

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 955**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2021** **PCT/US2021/051763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2022** **WO22066916**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2021** **E 21799143 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2024** **EP 4216933**

54 Título: **Lípidos catiónicos a base de piperazina**

30 Prioridad:

23.09.2020 US 202063082101 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2025

73 Titular/es:

TRANSLATE BIO, INC. (100.00%)
200 West Street
Waltham, MA 02451, US

72 Inventor/es:

KARMAKAR, SASWATA;
DASARI, RAMESH y
LANDIS, RYAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 994 955 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Lípidos catiónicos a base de piperazina

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Número de Serie 63/082,101, presentada el 23 de septiembre de 2020.

10 ANTECEDENTES

La administración de ácidos nucleicos se ha explorado ampliamente como una opción terapéutica potencial para ciertos estados de enfermedad. En particular, la terapia con ARN mensajero (ARNm) se ha convertido en una opción cada vez más importante para el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo aquellas asociadas con la deficiencia de una o más proteínas. El documento de Patente US 2015/0376144 divulga composiciones estereoquímicamente enriquecidas para la administración de ácidos nucleicos.

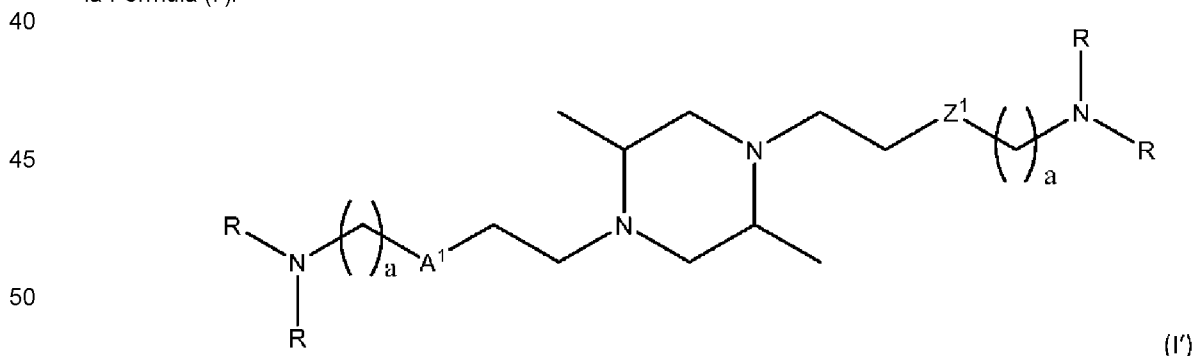
La administración eficiente de ácidos nucleicos encapsulados en liposomas sigue siendo un área activa de investigación. El componente lipídico catiónico desempeña una función importante para facilitar la encapsulación eficaz del ácido nucleico durante la carga de los liposomas. Además, los lípidos catiónicos pueden desempeñar una función importante en la liberación eficaz de la carga de ácido nucleico desde el liposoma al citoplasma de una célula diana. Se han descubierto varios lípidos catiónicos adecuados para su uso in vivo. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de identificar lípidos que puedan sintetizarse de manera eficiente y barata sin la formación de subproductos potencialmente tóxicos.

25 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos lipídicos catiónicos para la administración in vivo de agentes terapéuticos, como ácidos nucleicos. Se contempla que estos compuestos sean capaces de una administración in vivo altamente eficaz manteniendo un perfil de toxicidad favorable.

Los lípidos catiónicos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de reactivos de partida fácilmente disponibles. Los lípidos catiónicos de la presente invención también tienen eficacias de encapsulación inesperadamente altas. Los lípidos catiónicos de la presente invención también comprenden grupos escindibles (por ejemplo, ésteres y disulfuros) que se contempla que mejoren la biodegradabilidad y contribuyan por tanto a su perfil de toxicidad favorable.

En un aspecto, en la presente se proporcionan lípidos catiónicos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (I'):



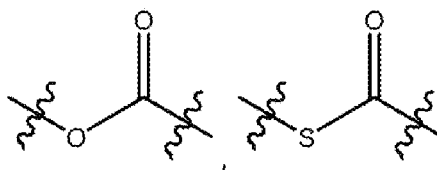
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde:

55 A¹ se selecciona entre



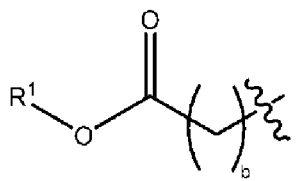
y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al -(CH₂)ₐ; Z¹ se selecciona entre

65



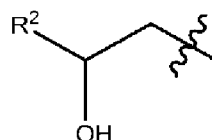
y -S-S-, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$; cada **R** se selecciona independientemente entre:

(i)



en donde cada **R**¹ se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, -alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, y -alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido; y

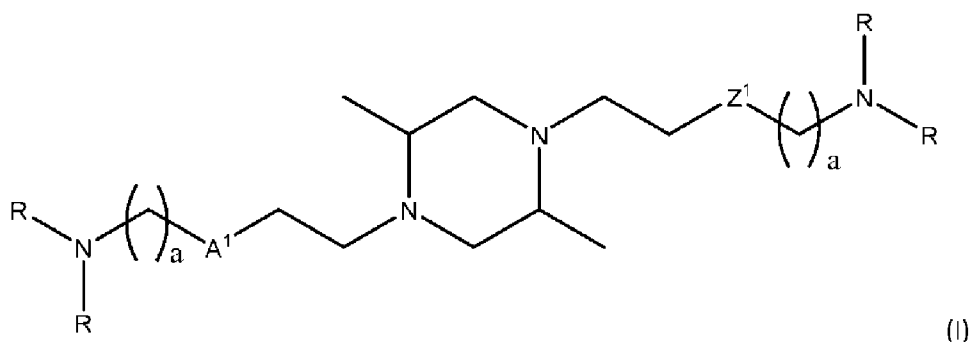
(ii)



en donde cada **R**² se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido;

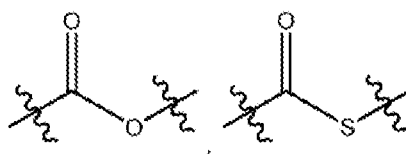
cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4 y 5; y
cada **b** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

En un aspecto, en la presente se proporcionan lípidos catiónicos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (I):



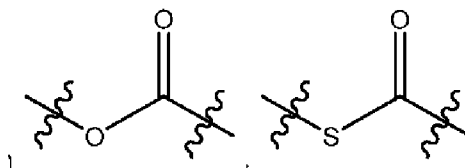
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde:

A¹ se selecciona entre



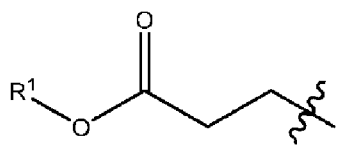
y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$;

Z^1 se selecciona entre



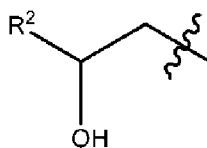
y -S-S-, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$; cada R se selecciona independientemente entre:

(iii)



en donde cada R^1 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido; y

(iv)



en donde cada R^2 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido; y

cada a se selecciona independientemente entre 2, 3, 4 y 5.

En un aspecto, en la presente se proporcionan lípidos catiónicos que son sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I').

En un aspecto, en la presente se proporcionan lípidos catiónicos que son sales farmacéuticamente aceptables de Fórmula (I).

En un aspecto, en la presente se proporcionan composiciones que comprenden el lípido catiónico de la presente invención, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG. En un aspecto, la composición es una nanopartícula lipídica, opcionalmente un liposoma.

En un aspecto, las composiciones que comprenden los lípidos catiónicos de la presente invención pueden ser composiciones para su uso en terapia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 representa la producción de proteínas in vivo resultante de la administración de ARNm (es decir, ARNm de FFL) usando nanopartículas lipídicas que comprenden el Compuesto **D23**, **D21**, **C9**, **C17**, **A9**, **A11**, **A17**, **A15**, **A18**, o **A19** como se describe en la presente. Como se muestra en esta Figura, el uso de estos compuestos puede dar como resultado niveles altos de producción de proteína in vivo (es decir, proteína FFL) después de la administración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

Definiciones

Para facilitar la comprensión de la presente invención, primero se definen a continuación algunos términos. Las definiciones adicionales para los siguientes términos y otros términos se exponen a lo largo de la especificación.

5 *Aminoácido*: Como se usa en la presente, el término "aminoácido", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que pueda incorporarse a una cadena polipeptídica. En algunas realizaciones, un aminoácido tiene la estructura general $H_2N-C(H)(R)-COOH$. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas realizaciones, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas realizaciones, un aminoácido es un d-aminoácido; en algunas realizaciones, un aminoácido es un l-aminoácido.

10 "Aminoácido estándar" se refiere a cualquiera de los veinte l-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos de origen natural. Por "aminoácido no estándar" se entiende cualquier aminoácido distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de que se prepare sintéticamente o se obtenga de una fuente natural. Como se usa en la presente, "aminoácido sintético" engloba los aminoácidos modificados químicamente, incluyendo pero no limitados a sales, derivados de aminoácidos (como amidas) y/o sustituciones. Los aminoácidos, incluyendo

15 los aminoácidos carboxi y/o amino terminales en los péptidos, pueden modificarse por metilación, amidación, acetilación, grupos protectores y/o sustitución por otros grupos químicos que pueden cambiar la semivida circulante del péptido sin afectar negativamente a su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o más modificaciones postraduccionales, como la asociación con una o más entidades químicas (por ejemplo, grupos metilo, grupos acetato, grupos acetilo, grupos fosfato, fracciones de formilo, grupos isoprenoides, grupos sulfato, fracciones de polietilenglicol, fracciones lipídicas, fracciones de carbohidratos, fracciones de biotina, etc.). El término "aminoácido" se usa indistintamente con "residuo de aminoácido", y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un residuo de aminoácido de un péptido. Del contexto en el que se use el término será evidente si se refiere a un aminoácido libre o a un residuo de un péptido.

25 *Animal*: Como se usa en la presente, el término "animal" se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas realizaciones, "animal" se refiere a animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un bovino, un primate y/o un cerdo). En algunas realizaciones, los animales incluyen, pero no se limitan a, mamíferos,

30 aves, reptiles, anfibios, peces, insectos y/o gusanos. En algunas realizaciones, un animal puede ser un animal transgénico, un animal manipulado genéticamente y/o un clon.

Aproximadamente o alrededor de: Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" o "alrededor de", aplicado a uno o más valores de interés, se refiere a un valor que es similar a un valor de referencia indicado. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere a un intervalo de valores que caen dentro del 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, o menos en cualquier dirección (mayor que o menor que) del valor de referencia indicado a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto (excepto cuando dicho número exceda el 100% de un valor posible).

40 *Biológicamente activo*: Como se usa en la presente, el término "biológicamente activo" se refiere a una característica de cualquier agente que tiene actividad en un sistema biológico, y particularmente en un organismo. Por ejemplo, un agente que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico en ese organismo, se considera biológicamente activo.

45 *Administración*: Como se usa en la presente, el término "administración" abarca tanto la administración local como la sistémica. Por ejemplo, la administración de ARNm abarca situaciones en las que un ARNm se administra a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y retiene dentro del tejido diana (también denominadas "distribución local" o "administración local"), y situaciones en las que un ARNm se administra a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y secreta en el sistema circulatorio del paciente (por ejemplo, suero) y se distribuye sistemáticamente y es absorbida por otros tejidos (también denominadas "distribución sistémica" o "administración sistémica").

50 *Expresión*: Como se usa en la presente, "expresión" de una secuencia de ácido nucleico se refiere a la traducción de un ARNm en un polipéptido, ensamblaje de múltiples polipéptidos en una proteína intacta (por ejemplo, enzima) y/o modificación postraducciona

55 l de un polipéptido o proteína completamente ensamblada (por ejemplo, enzima). En esta solicitud, los términos "expresión" y "producción", y los equivalentes gramaticales de los mismos, se usan indistintamente.

60 *Funcional*: Como se usa en la presente, una molécula biológica "funcional" es una molécula biológica en una forma en la que muestra una propiedad y/o actividad por la que se caracteriza.

Semivida: Como se usa en la presente, el término "semivida" es el tiempo necesario para que una cantidad, como la concentración o actividad de ácido nucleico o proteína, descienda a la mitad de su valor medido al comienzo de un periodo de tiempo.

65

Lípido auxiliar: El término "lípido ayudante", como se usa en la presente, se refiere a cualquier material lipídico neutro o zwitteriónico, incluyendo el colesterol. Sin querer estar limitados por ninguna teoría particular, los lípidos ayudantes pueden añadir estabilidad, rigidez y/o fluidez dentro de las bicapas/nanopartículas lipídicas.

Mejorar, aumentar o reducir: Como se usan en la presente, los términos "mejorar", "aumentar" o "reducir", o equivalentes gramaticales, indican valores relativos a una medición de referencia, como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en la presente, o una medición en un sujeto de control (o sujeto de control múltiple) en ausencia del tratamiento descrito en la presente. Un "sujeto de control" es un sujeto afectado por la misma forma de enfermedad que el sujeto que se está tratando, que tiene aproximadamente la misma edad que el sujeto que se está tratando.

In Vitro: Como se usa en la presente, el término "in vitro" se refiere a acontecimientos que se producen en un entorno artificial, por ejemplo, en un tubo de ensayo o recipiente de reacción, en cultivo celular, etc., en lugar de dentro de un organismo multicelular.

In vivo: Como se usa en la presente, el término "in vivo" se refiere a acontecimientos que se producen dentro de un organismo multicelular, como un humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas basados en células, el término puede usarse para referirse a acontecimientos que se producen dentro de una célula viva (a diferencia de, por ejemplo, los sistemas in vitro).

Aislado: Como se usa en la presente, el término "aislado" se refiere a una sustancia y/o entidad que ha sido (1) separada de por lo menos algunos de los componentes con los que estaba asociada cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un entorno experimental), y/o (2) producida, preparada y/o fabricada por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas pueden estar separadas de aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, o más de aproximadamente el 99% de los demás componentes con los que estaban asociadas inicialmente. En algunas realizaciones, los agentes aislados tienen una pureza de aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99% o más de aproximadamente el 99%. Como se usa en la presente, una sustancia es "pura" si está sustancialmente libre de otros componentes. Como se usa en la presente, el cálculo del porcentaje de pureza de las sustancias y/o entidades aisladas no debe incluir los excipientes (por ejemplo, tampón, solvente, agua, etc.).

Liposoma: Como se usa en la presente, el término "liposoma" se refiere a cualquier vesícula laminar, multilamelar o nanopartícula sólida. Típicamente, un liposoma como se usa en la presente puede formarse mezclando uno o más lípidos o mezclando uno o más lípidos y polímero o polímeros. En algunas realizaciones, un liposoma adecuado para la presente invención contiene uno o más lípidos catiónicos y, opcionalmente, uno o más lípidos no catiónicos, opcionalmente uno o más lípidos a base de colesterol y/o, opcionalmente, uno o más lípidos modificados con PEG.

ARN mensajero (ARNm): Como se usa en la presente, el término "ARN mensajero (ARNm)" o "ARNm" se refiere a un polinucleótido que codifica por lo menos un polipéptido. El ARNm como se usa en la presente abarca tanto el ARN modificado como el no modificado. El término "ARNm modificado" se refiere al ARNm que comprende por lo menos un nucleótido modificado químicamente. El ARNm puede contener una o más regiones codificantes y no codificantes. El ARNm puede purificarse a partir de fuentes naturales, producirse usando sistemas de expresión recombinante y opcionalmente purificarse, sintetizarse químicamente, etc. Cuando sea apropiado, por ejemplo, en el caso de moléculas sintetizadas químicamente, el ARNm puede comprender análogos de nucleósidos, como análogos con bases o azúcares modificados químicamente, modificaciones de la estructura principal, etc. Una secuencia de ARNm se presenta en la dirección de 5' a 3' a menos que se indique lo contrario. En algunas realizaciones, un ARNm es o comprende nucleósidos naturales (por ejemplo, adenosina, guanosina, citidina, uridina); análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metil adenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-iodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil-citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-deazaadenosina, 7-deazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases modificadas químicamente; bases modificadas biológicamente (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluoribosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces 5'-N-fosforamida).

Ácido nucleico: Como se usa en la presente, el término "ácido nucleico", en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede ser incorporada en una cadena polinucleotídica. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede incorporarse en

una cadena polinucleotídica a través de un enlace fosfodiéster. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a residuos individuales de ácido nucleico (por ejemplo, nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" se refiere a una cadena polinucleotídica que comprende residuos individuales de ácido nucleico. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca el ARN, así como el ADN de cadena sencilla y/o de cadena doble y/o ADNc. En algunas realizaciones, "ácido nucleico" abarca ácidos ribonucleicos (ARN), incluyendo pero no limitados a uno o más de los ARN de interferencia (ARNi), ARN interferente pequeño (ARNip), ARN de horquilla corta (ARNhc), ARN antisentido (ARNa), ARN mensajero (ARNm), ARN mensajero modificado (ARNmm), ARN no codificante largo (ARNlnc), micro-ARN (miARN), ácido nucleico codificante multimérico (MCNA), ácido nucleico codificante polimérico (PCNA), ARN guía (ARNg) y ARN CRISPR (ARNcr). En algunas realizaciones, "ácido nucleico" engloba ácido desoxirribonucleico (ADN), incluyendo pero no limitado a uno o más de ADN de cadena sencilla (ADNmc), ADN bicatenario (ADNdc) y ADN complementario (ADNc). En algunas realizaciones, el "ácido nucleico" abarca tanto el ARN como el ADN. En algunas realizaciones, el ADN puede estar en forma de ADN antisentido, ADN plasmídico, partes de un ADN plasmídico, ADN precondensado, un producto de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), vectores (por ejemplo, P1, PAC, BAC, YAC, cromosomas artificiales), casetes de expresión, secuencias químicas, ADN cromosómico o derivados de estos grupos. En algunas realizaciones, el ARN puede estar en forma de ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr), ARN de partículas de reconocimiento de señales (ARN 7 SL o ARN SRP), ARN de transferencia (ARNt), ARN mensajero de transferencia (ARNmt), ARN nuclear pequeño (ARNsn), ARN nucleolar pequeño (ARNsno), ARN SmY, ARN pequeño específico del cuerpo de Cajal (ARNsca), ARN guía (ARNg), ribonucleasa P (RNasa P), ARN Y, componente del ARN telomerasa (TERC), ARN líder cortado y empalmado (ARN SL), ARN antisentido (ARNa o ARNas), transcrito antisentido cis-natural (cis-NAT), ARN CRISPR (ARNcr), ARN no codificante largo (ARNlnc), micro-ARN (miARN), ARN que interactúa con piwi (ARNpi), ARN interferente pequeño (ARNip), ARNip transactuante (ARNtasi), ARNip asociado a repetición (ARNrasi), ARN 73K, retrotransposones, un genoma viral, un viroide, ARN satélite o derivados de estos grupos. En algunas realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica una proteína como una enzima.

Paciente: Como se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a cualquier organismo al que puede administrarse una composición proporcionada, por ejemplo, con propósitos experimentales, diagnósticos, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas realizaciones, el paciente es un humano. Un humano incluye formas pre y postnatales.

Farmacéuticamente aceptable: El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a sustancias que, dentro del ámbito del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Sal farmacéuticamente aceptable: Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato y aril sulfonato. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales formadas a partir de la cuaternización de una amina usando un electrófilo apropiado, por ejemplo, un haluro de alquilo, para formar una sal amino alquilada cuaternizada.

Distribución o administración sistémica. Como se usan en la presente, los términos "distribución sistémica" o "administración sistémica", o equivalentes gramaticales de los mismos, se refieren a un mecanismo o enfoque de administración o distribución que afecta a todo el cuerpo o a todo el organismo. Típicamente, la distribución o administración sistémica se realiza a través del sistema circulatorio del cuerpo, por ejemplo, el torrente sanguíneo. En comparación con la definición de "distribución o administración local".

Sujeto: Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un humano o a cualquier animal no

humano (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, vacuno, porcino, oveja, caballo o primate). Un humano incluye formas pre y postnatales. En muchas realizaciones, un sujeto es un ser humano. Un sujeto puede ser un paciente, que se refiere a un humano que acude a un proveedor de atención médica para el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. El término "sujeto" se usa en la presente indistintamente con "individuo" o "paciente". Un sujeto puede estar afligido o ser susceptible a una enfermedad o trastorno pero puede mostrar o no síntomas de la enfermedad o trastorno.

Sustancialmente: Como se usa en la presente, el término "sustancialmente" se refiere a la condición cualitativa de mostrar una extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Un experto en la técnicas biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, o nunca, se completan y/o proceden hasta la totalidad o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término "sustancialmente" se usa en la presente para captar la posible falta de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

Tejidos diana: Como se usa en la presente, el término "tejidos diana" se refiere a cualquier tejido afectado por una enfermedad a tratar. En algunas realizaciones, los tejidos diana incluyen aquellos tejidos que muestran una patología, síntoma o característica asociada a la enfermedad.

Cantidad terapéuticamente eficaz: Como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición del síntoma o síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos en la técnica apreciarán que una cantidad terapéuticamente eficaz suele administrarse mediante un régimen de dosificación que comprende por lo menos una dosis unitaria.

Tratamiento: Como se usa en la presente, el término "trataR", "tratamiento" o "que trata" se refiere a cualquier método usado para aliviar, mejorar, mitigar, inhibir, prevenir, retrasar el inicio de, reducir la gravedad de y/o reducir parcial o completamente la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección particular. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no muestra signos de una enfermedad y/o que sólo muestra signos tempranos de la enfermedad con el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar la patología asociada a la enfermedad.

Definiciones químicas

Acilo: Como se usa en la presente, el término "acilo" se refiere a $R^Z-(C=O)-$, en donde R^Z es, por ejemplo, cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo o heteroalquilenilo.

Alifático: Como se usa en la presente, el término alifático se refiere a los hidrocarburos C_1-C_{50} e incluye hidrocarburos tanto saturados como insaturados. Un alifático puede ser lineal, ramificado o cíclico. Por ejemplo, los alifáticos C_1-C_{20} pueden incluir alquilos C_1-C_{20} (por ejemplo, alquilos saturados C_1-C_{20} lineales o ramificados), alquenilos C_2-C_{20} (por ejemplo, dienilos C_4-C_{20} lineales o ramificados, trienilos C_6-C_{20} lineales o ramificados, y similares), y alquinilos C_2-C_{20} (por ejemplo, alquinilos C_2-C_{20} lineales o ramificados). Los alifáticos C_1-C_{20} pueden incluir alifáticos cíclicos C_3-C_{20} (por ejemplo, cicloalquilos C_3-C_{20} , cicloalquenilos C_4-C_{20} o cicloalquilos C_8-C_{20}). En ciertas realizaciones, el alifático puede comprender uno o más alifáticos cíclicos y/o uno o más heteroátomos como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como alquilo, halo, alcoxilo, hidroxilo, amino, arilo, éter, éster o amida. Un grupo alifático está no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en la presente. Por ejemplo, un alifático puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, $-COR$, $-CO_2H$, $-CO_2R$, $-CN$, $-OH$, $-OR$, $-OCOR$, $-OCO_2R$, $-NH_2$, $-NHR$, $-N(R)_2$, $-SR$ o $-SO_2R$, en donde cada caso de R independientemente es alifático C_1-C_{20} (por ejemplo, alquilo C_1-C_{20} , alquilo C_1-C_{15} , alquilo C_1-C_{10} , o alquilo C_1-C_3). En algunas realizaciones, R es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_{20} , alquilo C_1-C_{15} , alquilo C_1-C_{10} , o alquilo C_1-C_3 no sustituido). En algunas realizaciones, R es independientemente un alquilo C_1-C_3 no sustituido. En algunas realizaciones, el alifático no está sustituido. En algunas realizaciones, el alifático no incluye ningún heteroátomo. *Alquilo:* Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos acíclicos lineales y ramificados, por ejemplo, "alquilo C_1-C_{30} " se refiere a grupos alquilo que tienen 1-30 carbonos. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, terc-pentilohexilo, isohexilo, etc. El término "alquilo inferior" significa una cadena lineal de grupo alquilo o alquilo ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Otros grupos alquilo serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica teniendo en cuenta los beneficios de la presente divulgación. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en la presente. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, $-COR$, $-CO_2H$, $-CO_2R$, $-CN$, $-OH$, $-OR$, $-OCOR$, $-OCO_2R$, $-NH_2$, $-NHR$, $-N(R)_2$, $-SR$ o $-SO_2R$, en donde cada caso de R es independientemente alifático C_1-C_{20} (por ejemplo, alquilo C_1-C_{20} , alquilo C_1-C_{15} , alquilo C_1-C_{10} , o alquilo C_1-C_3). En algunas realizaciones, R es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_{20} , alquilo C_1-C_{15} , alquilo C_1-C_{10} , o alquilo C_1-C_3 no sustituido). En algunas realizaciones, R es independientemente un alquilo C_1-C_3 no

sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos sustituyentes como se describe en la presente). En algunas realizaciones, un grupo alquilo está sustituido con un grupo -OH y también puede denominarse en la presente grupo "hidroxialquilo", donde el prefijo denota el grupo -OH y "alquilo" es como se describe en la presente.

5

Como se usa en la presente, "alquilo" también se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 50 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₅₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 40 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 30 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂-C₆"). Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₆ incluyen, sin limitación, metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentanilo (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butanilo (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen el n-heptilo (C₇), el n-octilo (C₈) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo está independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁-C₅₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁-C₅₀ sustituido.

Añadiendo el sufijo "-eno" a un grupo indica que el grupo es una fracción divalente, por ejemplo, arileno es la fracción divalente de arilo, y heteroarileno es la fracción divalente de heteroarilo.

Alquilenos: El término "alquilenos", como se usa en la presente, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada y se ejemplifica mediante metileno, etileno, isopropileno y similares. De igual manera, el término "alquenileno", como se usa en la presente, representa un grupo hidrocarburo divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, y el término "alquinileno" en la presente representa un grupo hidrocarburo divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. En ciertas realizaciones, un grupo alquilenos, alquenileno o alquinileno puede comprender uno o más alifáticos cíclicos y/o uno o más heteroátomos como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como alquilo, halo, alcoxilo, hidroxilo, amino, arilo, éter, éster o amida. Por ejemplo, un alquilenos, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, -COR", -CO₂H, -CO₂R", -CN, -OH, -OR", -OCOR", -OCO₂R", -NH₂, -NHR", -N(R")₂, -SR" o -SO₂R", en donde cada caso de R" es independientemente alifático C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₃). En algunas realizaciones, R" es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En algunas realizaciones, R" es independientemente un alquilo C₁-C₃ no sustituido. En ciertas realizaciones, un alquilenos, alquenileno o alquinileno no está sustituido. En ciertas realizaciones, un alquilenos, alquenileno o alquinileno no incluye ningún heteroátomo. **Alquenilos:** Como se usa en la presente, "alquenilos" significa cualquier cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que tenga uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, por ejemplo, "alquenilo C₂-C₃₀" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de 2 a 30 carbonos. Por ejemplo, un grupo alquenilo incluye prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, hex-5-enilo, 2,3-dimetilbut-2-enilo, y similares. En algunas realizaciones, el alquenilo comprende 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono. En algunas realizaciones, el alquenilo comprende un único enlace doble carbono-carbono. En algunas realizaciones, se conjugan múltiples enlaces dobles (por ejemplo, 2 o 3). Un grupo alquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en la presente. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes independientemente seleccionados) de halógeno, -COR", -CO₂H, -CO₂R", -CN, -OH, -OR", -OCOR", -OCO₂R", -NH₂, -NHR", -N(R")₂, -SR" o -SO₂R", en donde cada caso de R" es independientemente alifático C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₃). En algunas realizaciones, R" es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En algunas realizaciones, R" es independientemente un alquilo C₁-C₃ no sustituido. En algunas realizaciones, el alquenilo no está sustituido. En algunas realizaciones, el alquenilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos sustituyentes como se describe en la presente). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo está sustituido con un grupo -OH y también puede denominarse en la presente grupo "hidroxialquenilo", donde el prefijo denota el grupo -OH y "alquenilo" es como se describe en la presente.

65

Como se usa en la presente, "alquenilo" también se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 50 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 enlaces dobles) ("alquenilo C₂-C₅₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 40 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₄₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 30 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₃₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butenilo) o terminales (como en el 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C₂-C₄ incluyen, sin limitación, etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂-C₆ incluyen los grupos alquenilo C₂-C₄ mencionados anteriormente, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquenilo está independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C₂-C₅₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C₂-C₅₀ sustituido.

Alquinilo: Como se usa en la presente, "alquinilo" significa cualquier cadena de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada, que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono que se producen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, por ejemplo, "alquinilo C₂-C₃₀", se refiere a un grupo alquinilo que tiene 2-30 carbonos. Ejemplos de un grupo alquinilo incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, pent-2-inilo, 3-metilpent-4-inilo, hex-2-inilo, hex-5-inilo, etc. En algunas realizaciones, un alquinilo comprende un enlace triple carbono-carbono. Un grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en la presente. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes independientemente seleccionados) de halógeno, -COR", -CO₂H, -CO₂R", -CN, -OH, -OR", -OCOR", -OCO₂R", -NH₂, -NHR", -N(R")₂, -SR" o -SO₂R", en donde cada caso de R" es independientemente alifático C₁-C₂₀ (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₃). En algunas realizaciones, R" es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₁₅, alquilo C₁-C₁₀, o alquilo C₁-C₃ no sustituido). En algunas realizaciones, R" es independientemente un alquilo C₁-C₃ no sustituido. En algunas realizaciones, el alquinilo no está sustituido. En algunas realizaciones, el alquinilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos sustituyentes como se describe en la presente).

Como se usa en la presente, "alquinilo" también se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 50 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 enlaces triples) y opcionalmente uno o más enlaces dobles (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 enlaces dobles) ("alquinilo C₂-C₅₀"). Un grupo alquinilo que tiene uno o más enlaces triples y uno o más enlaces dobles también se denomina "eno-ino". En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 40 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₄₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 30 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₃₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). El uno o más enlaces triples de carbono pueden ser internos (como en el 2-butenilo) o terminales (como en el 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquinilo C₂-C₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂-C₆ incluyen los grupos alquinilo C₂-C₄ mencionados anteriormente, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo está independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C₂-C₅₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C₂-C₅₀ sustituido.

Ariilo: El término "ariilo", usado solo o como parte de una fracción mayor, como en "aralquilo", se refiere a un sistema de anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico con un total de seis a catorce miembros del anillo, en donde dicho sistema de anillo tiene un único punto de unión al resto de la molécula, por lo menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de 4 a 7 miembros del anillo. En algunas realizaciones, un grupo ariilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("ariilo C₆", por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo

arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀", por ejemplo, naftilo como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en anillo ("arilo C₁₄", por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo arilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el radical o punto de unión está en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. Los arilos ejemplares incluyen el fenilo, el naftilo y el antraceno.

Como se usa en la presente, "arilo" también se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆-C₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; por ejemplo, naftilo como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo arilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de unión está en el anillo arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo está independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆-C₁₄ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆-C₁₄ sustituido.

Arileno: El término "arileno", como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo que es divalente (es decir, que tiene dos puntos de unión a la molécula). Los arilenos ejemplares incluyen fenileno (por ejemplo, fenileno no sustituido o fenileno sustituido).

Carbociclilo: Como se usa en la presente, "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃-C₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃-C₇"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₄-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅-C₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃-C₆ ejemplares incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Los grupos carbociclilo C₃-C₈ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃-C₆ mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Los grupos carbociclilo C₃-C₁₀ ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃-C₈ mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o policíclico (por ejemplo, que contiene un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro, como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") o un sistema tricíclico ("carbociclilo tricíclico")) y puede estar saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de carbociclilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de unión está en el anillo de carbociclilo, y en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo está independientemente no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃-C₁₀ no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃-C₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" o "carbocíclico" se denomina "cicloalquilo", es decir, un grupo carbociclilo monocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃-C₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃-C₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₄-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅-C₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅-C₁₀"). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₅-C₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₅). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅-C₆ mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃-C₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃-C₆ mencionados anteriormente, así como el cicloheptilo (C₇) y el ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₁₀ no sustituido. En ciertas

realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido.

Halógeno: Como se usa en la presente, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Heteroalquilo: El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono además de 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S y P. Los heteroalquilos incluyen aminas terciarias, aminas secundarias, éteres, tioéteres, amidas, tioamidas, carbamatos, tiocarbamatos, hidrazonas, iminas, fosfodiésteres, fosforamidados, sulfonamidas y disulfuros. Un grupo heteroalquilo puede incluir opcionalmente anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, en los que cada anillo tiene deseablemente de tres a seis miembros. Ejemplos de heteroalquilos incluyen los poliéteres, como el metoximetilo y el etoxietilo.

Heteroalquilenos: El término "heteroalquilenos", como se usa en la presente, representa una forma divalente de un grupo heteroalquilo como se describe en la presente.

Heteroarilo: El término "heteroarilo", como se usa en la presente, es un anillo que contiene heteroátomos completamente insaturado en el que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo como, pero no limitado a, nitrógeno y oxígeno.

Como se usa en la presente, "heteroarilo" también se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) de 5-14 miembros (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos del anillo) proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo policíclico fusionado (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos de anillo seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo está independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En ciertas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofeno. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ejemplares que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ejemplares que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo

incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizínilo y purínilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, fenantridinilo, dibenzofuranoilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

Como se usa en la presente, "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heterociclilo de 3-14 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser o monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro, como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") o un sistema tricíclico ("heterociclilo tricíclico")) y puede estar saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclilo está independientemente no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-14 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-14 miembros sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1 o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos del anillo seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5-6 miembros tiene 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo del anillo seleccionado entre oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo y tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ejemplares que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ejemplares que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ejemplares que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo bicíclicos ejemplares incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranoilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranoilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,6-naftiridinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuri[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo, y similares.

Heterocicloalquilo: El término "heterocicloalquilo", como se usa en la presente, es un anillo no aromático en

el que por lo menos un átomo es un heteroátomo como, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, y los átomos restantes son carbono. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se entiende de lo anterior, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en la presente, están, en ciertas realizaciones, opcionalmente sustituidos. Opcionalmente sustituido se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido (por ejemplo, grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquenilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido". En general, el término "sustituido" significa que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo se sustituye por un sustituyente permitido, por ejemplo, un sustituyente que al sustituirse da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta espontáneamente una transformación como por reordenamiento, ciclización, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente que da como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de tales combinaciones para llegar a un compuesto estable. A efectos de la presente invención, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado descrito en la presente que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de una fracción estable.

Sustituyentes de átomo de carbono ejemplares incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃+X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SeH, -SeR^{aa}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁-C₅₀, alquenilo C₂-C₅₀, alquinilo C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₄, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se sustituyen con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁-C₅₀, alquenilo C₂-C₅₀, alquinilo C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆-C₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁-C₅₀, alquenilo C₂-C₅₀, alquinilo C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb}, junto con el heteroátomo al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C₁-C₅₀, alquenilo C₂-C₅₀, alquinilo C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆-C₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc}, junto con el heteroátomo al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, entre halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃+X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁-C₅₀, alquenilo C₂-C₅₀, alquinilo C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o

5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales pueden unirse para formar =O o =S;

cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁-C₅₀, alqueno C₂-C₅₀, alquino C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

cada caso de R^{ff} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C₁-C₅₀, alqueno C₂-C₅₀, alquino C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff}, junto con el heteroátomo al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y

cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁-C₅₀, -ON(alquilo C₁-C₅₀)₂, -N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -N(alquilo C₁-C₅₀)₃+X⁻, -NH(alquilo C₁-C₅₀)₂+X⁻, -NH₂(alquilo C₁-C₅₀)+X⁻, -NH₃+X⁻, -N(Oalquilo C₁-C₅₀)(alquilo C₁-C₅₀), -N(OH)(alquilo C₁-C₅₀), -NH(OH), -SH, -Salquilo C₁-C₅₀, -SS(alquilo C₁-C₅₀), -C(=O)(alquilo C₁-C₅₀), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₅₀), -OC(=O)(alquilo C₁-C₅₀), -OCO₂(alquilo C₁-C₅₀), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁-C₅₀), -NHC(=O)(alquilo C₁-C₅₀), -N(alquilo C₁-C₅₀)C(=O)(alquilo C₁-C₅₀), -NHCO₂(alquilo C₁-C₅₀), -NHC(=O)N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁-C₅₀), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁-C₅₀), -OC(=NH)(alquilo C₁-C₅₀), -OC(=NH)Oalquilo C₁-C₅₀, -C(=NH)N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁-C₅₀), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁-C₅₀), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(alquilo C₁-C₅₀)₂, -SO₂N(alquilo C₁-C₅₀)₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₅₀)₂, -SO₂NH₂, -SO₂(alquilo C₁-C₅₀), -SO₂O(alquilo C₁-C₅₀), -OSO₂(alquilo C₁-C₆), -SO(alquilo C₁-C₆), -Si(alquilo C₁-C₅₀)₃, -OSi(alquilo C₁-C₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁-C₅₀)₂, C(=S)NH(alquilo C₁-C₅₀), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁-C₆), -C(=S)S(alquilo C₁-C₆), -SC(=S)S(alquilo C₁-C₆), -P(=O)₂(alquilo C₁-C₅₀), -P(=O)(alquilo C₁-C₅₀)₂, -OP(=O)(alquilo C₁-C₅₀)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁-C₅₀)₂, alquilo C₁-C₅₀, alqueno C₂-C₅₀, alquino C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales pueden unirse para formar =O o =S; en donde X- es un contraión.

Como se usa en la presente, el término "halo" o "halógeno" se refiere al flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

Como se usa en la presente, un "contraión" es un grupo cargado negativamente asociado con una amina cuaternaria cargada positivamente para mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, benenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etano-1-sulfónico-2-sulfonato, y similares), e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{dd})₂, -SO₂N(R^{dd})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁-C₅₀, alqueno C₂-C₅₀, alquino C₂-C₅₀, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆-C₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc}, junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado grupo protector amino). Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno como los grupos amida (por ejemplo, -C(=O)R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiobenciloxiacilamino)acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinaamida, derivado de N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida y o-(benzoiloximetil)benzamida.

Los grupos protectores de nitrógeno como los grupos carbamato (por ejemplo, -C(=O)OR^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-

sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-terc-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10-tetrahidrotioxantenil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantilo)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-terc-butilfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de terc-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquiditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (MsZ), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(p-toluensulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-acioxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboro)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de p-decioxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-l-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-terc-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores de nitrógeno, como los grupos sulfonamida (por ejemplo, -S(=O)₂R^{aa}) incluyen, pero no se limitan a, p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcromo-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencil sulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de N'-p-toluenesulfonilaminoacilo, derivado de N'-fenilamintioacilo, derivado N-benzoilfenilalanilo, derivado de N-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piridin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzoosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilamina, N-ferrocenilmetilamino (Fem), N-2-picolilamino N'-óxido, N-1,1-dimetiltioetilenamina, N-bencilideneamina, N-p-metoxibencilideneamina, N-difenilmetilenamina, N-[(2-piridil)mesitil]metilenamina, N-(N',N'-dimetilaminometil)amina, N,N'-isopropilidendiamina, N-p-nitrobencilideneamina, N-salicilideneamina, N-5-clorosalicilideneamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenamina, N-ciclohexilideneamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-l-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado de ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaacilcromo- o tungsteno)acil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-zinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), dialquilfosforamidatos, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridiniosulfenamida (Npys).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de oxígeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilo, metoxilmetilo (MOM), metiltioetilo (MTM), t-butiltioetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benzoiloximetilo (BOM), p-metoxibenzoximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), guayacolmetilo (GUM), t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-

(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidrotiofuranoilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butil, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolil N-óxido, difenilmetilo, p,p'- dinitrobenzohidrido, 5-dibenzoosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levuliniloiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzodisulfuran-2-ilo, benzoisotiazolilo S,S-dióxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribenilsililo, tri-p-xilsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butildimetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoiditioacetato), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquil metil carbonato, 9-fluorenilmetil carbonato (Fmoc), alquil etil carbonato, alquil 2,2,2-tricloroetil carbonato (Troc), 2-(trimetilsilil)etil carbonato (TMSEC), 2-(fenilsulfonil) etil carbonato (Psec), 2-(trifenilfosfonio) etil carbonato (Peoc), alquil isobutil carbonato, alquil vinil carbonato, alquil alil carbonato, alquil p-nitrofenil carbonato, alquil bencil carbonato, alquil p-metoxibencil carbonato, alquil 3,4-dimetoxibencil carbonato, alquil o-nitrobencil carbonato, alquil p-nitrobencil carbonato, alquil S-bencil tiocarbonato, 4-etoxi-1-naftil carbonato, metil ditiocarbonato, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfonotiol, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosionato (Ts).

En ciertas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado grupo protector tiol). Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los grupos protectores de azufre ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alquilo, bencilo, p-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, o-hidroxibencilo, p-hidroxibencilo, o-acetoxibencilo, p-acetoxibencilo, p-nitrobencilo, 4-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 2-picolil N-óxido, 9-antrilmetilo, 9-fluorenilmetilo, xantenilo, ferrocenilmetilo, difenilmetilo, bis(4-metoxifenil)metilo, 5-dibenzoosuberilo, trifenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, fenilo, 2,4-dinitrofenilo, t-butilo, 1-adamantilo, metoximetilo (MOM), isobutoximetilo, benciloximetilo, 2-tetrahidropiranilo, benciltiometilo, feniltiometilo, tiazolidino, acetamidometilo, trimetilacetamidometilo, benzamidometilo, alloxycarbonilaminometilo, fenilacetamidometilo, ftalimidometilo, acetilmetilo, carboximetilo, cianometilo, (2-nitro-1-fenil)etilo, 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, 2-cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2,2-bis(carboetoxi)etilo, (1-m-nitrofenil-2-benzoi)etilo, 2-fenilsulfonilmetilo, 2-(4-metilfenilsulfonil)-2-metilprop-2-ilo, acetilo, benzoilo, trifluoroacetilo, N-[(p-bifenil)isopropoxi]carbonil-N-metil- γ -aminotiobutirato, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, N-etilo, N-metoximetilo, sulfonato, sulfeniltiocarbonato, 3-nitro-2-piridinesulfenil sulfuro, oxatiolona.

Compuestos de la invención

Los vehículos liposomales se consideran un portador atractivo para agentes terapéuticos y siguen siendo objeto de continuos esfuerzos de desarrollo. Aunque los vehículos liposomales que comprenden ciertos componentes lipídicos han mostrado resultados prometedores en cuanto a encapsulación, estabilidad y localización, sigue habiendo una gran necesidad de mejorar los sistemas de administración liposomal. Por ejemplo, un inconveniente significativo de los sistemas de administración liposomal se relaciona con la construcción de liposomas que tienen suficiente cultivo celular o estabilidad in vivo para alcanzar las células diana deseadas y/o compartimentos intracelulares, y la capacidad de tales sistemas de administración liposomal para liberar eficientemente sus materiales encapsulados a tales células diana.

En particular, sigue habiendo una necesidad de compuestos lipídicos mejorados que demuestren, por ejemplo, propiedades farmacocinéticas mejoradas y que sean capaces de administrar macromoléculas, como ácidos nucleicos, a una amplia variedad de tipos celulares y tejidos con eficiencia mejorada. Es importante destacar que también sigue habiendo una necesidad particular de compuestos lipídicos novedosos que se caractericen por tener, por ejemplo, una toxicidad reducida y que sean capaces de administrar eficazmente ácidos nucleicos y polinucleótidos encapsulados a células, tejidos y órganos diana.

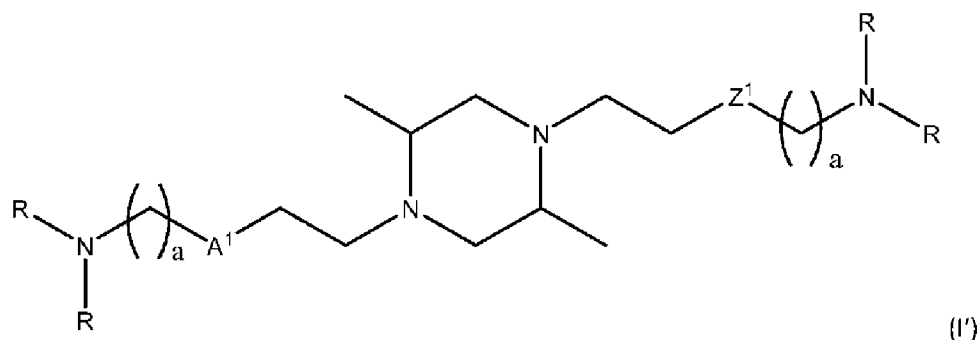
En la presente se describen compuestos lipídicos catiónicos para mejorar la administración in vivo de agentes terapéuticos, como ácidos nucleicos. En particular, un lípido catiónico descrito en la presente puede usarse, opcionalmente con otros lípidos, para formular una nanopartícula a base de lípidos (por ejemplo, un liposoma) para encapsular agentes terapéuticos, como ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, ARNip, ARNm y/o microARN) para uso terapéutico.

En realizaciones, los compuestos de la invención descritos en la presente pueden proporcionar una o más características o propiedades deseadas. Es decir, en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención como se describen en la presente pueden caracterizarse por tener una o más propiedades que proporcionan a dichos compuestos ventajas con respecto a otros lípidos clasificados de manera similar. Por ejemplo, los compuestos divulgados en la presente pueden permitir el control y la adaptación de las propiedades de composiciones liposomales (por ejemplo, nanopartículas lipídicas) de las que son un componente. En particular, los compuestos divulgados en la presente pueden caracterizarse por una eficacia de transfección mejorada y su capacidad para provocar resultados biológicos específicos. Tales resultados pueden incluir, por ejemplo, una captación celular mejorada, capacidades de alteración endosomal/lisosomal y/o promover la liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, polinucleótidos) intracelularmente. Además, los compuestos divulgados en la presente tienen propiedades farmacocinéticas, de biodistribución y eficacia ventajosas (por ejemplo, debido a las diferentes tasas de disociación del grupo polimérico usado).

La presente solicitud demuestra que los lípidos catiónicos de la presente invención no sólo son sintéticamente manejables a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, sino que también tienen eficiencias de encapsulación inesperadamente altas.

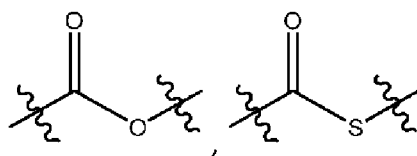
Además, los lípidos catiónicos de la presente invención tienen grupos escindibles como grupos éster y disulfuros. Se considera que estos grupos escindibles (por ejemplo, ésteres y disulfuros) mejoran la biodegradabilidad y contribuyen por tanto a su perfil de toxicidad favorable.

En la presente se proporcionan compuestos que son lípidos catiónicos. Por ejemplo, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I'):

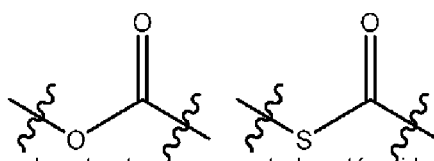


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde:

A^1 se selecciona entre

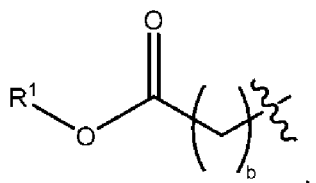


y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unida al $-(CH_2)_a$; Z^1 se selecciona entre



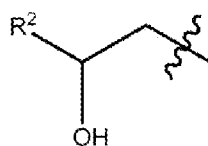
y -S-S-, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a$; cada R se selecciona independientemente entre:

(i)



en donde cada **R¹** se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, -alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, y -alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido; y

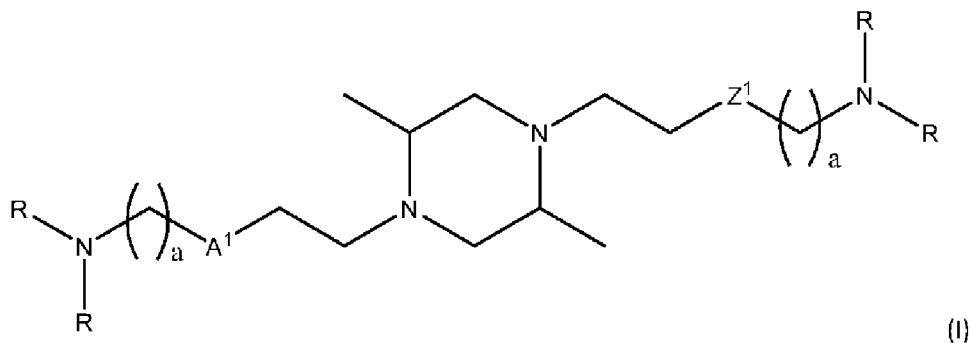
(ii)



en donde cada $\mathbf{R}^2$ se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido;

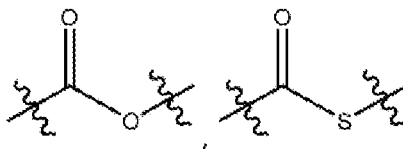
cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4 y 5; y
cada **b** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (I):

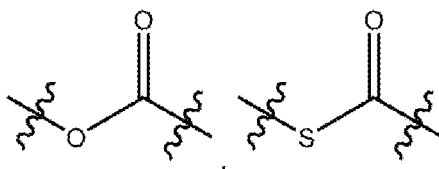


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde:

A¹ se selecciona entre

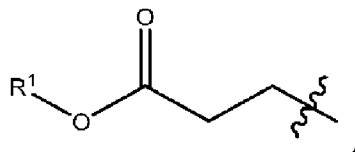


y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$; Z^1 se selecciona entre



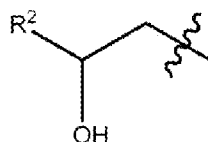
y -S-S-, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$; cada **R** se selecciona independientemente entre:

(iii)



en donde cada **R¹** se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, -alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, y -alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido; y

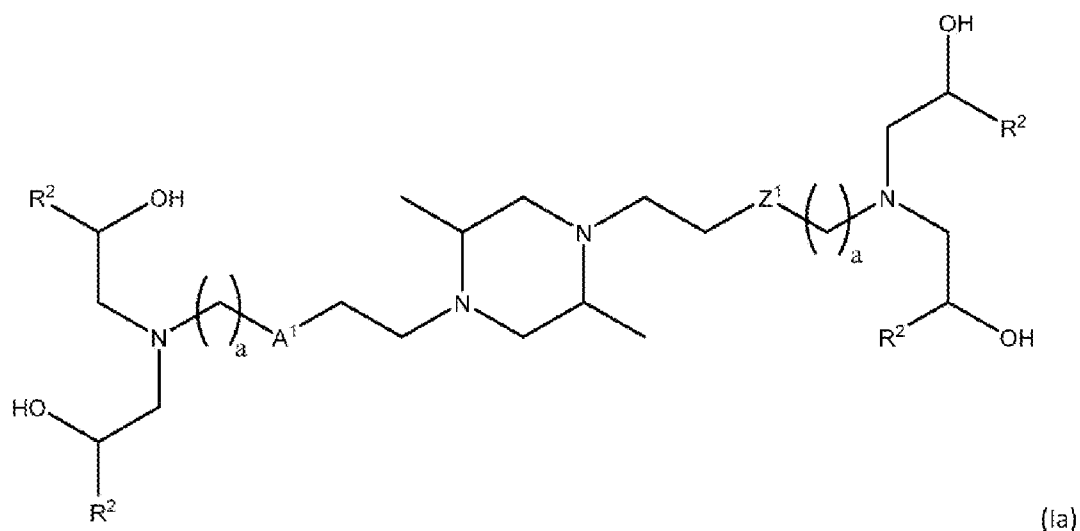
(iv)



en donde cada **R²** se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido; y

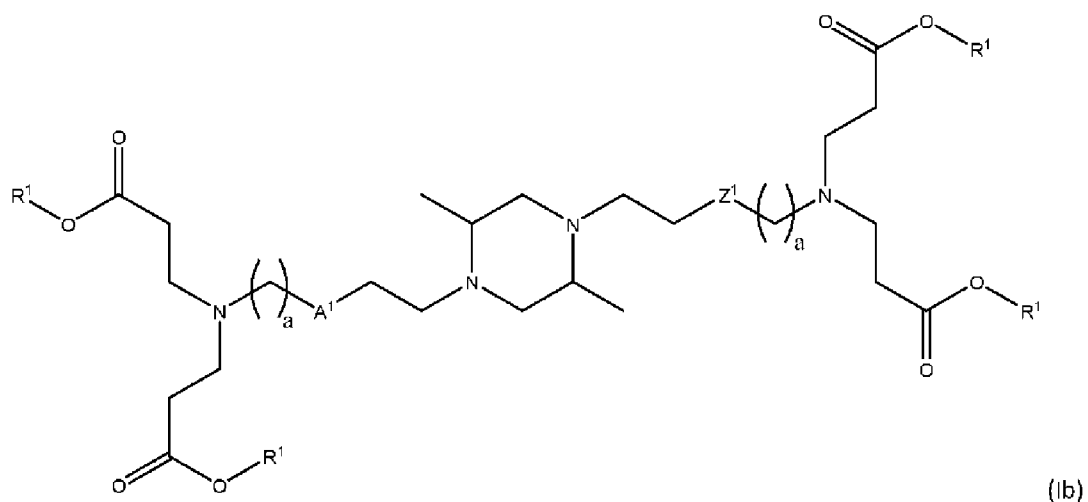
cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4 y 5.

En algunas realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ia):



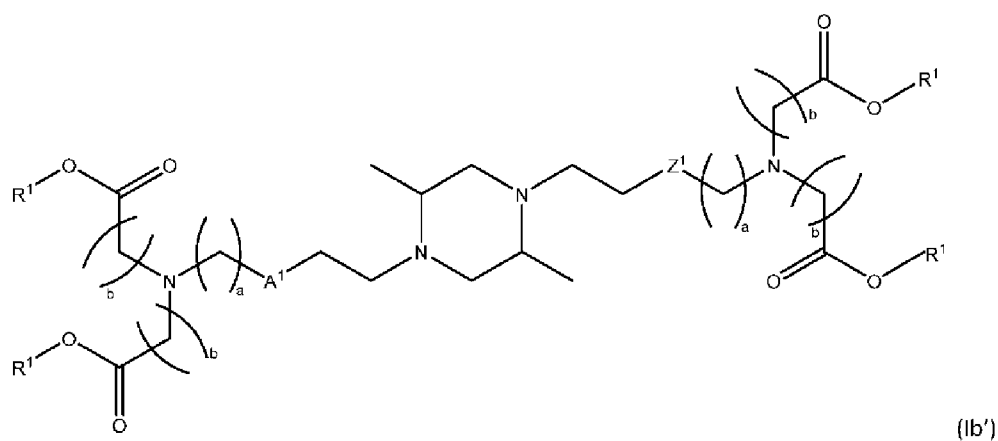
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde **A¹**, **Z¹**, **R²** y **a** son como se definen para la Fórmula (I).

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ib):



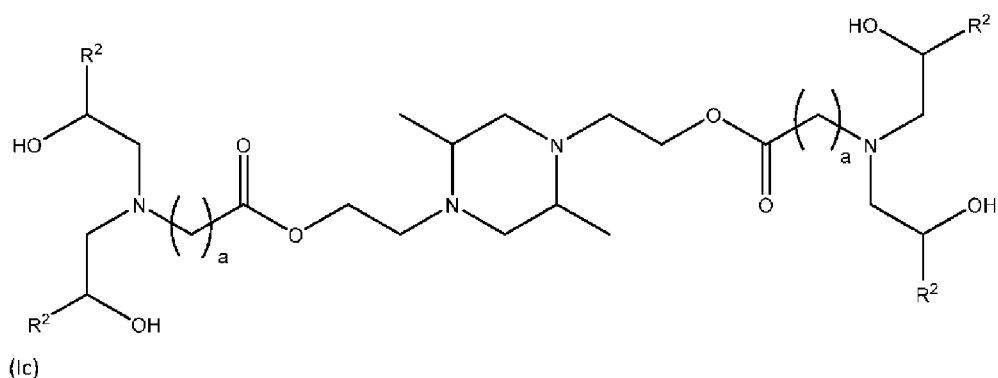
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde A^1 , Z^1 , R^1 y a son como se definen para la Fórmula

25 En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ib'):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde A^1 , Z^1 , R^1 , a y b son como se definen para la Fórmula (I').

50 En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en donde R^2 y a son como se definen para la Fórmula (I).

En realizaciones de la invención (por ejemplo de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a se selecciona independientemente de 2, 3 y 4.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a es igual.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a es 3.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), R^2 se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido. En realizaciones de la invención, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{50} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{40} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{30} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{25} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{20} opcionalmente sustituido.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), R^2 se selecciona independientemente entre C_8H_{17} , $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$, $C_{16}H_{31}$, $C_{16}H_{29}$, y $C_{16}H_{27}$.

En algunas realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), R^2 es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo opcionalmente sustituido es alquilo sustituido con $-OC(=O)R^{aa}$, en donde cada R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C_{1-20} sustituido con $-OC(=O)R^{aa}$, en donde cada R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C_{1-10} sustituido con $-OC(=O)R^{aa}$, en donde cada R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C_{1-5} sustituido con $-OC(=O)R^{aa}$, en donde cada R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{40} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{30} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{25} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{15} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_2-C_8 opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada R^2 es igual.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada R^2 es $C_{10}H_{21}$.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada R^2 es alquilo C_{1-20} sustituido con $-OC(=O)R^{aa}$, en donde cada R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (I c), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a se selecciona independientemente entre 2, 3 y 4 y R^2 se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido $C-C_{550}$. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{40} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{30} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{25} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{20} opcionalmente sustituido.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la

misma), cada **a** se selecciona independientemente de 2, 3 y 4 y **R**² se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo opcionalmente sustituido es alquilo sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo opcionalmente sustituido es alquilo C₁₋₂₀ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-C}₅₀ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₅₀ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C₁₋₅ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₅₀ opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₄₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₃₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₂₅ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₂₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₁₅ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₁₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{2-C}₈ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{3-C}₇ opcionalmente sustituido.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3 y 4 y **R**² se selecciona independientemente entre C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃, C₁₆H₃₁, C₁₆H₂₉, y C₁₆H₂₇.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada **a** es 3 y **R**² se selecciona independientemente entre C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃, C₁₆H₃₁, C₁₆H₂₉, y C₁₆H₂₇.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada **a** es 3 y **R**² se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, en donde el alquilo opcionalmente sustituido es alquilo sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C₁₋₂₀ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₅₀ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C₁₋₁₀ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₅₀ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el alquilo sustituido opcional es alquilo C₁₋₅ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₅₀ opcionalmente sustituido.

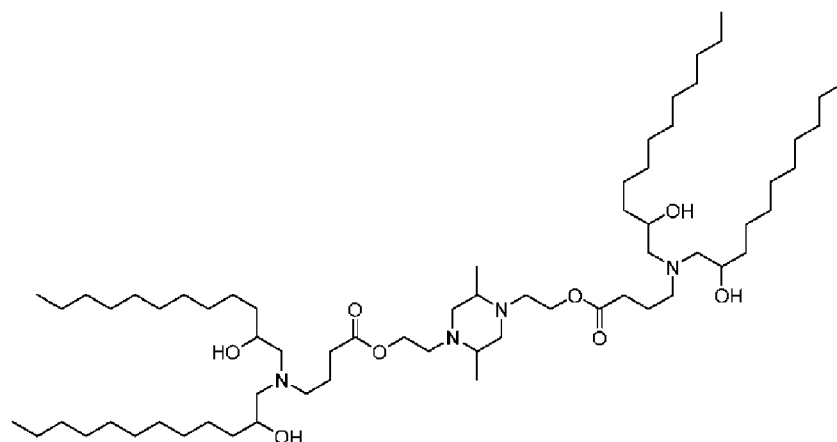
En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₄₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₃₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₂₅ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₂₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₁₅ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₁₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{2-C}₈ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{3-C}₇ opcionalmente sustituido.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada **a** es igual y cada **R**² es igual.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada **a** es 3 y cada **R**² es C₁₀H₂₁.

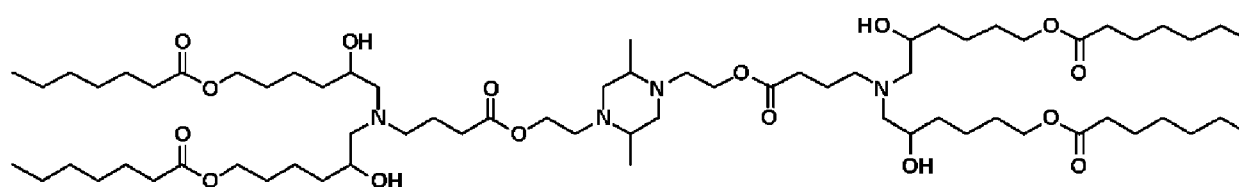
En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada **a** es 3 y cada **R**² es alquilo C₁₋₂₀ sustituido con -OC(=O)**R**^{aa}, en donde cada **R**^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-C}₂₀ opcionalmente sustituido.

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención son compuestos que tienen la estructura:



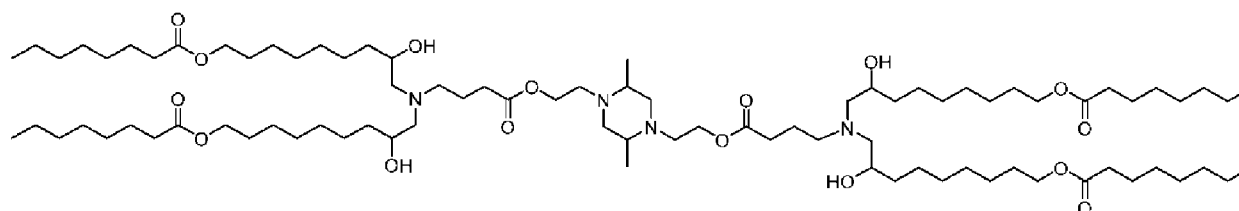
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención son compuestos que tienen la estructura:



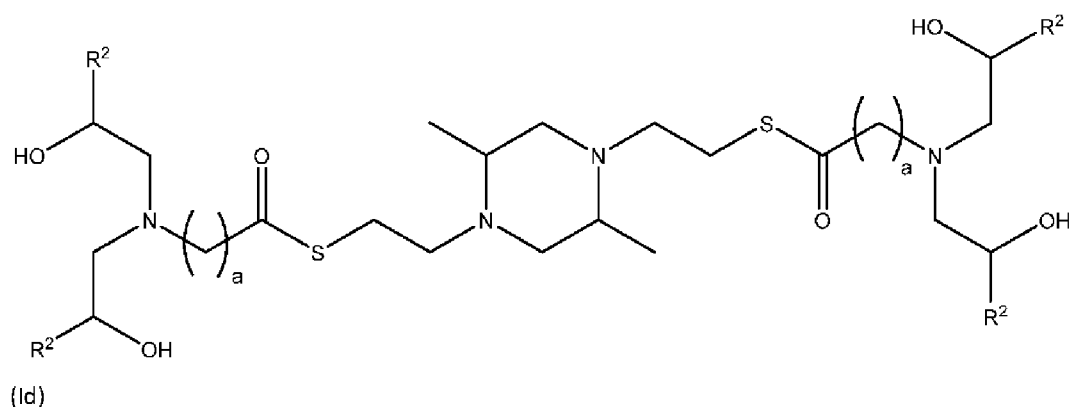
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención son compuestos que tienen la estructura:



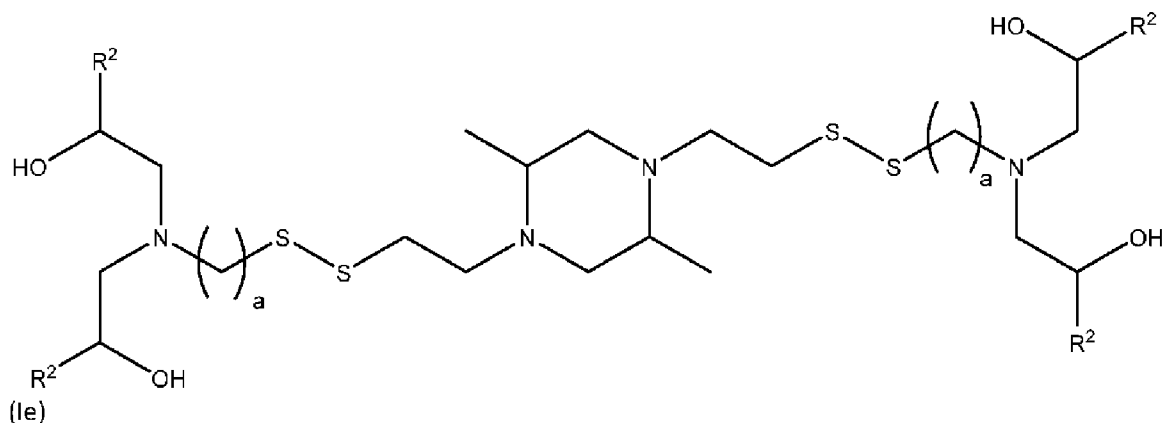
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (Id):



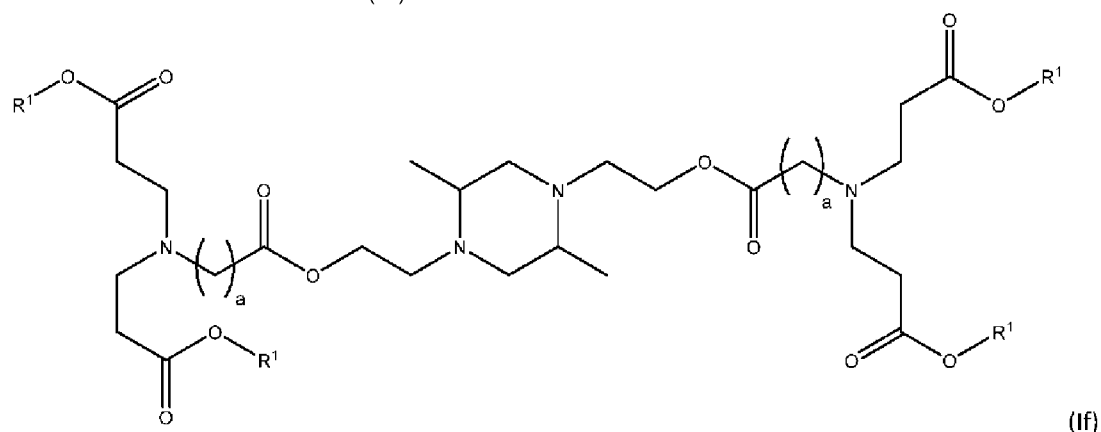
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 y a son como se definen para la Fórmula (I).

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ie):



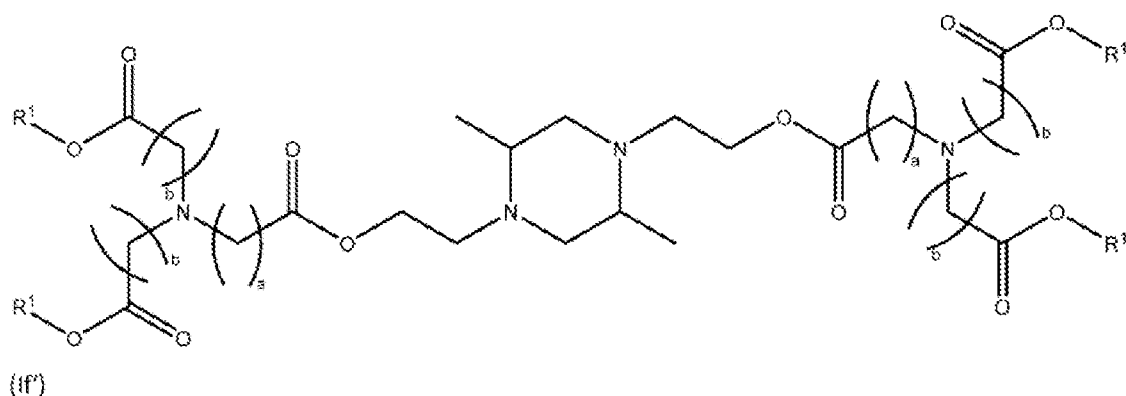
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^2 y a son como se definen en la Fórmula (I).

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (If):

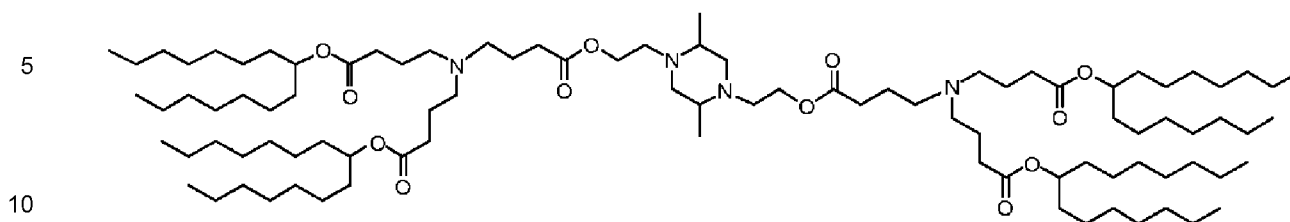


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R^1 y a son como se definen en la Fórmula (I).

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la Fórmula (If'):



En una realización, el lípido catiónico de la presente invención es un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), R^1 se selecciona independientemente de alquenilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{50} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{40} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{30} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{25} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{20} opcionalmente sustituido.

25 En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada R^1 es el mismo.

En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada R^1 es un alquenilo C_5 - C_{20} opcionalmente sustituido.

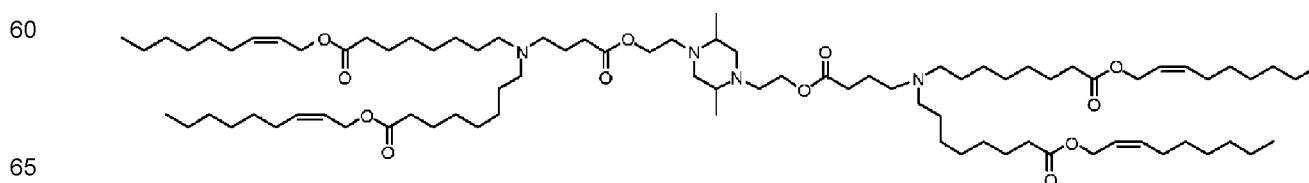
30 En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a se selecciona independientemente entre 2, 3 y 4, cada b se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7, y R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{50} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{40} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{30} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{25} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{20} opcionalmente sustituido.

40 En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a es 3, cada b se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7, y R^1 se selecciona independientemente entre alquenilo opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{50} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{40} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{30} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{25} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores, R^1 se selecciona independientemente de alquenilo C_5 - C_{20} opcionalmente sustituido.

50 En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a es 3, cada b se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7, y cada R^1 es alquenilo C_5 - C_{20} opcionalmente sustituido.

55 En realizaciones de la invención (por ejemplo, de Fórmula (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), cada a es 3, cada b es 7, y cada R^1 es alquenilo C_5 - C_{20} opcionalmente sustituido.

En una realización, el lípido catiónico de la presente invención es un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ic), (Id), (Ie), (If), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3 y 4.

En algunas realizaciones (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ic), (Id), (Ie), (If), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **a** es 2. En algunas realizaciones (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ic), (Id), (Ie), (If), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **a** es 3. En algunas realizaciones (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ic), (Id), (Ie), (If), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), cada **a** es 4.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ic), (Id), (Ie), (If), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **a** es igual.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ib'), (Ic), (Id), (Ie), (If), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **a** es diferente.

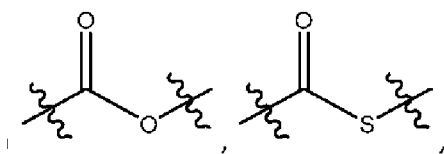
En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

En algunas realizaciones (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es 2. En algunas realizaciones (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es 3. En algunas realizaciones (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es 4. En algunas realizaciones (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es 5. En algunas realizaciones (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es 6. En algunas realizaciones (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es 7.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es igual.

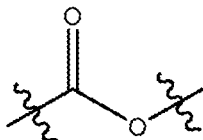
En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (Ib'), (If') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **b** es diferente.

En realizaciones **A¹** se selecciona entre

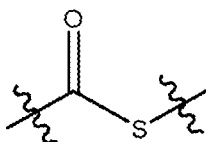


en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

En realizaciones **A¹** es

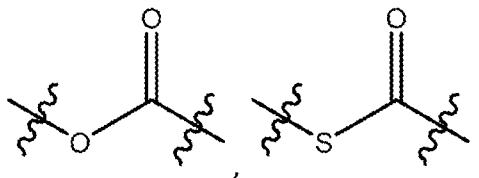


en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$. En realizaciones **A¹** es



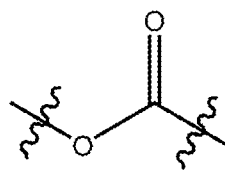
en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$. En las realizaciones A^1 es $-S-S-$.

En realizaciones Z^1 se selecciona de

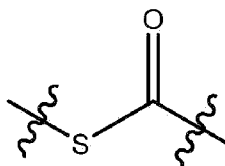


en donde el lado derecho de cada estructura representada está unida al $-(CH_2)_a-$.

En las realizaciones Z^1 es

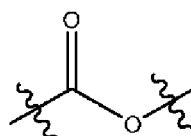


en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$. En realizaciones Z^1 es

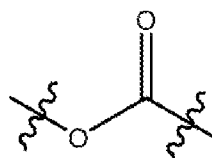


en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$. En realizaciones Z^1 es $-S-S-$.

En realizaciones A^1 es

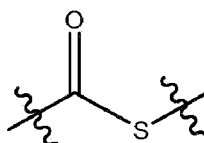


en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es

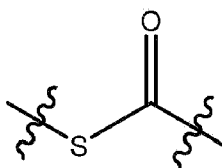


en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

En realizaciones, A^1 es



en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es



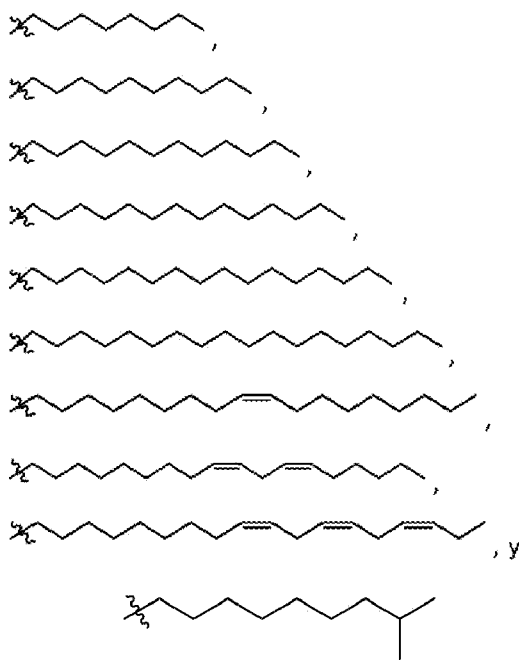
en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

En realizaciones, A^1 y Z^1 son cada uno $-S-S-$.

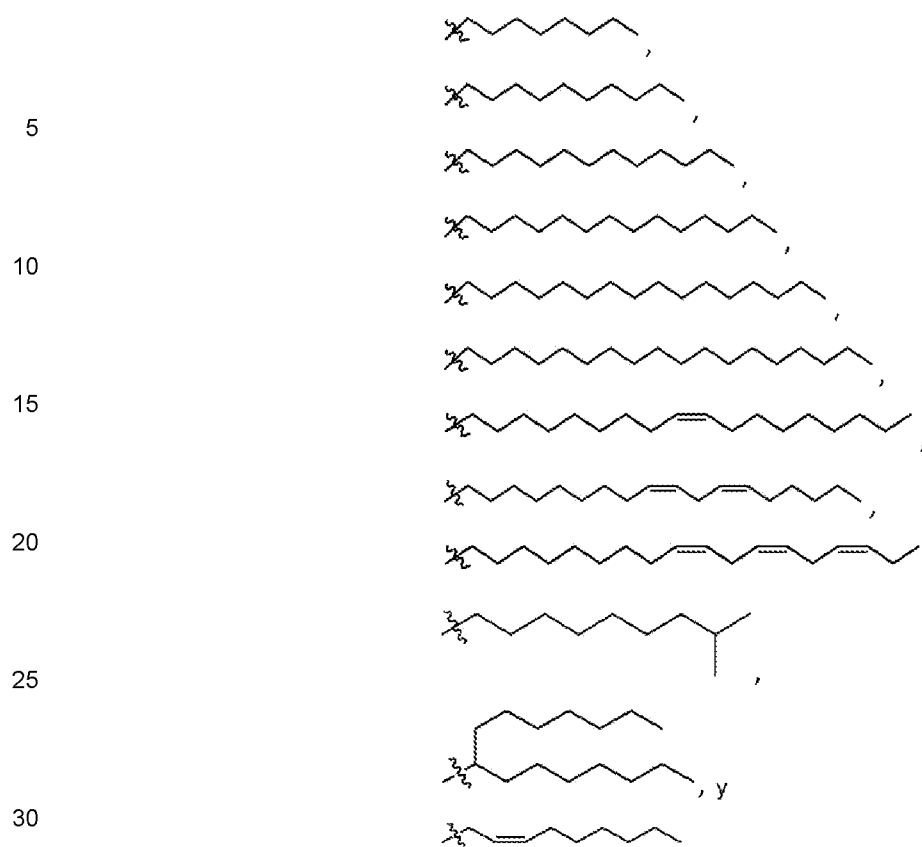
En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 es igual.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 es diferente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de:



En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de:



En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, -alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, o -alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{50} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_5-C_{50} opcionalmente sustituido, alquiniilo C_5-C_{50} opcionalmente sustituido, -alquilo C_2-C_{25} opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo C_2-C_{25} opcionalmente sustituido, o -alquilo C_2-C_{25} opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo C_2-C_{25} opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{40} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_5-C_{40} opcionalmente sustituido, alquiniilo C_5-C_{40} opcionalmente sustituido, -alquilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido, o -alquilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo C_2-C_{20} opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{30} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_5-C_{30} opcionalmente sustituido, alquiniilo C_5-C_{30} opcionalmente sustituido, -alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido, o -alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{25} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_5-C_{25} opcionalmente sustituido, alquiniilo C_5-C_{25} opcionalmente sustituido, -alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido, o -alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo C_2-C_{15} opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{20} opcionalmente sustituido, alqueniilo C_5-C_{20} opcionalmente sustituido, alquiniilo C_5-C_{20} opcionalmente sustituido, -alquilo

ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**¹ se selecciona independientemente de -alquilo C₂-C₂₅ opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo C₂-C₂₅ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**¹ se selecciona independientemente de -alquilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo C₂-C₂₀ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**¹ se selecciona independientemente de -alquilo C₂-C₁₅ opcionalmente sustituido- O-(C=O)-alquilo C₂-C₁₅ opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**¹ se selecciona independientemente de -alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido- O-(C=O)-alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**¹ se selecciona independientemente de C₈H₁₇, C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃, C₁₈H₃₇, C₁₈H₃₅, C₁₈H₃₃, y C₁₈H₃₁.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₈H₁₇.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₀H₂₁.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₂H₂₅.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₄H₂₉.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₆H₃₃.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₈H₃₇.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₈H₃₅.

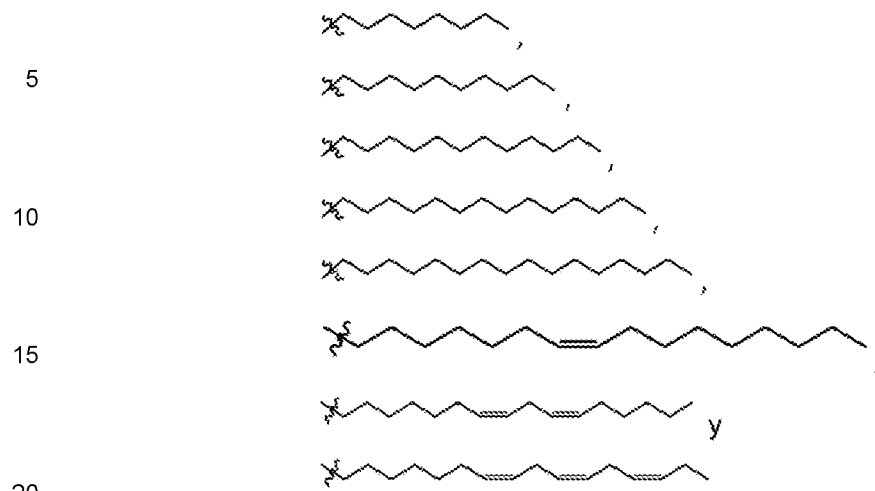
En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₈H₃₃.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If), (If'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), **R**¹ es C₁₈H₃₁.

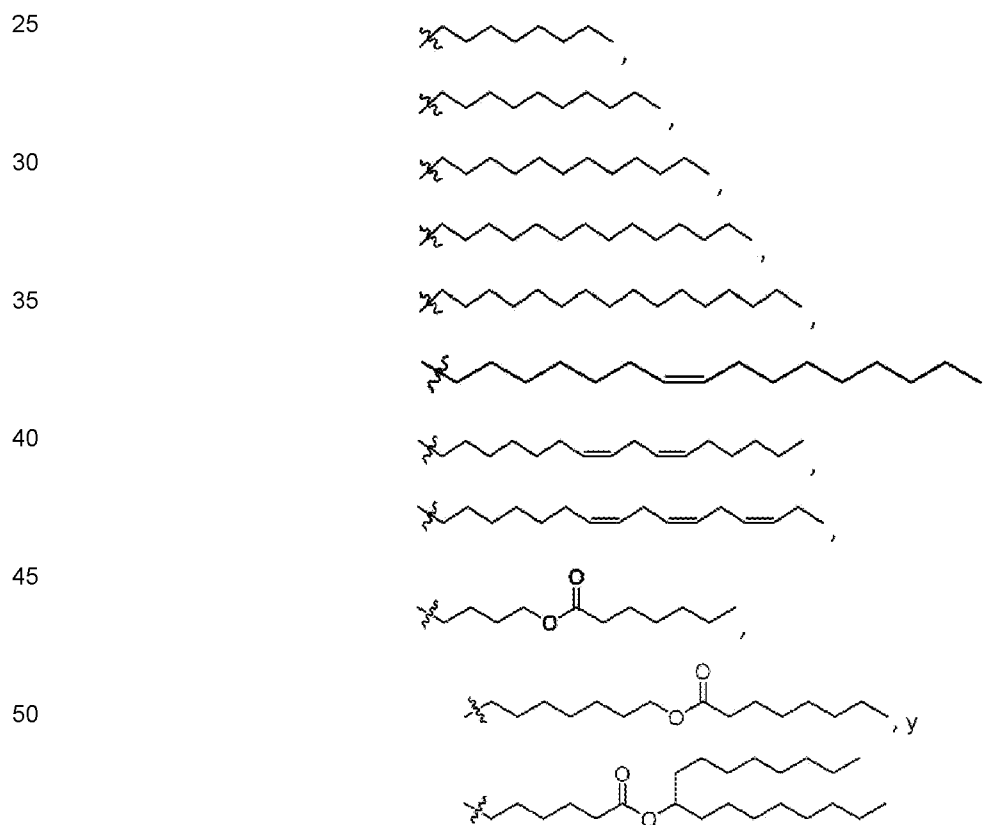
En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**² es igual.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**² es diferente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada **R**² se selecciona independientemente de:



En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^2 se selecciona independientemente de:



En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 se selecciona independientemente de alquilo opcionalmente sustituido. En realizaciones (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{50} opcionalmente sustituido. En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_5-C_{40}

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 es $C_{16}H_{33}$.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 es $C_{16}H_{31}$.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 es $C_{16}H_{29}$.

En cualquiera de las realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^2 es $C_{16}H_{27}$.

En realizaciones, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados entre los representados en las Tablas A-D, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En realizaciones, se proporciona una composición que comprende el lípido catiónico de cualquiera de las realizaciones anteriores, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG. En realizaciones, esta composición es una nanopartícula lipídica. En realizaciones, el uno o más lípidos catiónicos constituyen aproximadamente 30% molar-60% molar de la nanopartícula lipídica. En realizaciones, uno o más lípidos no catiónicos constituyen el 10% molar-50% molar de la nanopartícula lipídica. En realizaciones, el uno o más lípidos modificados con PEG constituyen el 1% molar-10% molar de la nanopartícula lipídica. En realizaciones, el lípido a base de colesterol constituye el 10% molar-50% molar de la nanopartícula lipídica. En realizaciones, la nanopartícula lipídica encapsula un ácido nucleico, opcionalmente un ARNm que codifica un péptido o una proteína. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación para el ARNm de por lo menos el 70%. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de por lo menos el 75%. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de por lo menos el 80%. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de por lo menos el 85%. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de por lo menos el 90%. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de por lo menos el 95%.

En realizaciones, la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores es para su uso en terapia.

En realizaciones, la composición de cualquiera de las realizaciones anteriores es para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad susceptible de tratamiento o prevención por el péptido o proteína codificada por el ARNm, opcionalmente en donde la enfermedad es (a) una deficiencia de proteínas, opcionalmente en donde la deficiencia de proteínas afecta al hígado, pulmón, cerebro o músculo, (b) una enfermedad autoinmune, (c) una enfermedad infecciosa, o (d) cáncer.

En realizaciones, la composición se administra por vía intravenosa, intratecal o intramuscular, o mediante administración pulmonar, opcionalmente mediante nebulización.

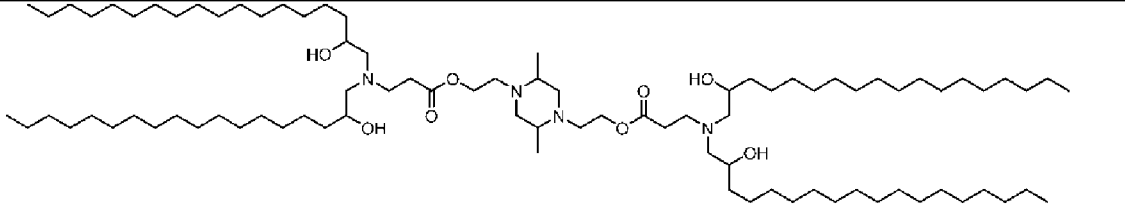
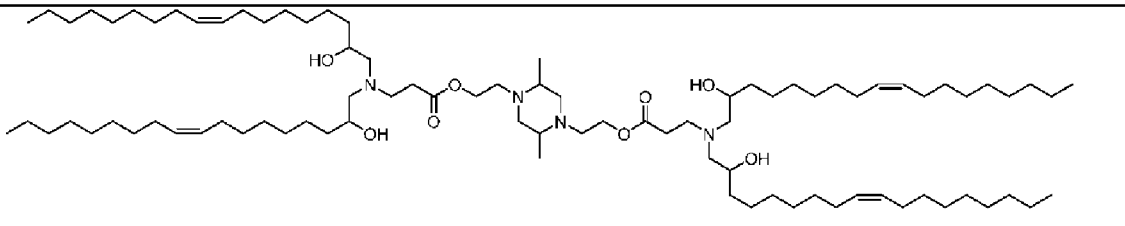
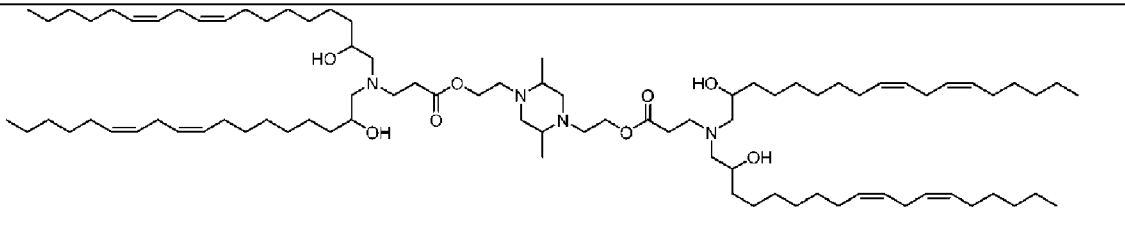
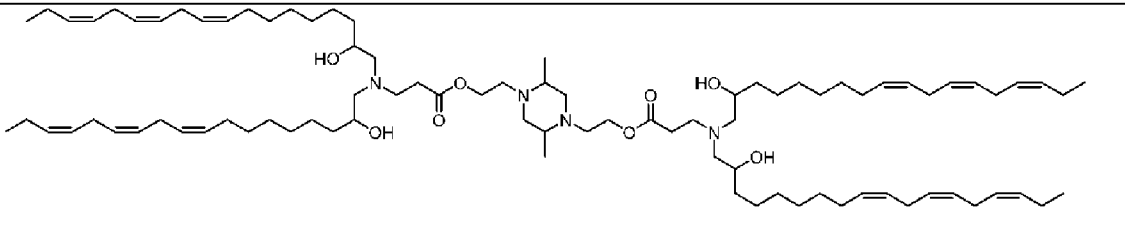
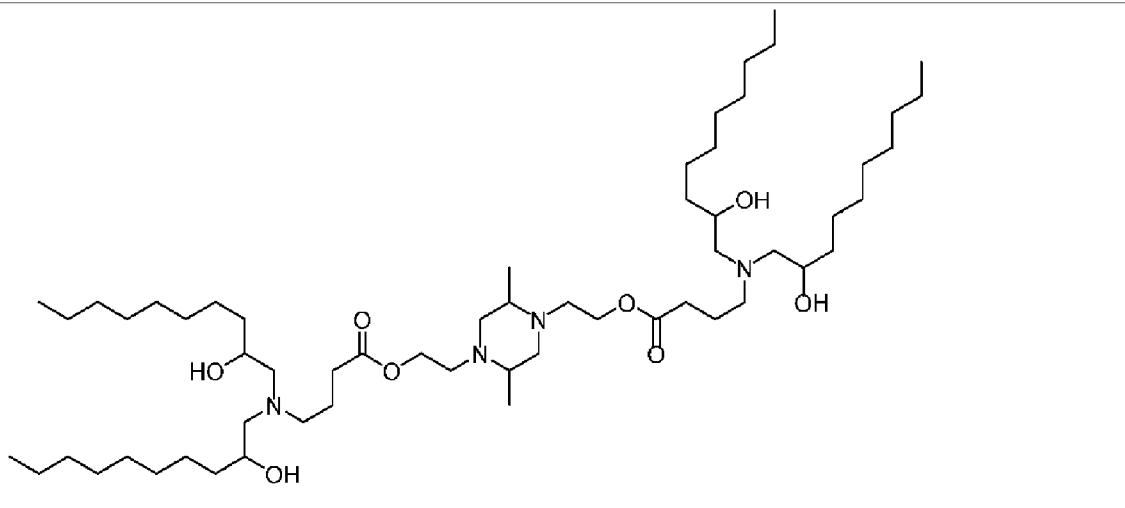
Compuestos ejemplares

Los compuestos ejemplares incluyen los descritos en las Tablas A-D, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

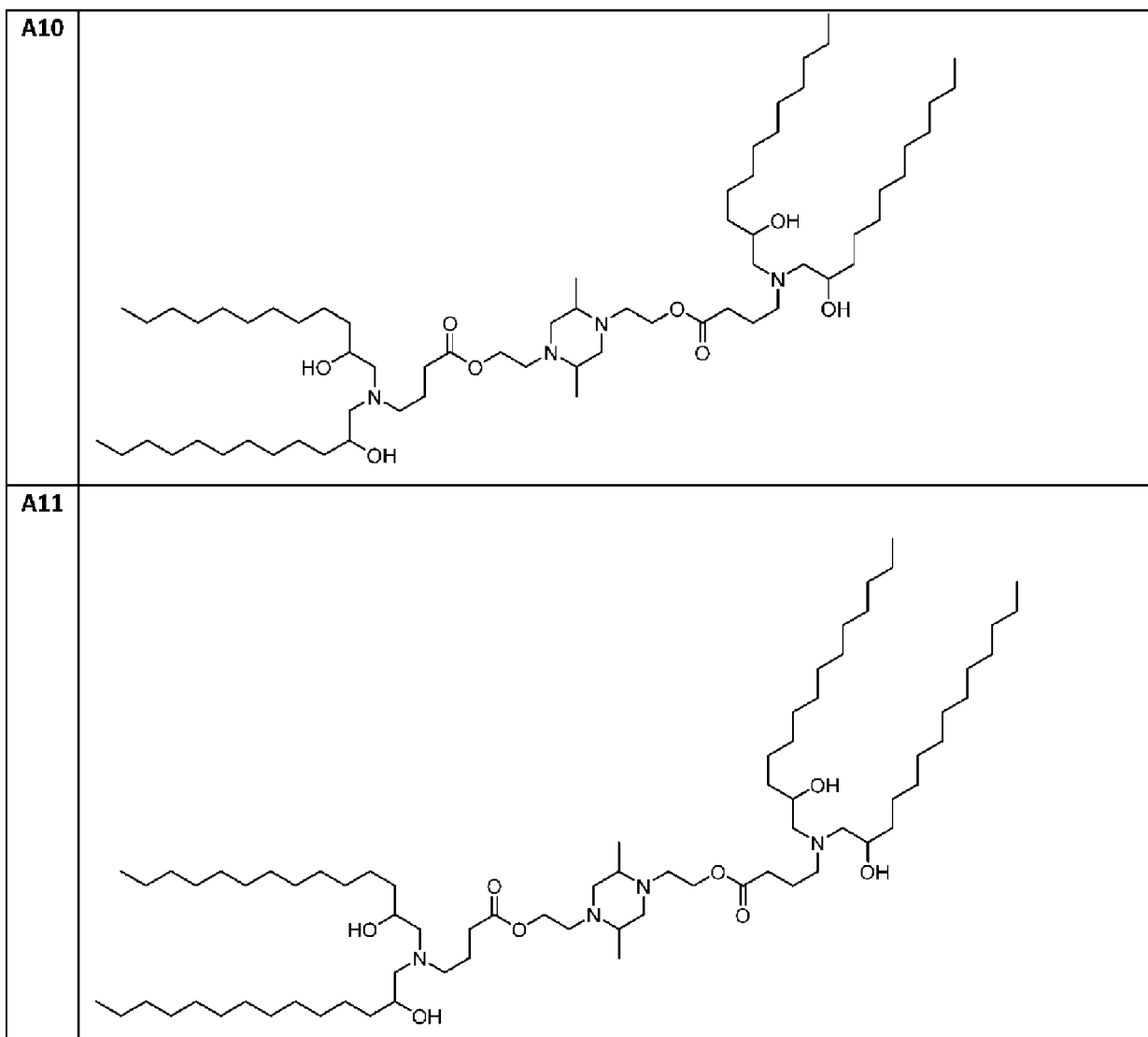
Tabla A - Lípidos catiónicos de ésteres/ésteres a base de piperazina

Tabla A - Lípidos catiónicos de ésteres/ésteres a base de piperazina	
A1	
A2	
A3	
A4	

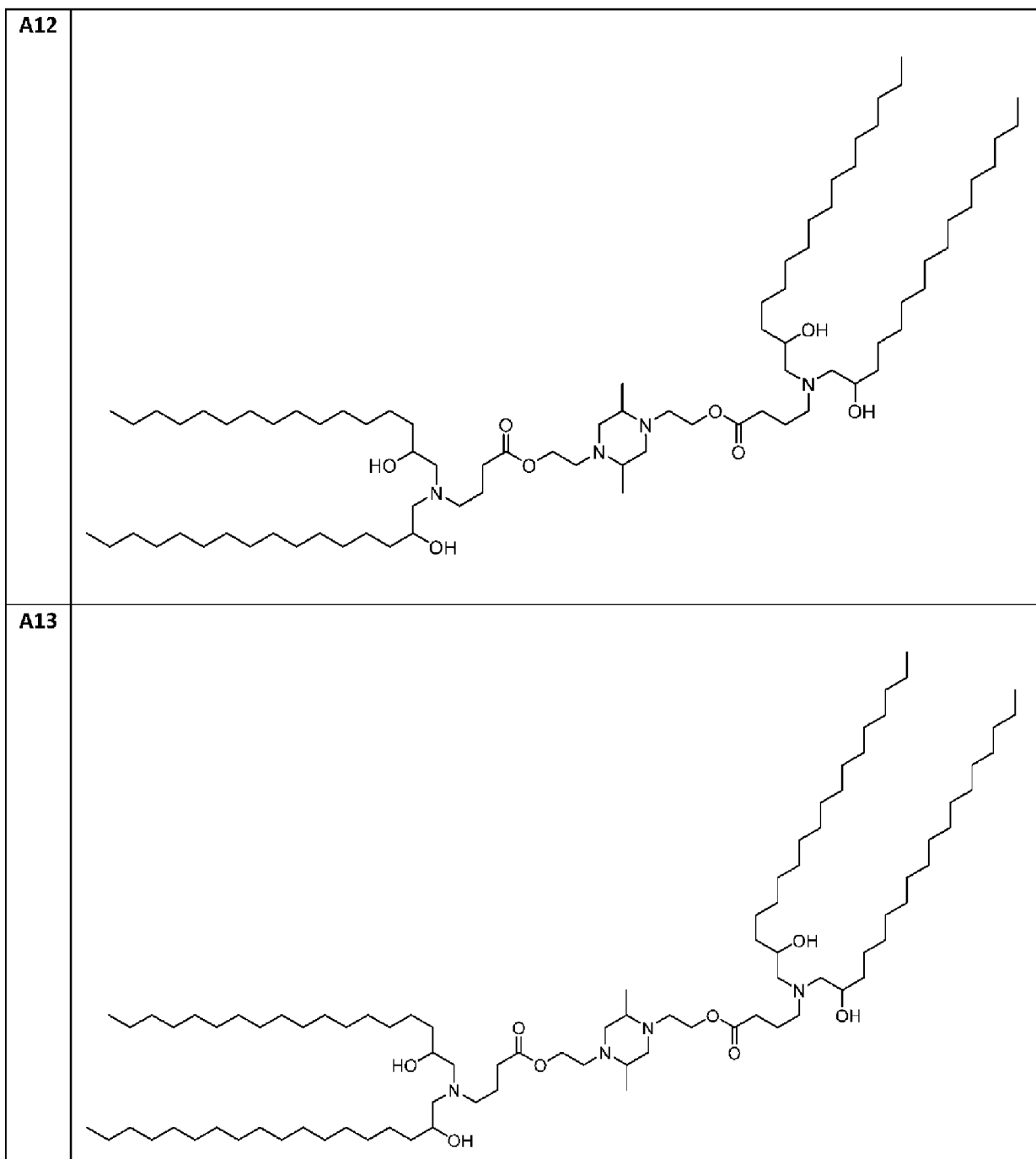
(Continuación)

A5	
A6	
A7	
A8	
A9	

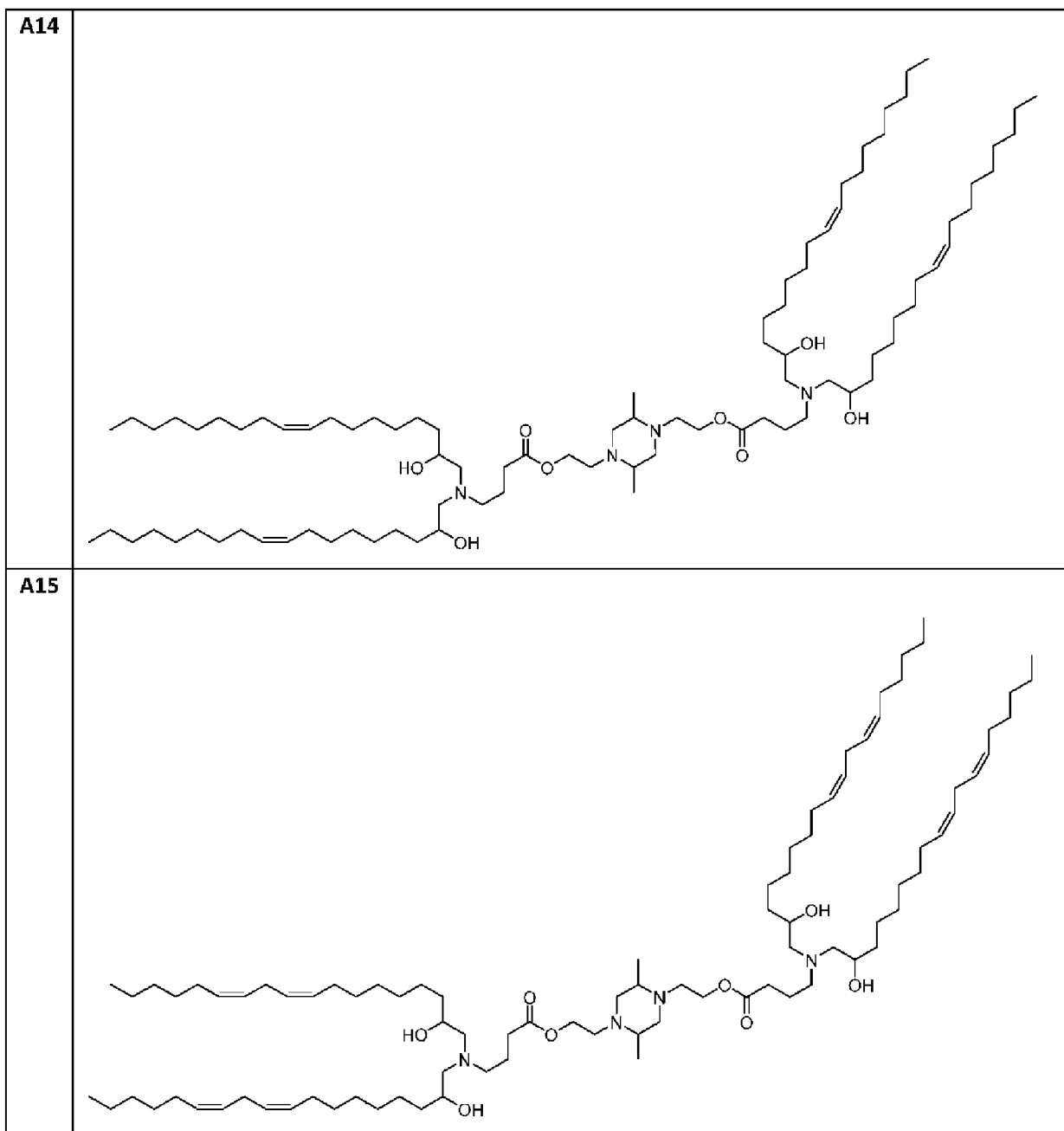
(Continuación)



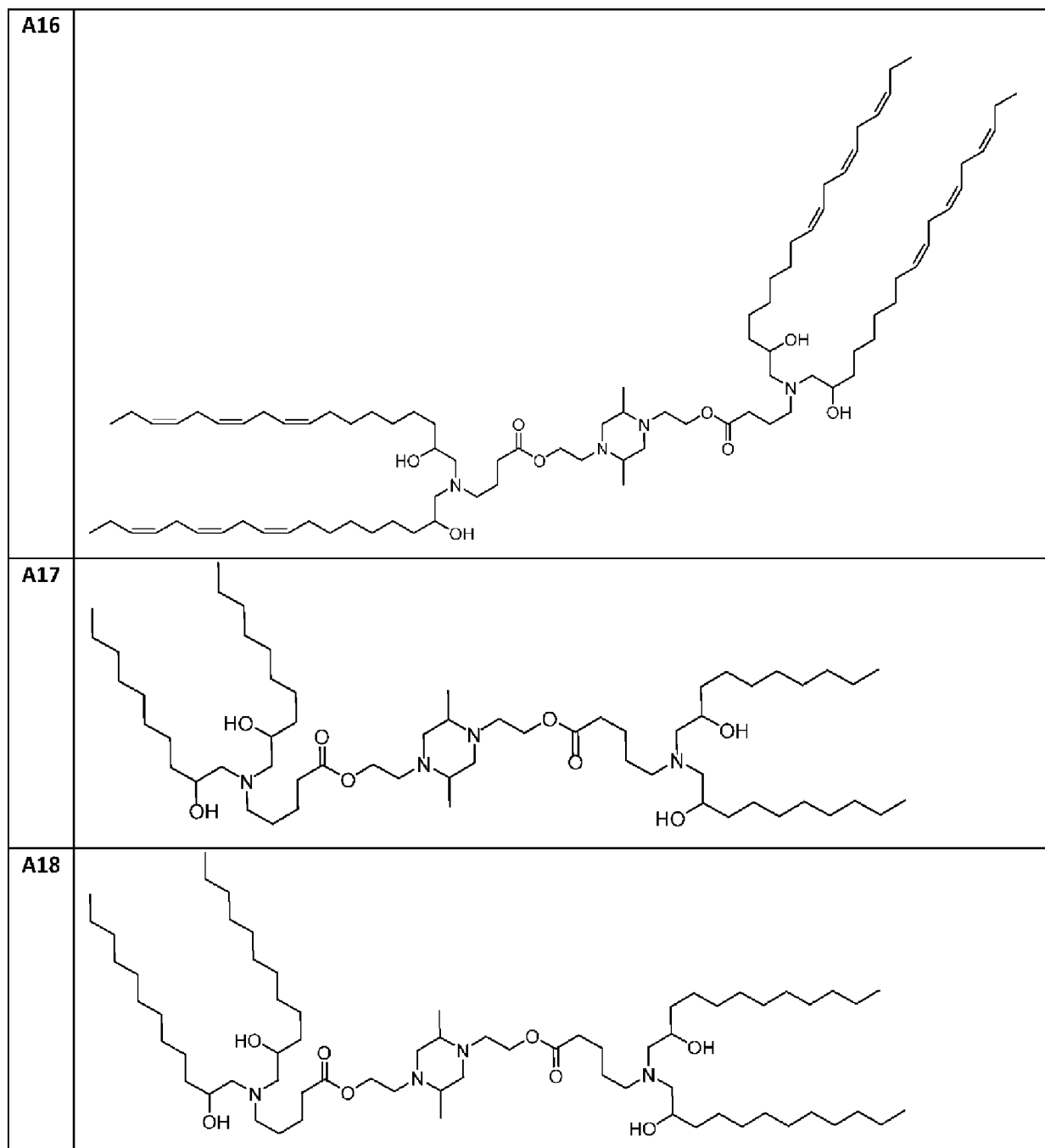
(Continuación)



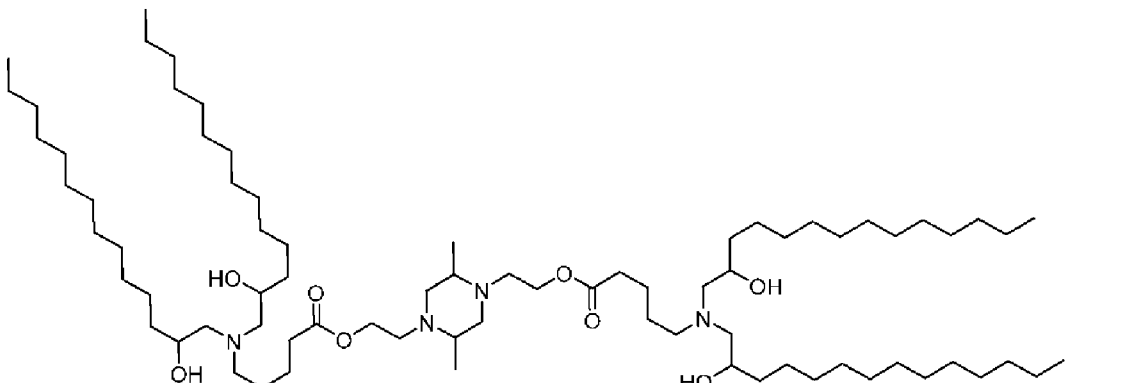
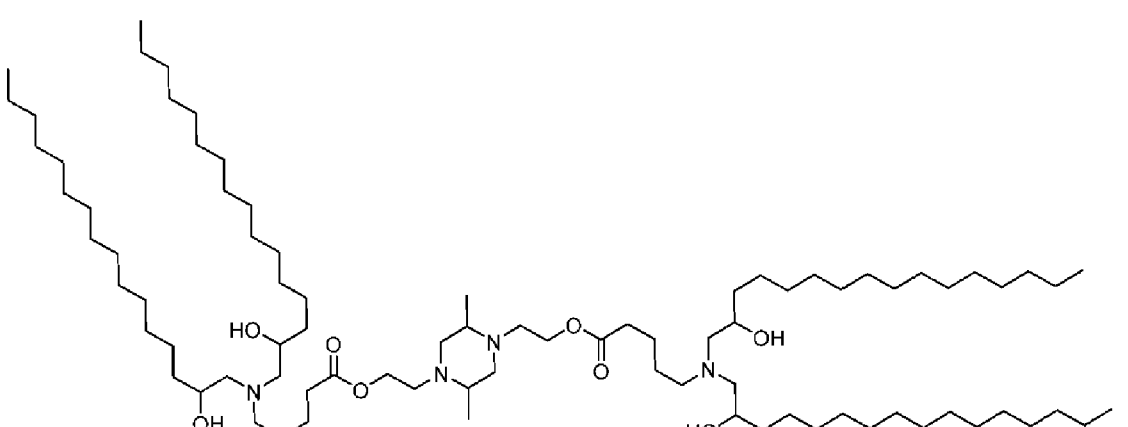
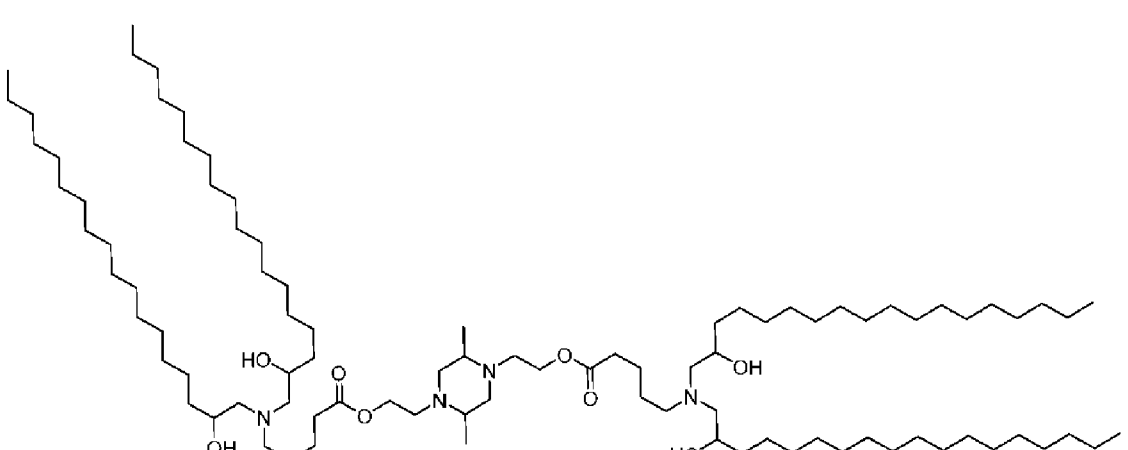
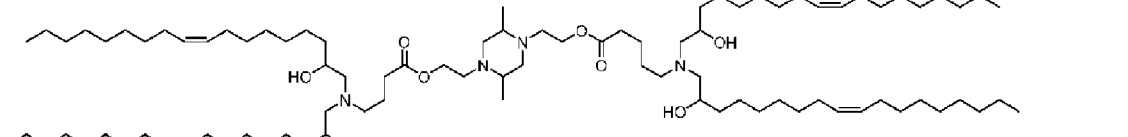
(Continuación)



(Continuación)



(Continuación)

A19	
A20	
A21	
A22	

(Continuación)

5	A23	
10	A24	
15	A25	
20	A26	
25		
30		

Tabla B – Lípidos catiónicos de disulfuro/disulfuro a base de TEP

Tabla B - Lípidos catiónicos de disulfuro/disulfuro a base de TEP		
35		
40	B1	
45	B2	
50	B3	
55	B4	
60		
65		

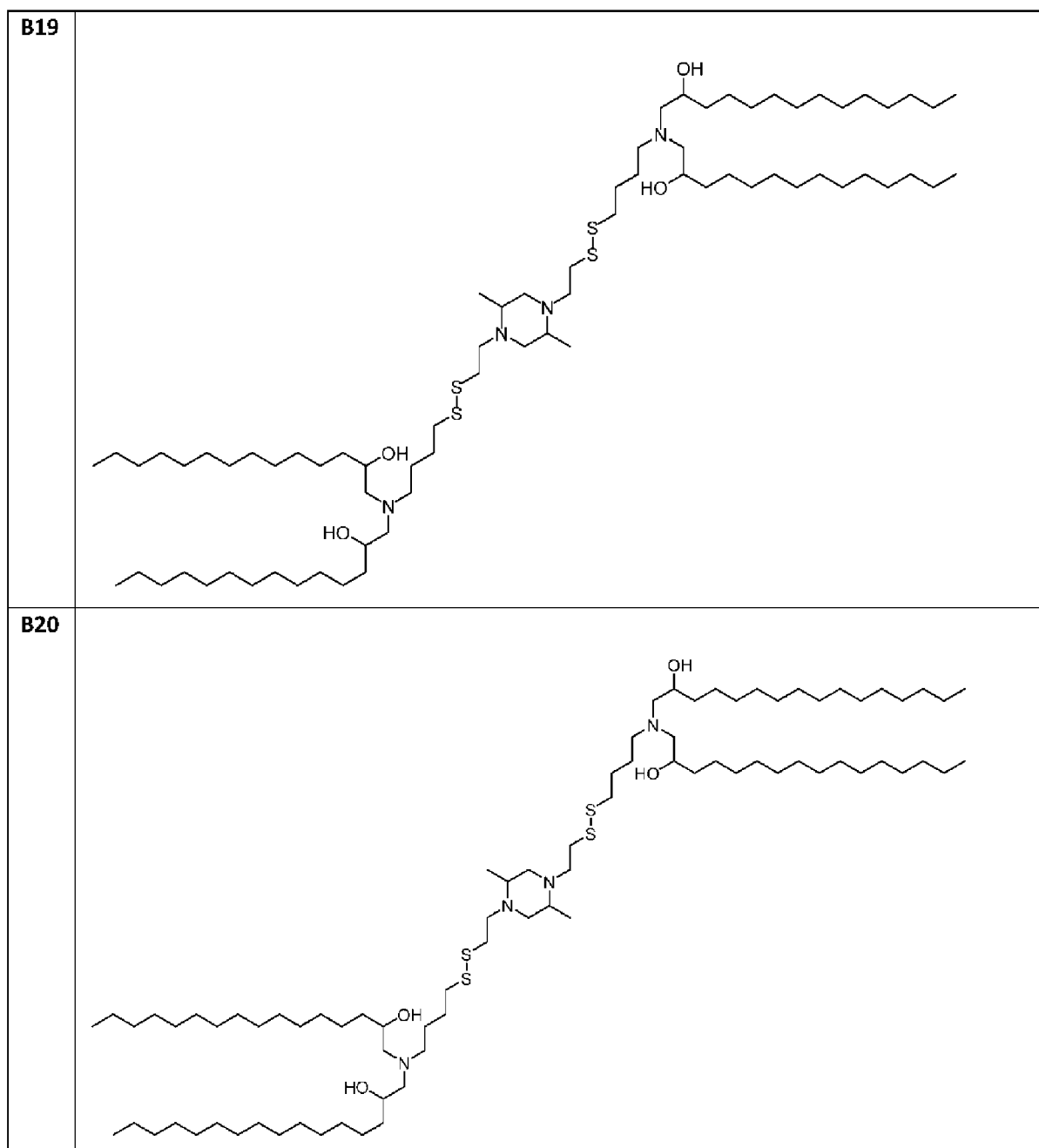
(Continuación)

5	B5	
10	B6	
15	B7	
20	B8	
25	B9	
30	B10	
35	B11	
40	B12	
45	B13	
50	B14	
55		
60		
65		

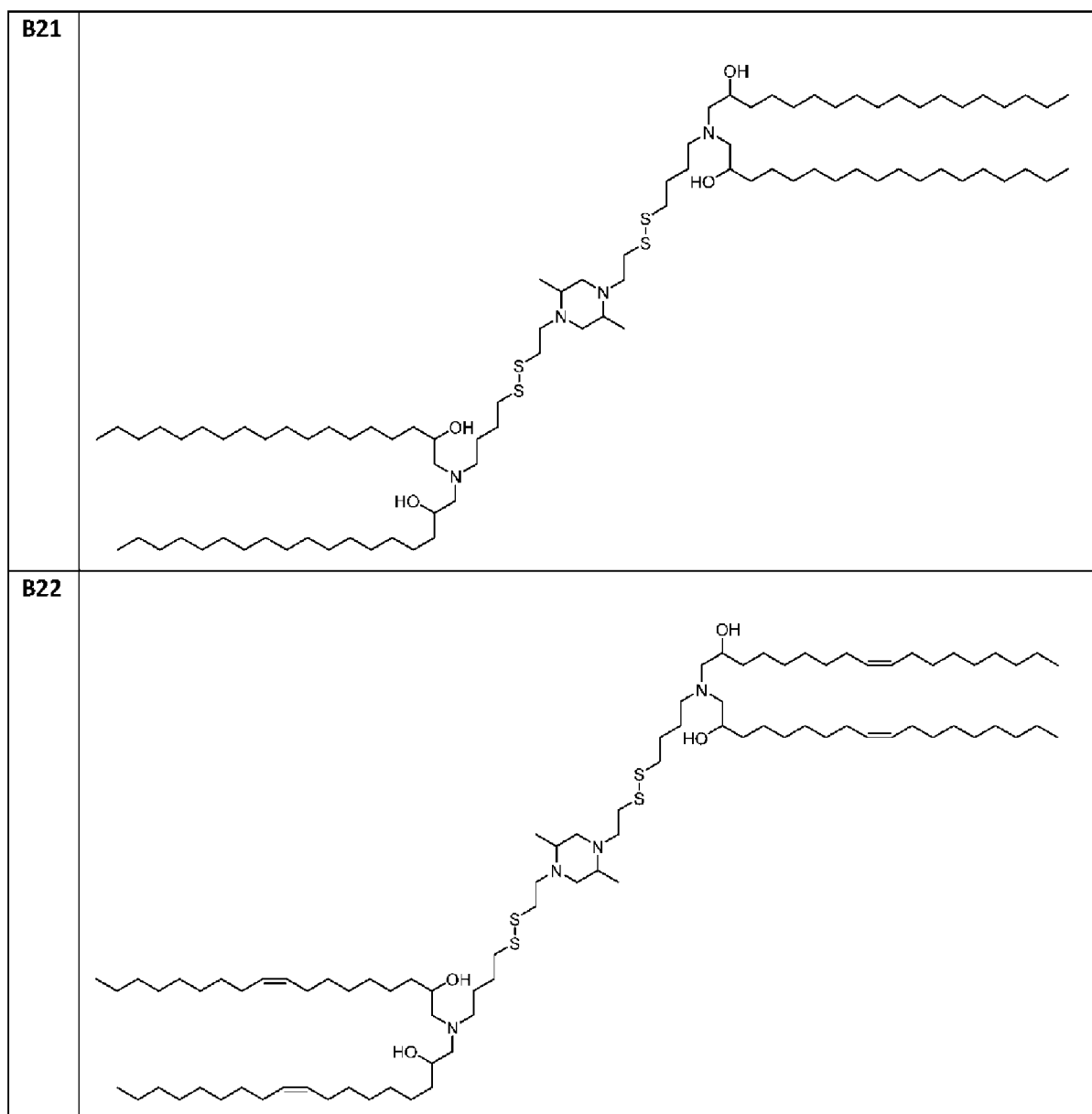
(Continuación)

5 B15	
10 B16	
15 B17	
20 25 30 35 B18	

(Continuación)



(Continuación)



(Continuación)

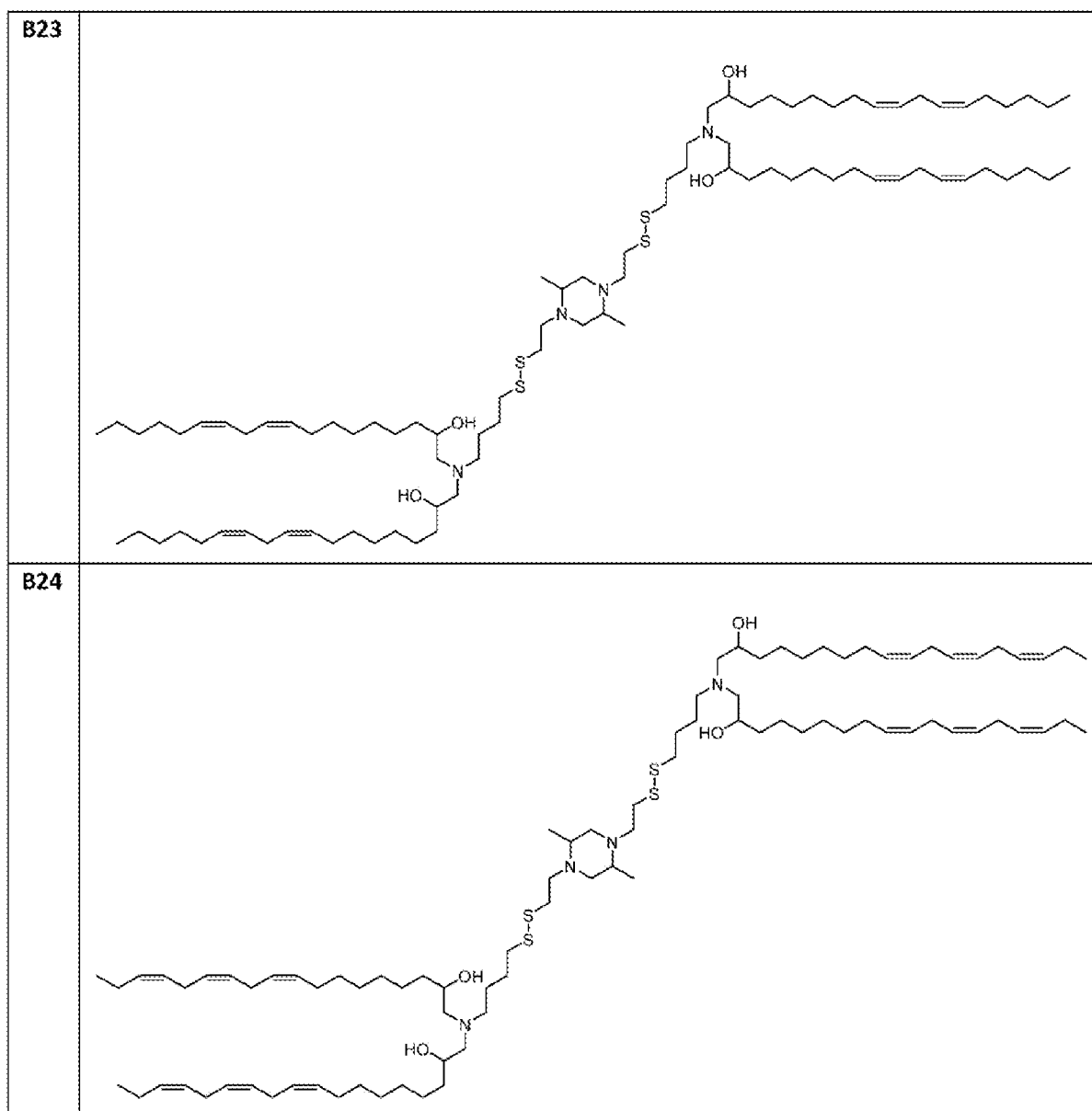
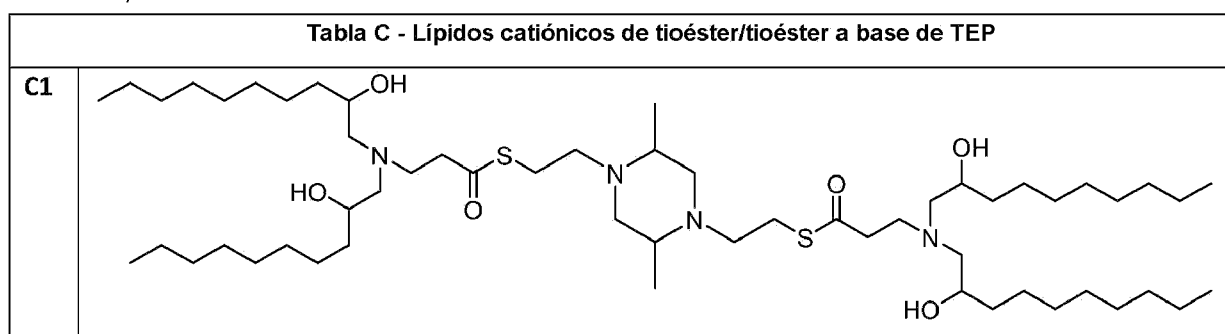
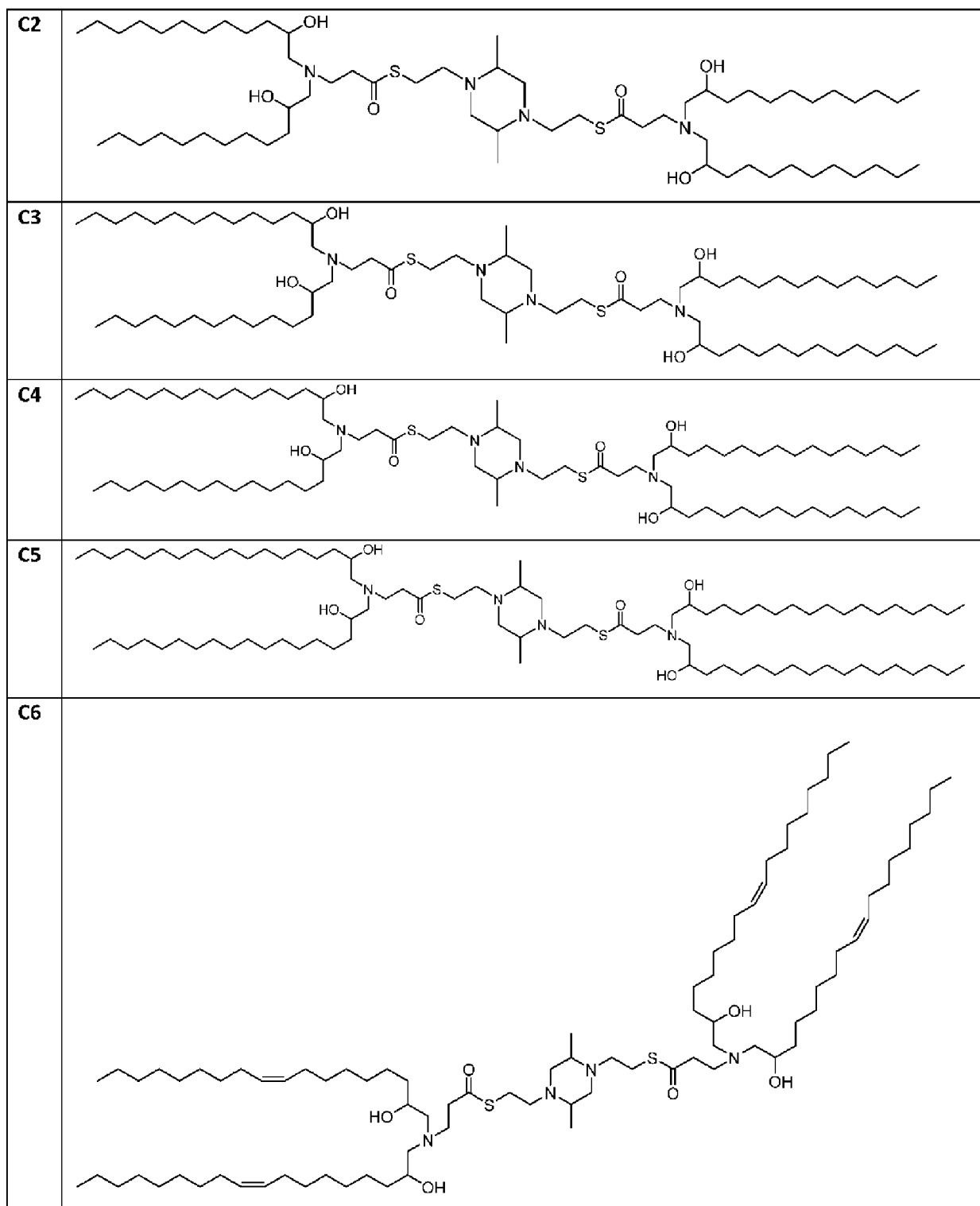


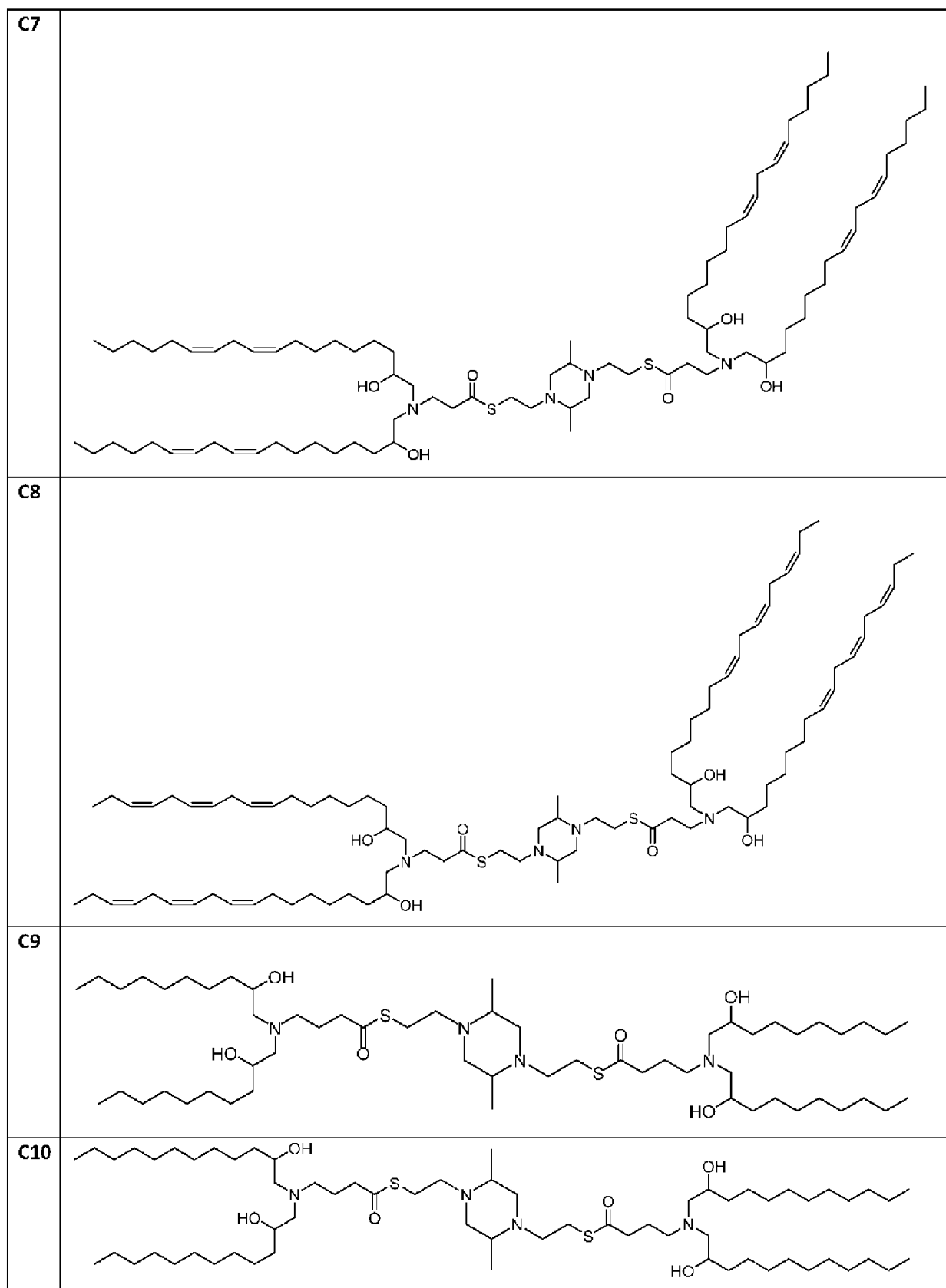
Tabla C - Lípidos catiónicos de tioéster/tioéster a base de TEP



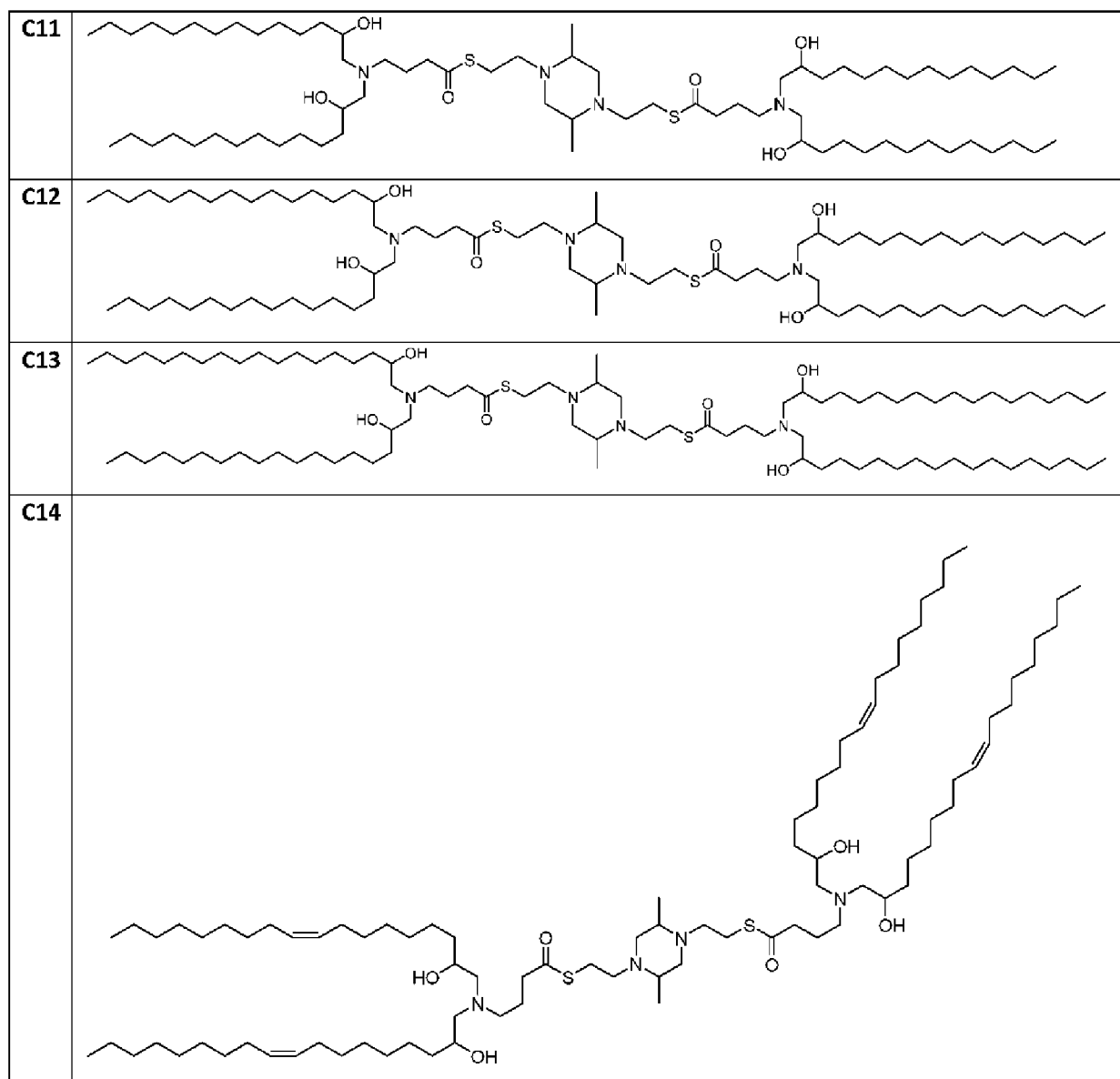
(Continuación)



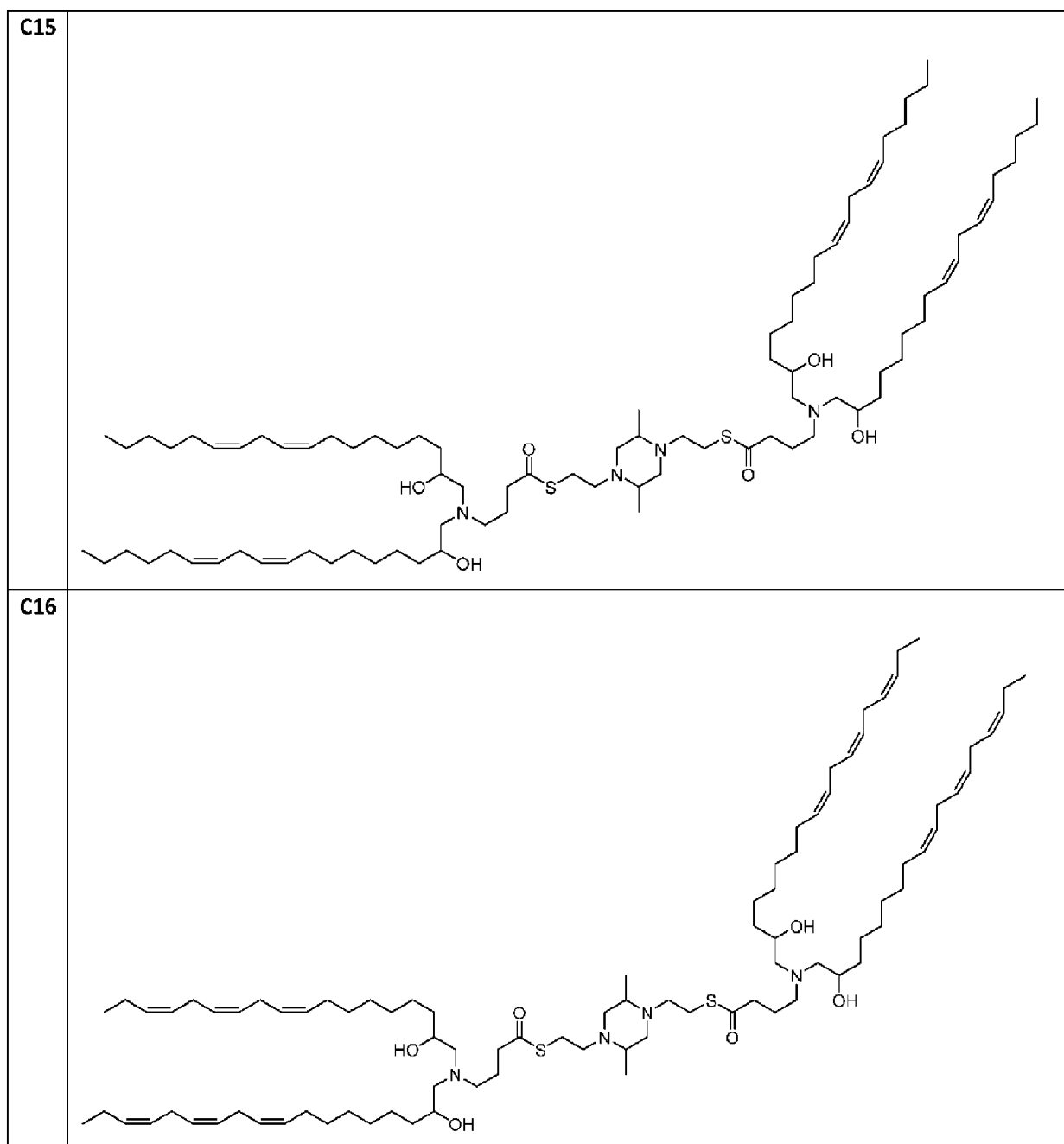
(Continuación)



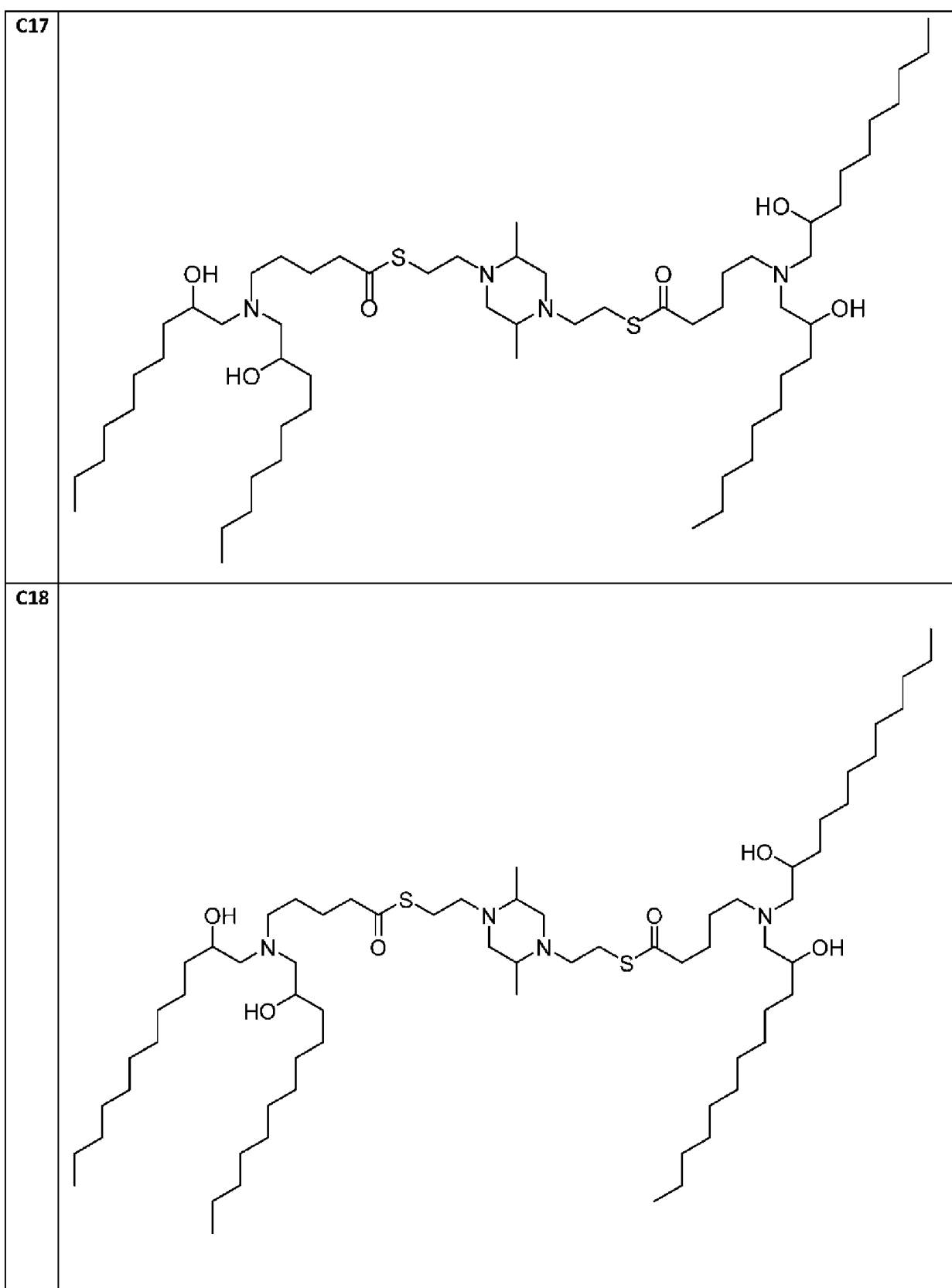
(Continuación)



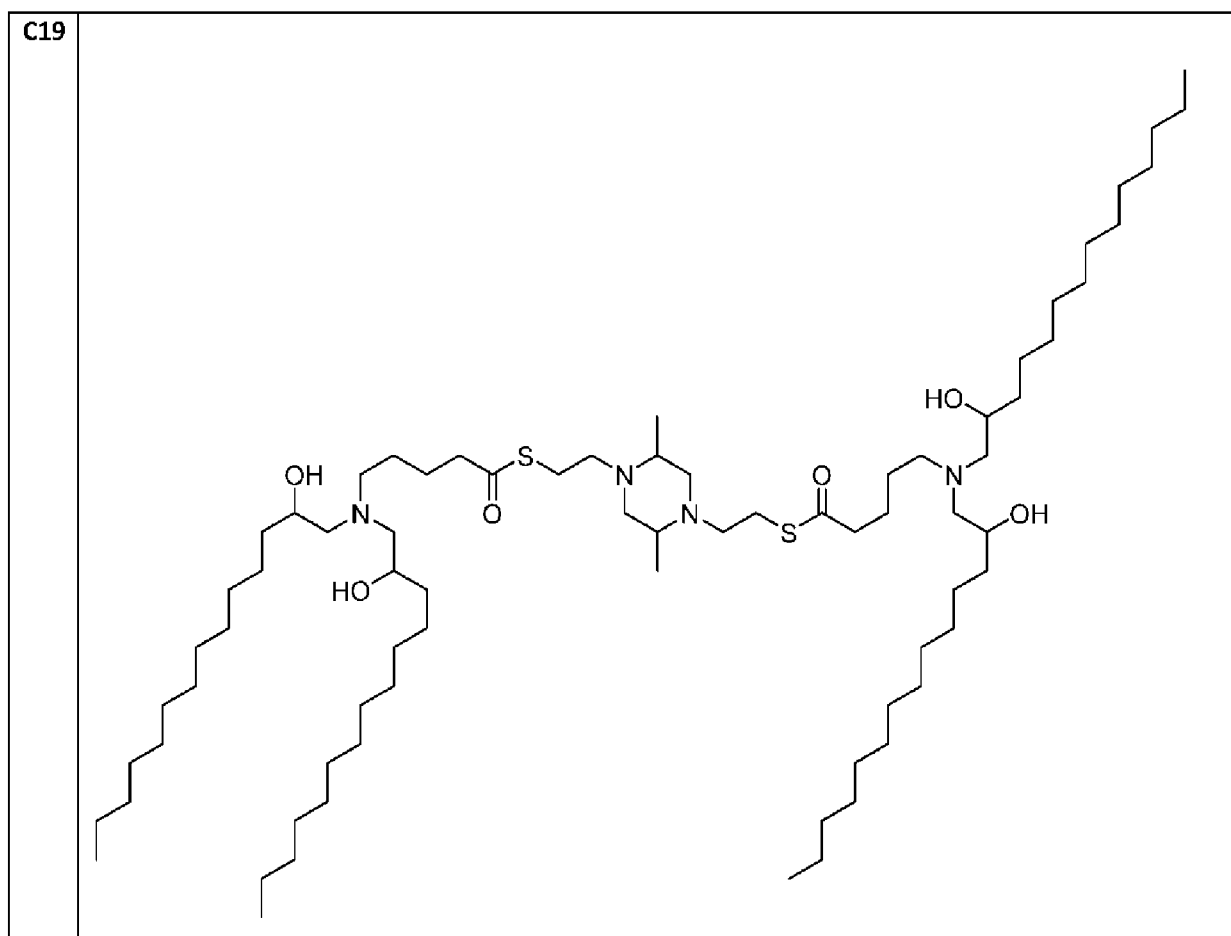
(Continuación)



(Continuación)



(Continuación)





(Continuación)

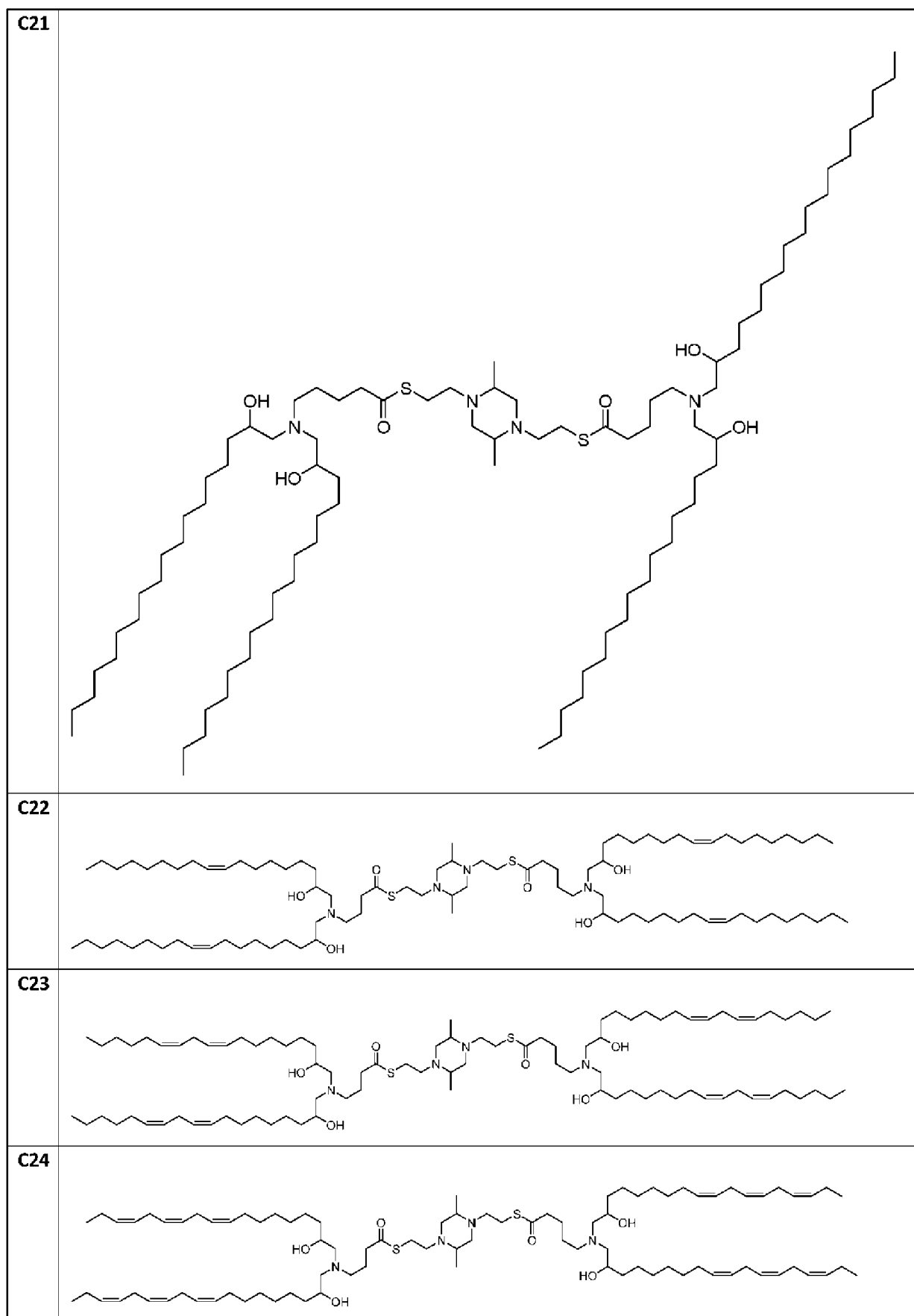
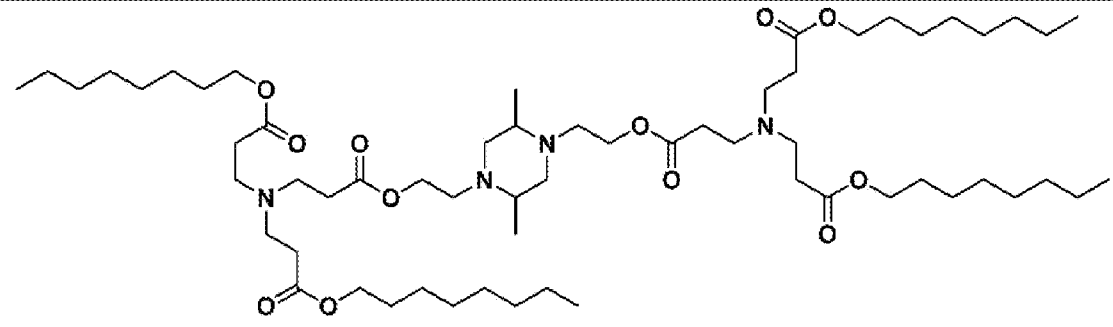
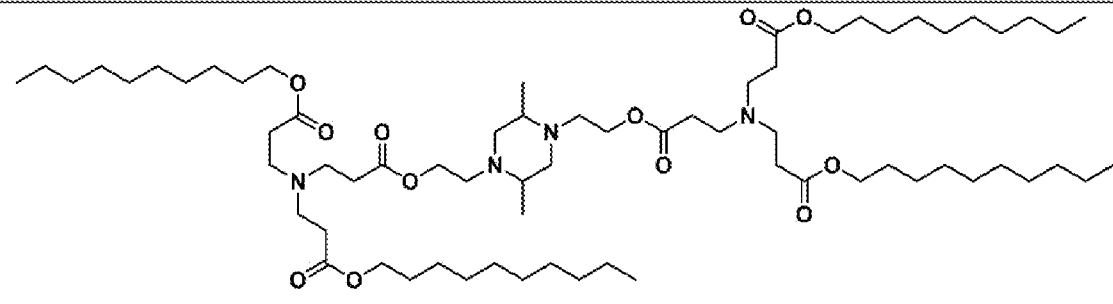
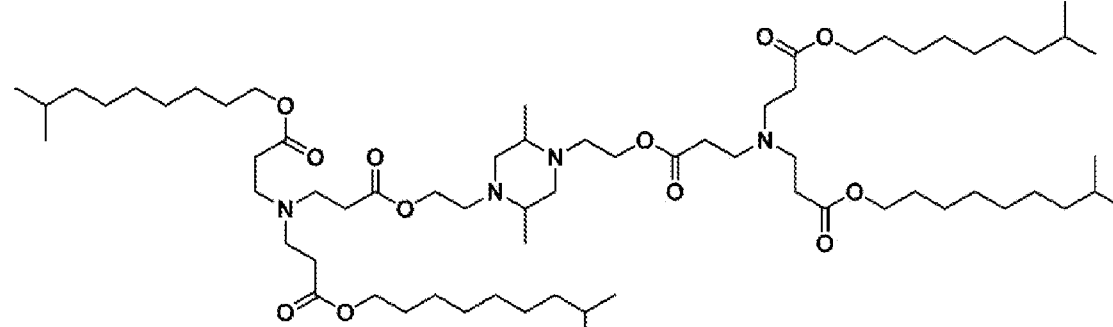
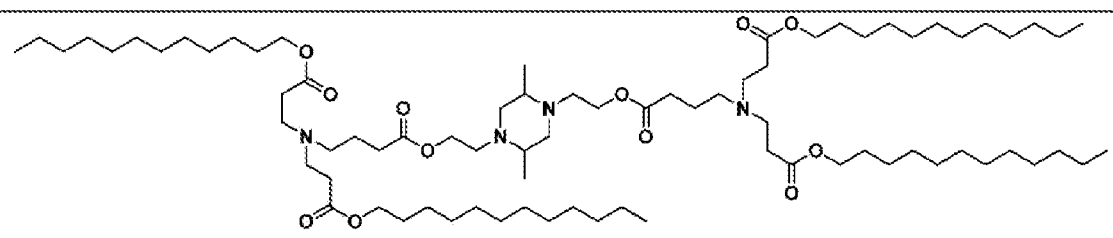
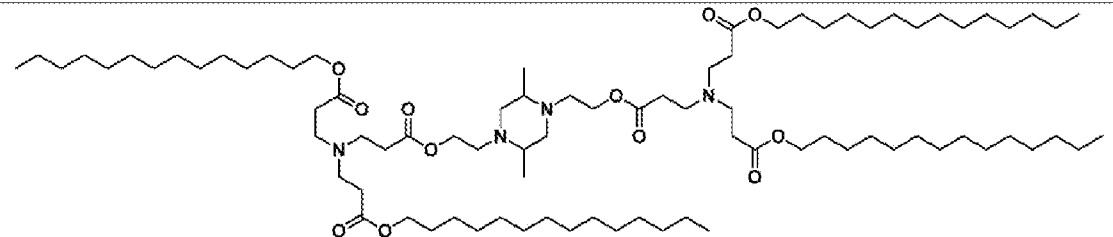


Tabla D - Lípidos catiónicos de éster/éster a base de HEP

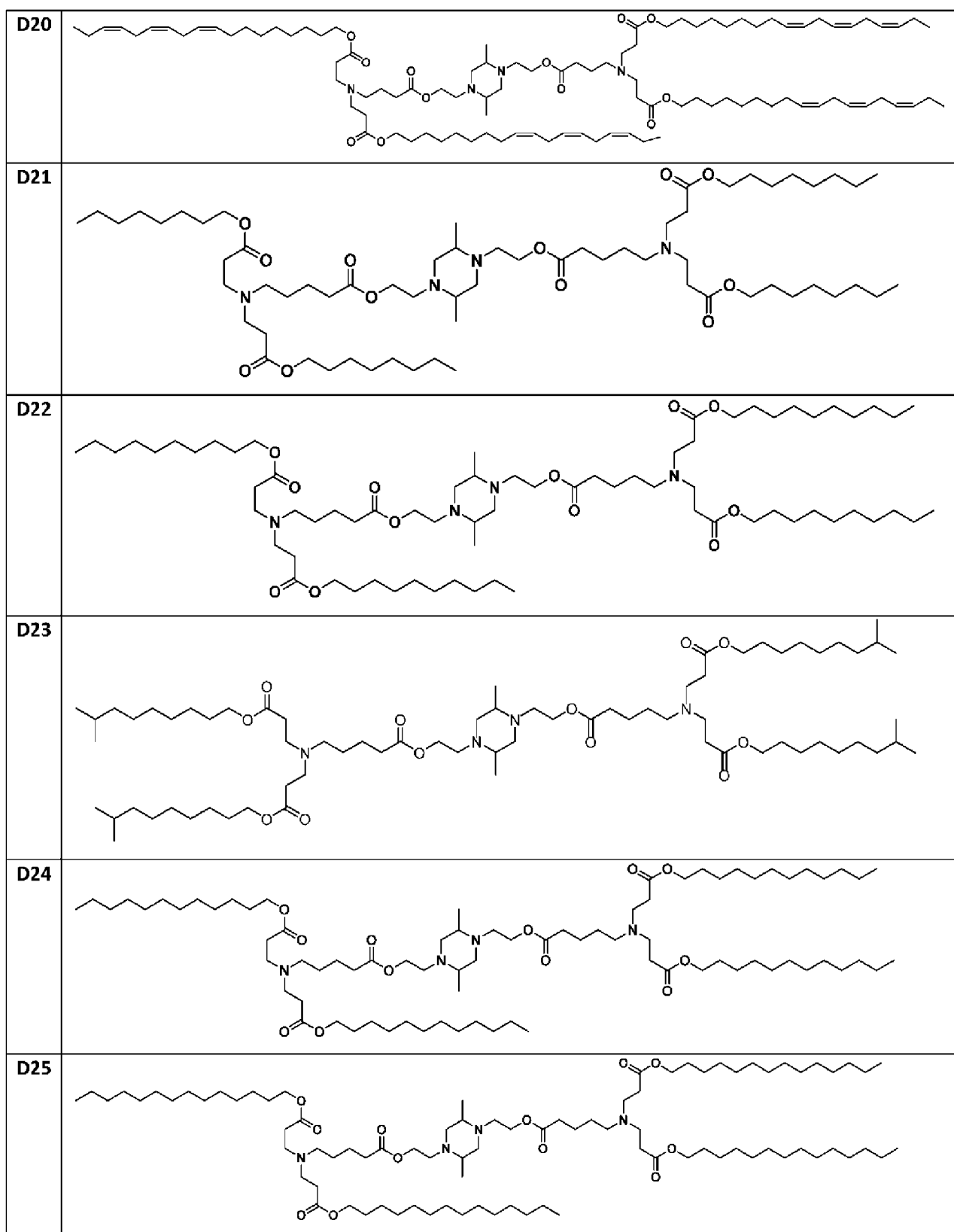
Tabla D - Lípidos catiónicos de éster/éster a base de HEP	
D1	
D2	
D3	
D4	
D5	

(Continuación)

5	D6	
10		
15	D7	
20		
25	D8	
30	D9	
35		
40	D10	
45		
50	D11	
55		
60	D12	
65		

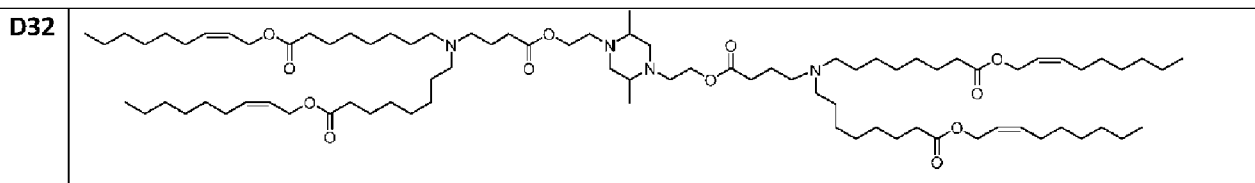
(Continuación)

5	D13	
10		
15		
20	D14	
25		
30	D15	
35	D16	
40		
45	D17	
50	D18	
55	D19	
60		



62

(Continuación)



Cualquiera de los compuestos identificados en las Tablas A a D anteriores puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y se pretende que tales sales estén incluidas por la presente invención.

Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, incluyendo las síntesis ejemplares de los Ejemplos proporcionados en la presente.

Ácidos nucleicos

Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden usarse para preparar composiciones útiles para la administración de ácidos nucleicos.

Síntesis de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse según cualquier método conocido. Por ejemplo, los ARNm de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse mediante transcripción in vitro (IVT). Brevemente, la IVT se realiza típicamente con una plantilla de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un grupo de ribonucleótidos trifosfatos, un sistema tampón que puede incluir DTT e iones de magnesio, y una ARN polimerasa apropiada (por ejemplo, T3, T7, T7 mutada o ARN polimerasa SP6), ADNasa I, pirofosfatasa, y/o inhibidor de ARNasa. Las condiciones exactas variarán dependiendo de la aplicación específica.

En algunas realizaciones, para la preparación de ARNm de acuerdo con la invención, se transcribe in vitro una plantilla de ADN. Una plantilla de ADN adecuada tiene típicamente un promotor, por ejemplo un promotor T3, T7, T7 mutado o SP6, para la transcripción in vitro, seguido de la secuencia de nucleótidos deseada para el ARNm deseado y una señal de terminación.

La secuencia o secuencias de ARNm deseadas de acuerdo con la invención pueden determinarse e incorporarse a una plantilla de ADN usando métodos estándar. Por ejemplo, partiendo de una secuencia de aminoácidos deseada (por ejemplo, una secuencia enzimática), se lleva a cabo una traducción inversa virtual basada en el código genético degenerado. A continuación, pueden usarse algoritmos de optimización para seleccionar los codones adecuados. Típicamente, el contenido de G/C puede optimizarse para lograr el mayor contenido de G/C posible, por un lado, teniendo en cuenta lo mejor posible la frecuencia de los ARNt de acuerdo con el uso de codones, por otro lado. La secuencia de ARN optimizada puede establecerse y visualizarse, por ejemplo, con la ayuda de un dispositivo de visualización apropiado y compararse con la secuencia original (de tipo salvaje). También puede analizarse la estructura secundaria para calcular las propiedades estabilizadoras y desestabilizadoras o, respectivamente, las regiones del ARN.

ARNm modificado

En algunas realizaciones, el ARNm de acuerdo con la presente invención puede sintetizarse como ARNm modificado o no modificado. El ARNm modificado comprende modificaciones de nucleótidos en el ARN. Así, un ARNm modificado de acuerdo con la invención puede incluir modificaciones de nucleótidos que son, por ejemplo, modificaciones de la estructura principal, modificaciones de azúcares o modificaciones de bases. En algunas realizaciones, los ARNm pueden sintetizarse a partir de nucleótidos de origen natural y/o análogos de nucleótidos (nucleótidos modificados) incluyendo, pero no limitados a, purinas (adenina (A), guanina (G)) o pirimidinas (timina (T), citosina (C), uracilo (U)), y como análogos de nucleótidos modificados o derivados de purinas y pirimidinas como, por ejemplo, 1-metil-adenina, 2-metil-adenina, 2-metil-N⁶-isopentenil-adenina, N⁶-metil-adenina, N⁶-isopentenil-adenina, 2-tio-citosina, 3-metil-citosina, 4-acetil-citosina, 5-metil-citosina, 2,6-diaminopurina, 1-metil-guanina, 2-metil-guanina, 2,2-dimetil-guanina, 7-metil-guanina, inosina, 1-metil-inosina, pseudouracilo (5-uracilo), dihidro-uracilo, 2-tio-uracilo, 4-tio-uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tio-uracilo, 5-(carboxihidroximetil)-uracilo, 5-fluoro-uracilo, 5-bromo-uracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metil-2-tio-uracilo, 5-metil-uracilo, éster metílico del ácido N-uracilo-5-oxiacético, 5-metilaminometil-uracilo, 5-metoxiaminometil-2-tio-uracilo, 5'-metoxycarbonilmetil-uracilo, 5-metoxi-uracilo, éster metílico del ácido uracilo-5-oxiacético, ácido uracilo-5-oxiacético (v), 1-metil-pseudouracilo, queuosina, beta-D-manosil-queuosina, wibutoxosina, y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-deazaguanosina, 5-metilcitosina e inosina. La preparación de tales análogos es conocida por los expertos en la

técnica, por ejemplo, de la Patente de Estados Unidos N° 4,373,071, Patente de Estados Unidos N° 4,401,796, Patente de Estados Unidos N° 4,415,732, Patente de Estados Unidos N° 4,458,066, Patente de Estados Unidos N° 4,500,707, Patente de Estados Unidos N° 4,668,777, Patente de Estados Unidos N° 4,973,679, Patente de Estados Unidos N° 5,047,524, Patente de Estados Unidos N° 5,132,418, Patente de Estados Unidos N° 5,153,319, Patentes de Estados Unidos N° 5,262,530 y 5,700,642.

Formulaciones farmacéuticas de lípidos catiónicos y ácidos nucleicos

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención como se describen en la presente, así como las composiciones farmacéuticas y liposomales que comprenden dichos lípidos, pueden usarse en formulaciones para facilitar la administración de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos como ARNm) a, y la posterior transfección de una o más células diana. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los lípidos catiónicos descritos en la presente (y composiciones como composiciones liposomales que comprenden tales lípidos) se caracterizan por dar como resultado una o más de endocitosis mediada por receptor, endocitosis mediada por clatrina y caveola, fagocitosis y macropinocitosis, fusogenicidad, alteración endosomal o lisosomal y/o propiedades liberables que proporcionan a tales compuestos ventajas con respecto a otros lípidos clasificados de manera similar.

De acuerdo con la presente invención, un ácido nucleico, por ejemplo, ARNm que codifica una proteína (por ejemplo, una proteína de longitud completa, fragmento o porción de una proteína) como se describe en la presente puede administrarse a través de un vehículo de administración que comprende un compuesto de la invención como se describe en la presente.

Como se usan en la presente, los términos "vehículo de administración", "vehículo de transferencia", "nanopartícula" o equivalentes gramaticales de los mismos se usan indistintamente.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto descrito en la presente y uno o más polinucleótidos. Una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) puede comprender además uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y/o uno o más lípidos modificados con PEG.

En ciertas realizaciones, una composición muestra una capacidad mejorada (por ejemplo, aumentada) para transfectar una o más células diana. Por consiguiente, también se proporcionan en la presente métodos de transfección de una o más células diana. Tales métodos comprenden generalmente el paso de poner en contacto la una o más células diana con los lípidos catiónicos y/o composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente (por ejemplo, una formulación liposomal que comprende un compuesto descrito en la presente que encapsula uno o más polinucleótidos) de tal manera que la una o más células diana se transfectan con los materiales encapsulados en el mismo (por ejemplo, uno o más polinucleótidos). Como se usan en la presente, los términos "transfectar" o "transfección" se refieren a la introducción intracelular de uno o más materiales encapsulados (por ejemplo, ácidos nucleicos y/o polinucleótidos) en una célula (por ejemplo, en una célula diana). El polinucleótido introducido puede mantenerse de manera estable o transitoria en la célula diana. El término "eficacia de transfección" se refiere a la cantidad relativa de dicho material encapsulado (por ejemplo, polinucleótidos) absorbida, introducida y/o expresada por la célula diana que se somete a transfección. En la práctica, la eficacia de la transfección puede estimarse por la cantidad de un producto polinucleótido informador producido por las células diana después de la transfección. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente demuestran altas eficiencias de transfección, mejorando de este modo la probabilidad de que las dosificaciones apropiadas de los materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos) lleguen al lugar de la patología y posteriormente se expresen, minimizando al mismo tiempo los posibles efectos adversos sistémicos o la toxicidad asociada con el compuesto o su contenido encapsulado.

Después de la transfección de una o más células diana por, por ejemplo, los polinucleótidos encapsulados en la una o más nanopartículas lipídicas que comprenden las composiciones farmacéuticas o liposomales divulgadas en la presente, puede estimularse la producción del producto (por ejemplo, un polipéptido o proteína) codificado por dicho polinucleótido y potenciarse la capacidad de dichas células diana para expresar el polinucleótido y producir, por ejemplo, un polipéptido o proteína de interés. Por ejemplo, la transfección de una célula diana por uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas que encapsulan ARNm mejorará (es decir, aumentará) la producción de la proteína o enzima codificada por dicho ARNm.

Además, los vehículos de administración descritos en la presente (por ejemplo, vehículos de administración liposomal) pueden prepararse para que se distribuyan preferencialmente a otros tejidos, células u órganos diana, como el corazón, los pulmones, los riñones o el bazo. En realizaciones, las nanopartículas lipídicas de la presente invención pueden prepararse para lograr una administración mejorada a las células y tejidos diana. Por ejemplo, los polinucleótidos (por ejemplo, ARNm) encapsulados en uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas y liposomales descritos en la presente pueden administrarse y/o transfectar las células o tejidos diana. En algunas realizaciones, los polinucleótidos encapsulados (por ejemplo, ARNm) son capaces de ser expresados y de producir productos polipeptídicos funcionales (y en algunos casos excretados) por la célula diana, confiriendo de este modo

una propiedad beneficiosa a, por ejemplo, las células o tejidos diana. Tales polinucleótidos encapsulados (por ejemplo, ARNm) pueden codificar, por ejemplo, una hormona, enzima, receptor, polipéptido, péptido u otra proteína de interés.

Vehículos de administración liposomal

En algunas realizaciones, una composición es un vehículo de administración adecuado. En realizaciones, una composición es un vehículo de administración liposomal, por ejemplo, una nanopartícula lipídica.

Los términos "vehículo de administración liposomal" y "composición liposomal" se usan indistintamente.

El enriquecimiento de composiciones liposomales con uno o más de los lípidos catiónicos divulgados en la presente puede usarse como medio para mejorar (por ejemplo, reducir) la toxicidad o conferir de otro modo una o más propiedades deseadas a dicha composición liposomal enriquecida (por ejemplo, administración mejorada de los polinucleótidos encapsulados a una o más células diana y/o toxicidad in vivo reducida de una composición liposomal). Por consiguiente, también se contemplan composiciones farmacéuticas, y en particular composiciones liposomales, que comprenden uno o más de los lípidos catiónicos divulgados en la presente.

Por tanto, en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención como se describen en la presente pueden usarse como un componente de una composición liposomal para facilitar o mejorar la administración y liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo, permeando o fusionándose con las membranas lipídicas de dichas células diana).

Como se usan en la presente, los vehículos de administración liposomal, por ejemplo, nanopartículas lipídicas, se caracterizan habitualmente por ser vesículas microscópicas que tienen un espacio acuoso interior secuestrado de un medio exterior por una membrana de una o más bicapas. Las membranas bicapa de los liposomas se forman típicamente por moléculas anfifílicas, como lípidos de origen sintético o natural que comprenden dominios hidrófilos e hidrófobos separados espacialmente (Lasic, Trends Biotechnol., 16: 307-321, 1998). Las membranas bicapa de los liposomas también pueden estar formadas por polímeros anfófilos y surfactantes (por ejemplo, polimerosomas, niosomas, etc.). En el contexto de la presente invención, un vehículo de administración liposomal sirve típicamente para transportar un ARNm deseado a una célula o tejido diana.

En ciertas realizaciones, tales composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) se cargan con o encapsulan de otro modo materiales, como por ejemplo, uno o más polinucleótidos biológicamente activos (por ejemplo, ARNm).

En realizaciones, una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende un ARNm que codifica una proteína, encapsulado dentro de un liposoma. En realizaciones, un liposoma comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, y en donde por lo menos un lípido catiónico es un compuesto de la invención como se describe en la presente. En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica para una proteína (por ejemplo, cualquier proteína descrita en la presente). En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica para la proteína del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). En realizaciones, una composición comprende un ARNm que codifica para la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

En realizaciones, una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma, en donde el liposoma comprende un compuesto descrito en la presente.

En realizaciones, un ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o proteína. En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína para su uso en la administración o tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar (por ejemplo, un ARNm codifica la proteína del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)). En realizaciones, un ARNm codifica un péptido o proteína para su uso en la administración o tratamiento del hígado de un sujeto o una célula hepática (por ejemplo, un ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC)). En la presente se describen otros ARNm ejemplares.

En realizaciones, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neta positiva.

En realizaciones, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neta negativa.

En realizaciones, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neutra neta.

En realizaciones, una nanopartícula lipídica que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en la presente.

Por ejemplo, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en la presente en una composición puede describirse como un porcentaje ("% en peso") del peso seco combinado de todos los lípidos de una composición (por ejemplo, el peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición liposomal).

En las realizaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 30% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 20% en peso) del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

En realizaciones, un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 30% en peso, de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 20% en peso, de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 15% en peso, de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 10% en peso, o de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 25% en peso del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición (por ejemplo, una composición liposomal). En realizaciones, un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de aproximadamente el 0,5% en peso a aproximadamente el 5% en peso, de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 10% en peso, de aproximadamente el 5% en peso a aproximadamente el 20% en peso, o de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 20% en peso del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal.

En realizaciones, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de por lo menos aproximadamente el 5% en peso, aproximadamente el 10% en peso, aproximadamente el 15% en peso, aproximadamente el 20% en peso, aproximadamente el 25% en peso, aproximadamente el 30% en peso, aproximadamente el 35% en peso, aproximadamente el 40% en peso, aproximadamente el 45% en peso, aproximadamente el 50% en peso, aproximadamente el 55% en peso, aproximadamente el 60% en peso, aproximadamente el 65% en peso, aproximadamente el 70% en peso, aproximadamente el 75% en peso, aproximadamente el 80% en peso, aproximadamente el 85% en peso, aproximadamente el 90% en peso, aproximadamente el 95% en peso, aproximadamente el 96% en peso, aproximadamente el 97% en peso, aproximadamente el 98% en peso, o aproximadamente el 99% en peso del peso seco combinado de los lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

En realizaciones, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que no es más de aproximadamente del 5% en peso, aproximadamente el 10% en peso, aproximadamente el 15% en peso, aproximadamente el 20% en peso, aproximadamente el 25% en peso, aproximadamente el 30% en peso, aproximadamente el 35% en peso, aproximadamente el 40% en peso, aproximadamente el 45% en peso, aproximadamente el 50% en peso, aproximadamente el 55% en peso, aproximadamente el 60% en peso, aproximadamente el 65% en peso, aproximadamente el 70% en peso, aproximadamente el 75% en peso, aproximadamente el 80% en peso, aproximadamente el 85% en peso, aproximadamente el 90% en peso, aproximadamente el 95% en peso, aproximadamente el 96% en peso, aproximadamente el 97% en peso, aproximadamente el 98% en peso, o aproximadamente el 99% en peso del peso seco combinado de los lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

En realizaciones, una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal como una nanopartícula lipídica) comprende de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% en peso a aproximadamente el 15% en peso) de un compuesto descrito en la presente. En realizaciones, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal como una nanopartícula lipídica) comprende aproximadamente el 0,5% en peso, aproximadamente el 1% en peso, aproximadamente el 3% en peso, aproximadamente el 5% en peso o aproximadamente el 10% en peso de un compuesto descrito en la presente. En realizaciones, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal como una nanopartícula lipídica) comprende hasta aproximadamente el 0,5% en peso, aproximadamente el 1% en peso, aproximadamente el 3% en peso, aproximadamente el 5% en peso, aproximadamente el 10% en peso, aproximadamente el 15% en peso o aproximadamente el 20% en peso de un compuesto descrito en la presente. En realizaciones, el porcentaje da como resultado un efecto beneficioso mejorado (por ejemplo, administración mejorada a tejidos diana como el hígado o el pulmón).

La cantidad de un compuesto de la invención como se describe en la presente en una composición también puede describirse como un porcentaje ("% molar") de las cantidades molares combinadas de lípidos totales de una composición (por ejemplo, las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en un vehículo de administración liposomal).

En realizaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de aproximadamente el 0,5% molar a

aproximadamente el 50% molar (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5% molar a aproximadamente el 20% molar) de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal.

En realizaciones, un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de aproximadamente el 0,5% molar a aproximadamente el 5% molar, de aproximadamente el 1% molar a aproximadamente el 10% molar, de aproximadamente el 5% molar a aproximadamente el 20% molar, de aproximadamente el 10% molar a aproximadamente el 20% molar, de aproximadamente el 15% molar a aproximadamente el 30% molar, de aproximadamente el 20% molar a aproximadamente el 35% molar, de aproximadamente el 25% molar a aproximadamente el 40% molar, de aproximadamente el 30% molar a aproximadamente el 45% molar, de aproximadamente el 35% molar a aproximadamente el 50% molar, de aproximadamente el 40% molar a aproximadamente el 55% molar, o de aproximadamente el 45% molar a aproximadamente el 60% molar de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal. En realizaciones, un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es de aproximadamente el 1% molar a aproximadamente el 60% molar, del 1% molar a aproximadamente el 50% molar, del 1% molar a aproximadamente el 40% molar, del 1% molar a aproximadamente el 30% molar, de aproximadamente el 1% molar a aproximadamente el 20% molar, de aproximadamente el 1% molar a aproximadamente el 15% molar, de aproximadamente el 1% molar a aproximadamente el 10% molar, de aproximadamente el 5% molar a aproximadamente el 55% molar, de aproximadamente el 5% molar a aproximadamente el 45% molar, de aproximadamente el 5% molar a aproximadamente el 35% molar o de aproximadamente el 5% molar a aproximadamente el 25% molar de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal.

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención como se describe en la presente puede comprender de aproximadamente el 0,1% molar a aproximadamente el 50% molar, o del 0,5% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 1% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 5% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 10% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 15% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 20% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 25% molar a aproximadamente el 50% molar, o de aproximadamente el 30% molar a aproximadamente el 50% molar, de la cantidad total de lípidos en una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal).

En ciertas realizaciones, un compuesto de la invención como se describe en la presente puede comprender más de aproximadamente el 0,1% molar, o más de aproximadamente el 0,5% molar, o más de aproximadamente el 1% molar, más de aproximadamente el 5% molar, más de aproximadamente el 10% molar, más de aproximadamente el 20% molar, más de aproximadamente el 30% molar, o más de aproximadamente el 40% molar de la cantidad total de lípidos en la nanopartícula lipídica.

En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe puede comprender menos de aproximadamente el 60% molar, o menos de aproximadamente el 55% molar, o menos de aproximadamente el 50% molar, o menos de aproximadamente el 45% molar, o menos de aproximadamente el 40% molar, o menos de aproximadamente el 35% molar, menos de aproximadamente el 30% molar, o menos de aproximadamente el 25% molar, o menos de aproximadamente el 10% molar, o menos de aproximadamente el 5% molar, o menos de aproximadamente el 1% molar de la cantidad total de lípidos en una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal).

En realizaciones, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que es por lo menos aproximadamente el 5% molar, aproximadamente el 10% molar, aproximadamente el 15% molar, aproximadamente el 20% molar, aproximadamente el 25% molar, aproximadamente el 30% molar, aproximadamente el 35% molar, aproximadamente el 40% molar, aproximadamente el 45% molar, aproximadamente el 50% molar, aproximadamente el 55% molar, aproximadamente el 60% molar, aproximadamente el 65% molar, aproximadamente el 70% molar, aproximadamente el 75% molar, aproximadamente el 80% molar, aproximadamente el 85% molar, aproximadamente el 90% molar, aproximadamente el 95% molar, aproximadamente el 96% molar, aproximadamente el 97% molar, aproximadamente el 98% molar, o aproximadamente el 99% molar de las cantidades molares combinadas de lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

En realizaciones, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en la presente está presente en una cantidad que no es más de aproximadamente el 5% molar, aproximadamente el 10% molar, aproximadamente el 15% molar, aproximadamente el 20% molar, aproximadamente el 25% molar, aproximadamente el 30% molar, aproximadamente el 35% molar, aproximadamente el 40% molar, aproximadamente el 45% molar, aproximadamente el 50% molar, aproximadamente el 55% molar, aproximadamente el 60% molar, aproximadamente el 65% molar, aproximadamente el 70% molar, aproximadamente el 75% molar, aproximadamente el 80% molar, aproximadamente el 85% molar, aproximadamente el 90% molar, aproximadamente el 95% molar, aproximadamente el 96% molar, aproximadamente el 97% molar, aproximadamente el 98% molar, o aproximadamente el 99% molar de las cantidades molares combinadas de lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

En algunas realizaciones, el porcentaje da como resultado un efecto beneficioso mejorado (por ejemplo, administración mejorada a tejidos diana como el hígado o el pulmón).

En una realización típica, una composición de la invención (por ejemplo, una composición liposomal) comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, en donde por lo menos un lípido catiónico es un compuesto de la invención como se describe en la presente. Por ejemplo, una composición adecuada para poner en práctica la invención tiene cuatro componentes lipídicos que comprenden un compuesto de la invención como se describe en la presente como el componente lipídico catiónico, un lípido no catiónico, un lípido a base de colesterol y un lípido modificado con PEG. El lípido no catiónico puede ser DOPE o DEPE. El lípido a base de colesterol puede ser colesterol. El lípido modificado con PEG puede ser DMG-PEG2K.

En realizaciones adicionales, las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden uno o más de un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico y un lípido de colesterol. En otras realizaciones, tales composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG; uno o más lípidos no catiónicos; y uno o más lípidos de colesterol. En más realizaciones adicionales, tales composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG y uno o más lípidos de colesterol.

En realizaciones, una composición (por ejemplo, nanopartícula lipídica) que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en la presente y uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido PEGilado.

En realizaciones, una composición (por ejemplo, nanopartícula lipídica) que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en la presente; uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido PEGilado; y comprende además un lípido basado en colesterol. Típicamente, dicha composición tiene cuatro componentes lipídicos que comprenden un compuesto de la invención como se describe en la presente como el componente lipídico catiónico, un lípido no catiónico (por ejemplo, DOPE), un lípido a base de colesterol (por ejemplo, colesterol) y un lípido modificado con PEG (por ejemplo, DMG-PEG2K).

En realizaciones, una nanopartícula lipídica que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en la presente, así como uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico, un lípido PEGilado y un lípido a base de colesterol.

De acuerdo con varias realizaciones, la selección de lípidos catiónicos, lípidos no catiónicos y/o lípidos modificados con PEG que componen la nanopartícula lipídica, así como la proporción molar relativa de dichos lípidos entre sí, se basa en las características del lípido o lípidos seleccionados, la naturaleza de las células diana previstas y las características del ARNm que se va a administrar. Las consideraciones adicionales incluyen, por ejemplo, la saturación de la cadena de alquilo, así como el tamaño, la carga, el pH, el pKa, la fusogenicidad y la toxicidad del lípido o lípidos seleccionados. Por tanto, las proporciones molares pueden ajustarse en consecuencia.

En algunas realizaciones, la proporción del lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos a base de colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG puede estar entre aproximadamente 30-60:10-50:10-50:1-10, respectivamente. En algunas realizaciones, la proporción de lípido o lípidos catiónicos a lípido o lípidos no catiónicos a lípido o lípidos a base de colesterol a lípido o lípidos modificados con PEG puede estar entre aproximadamente 30-60:20-40:10-30:1-10, respectivamente.

Lípidos catiónicos

Además de cualquiera de los compuestos de la invención descritos en la presente, una composición puede comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales.

En algunas realizaciones, los liposomas pueden comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales. Como se usa en la presente, la frase "lípido catiónico" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que tienen una carga neta positiva a un pH seleccionado, como el pH fisiológico. En la bibliografía se han descrito varios lípidos catiónicos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente.

Los lípidos catiónicos adicionales adecuados para su uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos como se describe en la bibliografía.

Lípidos auxiliares

Las composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) también pueden comprender uno o más lípidos auxiliares. Tales lípidos auxiliares incluyen lípidos no catiónicos. Como se usa en la presente, la frase "lípidos no catiónicos" se refiere a cualquier lípido neutro, zwitteriónico o aniónico. En la presente, la expresión "lípidos aniónicos" se refiere a cualquiera de las especies lipídicas que tienen una carga neta negativa a un pH determinado, como el pH fisiológico. Los lípidos no catiónicos incluyen, pero no se limitan a, distearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), 1,2-diericoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DEPE), palmitoilolilfosfatidilcolina (POPC), palmitoilolil-fosfatidiletanolamina (POPE), dioleoil-fosfatidiletanolamina 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato (DOPE-mal), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), distearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidiletanolamina (SOPE), o una mezcla de los mismos. Un lípido no catiónico o auxiliar adecuado para poner en práctica la invención es la dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE). Alternativamente, puede usarse 1,2-Dierucoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DEPE) como lípido no catiónico o auxiliar.

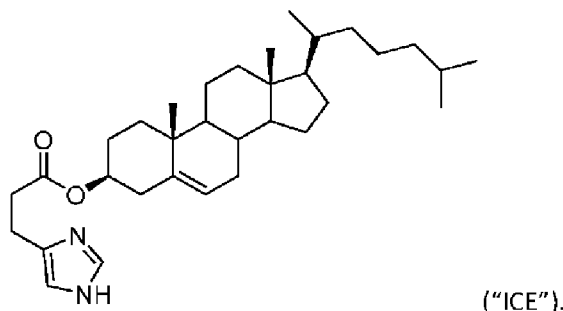
En algunas realizaciones, un lípido no catiónico es un lípido neutro, es decir, un lípido que no lleva una carga neta en las condiciones en las que se formula y/o administra la composición.

En algunas realizaciones, un lípido no catiónico puede estar presente en una proporción molar (% molar) de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40% de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, los lípidos no catiónicos totales pueden estar presentes en una proporción molar (% molar) de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40% de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente el 5% molar, mayor de aproximadamente el 10% molar, mayor de aproximadamente el 20% molar, mayor de aproximadamente el 30% molar o mayor de aproximadamente el 40% molar. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente el 5% molar, mayor de aproximadamente el 10% molar, mayor de aproximadamente el 20% molar, mayor de aproximadamente el 30% molar o mayor de aproximadamente el 40% molar. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido no catiónico en un liposoma no es mayor de aproximadamente el 5% molar, no más de aproximadamente el 10% molar, no mayor de aproximadamente el 20% molar, no mayor de aproximadamente el 30% molar, o no mayor de aproximadamente el 40% molar. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede no ser mayor de aproximadamente el 5% molar, no mayor de aproximadamente el 10% molar, no mayor de aproximadamente el 20% molar, no mayor de aproximadamente el 30% molar, o no mayor de aproximadamente el 40% molar.

En algunas realizaciones, un lípido no catiónico puede estar presente en una proporción en peso (% en peso) de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40% de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, los lípidos no catiónicos totales pueden estar presentes en una proporción en peso (% en peso) de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 70%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50%, o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 40% de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente el 5% en peso, mayor de aproximadamente el 10% en peso, mayor de aproximadamente el 20% en peso, mayor de aproximadamente el 30% en peso o mayor de aproximadamente el 40% en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente el 5% en peso, mayor de aproximadamente el 10% en peso, mayor de aproximadamente el 20% en peso, mayor de aproximadamente el 30% en peso o mayor de aproximadamente el 40% en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma no es mayor de aproximadamente el 5% en peso, no es mayor de aproximadamente el 10% en peso, no es mayor de aproximadamente el 20% en peso, no es mayor de aproximadamente el 30% en peso o no es mayor de aproximadamente el 40% en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede no ser mayor de aproximadamente el 5% en peso, no mayor de aproximadamente el 10% en peso, no mayor de aproximadamente el 20% en peso, no mayor de aproximadamente el 30% en peso o no mayor de aproximadamente el 40% en peso.

Lípidos a base de colesterol

En algunas realizaciones, una composición (por ejemplo, una composición liposomal) comprende uno o más lípidos a base de colesterol. Por ejemplo, un lípido a base de colesterol adecuado para poner en práctica la invención es el colesterol. Otros lípidos a base de colesterol adecuados incluyen, por ejemplo, DC-Chol (N,N-dimetil-N-etilcarboxamidocolesterol), 1,4-bis(3-N-oleilamino-propil)piperazina (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); Patente de Estados Unidos N° 5,744,335), o éster de colesterol de imidazol (ICE), que tiene la siguiente estructura,



En algunas realizaciones, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una proporción molar (% molar) de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% del total de lípidos presentes en un liposoma. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor de aproximadamente el 5% molar, mayor de aproximadamente el 10% molar, mayor de aproximadamente el 20% molar, mayor de aproximadamente el 30% molar o mayor de aproximadamente el 40% molar. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípido a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser no mayor de aproximadamente el 5% molar, no mayor de aproximadamente el 10% molar, no mayor de aproximadamente el 20% molar, no mayor de aproximadamente el 30% molar o no mayor de aproximadamente el 40% molar.

En algunas realizaciones, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una proporción en peso (% en peso) de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% del total de lípidos presentes en un liposoma. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor de aproximadamente el 5% en peso, mayor de aproximadamente el 10% en peso, mayor de aproximadamente el 20% en peso, mayor de aproximadamente el 30% en peso o mayor de aproximadamente el 40% en peso. En algunas realizaciones, el porcentaje de lípidos a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser no ser mayor de aproximadamente el 5% en peso, no mayor de aproximadamente el 10% en peso, no mayor de aproximadamente el 20% en peso, no mayor de aproximadamente el 30% en peso o no mayor de aproximadamente el 40% en peso.

Lípidos PEGilados

En algunas realizaciones, una composición (por ejemplo, una composición liposomal) comprende uno o más lípidos PEGilados adicionales. Un lípido modificado con PEG o PEGilado adecuado para poner en práctica la invención es el 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxi-polietilenglicol-2000 (DMG-PEG2K).

Por ejemplo, también se contempla por la presente invención el uso de fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y lípidos derivados como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo N-octanoil-esfingosina-1-[succinil(metoxipolietilenglicol)-2000] (ceramida C8 PEG-2000) en combinación con uno o más de los compuestos de la invención como se describe en la presente y, en algunas realizaciones, otros lípidos juntos que comprenden el liposoma. En algunas realizaciones, los lípidos intercambiables particularmente útiles son PEG-ceramidas que tienen cadenas acilo más cortas (por ejemplo, C₁₄ o C₁₈).

Lípidos modificados con PEG adicionales contemplados (también denominados en la presente lípidos PEGilados, término que es intercambiable con el de lípidos modificados con PEG) incluyen, pero no se limitan a, una cadena de polietilenglicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena o cadenas alquílicas de longitud C₈-C₂₀. En algunas realizaciones, un lípido modificado con PEG o PEGilado es colesterol PEGilado o PEG-2K. La adición de tales componentes puede evitar la agregación del complejo y también puede proporcionar un medio para aumentar la vida útil de circulación y aumentar la administración de la composición lípido-ácido nucleico a la célula diana, (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden seleccionarse para intercambiarse rápidamente fuera de la formulación in vivo (consultar la Patente de Estados Unidos N° 5,885,613).

Fosfolípidos modificados con PEG adicionales y lípidos derivatizados de la presente invención pueden estar presentes en una proporción molar (% molar) de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 10%, de

aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10%, o de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 5% del lípido total presente en la composición (por ejemplo, una composición liposomal).

5 **Formulaciones farmacéuticas y usos terapéuticos**

Los compuestos de la invención como se describe en la presente pueden usarse en la preparación de composiciones (por ejemplo, para construir composiciones liposomales) que faciliten o mejoren la entrega y liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo, permeando o fusionándose con las membranas lipídicas de dichas células diana).

Por ejemplo, cuando una composición liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) comprende o está enriquecida de otro modo con uno o más de los compuestos divulgados en la presente, la transición de fase en la bicapa lipídica de la una o más células diana puede facilitar la administración de los materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos terapéuticos encapsulados en una nanopartícula lipídica) a una o más células diana.

De manera similar, en ciertas realizaciones los compuestos de la invención como se describe en la presente pueden usarse para preparar vehículos liposomales que se caracterizan por su toxicidad reducida in vivo. En ciertas realizaciones, la toxicidad reducida es una función de las altas eficiencias de transfección asociadas con las composiciones divulgadas en la presente, de tal manera que una cantidad reducida de dicha composición puede administrarse al sujeto para lograr una respuesta o resultado terapéutico deseado.

Por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito y los ácidos nucleicos proporcionados por la presente invención pueden ser composiciones para su uso en varios propósitos terapéuticos. Para facilitar la administración de ácidos nucleicos in vivo, un compuesto descrito en la presente y los ácidos nucleicos pueden formularse en combinación con uno o más portadores farmacéuticos adicionales, ligandos de direccionamiento o reactivos estabilizadores. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente puede formularse mediante una solución lipídica premezclada. En otras realizaciones, una composición que comprende un compuesto descrito en la presente puede formularse usando técnicas posteriores a la inserción en la membrana lipídica de las nanopartículas. Las técnicas para la formulación y administración de fármacos pueden encontrarse en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

Las vías de administración adecuadas incluyen, por ejemplo, la administración oral, rectal, vaginal, transmucosal, pulmonar, incluyendo la administración intratraqueal o inhalada, o intestinal; la administración parenteral, incluyendo las inyecciones intradérmicas, transdérmicas (tópicas), intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales o intranasales. En realizaciones particulares, la administración intramuscular se administra a un músculo seleccionado del grupo que consiste en músculo esquelético, músculo liso y músculo cardíaco. En algunas realizaciones, la administración da como resultado la administración de los ácidos nucleicos a una célula muscular. En algunas realizaciones, la administración da como resultado la administración de los ácidos nucleicos a un hepatocito (es decir, una célula hepática).

Una vía común para administrar una composición liposomal de la invención puede ser la administración intravenosa, en particular cuando se tratan trastornos metabólicos, especialmente los que afectan al hígado (por ejemplo, deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)). Alternativamente, dependiendo de la enfermedad o trastorno a tratar, la composición liposomal puede administrarse mediante administración pulmonar (por ejemplo, para el tratamiento de la fibrosis quística). Para la vacunación, típicamente se administra una composición liposomal de la invención por vía intramuscular. Las enfermedades o trastornos que afectan al ojo pueden tratarse administrando una composición liposomal de la invención por vía intravítrea.

Alternativa o adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección de la formulación farmacéutica directamente en un tejido diana (por ejemplo, en una formulación de liberación sostenida). La administración local puede realizarse de varias maneras, dependiendo del tejido diana. Los tejidos ejemplares en los que puede administrarse y/o expresarse el ARNm incluyen, entre otros, el hígado, el riñón, el corazón, el bazo, el suero, el cerebro, el músculo esquelético, los ganglios linfáticos, la piel y/o el líquido cefalorraquídeo. En realizaciones, el tejido diana es el hígado. Por ejemplo, los aerosoles que contienen composiciones de la presente invención pueden inhalarse (para administración nasal, traqueal o bronquial); las composiciones de la presente invención pueden inyectarse en el lugar de la lesión, manifestación de la enfermedad o dolor, por ejemplo; las composiciones pueden suministrarse en pastillas para chupar para aplicación oral, traqueal o esofágica; pueden suministrarse en forma de líquido, comprimido o cápsula para administración al estómago o los intestinos, pueden suministrarse en forma de supositorio para aplicación rectal o vaginal; o incluso pueden administrarse en el ojo mediante cremas, gotas o incluso inyección.

Las composiciones descritas en la presente pueden comprender ARNm que codifica péptidos que incluyen

los descritos en la presente (por ejemplo, un polipéptido como una proteína).

En realizaciones, un ARNm codifica un polipéptido.

5 En realizaciones, un ARNm codifica una proteína.

En la presente se describen péptidos ejemplares codificados por ARNm (por ejemplo, proteínas ejemplares codificadas por ARNm).

10 La presente invención proporciona una composición que tiene moléculas de ARNm de longitud completa que codifican un péptido o proteína de interés para su uso en el tratamiento de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano o una célula de un sujeto humano o una célula que es tratada y administrada a un sujeto humano.

Métodos de administración

15 La vía de administración de la invención permite la autoadministración no invasiva de los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, las composiciones para su uso en los métodos implican la administración intratraqueal o pulmonar por aerosolización, nebulización o instilación de un compuesto que comprende ARNm que codifica una proteína terapéutica en un vehículo de transfección o portador lipídico adecuado como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, la proteína se encapsula con un liposoma. En algunas realizaciones, el liposoma comprende un lípido, que es un compuesto de la invención. Como se usa en la presente a continuación, la administración de un compuesto de la invención incluye la administración de una composición que comprende un compuesto de la invención.

25 Aunque las células y tejidos locales del pulmón representan una diana potencial capaz de funcionar como depósito o reservorio biológico para la producción y secreción de la proteína codificada por el ARNm, los solicitantes han descubierto que la administración de los compuestos de la invención al pulmón mediante aerosolización, nebulización o instilación da como resultado la distribución de proteínas incluso no secretadas fuera de las células pulmonares. Sin querer estar limitados por ninguna teoría en particular, se contempla que las composiciones de nanopartículas de la invención atraviesen la barrera vías respiratorias-sangre pulmonar, dando como resultado la traslación de la nanopartícula intacta a células y tejidos no pulmonares como, por ejemplo, el corazón, el hígado, el bazo, donde da como resultado la producción de la proteína codificada en estos tejidos no pulmonares. Por tanto, la utilidad de los compuestos de la invención y los métodos de la invención se extienden más allá de la producción de proteína terapéutica en células pulmonares y tejidos del pulmón y pueden usarse para la administración a células y/o tejidos diana no pulmonares. Son útiles en el manejo y tratamiento de un gran número de enfermedades, y en particular enfermedades periféricas que son el resultado de deficiencias de proteínas y/o enzimas tanto secretadas como no secretadas (por ejemplo, uno o más trastornos de almacenamiento lisosomal). En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención, usados en los métodos de la invención dan como resultado la distribución de las nanopartículas encapsuladas de ARNm y la producción de la proteína codificada en el hígado, el bazo, el corazón y/u otras células no pulmonares. Por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención, por aerosolización, nebulización o instilación al pulmón dará como resultado que la propia composición y su producto proteico (por ejemplo, proteína beta galactosidasa funcional) sean detectables tanto en las células locales y tejidos del pulmón, como en células, tejidos y órganos diana periféricos como resultado de la translocación del ARNm y el vehículo de administración a células no pulmonares.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden emplearse en las composiciones para su uso en los métodos de la invención para dirigirse específicamente a células o tejidos periféricos. Después de la administración pulmonar, se contempla que los compuestos de la invención atraviesen la barrera pulmonar vías respiratorias-sangre y se distribuyan hacia células distintas de las células pulmonares locales. Por consiguiente, los compuestos divulgados en la presente pueden administrarse a un sujeto por vía pulmonar, usando una variedad de enfoques conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, por inhalación), y distribuirse a las células y tejidos diana locales del pulmón, así como a células y tejidos periféricos no pulmonares (por ejemplo, células del hígado, el bazo, los riñones, el corazón, el músculo esquelético, los ganglios linfáticos, el cerebro, el líquido cefalorraquídeo y el plasma). Como resultado, tanto las células locales del pulmón como las células periféricas no pulmonares pueden servir como reservorios o depósitos biológicos capaces de producir y/o secretar un producto de traducción codificado por uno o más polinucleótidos. Por consiguiente, la presente invención no se limita al tratamiento de enfermedades o afecciones pulmonares, sino que puede usarse como un medio no invasivo de facilitar la administración de polinucleótidos, o la producción de enzimas y proteínas codificadas por los mismos, en órganos, tejidos y células periféricos (por ejemplo, hepatocitos) que de otro modo sólo se conseguirían mediante administración sistémica. Células periféricas no pulmonares ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hepatocitos, células epiteliales, células hematopoyéticas, células epiteliales, células endoteliales, células óseas, células madre, células mesenquimales, células neuronales, células cardíacas, adipocitos, células musculares lisas vasculares, cardiomiocitos, células musculares esqueléticas, células beta, células hipofisarias, células de revestimiento sinovial, células ováricas, células testiculares, fibroblastos, células B, células T, reticulocitos, leucocitos, granulocitos y células tumorales.

65

Después de la administración de la composición al sujeto, el producto proteico codificado por el ARNm (por ejemplo, una proteína o enzima funcional) es detectable en los tejidos diana periféricos durante por lo menos entre aproximadamente uno y siete días o más tras la administración del compuesto al sujeto. La cantidad de producto proteico necesaria para lograr un efecto terapéutico variará dependiendo de la afección que se esté tratando, la proteína codificada y el estado del paciente. Por ejemplo, el producto proteico puede ser detectable en los tejidos diana periféricos a una concentración (por ejemplo, una concentración terapéutica) de por lo menos 0,025-1,5 µg/ml (por ejemplo, por lo menos 0,050 µg/ml, por lo menos 0,075 µg/ml, por lo menos 0,1 µg/ml, por lo menos 0,2 µg/ml, por lo menos 0,3 µg/ml, por lo menos 0,4 µg/ml, por lo menos 0,5 µg/ml, por lo menos 0,6 µg/ml, por lo menos 0,7 µg/ml, por lo menos 0,8 µg/ml, por lo menos 0,9 µg/ml, por lo menos 1,0 µg/ml, por lo menos 1,1 µg/ml, por lo menos 1,2 µg/ml, por lo menos 1,3 µg/ml, por lo menos 1,4 µg/ml, o por lo menos 1,5 µg/ml), durante por lo menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 días o más después de la administración del compuesto al sujeto.

Se ha demostrado que los ácidos nucleicos pueden administrarse a los pulmones mediante la administración intratraqueal de una suspensión líquida del compuesto y la inhalación de una neblina de aerosol producida por un nebulizador líquido o el uso de un aparato de polvo seco como el descrito en la Patente de Estados Unidos 5,780,014.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden formularse de tal manera que puedan aerosolizarse o administrarse de otro modo como una partícula líquida o sólida antes o después de la administración al sujeto. Tales compuestos pueden administrarse con la ayuda de uno o más dispositivos adecuados para administrar tales composiciones particuladas sólidas o líquidas (como, por ejemplo, una solución o suspensión acuosa en aerosol) para generar partículas que sean fácilmente respirables o inhalables por el sujeto. En algunas realizaciones, tales dispositivos (por ejemplo, un inhalador de dosis medida, un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, inhaladores de polvo seco, un inhalador a base de propelente o un insuflador) facilitan la administración de una masa, volumen o dosis predeterminados de las composiciones (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg de ARNm por dosis) al sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran a un sujeto usando un inhalador de dosis medida que contiene una suspensión o solución que comprende el compuesto y un propelente adecuado. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden formularse como un polvo particulado (por ejemplo, partículas secas respirables) pensado para la inhalación. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención formuladas como partículas respirables tienen un tamaño adecuado de tal manera que puedan ser respirables por el sujeto o administrarse mediante un dispositivo adecuado (por ejemplo, un tamaño medio de partícula D50 o D90 menor de aproximadamente 500µm, 400µm, 300µm, 250µm, 200µm, 150µm, 100µm, 75µm, 50µm, 25µm, 20µm, 15µm, 12.5µm, 10µm, 5µm, 2.5µm o menor). En otras realizaciones más, los compuestos de la invención se formulan para que incluyan uno o más surfactantes pulmonares (por ejemplo, cuerpos laminares). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran a un sujeto de tal manera que una concentración de por lo menos 0,05 mg/kg, por lo menos 0,1 mg/kg, por lo menos 0,5 mg/kg, por lo menos 1,0 mg/kg, por lo menos 2,0 mg/kg, por lo menos 3,0 mg/kg, por lo menos 4,0 mg/kg, por lo menos 5,0 mg/kg, por lo menos 6,0 mg/kg, por lo menos 7,0 mg/kg, por lo menos 8,0 mg/kg, por lo menos 9,0 mg/kg, por lo menos 10 mg/kg, por lo menos 15 mg/kg, por lo menos 20 mg/kg, por lo menos 25 mg/kg, por lo menos 30 mg/kg, por lo menos 35 mg/kg, por lo menos 40 mg/kg, por lo menos 45 mg/kg, por lo menos 50 mg/kg, por lo menos 55 mg/kg, por lo menos 60 mg/kg, por lo menos 65 mg/kg, por lo menos 70 mg/kg, por lo menos 75 mg/kg, por lo menos 80 mg/kg, por lo menos 85 mg/kg, por lo menos 90 mg/kg, por lo menos 95 mg/kg, o por lo menos 100 mg/kg de peso corporal se administra en una dosis única. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran a un sujeto de tal manera que se administra una cantidad total de por lo menos 0,1 mg, por lo menos 0,5 mg, por lo menos 1,0 mg, por lo menos 2,0 mg, por lo menos 3,0 mg, por lo menos 4,0 mg, por lo menos 5,0 mg, por lo menos 6,0 mg, por lo menos 7,0 mg, por lo menos 8,0 mg, por lo menos 9,0 mg, por lo menos 10 mg, por lo menos 15 mg, por lo menos 20 mg, por lo menos 25 mg, por lo menos 30 mg, por lo menos 35 mg, por lo menos 40 mg, por lo menos 45 mg, por lo menos 50 mg, por lo menos 55 mg, por lo menos 60 mg, por lo menos 65 mg, por lo menos 70 mg, por lo menos 75 mg, por lo menos 80 mg, por lo menos 85 mg, por lo menos 90 mg, por lo menos 95 mg o por lo menos 100 mg de ARNm en una o más dosis.

Síntesis de los compuestos de la invención

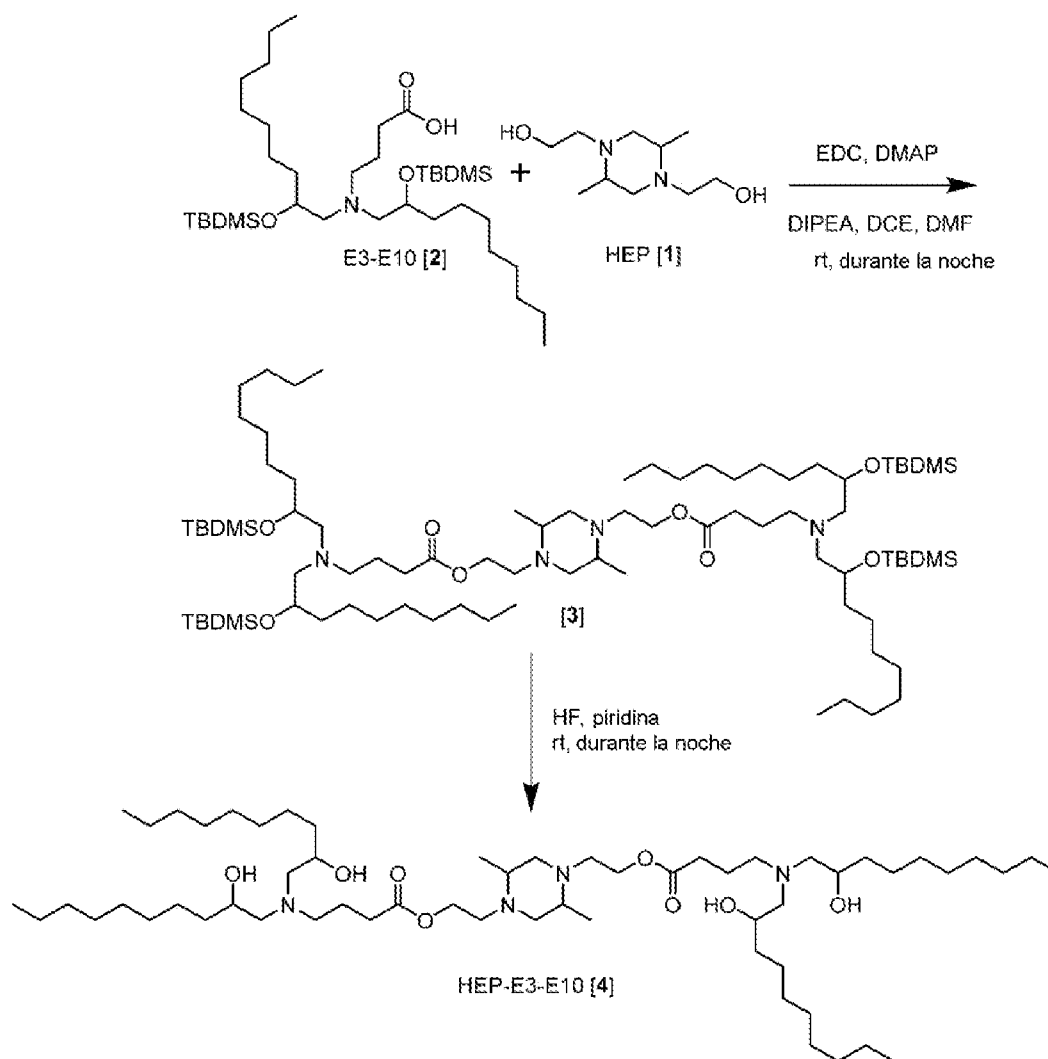
El lípido catiónico MC3 es la norma establecida actual para la administración in vivo de, por ejemplo, ARNip (consultar la W02010/144740). Sin embargo, la síntesis de este lípido implica un proceso de seis pasos y requiere la manipulación de un reactivo de Grignard. Por el contrario, la presente invención proporciona lípidos catiónicos que pueden prepararse a partir de reactivos de partida fácilmente disponibles. Los compuestos de la invención descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, incluyendo las síntesis ejemplares de los Ejemplos proporcionados en la presente.

EJEMPLOS

Mientras que ciertos compuestos, composiciones y composiciones para su uso en los métodos de la presente invención se han descrito con especificidad de acuerdo con ciertas realizaciones, los siguientes ejemplos sirven solamente para ilustrar los compuestos de la invención y no se pretende que limiten los mismos.

Ejemplos 1-11: Síntesis de lípidos catiónicos a base de HEP

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1:

Esquema 1 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E3-E10 [4]**Síntesis de [3]**

Como se expone en el Esquema 1: A una solución que contenía HEP [1] (0,100 g, 0,494 mmol, 1,0 eq), E3-E10 [2] (0,668 g, 1,038 mmol, 2,1 eq), 1 ml de dimetilformamida, 3 ml de dicloroetano, diisopropiletilamina (0,344 μ l, 1,98 mmol, 4,0 eq), y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,285 g, 1,48 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g de 40 μ m de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (rendimiento del 70%).

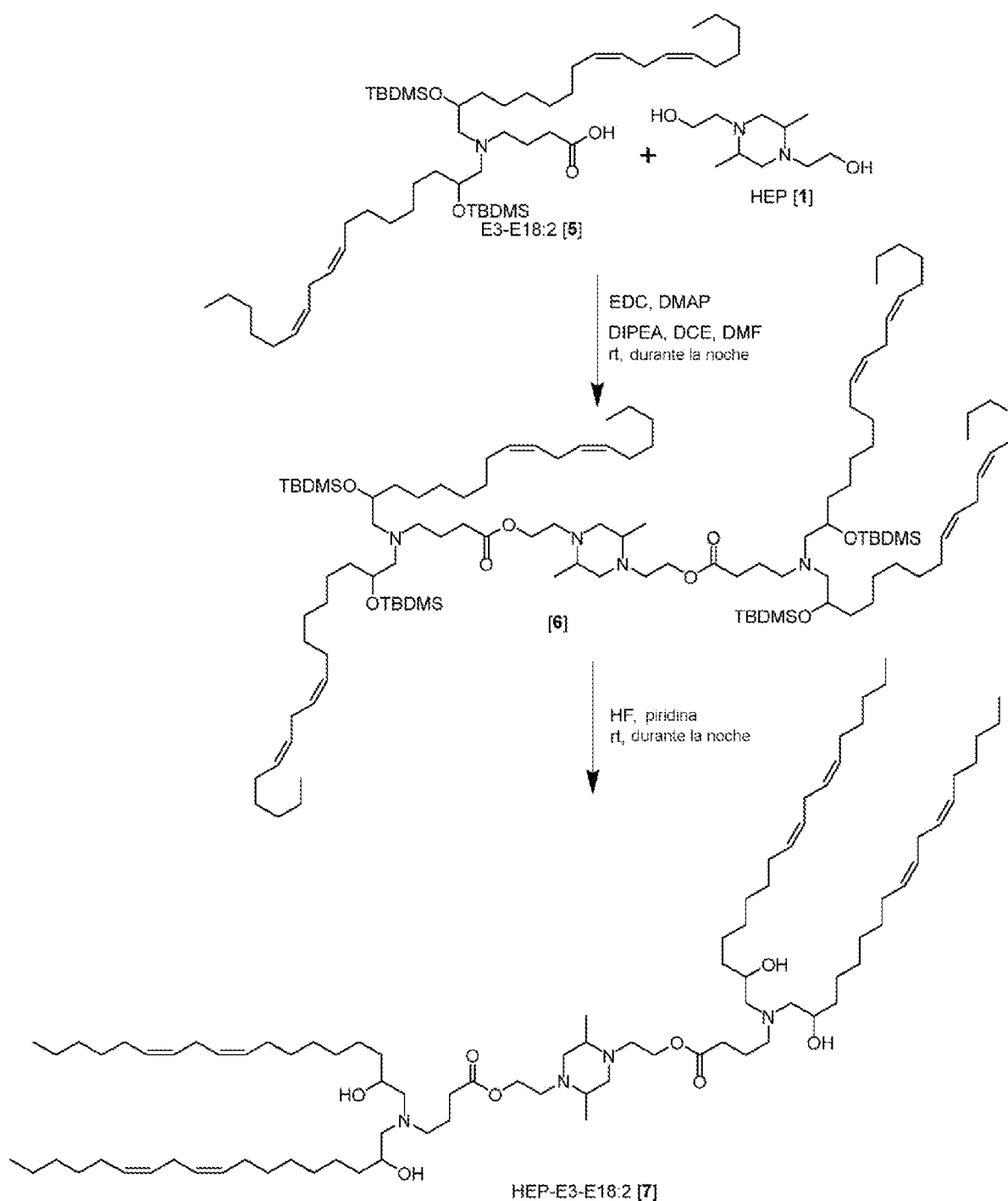
Síntesis de HEP-E3-E10 [4]

Como se expone en el Esquema 1: a un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [3] (0,500 g, 0,344 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,76 ml, 67,86 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se

usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 μm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, obteniéndose un aceite incoloro (rendimiento del 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4,16 (m, 4H), 3,60 (m, 4H), 2,97 (m, 3H), 2,78 (d, 3H), 2,58 (m, 9H), 2,37 (m, 12H), 2,15 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,44 (m, 7H), 1,36 (m, 9H), 1,26 (br, 45H), 1,05 (d, 6H), 0,87 (t, 12H). M/Z esperado = 998,59, observado = 998,0.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2 - Síntesis de lípido catiónico a base de HEP HEP-E3-E18:2 [7]



Síntesis de [6]

Como se expone en el Esquema 2: A una solución que contiene HEP [1] (0,100 g, 0,494 mmol, 1,0 eq), E3-

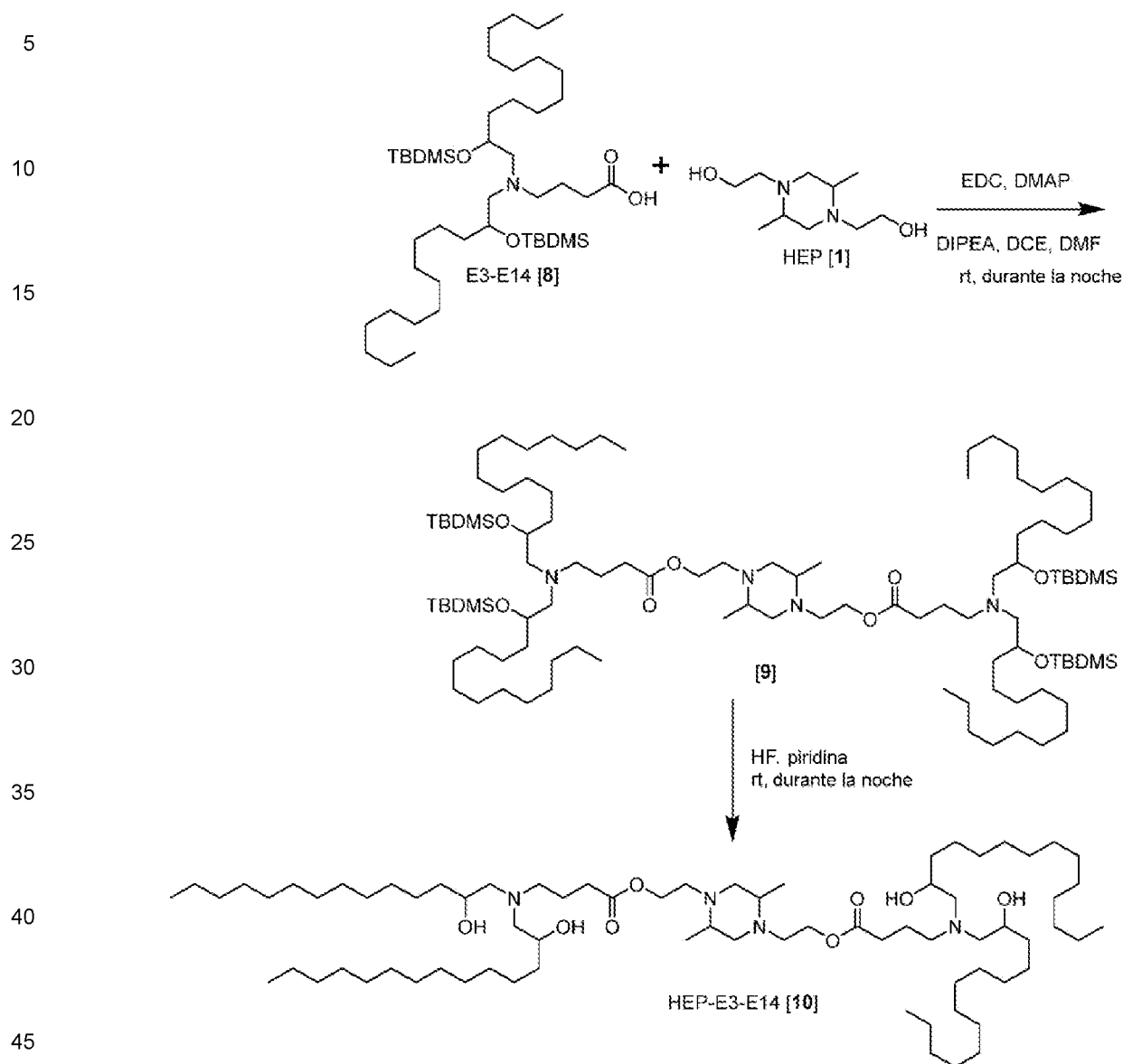
E18:2 [5] (0,893 g, 1,038 mmol, 2,1 eq), 1 ml de dimetilformamida, 3 ml de dicloroetano, diisopropiletilamina (0,344 µl, 1,98 mmol, 4,0 eq) y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,285 g, 1,48 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g de 40µm de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (45% de rendimiento).

Síntesis de HEP-E3-E18:2 [7]

Como se expone en el Esquema 2: a un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [6] (0,418 g, 0,222 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,14 ml, 43,713 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (47% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.35 (m, 16H), 4.16 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.77 (t, 12H), 2.55 (m, 9H), 2.37 (m, 14H), 2.15 (m, 2H), 2.04 (m, 16H), 1.79 (br, 4H), 1.44 (m, 6H), 1.30 (br, 64H), 1.05 (d, 6H), 0.89 (t, 12H) M/Z esperado = 1430.40, observado = 1430.0.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3:

Esquema 3 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E3-E14 [10]



Síntesis de [9]

Como se expone en el Esquema 3: A una solución que contenía HEP [1] (0,100 g, 0,494 mmol, 1,0 eq), E3-E14 [8] (0,785 g, 1,038 mmol, 2,1 eq), 1 ml de dimetilformamida, 3 ml de dicloroetano, diisopropiletilamina (0,344 μ l, 1,98 mmol, 4,0 eq), y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,285 g, 1,48 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g, 40 μ m de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (60,3% de rendimiento).

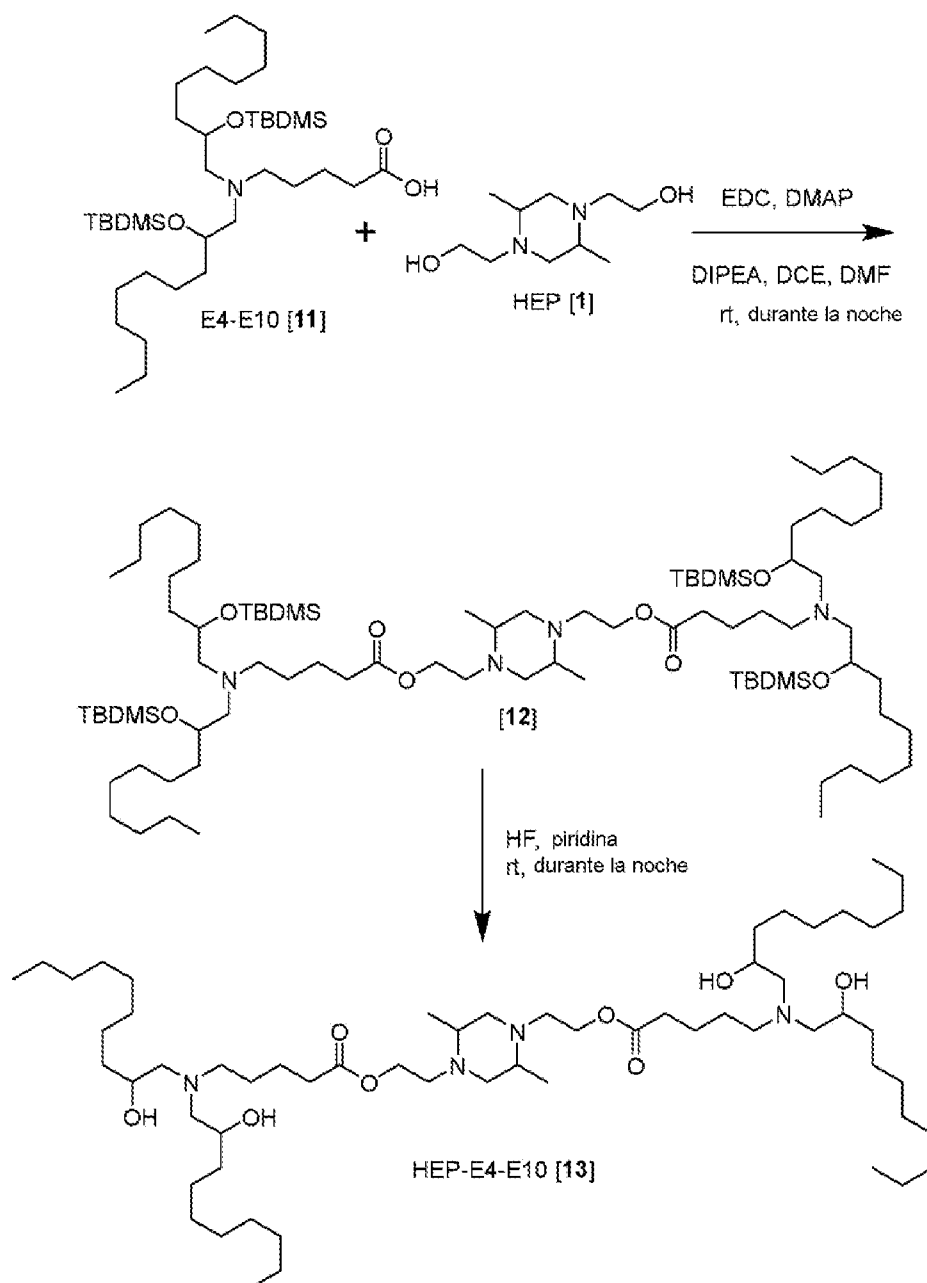
Síntesis de HEP-E3-E14 [10]

Como se expone en el Esquema 3: a un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [9] (0,500 g, 0,297 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,53 ml, 58,766 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite

se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (55% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.17 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.97 (m, 3H), 2.76 (d, 2H), 2.55 (m, 8H), 2.37 (m, 14H), 2.15 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (m, 6H), 1.25 (br, 80H), 1.04 (d, 6H), 0.89 (t, 12H), M/Z esperado = 1222.02, observado = 1222.0.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4:

Esquema 4 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E4-E10 [13]



Síntesis de [12]

Como se expone en el Esquema 4: a una solución de HEP [1] (0,100 g, 0,494 mmol, 1,0 eq), E4-E10 [11] (0,683 g, 1,038 mmol, 2,1 eq), 1 ml de dimetilformamida, 3 ml de dicloroetano, diisopropilamina (0,344 µl, 1,98 mmol, 4,0 eq) y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-metilamina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-

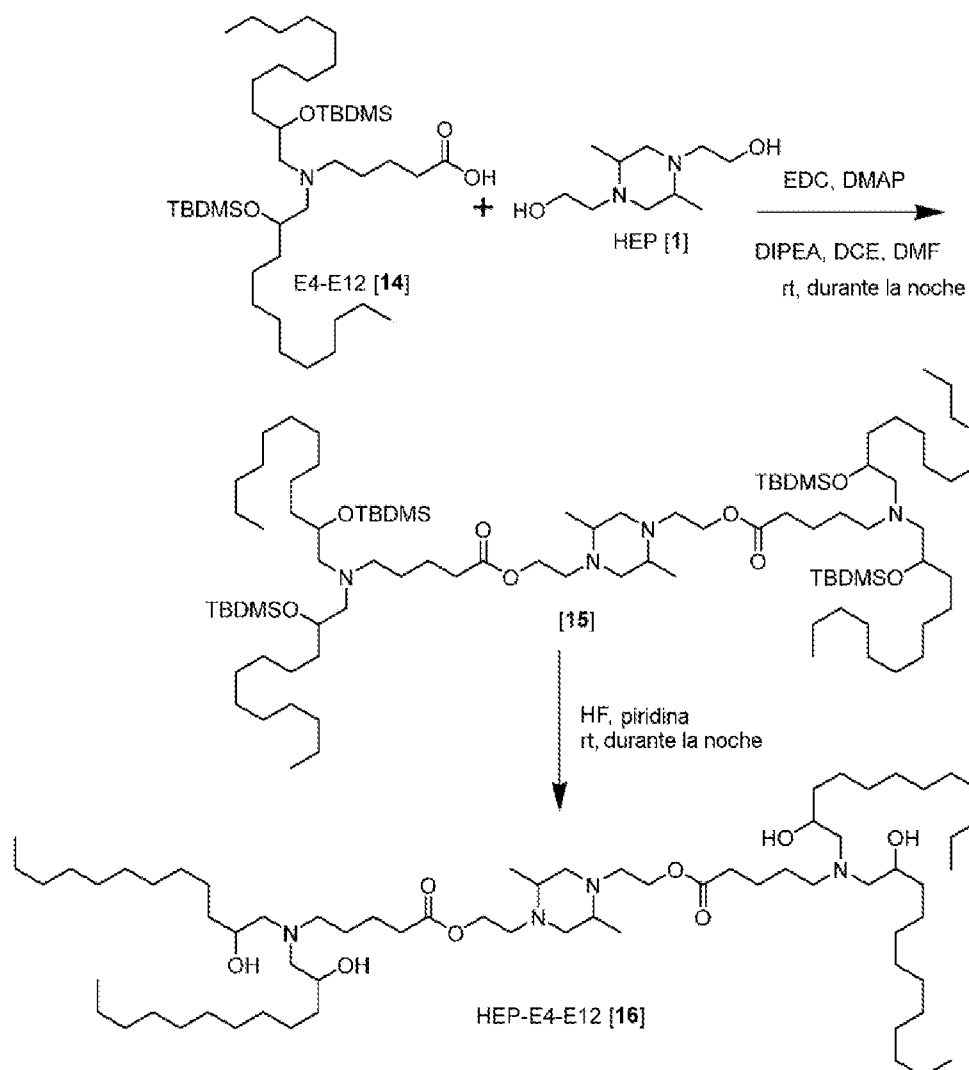
dimetilaminopropil)carbodiimida (0,285 g, 1,48 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g, 40µm de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (63,3% de rendimiento).

Síntesis de HEP-E4-E10 [13]

Como se expone en el Esquema 4: A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra agitadora de PTFE [12] (0,450 g, 0,303 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,55 ml, 59,920 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a un rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (48,4% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.16 (t, 4H), 3.62 (br, 4H), 2.96 (q, 3H), 2.76 (d, 4H), 2.56 (m, 8H), 2.40 (m, 4H), 2.32 (t, 4H), 2.13 (t, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.46 (m, 8H), 1.37 (m, 8H), 1.28 (br, 44H), 1.03 (d, 6H), 0.87 (t, 12H), ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) 173.65 (2C), 69.65 (2C), 68.04 (2C), 62.84 (2C), 61.82 (2C), 61.44 (2C), 60.89 (2C), 55.57 (4C), 51.55 (2C), 35.35 (4C), 34.20 (2C), 32.09 (7C), 30.00 (5C), 29.77 (6C), 29.47 (6C), 26.93 (2C), 25.84 (5C), 22.84 (9C), 17.77 (2C), 14.30 (7C). M/Z esperado = 1025.64, observado = 1025.8.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5:

Esquema 5 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E4-E12 [16]



Síntesis de [15]

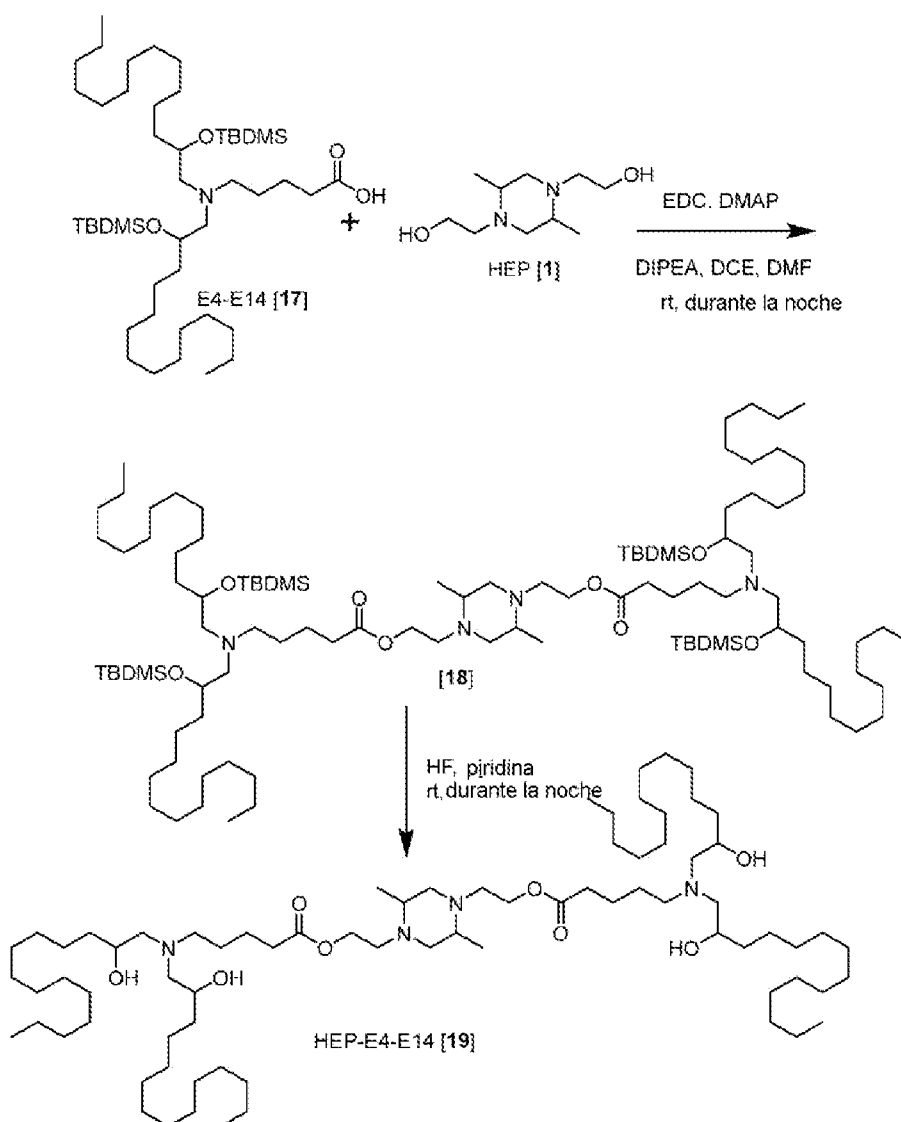
Como se expone en el Esquema 5: A una solución de HEP [1] (0,100 g, 0,494 mmol, 1,0 eq), E4-E12 [14] (0,742 g, 1,038 mmol, 2,1 eq), 1 ml de dimetilformamida, 3 ml de dicloroetano, diisopropiletilamina (0,344 µl, 1.98 mmol, 4,0 eq), y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,285 g, 1,48 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g, tamaño 40µm usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (66% de rendimiento).

Síntesis de HEP-E4-E12 [16]

Como se expone en el Esquema 5: En un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se añadió [15] (0,520 g, 0,326 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,67 ml, 64,376 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (48,4% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.17 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 2.76 (d, 4H), 2.56 (m, 8H), 2.39 (m, 9H), 2.32 (t, 4H), 2.13 (t, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.46 (m, 8H), 1.37 (m, 12H), 1.25 (br, 61H), 1.04 (d, 6H), 0.87 (t, 12H), ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) 173.56 (2C), 69.65 (2C), 68.04 (2C), 62.84 (2C), 61.82 (4C), 60.89 (2C), 55.57 (4C), 53.61 (1C), 51.56 (2C), 35.36 (4C), 33.65 (2C), 32.12 (6C), 29.63 (31C), 25.85 (5C), 22.77 (9C), 14.31 (7C), M/Z esperado = 1137.86, observado = 1138.0.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6:

Esquema 6 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E4-E14 [19]



Síntesis de [18]

Como se expone en el Esquema 6: A una solución de HEP [1] (0,100 g, 0,494 mmol, 1,0 eq), E4-E14 [17] (0,799 g, 1,038 mmol, 2,1 eq), 1 ml de dimetilformamida, 3 ml de dicloroetano, diisopropilamina (0,344 µl, 1,98 mmol, 4,0 eq), y N,N-dimetilaminopiridina (0,024 g, 0,198 mmol, 0,4 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,285 g, 1,48 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g, 40µm de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (70,1% de rendimiento).

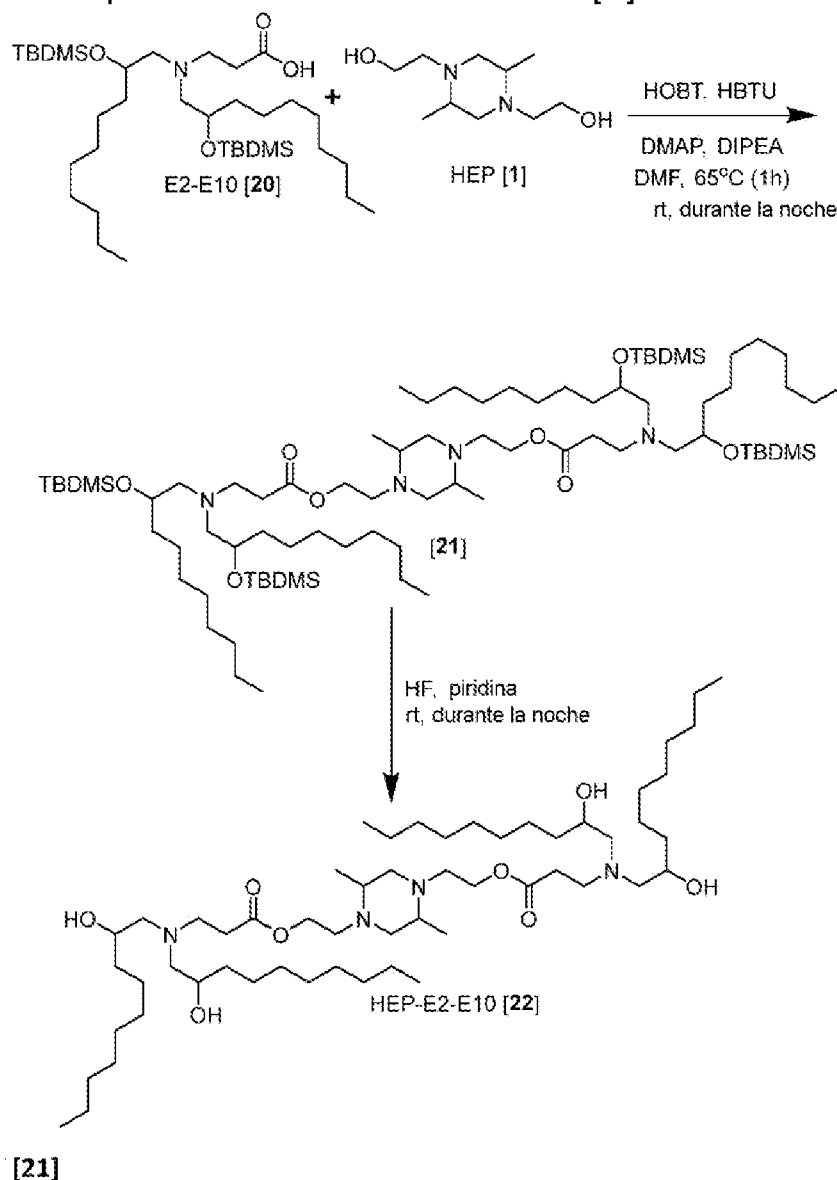
Síntesis de HEP-E4-E14 [19]

Como se expone en el Esquema 6: a un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [18] (0,591 g, 0,346 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,77 ml, 68,322 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm usando

diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (rendimiento del 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.16 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.95 (m, 3H), 2.75 (d, 4H), 2.57 (m, 8H), 2.41 (m, 8H), 2.32 (t, 4H), 2.13 (t, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.46 (m, 9H), 1.38 (m, 9H), 1.25 (br, 82H), 1.03 (d, 6H), 0.87 (t, 12H), ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) 171.77 (2C), 69.66 (3C), 67.25 (2C), 63.12 (3C), 61.42 (2C), 60.90 (2C), 55.90 (2C), 55.57 (2C), 55.14 (1C), 53.61 (1C), 51.15 (2C), 35.36 (5C), 34.21 (8C), 29.89 (48C), 26.93 (2C), 25.85 (5C), 23.28 (10C), 17.77 (3C), 14.31 (8C), M/Z esperado = 1250.07, observado = 1250.01.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7:

Esquema 7 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E2-E10 [22]



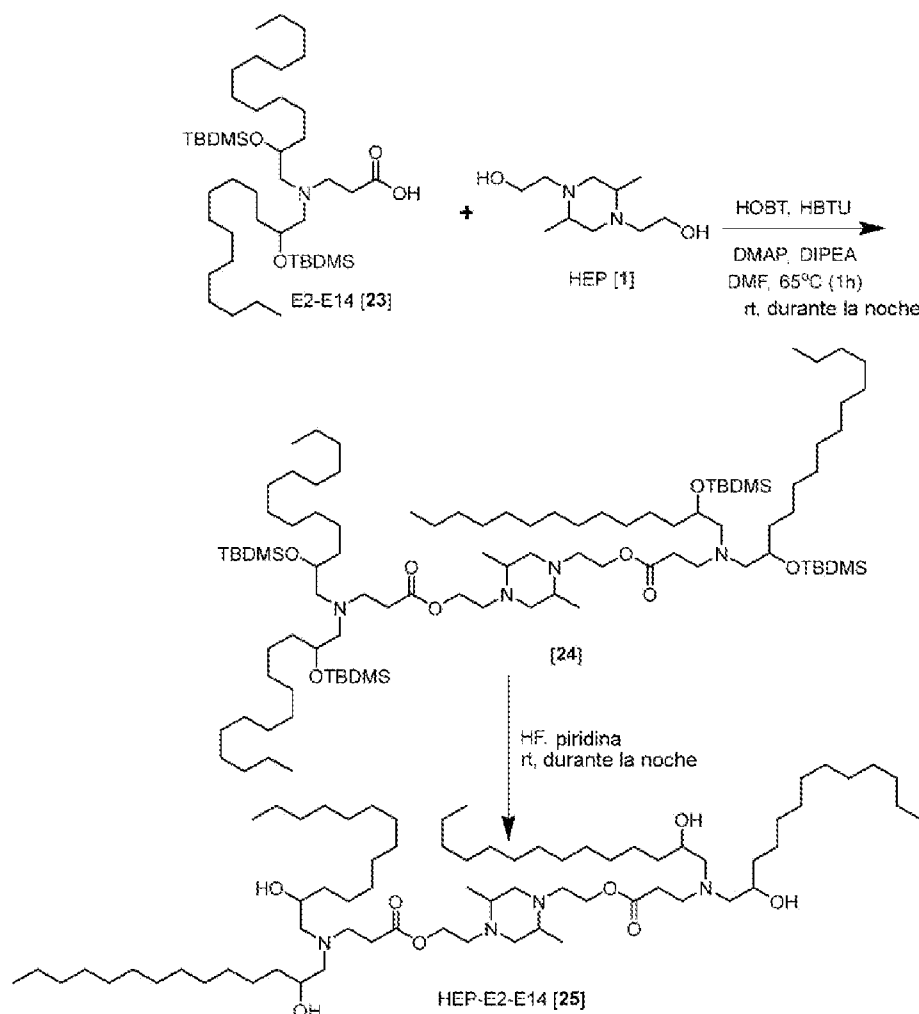
Como se expone en el Esquema 7: A una solución de HEP [1] (0,12 g, 0,59 mmol, 1,0 eq), E2-E10 [20] (0,822 g, 1,31 mmol, 2,2 eq), HOBT (0,240 g, 1,78 mmol, 3,0 eq), DMAP (0,022 g, 0,178 mmol, 0,3 eq), DIPEA (1,03 ml, 5,93 mmol, 10,0 eq) y 12 ml de dimetilformamida, se le añadió HBTU (0,675 g, 1,78 mmol, 3,0 eq) y se dejó que agitase a 65°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con cloruro sódico saturado (3x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se sometió a rotavapor para producir un aceite ámbar. Este aceite ámbar se purificó usando un sistema Buchi Combiflash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 μm de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (53,5% de rendimiento).

Síntesis de HEP-E2-E10 [22]

Como se expone en el esquema 7: a un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [21] (0,450 g, 0,315 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (1,62 ml, 62,25 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para obtener un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (rendimiento del 12,0%). M/Z esperado = 969.53, observado = 969.8

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8:

Esquema 8 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E2-E14 [25]



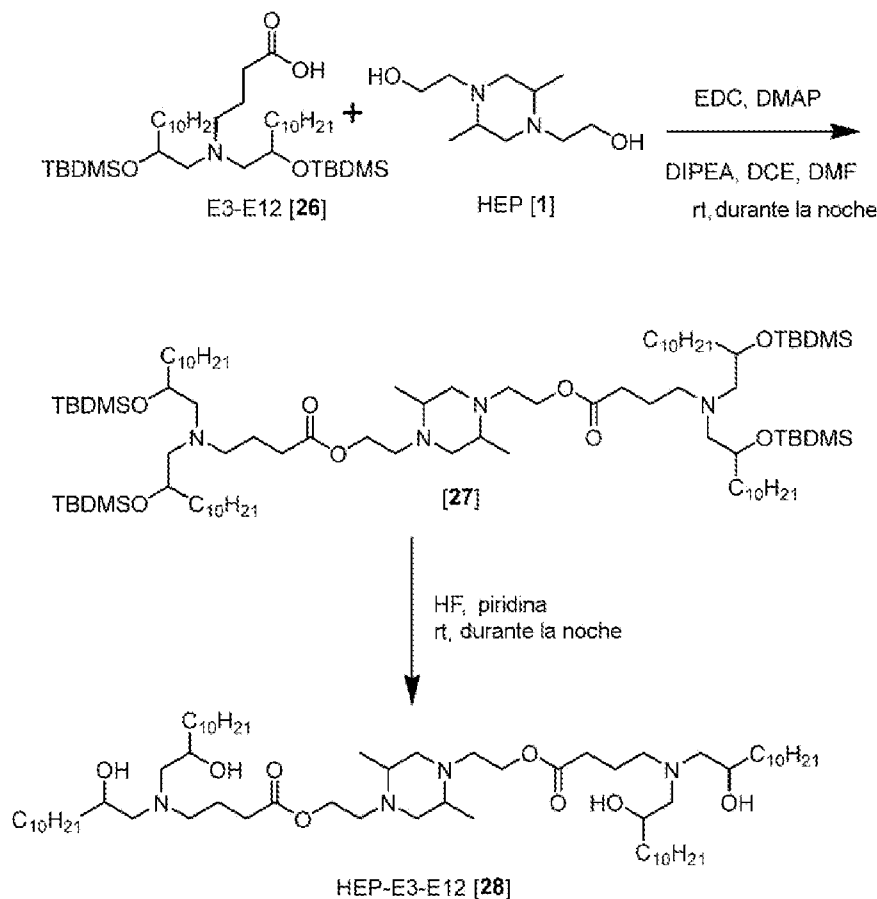
Síntesis de [24]

Como se expone en el Esquema 8: A una solución de HEP [1] (0,150 g, 0,74 mmol, 1,0 eq), E2-E14 [23] (0,840 g, 1,63 mmol, 2,2 eq), HOBT (0,300 g, 2,22 mmol, 3,0 eq), DMAP (0,027 g, 0,222 mmol, 0.3 eq), DIPEA (1,30 ml, 7,40 mmol, 10,0 eq) y 10 ml de dimetilformamida, se le añadió HBTU (0,840 g, 2,22 mmol, 3,0 eq) y se dejó que se agitase a 65°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con cloruro sódico saturado (3x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se sometió a rotavapor para proporcionar un aceite ámbar. Este aceite ámbar se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (18,0% de rendimiento).

Síntesis de HEP-E2-E14 [25]

Como se expone en el Esquema 8: a un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [24] (0,150 g, 0,091 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (0,465 ml, 17,93 mmol, 197,3 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó con un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (10,0% de rendimiento). M/Z esperado = 1193.96, observado = 1193.0

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9:

Esquema 9 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E3-E12 [28]**Síntesis de [27]**

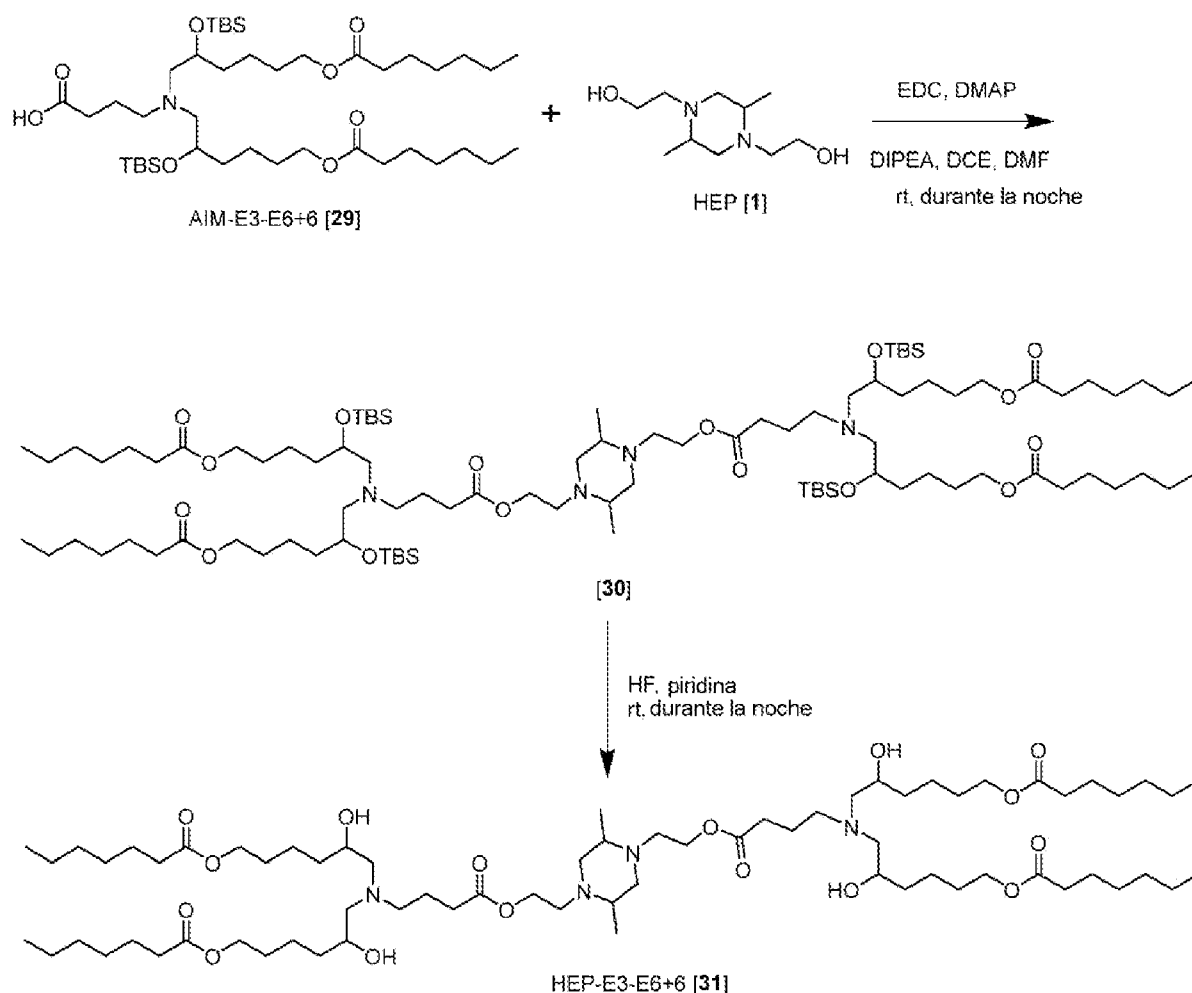
Como se expone en el Esquema 9: A una solución que contenía HEP [1] (0,200 g, 0,988 mmol, 1,0 eq), E3-E12 [26] (1,6 g, 2,27 mmol, 2,3 eq), 20 ml de dicloroetano, diisopropiletilamina (0,860 ml, 4,94 mmol, 5.0 eq), y N,N-dimetilaminopiridina (0,036 g, 0,296 mmol, 0,3 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,568 g, 2,96 mmol, 3,0 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g, 40µm de tamaño usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite amarillo claro (0,95 g, 61% de rendimiento). Calculado $C_{90}H_{189}N_4O_6Si_4$ [M+H]=1565.35, Observado [M+H]=1566.10.

Síntesis de HEP-E3-E12 [28]

Como se indica en el Esquema 9: A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [27] (0,950 g, 0,607 mmol, 1,0 eq) junto con 8 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (3,4 ml, 121,4 mmol, 200 eq). Después de la adición, se dejó que el vial de la reacción calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Posteriormente, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (381 mg, 56,6% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.14-4.20 (m, 4H), 3.63-3.66 (m, 4H), 2.95-3.00 (m, 3H), 2.77-2.80 (dd, 2H), 2.33-2.65 (m, 20H), 2.14-2.20 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 4H), 1.25-1.46 (m, 76H), 1.04-1.05 (d, 6H), 0.86-0.89 (m, 12H), Calculado C₆₆H₁₃₃N₄O₈, M/Z=1109.0, Observado=1109.8.

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 10:

Esquema 10 - Síntesis del lípido catiónico a base de HEP HEP-E3-E6+6 [31]

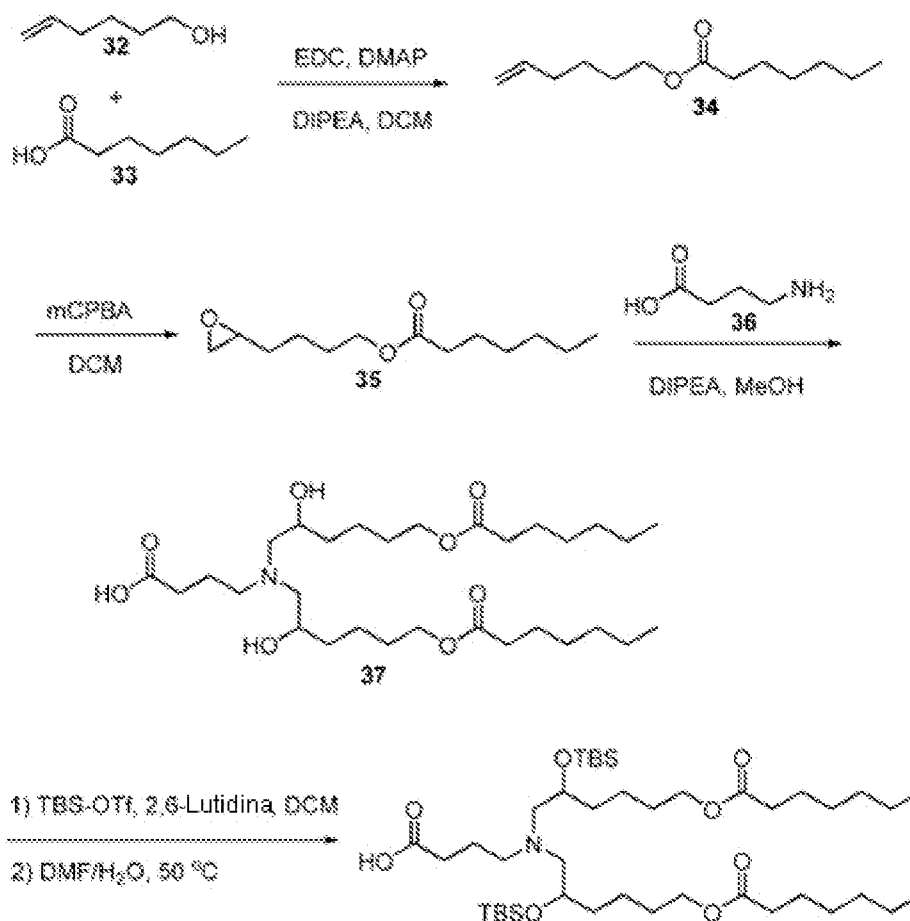
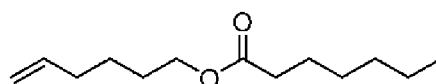


Síntesis de [30]

Como se expone en el Esquema 10: A una solución que contenía HEP [1] (0,100 g, 0,49 mmol, 1,0 eq), AIM-E3-E6+6 [29] (0,86 g, 1,09 mmol, 2,2 eq), 10 ml de dicloroetano, diisopropiletilamina (0,86 ml, 4,94 mmol, 10,0 eq) y N,N-dimetilaminopiridina (0,06 g, 0,49 mmol, 1,0 eq) se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,237 g, 1,23 mmol, 2,5 eq) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante la noche (18 h). Después, la mezcla de la reacción se concentró usando un rotavapor y se purificó usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de tamaño 12g, 40µm usando hexanos/acetato de etilo como fase móvil, proporcionando un aceite de color amarillo claro (0,43 g, rendimiento del 50%). Calculado C₉₄H₁₈₉N₄O₁₆Si₄ [M+H]⁺ = 1743.90, Observado = 1743.10.

Síntesis de HEP-E3-E6+6 [31]

Como se expone en el Esquema 10: A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml equipado con una barra de agitación de PTFE se le añadió [30] (0,430 g, 0,247 mmol, 1,0 eq) junto con 4 ml de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0-5°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota HF/piridina (2,4 ml, 49,36 mmol, 100 eq). Después de la adición, el vial de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche (18 h). Después, la mezcla de la reacción se neutralizó con bicarbonato sódico saturado a 0°C. Para la extracción se usó acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico saturado (4x), se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se sometieron a rotavapor para proporcionar un aceite de color amarillento. Este aceite se purificó adicionalmente usando un sistema Buchi Combi-flash en columnas de gel de sílice de 12 g y 40 µm de tamaño usando diclorometano/metanol (metanol al 3%) como fase móvil, proporcionando un aceite incoloro (230 mg, 72,5% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.15-4.18 (m, 4H), 4.04-4.07 (t, 8H), 3.62-3.66 (m, 4H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.32-2.64 (m, 20H), 2.26-2.30 (t, 8H), 2.12-2.20 (m, 2H), 1.17-1.83 (m, 4H), 1.53-1.66 (m, 21H), 1.39-1.43 (m, 12H), 1.26-1.32 (m, 26H), 1.03-1.06 (d, 6H), 0.86-0.89 (m, 12H). Esperado C₇₀H₁₃₂N₄O₁₆ M/Z=1285.8, Observado=1285.9.

Esquema 11 - Síntesis del producto intermedio AIM-E3-E6+6 [29]**Síntesis de heptanoato de hex-5-en-1-ilo (34)****AIM-E3-E6+6 [29]**

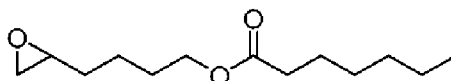
Como se expone en el Esquema 11: A una solución de hex-5-en-1-ol (32) (20 g, 199,6 mmol) y ácido heptanoico (33) (33,9 ml, 239,6 mmol) en 400 ml de diclorometano se le añadieron DMAP (4,9 g, 39,9 mmol), DIPEA (104,3 ml, 599,0 mmol) y EDC (57,4 g, 299,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los análisis de MS y TLC (Rf: 0,6, 10% de EtOAc/hexanos) indicaron la finalización de la reacción. A

continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO_3 sat., agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo bruto se purificó (acetato de etilo al 0-1% en hexano) para obtener heptanoato de hex-5-en-1-ilo (34) (34,3 g, 81%).

5 Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 213.19$, Observado = 213.3

Síntesis de heptanoato de 4-(oxiran-2-il)butilo (35)

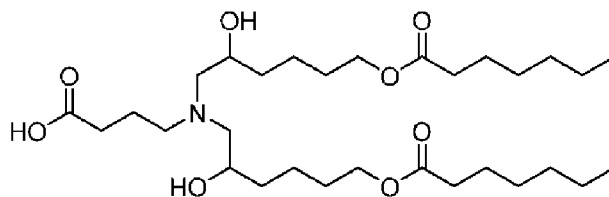


Como se expone en el Esquema 11: A una solución de heptanoato de hex-5-en-1-ilo (34) (5,0 g, 23,5 mmol) en 50 ml de diclorometano se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (6,09 g, 35,3 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los análisis de MS y TLC (R_f : 0,3, 10% de EtOAc/hexanos) indicaron la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de hidróxido sódico al 10% y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo bruto se purificó (SiO_2 : gradiente del 4-5% de acetato de etilo en hexano) para obtener heptanoato de 4-(oxiran-2-il)butilo (35) (4,5 g, 84%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}] = 229.18$, Observado = 229.2

Síntesis del ácido 4-(bis(6-(heptanoiloxi)-2-hidroxihexil)amino)butanoico (37)

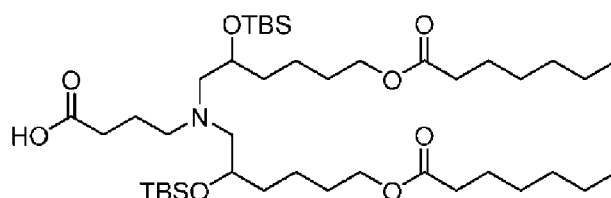


Como se expone en el Esquema 11: Se calentó a 75°C durante 4 horas una solución de ácido 4-aminobutanoico (36) (1,15 g, 11,15 mmol), heptanoato de 4-(oxiran-2-il)butilo (35) (5,09 g, 22,3 mmol) y diisopropiletilamina (4,85 ml, 27,88 mmol) en 75 ml de metanol. Después de concentrarla hasta la sequedad, el residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 : gradiente del 7-8% de metanol en diclorometano) para obtener ácido 4-(bis(6-(heptanoiloxi)-2-hidroxihexil)amino)butanoico (37) (3,4 g, 54%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{NO}_8$, $[\text{M}+\text{H}] = 560.42$, Observado = 560.3

Síntesis de AIM-E3-E6+6 (29)



Como se expone en el Esquema 11: A una solución de ácido 4-(bis(6-(heptanoiloxi)-2-hidroxihexil)amino)butanoico (37) (2,0 g, 3,57 mmol) en 40 ml de diclorometano se le añadieron 2,6-lutidina (1,25 ml, 10,71 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (1,97 ml, 8,57 mmol) a 0°C . La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El análisis de MS indicó la finalización de la reacción y la formación de los productos di y tri-TBS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO_3 sat., agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de concentrarla hasta la sequedad,

el residuo aceitoso se disolvió en DMF/H₂O (10 ml/1 ml) y la solución resultante se calentó a 50°C durante 6 horas. El análisis MS indicó la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NH₄Cl sat., agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂; gradiente del 36-40% de acetato de etilo en hexano) para obtener AIM-E3-E6+6 (29, 1,54 g, 55% en dos pasos). Se confirmó mediante análisis MS.

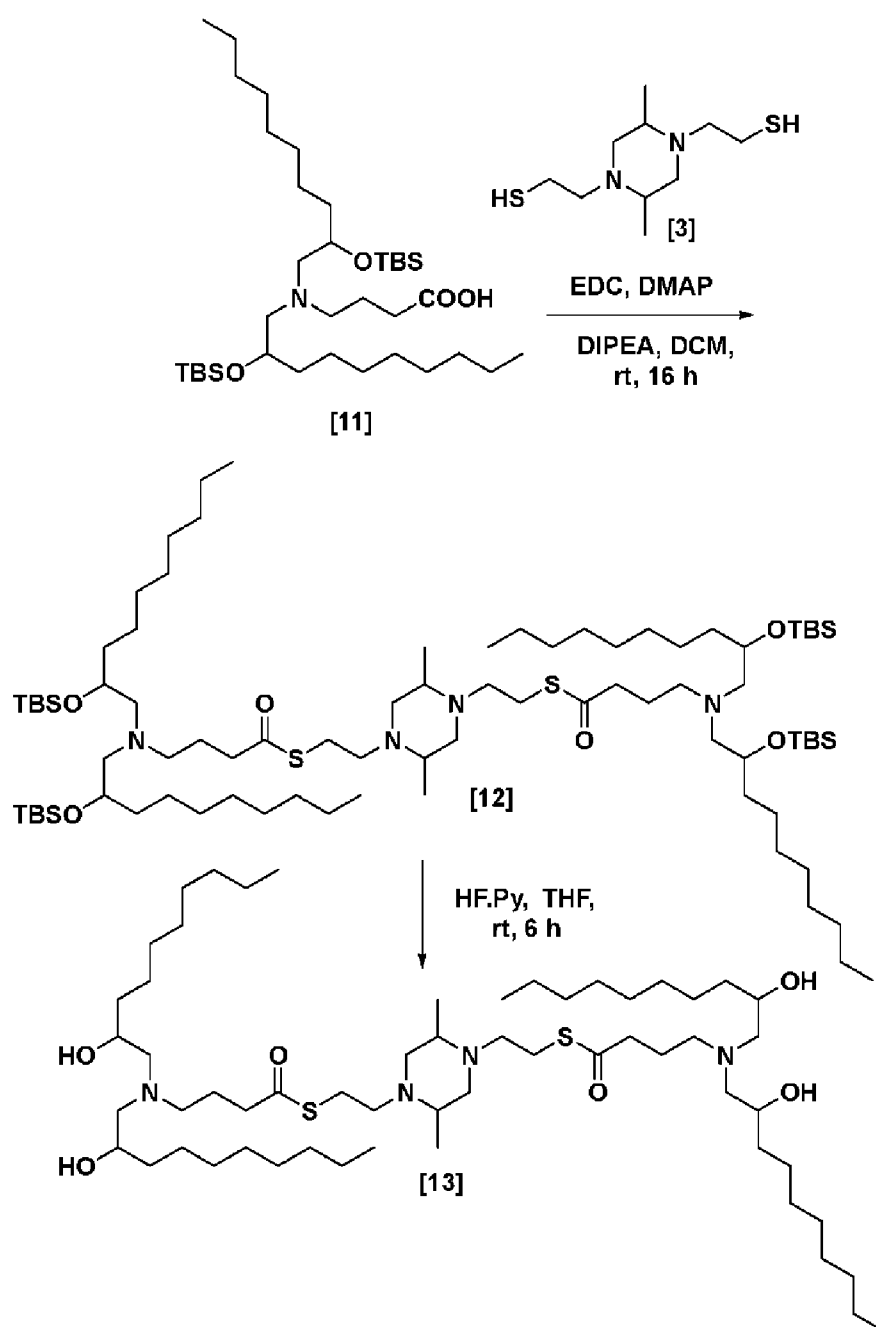
Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado C₄₂H₈₆NO₈Si₂, [M+H] = 788.59, Observado = 788.3

Ejemplos 12-13: Síntesis de lípidos catiónicos a base de tioéster de TEP

Los lípidos catiónicos a base de TEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 12:

Esquema 12 - Síntesis de TEP-TE-3-E10 [13]:



TEP-TE-3-E10-TBS [12]:

Como se expone en el Esquema 12: A una solución de [3] (0,125 g, 0,534 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió [11] (0,722 g, 1,121 mmol) en DCM (2 ml), EDC (0,307 g, 1,602 mmol), DMAP (0,026 g, 0,213 mmol), DIPEA (0,37 ml, 2,135 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [12] como un aceite amarillo pálido (0,44 g, 55%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado C₈₂H₁₇₃N₄O₆S₂Si₄, [M+H] = 1486.1, Observado = 1486.0

TEP-TE-3-E10 [13]:

Como se expone en el Esquema 12: A una solución de [12] (0,435 g, 0,293 mmol) en THF (4 ml) se le añadió lentamente HF.Py (70% de HF) (1,67 ml, 58,55 mmol) a 0°C y se agitó durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se concentró, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 3% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto puro [13] como un aceite incoloro (0,16 g, 53%). Se confirmó por análisis NMR y MS.

Resultados:

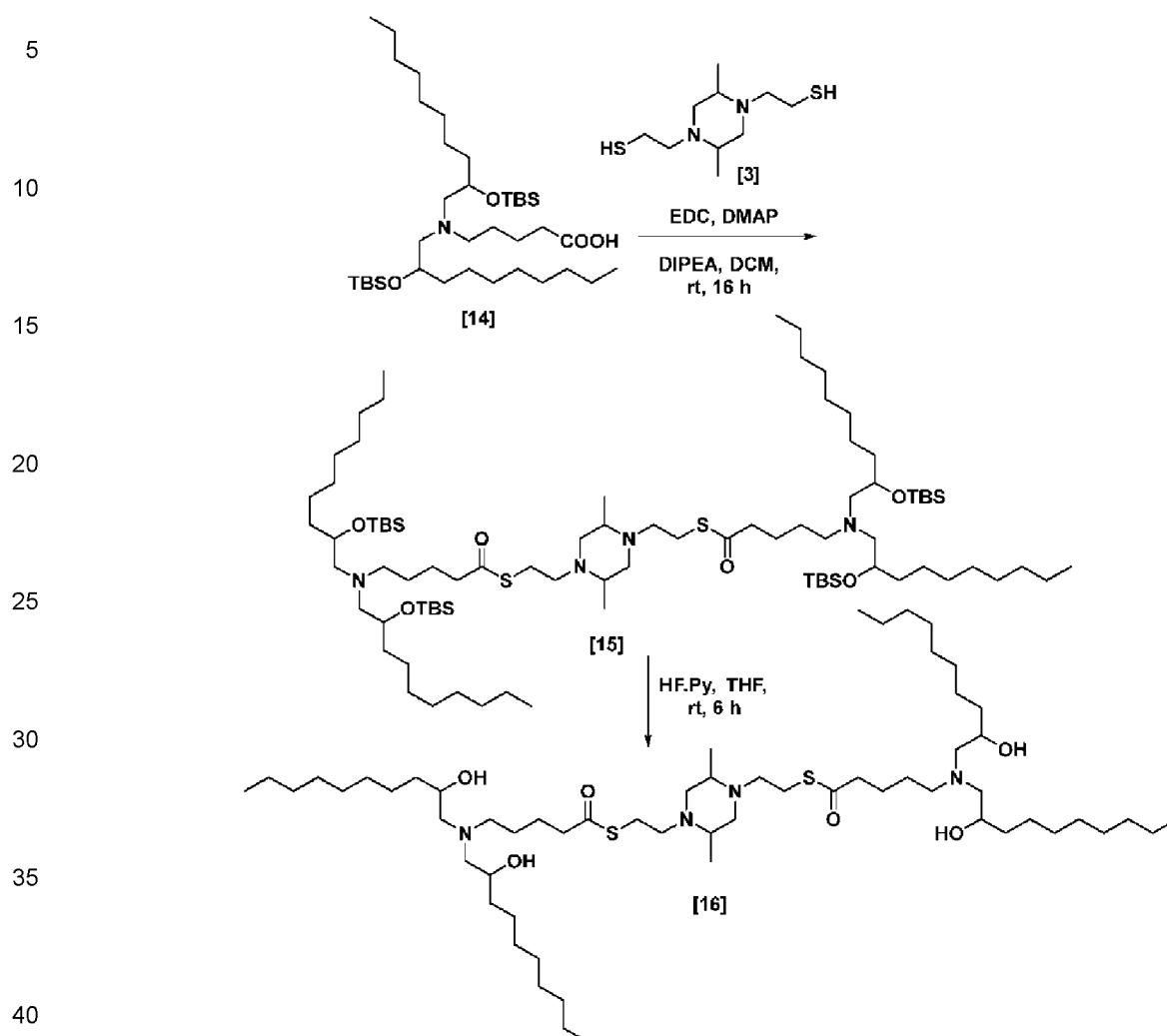
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.70-3.58 (m, 4H), 3.07-2.73 (m, 10H), 2.66-2.36 (m, 19H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.50-1.34 (m, 12H), 1.34-1.21 (m, 48H), 1.07 (d, 6H), 0.87 (t, 12H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 199.3, 69.7, 68.0, 62.7, 61.2, 59.9, 55.2, 55.0, 54.3, 52.5, 41.7, 41.7, 35.3, 35.2, 32.1, 30.0, 29.8, 29.5, 25.9, 25.8, 25.3, 23.2, 23.0, 22.9, 17.6, 14.3.

Análisis ESI-MS: Calculado para C₅₈H₁₁₇N₄O₆S₂, [M+H] = 1029.8; Observado = 1029.7

Los lípidos catiónicos a base de TEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 13:

Esquema 13 - Síntesis de TEP-TE-4-E10 [16]:

**TEP-TE-4-E10-TBS [15]:**

45 Como se expone en el esquema 13: a una solución de [3] (0,125 g, 0,534 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió [14] (0,737 g, 1,121 mmol) en DCM (2 ml), EDC (0,307 g, 1,602 mmol), DMAP (0,026 g, 0,213 mmol), DIPEA (0,37 ml, 2,135 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [15] como un aceite amarillo pálido (0,495 g, 61%). Se confirmó mediante análisis por MS.

50

Resultados:

55 Análisis ESI-MS: Calculado C₈₄H₁₇₇N₄O₆S₂Si₄, [M+H]⁺ = 1514.2, Observado = 1514.0

TEP-TE-4-E10 [16]:

60 Como se expone en el Esquema 13: A una solución de [15] (0,49 g, 0,323 mmol) en THF (4 ml) se le añadió lentamente HF.Py (70% HF) (1,85 ml, 64,73 mmol) a 0°C y se agitó durante 5 minutos. A continuación, la mezcla de la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se concentró, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró, y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 3% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto puro [16] como un aceite incoloro (0,166 g, 49%). Se confirmó por análisis NMR y MS.

65

Resultados:

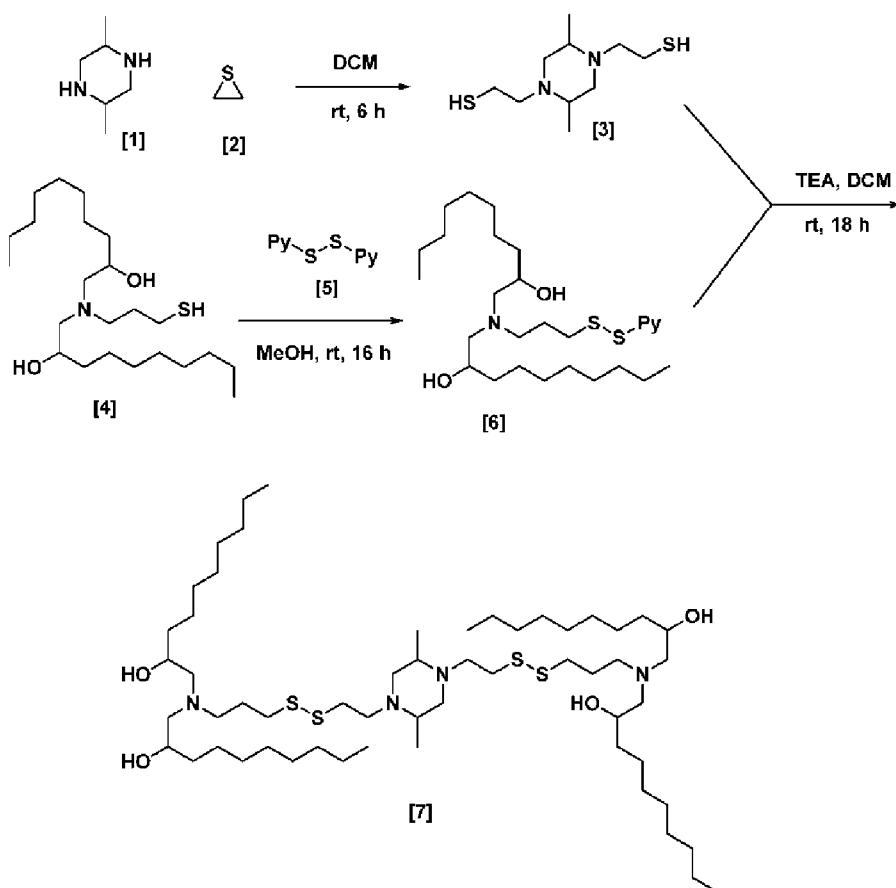
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.70-3.58 (m, 4H), 3.07-2.73 (m, 10H), 2.64-2.35 (m, 19H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.57-1.35 (m, 16H), 1.34-1.17 (m, 48H), 1.07 (d, 6H), 0.87 (t, 12H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.4, 199.3, 69.6, 68.0, 62.8, 61.4, 59.9, 55.8, 55.1, 55.0, 53.6, 52.6, 43.9, 43.8, 35.3, 35.2, 32.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.5, 26.5, 25.9, 25.8, 25.2, 23.49, 23.4, 22.9, 17.6, 14.3.

Análisis ESI-MS: Calculado para C₆₀H₁₂₁N₄O₆S₂, [M+H] = 1057.8; Observado = 1057.8

Ejemplos 14-15: Síntesis de lípidos catiónicos a base de disulfuro de TEP

Los lípidos catiónicos a base de TEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14:

Esquema 14 - Síntesis de TEP-SS-3-E1O [7]:**2,2'-(2,5-dimetilpiperazina-1,4-diil)bis(etano-1-tiol) [3]:**

Como se expone en el Esquema 14: A una solución de 2,5-dimetilpiperazina [1] (3,0 g, 26,27 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió lentamente sulfuro de etileno [2] (6,25 ml, 105,08 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por MS. La mezcla de la reacción se concentró para obtener el compuesto [3] como un sólido amarillo pálido (6,1 g, 99%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado para C₁₀H₂₃N₂S₂, [M+H] = 235,1; Observado = 235,2

1,1'-((3-(piridin-2-ildisulfaneil)propil)azanedil)bis(decan-2-ol) [6]:

Como se expone en el Esquema 14: A una solución de [5] (0,027 g, 0,12 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadió [4] (0,050 g, 0,12 mmol) en MeOH (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez se hubo completado la reacción, según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se concentró y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 40% de EtOAc en DCM) para obtener el compuesto puro [6] como un aceite amarillo pálido (0,030 g, 48%). Se confirmó mediante análisis por MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado para C₂₈H₅₃N₂O₂S₂, [M+H] = 513.3; Observado = 513.3

TEP-SS-3-E10 [7]:

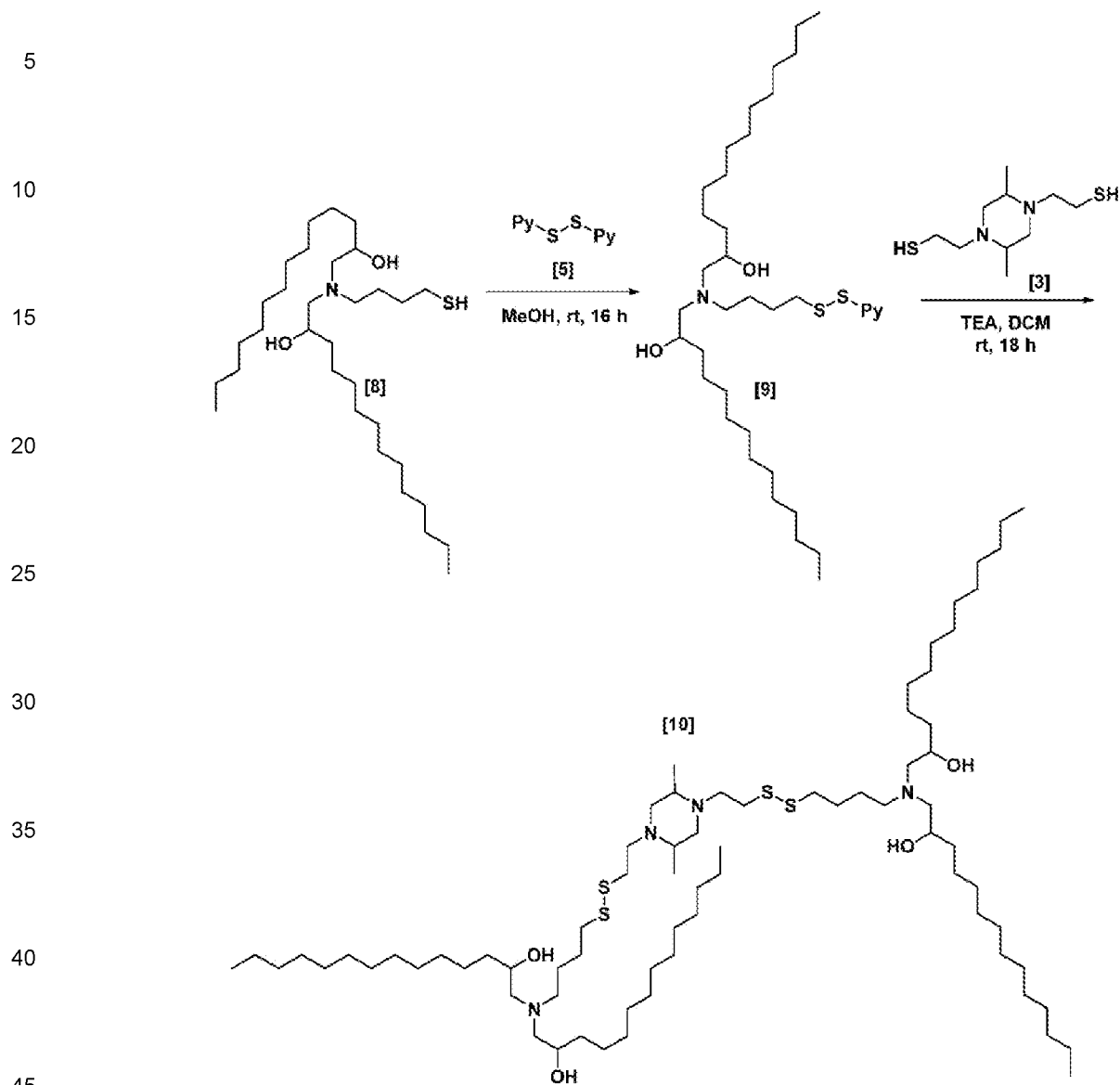
Como se expone en el Esquema 14: A una solución de [3] (0,030 g, 0,128 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió trietilamina (53 ml, 0,384 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. A esto se le añadió [6] (0,144 g, 0,281 mmol) en DCM (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se concentró y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: del 5% al 10% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto puro [6] como un aceite amarillo pálido (0,013 g, 59%). Se confirmó por análisis ¹H NMR y MS.

¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3.87-3.68 (m, 4H), 3.20-2.38 (m, 25H), 2.31-1.86 (m, 5H), 1.66-1.37 (m, 12H), 1.37-1.17 (m, 48H), 1.13 (d, 6H), 0.87 (t, 12H).

Análisis ESI-MS: Calculado C₅₆H₁₁₇N₄O₄S₄, [M+H] = 1037.8; Observado = 1037.7

Los lípidos catiónicos a base de TEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 15:

Esquema 15- Síntesis de TEP-SS-4-E14 [10]:



1,1'-((4-(piridin-2-ildisulfaneil)butil)azanedil)bis(tetradecan-2-ol) [9]:

Como se expone en el Esquema 15: A una solución de [5] (0,38 g, 1,75 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió [8] (0,93 g, 1,75 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se concentró y el compuesto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: 30%- 40% de EtOAc en DCM) para obtener el compuesto puro [9] como un aceite amarillo pálido (0,59 g, 53%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado para C₃₇H₇₁N₂O₂S₂, [M+H] = 639.5; Observado = 639.5

TEP-SS-4-E14 [10]:

Como se expone en el Esquema 15: A una solución de [3] (0,1 g, 0,43 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió trietilamina (178 ml, 1,28 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos. A esto se añadió [9] (0,6 g, 0,94 mmol) en DCM (9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se concentró y el compuesto bruto se purificó por

cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4-5% de MeOH en DCM) para obtener el compuesto puro [10] como un aceite incoloro (0,087 g, 16%). Se confirmó por análisis ^1H NMR y MS.

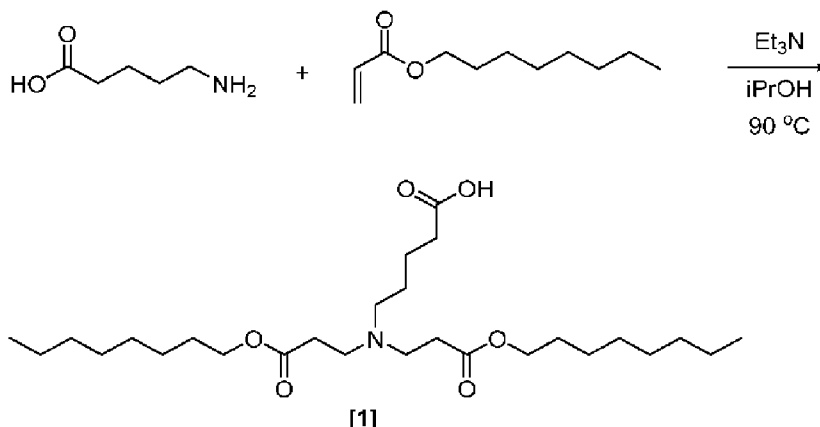
^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 3.77-3.61 (m, 4H), 3.12-2.99 (m, 3H), 2.88-2.40 (m, 29H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 12H), 1.36-1.18 (m, 80H), 1.09 (d, 6H), 0.88 (t, 12H).

Análisis ESI-MS: Calculado para $\text{C}_{74}\text{H}_{153}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$, $[\text{M}+\text{H}] = 1290.0$; Observado = 1289.9

Ejemplos 16-23: Síntesis de lípidos catiónicos a base de HEP adicionales

Los productos intermedios de los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 16:

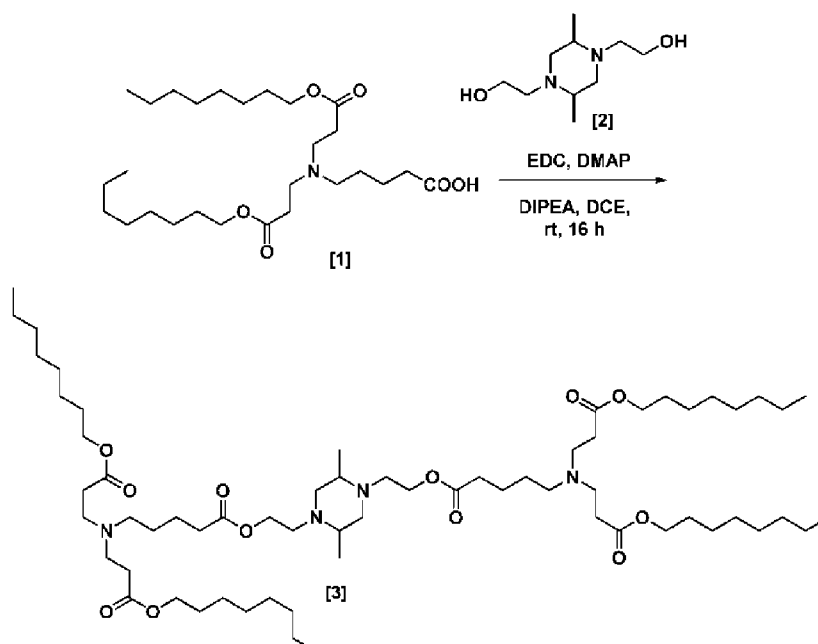
Esquema 16 - Síntesis del producto intermedio de ácido [1]:



Como se expone en el Esquema 16: A la solución de ácido 5-aminovaleico (0,5 g, 4,27 mmol) disuelta en i-PrOH (5 ml) y Et_3N (1,2 ml) se le añadió acrilato de n-octilo (2,7 ml, 12,8 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 3 h. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla bruta se evaporó a presión reducida. Finalmente, el material bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-12% de MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el compuesto puro [1] como un aceite incoloro (0,56 g, 27%). $[\text{M}+\text{H}]$ Esperado = 486.4 Observado = 486.4

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 17:

Esquema 17 - Síntesis de HEP-E4-O8 [3]:



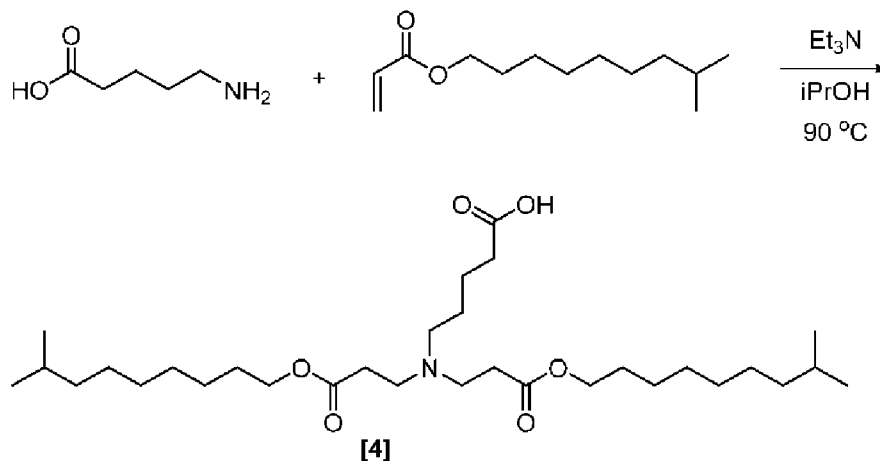
Como se expone en el Esquema 17: A una solución de [2] (0,100 g, 0,494 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió [1] (0,530 g, 1,09 mmol) en DCE (8 ml), EDC (0,284 g, 1,48 mmol), DMAP (0,12 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,86 ml, 4,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [3] como un aceite amarillo pálido (0,15 g, 27%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado C₆₄H₁₂₁N₄O₁₂, [M+H] = 1137.90, Observado = 1137.85

Los productos intermedios de los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 18:

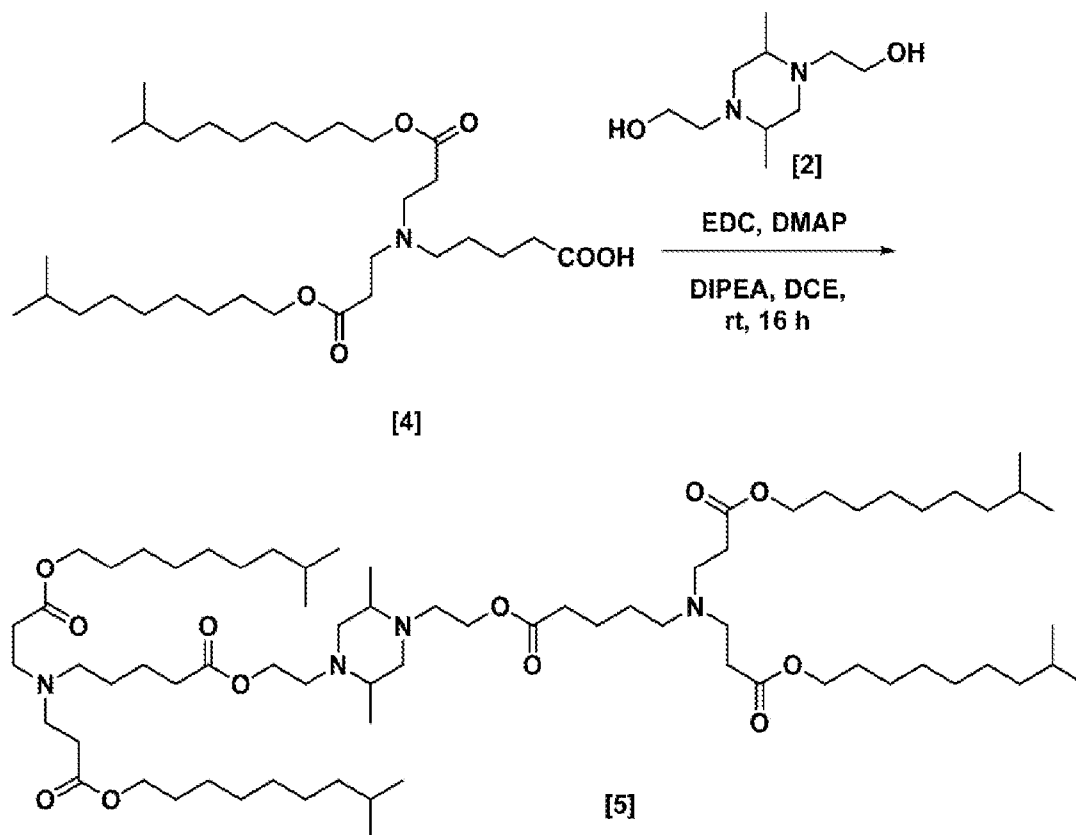
Esquema 18 - Síntesis del producto intermedio de ácido [4]:



Como se expone en el Esquema 18: A la solución de ácido 5-aminovaleico (0,5 g, 4,27 mmol) disuelta en i-PrOH (5 ml) y Et₃N (1,2 ml) se le añadió acrilato de isodecilo (3,12 ml, 12,8 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 3 h. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla bruta se evaporó a presión reducida. Finalmente, el material bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-12% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto puro [4] como un aceite incoloro (0,420 g, 18%). [M+H] Esperado = 542,4 Observado = 542,4

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 19:

Esquema 19 - Síntesis de HEP-E4-Oi10 [5]:



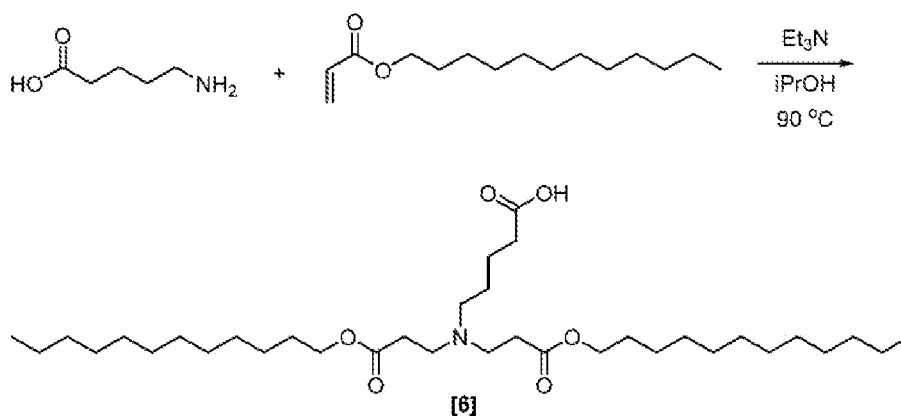
Como se expone en el Esquema 19: A una solución de [2] (0,065 g, 0,321 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió [4] (0,382 g, 0,707 mmol) en DCE (6 ml), EDC (0,184 g, 0,964 mmol), DMAP (0,079 g, 0,642 mmol), DIPEA (0,56 ml, 3,21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO_3 , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [5] como un aceite amarillo pálido (95 mg, 24%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{137}\text{N}_4\text{O}_{12}$, $[\text{M}+\text{H}] = 1250.02$, Observado = 1250.0

Los productos intermedios de lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 20:

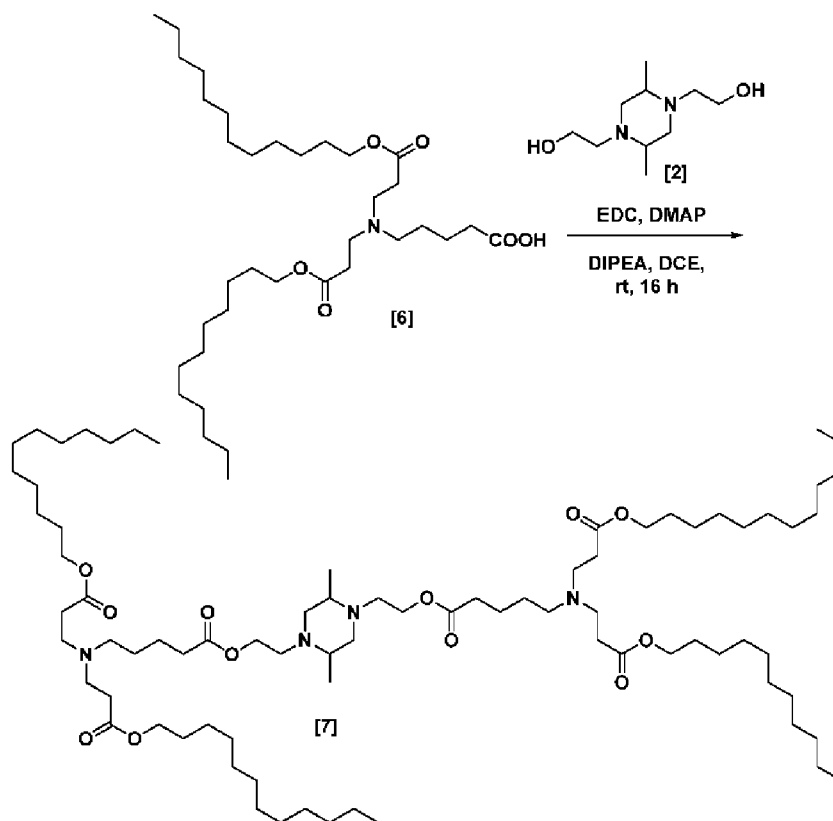
Esquema 20 - Síntesis del producto intermedio de ácido [6]:



Como se expone en el Esquema 20: A la solución de ácido 5-aminovaleico (0,5 g, 4,27 mmol) disuelta en i-PrOH (5 ml) y Et₃N (1,2 ml) se le añadió acrilato de tetradecilo (3,08 g, 12,8 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 3 h. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla bruta se evaporó a presión reducida. Finalmente, el material bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-12% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto puro [6] como un aceite incoloro (0,720 g, 28%). [M+H] Esperado = 598.5 Observado = 598.5

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 21:

Esquema 21 - Síntesis de HEP-E4-O12 [7]:



Como se expone en el Esquema 21: A una solución de [2] (0,100 g, 0,494 mmol) en DCE (2 ml) se le añadieron

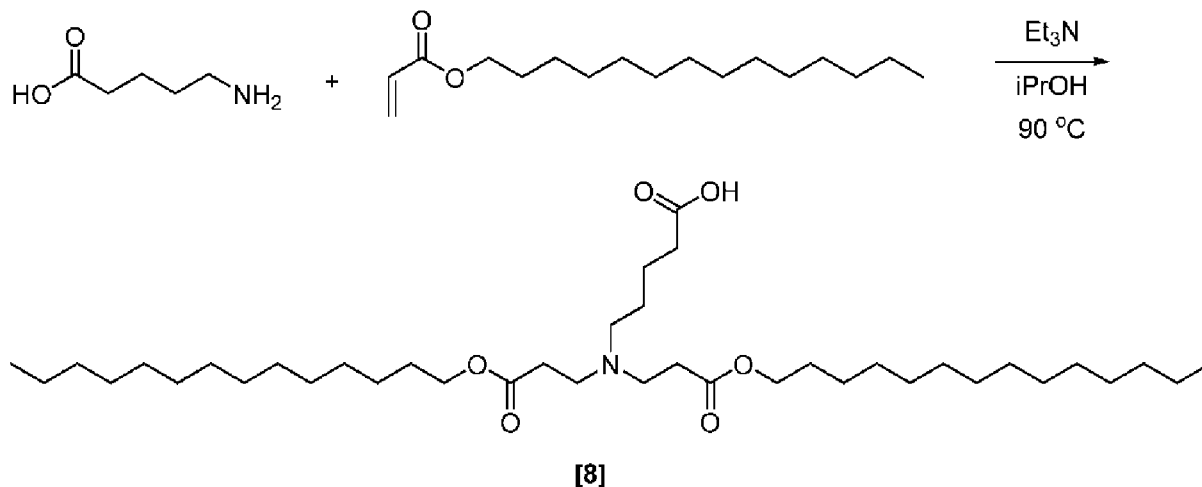
[6] (0,650 g, 1,09 mmol) en DCE (8 ml), EDC (0,284 g, 1,48 mmol), DMAP (0,12 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,86 ml, 4,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [7] como un aceite incoloro (0,20 g, 30%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado C₈₀H₁₅₃N₄O₁₂, [M+H] = 1362.15, Observado = 1362.09

Los productos intermedios de los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 22:

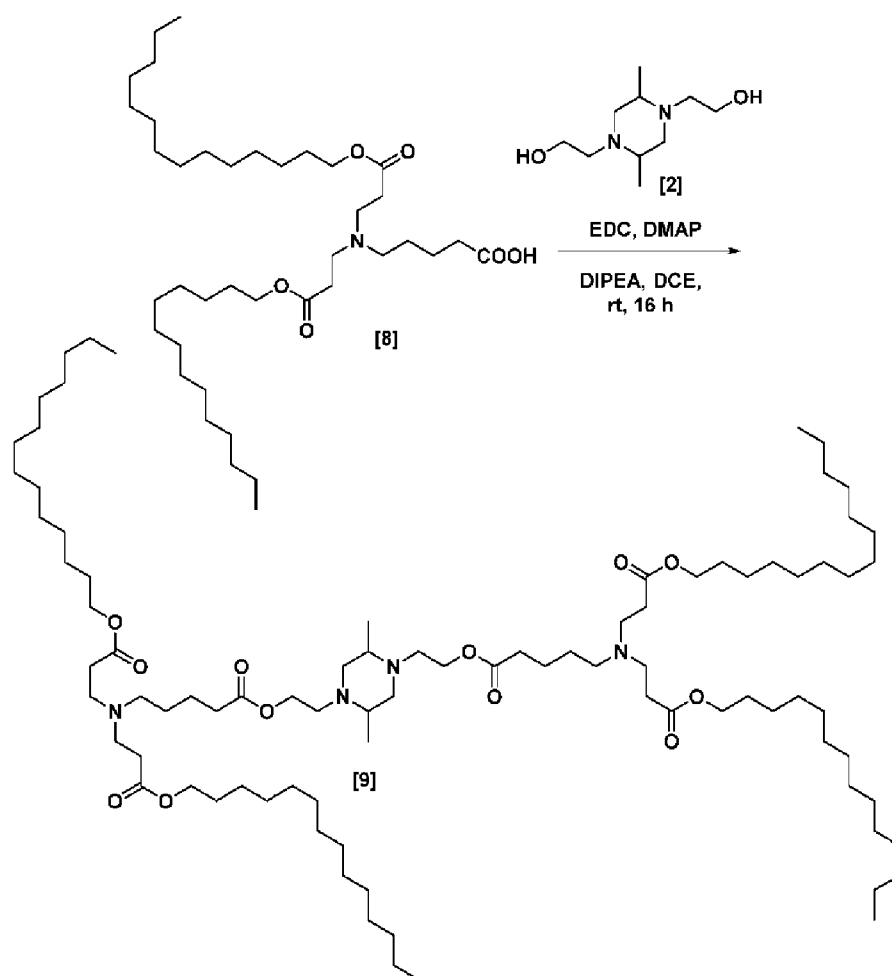
Esquema 22 - Síntesis del producto intermedio de ácido [8]:



25 Como se expone en el Esquema 22: A la solución de ácido 5-aminovaleico (0,5 g, 4,27 mmol) disuelta en i-PrOH (5 ml) y Et₃N (1,2 ml) se le añadió acrilato de tetradecilo (3,4 g, 12,8 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 3 h. Una vez se hubo completado la reacción, la mezcla bruta se evaporó a presión reducida. Finalmente, el material bruto se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (0-12% de MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto puro [8] como un aceite incoloro (0,680 g, 24%). [M+H]⁺ Esperado = 654.6 Observado = 654.6

Los lípidos catiónicos a base de HEP descritos en la presente pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 23:

Esquema 23 - Síntesis de HEP-E4-O14 [9]:



Como se expone en el Esquema 23: a una solución de [2] (0,100 g, 0,494 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió [8] (0,711 g, 1,09 mmol) en DCE (8 ml), EDC (0,284 g, 1,48 mmol), DMAP (0,12 g, 0,99 mmol), DIPEA (0,86 ml, 4,94 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez se hubo completado la reacción según se monitorizó por TLC y MS. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 4% de EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [9] como un aceite amarillo pálido (0,22 g, 30%). Se confirmó mediante análisis MS.

Resultados:

Análisis ESI-MS: Calculado C₈₈H₁₆₉N₄O₁₂, [M+H]⁺ = 1474.27, Observado = 1474.20

Ejemplo 24: Formulación de nanopartículas lipídicas

Los lípidos catiónicos descritos en la presente pueden usarse en la preparación de nanopartículas lipídicas de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos adecuados incluyen métodos descritos en la Publicación Internacional N° WO 2018/089801.

Un proceso ejemplar para la formulación de nanopartículas lipídicas es el Proceso A de la WO 2018/089801 (ver, por ejemplo, el Ejemplo 1 y la Figura 1 de la WO 2018/089801). El Proceso A ("A") se refiere a un método convencional para encapsular ARNm mezclando ARNm con una mezcla de lípidos, sin preformar primero los lípidos en nanopartículas lipídicas. En un proceso ejemplar, se prepararon por separado una solución de lípidos en etanol y una solución acuosa tamponada de ARNm. Se preparó una solución de mezcla de lípidos (lípidos catiónicos, lípidos auxiliares, lípidos zwitteriónicos, lípidos PEG, etc.) disolviendo los lípidos en etanol. La solución de ARNm se preparó disolviendo el ARNm en tampón de citrato. A continuación, estas dos soluciones se mezclaron usando un sistema de bombeo. En algunos casos, las dos soluciones se mezclaron usando un sistema de bomba de engranajes. En ciertas realizaciones, las dos soluciones se mezclaban usando una unión en "T" (o unión en "Y"). Luego, la mezcla se purificó mediante diafiltración con un proceso TFF. La formulación resultante se concentró y se almacenó a 2-8°C hasta su uso posterior.

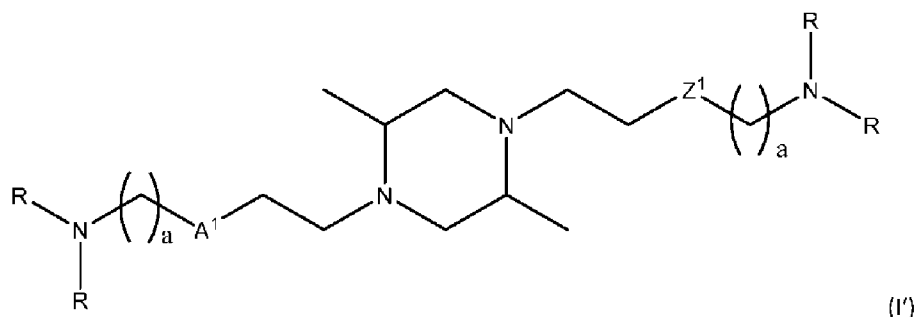
Un segundo proceso ejemplar para la formulación de nanopartículas lipídicas es el Proceso B de la WO 2018/089801 (ver, por ejemplo, el Ejemplo 2 y la Figura 2 de la WO 2018/089801). El Proceso B ("B") se refiere a un proceso para encapsular ARNm mezclando nanopartículas lipídicas preformadas con ARNm. En el Proceso B pueden emplearse una variedad de condiciones diferentes, como temperaturas variables (es decir, calentar o no calentar la mezcla), tampones y concentraciones. En un proceso ejemplar, los lípidos disueltos en etanol y tampón citrato se mezclaron usando un sistema de bomba. El mezclado instantáneo de las dos corrientes dio como resultado la formación de nanopartículas lipídicas vacías, que fue un proceso de autoensamblaje. La mezcla de la formulación resultante fueron nanopartículas lipídicas vacías en tampón citrato que contenía alcohol. A continuación, la formulación se sometió a un proceso de purificación TFF en el que se produjo un intercambio de tampones. Luego, la suspensión resultante de nanopartículas lipídicas vacías preformadas se mezcló con ARNm usando un sistema de bombeo. Para ciertos lípidos catiónicos, el calentamiento de la solución después del mezclado dio como resultado un mayor porcentaje de nanopartículas lipídicas que contenían ARNm y un mayor rendimiento total de ARNm.

Ejemplo 25: Administración de ARNm de luciferasa de luciérnaga (FFL) mediante administración intratraqueal

Las formulaciones de nanopartículas lipídicas preparadas usando el Proceso A que comprenden ARNm de FFL, lípido catiónico, DMG-PEG2000, colesterol y DOPE (relación de % molar 40:5:25:30 o 45:5:20:30) se administraron a ratones CD1 macho (6-8 semanas de edad) mediante una única administración de aerosol intratraqueal a través de un Microsprayer® (50ul/animal) mientras estaban anestesiados. Aproximadamente a las 24 horas después de la dosis, los animales recibieron una dosis de luciferina de 150 mg/kg (60 mg/ml) mediante inyección intraperitoneal a 2,5ml/kg. Después de 5-15 minutos, se tomaron imágenes de todos los animales usando un sistema de imagenología IVIS para medir la producción de luciferasa en el pulmón. La Figura 1 muestra que las nanopartículas lipídicas que comprenden los lípidos catiónicos descritos en la presente son eficaces en la administración de ARNm de FFL in vivo sobre la base de la actividad de luciferasa positiva.

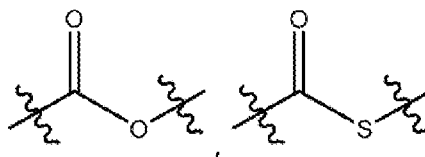
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I'):

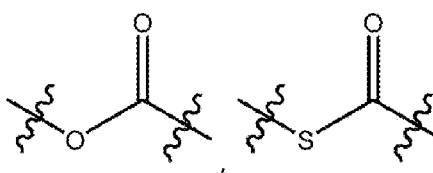


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

A¹ se selecciona entre

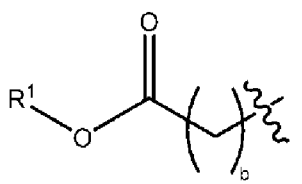


y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$; **Z¹** se selecciona entre



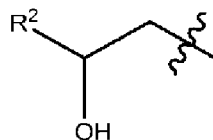
y -S-S-, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$; cada **R** se selecciona independientemente entre:

(i)



en donde cada **R¹** se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, -alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, y -alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido; y

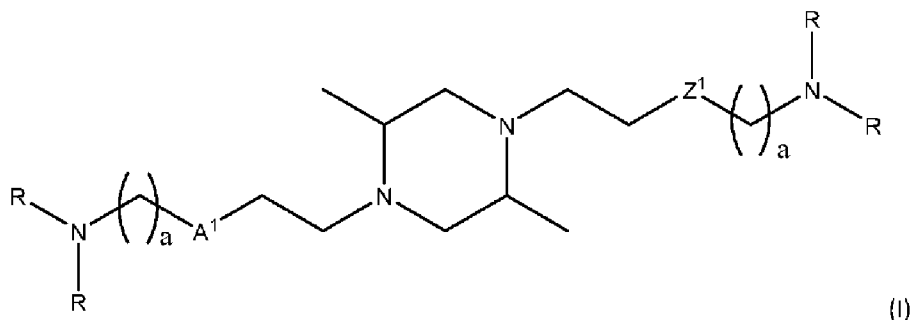
(ii)



en donde cada **R²** se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido;

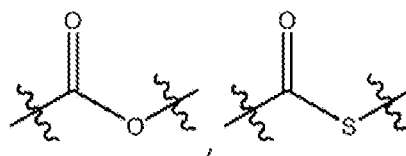
cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4 y 5; y
cada **b** se selecciona independientemente entre 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I):

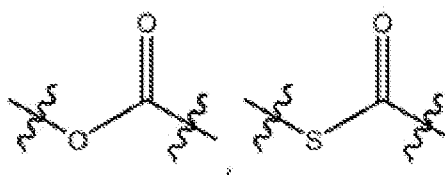


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

A¹ se selecciona entre

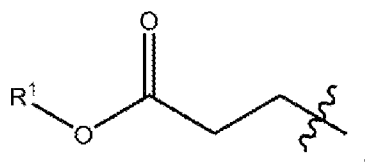


y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al -(CH₂)ₐ-; Z¹ se selecciona entre



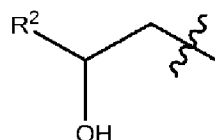
y -S-S-, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al -(CH₂)ₐ-; cada R se selecciona independientemente entre:

(i)



en donde cada R¹ se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, -alquilo opcionalmente sustituido-(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, y -alquilo opcionalmente sustituido-O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido; y

(ii)

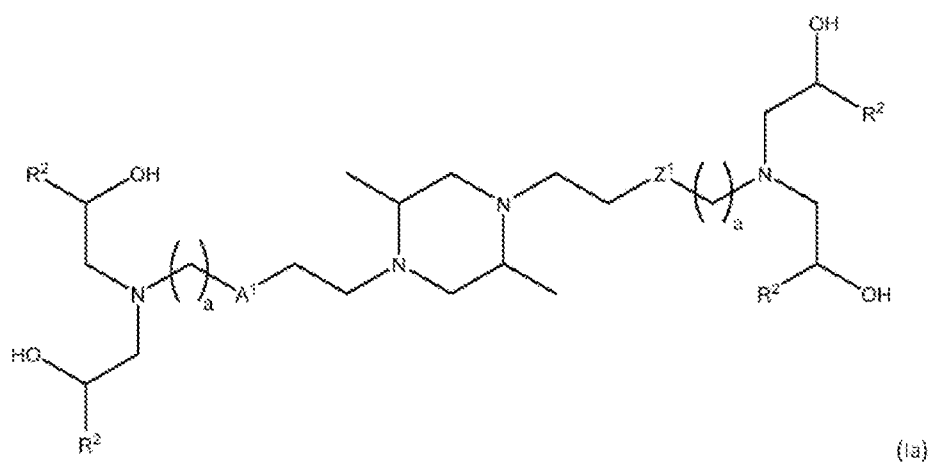


en donde cada R² se selecciona independientemente entre alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido; y

cada a se selecciona independientemente entre 2, 3, 4 y 5.

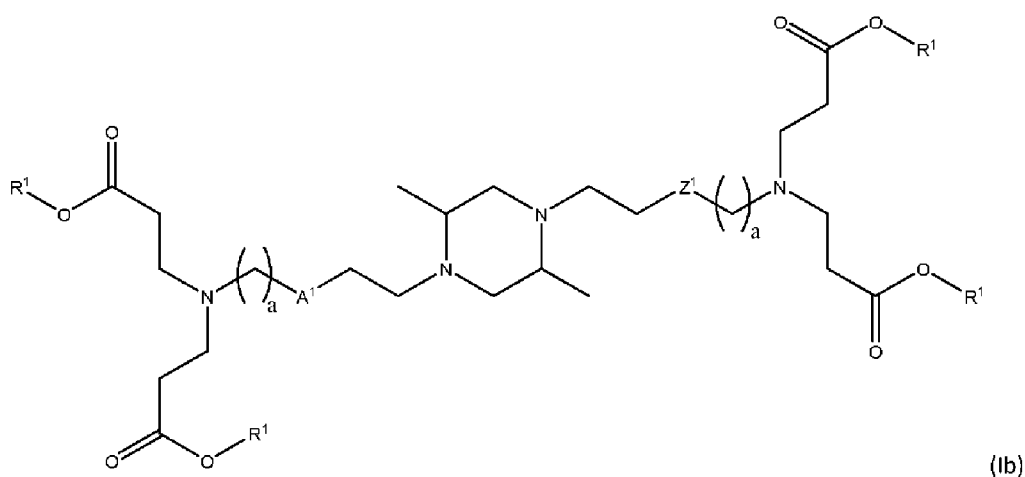
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2,

(a) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ia):



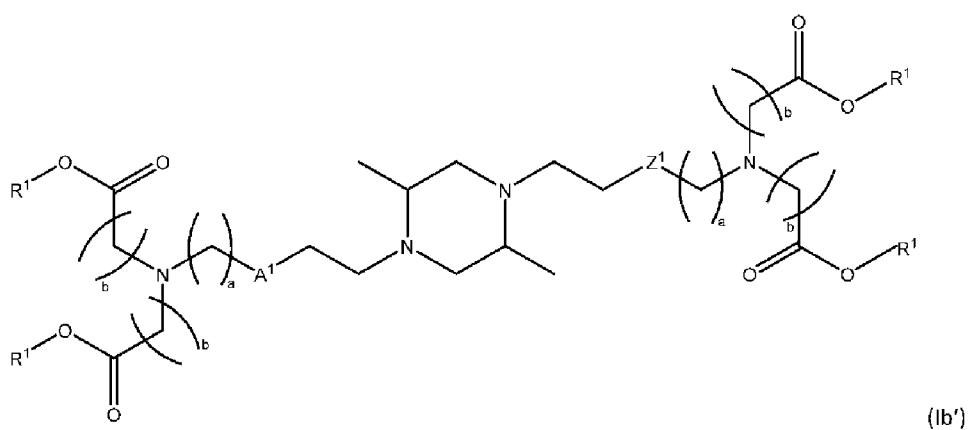
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(b) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ib'):

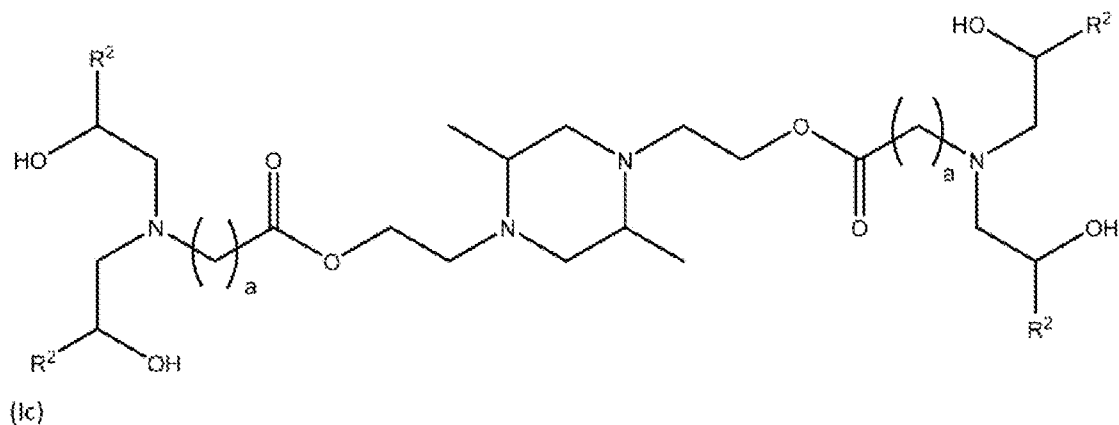


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

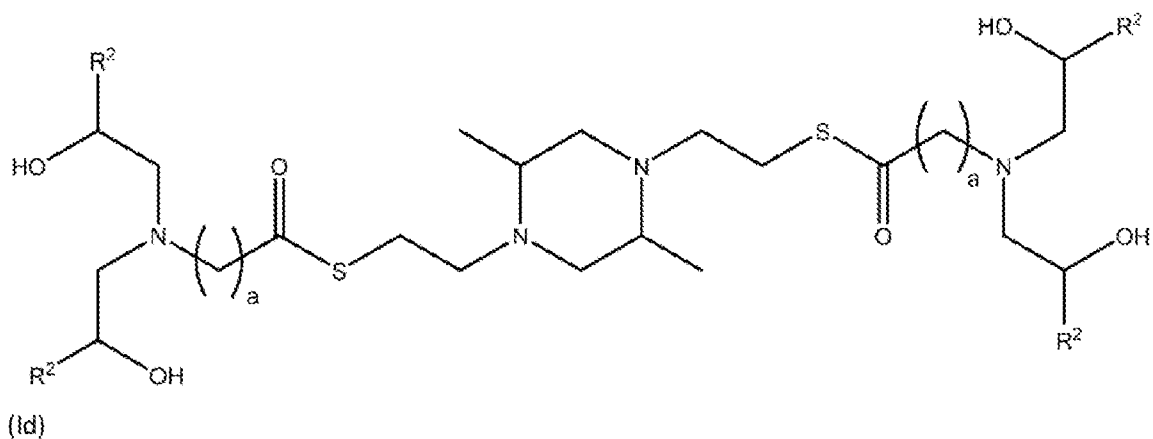
(a) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I'), (I) o (Ia),

(i) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ic):



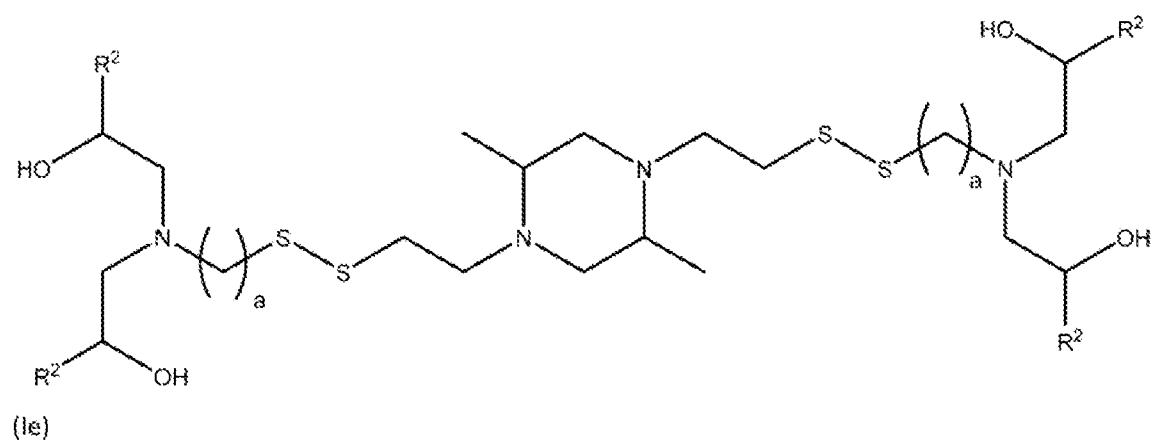
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(ii) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Id):



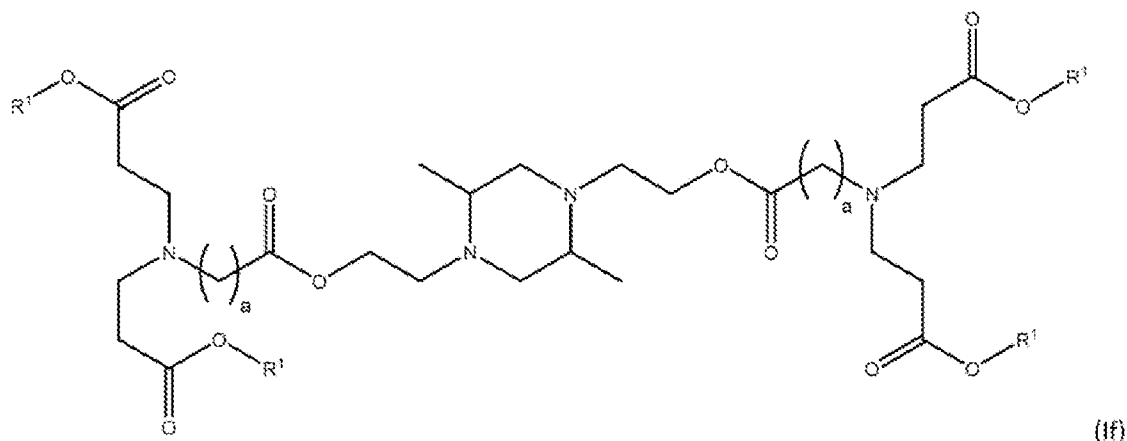
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(iii) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (Ie):



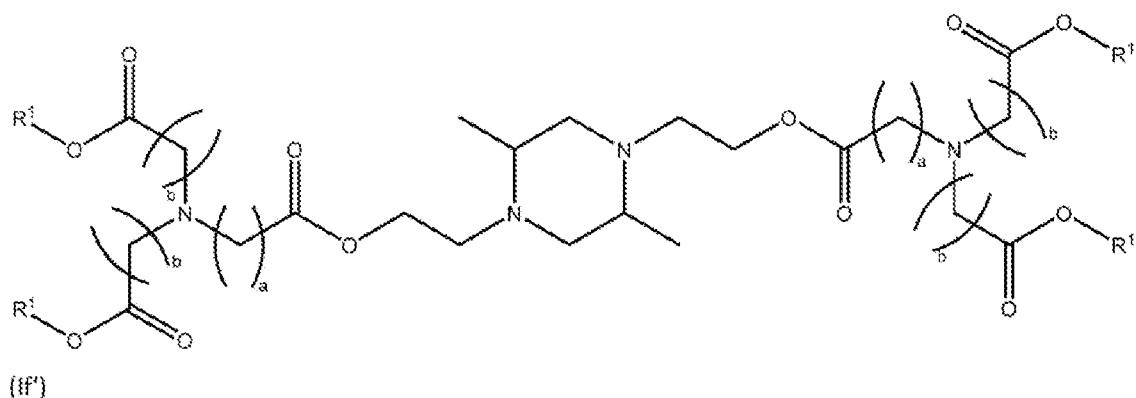
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

(b) en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I'), (I), (Ib) o (Ib'), en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (If):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

o en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (I^f):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada **a** se selecciona independientemente entre 2, 3 y 4, opcionalmente

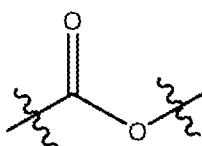
(a) en donde cada a es 2, o

(b) en donde cada a es 3, o

(c) en donde cada a es 4.

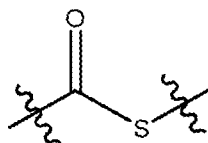
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ib) o (Ib'),

(a)(i) $\mathbf{A}^1$ es



en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$, o

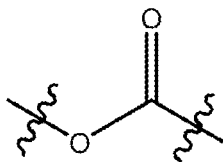
(ii) $\mathbf{A}^1$ es



en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$, o

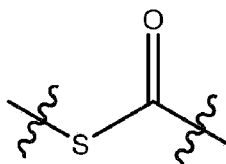
(iii) A^1 es $-S-S-$, y/o

(b)(i) Z^1 es



en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$, o

(ii) Z^1 es



en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$, o

(iii) Z^1 es $-S-S-$.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en el compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ib), (Ib'), (If) o (If'), cada R^1 es igual, por ejemplo,

cada R^1 es un alquilo opcionalmente sustituido, o

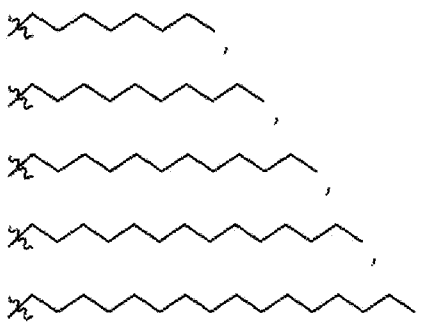
cada R^1 es un alquenilo opcionalmente sustituido, o

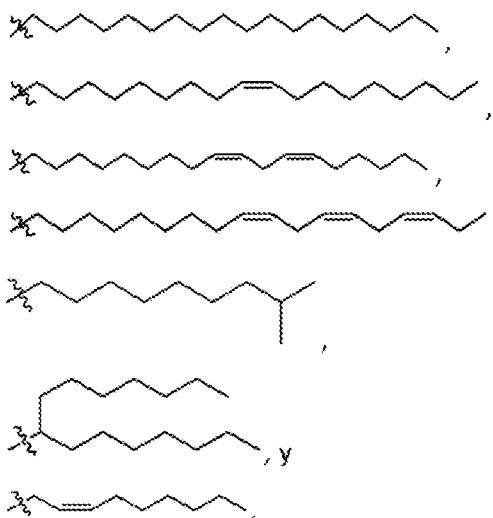
cada R^1 es un alquinilo opcionalmente sustituido, o

cada R^1 es $-\text{alquilo opcionalmente sustituido}-(C=O)-O-\text{alquilo opcionalmente sustituido}$, o

cada R^1 es $-\text{alquilo opcionalmente sustituido}-O-(C=O)-\text{alquilo opcionalmente sustituido}$, o

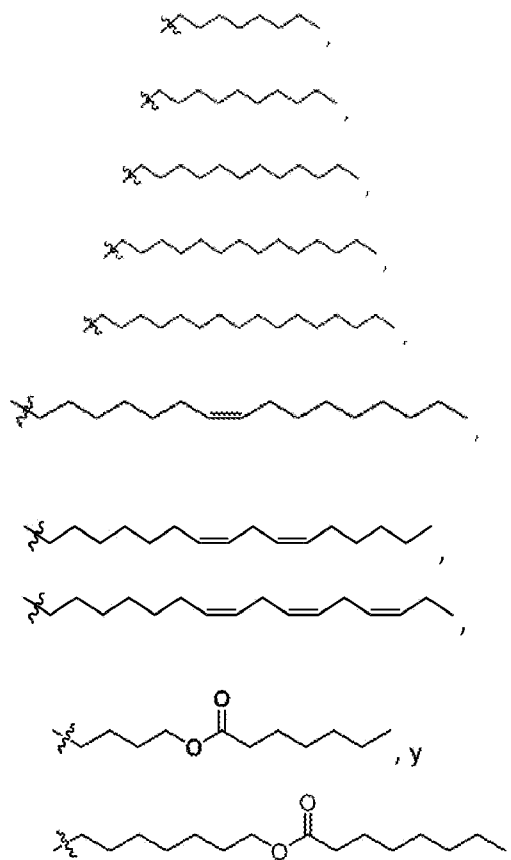
cada R^1 se selecciona entre:





8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde en el compuesto de Fórmula (I'), (I), (Ia), (Ie), (Id), o (Ie), cada R^2 es igual, por ejemplo,

cada R^2 es un alquilo opcionalmente sustituido, o
 cada R^2 es un alquenilo opcionalmente sustituido, o
 cada R^2 es un alquinilo opcionalmente sustituido, o
 cada R^2 es un acilo opcionalmente sustituido, o
 cada R^2 se selecciona entre:



9. Un compuesto seleccionado entre los enumerados en las Tablas A-D, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición que comprende el lípido catiónico de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG.

11. La composición de la reivindicación 10, en donde la composición es una nanopartícula lipídica, opcionalmente un liposoma, por ejemplo,

en donde el uno o más lípidos catiónicos constituyen aproximadamente del 30% molar al 60% molar de la nanopartícula lipídica, y/o

en donde el uno o más lípidos no catiónicos constituyen del 10% molar al 50% molar de la nanopartícula lipídica, y/o

en donde el uno o más lípidos modificados con PEG constituyen del 1% molar al 10% molar de la nanopartícula lipídica, y/o

en donde el lípido a base de colesterol constituye del 10% molar al 50% molar de la nanopartícula lipídica.

12. La composición de la reivindicación 11, en donde la nanopartícula lipídica encapsula un ácido nucleico, opcionalmente un ARNm que codifica un péptido o una proteína.

13. La composición de la reivindicación 11, en donde la nanopartícula lipídica encapsula un ARNm que codifica un péptido o proteína, y/o

en donde las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación para el ARNm de

(i) por lo menos el 70%;

(ii) por lo menos el 75%;

(iii) por lo menos el 80%;

(iv) por lo menos el 85%;

(v) por lo menos el 90%; o

(vi) por lo menos el 95%.

14. La composición de la reivindicación 13 para su uso en terapia.

15. La composición de la reivindicación 13 para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad susceptible de tratamiento o prevención por el péptido o proteína codificados por el ARNm, opcionalmente en donde la enfermedad es (a) una deficiencia de proteínas, opcionalmente en donde la deficiencia de proteínas afecta al hígado, pulmón, cerebro o músculo, (b) una enfermedad autoinmune, (c) una enfermedad infecciosa, o (d) cáncer.

16. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en donde la composición se administra por vía intravenosa, intratecal o intramuscular, o por administración pulmonar, opcionalmente mediante nebulización.

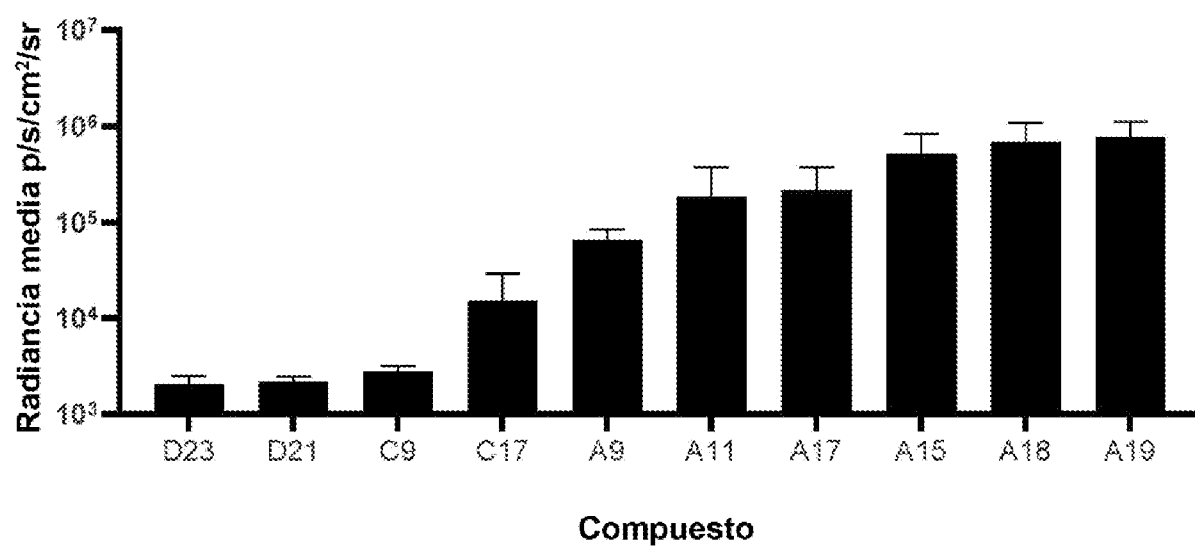


FIG. 1