

COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA TRATAR LA ATAXIA DE FRIEDREICH

REFERENCIA CRUZADA

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense N.º 63/297.090, presentada el 6 de enero de 2022, y la solicitud estadounidense N.º 63/382.854, presentada el 8 de noviembre de 2022, ambas incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] Se divulgan en la presente nuevos compuestos y composiciones de poliamida heterocíclica quimérica, así como su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedad. También se proporcionan métodos para modular la expresión de *fxn* en un sujeto humano o animal para el tratamiento de enfermedades tales como la ataxia de Friedreich.

ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0003] La divulgación se refiere al tratamiento de enfermedades genéticas hereditarias caracterizadas por la sobreproducción o subproducción de mARN.

[0004] La ataxia de Friedreich ("FA" o "FRDA") es un trastorno neurodegenerativo recesivo autosómico causado por mutaciones en el gen frataxina ("*fxn*"), que codifica la proteína frataxina ("FXN"), una proteína mitocondrial que se une a hierro involucrada en el transporte de electrones y el metabolismo. En la mayoría de los sujetos con FA, una repetición de trinucleótidos GAA (de alrededor de 66 a más de 1000 trinucleótidos) está incluida en el primer intrón de *fxn*, y esta hiperexpansión es responsable de la patología observada. La hiperexpansión de las repeticiones de GAA da como resultado expresión reducida de FXN.

[0005] La ataxia de Friedreich se caracteriza por la degradación progresiva del sistema nervioso, en particular las neuronas sensoriales. Además, los cardiomiocitos y las células beta pancreáticas son susceptibles a la disminución de frataxina. Los síntomas habitualmente se presentan cerca de los 18 años de edad; sin embargo, no son poco comunes diagnósticos posteriores de FA. Los pacientes con FA desarrollan neurodegeneración de las neuronas sensoriales grandes y tractos espinocerebelosos, así como cardiopatía y diabetes mellitus. Los síntomas clínicos de FA incluyen ataxia, ataxia de la marcha, debilidad muscular, pérdida de la fuerza en la parte superior del cuerpo, pérdida de equilibrio, carencia de reflejos en extremidades inferiores y tendones, pérdida de sensación, en particular a vibraciones, deterioro del sentido de posición, percepción deteriorada de temperatura, tacto y dolor, deterioro de la audición y visión, que incluye visión de color alterada y movimientos de ojos involuntarios, configuración de pies irregular, que incluye arco alto e inversión, deterioro de la audición, disartria, disfagia, respiración deteriorada, escoliosis, diabetes, intolerancia a glucosa y carbohidratos, alteraciones cardíacas que incluyen cardiopatía hipertrófica, arritmia, fibrosis de miocardio e insuficiencia cardíaca. Actualmente no existe una cura para FA, y los tratamientos médicos están limitados a intervención quirúrgica para la columna y el corazón, así como también tratamiento para asistir con el equilibrio, la coordinación, el movimiento y el habla.

SÍNTESIS DE LA DIVULGACIÓN

[0006] La presente divulgación utiliza moléculas reguladoras presentes en los núcleos celulares que controlan la expresión génica. Las células eucariotas

proporcionan varios mecanismos para controlar la replicación, transcripción y/o traducción génicas. Las moléculas reguladoras, que son producidas por diversos mecanismos bioquímicos dentro de la célula, pueden modular los diferentes procesos implicados en la conversión de la información genética en componentes celulares. Se conocen varias moléculas reguladoras que modulan la producción de mRNA y, si se dirigen a *fxn*, podrían modular la producción de mRNA de *fxn* que causa ataxia de Friedreich y, por lo tanto, revertir el progreso de la enfermedad.

[0007] La divulgación proporciona compuestos y métodos para reclutar una molécula reguladora cerca de *fxn*. Los compuestos divulgados en la presente contienen: (a) una porción de reclutamiento que se unirá a una molécula reguladora, ligada a (b) una porción de unión a ADN que se unirá selectivamente a *fxn*. Los compuestos contrarrestarán la expresión de *fxn* defectuosa de la siguiente manera:

(1) La porción de unión a ADN se unirá selectivamente a la secuencia de repetición de trinucleótidos GAA característica de *fxn*;

(2) La porción de reclutamiento, ligada a la porción de unión a ADN, por lo tanto, se mantendrá cerca de *fxn*;

(3) La porción de reclutamiento, ahora cerca de *fxn*, reclutará la molécula reguladora cerca del gen; y

(4) La molécula reguladora modulará la expresión y, por lo tanto, contrarrestará la producción de *fxn* defectuosa mediante interacción directa con el gen.

[0008] El mecanismo establecido anteriormente proporcionará un tratamiento eficaz para la ataxia de Friedreich, que es causada por la expresión del gen *fxn* defectuoso. Por lo tanto, la corrección de la expresión del gen *fxn* defectuoso representa un método prometedor para el tratamiento de la ataxia de Friedreich.

[0009] La divulgación proporciona porciones de reclutamiento que se unirán a moléculas reguladoras. Los inhibidores de molécula pequeña de las moléculas reguladoras sirven como plantillas para el diseño de porciones de reclutamiento, dado que estos inhibidores actúan generalmente a través de la unión no covalente a las moléculas reguladoras.

[0010] La divulgación proporciona además porciones de unión a ADN que se unirán selectivamente a una o más copias de la repetición de trinucleótidos GAA que es característica del gen *fxn* defectuoso. La unión selectiva de la porción de unión a ADN a *fxn*, que es posible debido al alto recuento de GAA asociado con el gen *fxn* defectuoso, dirigirá la porción de reclutamiento cerca de gen y reclutará la molécula reguladora en posición para regular de manera ascendente la transcripción del gen.

[0011] La porción de unión a ADN comprenderá un segmento de poliamida que se unirá selectivamente a la secuencia GAA diana. Las poliamidas se diseñaron por Dervan (patentes estadounidenses N.º 9,630,950 y 8,524,899) y otros que pueden unirse selectivamente a secuencias de ADN seleccionadas. Estas poliamidas se sitúan en el surco menor del ADN de doble hélice y forman interacciones de enlace de hidrógeno con los pares de bases de Watson-Crick. Se pueden diseñar poliamidas que se unen selectivamente a secuencias de ADN particulares al ligar bloques de construcción de monoamida de acuerdo con reglas químicas

establecidas. Se proporciona un bloque de construcción para cada par de bases de ADN, en donde cada bloque de construcción se une de manera no covalente y selectiva a uno de los pares de bases de ADN: A/T, T/A, G/C y C/G. De acuerdo con esta pauta, los trinucleótidos se unirán a moléculas con tres unidades de amida, es decir, triamidas. En general, estas poliamidas se orientarán en cualquier dirección de una secuencia de ADN, de modo que las poliamidas que seleccionan GAA o AAG pueden dirigirse a la secuencia de repetición de trinucleótido 5'-GAA-3' de *fxn*. Además, las poliamidas que se unen a la secuencia complementaria, en este caso, TTC o CTT, también se unirán a la secuencia de repetición de trinucleótidos de *fxn* y también se pueden emplear.

[0012] En principio, se puede hacer que el direccionamiento a las secuencias de ADN más largas tenga mayor especificidad y/o mayor afinidad al combinar una mayor cantidad de bloques de construcción de monoamida en cadenas de poliamida más largas. Idealmente, la afinidad de unión para una poliamida sería simplemente igual a la suma de cada interacción individual entre monoamida/par de bases de ADN. Sin embargo, en la práctica, debido a la disparidad geométrica entre la poliamida bastante rígida y las estructuras de ADN, las secuencias de poliamida más largas no se unen a secuencias de ADN más largas tan estrechamente como se esperaría de una simple contribución aditiva. La disparidad geométrica entre las secuencias de poliamida más largas y las secuencias de ADN más largas induce una tensión geométrica desfavorable que disminuye la afinidad de unión que podría esperarse de otro modo.

[0013] Por lo tanto, la divulgación proporciona porciones de ADN que comprenden triamidas que están conectadas mediante espaciadores flexibles. Los espaciadores alivian la tensión geométrica que disminuiría de otro modo la afinidad de unión de una secuencia de poliamida de mayor tamaño.

[0014] En la presente se divulgan compuestos que comprenden una poliamida que se puede unir a una o más copias de la secuencia de repetición de trinucleótidos GAA y puede modular la expresión del gen *fxn* defectuoso. El tratamiento un sujeto con estos compuestos puede contrarrestar la expresión del gen *fxn* defectuoso y esto puede reducir la ocurrencia, gravedad y/o frecuencia de los síntomas asociados con la ataxia de Friedreich. Ciertos compuestos divulgados en la presente puede proporcionar mayor afinidad de unión y/o selectividad en comparación con lo que se ha observado anteriormente para esta clase de compuesto.

[0015] Un aspecto divulgado en la presente son los compuestos enumerados en la Tabla 3, o sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0016] Otro aspecto divulgado en la presente es una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en la presente o una sal aceptable desde el punto farmacéutico de este; y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0017] Otro aspecto divulgado en la presente es un método de modulación de la expresión de *fxn* que comprende poner en contacto *fxn* con un compuesto divulgado o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[0018] Otro aspecto divulgado en la presente es un método para tratar una enfermedad o condición causada por la expresión de un *fxn* defectuoso en un

paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado en la presente o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En algunas formas de realización, la enfermedad es FA.

[0019] Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, los métodos y las composiciones descritas en la presente serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican formas de realización específicas, se proporcionan solo a modo ilustrativo, ya que las personas del oficio de nivel medio se percatarán de diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación a partir de la presente descripción detallada.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0020] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara de manera específica e individual como incorporada por referencia. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas por referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, se pretende que la memoria descriptiva reemplace y/o prevalezca sobre cualquier material contradictorio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

[0021] En la presente se divulgan compuestos (es decir, moléculas moduladoras de la transcripción) que contienen porciones de unión a ADN que se pueden unir selectivamente a una o más copias de la repetición de trinucleótidos GAA que es característica del gen *fxn* defectuoso. Los compuestos también contienen porciones que se unen a proteínas reguladoras. La unión selectiva del gen diana puede acercar la proteína reguladora al gen diana y, por ende, regula de manera descendente la transcripción del gen diana. Los compuestos divulgados en la presente proporcionan mayor afinidad de unión y mayor selectividad en comparación con lo que se ha observado anteriormente para esta clase de compuestos y pueden ser más eficaces en el tratamiento de enfermedades asociadas con el gen *fxn* defectuoso.

[0022] Los compuestos descritos en la presente pueden reclutar la molécula reguladora para modular la expresión del gen *fxn* defectuoso y tratar y/o aliviar eficazmente los síntomas asociados con enfermedades tales como la ataxia de Friedreich.

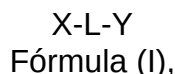
Compuestos

[0023] Los compuestos divulgados en la presente poseen actividad útil para modular la transcripción de un gen diana que tiene una o más repeticiones de GAA (por ejemplo, *fxn*), y pueden utilizarse en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o afección en la que el gen diana (por ejemplo, *fxn*) tiene una función activa. Por lo tanto, en un aspecto amplio, ciertas formas de realización también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos divulgados en la presente junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, así como métodos para elaborar y utilizar los compuestos y las composiciones. Ciertas formas de realización proporcionan

métodos para modular la expresión de *fxn*. Otras formas de realización proporcionan métodos para tratar un trastorno mediado por *fxn* en un paciente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de acuerdo con la presente divulgación. También se proporciona el uso de ciertos compuestos divulgados en la presente para usar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mejorada por la modulación de la expresión de *fxn*.

[0024] Algunas formas de realización se refieren a un compuesto que tiene un primer terminal, un segundo terminal y una estructura principal oligomérica, en donde: a) el primer terminal comprende una porción de unión a ADN que puede unirse de forma no covalente a una secuencia de repetición de nucleótidos GAA; b) el segundo terminal comprende una porción de unión a proteínas que se une a una molécula reguladora que modula la expresión de un gen que comprende la secuencia de repetición de nucleótidos GAA; y c) la estructura principal oligomérica comprende un ligador entre el primer terminal y el segundo terminal. En algunas formas de realización, el segundo terminal es una porción de unión a Brd4. En algunas formas de realización, el segundo terminal no es una porción de unión a Brd4.

[0025] En ciertas formas de realización, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (I):



o una sal de este, en donde:

X comprende una porción de reclutamiento que puede unirse a una porción reguladora dentro del núcleo;

Y comprende una porción de reconocimiento de ADN que puede unirse de manera no covalente a una o más copias de la secuencia de repetición de trinucleótidos GAA; y

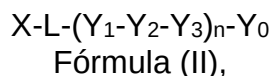
L es un ligador.

[0026] En algunas formas de realización, la porción de reclutamiento puede unirse de manera covalente o no covalente a una porción reguladora. En algunas formas de realización, la porción de reclutamiento puede unirse de manera no covalente a una porción reguladora.

[0027] En ciertas formas de realización, la molécula reguladora se selecciona de una proteína que contiene un bromodominio.

[0028] En algunas formas de realización, el primer terminal es Y, el segundo terminal es X y la cadena principal oligomérica es L.

[0029] En ciertas formas de realización, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (II):



o una sal de este, en donde:

X comprende una porción de reclutamiento que puede unirse a una molécula reguladora dentro del núcleo;

L es un ligador;

Y_1 , Y_2 y Y_3 son subunidades internas, donde cada una de las cuales comprende una porción seleccionada de un anillo heterocíclico o heteroarilo o un segmento alifático C_1 - C_6 de cadena lineal, y cada uno de los cuales está ligado químicamente a sus dos vecinos;

Y_0 es una subunidad de extremo que comprende una porción seleccionada de un anillo heterocíclico o heteroarilo o un segmento alifático de cadena lineal, que está ligado químicamente a su único vecino;

cada subunidad puede unirse de manera no covalente a un nucleótido individual en la secuencia de repetición GAA;

n es un número entero entre 1 y 200, inclusive; y

$(Y_1-Y_2-Y_3)_n-Y_0$ se combinan para formar una porción de reconocimiento de ADN que puede unirse de manera no covalente a una o más copias de la secuencia de trinucleótidos GAA.

[0030] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula estructural (II) comprenden una subunidad para cada nucleótido individual en la secuencia de repetición GAA.

[0031] En alguna forma de realización, cada subunidad interna tiene un grupo amino (-NH-) y un grupo carboxi (-CO-).

[0032] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula estructural (II) comprenden enlaces amida (-NHCO-) entre cada par de subunidades internas.

[0033] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula estructural (II) comprenden un enlace amida (-NHCO-) entre L y la subunidad interna más a la izquierda.

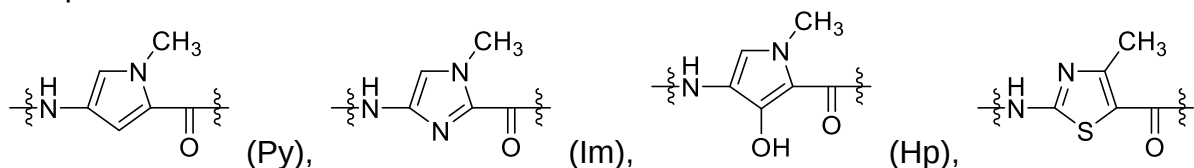
[0034] En algunas formas de realización, los compuestos de la Fórmula estructural (II) comprenden un enlace amida entre la subunidad interna más a la derecha y la subunidad de extremo.

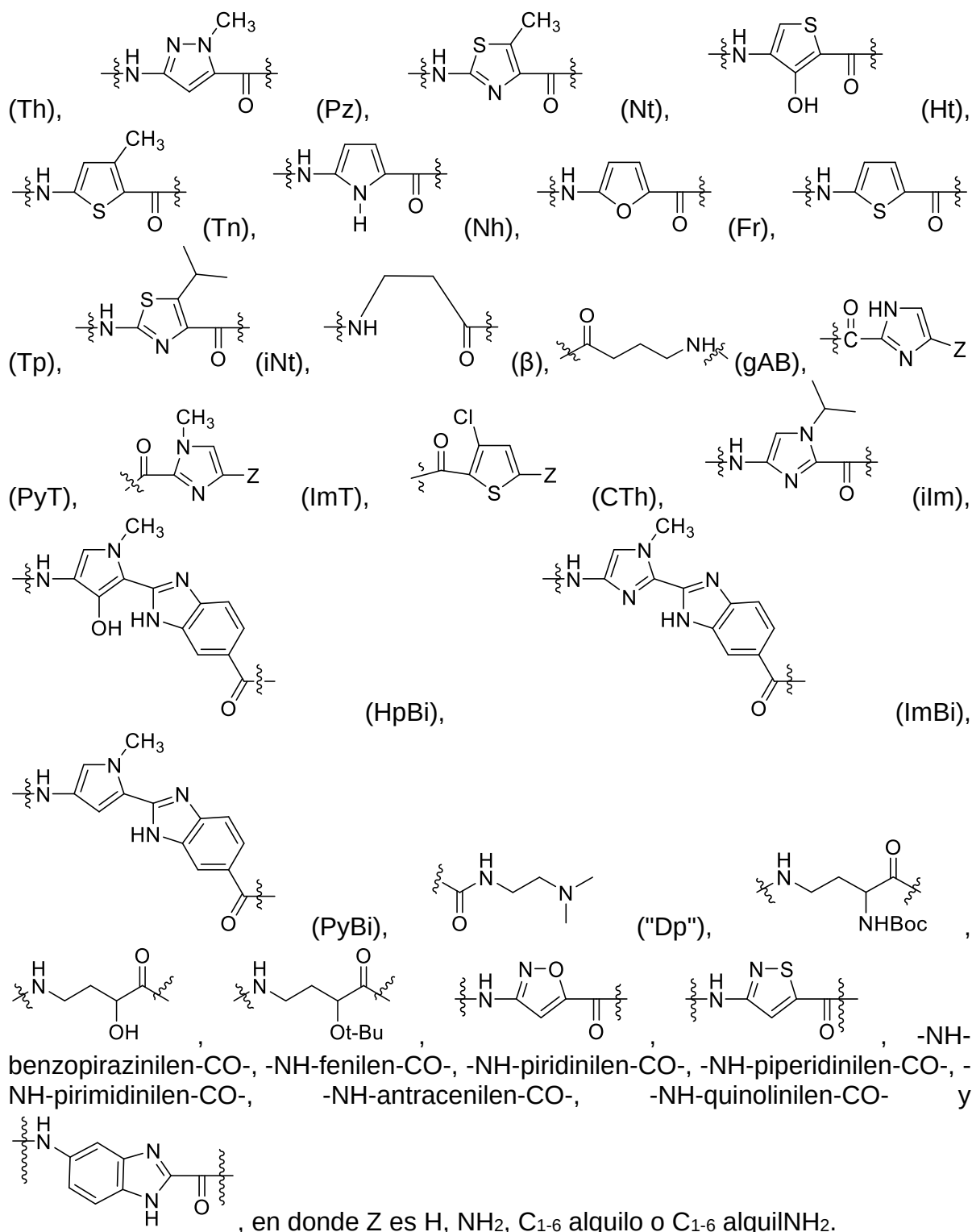
[0035] En algunas formas de realización, cada subunidad comprende una porción que se selecciona independientemente de un heterociclo y una cadena alifática.

[0036] En algunas formas de realización, la cadena alifática es una cadena alifática C_1 - C_6 lineal. En ciertas formas de realización, la cadena alifática tiene la fórmula estructural $-(CH_2)_m-$, donde m se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5. En ciertas formas de realización, la cadena alifática es $-CH_2CH_2-$.

[0037] En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico, bicíclico o policíclico. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, cada heteroarilo contiene un heteroátomo independientemente seleccionado de N, O o S. En algunas formas de realización, cada heteroarilo se selecciona independientemente de pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, tiofeno y furano.

[0038] En algunas formas de realización, cada subunidad interna se selecciona independientemente de:





[0039] En algunas formas de realización, n es entre 1 y 100, inclusive. En ciertas formas de realización, n es entre 1 y 50, inclusive. En ciertas formas de realización, n es entre 1 y 20, inclusive. En ciertas formas de realización, n es entre 1 y 10, inclusive. En ciertas formas de realización, n es entre 1 y 5, inclusive. En ciertas formas de realización, n es un número entero entre 1 y 3, inclusive. En ciertas

formas de realización, n se selecciona de 1 y 2. En ciertas formas de realización, n es 1.

[0040] En algunas formas de realización, n es un número entero entre 1 y 5, inclusive.

[0041] En algunas formas de realización, n es un número entero entre 1 y 3, inclusive.

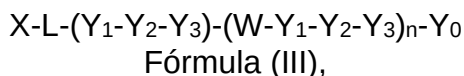
[0042] En algunas formas de realización, n es un número entero entre 1 y 2, inclusive.

[0043] En algunas formas de realización, n es 1.

[0044] En algunas formas de realización, L comprende un segmento alifático C₁-C₆ de cadena lineal.

[0045] En algunas formas de realización, L comprende (CH₂OCH₂)_m; y m es un número entero entre 1 y 20, inclusive. En algunas formas de realización adicionales, m es un número entero entre 1 y 10, inclusive. En ciertas formas de realización adicionales, m es un número entero entre 1 y 5, inclusive.

[0046] En algunas formas de realización, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (III):



o una sal de este, en donde:

X comprende una porción de reclutamiento que puede unirse a una molécula reguladora dentro del núcleo;

L es un ligador;

Y₁, Y₂ y Y₃ son subunidades internas, donde cada una de las cuales comprende una porción seleccionada de un anillo heterocíclico o heteroarilo o un segmento alifático C₁-C₆ de cadena lineal, y cada uno de los cuales está ligado químicamente a sus dos vecinos;

Y₀ es una subunidad de extremo que comprende una porción seleccionada de un anillo heterocíclico o un segmento alifático de cadena lineal, que está ligado químicamente a su único vecino;

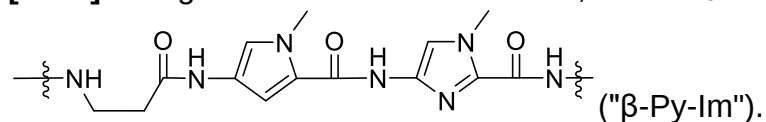
cada subunidad puede unirse de manera no covalente a un nucleótido individual en la secuencia de repetición GAA;

W es un espaciador;

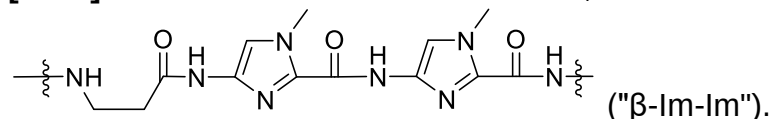
n es un número entero entre 1 y 200, inclusive; y

(Y₁-Y₂-Y₃)-(W-Y₁-Y₂-Y₃)_n-Y₀ se combinan para formar una porción de reconocimiento de ADN que puede unirse de manera no covalente a una o más copias de la secuencia de repetición de trinucleótidos GAA.

[0047] En algunas formas de realización, Y₁-Y₂-Y₃ es:



[0048] En ciertas formas de realización, Y₁-Y₂-Y₃ es:



[0049] En algunas formas de realización, Y₁-Y₂-Y₃ es Im-Py-β.

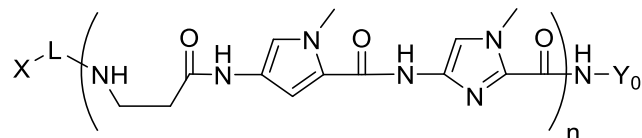
[0050] En algunas formas de realización, $Y_1-Y_2-Y_3$ es Im-Im- β .

[0051] En algunas formas de realización, cada $Y_1-Y_2-Y_3$ se selecciona independientemente de β -Py-Im y β -Im-Im.

[0052] En algunas formas de realización, como máximo un $Y_1-Y_2-Y_3$ es β -Im-Im.

[0053] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n es entre 1 y 100, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n es entre 1 y 50, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n es entre 1 y 20, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n es entre 1 y 10, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n es entre 1 y 5, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n se selecciona de 1 y 2. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (III), n es 1.

[0054] En algunas formas de realización, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV),

o una sal de este, en donde:

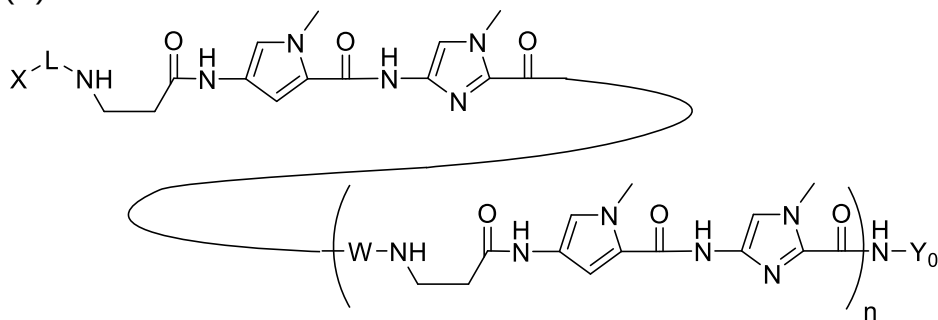
X comprende una porción de reclutamiento que puede unirse a una molécula reguladora dentro del núcleo;

Y_0 es una subunidad de extremo que comprende una porción seleccionada de un anillo heterocíclico o un segmento alifático de cadena lineal, que está ligado químicamente a su único vecino; y

n es un número entero entre 1 y 200, inclusive.

[0055] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (IV), n es entre 1 y 10, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (IV), n es entre 1 y 5, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (IV), n se selecciona de 1 y 2. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (IV), n es 1.

[0056] En algunas formas de realización, los compuestos tienen la estructura de la Fórmula (V):



Fórmula (V),

o una sal de este, en donde:

X comprende una porción de reclutamiento que puede unirse a una molécula reguladora dentro del núcleo; y

W es un espaciador;

Y_0 es una subunidad de extremo que comprende una porción seleccionada de un anillo heterocíclico o un segmento alifático de cadena lineal, que está ligado químicamente a su único vecino; y

n es un número entero entre 1 y 200, inclusive.

[0057] En algunas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (V), n es entre 1 y 10, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (V), n es entre 1 y 5, inclusive. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (V), n se selecciona de 1 y 2. En ciertas formas de realización del compuesto de la Fórmula estructural (V), n es 1.

[0058] En algunas formas de realización de los compuestos de la Fórmula estructural (V), en donde: W es $-NHCH_2-(CH_2OCH_2)_p-CH_2CO^-$; y p es un número entero entre 1 y 4, inclusive.

Primer terminal – porción de unión a ADN

[0059] El primer terminal interactúa y se une con el gen, en particular con las ranuras menores de la secuencia de GAA. En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación proporcionan una secuencia de poliamida para la interacción de una única subunidad de poliamida con cada par de bases en la secuencia de repetición GAA. En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación proporcionan una componente de giro (por ejemplo, porción de aminoácido alifático), a fin de permitir la unión de la horquilla del compuesto al GAA, en donde cada par de nucleótidos interactúa con dos subunidades de la poliamida.

[0060] En un aspecto, existe mayor probabilidad de que los compuestos de la presente divulgación se unan al GAA repetido de fxn que a GAA en otro lugar en el ADN del sujeto debido a la alta cantidad de repeticiones de GAA asociadas con fxn .

[0061] En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación proporcionan más de una copia de la secuencia de poliamida para unión no covalente a GAA. En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación se unen a fxn con una afinidad que es mayor que un compuesto correspondiente que contiene una única secuencia de poliamida.

[0062] En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación proporcionan más de una copia de la secuencia de poliamida para unión no covalente al GAA, y las secuencias de poliamida individuales en este compuesto están ligadas mediante un espaciador W, como se definió anteriormente. El espaciador W permite que este compuesto ajuste su geometría según sea necesario para aliviar el estrés geométrico que de otra manera afecta la unión no covalente de secuencias de poliamida más largas.

[0063] En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN o de unión se une en la ranura menor de ADN.

[0064] En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN o de unión comprende una secuencia polimérica de monómeros, en donde cada monómero en el polímero se une selectivamente a un determinado par de bases de

ADN.

[0065] En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN o de unión comprende una porción poliamida.

[0066] En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN o de unión comprende una porción poliamida que comprende monómeros heteroaromáticos, en donde cada monómero heteroaromático se une de manera no covalente a un nucleótido específico, y cada monómero heteroaromático está unido a su vecino o vecinos mediante enlaces amida.

[0067] En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN se une a una secuencia que comprende al menos 1000 repeticiones de trinucleótidos. En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN se une a una secuencia que comprende al menos 500 repeticiones de trinucleótidos. En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN se une a una secuencia que comprende al menos 200 repeticiones de trinucleótidos. En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN se une a una secuencia que comprende al menos 100 repeticiones de trinucleótidos. En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN se une a una secuencia que comprende al menos 50 repeticiones de trinucleótidos. En ciertas formas de realización, la porción de reconocimiento de ADN se une a una secuencia que comprende al menos 20 repeticiones de trinucleótidos.

[0068] La forma de la poliamida seleccionada puede variar en función del gen diana. El primer terminal puede incluir una poliamida seleccionada del grupo que consiste en una poliamida lineal, una poliamida de horquilla, una poliamida de aguja H, una poliamida superpuesta, una poliamida cubierta, una poliamida cíclica, una poliamida en tándem y una poliamida extendida. En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida lineal. En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida de horquilla.

[0069] La afinidad de unión entre la poliamida y el gen diana puede ajustarse en función de la composición de la poliamida. En algunas formas de realización, la poliamida es capaz de unir el ADN con una afinidad menor de alrededor de 600 nM, alrededor de 500 nM, alrededor de 400 nM, alrededor de 300 nM, alrededor de 250 nM, alrededor de 200 nM, alrededor de 150 nM, alrededor de 100 nM o alrededor de 50 nM. En algunas formas de realización, la poliamida es capaz de unir el ADN con una afinidad menor de alrededor de 300 nM. En algunas formas de realización, la poliamida es capaz de unir el ADN con una afinidad menor de alrededor de 200 nM. En algunas formas de realización, la poliamida es capaz de unir el ADN con una afinidad mayor de alrededor de 200 nM, alrededor de 150 nM, alrededor de 100 nM, alrededor de 50 nM, alrededor de 10 nM o alrededor de 1 nM. En algunas formas de realización, la poliamida es capaz de unir el ADN con una afinidad en el rango de alrededor de 1-600 nM, 10-500 nM, 20-500 nM, 50-400 nM o 100-300 nM.

[0070] La afinidad de unión entre la poliamida y el ADN diana puede determinarse con un experimento de titulación de huella cuantitativo. El experimento implica medir la constante de disociación K_d de la poliamida para la secuencia diana a 24°C o 37°C, y usar condiciones de solución de ensayo de poliamida estándar o condiciones de solución intracelular aproximadas.

[0071] La afinidad de unión entre la proteína reguladora y el ligando en el segundo

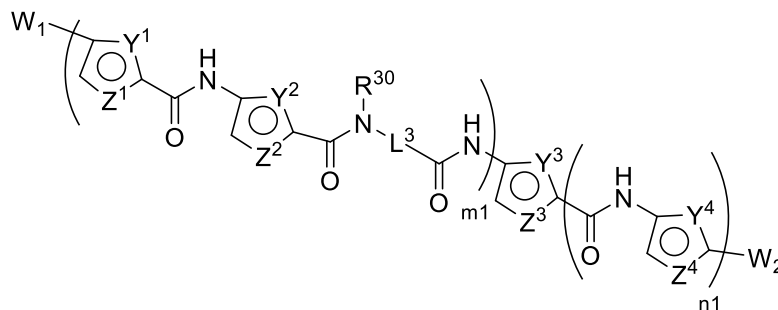
terminal se puede determinar mediante el uso de un ensayo adecuado para la proteína específica. El experimento implica medir la constante de disociación K_d del ligando para la proteína y mediante el uso de condiciones de solución de ensayo estándar o condiciones de solución intracelular aproximadas.

[0072] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende $-NH-Q-C(=O)-$, en donde Q es un grupo C_{6-10} arileno opcionalmente sustituido, heterociclino de 4-10 miembros opcionalmente sustituido, grupo heteroarileno de 5-10 miembros opcionalmente sustituido o grupo alquileo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, Q es un grupo C_{6-10} arileno opcionalmente sustituido o grupo heteroarileno de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, Q es un grupo heteroarileno de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el grupo heteroarileno de 5-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de H, OH, halógeno, C_{1-10} alquilo, NO_2 , CN, $NR'R''$, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} haloalcoxi, (C_1-C_6 alcoxi) C_1-C_6 alquilo, C_2-C_{10} alquenilo, C_2-C_{10} alquinilo, C_3-C_7 carbociclilo, heterociclilo de 4-10 miembros, C_6-C_{10} arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, (C_3-C_7 carbociclilo) C_1-C_6 alquilo, (heterociclilo de 4-10 miembros) C_1-C_6 alquilo, (C_6-C_{10} arilo) C_1-C_6 alquilo, (C_6-C_{10} arilo) C_1-C_6 alcoxi, (heteroarilo de 5-10 miembros) C_1-C_6 alquilo, (C_3-C_7 carbociclilo)-amina, (heterociclilo de 4-10 miembros)amina, (C_6-C_{10} aril)amina, (heteroarilo de 5-10 miembros)amina, acilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, $-SR'$, $C(=O)OH$ o $C(=O)NR'R''$; en donde cada R' y R'' son independientemente H, C_1-C_{10} alquilo, C_1-C_{10} haloalquilo, C_1-C_{10} alcoxilo.

[0073] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende al menos tres porciones carboxamida aromáticas seleccionadas para que correspondan con la secuencia de repetición de nucleótidos GAA y al menos un residuo de aminoácidos alifático seleccionado del grupo que consiste en glicina, β -alanina, ácido γ -aminobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico y ácido 5-aminovalérico. En algunas formas de realización, el primer terminal comprende al menos un subunidad de β -alanina.

[0074] En algunas formas de realización, el elemento de monómero se selecciona independientemente del grupo que consiste en monómero de pirrol carboxamida opcionalmente sustituido, monómero de imidazol carboxamida opcionalmente sustituido, porción heteromonocíclica/heterobicíclica ligada a C-C opcionalmente sustituida, y β -alanina.

[0075] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-2), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-2),

en donde,

m_1 es 1-4;

n_1 es 0-2;

cada Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es independientemente CH o N;

cada Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente O, S o NR^{1D} ;

cada L^3 es un C_1 - C_6 alquileo opcionalmente sustituido, C_3 - C_7 cicloalquileo opcionalmente sustituido, heterociclono de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^{30} es hidrógeno o un C_1 - C_6 alquilo; o

cada R^{30} y L^3 se unen junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros;

W_1 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

W_2 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, deuterio, un C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido o $(PEG)_{1-50}$ opcionalmente sustituido;

R^{1F} es hidrógeno, deuterio, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo, $(PEG)_{1-20}$ o uno o más AA; y

cada AA es independientemente un aminoácido natural.

[0076] En algunas formas de realización, cada L^3 es un C_1 - C_6 alquileo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, L^3 es un C_2 , C_3 , C_4 o C_5 alquileo opcionalmente sustituido con uno o más de hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros. En algunas formas de realización, L^3 es un C_2 o C_3 alquileo opcionalmente sustituido con uno o más de hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros. En algunas formas de realización, L^3 es un C_2 alquileo opcionalmente sustituido con uno o dos de hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

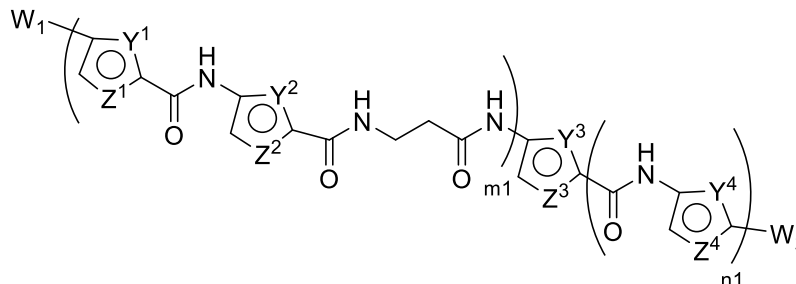
[0077] En algunas formas de realización, cada L^3 es independientemente C_3 - C_7 cicloalquileo. En algunas formas de realización, L^3 es un anillo ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno o cicloheptileno. En algunas formas de realización, L^3 es ciclobutileno. En algunas formas de realización, L^3 es ciclopentileno. En algunas formas de realización, L^3 es ciclohexileno.

[0078] En algunas formas de realización, cada L^3 es heterociclono de 3 a 7 miembros. En algunas formas de realización, L^3 es un heterociclono de 4 miembros, 5 miembros o 6 miembros.

[0079] En algunas formas de realización, cada $R^{30'}$ es independientemente hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^{30} es independientemente C_1 - C_6 alquilo.

[0080] En algunas formas de realización, L^3 y R^{30} se unen junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros. En algunas formas de realización, el anillo es un anillo heterocíclico de 4 miembros. En

algunas formas de realización, el anillo es un anillo heterocíclico de 5 miembros. En algunas formas de realización, el anillo es un anillo heterocíclico de 6 miembros. En algunas formas de realización, el anillo es un anillo heteroaromático de 7 miembros. **[0081]** En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-3), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-3),

en donde,

m_1 es 1-4;

n_1 es 0-2;

cada Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es independientemente CH o N;

cada Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente O, S o NR^{1D} ;

W_1 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

W_2 es hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

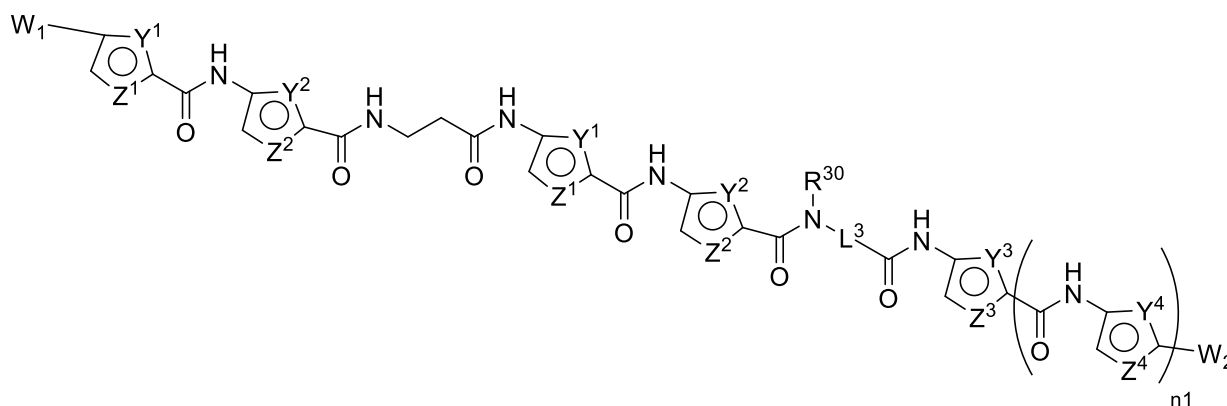
cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, deuterio, C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido o $(PEG)_{1-50}$ opcionalmente sustituido;

R^{1F} es hidrógeno, deuterio, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido, $(PEG)_{1-20}$ opcionalmente sustituido o uno o más AA; y

cada AA es independientemente un residuo de aminoácido seleccionado de β -alanina, lisina y arginina.

[0082] En algunas formas de realización, cada L^3 es igual. En algunas formas de realización, cada L^3 es diferente.

[0083] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-4), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-4),

en donde,

n_1 es 0-2;

cada Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es independientemente CH o N;

cada Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente O, S o NR^{1D} ;

cada L^3 es un C_3 - C_7 cicloalquileo opcionalmente sustituido, heterociclono de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

cada R^{30} es hidrógeno o un C_1 - C_6 alquilo; o

cada R^{30} y L^3 se unen junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros;

W_1 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

W_2 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, deuterio, un C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido o $(PEG)_{1-50}$ opcionalmente sustituido;

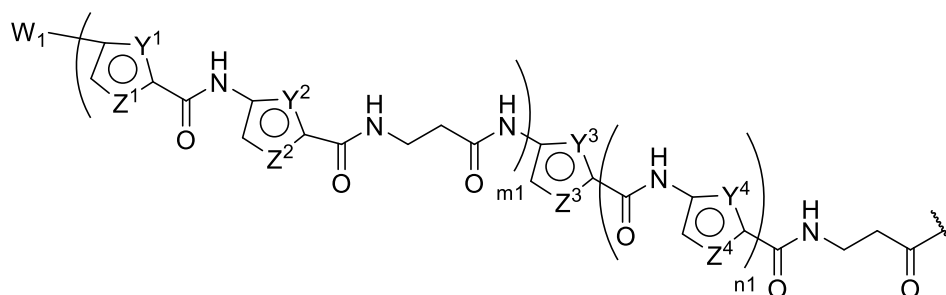
R^{1F} es hidrógeno, deuterio, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo, $(PEG)_{1-20}$ o uno o más AA; y

cada AA es independientemente un aminoácido natural.

[0084] En algunas formas de realización, la porción ligadora está conectada a la porción de unión a ADN (es decir, una poliamida) en W_2 . En algunas formas de realización, W_2 es un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$. En algunas formas de realización, W_2 es $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$. En algunas formas de realización, W_2 es $-C(=O)NHCH_2CH_2C(=O)-$. En algunas formas de realización, W_2 es hidrógeno.

[0085] En algunas formas de realización, W^2 es $(AA)_{1-10}$. En algunas formas de realización, cada AA es independientemente β -alanina. En algunas formas de realización, AA comprende una β -alanina. En algunas formas de realización, AA comprende dos β -alaninas.

[0086] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-5), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-5).

[0087] En algunas formas de realización, cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido o (PEG)₁₋₂₀ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{10} heteroalquilo opcionalmente sustituido o (PEG)₁₋₂₀ opcionalmente sustituido.

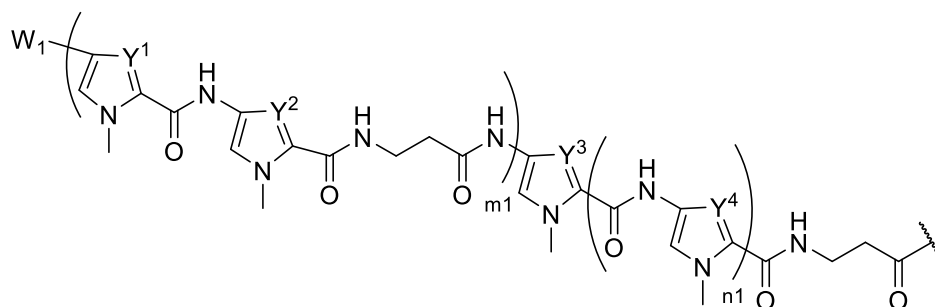
[0088] En algunas formas de realización, cada R^{1D} es independientemente C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido o (PEG)₁₋₂₀ opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con amido, alquilo, alquinilo, azido, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, nitro, oxo (=O), hidróxido de fósforo o PEG. En algunas formas de realización, cada R^{1D} es independientemente C_1 - C_{20} opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido con -CN, -NH₂, -N₃, -OH, CF₃, -OP(=O)(OH)₂, -OP(=O)(OCH₃)₂, -OP(=O)(OCH₃)(OH) o -OP(=O)₂OH. En algunas formas de realización, cada R^{1D} es independientemente (PEG)₁₋₅₀. En algunas formas de realización, cada R^{1D} es independientemente -C(=O)-NR^{2A}R^{2B} o -NR^{2A}R^{2B}, en donde cada R^{2A} y R^{2B} es independientemente hidrógeno, C_1 - C_{50} alquilo o (PEG)₁₋₅₀.

[0089] En algunas formas de realización, cada Z¹, Z², Z³ y Z⁴ es independientemente NR^{1D}, en donde R^{1D} es un C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido.

[0090] En algunas formas de realización, cada Z¹, Z², Z³ y Z⁴ es independientemente NCH₃.

[0091] En algunas formas de realización, cada Z¹, Z², Z³ y Z⁴ es independientemente NH.

[0092] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-6), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-6).

[0093] En algunas formas de realización, cada Y¹ y Y³ es N; y cada Y² y Y⁴ es

independientemente CH o N. En algunas formas de realización, cada Y^2 y Y^4 es independientemente CH. En algunas formas de realización, cada Y^2 y Y^4 es independientemente N. En algunas formas de realización, Y^2 es CH y Y^4 es N. En algunas formas de realización, Y^2 es N y Y^4 es CH.

[0094] En algunas formas de realización, cada unidad m_1 y n_1 son diferentes o iguales. En algunas formas de realización, cada unidad m_1 es diferente. En algunas formas de realización, cada unidad m_1 es igual. En algunas formas de realización, cada unidad n_1 es diferente. En algunas formas de realización, cada unidad n_1 es igual.

[0095] En algunas formas de realización, m_1 es 2 o 3; y n_1 es 0 o 1.

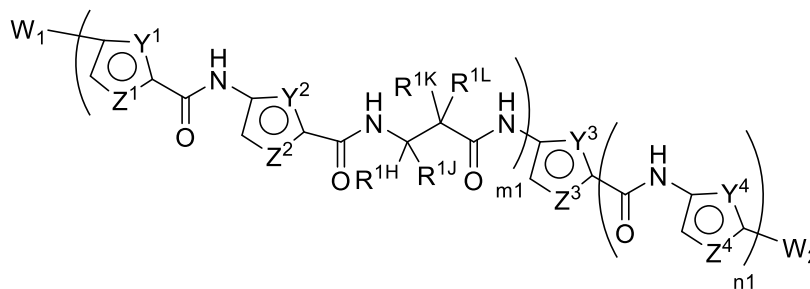
[0096] En algunas formas de realización, m_1 es 2. En algunas formas de realización, m_1 es 1.

[0097] En algunas formas de realización, n_1 es 0. En algunas formas de realización, n_1 es 1.

[0098] En algunas formas de realización, la porción ligadora está conectada a la porción de unión a ADN a través de W_1 . En algunas formas de realización, W_1 es un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido o $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$. En algunas formas de realización, W_1 es $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, en donde R^{1E} es hidrógeno; y R^{1F} es hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo opcionalmente sustituido o (PEG)₁₋₂₀ opcionalmente sustituido.

[0099] En algunas formas de realización, W_1 es hidrógeno.

[00100] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-7), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-7),

en donde,

m_1 es 1-4;

n_1 es 0-2;

cada Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es independientemente CH o N;

cada Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente O, S o NR^{1D} ;

W_1 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o (AA)₁₋₁₀;

W_2 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o (AA)₁₋₁₀; en donde

cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, deuterio, un C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido o (PEG)₁₋₅₀ opcionalmente sustituido;

R^{1F} es hidrógeno, deuterio, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo, (PEG)₁₋₂₀ o uno o más AA;

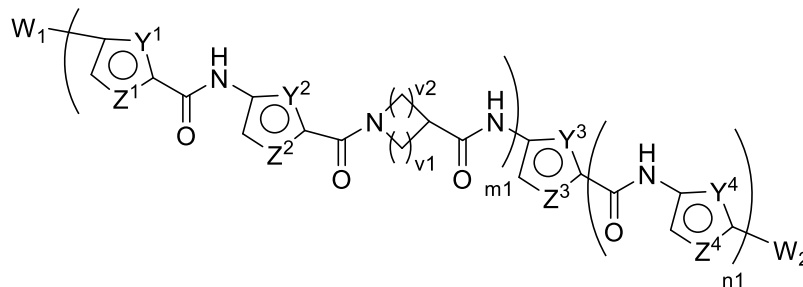
cada AA es independientemente un aminoácido natural; y
 cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo o C_1 - C_6 hidroxialquilo; o

R^{1H} y R^{1J} o R^{1L} y R^{1K} se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C_3 - C_6 cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

[00101] En algunas formas de realización, cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo o C_1 - C_6 hidroxialquilo. En algunas formas de realización, cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1 - C_6 alquilo. En algunas formas de realización, cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente halógeno. En algunas formas de realización, cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente C_1 - C_6 alquilo. En algunas formas de realización, cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente hidrógeno.

[00102] En algunas formas de realización, R^{1H} y R^{1J} o R^{1L} y R^{1K} se combinan junto con el átomo al que están unidos para formar un C_3 - C_6 cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros. En algunas formas de realización, R^{1H} y R^{1J} o R^{1L} y R^{1K} se combinan junto con el átomo al que están unidos para formar un C_3 - C_6 cicloalquilo. En algunas formas de realización, R^{1H} y R^{1J} o R^{1L} y R^{1K} se combinan junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

[00103] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-8), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-8),

en donde,

cada v_1 y v_2 son independientemente 1-3;

m_1 es 1-4;

n_1 es 0-2;

cada Y^1 , Y^2 , Y^3 y Y^4 es independientemente CH o N;

cada Z^1 , Z^2 , Z^3 y Z^4 es independientemente O, S o NR^{1D} ;

W_1 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-NR^{1E}-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$;

W_2 es hidrógeno, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)-NR^{1E}R^{1F}$ o $(AA)_{1-10}$; en donde

cada R^{1D} y R^{1E} es independientemente hidrógeno, deuterio, un C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente

sustituido o (PEG)₁₋₅₀ opcionalmente sustituido;

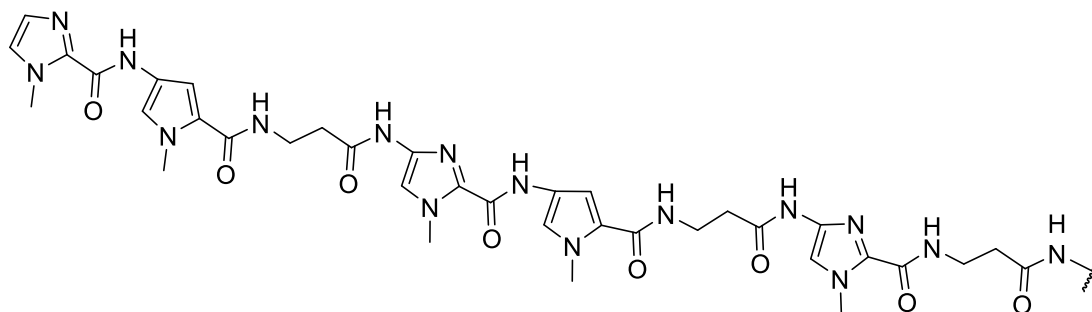
R^{1F} es hidrógeno, deuterio, C₁-C₂₀ alquilo opcionalmente sustituido,

C₁-C₂₀ heteroalquilo, (PEG)₁₋₂₀ o uno o más AA; y

cada AA es independientemente un aminoácido natural.

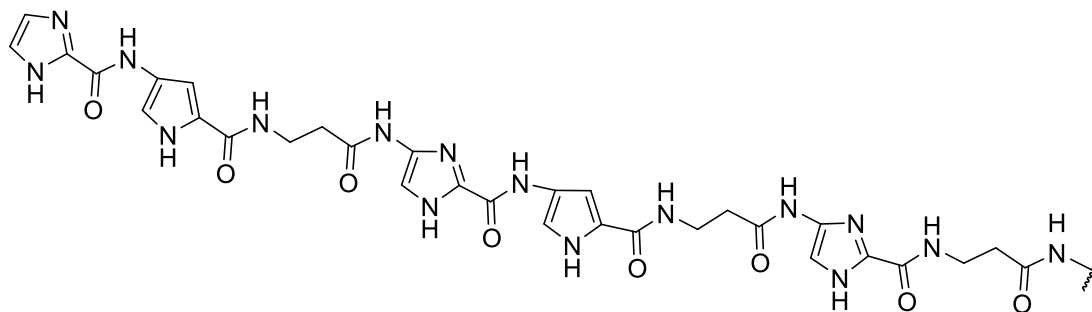
[00104] En algunas formas de realización, cada v₁ es independientemente 1. En algunas formas de realización, cada v₁ es independientemente 2. En algunas formas de realización, cada v₁ es independientemente 3. En algunas formas de realización, cada v₂ es independientemente 1. En algunas formas de realización, cada v₂ es independientemente 2. En algunas formas de realización, cada v₂ es independientemente 3.

[00105] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-9), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



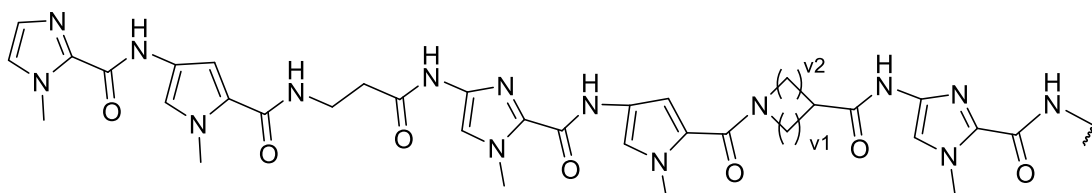
Fórmula (A-9).

[00106] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-10), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (A-10).

[00107] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-11), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:

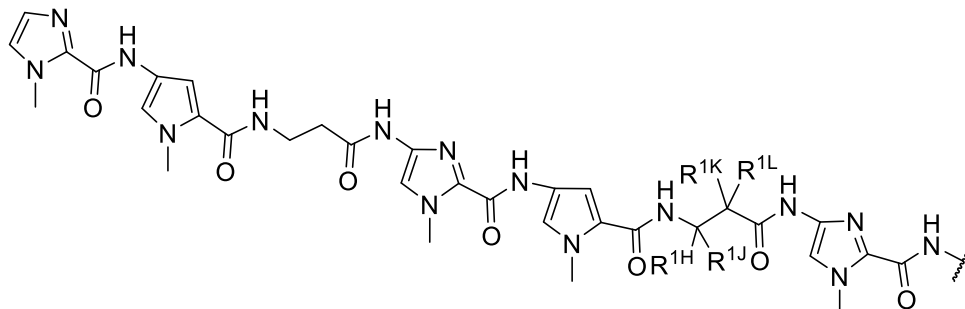


Fórmula (A-11),

en donde, cada v₁ y v₂ es independientemente 1-3.

[00108] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una

poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-12), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



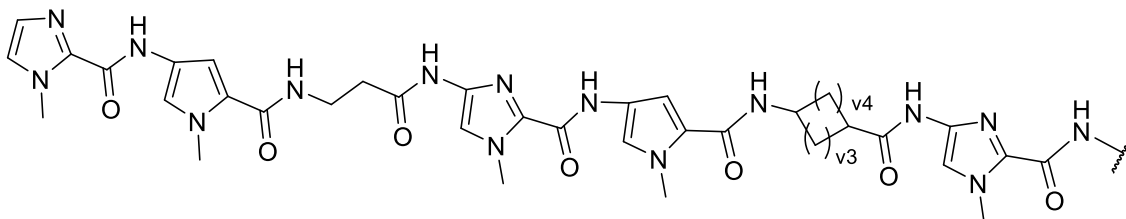
Fórmula (A-12),

en donde,

cada R^{1H} , R^{1J} , R^{1K} y R^{1L} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_1 - C_6 haloalquilo o C_1 - C_6 hidroxialquilo; o

R^{1H} y R^{1J} o R^{1L} y R^{1K} se combinan junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un C_3 - C_6 cicloalquilo o anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.

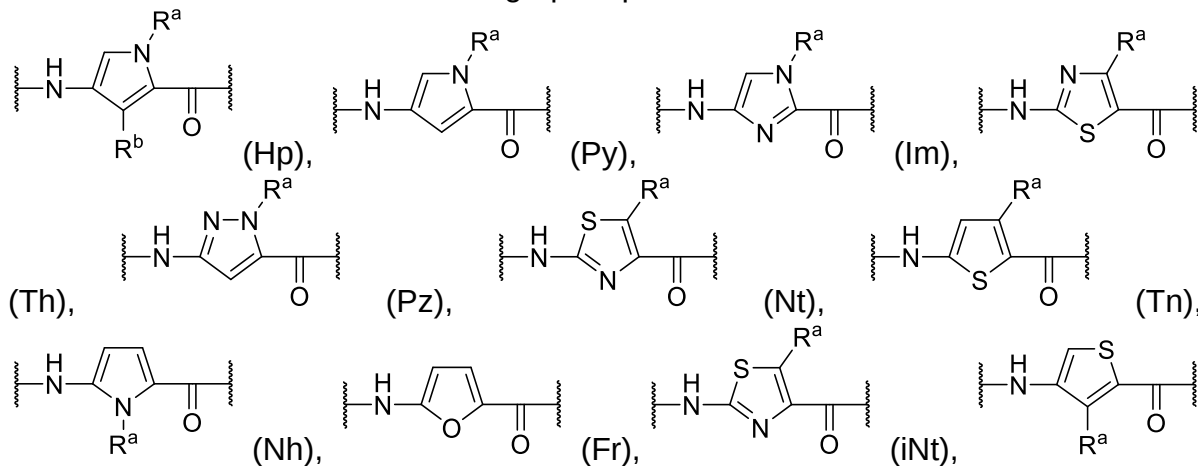
[00109] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una poliamida que tiene la estructura de la Fórmula (A-13), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:

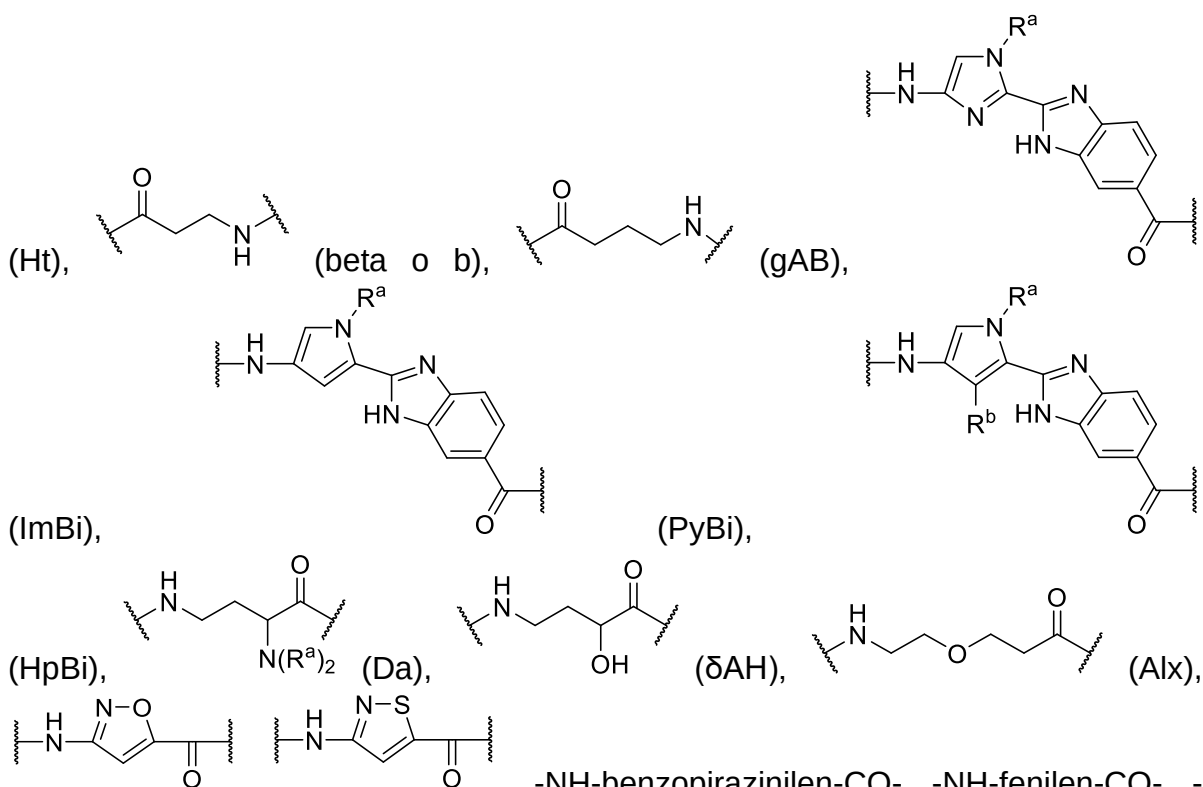


Fórmula (A-13),

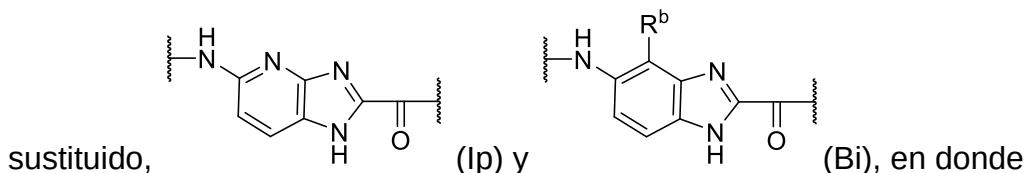
en donde, cada v_3 y v_4 es independientemente 1-3.

[00110] La porción de reconocimiento de ADN de unión puede incluir una o más subunidades seleccionadas de los grupos que consisten en:





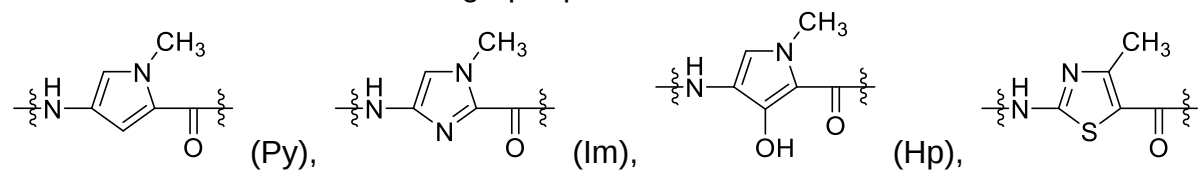
, -NH-benzopirazinilen-CO-, -NH-fenilen-CO-, -NH-piridinilen-CO-, -NH-piperidinilen-CO-, -NH-pirimidinilen-CO-, -NH-antracenilen-CO-, -NH-quinolinilen-CO-, anillo heterociclo de 5-10 miembros opcionalmente

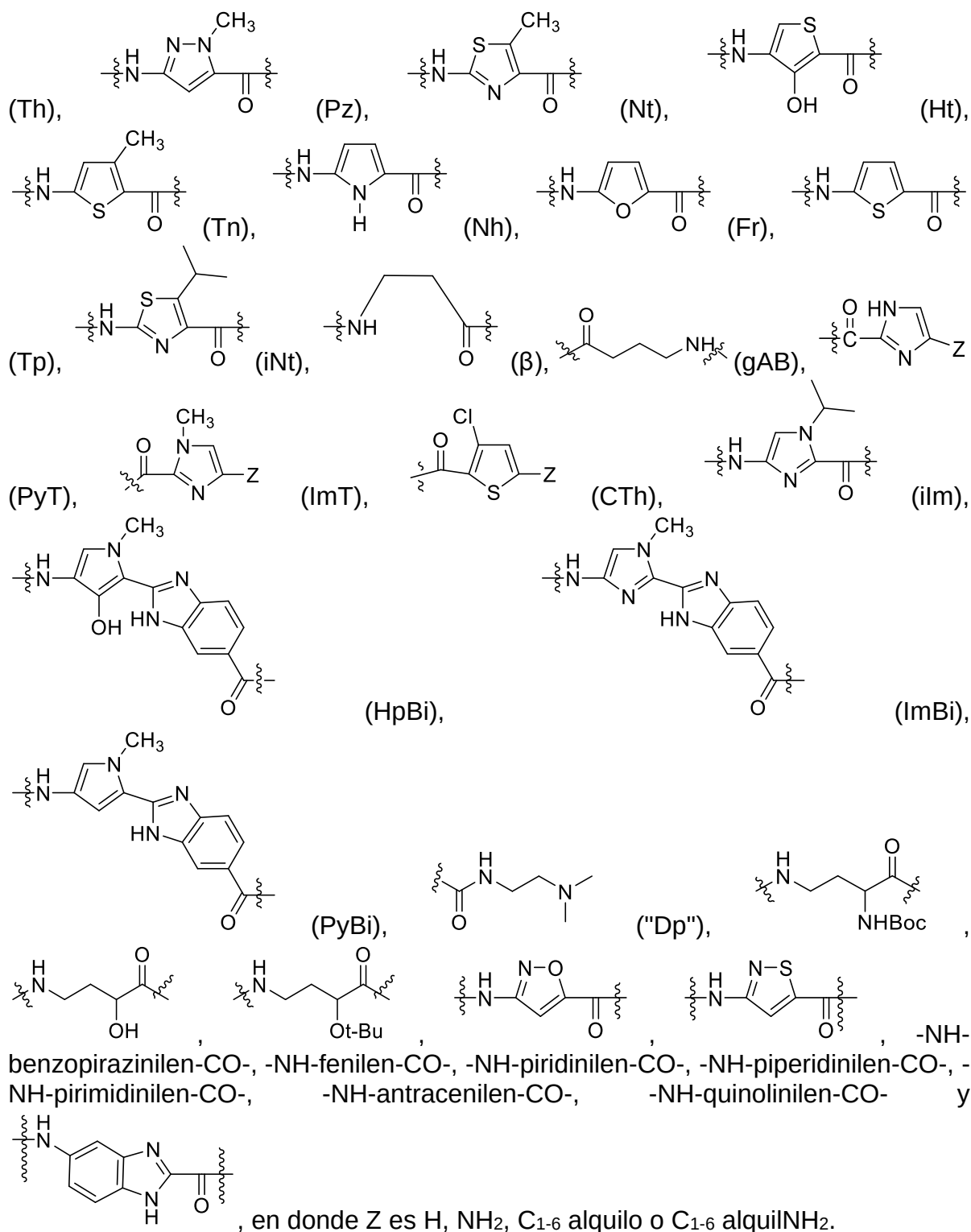


cada R^a es independientemente H, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} haloalquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_{20} alquilamino opcionalmente sustituido; y

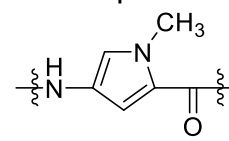
cada R^b es independientemente H, halógeno, -OH, C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} hidroxialquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_{20} alquilamino opcionalmente sustituido.

[00111] La porción de reconocimiento de ADN de unión puede incluir una o más subunidades seleccionadas del grupo que consiste en:

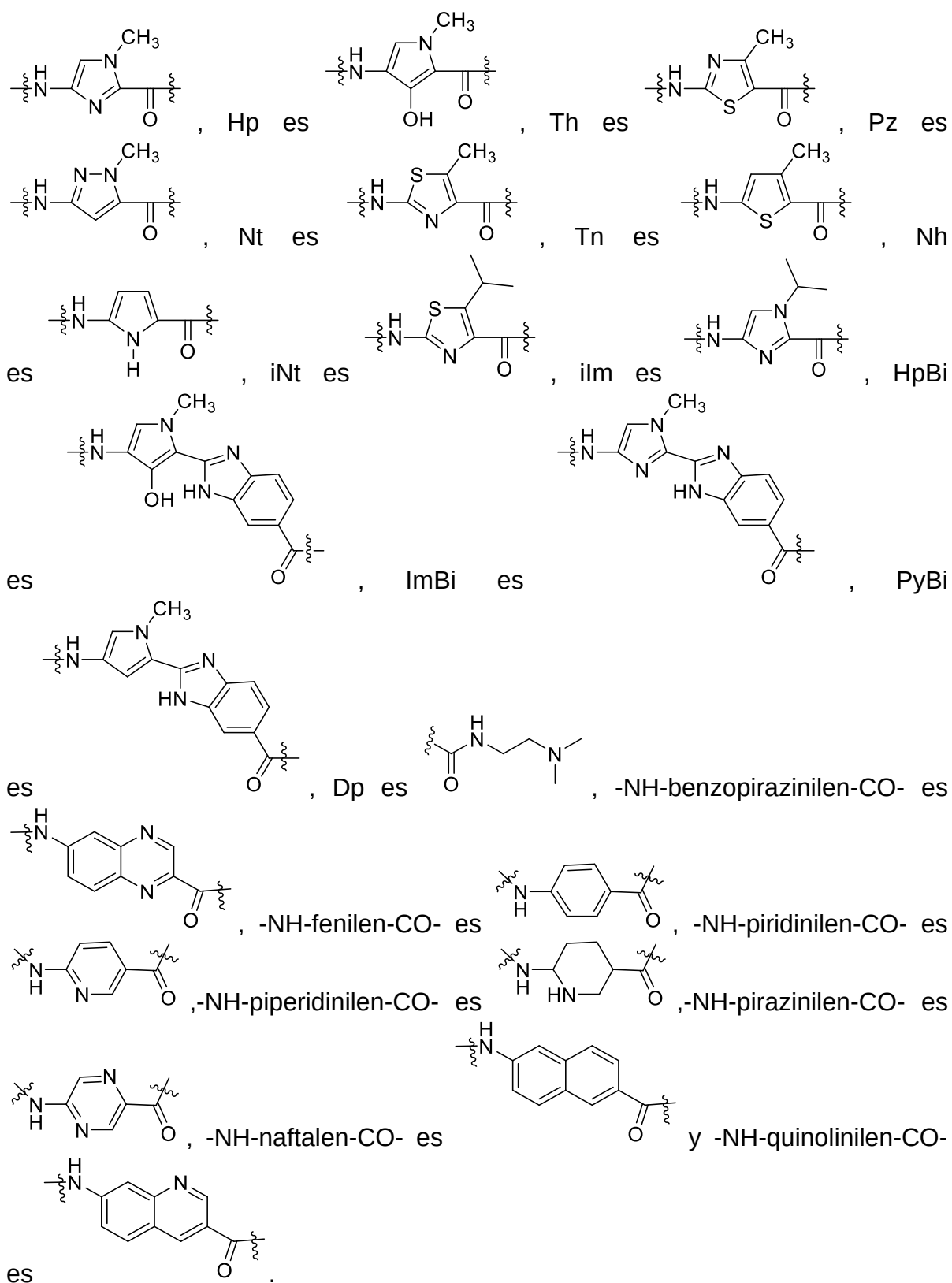




[00112] En algunas formas de realización, Py es



, Im es



[00113] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende una o más subunidades seleccionadas del grupo que consiste en N-metilpirrol opcionalmente

sustituido, N-metilimidazol opcionalmente sustituido y β -alanina.

[00114] El primer terminal en los compuestos descritos en la presente tiene una alta afinidad de unión a una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA y se une a las repeticiones de nucleótidos diana preferentemente sobre otras repeticiones de nucleótidos o secuencia de nucleótidos. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de CGG. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de CCG. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de CCTG. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de TGGAA. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de GGGGCC. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de CAG. En algunas formas de realización, el primer terminal tiene una alta afinidad de unión con una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA en comparación con una secuencia que tiene repeticiones de CTG.

[00115] Debido a la unión preferencial entre el primer terminal y la repetición de nucleótidos diana, las moléculas moduladoras de la transcripción descritas en la presente se vuelven localizadas cerca de las regiones que tienen múltiples repeticiones de GAA. En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de CGG. En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de CCG. En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de CCTG. En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de TGGAA. En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de GGGGCC. En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de CTG.

En algunas formas de realización, la concentración local del primer terminal de las moléculas descritas en la presente es mayor cerca de una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA que cerca de una secuencia que tiene repeticiones de CAG.

[00116] El primer terminal está ubicado en una secuencia que tiene múltiples repeticiones de GAA y se une preferentemente a las repeticiones de nucleótidos diana en lugar de a otras repeticiones de nucleótidos. En algunas formas de realización, la secuencia tiene al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 o 500 repeticiones de GAA. En ciertas formas de realización, la secuencia comprende al menos 1000 repeticiones de nucleótidos de GAA. En ciertas formas de realización, la secuencia comprende al menos 500 repeticiones de nucleótidos de GAA. En ciertas formas de realización, la secuencia comprende al menos 200 repeticiones de nucleótidos de GAA. En ciertas formas de realización, la secuencia comprende al menos 100 repeticiones de nucleótidos de GAA. En ciertas formas de realización, la secuencia comprende al menos 50 repeticiones de nucleótidos de GAA. En ciertas formas de realización, la secuencia comprende al menos 20 repeticiones de nucleótidos de GAA.

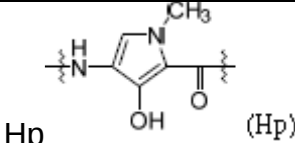
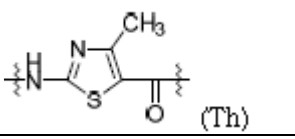
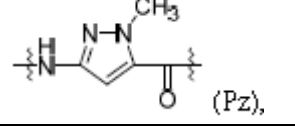
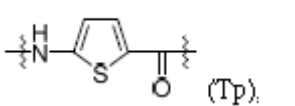
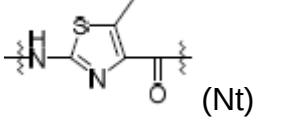
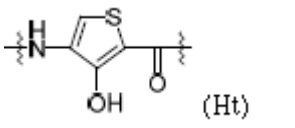
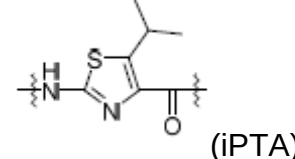
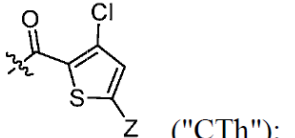
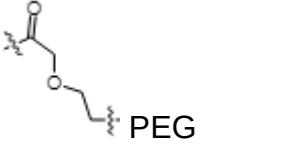
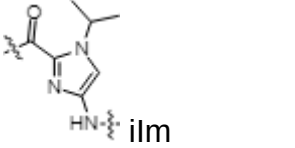
[00117] En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación se pueden unir al GAA repetido de *fxn* que a GAA en otro lugar en el ADN del sujeto.

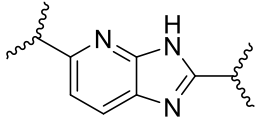
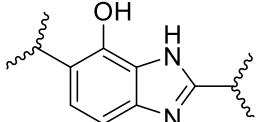
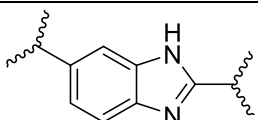
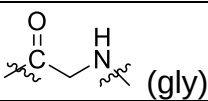
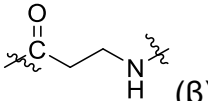
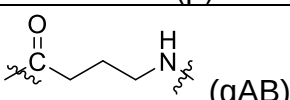
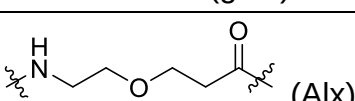
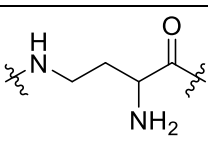
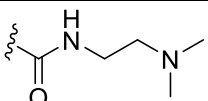
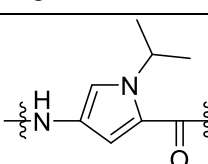
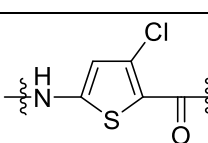
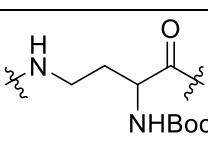
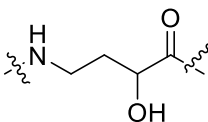
[00118] La poliamida compuesta de una combinación preseleccionada de subunidades puede unirse selectivamente al ADN en el surco menor. En su estructura de horquilla, los apareamientos lado a lado antiparalelos de dos aminoácidos aromáticos se unen a secuencias de ADN, con un anillo de poliamida empaquetado específicamente contra cada base de ADN. El N-metilpirrol (Py) favorece las bases T, A y C, con exclusión de G; el N-metilimidazol (Im) es un lector de G; y el 3-hidroxil-N-metilpirrol (Hp) es específico para la base de timina. Los pares de bases de nucleótidos pueden reconocerse con el uso de diferentes apareamientos de las subunidades de aminoácidos con el principio de apareamiento mostrado en las Tablas 1A y 1B a continuación. Por ejemplo, un apareamiento Im/Py lee G·C por simetría, un apareamiento Py/Im lee C·G, un apareamiento Hp/Py puede distinguir T·A de A·T, G·C y C·G, y un apareamiento Py/Py discrimina no específicamente tanto A·T como T·A de G·C y C·G.

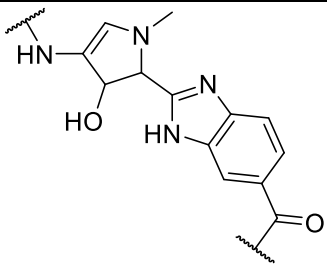
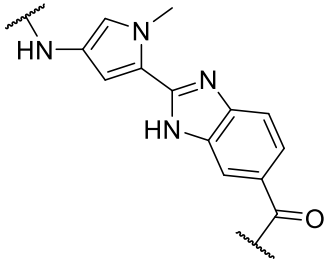
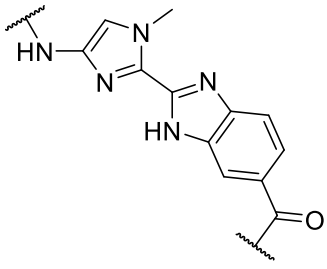
[00119] En algunas formas de realización, el primer terminal comprende Im correspondiente al nucleótido G; Py o beta correspondiente al nucleótido A; Py correspondiente al nucleótido A, en donde Im es N-alquil imidazol, Py es N-alquil pirrol, y beta es β -alanina. En algunas formas de realización, el primer terminal comprende Im/Py para corresponderse al par de nucleótidos G/C, Py/beta o Py/Py para corresponderse al par de nucleótidos A/T, y en donde Im es N-alquil imidazol (por ejemplo, N-metil imidazol), Py es N-alquil pirrol (por ejemplo, N-metil pirrol), y beta es β -alanina.

Tabla 1A. Apareamiento de bases para la subunidad de aminoácido simple (favorecido (+), no favorecido (-)).

Subunidad	G	C	A	T
Py	-	+	+	+
Im	+	-	-	

 Hp (Hp)	-	-	-	+
 (Th)	-	-	+	+
 (Pz),	-	-	+	+
 (Tp),	-	-	+	+
 (Nt)	+	-	-	-
 (Ht)	-	-	-	+
 (iPTA)	+	-	-	-
 ("CTh");	-	-	-	+
 PEG	-	+	+	+
 ilm	+	-	-	-

 Ip	+	-	-	-
 Hz	-	-	-	+
 Bi	-	-	-	+
 (gly)	-	-	-	-
 (β)	-	-	+	+
 (gAB)	-	-	+ (como parte del giro)	+ (como parte del giro)
 (Alx)	-	+	-	-
 (Da)	-	-	+	+
 (Dp)	-	-	+	+
 (iPP)	-	-	+	+
 (CTh)	+	+	-	-
 (Dab)	-	-	+	+
 (gAH)	-	-	+	+

 HpBi	WW* (se unen a dos nucleótidos con la misma selectividad que Hp-Py)
 PyBi	WW* (se unen a dos nucleótidos con la misma selectividad que Py-Py)
 ImBi	GW* (se unen a dos nucleótidos con la misma selectividad que Im-Py)

*Las subunidades HpBi, ImBi y PyBi funcionan como un conjugado de dos subunidades monoméricas y se unen a dos nucleótidos. La propiedad de unión de HpBi, ImBi y PyBi corresponde a Hp-Py, Im-Py y Py-Py, respectivamente.

Tabla 1B. Apareamiento de bases para poliamida de horquilla.

	G·C	C·G	T·A	A·T
Im/β	+	-	-	-
β/Im	-	+	-	-
Py/β	-	-	+	+
β/Py	-	-	+	+
β/β	-	-	+	+
Py/Py	-	-	+	+
Im/Im	-	-	-	-
Im/Py	+	-	-	-
Py/Im	-	+	-	-
Th/Py	-	-	+	-
Py/Th	-	-	-	+
Th/Im	+	-	-	-
Im/Th	-	+	-	-
β/Th	-	-	+	-
Th/β	-	-	-	+
Hp/Py,	-	-	+	-

Py/Hp,	-	-	-	+
Hp/Im	+	-	-	-
Im/Hp	-	+	-	-
Tn/Py	-	-	+	+
Py/Tn,	-	-	+	+
Ht/Py,	-	-	+	+
Py/Ht,	-	-	+	+
Bi/Py,	-	-	+	+
Py/Bi,	-	-	+	+
β /Bi	-	-	+	+
Bi/ β	-	-	+	+
Bi/Im,	-	+	-	-
Im/Bi,	+	-	-	-
Tr/Py,	-	-	+	+
Py/Tr,	-	-	+	+
β /Tr	-	-	+	+
Tr/ β	-	-	+	+
Tr/Im,	-	+	-	-
Im/Tr	+	-	-	-
Tr/Tr	-	-	+	+
Tr/Tn	-	-	+	+
Tn/Tr	-	-	+	+
Hz/Py,	-	-	+	-
Py/Hz,	-	-	-	+
Ip/Py	+	-	-	-
Py/Ip,	-	+	-	-
Bi/Hz,	-	-	+	+
Hz/Bi,	-	-	+	+
Bi/Bi	-	+	+	+
Th/Py,	-	-	+	+
Py/Th	-	-	+	+
Im/gAB	+	-	-	-
gAB/Im	-	+	-	-
Py/ gAB	+	-	-	-
gAB/Py	-	+	-	-
gAB/ β	-	-	+	+
β /gAB	-	-	+	+
Im/Dp	+	-	-	-
Dp/Im	-	+	-	-
Py/ Dp	-	-	+	+
Dp/Py	-	-	+	+
Dp/ β	-	-	+	+

Cada una de HpBi, ImBi y PyBi puede unirse a dos nucleótidos y tener propiedades de unión correspondientes a Hp-Py, Im-Py y Py-Py, respectivamente. HpBi, ImBi y PyBi pueden estar apareadas con dos subunidades monoméricas o consigo mismas en una estructura de horquilla para unirse a dos pares de nucleótidos.

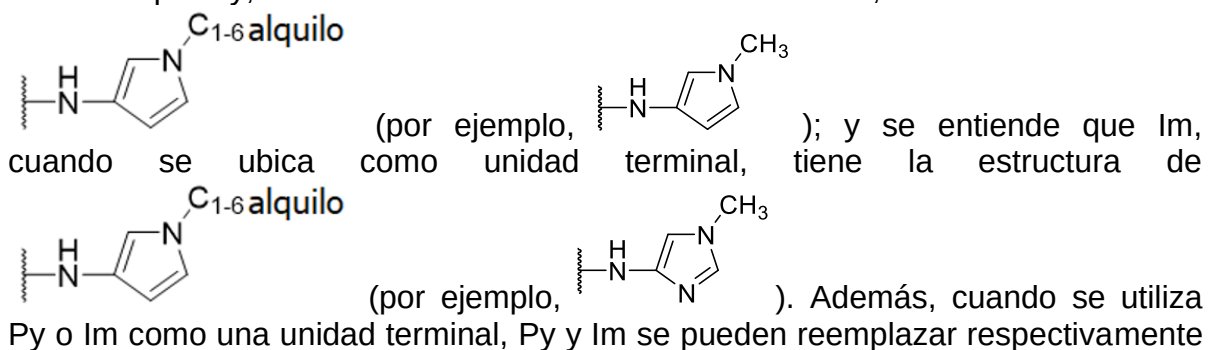
[00120] Las subunidades monoméricas de la poliamida se pueden unir en función de los principios de apareamiento que se muestran en la Tabla 1A y la Tabla 1B. Las subunidades monoméricas de la poliamida se pueden unir en función de los principios de apareamiento que se muestran en la Tabla 1C y la Tabla 1D.

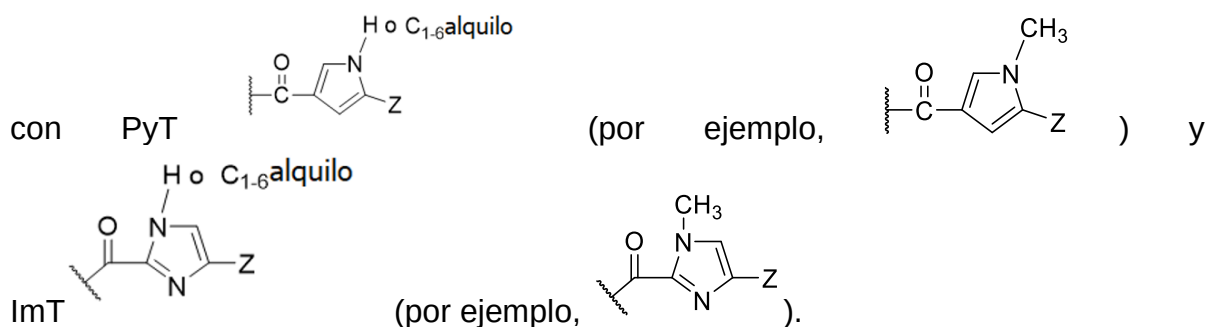
[00121] La Tabla 1C muestra un ejemplo de las subunidades monoméricas que pueden unirse al nucleótido específico. El primer terminal puede incluir una poliamida descrita que tiene varias subunidades monoméricas unidas entre sí, con una subunidad monomérica seleccionada de cada fila. Por ejemplo, la poliamida puede incluir Im- β -Py que se une a GAA, donde Im se selecciona de la primera columna G, β de la columna A y Py de la segunda columna A. La poliamida puede ser cualquier combinación que se une a las subunidades de GAA, con una subunidad seleccionada de cada columna en la Tabla 1C, en donde las subunidades se unen siguiendo el orden GAA.

[00122] Además, la poliamida también puede incluir un conjunto parcial o múltiples conjuntos de las cinco subunidades, tal como 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 o 4 conjuntos de las tres subunidades. La poliamida puede incluir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 y 16 subunidades monoméricas. Los múltiples conjuntos se pueden unir mediante W. Además de las cinco subunidades o diez subunidades, la poliamida también puede incluir 1-4 subunidades adicionales que pueden ligar múltiples conjuntos de las cinco subunidades.

[00123] La poliamida puede incluir subunidades de monómeros que se unen a 2, 3, 4 o 5 nucleótidos de GAA. Por ejemplo, la poliamida puede unirse a GA, AA, GAA, AAG, AGA, GAAG, AAGA, GAAGA o GAAGAA. La poliamida puede incluir subunidades monoméricas que se unen a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de repeticiones de GAA. Los nucleótidos se pueden unir mediante W.

[00124] La subunidad monomérica, cuando se coloca como unidad terminal, no tiene un grupo amina, carbonilo o ácido carboxílico en el terminal. El grupo amina o ácido carboxílico en el terminal está reemplazado por un hidrógeno. Por ejemplo, se entiende que Py, cuando se usa como una unidad terminal, tiene la estructura de





[00125] La poliamida lineal puede tener ejemplos no limitativos que incluyen, entre otros, β -Py-Im, Im-Py- β -Im-Py- β -Im-Py, Im-Py- β -Im-Py-Py-Im- β , Im-Py-Py-Im-Py- β -Im- β , y cualquier combinación de estos.

Tabla 1C. Ejemplos de subunidades monoméricas en una poliamida lineal que se une a GAA.

Nucleótido	G	A	A
Subunidad que se une selectivamente a un nucleótido	Im o ImT	Py	Py
	ilm o ilmT	Th	Th
	PEG	Pz	Pz
	CTh	Tp	Tp
	Nt	PEG	PEG
	iPTA	β	β
	Ip	iPP	iPP
	CTh	Da	Da
		Dp	Dp
		Dab	Dab
		gAH	gAH

[00126] Debido a que el gen diana puede incluir múltiples repeticiones de GAA, las subunidades se pueden unir entre sí para unir al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez nucleótidos en una o más repeticiones de GAA (por ejemplo, GAAGAAGAAGAA). Por ejemplo, la poliamida se puede unir a la repetición de GAA al unirse a una copia parcial, una copia completa o múltiples repeticiones de GAA, tal como GA, AA, GAA, AAG, AGA, GAAG, AAGA, GAAGA o GAAGAA. Por ejemplo, la poliamida puede incluir Im-Py- β -W-Py- β -Py que se une a GAA y sus nucleótidos complementarios en un ADN bicatenario, en el que el par Im/Py se une a G·C, el par Py/ β se une a A·T y el par β /Py se une a G·A. En otro ejemplo, Im-Py- β -Im-W- β -Py- β -Py se una a GAAG y sus nucleótidos complementarios en un ADN bicatenario, en el que el par Im/Py se une a G·C, el par Py/ β se une a A·T, el par β /Py se une a G·A y el par Im/ β se une a G·C,. En otro ejemplo, Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py se une a una parte de los nucleótidos (ACG) complementarios en un ADN bicatenario, en el que Im se une a G, Py se une a A, β /Py se une a A·T, Im/Im se une a G·C.

[00127] Algunos ejemplos adicionales de la poliamida incluyen, entre otros, Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py; Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT; Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β ; Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β -G; Im- β - β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β ; Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im- β -G; Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py; Im- β -Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT;

Py-Py-Im- β -gAB-Im-Py-Im-Im; Py-Py-Im- β -gAB-Im-Py-Im-ImT; Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-Im; Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-ImT; Py-Py-Im- β -gAB-Im- β -Im-Im; Py-Py-Im- β -gAB-Im- β -Im-ImT; Py-Py-Im-Py-gAB-Im- β -Im-Im; Py-Py-Im-Py-gAB-Im- β -Im-ImT; Im- β -Py-gAB-Im-Im-Py; Im- β -Py-gAB-Im-Im-PyT; Im- β -Py-gAB-Im-Im- β ; Im- β -Py-gAB-Im-Im- β -G; Im-Py-Py-gAB-Im-Im- β ; Im-Py-Py-gAB-Im-Im- β -G; Im-Py-Py-gAB-Im-Im-Py; Im-Py-Py-gAB-Im-Im-PyT; Im-p-Py-gAB-Im-Im-Py; y Im- β -Py-gAB-Im-Im-PyT; en donde G puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o $-C(=O)-R_B$; y R_B puede ser hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquenilo o grupo C_1-C_6 alquinilo. En algunas formas de realización, la poliamida de horquilla tiene una estructura de Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py; Im-Py- β -Im-gAB-Im-Py- β -Im; Py- β -Im-gAB-Im-Py- β -Im; o β -Im-gAB-Im-Py- β -Im.

Segundo terminal – Porción de unión reguladora

[00128] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende una porción de unión a proteína que puede unirse a una molécula reguladora que modula una expresión de un gen que comprende una o más copias de la secuencia de repetición de trinucleótidos GAA.

[00129] En algunas formas de realización, la molécula reguladora se selecciona de un factor remodelador de nucleosoma ("NURF"), un factor de transcripción de dedo de PHD de bromodominio ("BPTF"), una enzima de traslocación diez-once ("TET"), metilcitosa dioxigenasa ("TET1"), una ADN demetilasa, una helicasa, una acetiltransferasa, una proteína de unión a CREB ("CBP"), un P300, una β -N-acetilglucosamina-transferasa ligada a O ("OGT"), un factor asociado a P300-CBP ("PCAF"), histona metiltransferasa, histona demetilasa, cromodominio, una quinasa 9 dependiente de ciclina ("CDK9"), una factor de transcripción de unión a octámero ("OCT1"), una histona acetiltransferasa ("HAT"), un factor celular hospedador 1 ("HCF1") y una histona deacetilasa ("HDAC").

[00130] En algunas formas de realización, la porción de unión a proteína se une a la molécula reguladora que se selecciona del grupo que consiste en un CBP, un P300, un OGT, un CAF, un CDK9, un NURF, un BPTF, un TET, un TET1, HAT, un HDAC, un HCF1, un OCT1, un P-TEFb, una ciclina T1, un PRC2, una ADN demetilasa, una helicasa, una acetiltransferasa, una histona-deacetilasa y una proteína histona lisina metilada.

[00131] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende una porción que se une a OGT o CBP. En algunas formas de realización, la porción de unión a proteína es un residuo de un compuesto que se una a OGT o CBP.

[00132] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende una porción de unión de bromodominio. En algunas formas de realización, la porción de unión de bromodominio es una porción de unión a BRD2, BRD3, BRD4 o BRDT. En algunas formas de realización, la porción de unión de bromodominio es una porción de unión a BRD4.

[00133] En algunas formas de realización, la molécula reguladora es una proteína que contiene bromodominio seleccionada de BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT.

[00134] En algunas formas de realización, la molécula reguladora es BRD4. En ciertas formas de realización, la porción de reclutamiento es un activador de BRD4.

[00135] En algunas formas de realización, la molécula reguladora modula la redistribución de histonas.

[00136] En algunas formas de realización, la molécula reguladora modula la glicosilación, fosforilación, alquilación o acilación de histonas.

[00137] En algunas formas de realización, la molécula reguladora es un factor de transcripción.

[00138] En algunas formas de realización, la molécula reguladora es una ARN polimerasa.

[00139] En algunas formas de realización, la molécula reguladora es una porción que regula la actividad de ARN polimerasa.

[00140] En algunas formas de realización, la porción de reclutamiento se une a la molécula reguladora pero no inhibe la actividad de la molécula reguladora. En algunas formas de realización, la porción de reclutamiento se une a la molécula reguladora e inhibe la actividad de la molécula reguladora. En algunas formas de realización, la porción de reclutamiento se une a la molécula reguladora y aumenta la actividad de la molécula reguladora.

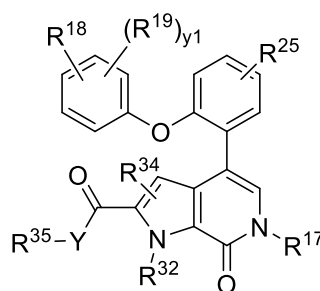
[00141] En ciertas formas de realización, la porción de reclutamiento se une al sitio activo de la molécula reguladora. En ciertas formas de realización, la porción de reclutamiento se une a un sitio regulador de la molécula reguladora.

[00142] La afinidad de unión entre la proteína reguladora y el segundo terminal se puede ajustar en función de la composición de la molécula o tipo de proteína. En algunas formas de realización, el segundo terminal se une a la molécula reguladora con una afinidad menor de alrededor de 600 nM, alrededor de 500 nM, alrededor de 400 nM, alrededor de 300 nM, alrededor de 250 nM, alrededor de 200 nM, alrededor de 150 nM, alrededor de 100 nM o alrededor de 50 nM. En algunas formas de realización, el segundo terminal se une a la molécula reguladora con una afinidad de menos de alrededor de 300 nM. En algunas formas de realización, el segundo terminal se une a la molécula reguladora con una afinidad de menos de alrededor de 200 nM. En algunas formas de realización, el segundo terminal puede unirse a la molécula reguladora con una afinidad mayor de alrededor de 200 nM, alrededor de 150 nM, alrededor de 100 nM, alrededor de 50 nM, alrededor de 10 nM o alrededor de 1 nM. En algunas formas de realización, el segundo terminal puede unirse a la molécula reguladora con una afinidad en el rango de alrededor de 1-600 nM, 10-500 nM, 20-500 nM, 50-400 nM, 100-300 nM o 50-200 nM.

[00143] En algunas formas de realización, el segundo terminal es un ligando.

[00144] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende una pirrolopiridinona. En algunas formas de realización, la pirrolopiridinona está sustituida con un oxidibenceno opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende una 4-(2-fenoxifenil)-6 λ^2 -pirrolo[2,3-c]piridin-7(1H)-ona opcionalmente sustituida.

[00145] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B),

en donde,

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R¹⁸ y R¹⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R¹⁸ es -NR^AR^B;

R²⁵ es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^A o -NHSO₂R^A;

R³² es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido;

R³⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R³⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

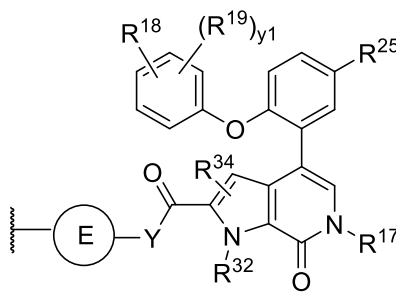
cada R^A y R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

y₁ es 1-3; y

en donde la unión al ligador es en R¹⁸ o R³⁵.

[00146] En algunas formas de realización, la unión al ligador es en R¹⁸. En algunas formas de realización, la unión al ligador es en R³⁵.

[00147] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-1), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B-1),

en donde,

El anillo E está ausente o un arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido;

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R¹⁸ y R¹⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R¹⁸ es -NR^AR^B;

R²⁵ es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^A o -NHSO₂R^A;

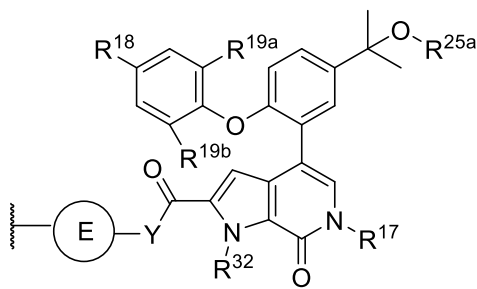
R³² es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido;

R³⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

cada R^A y R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

y₁ es 1-3.

[00148] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-2), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B-2),

en donde,

El anillo E está ausente o un arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido;

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R¹⁸ es halógeno;

R^{19a} es halógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R^{19b} es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R^{25a} es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido; y

R³² es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido.

[00149] En algunas formas de realización, el anillo E es un arilo o heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo, amino, halógeno, hidroxilo,

hidroxialquilo o PEG. En algunas formas de realización, el anillo E está opcionalmente sustituido con uno o más R^{33} , en donde cada R^{33} se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, un C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido o $(PEG)_{1-20}$ opcionalmente sustituido.

[00150] En algunas formas de realización, el anillo E es fenilo. En algunas formas de realización, el anillo E es un heteroarilo de 6 miembros. En algunas formas de realización, el anillo E es piridina, pirazina o triazina. En algunas formas de realización, el anillo E es piridina. En algunas formas de realización, el anillo E es pirazina. En algunas formas de realización, el anillo E es triazina. En algunas formas de realización, el anillo E es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas formas de realización, el anillo E es un pirazol. En algunas formas de realización, el anillo E es un triazol, pirrol, imidazol, oxazol, oxadiazol, tiazol o tiadiazol. En algunas formas de realización, el anillo E es un triazol. En algunas formas de realización, el anillo E es una imidazola o pirrolo. En algunas formas de realización, un oxazol o oxadiazol. En algunas formas de realización, el anillo E es un tiazol o tiadiazol.

[00151] En algunas formas de realización, el anillo E es fenilo sustituido con uno o más -OH, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$ o $-(OCH_2CH_2)_m-O-(C_1-C_6 \text{ alquilo})$. En algunas formas de realización, el anillo E es fenilo sustituido con uno o más -OH. En algunas formas de realización, el anillo E es fenilo sustituido con $-(OCH_2CH_2)_m-OH$. En algunas formas de realización, el anillo E es fenilo sustituido con uno o más $-(OCH_2CH_2)_m-O-(C_1-C_6 \text{ alquilo})$.

[00152] En algunas formas de realización, m es de 1 a 10. En algunas formas de realización, m es de 2 a 10. En algunas formas de realización, m es de 3 a 10. En algunas formas de realización, m es de 4 a 10. En algunas formas de realización, m es de 5 a 10. En algunas formas de realización, m es de 6 a 10. En algunas formas de realización, m es de 7 a 10. En algunas formas de realización, m es de 8 a 10. En algunas formas de realización, m es de 9 a 10.

[00153] En algunas formas de realización, m es de 1 a 9. En algunas formas de realización, m es de 2 a 9. En algunas formas de realización, m es de 3 a 9. En algunas formas de realización, m es de 4 a 9. En algunas formas de realización, m es de 5 a 9. En algunas formas de realización, m es de 6 a 9. En algunas formas de realización, m es de 7 a 9. En algunas formas de realización, m es de 8 a 9.

[00154] En algunas formas de realización, m es de 1 a 8. En algunas formas de realización, m es de 2 a 8. En algunas formas de realización, m es de 3 a 8. En algunas formas de realización, m es de 4 a 8. En algunas formas de realización, m es de 5 a 8. En algunas formas de realización, m es de 6 a 8. En algunas formas de realización, m es de 7 a 8.

[00155] En algunas formas de realización, m es de 1 a 7. En algunas formas de realización, m es de 2 a 7. En algunas formas de realización, m es de 3 a 7. En algunas formas de realización, m es de 4 a 7. En algunas formas de realización, m es de 5 a 7. En algunas formas de realización, m es de 6 a 7.

[00156] En algunas formas de realización, m es de 1 a 6. En algunas formas de realización, m es de 2 a 6. En algunas formas de realización, m es de 3 a 6. En

algunas formas de realización, m es de 4 a 6. En algunas formas de realización, m es de 5 a 6.

[00157] En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4. En algunas formas de realización, m es 5. En algunas formas de realización, m es 6. En algunas formas de realización, m es 7. En algunas formas de realización, m es 8. En algunas formas de realización, m es 9. En algunas formas de realización, m es 10.

[00158] En algunas formas de realización, el anillo E está ausente.

[00159] En algunas formas de realización, Y es $-\text{CH}_2\text{NH}-$ o $-\text{NH}-$. En algunas formas de realización, Y es $-\text{CH}_2\text{NH}-$. En algunas formas de realización, Y es $-\text{NH}-$. En algunas formas de realización, Y es $-\text{O}-$.

[00160] En algunas formas de realización, R^{17} es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{17} es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo. En algunas formas de realización, R^{17} es metilo, etilo, propilo. En algunas formas de realización, R^{17} es metilo. En algunas formas de realización, R^{17} es etilo. En algunas formas de realización, R^{17} es propilo.

[00161] En algunas formas de realización, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno, CN o NO_2 . En algunas formas de realización, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente halógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente bromo, cloro, fluoro, metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente fluoro o metilo.

[00162] En algunas formas de realización, R^{18} es halógeno. En algunas formas de realización, R^{18} es cloro, bromo o fluoro. En algunas formas de realización, R^{18} es cloro. En algunas formas de realización, R^{18} es bromo. En algunas formas de realización, R^{18} es fluoro.

[00163] En algunas formas de realización, R^{19a} es halógeno, un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{19a} es halógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{19a} es cloro, bromo, fluoro o metilo. En algunas formas de realización, R^{19a} es fluoro o metilo. En algunas formas de realización, R^{19a} es cloro. En algunas formas de realización, R^{19a} es bromo. En algunas formas de realización, R^{19a} es fluoro. En algunas formas de realización, R^{19a} es metilo.

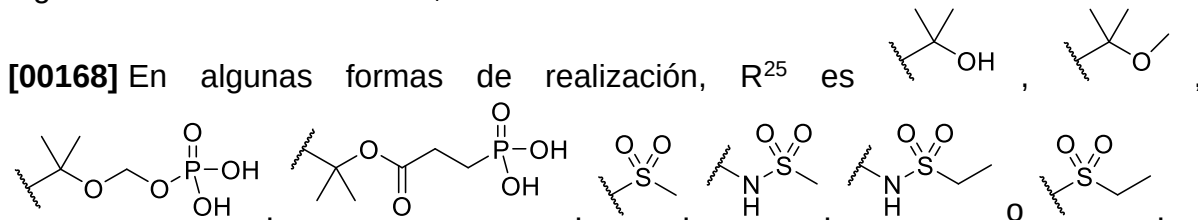
[00164] En algunas formas de realización, R^{19b} es hidrógeno, halógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{19b} es cloro, bromo, fluoro o metilo. En algunas formas de realización, R^{19b} es cloro. En algunas formas de realización, R^{19b} es bromo. En algunas formas de realización, R^{19b} es fluoro o metilo. En algunas formas de realización, R^{19b} es fluoro. En algunas formas de realización, R^{19b} es metilo. En algunas formas de realización, R^{19b} es hidrógeno.

[00165] En algunas formas de realización, R^{25} es un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquino opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con amido, alquilo, alquino, azido, amino, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, nitro, oxo ($=\text{O}$), hidróxido de fósforo o PEG.

[00166] En algunas formas de realización, R^{25} es un C_{1-6} alquilo opcionalmente

sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R²⁵ es C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ heteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con -CN, -NH₂, -N₃, -OH, CF₃, -OP(=O)(OH)₂ o -O(CH₂)OP(=O)(OH)₂.

[00167] En algunas formas de realización, R²⁵ es -NHSO₂R^A, en donde R^A es C₁-C₆ alquilo. En algunas formas de realización, R²⁵ es -NHSO₂Et. En algunas formas de realización, R²⁵ es -NHSO₂Me. En algunas formas de realización, R²⁵ es -SO₂R^A, en donde R^A es C₁-C₆ alquilo. En algunas formas de realización, R²⁵ es -SO₂Et. En algunas formas de realización, R²⁵ es -SO₂Me.

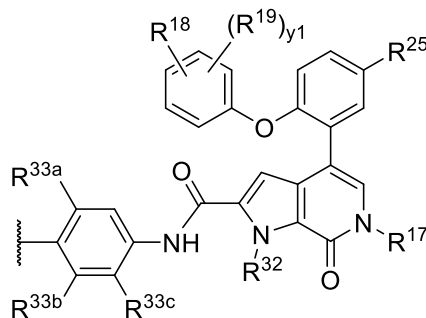
[00168] En algunas formas de realización, R²⁵ es 

[00169] En algunas formas de realización, R^{25a} es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{25a} es C₁-C₆ alquilo o C₁-C₆ heteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con -CN, -NH₂, -N₃, -OH, CF₃, -OP(=O)(OH)₂, -C(=O)(CH₂)₂P(=O)(OH)₂ o -(CH₂)OP(=O)(OH)₂. En algunas formas de realización, R^{25a} es hidrógeno, metilo, etilo, -OP(=O)(OH)₂ o -(CH₂)OP(=O)(OH)₂.

[00170] En algunas formas de realización, R³² es C₁-C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con haloalquilo, hidróxido de fósforo. En algunas formas de realización, R³² es C₁-C₆ alquilo sustituido con -OP(=O)(OH)₂. En algunas formas de realización, R³² es C₁-C₆ alquilo no sustituido. En algunas formas de realización, R³² es metilo, etilo o ter-butilo. En algunas formas de realización, R³² es metilo. En algunas formas de realización, R³² es etilo. En algunas formas de realización, R³² es ter-butilo. En algunas formas de realización, R³² es hidrógeno.

[00171] En algunas formas de realización, y₁ es 1. En algunas formas de realización, y₁ es 2. En algunas formas de realización, y₁ es 3.

[00172] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-3), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B-3),

en donde,

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, $-\text{NO}_2$, un $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R^{18} es $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$;

R^{25} es un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquenilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquinilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{A}}$;

R^{32} es hidrógeno o un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido;

cada $R^{33\text{a}}$, $R^{33\text{b}}$ y $R^{33\text{c}}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, un $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ heteroalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido o $(\text{PEG})_{1-20}$ opcionalmente sustituido;

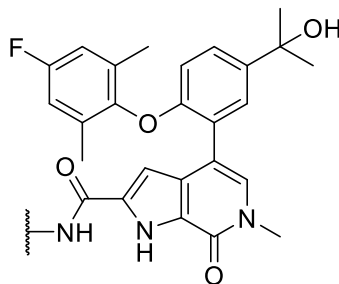
cada R^{A} y R^{B} es independientemente hidrógeno, deuterio, un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

y_1 es 1-3.

[00173] En algunas formas de realización, $R^{33\text{a}}$, $R^{33\text{b}}$ y $R^{33\text{c}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ heteroalquilo opcionalmente sustituido o $(\text{PEG})_{1-20}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, $R^{33\text{a}}$, $R^{33\text{b}}$ y $R^{33\text{c}}$ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o $(\text{PEG})_{1-20}$ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, $R^{33\text{a}}$, $R^{33\text{b}}$ y $R^{33\text{c}}$ son cada uno hidrógeno.

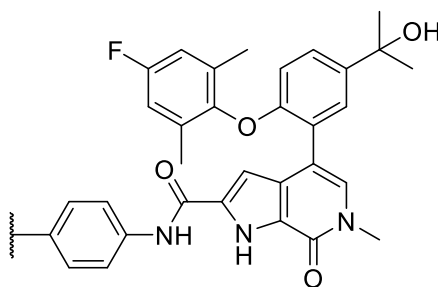
[00174] En algunas formas de realización, $R^{33\text{a}}$ es halógeno, hidroxilo, un $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ heteroalquilo opcionalmente sustituido o $(\text{PEG})_{1-20}$ opcionalmente sustituido; y $R^{33\text{b}}$ y $R^{33\text{c}}$ son cada uno hidrógeno. En algunas formas de realización, $R^{33\text{a}}$ es un $(\text{PEG})_{1-20}$ opcionalmente sustituido; y $R^{33\text{b}}$ y $R^{33\text{c}}$ son cada uno hidrógeno.

[00175] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-4), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



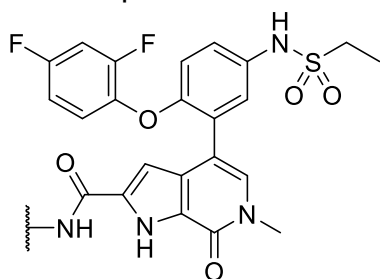
Fórmula (B-4).

[00176] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-5), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

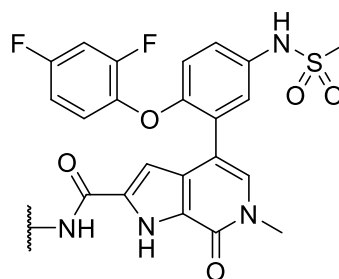


Fórmula (B-5).

[00177] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-6) o (B-7), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

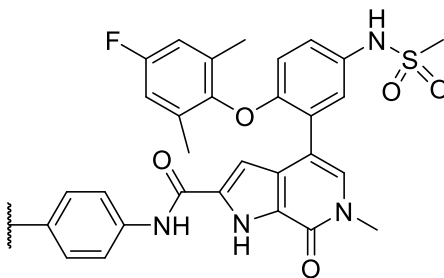


Fórmula (B-6) o



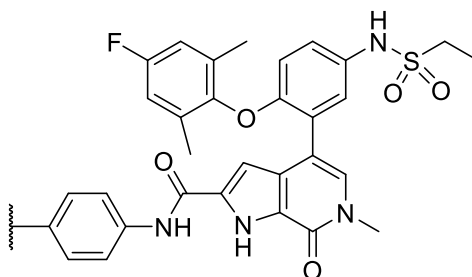
Fórmula (B-7).

[00178] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-8), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



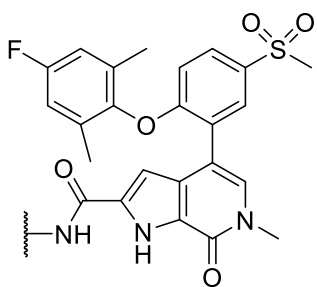
Fórmula (B-8).

[00179] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-9), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

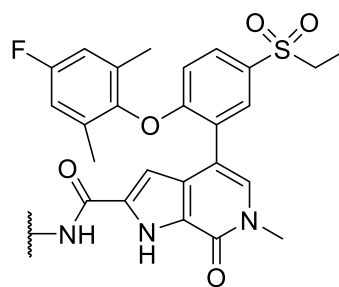


Fórmula (B-9).

[00180] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-10) o (B-11), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

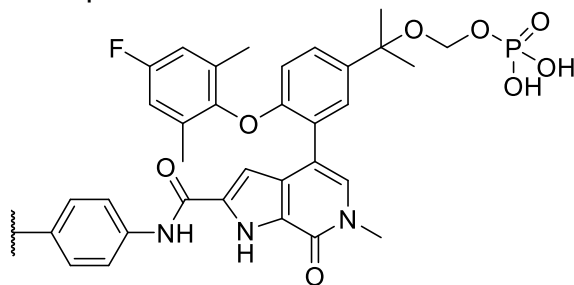


Fórmula (B-10) o

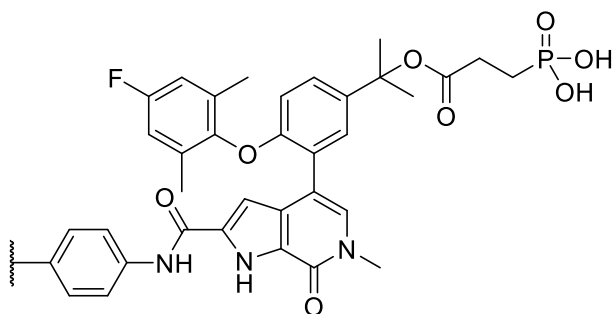


Fórmula (B-11).

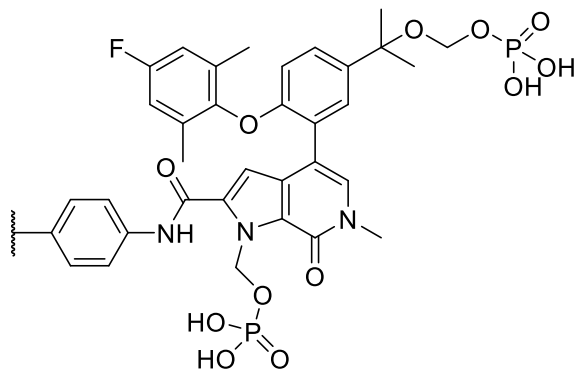
[00181] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-12), (B-13) o (B-14), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B-12),

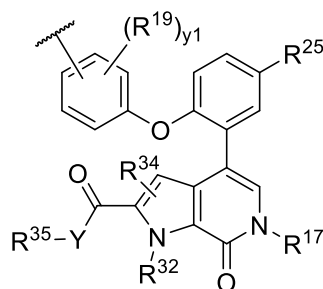


Fórmula (B-13) o



Fórmula (B-14).

[00182] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-15), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B-15),

en donde,

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R¹⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R²⁵ es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquínilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^A o -NHSO₂R^A;

R³² es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido;

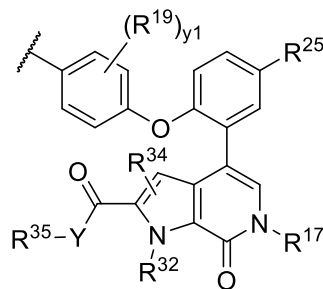
R³⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R³⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

R^A es hidrógeno, deuterio, un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

y₁ es 1-3.

[00183] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-16), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:



Fórmula (B-16),

en donde,

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R¹⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente

sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R²⁵ es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^A o -NHSO₂R^A;

R³² es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido;

R³⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

R³⁵ es hidrógeno, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, o arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido;

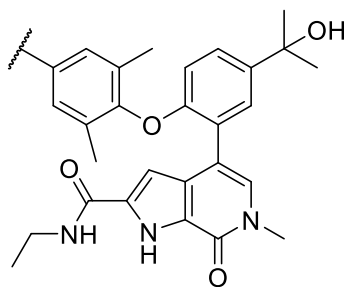
R^A es hidrógeno, deuterio, un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

y₁ es 1-3.

[00184] En algunas formas de realización, R³⁴ es hidrógeno, halógeno o -OH. En algunas formas de realización, R³⁴ está C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R³⁴ es hidrógeno.

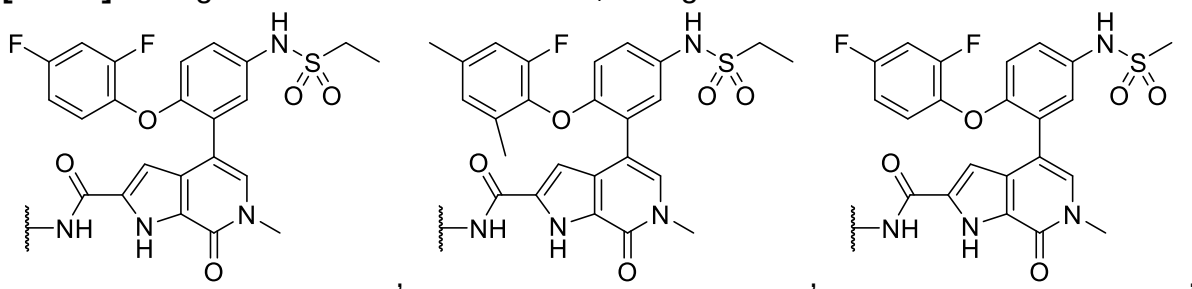
[00185] En algunas formas de realización, R³⁵ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R³⁵ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R³⁵ es metilo, etilo o iso-propilo. En algunas formas de realización, R³⁵ es un arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido.

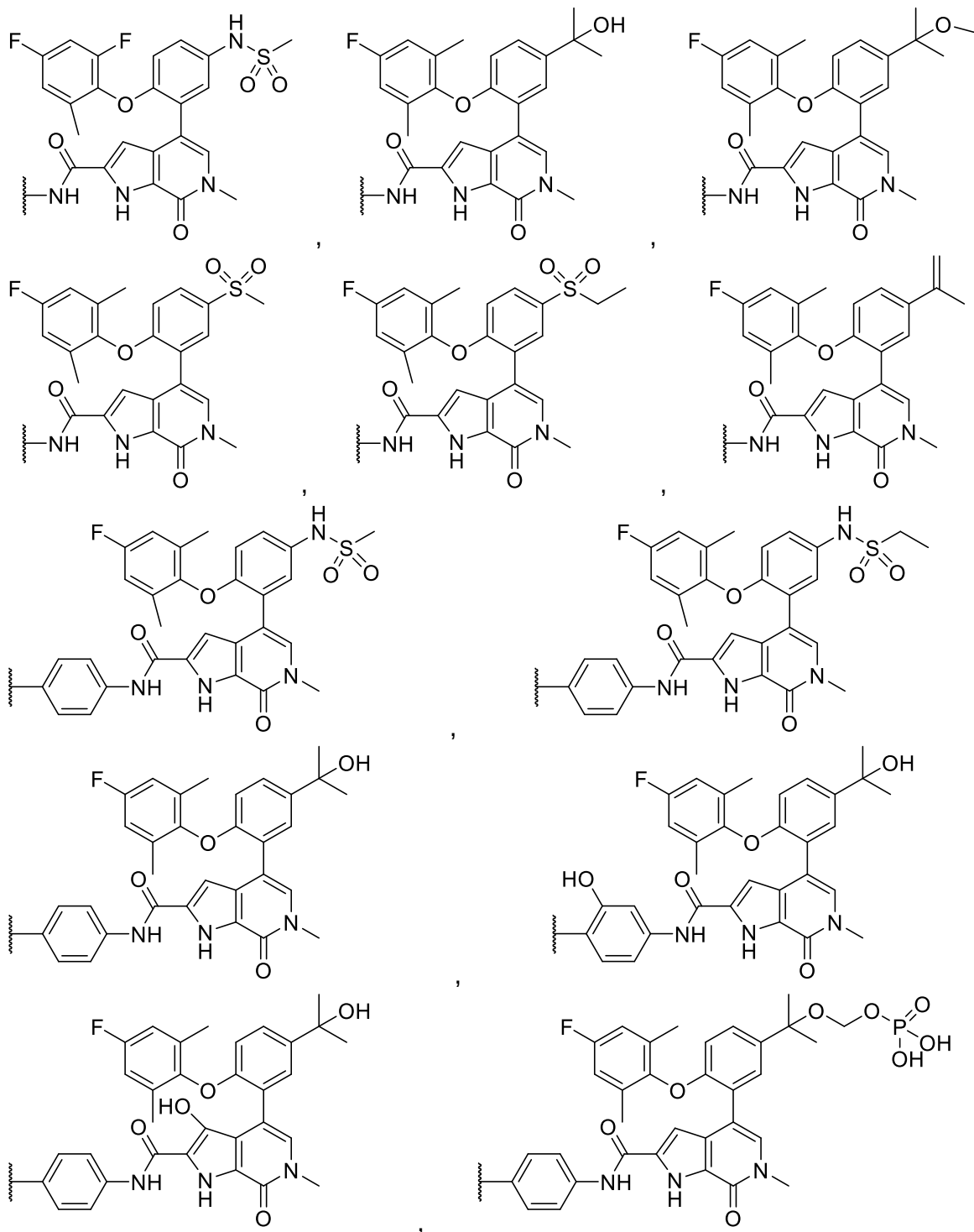
[00186] En algunas formas de realización, el segundo terminal comprende un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (B-17), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este:

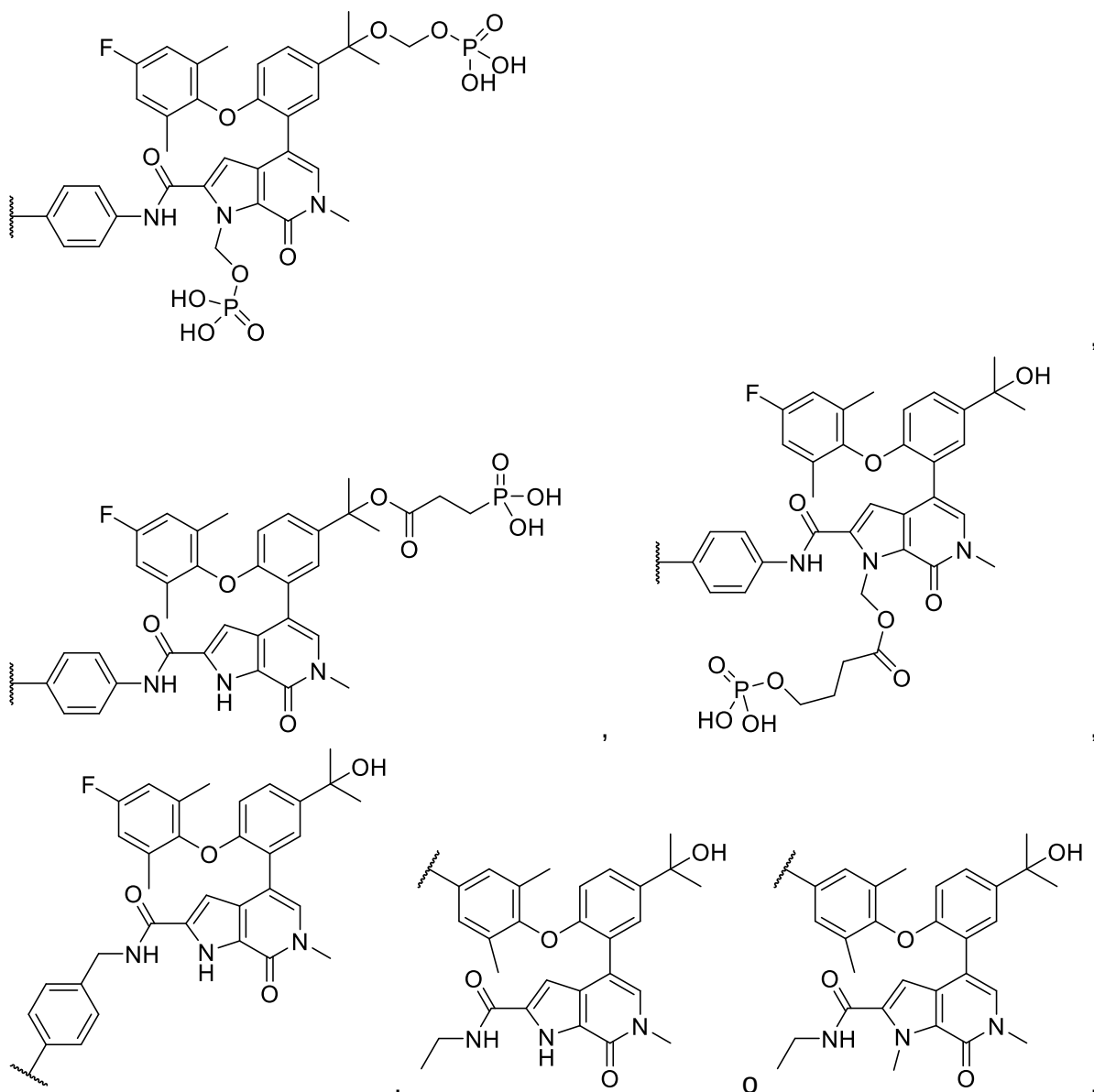


Fórmula (B-17).

[00187] En algunas formas de realización, el segundo terminal se selecciona:







o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Ligador – Cadena principal oligomérica

[00188] La cadena principal oligomérica contiene un ligador que conecta el primer terminal y el segundo terminal y lleva la molécula reguladora cerca del gen diana para modular la expresión del gen.

[00189] La longitud del ligador depende del tipo de proteína reguladora y también del gen diana. En algunas formas de realización, el ligador tiene una longitud de menos de alrededor de 50 Angstroms. En algunas formas de realización, el ligador tiene una longitud de alrededor de 20 a 30 Angstroms.

[00190] En algunas formas de realización, el ligador comprende entre 5 y 50 átomos de cadena.

[00191] En algunas formas de realización, el ligador comprende un multímero que tiene de 2 a 50 porciones espaciadoras, en donde la porción espaciadora se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{O}-$, -

$((\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-NR}^{4a})_y\text{-}$, $\text{-}((\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-CH=CH-(CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-O})_y\text{-}$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alquino opcionalmente sustituido, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arileno opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, residuo de aminoácidos, -O- , $\text{-C(=O)NR}^{4a}\text{-}$, $\text{-NR}^{4a}\text{C(=O)-}$, -C(=O)- , $\text{-NR}^1\text{-}$, -C(=O)O- , -O- , -S- , -S(=O)- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^{4a}\text{-}$, $\text{-NR}^{4a}\text{SO}_2\text{-}$ y -P(=O)OH- , y cualquier combinación de estos; en donde

cada x es independientemente 2-4;

cada y es independientemente 1-10;

cada R^{3a} y R^{3b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, acilo, aciloxi, acil amino, amino acilo, alquilamida opcionalmente sustituida, sulfonilo, tioalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{4a} es independientemente un hidrógeno o un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido.

[00192] En algunas formas de realización, la cadena principal oligomérica comprende $\text{-(T}^1\text{-V}^1)_a\text{-(T}^2\text{-V}^2)_b\text{-(T}^3\text{-V}^3)_c\text{-(T}^4\text{-V}^4)_d\text{-(T}^5\text{-V}^5)_e\text{-}$, en donde,

a , b , c , d y e son cada uno independientemente 0 o 1, y donde la suma de a , b , c , d y e es de 1 a 5;

T^1 , T^2 , T^3 , T^4 y T^5 cada uno independientemente se seleccionan de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alqueno opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, $(\text{EA})_w$, $(\text{EDA})_m$, $(\text{PEG})_n$, $(\text{PEG modificado})_n$, $(\text{AA})_p$, $\text{-(CR}^{2a}\text{OH)}_h\text{-}$, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arileno opcionalmente sustituido, $\text{C}_3\text{-C}_7$ cicloalqueno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo acetal, un disulfuro, una hidrazina, un carbohidrato, una beta-lactama y un éster, en donde

w es un número entero de 1 a 20;

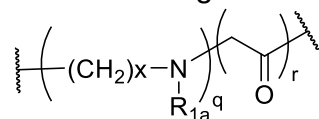
m es un número entero de 1 a 20;

n es un número entero de 1 a 30;

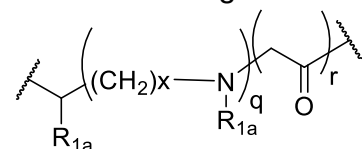
p es un número entero de 1 a 20;

h es un número entero de 1 a 12;

EA tiene la siguiente estructura



EDA tiene la siguiente estructura:



en donde cada q es independientemente un número entero de 1 a 6, cada

x es independientemente un número entero de 1 a 4, y cada r es independientemente 0 o 1;

(PEG)_n tiene la estructura de $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{O})_n-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$;

(PEG modificado)_n tiene la estructura de reemplazo de al menos un $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{O})-$ en (PEG)_n con $-(\text{CH}_2-\text{CR}^{2a}=\text{CR}^{2a}-\text{CH}_2-\text{O})-$ o $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{S})-$;

AA es un residuo de aminoácido;

V¹, V², V³, V⁴ y V⁵ cada uno independientemente se selecciona del grupo que consiste en un enlace, CO-, -NR^{1a}-, -CONR^{1a}-, -NR^{1a}CO-, -CONR^{1a}C₁₋₄ alquil-, -NR^{1a}CO-C₁₋₄ alquil-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -O-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -SO₂NR^{1a}-, -NR^{1a}SO₂- y -P(=O)OH-;

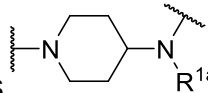
cada R^{1a} es independientemente hidrógeno o un C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, carboxilo, carboxiléster, acilo, aciloxi, acil amino, amino acilo, alquilamida, alquilamida sustituida, sulfonilo, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido.

[00193] En algunas formas de realización, a, b, c, d y e son cada uno independientemente 0 o 1, donde la suma de a, b, c, d y e es 1. En algunas formas de realización, a, b, c, d y e son cada uno independientemente 0 o 1, donde la suma de a, b, c, d y e es 2. En algunas formas de realización, a, b, c, d y e son cada uno independientemente 0 o 1, donde la suma de a, b, c, d y e es 3. En algunas formas de realización, a, b, c, d y e son cada uno independientemente 0 o 1, donde la suma de a, b, c, d y e es 4. En algunas formas de realización, a, b, c, d y e son cada uno independientemente 0 o 1, donde la suma de a, b, c, d y e es 5.

[00194] En algunas formas de realización, n es 3-9. En algunas formas de realización, n es 4-8. En algunas formas de realización, n es 5 o 6.

[00195] En algunas formas de realización, T¹, T², T³, T⁴ y T⁵ cada uno independientemente se selecciona de (C₁-C₁₂)alquilo, (C₁-C₁₂)alquilo sustituido, (EA)_w, (EDA)_m, (PEG)_n, (PEG modificado)_n, (AA)_p, $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h-$, fenilo, fenilo sustituido, piperidin-4-amino (P4A), para-amino-benciloxycarbonilo (PABC), meta-amino-benciloxycarbonilo (MABC), para-amino-benciloxi (PABO), meta-amino-benciloxi (MABO), para-aminobencilo, un grupo acetal, un disulfuro, una hidrazina, un carbohidrato, una beta-lactama, un éster, (AA)_p-MABC-(AA)_p, (AA)_p-MABO-(AA)_p, (AA)_p-PABO-(AA)_p y (AA)_p-PABC-(AA)_p. En algunas formas de realización,

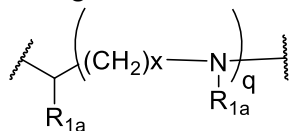
piperidin-4-amino (P4A) es , en donde R^{1a} es H o C₁-C₆ alquilo.

[00196] En algunas formas de realización, T¹, T², T³, T⁴ y T⁵ cada uno independientemente se selecciona de C₁-C₁₂ alquilo, C₁-C₁₂ alquilo sustituido, (EA)_w, (EDA)_m, (PEG)_n, (PEG modificado)_n, (AA)_p, $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h-$, C₆-C₁₀ arileno opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno de 4-10 miembros, heteroarileno de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, EA tiene

la siguiente estructura:

$$\left[\text{---}(\text{CH}_2)_x\text{---}\underset{\text{R}_{1a}}{\text{N}} \right]_q$$

; y EDA tiene la siguiente estructura:



[00197] En algunas formas de realización, x es 2-3 y q es 1-3 para EA y EDA. En algunas formas de realización, R^{1a} es H o C₁-C₆ alquilo.

[00198] En algunas formas de realización, T⁴ o T⁵ es un C₆-C₁₀ arileno opcionalmente sustituido.

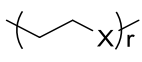
[00199] En algunas formas de realización, T⁴ o T⁵ es fenileno o fenileno sustituido. En algunas formas de realización, T⁴ o T⁵ es fenileno o fenileno sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de -C₁₋₆ alquilo, halógeno, OH o amina. En algunas formas de realización, T⁴ o T⁵ es heteroarileno de 5-10 miembros o heteroarileno sustituido. En algunas formas de realización, T⁴ o T⁵ es heterociclono de 4-10 miembros o heterociclono sustituido. En algunas formas de realización, T⁴ o T⁵ es heteroarileno o heterociclono opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de C₁-C₆ alquilo, halógeno, OH o amina.

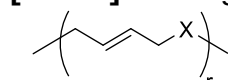
[00200] En algunas formas de realización, T¹, T², T³, T⁴ y T⁵ y V¹, V², V³, V⁴ y V⁵ se seleccionan de la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Ligadores representativos.

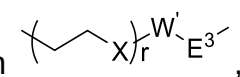
T ¹	V ¹	T ²	V ²	T ³	V ³	T ⁴	V ⁴	T ⁵	V ⁵
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ^{1a} CO	----	----	----	----
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	arileno	NR ^{1a} CO	----	----
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	Arileno sustituido	NR ^{1a} CO	----	----
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	NR ^{1a} CO	C ₁ -C ₁₂ alquilo	Arileno sustituido	NR ^{1a} CO
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	C ₁ -C ₁₂ alquilo	NR ^{1a} CO-C ₁ -C ₄ alquilo	Arileno sustituido	NR ^{1a}	----	----
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	Arileno sustituido	---	----	----
(PEG) _n	CONR ^{1a} -C ₁ -C ₄ alquilo	----	----	----	----	----	----	----	---
(EA) _w	CO	C ₁ -C ₁₂ alquilo	CONR ^{1a} -C ₁ -C ₄ alquilo	----	----	----	----	----	---
C ₁ -C ₁₂ alquileno	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ^{1a} CO-C ₁ -C ₄ alquilo	----	----	----	----

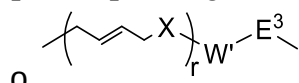
(EA) _w	CO	(PEG) _n O	fenilo	NR ¹¹ CO- C ₁₋₄ alquilo	----	----	----	----
C ₁ -C ₁₂ alquilenos	CONR ^{1a}	(PEG) _n CO	----	----	----	----	----	----
C ₁ -C ₁₂ alquilenos	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	Modif (PEG) _n O	arileno	NR ^{1a} CO-	----	----

[00201] En algunas formas de realización, el ligador comprende 



o ; o cualquier combinación de estos, en donde r es un número entero entre 1 y 10, preferentemente, entre 3 y 7; y X es O, S o NR^{1a}. En algunas formas de realización, X es O o NR^{1a}. En algunas formas de realización, X es O.

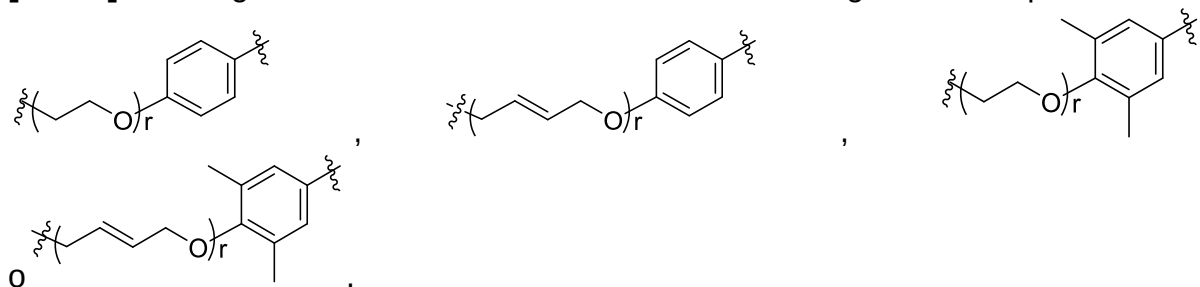
[00202] En algunas formas de realización, el ligador comprende un ,



o ; o cualquier combinación de estos; en donde al menos un $-(CH_2-CH_2-O)-$ se reemplaza con $-((CR^{1a}R^{1b})_x-CH=CH-(CR^{1a}R^{1b})_x-O)-$, o cualquier combinación de estos; W' está ausente, $(CH_2)_{1-5}$, $(CH_2)_{1-5}-O$, $(CH_2)_{1-5}-C(=O)NH-$, $(CH_2)_{1-5}-O$, $(CH_2)_{1-5}-C(=O)NH-(CH_2)_{1-5}$, $-(CH_2)_{1-5}-NHC(=O)-(CH_2)_{1-5}-O$ o $-(CH_2)_{1-5}-NHC(=O)-(CH_2)_{1-5}-$; E³ es un grupo C₆-C₁₀ arileno opcionalmente sustituido, heterocicloalquilenos de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido o heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; X es O, S o NH; cada R^{1a} y R^{1b} es independientemente H o C₁-C₆ alquilo; r es un número entero entre 1 y 10; y x es un número entero entre 1 y 15. En algunas formas de realización, X es O. En algunas formas de realización, X es NH. En algunas formas de realización, E³ es un grupo C₆-C₁₀ arileno opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de C₁-C₆ alquilo, halógeno, OH o amina.

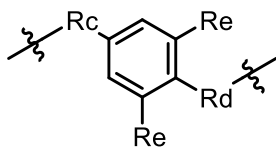
[00203] En algunas formas de realización, E³ es un fenileno o fenileno sustituido.

[00204] En algunas formas de realización, el ligador comprende un



[00205] En algunas formas de realización, el ligador comprende $-X(CH_2)_m(CH_2CH_2O)_n-$, en donde X es $-O-$, $-NH-$ o $-S-$, en donde m es 0 o mayor y n es al menos 1.

[00206] En algunas formas de realización, el ligador comprende



después del segundo terminal, en donde R_c se selecciona de un enlace, $-N(R^{1a})-$, $-O-$ y $-S-$; R_d se selecciona de $-N(R^{1a})-$, $-O-$ y $-S-$; y R_e se selecciona independientemente de hidrógeno y C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; y en donde R^{1a} es H o C_1-C_6 alquilo.

[00207] En algunas formas de realización, el ligador comprende una o más

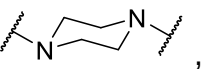
estructuras seleccionadas de $(\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{O})_d$, $(\text{---CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O})_d$, C_1-C_{12} alquilo, arileno, cicloalquileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, $-O-$, $-C(=O)NR^{1a}-$, $-C(=O)-$, $-NR^{1a}-$, $-(CH_2CH_2CH_2O)_y-$ y $-(CH_2CH_2CH_2NR^{1a})_y-$, en donde cada d e y son independientemente 1-10 y cada R^{1a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . En algunas formas de realización, d es 4-8.

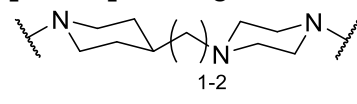
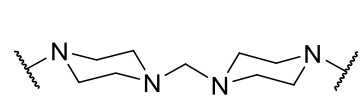
[00208] En algunas formas de realización, el ligador comprende $(\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{O})_d$ y cada d es independientemente 3-7. En algunas formas de realización, d es 4-6. En otras formas de realización, d es entre 5-9.

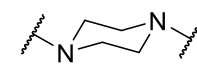
[00209] En algunas formas de realización, el ligador comprende $-N(R^{1a})(CH_2)_xN(R^{1b})(CH_2)_xN-$, en donde R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido; y cada x es independientemente un número entero en el rango de 1-6.

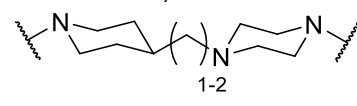
[00210] En algunas formas de realización, el ligador comprende $-(CH_2-C(=O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(=O)-(CH_2)_x-C(=O)N(R'')-A^2-$, $-(CH_2)_x-C(=O)N(R'')-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-C(=O)N(R'')-A^2-$, $-C(=O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(=O)-(CH_2)_x-A^2-$, $-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y-(CH_2)_x-N(R'')C(=O)-(CH_2)_x-A^2-$ o $-N(R'')C(=O)-(CH_2)-C(=O)N(R'')-(CH_2)_x-O(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A^2-$; en donde R' es metilo; R'' es hidrógeno; cada x e y son independientemente un número entero de 1 a 10; cada q es independientemente un número entero de 2 a 10; y cada A^2 se selecciona independientemente de un enlace, un C_1-C_{12} alquilo opcionalmente sustituido, un C_6-C_{12} arileno opcionalmente sustituido, C_3-C_7 cicloalquileno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquileno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

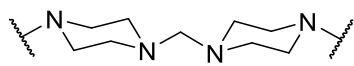
[00211] En algunas formas de realización, el ligador comprende $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ o $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A^2-(CH_2CH_2-O)_{x3}-$, en donde A^2 es un heterocicloalquileno o espirocicleno de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, y cada x_1 , x_2 y x_3 es independientemente un número entero de 1-15.

[00212] En algunas formas de realización, A^2 se selecciona de ,

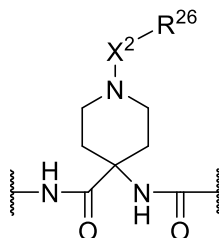
 o . En algunas formas de

realización, A^2 es . En algunas formas de realización, A^2 es

. En algunas formas de realización, A^2 es



[00213] En algunas formas de realización, A^2 comprende una porción que tiene la estructura:



en donde,

X^2 está ausente o $-C(=O)-$; y

R^{26} es C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido.

[00214] En algunas formas de realización, X^2 es $-C(=O)-$. En algunas formas de realización, X^2 está ausente.

[00215] En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{50} alquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{40} alquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{30} alquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{20} alquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{10} alquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{50} heteroalquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{40} heteroalquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{30} heteroalquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{20} heteroalquilo. En algunas formas de realización, R^{26} es C_1 - C_{10} heteroalquilo. En algunas formas de realización, el heteroalquilo es polietilenglicol (PEG).

[00216] En algunas formas de realización, el ligador se une con el primer terminal con un grupo seleccionado de $-C(=O)-$, $-NR^{1a}-$, C_1 - C_{12} alquilo, $-C(=O)NR^{1a}-$ y $-NR^{1a}C(=O)-$; en donde cada R^{1a} es independientemente un hidrógeno o C_1 - C_{12} alquilenilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_{10} alquilenilo opcionalmente sustituido, C_6 - C_{10} arileno opcionalmente sustituido, C_3 - C_7 cicloalquilenilo opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilenilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

[00217] En algunas formas de realización, el ligador se une con el primer terminal con un grupo seleccionado de $-C(=O)-$, $-NR^{1a}-$, $-C(=O)NR^{1a}-$, $-NR^{1a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{1a}C_1$ - C_4 alquil-, $-NR^{1a}C(=O)-C_1$ - C_4 alquil-, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{1a}-$, $-NR^{1a}SO_2-$, $-P(=O)OH-$, $-((CH_2)_x-O)-$, $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$, C_1 - C_{12} alquilenilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_{10} alquilenilo opcionalmente sustituido, C_2 - C_{10} alquilenilo opcionalmente sustituido, C_6 - C_{10} arileno opcionalmente sustituido, C_3 - C_7 cicloalquilenilo opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilenilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde cada x es independientemente 1-4, cada y es independientemente 1-4, y cada R^{1a} es independientemente un hidrógeno o un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

[00218] En algunas formas de realización, el ligador se une con el primer terminal

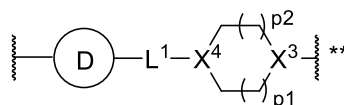
con un grupo seleccionado de $-C(=O)-$, $-NR^{1a}-$, C_{1-12} alquilo, $-C(=O)NR^{1a}-$ y $-NR^{1a}C(=O)-$.

[00219] En algunas formas de realización, el ligador se une con el primer terminal con un grupo seleccionado de $-C(=O)-$, $-NR^{1a}-$, $-C(=O)NR^{1a}-$, $-NR^{1a}C(=O)-$, $-C(=O)NR^{1a}C_{1-4}$ alquil-, $-NR^{1a}C(=O)-C_{1-4}$ alquil-, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{1a}-$, $-NR^{1a}SO_2-$, $-P(=O)OH-$, $-((CH_2)_x-O)-$, $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$, C_{1-12} alquilenos opcionalmente sustituido, C_2-C_{10} alquilenos opcionalmente sustituido, C_2-C_{10} alquilenos opcionalmente sustituido, C_6-C_{10} arileno opcionalmente sustituido, C_3-C_7 cicloalquilenos opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilenos de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde cada x es independientemente 1-4, cada y es independientemente 1-4, y cada R^{1a} es independientemente un hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

[00220] En algunas formas de realización, el ligador se une con el primer terminal con un grupo seleccionado de $-C(=O)-$, $-NR^{1a}-$, $-C(=O)NR^{1a}-$, $-NR^{1a}C(=O)-$, $-((CH_2)_x-O)-$, $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$, $-O-$, C_{1-12} alquilo opcionalmente sustituido, C_6-C_{10} arileno opcionalmente sustituido, C_3-C_7 cicloalquilenos opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilenos de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido, en donde cada x es independientemente 1-4, cada y es independientemente 1-4 y cada R^1 es independientemente un hidrógeno o C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido.

[00221] En algunas formas de realización, el ligador se une con el segundo terminal con un grupo seleccionado de heterocicloalquilenos de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

[00222] En algunas formas de realización, el ligador se une con el segundo terminal con una porción que comprende una estructura de Fórmula (C-1), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (C-1),

en donde,

El anillo D está ausente o es un arileno opcionalmente sustituido o heterocicloalquilenos opcionalmente sustituido;

L^1 está ausente o es un alquilenos opcionalmente sustituido, C_2-C_{10} alquilenos opcionalmente sustituido o C_2-C_{10} alquilenos opcionalmente sustituido;

cada X^3 y X^4 es independientemente CH o N;

p_1 y p_2 son cada uno independientemente 0-3; y

** denota unión al segundo terminal.

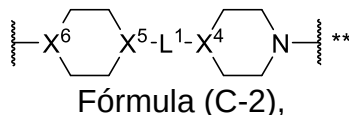
[00223] En algunas formas de realización, el anillo D está ausente. En algunas formas de realización, el anillo D es C_4-C_7 heterocicloalquilenos.

[00224] En algunas formas de realización, X^3 es N. En algunas formas de realización, X^3 es CH.

[00225] En algunas formas de realización, X^4 es N. En algunas formas de realización, X^4 es CH.

[00226] En algunas formas de realización, el ligador se une con el segundo

terminal con una porción que comprende una estructura de Fórmula (C-2), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



en donde

L^1 está ausente o es un alquileo opcionalmente sustituido, C_2 - C_{10} alquenileno opcionalmente sustituido o C_2 - C_{10} alquinileno opcionalmente sustituido;

X^4 es independientemente CH o N;

cada X^5 y X^6 es independientemente N o CH; y

** denota unión al segundo terminal.

[00227] En algunas formas de realización, cada uno de X^4 y X^5 es independientemente N o CH; y X^6 es N.

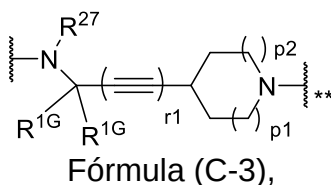
[00228] En algunas formas de realización, L^1 está ausente.

[00229] En algunas formas de realización, L^1 es $-(CR^{1G}R^{1G})_x-(alquileo)_2-(CR^{1G}R^{1G})_y-$; en donde x e y son cada uno independientemente 0 o 1; y cada R^{1G} es hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo.

[00230] En algunas formas de realización, L^1 es C_1 - C_3 alquileo, C_2 - C_4 alquenileno o C_2 - C_4 alquinileno.

[00231] En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C\equiv C-$, o $-C\equiv C-C\equiv C-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-C\equiv C-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-C\equiv C-C\equiv C-$.

[00232] En algunas formas de realización, el ligador se une con el segundo terminal con una porción que comprende una estructura de Fórmula (C-3), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



en donde,

p_1 y p_2 son cada uno independientemente 0-3;

r_1 es 1-3;

R^{27} es un C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)(C_1-C_{50}$ alquilo) o $-C(=O)(C_1-C_{50}$ heteroalquilo), en donde cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido

cada R^{1G} es independientemente hidrógeno o C_1 - C_3 alquilo; y

** denota unión al segundo terminal.

[00233] En algunas formas de realización, R^{27} es un C_1 - C_{50} alquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_{50} heteroalquilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{27} es $-C(=O)(C_1-C_{50}$ alquilo) o $-C(=O)(C_1-C_{50}$ heteroalquilo), en donde cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido.

[00234] En algunas formas de realización, R^{27} es C_1 - C_{50} alquilo. En algunas formas de realización, R^{27} es C_1 -

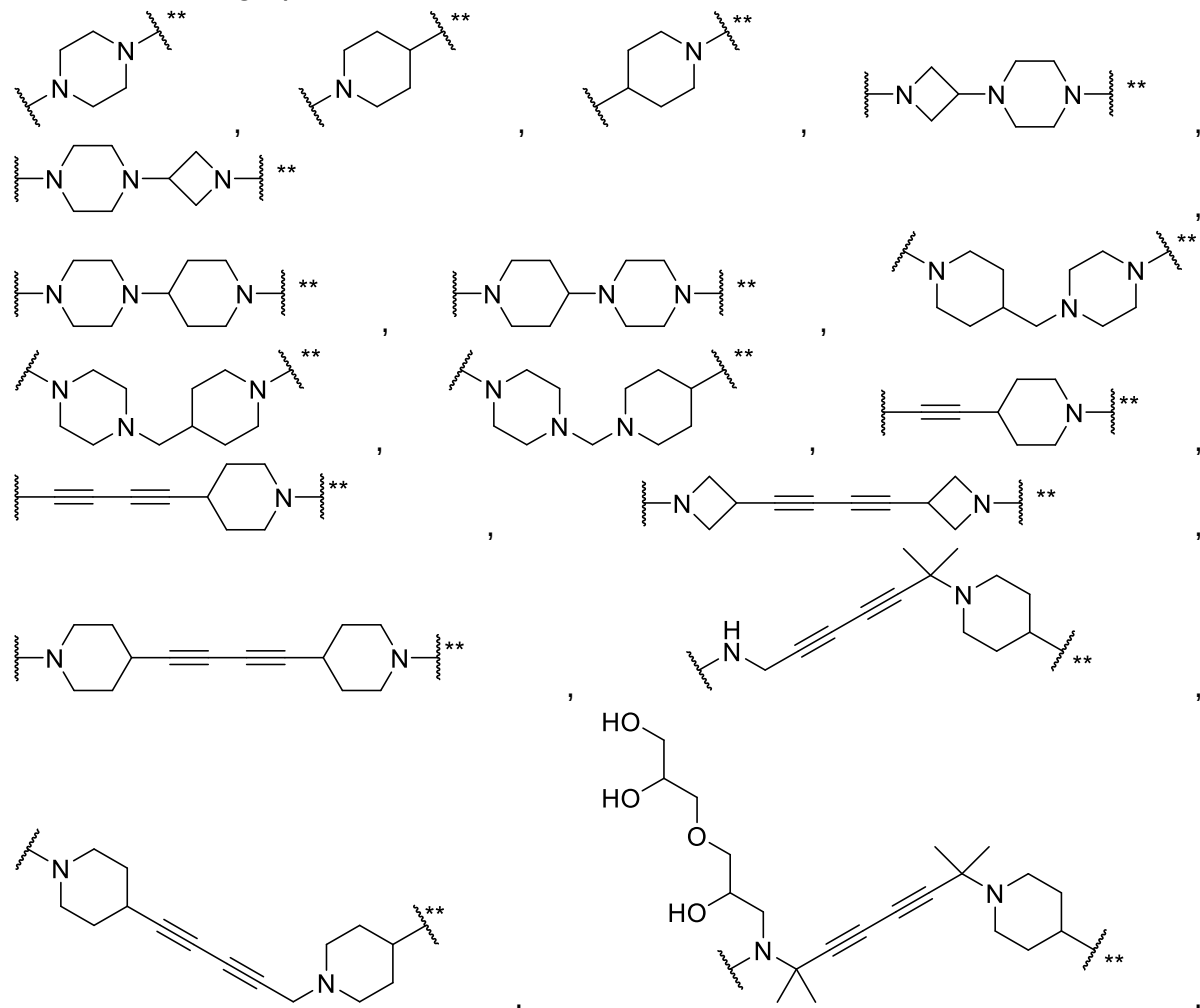
C₃₀ alquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₂₀ alquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₁₀ alquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₅₀ heteroalquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₄₀ heteroalquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₃₀ heteroalquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₂₀ heteroalquilo. En algunas formas de realización, R²⁷ es C₁-C₁₀ heteroalquilo. En algunas formas de realización, el heteroalquilo es polietilenglicol (PEG).

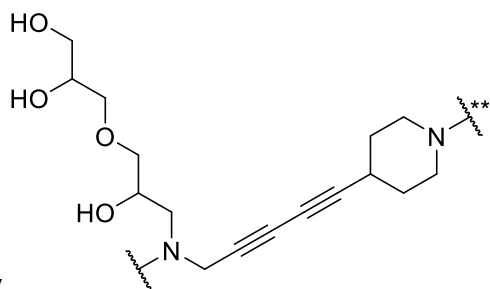
[00235] En algunas formas de realización, cada R^{1G} es independientemente hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{1G} es independientemente C₁-C₃ alquilo. En algunas formas de realización, el C₁-C₃ alquilo es metilo, etilo o propilo. En algunas formas de realización, cada R^{1G} es independientemente metilo.

[00236] En algunas formas de realización, p₁ es 0, 1 o 2. En algunas formas de realización, p₁ es 0. En algunas formas de realización, p₁ es 1. En algunas formas de realización, p₁ es 2.

[00237] En algunas formas de realización, r₁ es 1 o 2. En algunas formas de realización, r₁ es 1. En algunas formas de realización, r₁ es 2.

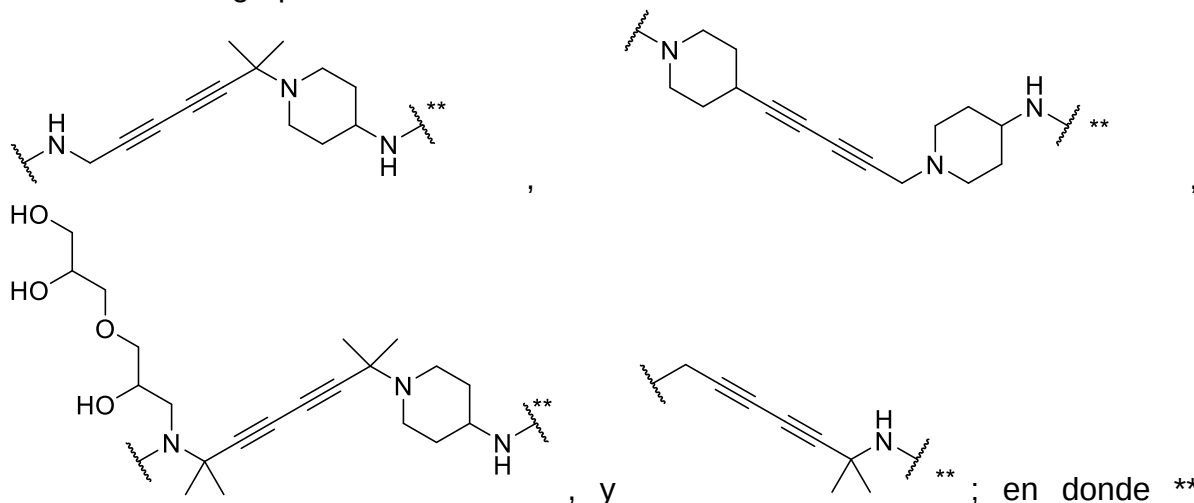
[00238] En algunas formas de realización, el ligador se une con el segundo terminal con un grupo seleccionado de:





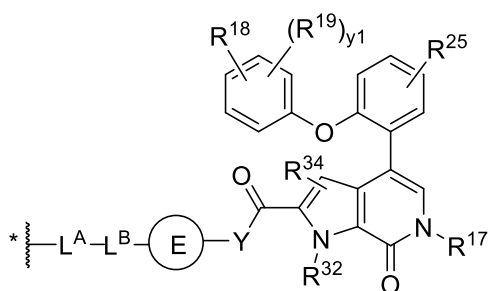
y ; en donde ** denota la conexión al segundo terminal.

[00239] En algunas formas de realización, el ligador se une con el segundo terminal con un grupo seleccionado de:



denota la conexión al segundo terminal.

[00240] En algunas formas de realización, el compuesto comprende una porción que tiene la estructura de Fórmula (D-1), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



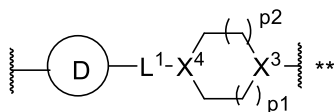
Fórmula (D-1),

en donde,

El anillo E está ausente o es un arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido;

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

L^A es un alquileo opcionalmente sustituido, heteroalquileo opcionalmente sustituido o PEG opcionalmente sustituido;



L^B está ausente o , en donde

El anillo D está ausente o es un arileno opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo opcionalmente sustituido;

L^1 está ausente o es un alquileo opcionalmente sustituido, C_2-C_{10} alquenileno opcionalmente sustituido o C_2-C_{10} alquinileno opcionalmente sustituido;

cada X^3 y X^4 es independientemente CH o N;

p_1 y p_2 son cada uno independientemente 0-3; y

** denota el punto de conexión al anillo E o Y;

cada X^3 y X^4 es independientemente CH o N;

R^{17} es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, $-NO_2$, un $-C_1-C_6$ alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 haloalquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R^{18} es $-NR^A R^B$;

R^{25} es un C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alquenilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 alquinilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido, $-SO_2 R^A$ o $-NHSO_2 R^A$;

R^{32} es hidrógeno o un C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido;

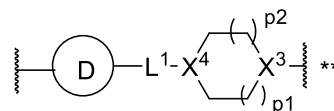
R^{34} es hidrógeno, halógeno, $-OH$, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1-C_6 haloalquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

cada R^A y R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, un C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1-C_6 heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

y_1 es 1-3; y

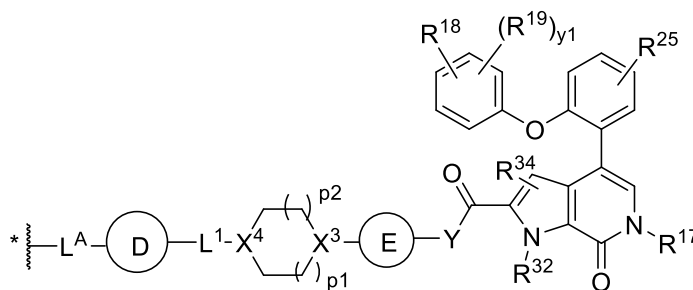
* denota la unión al primer terminal.

[00241] En algunas formas de realización, L^B está ausente.



[00242] En algunas formas de realización, L^b es

[00243] En algunas formas de realización, el compuesto comprende una porción que tiene la estructura de Fórmula (D-2), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-2),

en donde,

El anillo D está ausente o es un arileno opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo opcionalmente sustituido;

El anillo E está ausente o es un arilo o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido;

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

L^A es un alquileo opcionalmente sustituido, heteroalquileo opcionalmente sustituido o PEG opcionalmente sustituido;

L¹ está ausente o es un alquileo opcionalmente sustituido, C₂-C₁₀ alquenileno opcionalmente sustituido o C₂-C₁₀ alquinileno opcionalmente sustituido;

cada X³ y X⁴ es independientemente CH o N;

R¹⁷ es hidrógeno o C₁-C₆ alquilo;

R¹⁸ y R¹⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, un -C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R¹⁸ es -NR^AR^B;

R²⁵ es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^A o -NHSO₂R^A;

R³² es hidrógeno o un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido;

R³⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₁-C₆ haloalquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

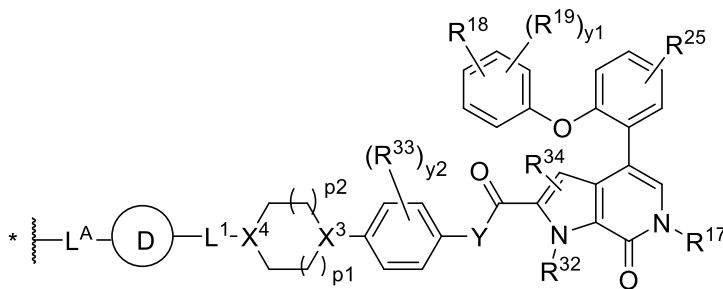
cada R^A y R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido o C₁-C₆ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

p₁ y p₂ son cada uno independientemente 0-3;

y₁ es 1-3; y

* denota la unión al primer terminal.

[00244] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-3), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-3),

en donde,

El anillo D está ausente o es un arileno opcionalmente sustituido o heterocicloalquileo opcionalmente sustituido;

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

L^A es un alquileo opcionalmente sustituido, heteroalquileo opcionalmente sustituido o PEG opcionalmente sustituido;

L^1 está ausente o es un alquileo opcionalmente sustituido, C_2 - C_{10} alquenileno opcionalmente sustituido o C_2 - C_{10} alquinileno opcionalmente sustituido; cada X^3 y X^4 es independientemente CH o N;

R^{17} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo;

R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -CN, -NO₂, un - C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 haloalquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R^{18} es -NR^AR^B;

R^{25} es un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 alquenilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 alquinilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^A o -NHSO₂R^A;

R^{32} es hidrógeno o un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{33} se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, un C_1 - C_{20} alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} heteroalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_{20} haloalquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido o (PEG)₁₋₂₀ opcionalmente sustituido;

R^{34} es hidrógeno, halógeno, -OH, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 haloalquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_6 hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

cada R^A y R^B es independientemente hidrógeno, deuterio, un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_6 heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

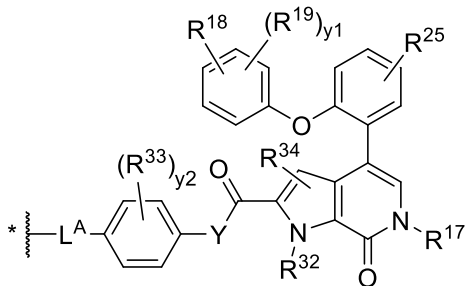
p_1 y p_2 son cada uno independientemente 0-3;

y_2 es 1-3;

y_1 es 1-3; y

* denota la unión al primer terminal.

[00245] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-4), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-4),

en donde,

Y es -CH₂NH-, CH₂O-, -NH- o -O-;

L^A es un alquileo opcionalmente sustituido, heteroalquileo opcionalmente sustituido o PEG opcionalmente sustituido;

R^{17} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo;

R^{18} y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halógeno, -

CN, $-\text{NO}_2$, un $-\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

o R^{18} es $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$;

R^{25} es un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquenilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquinilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$ o $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{A}}$;

R^{32} es hidrógeno o un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido;

cada R^{33} se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, un $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ heteroalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ haloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido o $(\text{PEG})_{1-20}$ opcionalmente sustituido;

R^{34} es hidrógeno, halógeno, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo opcionalmente sustituido;

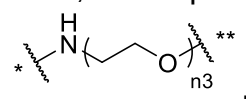
cada R^{A} y R^{B} es independientemente hidrógeno, deuterio, un $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo opcionalmente sustituido o $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo opcionalmente sustituido; y

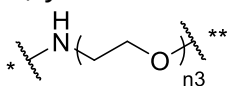
y_2 es 1-3;

y_1 es 1-3; y

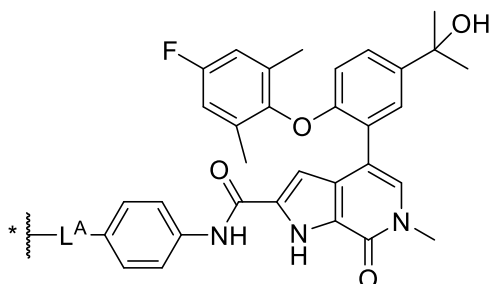
* denota la unión al primer terminal.

[00246] En algunas formas de realización, L^{A} es un $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ alquilenio opcionalmente sustituido o $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ heteroalquilenio opcionalmente sustituido, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquinileno opcionalmente sustituido o PEG_{1-20} opcionalmente sustituido, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con alquilo, amino, ciano, haloalquilo u oxo ($=\text{O}$).

[00247] En algunas formas de realización, L^{A} es , en donde n_3 es 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15; * denota la unión al primer terminal; y ** denota el

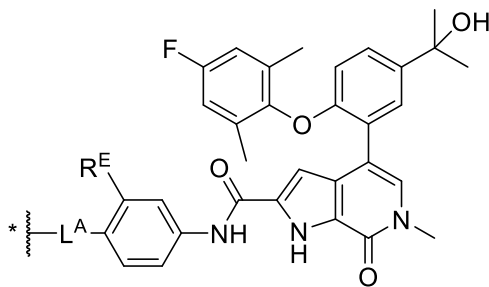
punto de unión al fenilo. En algunas formas de realización, L^{A} es , en donde n_3 es 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15; * denota la unión al primer terminal; y ** denota el punto de unión al fenilo. En algunas formas de realización, n_3 es 7. En algunas formas de realización, n_3 es 8. En algunas formas de realización, n_3 es 9. En algunas formas de realización, n_3 es 10. En algunas formas de realización, n_3 es 11. En algunas formas de realización, n_3 es 12.

[00248] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-5), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-5).

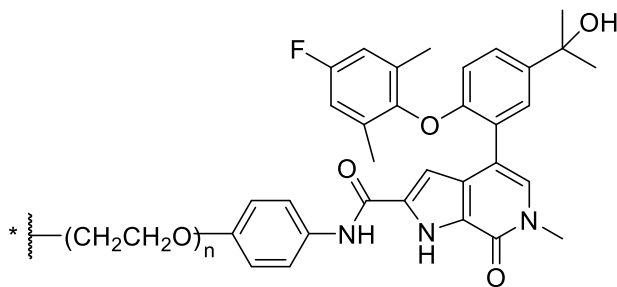
[00249] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-6), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-6),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

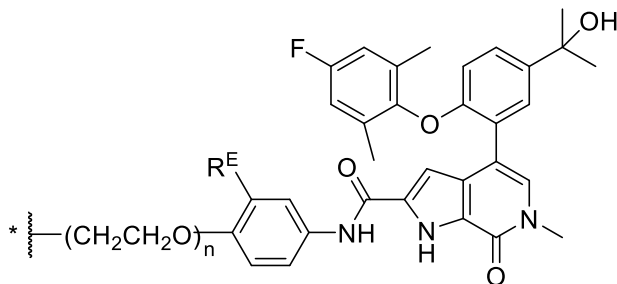
[00250] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-7), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-7),

en donde n es 1-20.

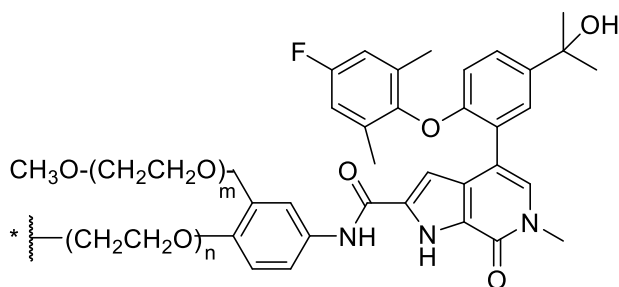
[00251] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-8), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-8),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

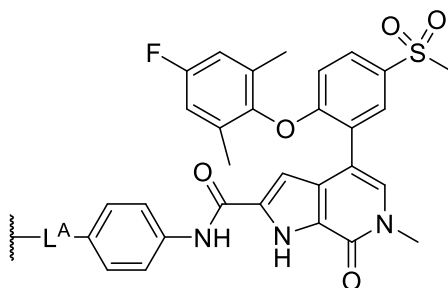
[00252] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-9), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-9),

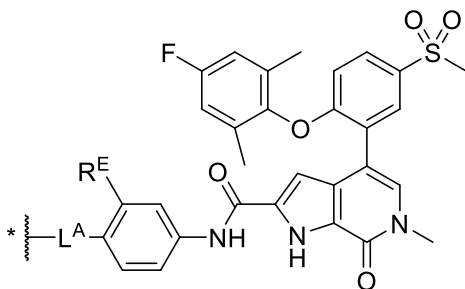
en donde, m es 1-20 y n es 1-20.

[00253] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-10), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-10).

[00254] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-11), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:

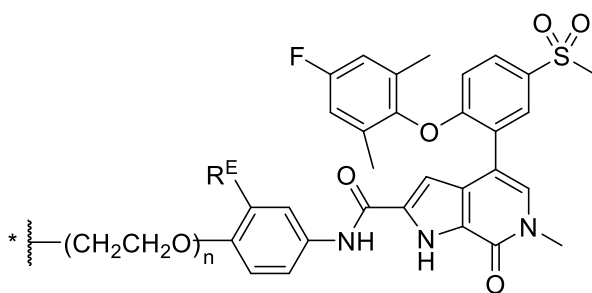


Fórmula (D-11),

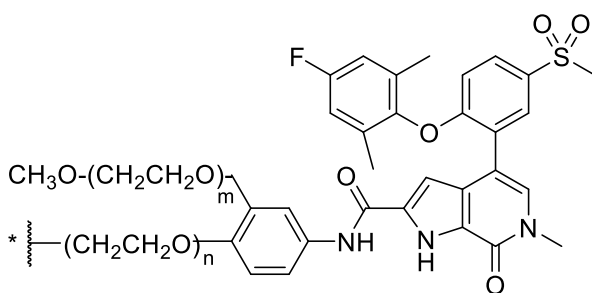
en donde, R^E es -OH, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

[00255] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-12), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:

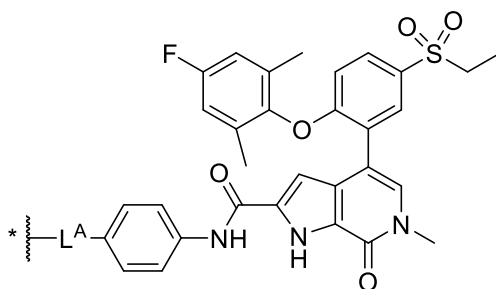
[00256] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-13), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



[00257] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-14), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:

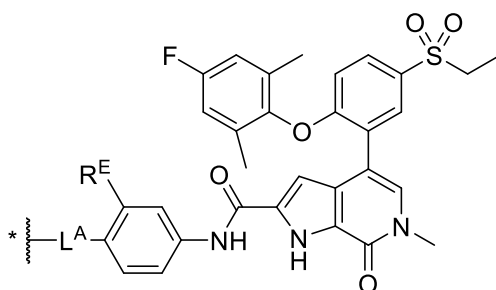


[00258] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-15), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-15).

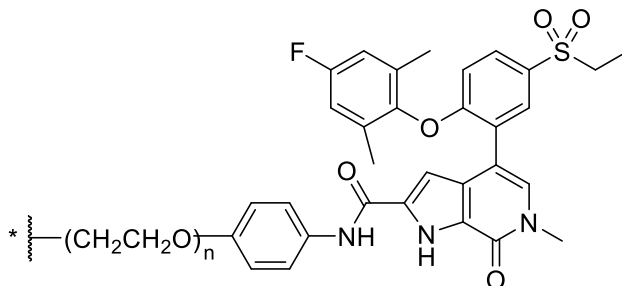
[00259] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-16), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-16),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

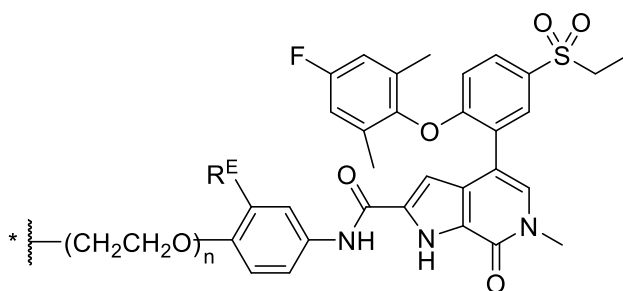
[00260] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-17), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-17),

en donde, n es 1-20.

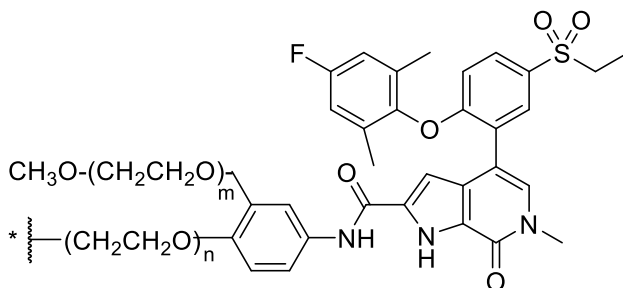
[00261] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-18), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-18),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

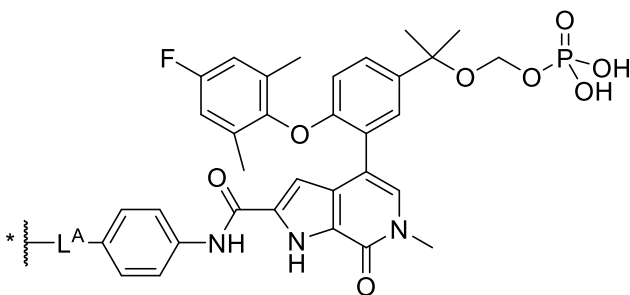
[00262] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-19), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-19),

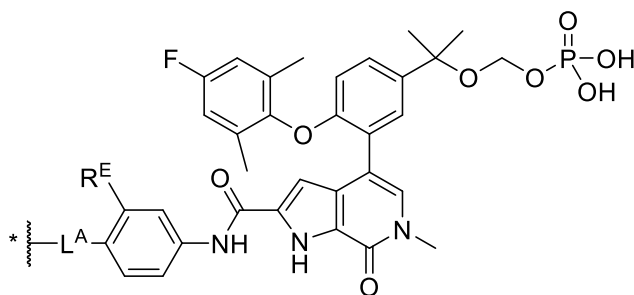
en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

[00263] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-20), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-20).

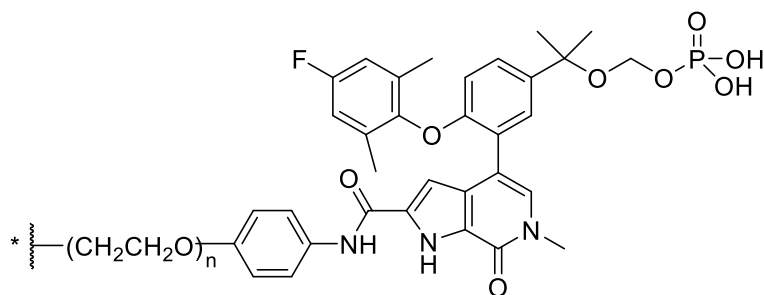
[00264] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-21), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-21),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

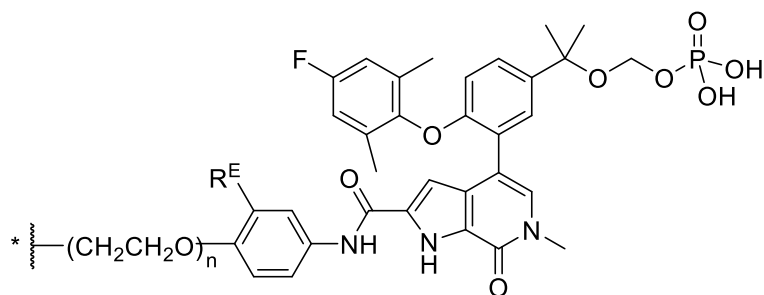
[00265] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-22), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-22),

en donde, n es 1-20.

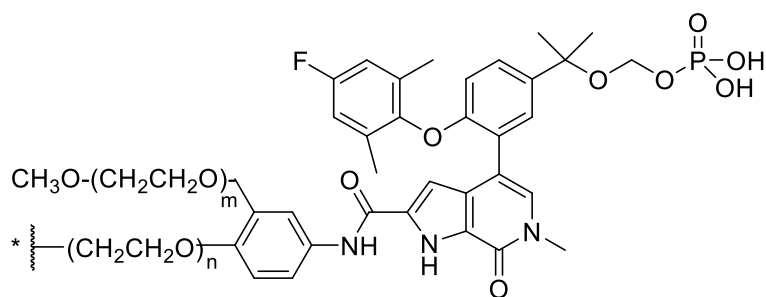
[00266] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-23), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-23),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

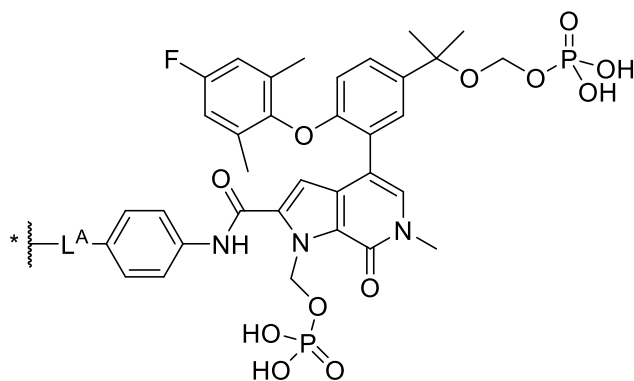
[00267] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-24), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-24),

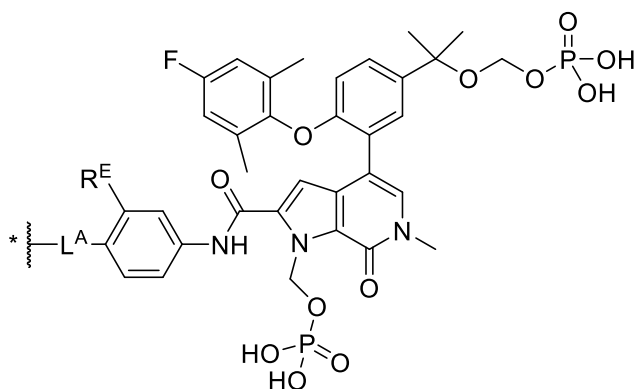
en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

[00268] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-25), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-25).

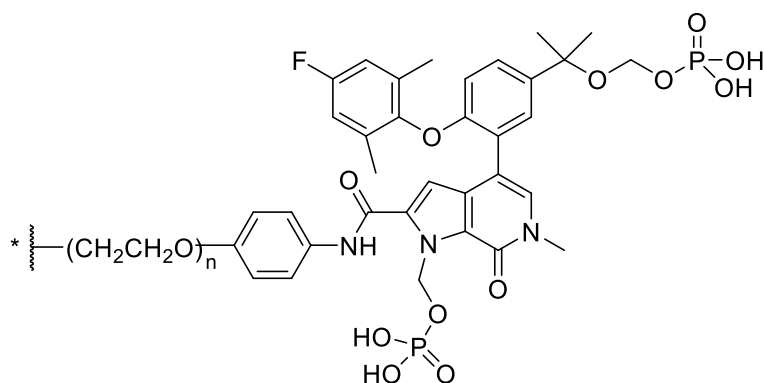
[00269] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-26), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-26),

en donde, R^E es -OH, -(OCH₂CH₂)_m-OH, o -(OCH₂CH₂)_m-O(C₁-C₆ alquilo) y m es de 1 a 20.

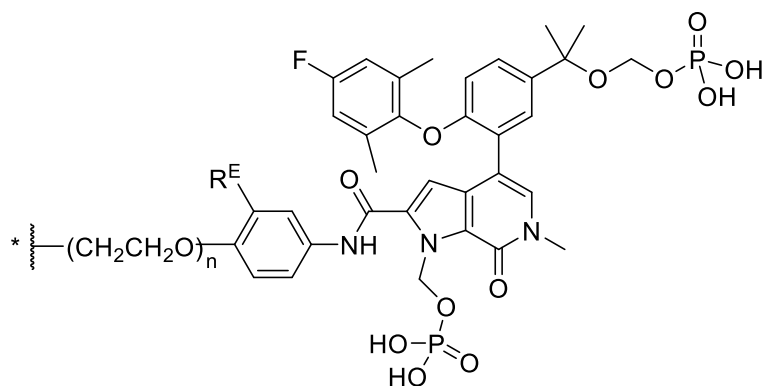
[00270] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-27), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-27),

en donde, n es 1-20.

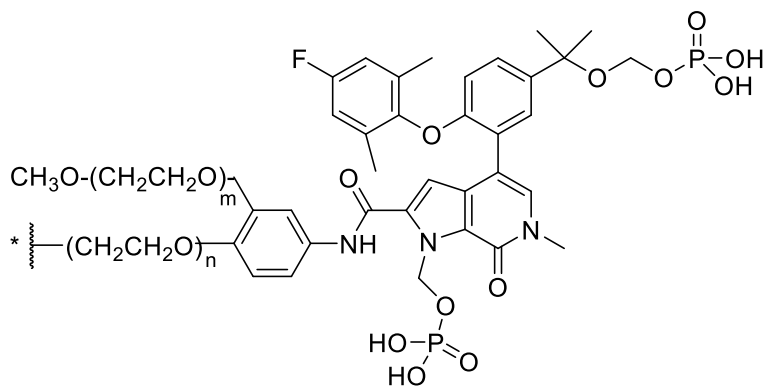
[00271] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-28), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-28),

en donde, R^E es -OH, -(OCH₂CH₂)_m-OH, o -(OCH₂CH₂)_m-O(C₁-C₆ alquilo); m es de 1 a 20; y n es 1-20.

[00272] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-29), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:

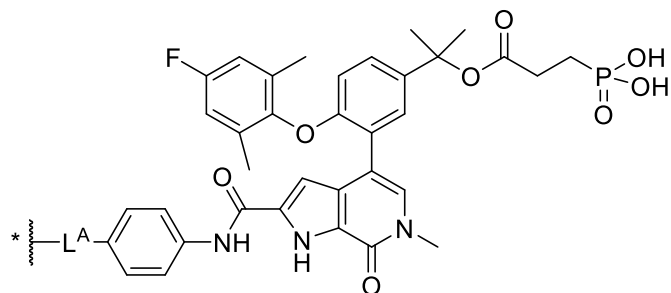


Fórmula (D-29),

en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

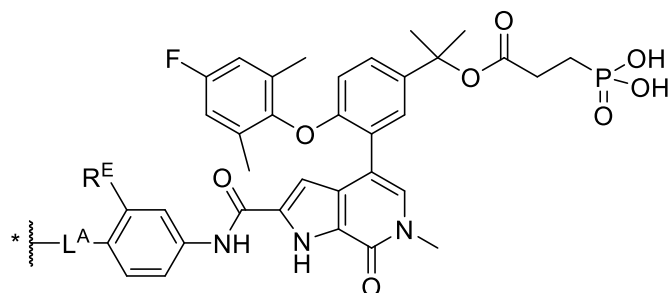
[00273] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-30), o una sal aceptable desde el punto de vista

farmacéutico de esta:



Fórmula (D-30).

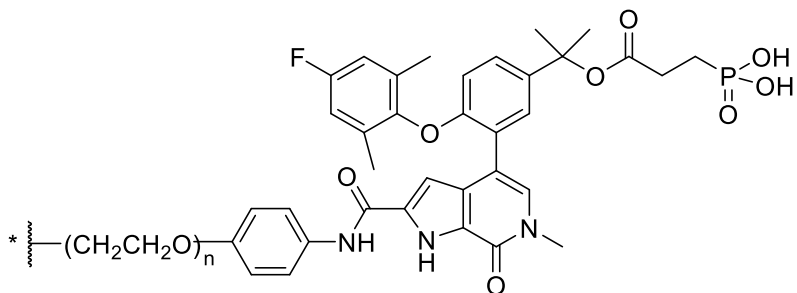
[00274] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-31), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-31),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

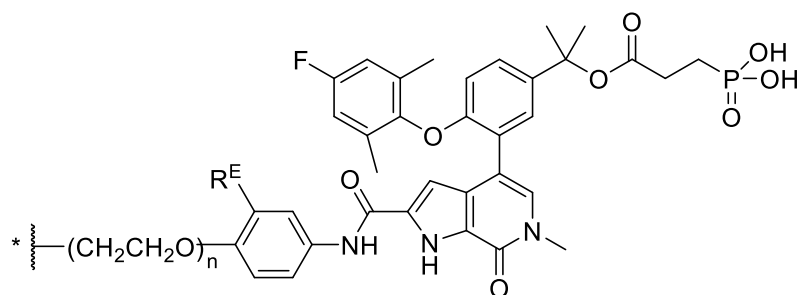
[00275] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-32), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-32),

en donde, n es 1-20.

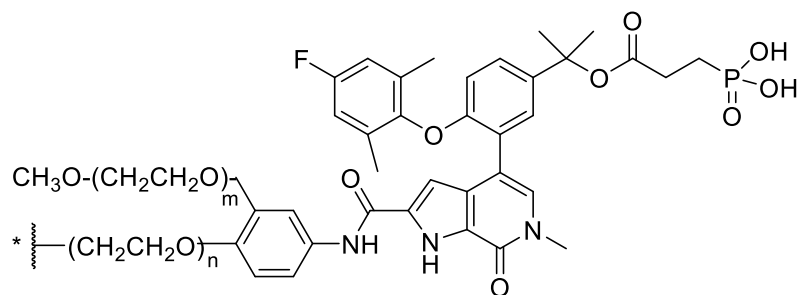
[00276] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-33), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-33),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

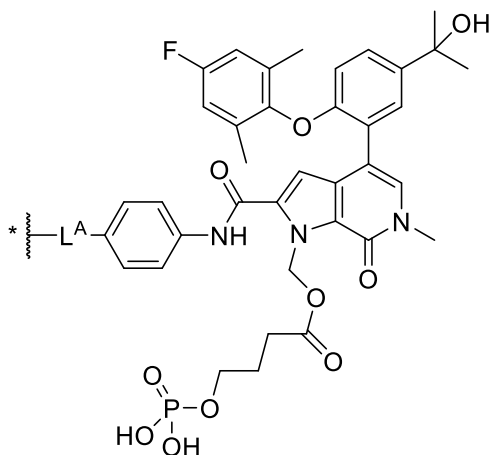
[00277] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-34), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-34),

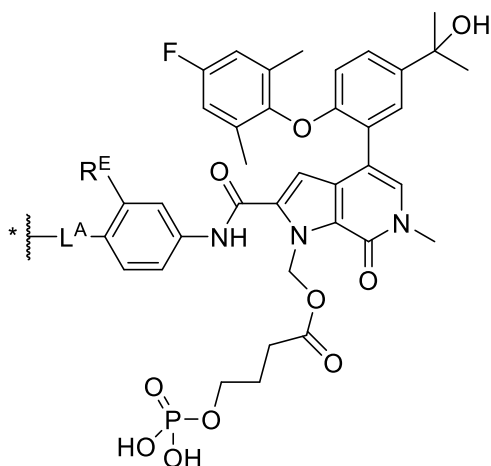
en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

[00278] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-35), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-35).

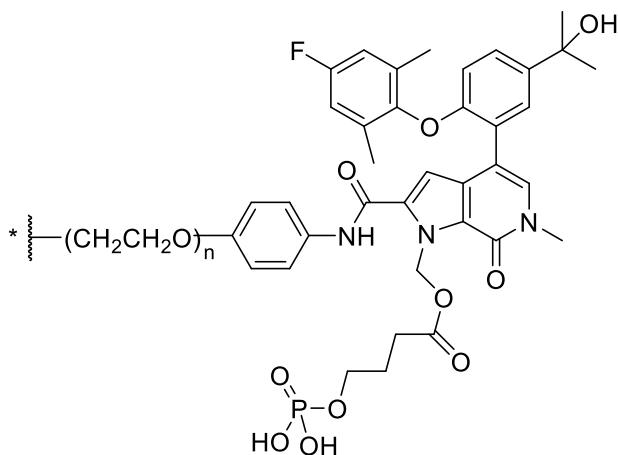
[00279] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-36), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-36),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

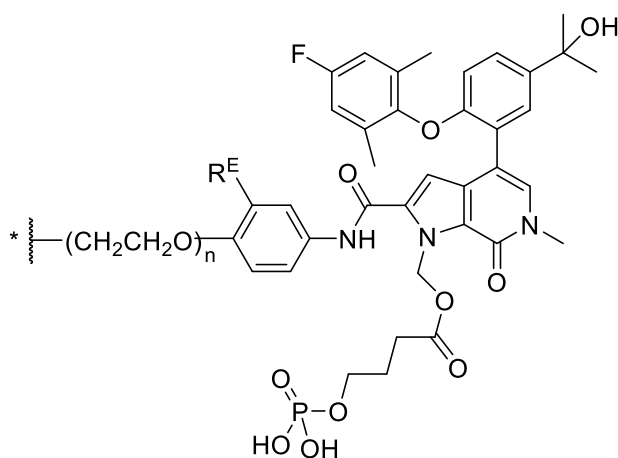
[00280] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-37), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-37),

en donde, n es 1-20.

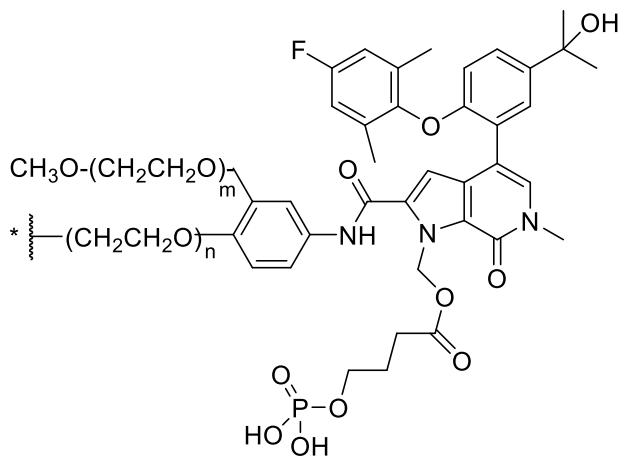
[00281] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-38), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-38),

en donde, R^E es -OH, -(OCH₂CH₂)_m-OH, o -(OCH₂CH₂)_m-O(C₁-C₆ alquilo); m es de 1 a 20; y n es 1-20.

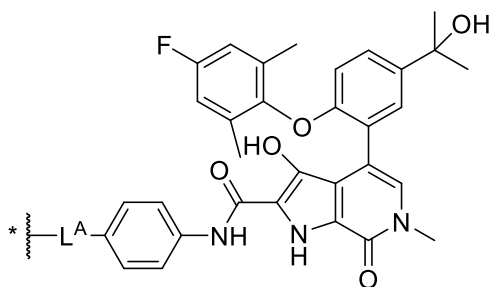
[00282] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-39), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-39),

en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

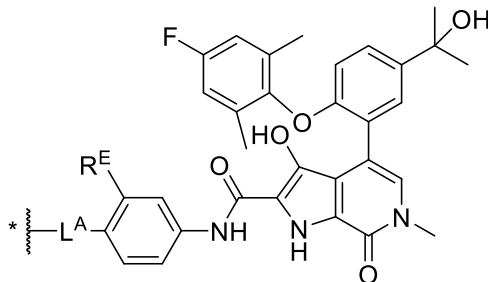
[00283] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-40), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-40).

[00284] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-41), o una sal aceptable desde el punto de vista

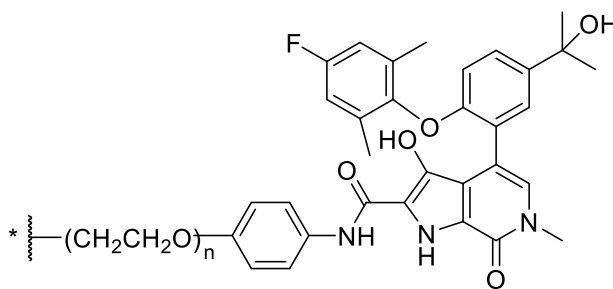
farmacéutico de esta:



Fórmula (D-41),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es 1-20.

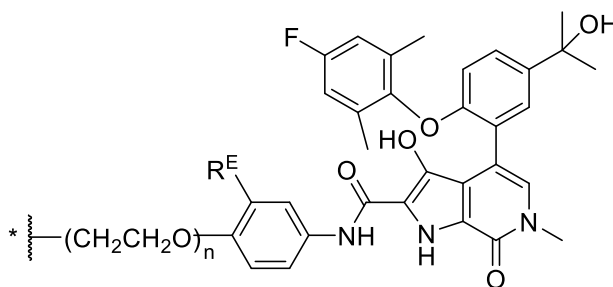
[00285] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-42), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-42),

en donde, n es 1-20.

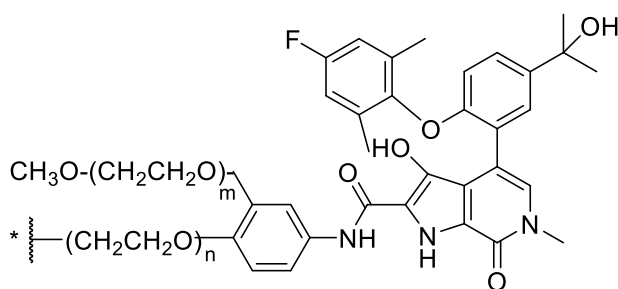
[00286] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-43), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-43),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

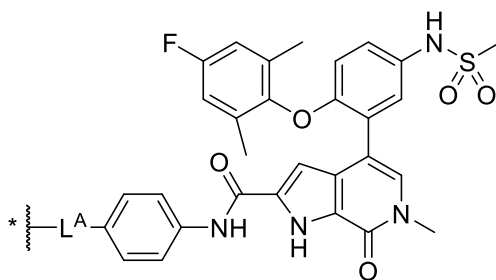
[00287] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-44), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-44),

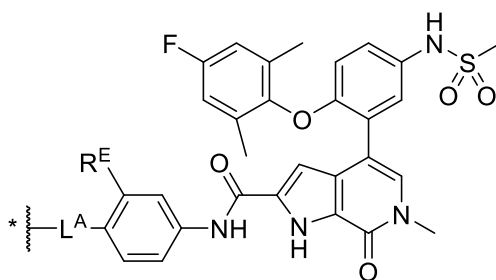
en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

[00288] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-45), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-45).

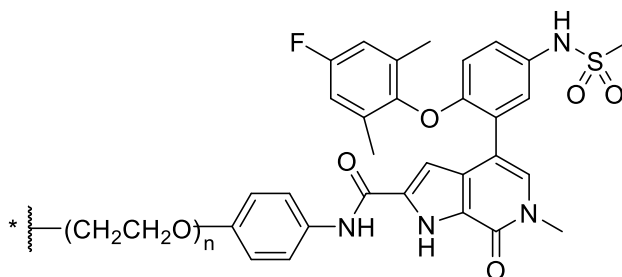
[00289] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-46), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-46),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

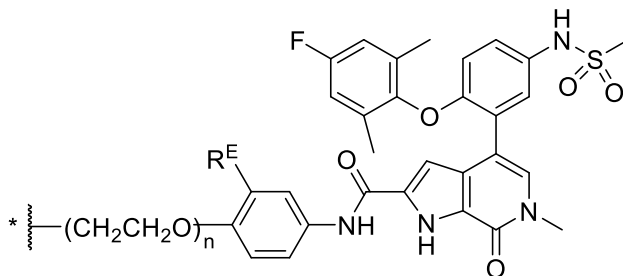
[00290] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-47), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-47),

en donde, n es 1-20.

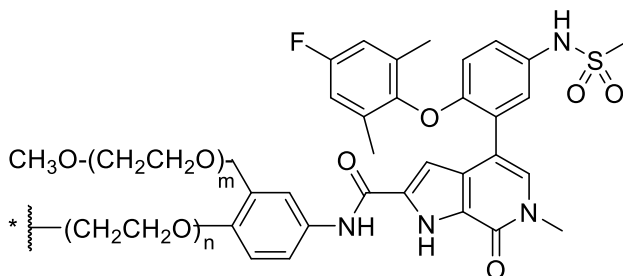
[00291] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-48), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-48),

en donde, R^E es -OH, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

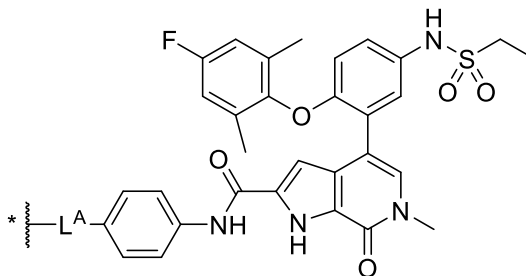
[00292] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-49), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-49),

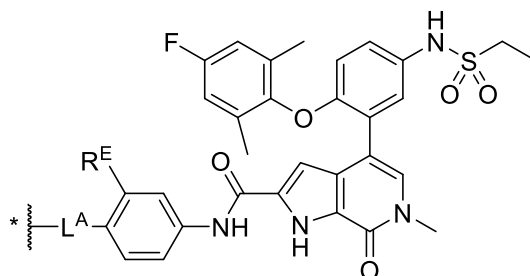
en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

[00293] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-50), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-50).

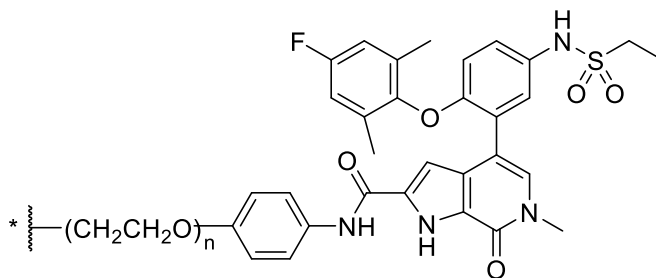
[00294] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-51), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-51),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$ y m es de 1 a 20.

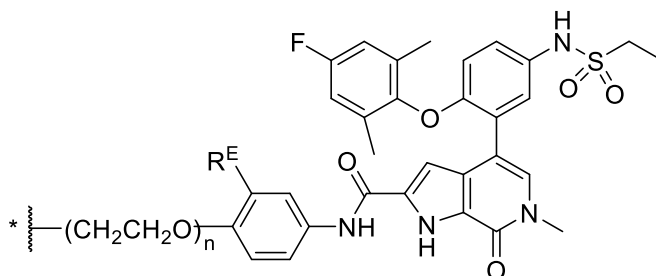
[00295] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-52), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-52),

en donde, n es 1-20.

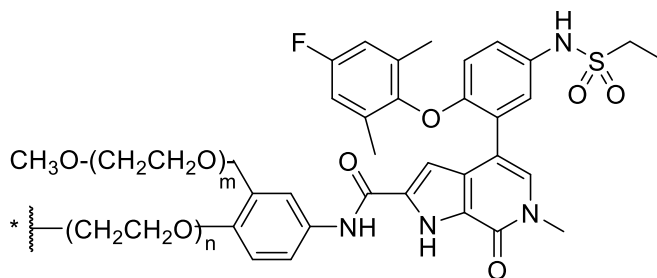
[00296] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-53), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-53),

en donde, R^E es $-OH$, $-(OCH_2CH_2)_m-OH$, o $-(OCH_2CH_2)_m-O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$; m es de 1 a 20; y n es 1-20.

[00297] En algunas formas de realización, el compuesto comprende la porción que tiene la estructura de Fórmula (D-54), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta:



Fórmula (D-54),

en donde, m es de 1 a 20 y n es 1-20.

[00298] En algunas formas de realización, L^A es un C_2 - C_{20} heteroalquileo opcionalmente sustituido o PEG_{1-20} opcionalmente sustituido, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con alquilo, amino, ciano, haloalquilo u oxo ($=O$). En algunas formas de realización, L^A es C_2 - C_{20} heteroalquileo. En algunas formas de realización, L^A es PEG_{1-20} . En algunas formas de realización, L^A es $-NH(CH_2CH_2O)_{n-}$ o $-(CH_2CH_2O)_{n-}$, en donde n es 1-20. En algunas formas de realización, L^A es C_2 - C_{20} heteroalquileo. En algunas formas de realización, L^A es PEG_{1-20} . En algunas formas de realización, L^A es $-NH(CH_2CH_2O)_{n-}$. En algunas formas de realización, L^A es $-(CH_2CH_2O)_{n-}$.

[00299] En algunas formas de realización, n es 1-15. En algunas formas de realización, n es 7-15. En algunas formas de realización, n es 8-15. En algunas formas de realización, n es 9-15. En algunas formas de realización, n es 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15.

[00300] También se proporcionan formas de realización en las que cualquier forma de realización anterior puede combinarse con una cualquiera o más de estas formas de realización, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

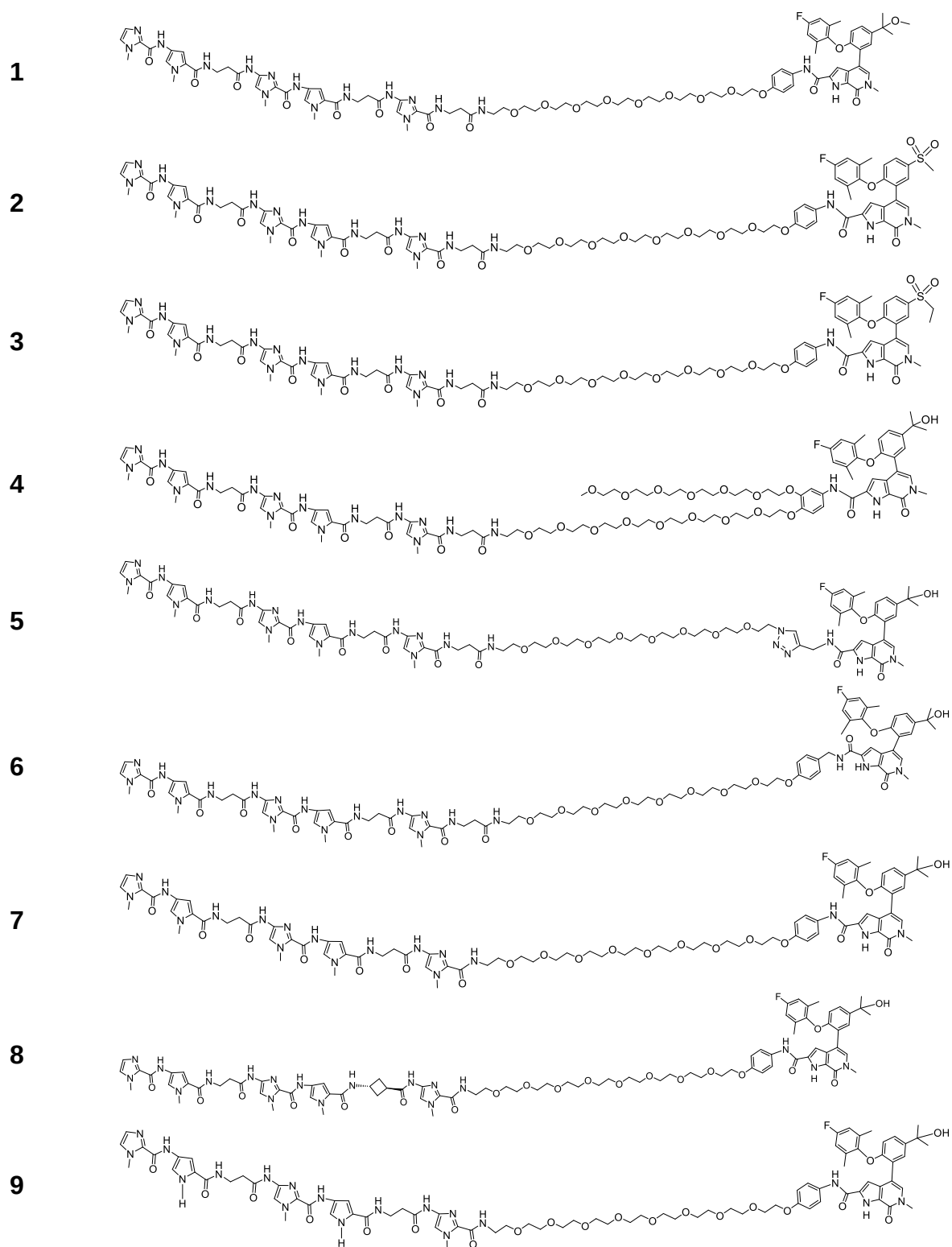
[00301] Como se usa en la presente, dos formas de realización son "mutuamente excluyentes" cuando una se define como algo que es diferente de la otra. Por ejemplo, una forma de realización en la que dos grupos se combinan para formar un cicloalquilo es mutuamente excluyente con una formas de realización en la que un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. De manera similar, una forma de realización en la que un grupo es CH_2 es mutuamente excluyente con una forma de realización en la que el mismo grupo es NH .

[00302] En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la Tabla 3, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. En algunas formas de realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la Tabla 3.

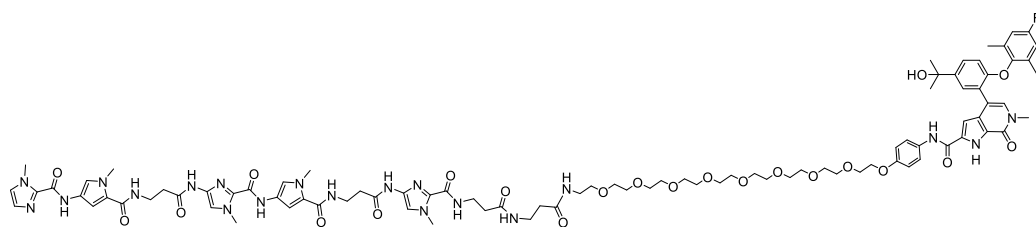
[00303] En algunas formas de realización, los ejemplos no limitativos de los compuestos descritos en la presente se presentan en la Tabla 3 (página siguiente).

Tabla 3. Compuestos de la divulgación.

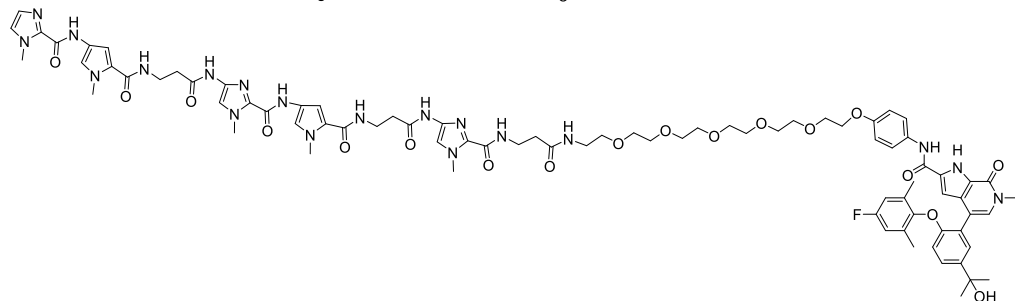
Compuesto	Estructura
N.º	



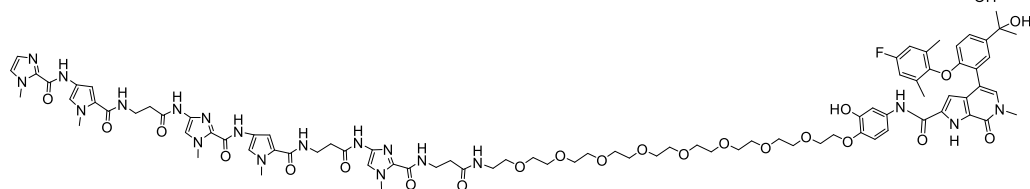
10



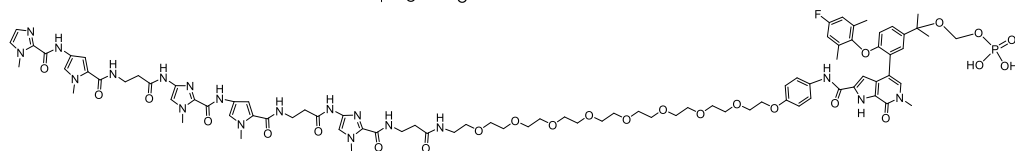
11



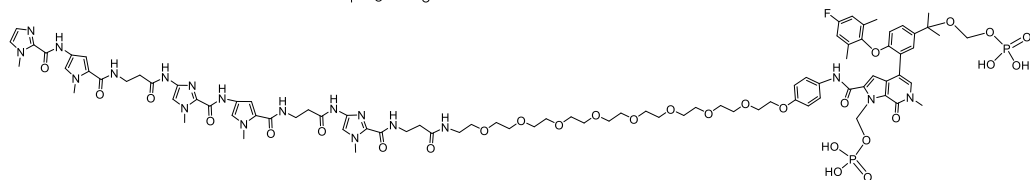
12



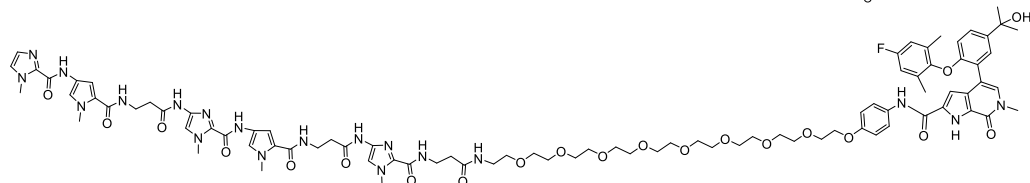
13



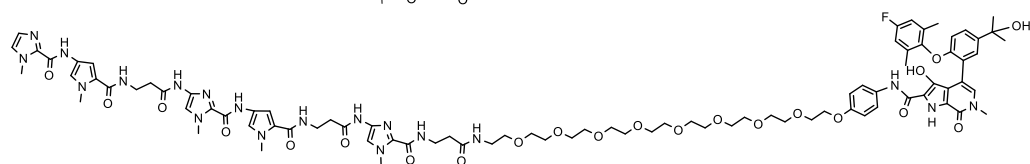
14



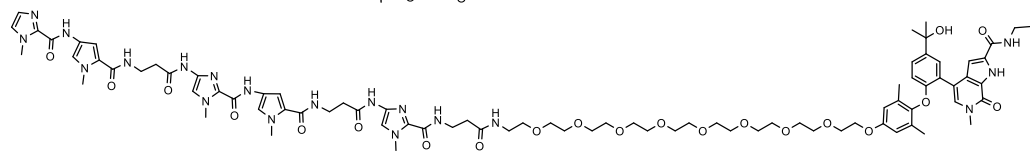
15



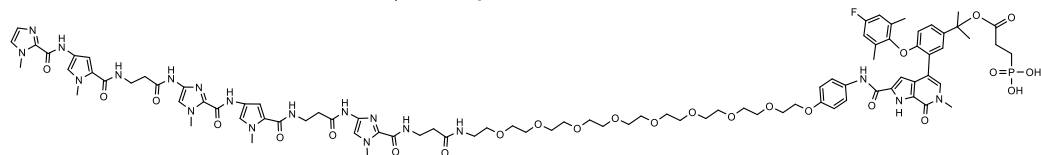
16

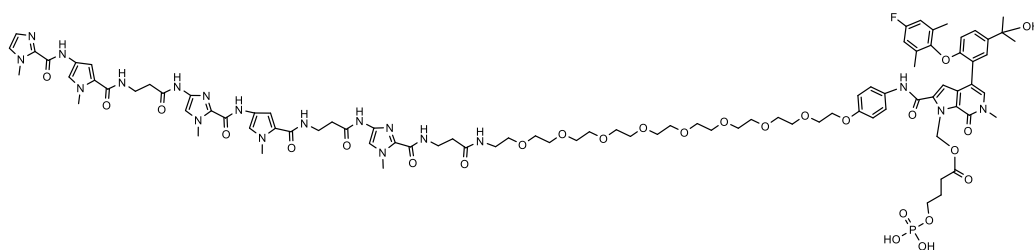


17



18





[00304] En algunos aspectos, un compuesto descrito en la presente posee uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas adecuadas de estas. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas adecuadas de estos. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricos, al separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. En algunas formas de realización, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo mediante el uso de derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en la presente. En otra forma de realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En otras formas de realización, la separación de estereoisómeros se realiza mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y la separación mediante recristalización, cromatografía, o cualquier combinación de estas. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En un aspecto, los estereoisómeros se obtienen mediante síntesis estereoselectiva.

[00305] Los compuestos descritos en la presente incluyen compuestos etiquetados isotópicamente, los cuales son idénticos a los mencionados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en la presente, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro y yodo tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I .

[00306] Como se usa en la presente, la expresión "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto que es mayor que la abundancia natural. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto puede radioetiquetarse, es decir, contener uno o más isótopos radiactivos, o puede etiquetarse con isótopos no radiactivos tales como, por ejemplo, deuterio (^2H o D), carbono-13 (^{13}C), nitrógeno-

15 (^{15}N) o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser deuterio, cualquier carbono puede ser ^{13}C o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N , y que la presencia y colocación de dichos átomos se puede determinar dentro del oficio de nivel medio.

Métodos de uso

[00307] La presente divulgación también se refiere a un método para modular la transcripción de *fxn* que comprende la etapa de poner en contacto *fxn* con un compuesto como se describe en la presente. Se puede monitorear el fenotipo celular, la proliferación celular, la transcripción de *fxn*, la producción de mRNA a partir de la transcripción de *fxn*, la traducción de *fxn*, el cambio en la producción bioquímica producida por la proteína codificada por *fxn* o la unión no covalente de la proteína codificada por *fxn* con un componente de unión natural. Tales métodos pueden ser modos de tratamiento de enfermedades, ensayos biológicos, ensayos celulares, ensayos bioquímicos o similares.

[00308] Los compuestos descritos en la presente pueden reclutar la molécula reguladora para modular la expresión del gen *fxn* defectuoso y tratar y/o aliviar eficazmente los síntomas asociados con enfermedades tales como la ataxia de Friedreich.

[00309] También se proporciona en la presente un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la transcripción de *fxn* que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a un paciente que lo necesite.

[00310] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[00311] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

[00312] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[00313] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, o una composición farmacéutica de la presente divulgación.

[00314] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto

de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente.

[00315] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente.

[00316] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente.

[00317] En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de la presente divulgación o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o un trastorno divulgado en la presente.

[00318] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno está asociado con la transcripción de *fxn*.

[00319] En algunas formas de realización, la enfermedad es ataxia de Friedreich.

[00320] También se proporciona el uso de un compuesto como se divulga en la presente para el tratamiento de una enfermedad mediada por la transcripción de *fxn*.

[00321] También se proporciona en la presente un método de modulación de la transcripción de *fxn* que comprende poner *fxn* en contacto con un compuesto como se divulga en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

[00322] También se proporciona en la presente un método para lograr un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a un paciente, en donde el efecto se selecciona entre una sensación neural mejorada, visión mejorada, equilibrio mejorado, marcha mejorada, sensibilidad reducida a la glucosa y sensibilidad reducida a los carbohidratos.

[00323] En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente pueden mediar y/o aliviar uno o más de atrofia muscular, ataxia, fasciculación o demencia.

[00324] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es atrofia muscular.

[00325] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es ataxia.

[00326] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es fasciculación.

[00327] En algunas formas de realización, la enfermedad o el trastorno es demencia.

[00328] Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 5 o más repeticiones de GAA. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 10 o más repeticiones de GAA. Ciertos compuestos de

la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 20 o más repeticiones de GAA. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 50 o más repeticiones de GAA. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 100 o más repeticiones de GAA. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 200 o más repeticiones de GAA. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces para el tratamiento de sujetos cuyo genotipo tiene 500 o más repeticiones de GAA.

[00329] También se proporciona un método de modulación de una función mediada por *fxn* en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en la presente.

[00330] En ciertas formas de realización, se proporcionan métodos de tratamiento *ex vivo*. Los métodos *ex vivo* típicamente incluyen células, órganos y/o tejidos extraídos del sujeto. Las células, órganos y/o tejidos, por ejemplo, pueden incubarse con el agente en condiciones adecuadas. Las células, órganos y/o tejidos puestos en contacto por lo general se devuelven al donante, se colocan en un receptor o se almacenan para su uso futuro. Por lo tanto, el compuesto se encuentra generalmente en un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00331] En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica modula la expresión de *fxn* dentro de las 6 horas posteriores al tratamiento. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica modula la expresión de *fxn* dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica modula la expresión de *fxn* dentro de las 72 horas posteriores al tratamiento.

[00332] En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca un aumento de 2 veces en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca un aumento de 5 veces en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca un aumento de 10 veces en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca un aumento de 20 veces en la expresión de *fxn*.

[00333] En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una disminución de 20% en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una disminución de 50% en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una disminución de 80% en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una disminución de 90% en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una disminución de 95% en la expresión de *fxn*. En ciertas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica provoca una disminución de 99% en la expresión de *fxn*.

[00334] En algunas formas de realización, la administración de la composición

farmacéutica hace que la expresión de *fxn* disminuya dentro de 25% del nivel de expresión observado para individuos sanos. En algunas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica hace que la expresión de *fxn* disminuya dentro de 50% del nivel de expresión observado para individuos sanos. En algunas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica hace que la expresión de *fxn* disminuya dentro de 75% del nivel de expresión observado para individuos sanos. En algunas formas de realización, la administración de la composición farmacéutica hace que la expresión de *fxn* disminuya dentro de 90% del nivel de expresión observado para individuos sanos.

Composiciones farmacéuticas y administración

[00335] También se proporciona un método de modulación de una función mediada por *fxn* en un sujeto que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en la presente.

[00336] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se divulga en la presente, junto con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00337] En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para administración oral.

[00338] En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica se formula para inyección o infusión intravenosa.

[00339] En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica oral se elige de un comprimido y una cápsula.

[00340] En ciertas formas de realización, se proporcionan métodos de tratamiento *ex vivo*. Los métodos *ex vivo* típicamente incluyen células, órganos o tejidos extraídos del sujeto. Las células, órganos o tejidos, por ejemplo, pueden incubarse con el agente en condiciones adecuadas. Las células, órganos o tejidos puestos en contacto por lo general se devuelven al donante, se colocan en un receptor o se almacenan para su uso futuro. Por lo tanto, el compuesto se encuentra generalmente en un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[00341] En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 5 μM . En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 1 μM . En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 400 nM. En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 200 nM. En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 100 nM. En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 50 nM. En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 20 nM. En ciertas formas de realización, el compuesto es eficaz a una concentración menor que alrededor de 10 nM.

Combinaciones y tratamientos de combinación

[00342] En ciertos casos, puede ser adecuado administrar al menos uno de los compuestos descritos en la presente (o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este) en combinación con otro agente terapéutico. Solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al

recibir uno de los compuestos de la presente es hipertensión, entonces puede ser adecuado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo, el adyuvante solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico general para el paciente). O, solo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse mediante la administración de uno de los compuestos descritos en la presente con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Solo a modo de ejemplo, en un tratamiento para la diabetes que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente, puede obtenerse un mayor beneficio terapéutico al proporcionar también al paciente otro agente terapéutico para la diabetes. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, el trastorno o la afección que se trate, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

[00343] Los ejemplos específicos y no limitativos de posibles tratamientos de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos de la divulgación con un inhibidor ACE.

[00344] En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto divulgado en la presente) pueden administrarse en cualquier orden o incluso de manera simultánea. Si se administran de manera simultánea, los múltiples agentes terapéuticos pueden proporcionarse en una sola forma unificada o en múltiples formas (solo a modo de ejemplo, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en dosis múltiples, o ambos pueden administrarse como dosis múltiples. Si no se administran de manera simultánea, el tiempo entre las dosis múltiples puede ser cualquier duración de tiempo que oscile entre unos pocos minutos y cuatro semanas.

[00345] Por lo tanto, en otro aspecto, ciertas formas de realización proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por *fxn* en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto divulgado en la presente eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, determinadas formas de realización proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado en la presente en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por *fxn*.

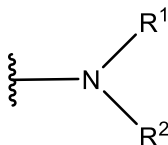
[00346] Además de ser útiles para el tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones divulgados en la presente también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluidos mamíferos, roedores y similares. Los animales de mayor preferencia incluyen caballos, perros y gatos.

Definiciones

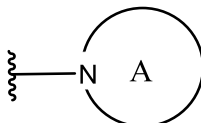
[00347] Como se usan en la presente, los siguientes términos tienen los significados indicados.

[00348] Debe entenderse que ciertas convenciones de nomenclatura de radicales pueden incluir un monorradical o un dirradical, según el contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un dirradical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye dirradicales, tales como $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ y similares. Otras convenciones de nomenclatura de radicales indican claramente que el radical es un dirradical, tales como "alquilenno", "alquenilenno", "arilenno", "heteroarilenno".

[00349] Cuando se dice que dos grupos R forman un anillo (por ejemplo, un anillo carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo) "junto con el átomo al que están unidos", se entiende que la unidad colectiva del átomo y los dos grupos R son el anillo mencionado. El anillo no está limitado por la definición de cada grupo R cuando se toma individualmente. Por ejemplo, cuando está presente la siguiente subestructura:

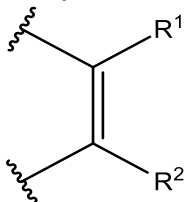


y R¹ y R² se definen como seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R¹ y R² junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, se entiende que R¹ y R² pueden seleccionarse de hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene estructura:

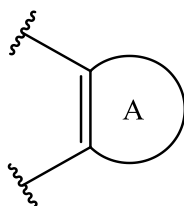


donde el anillo A es un anillo heteroarilo que contiene el nitrógeno representado.

[00350] De manera similar, cuando se dice que dos grupos R "adyacentes" forman un anillo "junto con el átomo al que están unidos", se entiende que la unidad colectiva de los átomos, los enlaces intermedios y los dos grupos R son el anillo mencionado. Por ejemplo, cuando está presente la siguiente subestructura:

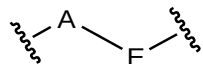


y R¹ y R² se definen como seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o R¹ y R² junto con los átomos a los que están unidos forman un arilo o carbociclilo, se entiende que R¹ y R² pueden seleccionarse de hidrógeno o alquilo, o alternativamente, la subestructura tiene estructura:



donde A es un anillo arilo o un carbociclilo que contiene el doble enlace representado.

[00351] Siempre que un sustituyente se represente como un di-radical (es decir, tiene dos puntos de unión al resto de la molécula), debe entenderse que el sustituyente puede unirse en cualquier configuración direccional salvo indicación contraria. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente representado como –AE– o



incluye el sustituyente orientado de tal manera que el **A** está unido en el punto de unión más a la izquierda de la molécula, así como el caso en el cual **A** está unido en el punto de unión más a la derecha de la molécula.

[00352] Cuando se divulgan rangos de valores, y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 " o "entre n_1 ... y n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, a menos que se indique lo contrario, esta notación pretende incluir los números en sí y el rango entre ellos. Este rango puede ser integral o continuo entre los valores límite, inclusive. A modo de ejemplo, el rango "de 2 a 6 carbonos" pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, dado que los carbonos se presentan en números enteros. A modo de ejemplo, esto puede compararse con el rango "de 1 a 3 μM (micromolar)", que pretende incluir 1 μM , 3 μM y todo lo que está en el medio, hasta cualquier cantidad significativa de cifras (por ejemplo, 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

[00353] La expresión "alrededor de", como se usa en la presente, pretende calificar los valores numéricos que modifica, en donde tal valor se indica como variable dentro de un margen de error. Cuando no se menciona ningún margen de error en particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un gráfico o una tabla de datos, la expresión "alrededor de" debe entenderse como el rango que abarcaría el valor mencionado y el rango que también se incluiría al redondear hacia arriba o hacia abajo a esa cifra, teniendo en cuenta las cifras significativas.

[00354] El término "poliamida" se refiere a polímeros de unidades enlazables unidas químicamente por enlaces amida (es decir, CONH); opcionalmente, las poliamidas incluyen sondas químicas conjugadas con ellas. Las poliamidas pueden sintetizarse mediante condensación por etapas de ácidos carboxílicos (COOH) con aminas (RR'NH) con métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, las poliamidas pueden formarse con reacciones enzimáticas *in vitro*, o al emplear fermentación con microorganismos.

[00355] La expresión "unidad enlazable" se refiere a metilimidazoles, metilpirroles y funcionalidades alifáticas de cadena lineal y ramificada (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno y similares), que contienen opcionalmente sustituyentes de nitrógeno, y derivados químicos de estos. Las funcionalidades alifáticas de las unidades enlazables se pueden proporcionar, por ejemplo, mediante condensación de beta-alanina o dimetilaminopropilamina durante la síntesis de la poliamida mediante métodos bien conocidos en la técnica.

[00356] El término "ligador" se refiere a una cadena de al menos 10 átomos contiguos. En ciertas formas de realización, el ligador contiene no más de 20 átomos que no son de hidrógeno. En ciertas formas de realización, el ligador contiene no más de 40 átomos que no son de hidrógeno. En ciertas formas de realización, el ligador contiene no más de 60 átomos que no son de hidrógeno. En ciertas formas de realización, el ligador contiene átomos elegidos de C, H, N, O y S. En ciertas formas de realización, cada átomo que no es hidrógeno se une químicamente a 2 átomos vecinos en el ligador, o un átomo vecino en el ligador y un terminal del ligador. En ciertas formas de realización, el ligador forma un enlace amida con al menos uno de los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el ligador forma un enlace éster o éter con al menos uno de los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el ligador forma un enlace tioéster o tioéter con al menos uno de los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el ligador forma un enlace carbono-carbono directo con al menos uno de los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el ligador forma un enlace amina o amida con al menos uno de los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el ligador comprende unidades $-(CH_2OCH_2)-$. En ciertas formas de realización, el ligador comprende unidades $-(CH(CH_3)OCH_2)-$. En ciertas formas de realización, el ligador comprende unidades de $-(CH_2NR_NCH_2)$, para $R_N = C_{1-4}$ alquilo. En ciertas formas de realización, el ligador comprende una porción arileno, cicloalquileo o heterocicloalquileo.

[00357] El término "espaciador" se refiere a una cadena de al menos 5 átomos contiguos. En ciertas formas de realización, el espaciador contiene no más de 10 átomos que no son de hidrógeno. En ciertas formas de realización, el espaciador contiene átomos seleccionados de C, H, N, O y S. En ciertas formas de realización, el espaciador forma enlaces amida con los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el espaciador comprende unidades de $-(CH_2OCH_2)-$. En ciertas formas de realización, el espaciador comprende unidades de $-(CH_2NR_NCH_2)$, para $R_N = C_{1-4}$ alquilo. En ciertas formas de realización, el espaciador contiene al menos una carga positiva a pH fisiológico.

[00358] La expresión "componente de giro" se refiere a una cadena de alrededor de 4 a 10 átomos contiguos. En ciertas formas de realización, el componente de giro contiene átomos seleccionados de C, H, N, O y S. En ciertas formas de realización, el componente de giro forma enlaces amida con los otros dos grupos a los que está unido. En ciertas formas de realización, el componente de giro contiene al menos una carga positiva a pH fisiológico.

[00359] La expresión "ácido nucleico" y el término "nucleótido" se refieren a ribonucleótido y desoxirribonucleótido, y análogos de estos, conocidos en la técnica.

[00360] La expresión "secuencia de oligonucleótidos" se refiere a una pluralidad de ácidos nucleicos que tiene una secuencia y longitud definidas (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o incluso más nucleótidos). La expresión "secuencia de repetición de oligonucleótidos" se refiere a una expansión contigua de secuencias de oligonucleótidos.

[00361] El término "transcripción", conocido en la técnica, se refiere a la síntesis de

ARN (es decir, ácido ribonucleico) por ARN polimerasa dirigida por ADN. La expresión "modular la transcripción" se refiere a un cambio en el nivel de transcripción que puede medirse con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, ensayo de mARN, el producto de la transcripción. En ciertas formas de realización, la modulación es un aumento en la transcripción. En otras formas de realización, la modulación es una disminución en la transcripción.

[00362] La expresión "poner en contacto" se refiere a poner el compuesto (por ejemplo, una molécula moduladora de la transcripción de la presente divulgación) cerca del gen diana deseado. La puesta en contacto puede dar como resultado la unión a la porción diana o un cambio conformacional de esta.

[00363] El término "acilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alquenilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otra porción donde el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo -C(=O)CH_3 . Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

[00364] El término "alquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, dicho alquenilo comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenileno" se refiere a un sistema de enlace doble carbono-carbono unido en dos o más posiciones, tal como etenileno $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$. Los ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" puede incluir grupos "alquenileno".

[00365] El término "alcoxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquiléter, en donde el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de radicales alquiléter adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi y similares.

[00366] El término "alquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En formas de realización adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares. El término "alquileno", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tal como metileno $(-\text{CH}_2-)$. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" puede incluir grupos "alquileno".

[00367] El término "alquilamino", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden ser mono o dialquilados, que forman grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-

etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.

[00368] El término "alquilideno", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que un átomo de carbono del enlace doble carbono-carbono pertenece a la porción a la que está unido el grupo alquenilo.

[00369] El término "alquiltio", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquiltioéter ($R-S-$), en donde el término alquilo es como se definió anteriormente y en donde el azufre puede oxidarse de manera simple o doble. Los ejemplos de radicales alquiltioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, metansulfonilo, etansulfonilo y similares.

[00370] El término "alquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, dicho alquenilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En formas de realización adicionales, dicho alquenilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un triple enlace carbono-carbono unido en dos posiciones tales como etinileno ($-C::C-$, $-C\equiv C-$). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-il, butin-2-il, pentin-1-il, 3-metilbutin-1-il, hexin-2-il y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

[00371] Los términos "amido" y "carbamoilo", como se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe a continuación unido a la porción molecular parental a través de un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)N(RR')$ con R y R' como se define en la presente o como se define por los grupos "R" específicamente enumerados designados. El término "N-amido", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)N(R')$, en donde R y R' son como se definen en la presente o como se definen por los grupos "R" específicamente enumerados designados. El término "acilamino", como se usa en la presente, solo o en combinación, abarca un grupo acilo unido a la porción parental a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino ($CH_3C(=O)NH-$).

[00372] El término "amida", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-C(=O)NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Las amidas pueden formarse mediante condensación directa de ácidos carboxílicos con aminas o mediante el uso de cloruros de ácido. Además, los reactivos de acoplamiento son conocidos en la técnica, incluso los compuestos a base de carbodiimida, tales como DCC y EDCI.

[00373] El término "amino", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, R y R'

pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[00374] El término "arilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que dichos sistemas de anillos policíclicos están fusionados entre sí. El término "arilo" abarca grupos aromáticos, tales como fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrilo. El término "arileno" abarca grupos aromáticos, tales como fenileno, naftileno, antracenileno y fenantrileno.

[00375] El término "arilalquenilo" o "aralquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquenilo.

[00376] El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alcoxi.

[00377] El término "arilalquilo" o "aralquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquilo.

[00378] El término "arilalquinilo" o "aralquinilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquinilo.

[00379] El término "arilalcanoílo" o "aralcanoílo" o "aroílo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo, tal como benzoílo, naftoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinamoílo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinamoílo y similares.

[00380] El término ariloxi, como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido a la porción molecular parental a través de un oxi.

[00381] Los términos "benzo" y "benz", como se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y benzimidazol.

[00382] El término "carbamato", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico ($-NHCOO-$) que se puede unir a la porción molecular parental desde el extremo nitrogenado o ácido, y que puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente.

[00383] El término "O-carbamilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-OC(O)NRR'$, en donde R y R' son como se definen en la presente.

[00384] El término "N-carbamilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $ROC(O)NR'$, en donde R y R' son como se definen en la presente.

[00385] El término "carbonilo", como se usa en la presente, cuando se usa solo, incluye formilo $[-C(=O)H]$ y en combinación es un grupo $-C(O)-$.

[00386] El término "carboxilo" o "carboxi", como se usa en la presente, se refiere a $-C(=O)OH$ o al correspondiente anión "carboxilato", tal como se encuentra en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $RC(O)O-$, donde R es como se define en la presente. Un grupo "C-carboxi" se refiere a

grupos $-C(=O)OR$, donde R es como se define en la presente.

[00387] El término "ciano", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-CN$.

[00388] El término "cicloalquilo" o, alternativamente, "carbociclo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en el que cada porción cíclica contiene de 3 a 12 miembros del anillo de átomos de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo fusionado con benzo que está opcionalmente sustituido como se define en la presente. En ciertas formas de realización, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico", como se usan en la presente, pretenden incluir ambos sistemas de anillos fusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como el tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general mediante biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

[00389] El término "éster", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une dos porciones ligadas en átomos de carbono.

[00390] El término "éter", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que une dos porciones ligadas en átomos de carbono.

[00391] El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[00392] El término "haloalcoxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

[00393] El término "haloalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado definido anteriormente, en donde uno o más hidrógenos están reemplazados por un halógeno. Los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo están específicamente incluidos. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquileno" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno ($-CFH-$), difluorometileno ($-CF_2-$), clorometileno ($-CHCl-$) y similares.

[00394] El término "heteroalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a una cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de estas, completamente saturada o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, y en donde los átomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de N puede estar opcionalmente

cuaternizado. Los heteroátomos se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

[00395] El término "heteroarilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros o a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos fusionados en el que al menos uno de los anillos fusionados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S. En ciertas formas de realización, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En formas de realización adicionales, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas formas de realización, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. El término también abarca grupos policíclicos fusionados en donde los anillos heterocíclicos están fusionados con anillos de arilo, en donde los anillos de heteroarilo están fusionados con otros anillos de heteroarilo, en donde los anillos de heteroarilo están fusionados con anillos de heterocicloalquilo, o en donde los anillos de heteroarilo están fusionados con anillos de cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, fupiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[00396] Cada uno de los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclo", como se usan en la presente, solos o en combinación, se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (pero no aromático) que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos puede seleccionarse independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En formas de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas formas de realización, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros del anillo en cada anillo. En formas de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros del anillo en cada anillo. En aun otras formas de realización, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros del anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" pretenden incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros del anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillos carbocíclicos fusionados y benzofusionados; además, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo de heterociclo está fusionado con un grupo arilo, como se define en la presente, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen tetrahidroisoquinolina,

aziridinilo, azetidinilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihi-dropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíba específicamente.

[00397] El término "hidrazinilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace simple, es decir, -N-N-.

[00398] El término "hidroxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -OH.

[00399] El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxilo unido a la porción molecular parental a través de un grupo alquilo.

[00400] El término "imino", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a =N-.

[00401] El término "iminohidroxilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

[00402] La expresión "en la cadena principal" se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono a partir del punto de unión de un grupo a los compuestos o moléculas de cualquiera de las fórmulas divulgadas en la presente.

[00403] El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

[00404] El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

[00405] La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00406] El término "inferior", como se usa en la presente, solo o en combinación, a menos que se defina específicamente de otro modo, significa que contiene de 1 a 6, inclusive, átomos de carbono (es decir, C₁-C₆ alquilo).

[00407] La expresión "arilo inferior", como se usa en la presente, solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido según se proporcione.

[00408] La expresión "heteroarilo inferior", como se usa en la presente, solo o en combinación, significa 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros del anillo, de los cuales entre uno y cuatro de dichos miembros pueden ser heteroátomos elegidos de N, O y S, o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos condensados comprende cinco o seis miembros del anillo, que comprenden entre ellos uno a cuatro heteroátomos elegidos de N, O y S.

[00409] La expresión "cicloalquilo inferior", como se usa en la presente, solo o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros del anillo (es decir, C₃-C₆ cicloalquilo). Los cicloalquilos inferiores pueden ser insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[00410] La expresión "heterocicloalquilo inferior", como se usa en la presente, solo o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y

seis miembros del anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre N, O y S (es decir, C₃-C₆ heterocicloalquilo). Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden ser insaturados.

[00411] La expresión "amino inferior", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

[00412] El término "mercaptilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se define en la presente.

[00413] El término "nitro", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

[00414] El término "oxi" u "oxa", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -O-.

[00415] El término "oxo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a =O.

[00416] El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

[00417] El término "perhaloalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.

[00418] Los términos "sulfonato" y "sulfónico" y la expresión "ácido sulfónico", como se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión cuando el ácido sulfónico se usa en formación de sales.

[00419] El término "sulfanilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -S-.

[00420] El término "sulfinilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.

[00421] El término "sulfonilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -S(O)₂-.

[00422] El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo RS(=O)₂NR'-, en donde R y R' son como se definen en la presente.

[00423] El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(=O)₂NRR', en donde R y R' son como se definen en la presente.

[00424] Los términos "tia" y "tio", como se usan en la presente, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en donde el oxígeno está reemplazado por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, es decir, sulfinilo y sulfonilo, están incluidos en la definición de tia y tio.

[00425] El término "tiol", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

[00426] El término "tiocarbonilo", como se usa en la presente, cuando se usa solo, incluye tioformilo -C(S)H, y en combinación es un grupo -C(S)-.

[00427] El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR', en donde R y R' son como se definen en la presente.

[00428] El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo OC(S)NRR' , en donde R y R' son como se definen en la presente.

[00429] El término "tiocianato" se refiere a un grupo CNS.

[00430] El término "trihalometansulfonamido" se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{NR}$, en donde X es un halógeno y R es como se define en la presente.

[00431] El término "trihalometansulfonilo" se refiere a un grupo $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{NR}$, en donde X es un halógeno.

[00432] El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X_3CO , en donde X es un halógeno.

[00433] La expresión "sililo trisustituido", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se enumeran en la presente bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, ter-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

[00434] Cualquier definición incluida en la presente puede usarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se une a la porción parental. Por ejemplo, el grupo alquilamido compuesto representaría un grupo alquilo unido a la molécula parental a través de un grupo amido, y el término alcoxialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula parental a través de un grupo alquilo.

[00435] Cuando se define que un grupo es "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

[00436] La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo precedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, entre otros, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un conjunto designado en particular de grupos, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoílo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxí, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , C(O)CH_3 , CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Cuando es estructuralmente factible, dos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de cinco, seis o siete miembros fusionados, que consiste en de cero a tres heteoroátomos, por ejemplo, que forman metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede no estar sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), estar completamente sustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), estar monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o estar sustituido a cualquier nivel entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Cuando los sustituyentes se mencionan sin referencia a su estado de sustitución, comprenden tanto las formas sustituidas como las no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como "sustituido", se pretende específicamente la forma sustituida. Además,

se pueden definir diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para una porción particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, a menudo inmediatamente después de la frase, "opcionalmente sustituido con".

[00437] Como se usa en la presente, un grupo sustituido deriva del grupo parental no sustituido en el que hubo un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. A menos que se indique lo contrario, cuando se considera que un grupo está "sustituido", significa que el grupo está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquenilo, C₁-C₆ alquinilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₇ carbociclilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), C₃-C₇-carbociclilo-C₁-C₆-alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclilo de 3 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), heterociclilo de 3 a 10 miembros-C₁-C₆-alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), arilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), aril(C₁-C₆)alquilo (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), heteroarilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), heteroaril(C₁-C₆)alquilo de 5 a 10 miembros (opcionalmente sustituido con halo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo y C₁-C₆ haloalcoxi), halo, ciano, hidroxilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi(C₁-C₆)alquilo (es decir, éter), ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), halo(C₁-C₆)alquilo (por ejemplo, -CF₃), halo(C₁-C₆)alcoxi (por ejemplo, -OCF₃), C₁-C₆ alquiltio, ariltio, amino, amino(C₁-C₆)alquilo, nitro, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, acilo, cianato, isocianato, tiocianato, isotiocianato, sulfinilo, sulfonilo y oxo (=O). Cuando se describe un grupo como "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar sustituido con los sustituyentes anteriores.

[00438] El término R o el término R', cuando aparece solo y sin designación numérica, a menos que se defina lo contrario, se refiere a una porción seleccionada de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Debe entenderse que tales grupos R y R' están opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Ya sea que un grupo R tenga una designación numérica o no, cada grupo R, incluidos R, R' y Rⁿ donde n=(1, 2, 3, ...n), cada sustituyente y cada término debe entenderse como independiente de cualquier otro en términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (por ejemplo, arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada caso es independiente de la definición en cualquier otro caso. Las personas del oficio de nivel medio reconocerán además que ciertos grupos pueden estar unidos a una molécula parental o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos de uno u otro extremo tal como aparecen. Por ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido a la porción parental en el carbono o el nitrógeno.

[00439] Los centros asimétricos existen en los compuestos o moléculas divulgados en la presente. Estos centros están designados por el símbolo "R" o "S", según la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la divulgación abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluso las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los di-isómeros y 1-isómeros, y mezclas de estos. Se pueden preparar estereoisómeros individuales de compuestos o moléculas mediante síntesis a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguida de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros, seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método adecuado conocido en la técnica. Los compuestos de inicio o las moléculas de estereoquímica particular están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos en la técnica. Además, los compuestos o moléculas divulgados en la presente pueden existir como isómeros geométricos. La presente divulgación incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como mezclas adecuadas de estos. Además, los compuestos o moléculas pueden existir como tautómeros; se proporcionan todos los isómeros tautoméricos en la presente divulgación. Además, los compuestos o moléculas divulgados en la presente pueden existir en formas no solvatadas y en formas solvatadas con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

[00440] El término "enlace" se refiere a un enlace covalente entre dos átomos, o dos porciones cuando se considera que los átomos unidos por el enlace son parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble o triple a menos que se especifique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

[00441] Se pretende que el término "enfermedad", como se usa en la presente, sea un sinónimo de los términos "trastorno", "síndrome" y "afección" (como afección médica) y se use de manera intercambiable con estos, en el sentido de que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que altera su funcionamiento normal, que se manifiesta por lo general con señales y síntomas distintivos, y que hace que el ser humano o animal tenga una menor expectativa o calidad de vida.

[00442] La expresión "tratamiento conjunto" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de manera sustancialmente simultánea, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos, o en cápsulas múltiples y separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación farmacológica al tratar las afecciones o trastornos descritos en la

presente.

[00443] La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de ingredientes activos usados en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno o en la obtención de un criterio de valoración clínico.

[00444] La expresión "aceptable desde el punto de vista terapéutico" se refiere a los compuestos o moléculas (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas, que son proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable, y que son eficaces para su uso previsto.

[00445] Como se usa en la presente, la referencia al "tratamiento" de un paciente pretende incluir la profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de la enfermedad. La prevención de una enfermedad puede implicar la protección completa contra una enfermedad, por ejemplo, como en el caso de la prevención de una infección por un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de una enfermedad. Por ejemplo, prevención de una enfermedad puede no significar la exclusión completa de cualquier efecto relacionado con las enfermedades en cualquier nivel, sino que, en cambio, puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad hasta un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a una etapa posterior de la enfermedad.

[00446] El término "paciente" suele ser sinónimo del término "sujeto" e incluye todos los mamíferos, incluso los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado, tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía, tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

[00447] El término "profármaco" se refiere a un compuesto o molécula que se hace más activo *in vivo*. Determinados compuestos o moléculas divulgados en la presente también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente son formas estructuralmente modificadas del compuesto que fácilmente experimentan cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Además, los profármacos se pueden convertir en el compuesto mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto o el fármaco parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco parental no lo está. El profármaco también puede tener una mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas en comparación con el fármaco parental. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados de profármacos, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin

limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), pero luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados de peptidilo de un compuesto.

[00448] Los compuestos o moléculas divulgados en la presente pueden existir como sales aceptables desde el punto de vista terapéutico. La presente divulgación incluye compuestos o moléculas enumerados anteriormente en forma de sales, incluso sales de adición ácida. Las sales adecuadas incluyen las formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición ácida serán normalmente aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Sin embargo, las sales no aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden ser útiles en la preparación y purificación del compuesto o la molécula en cuestión. También se pueden formar sales de adición básica, y estas pueden ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Para obtener un análisis más completo de la preparación y selección de sales, consultar *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zúrich, Suiza, 2002).

[00449] Las sales de adición básica pueden prepararse durante la purificación y el aislamiento finales de los compuestos o moléculas al hacer reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal, o con amoníaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Los cationes de sales aceptables desde el punto de vista terapéutico incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanolilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfentilamina, 1-efenamina y *N,N*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

[00450] También se pueden usar otros materiales portadores y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden prepararse mediante cualquiera de las técnicas de farmacia conocidas, tales como procedimientos de administración y formación eficaces. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se indica más adelante en la presente, o una fracción adecuada de esta, del ingrediente activo.

[00451] Debe entenderse que, además de los ingredientes mencionados particularmente con anterioridad, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica en función del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

[00452] La cantidad del ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosis única variará según el huésped tratado y el modo particular de administración.

[00453] Los compuestos o moléculas pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, por la vía oral o tópica, o por inyección. La cantidad precisa de compuesto

administrado a un paciente será responsabilidad del médico a cargo. El nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, vía de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, trastorno específico bajo tratamiento y gravedad de la indicación o afección bajo tratamiento. Además, la vía de administración puede variar según la afección y su gravedad. Las consideraciones anteriores acerca de formulaciones eficaces y procedimientos de administración son conocidas en la técnica y se describen en los libros de texto estándar.

EJEMPLOS

[00454] Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar diversas formas de realización de la divulgación y no pretenden limitar la presente divulgación de manera alguna. Los presentes ejemplos, junto con los métodos descritos en la presente, son aquí representativos de formas de realización preferidas, son a modo de ejemplo, y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. A las personas del oficio de nivel medio se les ocurrirán cambios y otros usos abarcados por el espíritu de la divulgación, tal como está definida por el alcance de las reivindicaciones.

[00455] Si bien en la presente se mostraron y se describieron formas de realización preferidas de la presente divulgación, será evidente para las personas del oficio de nivel medio que tales formas de realización se proporcionan solo a modo de ejemplo. A las personas del oficio de nivel medio se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la divulgación. Debe entenderse que se pueden emplear diversas alternativas a las formas de realización descritas en la presente. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la divulgación y que abarquen los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

Síntesis de compuestos

[00456] Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse con los métodos ilustrados en los esquemas de síntesis general y los procedimientos experimentales detallados a continuación. Se presentan esquemas de síntesis general y procedimientos experimentales con fines ilustrativos y no se pretende que sean limitativos. Los materiales de inicio usados para preparar los compuestos de la presente divulgación están disponibles en el comercio o pueden prepararse con métodos de rutina conocidos en la técnica.

Lista de abreviaturas

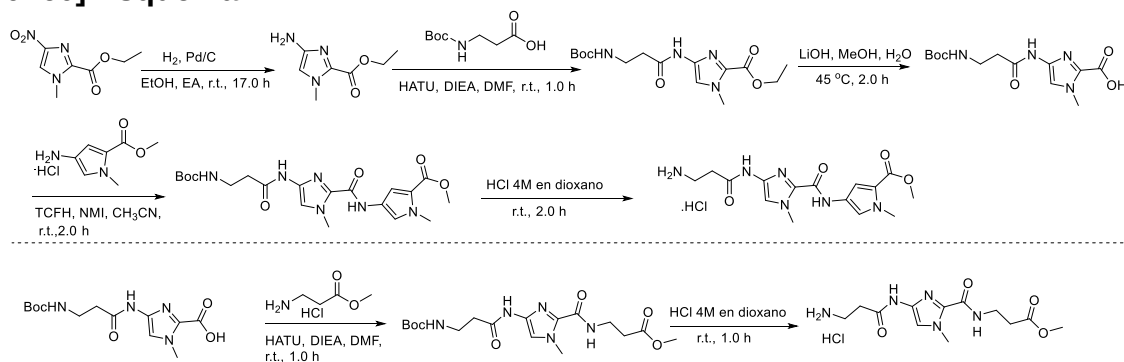
[00457] Ac₂O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; AcOH = ácido acético; AIBN = azobisisobutironitrilo; ac. = acuoso; Bu₃SnH = hidruro de tributilestaño; CD₃OD = metanol deuterado; CDCl₃ = cloroformo deuterado; CDI = 1,1'-carbonildiimidazol; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = dietil azodicarboxilato; DIBAL-H = hidruro de di-iso-butil aluminio; DIEA = DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO-d₆ = sulfóxido de dimetilo deuterado; DMSO = sulfóxido de dimetilo; DPPA = azida de difenilofosforilo; EDC.HCl = EDCI.HCl = clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et₂O = dietiléter; EtOAc =

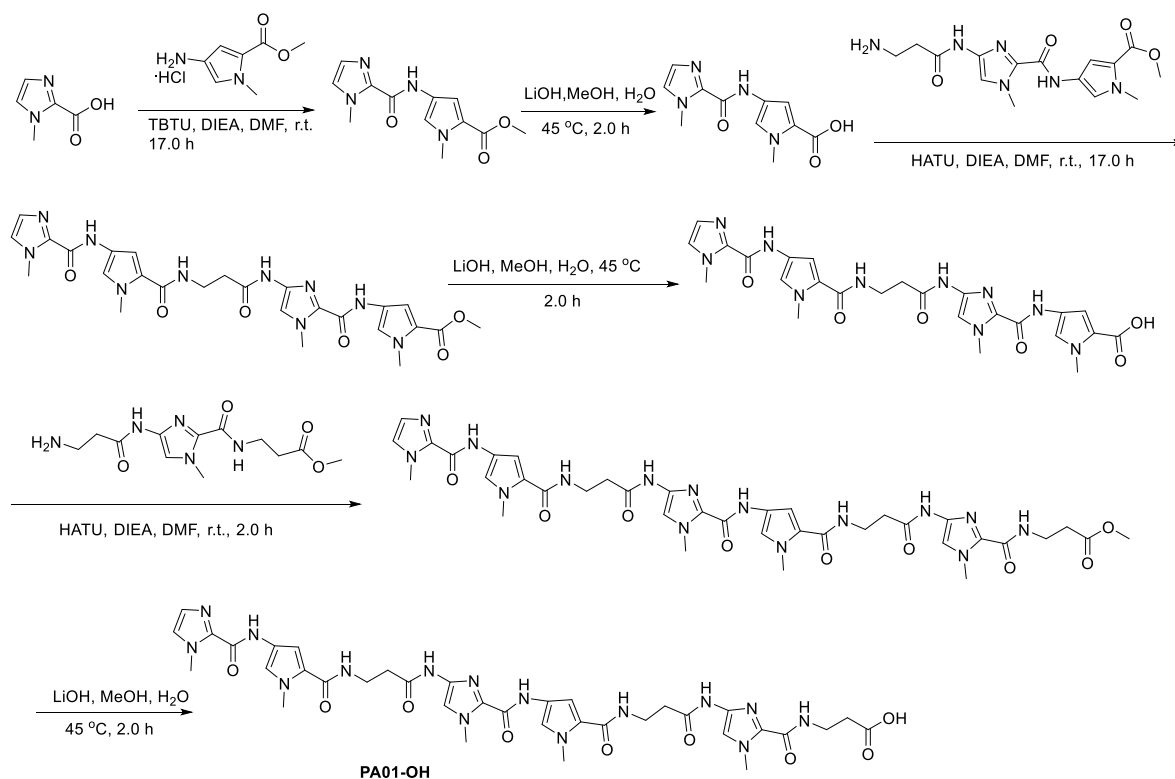
acetato de etilo; EtOH = etanol; h = hora; HATU = 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanaminio; HMDS = hexametildisilazano; HOBT = 1-hidroxibenzotriazol; i-PrOH = isopropanol; LAH = hidruro de litio y aluminio; LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; resina de MP-carbonato = resina de carbonato y metilpoliestireno de trietilamonio macroporoso; MsCl = cloruro de mesilo; MTBE = butiléter terciario de metilo; MW = irradiación por microondas; n-BuLi = n-butillitio; NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaOMe = metóxido de sodio; NaOtBu = t-butóxido de sodio; NBS = N-bromosuccinimida; NCS = N-clorosuccinimida; NMP = N-metil-2-pirrolidona; Pd(Ph₃)₄ = tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0); Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II); PG = grupo protector; HPLC preparativa = cromatografía de líquidos de alto rendimiento preparativa; PyBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; Pyr = piridina; RT = temperatura ambiente; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; sat. = saturado; ss = solución saturada; t-BuOH = ter-butanol; T3P = anhídrido propilfosfónico; TBS = TBDMS = *ter*-butildimetilsililo; TBSCl = TBDMSCl = *ter*-butildimetilclorosilano; TEA = Et₃N = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFAA = anhídrido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; Tol = tolueno; TsCl = cloruro de tosilo; XPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

[00458] SÍNTESIS DE POLIAMIDAS REPRESENTATIVAS

**[00459] Ejemplo 1. Síntesis de ácido 3-([1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-
[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanoico (PA01-OH)**

[00460] Esquema 1.





[00461] Etapa 1: Síntesis de etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato

[00462] A una solución de etil 1-metil-4-nitroimidazol-2-carboxilato (30,00 g, 150,63 mmol, 1,00 eq.) en EtOH (120,00 mL) y EA (120,00 mL) se agregó Pd/C (8,01 g, 27% p/p). Luego, la reacción se agitó durante 17,0 h a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para obtener etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato (22,30 g, 75,20%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₇H₁₁N₃O₂: 169,09, encontrada: 170,10 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,37 (s, 1H), 4,29 - 4,34 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

[00463] Etapa 2: Síntesis de etil 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxilato

[00464] A un matraz de 500 mL se agregó ácido 3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanoico (22,45 g, 118,65 mmol, 0,90 eq.) en DMF (180,00 mL). La mezcla se enfrió hasta 0°C, luego se agregaron HATU (75,18 g, 197,71 mmol, 1,50 eq.) y DIEA (51,11 g, 395,43 mmol, 3,00 eq.), la mezcla se agitó durante 10,0 min, luego se agregó etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato (22,30 g, 131,81 mmol, 1,00 eq.) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se inactivó con agua helada (600 mL), y la solución se agitó durante 15,0 min. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua (3x50 mL) y se secaron al vacío. Esto dio como resultado etil 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxilato (34,50 g, 76,90%) como un sólido amarillo claro. LC/MS: masa calculada. Para C₁₅H₂₄N₄O₅: 340,17, encontrada: 341,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,80 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,15 - 3,20 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H),

1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00465] Etapa 3: Síntesis de ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico

[00466] A una solución agitada de etil 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxilato (34,50 g, 101,36 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (200,00 mL) se agregó por goteo una solución de LiOH (2 M, 202,00 mL, 4,00 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 45°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (50 mL). La mezcla se acidificó hasta pH 3–5 con HCl 2M. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O (3x30 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (30,00 g, 94,77%) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₁₃H₂₀N₄O₅: 312,14, encontrada: 313,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,15–3,22 (m, 2H), 2,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

[00467] Etapa 4: Síntesis de metil 4-(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato

[00468] A una solución agitada de ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (16,00 g, 51,23 mmol, 1,00 eq.) en CH₃CN (150,00 mL) se agregaron TCFH (21,56 g, 76,84 mmol, 1,50 eq.), NMI (12,62 g, 153,69 mmol, 3,00 eq.) y clorhidrato de metil 4-amino-1-metilpirrol-2-carboxilato (10,74 g, 56,34 mmol, 1,10 eq.) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con CH₃CN (3x20 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo metil 4-(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (19,00 g, 82,70%) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₂₀H₂₈N₆O₆: 448,21, encontrada: 449,25 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,24 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,82 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,16–3,23 (m, 2H), 2,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

[00469] Etapa 5: Síntesis de clorhidrato de metil 4-[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato

[00470] Una solución de metil 4-(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (19,00 g, 42,37 mmol, 1,00 eq.) en HCl/1,4-dioxano (4 M, 200,00 mL) se agitó durante 2,0 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se obtuvo clorhidrato de metil 4-[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (19,00 g, crudos) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₁₅H₂₁ClN₆O₄: 348,15, encontrada: 349,05 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,37 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H).

[00471] Etapa 6: Síntesis de metil 3-[(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-il)formamido]propanoato

[00472] A un matraz de 1000 mL se agregaron ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (11,00 g, 35,22 mmol, 1,00 eq.) y DMF (300,00 mL), la mezcla se enfrió hasta 0°C, luego se agregaron por goteo HATU (20,09 g, 52,83 mmol, 1,50 eq.) y DIEA (18,21 g, 140,88 mmol, 4,00 eq.), la mezcla se agitó durante 10 min, y luego se agregó metil 3-aminopropanoato ((3,63 g, 35,22 mmol, 1,00 eq.) en porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla de reacción se vertió en agua/hielo (600 mL), y el sólido se filtró y se secó al vacío. La fase acuosa se extrajo con EA (3x200 mL), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O (1x200 mL) y NaCl (1x200 mL), y luego se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna en gel de sílice y se eluyó con EA puro. Las fracciones se combinaron y se concentraron. Se obtuvo metil 3-[(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-il)formamido]propanoato (13,00 g, 87,95%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₁₇H₂₇N₅O₆: 397,20, encontrada: 398,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,28 (s, 1H), 7,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,77 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,42 - 3,47 (m, 2H), 3,13 - 3,18 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H).

[00473] Etapa 7: Síntesis de clorhidrato de metil 3-[[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-il] formamido]propanoato

[00474] Una solución de metil 3-[(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-il) formamido]propanoato (11,00 g, 27,678 mmol, 1,00 eq.) en HCl/1,4 dioxano (4M, 110,00 mL) se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener clorhidrato de metil 3-[[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-il]formamido]propanoato (11,00 g, crudos) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₁₂H₁₉N₅O₄: 297,14, encontrada: 298,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,57 (s, 1H), 7,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,43 - 3,47 (m, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 2H), 2,57 - 2,71 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

[00475] Etapa 8: Síntesis de metil 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato

[00476] A una solución agitada de ácido 1-metilimidazol-2-carboxílico (10,00 g, 79,29 mmol, 7,00 eq.) en DMF (150,00 mL) se agregaron TBTU (38,19 g, 118,94 mmol, 1,50 eq.), clorhidrato de metil 4-amino-1-metilpirrol-2-carboxilato (16,63 g, 87,24 mmol, 1,10 eq.) y DIEA (30,74 g, 237,88 mmol, 3,00 eq.) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua/hielo (450 mL). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O (3x50 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo metil 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato (16,50 g, 78,37%) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₁₂H₁₄N₄O₃: 262,11, encontrada: 263,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

[00477] Etapa 9: Síntesis de ácido 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico

[00478] A una solución agitada de metil 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato (16,50 g, 62,91 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (100,00 mL) se agregó por goteo una solución de LiOH (2 M, 158,00 mL, 5,00 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 45°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (50 mL). La mezcla se acidificó hasta pH 3~5 con HCl 2M. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O (3x30 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo ácido 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico (12,00 g, 76,84%) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₁₁H₁₂N₄O₃: 248,09, encontrada: 249,10 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

[00479] Etapa 10: Síntesis de metil 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-carboxilato

[00480] A una solución agitada de ácido 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico (9,00 g, 36,255 mmol, 1,00 eq.) en DMF (150,00 mL) se agregaron HATU (20,68 g, 54,38 mmol, 1,50 eq.), DIEA (14,06 g, 108,77 mmol, 3,00 eq.) y metil 4-[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (13,89 g, 39,872 mmol, 1,10 eq.) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua/hielo (450 mL) a 0°C. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O (3x50 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-carboxilato (14,00 g, 63,54%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₂₆H₃₀N₁₀O₆: 578,23, encontrada: 579,10 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,10 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,42 - 3,49 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

[00481] Etapa 11: Síntesis de ácido 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-affordamido] pirrol-2-carboxílico

[00482] A una solución de metil 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamidocarboxilato (14,00 g, 24,20 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (70,00 mL) se agregó LiOH (2M, 72,00 mL, 6,00 eq.). La mezcla se agitó a 45°C durante 2,0 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en H₂O (50 mL). La mezcla se acidificó hasta pH 3~5 con HCl 2M. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O (3x20 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo ácido 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-formamido] pirrol-2-carboxílico (12,00 g, 81,49%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₂₅H₂₈N₁₀O₆: 564,22, encontrada: 565,15 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,72 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,14 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,44 - 3,46 (m, 2H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

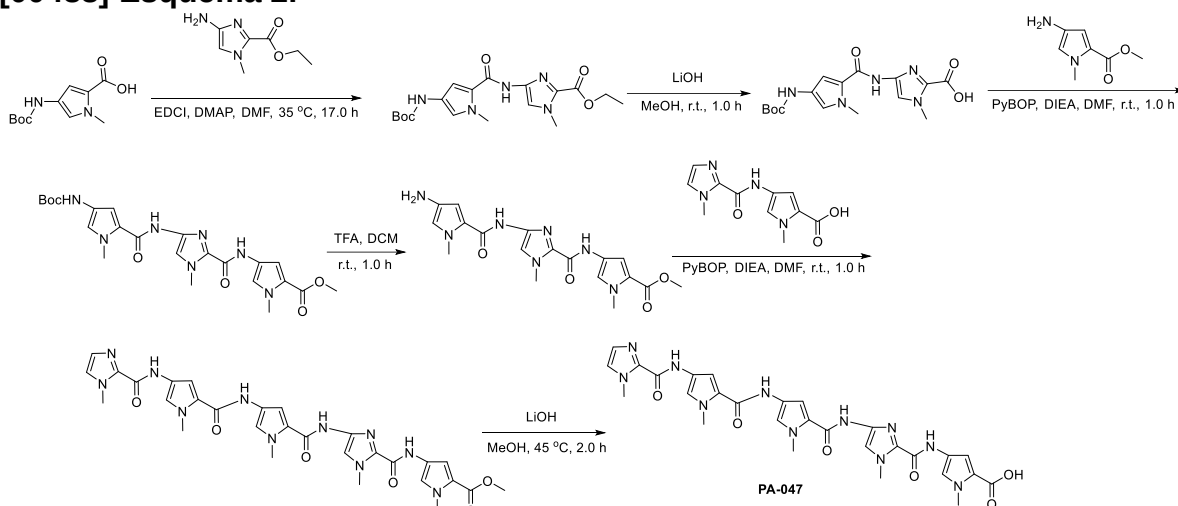
[00483] Etapa 12: Síntesis de metil 3-([1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanoato

[00484] A una solución agitada de ácido 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-carboxílico (12,00 g, 21,26 mmol, 1,00 eq.) en DMF (100,00 mL) se agregaron HATU (12,12 g, 31,88 mmol, 1,50 eq.), DIEA (8,24 g, 63,77 mmol, 3,00 eq.) y metil 3-[[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-il]formamido]propanoato (6,95 g, 23,38 mmol, 1,10 eq.) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua/hielo (300 mL) a 0°C. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con H₂O (3x30 mL) y se secaron al vacío. Se obtuvo metil 3-([1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanoato (13,00 g, 64,77%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₃₇H₄₅N₁₅O₉: 843,35, encontrada: 844,55[M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,41 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 9H), 3,60 (s, 6H), 2,57 - 2,69 (m, 6H).

[00485] Etapa 13: Síntesis de ácido 3-([1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanoico

[00486] A una solución de metil 3-([1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanoato (10,00 g, 10,59 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (60,00 mL) se agregó LiOH 2M (21,20 mL, 42,40 mmol, 4,00 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 45°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 mL). La mezcla se acidificó hasta pH 3-5 con HCl 2M. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x20 mL). El sólido se secó al vacío. Esto dio como resultado ácido 3-([1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido]propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanoico (8,70 g, 84,14%) como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para C₃₆H₄₃N₁₅O₉: 829,34, encontrada: 830,25[M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,46 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,05 - 8,10 (m, 2H), 7,87 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,46 (m, 3H), 7,20 - 7,23 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,90 - 6,95 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,38 - 3,41 (m, 6H), 2,44 - 2,59 (m, 6H).

[00487] Ejemplo 2. Síntesis de ácido 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico (PA-047)

[00488] Esquema 2.**[00489] Etapa 1: Síntesis de etil 4-[4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-carboxilato**

[00490] A una solución agitada de ácido 4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-carboxílico (11,50 g, 47,87 mmol, 1,00 eq.) en DMF (200,00 mL) se agregó EDCI (22,94 g, 119,66 mmol, 2,50 eq.), etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato (8,10 g, 47,87 mmol, 1,00 eq.) y DMAP (14,62 g, 119,66 mmol, 2,50 eq.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h a 35 °C. Después de la reacción, se vertió en 500 mL de hielo/agua. Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua (3x50 mL) y se secaron al vacío. Esto dio como resultado etil 4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-carboxilato (16,00 g, 85,48% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS: masa calculada. Para $C_{18}H_{25}N_5O_5$: 391,19, encontrada: 392,30 $[M+H]^+$.

[00491] Etapa 2: Síntesis de ácido 4-[4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-carboxílico

[00492] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3), pero la temperatura de reacción fue temperatura ambiente y el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 970,00 mg de etil 4-[4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-carboxilato y se obtuvieron 638,00 mg de ácido 4-[4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-carboxílico como un sólido amarillo (64,36% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{16}H_{21}N_5O_5$: 363,15, encontrada: 364,15 $[M+H]^+$.

[00493] Etapa 3: Síntesis de metil 4-(4-[4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato

[00494] Se disolvió ácido 4-[4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (6,00 g, 16,51 mmol, 1,00 eq.) en DMF (60,00 mL). A su vez se agregaron PyBOP (8,59 g, 16,51 mmol, 1,00 eq.), metil 4-amino-1-metilpirrol-2-carboxilato (2,55 g, 16,51 mmol, 1,00 eq.) y DIEA (6,40 g, 49,536 mmol, 3,00 eq.) a la solución a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,0 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se

agregó al agua helada (150 mL) por goteo. El sólido se generó, se filtró, se lavó con agua (2x15 mL) y se secó al vacío para obtener metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (7,10 g, 86,08%) como un sólido marrón rojizo. LC/MS: masa calculada para $C_{23}H_{29}N_7O_6$: 499,21, encontrada: 500,15 $[M+H]^+$.

[00495] Etapa 4: Síntesis de metil 4-[4-(4-amino-1-metilpirrol-2-amido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato

[00496] A una solución agitada de metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (250,00 mg, 0,500 mmol, 1,00 eq.) en DCM (2,50 mL) se agregó por goteo TFA (0,50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se obtuvo metil 4-[4-(4-amino-1-metilpirrol-2-amido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (250,00 mg, crudo) como un aceite amarillo-marrón. LC/MS: masa calculada. Para $C_{18}H_{21}N_7O_4$: 399,17, encontrada: 400,35 $[M+H]^+$.

[00497] Etapa 5: Síntesis de metil 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato

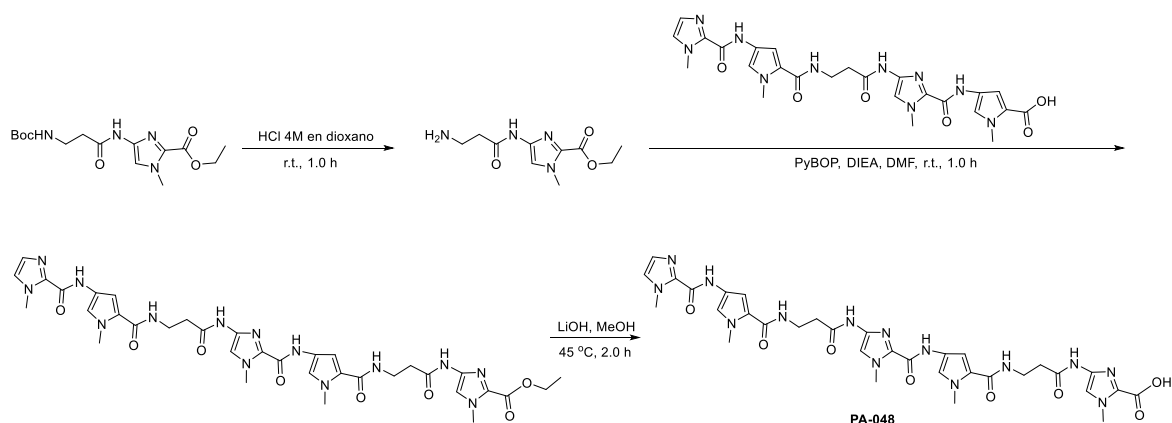
[00498] A una solución agitada de ácido 1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico (156,62 mg, 0,63 mmol, 0,90 eq.) en DMF (2,00 mL) se agregó PyBOP (361,16 mg, 0,69 mmol, 1,00 eq.), metil 4-[4-(4-amino-1-metilpirrol-2-amido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (280,00 mg, 0,70 mmol, 1,00 eq.) y DIEA (453,02 mg, 3,51 mmol, 5,00 eq.) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante columna de fase inversa directamente con las siguientes condiciones: columna, columna C18; fase móvil, ACN en agua (0,05% de TFA), gradiente de 5% a 70% en 50 min; detector, UV 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron. Se obtuvo metil 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato (240,00 mg, 51,65% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para $C_{29}H_{31}N_{11}O_6$: 629,25, encontrada: 630,25 $[M+H]^+$.

[00499] Etapa 6: Síntesis de ácido 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico

[00500] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3). Se utilizaron 240,00 mg de metil 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato, y se obtuvieron 178,00 mg de ácido 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxílico como un sólido blanco (62,96% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{28}H_{29}N_{11}O_6$: 615,23, encontrada: 616,25 $[M+H]^+$.

[00501] Ejemplo 3. Síntesis de ácido 1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido}imidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-carboxílico (PA-048)

[00502] Esquema 3.



[00503] Etapa 1: Síntesis de ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)-3H-1,3-benzodiazol-5-carboxílico

[00504] El procedimiento fue el mismo que para el Ejemplo 1, Etapa 7, pero el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 2,00 g de etil 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxilato, y se obtuvieron 2,00 g crudos de etil 4-(3-aminopropanamido)-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato como un sólido blancuzco. LC/MS: masa calculada. Para $C_{10}H_{16}N_4O_3$: 240,12, encontrada: 241,10 $[M+H]^+$.

[00505] Etapa 2: Síntesis de etil 1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-[1-

[00506] metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxilato

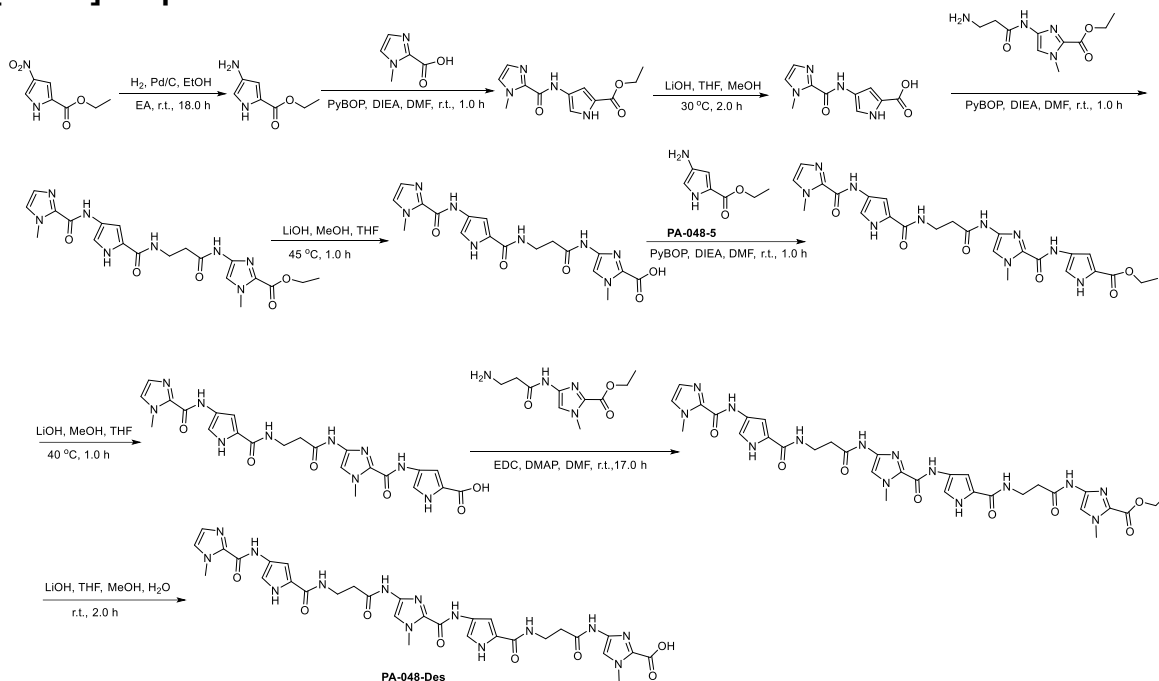
[00507] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 270,00 mg de ácido 1-metil-4-[1-metil-4-(3-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-carboxílico, se obtuvieron 460,00 mg de etil 1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxilato como un sólido blancuzco (96,45% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{35}H_{42}N_{14}O_8$: 786,33, encontrada: 809,60 $[M+Na]^+$.

[00508] Etapa 3: Síntesis de ácido 1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxílico

[00509] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3). Se utilizaron 470,00 mg de etil 1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxilato, se obtuvieron 400,00 mg de ácido 1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxílico como un sólido blancuzco (74,41% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{33}H_{38}N_{14}O_8$: 758,30, encontrada: 759,55 $[M+H]^+$.

[00510] Ejemplo 4. Síntesis de ácido 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il}formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxílico (PA-048-Des)

[00511] Esquema 4.



[00512] Etapa 1: Síntesis de etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato

[00513] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato (Ejemplo 1, etapa 1), pero el tiempo de reacción fue de 18,0 h. Se utilizaron 5,00 g de etil 4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato, y se obtuvieron 4,00 g de etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato como un sólido marrón (95,56% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_7H_{10}N_2O_2$: 154,07, encontrada: 155,25 $[M+H]^+$.

[00514] Etapa 2: Síntesis de etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato

[00515] A un matraz de 100 mL se agregaron ácido 1-metilimidazol-2-carboxílico (0,82 g, 6,49 mmol, 1,00 eq.), DMF (20,00 mL), etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (1,00 g, 6,486 mmol, 1,00 eq.), DIEA (3,36 g, 26,01 mmol, 4,01 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 min, luego se agregó PyBOP (4,39 g, 8,43 mmol, 1,30 eq.), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (60 mL) a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x10 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (1:1) para obtener etil 4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-carboxilato (1,50 g, 88,17%) como un sólido verde claro. LC/MS: masa calculada. Para $C_{12}H_{14}N_4O_3$: 262,11, encontrada: 263,25 $[M+H]^+$.

[00516] Etapa 3: Síntesis de ácido 4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-carboxílico

[00517] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-

butoxicarbonil)amino] propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 9), pero la temperatura de reacción fue de 30°C y el solvente de la reacción fue MeOH/THF (2:1). Se utilizaron 2,00 g de etil 4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-carboxilato, se obtuvieron 2,00 g crudos de ácido 4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-carboxílico como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para $C_{10}H_{10}N_4O_3$: 234,08, encontrada: 235,05 $[M+H]^+$.

[00518] Etapa 4: Síntesis de etil 1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxilato

[00519] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 1,60 g de ácido 4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-carboxílico, se obtuvieron 1,10 g de etil 1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxilato como un sólido marrón (35,28% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{20}H_{24}N_8O_5$: 456,19, encontrada: 457,30 $[M+H]^+$.

[00520] Etapa 5: Síntesis de ácido 1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxílico

[00521] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino] propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 9), pero el tiempo de reacción fue de 1,0 h y el solvente de reacción fue MeOH/THF (1:1). Se utilizaron 1,10 g de etil 1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxilato, se obtuvieron 760,00 mg de ácido 1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxílico como un sólido blanco (73,62% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{18}H_{20}N_8O_5$: 428,16, encontrada: 429,15 $[M+H]^+$.

[00522] Etapa 6: Síntesis de etil 4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-carboxilato

[00523] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido]-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 3, etapa 2). Se utilizaron 760,00 mg de ácido 1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxílico, se obtuvo 1,00 g crudo de etil 4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-carboxilato como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para $C_{25}H_{28}N_{10}O_6$: 564,22, encontrada: 565,45 $[M+H]^+$.

[00524] Etapa 7: Síntesis de ácido 4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-carboxílico

[00525] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino] propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3), pero la temperatura de reacción fue 40°C y el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 1,00 g de etil 4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-carboxilato, se obtuvieron 930,00 mg crudos de ácido 4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-carboxílico

como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para $C_{23}H_{24}N_{10}O_6$: 536,19, encontrada: 537,20 $[M+H]^+$.

[00526] Etapa 8: Síntesis de etil 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-carboxilato

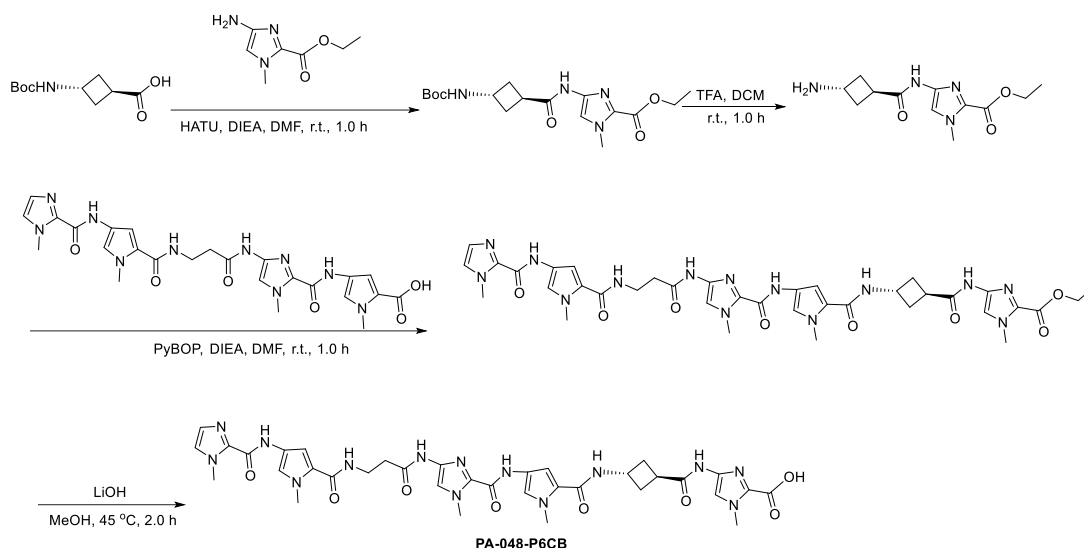
[00527] A un matraz de 100 mL se agregaron ácido 4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-carboxílico (650,00 mg, 1,21 mmol, 1,00 eq.), DMF (10,00 mL), etil 4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-carboxilato (292,00 mg, 1,22 mmol, 1,00 eq.), EDCI (1161,00 mg, 6,06 mmol, 5,00 eq.), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,0 min, luego se agregó DMAP (740,00 mg, 6,06 mmol, 5,00 eq.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17,0 h. La reacción se vertió en agua helada (30 mL), los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x10 mL), se secaron al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0,05% de TFA), gradiente de 10% a 50% en 50 min; detector, UV 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron. Esto dio como resultado etil 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-carboxilato (320,00 mg, 34,81%) como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para $C_{33}H_{38}N_{14}O_8$: 758,30, encontrada: 759,55 $[M+H]^+$.

[00528] Etapa 9: Síntesis de ácido 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-carboxílico (PA-048-Des)

[00529] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3), pero la temperatura de reacción fue temperatura ambiente. Se utilizaron 310,00 mg de etil 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-carboxilato, se obtuvieron 170,00 mg crudos de ácido 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-carboxílico como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para $C_{31}H_{34}N_{14}O_8$: 730,27, encontrada: 731,55 $[M+H]^+$.

[00530] Ejemplo 5. Síntesis de ácido 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxílico (PA-048-P6CB)

[00531] Esquema 5.



[00532] Etapa 1: Síntesis de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato

[00533] El procedimiento fue el mismo que para metil 3-[(4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-il)formamido]propanoato. Se utilizaron 200,00 mg de ácido (1r,3r)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclobutano-1-carboxílico, se obtuvieron 330,00 mg de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato como un sólido naranja (96,93% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{17}H_{26}N_4O_5$: 366,19, encontrada: 367,25 $[M+H]^+$.

[00534] Etapa 2: Síntesis de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-aminociclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato

[00535] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-[4-(4-amino-1-metilpirrol-2-amido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 145,00 mg de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-[(ter-butoxicarbonil)amino]ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato, se obtuvieron 145,00 mg crudos de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-aminociclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $C_{12}H_{18}N_4O_3$: 266,14, encontrada: 267,10 $[M+H]^+$.

[00536] Etapa 3: Síntesis de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-[(1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-amido}pirrol-2-amido}ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato

[00537] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 105,00 mg de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-aminociclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato, se obtuvieron 250,00 mg etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-[(1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-amido}pirrol-2-amido}ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato como un sólido amarillo claro (78,15% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{37}H_{44}N_{14}O_8$: 812,35, encontrada: 813,50 $[M+H]^+$.

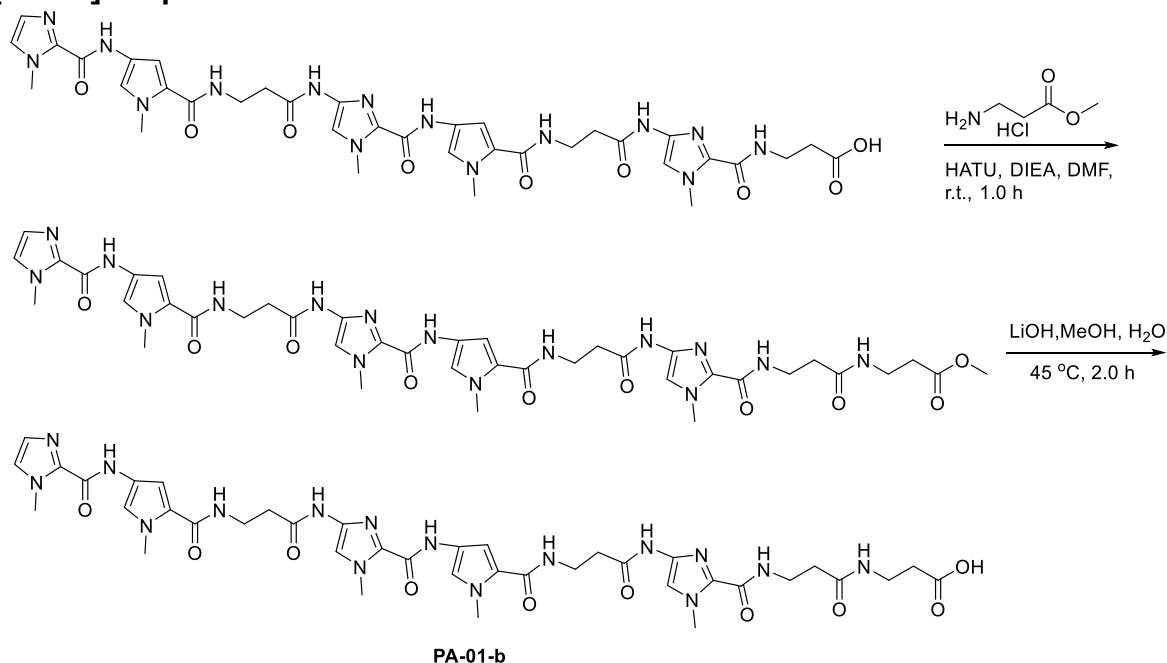
[00538] Etapa 4: Síntesis de ácido 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-

{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido]imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxílico (PA-048-P6CB)

[00539] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3). Se utilizaron 250,00 mg de etil 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxilato, se obtuvieron 210,00 mg de ácido 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido]imidazol-2-carboxílico como un sólido amarillo claro (87,00% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{35}H_{40}N_{14}O_8$: 784,32, encontrada: 785,40 $[M+H]^+$.

[00540] Ejemplo 6. Síntesis de ácido 3-(3-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)propanamido)propanoico (PA-001-b)

[00541] Esquema 6.

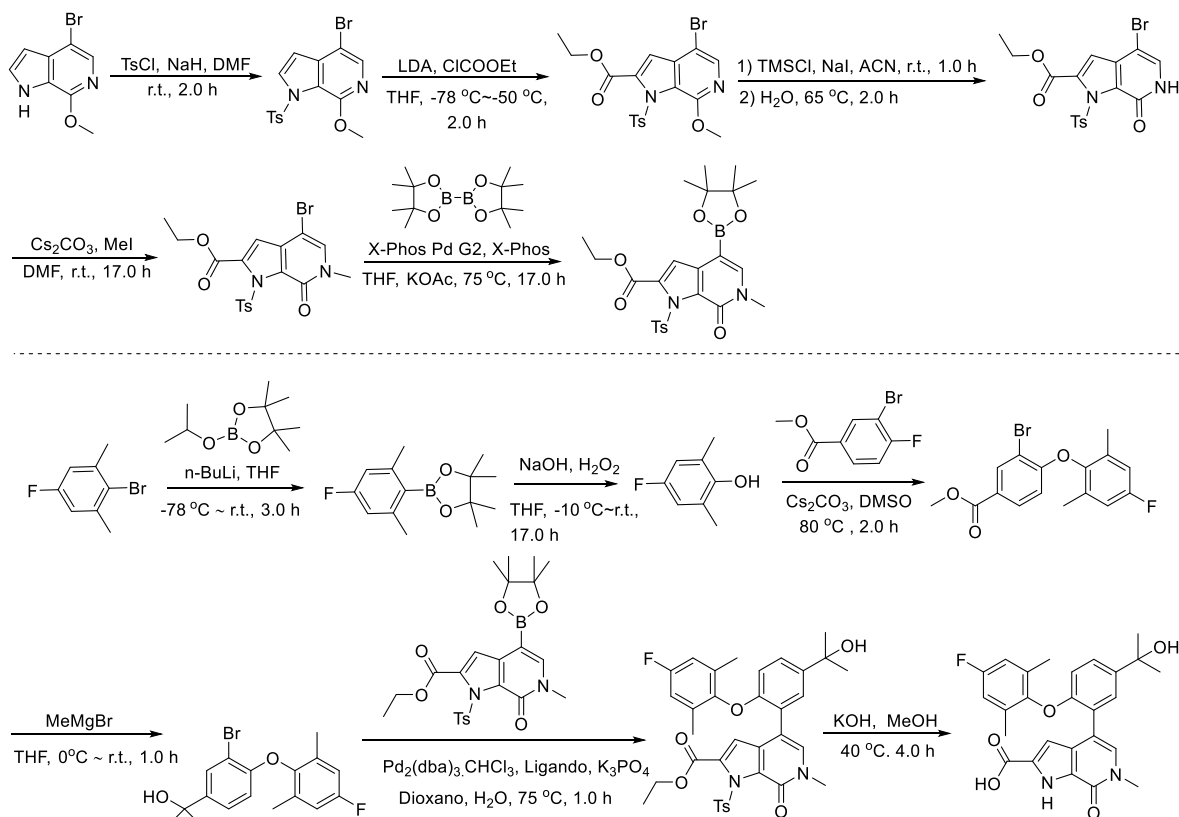


[00542] Según el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, ácido 3-(3-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)propanamido)propanoico (PA-01-b).

[00543] SÍNTESIS DE LIGANDOS REPRESENTATIVOS

[00544] Ejemplo 7. Síntesis de ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00545] Esquema 7.



[00546] Etapa 1: Síntesis de 4-bromo-7-metoxi-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolo [2,3-c]piridina

[00547] A una solución de 4-bromo-7-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (5,00 g, 22,12 mmol, 1,00 eq.) en DMF (20,00 mL) se agregó NaH (60%, 796,46 mg, 33,19 mmol, 1,50 eq.) en porciones a 0°C. A continuación, la reacción se agitó durante 15,0 min, seguida de la adición de TsCl (6,30 g, 33,19 mmol, 1,50 eq.) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo y agua (60 mL). El sólido se filtró, se lavó con H₂O (10 mL) y se secó para obtener 4-bromo-7-metoxi-1-(4-metilbencenosulfonil)pirrolo[2,3-c]piridina (7,50 g, 83,98% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: masa calculada. Para C₁₅H₁₃BrN₂O₃S: 379,98, encontrada: 380,95, 382,95 [M+H]⁺.

[00548] Etapa 2: Síntesis de etil 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00549] A una solución de 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (6,30 g, 16,58 mmol, 1,00 eq.) en THF (80,00 mL) se agregó por goteo LDA (2M en THF, 12,50 mL, 24,87 mmol, 1,50 eq.) a -78°C y la mezcla se agitó a -78°C hasta -50°C durante 1,0 h, seguido de la adición por goteo de ClCOOEt (2,69 g, 24,87 mmol, 1,50 eq.). Después de 2,0 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado, y el residuo se extrajo con EA (3x300 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA=10:1 para obtener etil 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (7,00 g, 90,11% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: masa

calculada. Para $C_{18}H_{17}BrN_2O_5S$: 452,00, encontrada: 453,00, 455,00 $[M+H, M+2+H]^+$.

[00550] Etapa 3: Síntesis de etil 4-bromo-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-2-carboxilato

[00551] A una solución agitada de etil 4-bromo-7-metoxi-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-c] piridin-2-carboxilato (4,00 g, 8,850 mmol, 1,00 eq.) en CH_3CN (80,00 mL) se agregaron $TMSCl$ (1,45 g, 13,28 mmol, 1,50 eq.) y NaI (2,00 g, 13,28 mmol, 1,50 eq.) en porciones a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente, luego se agregó por goteo H_2O (238,95 mg, 13,28 mmol, 1,50 eq.) a $65^\circ C$. La mezcla se agitó durante 2,0 h a $65^\circ C$. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío. Se obtuvo etil 4-bromo-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (4,30 g, crudos) como un sólido marrón. LCMS: masa calculada. Para $C_{17}H_{15}BrN_2O_5S$: 437,99, encontrada: 438,95, 440,95 $[M+H, M+2+H]^+$.

[00552] Etapa 4: Síntesis de etil 4-bromo-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00553] A una solución de etil 4-bromo-7-oxo-1-tosil-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (4,30 g, 9,82 mmol, 1,00 eq.) en DMF (20,00 mL) se agregaron por goteo Cs_2CO_3 (3,83 g, 11,78 mmol, 1,20 eq.), MeI (1,67 g, 11,78 mmol, 1,20 eq.) a esta reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 17,0 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla se vertió en agua helada (60 mL). El sólido se filtró, se lavó con H_2O (10 mL) y se secó para obtener etil 4-bromo-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato (4,30 g, crudos) como un sólido marrón. LCMS: masa calculada. Para $C_{18}H_{17}BrN_2O_5S$: 452,00, encontrada: 453,15, 455,15 $[M+H, M+2+H]^+$.

[00554] Etapa 5: Síntesis de etil 6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00555] A una solución de etil 4-bromo-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato (1,00 g, 2,21 mmol, 1,00 eq.) en THF (30,00 mL) se agregaron bis(pinacolato)diboro (1,12 g, 4,41 mmol, 2,00 eq.), $KOAc$ (650,00 mg, 6,62 mmol, 3,00 eq.), $X-Phos$ Pd $G2$ (175,00 mg, 0,22 mmol, 0,10 eq.) y $X-Phos$ (106,00 mg, 0,22 mmol, 0,10 eq.) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h a $75^\circ C$ en atmósfera de N_2 . La mezcla se concentró, se agregaron 40 mL de H_2O al residuo, después la mezcla se extrajo con EA (3x40 mL), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de $NaCl$ (40 mL) y se secaron en Na_2SO_4 . El sólido se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvo etil 6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (2,20 g, crudos) como un sólido amarillo. El crudo se usó para la siguiente etapa directamente. LCMS: masa calculada. Para $C_{21}H_{25}BN_2O_5S$: 500,18, encontrada: 501,10 $[M+H]^+$.

[00556] Etapa 6: Síntesis de 2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[00557] A una solución de 2-bromo-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno (5,00 g, 24,62 mmol, 1,00 eq.) en THF (15,00 mL) se agregó por goteo $n-BuLi$ (2,5 M, 14,77 mL,

36,94 mmol, 1,50 eq.) a -78°C en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó durante 3,0 h a -78°C , luego se agregó por goteo 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,87 g, 36,94 mmol, 1,50 eq.) a -78°C . La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente de forma natural y se agitó durante 3,0 h. Tras la reacción, esta se inactivó con agua (20 mL) a 0°C . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,70 g, crudos) como un aceite amarillo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BFO}_2$: 250,15, encontrada: 251,30 $[\text{M}+1]^+$.

[00558] Etapa 7: Síntesis de 4-fluoro-2,6-dimetilfenol

[00559] A una solución agitada de 2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,70 g, 26,79 mmol, 1,00 eq.) en THF (20,00 mL) se agregaron por goteo NaOH (1,61 g, 40,25 mmol, 1,50 eq.) y H_2O_2 (9,99 mL, 428,59 mmol, 16,00 eq.) a -10°C en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, la mezcla se acidificó hasta $\text{pH} = 1$ con HCl (ac. 2M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado (ac.) (1x10 mL) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (ac.) (1x10 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (12:1) para obtener 4-fluoro-2,6-dimetilfenol (2,70 g, 66,88% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8,12 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,16 (s, 6H).

[00560] Etapa 8: Síntesis de metil 3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)benzoato

[00561] A una solución agitada de 4-fluoro-2,6-dimetilfenol (2,70 g, 19,26 mmol, 1,00 eq.) y metil 3-bromo-4-fluorobenzoato (4,94 g, 21,20 mmol, 1,10 eq.) en DMSO (20,00 mL) se agregó Cs_2CO_3 (9,41 g, 28,90 mmol, 1,50 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 80°C . Después de la reacción, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (12:1) para obtener metil 3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)benzoato (6,80 g, 94,95% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrFO}_3$: 352,01, encontrada: 353,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00562] Etapa 9: Síntesis de 2-[3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]propan-2-ol

[00563] A una solución agitada de metil 3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)benzoato (2,00 g, 5,66 mmol, 1,00 eq.) en THF (10,00 mL) se agregó bromo (metil)magnesio (3,00 M en 2-Me-THF, 11,33 mL, 33,98 mmol, 6,00 eq.) a 0°C en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a 0°C en atmósfera de N_2 . Después de la reacción, esta se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. (ac.)

(10 mL) a 0°C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (10:1) para obtener 2-[3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]propan-2-ol (1,80 g, 77,40 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₁₇H₁₈BrFO₂: 352,05, encontrada: 335,00 [M-OH]⁺.

[00564] Etapa 10: Síntesis de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato

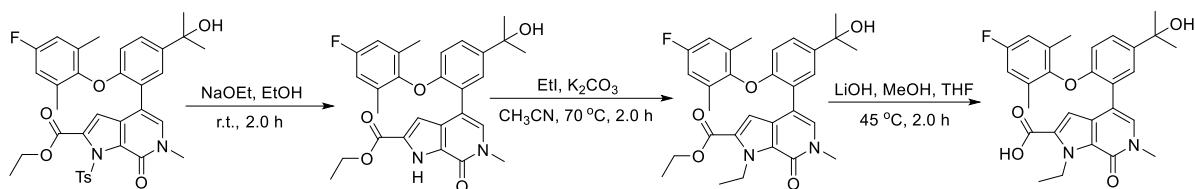
[00565] A una solución agitada de 2-[3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]propan-2-ol (500,00 mg, 1,42 mmol, 1,00 eq.) y etil 6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato (1,42 g, 2,83 mmol, 2,00 eq.) en dioxano (16,00 mL) y H₂O (4,00 mL) se agregaron Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (129,62 mg, 0,14 mmol, 0,10 eq.), K₃PO₄ (901,39 mg, 4,25 mmol, 3,00 eq.) y 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fenil-6-fosfaadamantano (82,00 mg, 0,28 mmol, 0,20 eq.) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a 75°C en atmósfera de N₂. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (1:1) para obtener etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato (620,00 mg, 48,76% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₃₅H₃₅FN₂O₇S: 646,21, encontrada: 647,20 [M+H]⁺.

[00566] Etapa 11: Síntesis de ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00567] A una solución/mezcla agitada de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato (600,00 mg, 0,93 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (15,00 mL) se agregó KOH (2M, 3,71 mL, 7,42 mmol, 8,00 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4,0 h a 40°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. A continuación, el residuo se disolvió en agua (10 mL) y se acidificó hasta pH 3 con HCl (2M ac.). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración y se lavaron con agua (3x10 mL). El sólido se concentró al vacío para obtener ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico (390,00 mg, 64,26% de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para C₂₆H₂₅FN₂O₅: 464,17, encontrada: 465,15 [M+H]⁺.

[00568] Ejemplo 8. Síntesis de ácido 1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropano-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00569] Esquema 8.



[00570] Etapa 1: Síntesis de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00571] A una solución agitada de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-1-(4-metilbencenosulfonil)-7-oxopirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (3,40 g, 5,26 mmol, 1,00 eq.) en alcohol etílico (50,00 mL) se agregó etóxido de sodio (894,40 mg, 13,14 mmol, 2,50 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a temperatura ambiente. Después de la reacción, la reacción se vertió en una solución de ácido cítrico (3,32 g, 3,00 eq., 125 mL). A continuación, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (3x10 mL) para obtener etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (2,00 g, 71,78% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: masa calculada. Para C₂₈H₂₉FN₂O₅: 492,21, encontrada: 493,40 [M+H]⁺.

[00572] Etapa 2: Síntesis de etil 1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

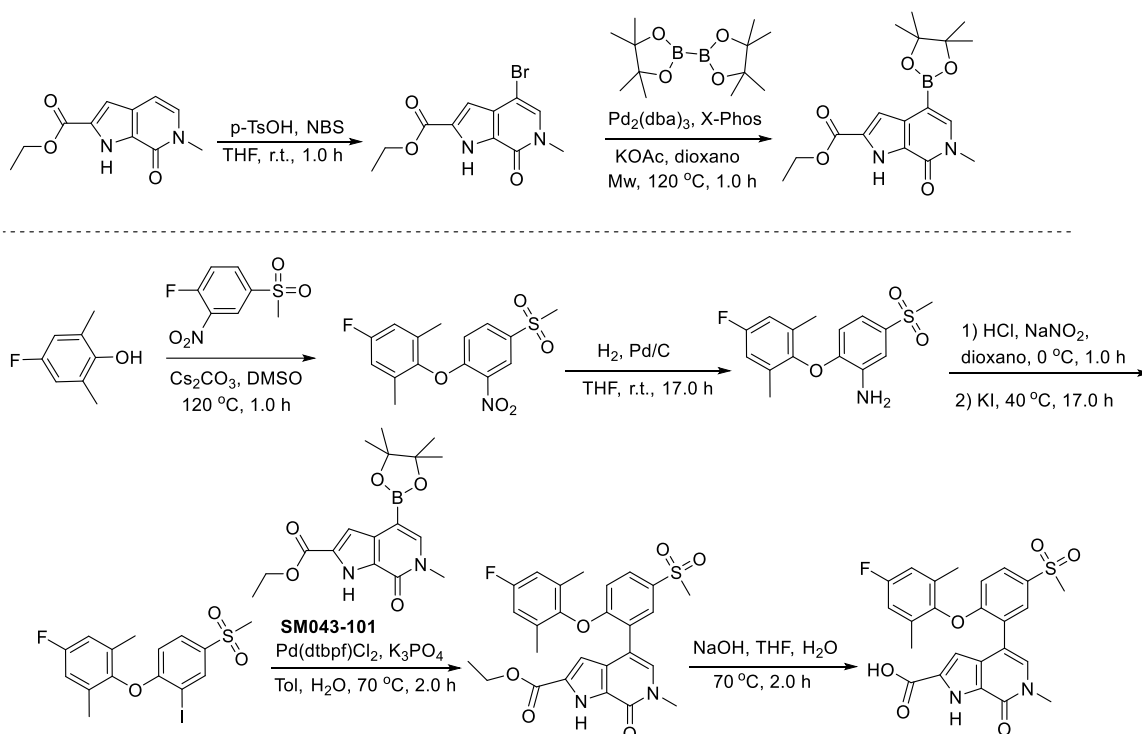
[00573] El procedimiento fue el mismo que para etil 1-(5-bromopentil)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]pirrol-2-carboxilato, pero el tiempo de reacción fue de 2,0 h. Se utilizaron 500,00 mg de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato, se obtuvieron 500,00 mg de etil 1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropano-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato como un sólido blanco (94,61% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para C₃₀H₃₃FN₂O₅: 520,24, encontrada: 521,35 [M+H]⁺.

[00574] Etapa 3: Síntesis de ácido 1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00575] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico, pero el solvente de reacción fue MeOH/THF (1:5). Se utilizaron 500,00 mg de etil 1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxilato, se obtuvieron 514,00 mg crudos de ácido 1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxílico como un sólido amarillo claro. LC/MS: masa calculada. Para C₂₈H₂₉FN₂O₅: 492,21, encontrada: 493,15 [M+H]⁺.

[00576] Ejemplo 9. Síntesis de ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrólo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00577] Esquema 9.



[00578] Etapa 1: Síntesis de etil 4-bromo-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00579] A una solución agitada de etil 6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato (10,00 g, 45,41 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (150,00 mL) se agregaron NBS (8,08 g, 45,41 mmol, 1,00 eq.) y p-TsOH (3,91 g, 22,70 mmol, 0,50 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% de MeOH/DCM) para obtener etil 4-bromo-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (13,00 g, 95,71% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $C_{11}H_{11}BrN_2O_3$: 298,00, encontrada: 299,00, 301,00 $[M+H, M+2+H]^+$.

[00580] Etapa 2: Síntesis de etil 6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00581] A una solución agitada de etil 4-bromo-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridina-2-carboxilato (13,00 g, 43,46 mmol, 1,00 eq.) en dioxano (150,00 mL) se agregaron bis(pinacolato)diboro (22,07 g, 86,92 mmol, 2,00 eq.), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4,00 g, 4,36 mmol, 0,10 eq.) y AcOK (8,53 g, 86,92 mmol, 2,00 eq.). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 1,0 h a 120 °C. La reacción se llevó a cabo en una escala de 1,0 g y se repitió 13 veces. A continuación, se combinaron las mezclas de reacción y se procesaron juntas. Se agregaron 150 mL de H_2O y la mezcla resultante se extrajo con EA (3x150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (50-70% de EA/PE) para obtener etil 6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (10,00 g, 66,47% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $C_{17}H_{23}BN_2O_5$:

346,17, encontrada: 347,20 [M+H]⁺.

[00582] Etapa 3: Síntesis de 5-fluoro-2-(4-metanosulfonil-2-nitrofenoxi)-1,3-dimetilbenceno

[00583] El procedimiento fue el mismo que para metil 3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)benzoato, pero la temperatura de reacción fue de 120°C y el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se usaron 2,00 g de 4-fluoro-2,6-dimetilfenol, se obtuvieron 4,60 g de producto deseado como un sólido blancuzco (94,05% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,60 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,09 (s, 6H).

[00584] Etapa 4: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilanilina

[00585] A una solución agitada de 1-(2,4-difluorofenoxi)-4-metanosulfonil-2-nitrobenceno (500,00 mg, 1,52 mmol, 1,00 eq.) en THF (10,00 mL) se agregó Pd/C (100,00 mg, 20% p/p). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 17,0 h en atmósfera de H₂ con un globo de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con EA (3x20 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilanilina (450,00 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. El producto crudo se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC/MS: masa calculada. C₁₅H₁₆FNO₃S: 309,08 encontrada: 310,10 [M+H]⁺.

[00586] Etapa 5: Síntesis de 5-fluoro-2-(2-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)-1,3-dimetilbenceno

[00587] A una solución agitada de 2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilanilina (500,00 mg, 1,62 mmol, 1,00 eq.) en dioxano (5,00 mL) se agregó por goteo cloruro de hidrógeno concentrado (1,00 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 10,0 min a 0°C. A la mezcla anterior se agregó nitrato de sodio (133,81 mg, 1,94 mmol, 1,20 eq.) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h adicional a 0°C. A la mezcla anterior se agregó KI (536,60 mg, 3,23 mmol, 2,00 eq.) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h adicionales a 40°C. Después de la reacción, esta se inactivó con agua (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x10 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA 5:1) para obtener 5-fluoro-2-(2-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)-1,3-dimetilbenceno (250,00 mg, 31,65% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS: masa calculada. C₁₅H₁₄FO₃S: 419,97, encontrada: 442,95 [M+Na]⁺.

[00588] Etapa 6: Síntesis de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenilo]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-carboxilato

[00589] A una solución agitada de 5-fluoro-2-(2-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)-1,3-dimetilbenceno (380,00 mg, 0,90 mmol, 1,00 eq.) en tolueno (6,00 mL) y agua (1,50 mL) se agregó etil 6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxilato (469,56 mg, 1,36 mmol, 1,50 eq.), K₃PO₄ (383,88 mg, 1,81 mmol, 2,00 eq.) y Pd(dtbpf)Cl₂ (58,93 mg, 0,09 mmol, 0,10 eq.) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 70°C en atmósfera de N₂. Después de la reacción, esta se inactivó con agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo

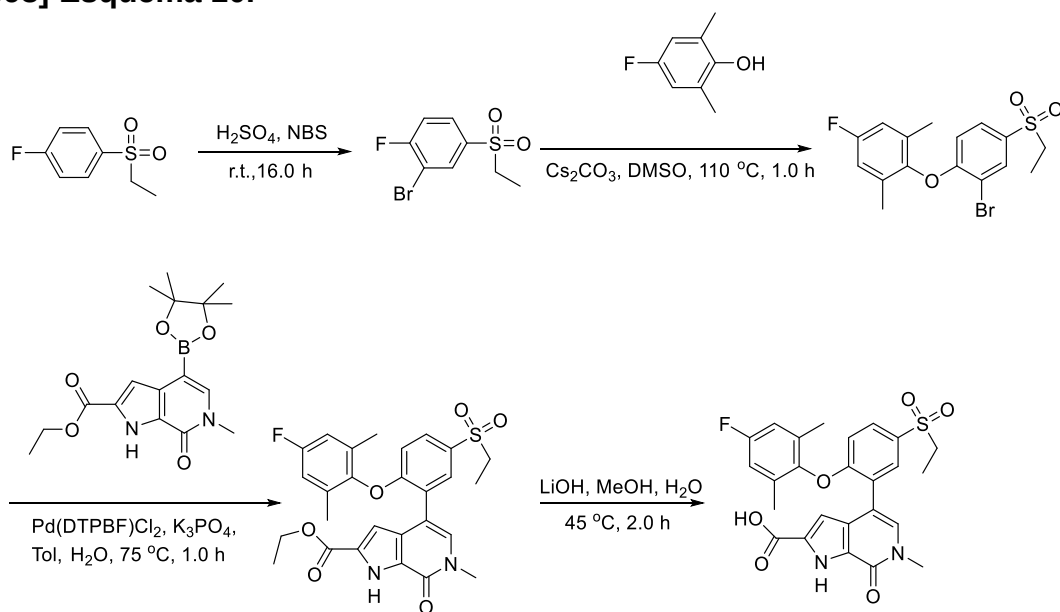
con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x5 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (0~100%) para obtener etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (250,00 mg, 52,86% de rendimiento) como un sólido amarillo oscuro. LC/MS: masa calculada. C₂₆H₂₅FN₂O₆S: 512,14, encontrada: 513,30 [M+H]⁺.

[00590] Etapa 7: Síntesis de ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00591] A una solución agitada de etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (240,00 mg, 0,47 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (1,00 mL) y agua (5,00 mL) se agregó soda cáustica (74,91 mg, 1,87 mmol, 4,00 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 70°C. Tras la reacción, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (5 mL). La mezcla se acidificó hasta pH 4 con HCl (ac. 2M). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua (3x5 mL) y se secaron al vacío. Esto dio como resultado ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (170,00 mg, 73,44% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS: masa calculada. Para C₂₄H₂₁FN₂O₆S: 484,11, encontrada: 485,10 [M+H]⁺.

[00592] Ejemplo 10. Síntesis de ácido 4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00593] Esquema 10.



[00594] Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-4-(etanosulfonil)-1-fluorobenceno

[00595] A una solución agitada de fluoresona (1,00 g, 5,31 mmol, 1,00 eq.) en H₂SO₄ (6,00 mL) se agregó NBS (1,04 g, 5,84 mmol, 1,10 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16,0 h. La mezcla resultante se vertió en agua helada (20 mL). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con PE (50 mL) y se secaron para obtener 2-bromo-4-

(etanosulfonil)-1-fluorobenceno (890,00 mg, 62,71% de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $C_8H_8BrFO_2S$: 265,94, 267,05, 268,95[M+H, M+H+2].

[00596] Etapa 2: Síntesis de 2-[2-bromo-4-(etanosulfonil)fenoxi]-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno

[00597] El procedimiento fue el mismo que para metil 3-bromo-4-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)benzoato (Ejemplo 9, etapa 2), pero la temperatura de reacción fue de 110°C, el tiempo de reacción fue de 1,0 h y el producto crudo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación. Se utilizaron 870,00 mg de 1,3-dibromo-5-(etanosulfonil)-2-fluorobenceno, se obtuvieron 950,00 mg de 2-[2-bromo-4-(etanosulfonil)fenoxi]-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno como un sólido amarillo (97,56% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. $C_{16}H_{16}BrFO_3S$: 386,00, encontrada: 387,05, 389,05 [M+H, M+2+H]⁺.

[00598] Etapa 3: Síntesis de 2-[2-bromo-4-(etanosulfonil)fenoxi]-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno

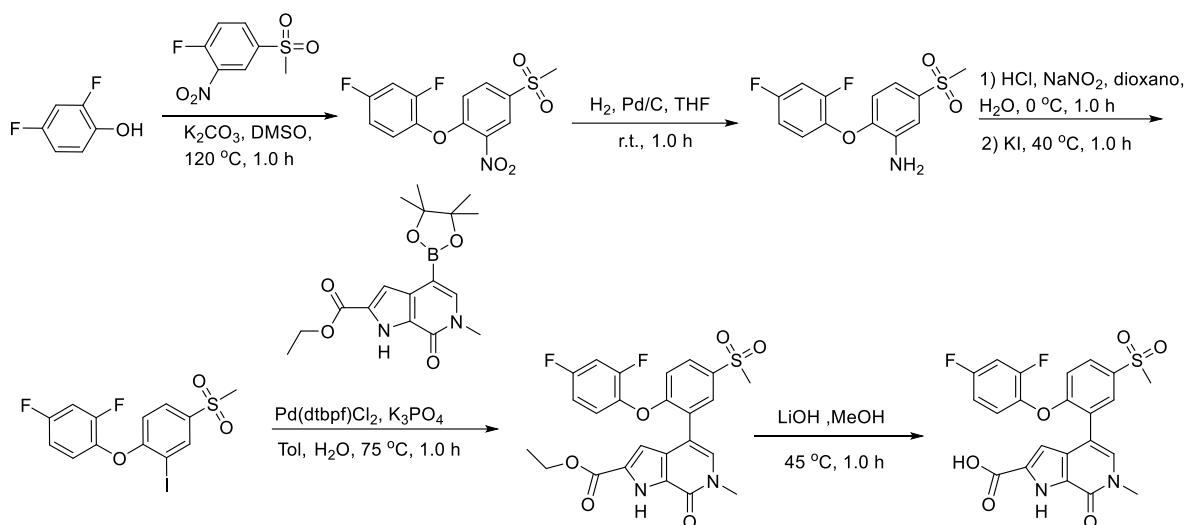
[00599] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato (Ejemplo 9, etapa 6), pero la temperatura de reacción fue de 75°C y el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 950,00 mg de 2-[2-bromo-4-(etanosulfonil)fenoxi]-5-fluoro-1,3-dimetilbenceno, se obtuvieron 870,00 mg de etil 4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato como un sólido amarillo (67,35% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. $C_{27}H_{27}FN_2O_6S$: 526,15, encontrada: 527,35 [M+H]⁺.

[00600] Etapa 4: Síntesis de ácido 4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00601] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(terbutoxicarbonil)amino]propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico. Se utilizaron 860,00 mg de etil 4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxilato, se obtuvieron 590,00 mg de ácido 4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico como un sólido amarillo (72,46% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. $C_{25}H_{23}FN_2O_6S$: 498,12, encontrada: 499,25 [M+H]⁺.

[00602] Ejemplo 11. Síntesis de ácido 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00603] Esquema 11.



[00604] Etapa 1: Síntesis de 1-(2,4-difluorofenoxi)-4-metanosulfonil-2-nitrobenceno

[00605] A una solución agitada de 2,4-difluorofenol (1,78 g, 13,68 mmol, 1,00 eq.) en DMSO (50,00 mL) se agregó 1-fluoro-4-metanosulfonil-2-nitrobenceno (3,00 g, 13,682 mmol, 1,00 eq.) y K_2CO_3 (1,89 g, 13,68 mmol, 1,00 eq.). La mezcla resultante se agitó a 120°C durante 1,0 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (120 mL) y se extrajo con EA (3x150 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O (100 mL) y NaCl (100 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. El sólido se filtró y el filtrado se concentró para obtener etil 1-(2,4-difluorofenoxi)-4-metanosulfonil-2-nitrobenceno (4,20 g, 88,56% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,61 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).

[00606] Etapa 2: Síntesis de 2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilanilina

[00607] El procedimiento fue el mismo que para 2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilanilina, pero el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 500,00 mg de 1-(2,4-difluorofenoxi)-4-metanosulfonil-2-nitrobenceno, se obtuvieron 420,00 mg de 2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilanilina como un aceite incoloro. LC/MS: masa calculada. Para $C_{13}H_{11}F_2NO_3S$: 299,04, encontrada: 300,05 $[M+H]^+$.

[00608] Etapa 3: Síntesis de 1-(2,4-difluorofenoxi)-2-yodo-4-metanosulfonilbenceno

[00609] El procedimiento fue el mismo que para 5-fluoro-2-(2-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)-1,3-dimetilbenceno, pero el tiempo de reacción fue de 1,0 h después de agregar KI. Se utilizaron 420,00 mg de 5-fluoro-2-(2-yodo-4-metanosulfonilfenoxi)-1,3-dimetilbenceno, se obtuvieron 440,00 mg de 1-(2,4-difluorofenoxi)-2-yodo-4-metanosulfonilbenceno como un sólido amarillo (78,57% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,38 (s, 1H), 7,86 d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,26 (s, 3H).

[00610] Etapa 4: Síntesis de etil 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-carboxilato

[00611] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 9,

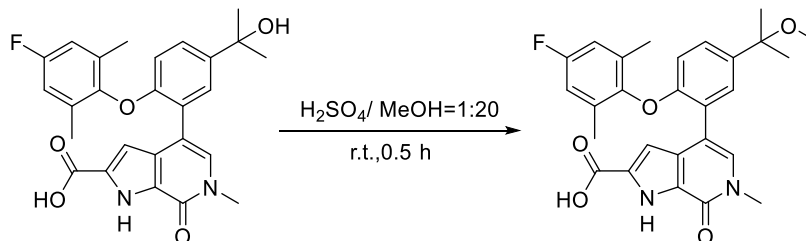
etapa 6), pero la temperatura de reacción fue de 75°C y el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 420,00 mg de 1-(2,4-difluorofenoxi)-2-yodo-4-metanosulfonilbenceno, se obtuvieron 340,00 mg de etil 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato como un sólido blanco (62,11% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{24}H_{20}F_2N_2O_6S$: 502,10, encontrada: 503,25 $[M+H]^+$.

[00612] Etapa 5: Síntesis de ácido 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00613] El procedimiento fue el mismo que para ácido 4-[3-[(ter-butoxicarbonil)amino] propanamido]-1-metilimidazol-2-carboxílico (Ejemplo 1, etapa 3), pero el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 320,00 mg de etil 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato, se obtuvieron 290,00 mg de ácido 4-[2-(2,4-difluorofenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico como un sólido blanco (92,15% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para $C_{22}H_{16}F_2N_2O_6S$: 474,07, encontrada: 475,20 $[M+H]^+$.

[00614] Ejemplo 12. Síntesis de ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00615] Esquema 12.

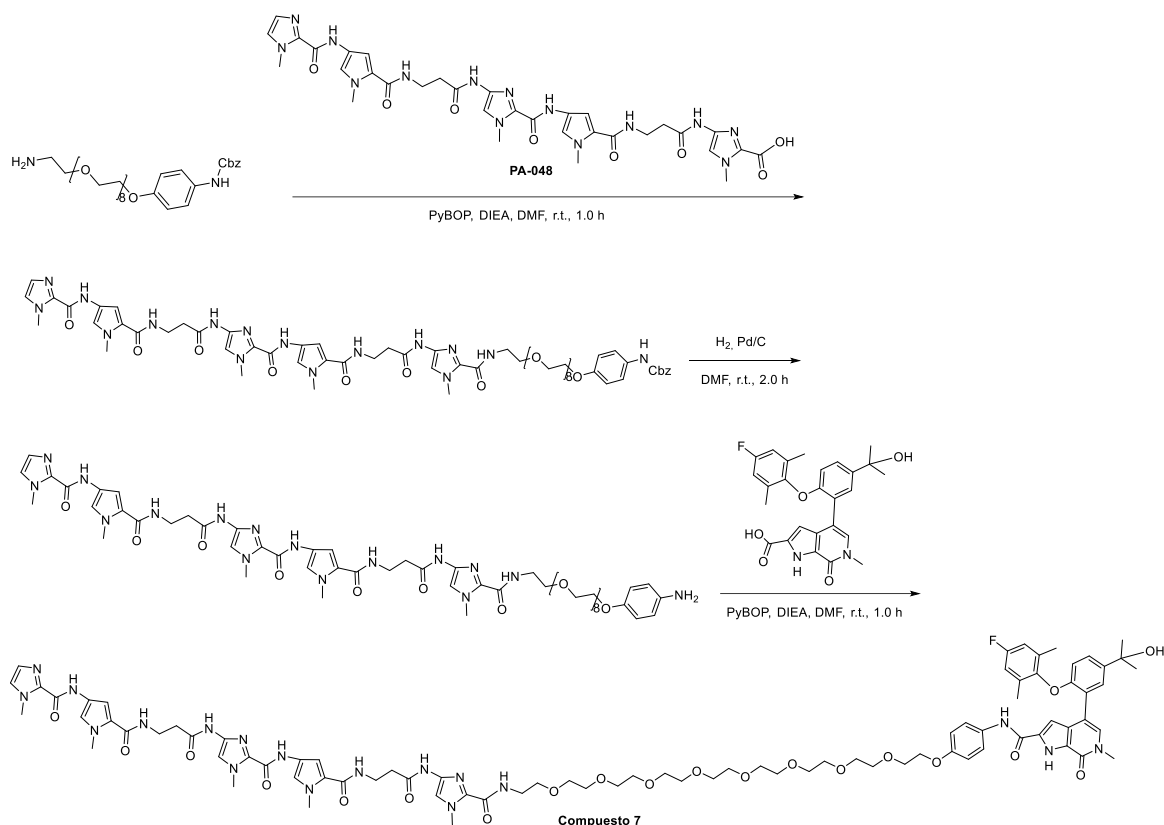


[00616] En un matraz de 25 mL se agregó ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (200,00 mg, 0,43 mmol, 1,00 eq.), MeOH (4,00 mL) y H_2SO_4 (0,20 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La reacción se ajustó a pH=7~8 con solución de $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x10 mL) y se secaron en Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (220,00 mg, crudos) como un sólido blanco. LC/MS: masa calculada. Para $C_{27}H_{27}FN_2O_5$: 478,19, encontrada: 479,35 $[M+H]^+$.

[00617] SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS REPRESENTATIVOS DE LA DIVULGACIÓN

[00618] Ejemplo 13. Síntesis de N-[26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]-1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 7)]

[00619] Esquema 13.



[00620] Etapa 1: Síntesis de bencil N-(4-[(26-((1-metil-4-[3-((1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido)propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido)imidazol-2-il]formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato

[00621] El procedimiento fue el mismo que para metil 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-amido)pirrol-2-carboxilato. Se utilizaron 150,00 mg de bencil N-{4-[(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi}fenil)carbamato, y se obtuvieron 325,00 mg del producto deseado como un sólido blanco (97,63% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para C₆₅H₈₆N₁₆O₁₈: 1378,63, encontrada: 1379,65 [M+H]⁺.

[00622] Etapa 2: Síntesis de N-[26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]-1-metil-4-[3-((1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido)propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-carboxamida

[00623] El procedimiento fue el mismo que para 9H-fluoren-9-ilmetil N-[2-((2-((5-[[2-((2-[[26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil)etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamato. Se utilizaron 380,00 mg de bencil N-(4-[(26-((1-metil-4-[3-((1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido)propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido)propanamido)imidazol-2-il]formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato, se obtuvieron 350,00 mg crudos del producto deseado como un aceite marrón. LC/MS: masa calculada para

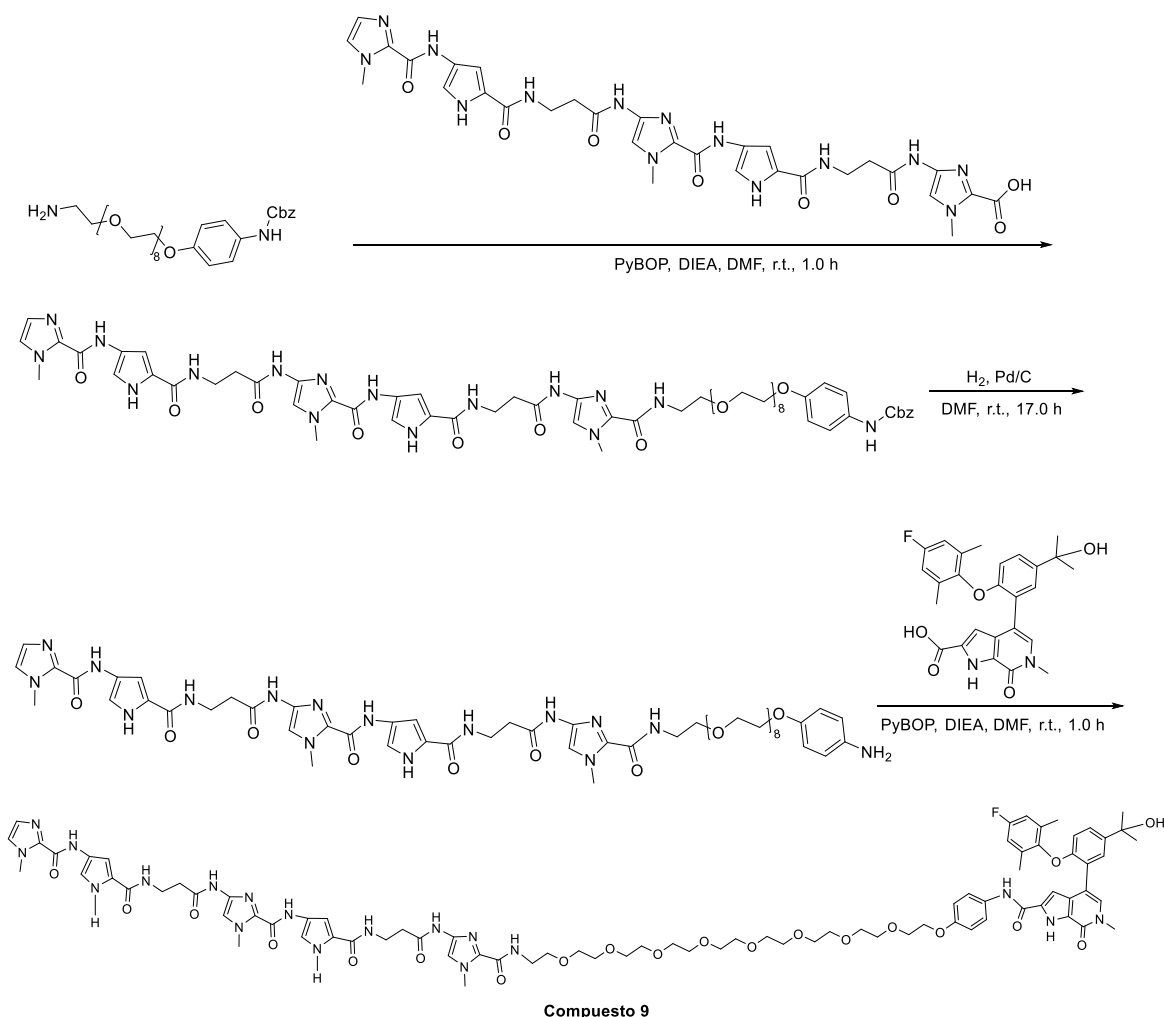
C₅₇H₈₀N₁₆O₁₆: 1244,59, encontrada: 1245,70 [M+H]⁺.

[00624] Etapa 3: Síntesis del Compuesto 7

[00625] El procedimiento fue el mismo que N-(5-([2-([2-([26-(4-{1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrol-2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-([1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Ejemplo 20). Se utilizaron 250,00 mg de N-[26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]-1-metil-4-[3-([1-metil-4-[1-metil-4-(3-([1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, y se obtuvieron 29,90 mg del producto deseado como un sólido blanco (8,64% de rendimiento). HRMS: masa calculada. Para C₈₃H₁₀₃FN₁₈O₂₀: 1690,7580, encontrada: 1691,7722 [M+H]⁺.

[00626] Ejemplo 14. Síntesis de N-[26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 9)

[00627] Esquema 14.



[00628] Etapa 1: Síntesis de bencil N-(4-{[26-({1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato

[00629] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 160,00 mg de ácido 1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-carboxílico, se obtuvieron 260,00 mg crudos de bencil N-(4-{[26-({1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada para C₆₃H₈₂N₁₆O₁₈: 1350,60, encontrada: 676,85 [M/2+H]⁺.

[00630] Etapa 2: Síntesis de N-[26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]-1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-{[4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido)propanamido]imidazol-2-carboxamida

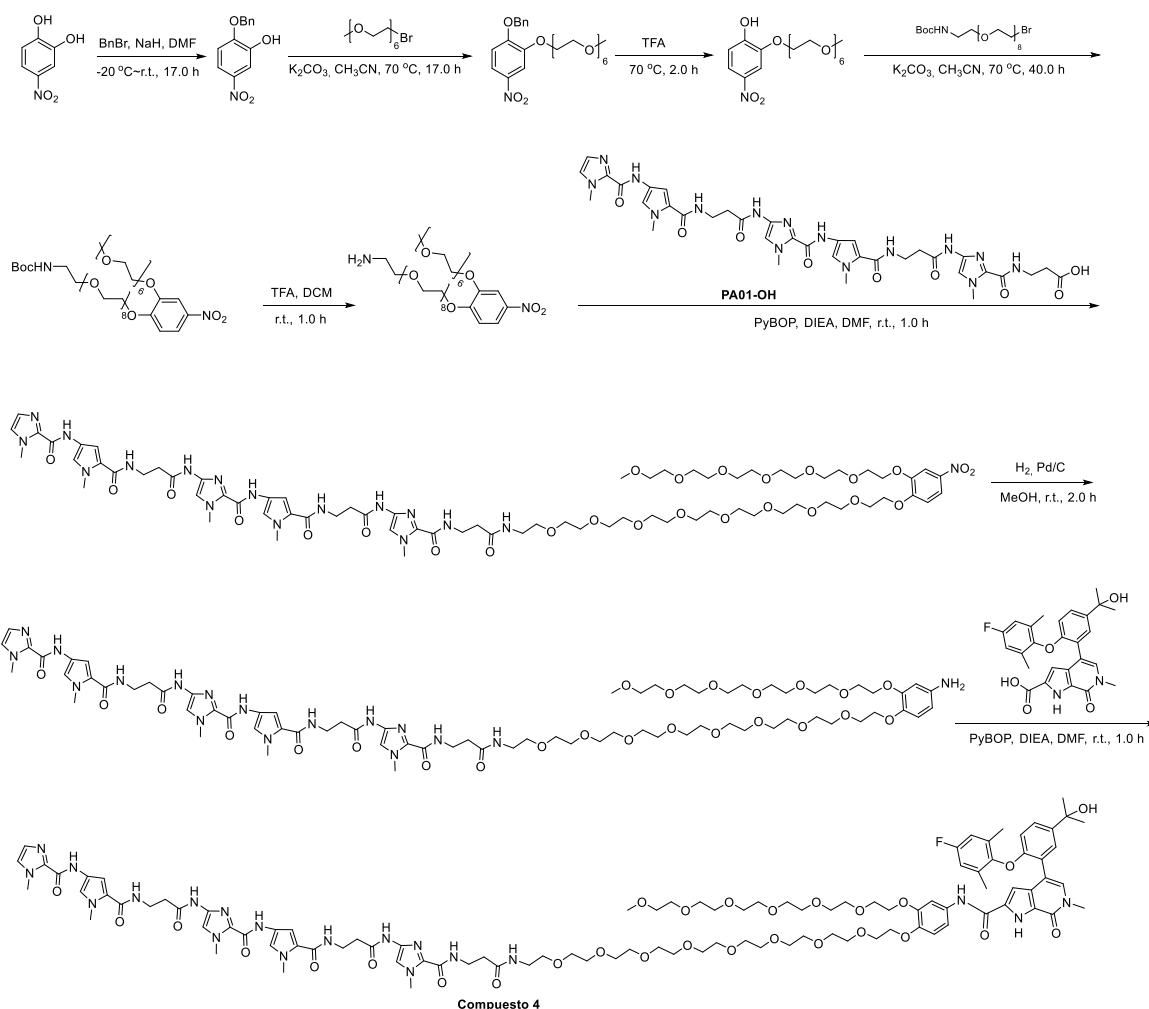
[00631] El procedimiento fue el mismo que para 9H-fluoren-9-ilmetil N-[2-({2-[(5-[(2-[(2-[(26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamato, pero el tiempo de reacción fue de 17,0 h. Se utilizaron 250,00 mg de bencil N-(4-[(26-[(1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-[(4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-il]formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato, se obtuvieron 170,00 mg crudos del producto deseado como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada para $C_{55}H_{76}N_{16}O_{16}$: 1216,56, encontrada: 609,80 $[M/2+H]^+$.

[00632] Etapa 3: Síntesis del Compuesto 9

[00633] El procedimiento fue el mismo que para N-(5-{[2-({2-[(2-[(26-(4-{1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropano-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrol-2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida. Se utilizaron 160,00 mg de N-[26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]-1-metil-4-[3-({4-[1-metil-4-(3-[(4-(1-metilimidazol-2-amido)-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]-1H-pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, y se obtuvieron 30,30 mg del producto deseado como un sólido blanco (13,71% de rendimiento). HRMS: masa calculada. Para $C_{81}H_{99}FN_{18}O_{20}$: 1662,7267, encontrada: 1663,7394 $[M+H]^+$.

[00634] Ejemplo 15. Síntesis de N-(5-{[2-({2-[(2-[(26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropano-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-amido}-2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 4)

[00635] Esquema 15.



[00636] Etapa 1: Síntesis de 2-(benciloxi)-5-nitrofenol

[00637] A una solución agitada de 4-nitrocatecol (1,00 g, 6,45 mmol, 1,00 eq.) en DMF (10,00 mL) se agregaron NaH (60%, 0,15 g, 6,45 mmol, 1,00 eq.) en porciones en 10,0 min a -20°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se agregó por goteo bromuro de bencilo (0,77 mL, 4,51 mmol, 0,70 eq.) en DMF (10,00 mL) durante 30,0 min a -20°C. La mezcla resultante se agitó durante 17,0 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con DCM:MeOH (10:1) para obtener 2-(benciloxi)-5-nitrofenol (0,75 g, 45,54% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₁₃H₁₁NO₄: 245,06, encontrada: 244,05 [M-H]⁺.

[00638] Etapa 2: Síntesis de 19-[2-(benciloxi)-5-nitrofenoxi]-2,5,8,11,14,17-hexaoxanonadecano

[00639] El procedimiento fue el mismo que para ter-butil (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)hexadecanamido)fenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato. Se utilizaron 400,00 mg de 2-(benciloxi)-5-nitrofenol, se obtuvieron 670,00 mg de 19-[2-(benciloxi)-5-nitrofenoxi]-

2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecano como un aceite amarillo claro (78,45% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{26}H_{37}NO_{10}$: 523,24, encontrada: 541,20 $[M+H_2O]^+$.

[00640] Etapa 3: Síntesis de 2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenol

[00641] Se disolvió 19-[2-(benciloxi)-5-nitrofenoxi]-2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecano (670,00 g, 1,280 mmol, 1,00 eq.) en TFA (2,00 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a 70°C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenol (670,00 mg, crudos) como un aceite marrón claro. LC/MS: masa calculada. Para $C_{19}H_{31}NO_{10}$: 433,19, encontrada: 456,25 $[M+Na]^+$.

[00642] Etapa 4: Síntesis de ter-butil N-{26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamato

[00643] El procedimiento fue el mismo que para ter-butil (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)hexadecanamido)fenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato, pero el tiempo de reacción fue de 40,0 h. Se utilizaron 550,00 mg de 2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenol, se obtuvieron 700,00 mg de ter-butil N-{26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamato como un aceite amarillo claro (59,38% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{42}H_{76}N_2O_{20}$: 928,49, encontrada: 946,40 $[M+H_2O]^+$.

[00644] Etapa 5: Síntesis de 26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina

[00645] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-[4-(4-amino-1-metilpirrol-2-amido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 410,00 mg de N-{26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamato, se obtuvieron 410,00 mg crudos de 26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina como un aceite marrón. LC/MS: masa calculada para $C_{37}H_{68}N_2O_{18}$: 828,44, encontrada: 829,75 $[M+H]^+$.

[00646] Etapa 6: Síntesis de N-[5-({2-[(2-[(26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida

[00647] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-(4-{4-[(ter-butoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 360,00 mg de 26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina, se obtuvieron 650,00 mg de N-[5-({2-[(2-[(26-[2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-iloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-

2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido marrón claro (91,22% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{73}H_{109}N_{17}O_{26}$: 1639,77, encontrada: 821,65 $[M/2+H]^+$.

[00648] Etapa 7: Síntesis de N-[5-({2-[(2-({26-[4-amino-2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ilo)fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il)carbamoil]etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida

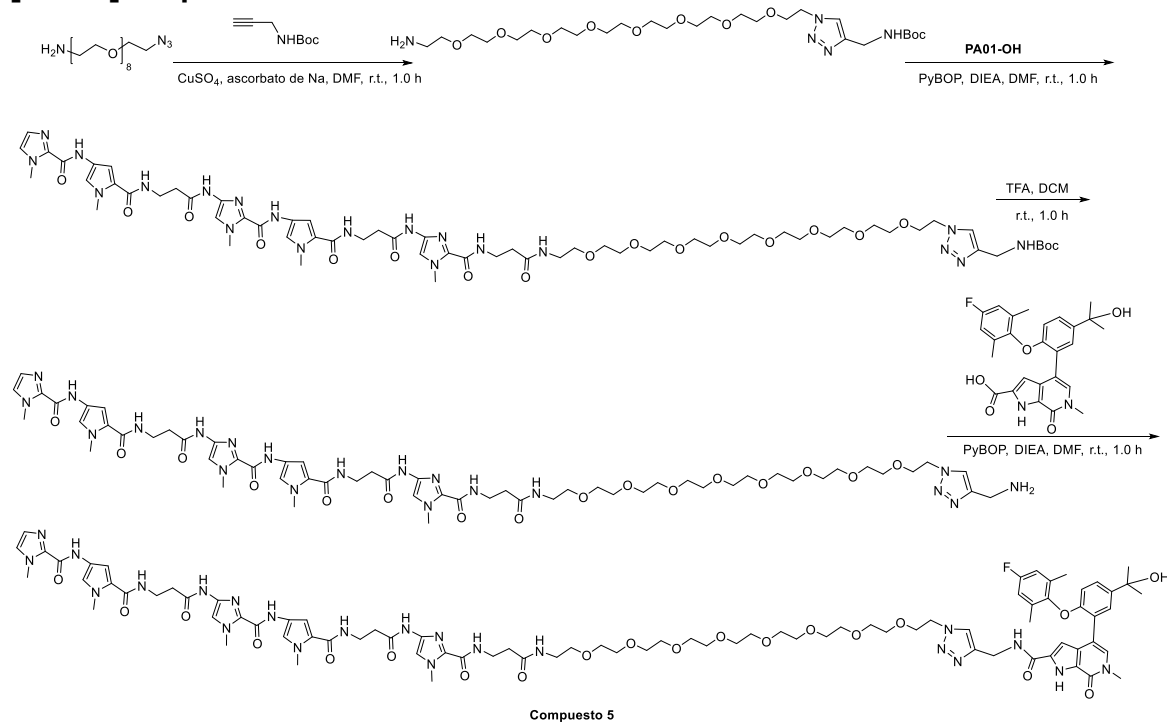
[00649] El procedimiento fue el mismo que para 9H-fluoren-9-ilmetil N-[2-({2-[(5-[(2-({2-[(26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, se obtuvieron 500,00 mg de N-[5-({2-[(2-({26-[4-amino-2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ilo)fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il)carbamoil]etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido marrón claro (70,74% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para $C_{73}H_{111}N_{17}O_{24}$: 1609,79, encontrada: 806,65 $[M/2+H]^+$.

[00650] Etapa 8: Síntesis del Compuesto 4

[00651] El procedimiento fue el mismo que N-(5-[(2-[(2-[(26-(4-{1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrol[2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil)etil]carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Ejemplo 20). Se utilizaron 300,00 mg de N-[5-({2-[(2-[(26-[4-amino-2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ilo)fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21, 24-octaoxahehexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il)carbamoil]etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, se obtuvieron 36,30 mg de N-(5-[(2-[(2-[(26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-amido}-2-(2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ilo)fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21, 24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido blancuzco (8,89% de rendimiento). HRMS: masa calculada para $C_{99}H_{134}FN_{19}O_{28}$: 2055,9629, encontrada: 2056,9525 $[M+H]^+$.

[00652] Ejemplo 16. Síntesis de N-[5-[(2-[(2-[(26-[4-[(4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-

c[piridin-2-il]formamido)metil]-1,2,3-triazol-1-il}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)carbamoil]etil}carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil]etil}carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 5)
[00653] Esquema 16.



[00654] Etapa 1: Síntesis de ter-butil N-[[1-(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato

[00655] A una solución agitada de ter-butil N-(prop-2-in-1-il)carbamato (318,52 mg, 2,052 mmol, 3,00 eq.) en DMF (6,00 mL) se agregaron CuSO₄·5H₂O (85,41 mg, 0,342 mmol, 0,50 eq.), ascorbato de sodio (68,11 mg, 0,342 mmol, 0,50 eq.) y 26-azido-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina (300,00 mg, 0,684 mmol, 1,00 eq.) en porciones a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, ACN en agua (TFA al 0,05%), de 35% a 45% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron. Se obtuvo ter-butil N-[[1-(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato (190,00 mg, 46,78%) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₂₆H₅₁N₅O₁₀: 593,36, encontrada: 594,55 [M+H]⁺.

[00656] Etapa 2: Síntesis de ter-butil N-[[1-(26-[3-{[1-metil-4-[3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il]formamido}propanamido]imidazol-2-il]formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]-1,2,3-triazol-4-il]metil}carbamato

[00657] El procedimiento fue el mismo que para metil 1-metil-4-(1-metil-4-{1-metil-4-[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-amido]pirrol-2-amido}imidazol-2-

amido)pirrol-2-carboxilato. Se utilizaron 240,00 mg de ácido 3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-il}formamido)propanoico, se obtuvieron 450,00 mg de ter-butil N-[(1-{26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}-1,2,3-triazol-4-il)metil]carbamato como un aceite amarillo (crudo). LC/MS: masa calculada para $C_{62}H_{92}N_{20}O_{18}$: 1404,69, encontrada: 1406,00 $[M+H]^+$.

[00658] Etapa 3: Síntesis de N-[5-({2-[(2-[(26-[4-(aminometil)-1,2,3-triazol-1-il]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il)carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida

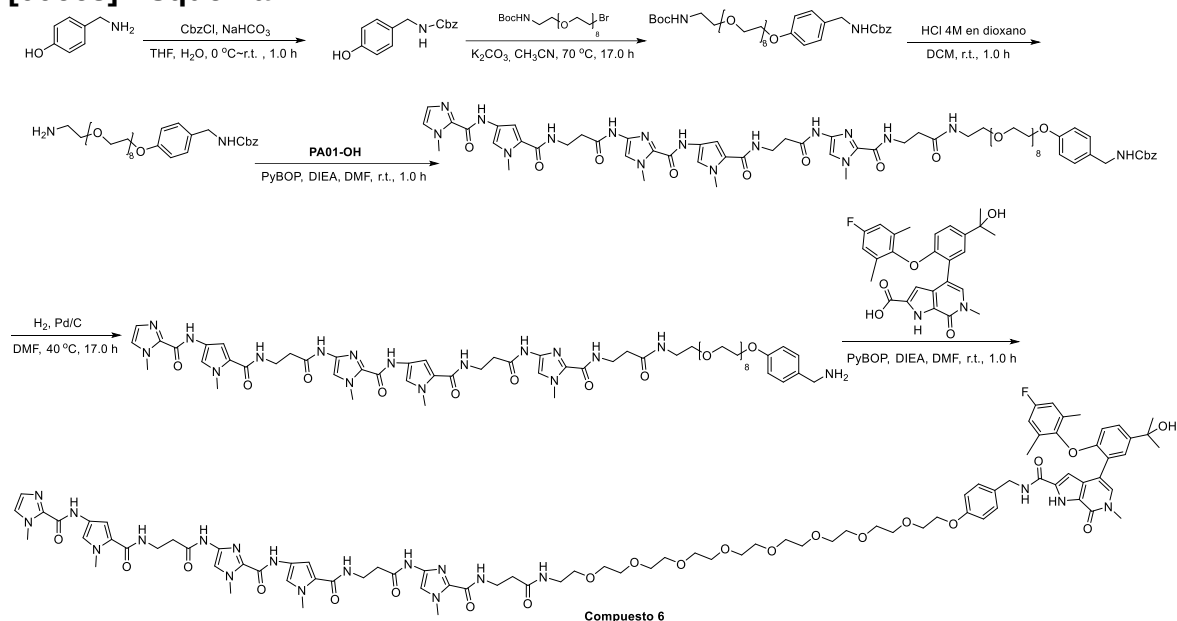
[00659] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-[4-(4-amino-1-metilpirrol-2-amido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 4). Se utilizaron 200,00 mg ter-butil N-[(1-{26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metil-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}-1,2,3-triazol-4-il)metil]carbamato, se obtuvieron 200,00 mg crudos de N-[5-({2-[(2-[(26-[4-(aminometil)-1,2,3-triazol-1-il]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il)carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada para $C_{57}H_{84}N_{20}O_{16}$: 1304,64, encontrada: 1305,95 $[M+H]^+$.

[00660] Etapa 4: Síntesis del Compuesto 5

[00661] El procedimiento fue el mismo que N-(5-[(2-[(2-[(26-(4-{1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrol-2-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida (Ejemplo 20). Se utilizaron 180,00 mg de N-[5-({2-[(2-[(26-[4-(aminometil)-1,2,3-triazol-1-il]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida, se obtuvieron 29,80 mg de N-[5-[(2-[(2-[(26-[4-[(4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-({1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido)propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido blanco (12,30% de rendimiento). HRMS: masa calculada para $C_{83}H_{107}FN_{22}O_{20}$: 1750,8016, encontrada: 1751,8142 $[M+H]^+$.

[00662] Ejemplo 17. Síntesis de N-{5-[(2-{[2-{[26-{4-{[4-{2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-il]formamido)metil}fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil}etil}carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil}etil}carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 6)

[00663] Esquema 17.



[00664] Etapa 1: Síntesis de bencil N-[(4-hidroxifenil)metil]carbamato

[00665] En un matraz de 100 mL se agregó 4-(aminometil)fenol (500,00 mg, 4,060 mmol, 1,00 eq.), THF (8,00 mL) y H₂O (8,00 mL). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C, se agregó NaHCO₃ (444,00 mg, 5,285 mmol, 1,30 eq.), se agregó clorofornato de bencilo por goteo (693,00 mg, 4,062 mmol, 1,00 eq.), se agitó a 0°C durante 10,0 min, a continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 h. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x10 mL), salmuera (1x10 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se trituroó con heptano para obtener bencil N-[(4-hidroxifenil)metil]carbamato (680 mg, crudos) como un sólido blancuzco. LC/MS: masa calculada. Para C₁₅H₁₅NO₃: 257,11, encontrada: 280,10[M+Na]⁺.

[00666] Etapa 2: Síntesis de bencil N-{[4-{[26-{(ter-butoxicarbonil)amino]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi]fenil}metil}carbamato

[00667] El procedimiento fue el mismo que para ter-butil (S)-2-(4-(16-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)hexadecanamido)fenil)-2,3,9-trimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-il)acetato (Ejemplo 15, etapa 2). Se utilizaron 300,00 mg de bencil N-[(4-hidroxifenil)metil]carbamato, se obtuvieron 720,00 mg de bencil N-{[4-{[26-{(ter-butoxicarbonil)amino]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi]fenil}metil}carbamato como un aceite amarillo (82,02% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para C₃₈H₆₀N₂O₁₃: 752,41, encontrada: 753,70[M+H]⁺.

[00668] Etapa 3: Síntesis de bencil N-({4-[(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]fenil}metil)carbamato

[00669] El procedimiento fue el mismo que para clorhidrato de metil 4-[4-(3-aminopropanamido)-1-metilimidazol-2-amido]-1-metilpirrol-2-carboxilato, pero el solvente de reacción fue HCl 4M en dioxano/DCM (1:1) y el tiempo de reacción fue de 1,0 h. Se utilizaron 690,00 mg de bencil N-{[4-[(26-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi)fenil]metil}carbamato, se obtuvieron 700,00 mg crudos de bencil N-([4-[26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi]fenil)metil)carbamato como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada para C₃₃H₅₂N₂O₁₁: 652,36, encontrada: 653,55[M+H]⁺.

[00670] **Etapa 4: Síntesis de bencil N-{{4-({26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{{1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)fenil]metil}carbamato**

[00671] El procedimiento fue el mismo que para metil 4-(4-{4-[(terbutoxicarbonil)amino]-1-metilpirrol-2-amido}-1-metilimidazol-2-amido)-1-metilpirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 3). Se utilizaron 690,00 mg de bencil N-({4-[(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]fenil}metil)carbamato, se obtuvieron 1,30 g crudos de bencil N-[[4-({26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{{1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]fenil}metil]carbamato como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada para C₆₉H₉₃N₁₇O₁₉: 1463,68, encontrada: 733.45 [M/2+H]⁺.

[00672] Etapa 5: Síntesis de N-[5-({2-[(2-[(2-({26-[4-(aminometil)fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)carbamoil]etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il)carbamoil]etil)carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida

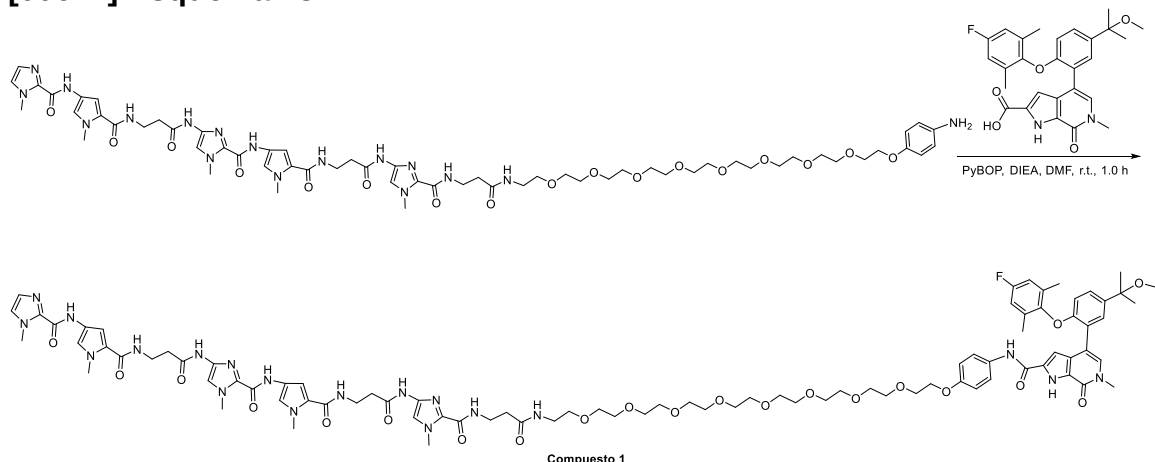
[00673] El procedimiento fue el mismo que para 9H-fluoren-9-ilmetil N-[2-({2-[(5-[(2-[(2-[(26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil)etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil]carbamato, pero la temperatura de reacción fue de 40°C y el tiempo de reacción fue de 17,0 h. Se utilizaron 900,00 mg de bencil N-[[4-({26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi)fenil]metil}carbamato, se obtuvieron 800,00 mg crudos de N-[5-({2-[(2-[(2-[(26-[4-(aminometil)fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil)etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-[[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada para C₆₁H₈₇N₁₇O₁₇: 1329,65, encontrada: 666,40 [M/2+H]⁺.

[00674] Etapa 6: Síntesis del Compuesto 6

[00675] El procedimiento fue el mismo que N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-etil-4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxopirrol-2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Ejemplo 20). Se utilizaron 200,00 mg de N-[5-({2-[(2-{[2-({26-[4-(aminometil)fenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil)-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, se obtuvieron 25,90 mg de N-{5-[(2-{[2-[(26-{4-[(4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-il]formamido)metil]fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil]carbamoil)-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido blanco (9,39% de rendimiento). HRMS: masa calculada para $C_{87}H_{110}FN_{19}O_{21}$: 1775,8108, encontrada: 1776,8272 $[M+H]^+$.

[00676] **Ejemplo 18. Síntesis de N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 1)**

[00677] Esquema 18.

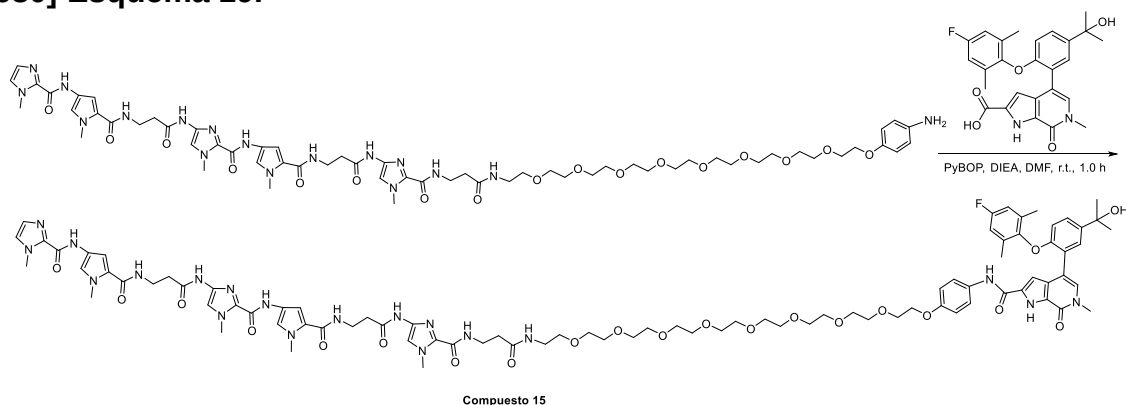


[00678] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2), se utilizaron 60,00 mg de ácido 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-carboxílico, se obtuvieron 47,40 mg de N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido blanco (20,95%

de rendimiento). HRMS: masa calculada para $C_{87}H_{110}FN_{19}O_{21}$: 1775,8108, encontrada: 1776,8225 $[M+H]^+$.

[00679] Ejemplo 19. Síntesis de 4-(2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-N-4-((1-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-il)-1,5-dioxo-9,12,15,18,21,24,27,30-octaoxa-2,6-diazadotriacontan-32-il)oxi)fenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-carboxamida (Compuesto 15)

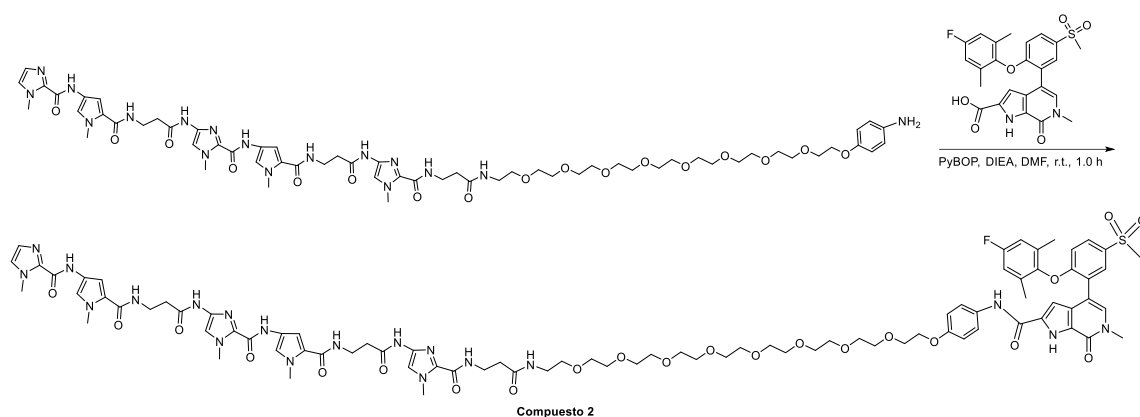
[00680] Esquema 19.



[00681] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 0,43 g de ácido 4-(2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico, se obtuvo 1 g de N-(5-([2-([2-([2-([26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-metoxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-carboxamido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-([1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido blanco (22,58% de rendimiento). HRMS: masa calculada. Para $C_{86}H_{108}FN_{19}O_{21}$: 1761,7951, encontrada: 1762,9204 $[M+H]^+$.

[00682] Ejemplo 20. Síntesis de N-(5-([2-([2-([2-([26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-metanosulfonilfenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2-carboxamido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-([1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 2)

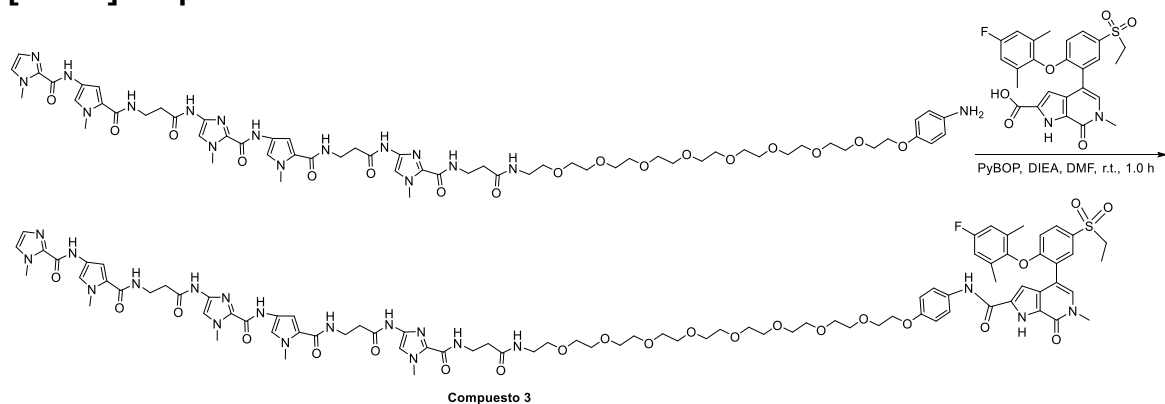
[00683] Esquema 20.



[00684] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 150,00 mg de N-(5-{[2-({2-([26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, y se obtuvieron 50,50 mg del producto deseado como un sólido blanco (24,13% de rendimiento). HRMS: masa calculada para $C_{84}H_{104}FN_{19}O_{22}S$: 1781,7308, encontrada: 1782,7370 $[M+H]^+$.

[00685] Ejemplo 21. Síntesis de N-(5-{[2-({2-([26-(4-{4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il]carbamoil)etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 3)

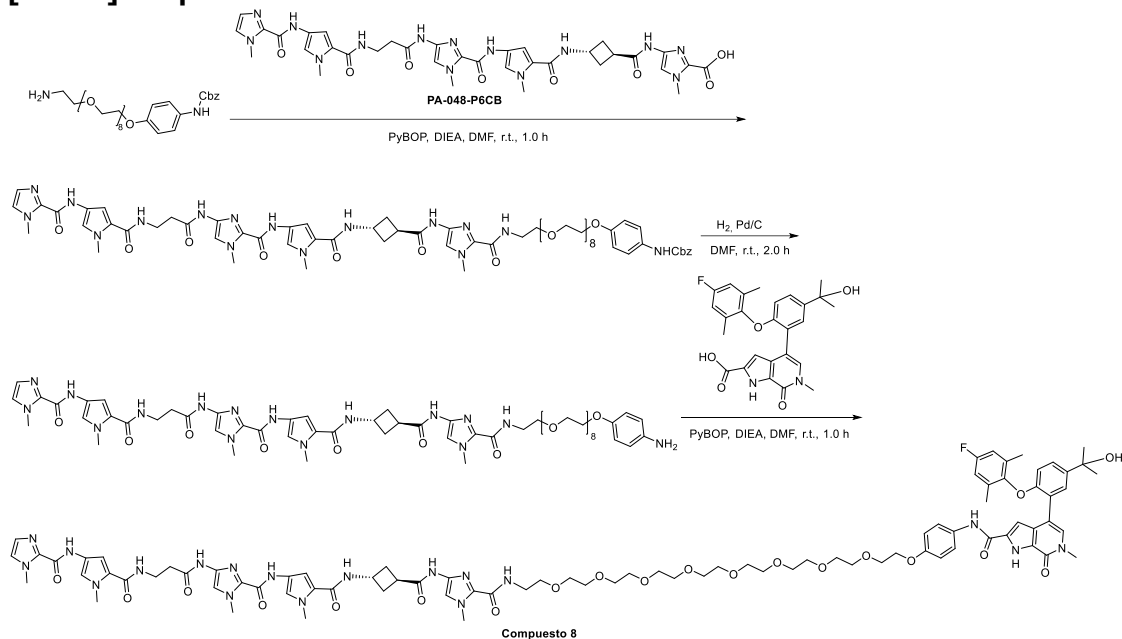
[00686] Esquema 21.



[00687] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 2, etapa 2). Se utilizaron 70,00 mg de ácido 4-[5-(etanosulfonil)-2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico, se obtuvieron 6,70 mg del producto deseado como un sólido blanco (2,48% de rendimiento). HRMS: masa calculada para $C_{85}H_{106}FN_{19}O_{22}S$: 1795,7464, encontrada: 1796,7515 $[M+H]^+$.

[00688] Ejemplo 22. Síntesis de 1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)-N-(1-metil-5-{[(1r,3r)-3-{[2-([26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-

pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}fenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il]carbamoil]ciclobutil]carbamoil}pirrol-3-il]imidazol-2-carboxamida (Compuesto 8)
[00689] Esquema 22.



[00690] Etapa 1: Síntesis de bencil N-(4-{[26-({1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido)imidazol-2-il]formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato

[00691] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 140,00 mg de ácido 1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido)imidazol-2-carboxílico, se obtuvieron 240,00 mg del producto deseado como un sólido amarillo claro (95,72% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para C₆₇H₈₈N₁₆O₁₈: 1404,65, encontrada: 1405,95 [M+H]⁺.

[00692] Etapa 2: Síntesis de 1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)-N-(1-metil-5-{[(1r,3r)-3-{(2-{[26-(4-aminofenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il]carbamoil]ciclobutil]carbamoil}pirrol-3-il]imidazol-2-carboxamida

[00693] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato (Ejemplo 1, etapa 2), pero el tiempo de reacción fue de 2,0 h y el solvente fue DMF. Se utilizaron 240,00 mg de bencil N-(4-{[26-({1-metil-4-[(1r,3r)-3-{1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-amido}ciclobutanoamido)imidazol-2-il]formamido)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]oxi}fenil)carbamato, se obtuvieron 220,00 mg crudos del producto deseado como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada para

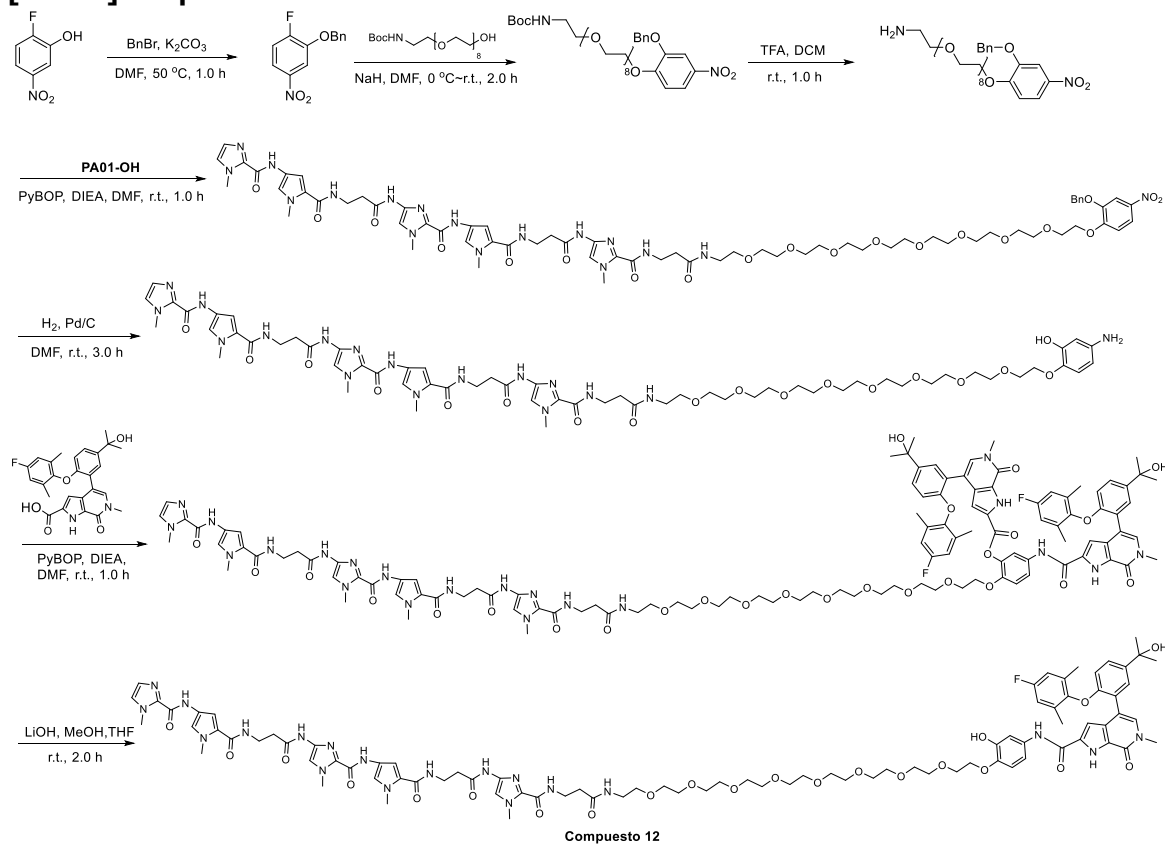
C₅₉H₈₂N₁₆O₁₆: 1270,61, encontrada: 636,60 [M/2+H]⁺.

[00694] Etapa 3: Síntesis del Compuesto 8

[00695] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 120,00 mg de 1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)-N-(1-metil-5-{[(1r,3r)-3-[(2-{[26-(4-aminofenoxi)-3, 6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}-1-metilimidazol-4-il)carbamoil]ciclobutil]carbamoil}pirrol-3-il)imidazol-2-carboxamida, y se obtuvieron 54,80 mg del producto deseado como un sólido blanco (32,40% de rendimiento). HRMS: masa calculada. Para C₈₅H₁₀₅FN₁₈O₂₀: 1716,7737, encontrada: 1717,7781 [M+H]⁺.

[00696] Ejemplo 23. Síntesis de N-(5-{[2-{(2-{[26-(4-{[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-amido}-2-hidroxifenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahehexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil}-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (Compuesto 12)

[00697] Esquema 23.



Compuesto 12

[00698] Etapa 1: Síntesis de 2-(benciloxi)-1-fluoro-4-nitrobenceno

[00699] A una solución agitada de 2-fluoro-5-nitrofenol (1,00 g, 6,365 mmol, 1,00 eq.) en DMF (15,00 mL) se agregó bromuro de bencilo (1,63 g, 9,547 mmol, 1,50 eq.) y K₂CO₃ (2,64 g, 19,095 mmol, 3,00 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1,0 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EA (3x80 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (50 mL)

y NaCl (50 mL) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% de EA/PE) para obtener 2-(benciloxi)-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,50 g, 95,32%) como un sólido amarillo.

[00700] Etapa 2: Síntesis de 2-(benciloxi)-1-fluoro-4-nitrobenceno

[00701] Se sintetizó 2-(benciloxi)-1-fluoro-4-nitrobenceno (INT-503-201) mediante el uso de NaH (60%, 1,00 eq.) en DMF como solvente 0°C hasta temperatura ambiente y el tiempo de reacción fue de 2,0 h. Se utilizaron 100,00 mg de 2-(benciloxi)-1-fluoro-4-nitrobenceno, se obtuvieron 290,00 mg de ter-butil N-{26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamato como un aceite amarillo (96,78% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para C₃₆H₅₆N₂O₁₄: 740,37, encontrada: 741,50 [M+H]⁺.

[00702] Etapa 3: Síntesis de 26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina

[00703] El procedimiento fue el mismo que para Ejemplo 2, etapa 4. Se utilizaron 240,00 mg de ter-butil N-{26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamato, se obtuvieron 240,00 mg crudos de 26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada para C₃₁H₄₈N₂O₁₂: 640,32, encontrada: 641,55 [M+H]⁺.

[00704] Etapa 4: Síntesis de N-[5-({2-[(2-[(26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida

[00705] El procedimiento fue el mismo que para Ejemplo 2, etapa 5. Se utilizaron 240,00 mg de 26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-amina, se obtuvieron 500,00 mg de N-[5-({2-[(2-[(26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un sólido amarillo (91,90% de rendimiento). LC/MS: masa calculada para C₆₇H₈₉N₁₇O₂₀: 1451,64, encontrada: 727,45 [M/2+H]⁺.

[00706] Etapa 5: Síntesis de N-(5-{[2-[(2-[(26-(4-amino-2-hidroxifenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida

[00707] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1-metilimidazol-2-carboxilato (Ejemplo 1, etapa 3), pero el tiempo de reacción fue de 2,0 h y el solvente fue DMF. Se utilizaron 250,00 mg de N-[5-({2-[(2-[(26-[2-(benciloxi)-4-nitrofenoxi]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilimidazol-4-il}carbamoil)etil}carbamoil)-1-metilpirrol-3-il]-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, se obtuvieron 250,00 mg crudos de N-(5-{[2-[(2-[(26-(4-amino-2-

hidroxifenoxi)-3,6,9,12,15,18,21, 24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil]carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida como un aceite marrón. LC/MS: masa calculada para C₆₀H₈₅N₁₇O₁₈: 1331,62, encontrada: 667,30 [M/2+H]⁺.

[00708] Etapa 6. Síntesis de 5-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}-2-({26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)fenil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00709] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 130,00 mg de N-(5-{[2-({2-([26-(4-amino-2-hidroxifenoxi)-3,6,9,12,15,18,21, 24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil]carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida, se obtuvieron 70,00 mg de 5-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}-2-({26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)fenil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato como un sólido blanco (32,24% de rendimiento). LC/MS: masa calculada. Para C₁₁₂H₁₃₁F₂N₂₁O₂₆: 2223,95, encontrada: 1113,45 [M/2+H]⁺.

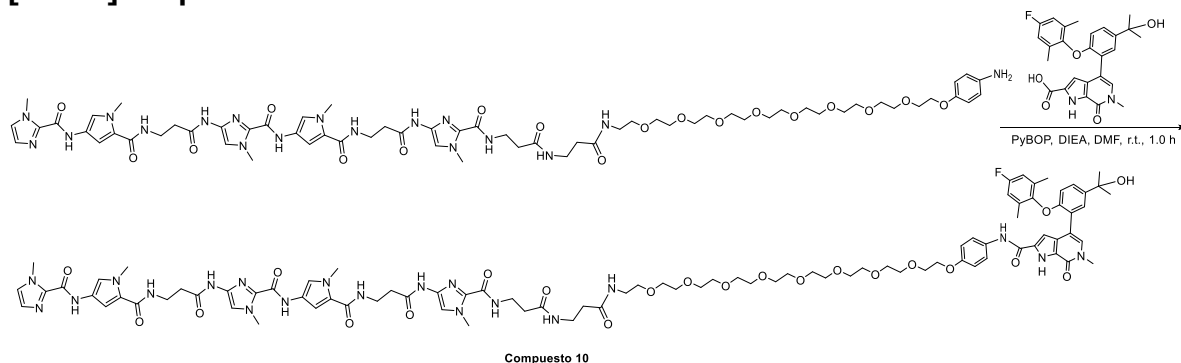
[00710] Etapa 7: Síntesis del Compuesto 12

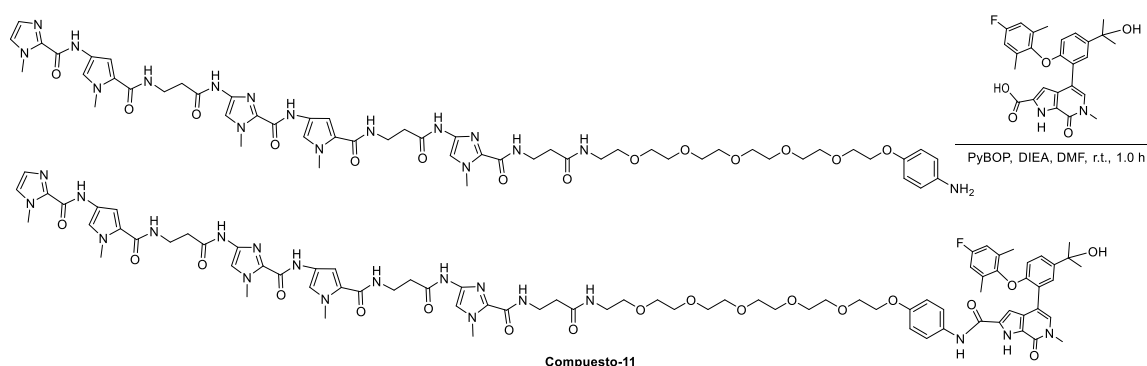
[00711] A una solución agitada de 5-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}-2-({26-[3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il}formamido)propanamido]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)fenil 4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (70,00 mg, 0,031 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (2,00 mL) y THF (2,00 mL), se agregó LiOH (2M, 0,09 mL, 6,00 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante 2,0 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió con 5 mL de agua, se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó a 3-5 con HCl 2M. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua (2x3 mL) y se concentró al vacío. El crudo se disolvió en DMF, se filtró y el filtrado (2,00 mL) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep Phenil OBD, 19*150 mm, 5 µm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1%), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 28% de B a 53% de B en 15 min, 53% de B; longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 12,58; cantidad de ejecuciones: 0. Las fracciones se

combinaron y se liofilizaron directamente para obtener N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil]-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-amido}-2-hidroxifenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilimidazol-4-il]carbamoil}etil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il)-1-metil-4-(3-{[1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il]formamido}propanamido)imidazol-2-carboxamida (19,5 mg, 33,43%) como un sólido blanco. HRMS: masa calculada. Para $C_{86}H_{108}FN_{19}O_{22}$: 1777,7900, encontrada: 1778,7906 $[M+H]^+$.

[00712] Ejemplo 24. Síntesis de 4-(2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-N-(4-((1-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-il)-1,5,9-trioxo-13,16,19,22,25,28,31,34-octaoxa-2,6,10-triazaheptatriacontan-36-il)oxi)fenil)-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (Compuesto 10)

[00713] Esquema 24.





[00718] El procedimiento fue el mismo que para etil 4-amino-1H-pirrol-2-carboxilato (Ejemplo 4, etapa 2). Se utilizaron 2,85 g de sal DIEA de ácido 4-(2-(4-fluoro-2,6-dimetilfenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico, se obtuvieron 5,5 g del producto deseado como un sólido blanco. HRMS: masa calculada para $C_{80}H_{96}FN_{19}O_{18}$: 1630,70, encontrada: 1631,10 $[M+H]^+$.

[00719] Ejemplo 26. Síntesis de 4-(2-(2,6-dimetil-4-((1-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-4-(3-(1-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-carboxamido)-1H-pirrol-2-carboxamido)propanamido)-1H-imidazol-2-il)-1,5-dioxo-9,12,15,18,21,24,27,30-octaoxa-2,6-diazadotriacontan-32-il)oxi)fenoxi)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-N-etil-6-metil-7-oxo-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (Compuesto 17)

[00720] Esquema 26.

[00721] Etapa 1: Síntesis de metil 3-bromo-4-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)benzoato

[00723] **Etapa 2: Síntesis de metil 4-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)-3-bromobenzoato**

[00724] A una mezcla agitada de metil 3-bromo-4-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)benzoato (1,50 g, 3,95 mmol, 1,00 eq.) en EtOH (20,00 mL) se

agregaron NH_4Cl (2,11 g, 39,45 mmol, 10,00 eq.) y H_2O (10,00 mL) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 70 °C y se agregó Fe (2,20 g, 39,45 mmol, 10,00 eq.) en porciones, y la mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a 70°C. La mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con etanol (3x15 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (2:1) para obtener metil 4-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)-3-bromobenzoato (1,30 g, 88,44%) como un sólido marrón. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$: 349,03, encontrada: 350,00, 352,00 $[\text{M}+\text{H}, \text{M}+\text{H}+\text{Na}]^+$

[00725] Etapa 3: Síntesis de 3-bromo-4-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenoxi)benzoato

[00726] Se disolvió metil 4-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)-3-bromobenzoato (1,30 g, 3,71 mmol, 1,00 eq.) en una solución enfriada de H_2O (10,00 mL) y H_2SO_4 2 M (5,00 mL) y se agregó NaNO_2 (0,26 g, 3,71 mmol, 1,00 eq.). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se agregó Cu_2O (0,27 g, 1,86 mmol, 0,50 eq.) en lotes y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,0 h. A continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (3:1) para obtener metil 3-bromo-4-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenoxi)benzoato (0,60 g, 41,42%) como un sólido naranja. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$: 350,02, encontrada: 349,00, 351,00 $[\text{M}-\text{H}, \text{M}-\text{H}+2]^-$

[00727] Etapa 4: Síntesis de metil 3-bromo-4-[4-({26-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)-2,6-dimetilfenoxi]benzoato

[00728] A una mezcla de metil 3-bromo-4-(4-hidroxi-2,6-dimetilfenoxi)benzoato (600,00 mg, 1,71 mmol, 1,00 eq.) y ter-butil N-(26-bromo-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)carbamato (984,96 mg, 1,71 mmol, 1,00 eq.) en ACN (10,00 mL) se agregó K_2CO_3 (708,35 mg, 5,12 mmol, 3,00 eq.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 16,0 h. A continuación, la mezcla se filtró, la torta de filtro se lavó con MeCN (3x10 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (TFA al 0,1%), de 10% a 50% de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron para obtener metil 3-bromo-4-[4-({26-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)-2,6-dimetilfenoxi]benzoato (750,00 mg, 52,88%) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{BrNO}_{14}$: 845,32, encontrada: 846,30, 848,30 $[\text{M}+\text{H}, \text{M}+\text{H}+2]^+$

[00729] Etapa 5: Síntesis de metil 4-{4-[(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-3-bromobenzoato

[00730] A una solución de metil 3-bromo-4-[4-({26-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3,6,9,12,15,18, 21,24-octaoxahexacosan-1-il}oxi)-2,6-dimetilfenoxi]benzoato (750,00 mg, 0,89 mmol, 1,00 eq.) en DCM (10,00 mL) se agregó TFA (2,00 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,0 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener metil 4-{4-[(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-3-bromobenzoato (750,00 mg, crudos) como un aceite amarillo. LC/MS: masa

calculada. Para $C_{34}H_{52}BrNO_{12}$: 745,27, encontrada: 746,25, 478,25 $[M+H, M+H+2]^+$.

[00731] Etapa 6: Síntesis de metil 4-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-3-bromobenzoato

[00732] Se agregó a través de jeringa Cbz-Cl (319,85 mg, 1,87 mmol, 2,00 eq.) a una mezcla de metil 4-{4-[(26-amino-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-3-bromobenzoato (750,00 mg, 0,94 mmol, 1,00 eq.) y Na_2CO_3 (149,04 mg, 1,41 mmol, 1,50 eq.) en H_2O (10,00 mL) y THF (3,00 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18,0 h y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x30 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener metil 4-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-3-

bromobenzoato (680,00 mg, 75,76%) como un líquido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $C_{42}H_{58}BrNO_{14}$: 879,30, encontrada: 880,30, 882,30 $[M+H, M+H+2]^+$.

[00733] Etapa 7: Síntesis de bencil N-(26-{4-[2-bromo-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi]-3,5-dimetilfenoxi}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)carbamato

[00734] A una solución agitada de metil 4-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-3-bromobenzoato (680,00 mg, 0,77 mmol, 1,00 eq.) en THF (10,00 mL) se agregó por goteo MeMgBr (1,0 M, 7,72 mL, 7,72 mmol, 10,00 eq.) a 0°C en nitrógeno durante 10 min. A continuación, se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16,0 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) a 0°C y se extrajo con EA (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L de NH_4HCO_3), de 10 % a 50 % de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron para obtener bencil N-(26-{4-[2-bromo-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi]-3,5-dimetilfenoxi}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)carbamato (450,00 mg, 59,56%) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $C_{43}H_{62}BrNO_{13}$: 879,34, encontrada: 878,20, 880,20 $[M-H, M-H+2]^-$.

[00735] Etapa 8: Síntesis de etil 4-(2-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato

[00736] A una solución agitada de bencil N-(26-{4-[2-bromo-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi]-3,5-dimetilfenoxi}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)carbamato (450,00 mg, 0,51 mmol, 1,00 eq.), etil 6-metil-7-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,7-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato, (230,00 mg, 0,66 mmol, 1,30 eq.) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (33,30 mg, 0,05 mmol, 0,10 eq.) en tolueno (10,00 mL) se agregó K_3PO_4 por goteo (325,31 mg, 1,53 mmol, 3,00 eq.) en H_2O (1,00 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70°C durante 6,0 h. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc (3x10 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash

de fase inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (10 mmol/L de NH_4HCO_3), de 10 % a 50 % de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron para obtener etil 4-(2-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (200,00 mg, 34,54%) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{54}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_{16}$: 1019,50, encontrada: 1020,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00737] Etapa 9: Síntesis de ácido 4-(2-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico

[00738] A una solución agitada de etil 4-(2-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxilato (320,00 mg, 0,31 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (10,00 mL) se agregó LiOH (37,56 mg, 1,57 mmol, 5,00 eq.) en agua (3,00 mL). La mezcla se agitó a 45°C durante 1,0 h. A continuación, la mezcla se acidificó hasta pH 4 con HCl (2 M). Los sólidos precipitados se recolectaron mediante filtración, se lavaron con éter anhidro (3x10 mL) para obtener ácido 4-(2-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (150,00 mg, 65,55%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para: $\text{C}_{52}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{16}$: 991,47, encontrada: 992,50 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00739] Etapa 10: Síntesis de bencil N-[26-(4-{2-[2-(etilcarbamoil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi}-3,5-dimetilfenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamato

[00740] A una mezcla agitada de ácido 4-(2-{4-[(26-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il)oxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-carboxílico (150,00 mg, 0,15 mmol, 1,00 eq.), etilamina (6,82 mg, 0,15 mmol, 1,00 eq.) y PyBOP (118,02 mg, 0,23 mmol, 1,50 eq.) en DMF (6,00 mL) se agregó por goteo DIEA (48,85 mg, 0,38 mmol, 2,50 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16,0 h. La mezcla resultante se filtró y purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua (0,1% de TFA), gradiente de 10% a 50% en 10 min; detector, UV 254 nm). Las fracciones se combinaron y se concentraron para obtener bencil N-[26-(4-{2-[2-(etilcarbamoil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi}-3,5-dimetilfenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamato (100,00 mg, 59,06%) como un aceite amarillo. LC/MS: masa calculada. Para $\text{C}_{54}\text{H}_{74}\text{N}_4\text{O}_{15}$: 1018,52, encontrada: 1019,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00741] Etapa 11: Síntesis de 4-(2-{4-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxiopropano-2-il)fenil)-N-etil-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

[00742] A una mezcla agitada de bencil N-[26-(4-{2-[2-(etilcarbamoil)-6-metil-7-oxo-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il]-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenoxi}-3,5-dimetilfenoxi)-3,6,9,12,15,18,21,24-octaoxahexacosan-1-il]carbamato (100,00 mg, 0,10 mmol,

1,00 eq.) en DMF (10,00 mL) se agregó Pd/C (20,00 mg, 20% p/p) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en H₂ durante 17,0 h. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con MeOH (3x10 mL) y se concentró. El residuo resultante se liofilizó para obtener 4-(2-{4-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-N-etil-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-carboxamida (80,00 mg, 120,18%) como un sólido amarillo. LC/MS: masa calculada. Para C₄₆H₆₈N₄O₁₃: 884,48, encontrada: 885,40[M+H]⁺.

[00743] Etapa 12: Síntesis del Compuesto 17

[00744] A una mezcla agitada de 4-(2-{4-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]-2,6-dimetilfenoxi}-5-(2-hidroxipropano-2-il)fenil)-N-etil-6-metil-7-oxo-1H-pirrol-2,3-c]piridin-2-carboxamida (80,00 mg, 0,14 mmol, 1,00 eq.), ácido 3-({1-metil-4-[3-({1-metil-4-[1-metil-4-(3-{{1-metil-4-(1-metilimidazol-2-amido)pirrol-2-il}formamido}propanamido)imidazol-2-amido]pirrol-2-il}formamido)propanamido]imidazol-2-il} formamido)propanoico, (PA-01, Ejemplo 1) (115,12 mg, 0,14 mmol, 1,00 eq.) y PyBOP (108,29 mg, 0,21 mmol, 1,50 eq.) en DMF (2,00 mL) se agregó por goteo DIEA (44,82 mg, 0,35 mmol, 2,50 eq.). La mezcla se agitó a r.t. durante 16,0 h. La mezcla se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; fase móvil A: Agua (10 mmol/L de NH₄HCO₃ + NH₃.H₂O al 0,1%), fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 25 mL/min; gradiente: 20% de B a 45% de B en 15 min, 45% de B; longitud de onda: 254 nm; RT1 (min): 14. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título (Compuesto 17) (16,1 mg, 6,61%) como un sólido blanco. HRMS: masa calculada. Para C₈₂H₁₀₉N₁₉O₂₁: 1695,8045, encontrada: 1696,8142 [M+H]⁺. HPLC: 96,625% de pureza.

[00745] Ejemplo 27. Síntesis general y purificación de los compuestos de la divulgación

[00746] Los compuestos de la divulgación se elaboraron mediante métodos similares a los de los Ejemplos 1-26. Los compuestos se purificaron posteriormente mediante los métodos HRMS A o B.

[00747] Método A: Instrumento: Waters Acquity I Class UPLC con Xevo G2-XSQ Tof HRMS; Columna: ACQUITY UPLC BEH-C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: H₂O (0,1% de HCOOH), móvil B, CAN (0,1% de HCOOH); velocidad de flujo: 0,4 mL/min; gradiente: de 10% de B hasta 95% de B en 1,5 min, retención de 95% durante otros 0,5 min, luego se bajó a 10% de B en 0,3 min, retención de 10% de B durante otros 0,7 min; detector: 254 nm.

[00748] Método B: Instrumento: Waters Acquity I Class UPLC con Xevo G2-XS Q Tof HRMS; Columna: ACQUITY UPLC BEH-C18, 2,1 x 50 mm, 2,7 µm; fase móvil A: H₂O (0,1% de HCOOH), móvil B, CAN (0,1% de HCOOH); velocidad de flujo: 0,4 mL/min; gradiente: de 5% de B hasta 40% de B en 2,0 min, hasta 95% en otros 1,5 min, retención de 95% durante 1,5 min, luego se bajó a 5% de B en 0,3 min, retención de 5% de B durante otros 0,7 min; detector: 254 nm.

[00749] Los datos experimentales para los compuestos de la divulgación purificados mediante el Método A se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Análisis LCMS de los compuestos de la divulgación.

Compuesto N.º	[M+H] ⁺ observada de TOF-HRMS [m/z]
1	1776,8225

2	1782,7370
3	1796,7515
4	2056,9525
5	1751,8142
6	1776,8272
7	1691,7722
8	1717,7781
9	1663,7394
10	1834,30
11	1631,10
12	1778,7906
15	1762,8062
17	1696,8142
18	1898,7955
19	1958,8153

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

[00750] Ejemplo B1: Ensayo EC₅₀

[00751] Cultivo celular: Las células se cultivaron en medio RPMI1640 + 15% de FBS. Las células se mantuvieron a una densidad entre $2 \times 10^6/\text{mL}$ y $1 \times 10^6/\text{mL}$. Las células se centrifugaron, se volvieron a suspender en medio fresco, se contaron y se sembraron a 150,000 células por cavidad en 100 μL en una placa de cultivo de tejido de fondo plano no recubierta.

[00752] Tratamiento con compuesto: Se diluyeron 10 mM de solución de reserva de FA GeneTAC 1:10 en DMSO seguido de una dilución 1:100 en medio de crecimiento. A continuación, la solución de trabajo se diluyó adicionalmente hasta alcanzar 10X la concentración final deseada de 150 nM. A continuación, el compuesto se diluyó en una relación 1:3 en medio de crecimiento que contenía 0,01% de DMSO. Se generó una curva de dosis-respuesta de 5 puntos y 3 veces. Se agregaron 11 μL de compuesto 10X a las cavidades que contenían 100 μL de suspensión celular de GM15850. Se agregaron 11 μL de medio de crecimiento con 0,01% de DMSO a todas las cavidades no tratadas con FA GeneTAC. Las células se dejaron incubar durante 48 horas antes de la lisis celular mediante una solución de isotiocianato de guanidina.

[00753] Aislamiento de ARN: El ARN total se aisló y purificó en placas de filtro de columna de 384 cavidades con sal caotrópica.

[00754] qRT-PCR: Las reacciones qRT-PCR se ensamblaron con reactivos AgPath-ID (Thermo Fisher) con 6 μL de mastermix y 4 μL de ARN. Se utilizaron conjuntos de sondas de cebadores TaqMan qRT-PCR contra FXN humano (ID de ensayo Hs01075496_m1) y GAPDH humano (ID de ensayo Hs00266705_g1) para medir las dianas previstas. La qRT-PCR se realizó en el instrumento ThermoFisher QuantStudio 6 PRO mediante el uso de las condiciones de ciclización recomendadas por el fabricante.

[00755] Análisis de datos: los datos de qPCR se analizaron con el *software* Thermo Fisher Design and Analysis. Los datos se exportaron a Excel y la expresión de hFXN se normalizó con respecto a la expresión de hGAPDH

[00756] En la Tabla 5 se presentan datos bioquímicos representativos *in vitro*. A

<100 nM; B es de 100 nM a 500 nM; C >500 nM.

Tabla 5. Datos de potencia *in vitro*.

Compuesto N.º	EC ₅₀ WT (nM, 48 hr)
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
15	A
17	A

- 5 [00757] Si bien en la presente se mostraron y se describieron formas de realización preferidas de la presente divulgación, será evidente para las personas del oficio de nivel medio que tales formas de realización se proporcionan solo a modo de ejemplo. A las personas del oficio de nivel medio se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la divulgación. Debe entenderse que se pueden emplear diversas alternativas a las formas de realización de la divulgación descrita en la presente en la práctica de la divulgación.
- 10 Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la divulgación y que abarquen los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.