMI	4.75	19.5L	2x19.5L

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

² La resina se mantuvo en esta etapa durante 1/2 día

³ La resina se mantuvo en esta etapa durante 1/2 día

⁴ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

⁵ La resina se mantuvo en esta etapa durante 2.5 días

⁶ La resina se mantuvo en esta etapa durante 1/2 día

⁷ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

⁸ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

⁹ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

¹⁰ La resina se mantuvo en esta etapa durante 1.5 días

¹¹ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.3 días

¹² La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

¹³ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

¹⁴ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.4 días

¹⁵ La resina se mantuvo en esta etapa durante 0.3 días

D. Desprotección

La Solución de Escisión combinada y lavado con NMP se transfirieron a un recipiente de presión al cual se añadieron 39.8L de NH_4OH ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) que se había enfriado a una temperatura de -10° a -25°C en un congelador. El recipiente de presión se selló y se calentó a 45°C durante 16hrs, luego se dejó enfriar a 25°C . Esta solución de desprotección que contenía la sustancia

farmacológica cruda Eteplirsén se diluyó 3:1 con agua purificada y el pH se ajustó a 3.0 con ácido fosfórico 2M, luego a pH 8.03 con NH₄OH. HPLC (C18) 73-74% (**Figura 1**).

5 **Tabla 5.** Datos de las Figuras 1

Pico #	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención (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

20 **Ejemplo 5: Purificación de la Sustancia Farmacológica Cruda**

Eteplirsén

La solución de desprotección del Ejemplo 2, parte D, que contenía la sustancia farmacológica cruda Eteplirsén se cargó en una columna de resina de intercambio aniónico ToyoPearl Super-Q 650S (Tosoh Bioscience) y se eluyó con una gradiente

de 0-35% B sobre 17 volúmenes de columna (Amortiguador A: hidróxido de sodio 10 mM; Amortiguador B: cloruro de sodio 1 M en hidróxido de sodio 10 mM) y fracciones de pureza aceptable (C18 y SCX HPLC) se agruparon a una solución de producto farmacéutico purificada. HPLC (**Figura 2**): 97.74% (C18) 94.58% (SCX).

La solución de sustancia farmacológica purificada se desaló y se liofilizó a 1959 g de sustancia farmacológica Eteplirsén purificada. Rendimiento de 61.4%; HPLC (**Figura 3**): 97.7% (C18) 94.6% (SCX).

Tabla 6. Datos de la Figura 2

Pico #	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención (min)	Tiempo de Ret. Rel. (Producto)	Área {mAu*min}	Porcentaje de Área	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

Pico #	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención (min)	Tiempo de Ret. Rel. (Producto)	Área {mAu*min}	Porcentaje de Área	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

Tabla 8. 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
RT	Temperatura ambiente
TFA	Ácido 2,2,2-Trifluoroacético
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol

Incorporación como Referencia

El contenido de todas las referencias (incluyendo referencias de literatura, patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas y solicitudes de patente copendientes) citadas en toda esta solicitud se incorporan expresamente en la presente en sus totalidades. A menos que se define de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente son de acuerdo con el significado comúnmente conocido por un experto ordinario en la técnica.

Equivalentes

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán

capaces de determinar usando no más que experimentación
rutinaria, muchos equivalentes de las modalidades específicas
de la descripción descrita en la presente. Tales equivalentes
están destinados a ser incluidos por las siguientes
5 reivindicaciones.

10

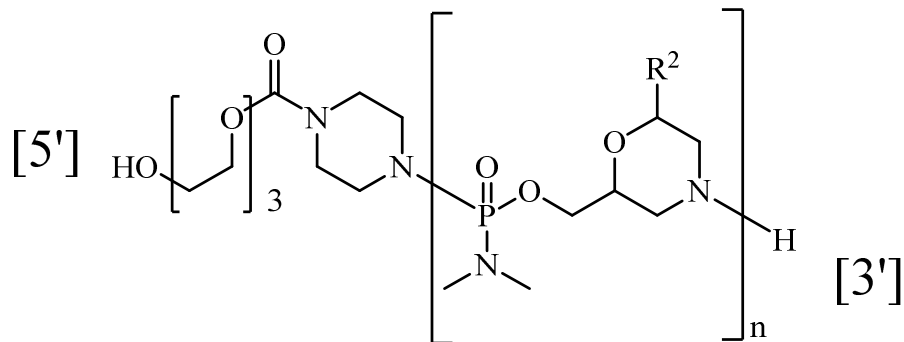
15

20

25

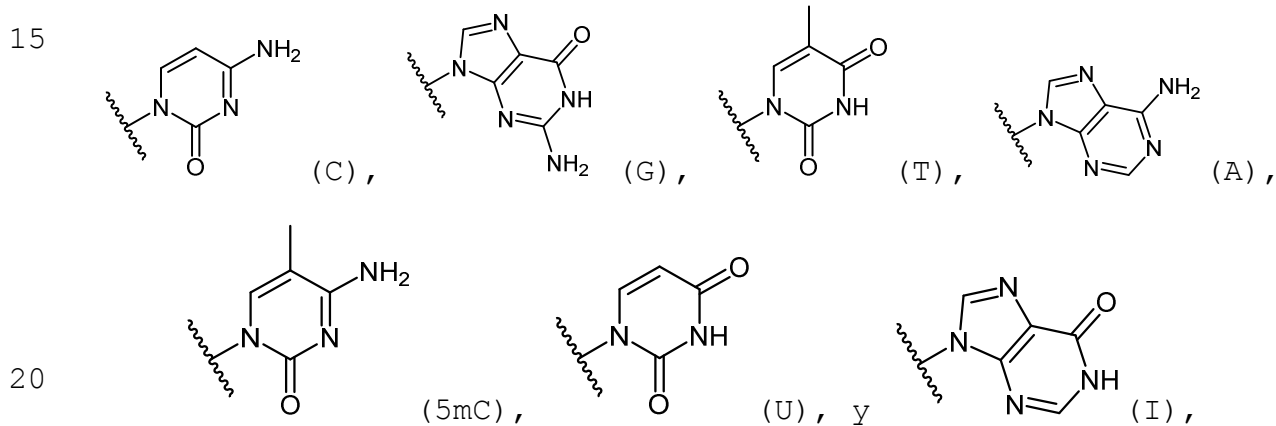
REIVINDICACIONES

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



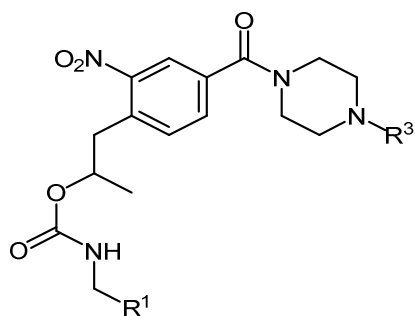
(A);

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



caracterizado porque el proceso comprende las etapas secuenciales de:

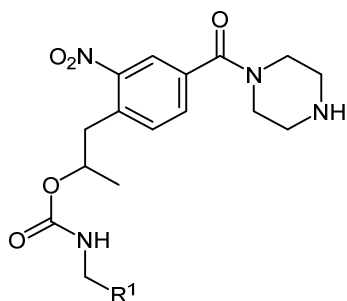
(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (A1):



(A1);

en 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 el compuesto de Fórmula (II):

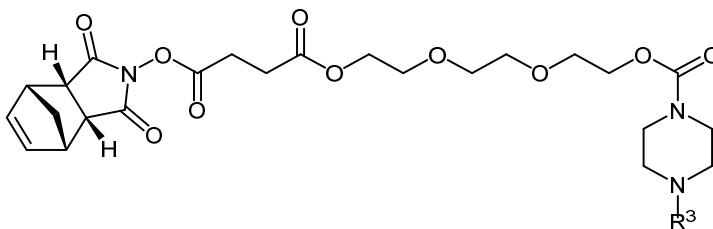


(II);

en donde R^1 es un medio de soporte;

(b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II)

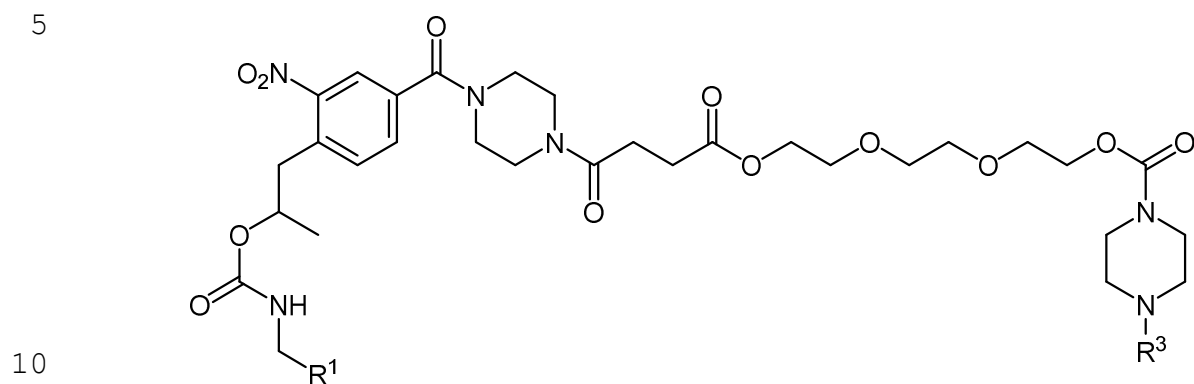
con un compuesto de Fórmula (A2):



(A2);

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

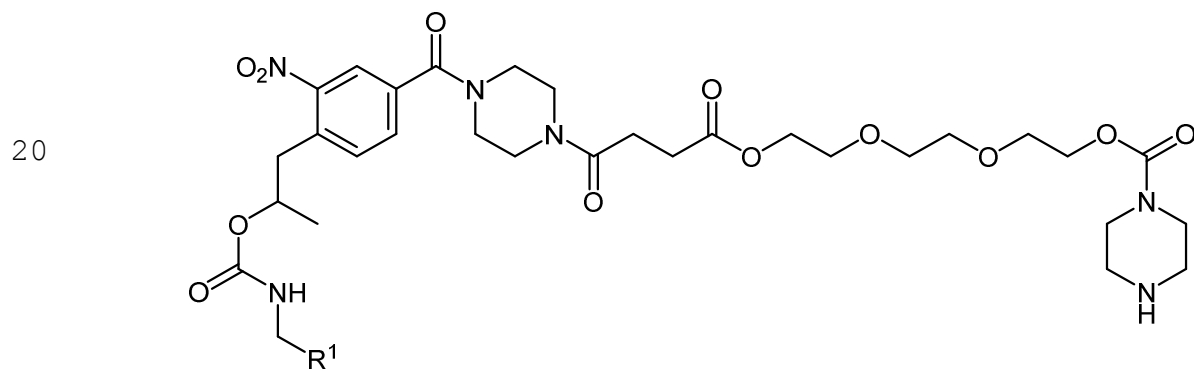
para formar un compuesto de Fórmula (A3):



(A3);

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

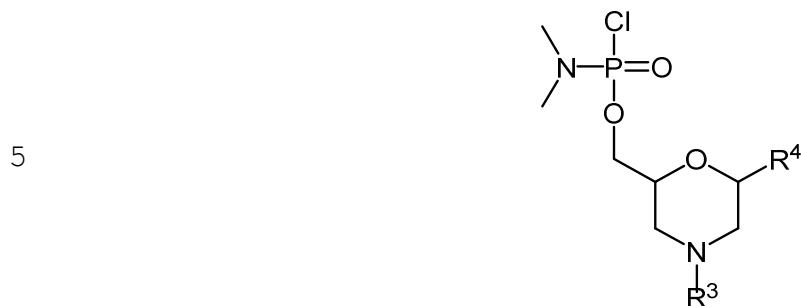
15 (c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A3) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (IV):



(IV);

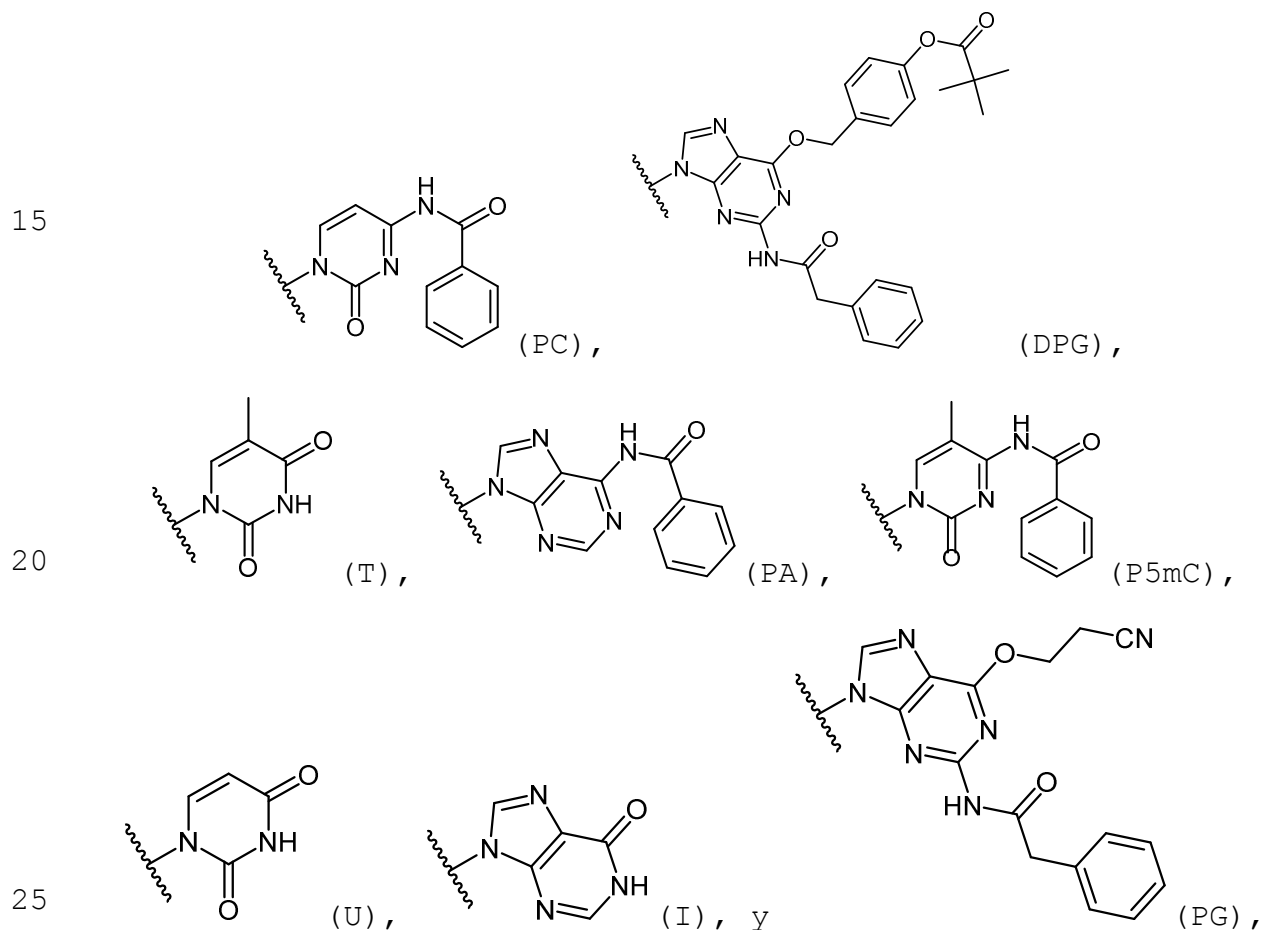
25 en donde R^1 es un medio de soporte;

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

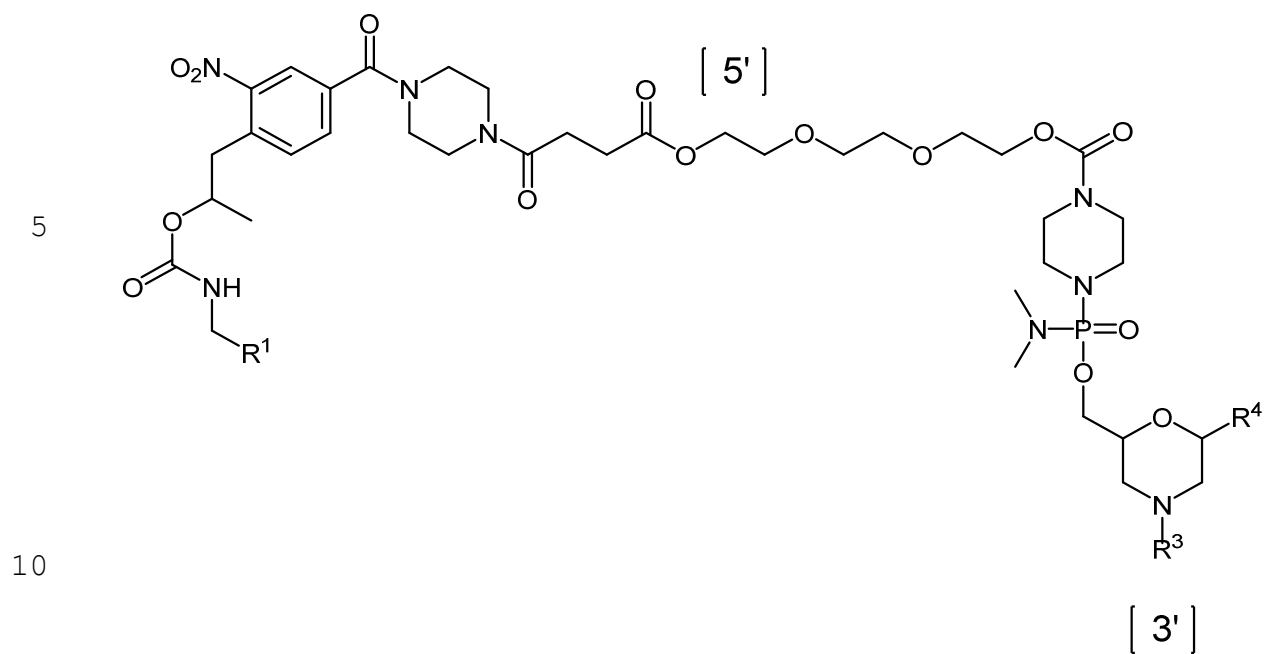


(A4);

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



para formar un compuesto de Fórmula (A5):

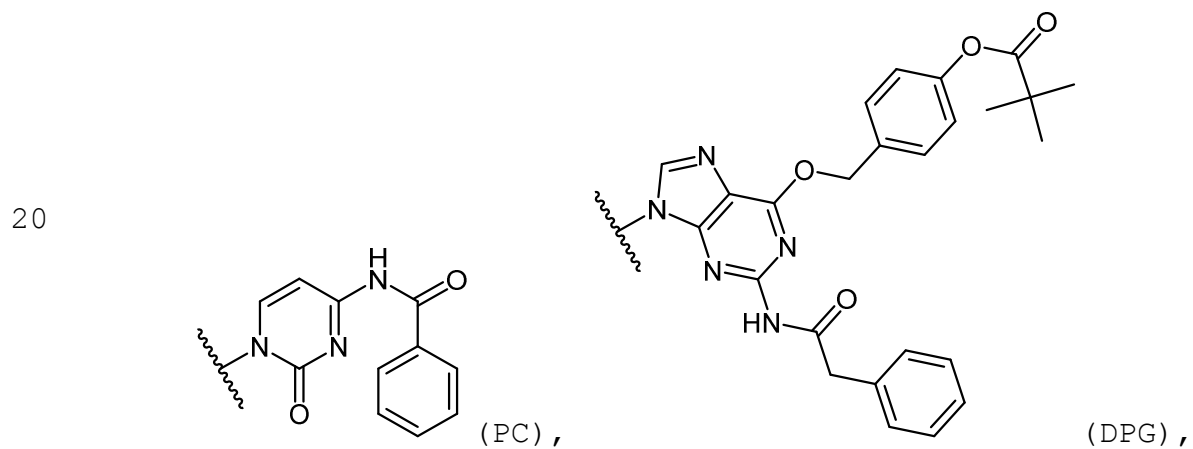


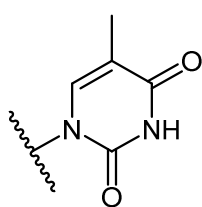
(A5);

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

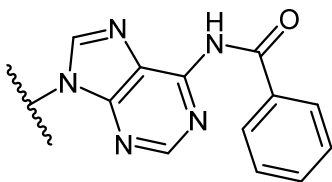
15

R^4 se selecciona de:

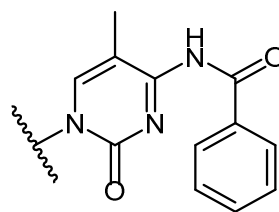




(T),

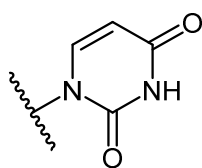


(PA),

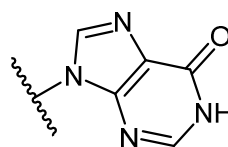


(P5mC),

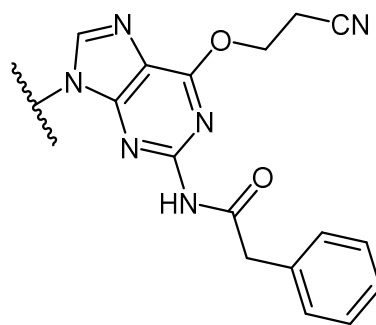
5



(U),



(I), y



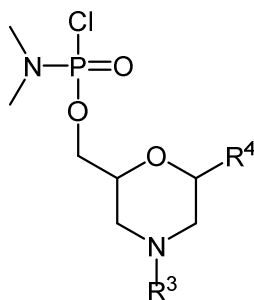
(PG);

10

(e) realizar n-1 iteraciones de las etapas
secuenciales de:

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

(e2) poner en contacto el compuesto formado por la
15 etapa inmediatamente previa con un compuesto de Fórmula (A8):

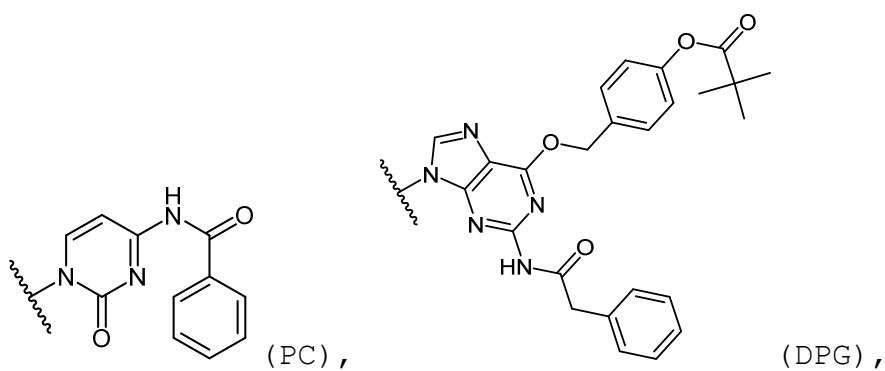


20

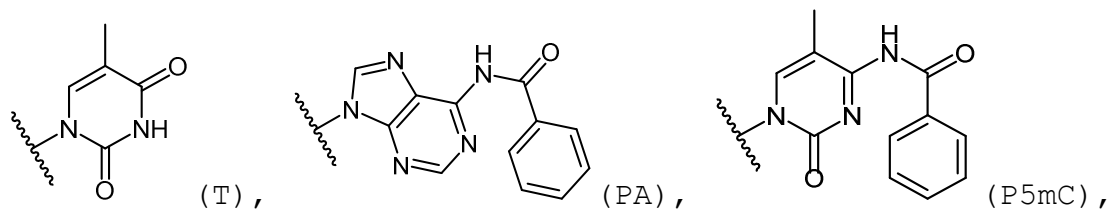
(A8);

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

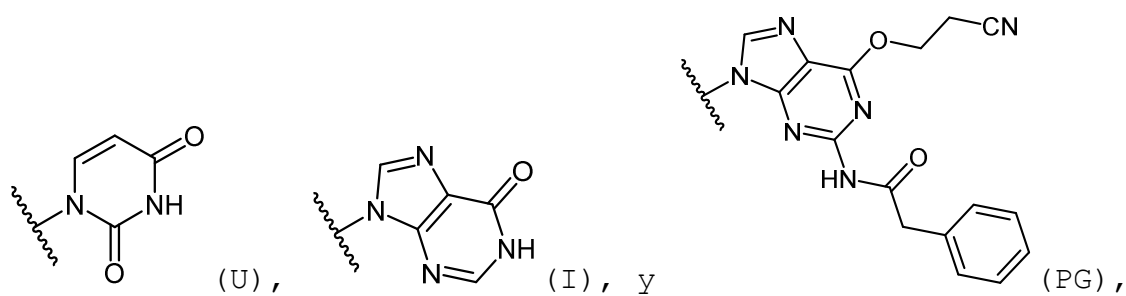
5



10

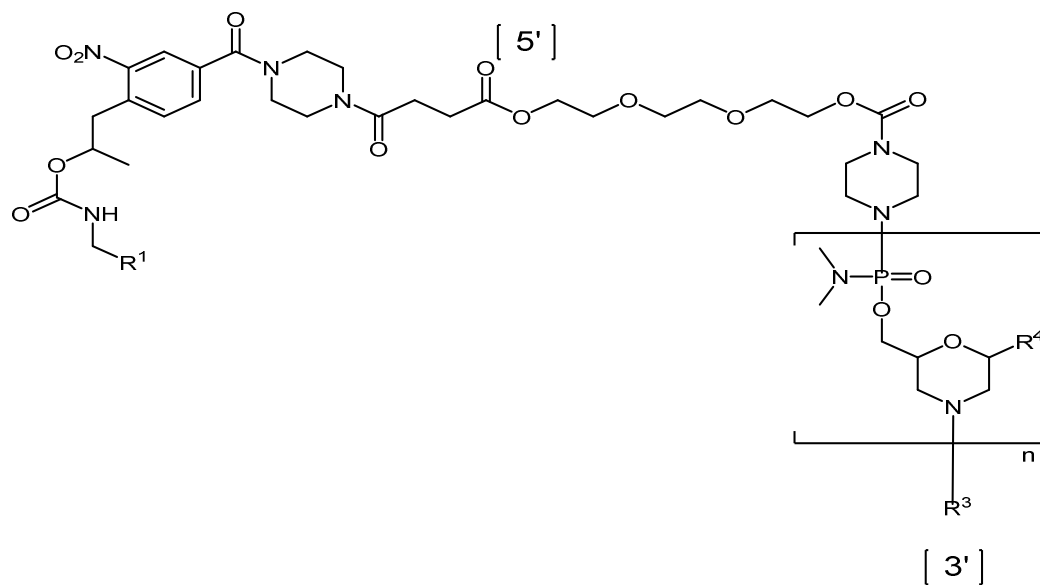


15



para formar un compuesto de Fórmula (A9):

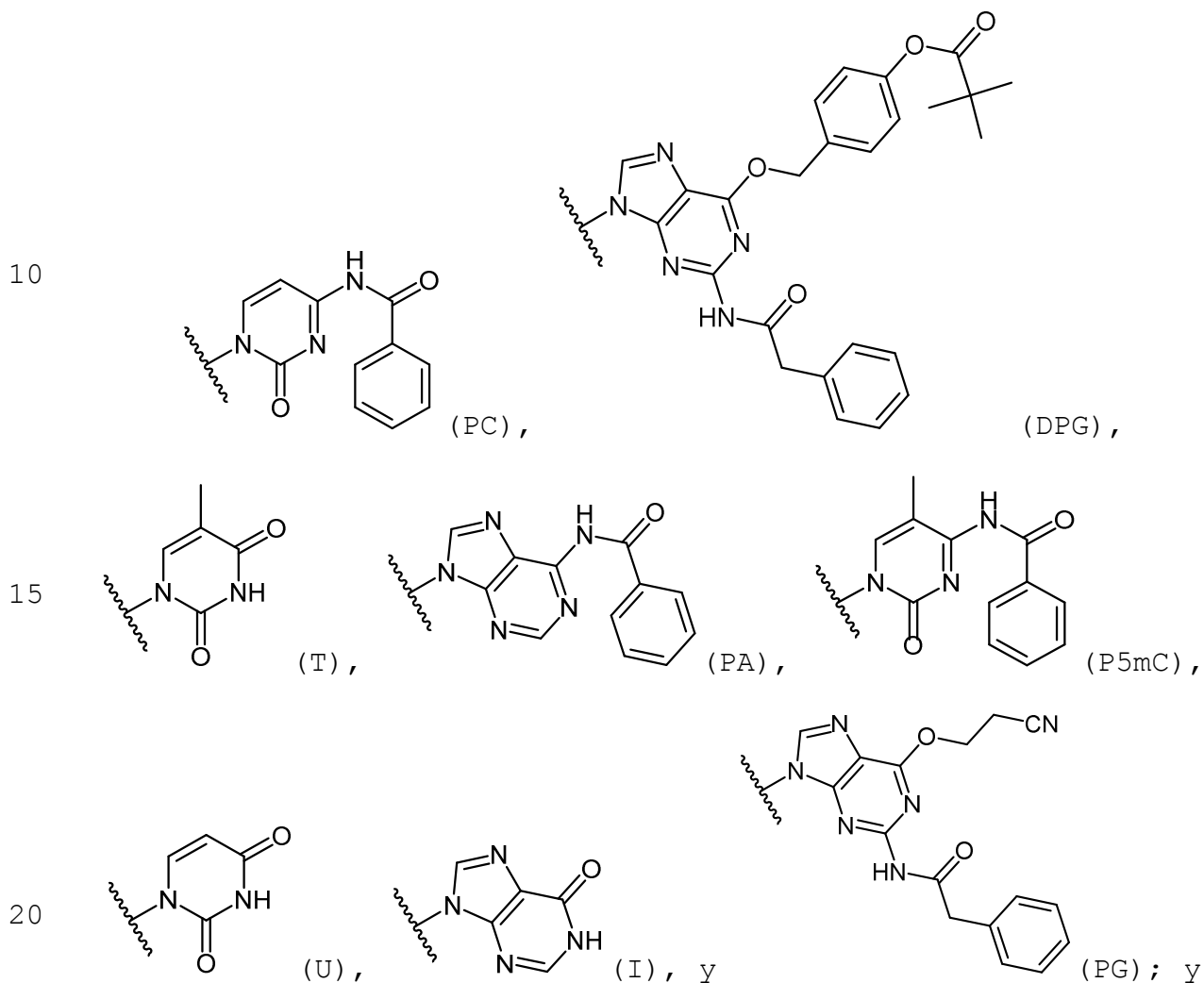
20



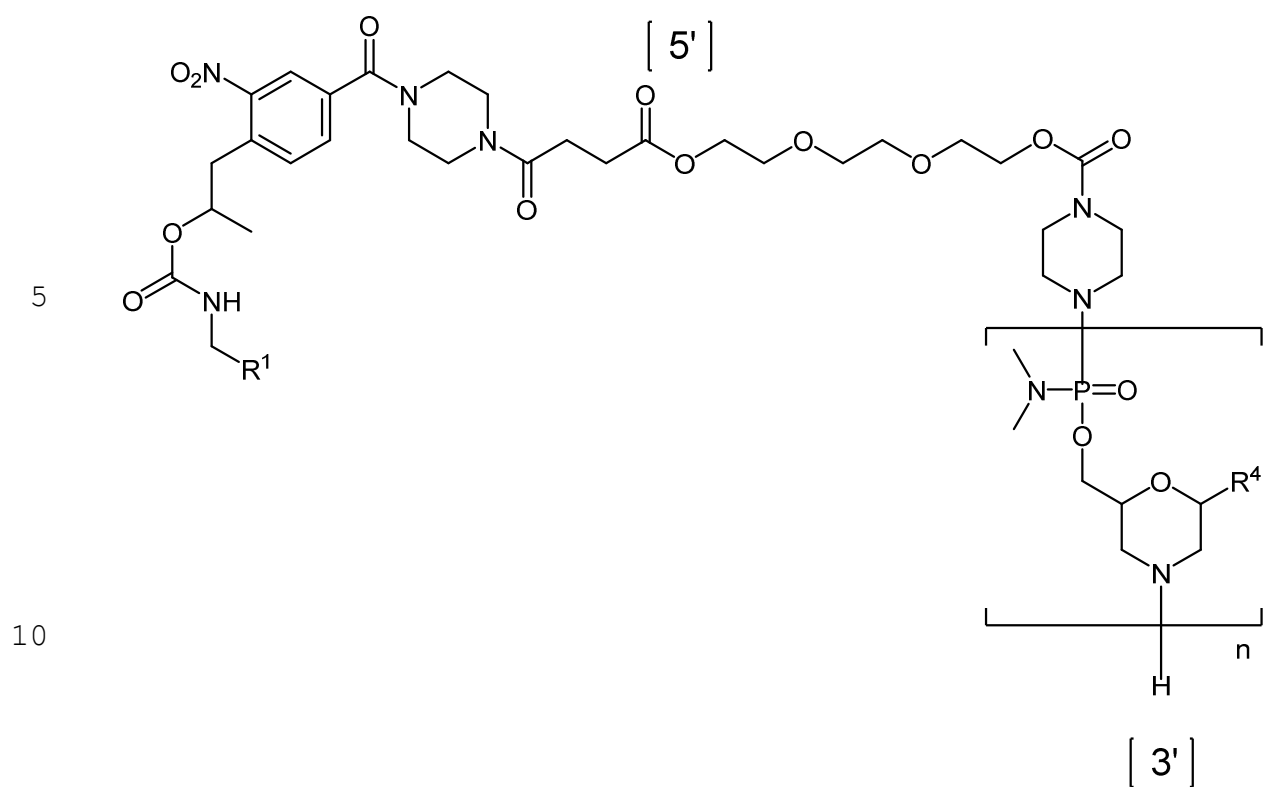
25

(A9) ;

en donde n es un número entero desde 10 a 40, 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 de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:

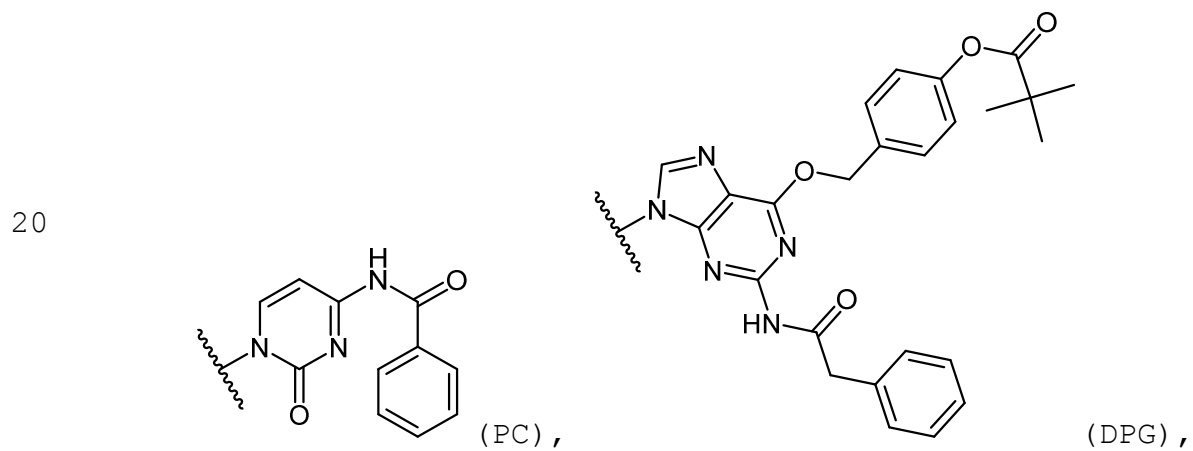


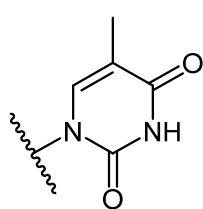
(f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (A9) con un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula (A10):



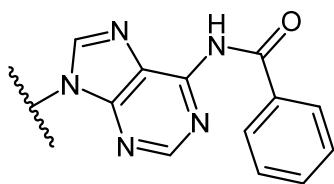
(A10) ;

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

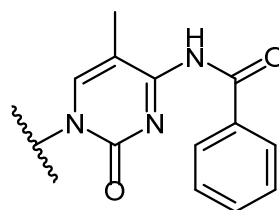




(T) ,

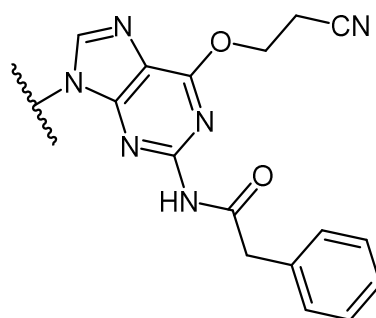


(PA) ,

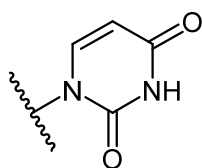


(P5mC) ,

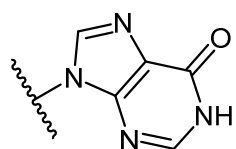
5



(PG) ;



(U) ,

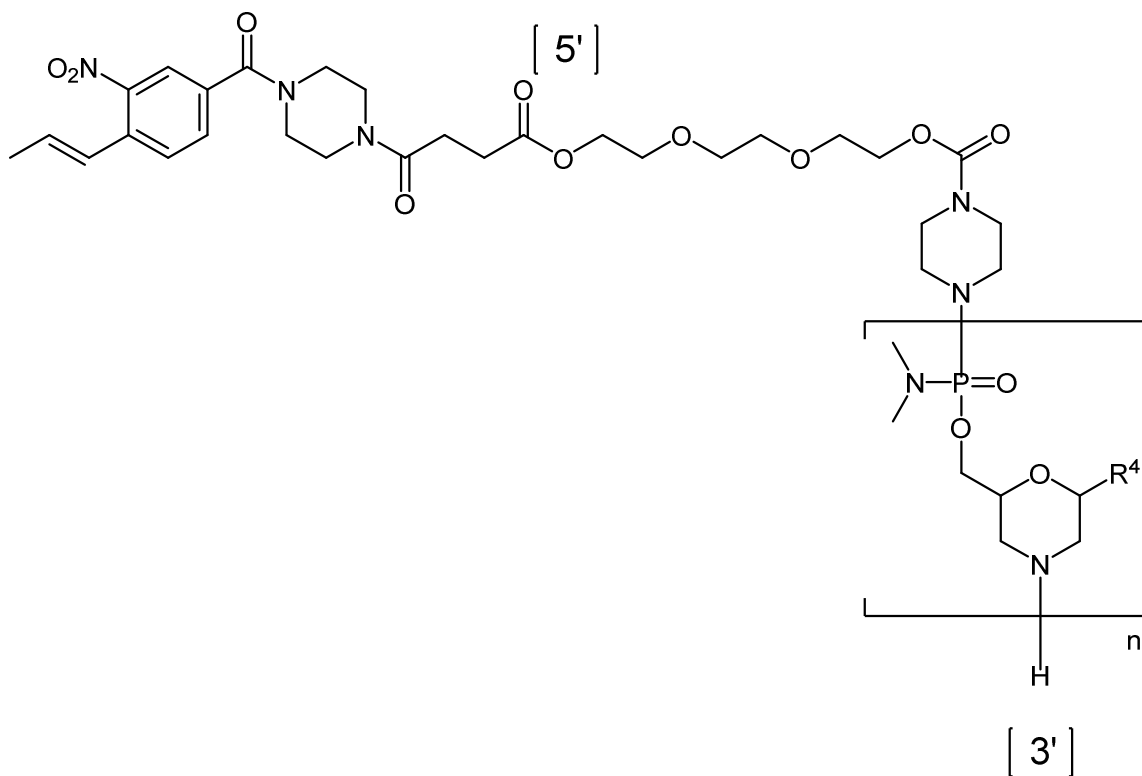


(I) , y

10

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

15

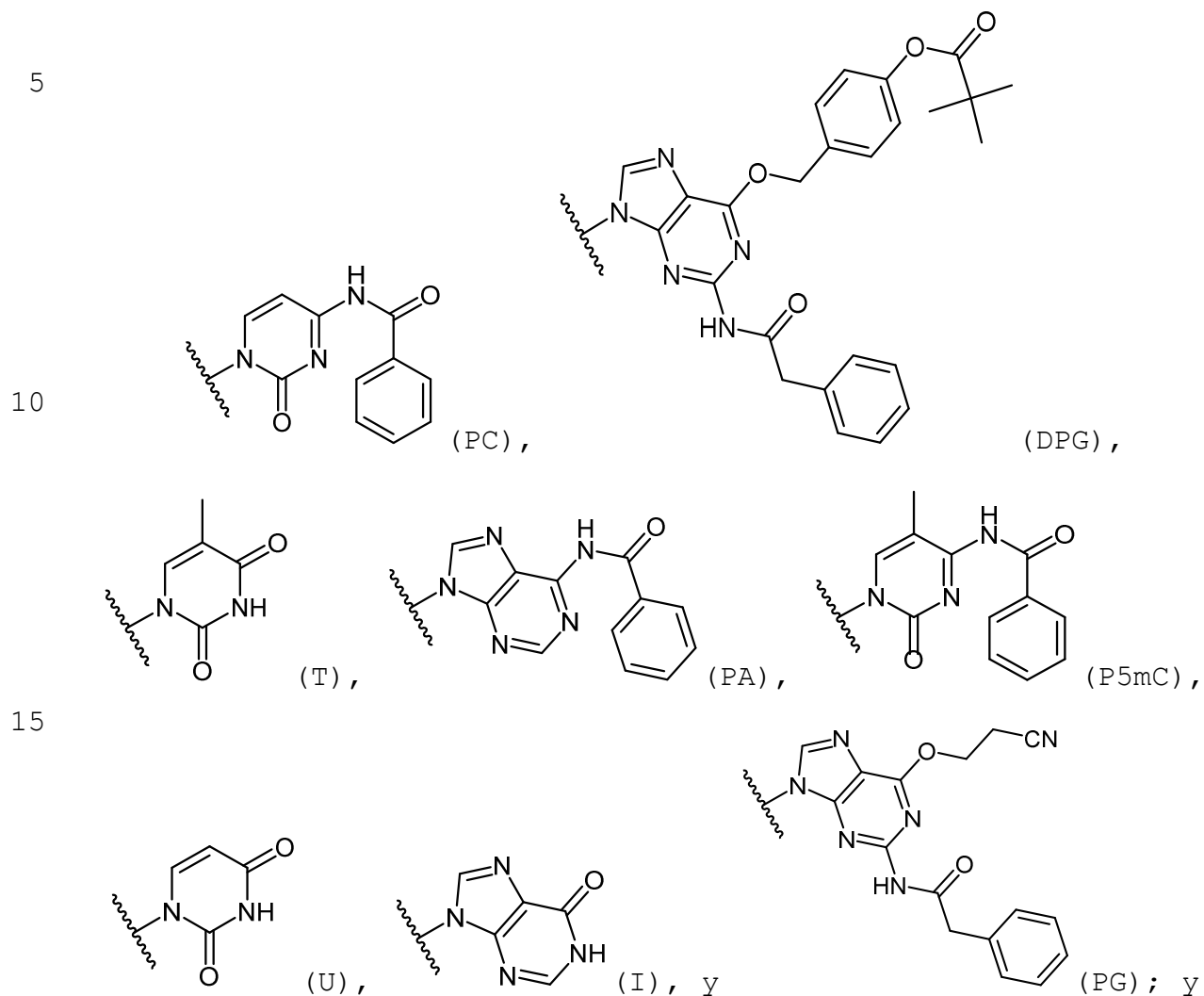


20

25

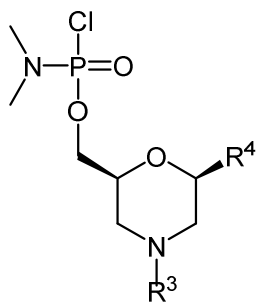
(A11) ;

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



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

2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A4) es de Fórmula (A4a):

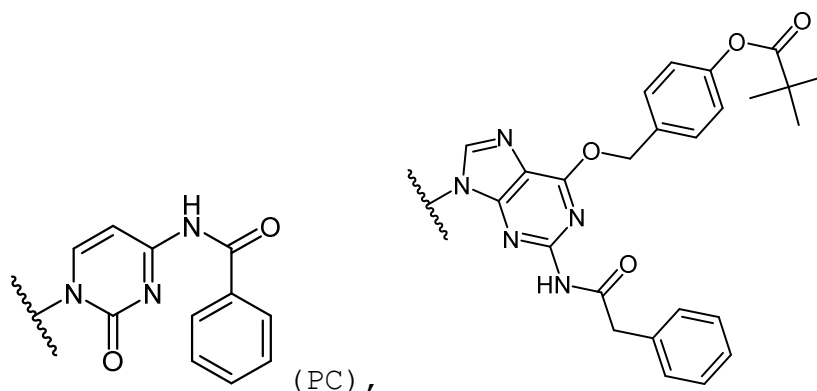


(A4a);

en donde:

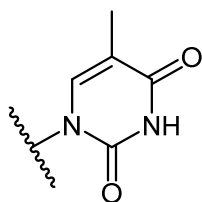
R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

R^4 se selecciona de:

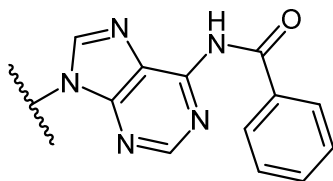


(PC),

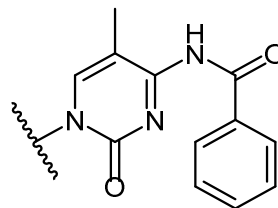
(DPG),



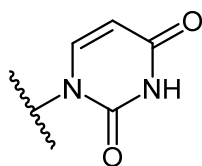
(T),



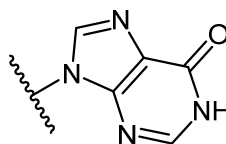
(PA),



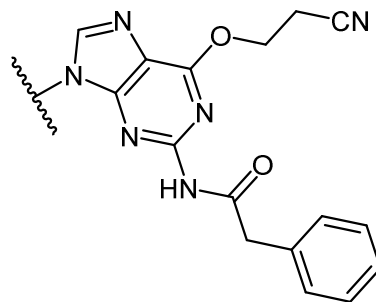
(P5mC),



(U),

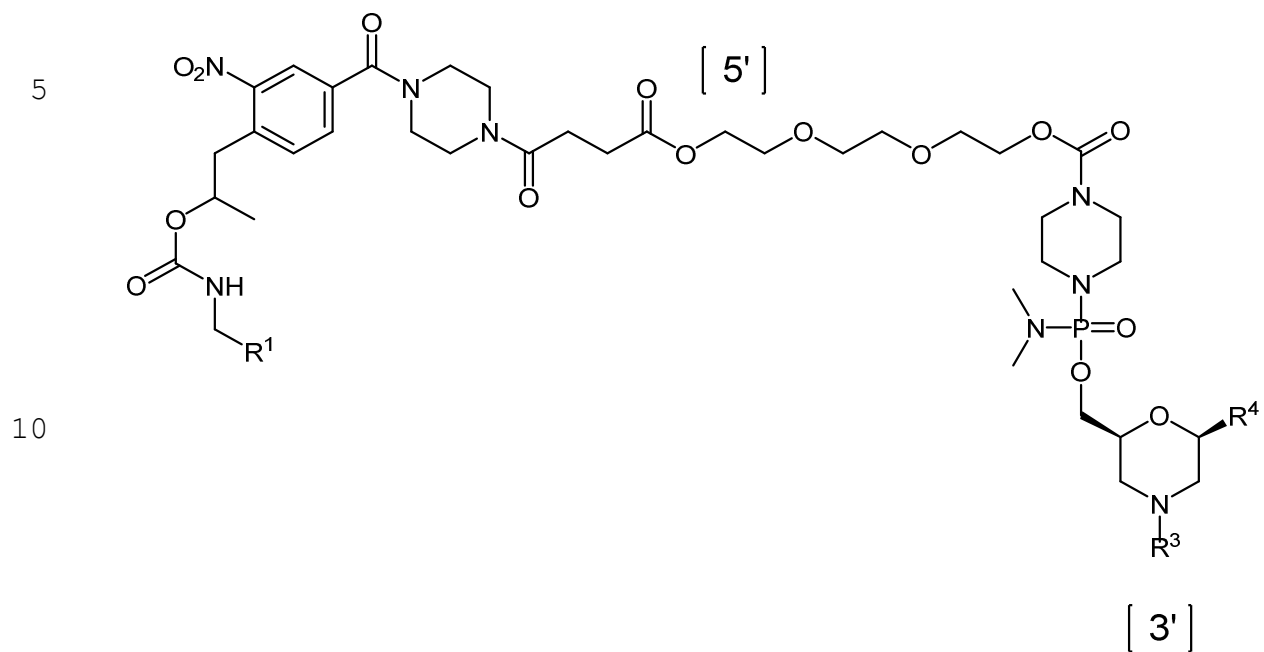


(I), y



(PG).

3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A5) es de Fórmula (A5a):



(A5a) ;

15 en donde:

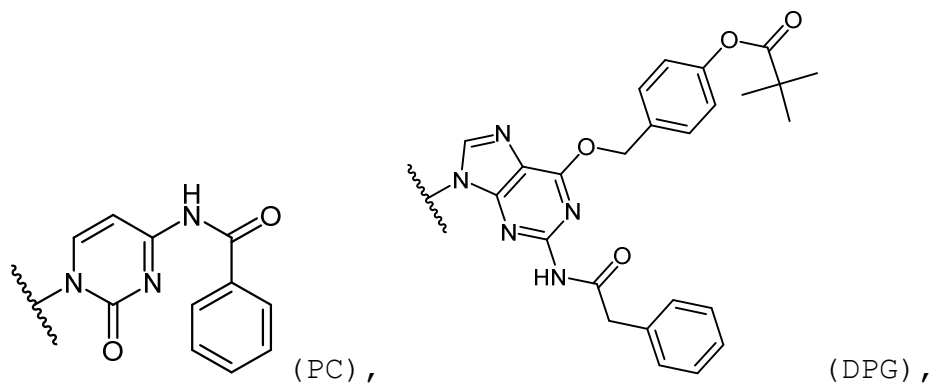
R¹ es un medio de soporte

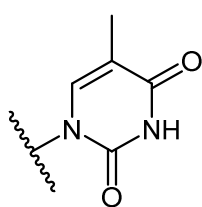
R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

R⁴ se selecciona de:

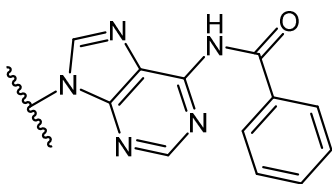
20

25

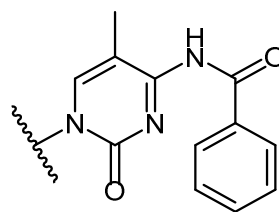




(T) ,

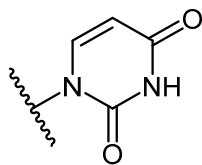


(PA) ,

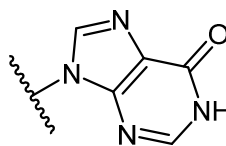


(P5mC) ,

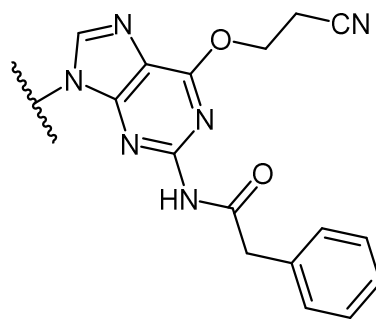
5



(U) ,



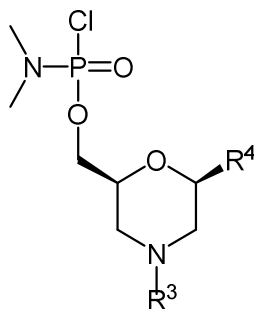
(I) , y



(PG) .

10

4. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A8) es de Fórmula (A8a):



(A8a) ;

15

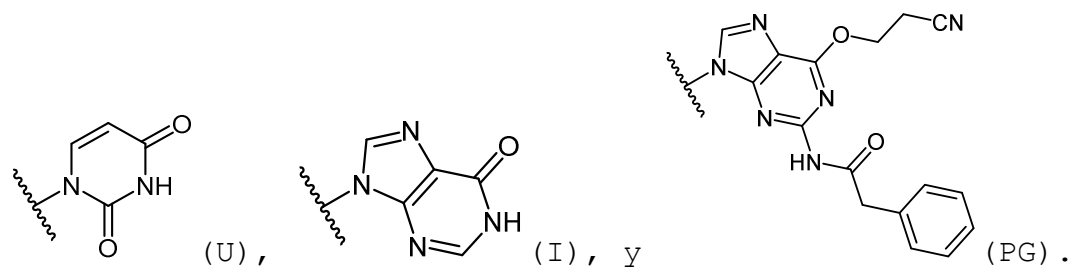
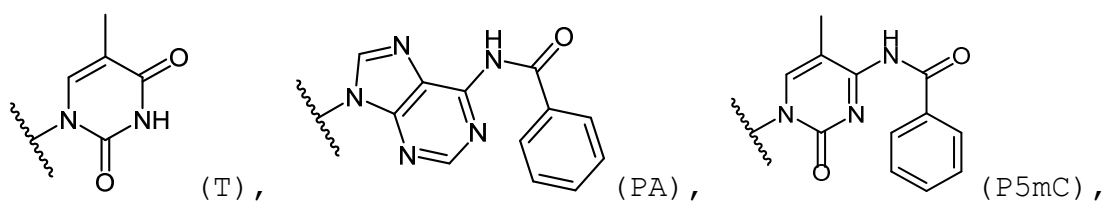
en donde:

20

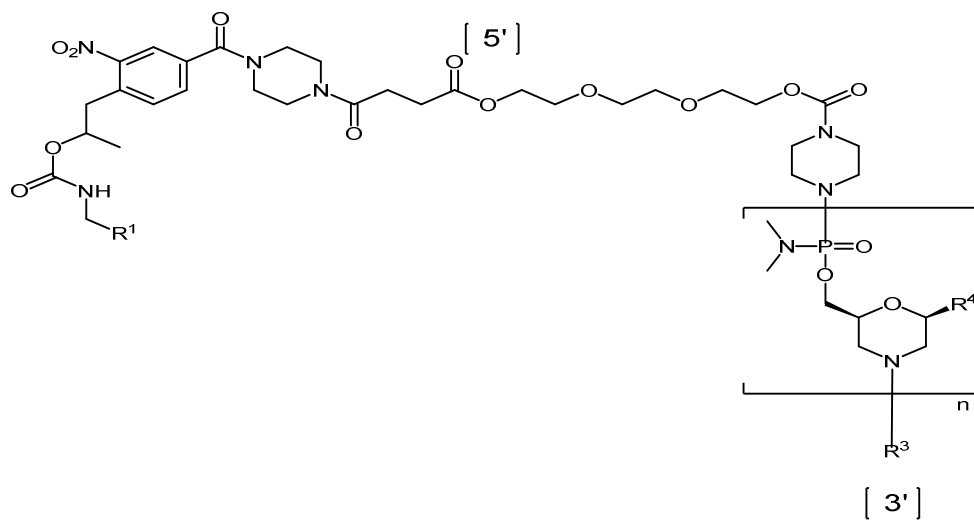
R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

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

25



20



(A9a) ;

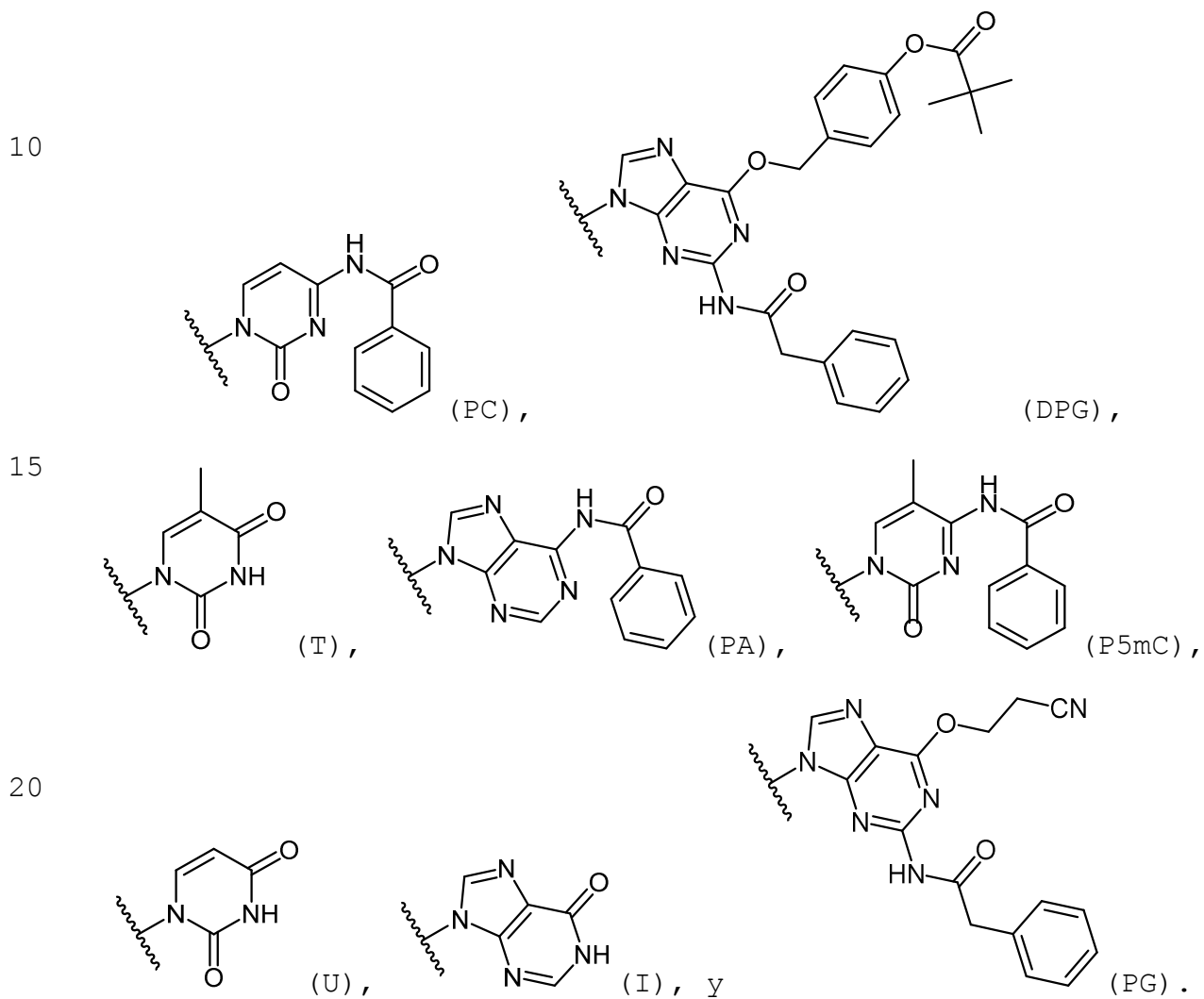
en donde:

n es un número entero desde 10 a 40,

R¹ es un medio de soporte

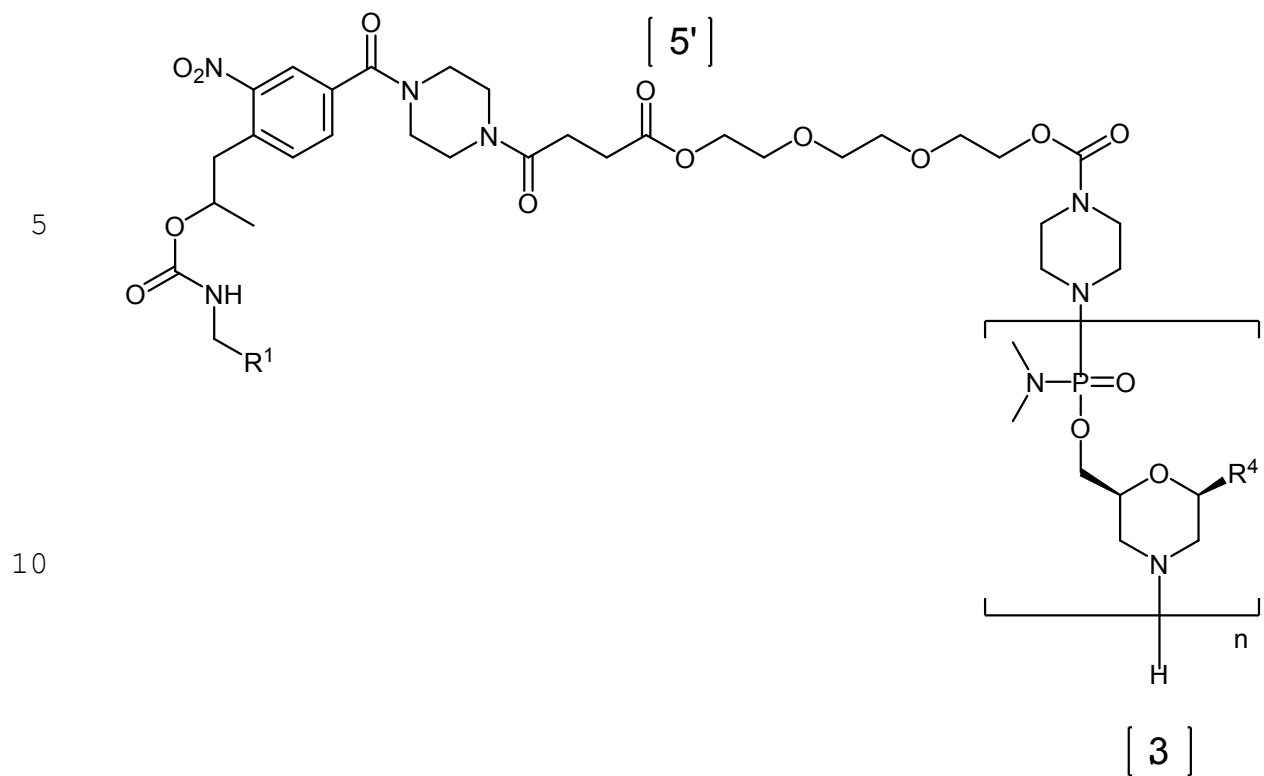
R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo,
5 monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

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



6. El proceso de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el compuesto de

Fórmula (A10) es de Fórmula (A10a):



(A10a);

15

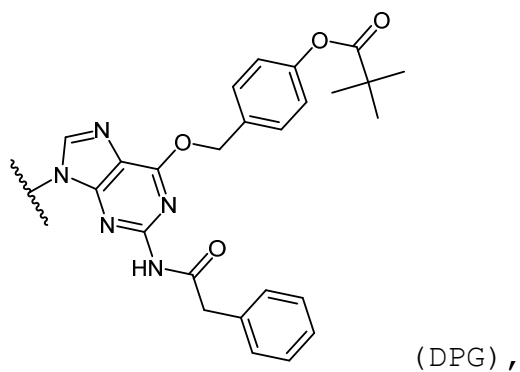
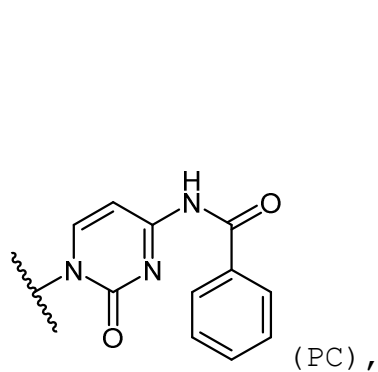
en donde:

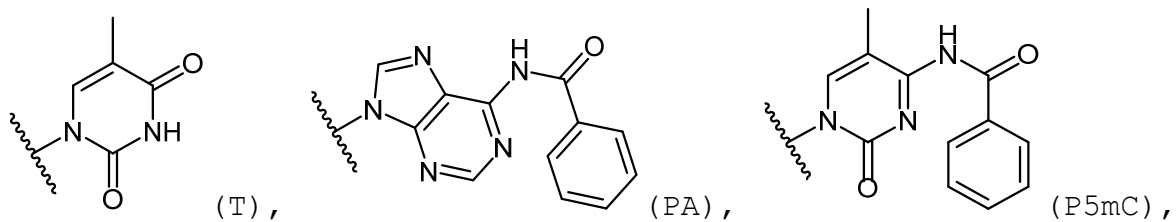
n es un número entero desde 10 a 40,

R¹ es un medio de soporte, y

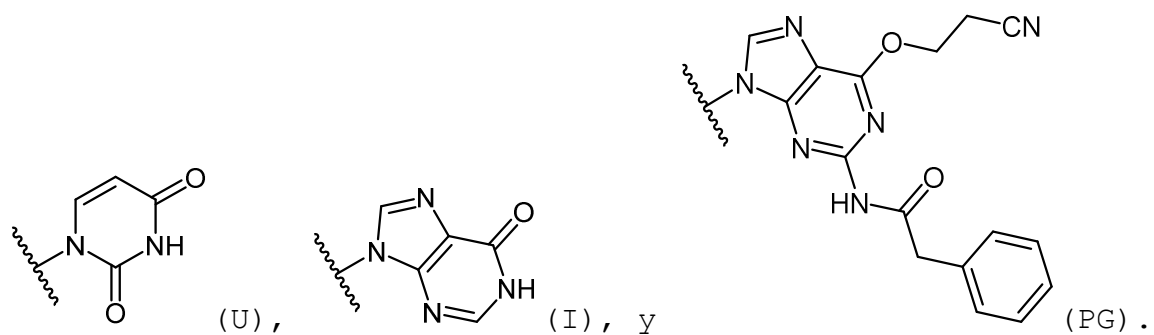
R⁴, independientemente de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:

20





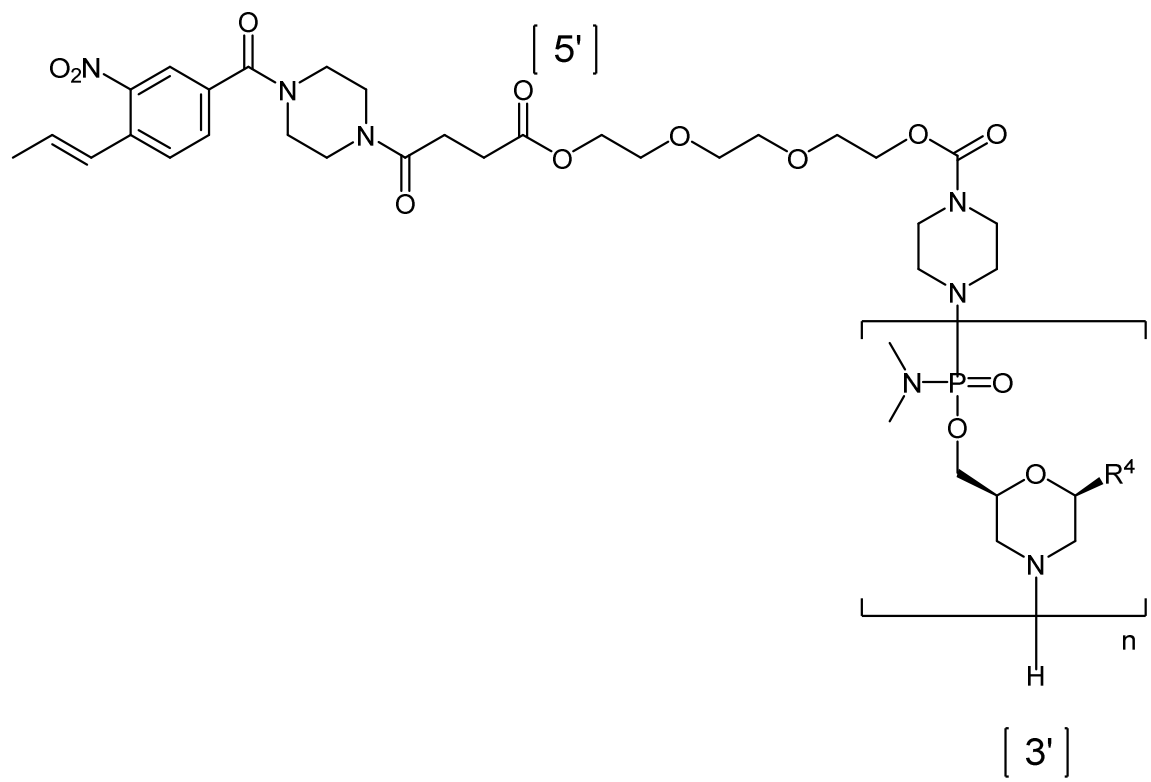
5



10

7. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A11) es de Fórmula (A11a):

15



20

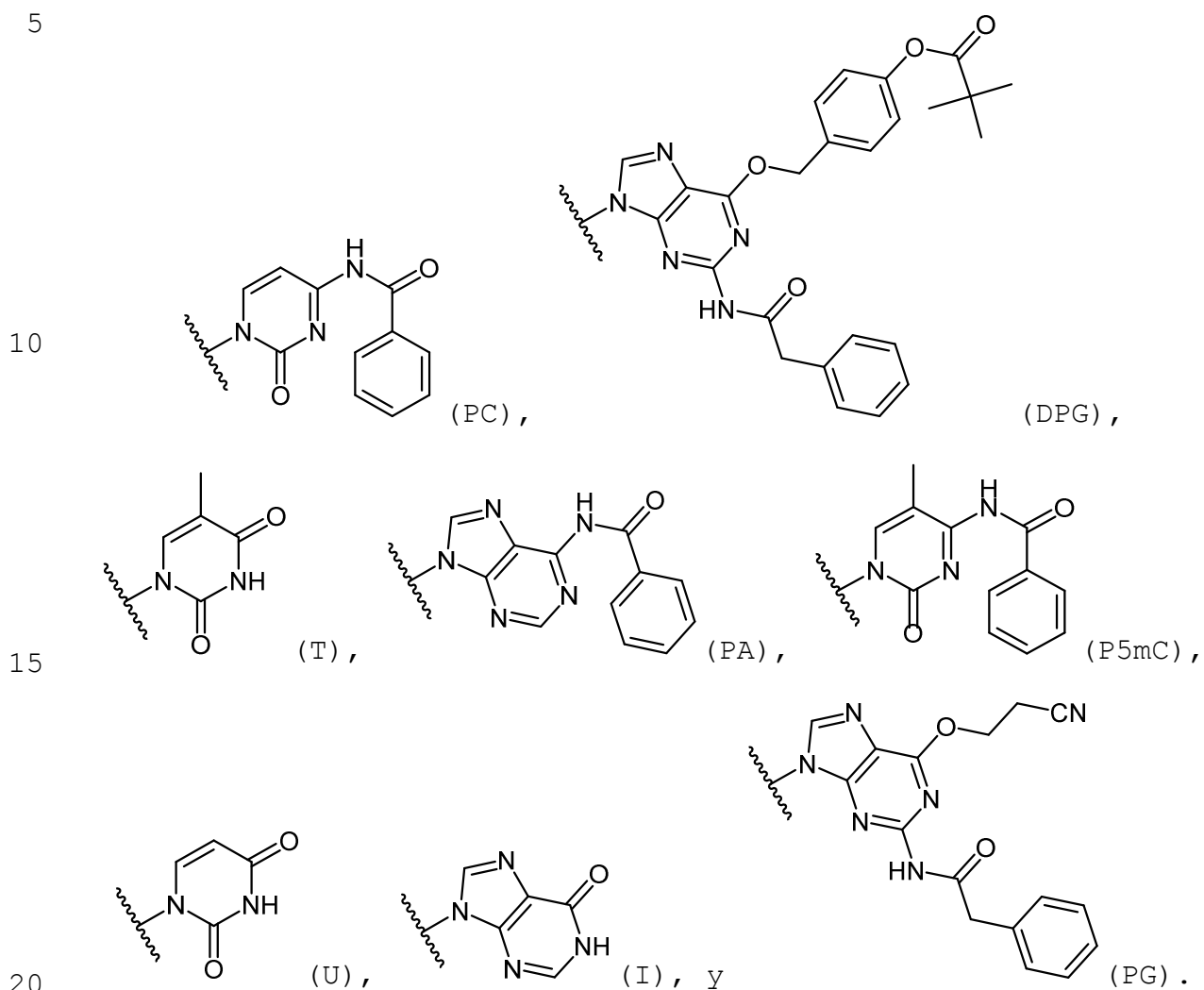
25

(A11a) ;

en donde:

n es un número entero desde 10 a 40, y

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

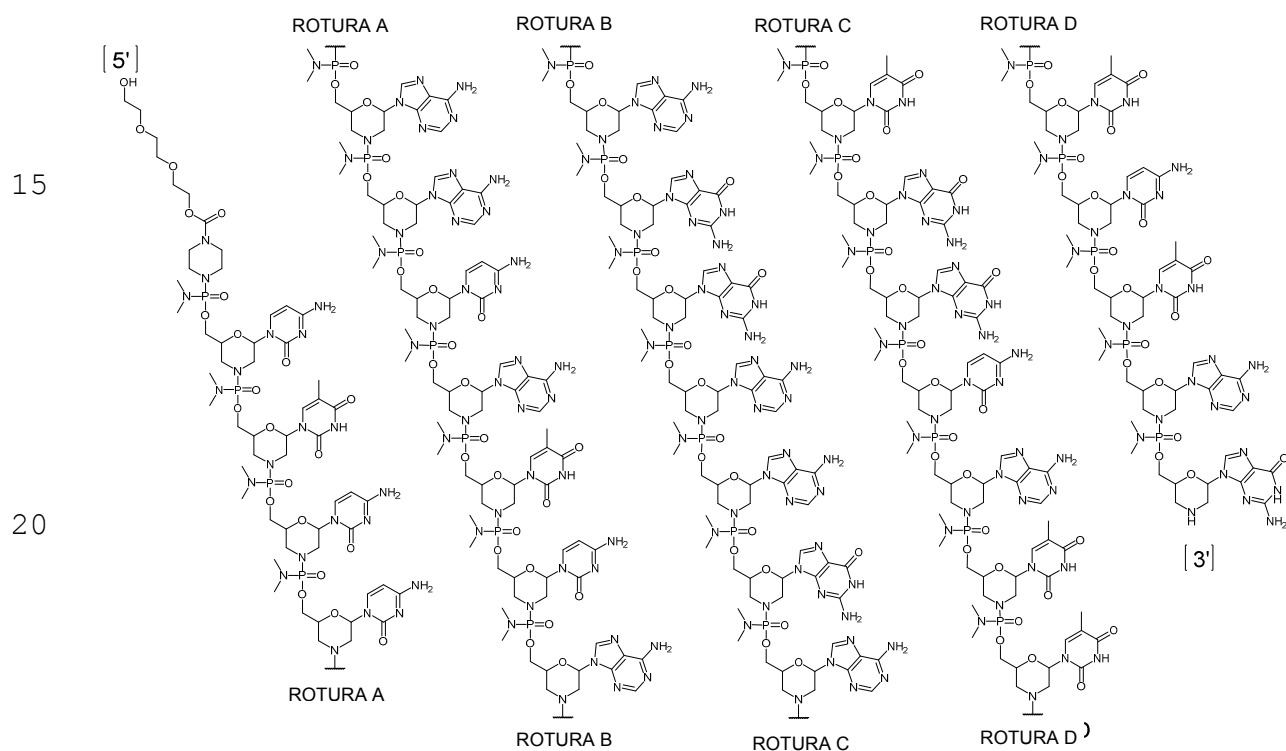


8. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque el compuesto oligomérico de Fórmula (A), n es 30, y R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3':

Posición No. 5'	R ²	Posición No. 5'	R ²	Posición No. 5'	R ²
a 3'		a 3'		a 3'	
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
10	C	20	G	30	G

10

en donde el compuesto oligomérico de Fórmula (A) es un compuesto de Fórmula (E):

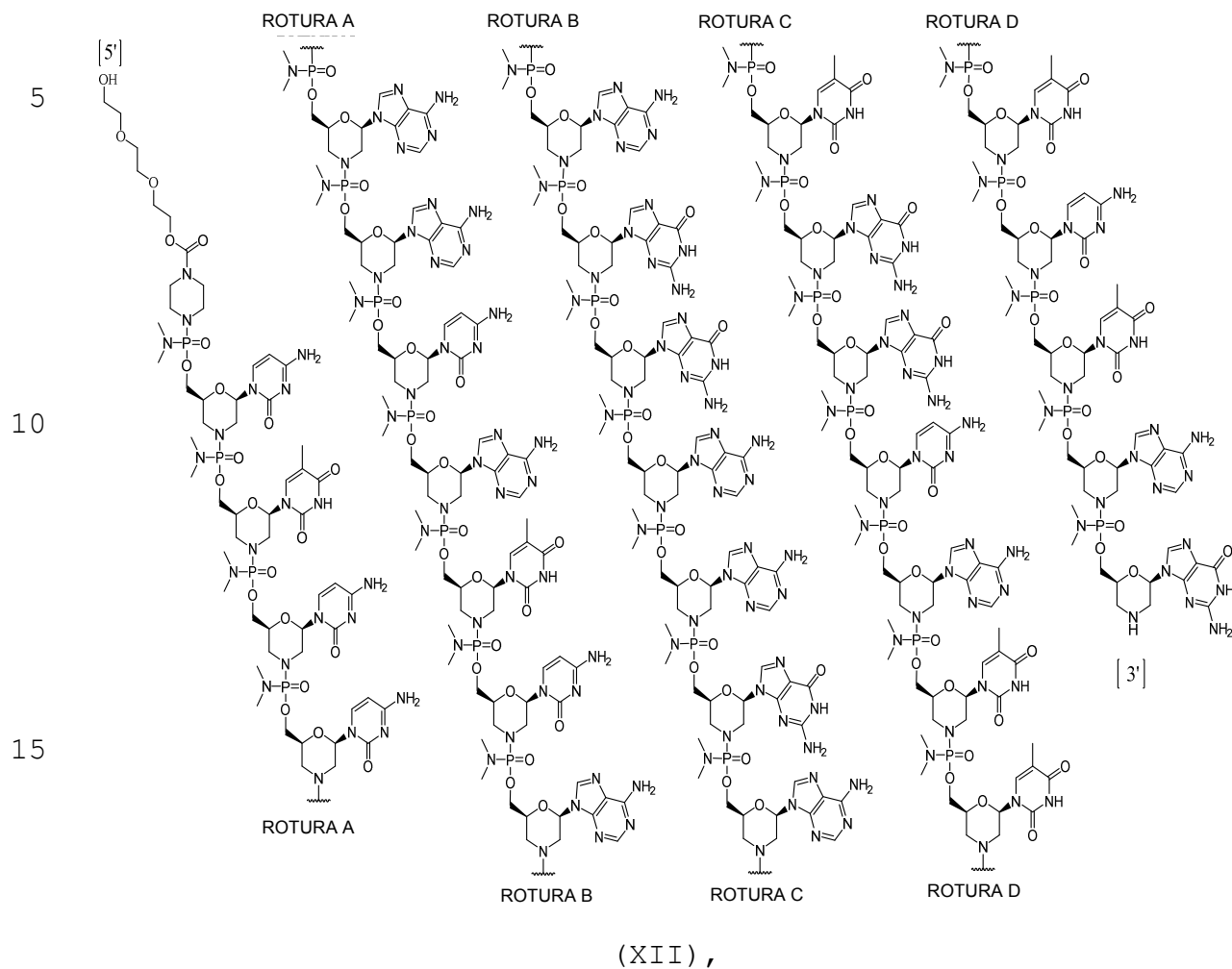


(E) ,

25

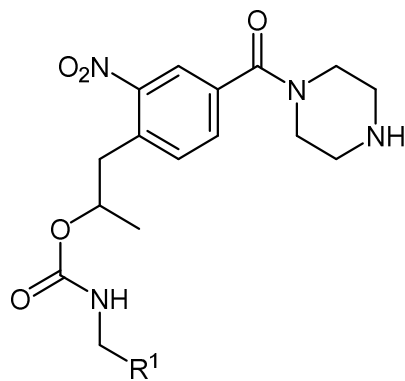
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto oligomérico de Fórmula (E) es un compuesto oligomérico de Fórmula (XII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

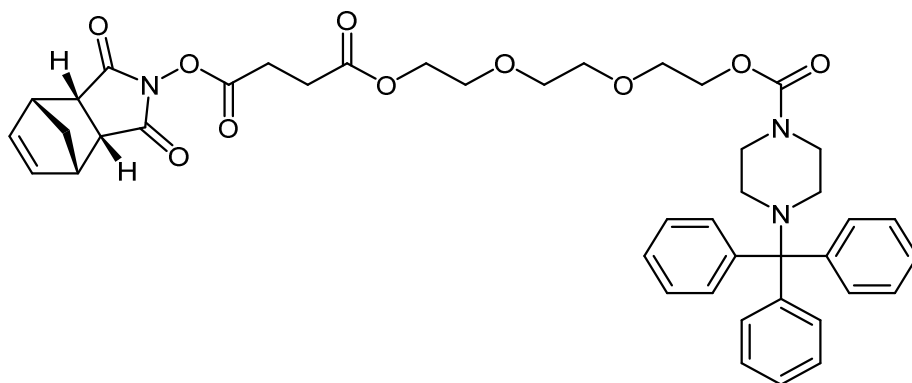
10. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado para preparar un compuesto oligomérico de Fórmula (E):



(II) ;

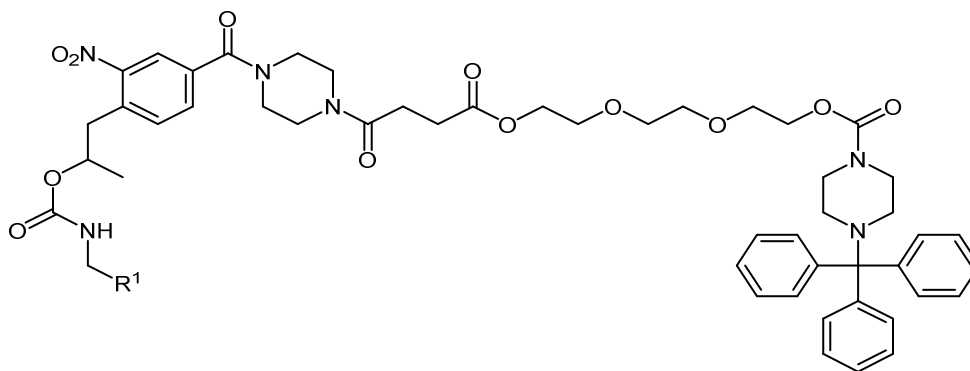
en donde R^1 es un medio de soporte;

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



(B) ;

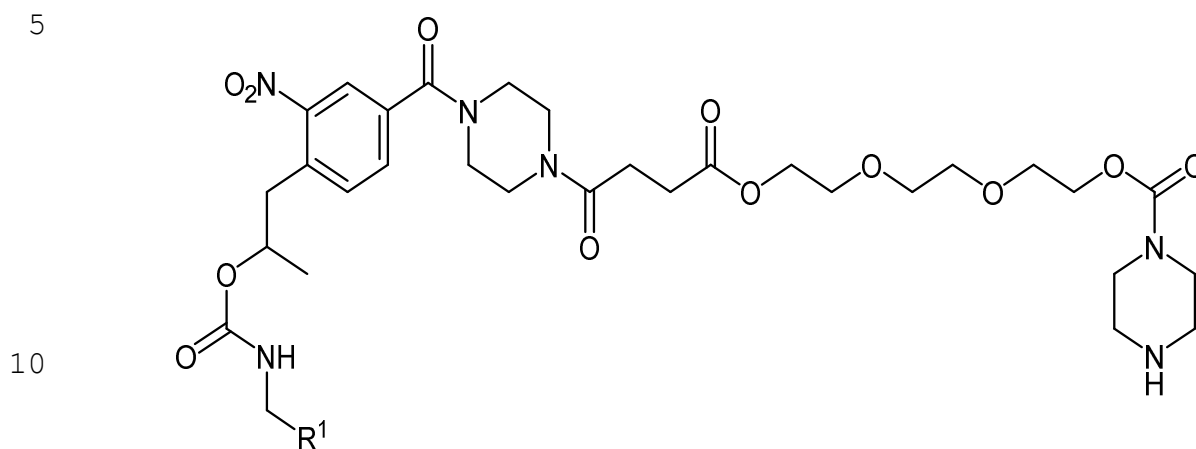
para formar un compuesto de Fórmula (III) :



(III) ;

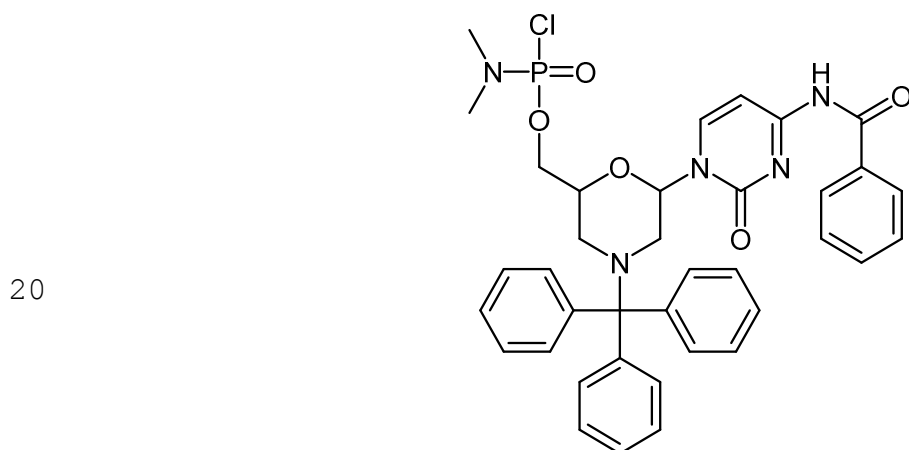
en donde R^1 es un medio de soporte;

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

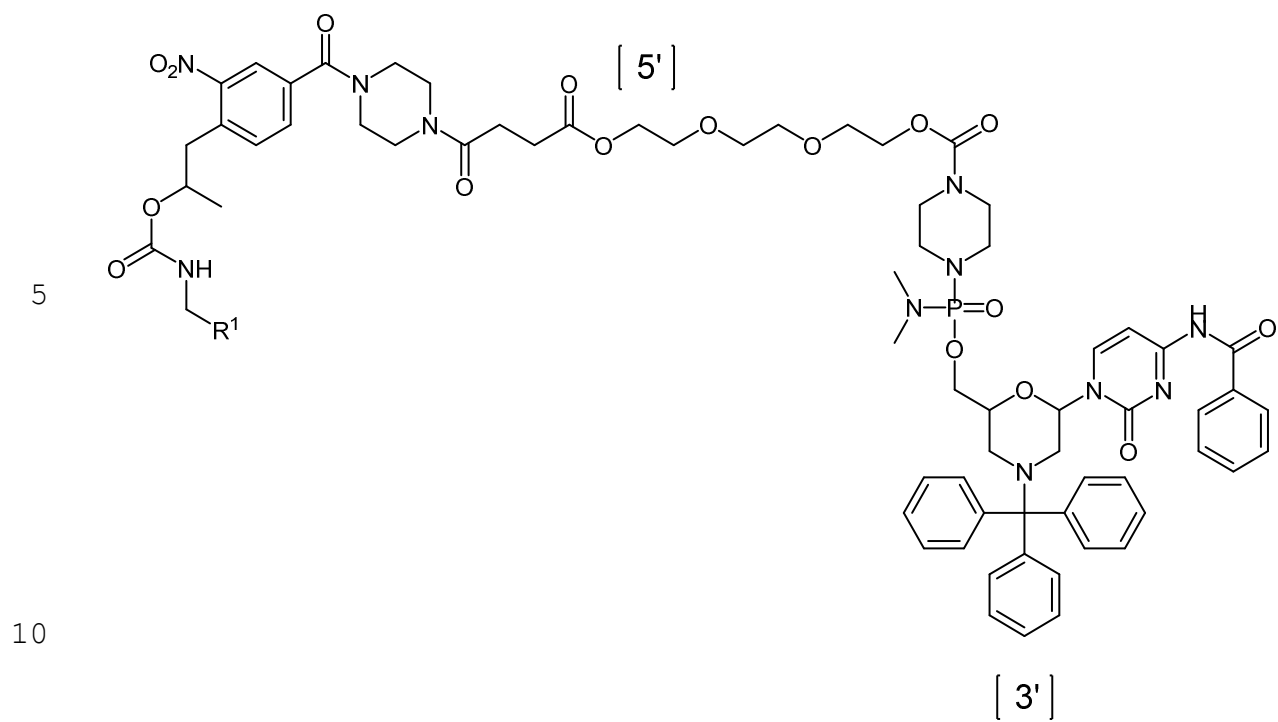


en donde R^1 es un medio de soporte;

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



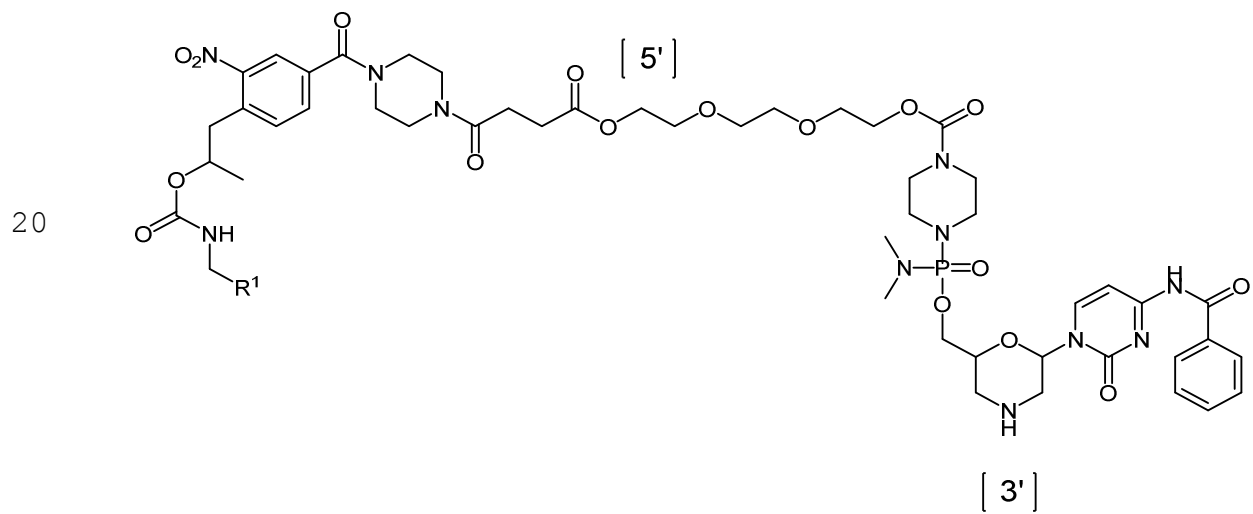
para formar un compuesto de Fórmula (V) :



(V) ;

en donde R^1 es un medio de soporte;

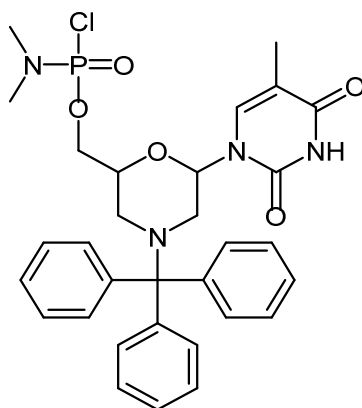
(e) poner en contacto el compuesto de Fórmula (V) con
 15 un agente de desbloqueo para formar un compuesto de Fórmula
 (VI) :



(VI) ;

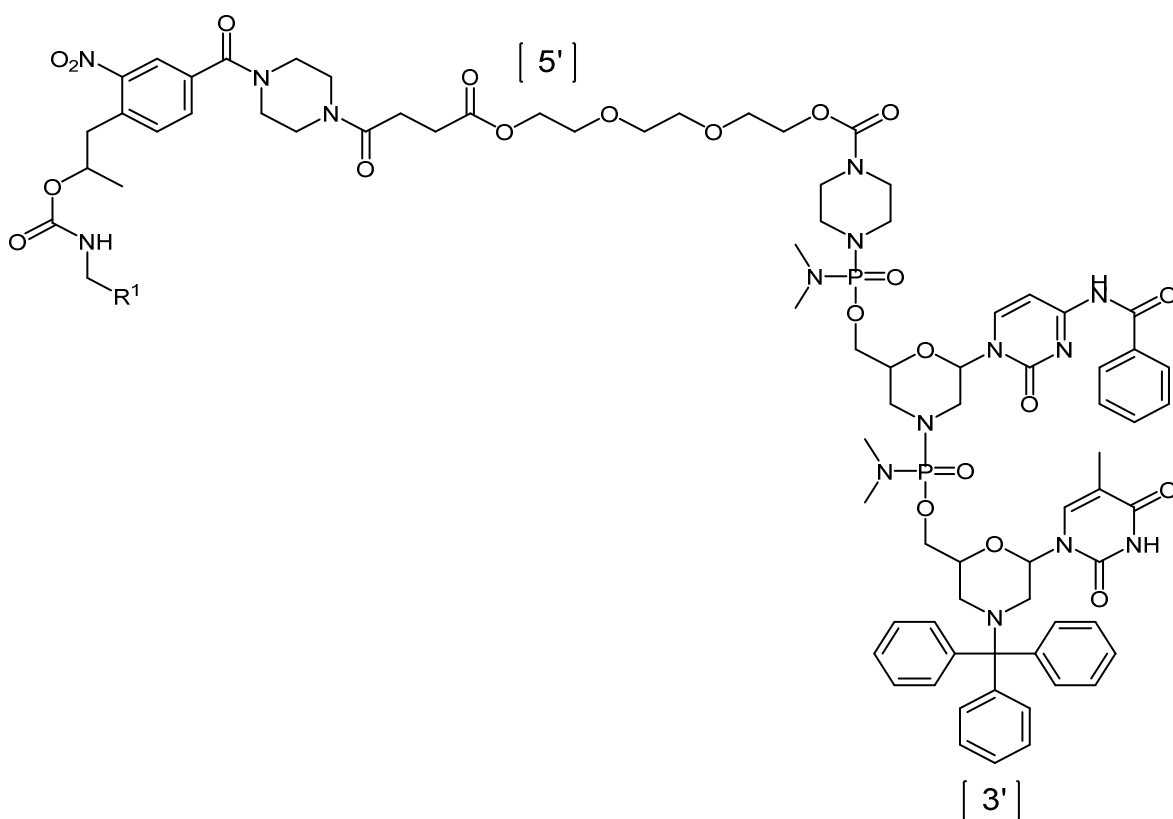
en donde R^1 es un medio de soporte;

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



(F) ;

para formar un compuesto de Fórmula (VII):



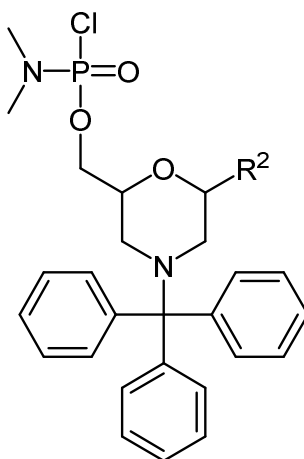
(VII) ;

en donde R^1 es un medio de soporte;

(g) realizar 28 iteraciones de las etapas
secuenciales de:

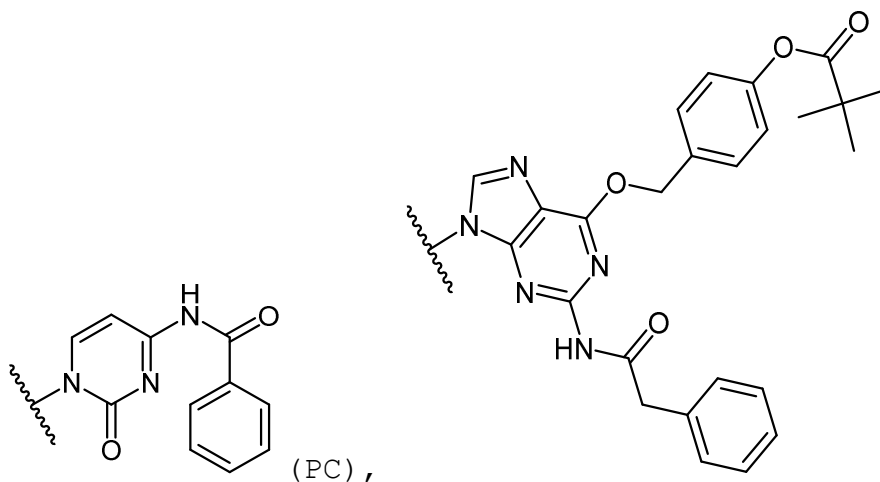
(g1) poner en contacto el producto formado por la
5 etapa inmediatamente previa con un agente de desbloqueo; y

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



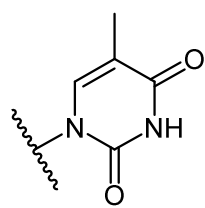
(VIII);

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

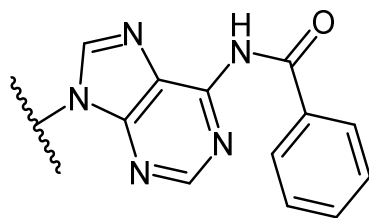


(PC),

(DPG),



(T), y

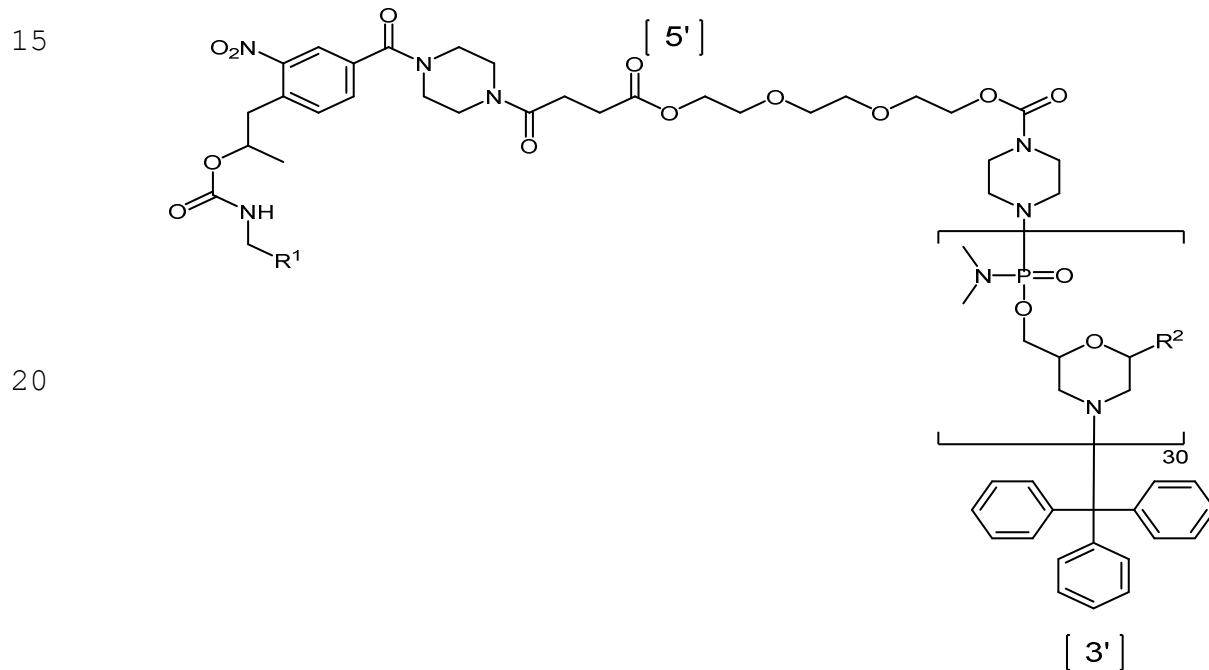


(PA),

5 en donde, para cada iteración desde 1 a 28, R^2 es:

No. Iteración	de R^2	No. Iteración	de R^2	No. Iteración	de 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		

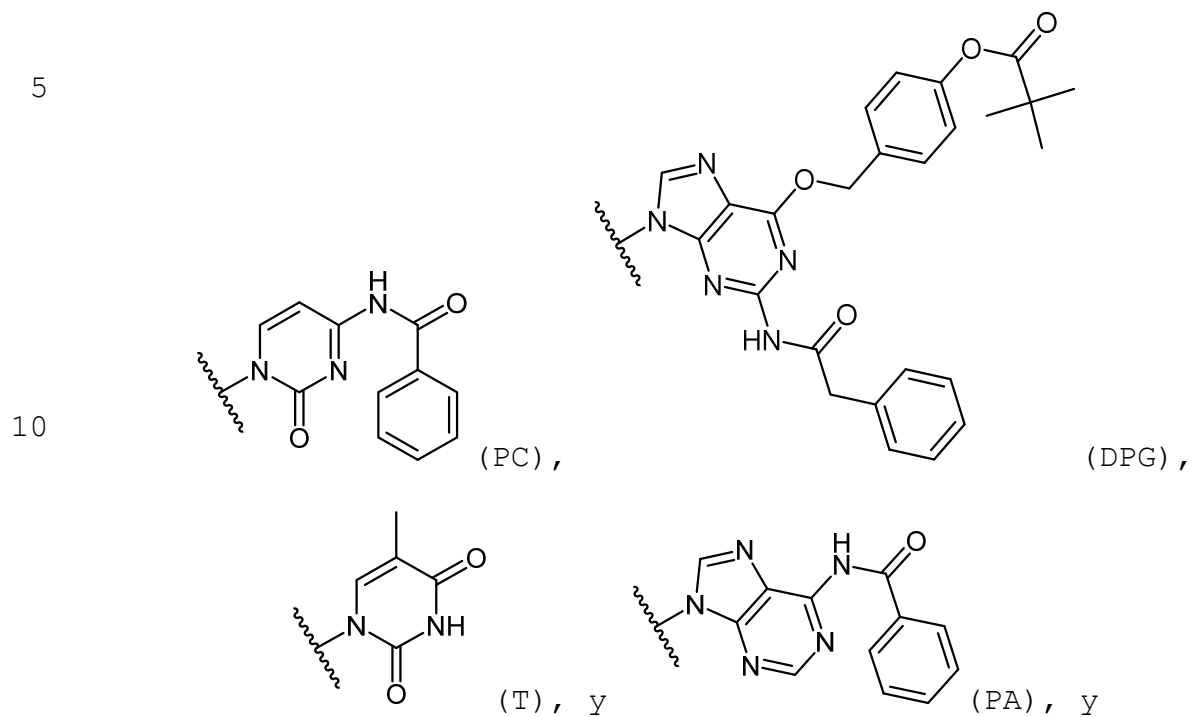
para formar un compuesto de Fórmula (IX):



(IX);

en donde R^1 es un medio de soporte,

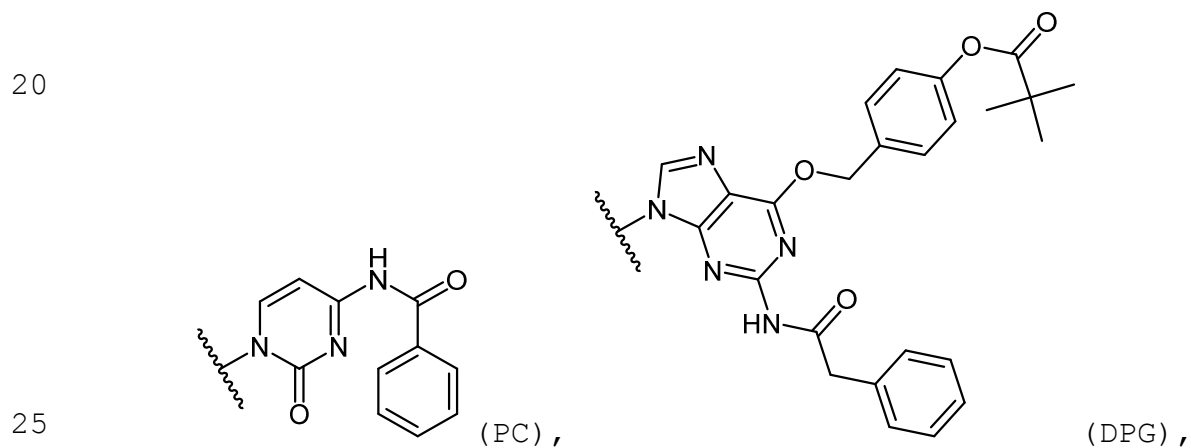
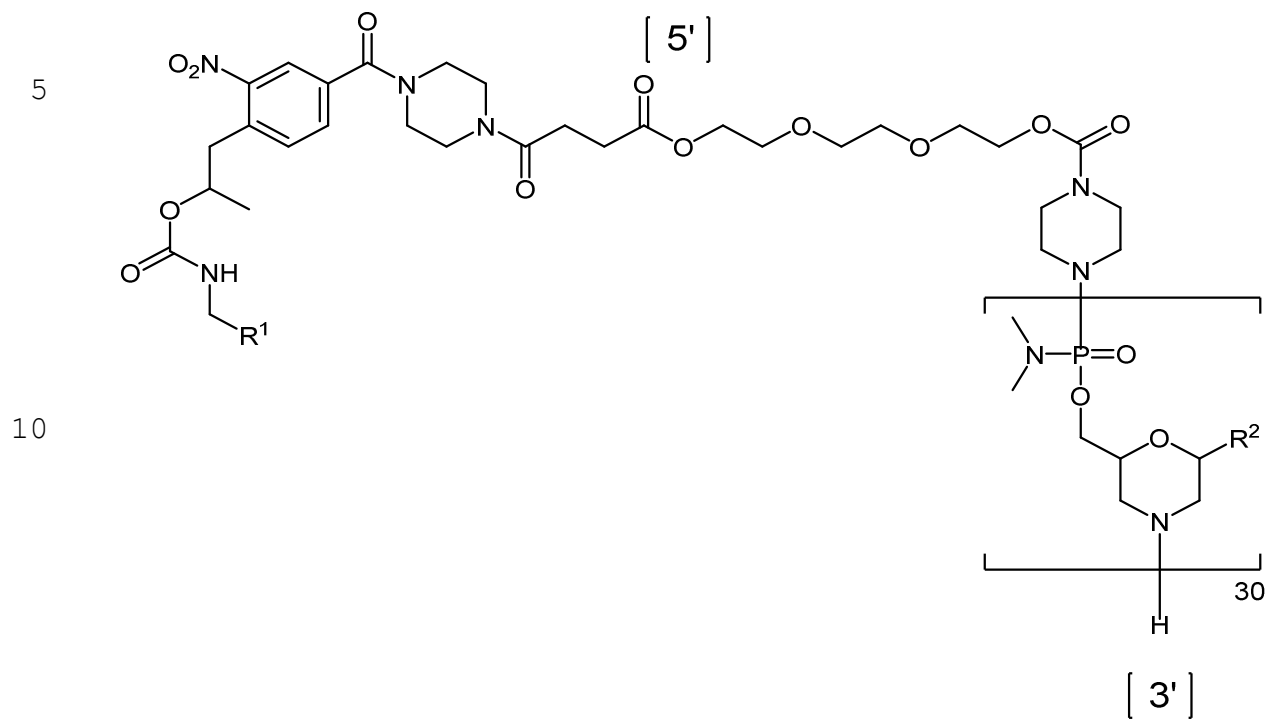
en donde R^2 , independientemente de cada aparición, se selecciona del grupo que consiste de:

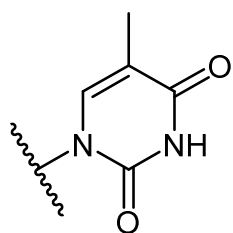


15 en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

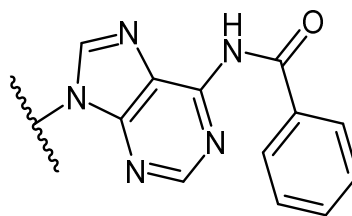
Posición No. 5'	R^2	Posición No. 5'	R^2	Posición No. 5'	R^2
a 3'		a 3'		a 3'	
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
20 3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
25 10	PC	20	DPG	30	DPG

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





(T), y

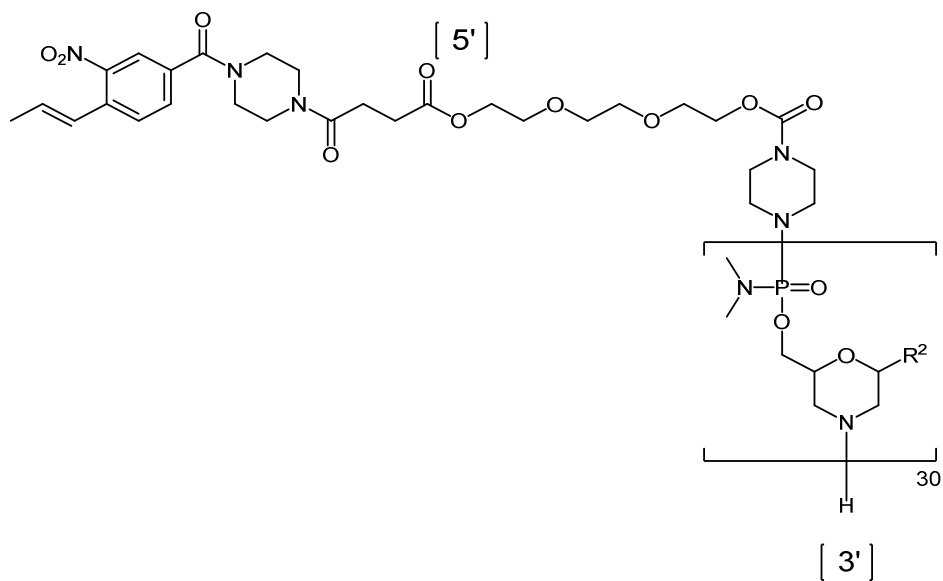


(PA), y

5 en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3':

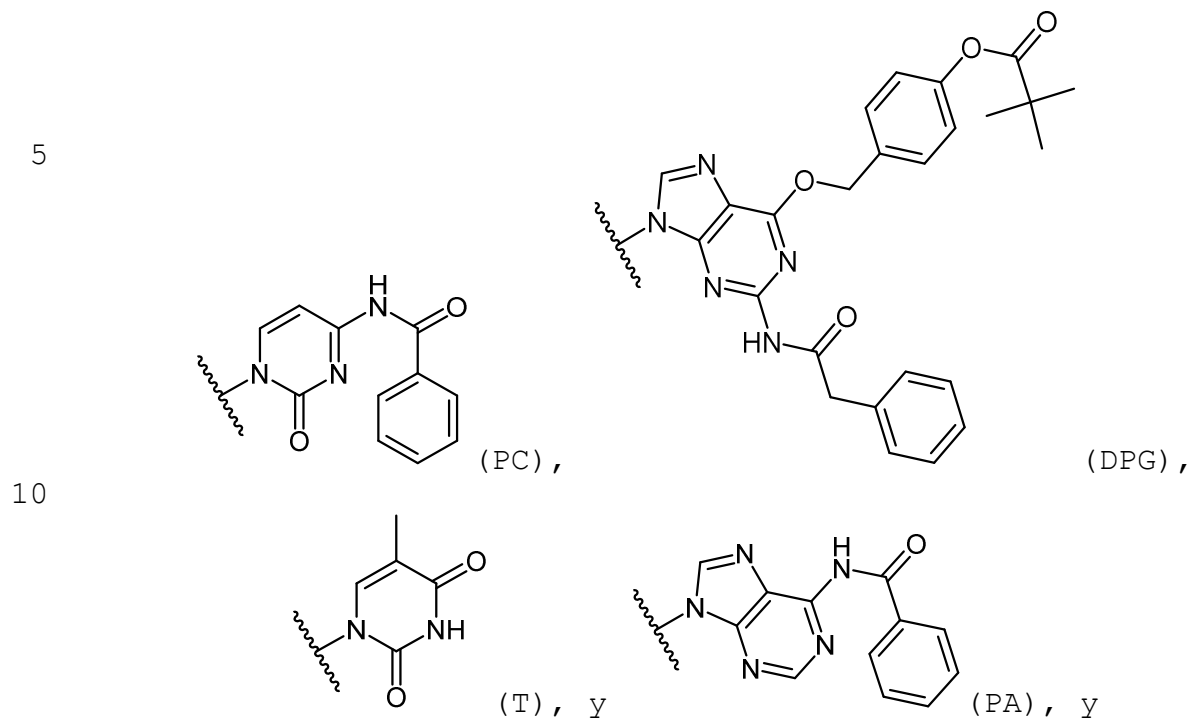
Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
10 6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10 10	PC	20	DPG	30	DPG

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



(XI),

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



15 en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 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
20 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

y

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

oligomérico de Fórmula (E).

11. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque la etapa (d) o etapa (e2) comprende además poner en contacto el compuesto de
5 Fórmula (IV) o el compuesto formado por la etapa inmediatamente previa, respectivamente, con un agente de terminación de cadena.

12. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado porque el agente de
10 desbloqueo usado en cada etapa es ácido halogenado o ácido cianoacético.

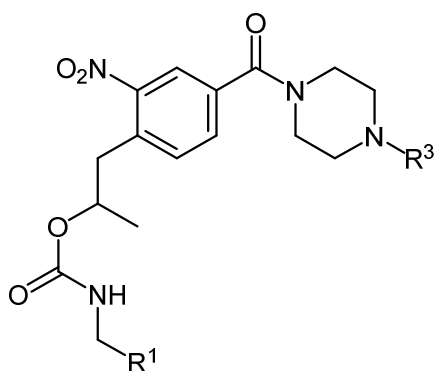
13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el ácido halogenado se selecciona del grupo que consiste de ácido cloroacético, ácido dicloroacético,
15 ácido tricloroacético, ácido fluoroacético, ácido difluoroacético y ácido trifluoroacético.

14. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque al menos una de las etapas (a), (c), (e1), y (f) comprende además la etapa de poner
20 en contacto el compuesto desbloqueado de cada etapa con un agente de neutralización.

15. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el medio de soporte comprende un material seleccionado del grupo que consiste de
25 vidrio, vidrio modificado o funcionalizado, plásticos

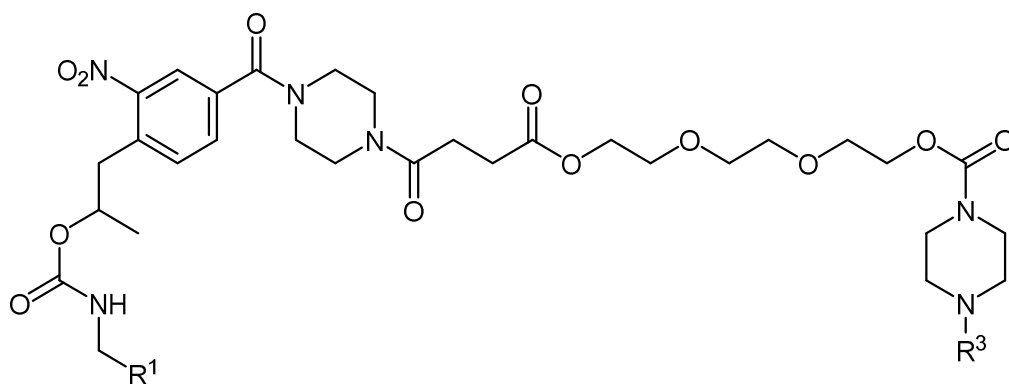
(incluyendo acrílicos, poliestireno (por ejemplo, poliestireno con 1% divinilbenceno reticulado), copolímeros de estireno y otros materiales, polipropileno, polietileno, polibutileno, poliuretanos y TEFLÓN), polisacáridos, nilón o nitrocelulosa, cerámicas, resinas, sílice o materiales a base de sílice (incluyendo silicio y silicio modificado), carbono, metales y haces de fibra óptica.

16. Un compuesto, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de Fórmula (A1):



(A1),

y Fórmula (A3):



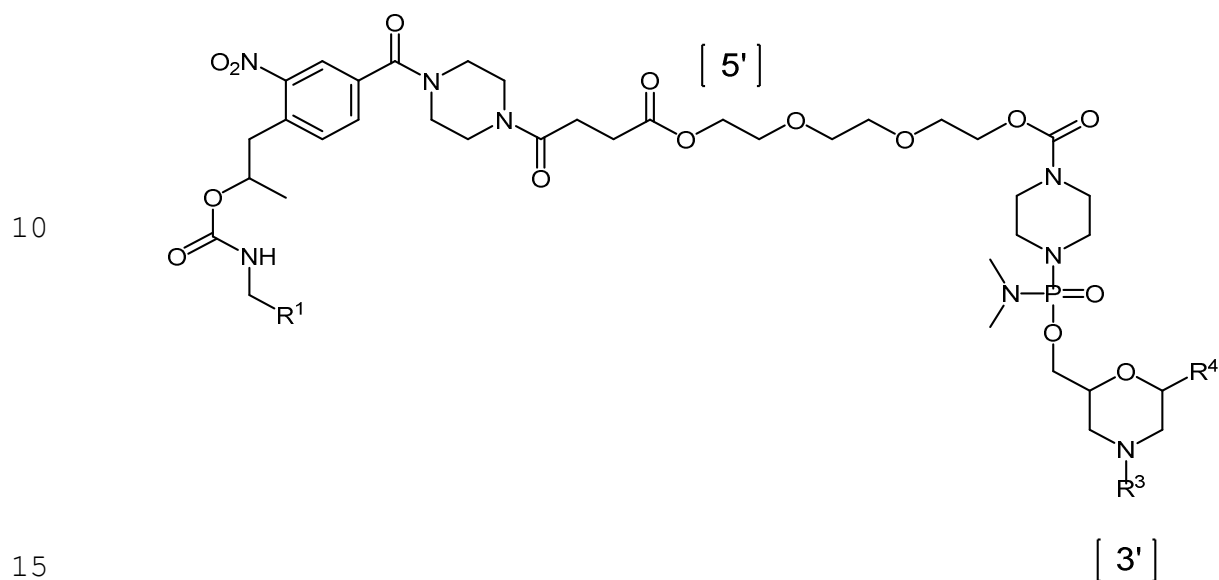
(A3)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde:

cada R^1 es independientemente un medio de soporte; y
 cada R^3 independientemente se selecciona del grupo
 que consiste de hidrógeno, tritilo, monometoxitritilo,
 5 dimetoxitritilo y trimetoxitritilo.

17. Un compuesto de Fórmula (A5):



(A5)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 caracterizado porque:

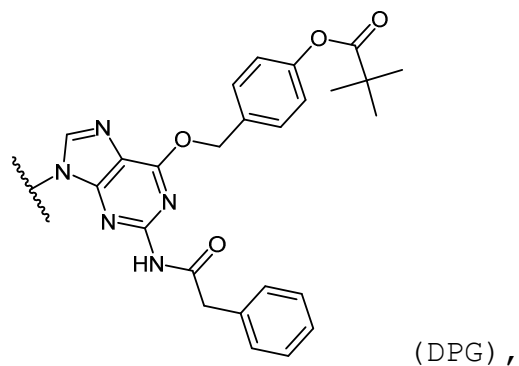
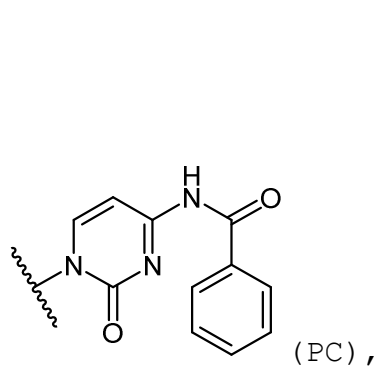
R^1 es un medio de soporte;

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

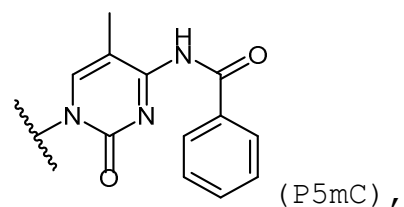
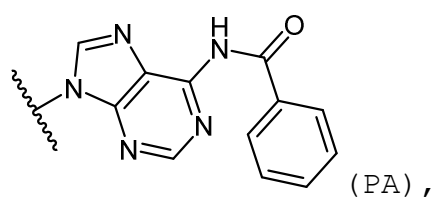
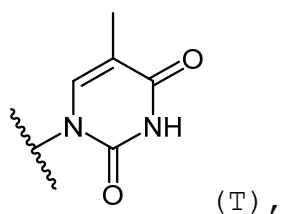
R^4 , independientemente en cada aparición, se
 selecciona del grupo que consiste de:

25

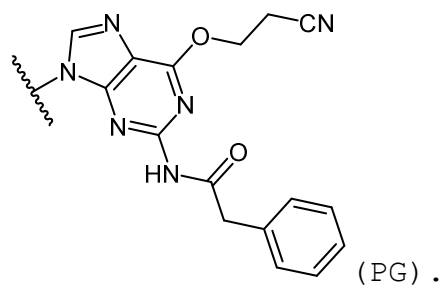
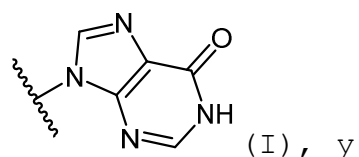
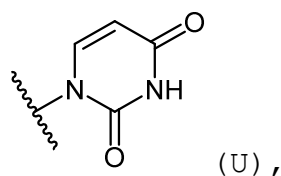
5



10

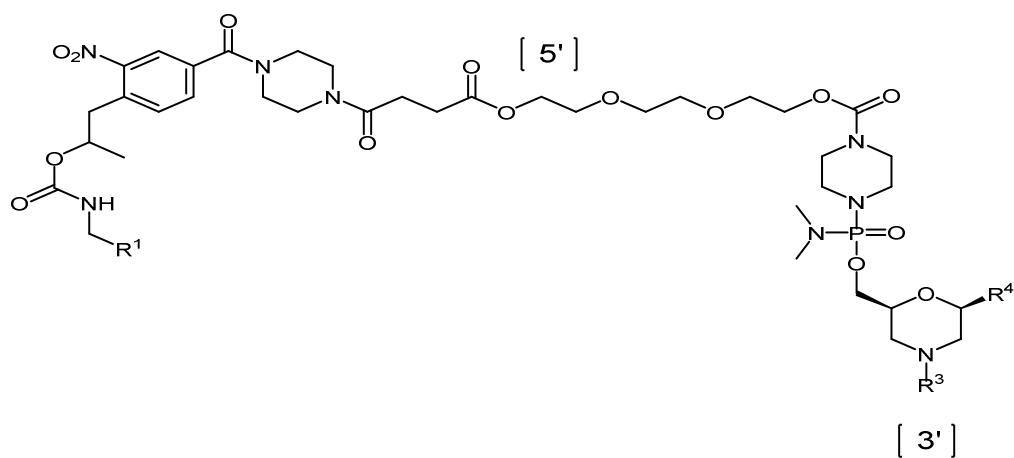


15



18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A5) es de Fórmula (A5a):

20



25

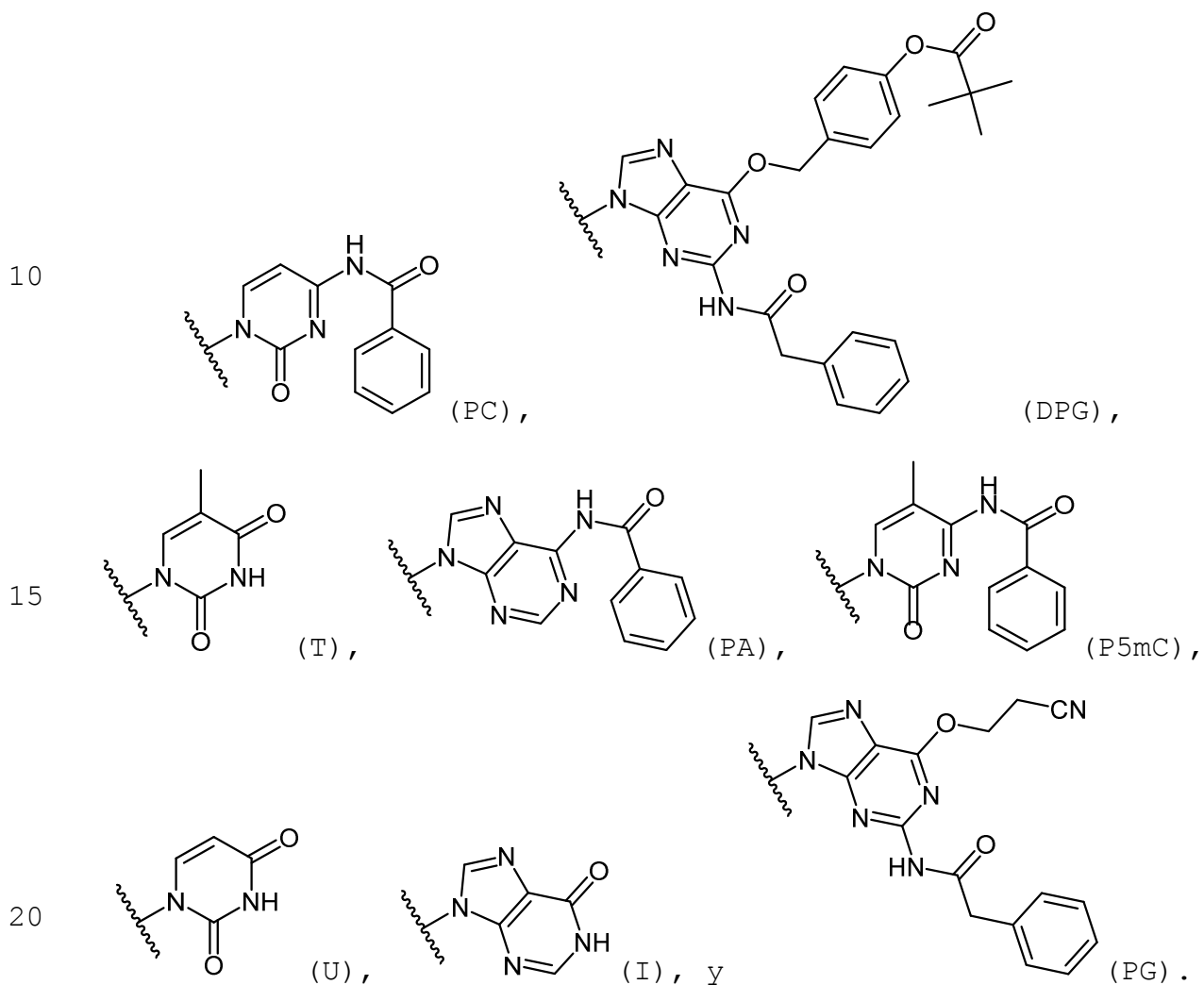
(A5a) ;

en donde:

R^1 es un medio de soporte

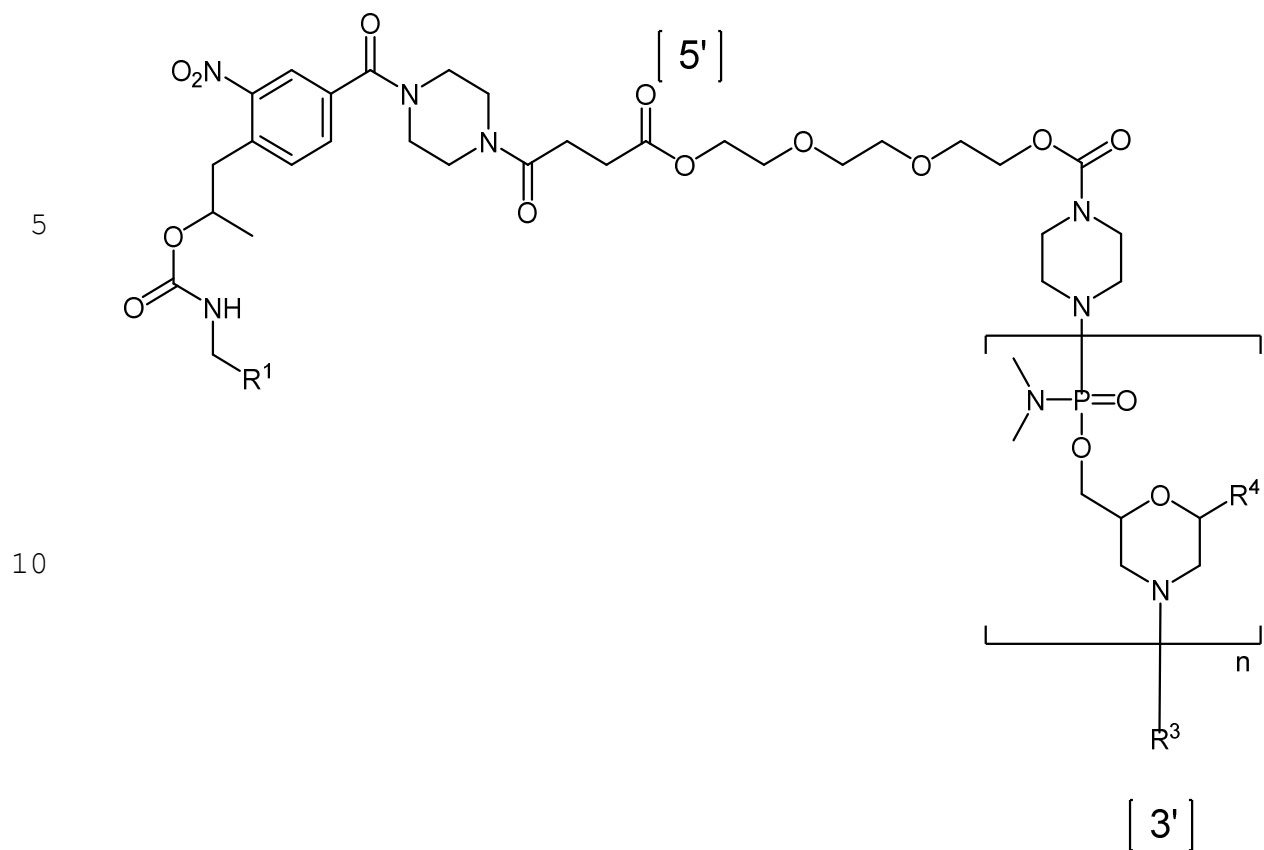
R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

5 R^4 se selecciona de:



19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque R^3 es tritilo.

20. Un compuesto de Fórmula (A9):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

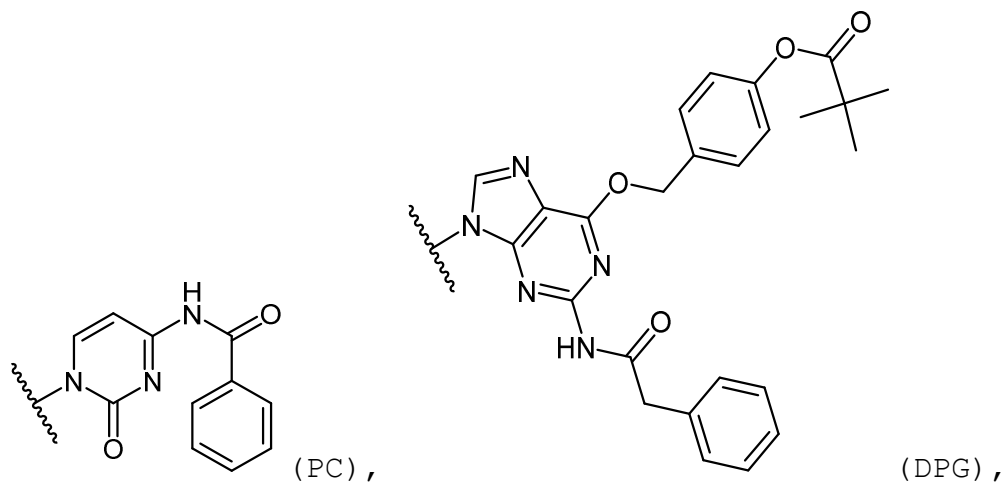
n es un número entero desde 10 a 40;

R¹ es un medio de soporte;

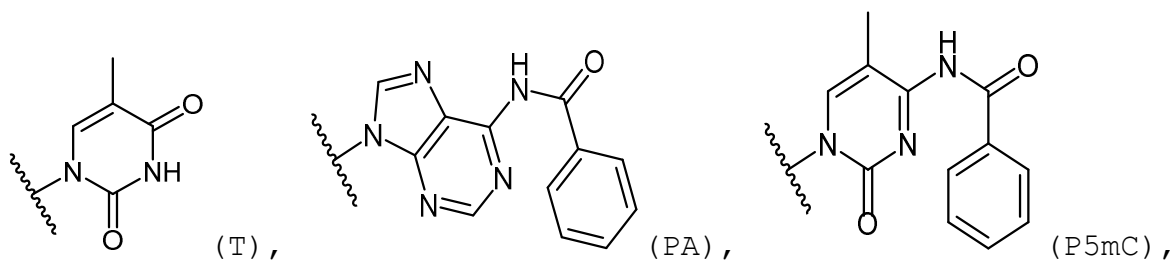
20 R³ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo; y

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

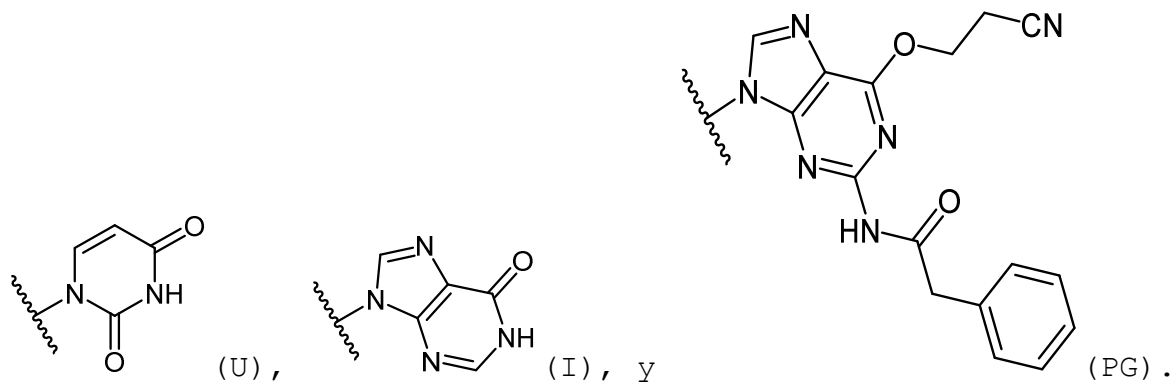
5



10



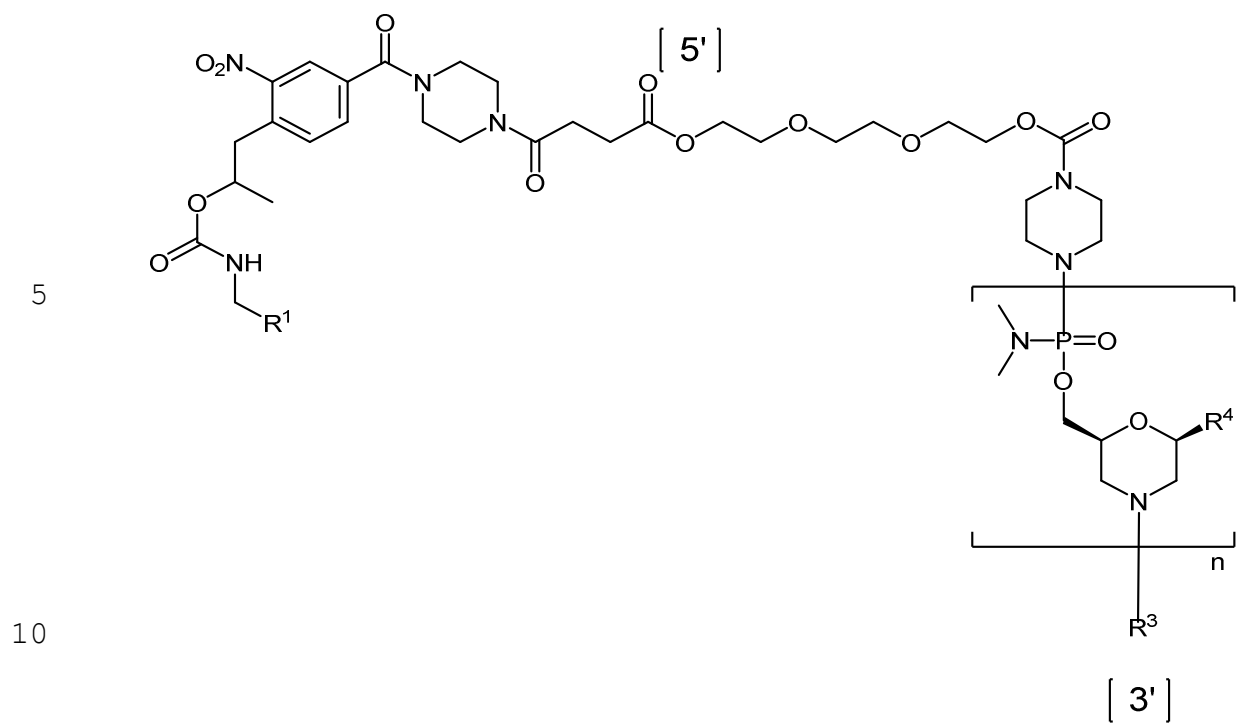
15



20

21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A9) es de Fórmula (A9a):

25



(A9a) ;

en donde:

n es un número entero desde 10 a 40,

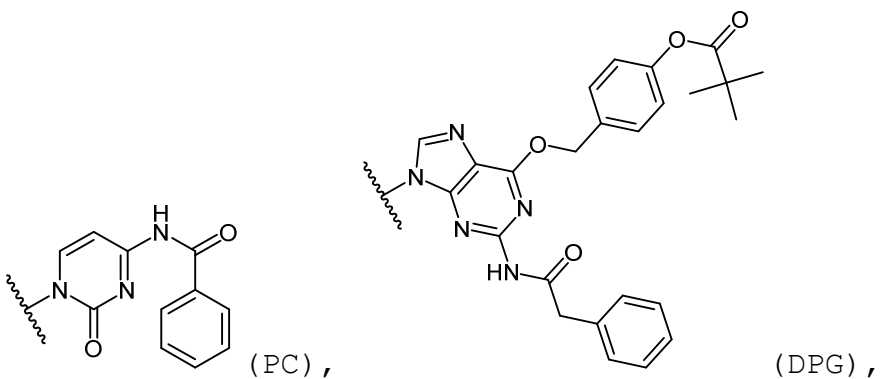
15 R¹ es un medio de soporte

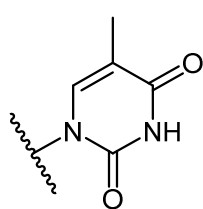
R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo, y

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

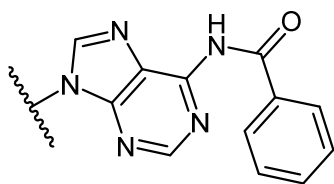
20

25

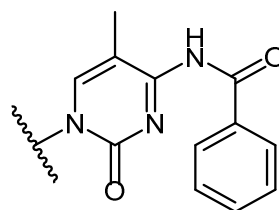




(T) ,

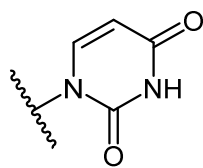


(PA) ,

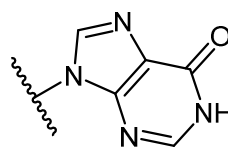


(P5mC) ,

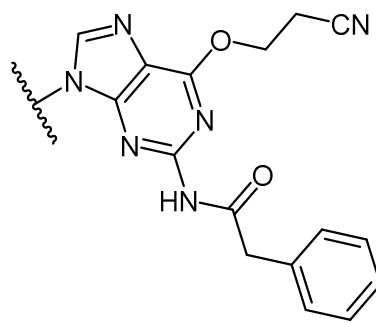
5



(U) ,



(I) , y

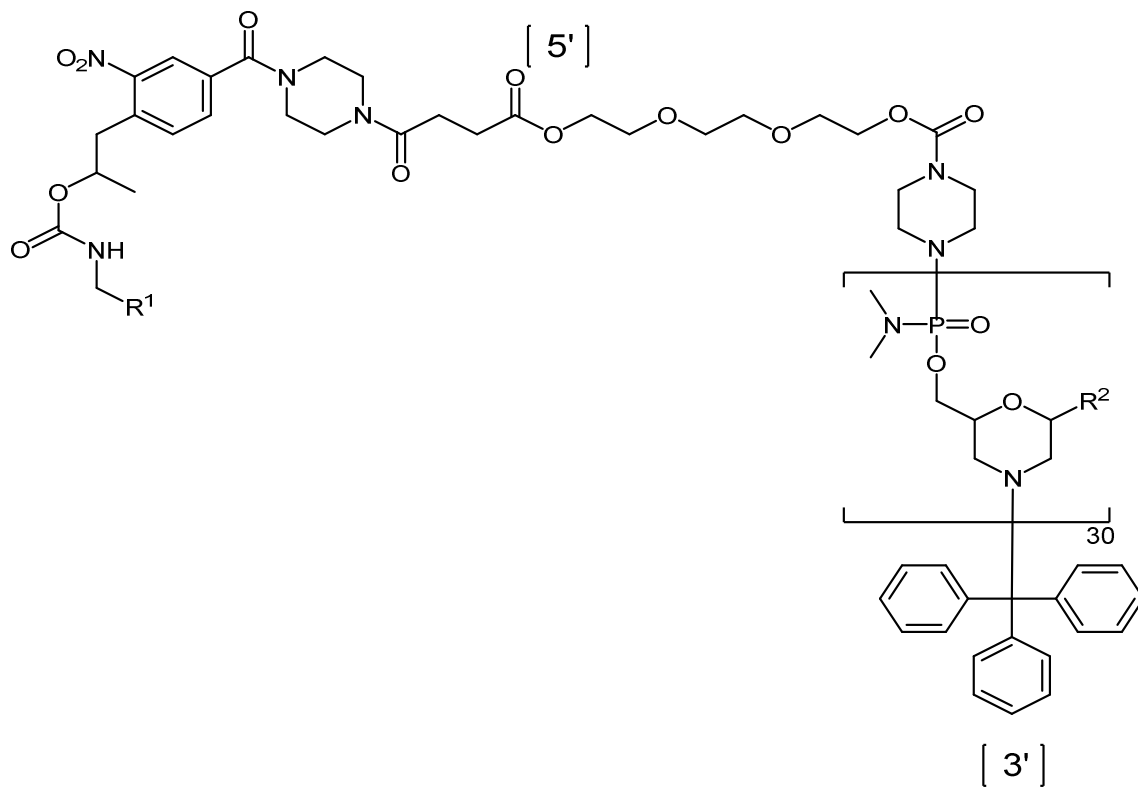


(PG) .

10

22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A9) es de Fórmula (IX):

15



20

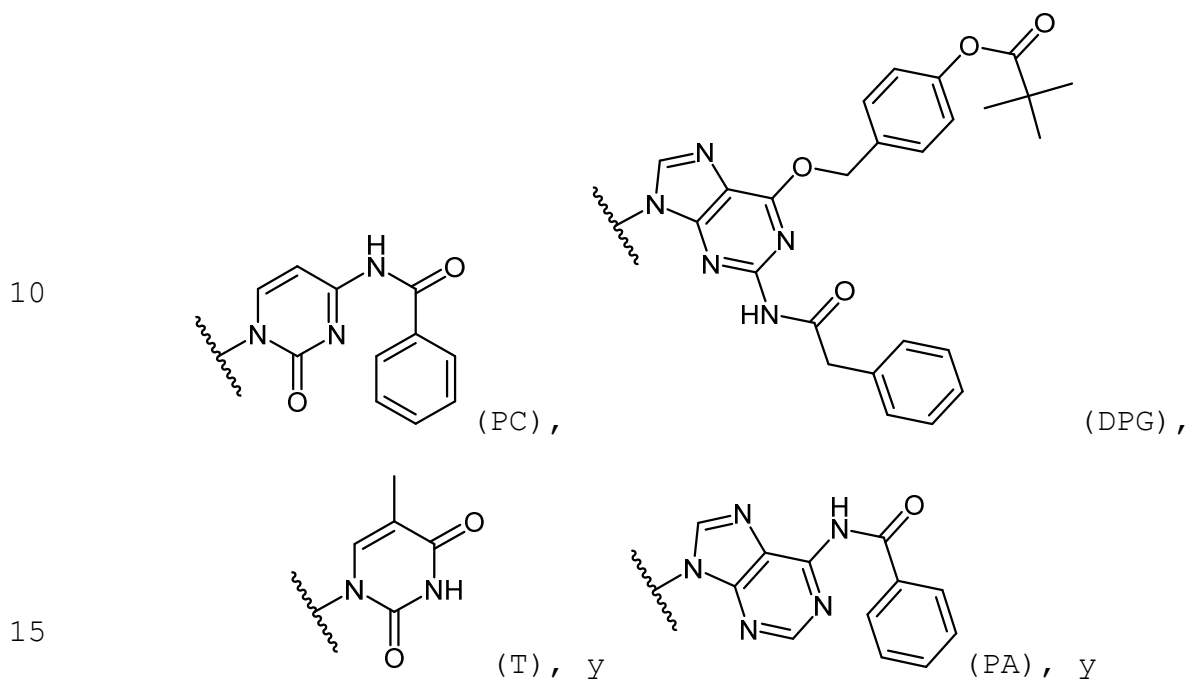
25

(IX) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es un medio de soporte, y

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



en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 5' a 3'	R^2	Posición No. 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

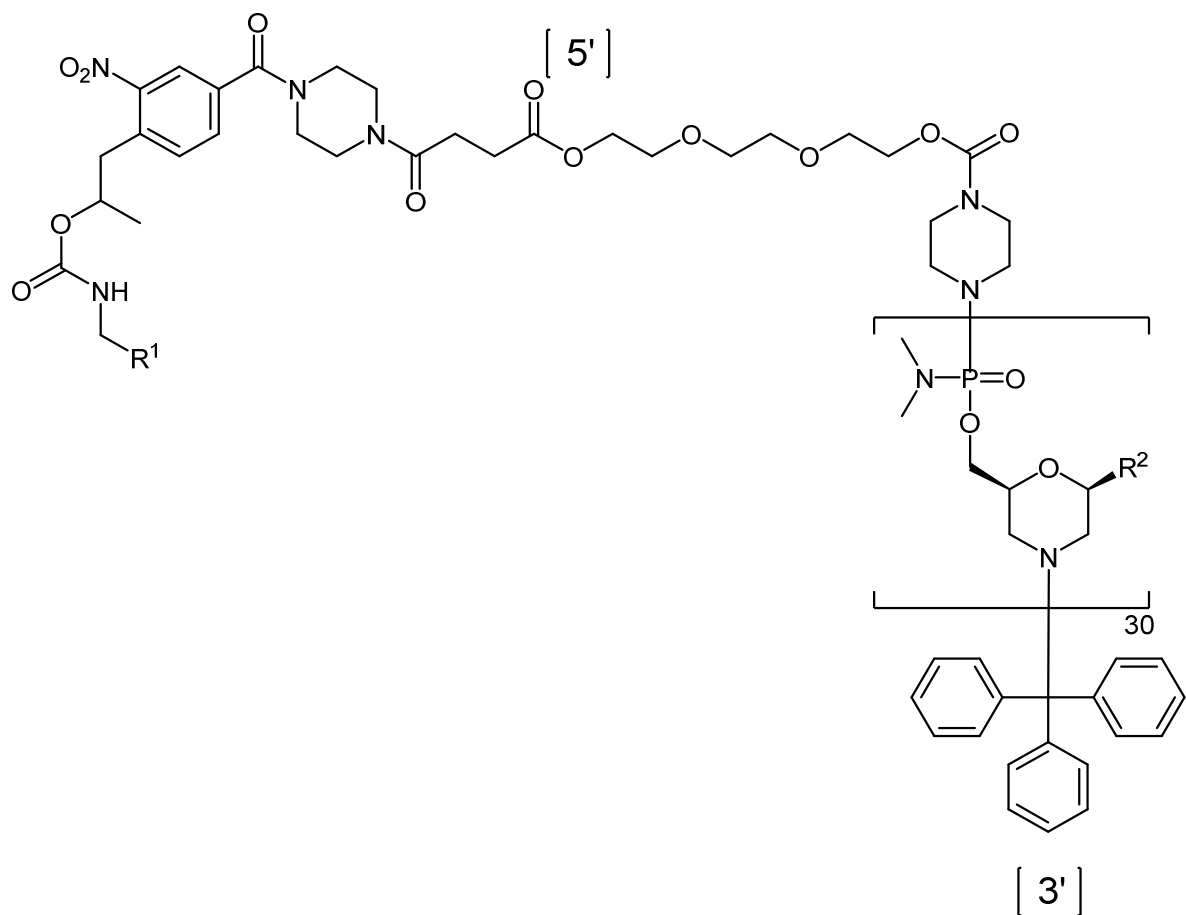
20

25

10

22, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (IX) es de

Fórmula (IXa) :



(IXa),

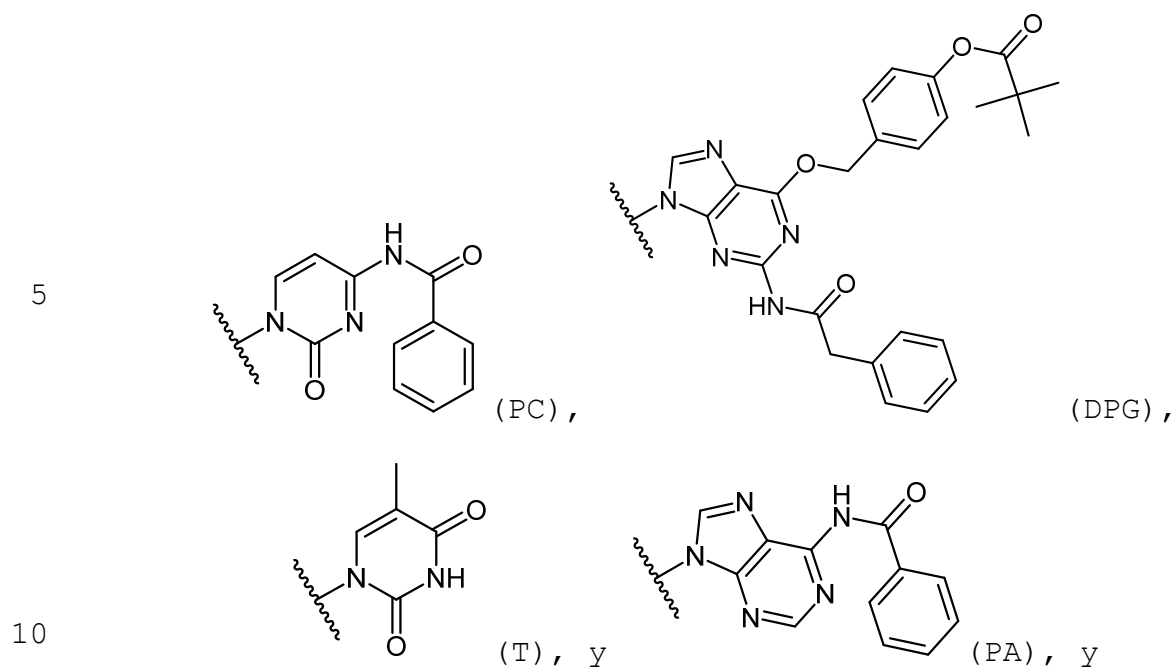
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

20 donde

$\mathbb{R}^1$ es un medio de soporte, y

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

25

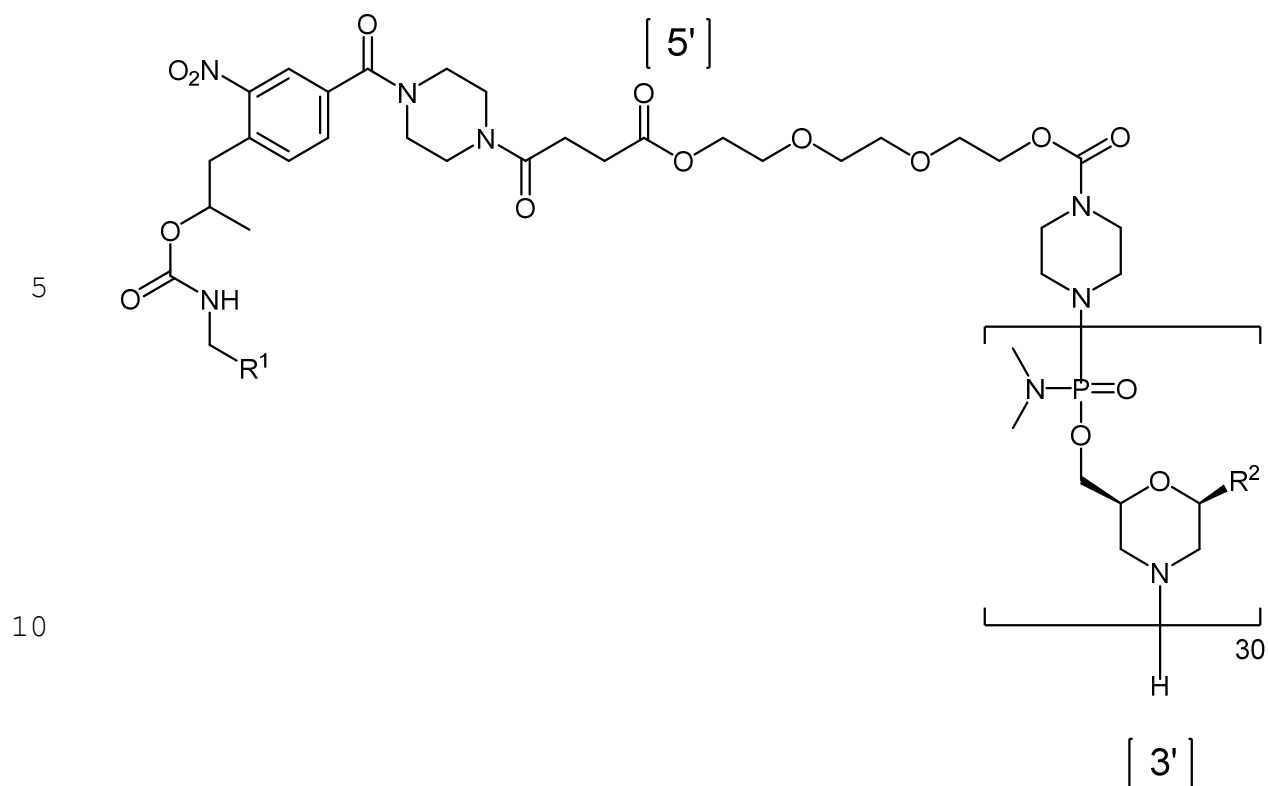


en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a

3' :

	Posición No. 5'	R^2	Posición No. 5'	R^2	Posición No. 5'	R^2
	a 3'		a 3'		a 3'	
15	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
20	8	PA	18	PA	28	T
	9	T	19	T	29	PA
	10	PC	20	DPG	30	DPG

24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A9) es de Fórmula (Xa):



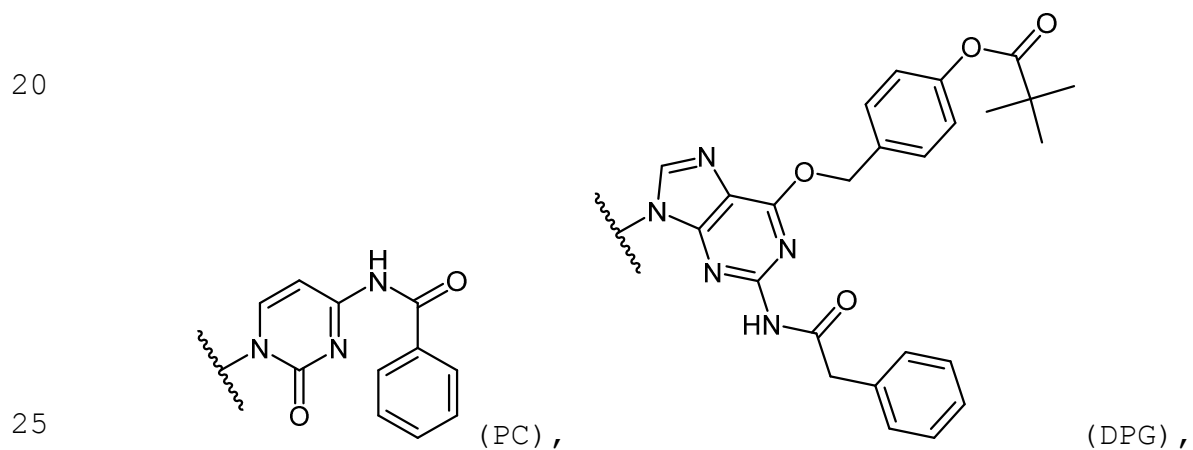
(Xa),

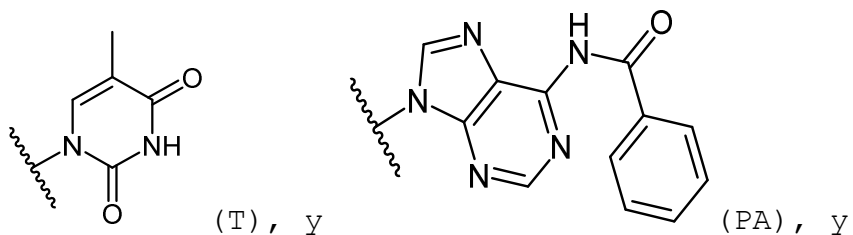
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

15 donde

R¹ es un medio de soporte, y

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





5 en donde R² en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

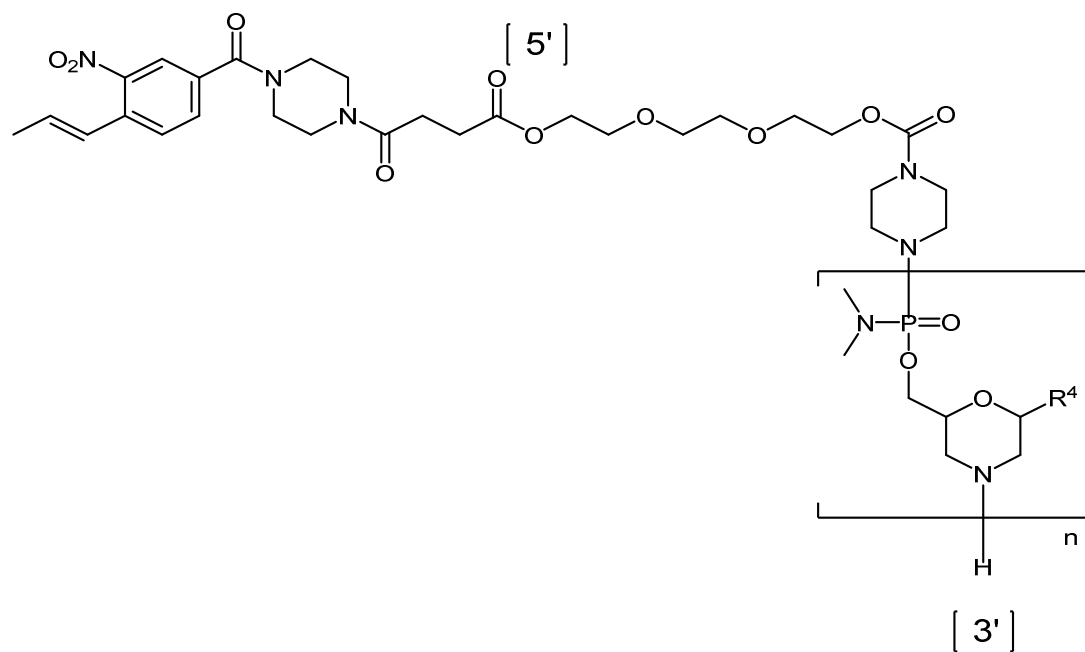
	Posición No. 5'	R ²	Posición No. 5'	R ²	Posición No. 5'	R ²
	a 3'		a 3'		a 3'	
	1	PC	11	PA	21	DPG
	2	T	12	PA	22	PC
10	3	PC	13	DPG	23	PA
	4	PC	14	DPG	24	T
	5	PA	15	PA	25	T
	6	PA	16	PA	26	T
	7	PC	17	DPG	27	PC
15	8	PA	18	PA	28	T
	9	T	19	T	29	PA
	10	PC	20	DPG	30	DPG

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-24, caracterizado porque el medio de soporte comprende poliestireno.

26. Un compuesto de Fórmula (A11):

5

10



(A11),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15

n es un número entero desde 10 a 40;

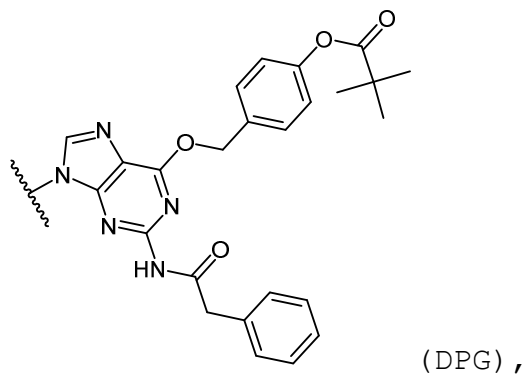
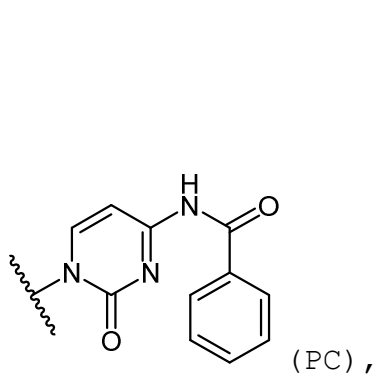
R^1 es un medio de soporte;

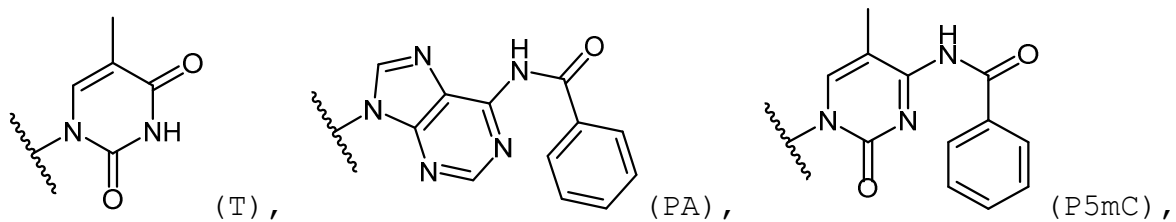
R^3 se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo; y

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

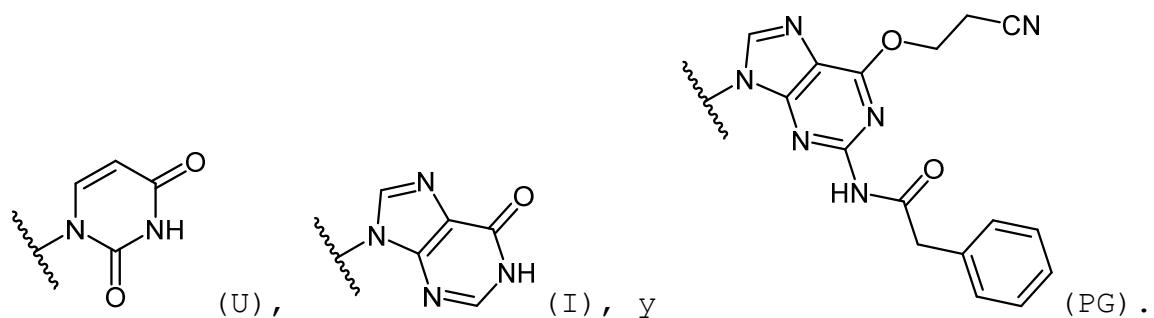
20

25





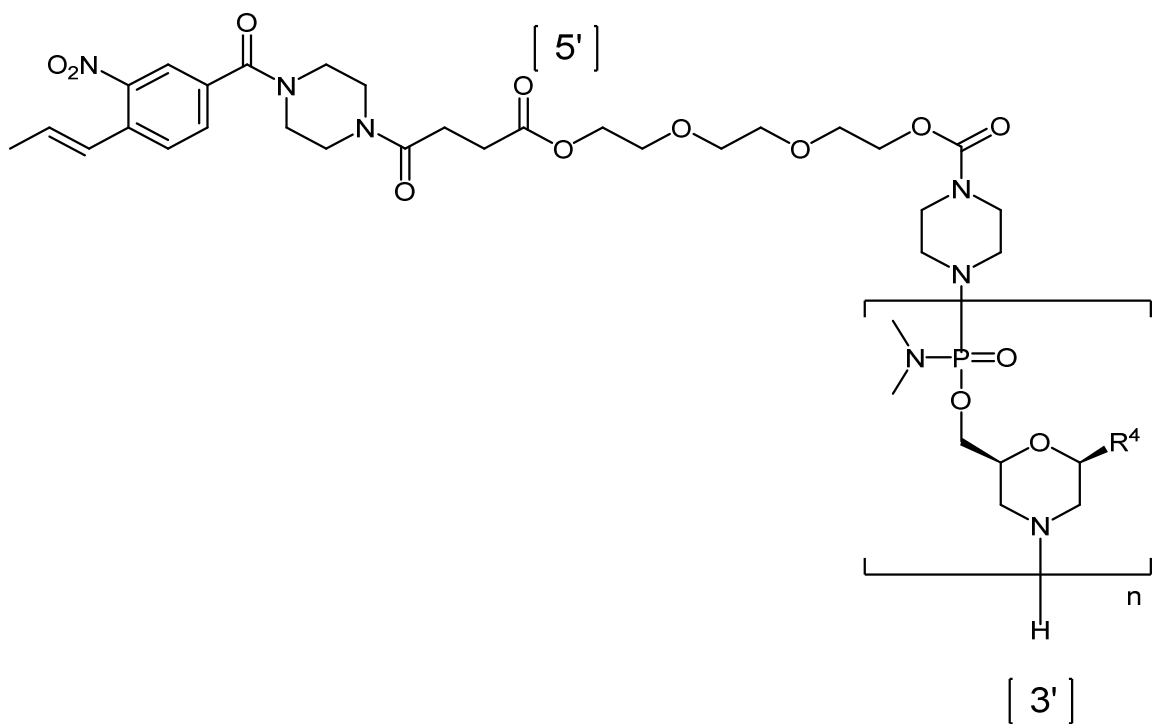
5



10

27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A11) es de Fórmula (A11a):

15



25

(A11a) ,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

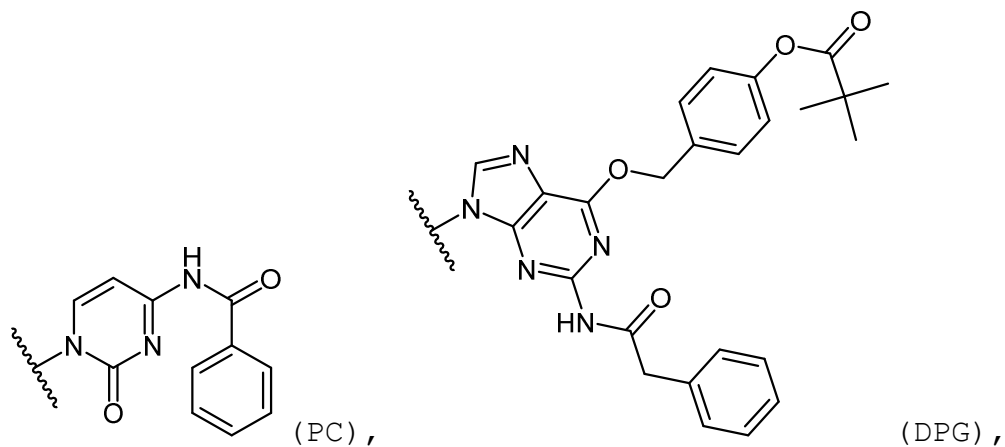
n es un número entero desde 10 a 40;

R¹ es un medio de soporte;

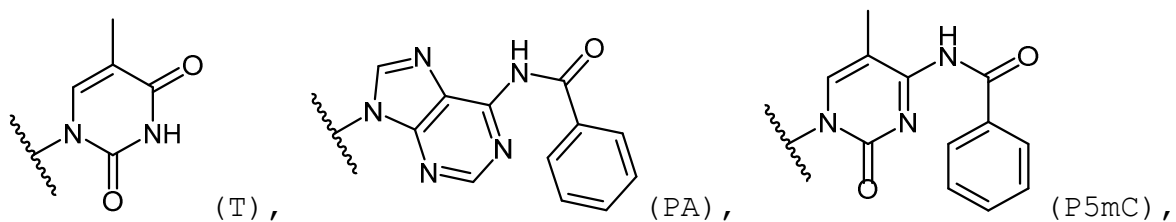
5 R³ se selecciona del grupo que consiste de tritilo, monometoxitritilo, dimetoxitritilo y trimetoxitritilo; y

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

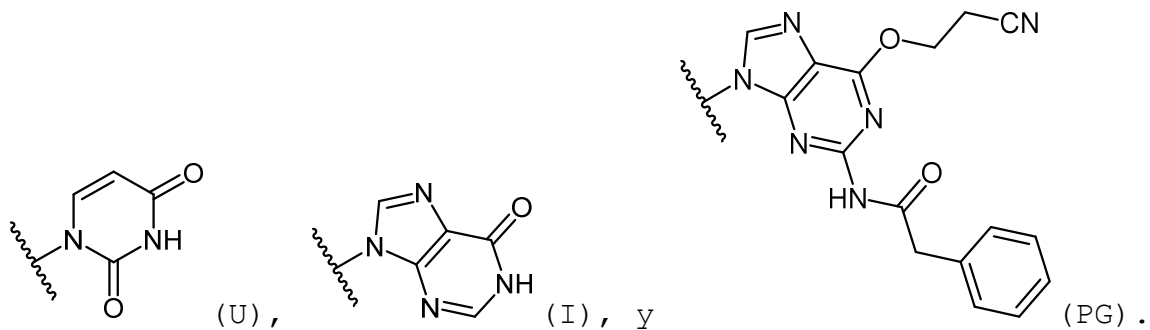
10



15



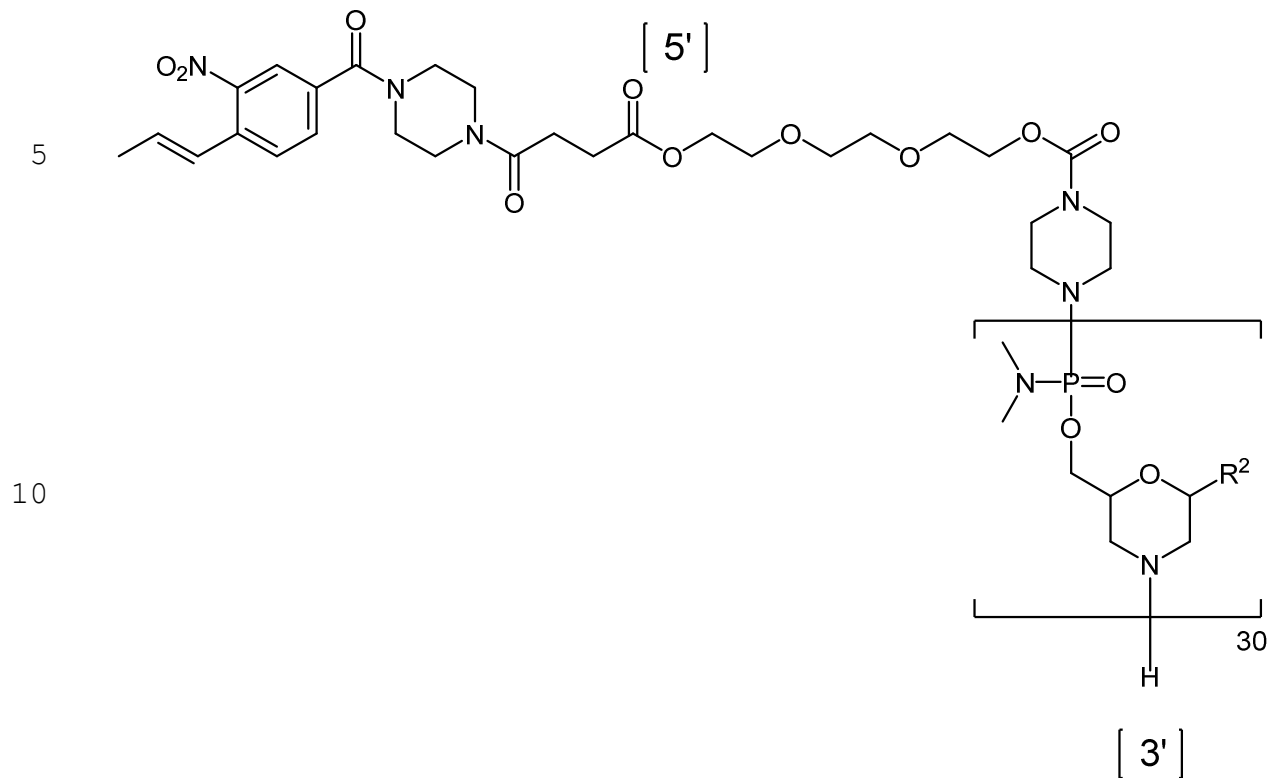
20



25

28. El compuesto de conformidad con la

reivindicación 26, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (A11) es de Fórmula (XI):

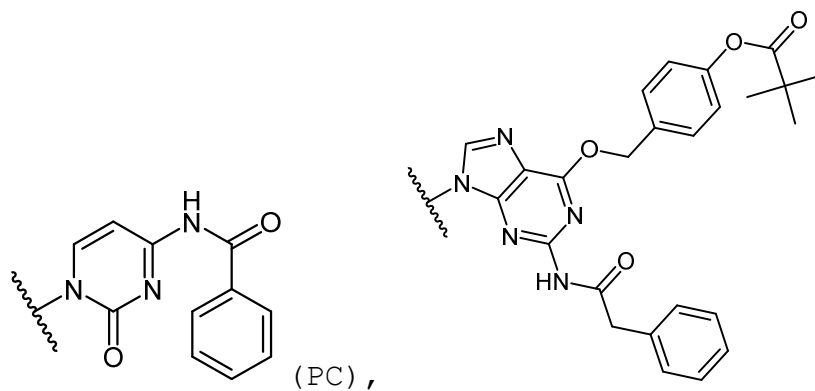


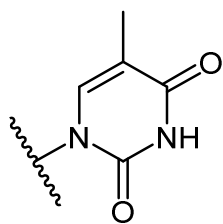
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

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

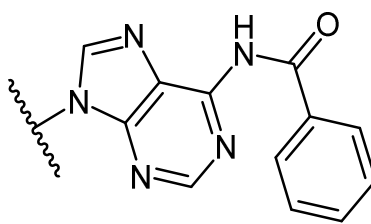
20

25





(T), y

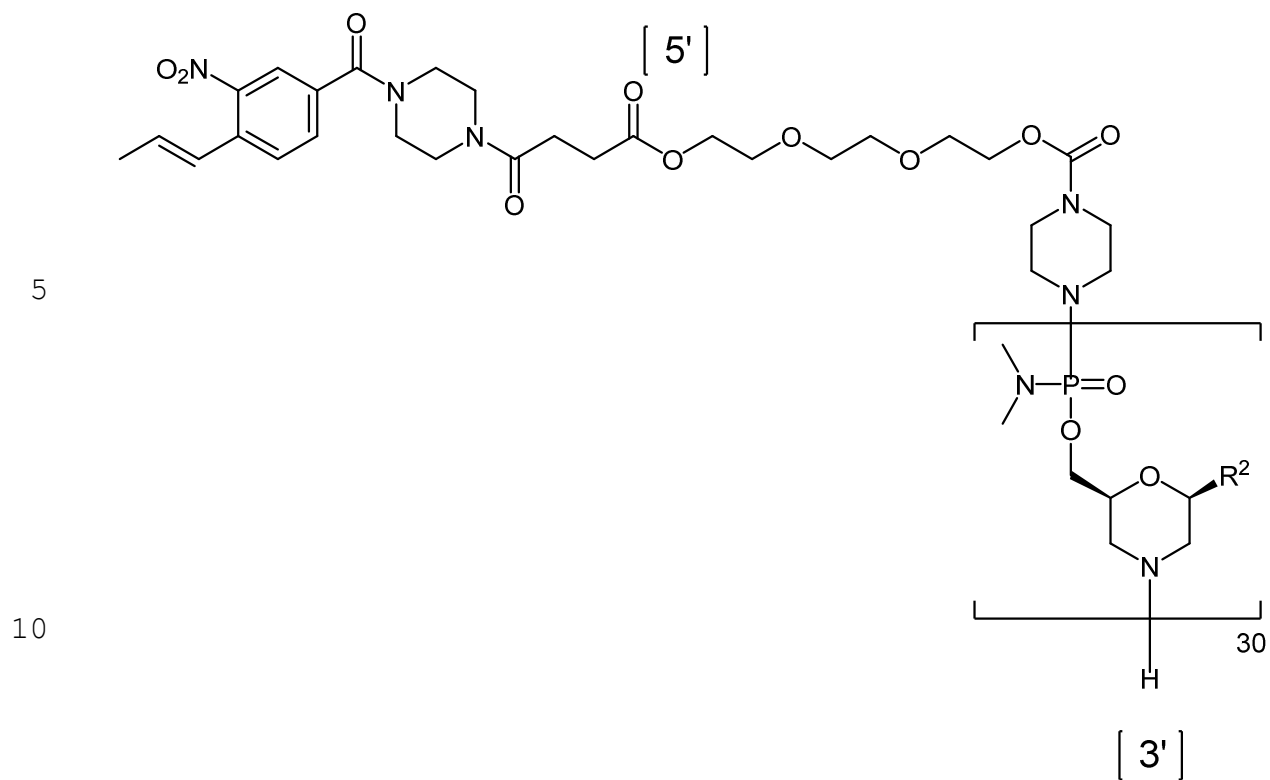


(PA), y

5 en donde R² en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a 3' :

	Posición	No.	R ²	Posición	No.	R ²	Posición	No.	R ²
	5' a 3'			5' a 3'			5' a 3'		
10	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
15	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

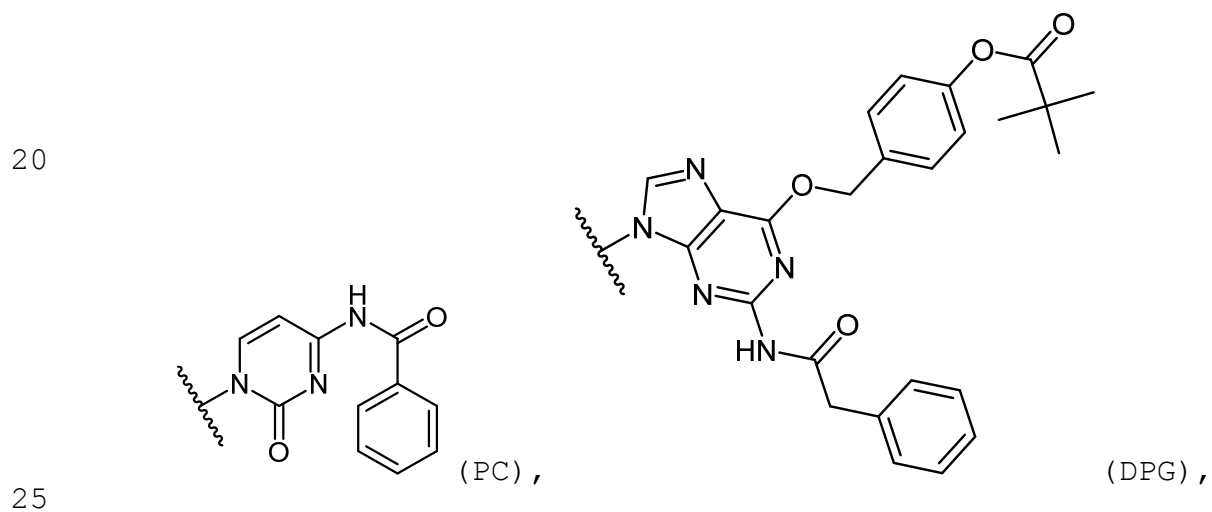
20 29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque el compuesto de Fórmula (XI) es de Fórmula (XIa):

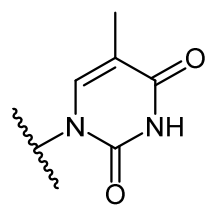


(XIIa) ,

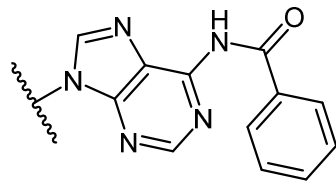
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en
15 donde

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





(T), y



(PA), y

en donde R^2 en cada posición es desde 1 a 30 y 5' a

5

3' :

Posición No. 5'	R^2	Posición No. 5'	R^2	Posición No. 5'	R^2
a 3'		a 3'		a 3'	
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

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para preparar un oligómero (por ejemplo, un oligómero de morfolino). Los procesos sintéticos descritos en la presente pueden ser
5 ventajosos para el escalar la síntesis de oligómeros mientras se mantiene el rendimiento general y pureza de un oligómero sintetizado.

10

15

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 591701 : SPT-005PC	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/034284	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/US2017/034284

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 -----	1-29
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 -----	1-29
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 ----- -/-	1-29



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

20 July 2017

Date of mailing of the international search report

27/07/2017

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/US2017/034284

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 -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/034284

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013082551 A1	06-06-2013	AU 2012345638 A1 CA 2857664 A1 EP 2785840 A1 HK 1202891 A1 JP 2015504650 A US 2014329772 A1 WO 2013082551 A1	24-07-2014 06-06-2013 08-10-2014 09-10-2015 16-02-2015 06-11-2014 06-06-2013
WO 2014153240 A2	25-09-2014	AU 2014236160 A1 CA 2903872 A1 CN 105392884 A EA 201591694 A1 EP 2970964 A2 HK 1218138 A1 JP 2016521119 A KR 20150133752 A NZ 631132 A US 2014315977 A1 US 2016040162 A1 WO 2014153240 A2	01-10-2015 25-09-2014 09-03-2016 30-06-2016 20-01-2016 03-02-2017 21-07-2016 30-11-2015 30-06-2017 23-10-2014 11-02-2016 25-09-2014
WO 2011150408 A2	01-12-2011	AU 2011257980 A1 AU 2016234953 A1 CA 2799501 A1 CN 103003288 A EP 2576574 A2 JP 2013530154 A JP 2016000059 A KR 20130118227 A NZ 603606 A TW 201202262 A TW 201712023 A US 2012065169 A1 US 2015073140 A1 US 2017198287 A1 WO 2011150408 A2	10-01-2013 13-10-2016 01-12-2011 27-03-2013 10-04-2013 25-07-2013 07-01-2016 29-10-2013 26-06-2015 16-01-2012 01-04-2017 15-03-2012 12-03-2015 13-07-2017 01-12-2011

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/US2017/034284	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>1-29</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-29</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-29</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 (A1), (A5) (A9) and (B3) (claims 16, 17 and 20) and the cleaved olefins of formula (A11) (claim 26).

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 VIRT A 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-NH-C(=O)O-CH(CH₃)-CH₂-(3-NO₂-1,4-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 16, 17, 20 and 26 are novel by consequence. Thus, all claims 1-29 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 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 eteplirsén. 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.

Therefore, the presently claimed subject-matter of claims 1-29 appears to lack an inventive step (Art. 33(3) PCT).