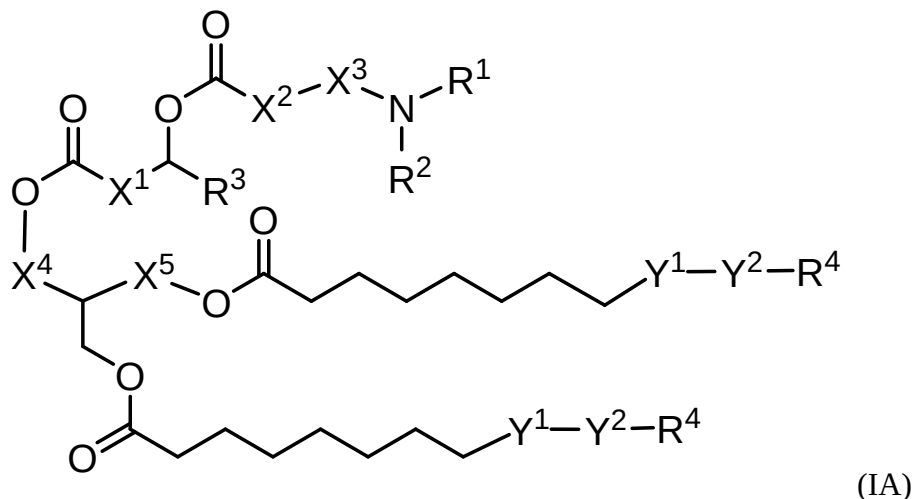


## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la Fórmula IA;



5 en donde, independientemente para cada aparición,

$X^1$  es alquileo  $C_{1-3}$  o ,

$X^2$  se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace,

$X^3$  es alquileo  $C_{2-4}$ ,

$X^4$  es alquileo  $C_1$  o un enlace,

10  $X^5$  es alquileo  $C_1$  o un enlace,

$R^1$  es alquilo  $C_{1-3}$ ,

$R^2$  es alquilo  $C_{1-3}$ , o

$R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno y  $R^1$  o un átomo de carbono de  $X^3$ , forman un anillo de 4 miembros, 5 miembros o 6 miembros,

15  $Y^1$  se selecciona de un enlace,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ , y  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ ,

$Y^2$  se selecciona de  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  y alquileo  $C_3-C_4$ ,

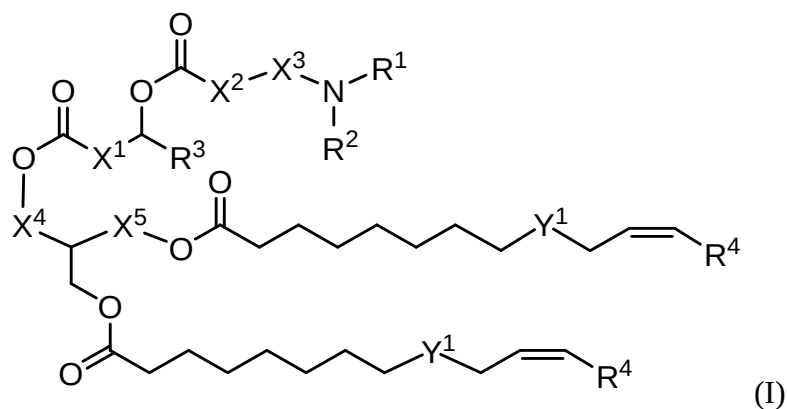
$R^3$  se selecciona de H, cicloalquilo  $C_{5-7}$ , alqueno  $C_8-C_{10}$ , y alquilo  $C_{3-18}$ ,

$R^4$  es alquilo  $C_{4-8}$ ,

o una sal de este,

20 con la condición de que, cuando  $R^2$  es Me,  $R^3$  es alquilo  $C_{12}$  lineal,  $X^1$  es alquileo  $C_2$ ,  $X^2$  es O,  $X^3$  es alquileo  $C_3$ ,  $X^4$  es un enlace,  $X^5$  es alquileo  $C_1$ ,  $Y^1$  es *cis*  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , e  $-\text{Y}^2-\text{R}^4$  es *cis*  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (alquilo  $C_5$ ), entonces  $R^1$  es alquilo  $C_{2-3}$ .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula I:



en donde, independientemente para cada aparición,

$X^1$  es alquilenos  $C_{2-3}$ ,

5  $X^2$  se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace,

$X^3$  es alquilenos  $C_{2-4}$ ,

$X^4$  es alquilenos  $C_1$  o un enlace,

$X^5$  es alquilenos  $C_1$  o un enlace,

$R^1$  es alquilo  $C_{1-2}$ ,

10  $R^2$  es alquilo  $C_{1-2}$ , o

$R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno y  $R^1$  o un átomo de carbono de  $X^3$ , forman un anillo de 5 miembros o 6 miembros,

$Y^1$  se selecciona de  $-CH=CH-$ ,  $-(C=O)O-$ , y  $-O(C=O)-$ ,

$R^3$  se selecciona de H, cicloalquilo  $C_{5-7}$ , y alquilo  $C_{3-18}$ ,

15  $R^4$  es alquilo  $C_{4-7}$ ,

o una sal de este,

con la condición de que, cuando  $R^2$  es Me,  $R^3$  es alquilo  $C_{12}$  lineal,  $X^1$  es alquilenos  $C_2$ ,  $X^2$  es O,  $X^3$  es alquilenos  $C_3$ ,  $X^4$  es un enlace,  $X^5$  es alquilenos  $C_1$ ,  $Y^1$  es *cis*  $-CH=CH-$ , y  $R^4$  es alquilo  $C_5$ , entonces  $R^1$  es alquilo  $C_2$ .

20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto está enriquecido enantioméricamente o enriquecido diastereoméricamente.

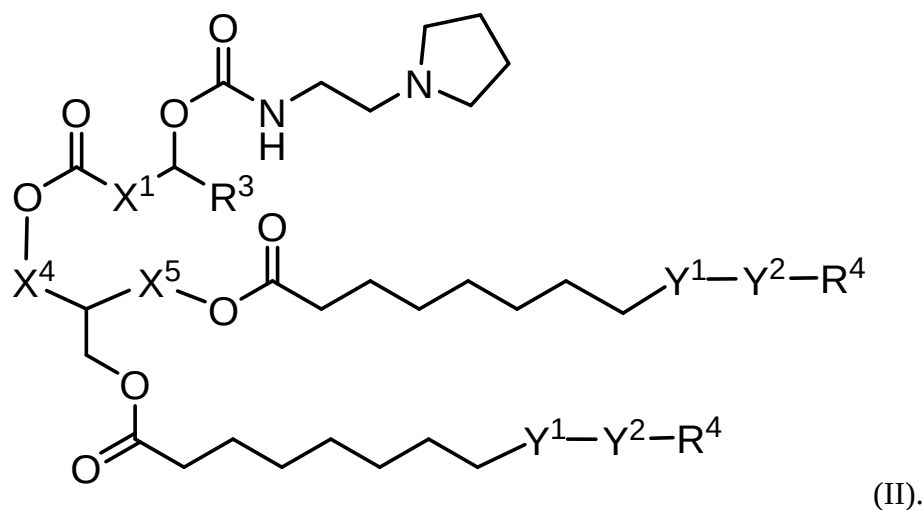
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $X^1$  es alquilenos  $C_2$ .

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $X^1$  es alquilenos  $C_1$ .

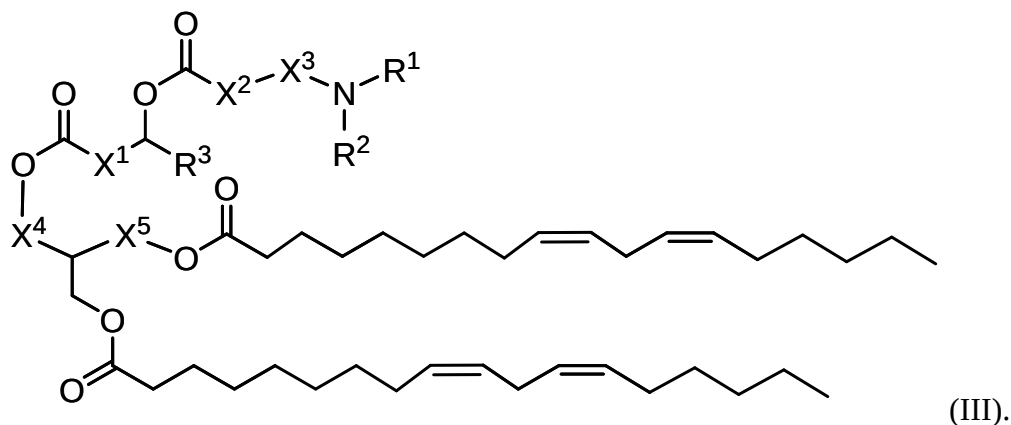
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde  $X^1$  es alquilenos  $C_3$  lineal.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde  $X^1$  es alquileo  $C_3$  ramificado.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $X^2$  es NH.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $X^2$  es O.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $X^2$  es NMe.
- 5 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde  $X^2$  es un enlace.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $X^3$  es alquileo  $C_{2-3}$ .
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde  $X^3$  es alquileo  $C_{3-4}$ .
14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R^2$  y un átomo de carbono de  $X^3$ , en conjunto, forman un anillo de 4 miembros.
- 10 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^2$  y un átomo de carbono de  $X^3$ , en conjunto, forman un anillo de 5 miembros.
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^2$  y un átomo de carbono de  $X^3$ , en conjunto, forman un anillo de 6 miembros.
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde  $R^2$  es alquilo  $C_1$ .
- 15 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde  $R^2$  es alquilo  $C_2$ .
19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^1$  y  $R^2$ , juntos, forman un anillo de 4 miembros.
20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^1$  y  $R^2$ , juntos, forman un anillo de 5 miembros.
- 20 21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde  $R^1$  y  $R^2$ , juntos, forman un anillo de 6 miembros.
22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde  $R^1$  es alquilo  $C_1$ .
23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en donde  $R^1$  es alquilo  $C_2$ .
24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R^3$  es alquilo  $C_{8-16}$  lineal.
- 25 25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R^3$  es alquilo  $C_{7-12}$  lineal.
26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R^3$  es alquilo  $C_{7-9}$  lineal.
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es alquilo  $C_{3-6}$  lineal.
28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es alquilo  $C_{6-10}$  ramificado.
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es cicloalquilo  $C_{5-7}$ .
- 30 30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde  $R^3$  es cicloalquilo  $C_6$ .
31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es alqueno  $C_{8-10}$ .

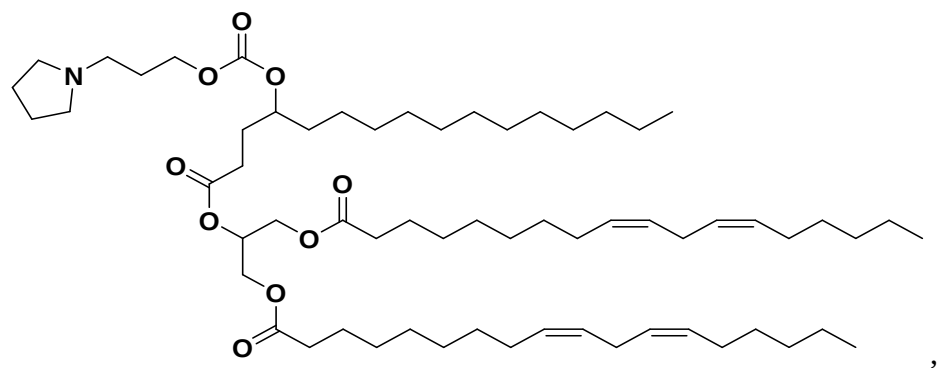
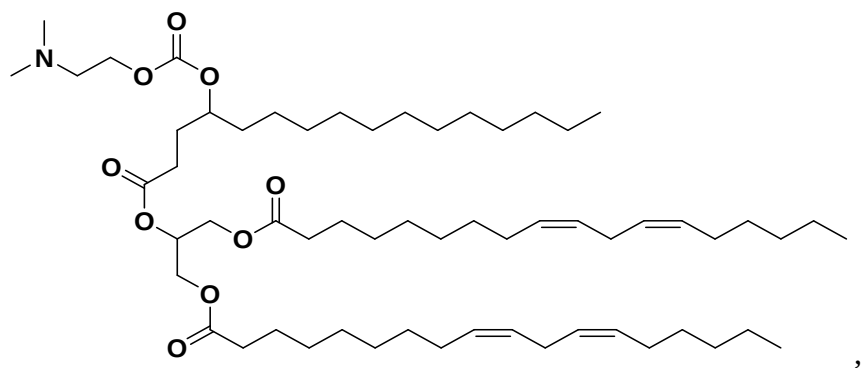
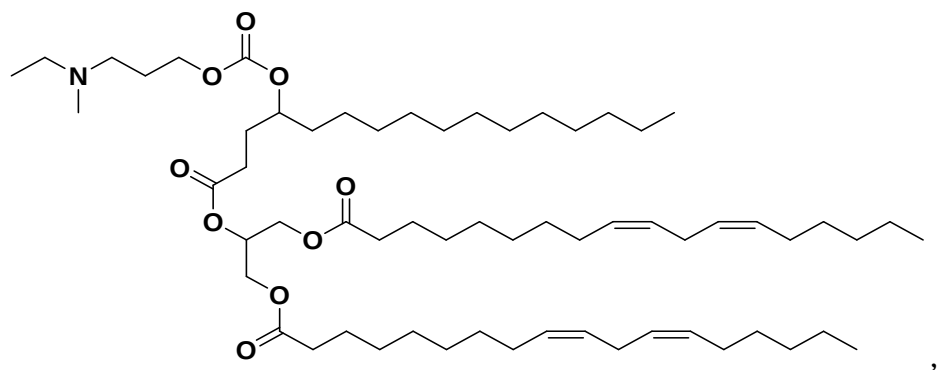
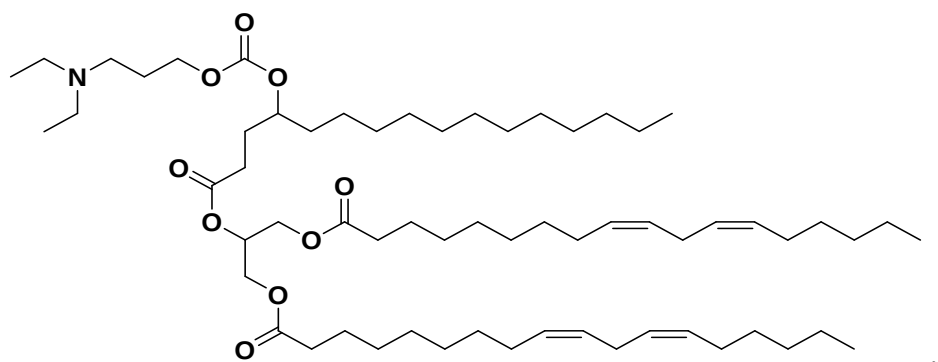
32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde  $R^3$  es H.
33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $R^4$  es alquilo  $C_{5-6}$  lineal.
34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $X^4$  es un enlace.
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $X^5$  es un alquileno  $C_1$ .
- 5 36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (IA); e  $Y^2-R^4$  es  $-CH_2-CH=CH-R^4$ .
37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (IA); e  $Y^2$  es alquileno  $C_3$  lineal.
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $Y^1$  se selecciona de un  
10 enlace,  $-CH=CH-$ , y  $-O(C=O)-$ .
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde  $Y^1$  se selecciona de  $-CH=CH-$  y  $-O(C=O)-$ .
40. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula II:

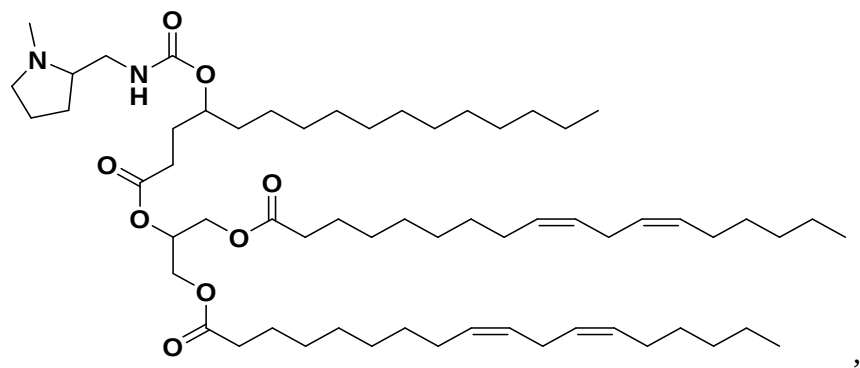
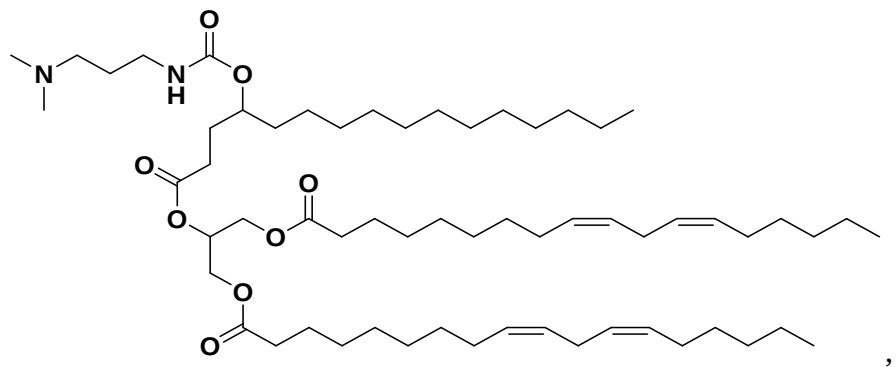
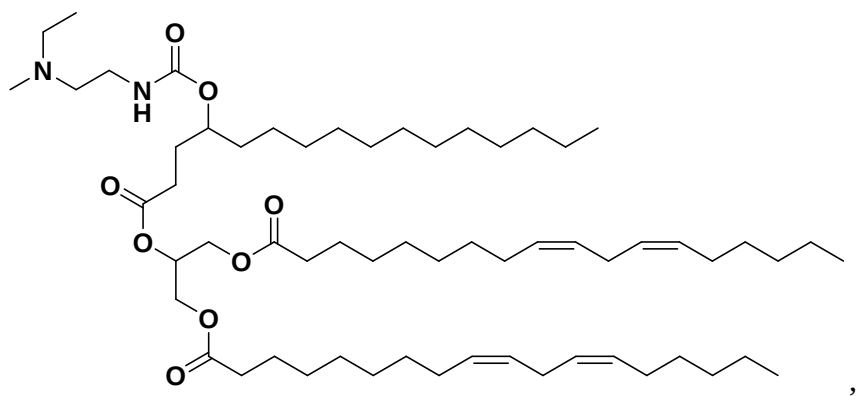
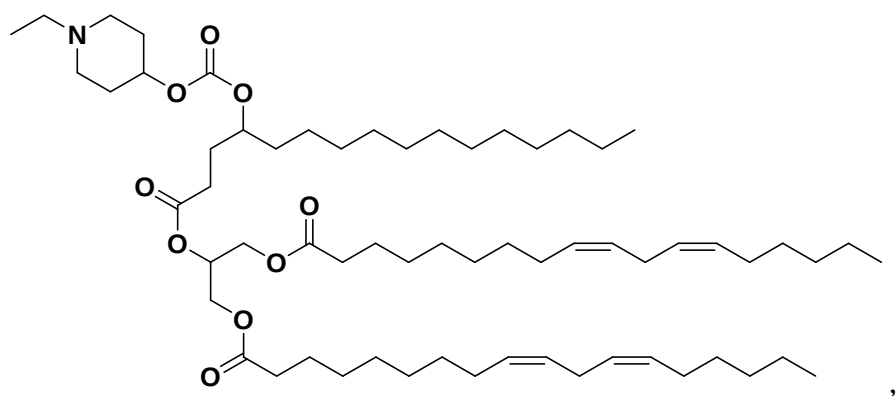


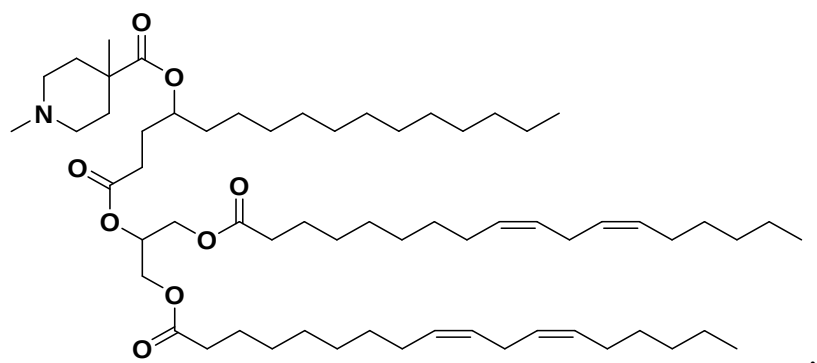
- 15 41. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula III:



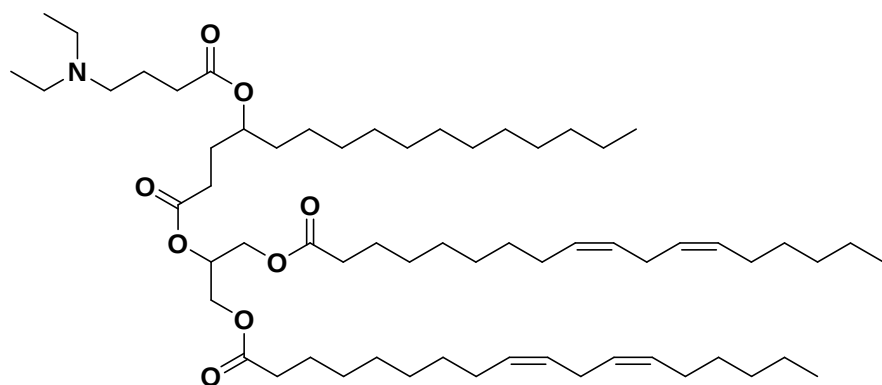
42. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:



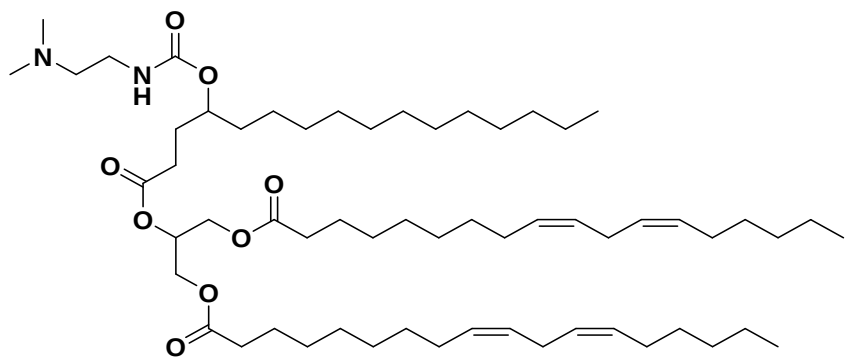




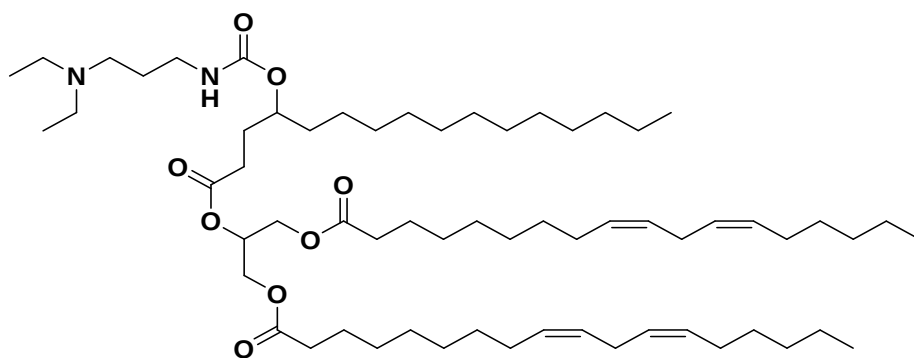
,



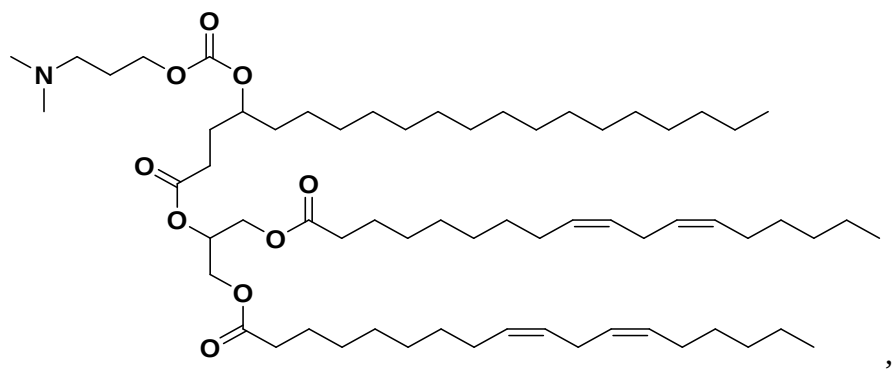
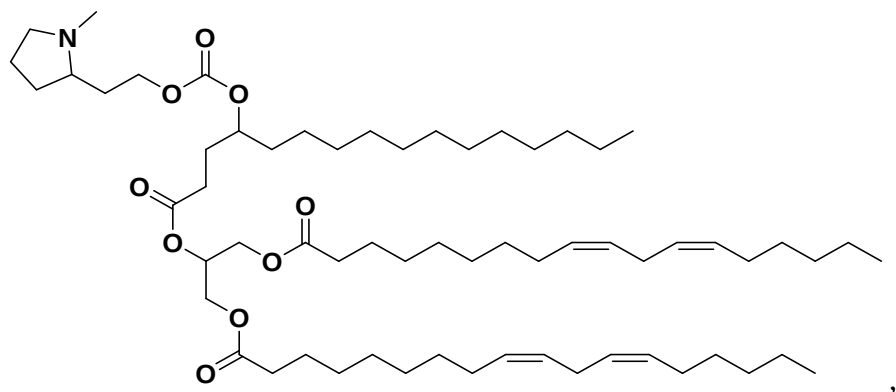
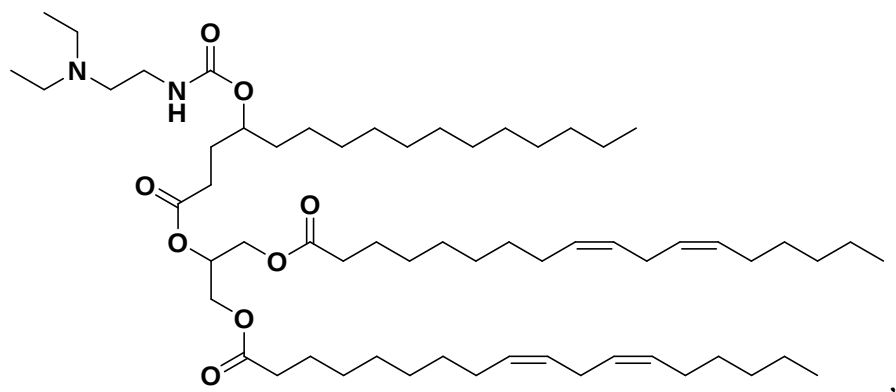
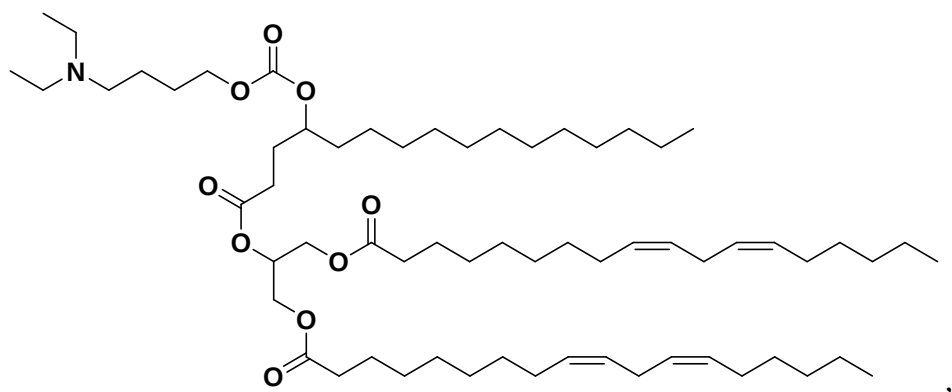
,

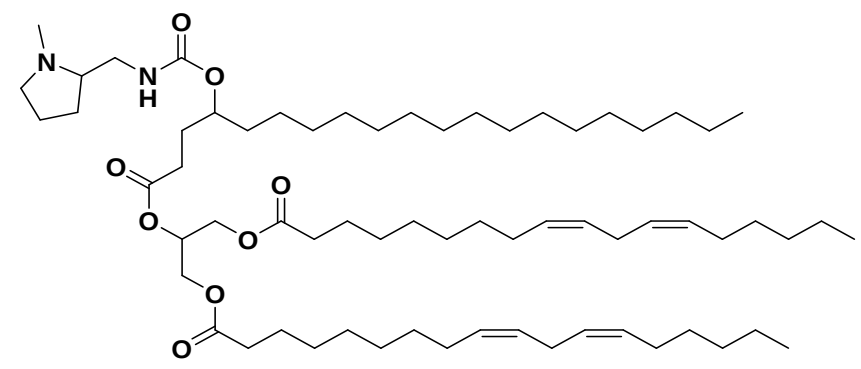
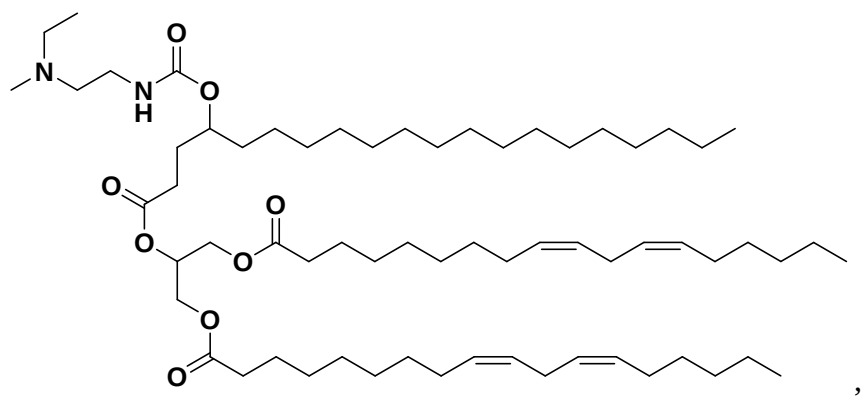
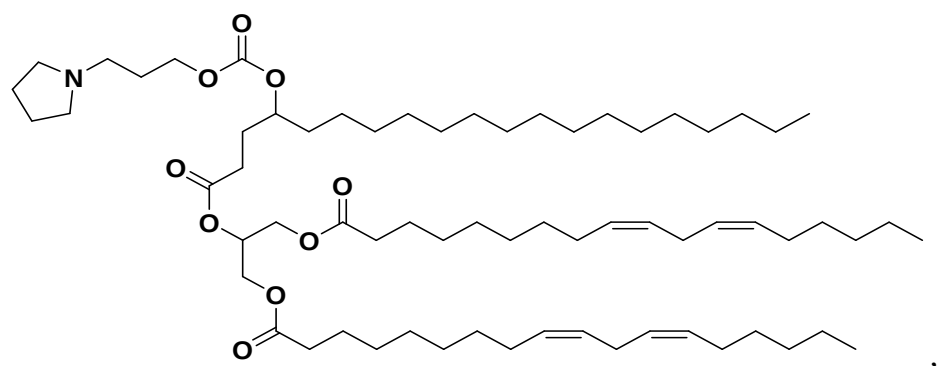
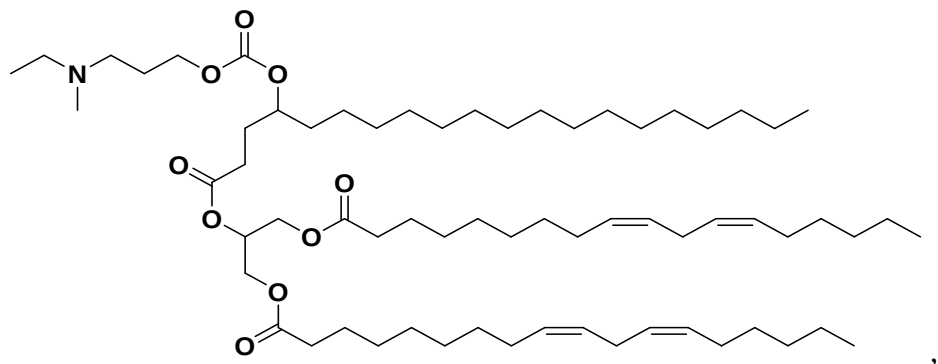


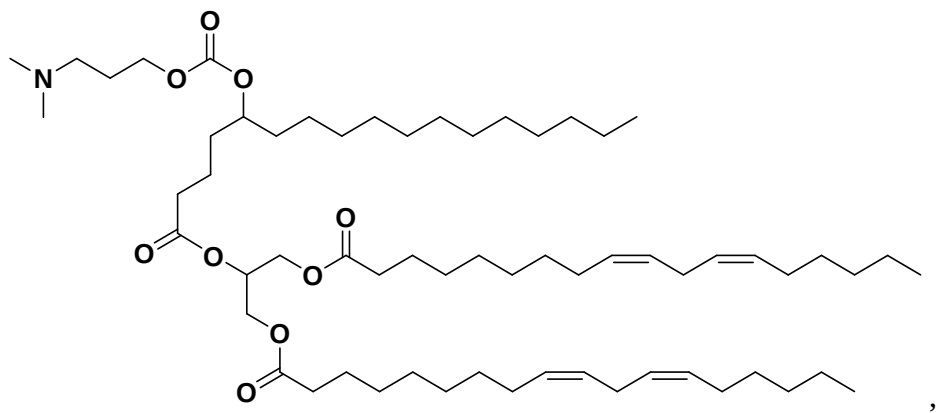
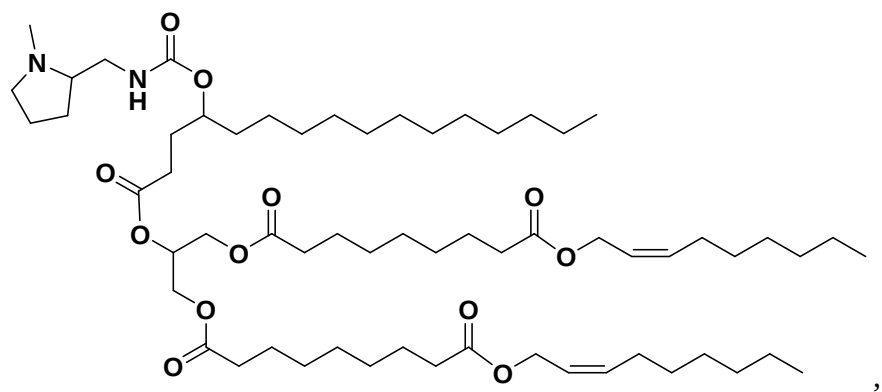
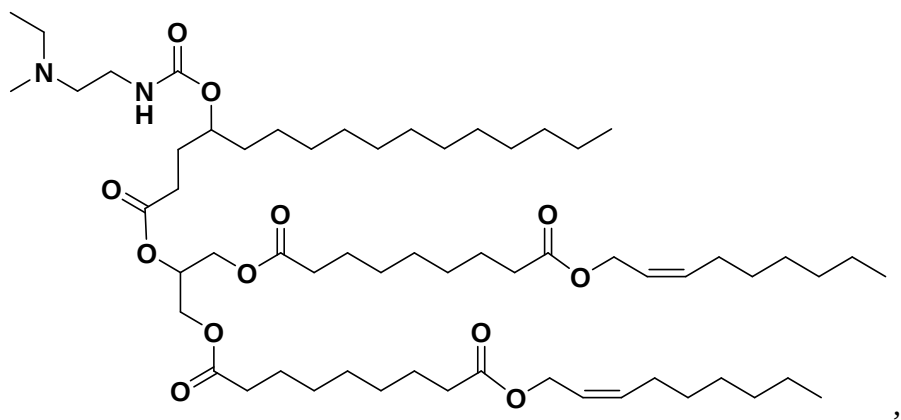
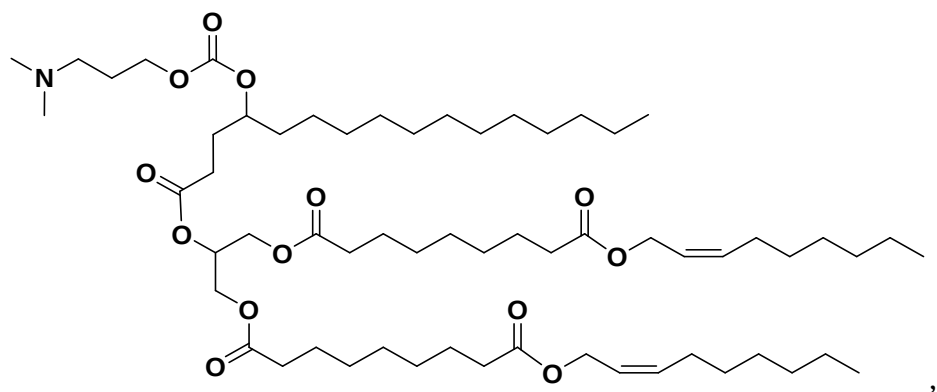
,

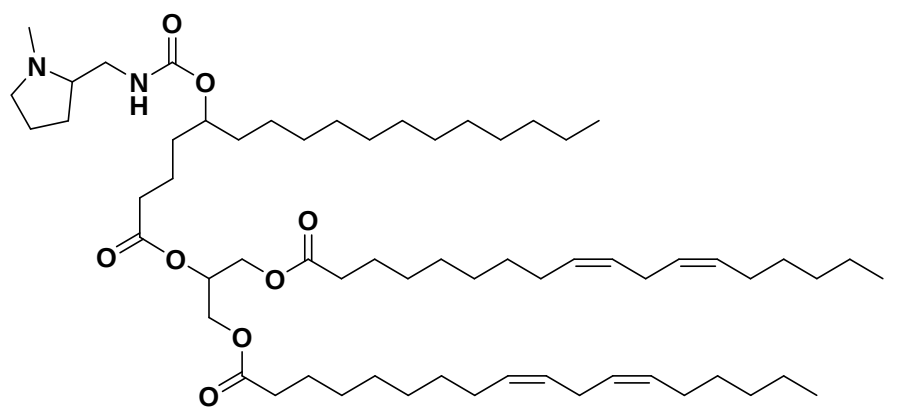
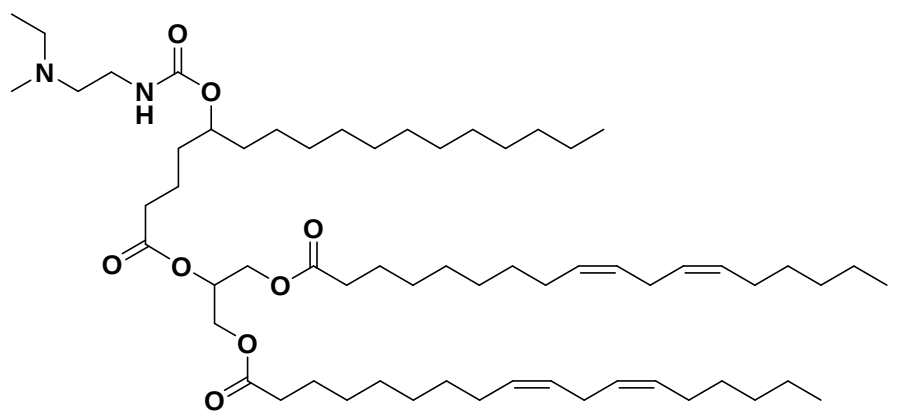
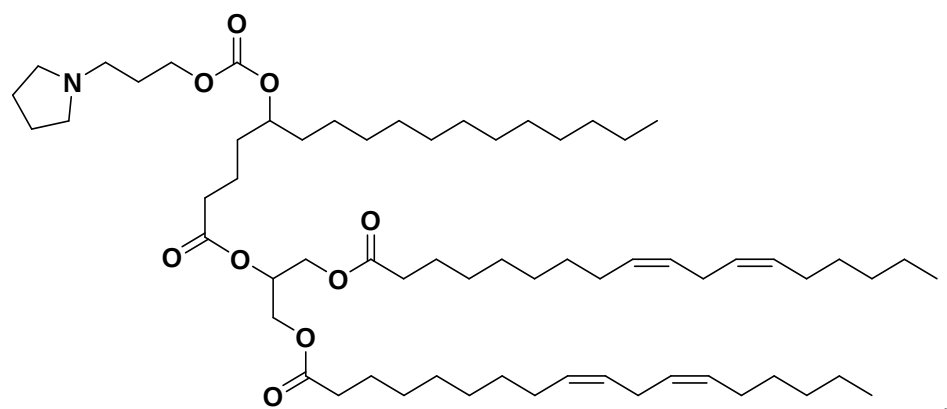
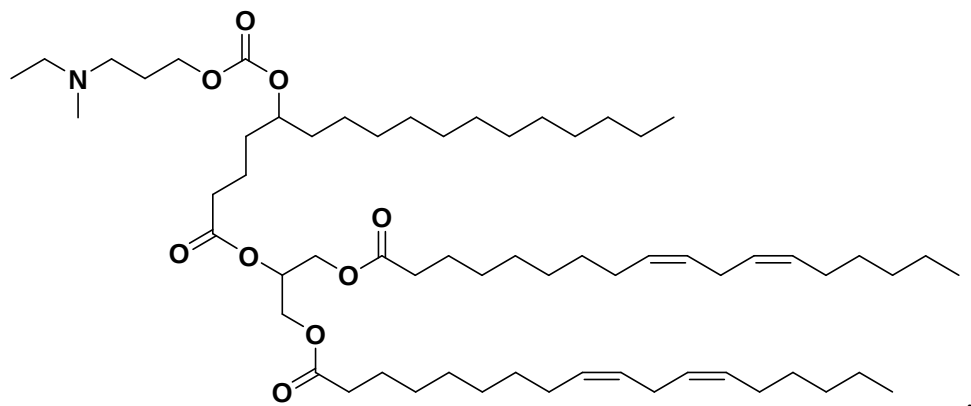


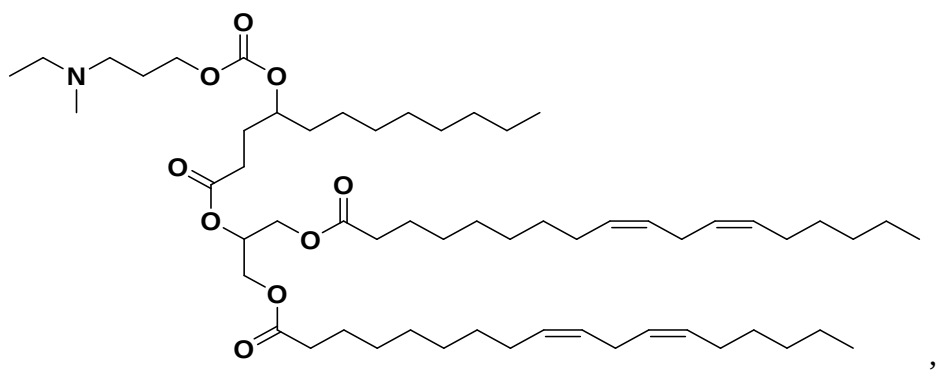
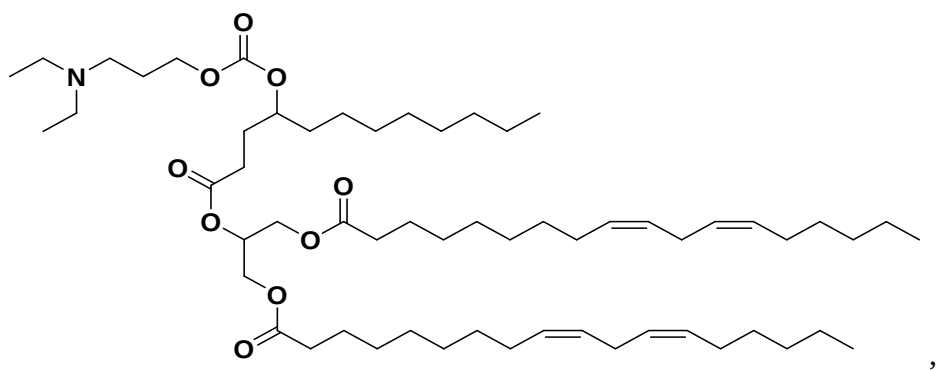
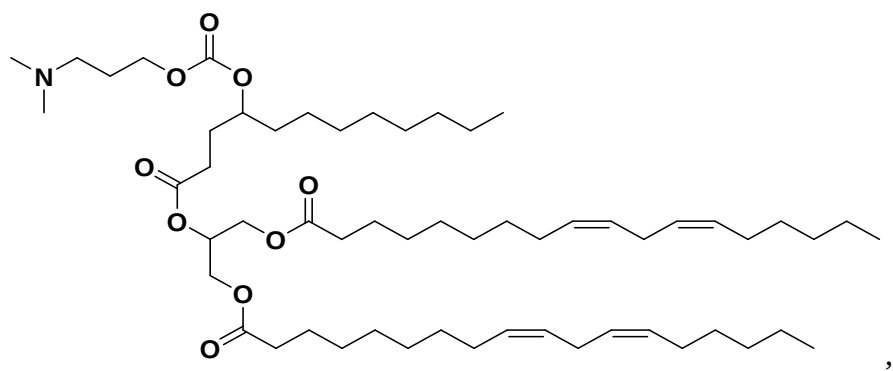
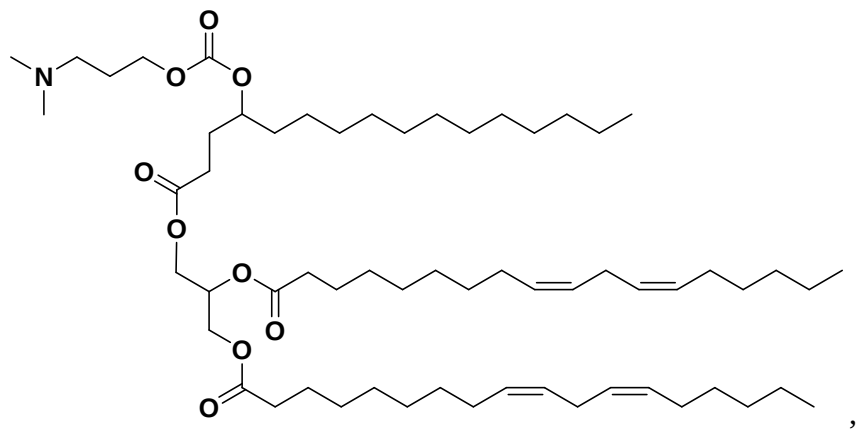
,

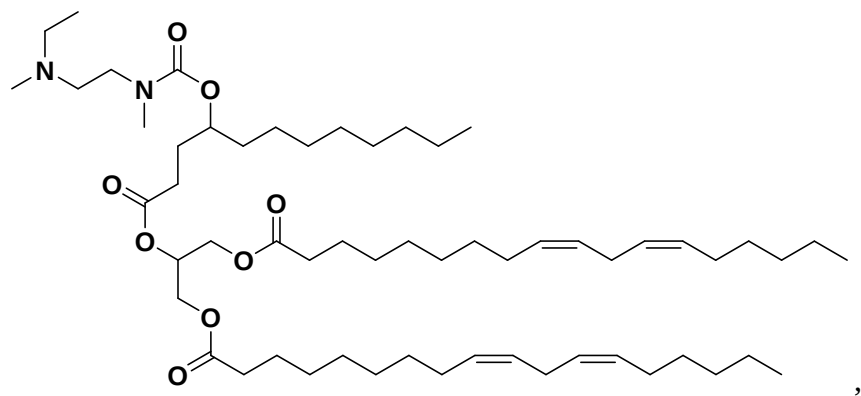
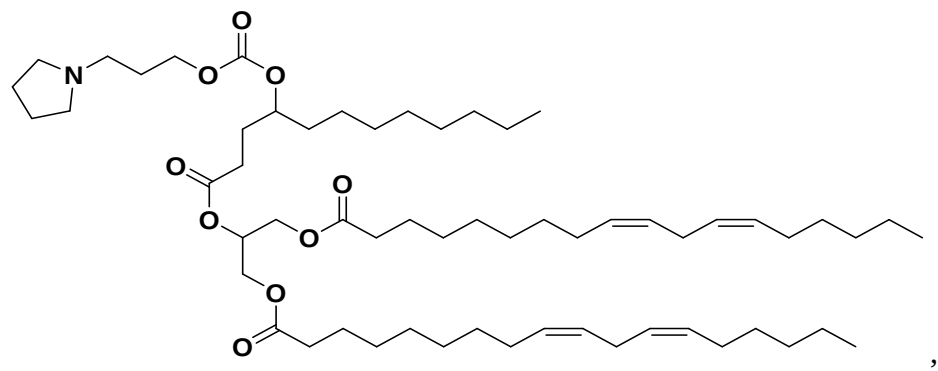
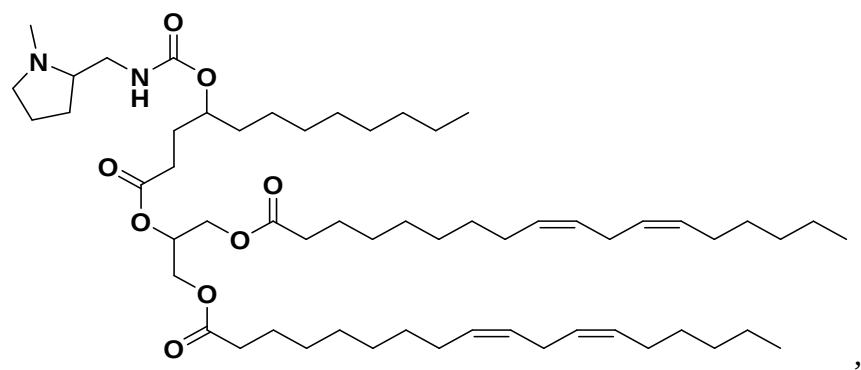
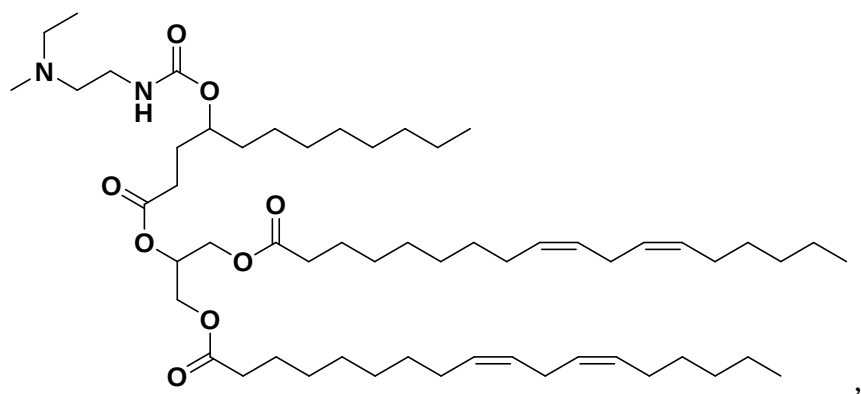


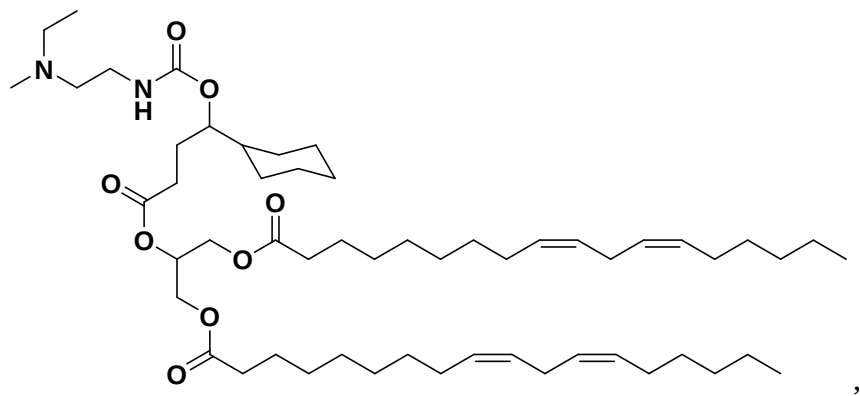
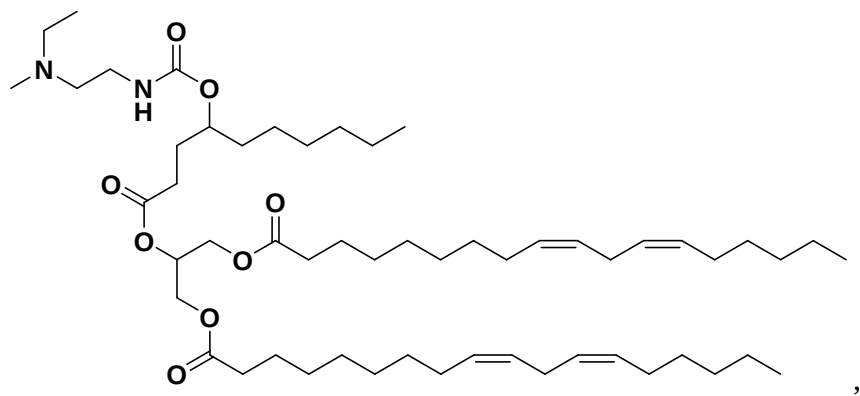
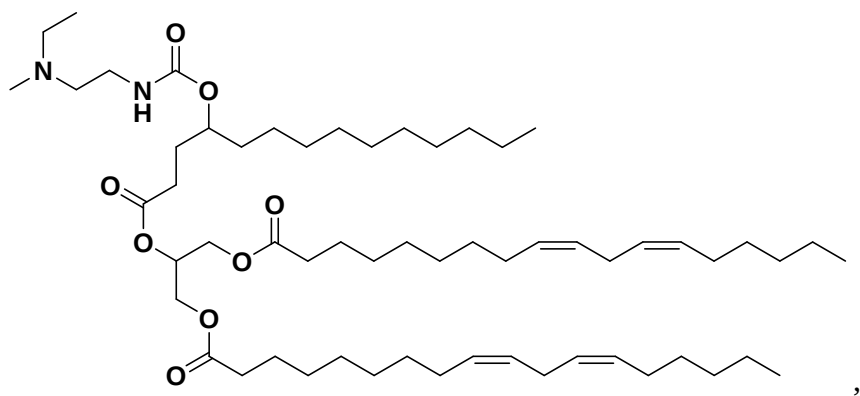
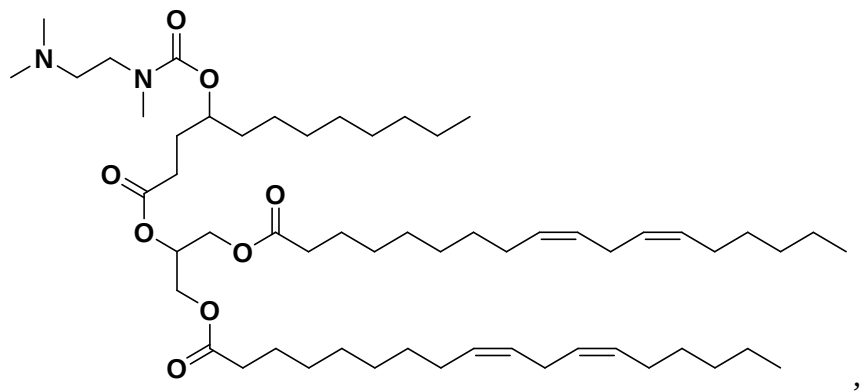


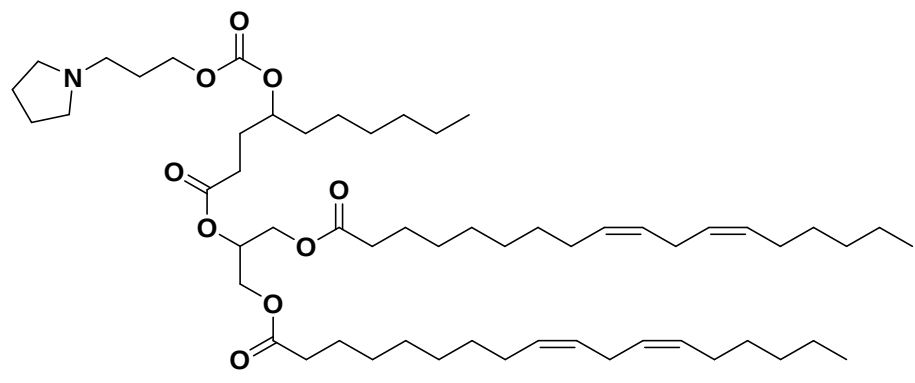
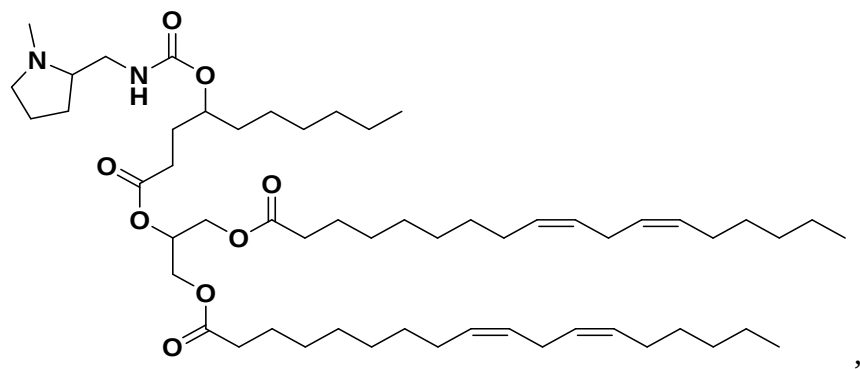
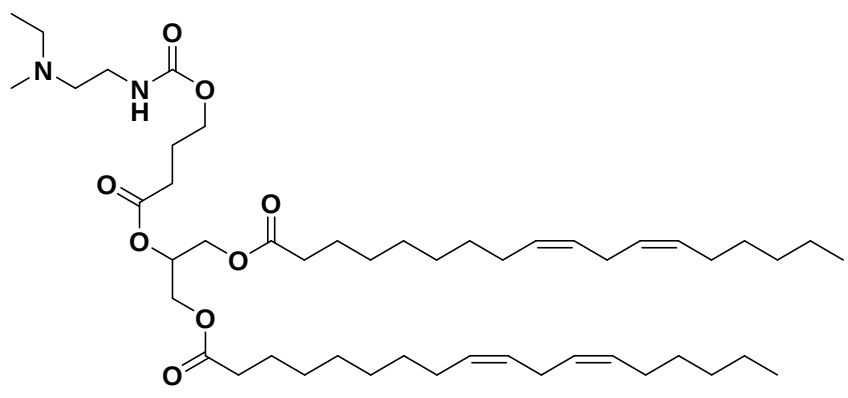
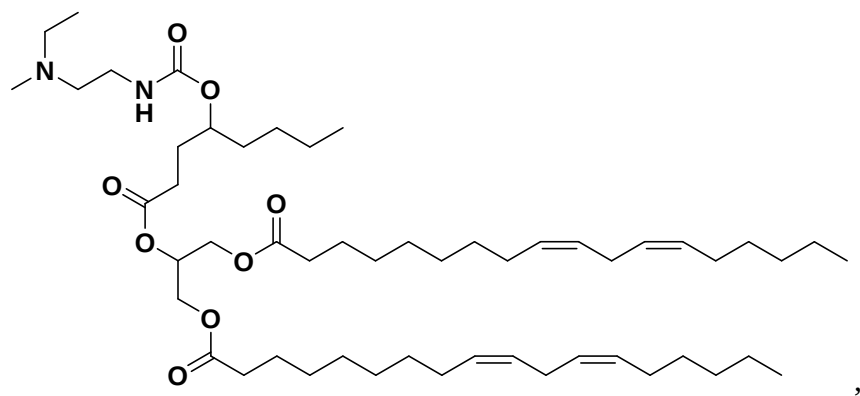


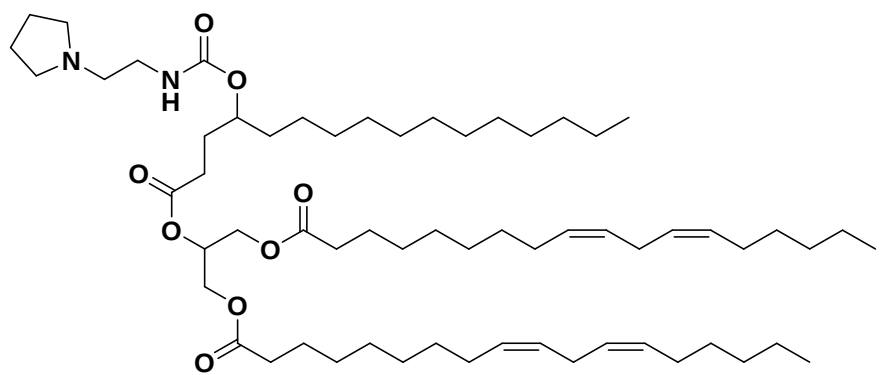




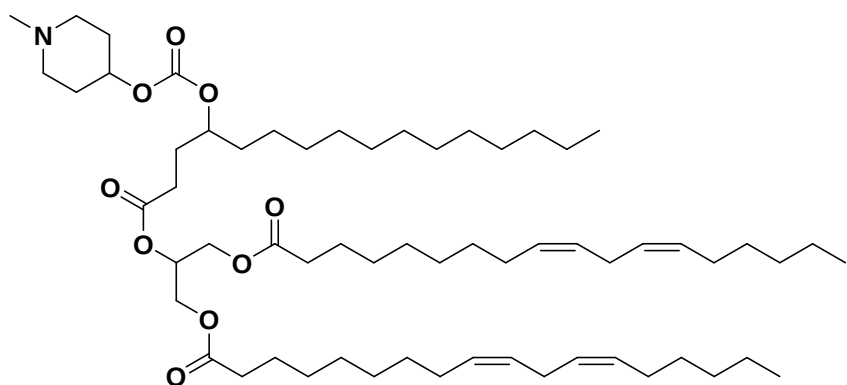




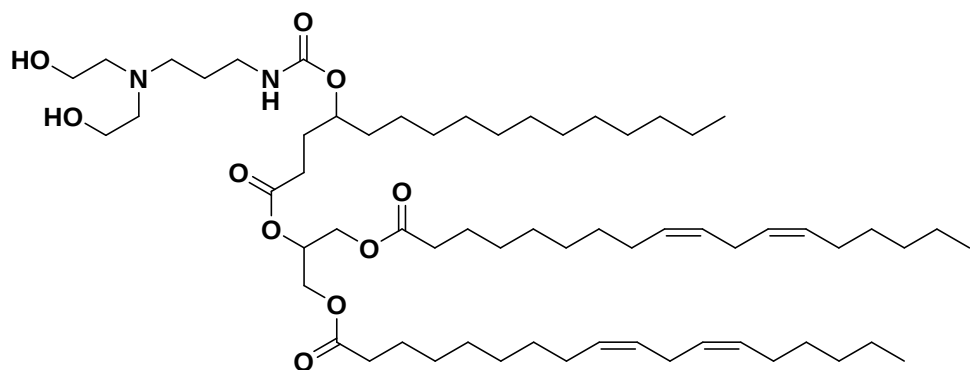




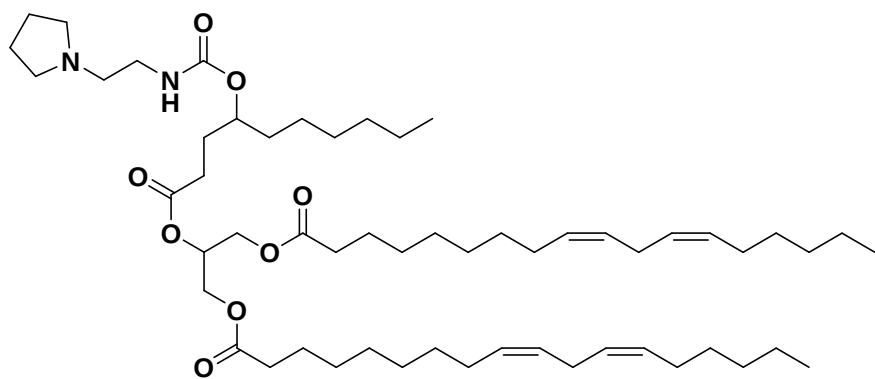
,



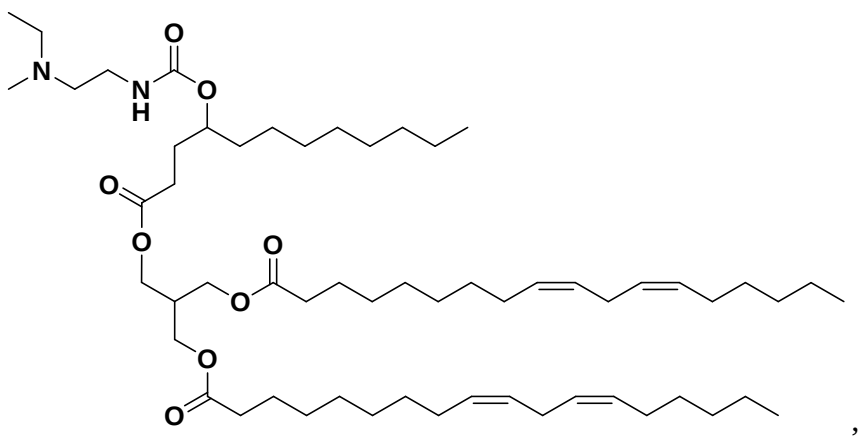
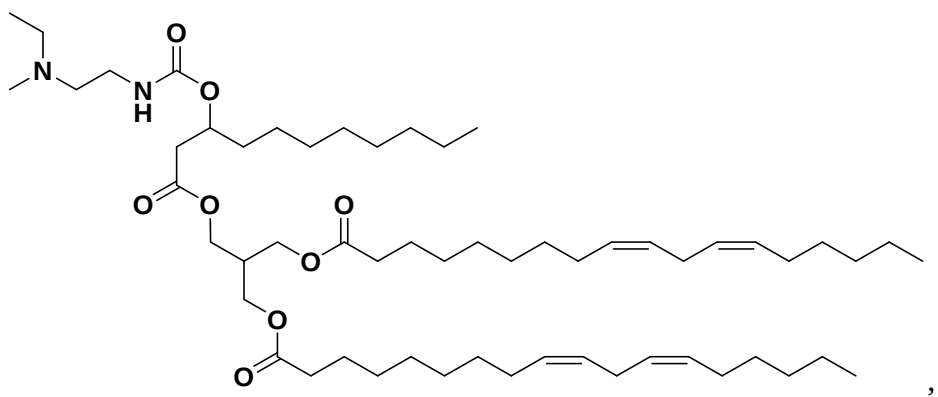
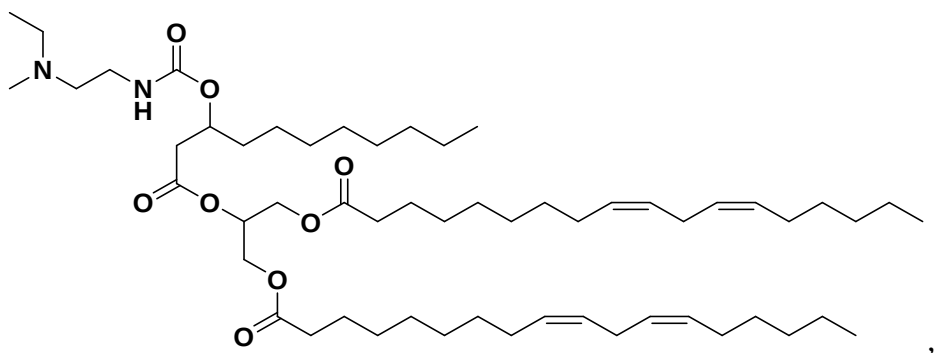
,

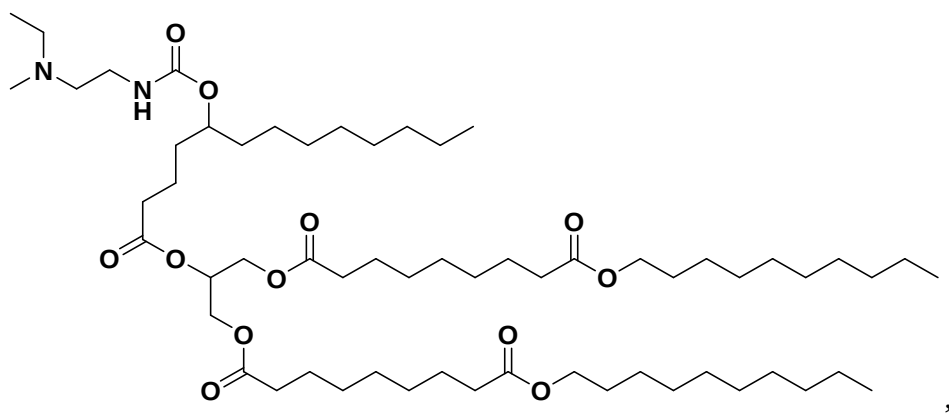
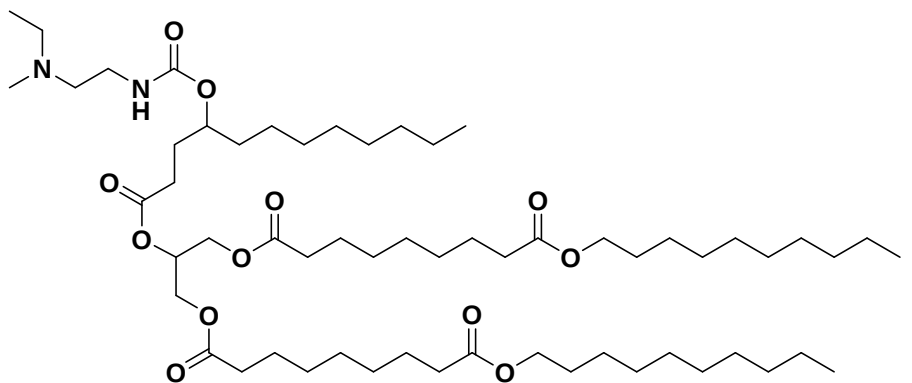
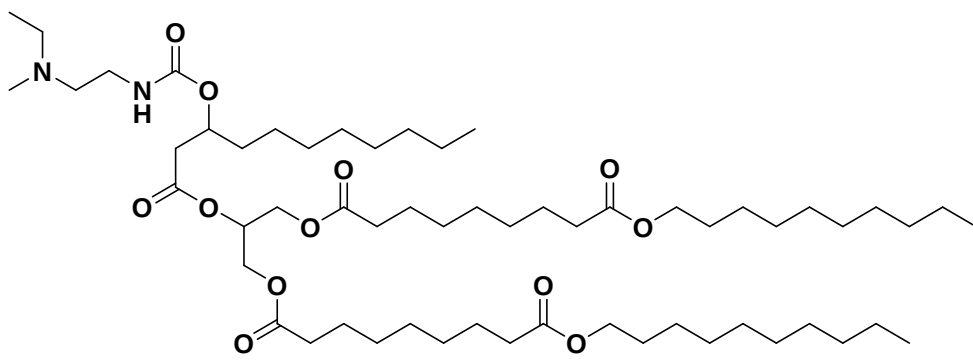
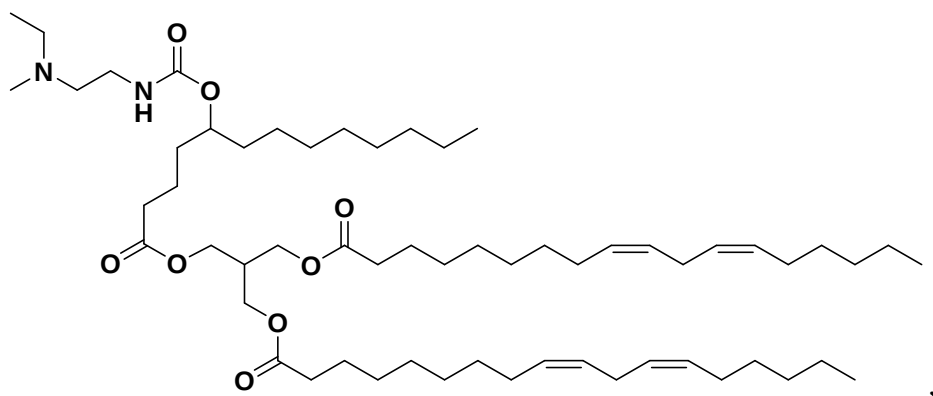


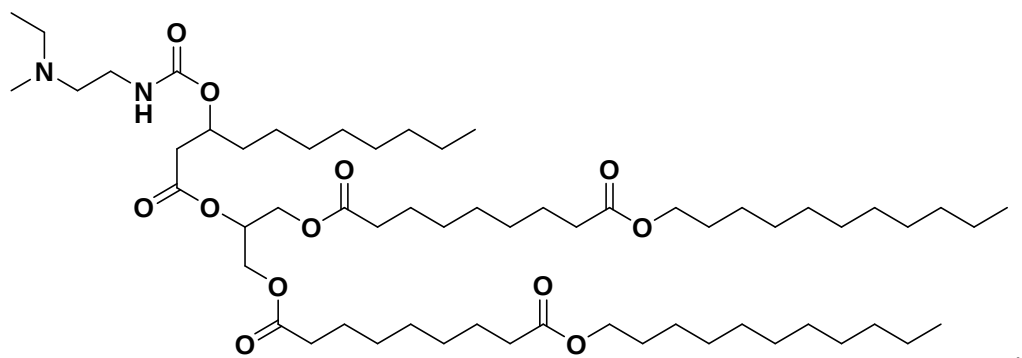
,



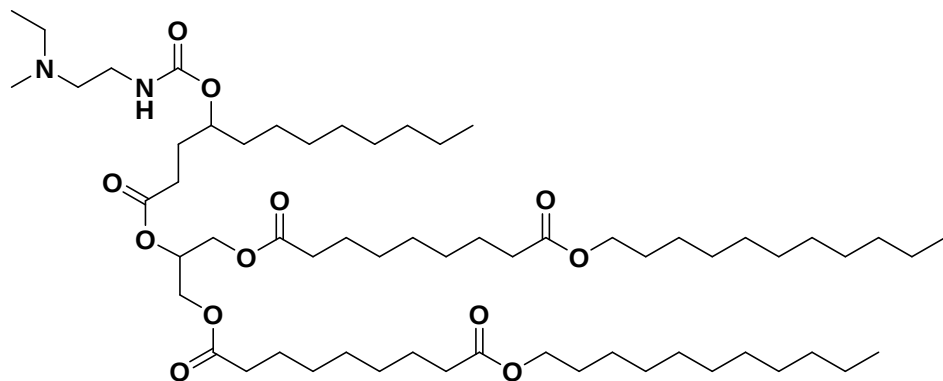
,



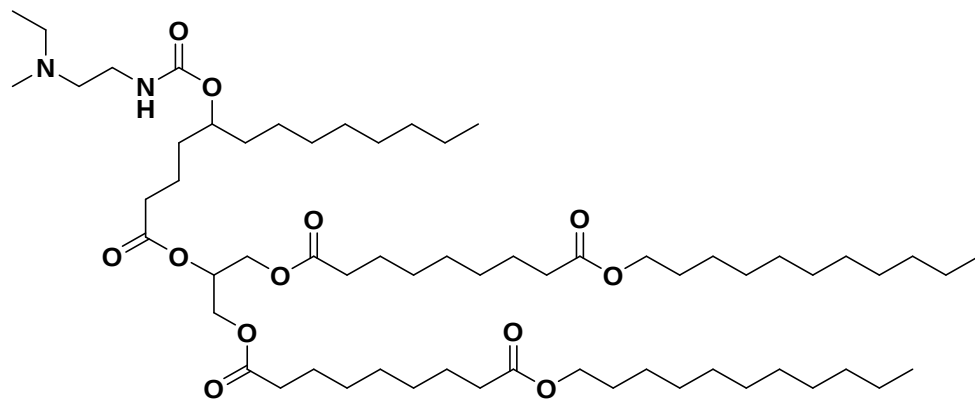




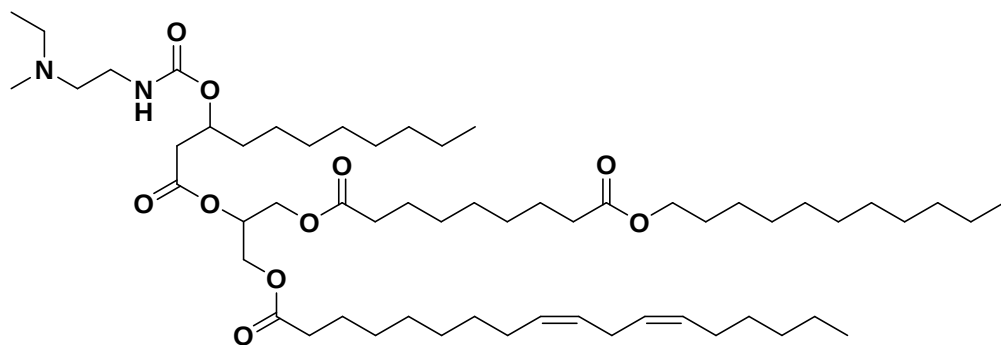
,



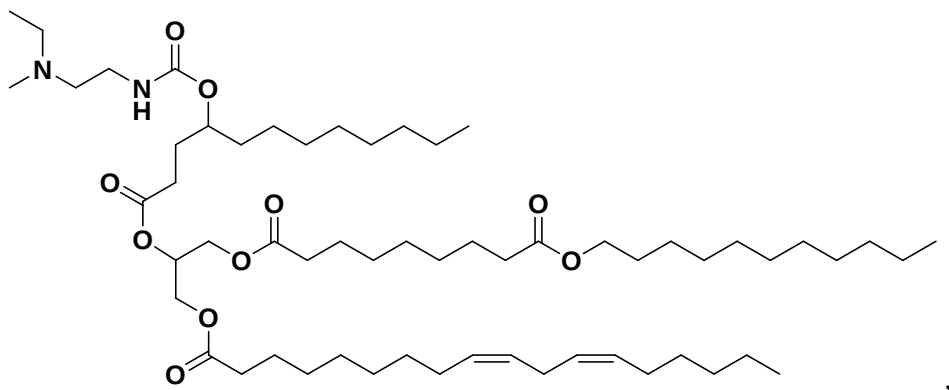
,



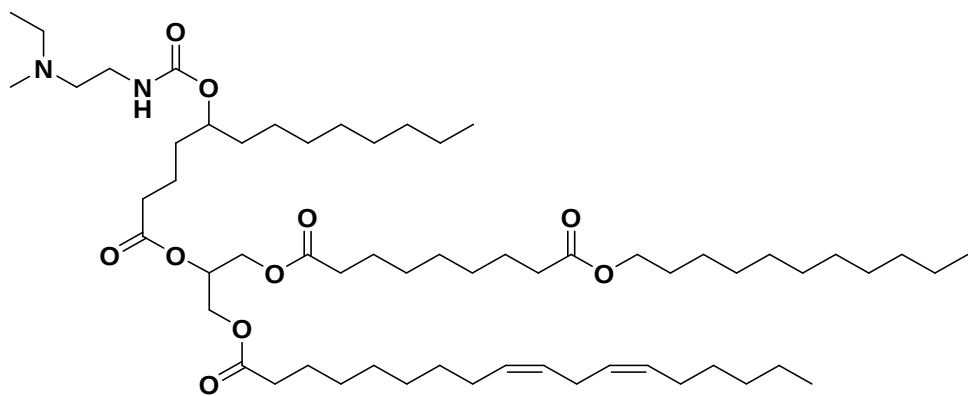
,



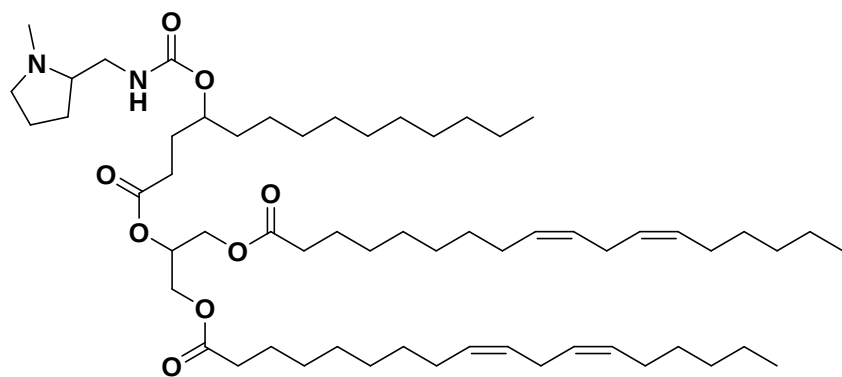
,



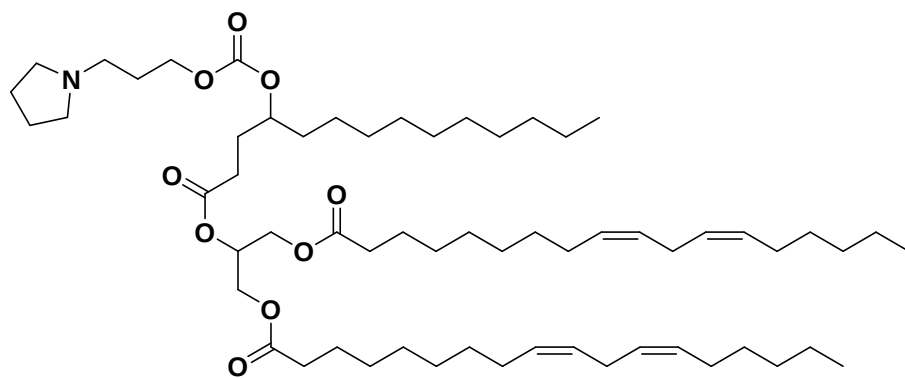
,



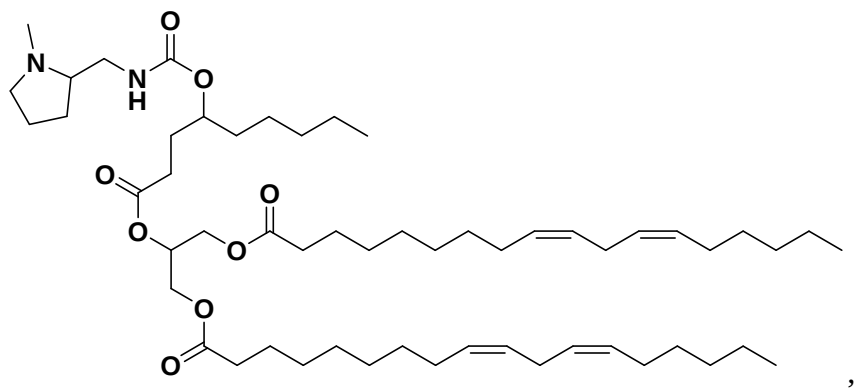
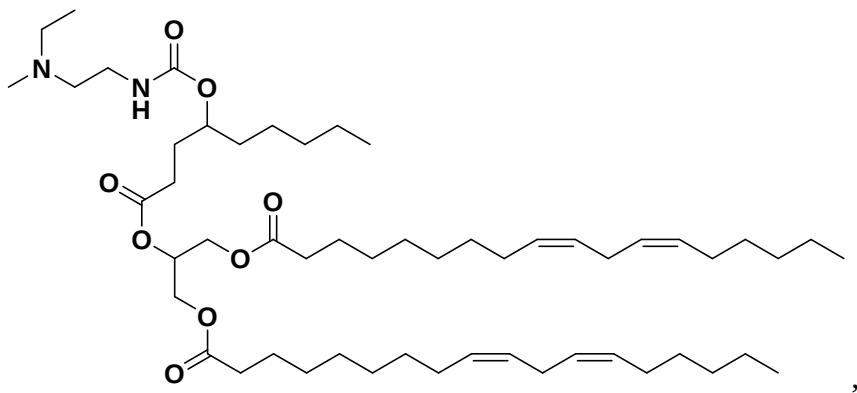
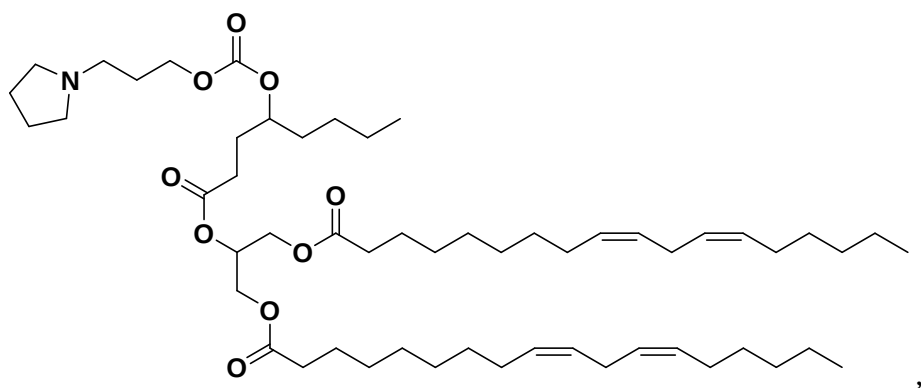
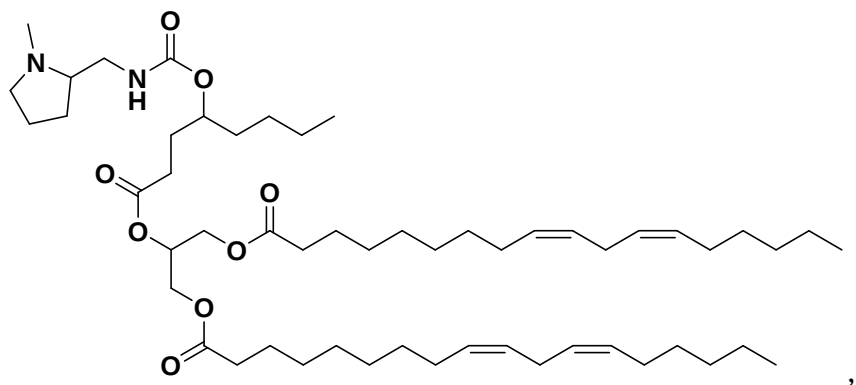
,

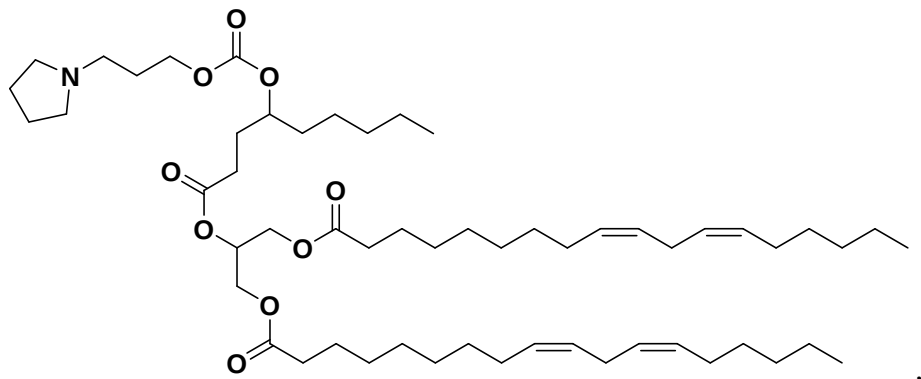


,

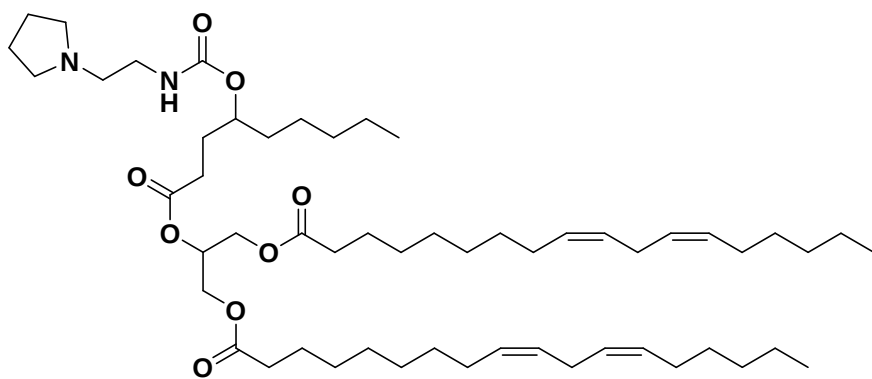


,

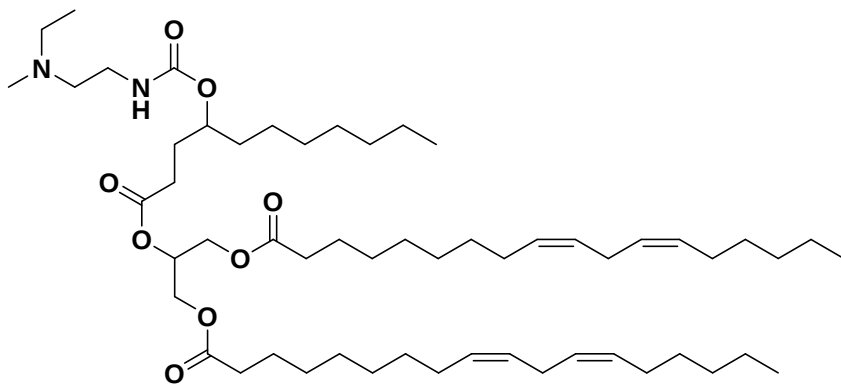




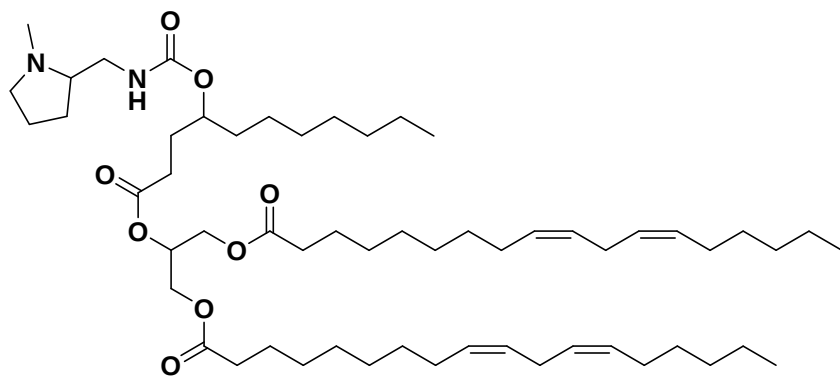
,



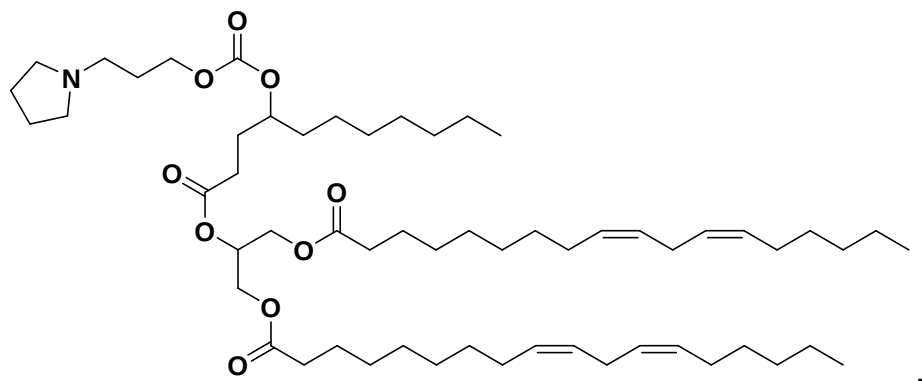
,



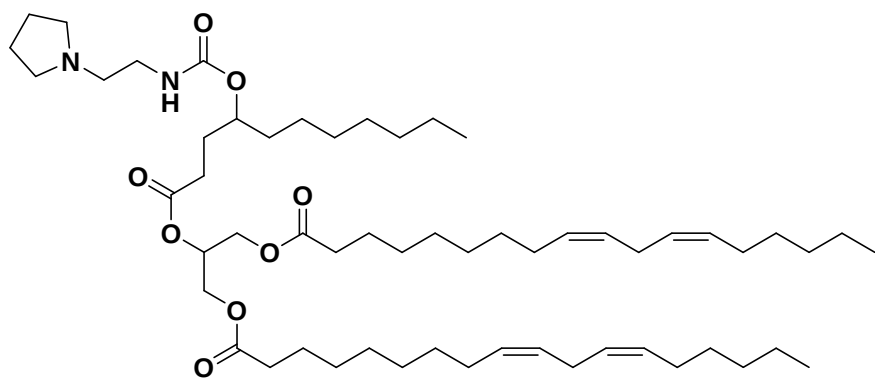
,



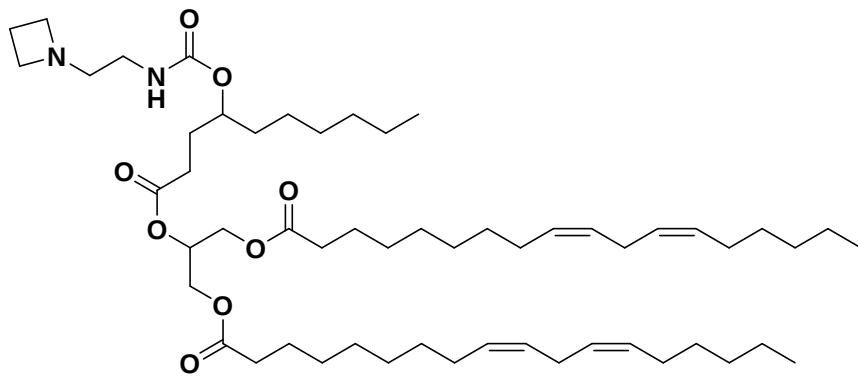
,



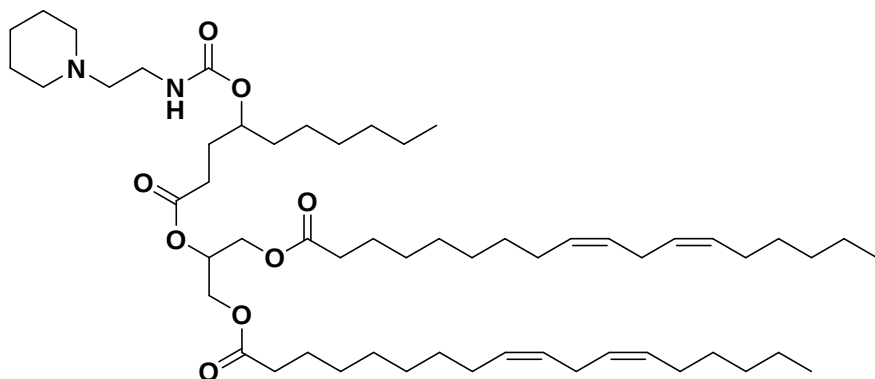
,



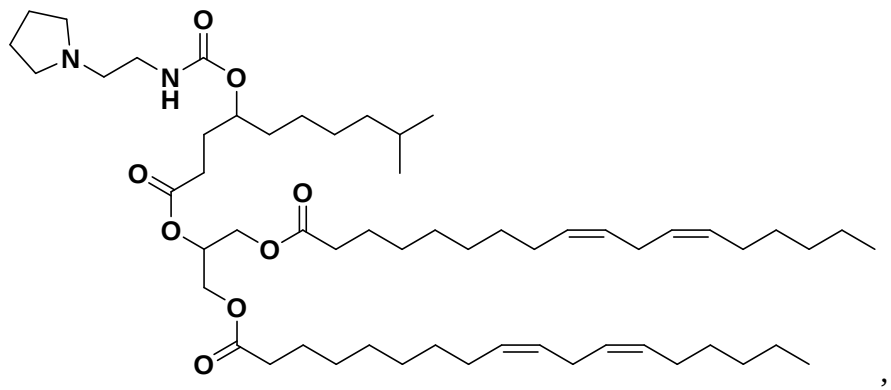
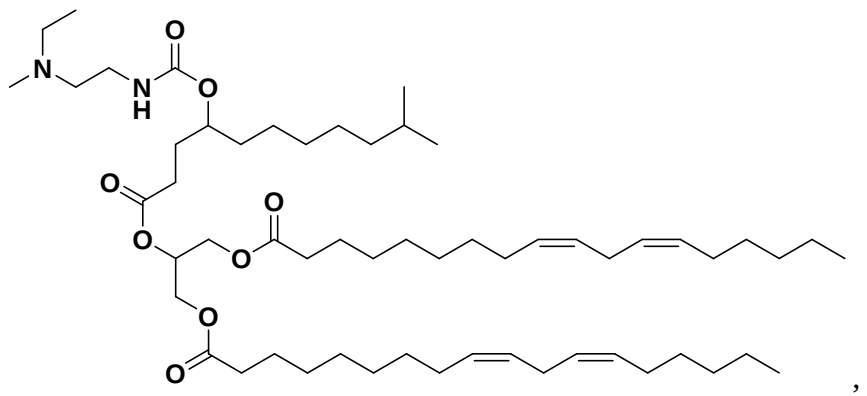
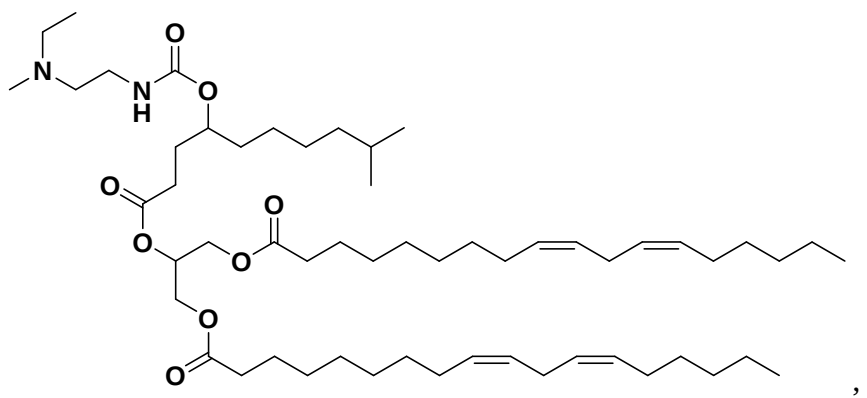
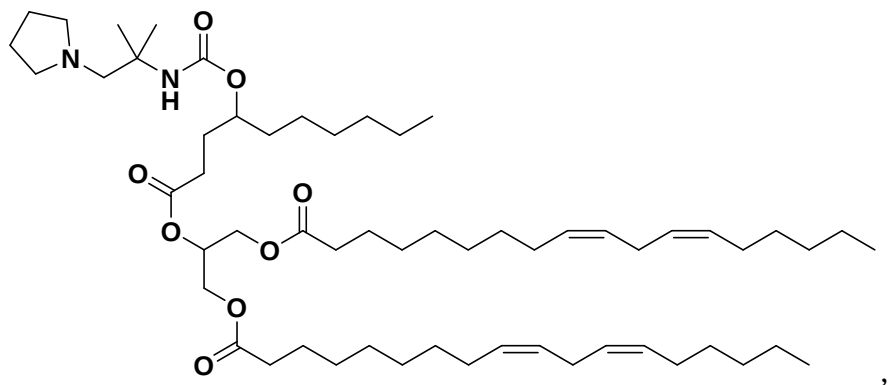
,

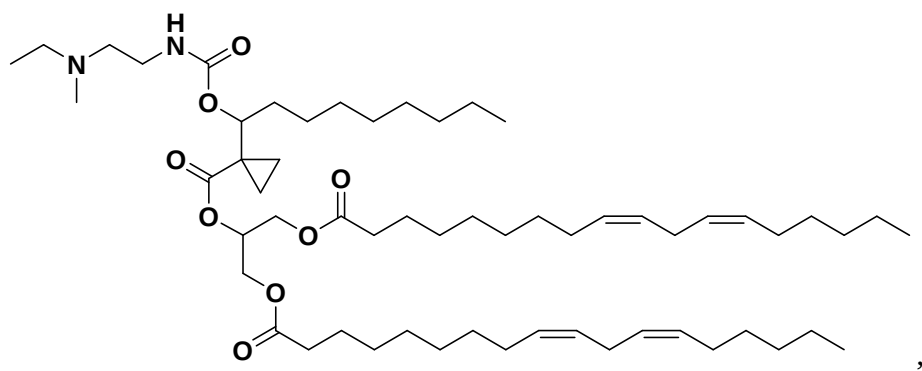
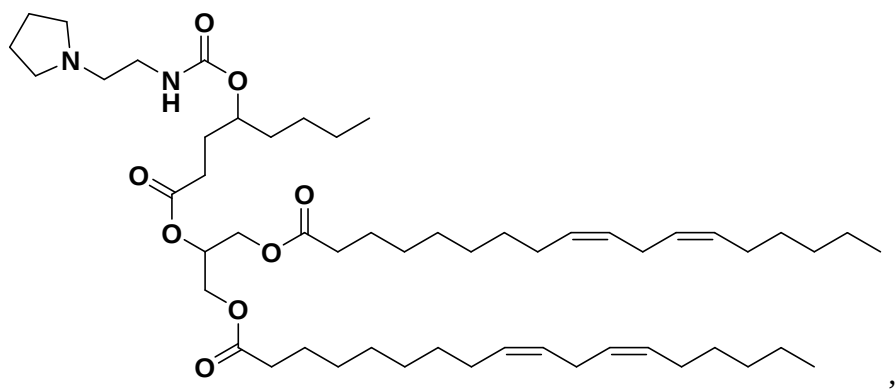
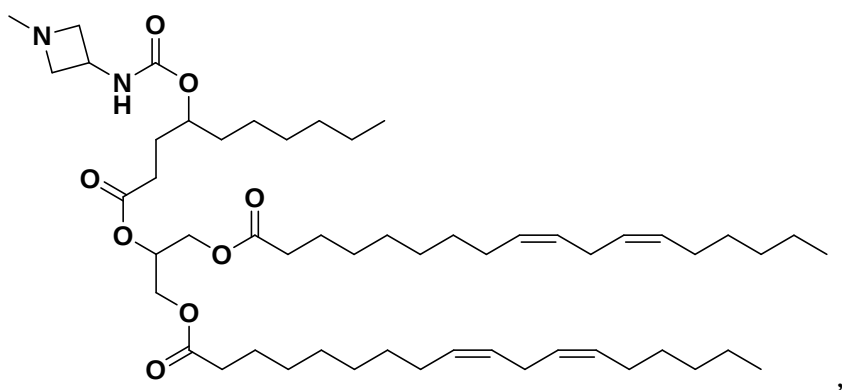
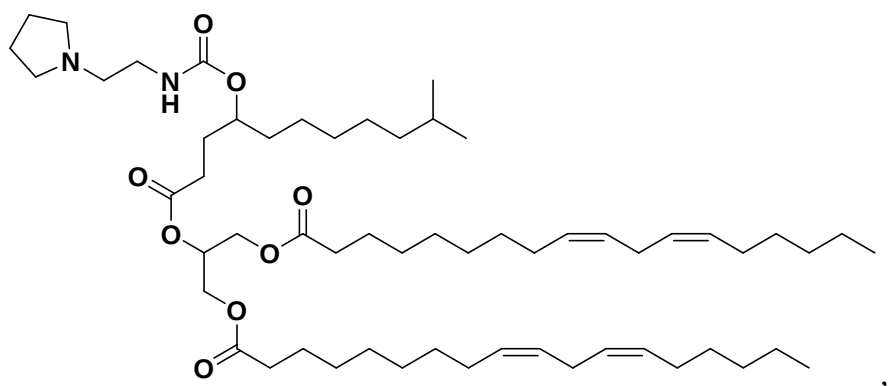


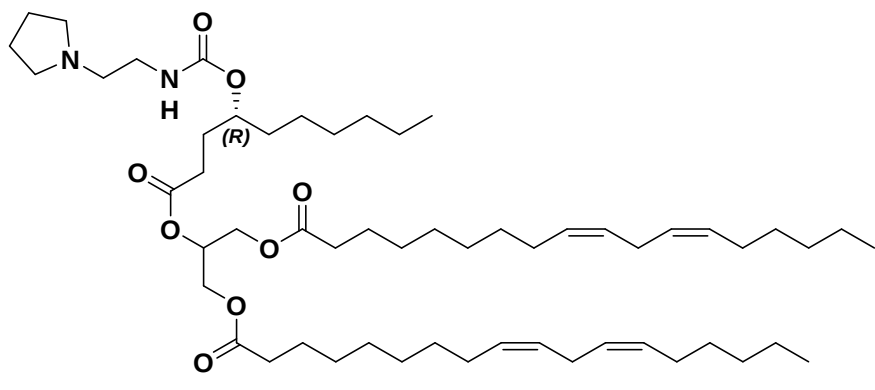
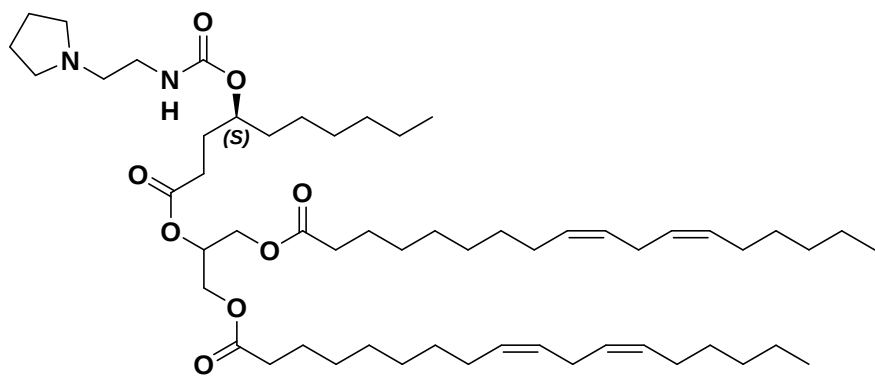
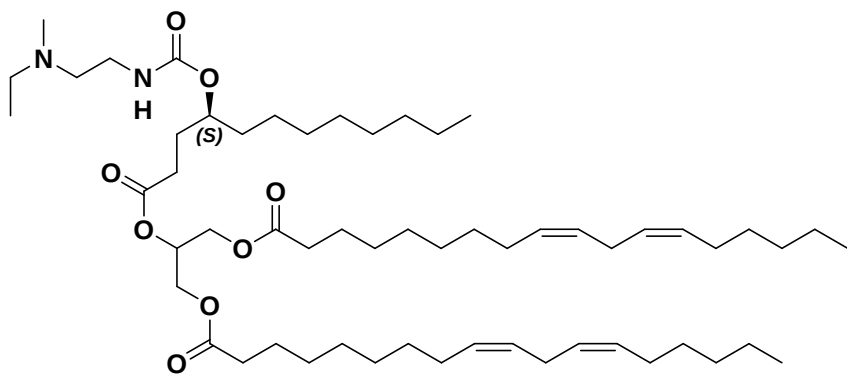
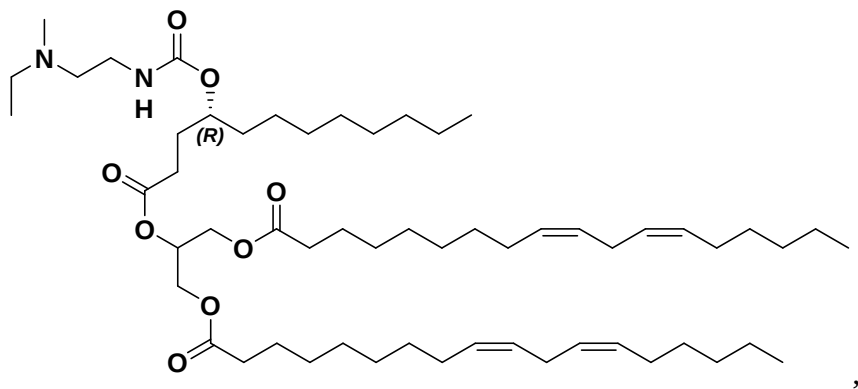
,

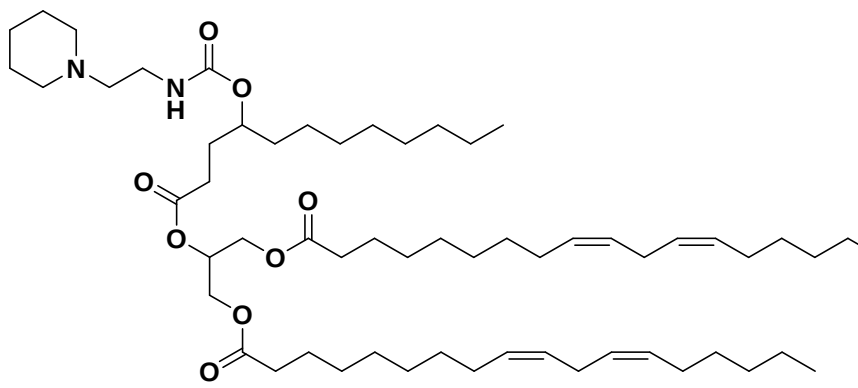
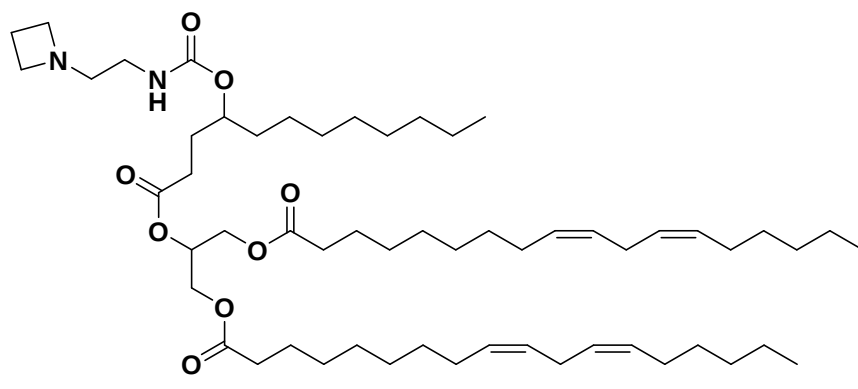
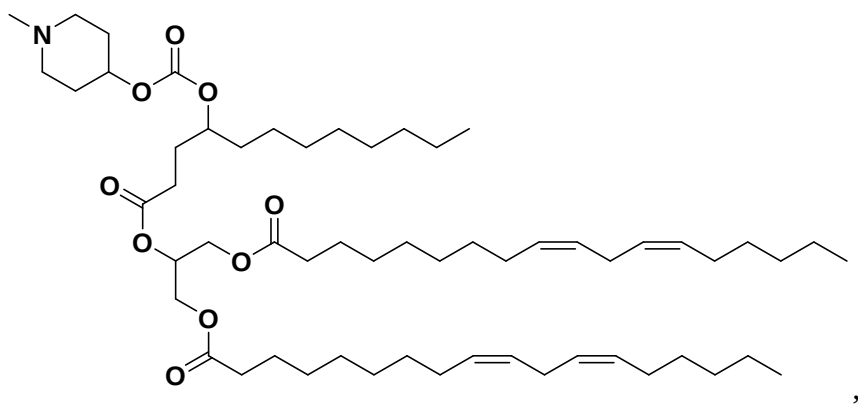
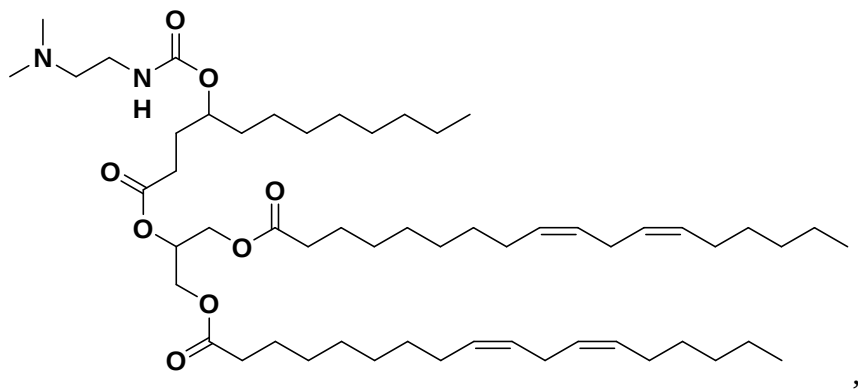


,



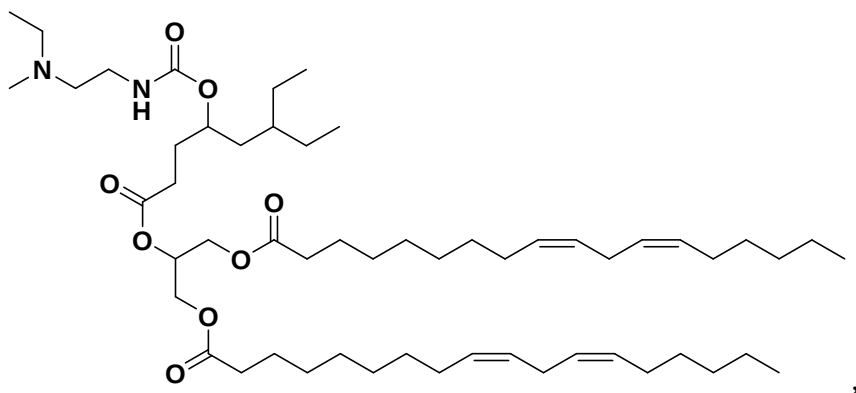
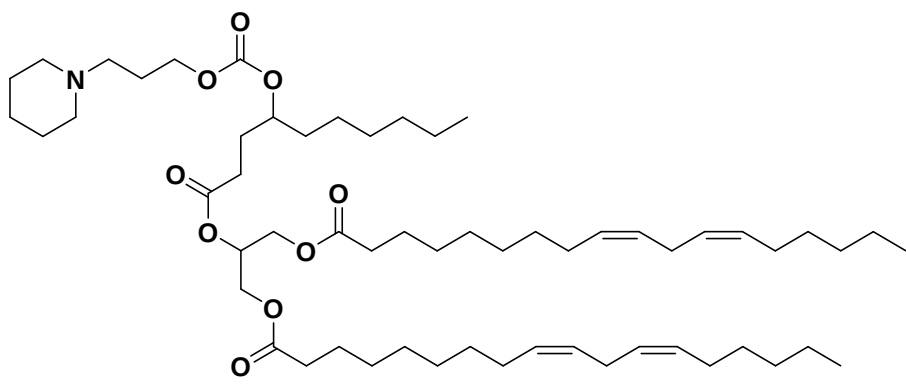
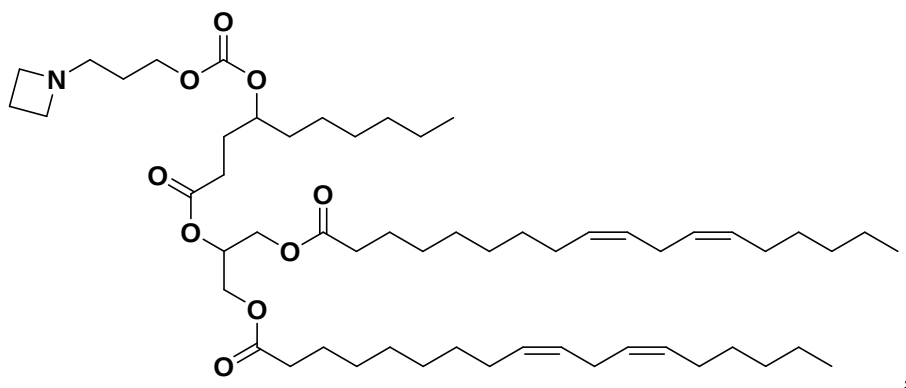
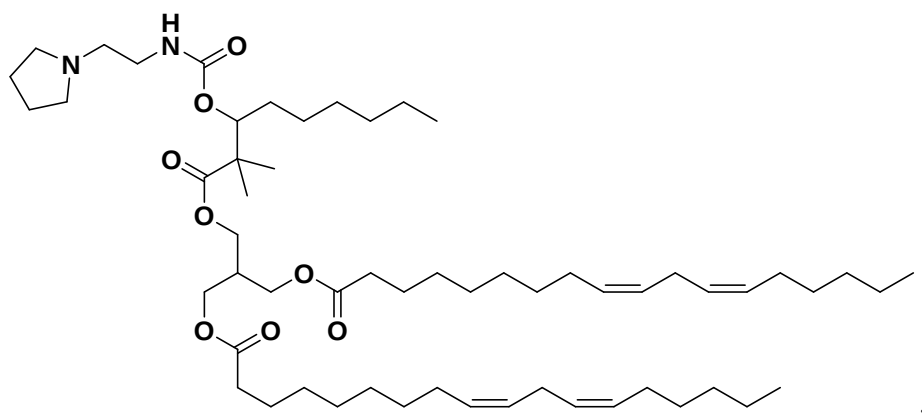


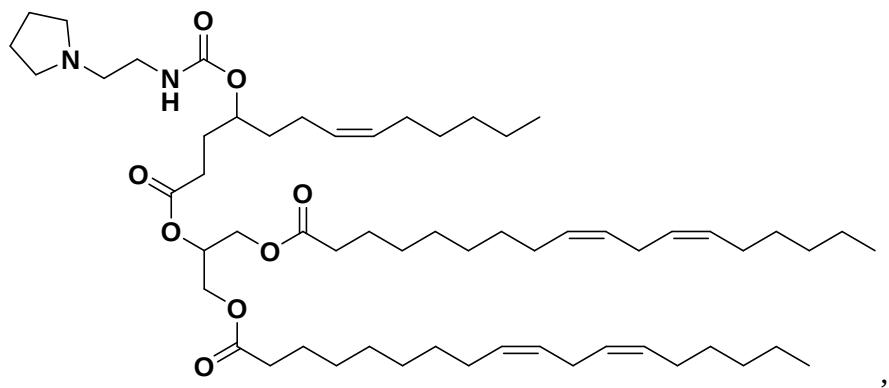
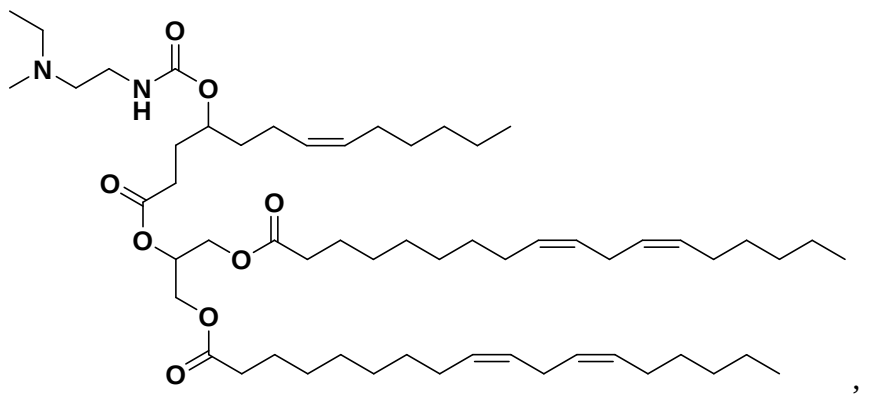
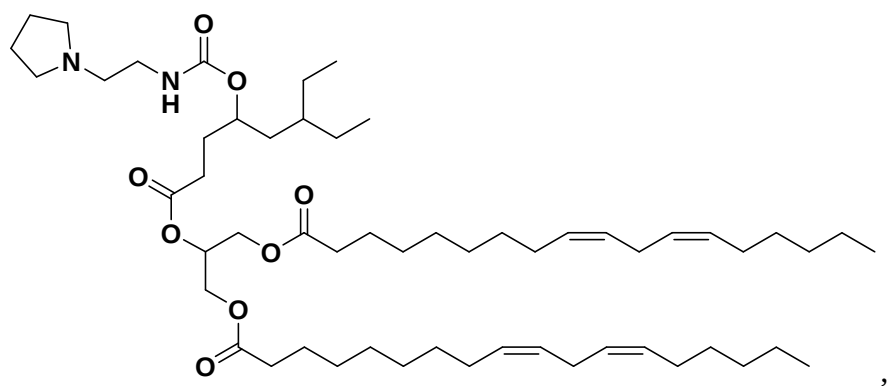
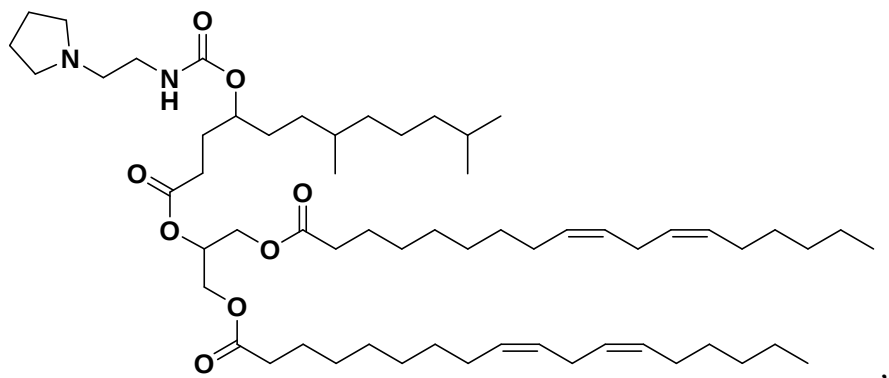


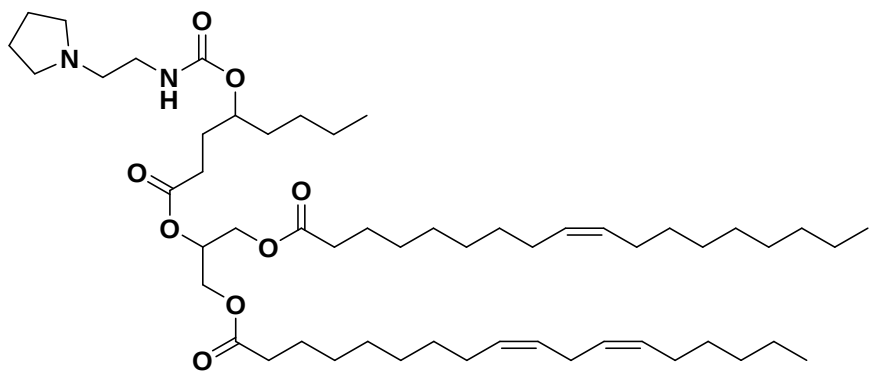


CCN(CC)CCNC(=O)OCC(CCC)CCOC(=O)CCOC(=O)CCOC(=O)CCOC(=O)CCCCC/C=C\CCCCC/C=C\CCCCCCN(C)CCNC(=O)OCCCCCOC(=O)CCCOC(=O)COCCOC(=O)CCCC/C=C\CCCC/C=C\CCCCCCN(C)CCNC(=O)OC(CC)CCCCCCCCC(=O)C(C)(C)OCOC(COC(=O)CCCCCCCCC/C=C/C/C=C/C/C)OC(=O)CCCCCCCCC/C=C/C/C=C/C/C

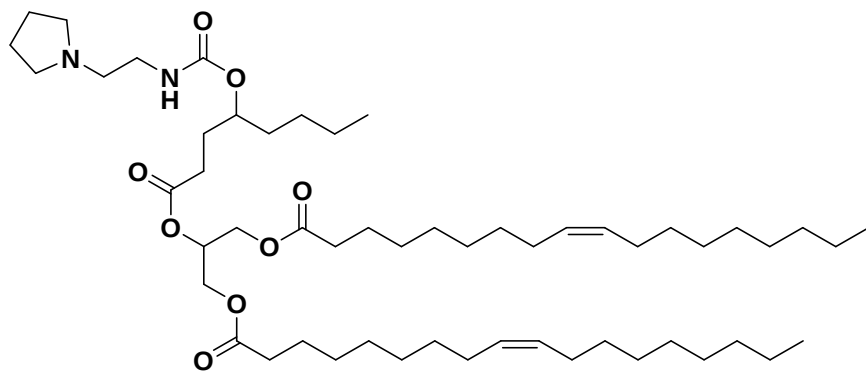
3



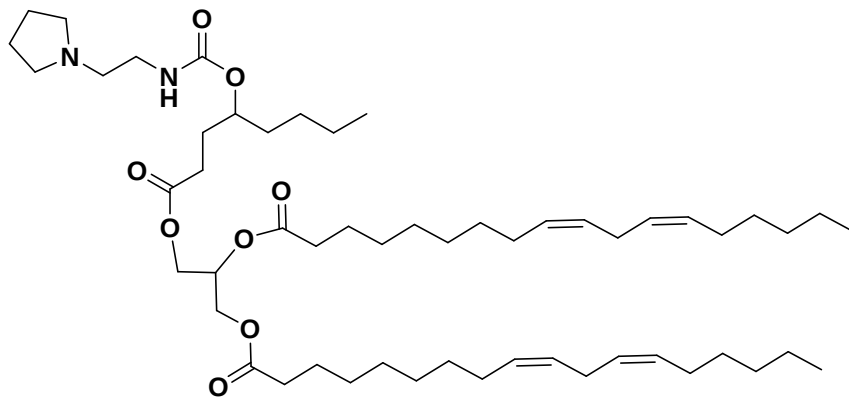




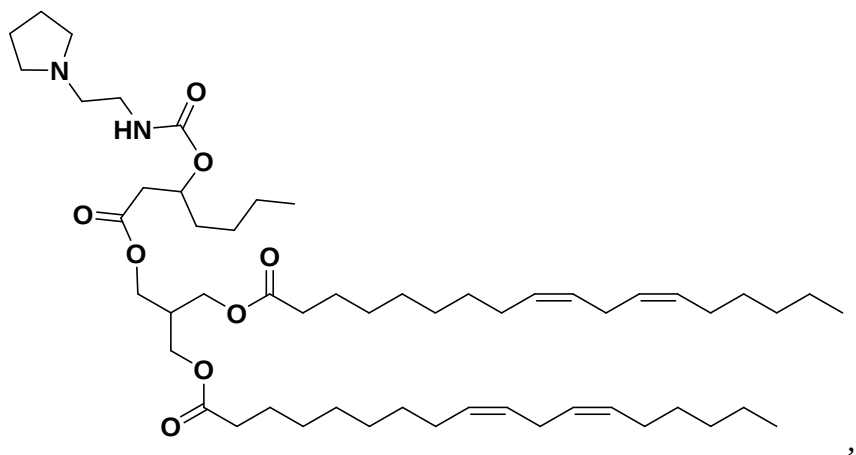
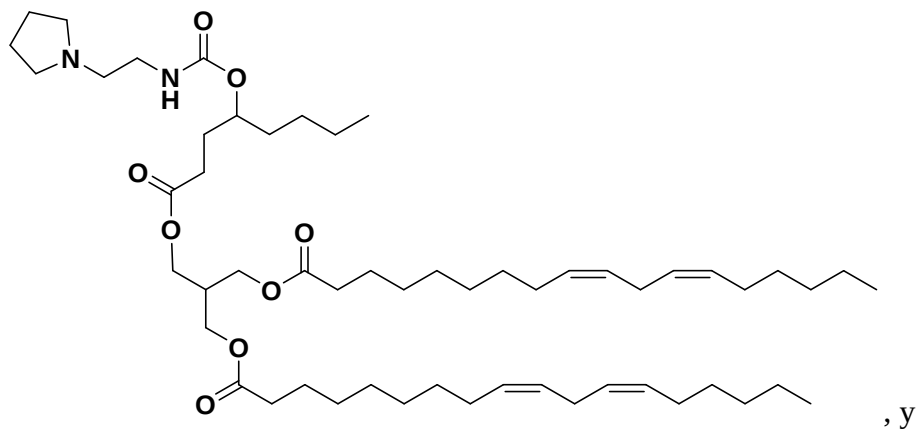
,



,

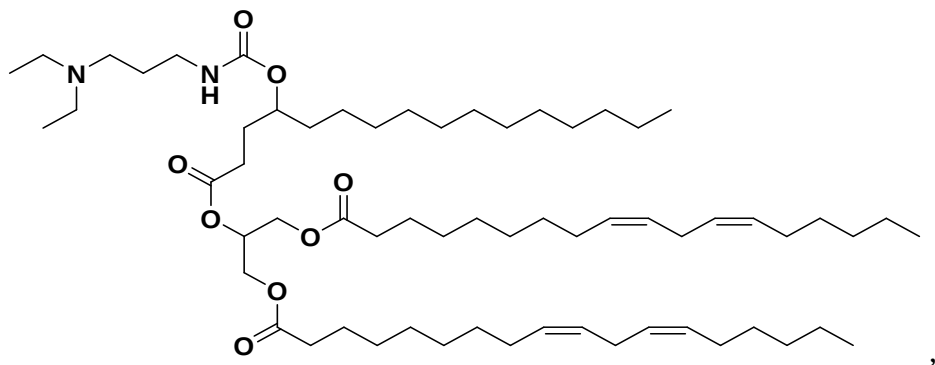


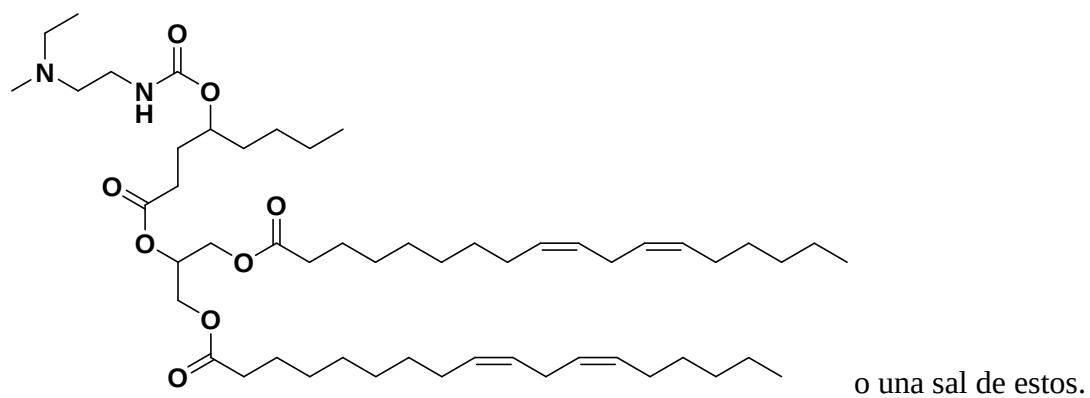
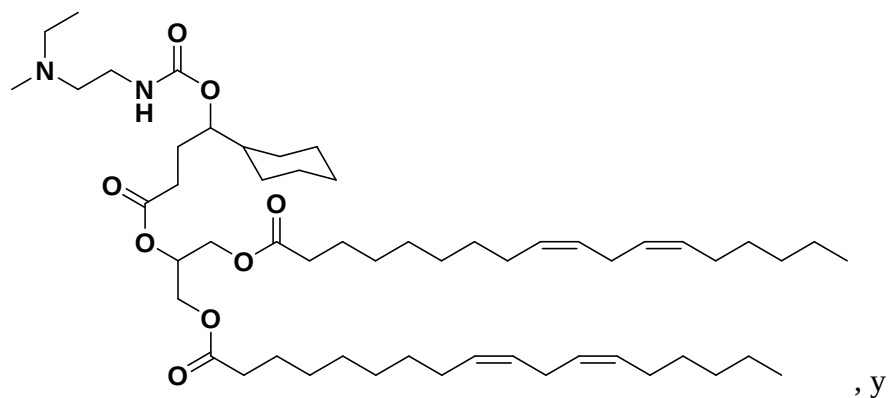
,



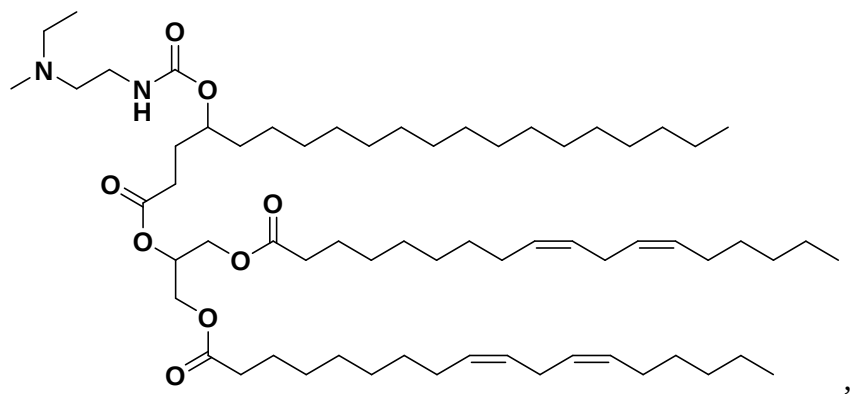
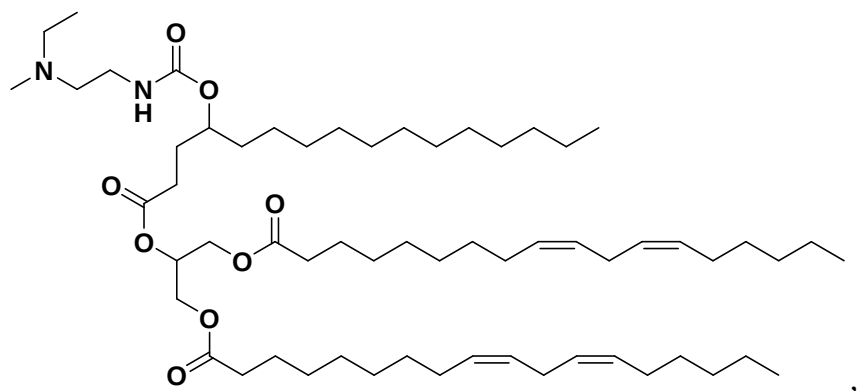
o una sal de estos.

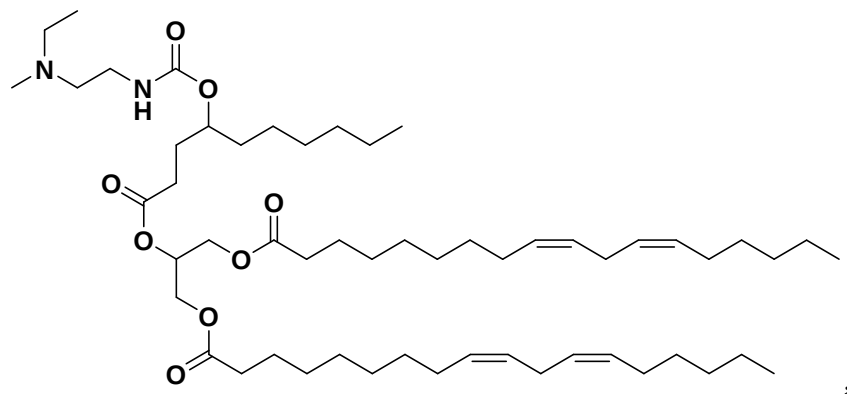
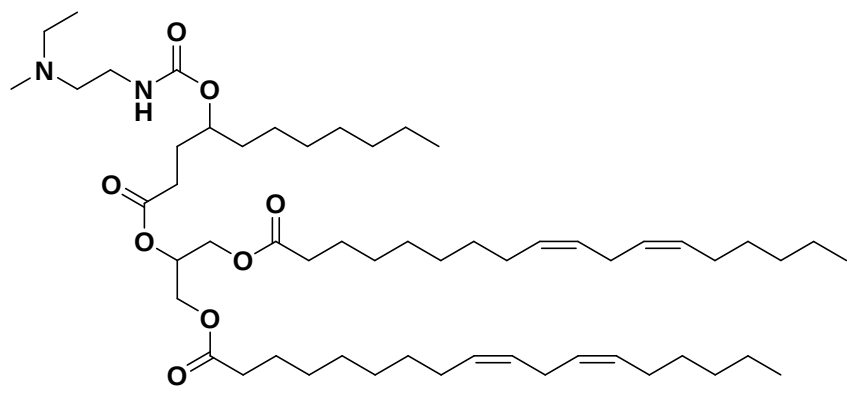
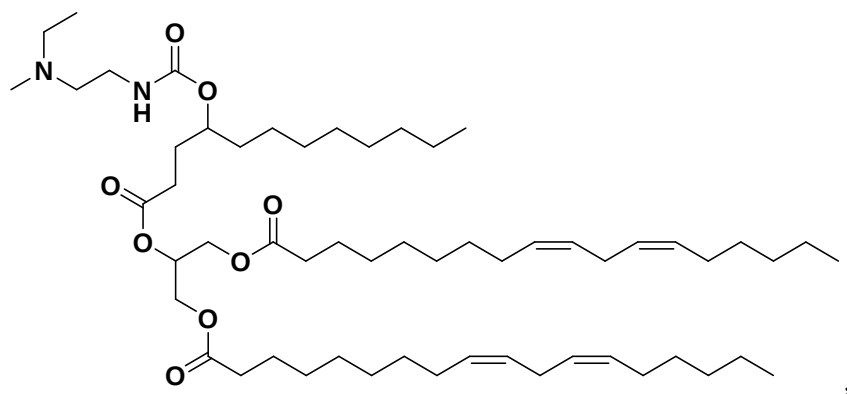
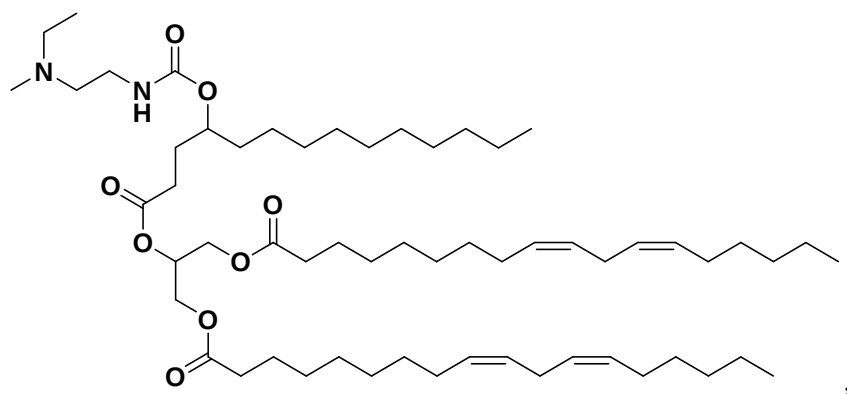
43. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

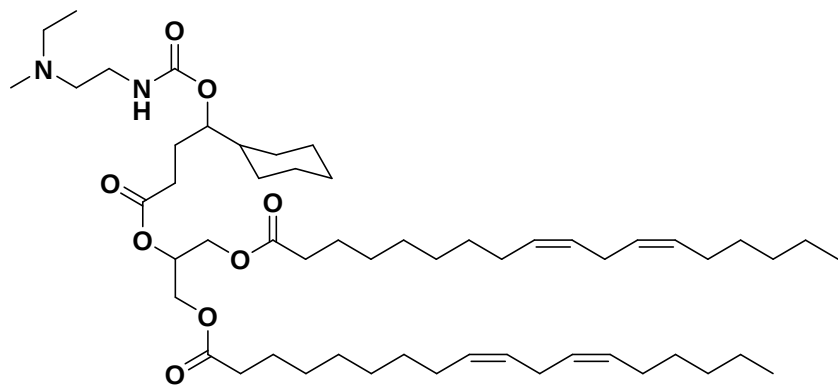
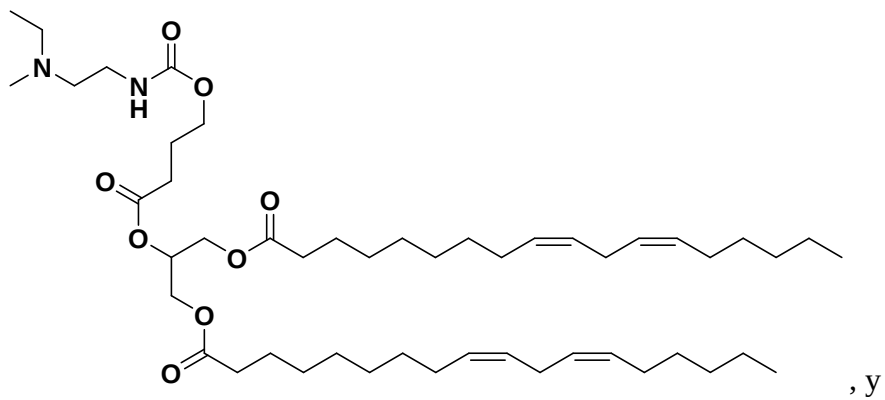
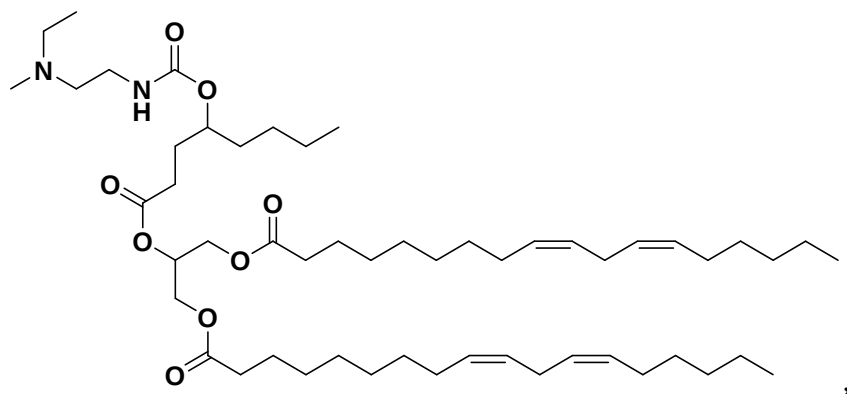
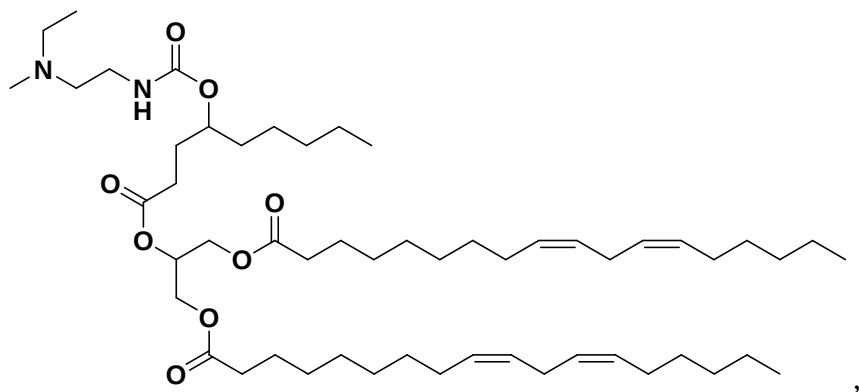




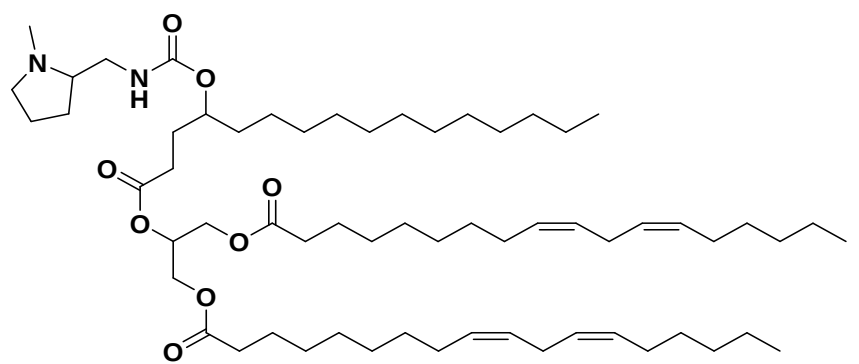
44. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de



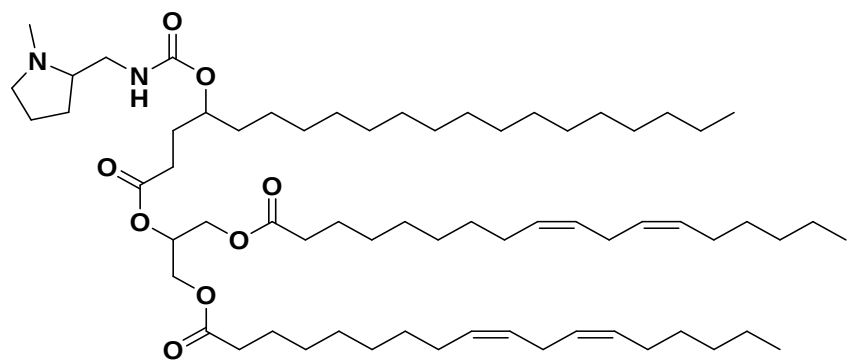




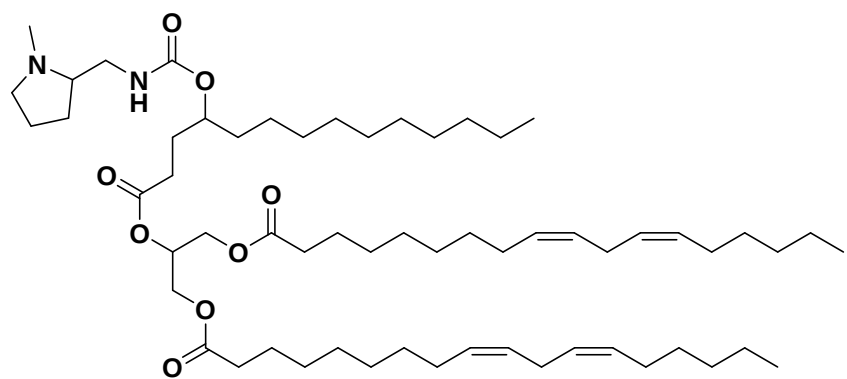
5 45. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de



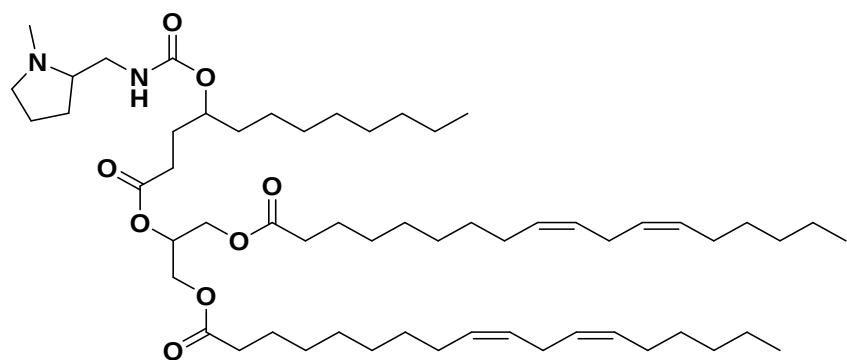
,



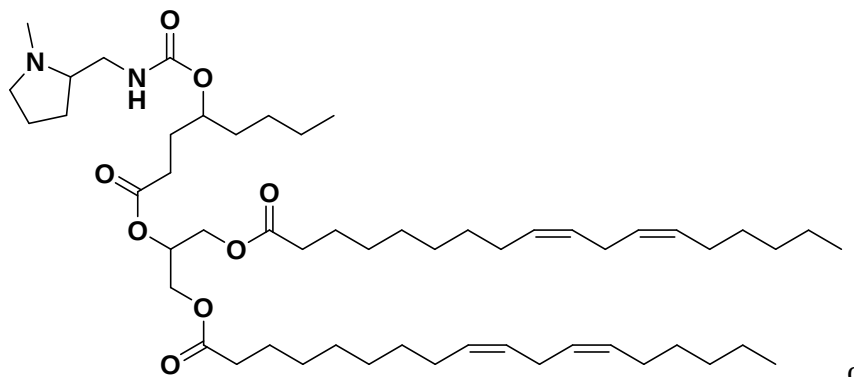
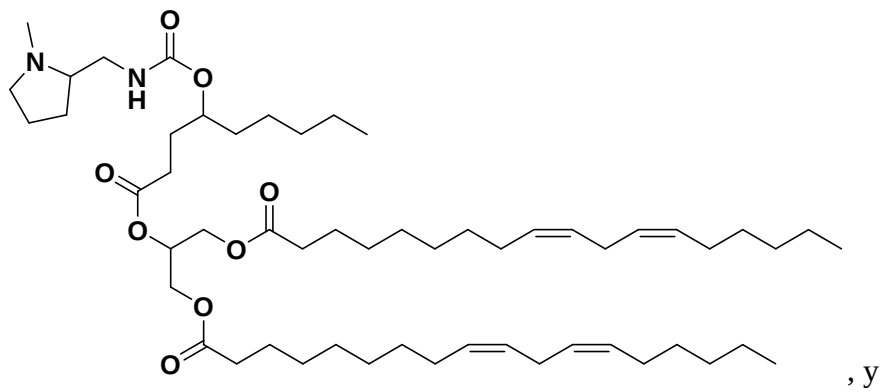
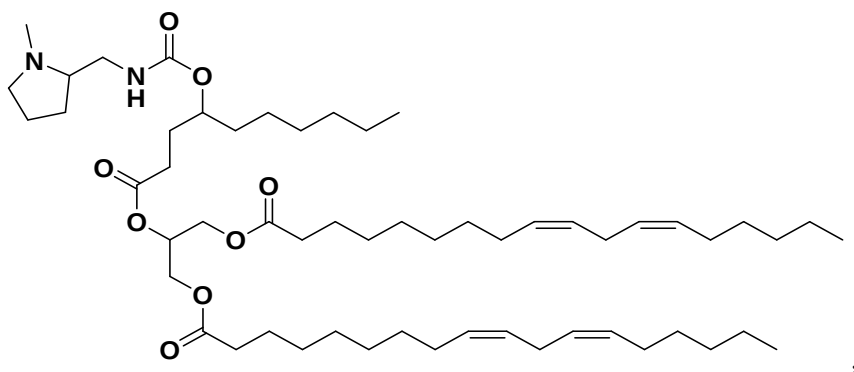
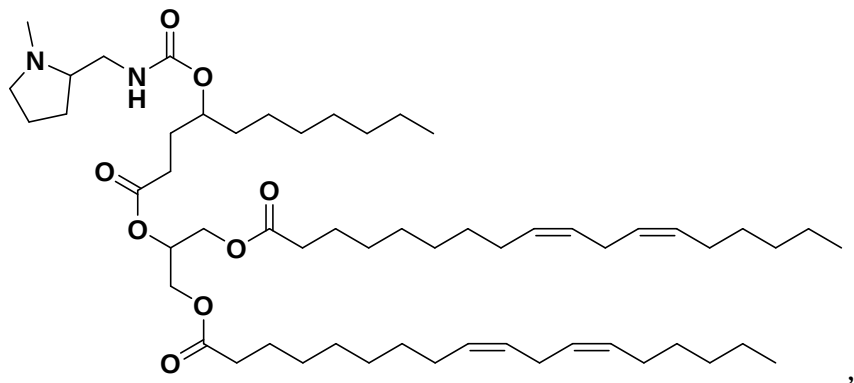
,



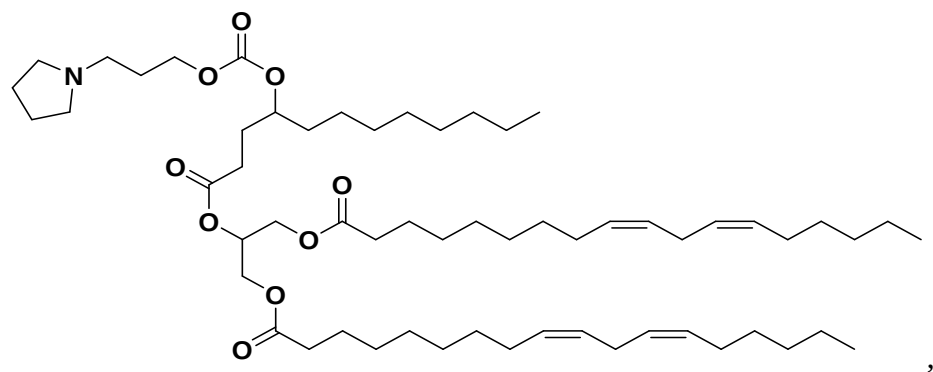
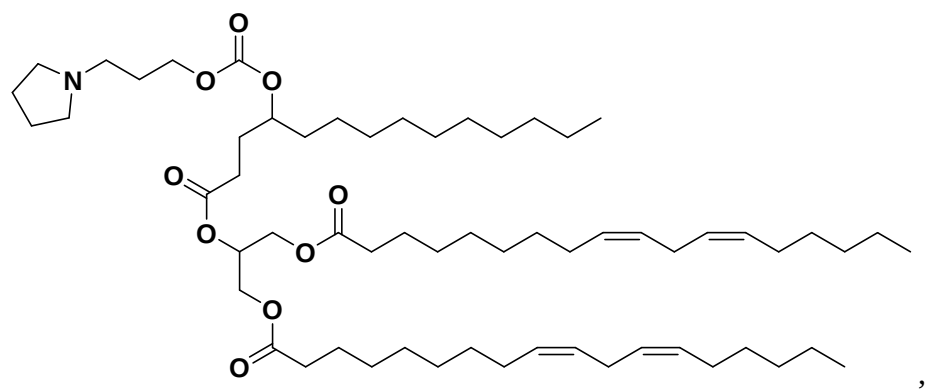
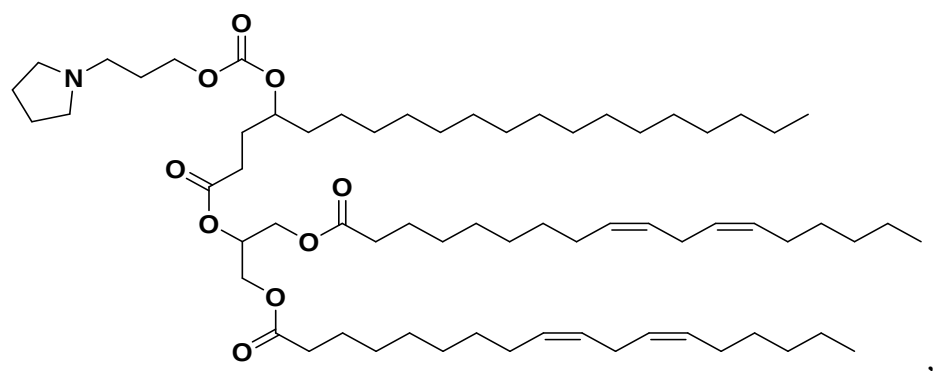
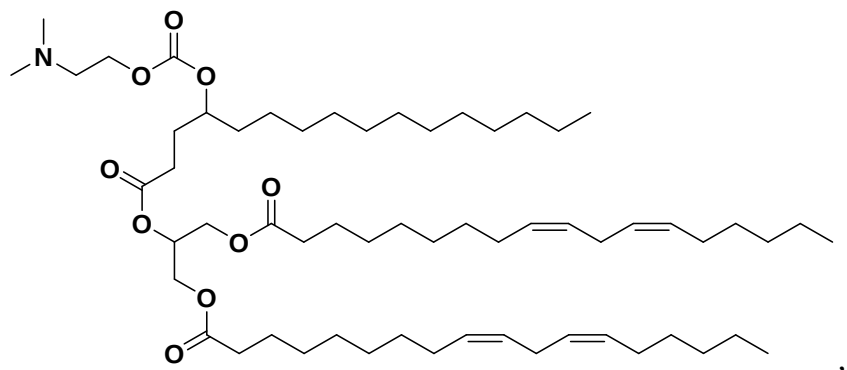
,

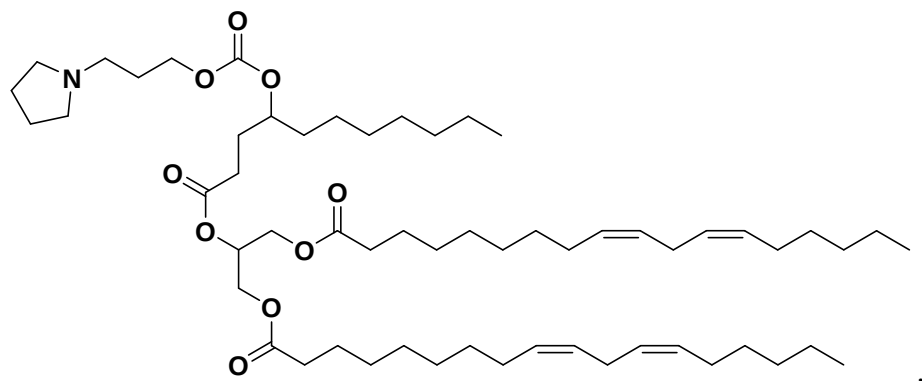


,

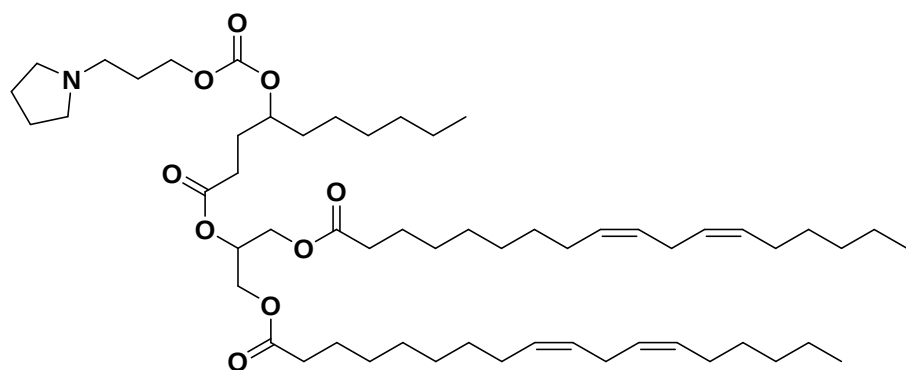


5 46. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

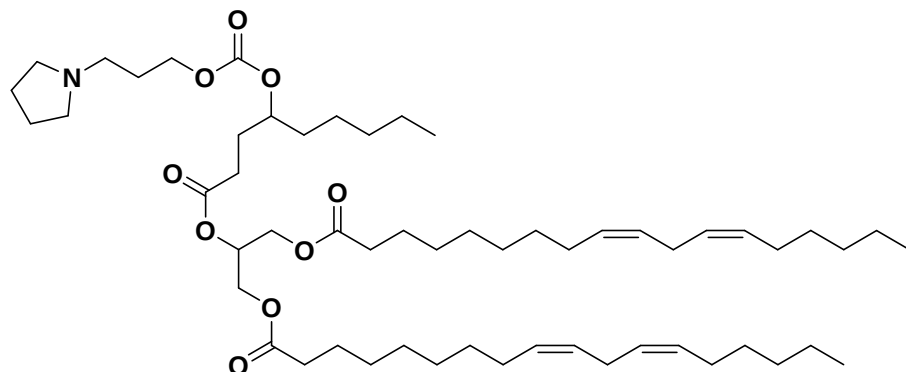




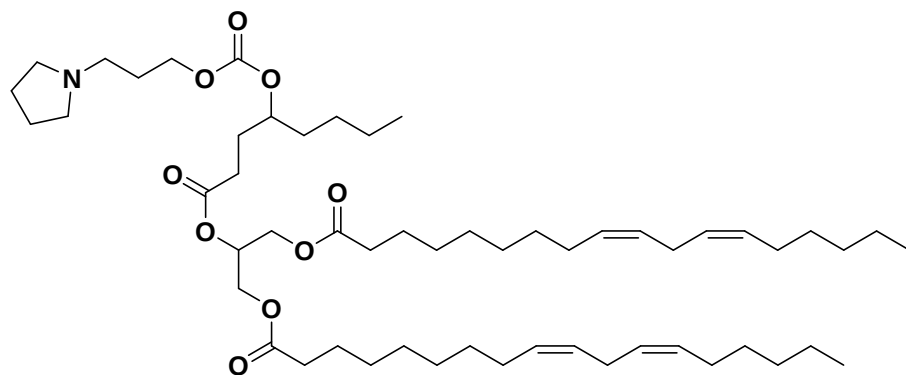
,



,



, y



o una sal de estos.

- 5 47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pKa de la forma protonada del compuesto es de alrededor de 5,1 a alrededor de 8,0.
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pKa de la forma protonada del compuesto es de alrededor de 5,6 a alrededor de 7,2.
- 5 50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pKa del compuesto es de alrededor de 5,7 a alrededor de 6,5.
51. Una composición que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en un componente lipídico.
52. La composición de la reivindicación 51, en donde el componente lipídico incluye alrededor de  
10 50 % en peso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50.
53. La composición de la reivindicación 51 o 52, en donde la composición es una composición de LNP.
54. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-53, en donde el componente lipídico comprende un lípido auxiliar y un lípido de PEG.
- 15 55. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-54, en donde el componente lipídico comprende un lípido auxiliar, un lípido PEG y un lípido neutro.
56. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-55, que comprende, además, un crioprotector.
57. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-56, que comprende, además, un  
20 amortiguador.
58. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-57, en donde la composición comprende, además, un componente acuoso que comprende un agente biológicamente activo.
59. La composición de la reivindicación 58, en donde el agente biológicamente activo comprende un polipéptido.
- 25 60. La composición de la reivindicación 58, en donde el agente biológicamente activo comprende un ácido nucleico.
61. La composición de la reivindicación 60, en donde el ácido nucleico comprende ARN.
62. La composición de la reivindicación 60 o 61, en donde la composición tiene una relación de N/P de alrededor de 3-10.
- 30 63. La composición de la reivindicación 62, en donde la relación de N/P es de alrededor de  $6 \pm 1$ .
64. La composición de la reivindicación 62, en donde la relación de N/P es de alrededor de  $6 \pm 0,5$ .

65. La composición de la reivindicación 62, en donde la relación de N/P es de alrededor de 6.
66. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-65, que comprende un componente de ARN, en donde el componente de ARN comprende un ARNm.
67. La composición de la reivindicación 66, en donde el componente de ARN comprende una  
5 secuencia que codifica un agente de unión a ADN guiado por ARN, tal como un ARNm de nucleasa Cas.
68. La composición de la reivindicación 66 o 67, en donde el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas de clase 2.
69. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en donde el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas9.
- 10 70. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-69, en donde el componente de ARN comprende un ARN modificado.
71. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-70, en donde el componente de ARN comprende un ácido nucleico de ARNg.
72. La composición de la reivindicación 71, en donde el ácido nucleico de ARNg es un ARNg.
- 15 73. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 66-72, en donde el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas de clase 2 y un ARNg.
74. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde el ácido nucleico de ARNg es o codifica un ARN guía doble (ARNgd).
75. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en donde el ácido nucleico de ARNg  
20 es o codifica un ARN guía simple (ARNgs).
76. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 71-75, en donde el ARNg es un ARNg modificado.
77. La composición de la reivindicación 76, en donde el ARNg modificado comprende una modificación en uno o más de los primeros cinco nucleótidos en un extremo 5'.
- 25 78. La composición de la reivindicación 76 o 77, en donde el ARNg modificado comprende una modificación en uno o más de los últimos cinco nucleótidos en un extremo 3'.
79. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 58-78, que comprende, además, al menos una plantilla de ácido nucleico.
80. Un método de edición génica, que comprende poner en contacto una célula con una composición  
30 de cualquiera de las reivindicaciones 51-79.
81. Un método para escindir un ADN, que comprende poner en contacto una célula con una

composición de cualquiera de las reivindicaciones 51-80.

82. El método de la reivindicación 81, en donde la etapa de contacto produce un corte de ADN monocatenario.

5 83. El método de la reivindicación 81, en donde la etapa de contacto produce un corte de ADN bicatenario.

84. El método de la reivindicación 81, en donde la composición comprende un ARNm de Cas de clase 2 y un ácido nucleico de ARNg.

85. El método de la reivindicación 80 o 84, que comprende, además, introducir al menos una plantilla de ácido nucleico en la célula.

10 86. El método de la reivindicación 85, que comprende poner en contacto la célula con una composición que comprende una plantilla de ácido nucleico.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en donde el método comprende administrar la composición a un animal.

15 88. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en donde el método comprende administrar la composición a un ser humano.

89. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en donde el método comprende administrar la composición a una célula.

90. El método de la reivindicación 89, en donde la célula es una célula eucariota.

20 91. El método de la reivindicación 80, en donde el método comprende administrar ARNm formulado en una primera composición de LNP y una segunda composición de LNP que comprende uno o más de un ARNm, un ARNg, un ácido nucleico de ARNg y una plantilla de ácido nucleico.

92. El método de la reivindicación 91, en donde la primera y segunda composición de LNP se administran de forma simultánea.

25 93. El método de la reivindicación 91, en donde la primera y segunda composición de LNP se administran de forma secuencial.

94. El método de la reivindicación 91, en donde el método comprende administrar el ARNm y el ácido nucleico de ARNg formulados en una única composición de LNP.

95. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-94, en donde la edición génica produce una inactivación génica.

30 96. El método de cualquiera de las reivindicaciones 80-94, en donde la edición génica produce una corrección génica.