

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 317**

51 Int. Cl.:

A61K 9/51 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2017 PCT/US2017/032967**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17201091**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2017 E 17800042 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3458074**

54 Título: **Composiciones para la distribución de ARNt en nanopartículas y procedimientos de uso de las mismas**

30 Prioridad:
16.05.2016 US 201662337096 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2024

73 Titular/es:
**BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
210 West 7th Street
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:
**THOMAS, PHILIP, J.;
SIEGWART, DANIEL, J.;
JOHNSON, ARTHUR, E.;
TORRES, MICHAEL, J. y
MILLER, JASON, B.**

74 Agente/Representante:
GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 985 317 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

Composiciones para la distribución de ARNt en nanopartículas y procedimientos de uso de las mismas

ANTECEDENTES**1. Campo**

- 5 La presente divulgación se refiere en general al campo de las enfermedades y trastornos genéticos y formulaciones farmacéuticas. Más específicamente, se refiere a procedimientos de administración de ARNt en forma de composición de nanopartículas.

2. Descripción del arte relacionado

- 10 La síntesis de proteínas *in vivo* está dirigida por un código genético que incluye 61 codones de tres pares de bases que codifican para diferentes aminoácidos y 3 codones de tres pares de bases que terminan la síntesis de una proteína. Cuando una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína se muta para contener un codón de parada en lugar de un codón para el siguiente aminoácido, la proteína resultante se termina prematuramente y normalmente no es funcional. Tales mutaciones, denominadas mutaciones sin sentido, dan lugar a numerosas enfermedades genéticas diferentes, incluidos muchos casos de fibrosis quística.
- 15 Una opción de tratamiento potencial sería tratar estas mutaciones sin sentido con un ARNt que permita la producción de la proteína completa. Desafortunadamente, los esfuerzos por desarrollar ARNt y composiciones de ARNt que puedan administrarse a un paciente han tenido un éxito limitado. Por lo tanto, las nuevas composiciones y procedimientos para administrar ARNt a un paciente son de importancia clínica.
- 20 El documento US 2015/0297749 desvela una nanopartícula lipídica sólida catiónica similar a una lipoproteína de baja densidad dirigida a células hepáticas, incluidas células parenquimatosas y células no parenquimatosas, una composición para la administración de dianas hepáticas, una composición para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades hepáticas que comprende la misma, y un procedimiento para la diana hepática de un principio activo.

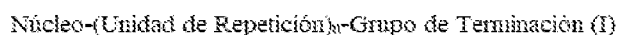
SUMARIO

- 25 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones como las definidas en las reivindicaciones que pueden usarse para administrar ARNt o derivados de ARNt a una célula. La divulgación también proporciona una composición para uso en medicina que comprende:

(A) un ácido ribonucleico de transferencia (ARNt);

(B) un compuesto de administración de aminolípidos;

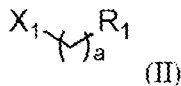
- 30 en el que el compuesto de administración de aminolípidos forma una nanopartícula. En algunas realizaciones, el compuesto de administración de aminolípidos es un dendrímero de la fórmula:



en la que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y su sustitución por la unidad de repetición y en el que:

el núcleo tiene la fórmula:

35



en el que:

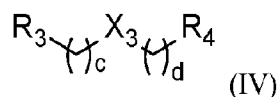
X₁ es amino o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), heterocicloalquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), o una versión sustituida de los mismos;

- 40 R₁ es amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

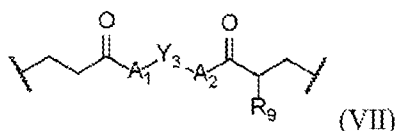
a es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

el núcleo tiene la fórmula:

el núcleo tiene la fórmula:



el grupo diacil degradable tiene la fórmula:


$$\text{---}X_3\text{---}S\text{---}Y_5\text{---}S\text{---}X_4\text{---} \quad \text{or} \quad \text{---}X_3\text{---}O\text{---}Y_5\text{---}O\text{---}X_4\text{---}$$

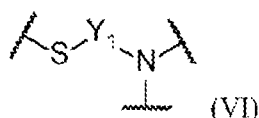
3

X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y_5 es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_9 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

5 el grupo enlazador tiene la fórmula



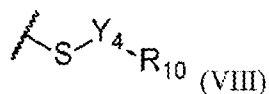
en el que:

10 Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

15

el grupo de terminación tiene la fórmula



en el que:

20 Y_4 es alcanodiil_(C≤18), alquendiil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_{10} es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R_{11})-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), en el que:

R_{11} es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

25 en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

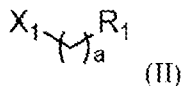
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de administración de aminolípidos puede ser un dendrímero de la fórmula:

el núcleo tiene la fórmula:

30



en el que:

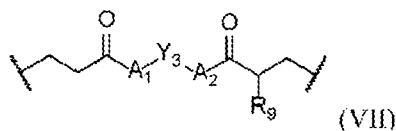
X_1 es amino o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), heterocicloalquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), o una versión sustituida de los mismos;

35 R_1 es amino, hidroxi, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

a es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



5 en el que:

A₁ y A₂ son cada uno independientemente -O-, o NR_a, en que:

R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

Y₃ es alcanodiil_(C≤12), alquenediil_(C≤12), arendiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



10

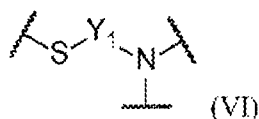
en el que:

X₃ y X₄ son alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y₅ es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

15 R₉ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

el grupo enlazador tiene la fórmula



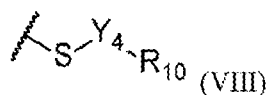
en el que:

20 Y₁ es alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

25

el grupo de terminación, en el que el grupo de terminación tiene la fórmula:



en el que:

30 Y₄ es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₁₀ es hidrógeno, carboxi, hidroxí, o

aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R₁₁)-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), donde: R₁₁ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

35 en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

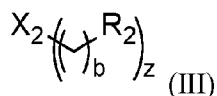
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de administración de aminolípidos es un compuesto de la fórmula:

Núcleo-(Unidad de Repetición)_n-Grupo de Terminación (I)

5

en la que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y su sustitución por la unidad de repetición y en el que:

el núcleo tiene la fórmula:



10

en el que:

 $X_2 \text{ es } N(R_5)_Y;$

R₅ es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤18) sustituido; y

y es 0, 1 o 2, a condición de que la suma de y y z sea 3;

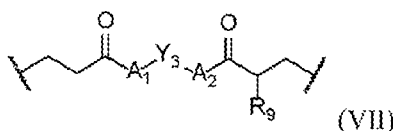
15 R₂ es amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

z es 1, 2, 3; a condición de que la suma de z e y sea 3;

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

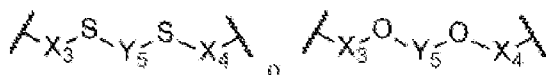
20 el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



en el que:

A₁ y A₂ son cada uno independientemente -O-, o NR_a, en que: R₄ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

25 Y₃ es alcanodiil(C_{≤12}), alquenediil(C_{≤12}), arendiil(C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



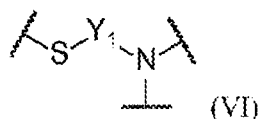
en el que:

30 X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y₅ es un enlace covalente, alcanodiilo (C_{≤12}), alquendiolo (C_{≤12}), arendiolo (C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₉ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

el grupo enlazador tiene la fórmula

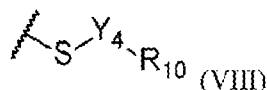


en el que:

Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquenodiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

- 5 en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

- 10 el grupo de terminación, en el que el grupo de terminación tiene la fórmula:



en el que:

Y_4 es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 15 R_{10} es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R_{11})-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), donde:

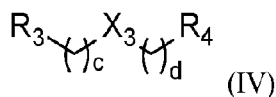
en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto de administración de aminolípidos es un compuesto de la fórmula:

Núcleo-(Unidad de Repetición)_n-Grupo de Terminación (I)

- 25 en el que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y sustituyéndolo por la unidad de repetición y en el que:

el núcleo tiene la fórmula:



en el que:

- 30 X_3 es -NR₆-, -O-, o alquilaminodiilo_(C≤8), alcoxiidiilo_(C≤8), arendiilo_(C≤8), heteroarendiilo_(C≤8), heterocicloalcanodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_6 es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

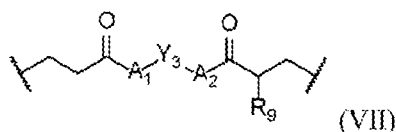
- R_3 y R_4 son cada uno independientemente amino, hidroxi, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), en que, opcionalmente, cualquiera de estos grupos está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, y -S(O)₂NH₂;

en que

c y d son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



en el que:

A₁ y A₂ son cada uno independientemente -O-, o NR_a, en que: R₄ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

5 Y₃ es alcanodiil_(C≤12), alquenediil_(C≤12), arendiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



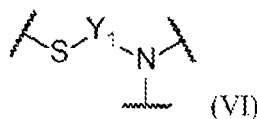
en el que:

X₃ y X₄ son alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

10 Y₅ es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₉ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

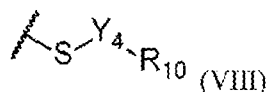
el grupo enlazador tiene la fórmula



15 en el que: Y₁ es alquenediilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador; en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

20 el grupo de terminación, en el que el grupo de terminación tiene la fórmula:



25 en el que:

Y₄ es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₁₀ es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

30 aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R₁₁)-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), donde: R₁₁ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

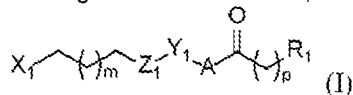
en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Y₄ puede ser un alcanodiil(C≤18) o un alcanodiil(C≤18) en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del alcanodiil(C≤18) han sido sustituidos por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -SCH₃, u -OC(O)CH₃.

En algunas realizaciones, el compuesto de administración de aminolípido se define además como:



en el que:

X₁ es -S(O)₂O⁻, -OP(O)OR_eO⁻, -(CHR_f)_zC(O)O⁻, o -NR_gR_hR_i⁺, en el que:

R_e, R_g, R_h, y R_i son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C≤6) o alquilo(C≤6) sustituido;

R_f es hidrógeno, amino, hidroxilo, o alquilo(C≤12), arilo(C≤12), aralquilo(C≤12), heteroarilo(C≤12), acilo(C≤12), alcoxi(C≤12), aciloxi(C≤12), amido(C≤12), alcoxi(C≤12), alcoxi(C≤12), alcoxi(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de los diez últimos grupos; y

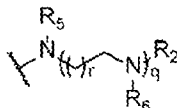
z es 1, 2, 3 o 4;

Y₁ es alcanodiilo(C≤12), alquenodiilo(C≤12), arendiilo(C≤12), heteroarendiilo(C≤12), heterocicloalcanodiilo(C≤12), -alcanodiilo(C≤8)-heterocicloalcanodiilo(C≤12), -alcanodiilo(C≤8)-heterocicloalcanodiilo(C≤12)-alcanodiilo(C≤8), -alcanodiilo(C≤8)-heteroarendiilo(C≤12), -alcanodiilo(C≤8)-heteroarendiilo(C≤12)-alcanodiilo(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Z₁ es -N⁺R₃R₄- u -OP(O)O⁻O-

A es -NR_a-, -S-, o -O-; en el que: R_a es hidrógeno, alquilo(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido, o R_a se toma junto con R₃ o R₄ y es alcanodiilo(C≤8), alquenodiilo(C≤8), alcoxidiilo(C≤8), alquilaminodiilo(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo(C≤8), -alcanodiilo(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo(C≤6)-alquilamino(C≤8), -alcanodiilo(C≤6)-dialquilamino(C≤12), -alcanodiilo(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C≤8), alquilo(C≤8) sustituido, o -Z₂A'R₇, en la que:

Z₂ es alcanediil(C≤6), alcanediil(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en el que:

Z₅ y Z₆ son cada uno independientemente alcanodiil(C≤6) o alcanodiil(C≤6) sustituido;

X₂ y X₃ son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_m-, en que: R_m es hidrógeno, alquilo(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido; y

a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

R_b es hidrógeno, alquilo(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi(C≤24), o aciloxi(C≤24) sustituido;

R₇ es alquilo(C6-24), alquilo(C6-24) sustituido, alqueniilo(C6-24), alqueniilo(C6-24) sustituido; o bien

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente -Z₃A''R₈; donde:

Z₃ es alcanediil(C≤6), alcanediil(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en el que:

Z_7 y Z_8 son cada uno independientemente alcanodiil($C_{\leq 6}$) o alcanodiil($C_{\leq 6}$) sustituido;

X_4 y X_5 son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_a, en que:
R_n es hidrógeno, alquilo($C_{\leq 6}$), o alquilo($C_{\leq 6}$) sustituido; y b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

5 A" es -CHR_k-, -S-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R₁ es hidrógeno, alquilo($C_{\leq 6}$), o alquilo($C_{\leq 6}$) sustituido; y

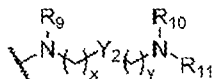
R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi($C_{\leq 24}$), o aciloxi($C_{\leq 24}$) sustituido; y

R₈ es alquilo(C_{6-24}), alquilo(C_{6-24}) sustituido, alqueniilo(C_{6-24}), alqueniilo(C_{6-24}) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

10 r es 1, 2, 3 o 4;

R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

15 Y₂ es arenediil($C_{\leq 12}$), heterocicloalcanodiil($C_{\leq 12}$), heteroarenediil($C_{\leq 12}$), alcoxi($C_{\leq 12}$), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₉, R₁₀, y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo($C_{\leq 8}$), alquilo ($C_{\leq 8}$) sustituido, o un grupo protector de fosfato de la fórmula:

Z₄ es alcanediil($C_{\leq 6}$), alcanediil($C_{\leq 6}$) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en el que:

20 Z₉ y Z₁₀ son cada uno independientemente alcanodiil($C_{\leq 6}$) o alcanodiil($C_{\leq 6}$) sustituido;

X₆ y X₇ son cada uno independientemente O, S, o NR_a, donde:
R_o es hidrógeno, alquilo($C_{\leq 6}$) o alquilo($C_{\leq 6}$) sustituido; y c es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A" es -CHR_k-, -S-, -C(O)O-, o -C(O)NR₁-;

R₁ es hidrógeno, alquilo($C_{\leq 6}$), o alquilo($C_{\leq 6}$) sustituido; y

25 R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi($C_{\leq 24}$), o aciloxi($C_{\leq 24}$) sustituido; y

R₁₂ es alquilo(C_{6-24}), alquilo(C_{6-24}) sustituido, alqueniilo(C_{6-24}), alqueniilo(C_{6-24}) sustituido; y

x e y son 0, 1, 2, 3 o 4;

30 R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo($C_{\leq 6}$), o alquilo($C_{\leq 6}$) sustituido, o R₃ o R₄ se toman junto con R_a y es alcanodiilo($C_{\leq 8}$), alqueniilo($C_{\leq 8}$), alcoxi($C_{\leq 8}$), alquilaminodiilo($C_{\leq 8}$), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

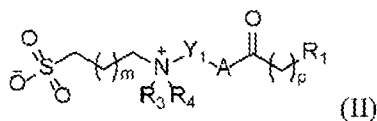
m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

a condición de que si X₁ está cargado positivamente entonces Z₁ está cargado negativamente, y si X₁ está cargado negativamente, entonces Z₁ está cargado positivamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

En algunas realizaciones, el compuesto de administración de aminolípido es un compuesto de la fórmula:

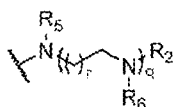


en el que:

- 5 Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), heteroarendiilo_(C≤12), heterocicloalcanodiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heterocicloalcanodiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heterocicloalcanodiilo_(C≤12)-alcanodiilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤8)-heteroarendiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heteroarendiilo_(C≤12)-alcanodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 10 A es -NR_a-, -S-, o -O-; en el que:
R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido, o R_a se toma junto con R₃ o R₄ y es alcanodiilo_(C≤8), alquendiilo_(C≤8), alcoxidiilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₁ es un grupo de la fórmula



- 15 en el que:

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o -Z₂A'R₇, en la que:

- 20 Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueniilo_(C6-24), alqueniilo_(C6-24) sustituido; o bien

- 25 R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente -Z₃A''R₈; donde:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R₁ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

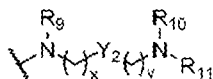
R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

- 30 R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueniilo_(C6-24), alqueniilo_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

R₁ es un grupo de la fórmula



- 35 en el que:

Y_2 es arenediil($C \leq 12$), heterocicloalcanodiil($C \leq 12$), heteroarenediil($C \leq 12$), alcóxidiil($C \leq 12$), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_9 , R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo($C \leq 8$), alquilo($C \leq 8$) sustituido o $-Z_4A^*R_{12}$; en el que:

5 Z_4 es alcanodiil($C \leq 4$), o alcanodiil($C \leq 4$) sustituido;

A^* es $-CHR_k-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_i-$;

R_1 es hidrógeno, alquilo($C \leq 6$), o alquilo($C \leq 6$) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi($C \leq 24$), o aciloxi($C \leq 24$) sustituido; y

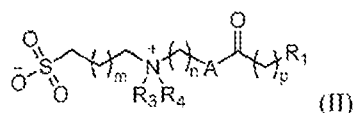
R_{12} es alquilo(C_{6-24}), alquilo(C_{6-24}) sustituido, alqueno(C_{6-24}), alqueno(C_{6-24}) sustituido; y

10 x e y son 1, 2, 3 o 4;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo($C \leq 6$), o alquilo($C \leq 6$) sustituido, o R_3 o R_4 se toman junto con R_a y es alcanodiilo($C \leq 8$), alqueno($C \leq 8$), alcóxido($C \leq 8$), alquilaminodiilo($C \leq 8$), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

m , n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

15 o alternativamente un compuesto de la fórmula:

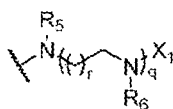


en el que:

20 A es $-O-$ o $-NR_2-$, en el que:

R_2 es hidrógeno, alquilo($C \leq 6$), o alquilo($C \leq 6$) sustituido; y

R_1 es un grupo de la fórmula



25 en el que:

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo($C \leq 8$), -alcanodiilo($C \leq 6$)- NH_2 , -alcanodiilo($C \leq 6$)-alquilamino($C \leq 8$), -alcanodiilo($C \leq 6$)-dialquilamino($C \leq 12$), -alcanodiilo($C \leq 6$)- $NR'R''$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente $-(CH_2)_sCH(OH)R_7$, $-(CH_2)_sC(O)OR_7$, $-(CH_2)_sC(O)(NR_a)R_7$; donde:

30 s es 1, 2, 3 o 4;

R_a es hidrógeno, alquilo($C \leq 6$), o alquilo($C \leq 6$) sustituido; y

R_7 es alquilo(C_{6-24}), alquilo(C_{6-24}) sustituido, alqueno(C_{6-24}), alqueno(C_{6-24}) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente $-(CH_2)_tCH(OH)R_8$, $-(CH_2)_tC(O)OR_8$, $-(CH_2)_tC(O)(NR_b)R_8$; en donde:

t es 1, 2, 3 o 4;

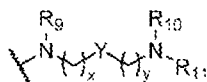
35 R_b es hidrógeno, alquilo($C \leq 6$), o alquilo($C \leq 6$) sustituido; y

RR_8 es alquilo(C_{6-24}), alquilo(C_{6-24}) sustituido, alqueno(C_{6-24}), alqueno(C_{6-24}) sustituido; o bien

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

- 5 Y es arenediil_(C≤12), heterocicloalcanodiil_(C≤12), heteroarenediil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, - (CH₂)_uCH(OH)R₁₂, -(CH₂)_uC(O)OR₁₂, -(CH₂)_uC(O)(NR₆)R₁₂, en donde:

u es 1, 2, 3 o 4;

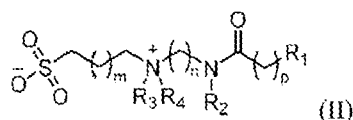
- 10 R₆ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

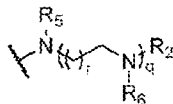
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de administración de aminolípidos puede ser un compuesto de la fórmula:



en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula

20



en el que:

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6).NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8),

- 25 -alcanodiil_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiil_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o -Z₂A'R₇, en la que:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4) o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

- 30 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxi, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente -Z₃A''R₈, donde:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

- 35 A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

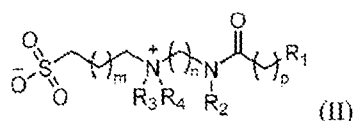
q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

5 R_a , R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido; y

m , n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

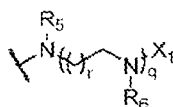
o alternativamente un compuesto de la fórmula:



10

en el que:

R_1 es un grupo de la fórmula



15 en el que:

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que: R' y R'' son cada uno independientemente -(CH₂)_sCH(OH)R₇, -(CH₂)_sC(O)OR₇, -(CH₂)_sC(O)(NR_a)R₇; donde:

20 s es 1, 2, 3 o 4;

R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente -(CH₂)_tCH(OH)R₈, -(CH₂)_tC(O)OR₈, -(CH₂)_tC(O)(NR_b)R₈; en donde:

t es 1, 2, 3 o 4;

25 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

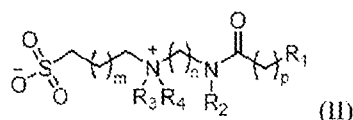
q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

R_2 , R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido; y

30 m , n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

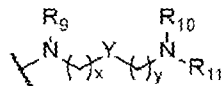
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el compuesto de administración de aminolípidos es un compuesto de la fórmula:



35

en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



5

en el que:

Y es arenediil(C≤12), heterocicloalcanodiil(C≤12), heteroarenediil(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

10 R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo(C≤8), alquilo(C≤8) sustituido, -(CH₂)_uCH(OH)R₁₂, -(CH₂)_uC(O)OR₁₂, -(CH₂)_uC(O)(NR_c)R₁₂; en donde:

u es 1, 2, 3 o 4;

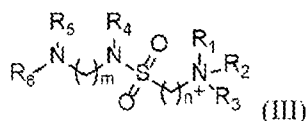
R_c es hidrógeno, alquilo(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido; y

R₁₂ es alquilo(C6-24), alquilo(C6-24) sustituido, alqueno(C6-24), alqueno(C6-24) sustituido;

R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C≤6) o alquilo(C≤6) sustituido; y

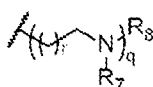
15 m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones, el compuesto de administración de aminolípido es un compuesto de la fórmula:



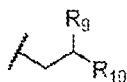
20 en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

25 R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C≤6), alquilo(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxí, o alcoxi(C≤24), aciloxi(C≤24), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

30 R₁₀ es alquilo(C≤24), alqueno(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo:

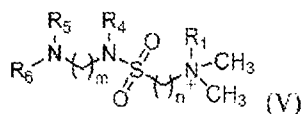
q es 1, 2 o 3; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C≤6) o alquilo(C≤6) sustituido; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

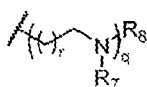
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de administración de aminolípidos puede ser un compuesto de la fórmula:



5

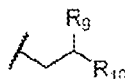
en el que:

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

10 R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤24), aciloxi_(C≤24), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

15 R₁₀ es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo:

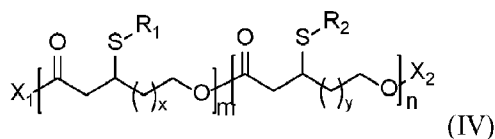
q es 1, 2 o 3; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

R₄, R₅ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el aminolípidos comprende un grupo poliéster de la fórmula:



25 en el que:

X₁ es alquilo_(C≤18) o alquilo_(C≤18) sustituido;

X₂ es hidrógeno, alquilo_(C≤18), o alquilo_(C≤18) sustituido;

R₁ es -A-Z;

en el que:

30 A es un enlace covalente alcanodiilo, alcanodiilo_(C≤18), o alcanodiilo_(C≤18) sustituido; y

Z es -NR₃R₄;

en el que:

R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤18), alquilo sustituido_(C≤18); o R₃ y R₄ se toman juntos y son alcanodiilo_(C≤18) o alcanodiilo sustituido_(C≤18);

R_2 es alquilo_(C≤24), alquenoil_(C≤24), alquilo_(C≤24) sustituido, o alquenoil_(C≤24) sustituido;

x e y son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

m y n son cada uno independientemente un número entero entre 0 y 250, a condición de que al menos uno de m y n sea mayor que 1; y

5 la unidad de repetición definida por m y n se distribuyen aleatoriamente por todo el polímero;

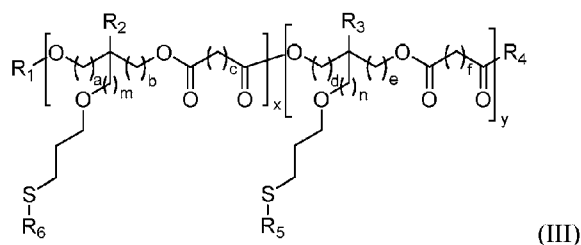
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Z puede ser $-\text{NR}_3\text{R}_4$; en el que: R_3 y R_4 son cada uno independientemente alquilo_(C≤18) o alquilo_(C≤18) sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilo_(C≤18) como metilo, etilo, propilo o butilo. Del mismo modo, R_4 puede ser alquilo_(C≤18) como metilo, etilo, propilo o butilo. En otras realizaciones, Z es $-\text{NR}_3\text{R}_4$; en las que: R_3 y R_4 se toman juntos y son alcanodiil_(C≤18) o alcanodiil_(C≤18) sustituido, como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, X_1 es alquilo_(C≤18) o alquilo_(C≤18) sustituido. X_1 puede ser alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido tal como X_1 es metilo. En algunas realizaciones, X_2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo_(C≤24) como butilo, hexilo, octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo.

15 En una realización, x es 1. En una realización, y es 1. En algunas realizaciones, m es un número entero entre 1 y 100. Además, m puede ser un número entero entre 1 y 50. En una realización, m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En algunas realizaciones, n es un número entero entre 1 y 100. Además, n puede ser un número entero entre 1 y 50. En una realización, n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20. En algunas realizaciones, el polímero comprende una relación molar de la unidad de repetición m y la unidad de repetición n entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10. La relación molar entre la unidad de repetición m y la unidad de repetición n puede estar comprendida entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5, como por ejemplo 3:1, 1:1 o 1:3.

20 En algunas realizaciones, el polímero tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 100.000, medido por cromatografía de permeación en gel, como de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 10.000.

En algunas realizaciones, el compuesto se define además como:



30 en el que:

R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

R_4 es hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

R_5 es alquilo_(C≤24), alquenoil_(C≤24), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

R_6 es Y_1-R_7 ;

35 en el que:

Y_1 es alcanodiilo_(C≤8), alcanodiilo_(C≤8) sustituido, $-(\text{CH}_2)_r\text{RC}(\text{O})-$, o $-(\text{CH}_2)_r\text{RC}(\text{O})\text{NR}_a(\text{CH}_2)_s-$;

en el que:

r y s son cada uno independientemente 1, 2, o 3; y

R_4 es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

40 R_7 es amino o heteroarilo_(C≤12), heterocicloalquilo_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), arilalquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

a, b, m, d, e, y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4;

c y f son cada uno independientemente 1-10; y

x e y son cada uno independientemente un número entero entre 0 y 250; a condición de que al menos uno de x e y sea mayor que 1;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, a es 1 o 2. En un caso, a puede ser 1. En algunas realizaciones, b es 1 o 2. En un caso, b puede ser 1. En algunas realizaciones, m es 1 o 2. En un caso, m puede ser 1. En algunas realizaciones, d es 1 o 2. En un caso, d puede ser 1. En algunas realizaciones, e es 1 o 2. En un caso, e puede ser 1. En algunas realizaciones, n es 1 o 2. En un caso, n puede ser 1. En algunas realizaciones, c es 5-9, como 6 u 8. En algunas realizaciones, f es 5-9, como 6 u 8.

En algunas realizaciones, R₁ es hidrógeno. R₂ puede ser alquilo_(C≤8) como etilo. En algunas realizaciones, R₃ es alquilo_(C≤8) tal como etilo. En algunas realizaciones, R₄ es hidroxil. En otras realizaciones, R₄ es halo. En otras realizaciones, R₅ es alquilo_(C≤24) o alquilo_(C≤24) sustituido. R₅ puede ser alquilo_(C≤24) como hexilo, decilo o dodecilo.

En algunas realizaciones, R₆ es Y₁-R₇; en que:

15 Y₁ es alcanodiil_(C≤8) o alcanodiil_(C≤8) sustituido; y

R₇ es amino o heteroaril_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), arilalquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

Y₁ puede ser-CH₂CH₂-. En algunas realizaciones, R₇ es amino. En otras realizaciones, R₇ es alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), arilalquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. R₇ puede ser -NH₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -N(CH₃)₂, o -N(CH₂CH₃)₂.

En otras realizaciones, R₆ es Y₁-R₇; en las que:

Y₁ es -(CH₂)RC(O)- o -(CH₂)RC(O)NR_a(CH₂)_s;

en el que:

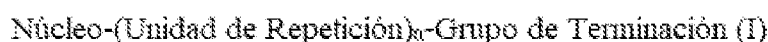
r y s son cada uno independientemente 1, 2, 3 o 4; y

25 R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R₇ es amino o heteroaril_(C≤12), heterocicloalquil_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), arilalquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas realizaciones, r es 2 o 3. En un caso, r puede ser 3. En algunas realizaciones, s es 2 o 3. En un caso, s puede ser 3. En algunas realizaciones, R_a es hidrógeno. En otras realizaciones, R₇ es heteroaril_(C≤12) o heteroaril_(C≤12) sustituido tal como piridinilo o imidazolilo. En otras realizaciones, R₇ es heterocicloalquilo_(C≤12) o heterocicloalquilo_(C≤12) sustituido, como morfolilo, pirrolidilo, piperidilo, piperacil, 4-N-metilpiperacil, 4-N-(2-hidroxietil)piperacil, o 4-N-(2-dimetilaminoetil)piperacil. En otras realizaciones, R₇ es dialquilamino_(C≤12) o dialquilamino_(C≤12) sustituido tal como dimetilamino, dietilamino, dibutilamino, di(2-hidroxietil)amino. En otras realizaciones, R₇ es arilalquilamino_(C≤12) o arilalquilamino_(C≤12) sustituido tal como (N-metil,N-fenil)amino.

35 En otras realizaciones, el dendrímero tiene la fórmula:

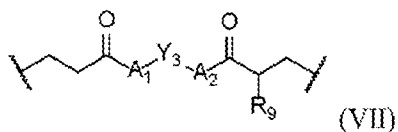


en la que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y su sustitución por la unidad de repetición y en la que:

40 el núcleo es alquilamina_(C≤18), dialquilamina_(C≤36), heterocicloalcano_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



en el que:

- 5 A_1 y A_2 son cada uno independientemente $-O-$, o NR_a , en que: R_4 es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y Y_3 es alcanodiilo_(C≤12), alkendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



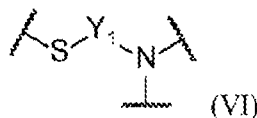
- 10 en el que:

X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y_5 es un enlace covalente, alquendiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_9 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

- 15 el grupo enlazador tiene la fórmula

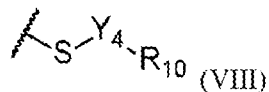


en el que:

Y_1 es alquendiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

- 20 en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

- 25 el grupo de terminación, en el que el grupo de terminación tiene la fórmula:



en el que:

- 30 Y_4 es alcanodiil_(C≤18), alquendiil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_{10} es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), $-C(O)N(R_{11})$ -alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), $-C(O)$ -alquilamino_(C≤12), $-C(O)$ -dialquilamino_(C≤12), $-C(O)$ -*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), donde: R_{11} es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

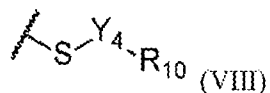
- 35 en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el grupo de terminación es además definido por la fórmula:

5

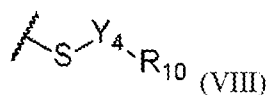


en el que:

Y₄ es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₁₀ es hidrógeno.

10 En otras realizaciones, el grupo de terminación se define además por la fórmula:



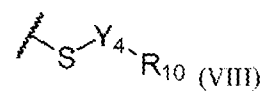
en el que:

15 Y_4 es alcanodiil $_{(C \leq 18)}$; y

R₁₀ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, Y_4 es alcanodiol_(C4-18). En otras realizaciones, el grupo de terminación se define además por la fórmula:

20

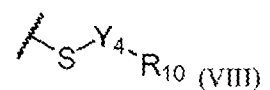


en el que:

Y₄ es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₁₀ es alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12).

25 En otras realizaciones, el grupo de terminación se define además por la fórmula:



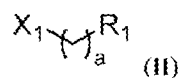
en el que:

30 Y₄ es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₁₀ es hidroxí.

En algunas realizaciones, el núcleo se define además por la fórmula:

35



en el que:

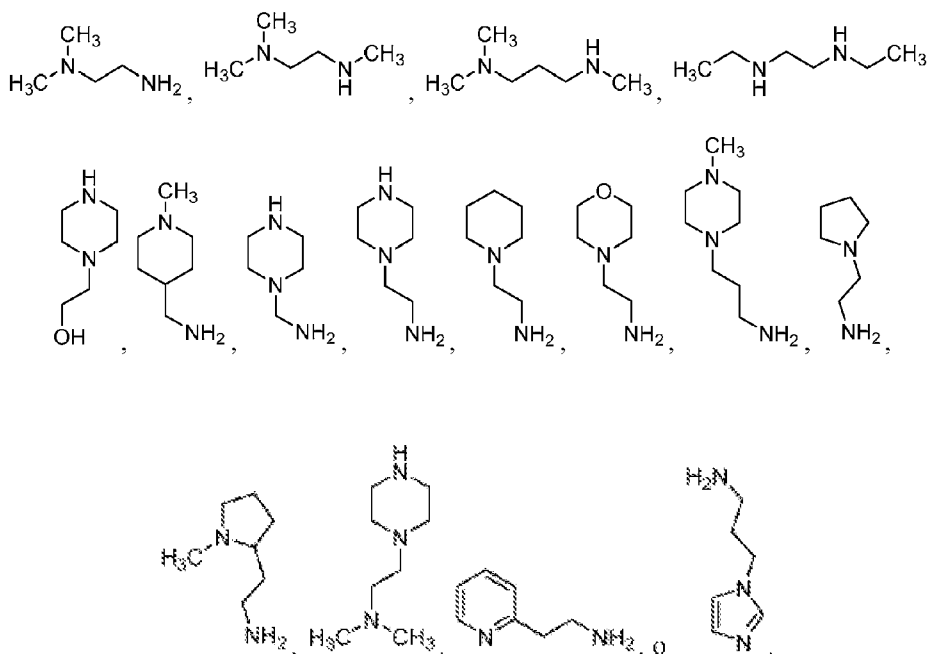
X₁ es alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), heterocicloalquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), o una versión sustituida de los mismos;

R₁ es amino, hidroxilo, mercapto, o alquilamino (C_{≤12}), dialquilamino (C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

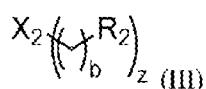
5 a es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En algunas realizaciones, X_1 es alquilamino_(C₁₋₁₂) o alquilamino_(C₁₋₁₂) sustituido tal como etilamino. En otras realizaciones, X_1 es dialquilamino_(C₁₋₁₂) o dialquilamino_(C₁₋₁₂) sustituido tal como dimetilamino. En otras realizaciones, X_1 es heterocicloalquilo_(C₁₋₁₂) o heterocicloalquilo_(C₁₋₁₂) sustituido, como 4-piperidinilo, *N*-piperidinilo, N-morfolinilo, *N*-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo *N*-4-metilpiperadizínilo. En otras realizaciones, X_1 es heteroarilo_(C₁₋₁₂) o heteroarilo_(C₁₋₁₂) sustituido tal como 2-piridinilo o *N*-imidazolilo.

R₁ puede ser hidroxilo o puede ser amino. En otras realizaciones, R₁ es alquilamino_(C≤12) o alquilamino_(C≤12) sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es alquilamino_(C≤12) tal como metilamino o etilamino. En algunas realizaciones, a es 1, 2, 3 o 4. Específicamente, a puede ser 2 o 3. En algunas realizaciones, a es 2. En otras realizaciones, a es 3. En algunas realizaciones, el núcleo se define además como un compuesto de la fórmula:



En otras realizaciones, el núcleo se define además por la fórmula:



en el que:

 $X_2 \in N(R_5)_v;$

R₅ es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤18) sustituido; y

y es 0, 1 o 2, a condición de que la suma de y y z sea 3;

R₂ es amino, hidroxí, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

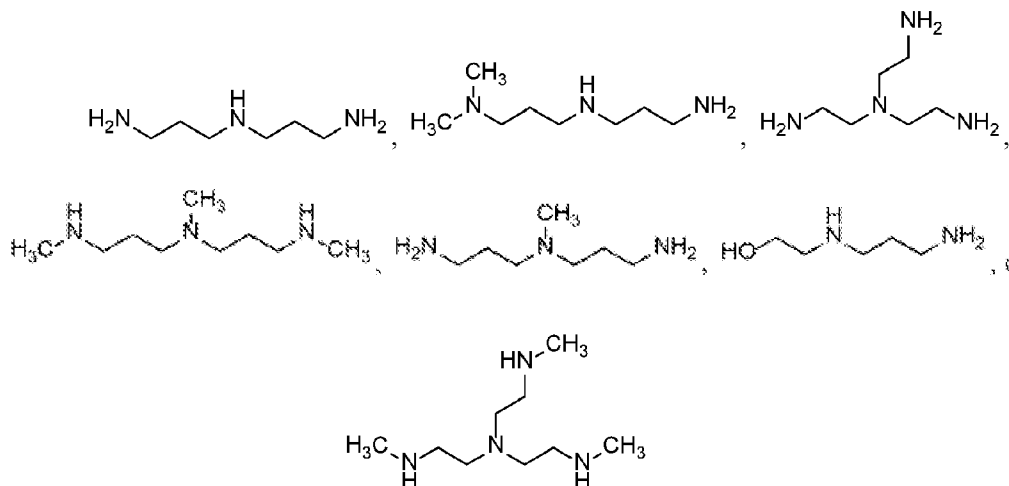
b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

z es 1, 2, 3; a condición de que la suma de z e y sea 3.

En algunas realizaciones, X_2 es N. En otras realizaciones, X_2 es NR_5 , donde R_5 es hidrógeno o alquilo_(C≤8). En otras realizaciones, R_5 es hidrógeno. En otras realizaciones, z es metilo. En algunas realizaciones, z es 3. En otras realizaciones, z es 2.

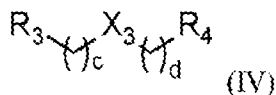
- 5 R_2 puede ser hidroxilo o puede ser amino. En otras realizaciones, R_2 es alquilamino_(C≤12) o alquilamino_(C≤12) sustituido. R_2 puede ser alquilamino_(C≤12), como metilamino. En otras realizaciones, R_2 es dialquilamino_(C≤12) o dialquilamino_(C≤12) sustituido. R_2 puede ser dialquilamino_(C≤12), como dimetilamino. En algunas realizaciones, b es 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, b puede ser 2 o 3. En algunas realizaciones, b es 2. En otras realizaciones, b es 3. En algunas realizaciones, el compuesto se define además como:

10



15

En otras realizaciones, el compuesto se define además como:



20

en el que:

X_3 es $-NR_6-$, $-O-$, o alquilaminodiilo_(C≤8), alcoxiidiilo_(C≤8), arendiilo_(C≤8), heteroarendiilo_(C≤8), heterocicloalcanodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R_6 es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

- 25 R_3 y R_4 son cada uno independientemente amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), donde, opcionalmente, cualquiera de estos grupos está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, y $-S(O)_2NH_2$; en los que:

c y d son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

- 30 En algunas realizaciones, X_3 es $-O-$. En otras realizaciones, X_3 es $-NR_6-$, donde R_6 es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido como $-NH-$ o $-NCH_3-$. En otras realizaciones, X_3 es alquilaminodiil_(C≤8) o alquilaminodiil_(C≤8) sustituido tal como $-NHCH_2CH_2NH-$ o $-NHCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH-$. En otras realizaciones, X_3 es alcoxiidiil_(C≤8) o alcoxiidiil_(C≤8) sustituido tal como $-OCH_2CH_2O-$. En otras realizaciones, X_3 es arenediil_(C≤8) o arenediil_(C≤8) sustituido tal como bencenodiilo. En otras realizaciones, X_3 es heterocicloalcanodiil_(C≤8) o heterocicloalcanodiil_(C≤8) sustituido tal como N,N' -piperazindiilo.

- 35 En algunas realizaciones, R_3 es amino. R_3 puede ser hidroxilo. R_3 puede ser alquilamino_(C≤12) o alquilamino_(C≤12) sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilamino_(C≤12) tal como metilamino. R_3 puede ser dialquilamino_(C≤12) o dialquilamino_(C≤12) sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es dialquilamino_(C≤12) tal como dimetilamino. R_4 puede ser amino. R_4 puede ser hidroxilo. R_4 puede ser alquilamino_(C≤12) o alquilamino_(C≤12) sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilamino_(C≤12) tal como metilamino. R_4 puede ser dialquilamino_(C≤12) o dialquilamino_(C≤12) sustituido. En algunas realizaciones, R_4 es dialquilamino_(C≤12) tal como dimetilamino. En algunas realizaciones, R_4 es $-(CH_2CH_2N)_e(R_c)R_d$:

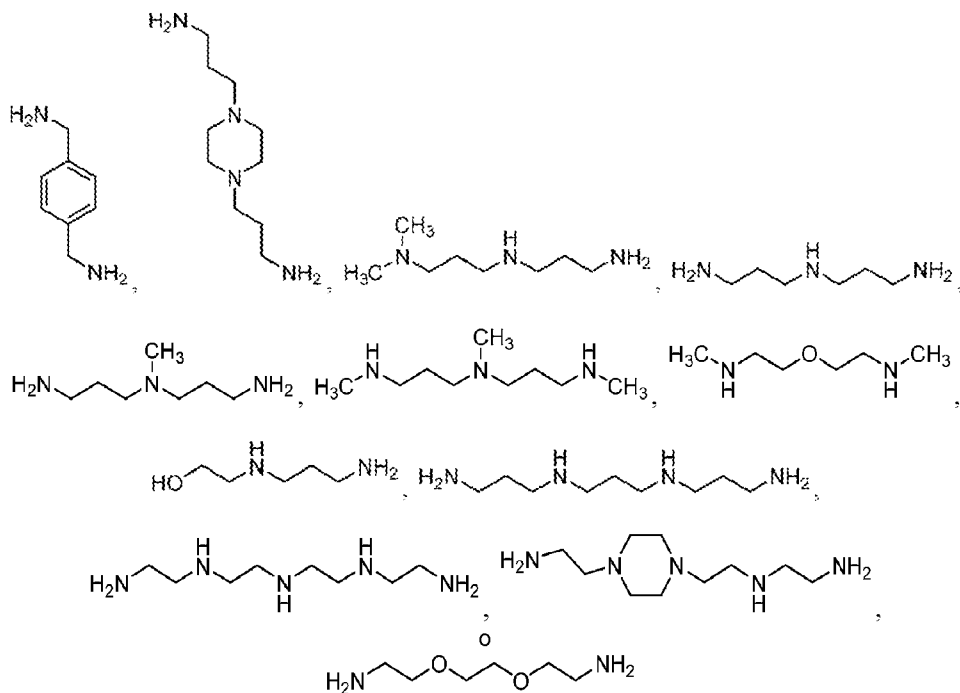
40

en la que

e es 1, 2 o 3;

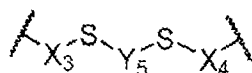
R_c y R_d son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido.

En algunas realizaciones, e es 1 o 2. En un caso, e puede ser 1. En algunas realizaciones, R_c es hidrógeno. En algunas realizaciones, R_d es hidrógeno. En algunas realizaciones, c es 1, 2, 3 o 4. En un caso, c puede ser 2 o 3. En algunas realizaciones, c es 2. En otras realizaciones, c es 3. En algunas realizaciones, d es 1, 2, 3 o 4. En un caso, d puede ser 2 o 3. En algunas realizaciones, d es 2. En otras realizaciones, d es 3. En otras realizaciones, el núcleo se define además como:



En otras realizaciones, el núcleo es alquilamina_(C≤18), dialquilamina_(C≤36), heterocicloalcano_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, el núcleo es una alquilamina_(C≤18) o alquilamina sustituida_(C≤18) como la octilamina, decilamina, dodecilamina, tetradecilamina, hexadecilamina y octadecilamina. En otras realizaciones, el núcleo es una dialquilamina_(C≤36) o dialquilamina_(C≤36) sustituida, como *N*-metil-, *N*-dodecilamina, diocetilamina o didecilamina. En otras realizaciones, el núcleo es heterocicloalcano_(C≤12) o heterocicloalcano_(C≤12) sustituido tal como 4-*N*-metilpiperazino.

En algunas realizaciones, Y₁ es alcanodiilo_(C≤8) o alcanodiilo_(C≤8) sustituido. Y₁ puede ser alcanediil_(C≤8) como -CH₂CH₂-. En algunas realizaciones, Y₃ es alcanodiilo_(C≤8) o alcanodiilo_(C≤8) sustituido. Y₃ puede ser alcanediil_(C≤8) como -CH₂CH₂-. En otras realizaciones, Y₃ es:



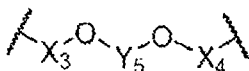
en el que:

X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y₅ es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas realizaciones, X_3 es alcanodiilo_(C≤12) o alcanodiilo_(C≤12) sustituido tal como $-CH_2CH_2-$. En algunas realizaciones, X_4 es alcanodiil_(C≤12) o alcanodiil_(C≤12) sustituido tal como $-CH_2CH_2-$. Y_5 puede ser un enlace covalente.

En otras realizaciones, Y_3 es:



en el que:

- 5 X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquenodiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

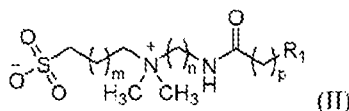
Y_5 es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquenodiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

En algunas realizaciones, X_3 es alcanodiil_(C≤12) o alcanodiil_(C≤12) sustituido tal como X_3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. En algunas realizaciones, X_4 es alcanodiil_(C≤12) o alcanodiil_(C≤12) sustituido tal como $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Y_5 puede ser un enlace covalente.

- 10 En otras realizaciones, Y_5 es $-\text{CH}_2\text{---o---C}(\text{CH}_3)_2-$

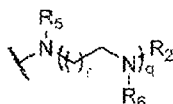
En algunas realizaciones, A_1 es $-\text{O}-$. En otras realizaciones, A_1 es $-\text{NR}_a-$. R_a puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, A_2 es $-\text{O}-$. En otras realizaciones, A_2 es $-\text{NR}_a-$. R_a puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R_9 es alquilo_(C≤8) tal como metilo. En algunas realizaciones, n es 0, 1, 2, 3 o 4. n puede ser 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 0. En otras realizaciones, n es 1. En otras realizaciones, n es 2. En otras realizaciones, n es 3.

- 15 En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



en el que:

- 20 R_1 es un grupo de la fórmula



en el que:

- 25 R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), $-\text{alcanodiilo}_{(C≤6)}-\text{NH}_2$, $-\text{alcanodiilo}_{(C≤6)}$ -alquilamino_(C≤8), $-\text{alcanodiilo}_{(C≤6)}$ -dialquilamino_(C≤12), $-\text{alcanodiilo}_{(C≤6)}$ - $\text{NR}'\text{R}''$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o $-\text{Z}_2\text{A}'\text{R}_7$, en la que:

Z_2 es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

- 30 A' es $-\text{CHR}_j-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b-$;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenilo_(C6-24), alquenilo_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente $-\text{Z}_3\text{A}''\text{R}_8$; donde:

- 35 Z_3 es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es $-\text{CHR}_k-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_i-$;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

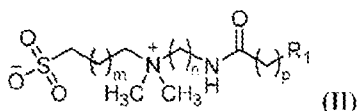
R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4; y

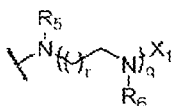
m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

5 o alternativamente un compuesto de la fórmula:



en el que:

10 R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

15 R₅, R₆ y X₁ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que: R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -(CH₂)_sCH(OH)R₇, -(CH₂)_sC(O)OR₇, o -(CH₂)_sC(O)(NR_a)R₇; donde:

s es 1, 2, 3 o 4;

20 R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R₅, R₆ y X₁ son cada uno independientemente -(CH₂)_tCH(OH)R₈, -(CH₂)_tC(O)OR₈, -(CH₂)_tC(O)(NR_b)R₈; en donde:

t es 1, 2, 3 o 4;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

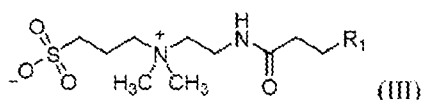
25 RR₈ es alquilo_(C6-24)6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4; y

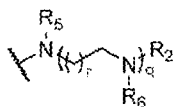
m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



en el que:

35 R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:
 R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-
 5 alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de
 estos grupos en la que:
 R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo sustituido_(C≤8), o-Z₂A'R₇; donde:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

10 R_j es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente-Z₃A''R₈; donde:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

15 R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

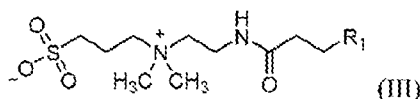
R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

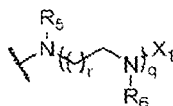
r es 1, 2, 3 o 4;

20 o alternativamente un compuesto de la fórmula:



en el que:

25 R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

30 R₅, R₆ y X₁ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-
 alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de
 estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -(CH₂)_sCH(OH)R₇, -
 (CH₂)_sC(O)OR₇, o -(CH₂)_sC(O)(NR_a)R₇; donde:

s es 1, 2, 3 o 4;

35 R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente $-(CH_2)_tCH(OH)R_8$, $-(CH_2)_tC(O)OR_8$, $-(CH_2)_tC(O)(NR_b)R_8$; en donde:
 t es 1, 2, 3 o 4;

R_b es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo $_{(C\leq 6)}$ sustituido; y

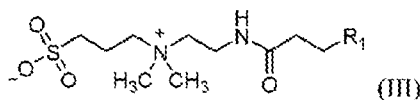
RR_8 es alquilo $_{(C6-24)}$, alquilo $_{(C6-24)}$ sustituido, alqueno $_{(C6-24)}$, alqueno $_{(C6-24)}$ sustituido; o bien

5 q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:

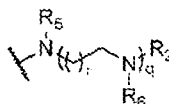
10



en el que:

R_1 es un grupo de la fórmula

15



en el que:

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $_{(C\leq 8)}$, -alcanodiilo $_{(C\leq 6)}-NH_2$, -alcanodiilo $_{(C\leq 6)}$ -alquilamino $_{(C\leq 8)}$, -alcanodiilo $_{(C\leq 6)}$ -dialquilamino $_{(C\leq 12)}$, -alcanodiilo $_{(C\leq 6)}-NR'R''$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

20 R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, o $-Z_2A'R_7$; donde:

Z_2 es alcanodiilo $_{(C\leq 4)}$, o alcanodiilo $_{(C\leq 4)}$ sustituido;

A' es $-CHR_j-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_b-$;

R_b es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo $_{(C\leq 6)}$ sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi $_{(C\leq 24)}$, o aciloxi $_{(C\leq 24)}$ sustituido;

25 R_7 es alquilo $_{(C6-24)}$, alquilo $_{(C6-24)}$ sustituido, alqueno $_{(C6-24)}$, alqueno $_{(C6-24)}$ sustituido; o bien

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente $-Z_3A''R_8$; donde:

Z_3 es alcanodiilo $_{(C\leq 4)}$, o alcanodiilo $_{(C\leq 4)}$ sustituido;

A'' es $-CHR_k-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_i-$;

R_i es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo $_{(C\leq 6)}$ sustituido; y

30 R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi $_{(C\leq 24)}$, o aciloxi $_{(C\leq 24)}$ sustituido; y

R_8 es alquilo $_{(C6-24)}$, alquilo $_{(C6-24)}$ sustituido, alqueno $_{(C6-24)}$, alqueno $_{(C6-24)}$ sustituido;

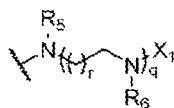
q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

o alternativamente un compuesto de la fórmula:

35 en el que:

R_1 es un grupo de la fórmula



en el que:

R₅ es $-(CH_2)_tCH(OH)R_8$, $-(CH_2)_tC(O)OR_8$, $-(CH_2)_tC(O)(NH)R_8$; en que:

5 t es 1 o 2; y

R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

R₆ es alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido; y

X₁ es $-alcanodiil_{(C≤6)}-NR'R''$ o una versión sustituida de este grupo en la que: R' y R'' son cada uno independientemente $-(CH_2)_sCH(OH)R_7$, $-(CH_2)_sC(O)OR_7$, o $-(CH_2)_sC(O)(NH)R_7$; en el que:

10 s es 1 o 2; y

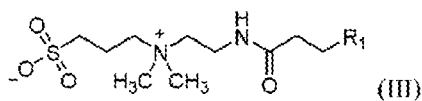
R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2;

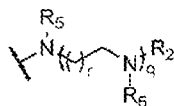
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:

15



en el que:

20 R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

R₅ es $-Z_3A''R_8$; en el que:

25 Z₃ es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;

A'' es $-CHR_k-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_i-$;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

30 R₆ es alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido; y

R₂ es $-alcanodiil_{(C≤6)}-NR'R''$ o una versión sustituida de este grupo en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente $-Z_2A'R_7$; en que:

Z₂ es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;

A' es $-CHR_j-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_b-$;

35 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxi, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

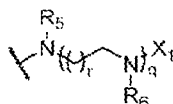
q es 1 o 2; y

r es 1 o 2;

5 o alternativamente un compuesto de la fórmula:

en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



10

en el que:

R₅ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

R₆ es -alcanodiil_(C≤6)-NR'R'' o una versión sustituida de este grupo en la que: R' y R'' son cada uno independientemente alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -(CH₂)_sCH(OH)R₇, -(CH₂)_sC(O)OR₇, o -

15

(CH₂)_sC(O)(NH)R₇; donde:

s es 1 o 2; y

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

X₁ es -alcanodiil_(C≤6)-NR'R'' o una versión sustituida de este grupo en la que: R' y R'' son cada uno independientemente alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -(CH₂)_sCH(OH)R₇, -(CH₂)_sC(O)OR₇, o -

20

(CH₂)_sC(O)(NH)R₇; donde:

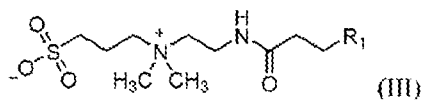
s es 1 o 2; y

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2;

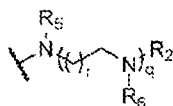
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



30

en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



en el que:

35

R₅ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

R₆ es -alcanodiil_(C≤6)-NR'R'' o una versión sustituida de este grupo en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente alquilo_(C≤8), alquilo sustituido_(C≤8), o $\text{Z}_2\text{A}'\text{R}_7$; donde:

Z_2 es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;

A' es $-\text{CHR}_f-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b-$;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

5 R_j es hidrógeno, hidroxí, aciloxi_(C≤6), o aciloxi_(C≤6) sustituido;

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R_2 es $-\text{alcanodiil}_{(C≤6)}-\text{NR}'\text{R}''$ o una versión sustituida de este grupo en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente alquilo_(C≤8), alquilo sustituido_(C≤8), o $\text{Z}_2\text{A}'\text{R}_7$; donde:

Z_2 es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;

10 A' es $-\text{CHR}_f-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b-$;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, hidroxí, aciloxi_(C≤6), o aciloxi_(C≤6) sustituido;

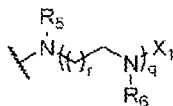
q es 1 o 2; y

r es 1 o 2;

15 o alternatively un compuesto de la fórmula:

en el que:

R_1 es un grupo de la fórmula



20

en el que:

R_5 es $-(\text{CH}_2)_t\text{CH}(\text{OH})\text{R}_8$, $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-(\text{CH}_2)_t\text{C}(\text{O})(\text{NH})\text{R}_8$; en que:

t es 1 o 2; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

25 R_6 es $-\text{alcanodiil}_{(C≤6)}-\text{NR}'\text{R}''$ o una versión sustituida de este grupo; en el que:

R' y R'' son cada uno independientemente $-(\text{CH}_2)_s\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, o $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})(\text{NH})\text{R}_7$; en el que:

s es 1 o 2; y

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

X_1 es $-\text{alcanodiil}_{(C≤6)}-\text{NR}'\text{R}''$ o una versión sustituida de este grupo; en el que:

30 R' y R'' son cada uno independientemente $-(\text{CH}_2)_s\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$, $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{OR}_7$, o $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})(\text{NH})\text{R}_7$; en el que:

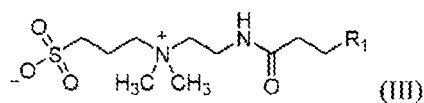
s es 1 o 2; y

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1 o 2; y

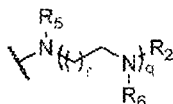
r es 1 o 2;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



en el que:

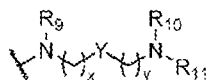
- 5 R_1 es un grupo de la fórmula



en el que:

R_5 es $-Z_3A''R_8$; en el que:

- 10 Z_3 es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;
 A'' es $-CHR_k$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_i$;
 R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y
 R_k es hidrógeno, hidroxí, aciloxi_(C≤6), o aciloxi_(C≤6) sustituido;
 R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;
- 15 R_6 es $-alcanodiil_{(C≤6)}-NR'R''$ o una versión sustituida de este grupo; en el que:
 R' y R'' son cada uno independientemente $-Z_2A'R_7$; en que:
 Z_2 es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;
 A' es $-CHR_j$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_b$;
 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y
- 20 R_j es hidrógeno, hidroxí, aciloxi_(C≤6), o aciloxi_(C≤6) sustituido;
 R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y
 R_2 es $-alcanodiil_{(C≤6)}-NR'R''$ o una versión sustituida de este grupo; en el que:
 R' y R'' son cada uno independientemente $-Z_2A'R_7$; en que:
 Z_2 es alcanodiil_(C≤2), o alcanodiil_(C≤2) sustituido;
- 25 A' es $-CHR_j$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_b$;
 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y
 R_j es hidrógeno, hidroxí, aciloxi_(C≤6), o aciloxi_(C≤6) sustituido;
 R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;
- 30 q es 1 o 2; y
 r es 1 o 2;
o alternativamente un compuesto de la fórmula:
en el que:
 R_1 es un grupo de la fórmula



en el que:

- 5 Y es arenediil_(C≤12), heterocicloalcanodiil_(C≤12), heteroarenediil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, - (CH₂)_uCH(OH)R₁₂, -(CH₂)_uC(O)OR₁₂, -(CH₂)_uC(O)(NR_c)R₁₂; en que:

u es 1, 2, 3 o 4;

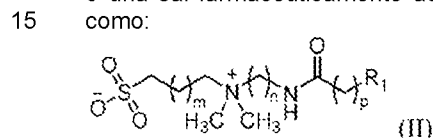
- 10 R_c es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

x e y son 1, 2, 3 o 4; y

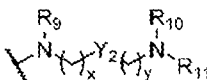
m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



20

en el que:

Y₂ es arenediil_(C≤12), heterocicloalcanodiil_(C≤12), heteroarenediil_(C≤12), alcóxidiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

- 25 R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido o -Z₄A⁺R₁₂; en el que:

Z₄ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A⁺ es -CHR_k⁺, -C(O)O⁺, o -C(O)NR_i⁺;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

- 30 R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

x e y son 1, 2, 3 o 4;

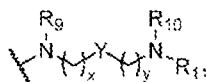
R_a, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido; y

m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 35 o alternativamente un compuesto de la fórmula:

en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



5 en el que:

Y es arendienilo_(C≤12), heterocicloalcanodienilo_(C≤12), heteroarendienilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -Z₄A''R₁₂; en el que:

Z₄ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

10 A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

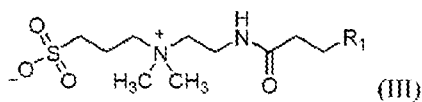
R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

x e y son 1, 2, 3 o 4;

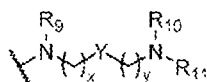
15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula

20



en el que:

Y es heterocicloalcanodiilo_(C≤12) o heterocicloalcanodiilo_(C≤12) sustituido; R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -Z₄A''R₁₂; donde:

25 Z₄ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

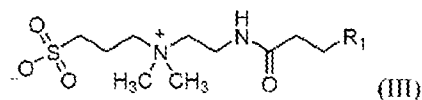
R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

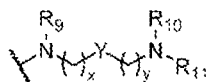
30 x e y son 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



35 en el que:

R₁ es un grupo de la fórmula



5 en el que:

Y es heterocicloalcanodiil_(C≤12) o heterocicloalcanodiil_(C≤12) sustituido;

R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, -Z₄A^mR₁₂; donde:

Z₄ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A^m es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

10 R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

x e y son 1, 2, 3 o 4;

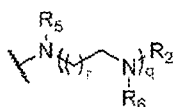
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 R₂ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R₂ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₃ puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R₃ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. En algunas realizaciones, R₃ es alquilo_(C≤8) tal como metilo. En otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₄ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₄ puede ser alquilo_(C≤8) como metilo.

20 En algunas realizaciones, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 1. En otras realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 2 o 3. En algunas realizaciones, n es 2. En otras realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, p es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 1. En otras realizaciones, p es 2. En otras realizaciones, p es 3.

En algunas realizaciones, R₁ es un grupo de la fórmula:

R₁ es un grupo de la fórmula



25

en el que:

30 R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que: R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo sustituido_(C≤8), -Z₂A'R₇; donde:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

35 R_j es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R₅, R₆ y X₁ son cada uno independientemente -Z₃A''R₈; donde:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR₁-;

R_1 es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido; y

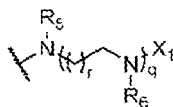
R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

5 r es 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, R_1 es un grupo de la fórmula:



10 en el que:

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

15 R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -(CH₂)_sCH(OH)R₇, -(CH₂)_sC(O)OR₇, o -(CH₂)_sC(O)(NR_a)R₇, donde:

s es 1, 2, 3 o 4;

R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente -(CH₂)_tCH(OH)R₈, -(CH₂)_tC(O)OR₈, -(CH₂)_tC(O)(NR_b)R₈; en donde:

20 t es 1, 2, 3 o 4;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

RR₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4.

25 En algunas realizaciones, q es 1 o 2. En algunas realizaciones, q es 1. En otras realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, r es 1 o 2. En algunas realizaciones, r es 1. En otras realizaciones, r es 2. En otras realizaciones, R_5 es hidrógeno. En otras realizaciones, R_5 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. En algunas realizaciones, R_5 es alquilo_(C≤8) tal como metilo o isopropilo.

En algunas realizaciones, R_5 se define además como -Z₃A''R₈ donde:

30 Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR₁-;

R_1 es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

35 En algunas realizaciones, Z₃ es alcaneodiil_(C1-2). En un caso, Z₃ es -CH₂-. En algunas realizaciones, Z₃ es alcanodiil_(C1-2) sustituido. En un caso, Z₃ es -CH₂CH(OH)-. En algunas realizaciones, A'' es -CHR_k-. En un caso, R_k es hidroxilo. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C≤24) o aciloxi_(C≤24) sustituido. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C1-8) o aciloxi_(C1-8) sustituido. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C≤12-24), o aciloxi_(C≤12-24) sustituido; En un caso, A'' es -C(O)O-. En otro caso, A'' es -C(O)NH-.

40 En otras realizaciones, R_5 es -(CH₂)_tCH(OH)R₈, -(CH₂)_tC(O)OR₈, o -(CH₂)_tC(O)(NR_b)R₈; en las que:

t es 1, 2, 3 o 4;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, R_s es $-(CH_2)_tCH(OH)R_8$. En otras realizaciones, R_s es $-(CH_2)_tC(O)OR_8$. En otras realizaciones, R_s es $-(CH_2)_tC(O)(NR_b)R_8$. t puede ser 1 o 2. En algunas realizaciones, t es 1. En otras realizaciones, t es 2. En otras realizaciones, R_b es hidrógeno. En otras realizaciones, R_b es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido tal como alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, R_8 es alquilo_(C6-24) como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En otras realizaciones, R_8 es alqueno_(C6-24) o alqueno_(C6-24) sustituido. En otras realizaciones, R_8 es hidrógeno. En otras realizaciones, R_8 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. R_6 puede ser alquilo_(C≤8) como metilo o isopropilo.

En otras realizaciones, R_3 es $-X_3-R_5$; en las que:

Z_3 es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es $-CHR_k-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_i-$;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, Z_3 es alcanodiil_(C1-2). En un caso, Z_3 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, Z_3 es alcanodiil_(C1-2) sustituido. En un caso, Z_3 es $-CH_2CH(OH)-$. En algunas realizaciones, A'' es $-CHR_k-$. En un caso, R_k es hidroxilo. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C≤24) o aciloxi_(C≤24) sustituido. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C1-8) o aciloxi_(C1-8) sustituido. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C≤12-24), o aciloxi_(C≤12-24) sustituido; En un caso, A'' es $-C(O)O-$. En otro caso, A'' es $-C(O)NH-$. En algunas realizaciones, R_8 es alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. R_8 puede ser alquilo_(C6-24) como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En algunas realizaciones, R_8 es alqueno_(C6-24) o alqueno_(C6-24) sustituido.

En otras realizaciones, R_6 es $-(CH_2)_tCH(OH)R_8$, $-(CH_2)_tC(O)OR_8$, o $-(CH_2)_tC(O)(NR_b)R_8$; en las que:

t es 1, 2, 3 o 4;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, R_6 es $-(CH_2)_tCH(OH)R_8$. En otras realizaciones, R_6 es $-(CH_2)_tC(O)OR_8$. En otras realizaciones, R_6 es $-(CH_2)_tC(O)(NR_b)R_8$. En algunas realizaciones, t es 1 o 2. En algunas realizaciones, t es 1. En otras realizaciones, t es 2. En otras realizaciones, R_b es hidrógeno. En otras realizaciones, R_b es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido. R_8 puede ser alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. En algunas realizaciones, R_8 es alquilo_(C6-24), como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En otras realizaciones, R_8 es alqueno_(C6-24) o alqueno_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, R_6 es $-alcanodiil_{(C≤6)}-NH_2$, $-alcanodiil_{(C≤6)}-alquilamino_{(C≤8)}$, $-alcanodiil_{(C≤6)}-dialquilamino_{(C≤12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, R_6 es $-alcanodiil_{(C≤6)}-NH_2$ o una versión sustituida de este grupo como $-CH_2CH_2NH_2$. En otras realizaciones, R_6 es $-alcanodiil_{(C≤6)}-alquilamino_{(C≤8)}$ o una versión sustituida de este grupo como $-CH_2CH_2NHMe$ o $-CH_2CH_2NHPr$. En otras realizaciones, R_6 es $-alcanodiil_{(C≤6)}-dialquilamino_{(C≤8)}$ o una versión sustituida de este grupo.

En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno. En otras realizaciones, R_2 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido. En algunas realizaciones, R_2 es alquilo_(C≤8) tal como metilo o isopropilo. En otras realizaciones, R_2 es $-Z_3A''R_8$; en las que:

Z_3 es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es $-CHR_k-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_i-$;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, Z_3 es alcanodiil_(C1-2). En un caso, Z_3 es $-CH_2-$. En algunas realizaciones, Z_3 es alcanodiil_(C1-2) sustituido. En un caso, Z_3 es $-CH_2CH(OH)-$. En algunas realizaciones, A'' es $-CHR_k-$. En un caso, R_k es hidroxilo. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C≤24) o aciloxi_(C≤24) sustituido. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C1-8) o aciloxi_(C1-8) sustituido. En algunas realizaciones, R_k es aciloxi_(C≤12-24), o aciloxi_(C≤12-24) sustituido; En un caso, A'' es $-$

C(O)O-. En otro caso, A" es -C(O)NH-. En algunas realizaciones, R₈ es alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. R₈ puede ser alquilo_(C6-24) como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En algunas realizaciones, R₈ es alquenilo_(C6-24) o alquenilo_(C6-24) sustituido.

En otras realizaciones, R₂ es -(CH₂)_tCH(OH)R₈, -(CH₂)_tC(O)OR₈, o -(CH₂)_tC(O)(NR_b)R₈; en las que:

5 t es 1, 2, 3 o 4;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

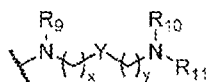
R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenilo_(C6-24), alquenilo_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, R₂ es -(CH₂)_tCH(OH)R₈. En otras realizaciones, R₂ es -(CH₂)_tC(O)OR₈. En otras realizaciones, R₂ es -(CH₂)_tC(O)(NR_b)R₈. t puede ser 1 o 2. En algunas realizaciones, t es 1. En otras realizaciones, t es 2. En otras realizaciones, R_b es hidrógeno. En otras realizaciones, R_b es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido. R₈ puede ser alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. En algunas realizaciones, R₈ es alquilo_(C6-24), como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En algunas realizaciones, R₈ es alquenilo_(C6-24) o alquenilo_(C6-24) sustituido.

En otras realizaciones, R₂ es -alcanodiil_(C≤6)-NH₂, -alcanodiil_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiil_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos. En algunas realizaciones, R₂ es -alcanodiil_(C≤6)-NH₂ o una versión sustituida de este grupo como -CH₂CH₂NH₂. En otras realizaciones, R₂ es -alcanodiil_(C≤6)-alquilamino_(C≤8) o una versión sustituida de este grupo como -CH₂CH₂NHMeo-CH₂CH₂NHiPr. En otras realizaciones, R₂ es -alcanodiil_(C≤6)-dialquilamino_(C≤8) o una versión sustituida de este grupo.

En otros aspectos, R₁ es un grupo de la fórmula:

20



en el que:

Y es arendienil_(C≤12), heterocicloalcanodienil_(6≤12), heteroarendienil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, -(CH₂)_uCH(OH)R₁₂, -(CH₂)_uC(O)OR₁₂, -(CH₂)_uC(O)(NR_c)R₁₂; en donde:

u es 1, 2, 3 o 4;

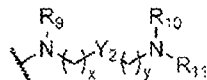
R_c es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

30 R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenilo_(C6-24), alquenilo_(C6-24) sustituido; y

x e y son 1, 2, 3 o 4.

En otros aspectos, R₁ es un grupo de la fórmula:

35



en el que:

Y₂ es arenediil_(C≤12), heterocicloalcanodiil_(C≤12), heteroarenediil_(C≤12), alcoxiidiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

40 R₉, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido o -Z₄A"R₁₂; en el que:

Z₄ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A" es -CH₂R_k, -C(O)O-, o -C(O)NR₁;

R₁ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_{12} es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

x e y son 1, 2, 3 o 4.

- 5 En algunas realizaciones, Y es heterocicloalcanodiilo_(C≤12) o heterocicloalcanodiilo_(C≤12) sustituido. En algunas realizaciones, Y es heterocicloalcanodiilo_(C≤12) tal como piperazindiilo. En otras realizaciones, Y es heteroarenediilo_(C≤12) o heteroarenediilo_(C≤12) sustituido como el metilo. En otras realizaciones, Y es arenediilo_(C≤12) o arenediilo_(C≤12) sustituido como el metilo. En algunas realizaciones, x es 2 o 3. En una realización, x es 2. En otra realización, x es 3. En algunas realizaciones, y es 2 o 3. En una realización, y es 2. En otra realización, y es 3.

En una realización, R_9 es $-(CH_2)_uCH(OH)R_{12}$, $-(CH_2)_uC(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_uC(O)(NR_c)R_{12}$; donde:

- 10 u es 1, 2, 3 o 4;

R_c es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_{12} es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

- 15 En algunas realizaciones, R_9 es $-(CH_2)_uCH(OH)R_{12}$. En otra realización, R_9 es $-(CH_2)_uC(O)OR_{12}$. En algunas realizaciones, R_9 es $-(CH_2)_uC(O)(NR_c)R_{12}$. u puede ser 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, u es 1 o 2. En una realización, u es 1. En otra realización, u es 2. En algunas realizaciones, R_c es hidrógeno. En otras realizaciones, R_c es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido. R_{12} puede ser alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es alquilo_(C6-24), como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En otras realizaciones, R_{12} es alqueno_(C6-24) o alqueno_(C6-24) sustituido.

En algunas realizaciones, R_{10} es $-(CH_2)_uCH(OH)R_{12}$, $-(CH_2)_uC(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_uC(O)(NR_c)R_{12}$; donde:

- 20 u es 1, 2, 3 o 4;

R_c es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_{12} es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

- 25 En algunas realizaciones, R_{10} es $-(CH_2)_uCH(OH)R_{12}$. En otras realizaciones, R_{10} es $-(CH_2)_uC(O)OR_{12}$. En otras realizaciones, R_{10} es $-(CH_2)_uC(O)(NR_c)R_{12}$. u puede ser 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, u es 1 o 2. En una realización, u es 1. En otra realización, u es 2. En algunas realizaciones, R_c es hidrógeno. En otras realizaciones, R_c es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido. R_{12} puede ser alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es alquilo_(C6-24), como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En otras realizaciones, R_{12} es alqueno_(C6-24) o alqueno_(C6-24) sustituido.

- 30 En algunas realizaciones, R_{11} es $-(CH_2)_uCH(OH)R_{12}$, $-(CH_2)_uC(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_uC(O)(NR_c)R_{12}$; donde:

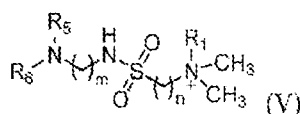
u es 1, 2, 3 o 4;

R_c es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_{12} es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

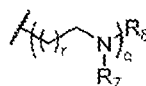
- 35 En algunas realizaciones, R_{11} es $-(CH_2)_uCH(OH)R_{12}$. En otras realizaciones, $-(CH_2)_uC(O)OR_{12}$. En otras realizaciones, R_{11} es $-(CH_2)_uC(O)(NR_c)R_{12}$. u puede ser 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, u es 1 o 2. En una realización, u es 1. En otra realización, u es 2. En algunas realizaciones, R_c es hidrógeno. En otras realizaciones, R_c es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido. R_{12} puede ser alquilo_(C6-24) o alquilo_(C6-24) sustituido. En algunas realizaciones, R_{12} es alquilo_(C6-24), como octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo. En otras realizaciones, R_{12} es alqueno_(C6-24) o alqueno_(C6-24) sustituido.

- 40 En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



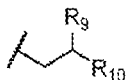
en el que:

- 45 R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₁₀ es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo:

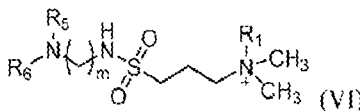
q es 1, 2 o 3; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4 o 5;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos se definen además como:



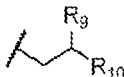
en el que:

R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₁₀ es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo:

q es 1, 2 o 3; y

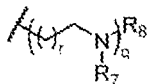
r es 0, 1, 2, 3 o 4;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

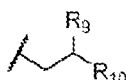
En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno. R_2 puede ser alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; En algunas realizaciones, R_2 es alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otra realización, R_2 es un grupo de la fórmula:



5

en el que:

R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



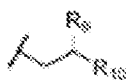
10 en el que:

R_9 es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_{10} es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo:

q es 1, 2 o 3; y

r es 0, 1, 2, 3 o 4.

15 En algunas realizaciones, R_7 es hidrógeno. En otras realizaciones, Y_1 es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido como el metilo. R_7 puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otras realizaciones, R_7 es

20 en las que:

R_9 es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_{10} es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo.

25 En algunas realizaciones, R_9 es halo, tal como cloro o bromo. En otras realizaciones, R_9 es hidroxilo. En otras realizaciones, R_9 es alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido. R_9 puede ser alcoxi_(C≤8), tal como metoxi. En otras realizaciones, R_9 es aciloxi_(C≤8), o aciloxi_{(C≤8)+} sustituido; R_9 puede ser aciloxi_(C≤8) como acetoxi o pivaloxi. En otras realizaciones, R_{10} es alquilo_(C≤24) o alquilo_(C≤24) sustituido como el octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, u octadecilo. En otras realizaciones, R_{10} es alqueno_(C≤24) o alqueno_(C≤24) sustituido.

En algunas realizaciones, R_8 es hidrógeno. En otras realizaciones, R_8 es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido. R_8 puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otra realización, R_8 es



30

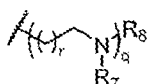
en la que:

R_9 es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

35 R_{10} es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo.40 En algunas realizaciones, R_9 es halo, tal como cloro o bromo. En otras realizaciones, R_9 es hidroxilo. En otras realizaciones, R_9 es alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido. R_9 puede ser alcoxi_(C≤8), tal como metoxi. En otras realizaciones, R_9 es aciloxi_(C≤8), o aciloxi_{(C≤8)+} sustituido; R_9 puede ser aciloxi_(C≤8) como acetoxi o pivaloxi. En otras realizaciones, R_{10} es alquilo_(C≤24) o alquilo_(C≤24) sustituido como el octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, u octadecilo. En otras realizaciones, R_{10} es alqueno_(C≤24) o alqueno_(C≤24) sustituido.

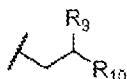
Alternativamente, q puede ser 1 o 2. En algunas realizaciones, q es 1. En otras realizaciones, q es 2. Del mismo modo, r puede ser 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, r es 1. En otras realizaciones, r es 2. En otras realizaciones, r es 3. En otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₃ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤24) sustituido. R₃ puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo.

- 5 En algunas realizaciones, R₄ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₄ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤8) sustituido. En otras realizaciones, R₅ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₅ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₅ puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otras realizaciones, R₆ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₆ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₆ puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En algunas realizaciones, m es 2, 3 o 4. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, n es 3.
- 10 En algunas realizaciones, R₁ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₁ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₁ puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otras realizaciones, R₁ es un grupo de la fórmula:



- 15 en el que:

R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), alquilo_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en el que:

- 20 R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y R₁₀ es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo:
- q es 1, 2 o 3; y
- r es 0, 1, 2, 3 o 4.

- 25 En algunas realizaciones, R₇ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₇ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₇ puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otras realizaciones,



R₇ es

R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y R₁₀ es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo.

- 30 En algunas realizaciones, R₉ es halo, tal como cloro o bromo. En otras realizaciones, R₉ es hidroxilo. En otras realizaciones, R₉ es alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido. R₉ puede ser alcoxi_(C≤8), tal como metoxi. En otras realizaciones, R₉ es aciloxi_(C≤8), o aciloxi_{(C≤8)+} sustituido; R₉ puede ser aciloxi_(C≤8) como acetoxi o pivoiloxi. En otras realizaciones, R₁₀ es alquilo_(C≤24) o alquilo_(C≤24) sustituido como el octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, u octadecilo. En otras realizaciones, R₁₀ es alqueno_(C≤24) o alqueno_(C≤24) sustituido.

- 35 En algunas realizaciones, R₈ es hidrógeno. En otras realizaciones, R₈ es alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤8) sustituido. R₈ puede ser alquilo_(C≤6) como metilo o etilo. En otras realizaciones,



R⁸ es

en que:

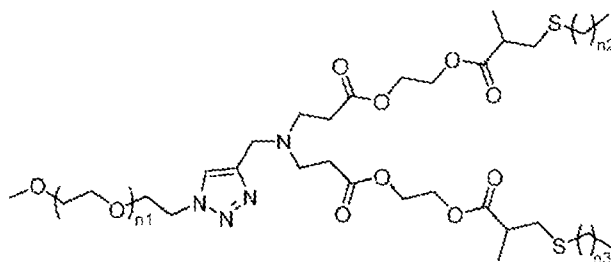
R₉ es hidrógeno, halo, o hidroxilo, o alcoxi_(C≤8), aciloxi_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y R₁₀ es alquilo_(C≤24), alqueno_(C≤24), o una versión sustituida de cualquier grupo.

En algunas realizaciones, R_9 es halo, tal como cloro o bromo. En otras realizaciones, R_9 es hidroxilo. En otras realizaciones, R_9 es alcoxi_(C≤8) o alcoxi_(C≤8) sustituido. R_9 puede ser alcoxi_(C≤8), tal como metoxi. En otras realizaciones, R_9 es aciloxi_(C≤8), o aciloxi_{(C≤8)+} sustituido; R_9 puede ser aciloxi_(C≤8) como acetoxi o pivaloxi. En otras realizaciones, R_{10} es alquilo_(C≤24) o alquilo_(C≤24) sustituido como el octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, u octadecilo. En otras realizaciones, R_{10} es alquenoilo_(C≤24) o alquenoilo_(C≤24) sustituido.

En algunas realizaciones, q es 1 o 2. En algunas realizaciones, q es 1. En otras realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, r es 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, r es 1. En otras realizaciones, r es 2. En otras realizaciones, r es 3.

En algunas realizaciones, e ARNt es un ARNt no modificado. En otras realizaciones, el ARNt es un ARNt modificado. En algunas realizaciones, el ARNt es un ARNt supresor. En algunas realizaciones, el ARNt es un ARNt que entrega un aminoácido a una proteína en lugar de terminar la traducción. En algunas realizaciones, el ARNt es un ARNt supresor del ámbar. En otras realizaciones, el ARNt es un supresor opal del ARNt. En otras realizaciones, el ARNt es un ARNt ocre supresor. En algunas realizaciones, el ARNt es un supresor de cambios de marco de ARNt. El ARNt, como el ARNt^{arg/op}, puede utilizarse para añadir un residuo de arginina a un polipéptido en crecimiento.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un esteroide o derivado esteroide. En algunas realizaciones, el esteroide o derivado esteroide es un esteroide como el colesterol. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un fosfolípido. En algunas realizaciones, el fosfolípido es una fosfatidilcolina. En otras realizaciones, el fosfolípido es distearoilfosfatidil-colina. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además un lípido PEG. En algunas realizaciones, el lípido PEG es un diacilglicerol PEGilado, como el dimiristoil-sn-glicerol PEGilado. En otras realizaciones, el lípido PEG es:



en el que:

n_1 es un número entero comprendido entre 1 y 250; y

n_2 y n_3 se seleccionan cada uno independientemente entre 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23.

En algunas realizaciones, m es de 5 a 100. En algunas realizaciones, m es 45. En algunas realizaciones, n_2 es 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17. En algunas realizaciones, n_2 es 15. En algunas realizaciones, n_3 es 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17. En algunas realizaciones, n_3 es 15.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una proporción molar del compuesto al ácido nucleico de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1000:1. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto y el ácido nucleico es de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1000:1. En algunas realizaciones, la relación molar es de aproximadamente 166:1. En otras realizaciones, la relación molar es de aproximadamente 250:1 a aproximadamente 750:1. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una proporción entre el compuesto y el esteroide o derivado esteroide de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, tal como de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una proporción del compuesto al fosfolípido es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1, tal como de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 7,5:1. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una relación entre el compuesto y el PEG-lípido de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 100:1, como por ejemplo de aproximadamente 7,5:1 a aproximadamente 50:1.

En algunas realizaciones, el ARNt es 5'-GGCCGCGTGGCCTAATGGATAGGCGTCTGACTTCAGATCAAGATGCAGGTT CGAGTCCTGCCGCGTCGCCA-3' (SEQ ID NO: 1). En otras realizaciones, el ARNt es: 5'-GGCCGCGUGGCCUAAUGGAUAAGGCGUCUGACUUCAGAUCAGAAGAUUGCA GGUUCGAGUCCUGCCGCGGUCGCCA-3' (SEQ ID NO: 2);

5'-GGCCUCGUGGCGCAACGGUAGCGCGUCUGACUUCAGAUCAGAAGGUUGCGU
GUUCAAUACGUCGGGGUCACCA-3' (SEQ ID NO: 3);

5'-GCGUUGGUGGUUAUAGUGGUUAGCAUAGCUGCCUCAAAGCAGUUGACCCGG
GUUCGAUUCCCGGCAACGCACCA-3' (SEQ ID NO: 4);

5'-GCAGCGAUGGCCGAGUGGUUAAGGCGUUGGACUUCAAAUCCAAUGGGGUCU
CCCCGCGCAGGUUCGAACCCUGCUCGCGGCCA-3' (SEQ ID NO: 5);

5'-GGUCCCAUGGUGUAAUGGUUAGCACUCUGGACUUUAAAUCCAGCGAUCCGA
GUUCAAUUCGUGGGGACCUCCA-3' (SEQ ID NO: 6);

5'-GCCCCGAUAGCUCAGUCGGUAGAGCAUCAGACUUUAAAUCUGAGGGUCCAG
GGUUCAAGUCCUGUUCGGGCGCCA-3' (SEQ ID NO: 7);

5'-ACCAGGAUGGCCGAGUGGUUAAGGCGUUGGACUUUAGAUCCAAUGGACAU
AUGUCCGCGUGGGUUCGAACCCACUCCUGGUACCA-3' (SEQ ID NO: 8);

5'-GCCCCGCUAGCUCAGUCGGUAGAGCAUGGGACUCUAAAUCCAGGGUCGUG
GGUUCGAGCCCCACGUUGGGCGCCA-3' (SEQ ID NO: 9);

5'-UCCCUGGUGGUCUAGUGGUUAGGAUUCGGCGCUAUCACCGCCGCGGCCCGG
GUUCGAUUCCCGGUCAGGGAACCA-3' (SEQ ID NO: 10);

5'-UCCCUGGUGGUCUAGUGGUUAGGAUUCGGCGCUAUCACCGCCGCGGCCCGG
GUUCGAUUCCCGGUCAGGGAACCA-3' (SEQ ID NO: 11);

5'-GUCAGGAUGGCCGAGUGGUCUAAGGCGCCAGACUCUAGUUCUGGUCUCCGU
AUGGAGGCGUGGGUUCGAAUCCACUUCUGACACCA-3' (SEQ ID NO: 12);

5'-ACCAGGAUGGCCGAGUGGUUAAGGCGUUGGACUUCAGAUCCAAUGGACAU
UGUCCGCGUGGGUUCGAACCCACUCCUGGUACCA-3' (SEQ ID NO: 13);

5'-CCUUCAAUAGUUCAGCUGGUAGAGCAGAGGACUCUAGGUCCUAGGUUGCU
GGUUCGAUUCCAGCUUGAAGGACCA-3' (SEQ ID NO: 14);

5'-CCUUCAAUAGUUCAGCUGGUAGAGCAGAGGACUUUAGGUCCUAGGUUGCU
GGUUCGAUUCCAGCUUGAAGGACCA-3' (SEQ ID NO: 15);

5'-GGCCUCGUGGCGCAACGGUAGCGCGUCUGACUCUAGAUCAGAAGGUUGCGU
GUUCAAUACGUCGGGGUCACCA-3' (SEQ ID NO: 16);

5'-GCUGUGAUGGCCGAGUGGUUAAGGCGUUGGACUCGAAAUCCAAUGGGGUC
UCCCCGCGCAGGUUCGAAUCCUGCUCACAGCGCCA-3' (SEQ ID NO: 17);

5'-GCAGCGAUGGCCGAGUGGUUAAGGCGUUGGACUUUAAAUCCAAUGGGGUC
UCCCCGCGCAGGUUCGAACCCUGCUCGCGGCCA-3' (SEQ ID NO: 18);

5'-GCGUUGGUGGUUAUAGUGGUGAGCAUAGCUGCCUCAAAGCAGUUGACCCGG
GUUCGAUUCCCGGCAACGCACCA-3' (SEQ ID NO: 19);

5'-GCGUUGGUGGUUAUAGUGGUAAGCAUAGCUGCCUCAAAGCAGUUGACCCGG
GUUCGAUUCCCGGCAACGCACCA-3' (SEQ ID NO: 20).

En algunas realizaciones, el ARNt corrige una mutación sin sentido en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden:

(A) una composición descrita en la presente memoria; y

(B) un excipiente.

En algunas realizaciones, la composición está formulada para su administración por vía oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, por vía intravítrea, por vía liposomal, por vía local, por vía mucosa, por vía parenteral, por vía rectal, por vía subconjuntival, por vía subcutánea, por vía sublingual, por vía tópica, por vía transbucal, por vía transdérmica, por vía vaginal, en cremas, en composiciones lipídicas, por vía de catéter, por vía de lavado, por vía de infusión continua, por vía de infusión, por vía de inhalación, por vía de inyección, por vía de administración local o por vía de perfusión localizada. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para su administración mediante inyección. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan como una dosis unitaria.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición como la descrita en la presente memoria para su uso en procedimientos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno genético. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno genético es la fibrosis quística. En algunas realizaciones, el gen de la proteína de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) tiene una mutación sin sentido. En algunas realizaciones, los procedimientos dan como resultado un aumento del 25% en la actividad CFTR. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden además la administración de una segunda terapia para la fibrosis quística.

En otras realizaciones, la enfermedad o trastorno genético es la distrofia muscular de Duchene (DMD), el trastorno congénito de la glicosilación, el síndrome de Dravet, el trastorno de mucopolisacaridosis I (MPS I), el trastorno por deficiencia de NGLY1 (deficiencia de N-glicanasa), el síndrome de Rett o el cáncer.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma. En algunas realizaciones, el cáncer es de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, genitales, el tracto genitourinario, la cabeza, el riñón, la laringe, el hígado, el pulmón, el tejido muscular, el cuello, la mucosa oral o nasal, el ovario, el páncreas, la próstata, la piel, el bazo, el intestino delgado, el intestino grueso, el estómago, el testículo o la tiroides. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de pulmón o cáncer colorrectal. En algunas realizaciones, el cáncer de pulmón tiene una mutación genética antisentido del gen p53. En otras realizaciones, el cáncer colorrectal tiene una mutación genética sin sentido del gen APC. En algunas realizaciones, el cáncer comprende una mutación genética en una o más proteínas supresoras de tumores como p53, APC, LKB1, ERCC3, WRN, BRCA2, IDH1 o ARID1A. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de hígado, como el carcinoma hepatocelular derivado de la hepatitis B (CHC).

En otras realizaciones, los procedimientos comprenden además la administración de una segunda terapia contra el cáncer, como quimioterapia, cirugía, inmunoterapia o radioterapia. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero tal como un ser humano. En algunas realizaciones, la composición se administra una vez. En otras realizaciones, la composición se administra dos o más veces.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la especificación "un" o "una" puede significar uno o más. Tal como se utiliza en la(s) reivindicación(es), cuando se usa junto con la palabra "que comprende", las palabras "un" o "una" pueden significar uno o más de uno.

El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere sólo a alternativas o que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación apoya una definición que se refiere sólo a alternativas y "y/o" Tal como se utiliza en la presente memoria, "otro" puede significar al menos un segundo o más.

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el procedimiento que se emplea para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la divulgación, se dan sólo a modo de ilustración, ya que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la divulgación serán evidentes para los expertos en la materia a partir de esta descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor por referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente memoria.

FIG. 1 muestra un esquema del resultado de una mutación sin sentido.

5 **FIGS. 2A-2C** muestran las (**FIG. 2A**) Análisis Western blot de la mutación CFTR tras 72 horas de transfección en células 293. G418 y PTC124 se añadieron 24 horas después de la transfección. **FIG. 2B** muestra el análisis Western blot de CFTR en células IB3-1 tras 48 horas de concentración creciente de PTC124 y G418. Las células Calu-3 se utilizaron como control de anticuerpos. **FIG. 2C** muestra el esquema del efecto del agente de lectura sobre las mutaciones sin sentido.

10 **FIGS. 3A & 3B** muestran las (**FIG. 3A**) Análisis Western blot de los mutantes CFTR tras 48 horas de transfección en células 293. **FIG. 3B** muestra las mediciones de resistencia transepitelial a través de monocapas de FRT transfectadas transitoriamente, realizadas utilizando un TECC 24 (EP Devices) tras la adición de los compuestos indicados.

15 **FIGS. 4A & 4B** muestran las (**FIG. 4A**) grabaciones representativas de un solo canal de tipo salvaje (WT) y W1282L-CFTR en parches de membrana extirpados dentro-fuera de células CHO transfectadas transitoriamente. ATP (1 mM) y PKA (75 nM) estaban continuamente presentes en la solución intracelular. Las líneas de puntos indican el estado cerrado del canal y las desviaciones hacia abajo corresponden a las aperturas del canal. Los siguientes gráficos de barras muestran la amplitud de la corriente monocanal (i), la conductancia de pendiente monocanal (γ) y la probabilidad de apertura (P_o) de WT y W1282L-CFTR. Los datos se presentan como media $\pm$ SEM ($n > 3$); * $> 0,05$ vs. WT. **FIG. 4B** muestra que las grabaciones representativas mostraron los efectos de VX-770 (0,05, 0,2, y 1 μ M) en la actividad de canal único de W1282L-CFTR en parches de membrana extirpados dentro-fuera de células CHO. ATP (1 mM) y PKA (75 nM) estaban continuamente presentes en la solución intracelular.

20 **FIGS. 5A-5C** muestran las (**FIG. 5A**) Análisis Western blot de mutantes CFTR tras 48 horas de transfección con los plásmidos indicados en células 293. **FIG. 5B** muestra la cuantificación de CFTR de longitud completa normalizada a los niveles de CFTR WT tras la expresión de Sup-ARNt^{Arg} mediante el software LiCOR Image Studio. **FIG. 5C** muestra registros representativos de la corriente de células enteras de 293 células transfectadas con los plásmidos indicados en condiciones basales y estimuladas por flujo.

25 **FIGS. 6A-6C** muestran (**FIG. 6A**) muestra imágenes representativas de ARNt marcado con fluorescencia administrado por nanopartículas en células Hela tras 24 horas de exposición. **FIG. 6B** muestra el análisis Western blot del rescate de nmp53 (R196X) con los portadores indicados tras 48 horas de exposición en células Calu6. **FIG. 6C** muestra el esquema del resultado de la mutación sin sentido tras la entrega de ARNt modificados.

FIG. 7 muestra la fracción de ARNt unido para una variedad de diferentes composiciones de nanopartículas.

FIG. 8 muestra el tamaño de las partículas y el índice de polidispersidad de diversas composiciones de nanopartículas.

FIG. 9 muestra la cantidad de p53 rescatada por el análisis Western blot de una variedad de diferentes composiciones de nanopartículas.

35 **FIG. 10** muestra que la composición RCT-Z100 produce un evento de expresión de p53 a media dosis. Tanto G418 como PTC124 mostraron una expresión mínima de p53 en comparación con RCT-Z100.

FIG. 11 muestra que las nanopartículas RCT-Z100 son fácilmente absorbidas por las células Calu6 tras la incubación, tal y como se observa mediante microscopía de fluorescencia.

40 **FIG. 12** muestra que los lípidos aminados zwitteriónicos y los lípidos aminados sulfonamídicos catiónicos son capaces de liberar el ARNt supresor y restaurar así la expresión de p53.

FIG. 13 muestra los resultados de un ensayo de respuesta a la luciferasa y la viabilidad de las células tratadas con nanopartículas que contienen ARNt preparadas mediante mezcla manual o microfluídica y dilución o dilatación.

FIG. 14 muestra los componentes de las ZAL utilizados en estos estudios.

FIG. 15 muestra los componentes de los CSAL utilizados en estos estudios.

45 **DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ILUSTRATIVAS**

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones como las definidas en las reivindicaciones que comprenden ARNt, un ARNt modificado o un derivado de ARNt y un compuesto de administración de aminolípidos cuyo compuesto forma una nanopartícula. El compuesto de aminolípidos ayuda a transportar el ARNt a la célula. Estas composiciones son para uso en medicina, donde la composición se utiliza para entregar un ARN de transferencia (ARNt) en una célula, y puede ser administrado a un paciente para corregir una mutación sin sentido en el genoma. Así, en algunas realizaciones, las composiciones pueden administrarse para tratar un trastorno genético como, por ejemplo, la fibrosis quística, el cáncer o la distrofia muscular de Duchene.

I. Compuesto de administración de aminolípidos

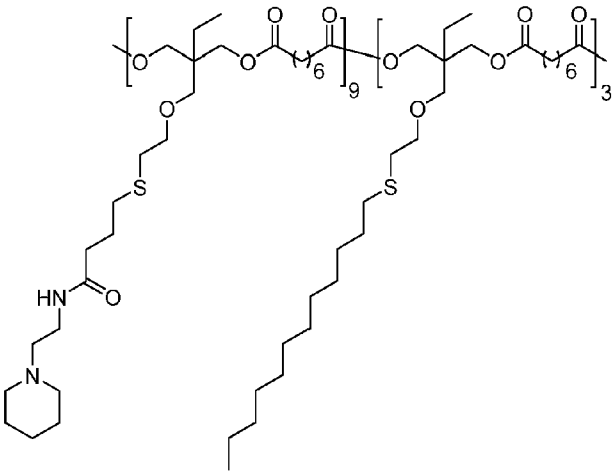
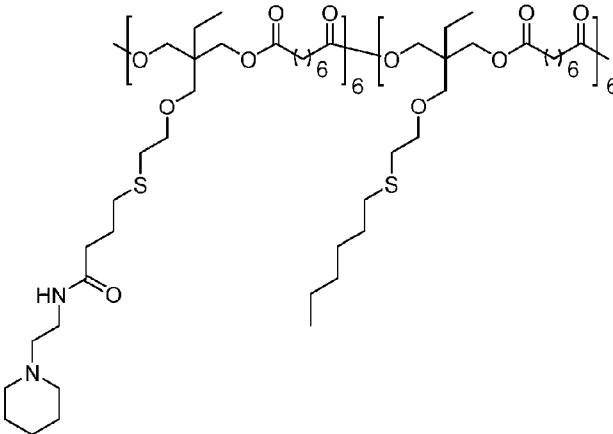
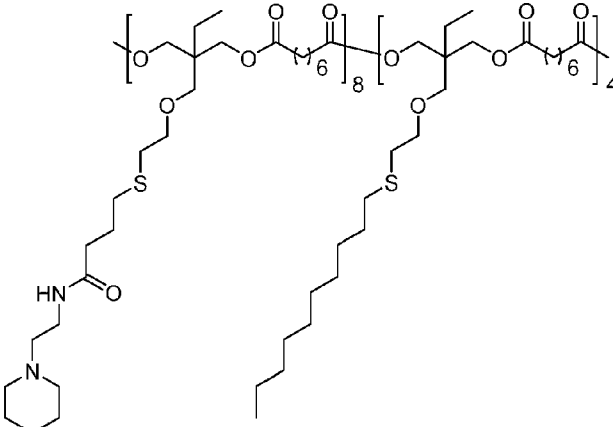
En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones que contienen un compuesto de administración de aminolípidos, que forma una nanopartícula. Los compuestos de administración de aminolípidos de acuerdo con la invención se definen en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, el compuesto de administración de aminolípidos puede ser un dendrímero (también conocido como dendrón o lípido dendrítico). En otras realizaciones, los compuestos de administración de aminolípidos son un polímero con un grupo amina cargado positivamente y uno o más componentes hidrófobos. En algunas realizaciones, el polímero puede ser degradable *in vivo*. Algunos ejemplos no limitantes de polímeros que pueden utilizarse en las composiciones incluyen poliamidas y poliésteres. En otras realizaciones, el compuesto de administración de aminolípidos es un compuesto zwitteriónico con un grupo cargado negativamente, un grupo amina cargado positivamente y uno o más componentes hidrofóbicos. Algunos ejemplos no limitantes de posibles grupos cargados negativamente que pueden contener las presentes composiciones incluyen ácido sulfónico, ácido fosfórico o ácido carboxílico. En algunas realizaciones, el grupo cargado negativamente es un ácido sulfónico. En otra realización, el suministro de aminolípidos es un grupo amino cargado positivamente, un grupo funcional sulfonamida, un grupo funcional tetraalquilamina y uno o más componentes hidrofóbicos. Estos compuestos tienen una carga neta positiva, un grupo funcional dimetil amina cuaternaria y uno o más componentes lipídicos.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos como los poliésteres de la Tabla 1 y los dendrímeros de la Tabla 2. En los poliésteres, el número de unidades repetitivas se mide en función del peso molecular promedio de los compuestos. Más información sobre estos compuestos en Yan *et al.*, 2016. En los documentos WO 2016/094342, WO 2017/048789y en la solicitud internacional Núm. PCT/US2017/032950se pueden encontrar detalles adicionales sobre los componentes aminolipídicos. Otras estructuras incluyen composiciones zwitteriónicas y catiónicas preparadas utilizando los componentes descritos en las FIGS. 14 y 15, respectivamente.

Tabla 1: Polímeros de poliéster utilizados en las composiciones descritas en la presente memoria

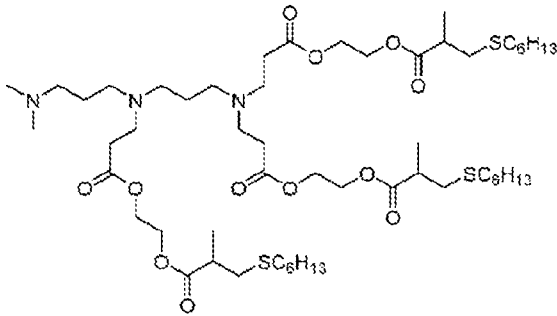
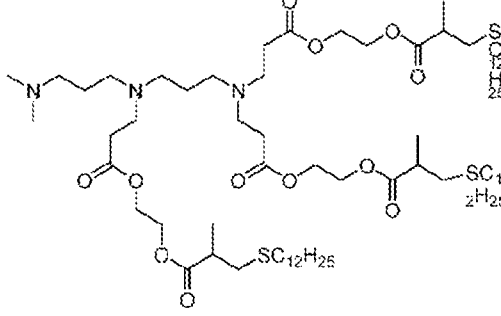
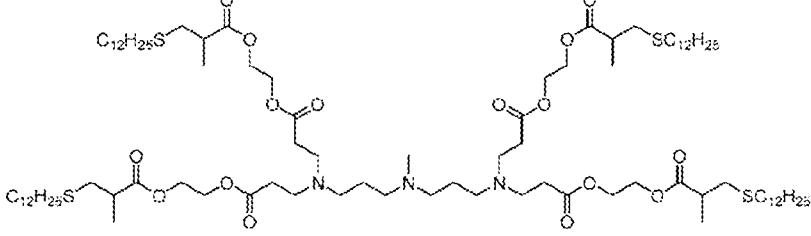
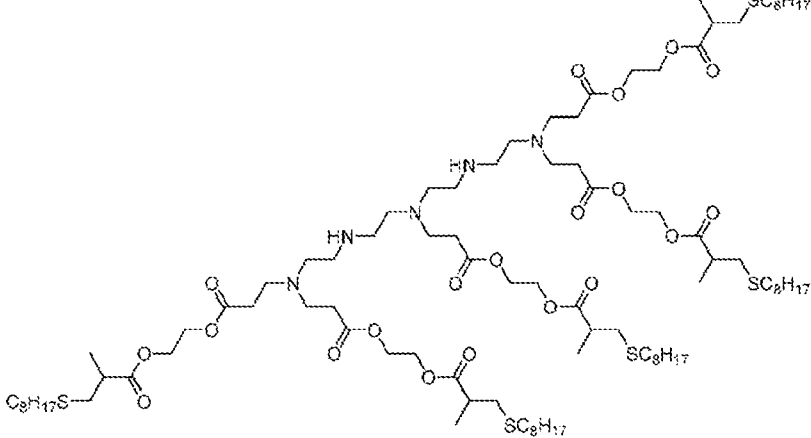
Nombre	Estructura
A13-0.2C6-8K	
A13-0.2C6-8K	

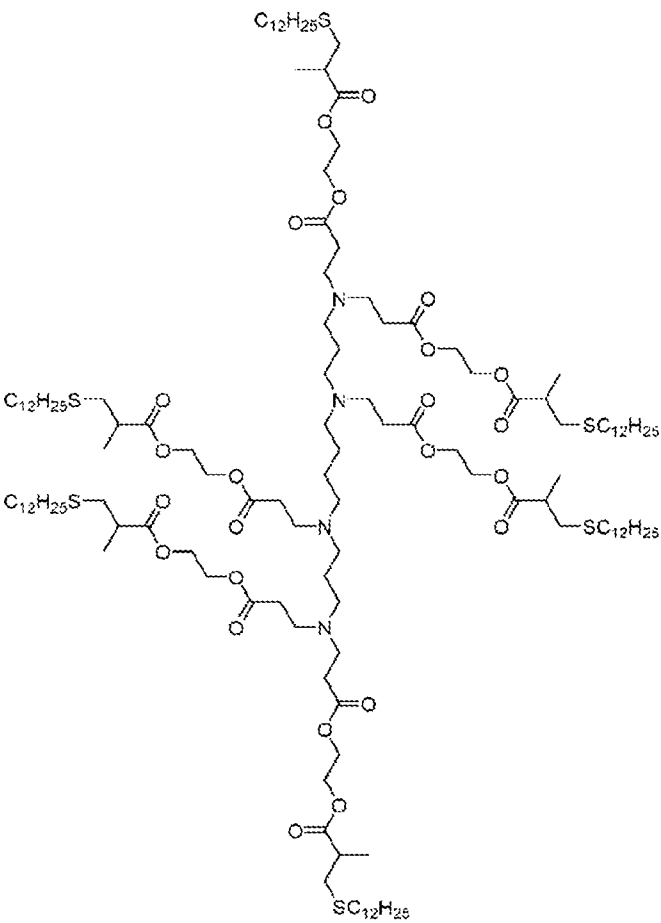
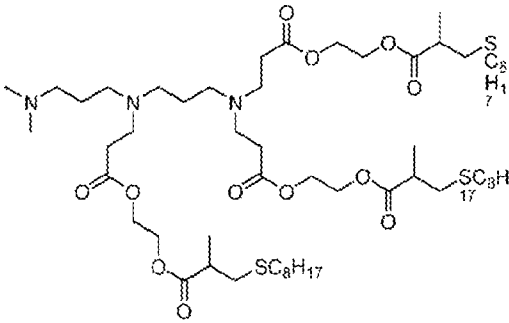
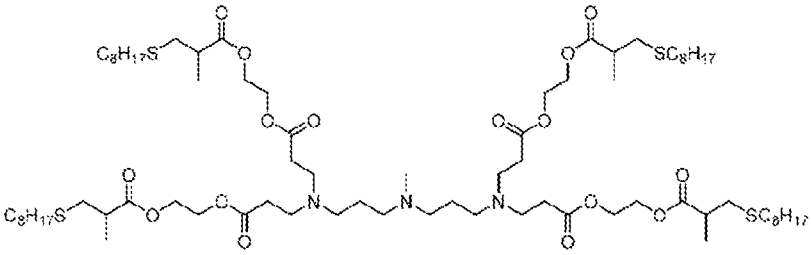
Nombre	Estructura
A13-0.2C6-8K	
A13-0.2C6-8K	
A13-0.2C6-8K	

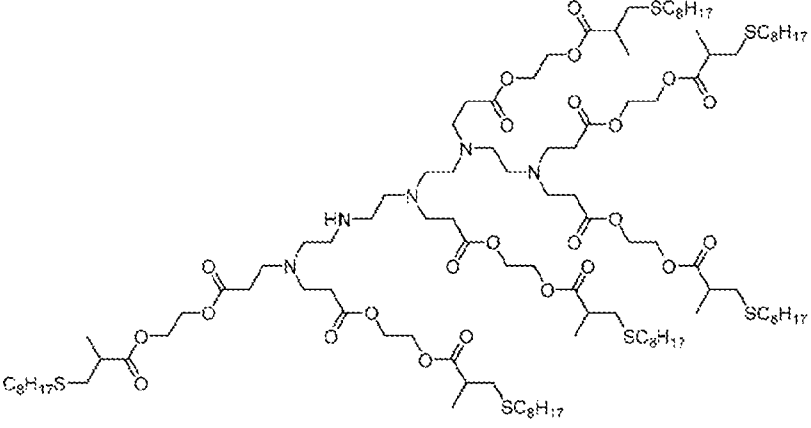
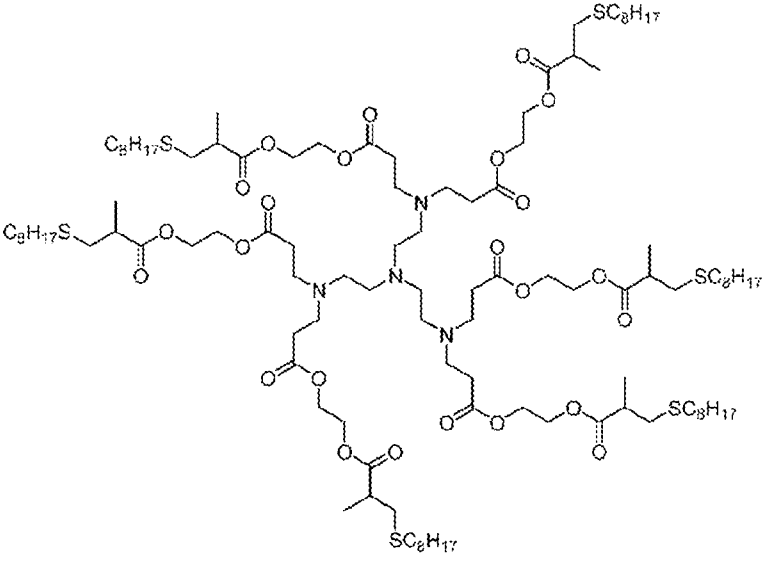
Nombre	Estructura
A13-0.2C6-8K	 The chemical structure of A13-0.2C6-8K is a block copolymer. It features a central poly(ε-caprolactone) (PCL) block with a degree of polymerization of 9, flanked by two poly(2-ethylhexanoate) (PEH) blocks with a degree of polymerization of 3. The PCL block is connected to the PEH blocks via ester linkages. The left PEH block is terminated with a 4-(piperidin-1-yl)butanoate group, which consists of a piperidine ring attached to a butanoate chain. The right PEH block is terminated with a hexyl group.
A13-0.2C6-8K	 The chemical structure of A13-0.2C6-8K is a block copolymer. It features a central poly(ε-caprolactone) (PCL) block with a degree of polymerization of 6, flanked by two poly(2-ethylhexanoate) (PEH) blocks with a degree of polymerization of 6. The PCL block is connected to the PEH blocks via ester linkages. The left PEH block is terminated with a 4-(piperidin-1-yl)butanoate group, which consists of a piperidine ring attached to a butanoate chain. The right PEH block is terminated with a hexyl group.
A13-0.2C6-8K	 The chemical structure of A13-0.2C6-8K is a block copolymer. It features a central poly(ε-caprolactone) (PCL) block with a degree of polymerization of 8, flanked by two poly(2-ethylhexanoate) (PEH) blocks with a degree of polymerization of 4. The PCL block is connected to the PEH blocks via ester linkages. The left PEH block is terminated with a 4-(piperidin-1-yl)butanoate group, which consists of a piperidine ring attached to a butanoate chain. The right PEH block is terminated with a hexyl group.

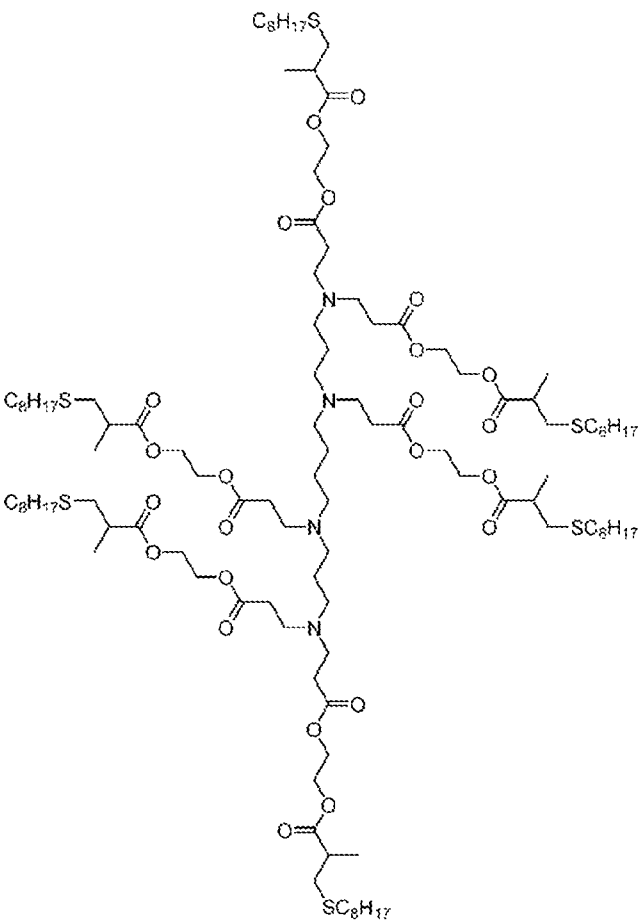
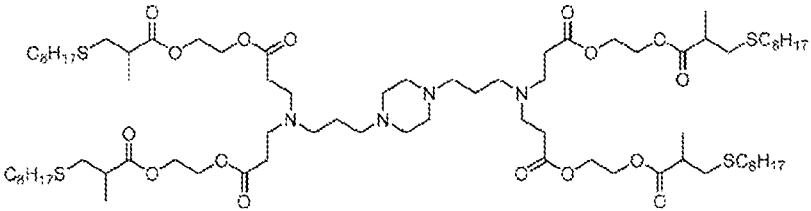
50

ID	Estructura
2A5SC14	
2A6SC14	
4A1SC12	
6A1SC8	

ID	Estructura
3A3SC6	
3A3SC12	
4A3SC12	
5A2SC8	

ID	Estructura
6A4SC12	 Chemical structure of 6A4SC12, showing a central polyamine chain (N,N',N'',N'''-tetramethyl-1,3-bis(2,2,6,6-tetramethyl-4,7,10,13-tetraazadodecane) with four long alkyl chains (C₁₂H₂₅S) attached via ester linkages.
3A3SC8	 Chemical structure of 3A3SC8, showing a central polyamine chain (N,N',N''-trimethyl-1,3-bis(2,2,6,6-tetramethyl-4,7,10,13-tetraazadodecane) and three long alkyl chains (SC₈H₁₇) attached via ester linkages.
4A3SC8	 Chemical structure of 4A3SC8, showing a central polyamine chain (N,N',N''-trimethyl-1,3-bis(2,2,6,6-tetramethyl-4,7,10,13-tetraazadodecane) and three long alkyl chains (SC₈H₁₇) attached via ester linkages.

ID	Estructura
6A1SC8	
6A3SC8	

ID	Estructura
6A4SC8	
4A1SC8	

Los compuestos de administración de aminolípidos proporcionados por la presente divulgación se muestran, por ejemplo, arriba en la sección de sumario y en las reivindicaciones a continuación. Pueden elaborarse utilizando los procedimientos descritos en la sección Ejemplos. Estos procedimientos pueden modificarse y optimizarse aún más utilizando los principios y técnicas de la química orgánica aplicados por un experto en la materia. Estos principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007), que se incorpora por referencia a la presente memoria.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno asimétricamente sustituidos, y pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Por lo tanto, se entienden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas, epiméricas y todas las formas geométricas isoméricas de una fórmula química, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica. Los compuestos pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas realizaciones, se obtiene un único diastereómero. Los centros quirales de los compuestos de la presente divulgación pueden tener la configuración *S* o *R*.

Las fórmulas químicas utilizadas para representar los compuestos de administración de aminolípidos de la invención

típicamente sólo mostrarán uno de los posibles tautómeros diferentes. Por ejemplo, se sabe que muchos tipos de grupos cetónicos existen en equilibrio con los correspondientes grupos enol. Del mismo modo, muchos tipos de grupos imina existen en equilibrio con los grupos enamina. Independientemente de qué tautómero se represente para un determinado compuesto, y de cuál sea el más frecuente, todos los tautómeros de una determinada fórmula química están previstos.

Los compuestos de la divulgación también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, tener una acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fácilmente absorbidos que, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (*por ejemplo*, una mayor biodisponibilidad oral y/o un menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre los compuestos conocidos en la técnica anterior, para su uso en las indicaciones indicadas en la presente memoria.

Además, se pretende que los átomos que componen los compuestos de la presente divulgación incluyan todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, tal y como se utilizan aquí, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen el tritio y el deuterio, y los isótopos del carbono incluyen el ^{13}C y el ^{14}C .

Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier forma de sal de un compuesto proporcionado en el presente documento no es crítico, siempre y cuando la sal, en su conjunto, sea farmacológicamente aceptable. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y sus procedimientos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002).

II. ARNt

La presente composición comprende un ARN de transferencia (conocido como ARNt). En la presente memoria, el término ARN de transferencia o ARNt se refiere tanto a las moléculas de ARNt tradicionales como a las moléculas de ARNt con una o más modificaciones, a menos que se indique específicamente lo contrario. El ARN de transferencia es un polímero de ARN de entre 70 y 100 nucleótidos de longitud. Durante la síntesis de proteínas, un ARNt entrega un aminoácido al ribosoma para que lo añada a la cadena peptídica en crecimiento. Los ARNt activos tienen una cola 3' CCA que puede transcribirse en el ARNt durante su síntesis o añadirse posteriormente durante el procesamiento postranscripcional. El aminoácido se une covalentemente al grupo hidroxilo 2' o 3' de la ribosa 3'-terminal para formar un aminoacil-ARNt (aa-ARNt); un aminoácido puede migrar espontáneamente del 2'-OH al 3'-OH y viceversa, pero se incorpora a una cadena proteica en crecimiento en el ribosoma desde la posición 3'-OH. Un bucle en el otro extremo de la molécula de aa-ARNt plegada contiene una secuencia de tres bases conocida como anticodón. Cuando esta secuencia de anticodón se empareja con una secuencia de codón de tres bases en un ARN mensajero (ARNm) unido al ribosoma, el aa-ARNt se une al ribosoma y su aminoácido se incorpora a la cadena proteica naciente. Dado que todos los ARNt que se emparejan con un codón específico se aminoacilan con un único aminoácido específico, la traducción del código genético se efectúa mediante los ARNt: cada uno de los 61 codones no terminales de un ARNm dirige la unión de su ARNt aa y la adición de un único aminoácido específico al polímero proteico en crecimiento. En algunas realizaciones, el ARNt puede incluir una mutación en la región anticodón del ARNt de forma que el aa-ARNt se empareja con un codón diferente en el ARNm. En ciertas realizaciones, el ARNt mutado introduce un aminoácido diferente en la cadena proteica en crecimiento que el aminoácido codificado por el ARNm. En otros casos, el ARNt mutado se empareja con un codón de parada e introduce un aminoácido en lugar de terminar la síntesis proteica, permitiendo así que el péptido naciente continúe creciendo. En algunas realizaciones, un ARNt, de tipo silvestre o mutado, puede leer a través de un codón de parada e introducir un aminoácido en lugar de terminar la síntesis de proteínas. En algunas realizaciones, el ARNt puede comprender un ARNt de longitud completa con los nucleótidos 3'-terminales-CCA incluidos. En otras realizaciones, los ARNt que carecen del 3'-terminal -A, -CA o -CCA se hacen de longitud completa *in vivo* mediante la enzima de adición de CCA.

En otros aspectos, las presentes composiciones pueden comprender además una o más moléculas de ARNt modificadas, incluyendo: aARNt acilado; ARNt alquilado; un ARNt que contenga una o más bases distintas de adenina, citosina, guanina o uracilo; un ARNt modificado covalentemente mediante la unión de un ligando específico o una fracción de sonda antigénica, fluorescente, de afinidad, reactiva, espectral o de otro tipo; un ARNt que contenga una o más fracciones de ribosa metiladas o modificadas de otro modo; aa-ARNt aminoacilados con un aminoácido distinto de los 20 aminoácidos naturales, incluidos los aminoácidos no naturales que funcionan como portadores de reactivos, ligandos específicos o como sonda antigénica, fluorescente, reactiva, de afinidad, espectral o de otro tipo; o cualquier combinación de estas composiciones. Algunos ejemplos de moléculas de ARNt modificadas son los enseñados por Söll, et al., 1995; El Yacoubi, et al., 2012; Grosjean y Benne, et al., 1998; Hendrickson, et al., 2004; Ibba y Söll, 2000; Johnson, et al., 1995; Johnson, et al., 1982; Crowley, et al., 1994; Beier y Grimm, 2001; Torres, et al., 2014; y Björk, et al., 1987.

III. Trastornos genéticos

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones que pueden utilizarse para tratar uno o más trastornos genéticos. Un ejemplo de trastorno genético es la fibrosis quística. Si bien algunos de los casos de fibrosis quística son el resultado de una mutación que provoca la delección de una fenilalanina en la posición 508, alrededor del 10% de los casos son el resultado de una mutación que genera un codón de parada que sustituye al codón del

siguiente aminoácido en la secuencia proteica. Esta mutación, denominada mutación sin sentido, da lugar a una proteína reguladora de la conductancia de la transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) truncada y no funcional.

Una mutación en la proteína CFTR provoca una alteración del transporte de iones cloruro, por lo que los pacientes con fibrosis quística presentan una piel con sabor salado, un crecimiento deficiente, poco aumento de peso, acumulación de mucosidad, especialmente en los pulmones, infecciones torácicas frecuentes y tos persistente. Dado que la fibrosis quística es un trastorno genético, las opciones de tratamiento se han relacionado a menudo con el tratamiento de los síntomas más que con la patología subyacente. Estos tratamientos incluyen el tratamiento de infecciones, terapias que eliminan la mucosidad acumulada y trasplantes de órganos, como un trasplante de pulmón. Por lo tanto, los esfuerzos que puedan abordar la patología subyacente son de vital importancia.

En otro aspecto, la presente divulgación contempla el tratamiento del cáncer, especialmente cánceres con una mutación sin sentido en uno o más genes supresores de tumores. Algunos tipos no limitantes de cáncer incluyen cáncer de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, testículo, o tiroides, o es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, o seminoma. Una lista no limitativa de posibles proteínas supresoras de tumores incluye p53, pRb, PTEN, SWI, SNF, pVHL, APC, CD95, ST5, YPEL3, ST7 y ST14. Además de la composición descrita en la presente memoria, el paciente puede ser tratado con una o más terapias adicionales contra el cáncer, incluyendo quimioterapia, cirugía, inmunoterapia o radioterapia.

IV. Terapias

A. Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Cuando se contemplen aplicaciones clínicas, será necesario preparar composiciones farmacéuticas en una forma apropiada para la aplicación prevista. En algunas realizaciones, se contempla dicha formulación con las composiciones de la presente divulgación. Generalmente, esto implicará la preparación de composiciones, tal como se definen en las reivindicaciones, que estén esencialmente libres de pirógenos, así como de otras impurezas que podrían ser perjudiciales para los seres humanos o los animales.

Por lo general, se desea emplear sales y tampones apropiados para que los vectores de administración sean estables y puedan ser captados por las células diana. También se emplearán tampones cuando se introduzcan células recombinantes en un paciente. Las composiciones acuosas de la presente divulgación comprenden una cantidad eficaz del vector celular, disuelta o dispersa en un portador o medio acuoso farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones también se denominan inóculos. La frase "farmacéutica o farmacológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas o de otro tipo cuando se administran a un animal o a un ser humano. Tal como se utiliza en la presente memoria, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con los vectores o células de la presente divulgación, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse a las composiciones ingredientes activos suplementarios.

Las composiciones activas de la presente divulgación pueden incluir preparaciones farmacéuticas clásicas. La administración de estas composiciones de acuerdo con la presente divulgación se realizará a través de cualquier vía común a condición de que el tejido diana esté disponible a través de dicha vía. Dichas vías incluyen la oral, nasal, bucal, rectal, vaginal o tópica. Alternativamente, la administración puede ser por inyección ortotópica, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intratumoral, intraperitoneal o intravenosa. Tales composiciones se administrarían normalmente como composiciones farmacéuticamente aceptables, descritas *supra*.

Las composiciones activas también pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua convenientemente mezclada con un tensioactivo, como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas, así como en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para evitar la proliferación de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y fluida hasta el punto de que se pueda jeringar fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse

mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados a un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables
10 estériles, los procedimientos preferentes de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estérilmente.

- Como se utiliza en la presente memoria, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse a las composiciones ingredientes activos suplementarios.

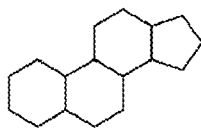
- Para administración oral, las composiciones descritas en la presente memoria pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de enjuagues bucales y dentífricos no ingeribles. Puede prepararse un colutorio incorporando el principio activo en la cantidad requerida en un disolvente adecuado, como una solución de borato sódico (solución de Dobell). Alternativamente, el principio activo puede incorporarse a un lavado antiséptico que contenga borato sódico, glicerina y bicarbonato potásico. El ingrediente activo también puede dispersarse en dentífricos, incluyendo: geles, pastas, polvos y suspensiones espesas. El principio activo puede añadirse en una cantidad terapéuticamente eficaz a un dentífrico en pasta que puede incluir agua, aglutinantes, abrasivos, aromatizantes, espumantes y humectantes.

- Las composiciones de la presente divulgación pueden formularse en forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, los ácidos clorhídrico o fosfórico, o con ácidos orgánicos como el acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden derivarse de bases inorgánicas como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y de bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares.

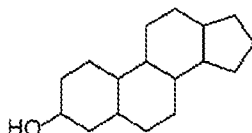
- Tras la formulación, las soluciones se administrarán de forma compatible con la formulación de la dosis y en la cantidad que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en diversas formas de dosificación, como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármacos y similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas en particular son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los expertos en la materia conocerán los medios acuosos estériles que pueden emplearse a la luz de la presente divulgación. Por ejemplo, una dosis podría disolverse en 1 ml de solución isotónica de NaCl y añadirse a 1000 ml de líquido de hipodermoclasia o inyectarse en el lugar propuesto para la infusión, (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 15ª edición, pages 1035-1038 y 1570-1580). La dosificación variará necesariamente en función del estado del individuo tratado. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis adecuada para cada individuo. Además, para su administración en humanos, los preparados deben cumplir las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza exigidas por las normas de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

I. Esteroides y derivados de esteroides

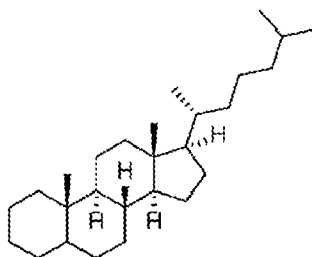
- En algunos aspectos de la presente divulgación, la composición comprende además uno o más esteroides o un derivado esteroide para crear una composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, el esteroide o derivado esteroide comprende cualquier esteroide o derivado esteroide. Como se utiliza en la presente memoria, en algunas realizaciones, el término "esteroide" es una clase de compuestos con una estructura cíclica de cuatro anillos de 17 carbonos que puede comprender además una o más sustituciones, incluidos grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos hidroxilo, grupos oxo, grupos alquilo o un doble enlace entre dos o más átomos de carbono. En un aspecto, la estructura de anillo de un esteroide comprende tres anillos de ciclohexilo fusionados y un anillo de ciclopentilo fusionado como se muestra en la siguiente fórmula:



- 5 En algunas realizaciones, un derivado esteroide comprende la estructura de anillo anterior con una o más sustituciones no alquílicas. En algunas realizaciones, el esteroide o derivado esteroide es un esteroide cuya fórmula se define además como:



- 10 En algunas realizaciones de la presente divulgación, el esteroide o derivado esteroide es un colestano o derivado de colestano. En un colestano, la estructura de anillo se define además por la fórmula:



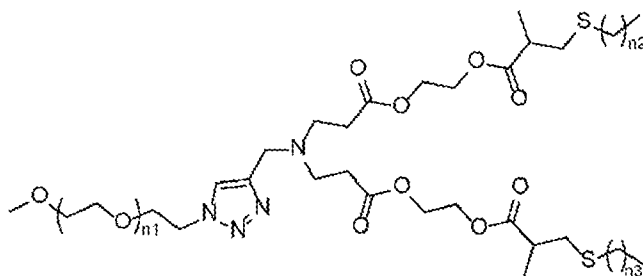
- 15 Como se ha descrito anteriormente, un derivado de colestano incluye una o más sustituciones no alquílicas del sistema de anillos anterior. En algunas realizaciones, el colestano o derivado del colestano es un colesteno o derivado del colesteno o un esteroide o derivado del esteroide. En otras realizaciones, el colestano o el derivado del colestano es tanto un colesterol como un esteroide o un derivado del mismo.

- 20 En algunas realizaciones, la presente composición comprende una proporción del compuesto o amino lípidos al esteroide o derivado esteroide de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 30:1 o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. La proporción puede ser de aproximadamente 1:1-6:1, como una proporción de aproximadamente 1,3:1. En algunas realizaciones, la proporción es de aproximadamente 1:3, 1:2, 1:1, 1,25:1, 1,5:1, 2:1, 3:1, 5:1, 8:1, 10:1, 12,5:1, 15:1, 17,5:1, 20:1, 25:1, hasta aproximadamente 30:1, o cualquier intervalo derivable de la misma.

25 II. PEG o lípido PEGilado

- En algunos aspectos de la presente divulgación, la composición comprende además uno o más lípidos PEGilados (o lípido PEG) para crear una composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, la presente divulgación comprende el uso de cualquier lípido al que se haya unido un grupo PEG. En algunas realizaciones, el lípido PEG es un diglicérido que también comprende una cadena PEG unida al grupo glicerol. En otras realizaciones, el lípido PEG es un compuesto que contiene uno o más grupos alquilo o alqueno de cadena larga C6-C24 o un grupo ácido graso C6-C24 unido a un grupo enlazador con una cadena PEG. Algunos ejemplos no limitantes de un lípido PEG incluyen una fosfatidiletanolamina y ácido fosfatídico modificados con PEG, una ceramida conjugada con PEG, dialquilaminas modificadas con PEG y 1,2-diaciloxipropán-3-aminas modificadas con PEG, diacilglicerol y dialquilglicerol modificados con PEG. En algunas realizaciones, diastearoilfosfatidiletanolamina modificada con PEG o dimiristoyl-sn-glicerol modificado con PEG. En algunas realizaciones, la modificación del PEG se mide por el peso molecular del componente PEG del lípido. En algunas realizaciones, la modificación de PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000. En algunas realizaciones, el peso molecular es de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 o de aproximadamente 1.200 a aproximadamente 3.000. Algunos ejemplos no limitantes de lípidos que pueden utilizarse en la presente divulgación se enseñan en las Patentes Estadounidenses 5.820.873, WO 2010/141069o 8.450.298.

En otro aspecto, el lípido PEG tiene la fórmula:



en la que: n_1 es un número entero comprendido entre 1 y 100 y n_2 y n_3 se seleccionan cada uno independientemente entre un número entero comprendido entre 1 y 29. En algunas realizaciones, n_1 es 5, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100, o cualquier intervalo derivable del mismo. En algunas realizaciones, n_1 es de aproximadamente 30 a aproximadamente 50. En algunas realizaciones, n_2 es de 5 a 23. En algunas realizaciones, n_2 es de 11 a aproximadamente 17. En algunas realizaciones, n_3 es de 5 a 23. En algunas realizaciones, n_3 es de 11 a aproximadamente 17.

En algunas realizaciones, la presente composición comprende una relación entre el compuesto o amino lípidos y el lípido PEG de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 150:1 o de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 100:1. La proporción puede ser de aproximadamente 7,5:1-50:1, como una proporción de aproximadamente 33,3:1. En algunas realizaciones, la proporción es de aproximadamente 5:1, 10:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 100:1, 120:1, 140:1, a aproximadamente 150:1, o cualquier intervalo derivable de la misma.

III. Fosfolípidos

En algunos aspectos de la presente divulgación, la composición comprende además uno o más fosfolípidos para crear una composición de nanopartículas. En algunas realizaciones, cualquier lípido que también comprenda un grupo fosfato. En algunas realizaciones, el fosfolípido es una estructura que contiene uno o dos grupos alquilo o alqueno de cadena larga C6-C24, un glicerol o una esfingosina, uno o dos grupos fosfato y, opcionalmente, una pequeña molécula orgánica. En algunas realizaciones, la molécula orgánica pequeña es un aminoácido, un azúcar o un grupo alcoxi amino sustituido, como la colina o la etanolamina. En algunas realizaciones, el fosfolípido es una fosfatidilcolina. En algunas realizaciones, el fosfolípido es distearoilfosfatidilcolina.

En algunas realizaciones, la presente composición comprende una proporción del compuesto o amino lípidos con respecto al fosfolípido de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1 o de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 9:1. La proporción puede ser de aproximadamente 2,5:1-7,5:1, como una proporción de aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la relación es de aproximadamente 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 12:1, 14:1, hasta aproximadamente 15:1, o cualquier intervalo derivable de la misma.

B. procedimientos de tratamiento

Las composiciones definidas en las reivindicaciones son para uso en medicina, en las que la composición se utiliza para administrar un ARN de transferencia (ARNt) a una célula. En particular, las composiciones que pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades genéticas y cáncer en un individuo (por ejemplo, un individuo humano) se divulgan en la presente memoria. Las composiciones descritas anteriormente se administran preferentemente a un mamífero (por ejemplo, roedor, humano, primates no humanos, canino, bovino, ovino, equino, felino, etc.) en una cantidad eficaz, es decir, una cantidad capaz de producir un resultado deseable en un individuo tratado. La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones utilizadas en los procedimientos de la divulgación pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar. Como es bien sabido en las artes médica y veterinaria, la dosificación para cualquier animal depende de muchos factores, incluyendo el tamaño del individuo, el área de superficie corporal, el peso corporal, la edad, la composición particular que se va a administrar, el tiempo y la vía de administración, la salud general, los síntomas clínicos de la enfermedad genética o el cáncer y otros fármacos que se administren simultáneamente. En algunas realizaciones, estas dosis pueden reducirse o aumentarse en función de los factores biológicos de un paciente en particular, como el aumento o la disminución de la descomposición metabólica del fármaco o la disminución de la absorción por el tracto digestivo si se administra por vía oral. Además, las composiciones activas pueden ser más eficaces y, por tanto, se requiere una dosis menor para lograr un efecto similar. Dicha dosis suele administrarse una vez al día durante unas semanas o hasta que se consigue una reducción suficiente de las células cancerosas.

La composición definida en las reivindicaciones para uso en medicina, en la que la composición se utiliza para administrar un ARN de transferencia (ARNt) a una célula, comprende procedimientos terapéuticos (que incluyen tratamiento profiláctico) que en general incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones descritas en la presente memoria a un individuo que lo necesite, incluido un mamífero, en particular un humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a individuos, en particular humanos, que padezcan,

tengan, sean susceptibles de padecer o estén en riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos. La determinación de aquellos individuos "en riesgo" puede realizarse mediante cualquier determinación objetiva o subjetiva mediante una prueba diagnóstica u opinión de un individuo o proveedor de atención sanitaria (por ejemplo, prueba genética, marcador enzimático o proteico, marcador (de acuerdo con se define en la presente memoria), antecedentes familiares y similares).

C. Terapias combinadas

Se prevé que las composiciones activas definidas en las reivindicaciones puedan utilizarse en terapias combinadas con una o más terapias. En algunas realizaciones, es común en el campo de la terapia del cáncer combinar modalidades terapéuticas. A continuación, se presenta un análisis general de las terapias que pueden utilizarse junto con las terapias de la presente divulgación.

Por ejemplo, cuando las composiciones para uso en medicina tal como se definen en la reivindicación se utilizan para tratar, generalmente se pondría en contacto una célula tumoral o un individuo con un compuesto y al menos otra terapia. Estas terapias se proporcionarían en una cantidad combinada eficaz para lograr una reducción de uno o más parámetros de la enfermedad. Este procedimiento puede implicar el contacto de las células/individuos con los dos agentes/terapias al mismo tiempo, por ejemplo, utilizando una única composición o formulación farmacológica que incluya ambos agentes, o contactando la célula/individuo con dos composiciones o formulaciones distintas, al mismo tiempo, en las que una composición incluya el compuesto y la otra incluya el otro agente.

Alternativamente, las composiciones activas descritas en la presente memoria pueden preceder o seguir al otro tratamiento en intervalos que van de minutos a semanas. Por lo general, uno se aseguraría de que no transcurriera un periodo de tiempo significativo entre el momento de cada administración, de forma que las terapias aún pudieran ejercer un efecto combinado ventajoso sobre la célula/individuo. En tales casos, se contempla la posibilidad de entrar en contacto con la célula con ambas modalidades en un plazo de 12-24 horas entre sí, en un plazo de 6-12 horas entre sí, o con un retraso de sólo 1-2 horas. En algunas situaciones, puede ser conveniente prolongar significativamente el periodo de tratamiento; sin embargo, cuando transcurren varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre las respectivas administraciones.

También es concebible que se desee más de una administración del compuesto o de la otra terapia. Pueden emplearse varias combinaciones, en las que un compuesto de la presente divulgación es "A" y la otra terapia es "B", como se ejemplifica

a

A/B/A	B/A/B	B/B/A	A/A/B	B/A/A	A/B/B	B/B/B/A	B/B/A/B
A/A/B/B	A/B/A/B	A/B/B/A	B/B/A/A	B/A/B/A	B/A/B/B	B/B/B/B	B/B/B/A
A/A/A/B	B/A/A/A	A/B/A/A	A/B/B/B	B/A/B/B	B/B/A/B	B/B/B/B	B/B/B/B

También se contemplan otras combinaciones. A continuación, se presenta una discusión general de las terapias contra el cáncer que pueden utilizarse en combinación con los compuestos de la presente divulgación.

1. Quimioterapia

El término "quimioterapia" se refiere al uso de fármacos para tratar el cáncer. Un "agente quimioterapéutico" se utiliza para designar un compuesto o composición que se administra en el tratamiento del cáncer. Estos agentes o fármacos se clasifican por su modo de actividad dentro de una célula, por ejemplo, si afectan al ciclo celular y en qué fase. Alternativamente, un agente puede caracterizarse en función de su capacidad para entrecruzar directamente el ADN, intercalarse en el ADN o inducir aberraciones cromosómicas y mitóticas al afectar a la síntesis de ácidos nucleicos. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos se clasifican en las siguientes categorías: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores mitóticos y nitrosoureas.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes como tiotepa y ciclosfosfamida; alquil sulfonatos como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas como benzodopa, carboquone, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, como altretamina, trietilenemelamina, trietilenfosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluido el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluidos sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluidos los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clomafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosoureas como la carmustina, la clorozotocina, la fotemustina, la lomustina, la nimustina y la ranimustina; antibióticos como los antibióticos de enedina (e.g., calicheamicina, especialmente calicheamicina γ 1 y calicheamicina ω 1; dinemicina, incluida la dinemicina A; uncialamicina y sus derivados; bifosfonatos, como el clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y los cromóforos relacionados enedinyne antibióticos, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (incluida morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas como la mitomicina C, ácido micofenólico,

nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina o zorubicina; antimetabolitos como el metotrexato y el 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico como la denopterina, el metotrexato, la pteropterina, el trimetrexato; análogos de las purinas como la fludarabina, la 6-mercaptopurina, la tiamiprina, la tioguanina; análogos de las pirimidinas, como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; antiadrenales, como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores del ácido fólico como el ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maytansinoides como la maytansina y las ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; complejos de coordinación de platino como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (e.g., CPT-11); inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluoromethylomitina (DMFO); retinoides como el ácido retinoico; capecitabina; cisplatino (CDDP), carboplatino, procarbazona, mecloretamina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalán, clorambucil, busulfán, nitrosurea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina, plicomicina, mitomicina, etopósido (VP16), tamoxifeno, raloxifeno, agentes fijadores de los receptores de estrógenos, taxol, paclitaxel, docetaxel, gemcitabien, navelbina, inhibidores de la farnesil-proteína transferasa, transplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina y metotrexato y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

2. Radioterapia

La radioterapia, también llamada terapia de radiación, es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. Las radiaciones ionizantes depositan energía que lesiona o destruye las células de la zona tratada al dañar su material genético, imposibilitando que estas células sigan creciendo. Aunque la radiación daña tanto las células cancerosas como las normales, estas últimas son capaces de repararse y funcionar correctamente.

La radioterapia utilizada de acuerdo con la presente divulgación puede incluir, entre otros, el uso de rayos γ y rayos X y/o la administración dirigida de radioisótopos a las células tumorales. También se contemplan otras formas de factores que dañan el ADN, como las microondas y la irradiación UV. Lo más probable es que todos estos factores induzcan una amplia gama de daños en el ADN, en los precursores del ADN, en la replicación y reparación del ADN, y en el ensamblaje y mantenimiento de los cromosomas. Los intervalos de dosis de los rayos X van desde dosis diarias de 50 a 200 roentgens durante periodos prolongados (de 3 a 4 semanas), hasta dosis únicas de 2000 a 6000 roentgens. Los intervalos de dosis de los radioisótopos varían mucho y dependen de la semivida del isótopo, la potencia y el tipo de radiación emitida y la captación por las células neoplásicas.

La radioterapia puede comprender el uso de anticuerpos radiomarcados para administrar dosis de radiación directamente al sitio del cáncer (radioinmunoterapia). Los anticuerpos son proteínas muy específicas que fabrica el organismo en respuesta a la presencia de antígenos (sustancias reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario). Algunas células tumorales contienen antígenos específicos que desencadenan la producción de anticuerpos específicos del tumor. Se pueden fabricar grandes cantidades de estos anticuerpos en el laboratorio y unirlos a sustancias radiactivas (procedimiento conocido como radiomarcado). Una vez inyectados en el organismo, los anticuerpos buscan activamente las células cancerosas, que son destruidas por la acción citotóxica de la radiación. Este enfoque puede minimizar el riesgo de que la radiación dañe las células sanas.

La radioterapia conformada utiliza la misma máquina de radioterapia, un acelerador lineal, que el tratamiento de radioterapia normal, pero se colocan bloques metálicos en la trayectoria del haz de rayos X para alterar su forma y adaptarla a la del cáncer. Esto garantiza que se administre una dosis de radiación más alta al tumor. Las células sanas circundantes y las estructuras cercanas reciben una dosis menor de radiación, por lo que se reduce la posibilidad de efectos secundarios. Se ha desarrollado un dispositivo denominado colimador multihoja que puede utilizarse como alternativa a los bloques metálicos. El colimador multihoja consta de varias láminas metálicas que se fijan al acelerador lineal. Cada capa puede ajustarse para que los haces de radioterapia se adapten a la zona de tratamiento sin necesidad de bloques metálicos. La colocación precisa de la máquina de radioterapia es muy importante para el tratamiento de radioterapia conformada y puede utilizarse una máquina de exploración especial para comprobar la posición de los órganos internos al principio de cada tratamiento.

La radioterapia de intensidad modulada de alta resolución también utiliza un colimador multihoja. Durante este tratamiento, las capas del colimador multihoja se mueven mientras se administra el tratamiento. Es probable que este procedimiento logre una conformación aún más precisa de los haces de tratamiento y permita que la dosis de radioterapia sea constante en toda la zona tratada.

Aunque los estudios de investigación han demostrado que la radioterapia conformada y la radioterapia de intensidad modulada pueden reducir los efectos secundarios del tratamiento de radioterapia, es posible que la conformación de la zona de tratamiento con tanta precisión pueda impedir la destrucción de células cancerosas microscópicas situadas justo fuera de la zona de tratamiento. Esto significa que el riesgo de que el cáncer reaparezca en el futuro puede ser mayor con estas técnicas especializadas de radioterapia.

Los científicos también están buscando formas de aumentar la eficacia de la radioterapia. Se está estudiando el efecto de dos tipos de fármacos en investigación sobre las células sometidas a radiación. Los radiosensibilizadores aumentan la probabilidad de dañar las células tumorales y los radioprotectores protegen los tejidos normales de los efectos de la radiación. La hipertermia, el uso del calor, también se está estudiando por su eficacia para sensibilizar el tejido a la radiación.

3. Inmunoterapia

En el contexto del tratamiento del cáncer, la inmunoterapia, por lo general, se basa en el uso de células y moléculas efectoras inmunitarias para atacar y destruir las células cancerosas. El trastuzumab (Herceptin™) es un ejemplo de ello. El efector inmunitario puede ser, por ejemplo, un anticuerpo específico para algún marcador de la superficie de una célula tumoral. El anticuerpo por sí solo puede servir como efector de la terapia o puede reclutar otras células para afectar realmente a la destrucción celular. El anticuerpo también puede conjugarse con un fármaco o toxina (quimioterapéutico, radionúclido, cadena A de la ricina, toxina del cólera, toxina de la tos ferina, etc.) y servir simplemente como agente diana. Alternativamente, el efector puede ser un linfocito portador de una molécula de superficie que interactúa, directa o indirectamente, con una célula tumoral diana. Entre las células efectoras se encuentran las células T citotóxicas y las células NK. La combinación de modalidades terapéuticas, es decir, la actividad citotóxica directa y la inhibición o reducción de ErbB2 proporcionaría un beneficio terapéutico en el tratamiento de los cánceres que sobreexpresan ErbB2.

En un aspecto de la inmunoterapia, la célula tumoral debe llevar algún marcador que sea susceptible de ser dirigido, es decir, que no esté presente en la mayoría de las otras células. Existen muchos marcadores tumorales y cualquiera de ellos puede ser adecuado para su selección en el contexto de la presente divulgación. Entre los marcadores tumorales habituales se encuentran el antígeno carcinoembrionario, el antígeno prostático específico, el antígeno urinario asociado a tumores, el antígeno fetal, la tirosinasa (p97), la gp68, el TAG-72, el HMFG, el antígeno sialil Lewis, el MucA, el MucB, el PLAP, el receptor de estrógenos, el receptor de laminina, el erb B y el p155. Un aspecto alternativo de la inmunoterapia consiste en combinar los efectos anticancerígenos con los efectos inmunoestimulantes. También existen moléculas inmunoestimulantes que incluyen: citocinas como IL-2, IL-4, IL-12, GM-CSF, γ -IFN, quimiocinas como MIP-1, MCP-1, IL-8 y factores de crecimiento como el ligando FLT3. Se ha demostrado que la combinación de moléculas inmunoestimulantes, ya sea en forma de proteínas o mediante la administración de genes en combinación con un supresor tumoral, potencia los efectos antitumorales (Ju *et al.*, 2000). Además, pueden utilizarse anticuerpos contra cualquiera de estos compuestos para atacar a los agentes anticancerígenos descritos en la presente memoria.

Ejemplos de inmunoterapias actualmente en investigación o en uso son los adyuvantes inmunitarios, *p. ej.*, *Mycobacterium bovis*, *Plasmodium falciparum*, dinitroclorobenceno y compuestos aromáticos (Patentes de los EE. UU. 5.801.005 y 5.739.169; Hui and Hashimoto, 1998; Christodoulides *et al.*, 1998), terapia de citoquinas, por ejemplo, interferones α , β , e γ ; IL-1, GM-CSF y TNF (Bukowski *et al.*, 1998; Davidson *et al.*, 1998; Hellstrand *et al.*, 1998) terapia génica, *por ejemplo*, TNF, IL-1, IL-2, p53 (Qin *et al.*, 1998; Austin-Ward and Villaseca, 1998; Patentes de los EE. UU. 5.830.880 y 5.846.945) y anticuerpos monoclonales, por ejemplo antigangliósido GM2, anti-HER-2, anti-p185 (Pietras *et al.*, 1998; Hanibuchi *et al.*, 1998; Patente de los EE. UU. 5.824.311). Se contempla la posibilidad de emplear una o más terapias anticancerígenas con las terapias de silenciamiento génico descritas en la presente memoria.

En la inmunoterapia activa, se administra un péptido, polipéptido o proteína antigénica, o una composición o "vacuna" de células tumorales autólogas o alogénicas, generalmente con un adyuvante bacteriano distinto (Ravindranath and Morton, 1991; Morton *et al.*, 1992; Mitchell *et al.*, 1990; Mitchell *et al.*, 1993).

En la inmunoterapia adoptiva, los linfocitos circulantes del paciente, o los linfocitos infiltrados por el tumor, se aíslan *in vitro*, se activan con linfoquinas como la IL-2 o se transducen con genes de necrosis tumoral, y se readministran (Rosenberg *et al.*, 1988; 1989).

4. Cirugía

Aproximadamente el 60% de las personas con cáncer se someterán a algún tipo de cirugía, que incluye cirugía preventiva, diagnóstica o de estadificación, curativa y paliativa. La cirugía curativa es un tratamiento del cáncer que puede utilizarse junto con otras terapias, como el tratamiento de la presente divulgación, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia y/o terapias alternativas.

La cirugía curativa incluye la resección en la que todo o parte del tejido canceroso es físicamente eliminado, extirpado y/o destruido. La resección tumoral se refiere a la extirpación física de al menos parte de un tumor. Además de la resección del tumor, el tratamiento quirúrgico incluye cirugía láser, criocirugía, electrocirugía y cirugía controlada

microscópicamente (cirugía de Mohs). Se contempla además que la presente divulgación pueda utilizarse junto con la extirpación de cánceres superficiales, precánceres o cantidades incidentales de tejido normal.

Tras la escisión de una parte o la totalidad de las células cancerosas, tejido o tumor, puede formarse una cavidad en el cuerpo. El tratamiento puede realizarse mediante perfusión, inyección directa o aplicación local de la zona con una terapia anticancerosa adicional. Dicho tratamiento puede repetirse, por ejemplo, cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o cada 1, 2, 3, 4 y 5 semanas o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. Estos tratamientos también pueden ser de dosis variables.

En algunas realizaciones particulares, después de la extirpación del tumor, se cree que un tratamiento adyuvante con un compuesto de la presente divulgación es particularmente eficaz para reducir la reaparición del tumor. Además, los compuestos de la presente divulgación también pueden utilizarse en un entorno neoadyuvante.

5. Tratamientos de la fibrosis quística

No existe cura para la fibrosis quística y, por lo tanto, gran parte de las opciones de tratamiento tratan los síntomas en lugar de la patología subyacente de las afecciones. Algunas terapias incluyen procedimientos para reducir el depósito de mucosidad en las vías respiratorias. Las terapias pueden ser fisioterapia, ejercicio, expectoración manual o medicación. Estos medicamentos incluyen el uso de suero fisiológico, una DNasa como la domasa alfa, un mucolítico como la acetilcisteína, un broncodilatador como el albuterol o el salmeterol, o un anticolinérgico. En otros aspectos, el tratamiento de la fibrosis quística es un antibiótico, como por ejemplo, entre otros, gentamicina, piperacilina, tazobactam, azteonam, ciprofloxacina, tobramicina, ceftazidima, amikacina, meropenem o azitromicina. En otro aspecto, el tratamiento de la fibrosis quística puede ser un agente antiinflamatorio, como un AINE, un estabilizador de membrana, como cromolina, o un corticosteroide, como fluticasona o prednisona. En otros aspectos, el tratamiento de la fibrosis quística es otra terapia como el ivacaftor.

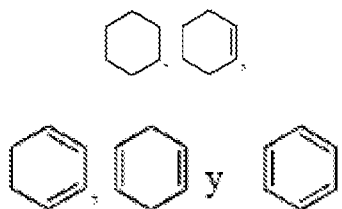
V. Definiciones

Cuando se utiliza en el contexto de un grupo químico: "hidrógeno" significa -H; "hidroxí" significa -OH; "oxo" significa =O; "carbonilo" significa -C(=O)-; "carboxi" significa -C(=O)OH (también escrito como -COOH o -CO₂H); "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa -NH₂; "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa -NO₂; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa -N₃; en un contexto monovalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)₂ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; y "tio" significa =S; "sulfonilo" significa -S(O)₂-; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un enlace simple, "=" significa un enlace doble y "≡" significa un enlace triple. El símbolo "—" representa un enlace opcional, que si está presente es simple o doble. El símbolo "—" representa un enlace simple o un enlace doble. Así, por ejemplo, la fórmula



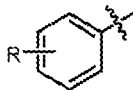
incluye



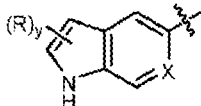
Y se entiende que ningún átomo de anillo de este tipo forma parte de más de un doble enlace. Además, se observa que el símbolo de enlace covalente "-", al conectar uno o dos átomos estereogénicos, no indica ninguna estereoquímica preferida. En cambio, abarca todos los estereoisómeros, así como sus mezclas. El símbolo "~~~~", cuando se traza perpendicularmente a través de un enlace (por ejemplo, -CH₃ para el metilo) indica un punto de unión del grupo. Cabe señalar que el punto de unión sólo se suele identificar de esta manera para los grupos más grandes con el fin de ayudar al lector a identificar inequívocamente un punto de unión. El símbolo "◄" significa un enlace simple donde el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "fuera de la página". El símbolo "◄◄" significa una unión simple en la que el grupo unido al extremo grueso de la cuña está "dentro de la página". El

símbolo "" significa un enlace simple en el que la geometría alrededor de un doble enlace (por ejemplo, E o Z) no está definida. Por lo tanto, están previstas ambas opciones, así como sus combinaciones. Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta aplicación representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido a ese átomo. Un punto en negrita en un átomo de carbono indica que el hidrógeno unido a ese carbono está orientado fuera del plano del papel.

Cuando un grupo "R" se representa como "grupo flotante" en un sistema de anillos, por ejemplo, en la fórmula:



entonces R puede sustituir a cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluido un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido, a condición de que se forme una estructura estable. Cuando un grupo "R" se representa como "grupo flotante" en un sistema de anillos fusionados, como por ejemplo en la fórmula:



entonces R puede sustituir a cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados, a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen hidrógenos representados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implícitos (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra pero que se entiende que está presente), hidrógenos definidos expresamente e hidrógenos opcionales cuya presencia depende de la identidad de un átomo del anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a -CH-), a condición de que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R puede residir en el anillo de 5 o 6 miembros del sistema de anillos fusionados. En la fórmula anterior, la letra de subíndice "y" que sigue inmediatamente al grupo "R" encerrado entre paréntesis, representa una variable numérica. A menos que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2 o cualquier número entero mayor que 2, sólo limitado por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del anillo o sistema de anillos.

Para los grupos químicos y clases de compuestos que se indican a continuación, el número de átomos de carbono en el grupo es el que se indica a continuación: "C_n" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "C_{≤n}" define el número máximo (n) de átomos de carbono que puede haber en el grupo/clase, siendo el número mínimo lo más pequeño posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alqueno_(C_{≤8})" o la clase "alqueno_(C_{≤8})" es dos. Compárese con "alcoxi_(C_{≤10})", que designa a los grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. "C_{n-n'}" define tanto el número mínimo (n) como el máximo (n') de átomos de carbono en el grupo. Así, "alquilo_(C₂₋₁₀)" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono. Estos indicadores del número de carbonos pueden preceder o seguir a los grupos químicos o a la clase que modifica y puede o no ir entre paréntesis, sin que ello signifique ningún cambio de significado. Así, los términos "olefina C₅", "olefina C₅", "olefina_(C₅)" y "olefinaC₅" son todos sinónimos. Cuando cualquiera de los grupos químicos o clases de compuestos definidos en la presente memoria se modifica con el término "sustituido", no se cuenta cualquier átomo o átomos de carbono de una fracción que sustituya a un átomo de hidrógeno. Así, el metoxihexilo es un ejemplo de alquilo sustituido_(C₁₋₆).

El término "saturado" cuando se utiliza para modificar un compuesto o grupo químico significa que el compuesto o grupo químico así modificado no tiene dobles enlaces carbono-carbono ni triples enlaces carbono-carbono, excepto como se indica a continuación. Cuando el término se utiliza para modificar un átomo, significa que el átomo no forma parte de ningún enlace doble o triple. En el caso de las versiones sustituidas de los grupos saturados, pueden estar presentes uno o más dobles enlaces carbono-oxígeno o un doble enlace carbono-nitrógeno. Y cuando dicho enlace está presente, no se excluyen los dobles enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir como parte del tautomerismo ceto-enol o del tautomerismo imina/enamina. Cuando el término "saturado" se utiliza para modificar una solución de una sustancia, significa que no puede disolverse más de esa sustancia en esa solución.

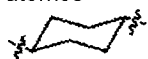
El término "alifático" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo así modificado es un compuesto o grupo de hidrocarburo acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse en cadenas rectas, cadenas ramificadas o anillos no aromáticos (alíclicos).

Los compuestos/grupos alifáticos pueden ser saturados, es decir, unidos por enlaces simples (alcanos/alquilos), o insaturados, con uno o más enlaces dobles (alquenos/alqueniilos) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquiniilos).

El término "aromático" cuando se utiliza para modificar un compuesto o un grupo químico se refiere a un anillo insaturado planar de átomos con $4n + 2$ electrones en un sistema π cíclico totalmente conjugado.

- 5 El término "alquilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, y ningún átomo distinto del carbono y el hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_3$ (Me), $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Pr o propilo), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*i*-Pr, *i*Pr o isopropilo), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*n*-Bu), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (*sec*-butilo), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (isobutilo), $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*tert*-butilo, *t*-butilo, *t*-Bu o *t*Bu), y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (*neo*-pentilo) son ejemplos no limitativos de grupos alquilo. El término "alcanodiilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como punto(s) de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono y sin átomos distintos del carbono y el hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ son ejemplos no limitativos de grupos alcanodiilo. El término "alquilideno", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo divalente $=\text{CRR}'$, en el que R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilideno: $=\text{CH}_2$, $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, y $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$. Un "alcano" se refiere a la clase de compuestos con la fórmula H-R, en el que R es alquilo tal y como se define este término anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilos sustituidos: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. El término "haloalquilo" es un subconjunto del alquilo sustituido, en el que la sustitución del átomo de hidrógeno se limita al halo(esdecir, -F, -Cl, -Br o -I), de manera que no hay otros átomos presentes aparte del carbono, el hidrógeno y el halógeno. El grupo $-\text{CH}_2\text{Cl}$ es un ejemplo no limitativo de haloalquilo. El término "fluoroalquilo" es un subconjunto del alquilo sustituido, en el que la sustitución del átomo de hidrógeno se limita al flúor, de manera que no hay otros átomos presentes aparte del carbono, el hidrógeno y el flúor. Los grupos $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ son ejemplos no limitativos de grupos fluoroalquilo.

- 30 El término "cicloalquilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático monovalente saturado con un átomo de carbono como punto de unión, formando dicho átomo de carbono parte de una o más estructuras de anillo no aromático, sin enlaces dobles o triples carbono-carbono, y sin átomos excepto carbono e hidrógeno. Algunos ejemplos no limitantes son: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (ciclopropilo), ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo (Cy). El término "cicloalcanodiilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con dos átomos de carbono como puntos de unión, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono y sin átomos distintos del carbono y el hidrógeno. El grupo

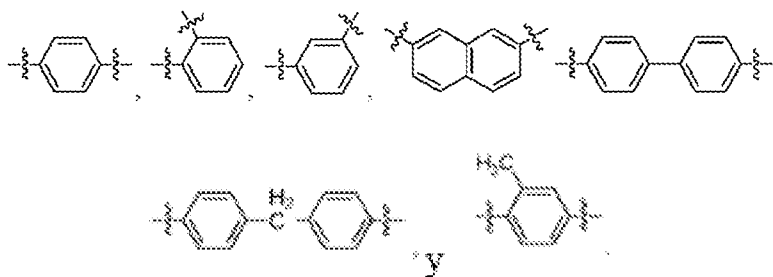


- es un ejemplo no limitativo de grupo cicloalcanodiilo. Un "cicloalcano" se refiere a la clase de compuestos con la fórmula H-R, en el que R es cicloalquilo tal y como se define este término anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

- El término "alqueniilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático no saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, y al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, y ningún átomo distinto del carbono y el hidrógeno. Algunos ejemplos no limitantes son: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (vinilo), $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (alilo), $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$. El término "alquenediilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como punto(s) de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, sin dobles o triples enlaces carbono-carbono y sin átomos distintos del carbono y el hidrógeno. Los grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ son ejemplos no limitantes de grupos alquenediilo. Cabe señalar que, aunque el grupo alquenediilo es alifático, una vez conectado por ambos extremos, no se impide que este grupo forme parte de una estructura aromática. Los términos "alqueno" y "olefina" son sinónimos y se refieren a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en la que R es alqueniilo tal como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "alqueno terminal" y " α -olefina" son sinónimos y se refieren a un alqueno que sólo tiene un doble enlace carbono-carbono, en el que dicho enlace forma parte de un grupo vinilo en un extremo de la molécula. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂. Los grupos $-\text{CH}=\text{CHF}$, $-\text{CH}=\text{CHCl}$ y $-\text{CH}=\text{CHBr}$ son ejemplos no limitantes de grupos alqueniilo sustituidos.

El término "alquinilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo alifático no saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto del carbono y el hidrógeno. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos. Los grupos $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, y $-CH_2C\equiv CCH_3$ son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo sustituidos. Un "alquino" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en la que R es alquino. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término "arilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático monovalente insaturado con un átomo de carbono aromático como punto de unión, formando dicho átomo de carbono parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en el que los átomos del anillo son todos de carbono, y en el que el grupo no consta de más átomos que el carbono y el hidrógeno. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no. Tal y como se utiliza en el presente documento, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o a cualquier anillo aromático adicional presente. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenilo), naftilo y un grupo monovalente derivado del bifenilo. El término "arenodiilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático divalente con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de unión, formando dichos átomos de carbono parte de una o más estructuras de anillos aromáticos de seis miembros en los que los átomos del anillo son todos de carbono, y en los que el grupo monovalente no consta de más átomos que el carbono y el hidrógeno. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o a cualquier otro anillo aromático presente. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no. Los anillos no fusionados pueden estar conectados a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, gruposalcanodiilo o alquenodiilo (si la limitación del número de carbonos lo permite). Ejemplos no limitantes de grupos arenodiilo incluyen:



Un "areno" se refiere a la clase de compuestos con la fórmula H-R, en el que R es arilo tal y como se ha definido anteriormente. El benceno y el tolueno son ejemplos no limitativos de arenos. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término "aralquilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo monovalente -alcanodiilo-arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se utilizan cada uno de manera coherente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Ejemplos no limitantes son: el fenilmetilo (bencilo, Bn) y el 2-fenil-etilo. Cuando el término aralquilo se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno del alquenodiilo y/o del grupo arilo han sido sustituidos independientemente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, o $-S(O)_2NH_2$. Ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3-clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-il.

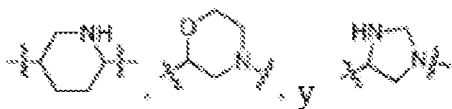
El término "heteroarilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como punto de unión, formando dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno parte de una o más estructuras de anillo aromático, en el que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo heteroarilo no consta de más átomos que el carbono hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático, y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o sistema de anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo,

indazolilo (Im), isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo (piridilo), pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "heteroarenodiilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromático, dos átomos de nitrógeno aromático, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, dichos átomos formando parte de una o más estructura(s) de anillo aromático en el que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo divalente no consta de más átomos que carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no. Los anillos no fusionados pueden estar conectados a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, gruposalcanodiilo o alquenodiilo (si la limitación del número de carbonos lo permite). Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o sistema de anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



El término "*N*-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. Un "heteroareno" se refiere a la clase de compuestos que tienen la fórmula H-R, en la que R es heteroarilo. Piridina y quinolina son ejemplos no limitativos de heteroarenos. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

El término "heterocicloalquilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere a un grupo no aromático monovalente insaturado con un átomo de carbono o átomo de nitrógeno aromático como punto de unión, formando dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno parte de una o más estructuras de anillo aromático, en el que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo heterocicloalquilo no consta de más átomos que carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, y azufre. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no. Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o sistema de anillo. Además, el término no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces en el anillo o sistema de anillos, a condición de que el grupo resultante siga siendo no aromático. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, oxiranilo y oxetanilo. El término "heterocicloalcanodiilo" cuando se utiliza sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo cíclico divalente, con dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno, o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como los dos puntos de unión, dichos átomos formando parte de una o más estructura(s) de anillo en el que al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que el grupo divalente no consta de más átomos que carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si hay más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no. Los anillos no fusionados pueden estar conectados a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, gruposalcanodiilo o alquenodiilo (si la limitación del número de carbonos lo permite). Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (si la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o sistema de anillo. Además, el término no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces en el anillo o sistema de anillos, a condición de que el grupo resultante siga siendo no aromático. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcanediilo incluyen:



El término "*N*-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. *N*-pirrolidinilo es un ejemplo de dicho grupo. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

El término "acilo", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -C(O)R, en el que R es un hidrógeno, un alquilo, un cicloalquilo, un alquenilo, un arilo, un aralquilo o un heteroarilo, tal como se definen estos

términos con anterioridad. Los grupos -CHO, -C(O)CH₃ (acetilo, Ac), -C(O)CH₂CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)CH(CH₂)₂, -C(O)C₆H₅, -C(O)C₆H₄CH₃, -C(O)CH₂C₆H₅, -C(O)(imidazolilo) son ejemplos no limitativos de grupos acilo. Un "tioacil" se define de manera análoga, salvo que el átomo de oxígeno del grupo -C(O)R se ha sustituido por un átomo de azufre, -C(S)R. El término "aldehído" corresponde a un alcano, tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un grupo -CHO. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo un átomo de hidrógeno directamente unido al átomo de carbono del grupo carbonilo o tiocarbonilo, si lo hay) han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂. Los grupos -C(O)CH₂CF₃, -CO₂H (carboxilo), -CO₂CH₃ (metilcarboxilo), -CO₂CH₂CH₃, -C(O)NH₂ (carbamoilo), y -CON(CH₃)₂, son ejemplos no limitantes de grupos acílicos sustituidos.

El término "alcoxi", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, tal como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes son: -OCH₃ (metoxi), -OCH₂CH₃ (etoxi), -OCH₂CH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂ (isopropoxi), -OC(CH₃)₃ (*tert-butoxi*), -OCH(CH₂)₂, -O-ciclopentilo y -O-ciclohexilo. Los términos "cicloalcoxi", "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heterocicloalcoxi", y "aciloxi", cuando se utilizan sin el modificador "sustituido", se refieren a grupos, definidos como -OR, en los que R es cicloalquilo, alquenilo, alquínilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y acilo, respectivamente. El término "alcoxidiilo" se refiere al grupo divalente -O-alcanodiilo-, -O-alcanodiilo-O-, o -alcanodiilo-O-alcanodiilo-. Los términos "alquiltio" y "aciltio" cuando se utilizan sin el modificador "sustituido", se refieren al grupo -SR, en el que R es alquilo y alquilo, respectivamente. El término "alcohol" corresponde a un alcano, tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo hidroxilo. El término "éter" corresponde a un alcano, tal como se ha definido anteriormente, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo alcoxi. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido" uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

El término "alquilamino", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo, tal como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes son: -NHCH₃ y -NHCH₂CH₃. El término "dialquilamino", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser el mismo o diferentes grupos alquilo, o R y R' pueden tomarse juntos para representar unalcanodiilo. Ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: -N(CH₃)₂ y -N(CH₃)(CH₂CH₃). Los términos "cicloalquilamino", "alquenilamino", "alquilinamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heterocicloalquilamino", "alcoxiamino" y "alquilsulfonilamino", cuando se utilizan sin el modificador "sustituido", se refiere a grupos definidos como -NHR, en los que R es cicloalquilo, alquenilo, alquínilo, arilo, alquenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxi y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitativo de un grupo arilamino es -NHC₆H₅. El término "amido" (acilamino), cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en el que R es acilo, tal como se ha definido anteriormente. Un ejemplo no limitativo de grupo amido es -NHC(O)CH₃. El término "alquilamino", cuando se utiliza sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NR, en el que R es un alquilo, tal como se ha definido anteriormente. El término "alquilaminodiilo" se refiere al grupo divalente -NH-alcanodiilo-, -NH-alcanodiilo-NH-, o -alcanodiilo-NH-alcanodiilo-. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂. Los grupos -NHC(O)OCH₃ y -NHC(O)NHCH₃ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

El uso de la palabra "un" o "una, uno", cuando se utiliza junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno".

A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la variación inherente de error para el dispositivo, el procedimiento que se emplea para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Los términos "comprender", "tener" e "incluir" son verbos de enlace abiertos. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, como "comprende", "abarca", "tiene", "tienen", "incluye" e "incluyen", también son abiertos. Por ejemplo, cualquier procedimiento que "comprenda", "tenga" o "incluya" uno o más pasos no se limita a poseer sólo esos pasos y también abarca otros pasos no enumerados.

El término "eficaz", tal como se utiliza en la memoria descriptiva y/o las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperado o previsto. "Cantidad efectiva", "cantidad terapéutica efectiva" o "cantidad farmacéutica efectiva" cuando se utilizan en el contexto del tratamiento de un paciente o sujeto con un compuesto, significa aquella cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "IC50" se refiere a una dosis inhibitoria que es el 50% de la respuesta máxima obtenida. Esta medida cuantitativa indica qué cantidad de un fármaco u otra sustancia (inhibidor) es necesaria para inhibir un proceso biológico, bioquímico o químico determinado (o un componente de un proceso, es decir, una enzima, una célula, un receptor celular o un microorganismo) a la mitad.

- 5 Un "isómero" de un primer compuesto es un compuesto separado en el que cada molécula contiene los mismos átomos constituyentes que el primer compuesto, pero en el que la configuración de esos átomos en tres dimensiones difiere.

- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "paciente" o "individuo" se refiere a un organismo mamífero vivo, como un ser humano, un mono, una vaca, un caballo, una oveja, una cabra, un perro, un gato, un ratón, una rata, un conejillo de indias o una especie transgénica del mismo. En ciertas realizaciones, el paciente o sujeto es un primate. Ejemplos no limitativos de sujetos humanos son los adultos, los jóvenes, los bebés y los fetos.

- 15 Tal y como se utiliza generalmente en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos, órganos y/o fluidos corporales de los seres humanos y los animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 20 Por "sales farmacéuticamente aceptables" se entiende las sales de los compuestos de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como el ácido 1,2-etanodisulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido 2-naftalenosulfónico, el ácido 3-fenilpropiónico, el ácido 4,4'-metilénbis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), el 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-ene-1-carboxílico, ácido acético, ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos sulfúricos alifáticos, ácidos sulfúricos aromáticos, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanfor sulfónico, ácido carbónico ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido hidroxinaftoico, ácido láctico, ácido laurilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido o-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido oxálico, ácido *p*-clorobenzenosulfónico, ácido alcanico sustituido por fenilo, ácido propiónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido terciariobutilacético, ácido trimetilacético y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables son el hidróxido de sodio, el carbonato de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de aluminio y el hidróxido de calcio. Las bases orgánicas aceptables incluyen la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítico, siempre y cuando la sal, en su conjunto, sea farmacológicamente aceptable. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y sus procedimientos de preparación y uso se presentan en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

- 40 El término "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente memoria, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un agente de relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material de encapsulación, que participa en llevar o transportar un agente químico.

- 45 La "prevención" o "prevenir" incluye: (1) inhibir la aparición de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o muestra alguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad, y/o (2) retrasar la aparición de la patología o sintomatología de una enfermedad en un sujeto o paciente que puede estar en riesgo y/o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o muestra alguna o toda la patología o sintomatología de la enfermedad.

- 50 Un "estereoisómero" o "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero en el que la configuración de esos átomos en tres dimensiones difiere. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un determinado compuesto que son imágenes especulares entre sí, como las manos izquierda y derecha. Los "diastereómeros" son estereoisómeros de un determinado compuesto que no son enantiómeros. Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también llamado estereocentro o centro estereogénico, que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que lleva grupos tales que un intercambio de dos grupos cualesquiera conduce a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral suele ser un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible que otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, lo que le confiere muchos estereoisómeros. En los compuestos cuyo estereoisomerismo se debe a los centros estereogénicos tetraédricos (por ejemplo, el carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no superará 2^n , donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría suelen tener menos del máximo número posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Alternativamente, una mezcla de enantiómeros puede estar enriquecida enantioméricamente de manera que un

enantiómero esté presente en una cantidad superior al 50%. Normalmente, los enantiómeros y/o diastereómeros pueden resolverse o separarse mediante técnicas conocidas en la técnica. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el que no se haya definido la estereoquímica, ese estereocentro o eje de quiralidad puede estar presente en su forma R, en su forma S, o como una mezcla de las formas R y S, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" significa que la composición contiene $\leq 15\%$, más preferentemente $\leq 10\%$, aún más preferentemente $\leq 5\%$, o más preferentemente $\leq 1\%$ de otro(s) estereoisómero(s).

"Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un individuo o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un individuo o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (*por ejemplo*, revertir la patología y/o sintomatología) y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un individuo o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, por ejemplo, revertir la patología y/o la sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible de una enfermedad en un individuo o paciente que experimenta o muestra la patología o la sintomatología de la enfermedad.

Las definiciones anteriores sustituyen a cualquier definición contradictoria en cualquier referencia que se describa en la presente memoria. Sin embargo, el hecho de que ciertos términos estén definidos no debe considerarse indicativo de que cualquier término que no esté definido sea indefinido. Más bien, se considera que todos los términos utilizados describen la divulgación en términos tales que una persona con conocimientos ordinarios pueda apreciar el alcance y poner en práctica la presente divulgación.

V. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferentes de la divulgación. Los expertos en la técnica deben entender que las técnicas que se exponen en los ejemplos que siguen representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, se puede considerar que constituyen modos preferentes para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y seguir obteniendo un resultado igual o similar sin desviarse del ámbito de las reivindicaciones.

Ejemplo 1 - Procedimientos y materiales

A. Cultivo de células

Las células Calu-6 y Calu-3 se obtuvieron de la American Type Culture Collection y se cultivaron en medio RMP1 1640 (Corning) con L-Glutamina y 25 mM HEPES suplementado con 5% FBS (Gemini Bio-Products). Las células IB3-1 fueron proporcionadas amablemente por Harvey Pollard y cultivadas en medio LHC-8 (Invitrogen) libre de suero. Las células HEK 293 se obtuvieron de la American Type Culture Collection y se cultivaron en DMEM (Invitrogen) suplementado con un 10% de FBS (Gemini Bio-Products).

B. Anticuerpos y reactivos

Los anticuerpos p53 DO-1(#sc-126) y GFP C2 (#sc-390394) se adquirieron a Santa Cruz Biotechnology, Inc. El anticuerpo contra actina (MAB1501) se adquirió a EMD Millipore. El anticuerpo CFTR 596 se adquirió en el Programa de Distribución de Anticuerpos de la UNC. La tRNA^{Phe}-F⁸ no acilada de *E. coli* (P-05) se preparó modificando químicamente la tRNA^{Phe} purificada cromatográficamente con un reactivo colorante de fluoresceína, tal como se describe en Johnson *et al.*, 1982. Para otros ARNt, se sintetizaron químicamente fragmentos de ADN que codificaban una secuencia específica de ARNt detrás de una secuencia promotora de la ARN polimerasa T7. Las secuencias de ADN promotor-ARNt T7 se amplificaron mediante PCR y luego se transcribieron *in vitro* con ARN polimerasa T7 utilizando técnicas estándar como las descritas por Green and Sambrook, 2012; Rio *et al.*, 2011; Flanagan *et al.*, 2003; y Janiak *et al.*, 1992. Los transcritos de ARNt resultantes se extrajeron con fenol, se precipitaron en sal alta y etanol, y se purificaron por HPLC utilizando una columna de intercambio iónico MonoQ. Los ARNt purificados se precipitaron, resuspendieron y dializaron en agua. RNAiMax y Lipofectamine 2000 se adquirieron a Invitrogen y se utilizaron siguiendo los protocolos recomendados por el proveedor. G418 (sc-29065) se adquirió de Santa Cruz. PTC124 (S6003) y VX-770 (S1144) se adquirieron de Selleck Chemicals. 3-Isobutil-1-metilxantina (IBMX) (I5879) y la forskolina (F3917) se adquirieron de Sigma-Aldrich. CFTR-Inh172 se obtuvo de CFFT (Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics, Inc). Las composiciones se formularon de acuerdo con las Tablas 3-6 que se muestran a continuación.

Tabla 3: Formulaciones con polímeros de poliéster

Código de formulación	PE en la formulación	Peso molecular	Relación en peso polímero:ARN
PE100	A13-0.2C6-8K	8000	30

Código de formulación	PE en la formulación	Peso molecular	Relación en peso polímero:ARN
PE200	A13-0.2C6-8K	8000	30
PE300	A13-0.2C6-8K	4000	30
PE400	A13-0.2C6-8K	4000	30
PE500	A13-0.2C6-8K	4000	30
PE600	A13-0.2C6-8K	4000	30
PE700	A13-0.2C6-8K	4000	30
PE800	A13-0.2C6-8K	4000	30

Tabla 4: Formulaciones con dendrímeros

				Proporciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	Dendrímero	PM	Clase	Lípido sintético	Colesterol	DSP C	DOP E	PEGlípido	Proporción mol de dendrímero:ácido nucleico
D100	5A2SC8	1841.72	Dendrímero	50	38	10	0	2	237
D101	5A2SC8	1841.72	Dendrímero	50	38	10	0	2	475
D102	5A2SC8	1841.72	Dendrímero	50	38	10	0	2	119
D103	5A2SC8	1841.72	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D104	5A2SC8	1841.72	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D105	5A2SC8	1841.72	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D200	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D201	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	0	10	2	400
D202	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	400
D203	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	100
D204	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38	0	0	2	200
D205	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38	0	0	2	100
D206	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	50
D207	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	25
D208	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	0	0	2	50

				Proporciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	Dendrímero	PM	Clase	Lípido sintético	Coolesterol	DSP C	DOP E	PEGlipíd	Proporción mol de dendrímero:ácido nucleico
D209	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	0	0	2	25
D210	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38.5	10	10	2	100
D211	3A3SC12	1319.05	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D300	2A1SC14	957.509	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D400	2A2SC14	986.551	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D500	2A5SC14	943.482	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D600	2A6SC14	957.509	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D700	3A3SC6	1066.564	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D800	3A5SC12	1348.09	Dendrímero	50	38.5	10	0	2	200
D801	3A5SC12	1348.09	Dendrímero	50	38	0	0	2	200
D900	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	10	0	2	200
D901	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	0	0	2	200
D902	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	10	0	2	400
D903	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D904	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D905	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D906	4A1SC12	1746.69	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1000	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	10	0	2	200
D1001	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	0	0	2	200
D1002	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	10	0	2	400
D1003	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D1004	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1005	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1006	4A3SC12	1691.61	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1100	3A3SC8	1150.73	Dendrímero	50	38	10	0	2	200

ES 2 985 317 T3

				Proporciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	Dendrímero	PM	Clase	Lípido sintético	Coolesterol	DSP C	DOP E	PEGlipíd	Proporción mol de dendrímero:ácido nucleico
D1101	3A3SC8	1150.73	Dendrímero	50	38	10	0	2	400
D1102	3A3SC8	1150.73	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D1103	3A3SC8	1150.73	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1104	3A3SC8	1150.73	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1105	3A3SC8	1150.73	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1200	4A1SC8	1522.26	Dendrímero	50	38	10	0	2	200
D1201	4A1SC8	1522.26	Dendrímero	50	38	10	0	2	400
D1202	4A1SC8	1522.26	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D1203	4A1SC8	1522.26	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1204	4A1SC8	1522.26	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1205	4A1SC8	1522.26	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1300	4A3SC8	1467.18	Dendrímero	50	38	10	0	2	200
D1301	4A3SC8	1467.18	Dendrímero	50	38	10	0	2	400
D1302	4A3SC8	1467.18	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D1303	4A3SC8	1467.18	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1304	4A3SC8	1467.18	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1305	4A3SC8	1467.18	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1400	6A4SC12	2521.89	Dendrímero	50	38	10	0	2	200
D1401	6A4SC12	2521.89	Dendrímero	50	38	10	0	2	400
D1402	6A4SC12	2521.89	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D1403	6A4SC12	2521.89	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1404	6A4SC12	2521.89	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1405	6A4SC12	2521.89	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1500	6A4SC8	2185.24	Dendrímero	50	38	10	0	2	200
D1501	6A4SC8	2185.24	Dendrímero	50	38	10	0	2	400

				Proporciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	Dendrímero	PM	Clase	Lípido sintético	Coolesterol	DSPC	DOP E	PEGlipid	Proporción mol de dendrímero:ácido nucleico
D1502	6A4SC8	2185.24	Dendrímero	50	38	10	0	2	100
D1503	6A4SC8	2185.24	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1504	6A4SC8	2185.24	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1505	6A4SC8	2185.24	Dendrímero	50	38	0	10	2	100
D1600	6A1SC8	2172.21	Dendrímero	50	38	10	0	2	201
D1601	6A1SC8	2172.21	Dendrímero	50	38	10	0	2	402
D1602	6A1SC8	2172.21	Dendrímero	50	38	10	0	2	101
D1603	6A1SC8	2172.21	Dendrímero	50	38	0	10	2	200
D1604	6A1SC8	2172.21	Dendrímero	50	38	0	10	2	400
D1605	6A1SC8	2172.21	Dendrímero	50	38	0	10	2	100

Tabla 5: Formulaciones con amino lípidos zwitteriónicos (ZAL)

			Relaciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	ZAL en la formulación	Mol. Peso	ZAL	Colesterol	DSPC	DOPE	Lípido PEG	Relación peso ZAL:ácido nucleico
Z100	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0	20,00
Z101	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	2	20,00
Z103	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0,5	20,00
Z102	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	1	20,00
Z103	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0,5	20,00
Z104	ZA3-Ep10	1191,92	40	38,5	10	0	2	15,60
Z105	ZA3-Ep10	1191,92	40	38,5	0	10	2	15,69
Z106	ZA3-Ep10	1191,92	30	38,5	20	0	2	12,35
Z107	ZA3-Ep10	1191,92	30	38,5	0	20	2	12,50
Z108	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	10	0	2	20,00

ES 2 985 317 T3

			Relaciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	ZAL en la formulación	Mol. Peso	ZAL	Colesterol	DSPC	DOPE	Lípido PEG	Relación peso ZAL:ácido nucleico
Z109	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	10	2	20,00
Z110	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	5	20,00
Z111	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	10	20,00
Z112	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	2	10,00
Z113	ZA3-Ep10	1191,92	50	77	0	4	2	10,00
Z114	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	2	7,50
Z115	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	2	5,00
Z116	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	1	10,00
Z117	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0,5	10,00
Z118	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	1	7,50
Z119	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	1	5,00
Z120	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0,5	7,50
Z121	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0,5	5,00
Z122	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	5	10,00
Z123	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	5	7,50
Z124	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	5	5,00
Z125	ZA3-Ep10	1191,92	50	38,5	0	0	0	10,00
Z202	ZA6-Ep10	933,48	50	38,5	0	0	1	20,00
Z302	ZA3-Ep8	1051,68	50	38,5	0	0	1	20,00
Z402	ZA3-Ep12	1332,18	50	38,5	0	0	1	20,00
Z502	ZA3-Ep14	1472,48	50	38,5	0	0	1	20,00
Z602	ZA3-Ep16	1612,73	50	38,5	0	0	1	20,00
Z702	ZA3-Ep18	1753,03	50	38,5	0	0	1	20,00
Z802	ZA1-Ep10	765,2	50	38,5	0	0	1	20,00
Z902	ZA4-Ep10	850,35	50	38,5	0	0	1	20,00
Z1002	ZA6-Ac10	1101,66	50	38,5	0	0	1	20,00

			Relaciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	ZAL en la formulación	Mol. Peso	ZAL	Colesterol	DSPC	DOPE	Lípido PEG	Relación peso ZAL:ácido nucleico
Z1102	ZA6-Ac12	1185,84	50	38,5	0	0	1	20,00

Tabla 6: Formulaciones con amino lípidos sulfonamídicos catiónicos (CSAL)

			Relaciones molares en la mezcla de lípidos					
Código de formulación	CSAL en la formulación	Mol. Peso	ZAL	Colesterol	DSPC	DOPE	Lípido PEG	Relación peso CSAL:ácido nucleico
CS100	A3OAcC2Me	1356,19	50	38,5	10	0	1,5	32,1
CS101	A3OAcC2Me	1356,19	50	38,5	10	0	1,5	14,3
CS102	A3OAcC2Me	1356,19	50	38,5	10	0	1,5	21,4
CS103	A3OAcC2M	1356,19	50	38,5	0	0	1,5	20,0
CS104	A3OAcC2M	1356,19	50	38,5	0	0	1,5	15,0
CS111	A3OAcC2M	1356,19	50	38,5	0	0	10	15,0
CS200	A1OAcC2Me	804,29	50	38,5	10	0	1,5	17,9

C. Plásmidos y mutagénesis dirigida de CFTR

Se adquirió un plásmido de expresión de CFTR de longitud completa, de tipo silvestre, (pBI-CFTR) de Clontech y se mutagenizó utilizando protocolos estándar para mutagénesis dirigida al sitio (Sambrook *et al.*, 1989). La mutagénesis dirigida al sitio se realizó mediante técnicas de PCR utilizando la ADN polimerasa de alta fidelidad PfuUltra (Stratagene, Santa Clara, CA). Todas las mutaciones se confirmaron mediante secuenciación del ADN. Sup-tRNA^{Arg} fue un regalo de Carla Oliveira (Instituto de Patología Molecular e Inmunología de la Universidad de Oporto (IPATIMUP), Oporto, Portugal).

D. Procedimientos de cuantificación de CFTR maduro

Se sembraron células HEK293 (9×10^5 células) y se transfectaron con plásmidos CFTR. se co-transfectaron 2 µg de plásmido CFTR y 500 ng de Sup-tRNA^{Arg} utilizando 4 µl de Lipofectamine 2000 en un formato de 6 pocillos. Se añadió G418 (200 µg) o PTC124 (40 µM) a los medios 24 h después de la transfección y se mantuvo durante 48 h. Se sembraron células IB3-1 y se añadió G418 (0-400 µg) o PTC124 (0-20 µM) 24 h después. Tras 48 h, las células se lisaron directamente en tampón de muestra 2x ((Tris-HCL 250 mM, pH 6,8, 20% de glicerol, 2,5% de SDS, 0,1% de azul de bromofenol). Las proteínas del lisado celular se separaron por electroforesis en geles de poliacrilamida al 7%/10% de paso (p/p/vol) utilizando un sistema tampón Tris-glicina y se transfirieron a membranas Immobilon de fluoruro de polivinilideno (EMD Millipore). El análisis de Western blot se realizó utilizando el anticuerpo primario CFTR (596) (Escuela de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, NC), el anticuerpo actina (EMD Millipore) y el anticuerpo secundario IRdye-680RD (Li-Cor) y se cuantificaron las imágenes utilizando un Li-Cor Odyssey CLx (Li-Cor). Los datos se representaron gráficamente con Prism 6 (Graphpad).

E. Corriente dependiente de CFTR en células HEK293

Se transfectaron células HEK293 con los plásmidos utilizados para los experimentos de maduración de CFTR. se cotransfectaron 2 µg de plásmido CFTR y 500 ng de Sup-tRNA^{Arg} utilizando 4 µl de Lipofectamine 2000 en un formato de 6 pocillos. 24 horas después de la transfección, se utilizó la configuración de células completas de la técnica de patch-clamp para medir la corriente de Cl⁻. La solución de la pipeta contenía 145 mM NMDG⁺-Cl⁻, 1 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 5 mM ATP y 10 mM HEPES (pH 7,3 con Tris). La solución del baño era 145 mM NMDG⁺-Cl⁻, 1 mM MgCl₂, 1 mM Ca Cl₂, 10 mM HEPES y 10 mM glucosa (pH 7,4 con Tris). La corriente se registró con un amplificador de patch-clamp Axopatch 200B y se digitalizó a 2 kHz. La conductancia de la membrana se sondeó escalonando el potencial de membrana desde un potencial de mantenimiento de 0 mV a potenciales de membrana de -40 y +40 mV durante 200 ms. Se midieron las respuestas de corriente de toda la célula en respuesta a 10 µM de forskolina más 100 µM de IBMX y 10 µM de CFTRInh-172 (Inh-172). Las pipetas tenían resistencias de entre 3 y 5 MΩ cuando se llenaban con solución de pipeta y la resistencia de sellado superaba los 8 GU. El registro y análisis de la corriente se realizó con el software pClamp 9.2 y se analizó con el software Origin 8.

F. Estudios de absorción

Los estudios de captación celular se realizaron utilizando los materiales con mejores resultados del cribado. Las células Calu6 se sembraron a una densidad de 40.000 células por pocillo en cubreobjetos de 8 cámaras (Nunc) y se dejaron fijar durante 24 horas. Las formulaciones NP se prepararon mediante mezclado manual utilizando un protocolo similar al de los ensayos de transfección *in vitro* anteriores utilizando ARNt marcado con fluoresceína. La formulación se realizó en tampón citrato 10 mM pH 4,3 a una proporción molar final de 25:1 portador:siARN, y la mezcla portadora de la formulación consistió en proporciones molares 50:38:10:2 portador: colesterol: DSPC: PEG-lípido. Las nanopartículas se añadieron a las células a una dosis final de ARNt de 0,9 µg/pocillo. Tras 6 h de incubación, se aspiró el medio, se lavó con PBS y se realizó la tinción de la membrana celular (Cell Mask Red, Molecular Probes) siguiendo el protocolo del fabricante. Los núcleos celulares se tiñeron con DAPI (Sigma-Aldrich). Las imágenes de microscopía confocal se obtuvieron con un Nikon Eclipse TE2000-E y se analizaron con Imaged (NIH).

G. Prueba de nanopartículas portadoras en células Calu6

Se sembraron células Calu6 a una densidad de 500.000 células por pocillo en un formato de 6 pocillos y se dejaron fijar durante la noche. Para el ADN plasmídico, se transfectó 1 µg utilizando 3 µl de Lipofectamine 2000 siguiendo los protocolos recomendados por el fabricante. Para tRNA^{Arg/OP-RNAiMax}, se transfectaron 4 µg utilizando 3 µl de RNAiMax siguiendo los protocolos recomendados por el fabricante. Las partículas se diluyeron en Opti-MEM (Invitrogen). G418 (50 µg) y PTC124 (10 µl M) se añadieron directamente a los medios. Las nanopartículas se prepararon mezclando todos los componentes del suministro en etanol, seguido de una mezcla rápida con ARNt en tampón citrato 10 mM pH 4,3, de forma que la proporción molar final fuera 25:1 portador: ARNsi, y la mezcla portadora de la formulación consistiera en proporciones molares 50:38:10:2 portador: colesterol: DSPC: PEG-lípido. A continuación, las nanopartículas se diluyeron en PBS estéril para elevar el pH y se añadieron a las células. Tras 48 h, las células se lisaron directamente en tampón de muestra 2x ((Tris-HCL 250 mM, pH 6,8, 20% de glicerol, 2,5% de SDS, 0,1% de azul de bromofenol). Las proteínas del lisado celular se separaron por electroforesis en geles de poliácridamida al 10% (peso/vol) utilizando un sistema tampón Tris-glicina y se transfirieron a membranas Immobilon de fluoruro de polivinilideno (EMD Millipore). Se realizó un análisis de Western blot utilizando el anticuerpo primario p53 (Santa Cruz Biotechnology, Inc), el anticuerpo actina (EMD Millipore) y el anticuerpo secundario IRdye-680RD (Li-Cor) y se cuantificaron las imágenes utilizando un Li-Cor Odyssey CLx (Li-Cor).

H. Análisis del tamaño de NP

El tamaño de las partículas se midió mediante dispersión dinámica de luz (DLS) utilizando un Malvern Zetasizer Nano ZS (láser He-Ne, λ = 632 nm).

Ejemplo 2 - Administración de ARNt

Como se muestra en la FIG. 1, las mutaciones sin sentido dan lugar a proteínas no funcionales al terminar la síntesis en una mutación que da lugar a un codón de parada prematuro en el ARNm. Los esfuerzos para corregir estas mutaciones en una proteína mediante agentes de lectura no han restaurado la actividad en la proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística, como puede verse en las FIGS. 2A-2C. Como se muestra en las FIGS. 3A y 3B, la corrección de la mutación con cualquier aminoácido no da lugar a una proteína funcional. Del mismo modo, incluso si la mutación conduce al plegamiento, la proteína resultante puede ser funcionalmente defectuosa (FIG. 4A & 4B). Por lo tanto, los enfoques de lectura para corregir las mutaciones genéticas pueden no ser suficientes para restaurar la actividad de la proteína. Por otro lado, la introducción de un ARNt modificado resulta en la restauración del plegamiento y función del CFTR como puede observarse en las FIGS. 5A-5C. Del mismo modo, la introducción del ARNt modificado en una formulación de nanopartículas da lugar a la entrega del ARNt en una célula (FIG. 6A) y la producción de p53 funcional mediante la introducción del aminoácido específico en la cadena peptídica en crecimiento (FIGS. 6B & 6C).

Se probó una variedad de diferentes composiciones de administración de amino lípidos para determinar la cantidad de ARNt unido a las nanopartículas. FIG. 7 muestra que la mayoría de los materiales ensayados unieron más de 0,8 fracción de ARNt unido. De manera similar, la FIG. 8 muestra las características de estas composiciones de ARNt, incluido el tamaño de las partículas y el índice de polidispersidad. Se comprobó la capacidad de estas composiciones para restaurar la expresión de p53 en células Calu6 utilizando tRNA^{Arg/OP} exógeno. El análisis western blot de esta composición se muestra en la FIG. 9. Una de las composiciones que mostró la restauración de la expresión de p53 se probó en una variedad de concentraciones diferentes, así como se probaron otros dos agentes que mostraron sólo una restauración marginal de la expresión de p53 en relación con la composición (FIG. 10). Para confirmar que las células captaban la composición del ARNt, se realizó una microscopía fluorescente con un ARNt marcado. Como puede observarse en la FIG. 11, el ARNt fue captado por las células Calu6 tras 6 horas de incubación. Además, la FIG. 12 muestra la actualización del ARNt utilizando amino lípidos sulfonamídicos zwitteriónicos y catiónicos. Por último, los datos de la FIG. 13 muestran diferentes procedimientos de preparación de las nanopartículas tanto en la respuesta en un ensayo de luciferasa como en la viabilidad.

REFERENCIAS

Las siguientes referencias proporcionan detalles de procedimiento ejemplares u otros detalles complementarios a los expuestos en la presente memoria.

- 5 WO 2016/094342
WO 2017/048789
Solicitud Internacional Núm. PCT/US2017/032950
Söll, et al., tRNA: Structure, Biosynthesis, and Function (ASM Press), 1995.
El Yacoubi, et al., Annu. Rev. Genet., 46:69-95, 2012.
- 10 Grosjean and Benne, Modification and Editing of RNA (ASM Press), 1998.
Hendrickson, et al., Annu. Rev. Biochem., 73:147-176, 2004.
Ibba and Soil, Annu. Rev. Biochem., 69:617-650, 2000.
Johnson et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 60:71-82, 1995.
Johnson et. al., J. Mol. Biol., 156:71-82, 1995.
- 15 Crowley et al., Cell, 78:61-71, 1994.
Beier and Grimm, Nucleic Acids Res., 29:4767-4782, 2001.
Torres, et al., Trends Mol. Med., 20:306-314, 2014.
Björk et al., Annu. Rev. Biochem., 56:263-287, 1987.
Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (CHSL Press), 2012.
- 20 Rio et al., ARN: A Laboratory Manual (CHSL Press), 2011.
Flanagan et al., J. Biol. Chem., 278:18628-18637, 2003.
Janiak, et al., Biochemistry, 31:5830-5840, 1992.
Yan et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 113(39):E5702-E5710, 2016.

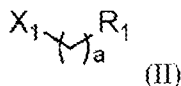
(A) un ácido ribonucleico de transferencia (ARNt); y

(B) un compuesto de administración de aminolípidos;

(i) un dendrímero de la fórmula:

Núcleo-(Unidad de Repetición)_n-Grupo de Terminación (I)

el núcleo tiene la fórmula:



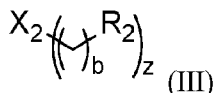
en la que:

X₁ es amino o alquilamino (C_{≤12}), dialquilamino (C_{≤12}), heterocicloalquilo (C_{≤12}), heteroarilo (C_{≤12}), o una versión sustituida de los mismos;

R₁ es amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino (C_{≤12}), dialquilamino (C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

a es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

el núcleo tiene la fórmula:



en la que:

 $X_2 \text{ es } N(R_5)_v;$

R₅ es hidrógeno, alquilo_(C≤18), o alquilo_(C≤18) sustituido; y

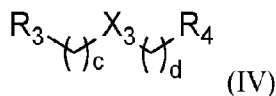
y es 0, 1 o 2, a condición de que la suma de y y z sea 3;

R₂ es amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino(C_{≤12}), dialquilamino(C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

z es 1, 2, 3; a condición de que la suma de z e y sea 3; o

el núcleo tiene la fórmula:



en la que:

X_3 es $-NR_6-$, $-O-$, o alquilaminodiilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi-diilo $_{(C\leq 8)}$, arendiilo $_{(C\leq 8)}$, heteroarendiilo $_{(C\leq 8)}$, heterocicloalcanodiilo $_{(C\leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en la que R_6 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo $_{(C\leq 8)}$ sustituido;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino $_{(C\leq 12)}$, dialquilamino $_{(C\leq 12)}$, en la que, opcionalmente, cualquiera de estos grupos está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, y $-S(O)_2NH_2$;

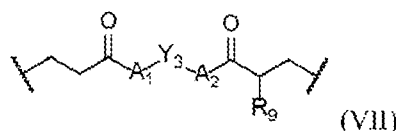
en la que

c y d son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

el núcleo es alquilamina $_{(C\leq 18)}$, dialquilamina $_{(C\leq 36)}$, heterocicloalcano $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



en la que:

A_1 y A_2 son cada uno independientemente $-O-$, $-S-$, o $-NR_a$, en el que:

R_4 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo $_{(C\leq 6)}$ sustituido; y

Y_3 es alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquenediilo $_{(C\leq 12)}$, arendiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



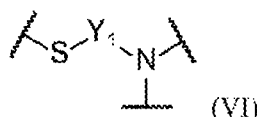
en la que:

X_3 y X_4 son alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquenediilo $_{(C\leq 12)}$, arendiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y_5 es un enlace covalente, alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquenediilo $_{(C\leq 12)}$, arendiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_9 es alquilo $_{(C\leq 8)}$ o alquilo $_{(C\leq 8)}$ sustituido);

el grupo enlazador tiene la fórmula



en la que:

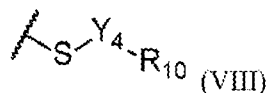
Y_1 es alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquenediilo $_{(C\leq 12)}$, arendiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para

cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

el grupo de terminación tiene la fórmula

5



en la que:

Y_4 es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

10 R_{10} es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

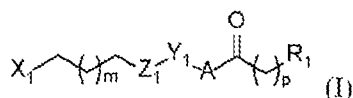
aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R₁₁)-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-N-heterocicloalquilo_(C≤12), en el que:

R_{11} es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

15 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

(ii) un compuesto de la fórmula:



20 en la que:

X_1 es -S(O)₂O⁻, -OP(O)OR_eO⁻, -(CHR_f)_zC(O)O⁻, o -NR^gR_hR_i⁺, en la que:

R_e , R_g , R_h , y R_i son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido;

R_f es hidrógeno, amino, hidroxi, o alquilo_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), amido_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alcoxi_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de los diez últimos grupos; y

25

z es 1, 2, 3 o 4;

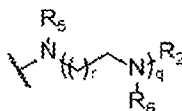
Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), heteroarendiilo_(C≤12), heterocicloalcanodiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heterocicloalcanodiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heterocicloalcanodiilo_(C≤12)-alcanodiilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤8)-heteroarendiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heteroarendiilo_(C≤12)-alcanodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

30

Z_1 es -N⁺R₃R₄- u -OP(O)O⁻O-

A es -NR_a-, -S-, o -O-; en la que:

R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido, o R_a se toma junto con R_3 o R_4 y es alcanodiilo_(C≤8), alquendiilo_(C≤8), alcoxidiilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

35 R_1 es un grupo de la fórmula

en la que:

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R", o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o -Z₂A'R₇, en la que:

5 Z₂ es alcanediil_(C≤6), alcanediil_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en la que:

Z₅ y Z₆ son cada uno independientemente alcanodiil(C_{≤6}) o alcanodiil(C_{≤6}) sustituido;

X₂ y X₃ son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_m-, en que:
R_m es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

10 a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A' es $-\text{CHR}_i-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_b-$;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_i es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi(C_{≤24}), o aciloxi(cs24) substituído;

R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

15 R_5, R_6 y R_2 son cada uno independientemente $-Z_3A''R_8$; en la que:

Z₃ es alcanediil_(C≤6), alcanediil_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en el que:

Z₇ y Z₈ son cada uno independientemente alcanodil(C_{≤6}) o alcanodil(C_{≤6}) sustituido;

20 X₄ y X₅ son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_a, en que:
R_n es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$$A'' \text{ es } -\text{CHR}_k-, -\text{S}-, -\text{C}(\text{O})\text{O}-, \text{ o } -\text{C}(\text{O})\text{NR}_1-;$$

R₁ es hidrógeno, alquilo(C_{≤6}), o alquilo(C_{≤6}) sustituido; y

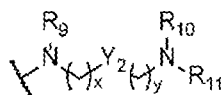
R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi(C_{≤24}), o aciloxi(C_{≤24}) sustituido; y

25 R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenilo_(C6-24), alquenilo_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

res 1, 2, 3 o 4;

R_1 es un grupo de la fórmula



30

en la que:

Y₂ es arenediil_(C≤12), heterocicloalcanodiil_(C≤12), heteroarenediil_(C≤12), alcoxi-diil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

35 R₉, R₁₀, y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_{≤8}), alquilo (C_{≤8}) sustituido, o un grupo protector de fosfato de la fórmula:

Z₄ es alcanediil_(C≤6), alcanediil_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en el que:

Z₉ y Z₁₀ son cada uno independientemente alcanodiil(C_{≤6}) o alcanodiil(C_{≤6}) sustituido;

X₆ y X₇ son cada uno independientemente O, S, o NRa, donde:
R_o es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

c es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

$$A''' \text{ es } -\text{CHR}_k-, -\text{S}-, -\text{C}(\text{O})\text{O}-, \text{ o } -\text{C}(\text{O})\text{NRi}-;$$

5 R₁ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C_{≤24}), o aciloxi_(C_{≤24}) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenilo_(C6-24), alquenilo_(C6-24) sustituido; y

x e y son 0, 1, 2, 3 o 4;

10 R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido, o R₃ o R₄ se toman junto con R_a es alcanodiilo_(C≤8), alquendiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

m , n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

a condición de que si x_1 está cargado positivamente entonces z_1 está cargado negativamente, y si x_1 está cargado negativamente, entonces z_1 está cargado positivamente;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

en la que cuando un término se utiliza con el modificador "sustituido", o se utiliza la frase "versión sustituida", uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

20 2. Una composición para uso en medicina, en la que la composición se utiliza para administrar un ARN de transferencia (ARNt) a una célula, comprendiendo la composición:

(a) el ARNt; y

(b) un compuesto de administración de aminolípidos;

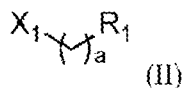
en la que el compuesto de administración de aminolípidos forma una nanopartícula.

25 3. La composición para uso de la reivindicación 2, en la que el compuesto de administración de aminolípidos es un dendrímero de la fórmula:

Núcleo-(Unidad de Repetición)_n-Grupo de Terminación (T)

30 en la que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y su sustitución por la unidad de repetición y en la que:

el núcleo tiene la fórmula:



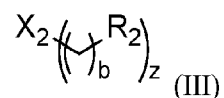
en la que:

35 X₁ es amino o alquilamino_(C₁₂), dialquilamino_(C₁₂), heterocicloalquilo_(C₁₂), heteroarilo_(C₁₂), o una versión sustituida de los mismos:

R₁ es amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino (C_{≤12}), dialquilamino (C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

a es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

40 el núcleo tiene la fórmula:



en la que:

 $X_2 \text{ es } N(R_5)_y;$

- 5 R₅ es hidrógeno, alquilo(C_{≤18}), o alquilo(C_{≤18}) sustituido; y

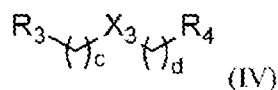
y es 0, 1 o 2, a condición de que la suma de y y z sea 3;

R₂ es amino, hidroxí, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

- 10 z es 1, 2, 3; a condición de que la suma de z e y sea 3; o

el núcleo tiene la fórmula:



en la que:

- 15 X₃ es -NR₆-, -O-, o alquilaminodiilo_(C≤8), alcoxi-diilo_(C≤8), arendiilo_(C≤8), heteroarendiilo_(C≤8), heterocicloalcanodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en la que R₆ es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino (C_{≤12}), dialquilamino (C_{≤12}), en la que, opcionalmente, cualquiera de estos grupos está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, y -S(O)₂NH₂;

- 20 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

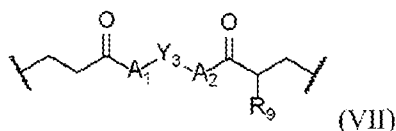
en la que

c y d son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

el núcleo es alquilamina ($C_{\leq 18}$), dialquilamina ($C_{\leq 36}$), heterocicloalcano ($C_{\leq 12}$), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos.

- 25 en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



en la que:

- 30 A_1 y A_2 son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_a, en el que:

R₄ es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

Y₃ es alcanodiil_(C≤12), alquenediil_(C≤12), arendiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



- 35

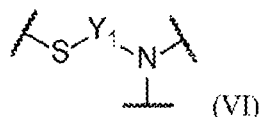
en la que:

X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y_s es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

- 5 R_9 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

el grupo enlazador tiene la fórmula



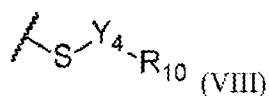
en la que:

- 10 Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

15

el grupo de terminación tiene la fórmula



en la que:

- 20 Y_4 es alcanodiil_(C≤18), alquendiil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_{10} es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R_{11})-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), en la que:

R_{11} es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

- 25 en la que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

en la que cuando un término se utiliza con el modificador "sustituido", o se utiliza la frase "versión sustituida", uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

30

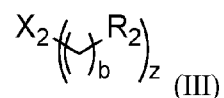
4. La composición para uso de la reivindicación 3, en la que el compuesto de administración de aminolípidos es un dendrímero de la fórmula:



35

en la que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y su sustitución por la unidad de repetición y en la que:

el núcleo tiene la fórmula:



en la que:

 X_2 es $N(R_5)_Y$;

5 R₅ es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤18) sustituido; y

y es 0, 1 o 2, a condición de que la suma de y y z sea 3;

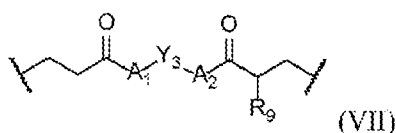
R₂ es amino, hidroxí, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

10 z es 1, 2, 3; a condición de que la suma de z e y sea 3;

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

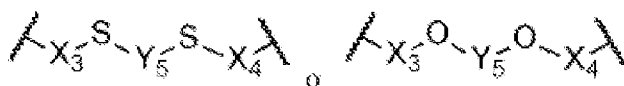
el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



15 en la que:

A₁ y A₂ son cada uno independientemente -O-, o NR_a, en que:
R4 es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

Y₃ es alcanodiil(C_{≤12}), alquenediil(C_{≤12}), arendiil(C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



20

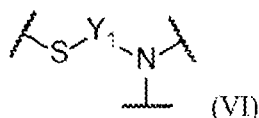
en la que:

X₃ y X₄ son alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

25 Y₅ es un enlace covalente, alcanodiilo(C_{≤12}), alquendiolo(C_{≤12}), arendiolo(C_{≤12}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R₉ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

el grupo enlazador tiene la fórmula

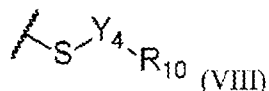


30 en la que: Y₁ es alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente

grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

el grupo de terminación, en el que el grupo de terminación tiene la fórmula:



5

en la que:

Y₄ es alcanodiil(C_{≤18}), alquenediil(C_{≤18}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R₁₀ es hidrógeno, carboxi, hidroxi, o

10 aril(C_{≤12}), alquilamino(C_{≤12}), dialquilamino(C_{≤12}), *N*-heterocicloalquilo(C_{≤12}), -C(O)N(R₁₁)-alcanodiil(C_{≤6})-heterocicloalquilo(C_{≤12}), -C(O)-alquilamino(C_{≤12}), -C(O)-dialquilamino(C_{≤12}), -C(O)-N-heterocicloalquilo(C_{≤12}), en la que:

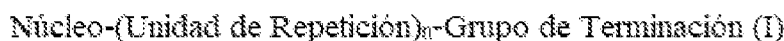
R₁₁ es hidrógeno, alquilo(C_{≤6}), o alquilo(C_{≤6}) sustituido;

en la que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

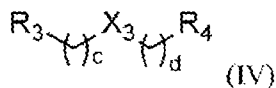
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 o en el que el compuesto de administración de aminolípidos es un dendrímero de la fórmula:



en la que el núcleo está unido a la unidad de repetición mediante la eliminación de uno o más átomos de hidrógeno del núcleo y su sustitución por la unidad de repetición y en la que:

20 el núcleo tiene la fórmula:



en la que:

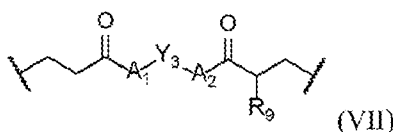
25 X₃ es -NR₆-, -O-, o alquilaminodiilo(C_{≤8}), alcoxi-diilo(C_{≤8}), arendiilo(C_{≤8}), heteroarendiilo(C_{≤8}), heterocicloalcanodiilo(C_{≤8}), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, donde R₆ es hidrógeno, alquilo(C_{≤8}), o alquilo(C_{≤8}) sustituido;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente amino, hidroxi, o mercapto, o alquilamino(C_{≤12}), dialquilamino(C_{≤12}), en la que, opcionalmente, cualquiera de estos grupos está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, y -S(O)₂NH₂;

30 en la que: c y d son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y

en la que la unidad de repetición comprende un grupo diacil degradable y un grupo enlazador;

el grupo diacil degradable tiene la fórmula:



35 en la que:

A₁ y A₂ son cada uno independientemente -O-, o NR_a, en la que: R₄ es hidrógeno, alquilo(C_{≤6}), o alquilo(C_{≤6}) sustituido; y

Y_3 es alcanodiil_(C≤12), alquenediil_(C≤12), arendiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o un grupo de la fórmula:



5

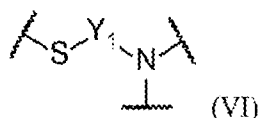
en la que:

X_3 y X_4 son alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Y_5 es un enlace covalente, alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

10 R_9 es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido);

el grupo enlazador tiene la fórmula

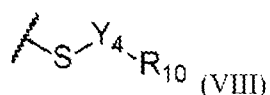


15 en la que:

Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquenediilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

20 en la que cuando la unidad de repetición comprende un grupo enlazador, entonces el grupo enlazador está unido a un grupo diacil degradable tanto en el átomo de nitrógeno como en el átomo de azufre del grupo enlazador, en la que el primer grupo de la unidad de repetición es un grupo diacil degradable, en la que para cada grupo enlazador, el siguiente grupo comprende dos grupos diacil degradables unidos al átomo de nitrógeno del grupo enlazador; y en la que n es el número de grupos enlazadores presentes en la unidad de repetición; y

el grupo de terminación, en el que el grupo de terminación tiene la fórmula:



25 en la que:

Y_4 es alcanodiil_(C≤18), alquenediil_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_{10} es hidrógeno, carboxi, hidroxí, o

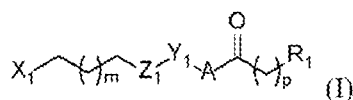
30 aril_(C≤12), alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), *N*-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)N(R_{11})-alcanodiil_(C≤6)-heterocicloalquilo_(C≤12), -C(O)-alquilamino_(C≤12), -C(O)-dialquilamino_(C≤12), -C(O)-*N*-heterocicloalquilo_(C≤12), donde: R_{11} es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

en el que el último grupo diacil degradable de la cadena está unido a un grupo terminal;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. La composición para uso de la reivindicación 2, en la que el compuesto de administración de aminolípidos se define además como:



en la que:

X_1 es $-S(O)_2O^-$, $-OP(O)OR_eO^-$, $-(CHR_f)_zC(O)O^-$, o $-NR_gR_hR_i^+$, en la que:

- 5 R_e , R_g , R_h , y R_i son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido;

R_f es hidrógeno, amino, hidroxilo, o alquilo_(C≤12), arilo_(C≤12), aralquilo_(C≤12), heteroarilo_(C≤12), acilo_(C≤12), alcoxi_(C≤12), aciloxi_(C≤12), amido_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alcoxi_(C≤12), alcoxi_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de los diez últimos grupos; y

z es 1, 2, 3 o 4;

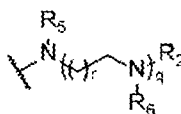
- 10 Y_1 es alcanodiilo_(C≤12), alquendiilo_(C≤12), arendiilo_(C≤12), heteroarendiilo_(C≤12), heterocicloalcanodiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤18)-heterocicloalcanodiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heterocicloalcanodiilo_(C≤12)-alcanodiilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤8)-heteroarendiilo_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤8)-heteroareno-diilo_(C≤12)-alcanodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

Z_1 es $-N^+R_3R_4-$ u $-OP(O)O^-$

- 15 A es $-NR_a-$, $-S-$, o $-O-$; en la que:

R_a es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido, o R_a se toma junto con R_3 o R_4 y es alcanodiilo_(C≤8), alquendiilo_(C≤8), alcoxidiilo_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_1 es un grupo de la fórmula



20

en la que:

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

- 25 R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o $-Z_2A'R_7$, en la que:

Z_2 es alcanediil_(C≤6), alcanediil_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:

en el que:

Z_5 y Z_6 son cada uno independientemente alcanodiil_(C≤6) o alcanodiil_(C≤6) sustituido;

X_2 y X_3 son cada uno independientemente $-O-$, $-S-$, o $-NR_m-$, en la que:

- 30 R_m es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A' es $-CHR_j-$, $-C(O)O-$, o $-C(O)NR_b-$;

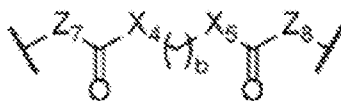
R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

- 35 R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueniilo_(C6-24), alqueniilo_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente $-Z_3A''R_8$; en la que:

Z_3 es alcanediil_(C≤6), alcanediil_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en la que:

Z₇ y Z₈ son cada uno independientemente alcanodiil_(C≤6) o alcanodiil_(C≤6) sustituido;

5 X₄ y X₅ son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_a, en la que:
R_n es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

b es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A" es -CHR_k-, -S-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

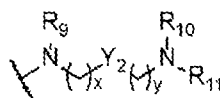
R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

10 R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

R₁ es un grupo de la fórmula



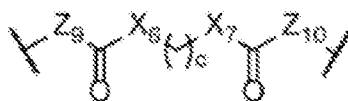
15

en la que:

Y₂ es arenediil_(C≤12), heterocicloalcanodiil_(C≤12), heteroarenediil_(C≤12), alcóxidiil_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

20 R₉, R₁₀, y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o un grupo protector de fosfato de la fórmula:

Z₄ es alcanediil_(C≤6), alcanediil_(C≤6) sustituido, o un grupo de la fórmula:



en la que:

Z₉ y Z₁₀ son cada uno independientemente alcanodiil_(C≤6) o alcanodiil_(C≤6) sustituido;

25 X₆ y X₇ son cada uno independientemente -O-, -S-, o -NR_o-, en la que:
R_o es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

c es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A''' es -CHR_k-, -S-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

30 R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₁₂ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y

x e y son 0, 1, 2, 3 o 4;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido, o R_3 o R_4 se toman junto con R_a y es alcanodiilo_(C≤8), alquendiilo_(C≤8), alcoxi_(C≤8), alquilaminodiilo_(C≤8), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

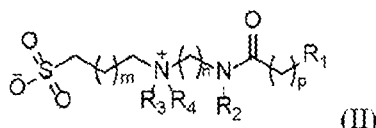
m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

- 5 a condición de que si x_1 está cargado positivamente entonces z_1 está cargado negativamente, y si x_1 está cargado negativamente, entonces z_1 está cargado positivamente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 en la que cuando un término se utiliza con el modificador "sustituido", o se utiliza la frase "versión sustituida", uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

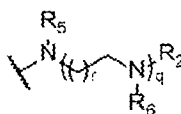
6. La composición para uso de la reivindicación 2, en la que el compuesto de administración de aminolípidos es un compuesto de la fórmula:



15

en la que:

R_1 es un grupo de la fórmula



20

en la que:

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

- 25 R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o -Z₂A'R₇, en la que:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

- 30 R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueniilo_(C6-24), alqueniilo_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente -Z₃A''R₈; en la que:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NRI-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

- 35 R_k es hidrógeno, halo, hidroxilo, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueniilo_(C6-24), alqueniilo_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

R_a, R₃ y R₄ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤6) o alquilo_(C≤6) sustituido; y

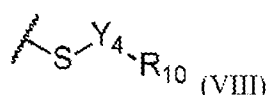
m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 en la que cuando un término se utiliza con el modificador "sustituido", o se utiliza la frase "versión sustituida", uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en la que el grupo de terminación se define además por la fórmula:

10



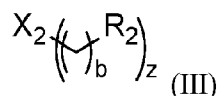
en la que:

15 Y₄ es alcanodiilo_(C≤18), alquendiilo_(C≤18), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; tal como en la que Y₄ es alcanodiilo_(C≤18); y

R₁₀ es hidrógeno.

8. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 y 7, en la que el núcleo se define además por la fórmula:

20



en la que:

X₂ es N(R₅)_y;

25 R₅ es hidrógeno, alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤18) sustituido; y

y es 0, 1 o 2, a condición de que la suma de y y z sea 3;

R₂ es amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino_(C≤12), dialquilamino_(C≤12), o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

30 z es 1, 2, 3; a condición de que la suma de z e y sea 3.

9. La composición para uso de la reivindicación 8, en la que:

(i) X₂ es NR₅ y R₅ es hidrógeno o alquilo_(C≤8);

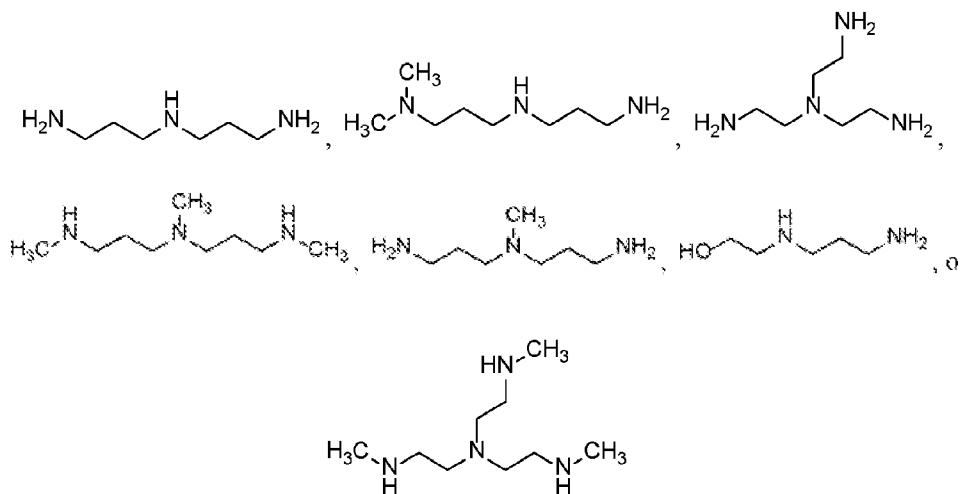
opcionalmente en la que R₅ es metilo; y/o

(ii) z es 3; y/o

35 (iii) R₂ es amino; y/o

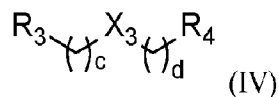
(iv) b es 2 o 3; y/o

(v) en la que el núcleo se define además como:



5

10. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 y 7, en la que el núcleo se define además como:



10

en la que:

X_3 es $-NR_6-$, $-O-$, o alquilaminodiilo $_{(C \leq 8)}$, alcoxi-diilo $_{(C \leq 8)}$, arendiilo $_{(C \leq 8)}$, heteroarendiilo $_{(C \leq 8)}$, heterocicloalcanodiilo $_{(C \leq 8)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, en la que R_6 es hidrógeno, alquilo $_{(C \leq 8)}$, o alquilo $_{(C \leq 8)}$ sustituido;

15

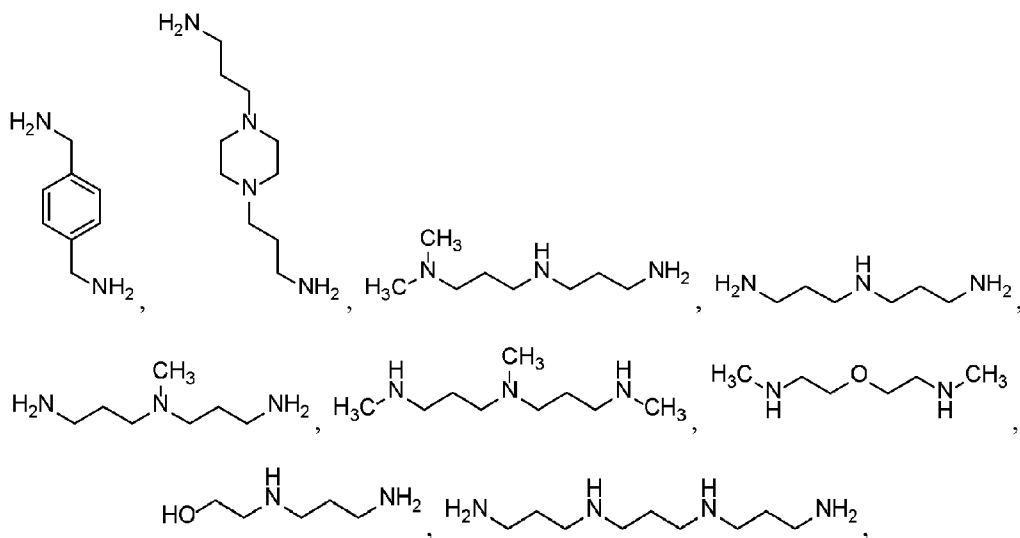
R_3 y R_4 son cada uno independientemente amino, hidroxilo, o mercapto, o alquilamino $_{(C \leq 12)}$, dialquilamino $_{(C \leq 12)}$, en la que, opcionalmente, cualquiera de estos grupos está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-OC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, $-S(O)_2OH$, y $-S(O)_2NH_2$;

en la que

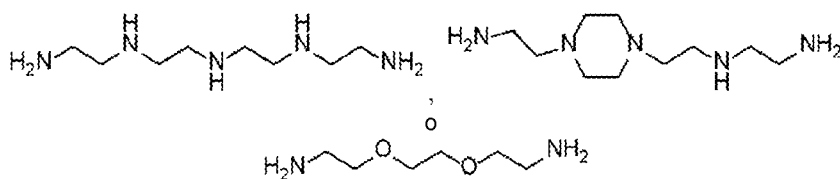
c y d son cada uno independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

20

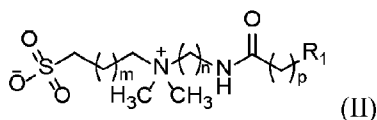
opcionalmente, en la que el núcleo se define además como:



25

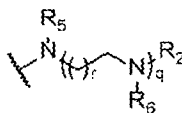


- 5 11. La composición para uso de la reivindicación 2, en la que el compuesto de administración de aminolípidos se define además como:



en la que:

- 10 R_1 es un grupo de la fórmula



en la que:

- 15 R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo_(C≤8) sustituido, o -Z₂A'R₇, en la que:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

- 20 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenoilo_(C6-24), alquenoilo_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente -Z₃A''R₈; en la que:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

- 25 A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alquenoilo_(C6-24), alquenoilo_(C6-24) sustituido;

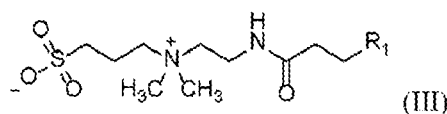
q es 1, 2 o 3; y

- 30 r es 1, 2, 3 o 4; y

m, n y p son cada uno independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

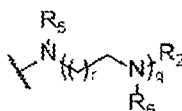
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

opcionalmente, en la que el compuesto de administración de aminolípidos se define además como:



en la que:

R₁ es un grupo de la fórmula



5

en la que:

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

10 R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo sustituido_(C≤8), o-Z₂A'R₇; donde:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxi, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

15 R₇ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R₅, R₆ y R₂ son cada uno independientemente-Z₃A''R₈; en la que:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NR_i-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

20 R_k es hidrógeno, halo, hidroxi, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

r es 1, 2, 3 o 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 en la que cuando un término se utiliza con el modificador "sustituido", o se utiliza la frase "versión sustituida", uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos independientemente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CN, -SH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)CH₃, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -OC(O)CH₃, -NHC(O)CH₃, -S(O)₂OH, o -S(O)₂NH₂.

12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que:

30 (i) R₃ es alquilo_(C≤8) o alquilo_(C≤8) sustituido; y/o

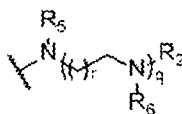
(ii) R₄ es alquilo_(C≤8), o alquilo_(C≤8) sustituido; y/o

(iii) m es 1 o 2; y/o

(iv) n es 2 o 3; y/o

(v) p es 1, 2 o 3; y/o

35 (vi) R₁ es un grupo de la fórmula:



en la que:

- 5 R_5 , R_6 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-NH₂, -alcanodiilo_(C≤6)-alquilamino_(C≤8), -alcanodiilo_(C≤6)-dialquilamino_(C≤12), -alcanodiilo_(C≤6)-NR'R'', o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos en la que:

R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo_(C≤8), alquilo sustituido_(C≤8), -Z₂A'R₇; en la que:

Z₂ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A' es -CHR_j-, -C(O)O-, o -C(O)NR_b-;

- 10 R_b es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_j es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido;

R_7 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; o bien

R_5 , R_6 y X_1 son cada uno independientemente -Z₃A''R₈; en la que:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

- 15 A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NRI-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido;

q es 1, 2 o 3; y

- 20 r es 1, 2, 3 o 4;

preferentemente en la que:

(a) q es 1 o 2; y/o

(b) R_5 es -Z₃A''R₈; en la que:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

- 25 A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NRI-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y/o

(c) R_6 es -Z₃A''R₈; en la que:

- 30 Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A'' es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NRI-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo_(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R_8 es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido; y/o

- 35 (d) R_2 es -Z₃A''R₈; en la que:

Z₃ es alcanodiil_(C≤4), o alcanodiil_(C≤4) sustituido;

A" es -CHR_k-, -C(O)O-, o -C(O)NRI-;

R_i es hidrógeno, alquilo_(C≤6), o alquilo(C≤6) sustituido; y

R_k es hidrógeno, halo, hidroxí, aciloxi_(C≤24), o aciloxi_(C≤24) sustituido; y

R₈ es alquilo_(C6-24), alquilo_(C6-24) sustituido, alqueno_(C6-24), alqueno_(C6-24) sustituido.

- 5 13. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en la que el ARNt es un ARNt supresor; opcionalmente, en la que

el ARNt es un ARNt que entrega un aminoácido a una proteína en lugar de terminar la traducción; o

el ARNt es un supresor ámbar del ARNt, un supresor opal del ARNt, un supresor ocre del ARNt o un supresor del cambio de marco del ARNt; o

- 10 el ARNt corrige una mutación sin sentido en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

14. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en la que la composición comprende además un esteroide o derivado esteroide; y/o

en la que la composición comprende además un fosfolípido; y/o

- 15 en la que la composición comprende además un lípido PEG.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, para su uso en uno o más de los siguientes:

(i) reestablecer la expresión de la proteína p53;

(ii) introducir un aminoácido en una proteína en lugar de terminar la traducción; y

- 20 (iii) corregir una mutación sin sentido en una proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR).

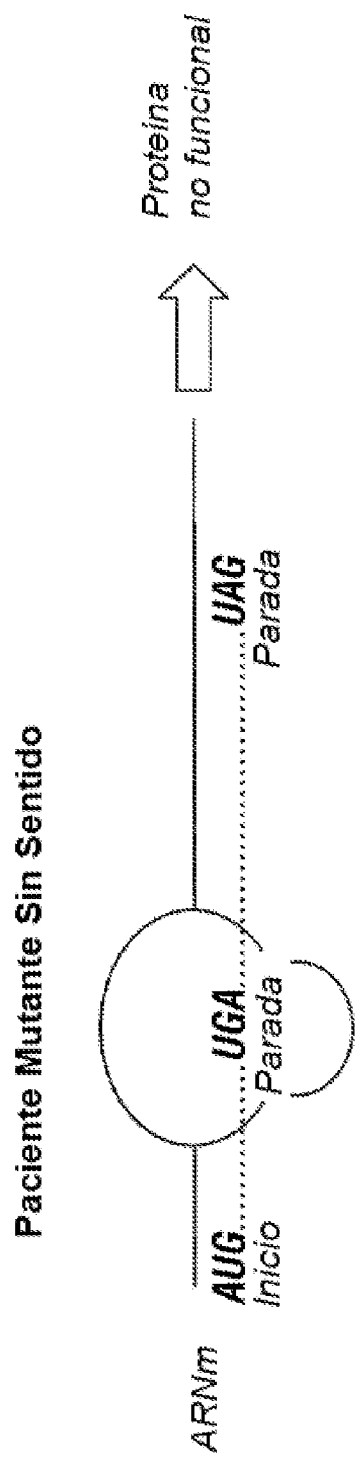


FIG. 1

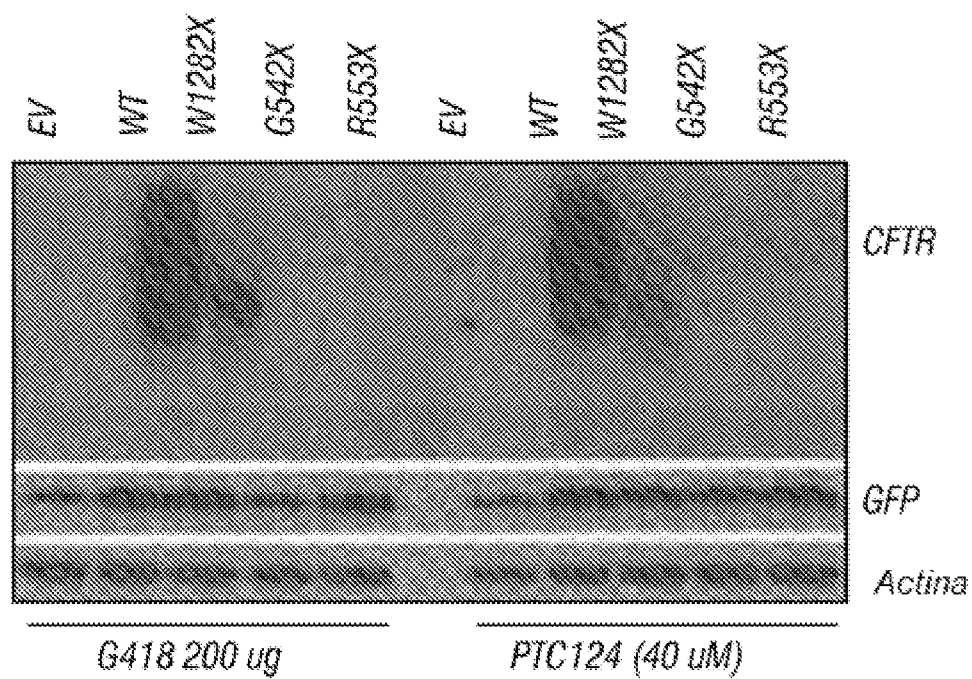


FIG. 2A

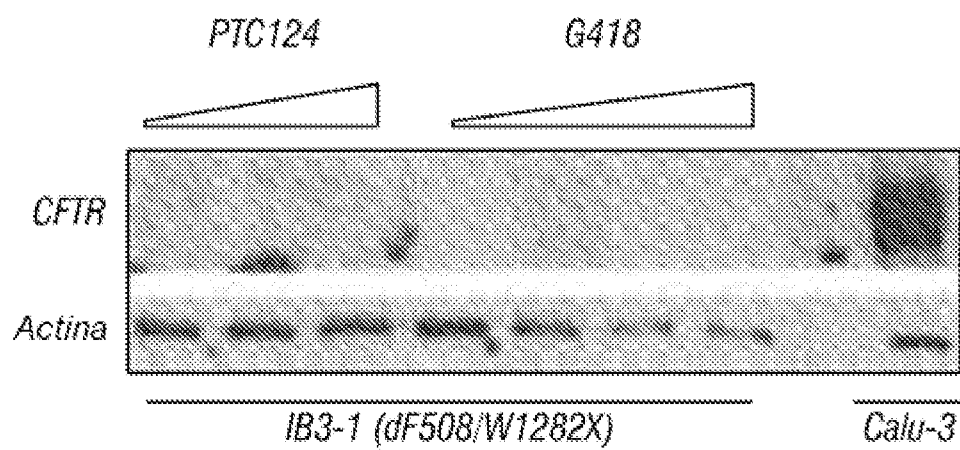


FIG. 2B

Paciente Mutante Sin Sentido + Agente de Lectura

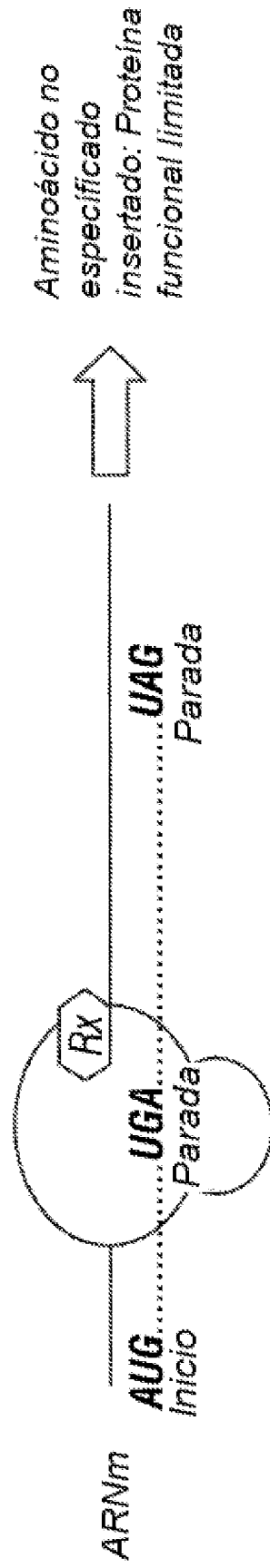


FIG. 2C

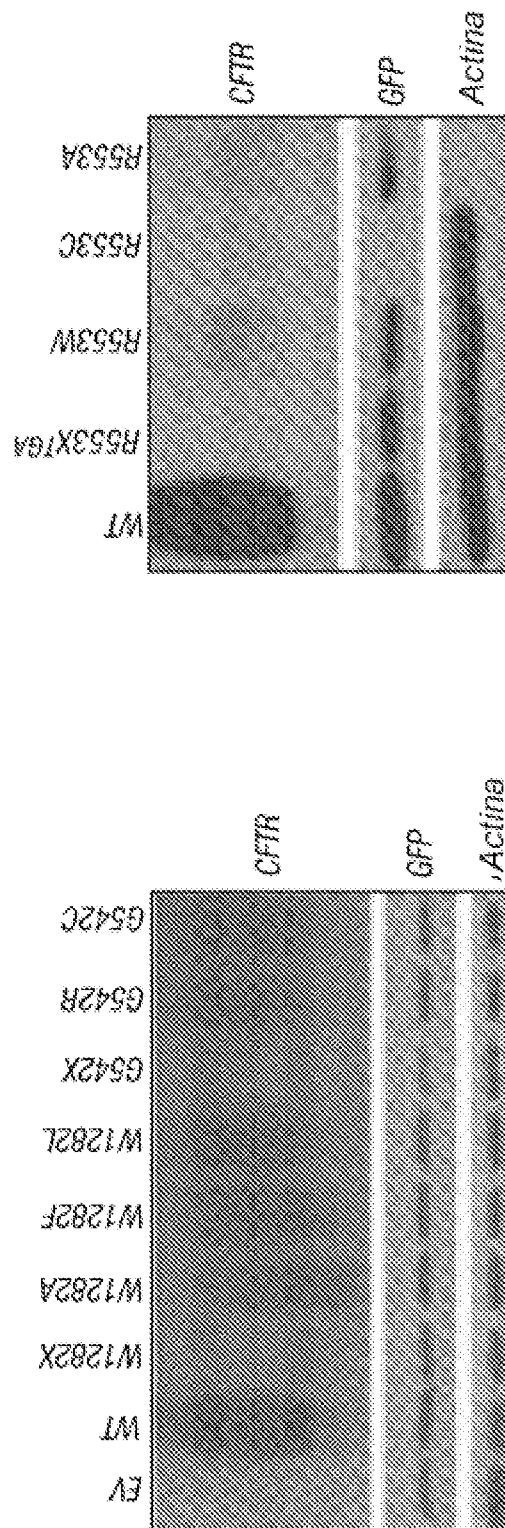


FIG. 3A

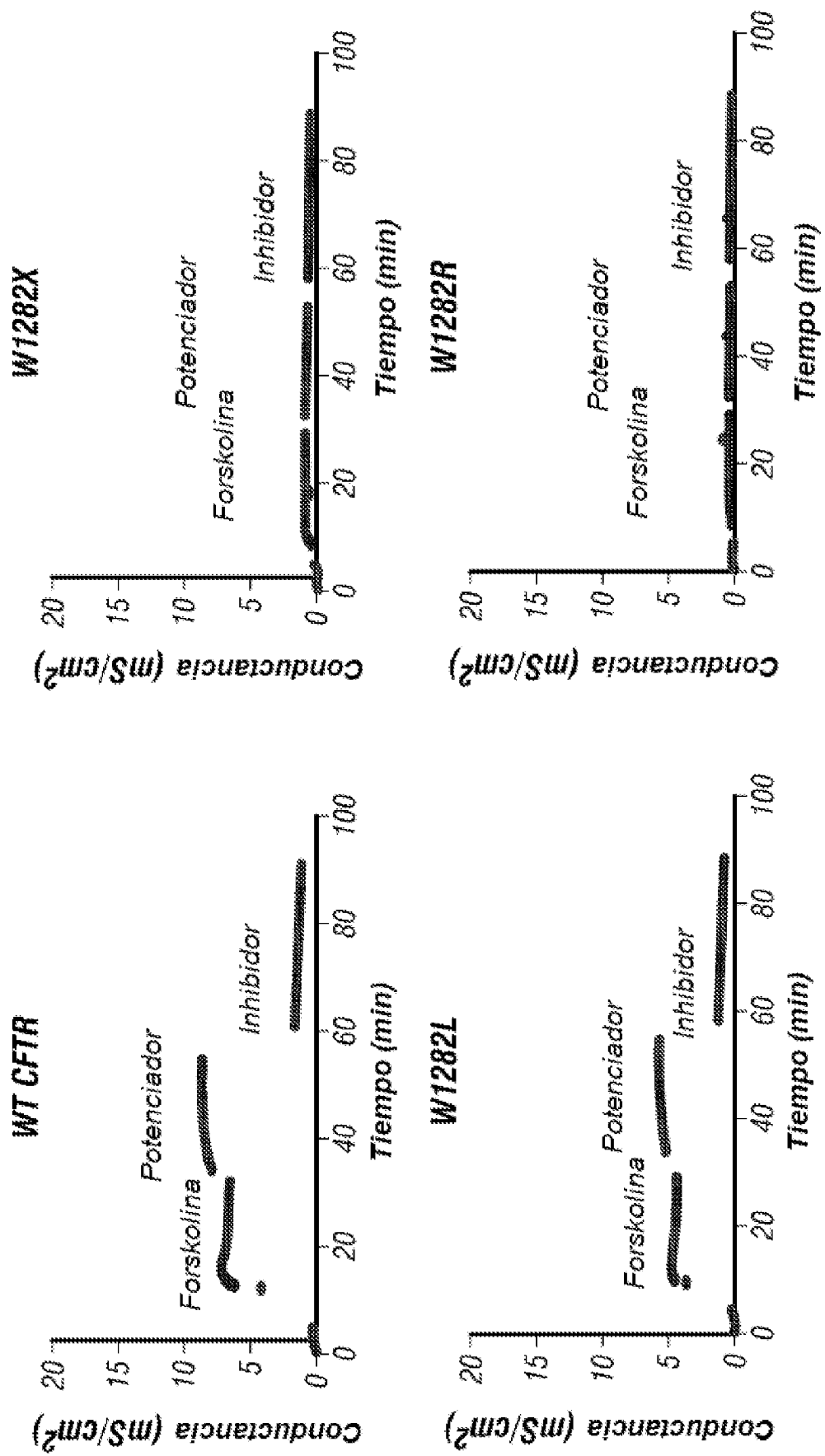


FIG. 3B

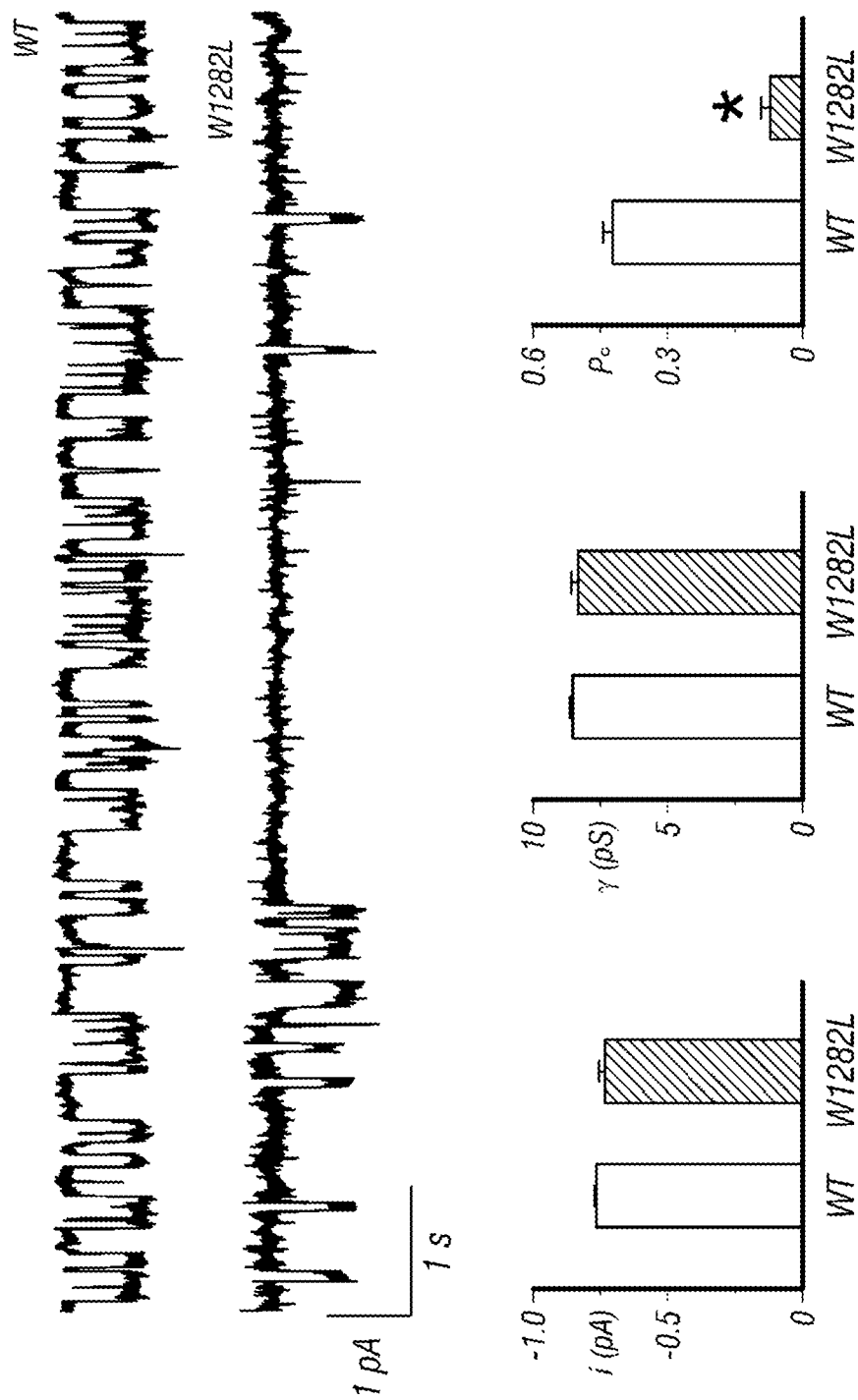


FIG. 4A

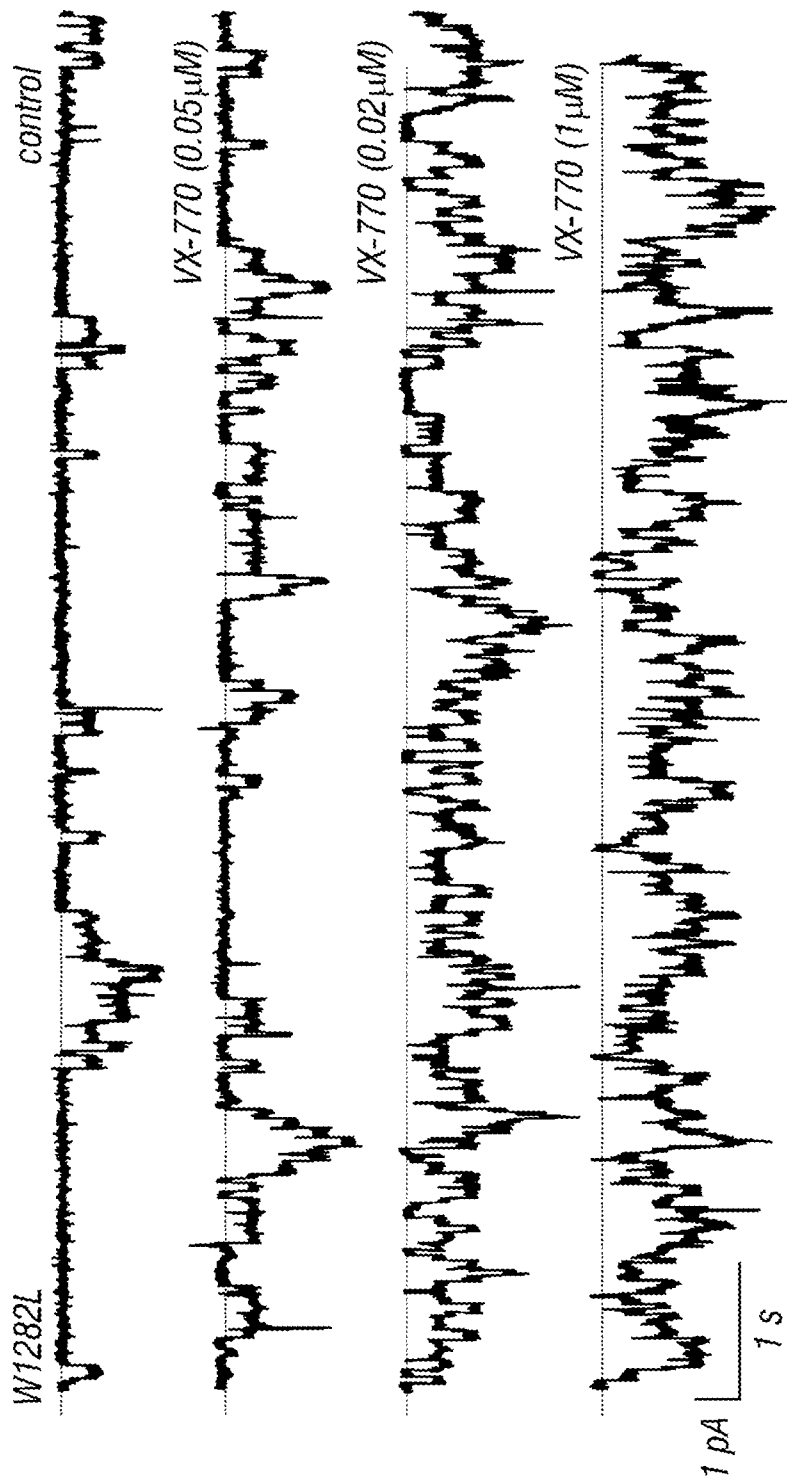


FIG. 4B

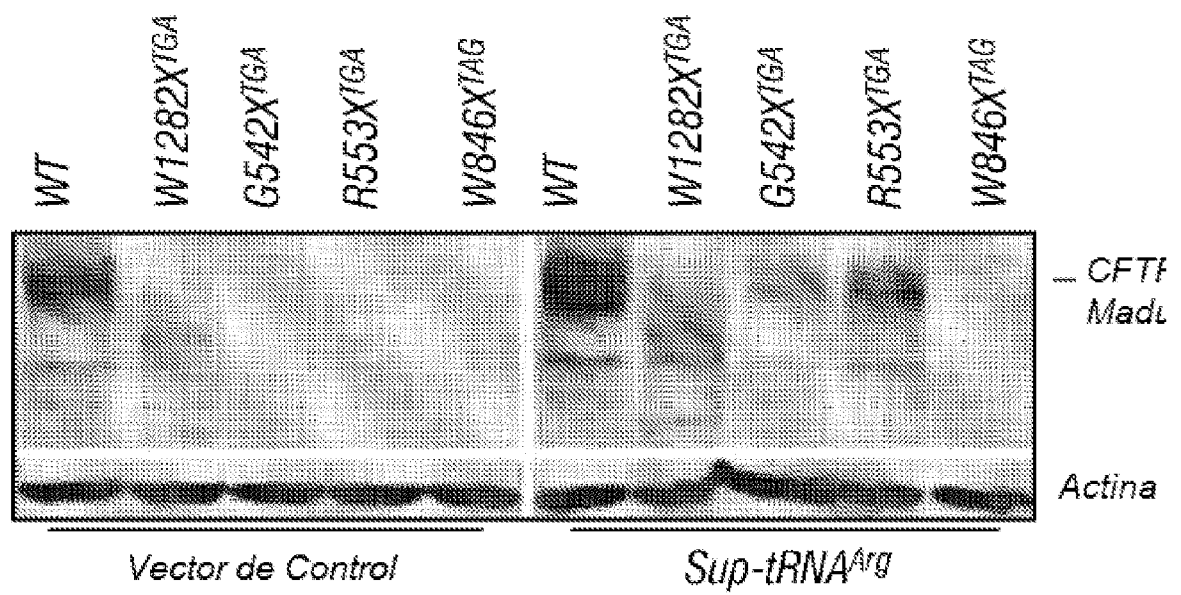


FIG. 5A

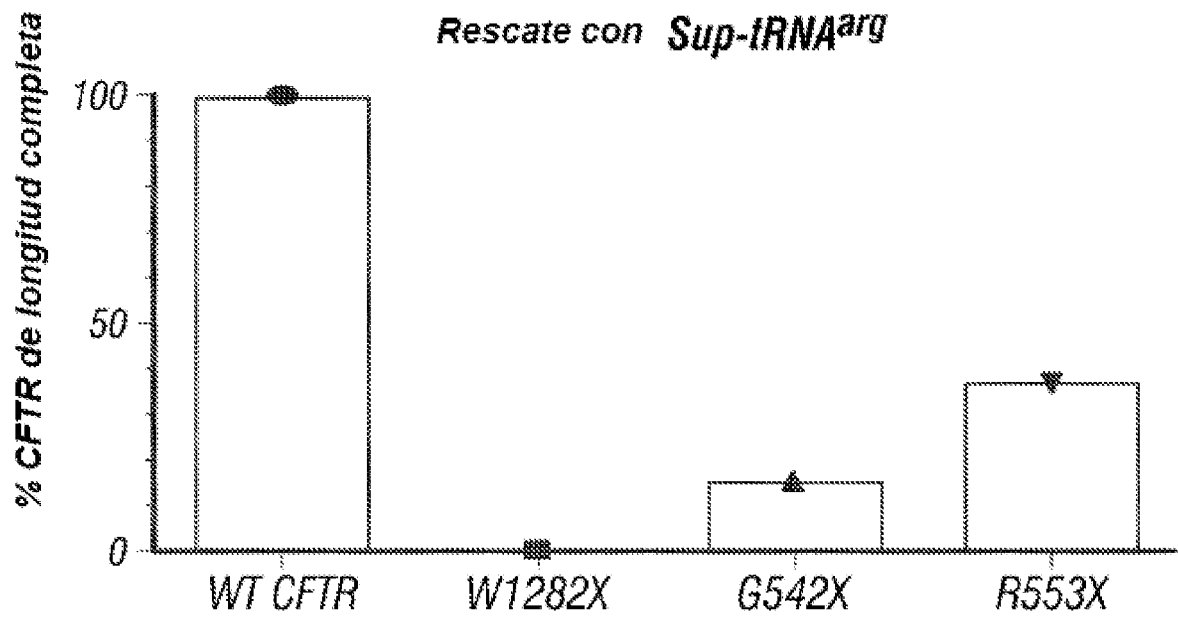


FIG. 5B

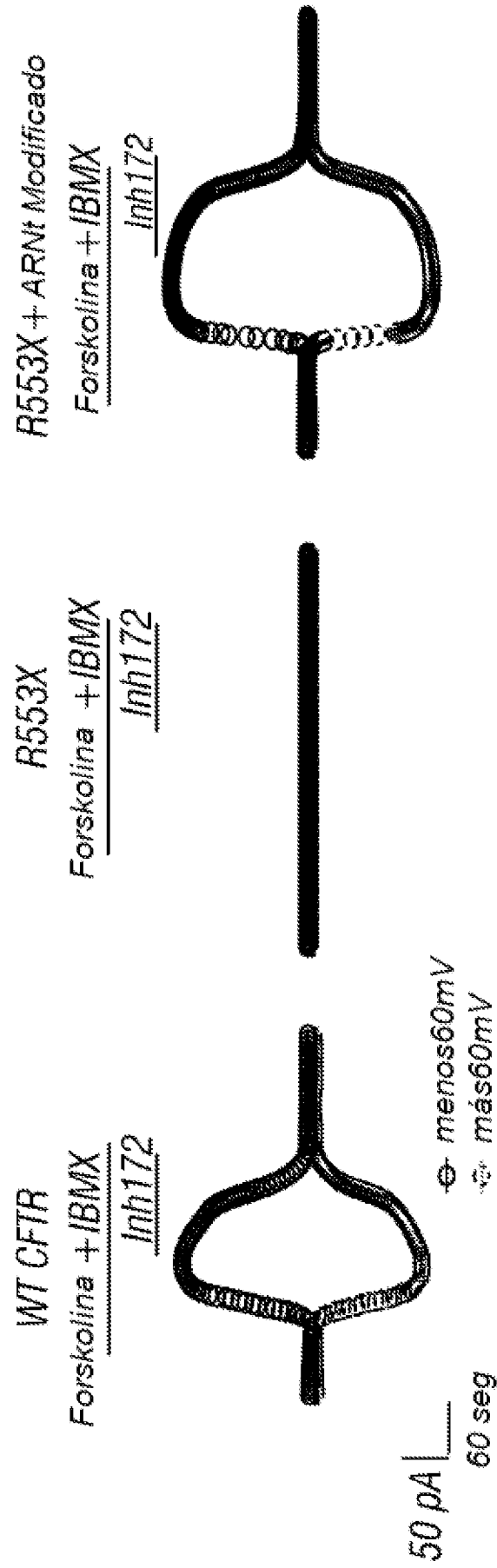
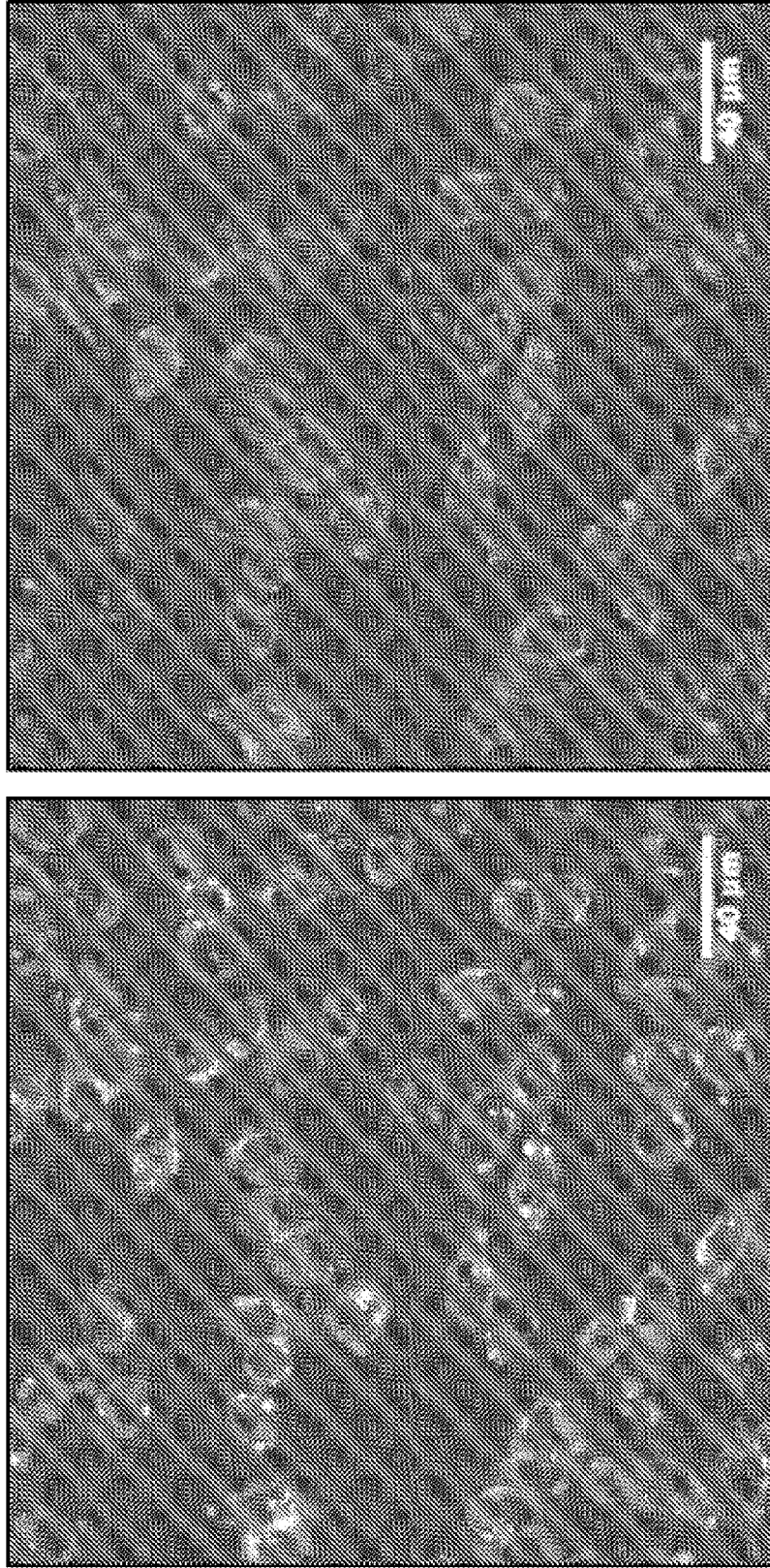


FIG. 5C

RCT-Z100

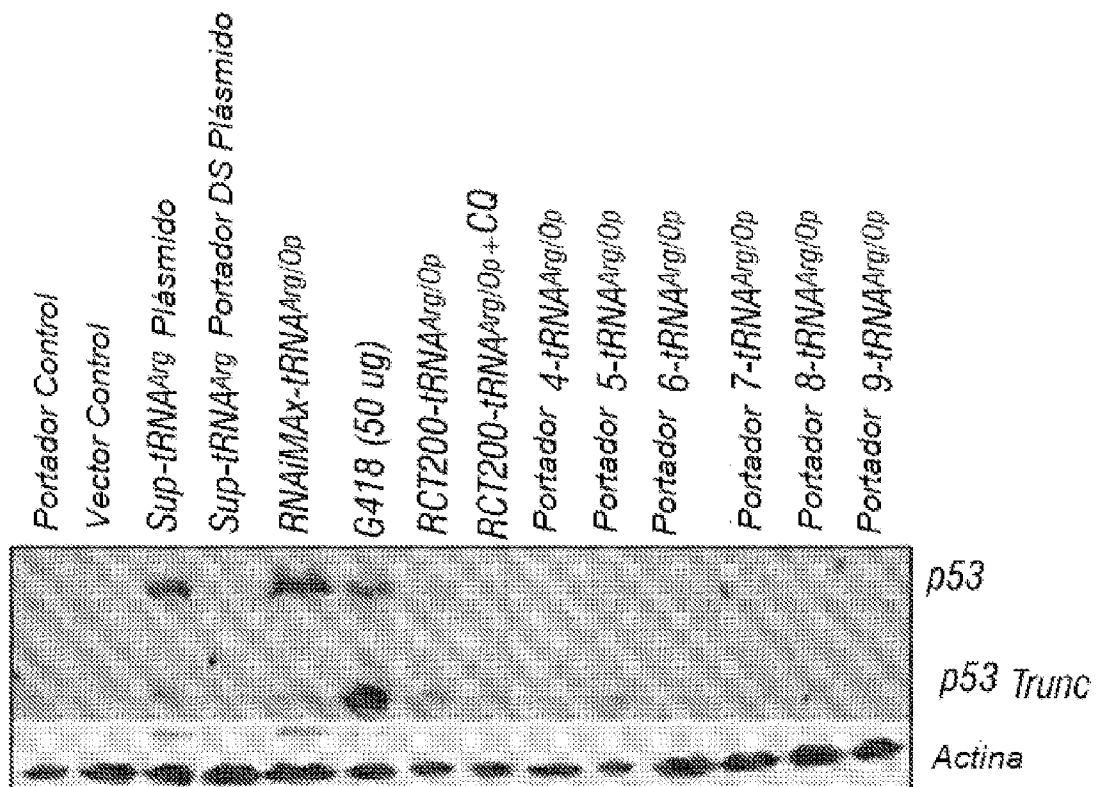
Membrana celular
ARNt Etiquetado
Núcleos celulares

ARNt Etiquetado

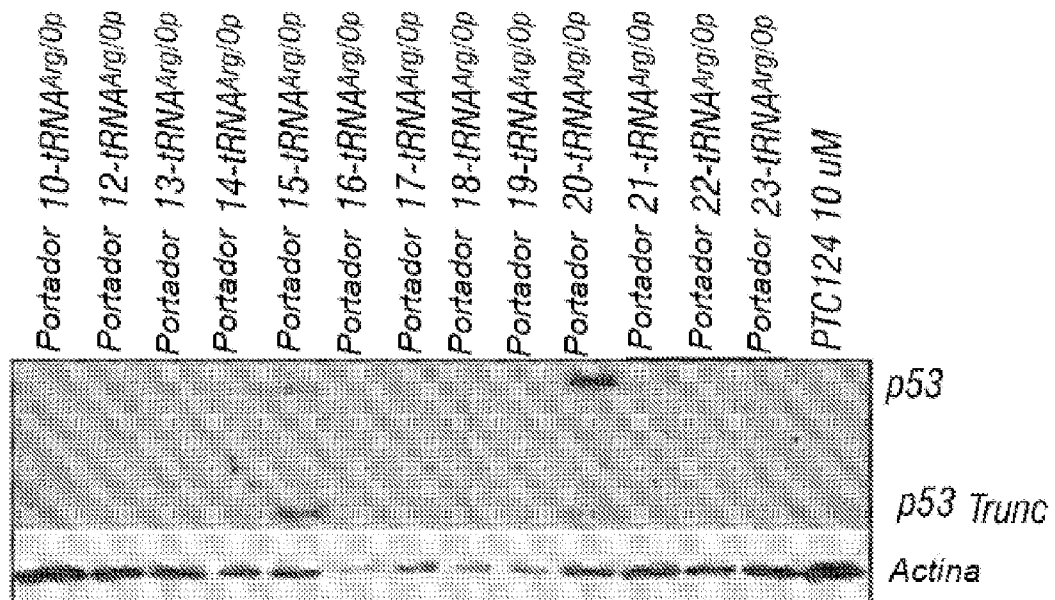


Células Calu6, 0.9 µg/mL ARNt, 6 h

FIG. 6A



Gel Apilado 7-10%



Gel Apilado 10%

Células Calu6 P53 196X (TGA)

48hr Postransfección (dosis ARNi 4 ug)

FIG. 6B

Paciente Mutante Sin Sentido + Terapia ARNt modificado

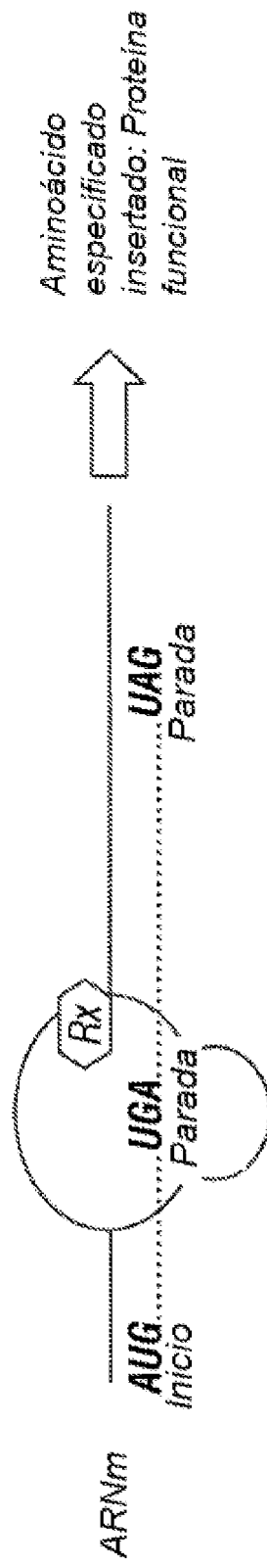


FIG. 6C

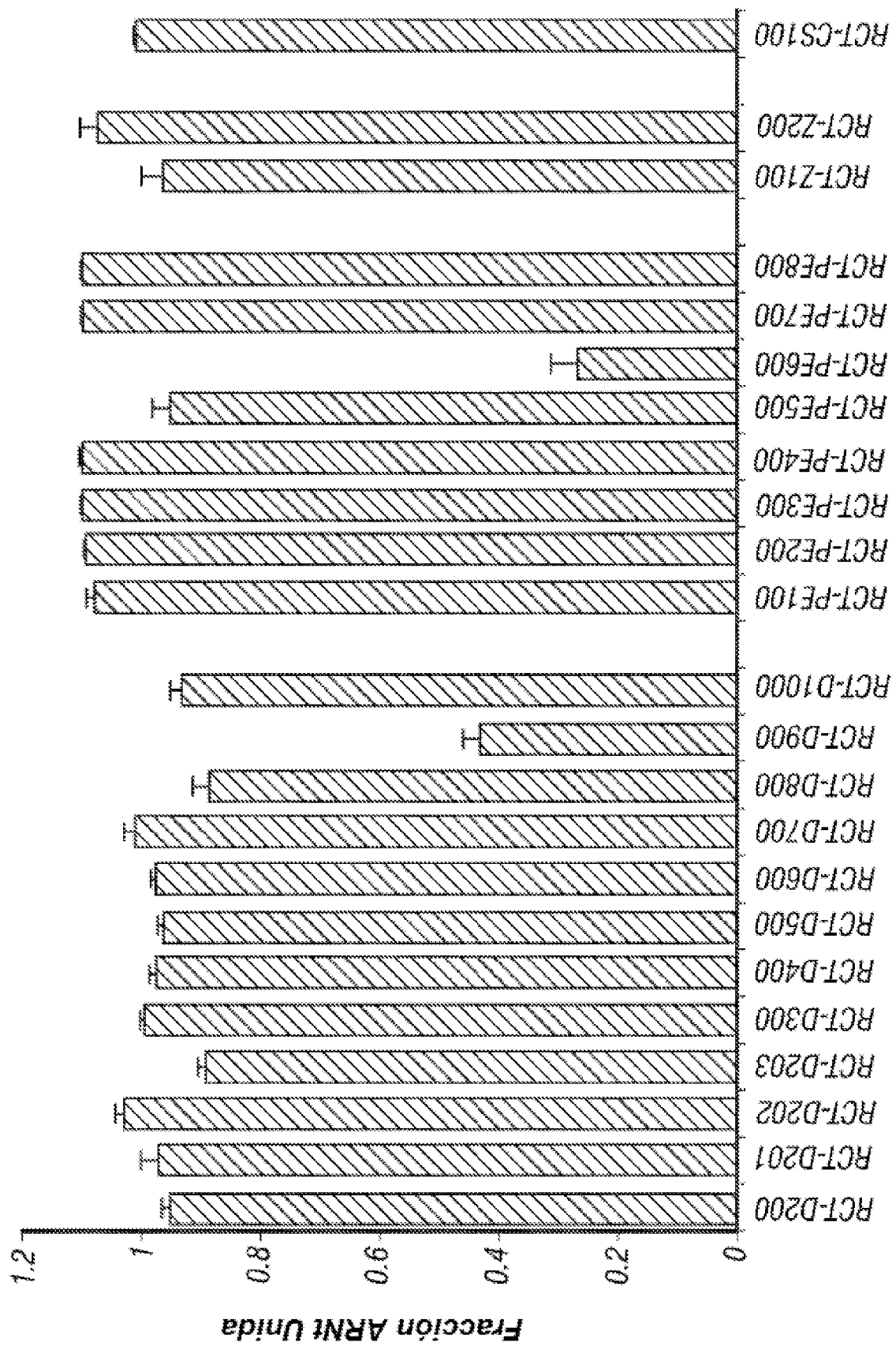
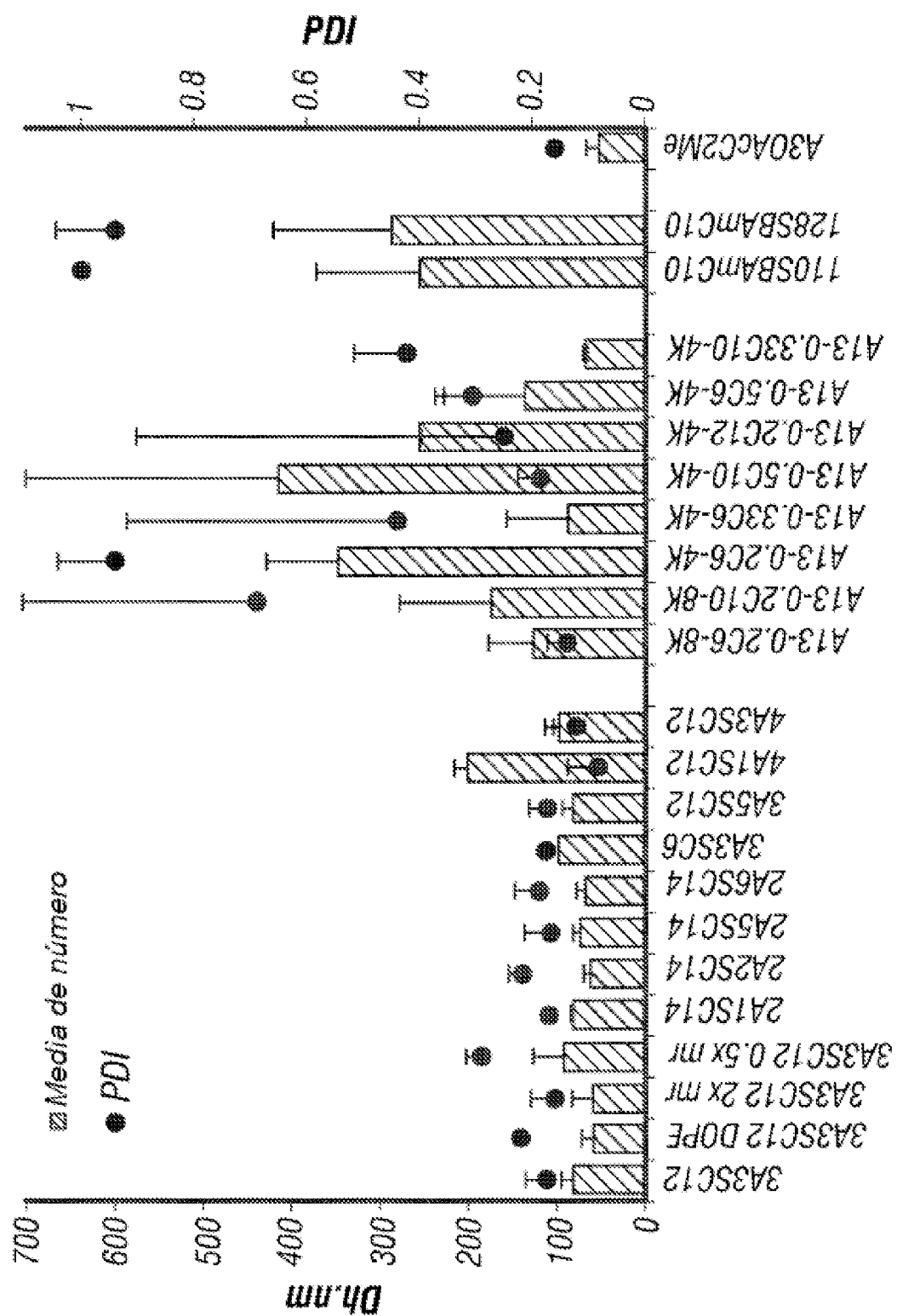


FIG. 7



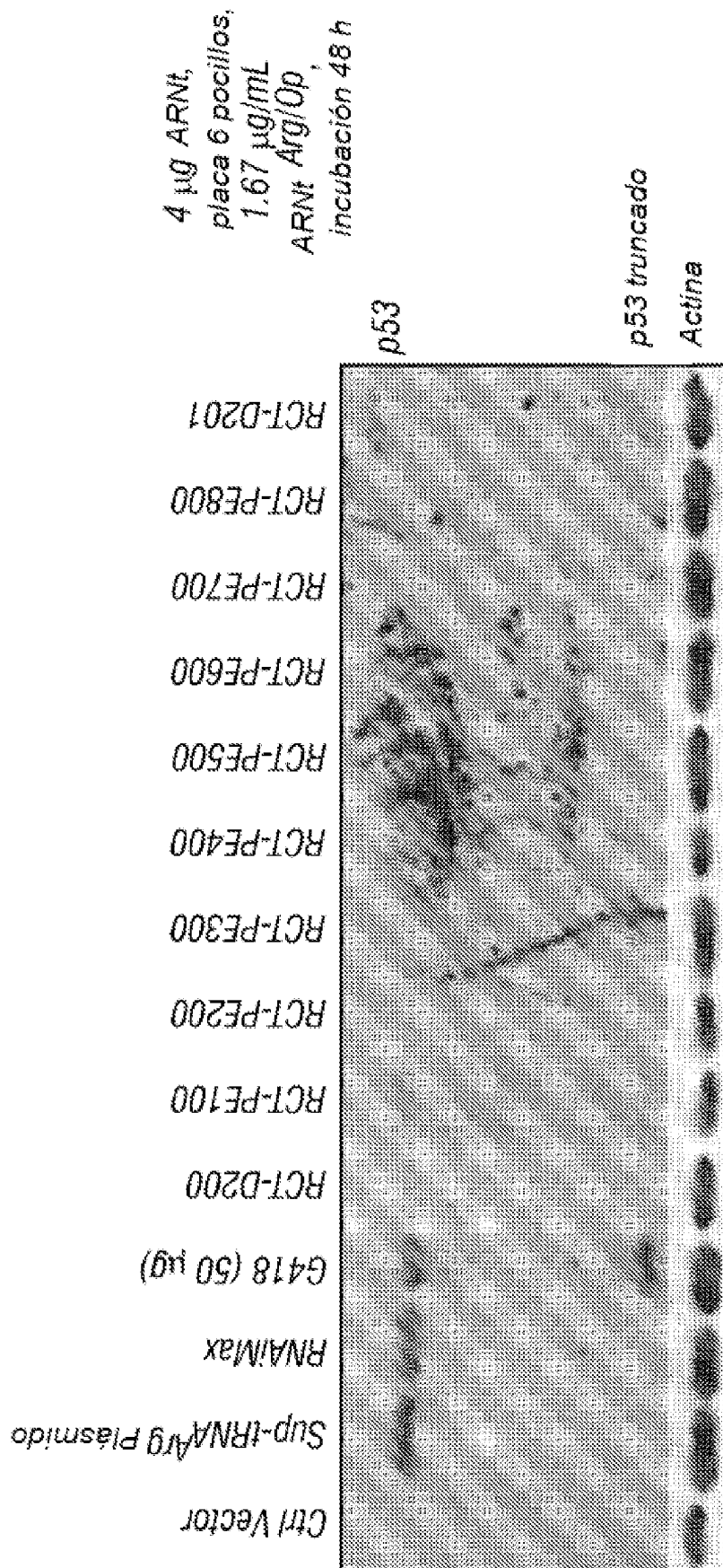


FIG. 9

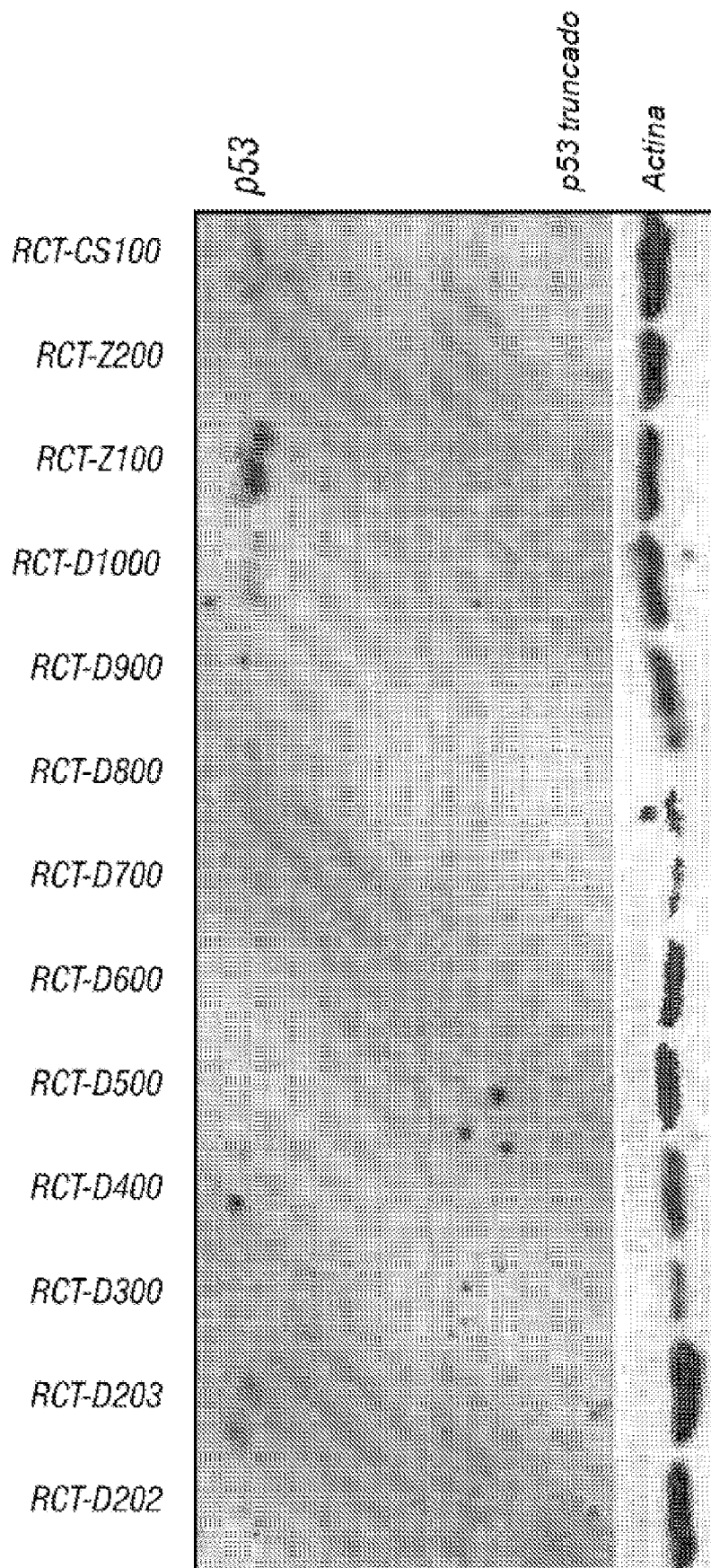
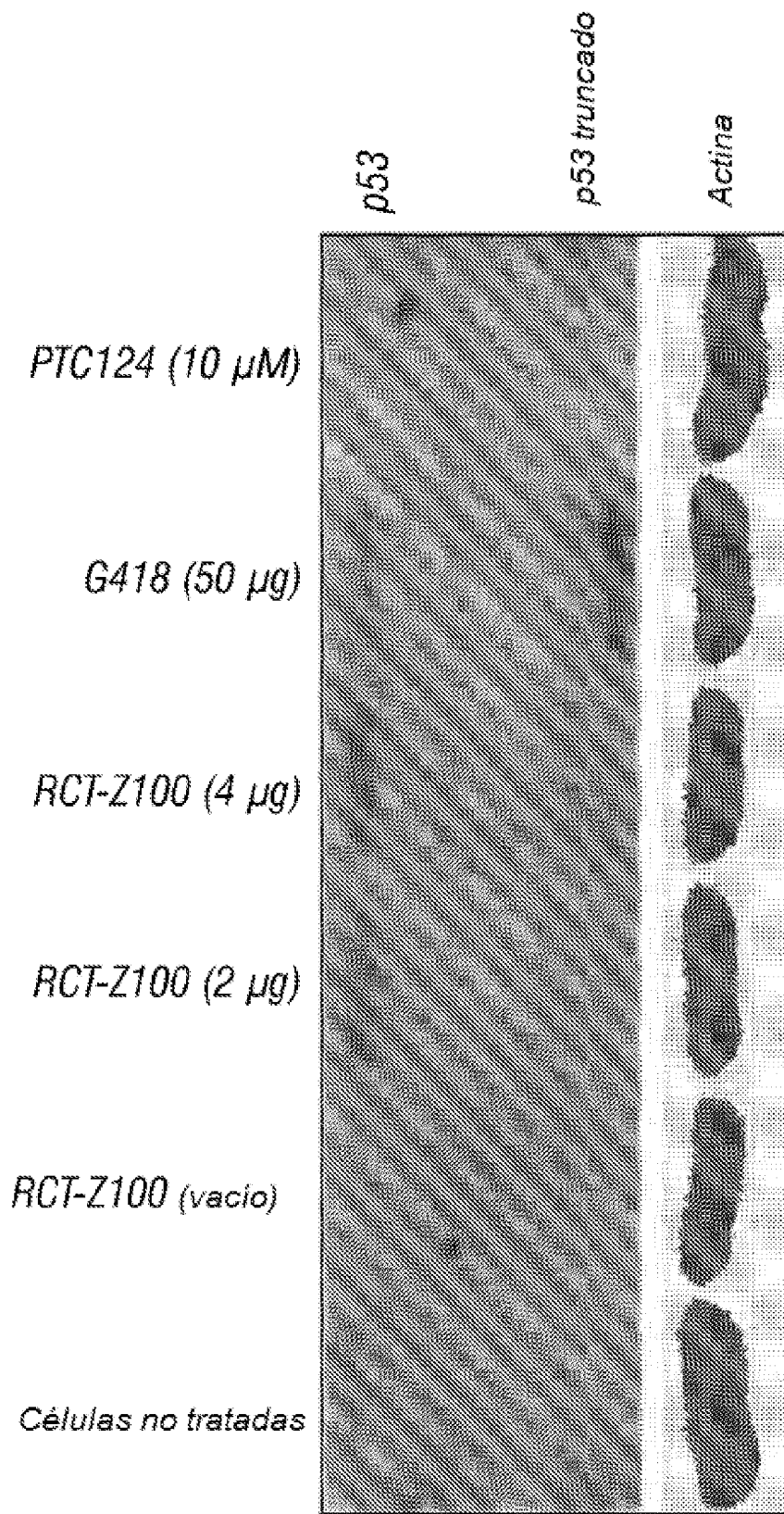


FIG. 9
(Cont'd)



4 μg ARNt; 1.67 μg/mL ARNtArg/OP
 2 μg ARNt; 0.91 μg/mL ARNtArg/OP
 placa 6 pocillos
 incubación 48 h

FIG. 10

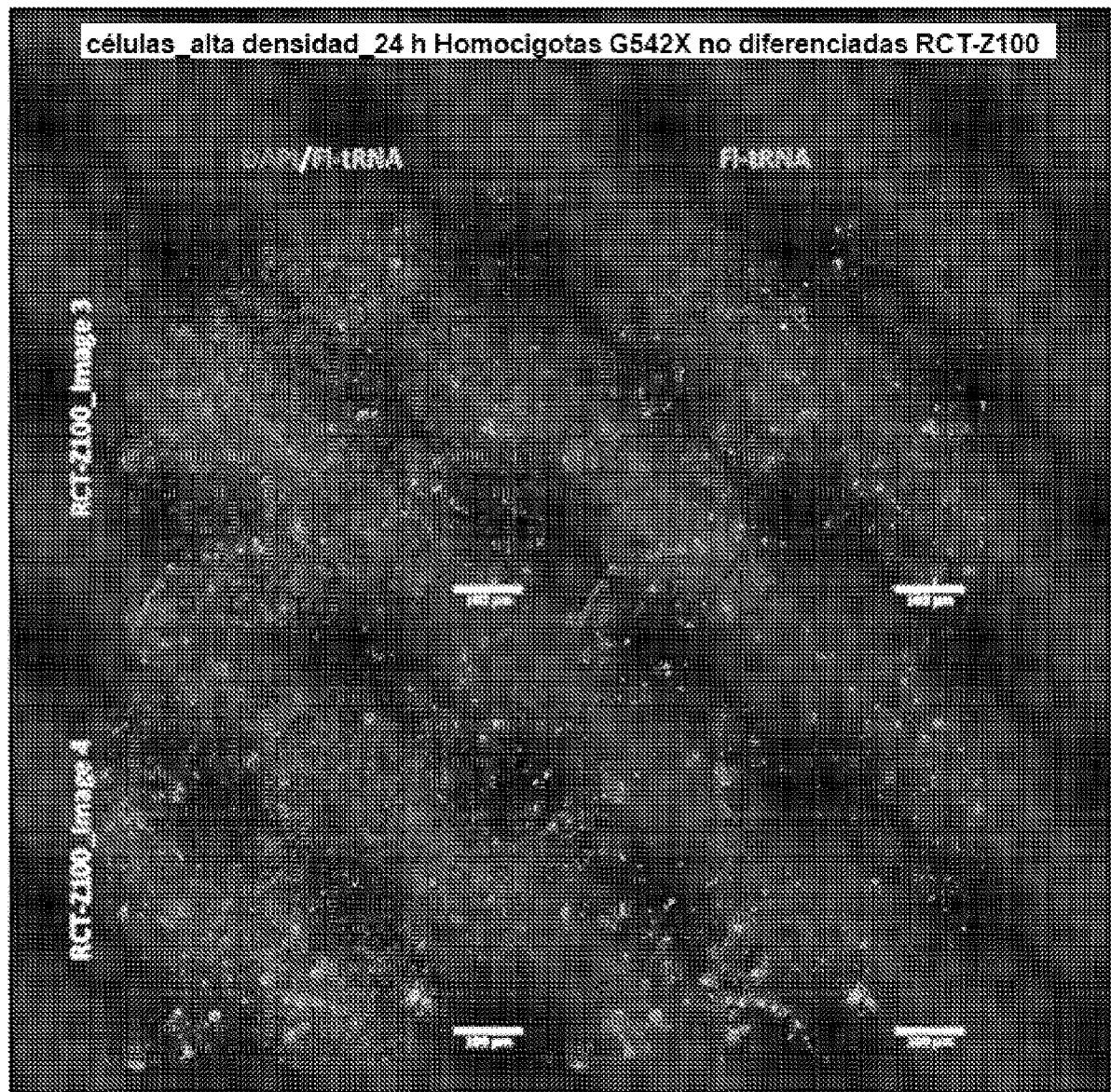


FIG. 11

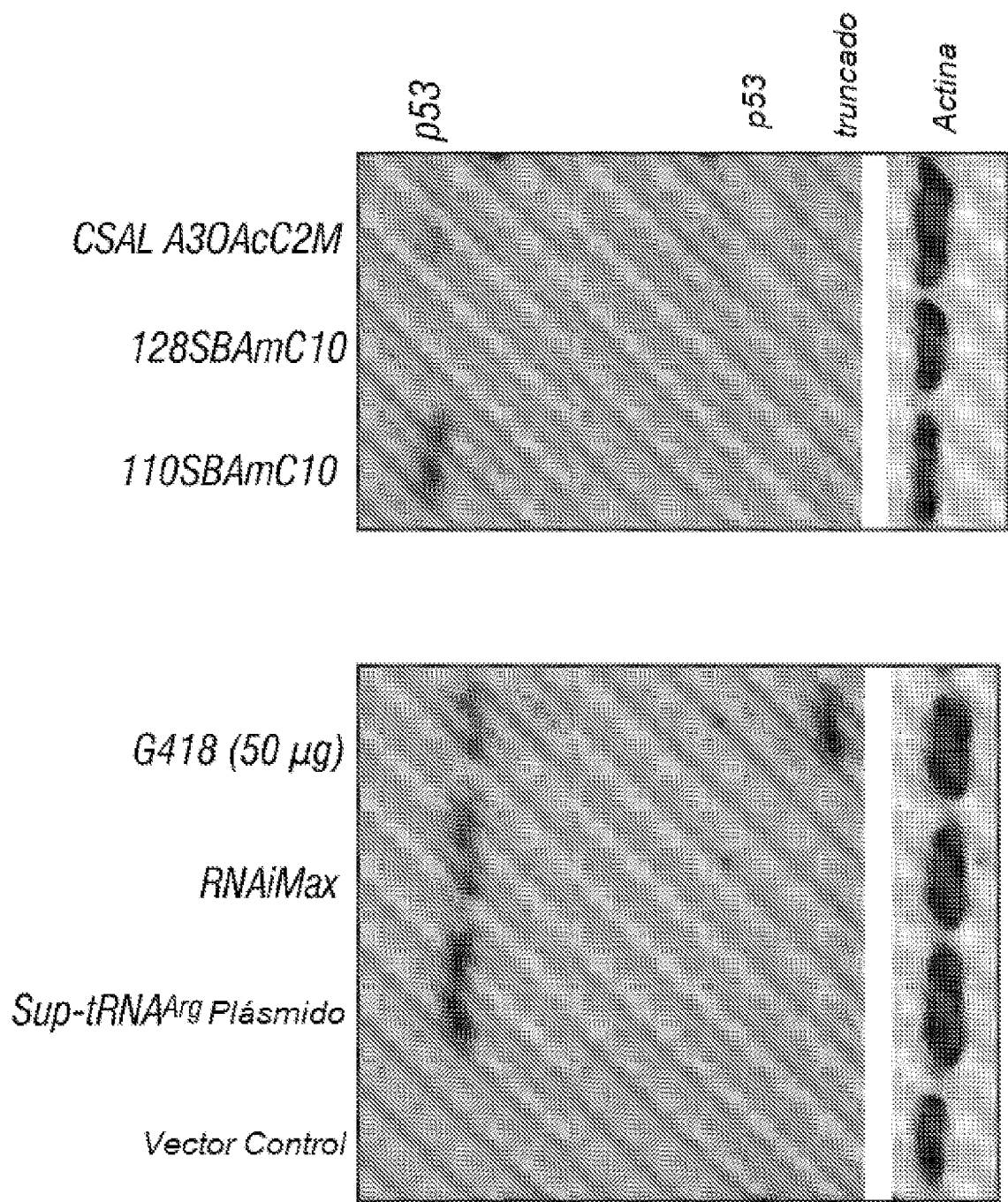
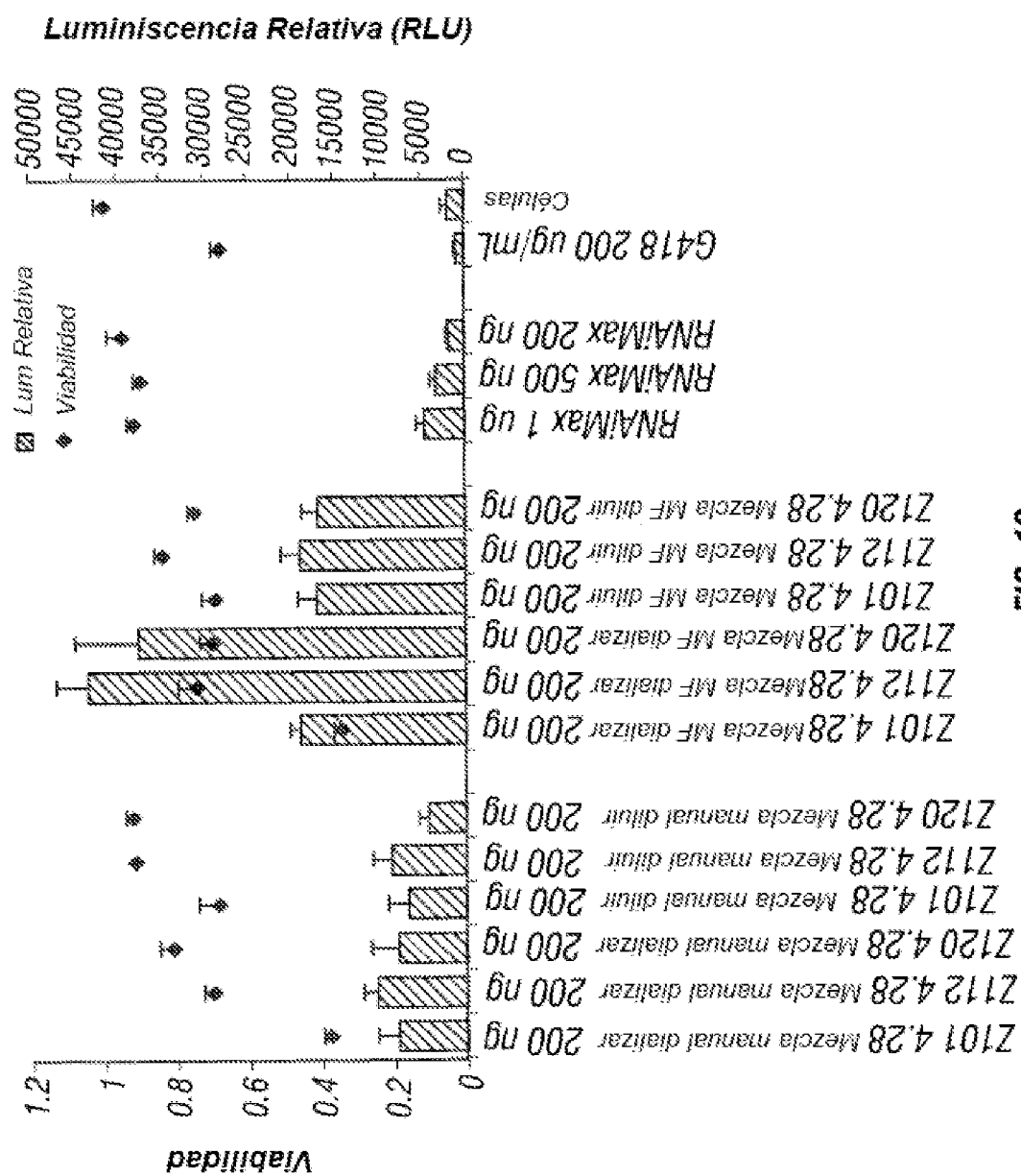
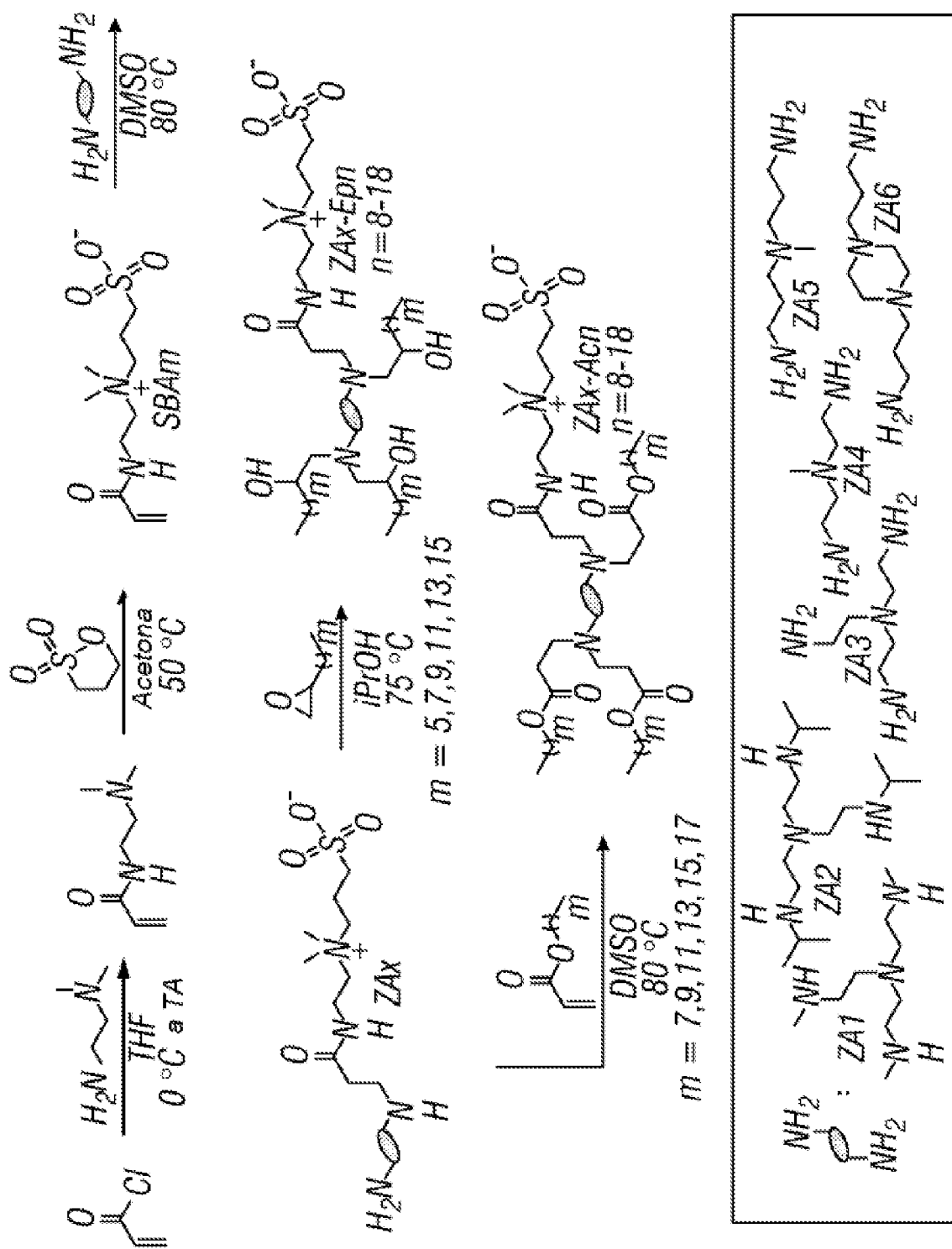


FIG. 12

Células Calu6 20k, incubación 41 h comparando mezcla manual vs. mezcla microfluidica , dosis 200 ng





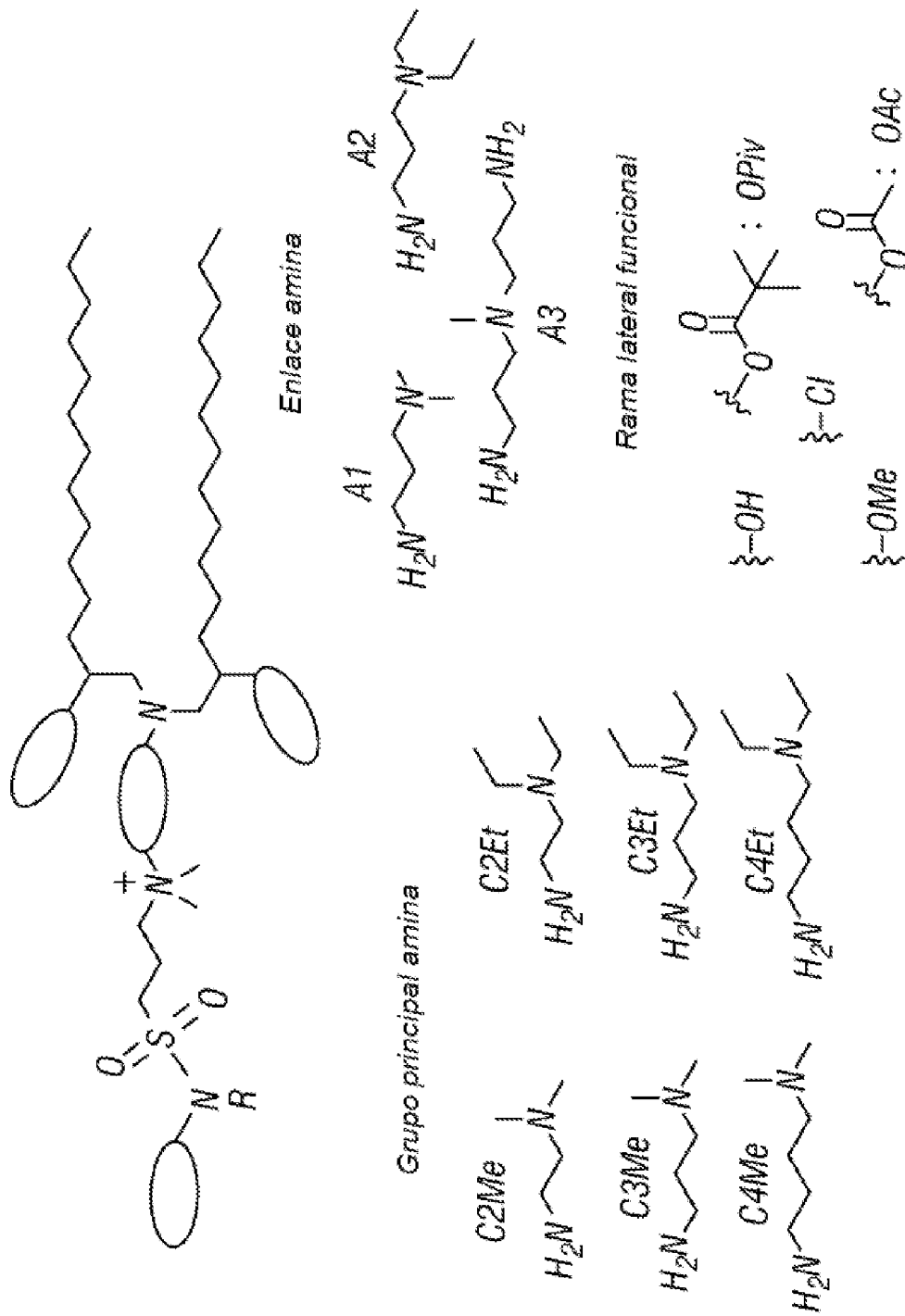


FIG. 15