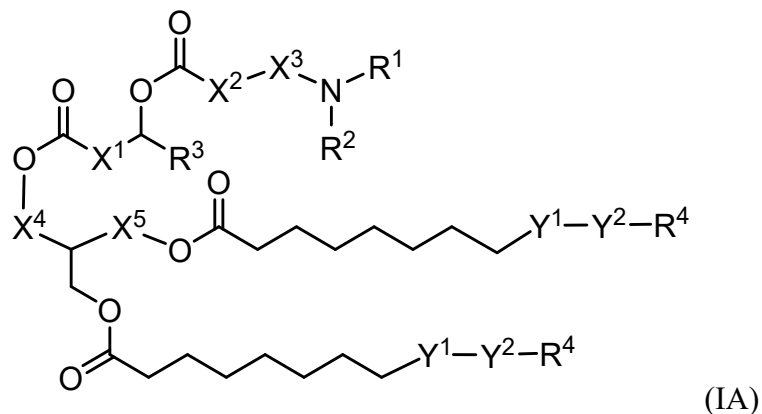


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula IA;



en el que, independientemente para cada aparición,

X¹ es alquileo C₁₋₃ o ,

X² se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace, con la condición de que cuando X² es O, R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y cualquier R¹ o un átomo de carbono de X³ forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros;

X³ es alquileo C₂₋₄,

X⁴ es alquileo C₁ o un enlace,

X⁵ es alquileo C₁ o un enlace,

R¹ es alquilo C₁₋₃,

R² es alquilo C₁₋₃, o

R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y cualquier R¹ o un átomo de carbono de X³ forman un anillo de 4 miembros, de 5 miembros, o de 6 miembros,

Y¹ se selecciona de un enlace, -CH=CH-, -(C=O)O-, y -O(C=O)-,

Y² se selecciona de -CH₂-CH=CH- y alquileo C₃-C₄,

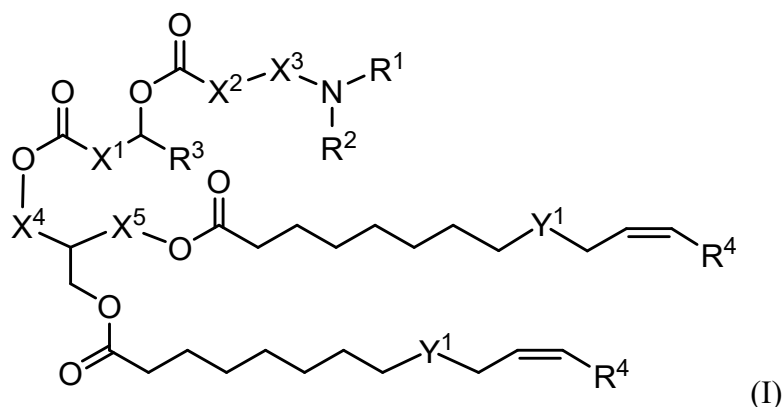
R³ se selecciona de H, cicloalquilo C₅₋₇, alqueno C₈-C₁₀, y alquilo C₃₋₁₈,

R⁴ es alquilo C₄₋₈,

o una sal del mismo,

con la condición de que cuando R² es Me, R³ es alquilo C₁₂ lineal, X¹ es alquilenos C₂, X² es O, X³ es alquilenos C₃, X⁴ es un enlace, X⁵ es alquilenos C₁, Y¹ es *cis* -CH=CH-, y -Y²-R⁴ es *cis*-CH₂-CH=CH-(alquilo C₅), entonces R¹ es alquilo C₂₋₃.

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



en el que, independientemente para cada ocurrencia,

X¹ es alquilenos C₂₋₃,

X² se selecciona de O, NH, NMe, y un enlace, con la condición de que cuando X² es O, R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y cualquier R¹ o un átomo de carbono de X³ forman un anillo de 5 miembros, 4 miembros o 6 miembros,

X³ es alquilenos C₂₋₄,

X⁴ es alquilenos C₁ o un enlace,

X⁵ es alquilenos C₁ o un enlace,

R¹ es alquilo C₁₋₂,

R² es alquilo C₁₋₂, o

R² tomado junto con el átomo de nitrógeno y cualquier R¹ o un átomo de carbono de X³ forman un anillo de 5 miembros o 6 miembros,

Y¹ se selecciona de -CH=CH-, -(C=O)O-, y -O(C=O)-,

R³ se selecciona de H, cicloalquilo C₅₋₇, y alquilo C₃₋₁₈,

R⁴ es alquilo C₄₋₇,

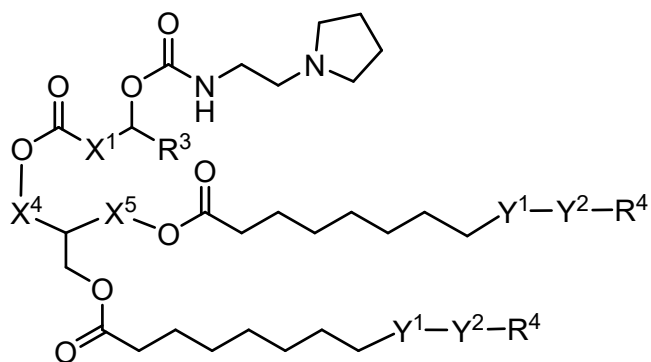
o una sal del mismo,

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* -CH=CH-, y R^4 es alquilo C_5 , entonces R^1 es alquilo C_2 .

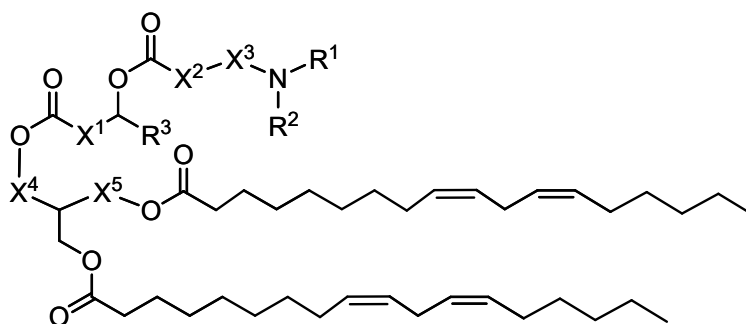
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto se enriquece enantioméricamente o se enriquece diastereoméricamente.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^1 es alquileo C_2 .
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X^1 es alquileo C_1 .
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X^1 es alquileo C_3 lineal.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X^1 es alquileo C_3 ramificado.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^2 es NH.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X^2 es O.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X^2 es NMe.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que X^2 es un enlace.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^3 es alquileo C_{2-3} .
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que X^3 es alquileo C_{3-4} .
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^2 y un átomo de carbono de X^3 tomados juntos forman un anillo de 4 miembros.
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^2 y un átomo de carbono de X^3 tomados juntos forman un anillo de 5 miembros.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^2 y un átomo de carbono de X^3 tomados juntos forman un anillo de 6 miembros.
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10-15, en el que X^2 selecciona de NH, NMe, y un enlace; y R^2 es alquilo C_1 .
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10-16 en el que X^2 selecciona de NH, NMe, y un enlace; y R^2 es alquilo C_2 .
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 4 miembros.
20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 5 miembros.
21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^1 y R^2 juntos forman un anillo de 6 miembros.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R^1 es alquilo C_1 .
23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R^1 es alquilo C_2 .
24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{8-16} lineal.
25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{7-12} lineal.
26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^3 es alquilo C_{7-9} lineal.
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^3 es alquilo C_{3-6} lineal.
28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^3 es alquilo C_{6-10} ramificado.

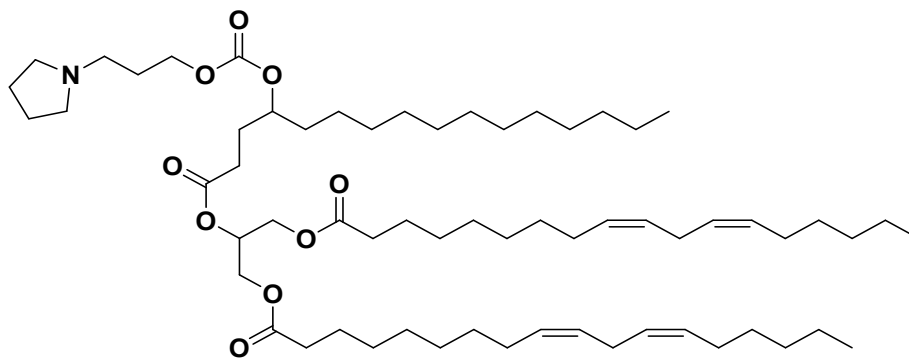
29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^3 es cicloalquilo C_{5-7} .
30. El compuesto de la reivindicación 29, en el que R^3 es cicloalquilo C_6 .
31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^3 es alqueno C_{8-10} .
32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en el que R^3 es H.
33. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^4 es alquilo C_{5-6} lineal.
34. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^4 es un enlace.
35. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que X^5 es alqueno C_1 .
36. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y^2-R^4 es $-CH_2-CH=CH-R^4$.
37. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en el que Y^2 es alqueno C_3 lineal.
38. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y^1 selecciona de un enlace, $-CH=CH-$, y $-O(C=O)-$.
39. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y^1 selecciona de $-CH=CH-$ y $-O(C=O)-$.
40. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula II:

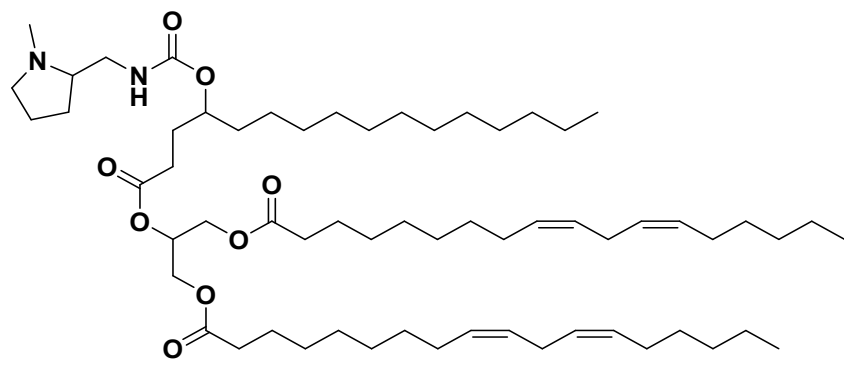
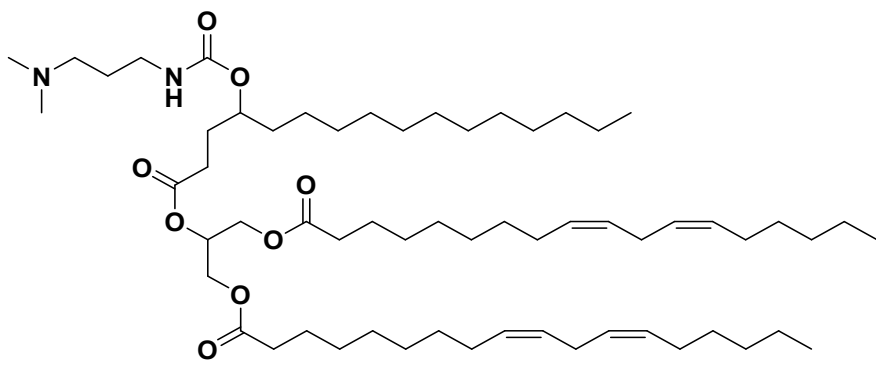
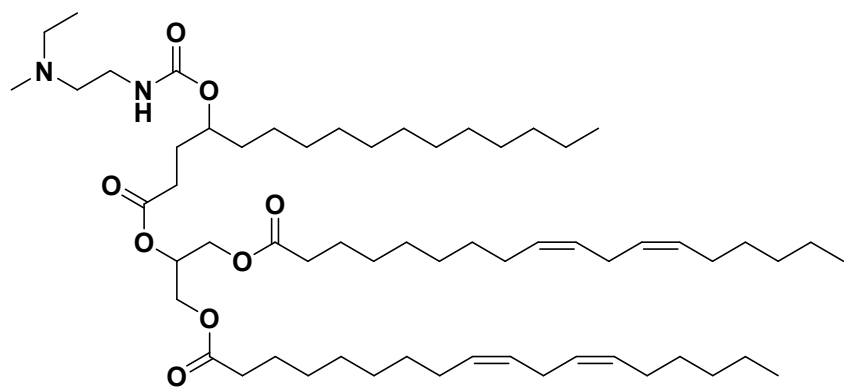
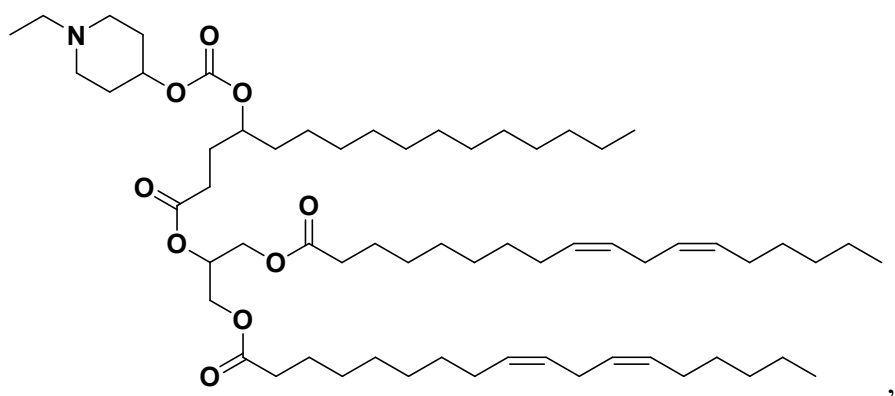


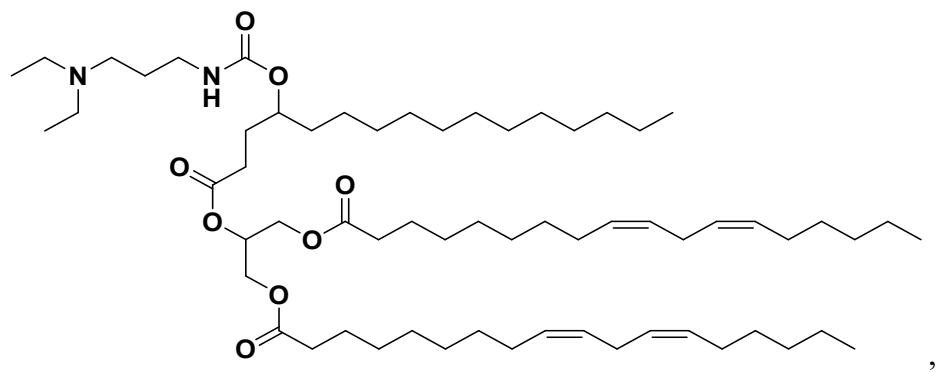
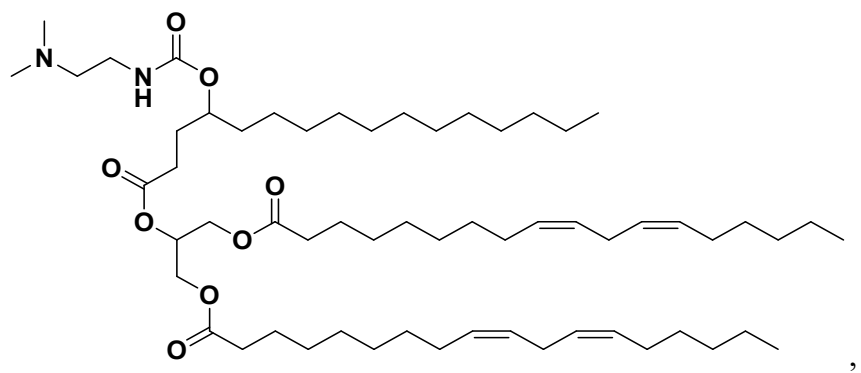
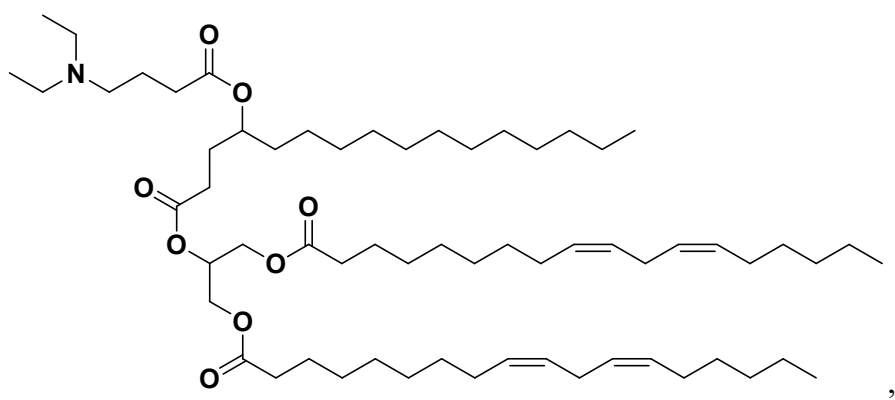
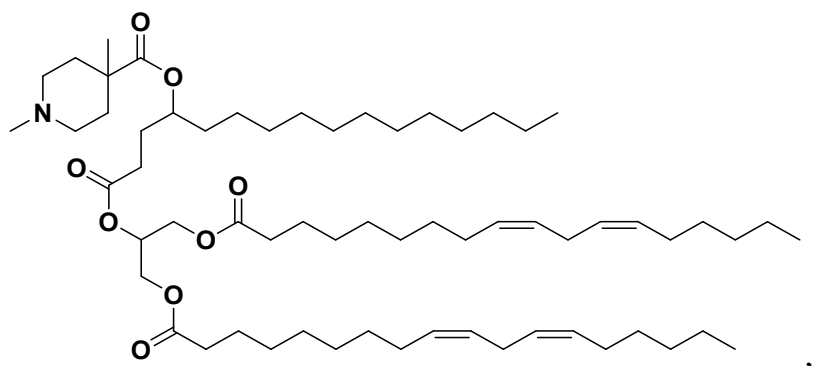
41. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula III;

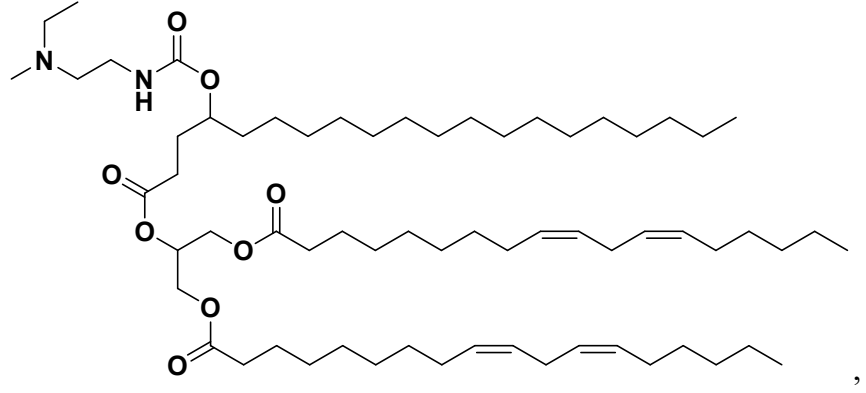
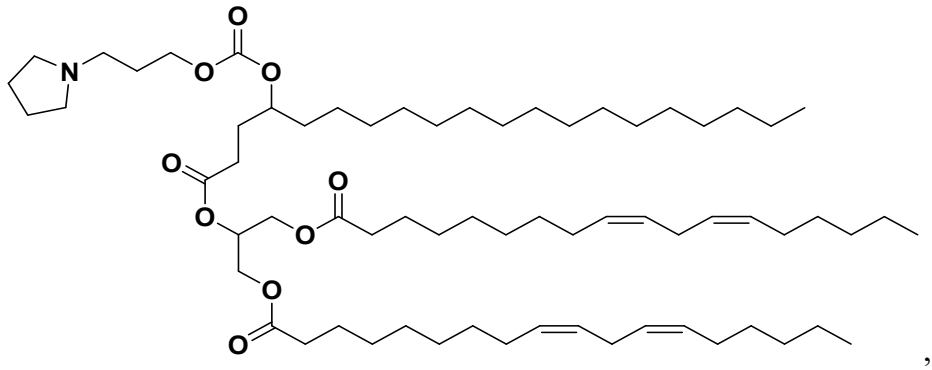
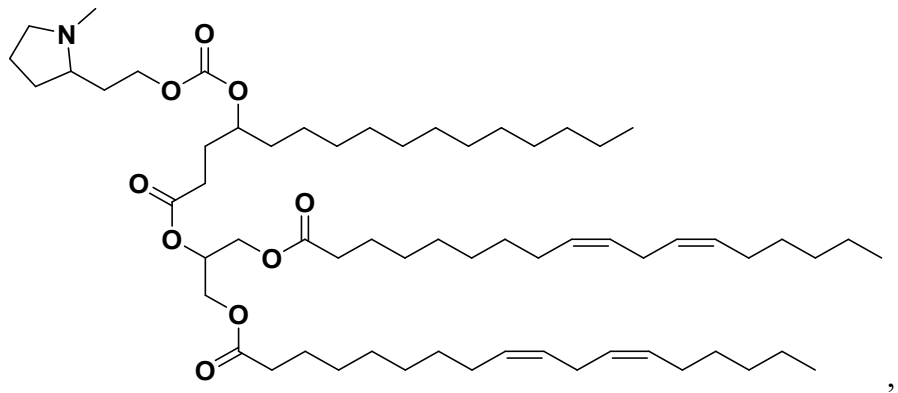
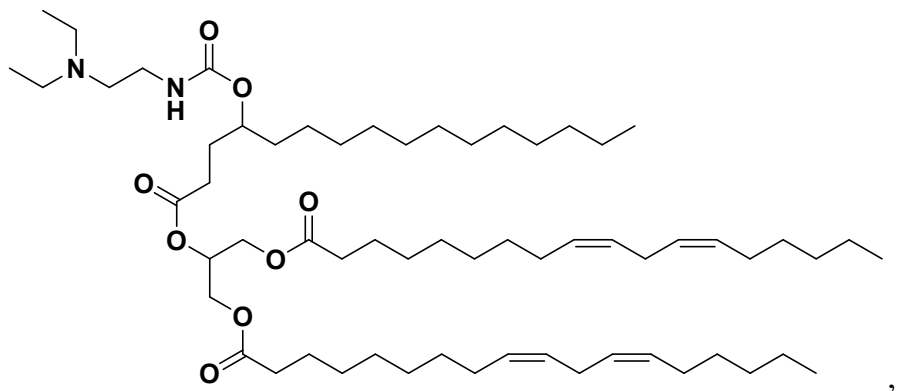


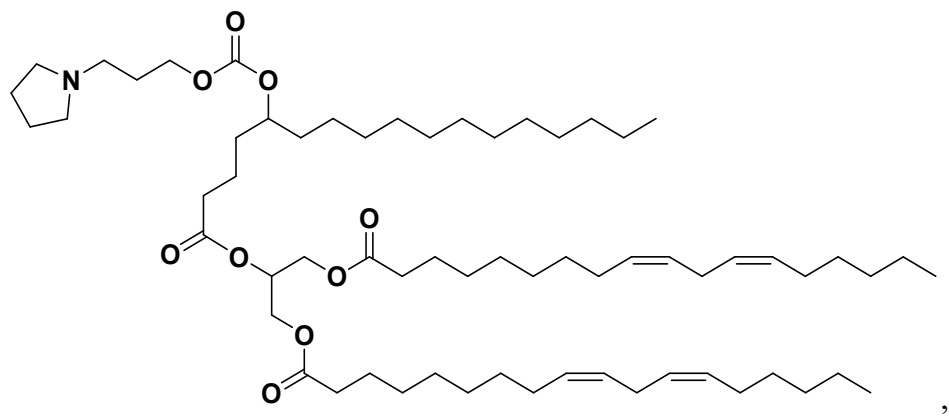
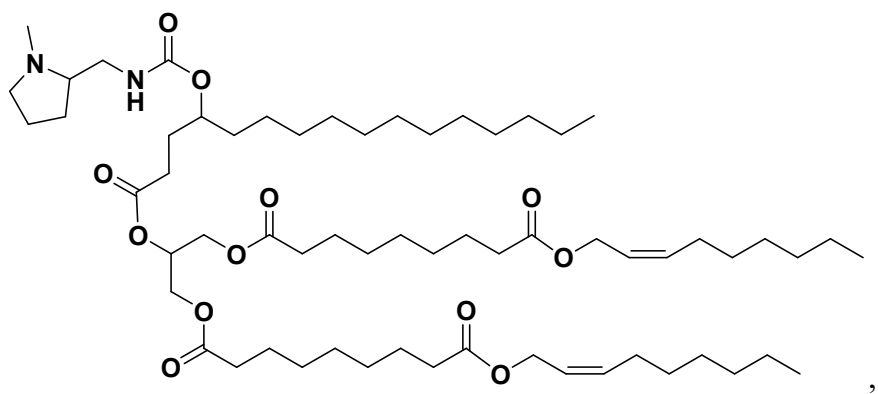
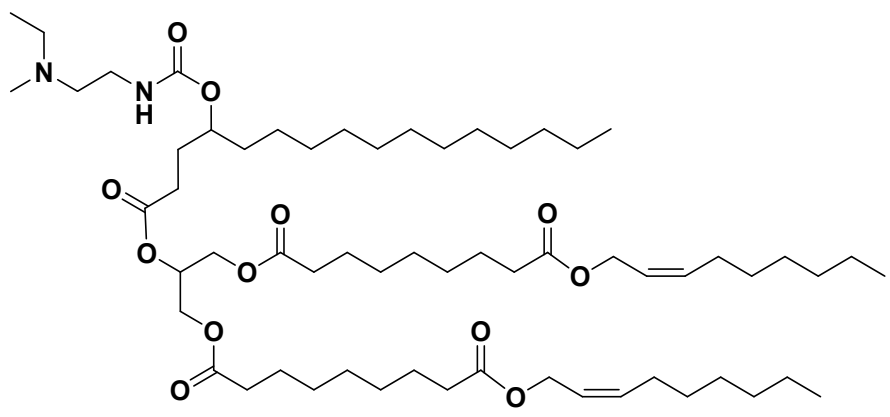
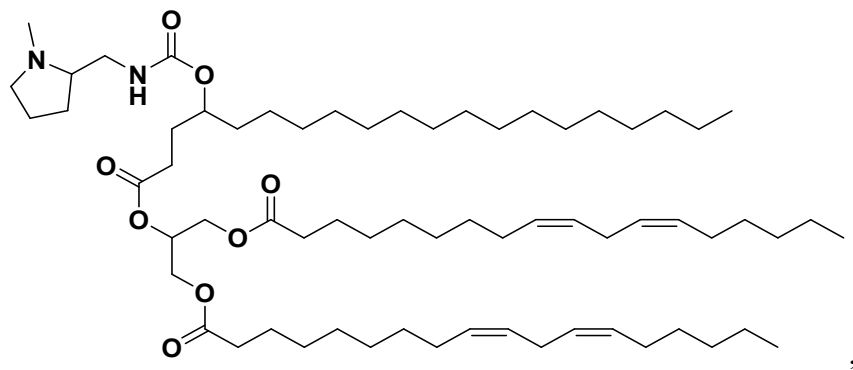
42. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

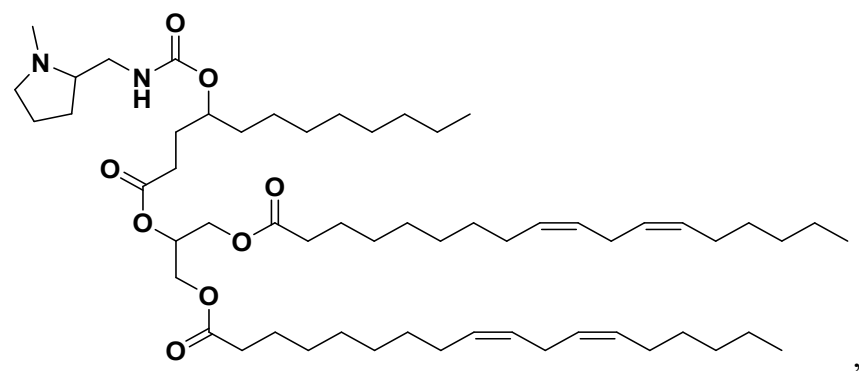
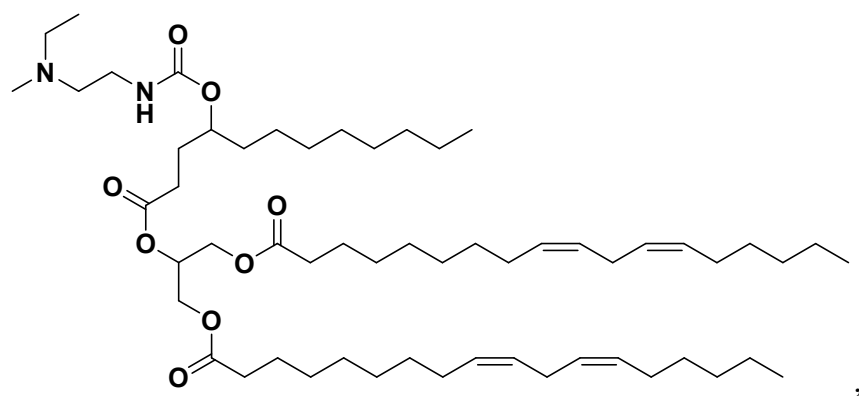
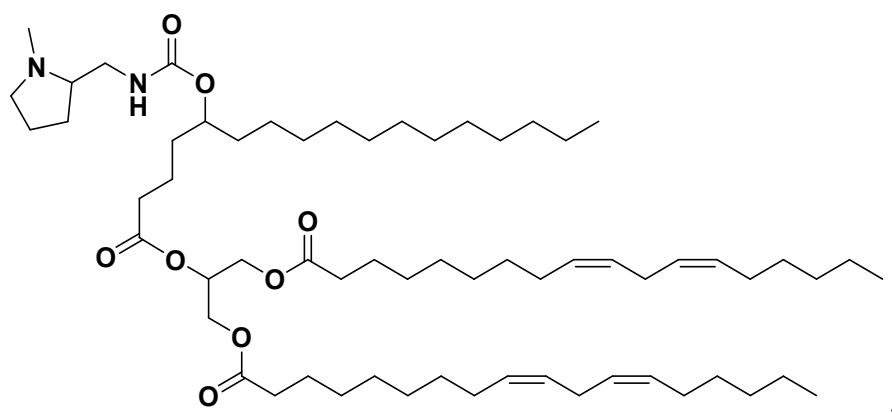
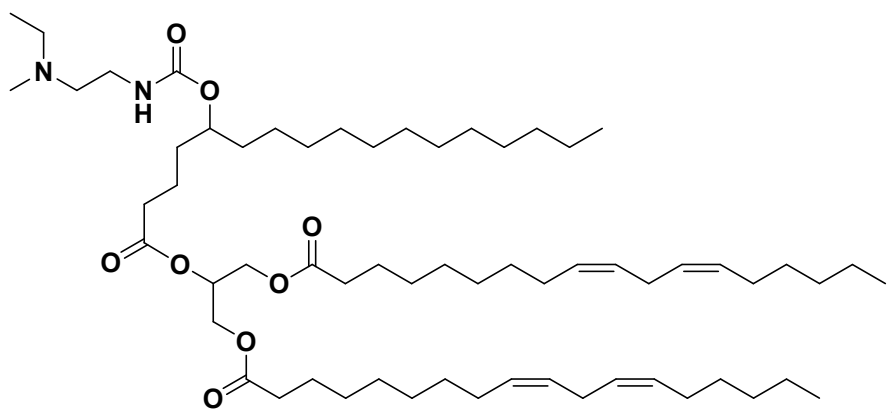


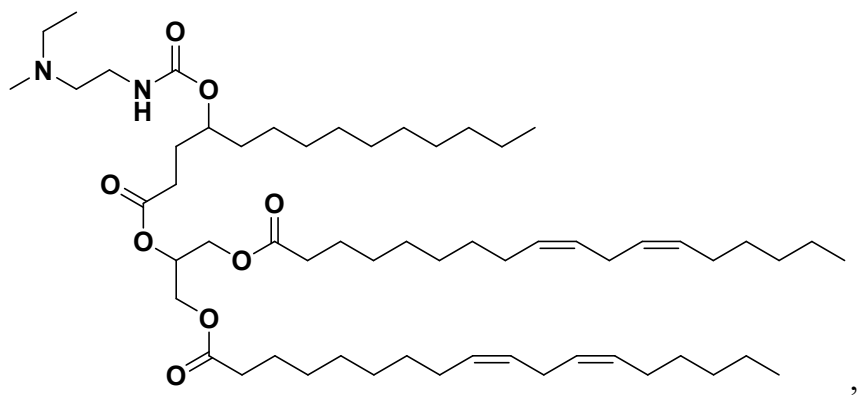
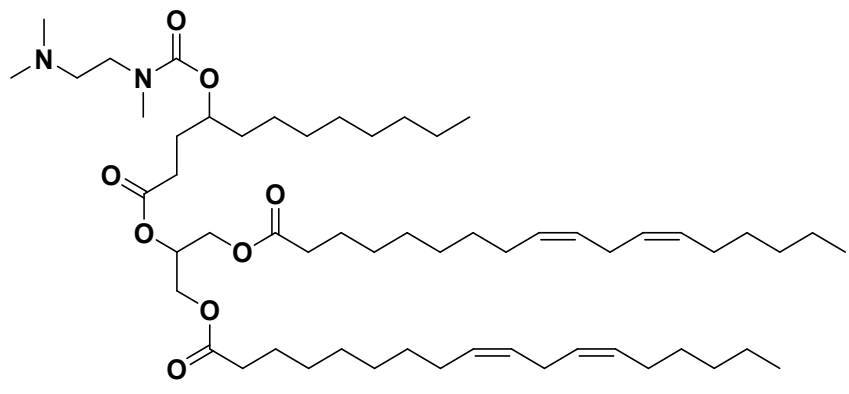
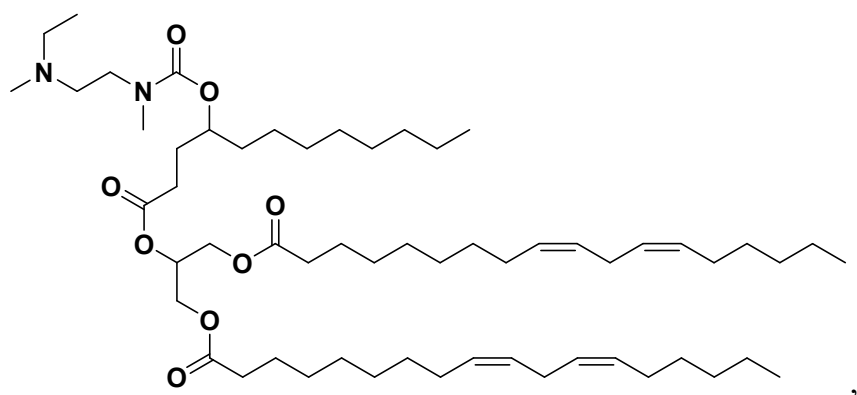
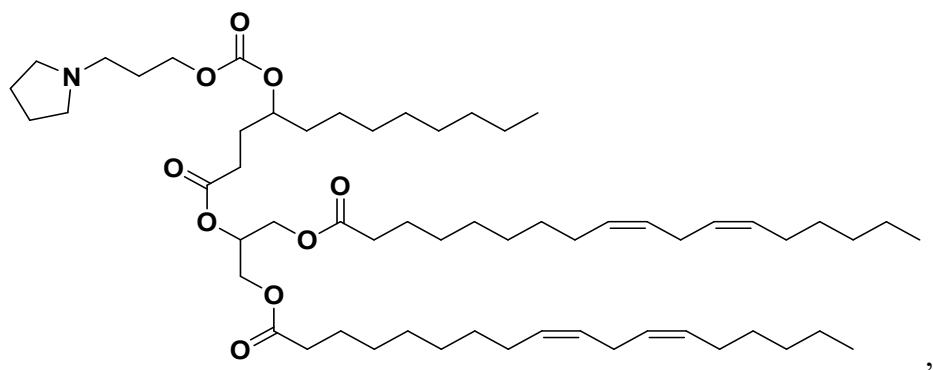


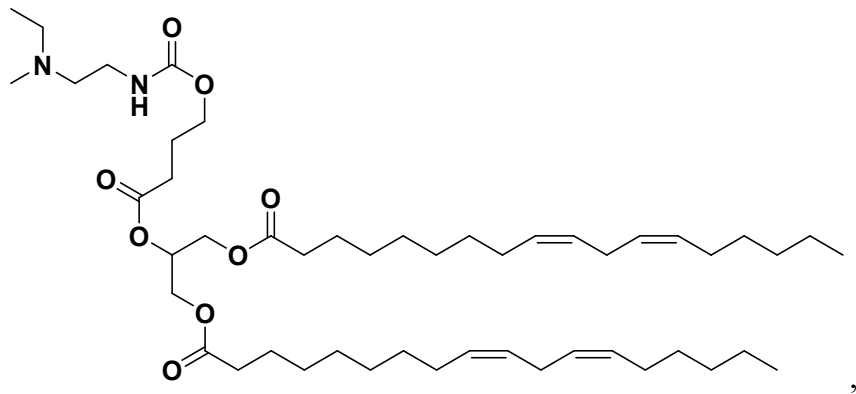
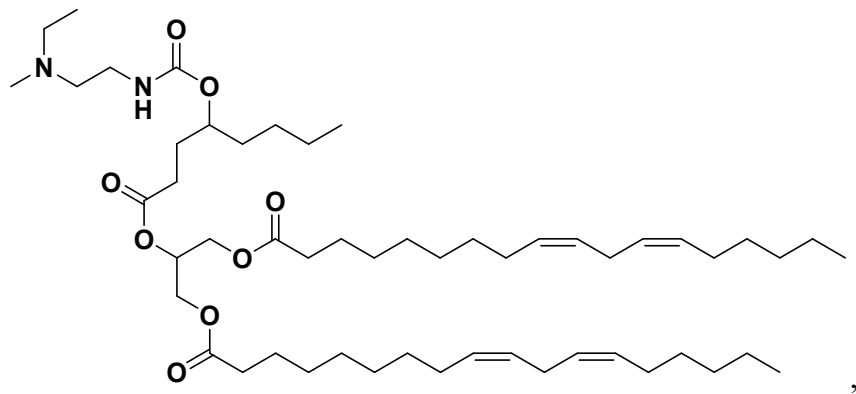
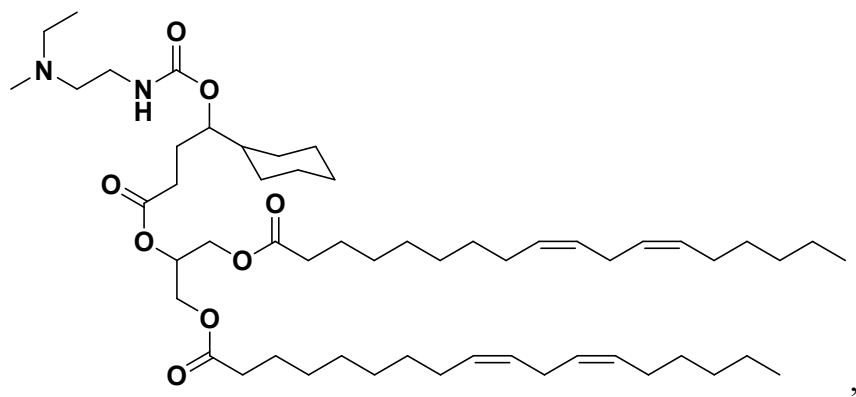
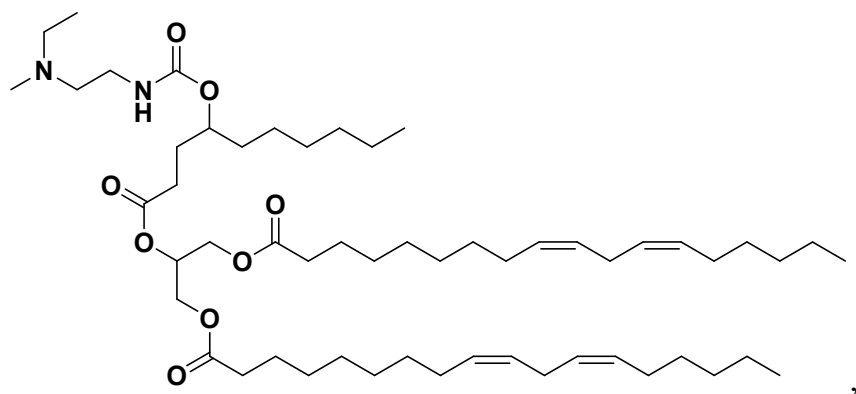


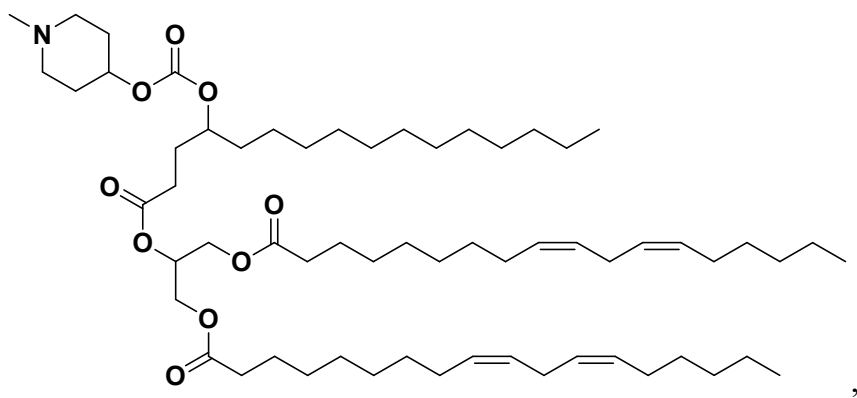
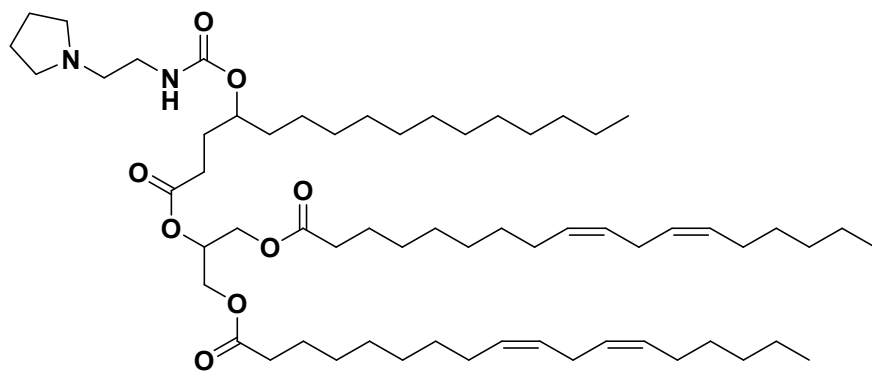
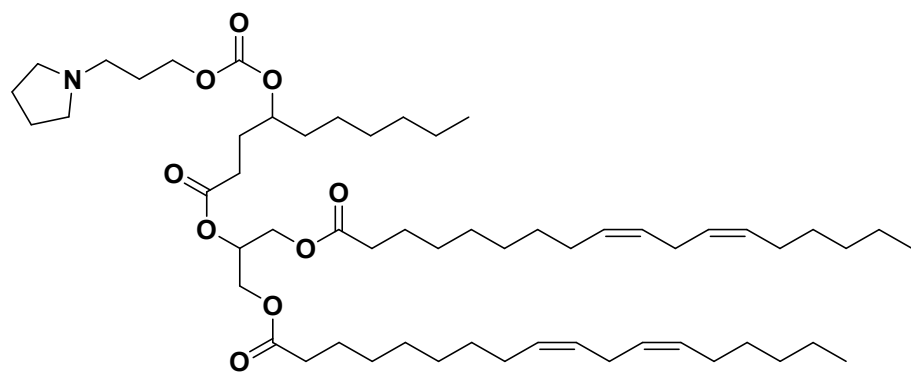
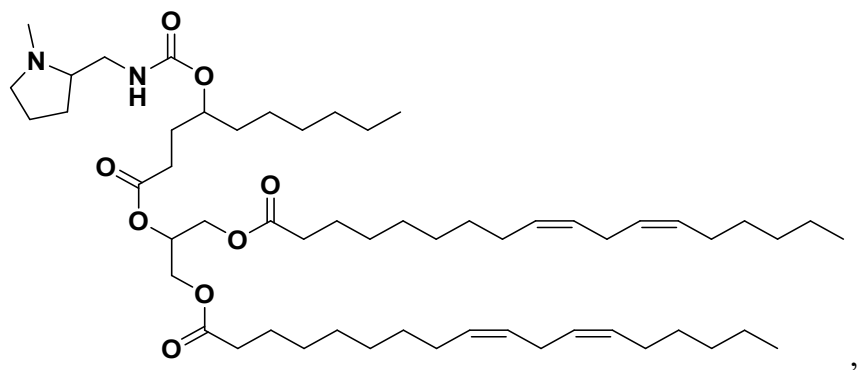


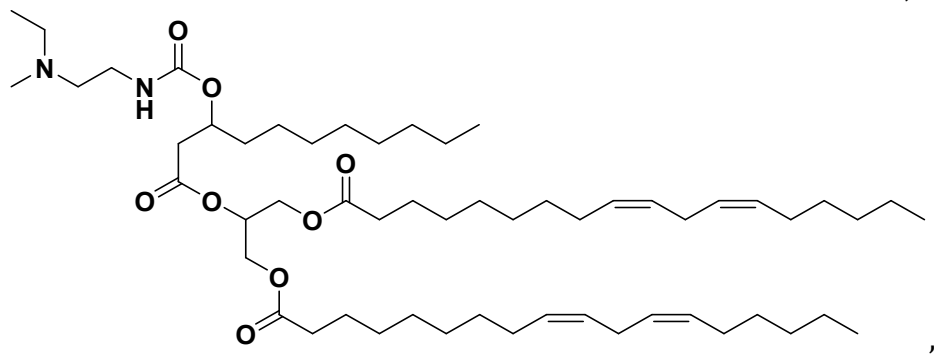
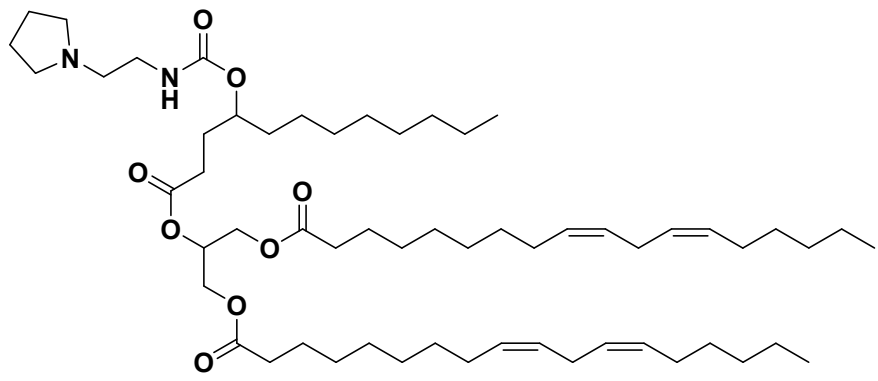
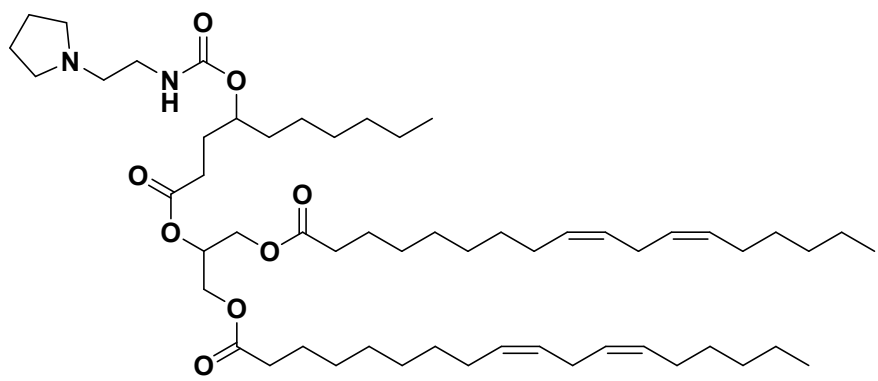
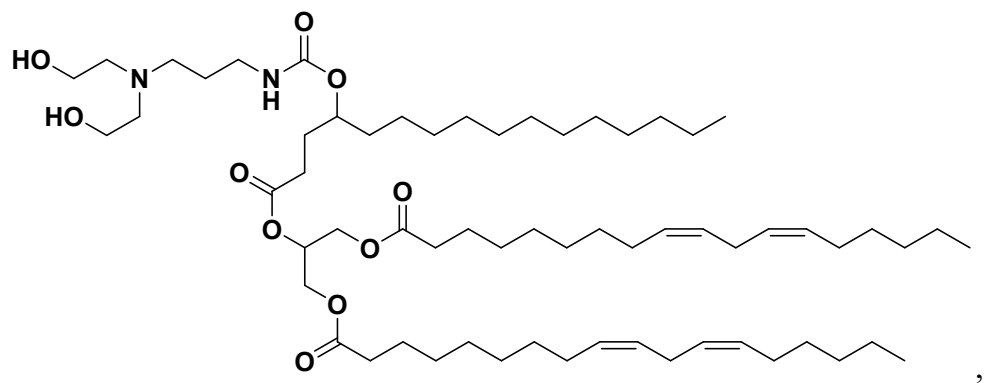


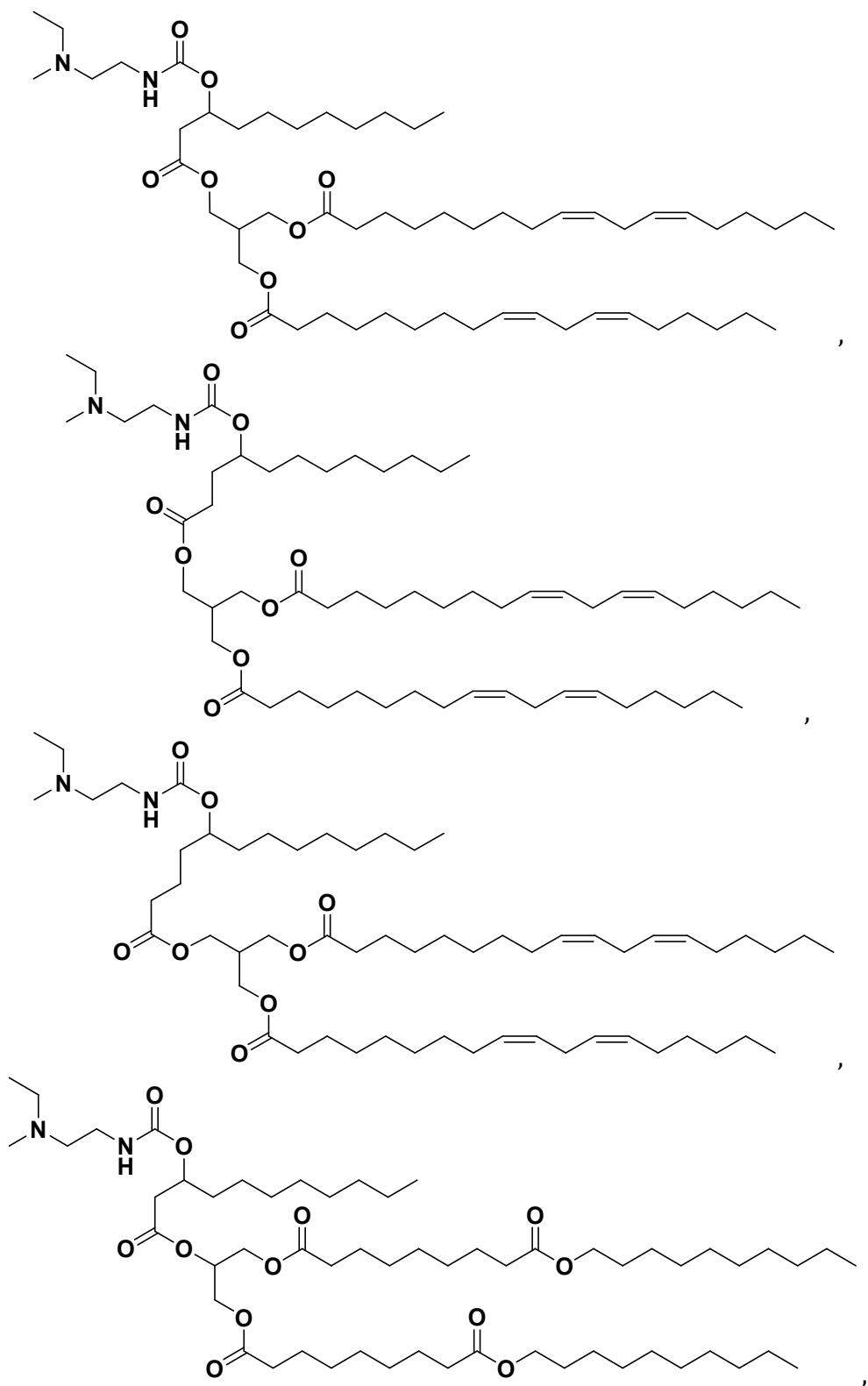


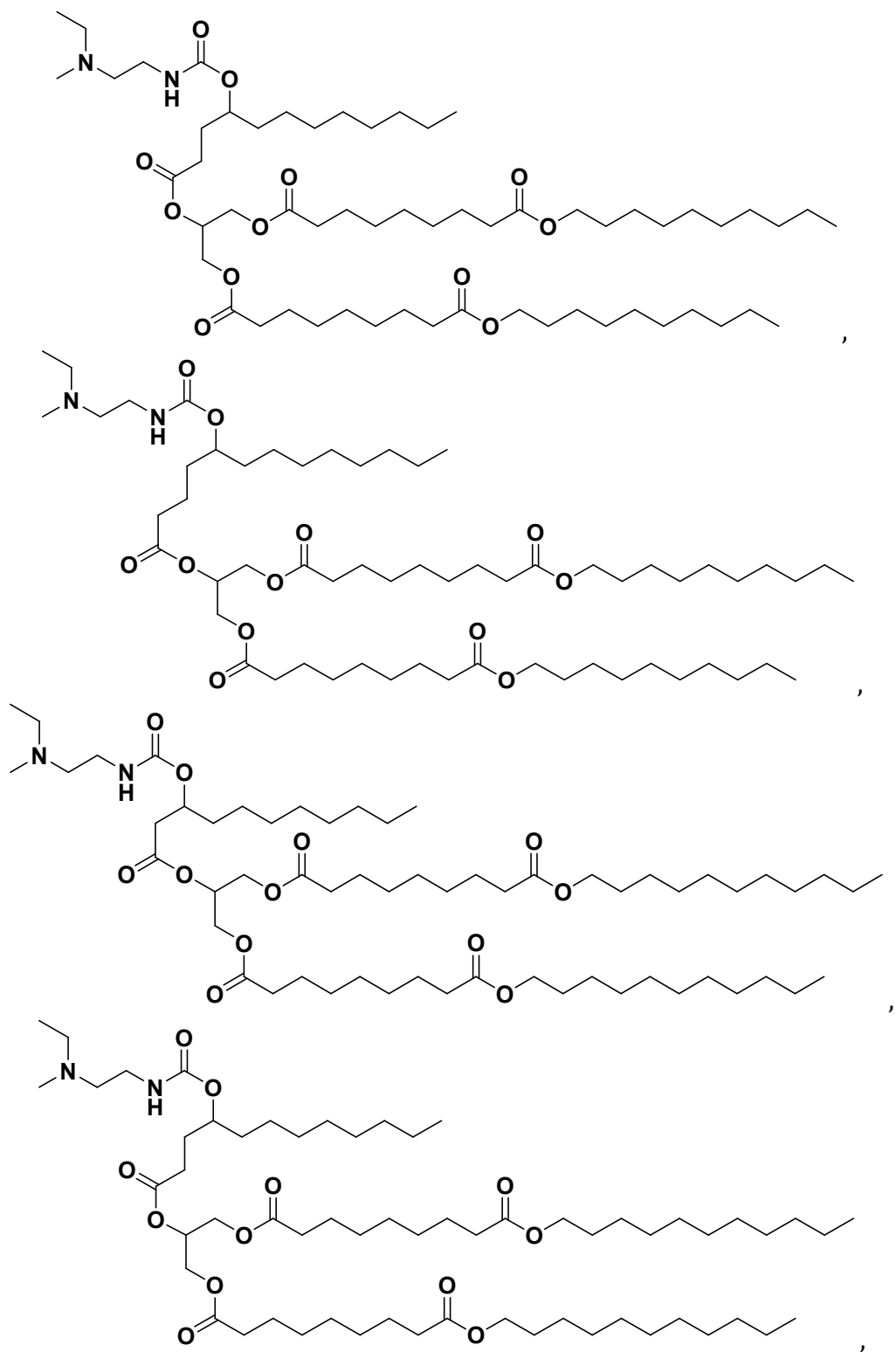






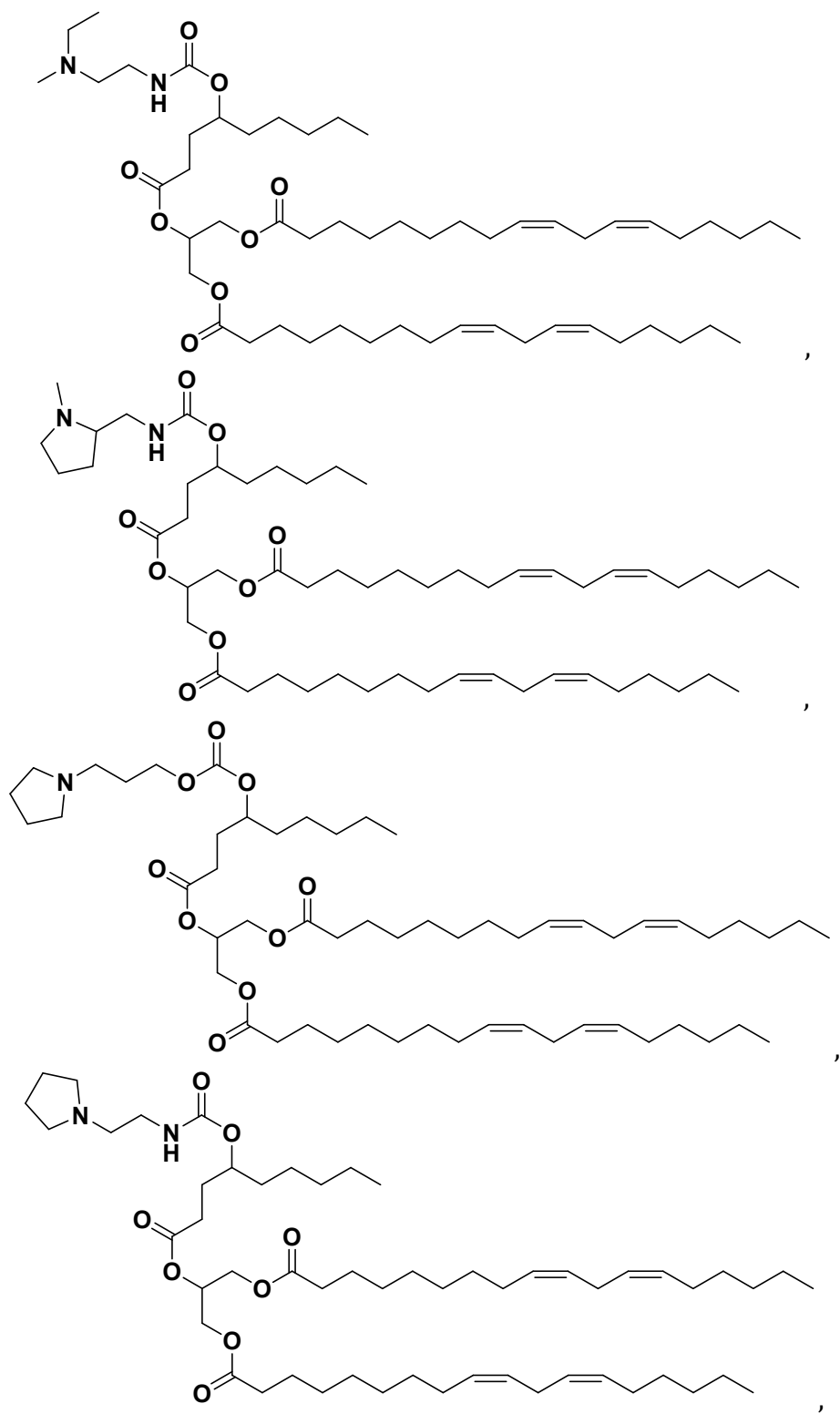


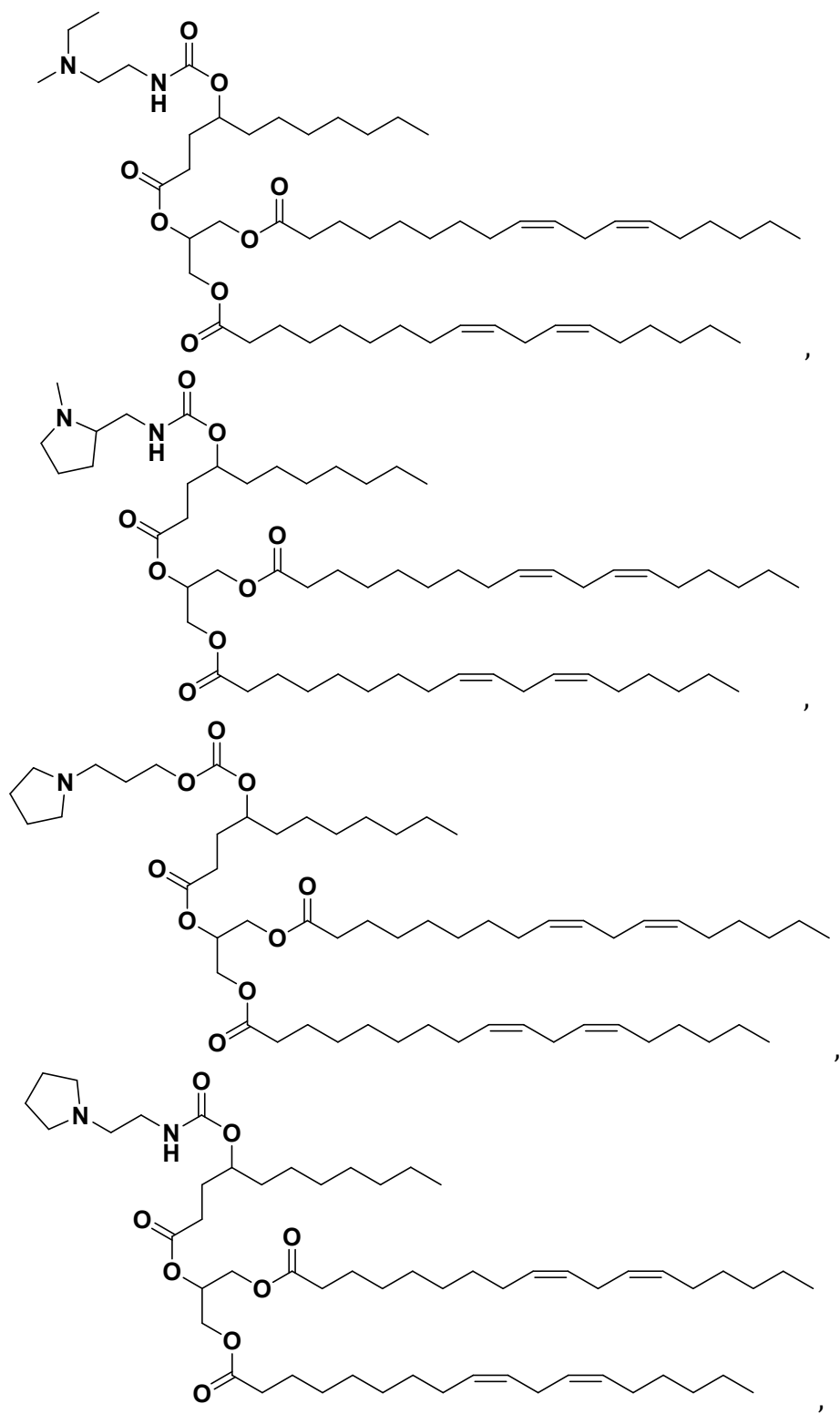




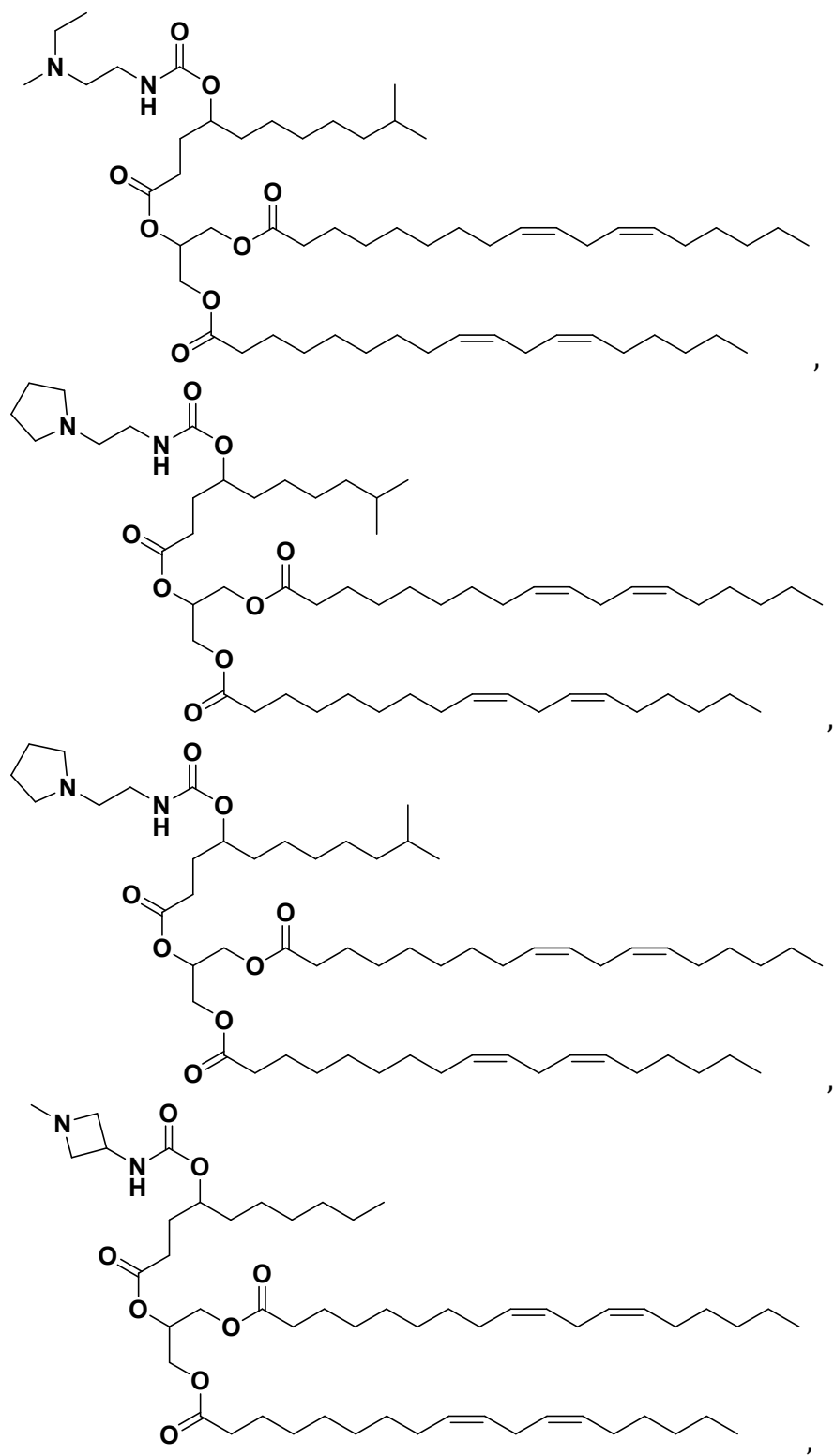


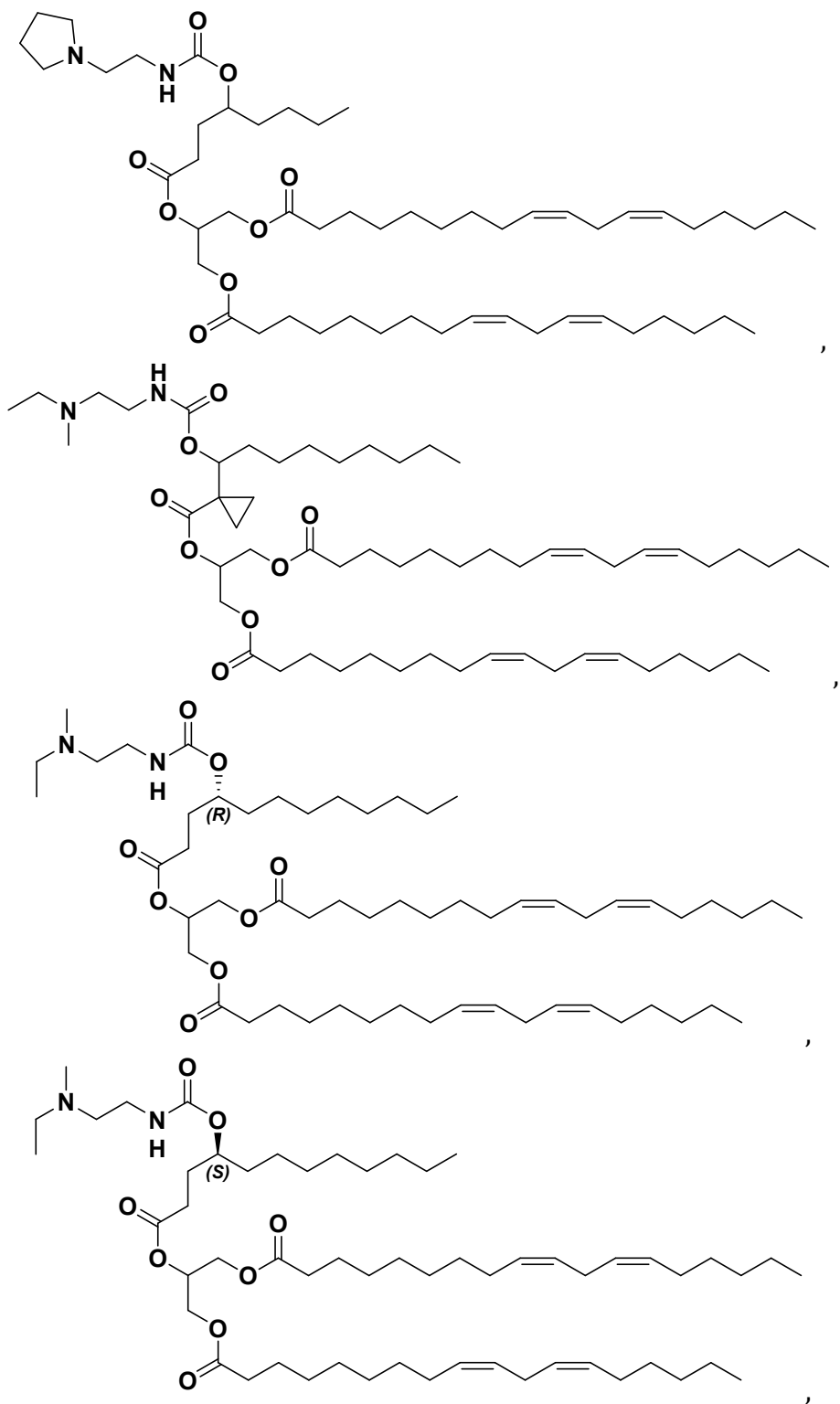


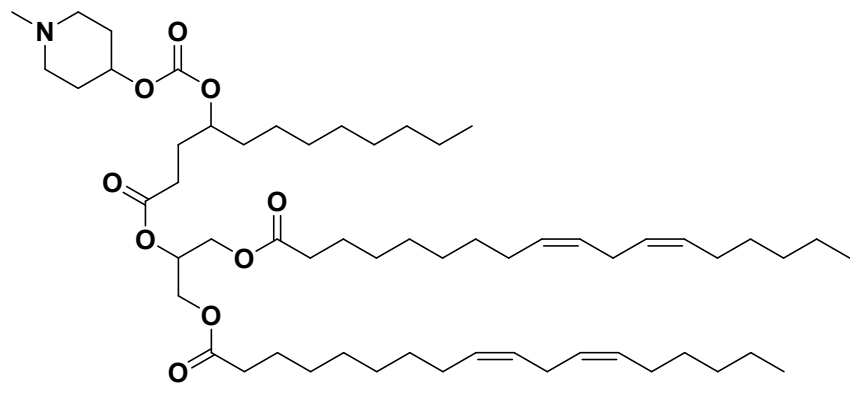
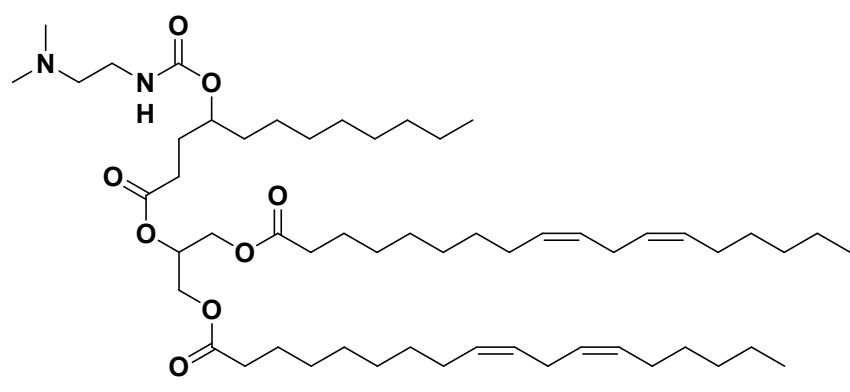
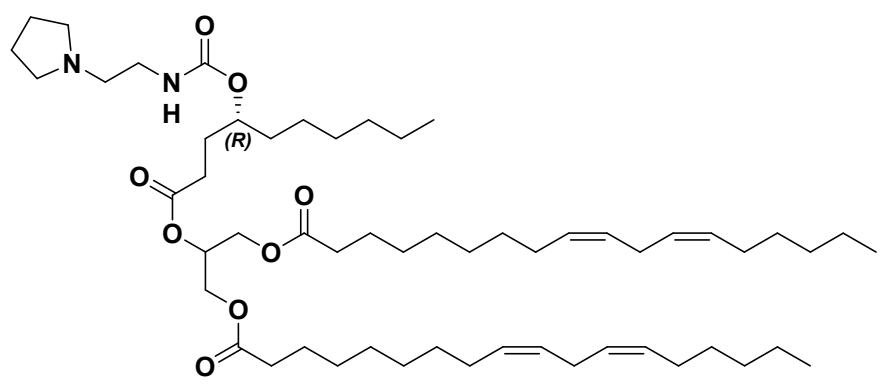
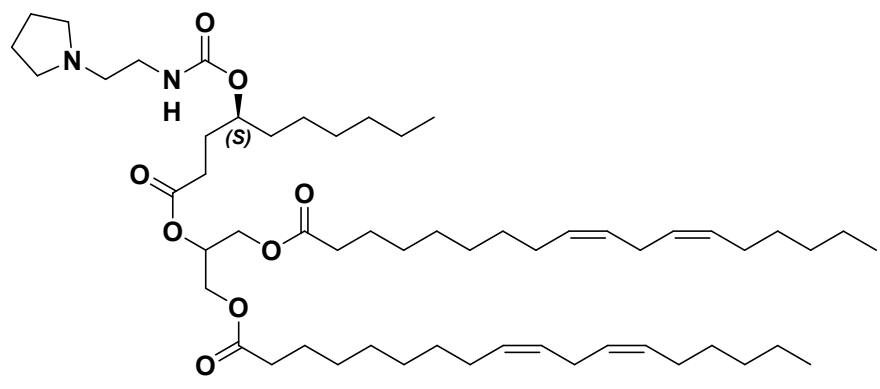


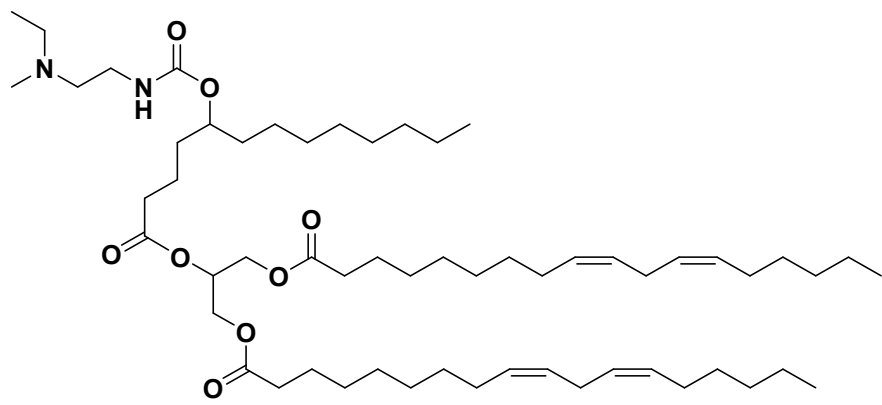
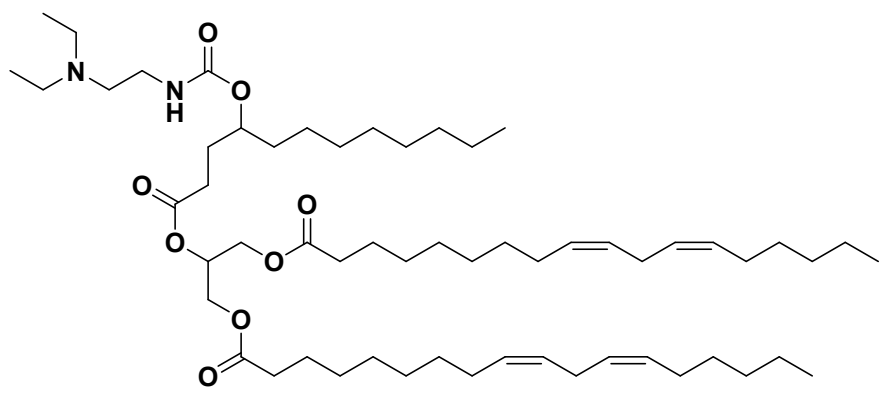
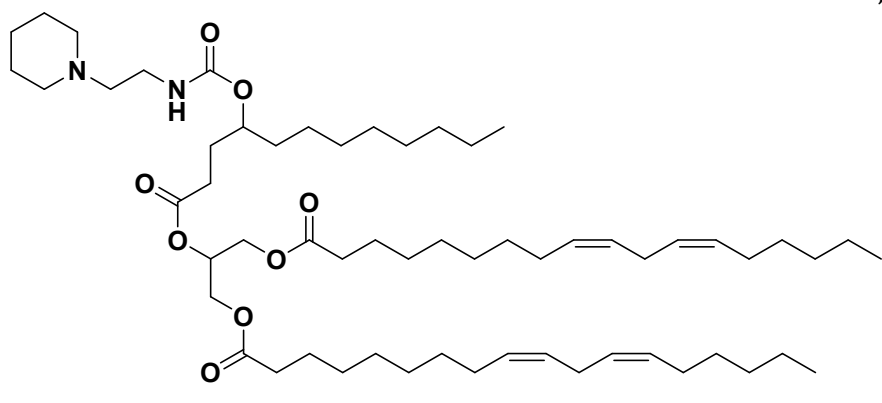
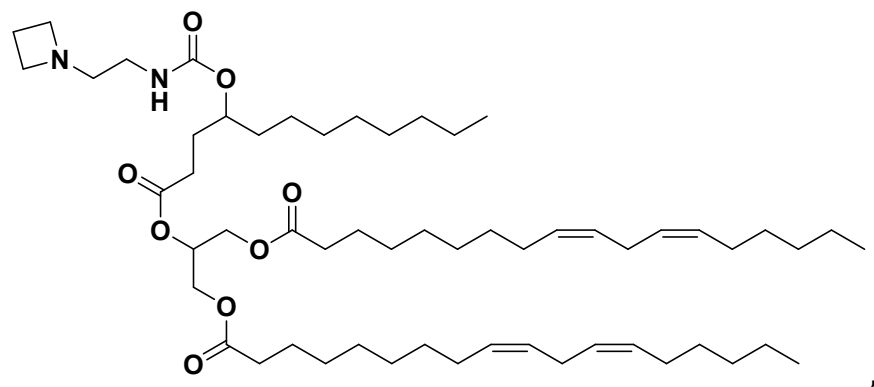


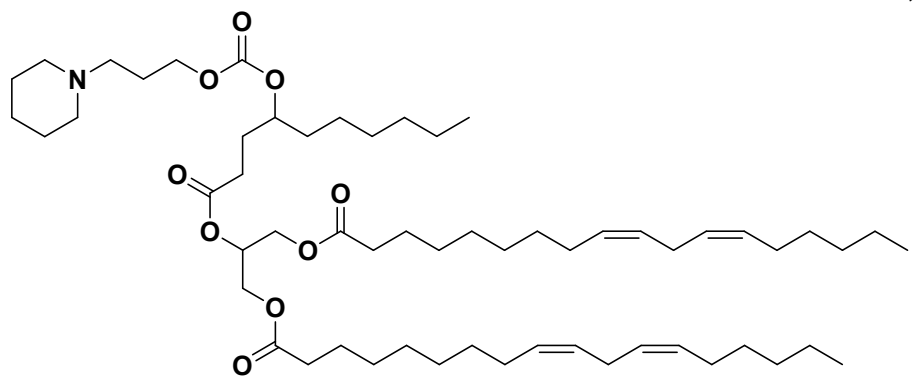
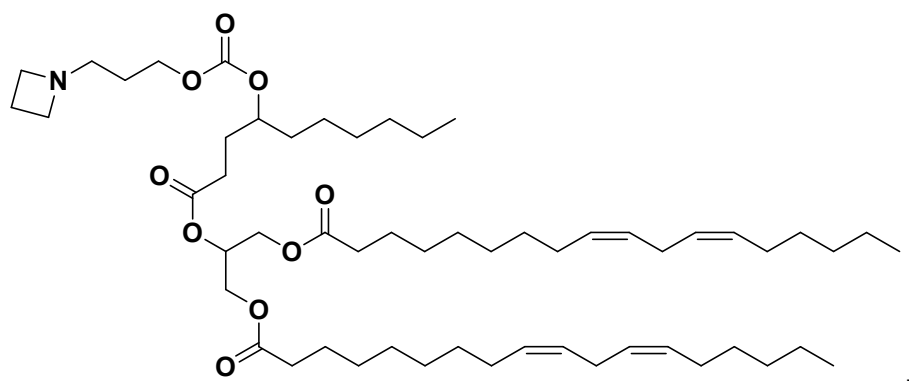
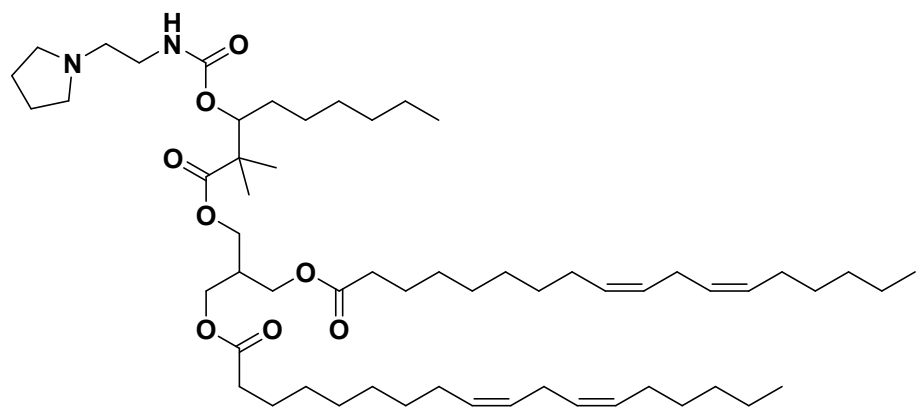
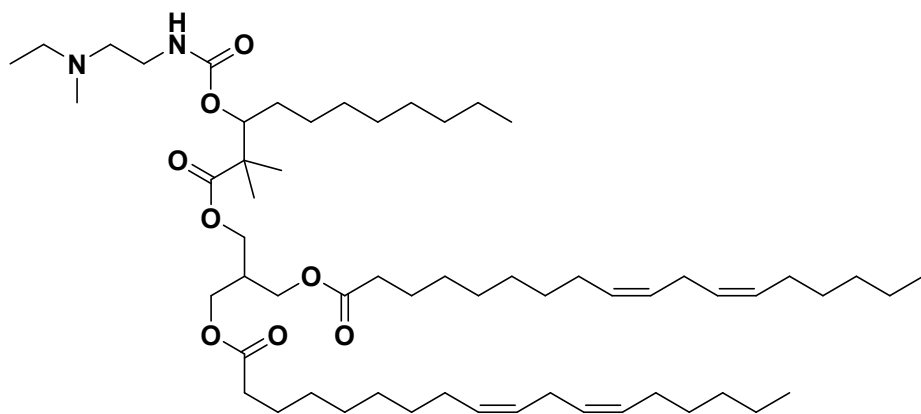




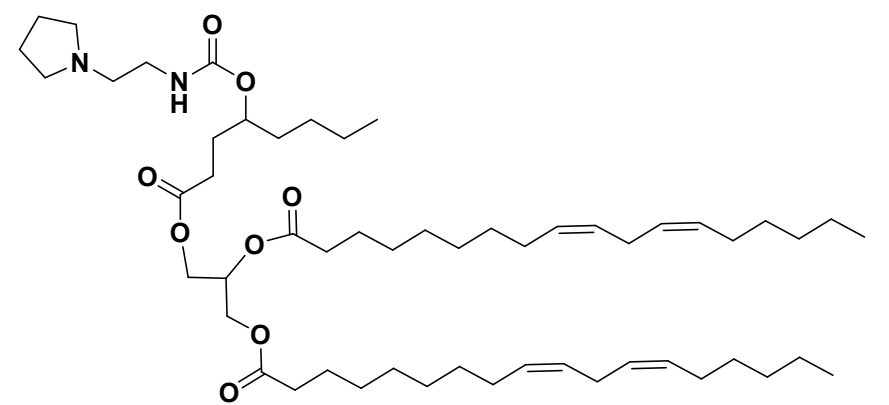
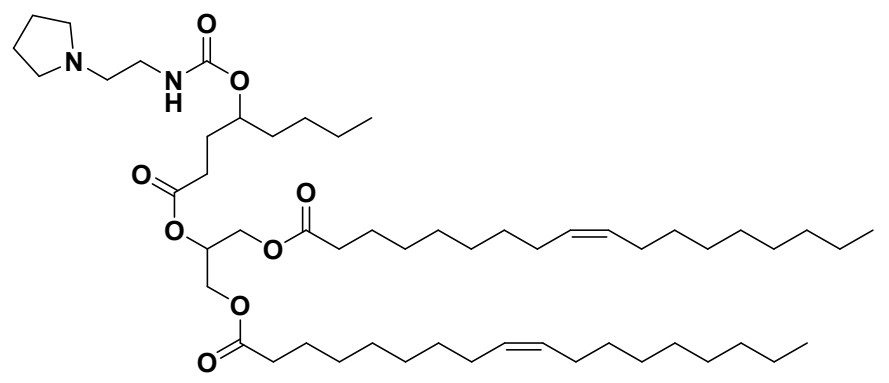
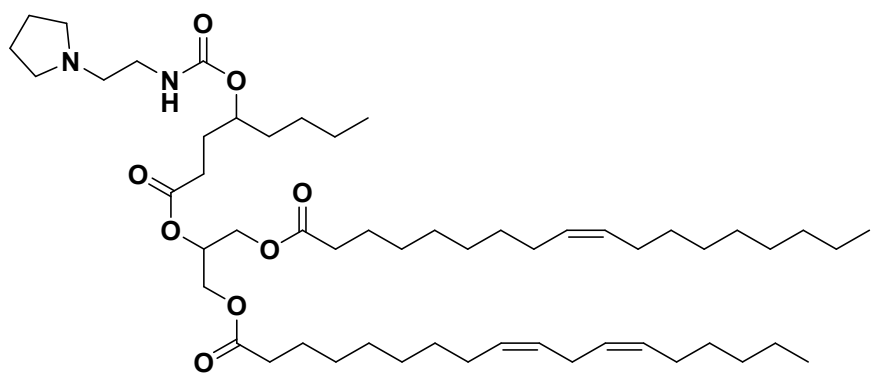
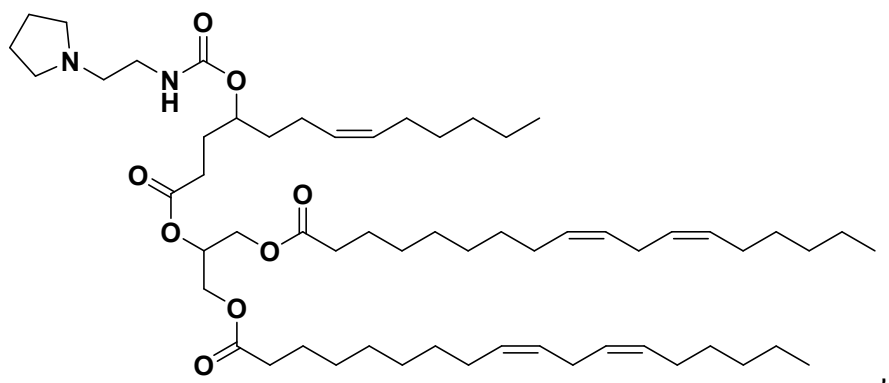


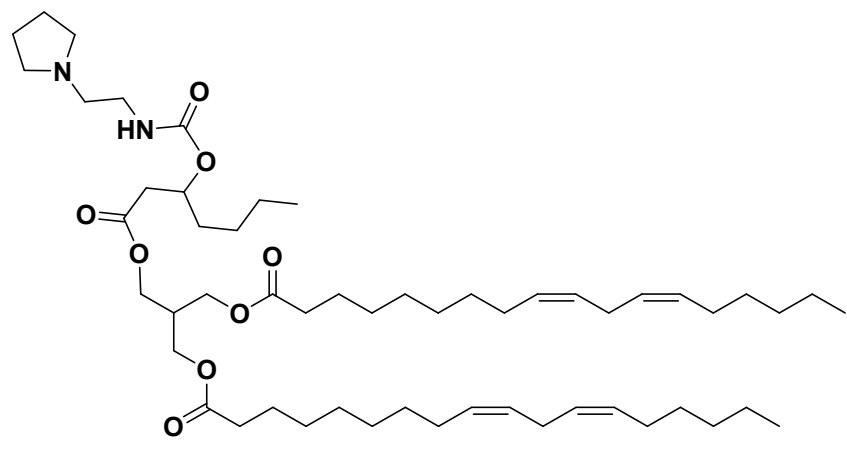
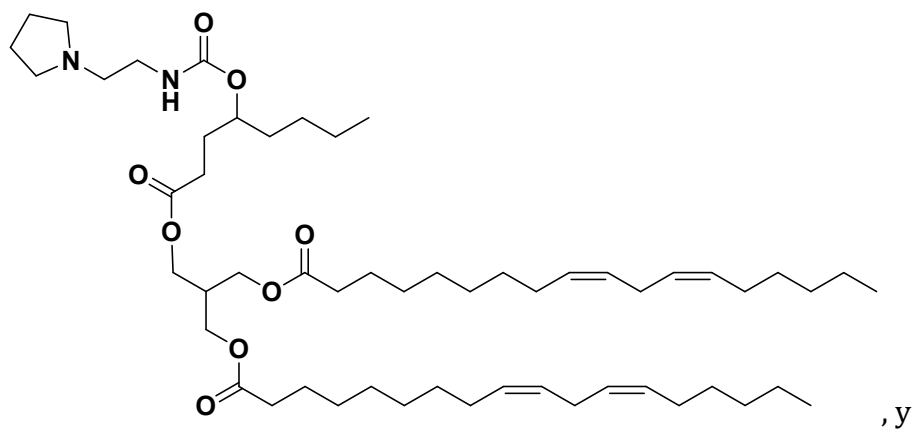






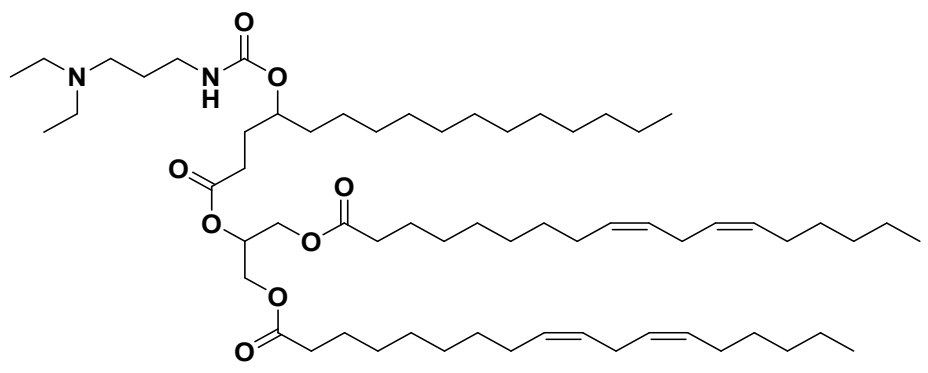


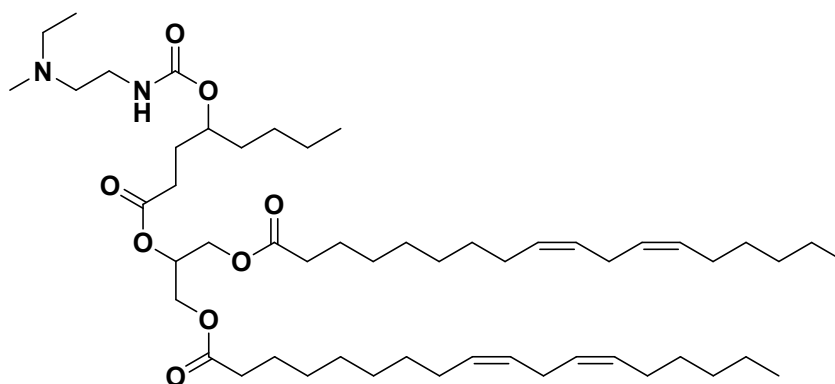
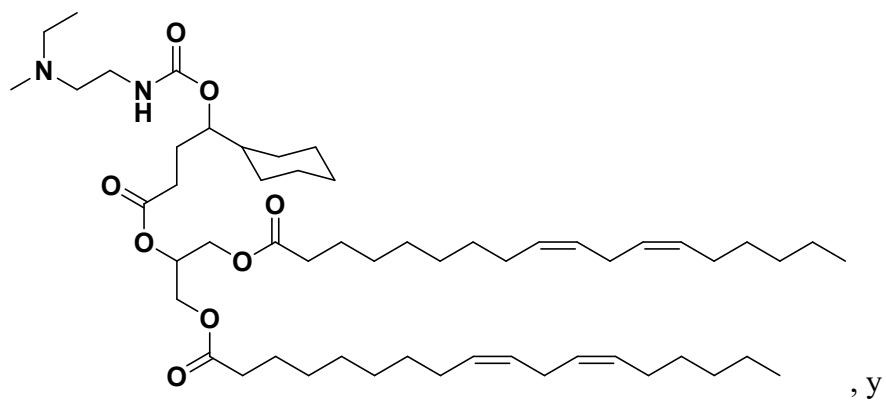




O una sal de los mismos

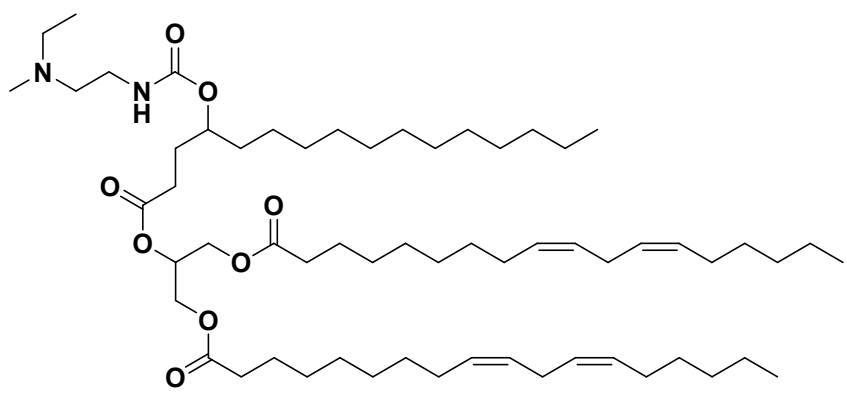
43. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

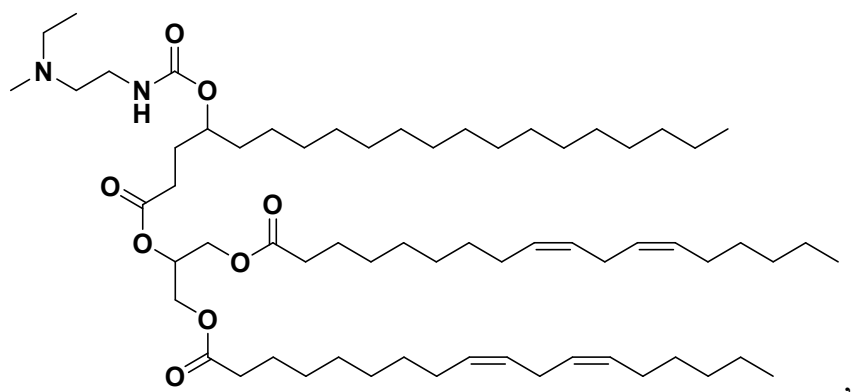




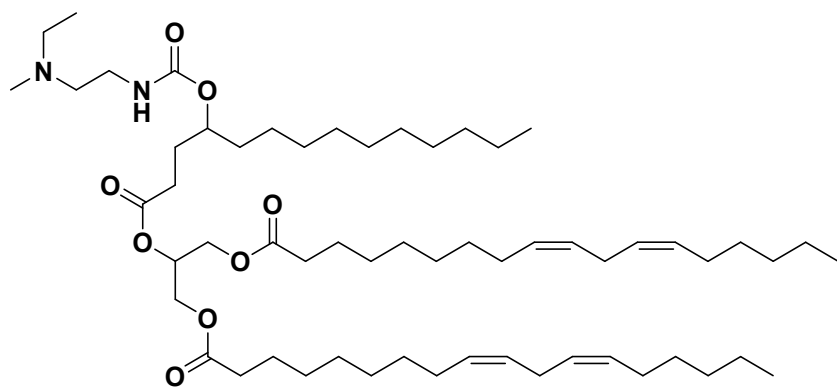
o una sal de los mismos

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

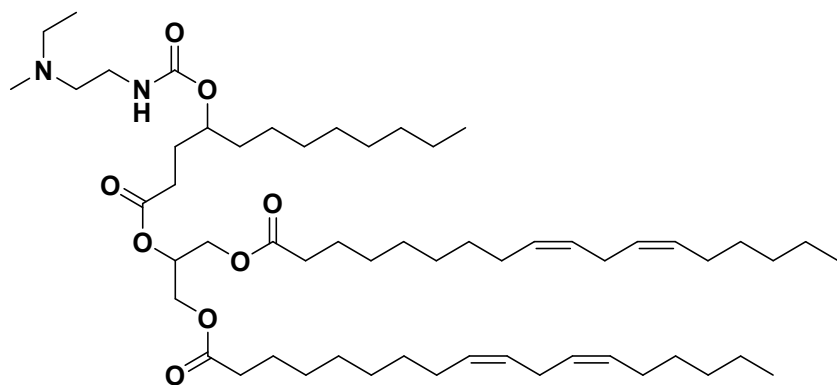




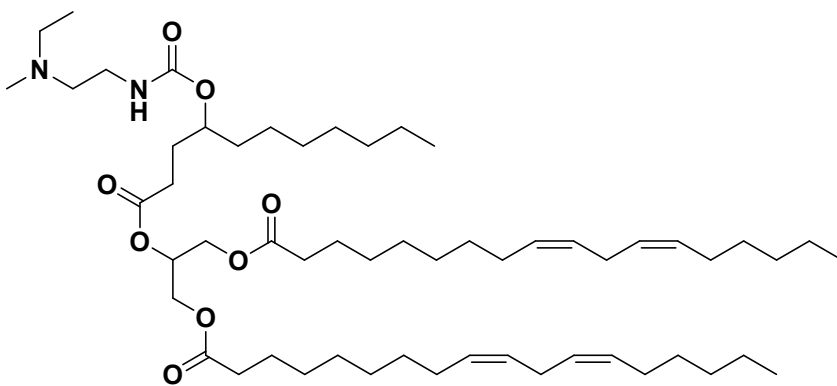
,



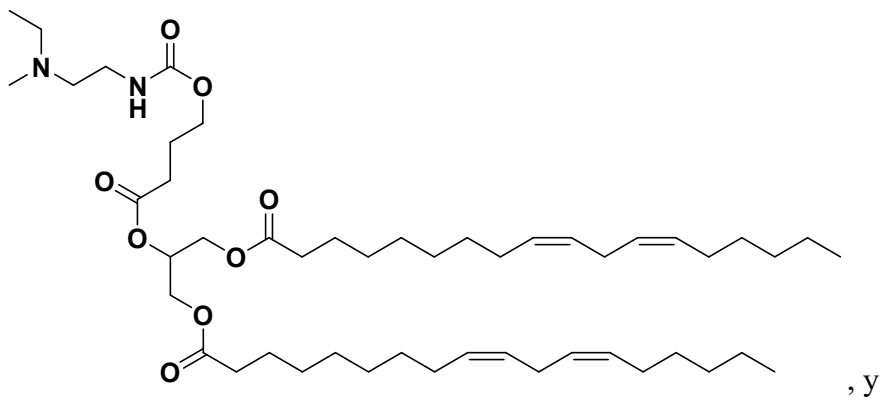
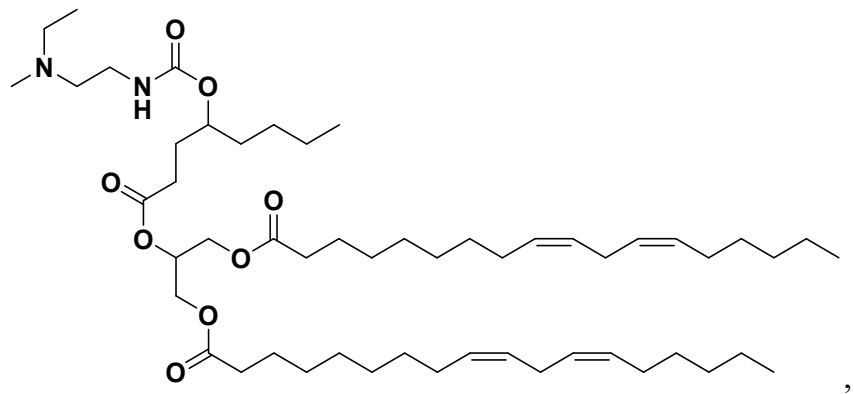
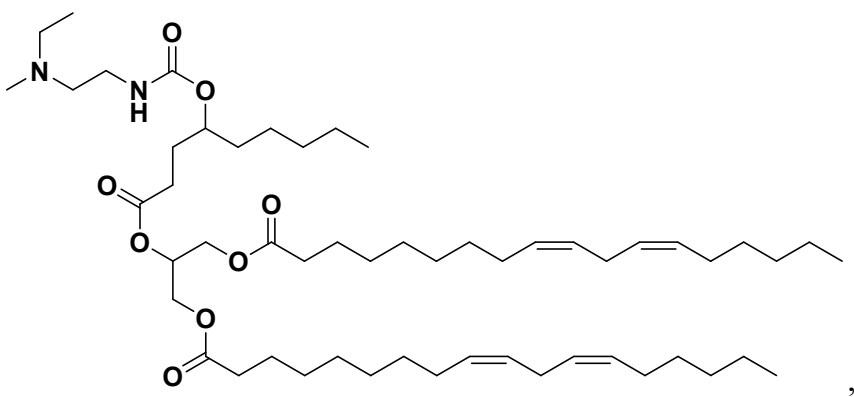
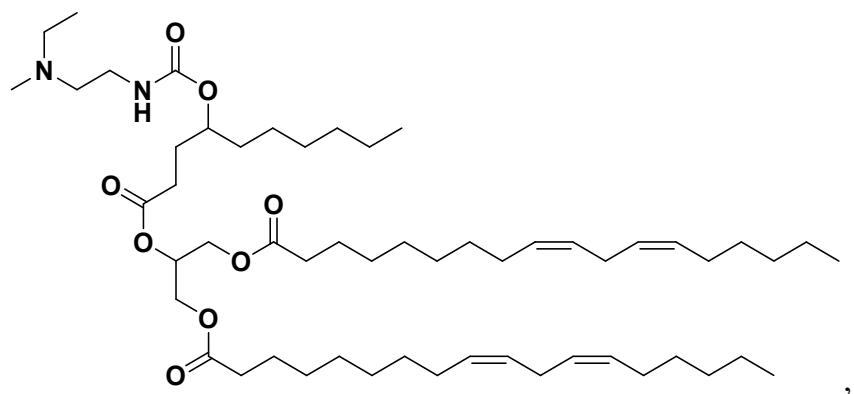
,

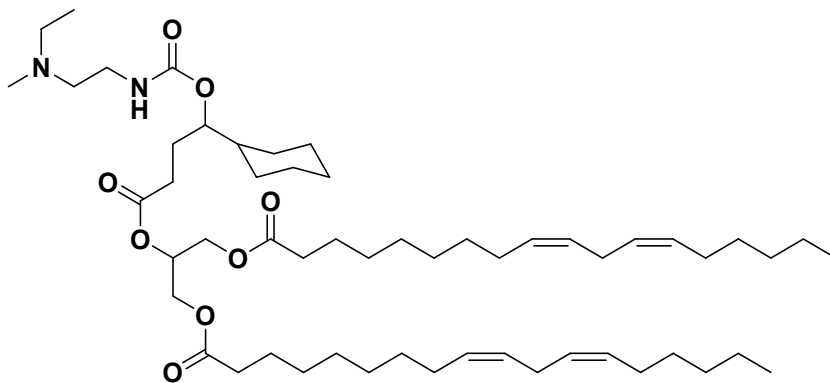


,



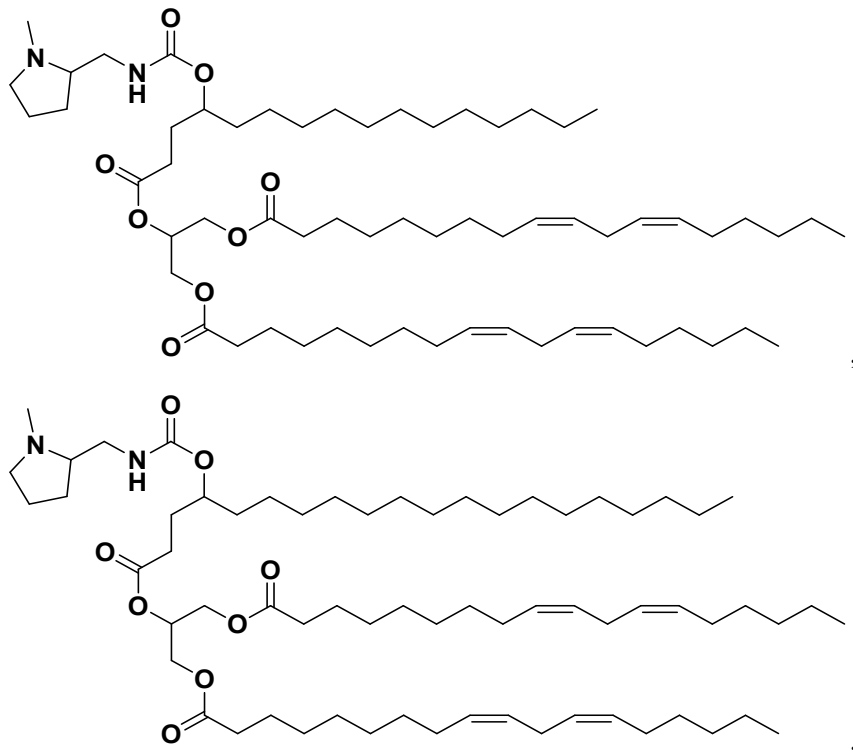
,

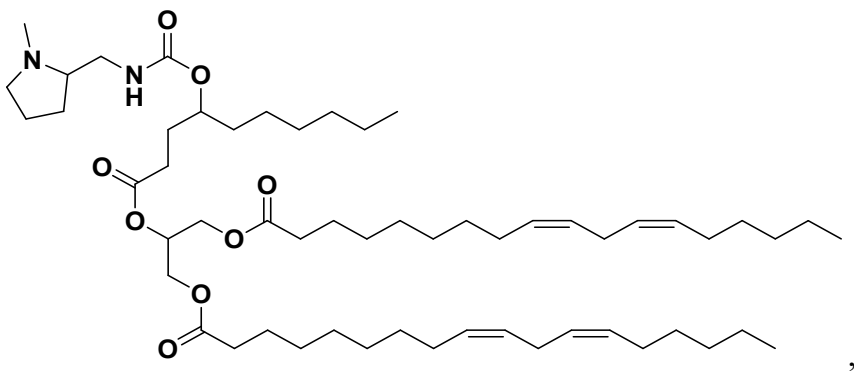
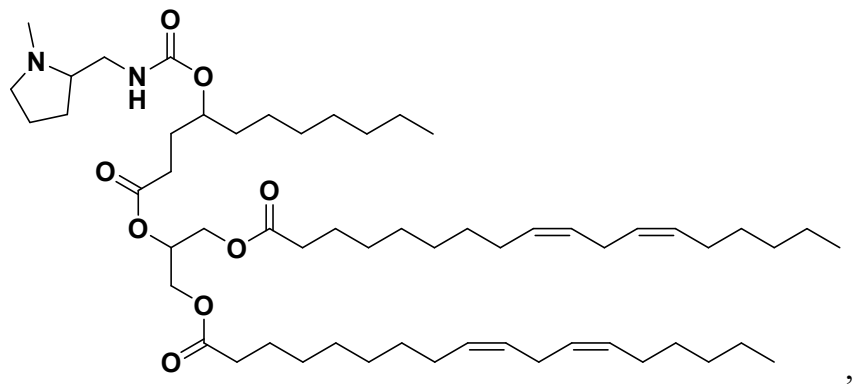
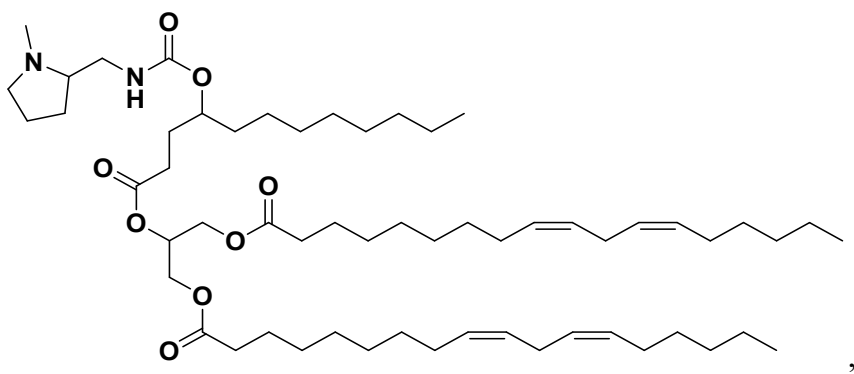
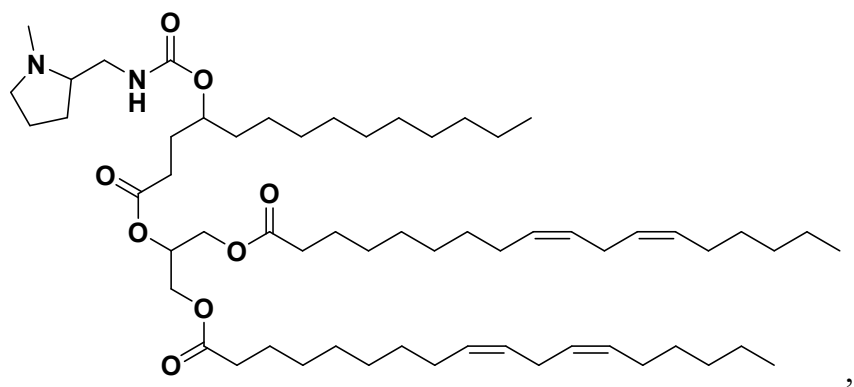


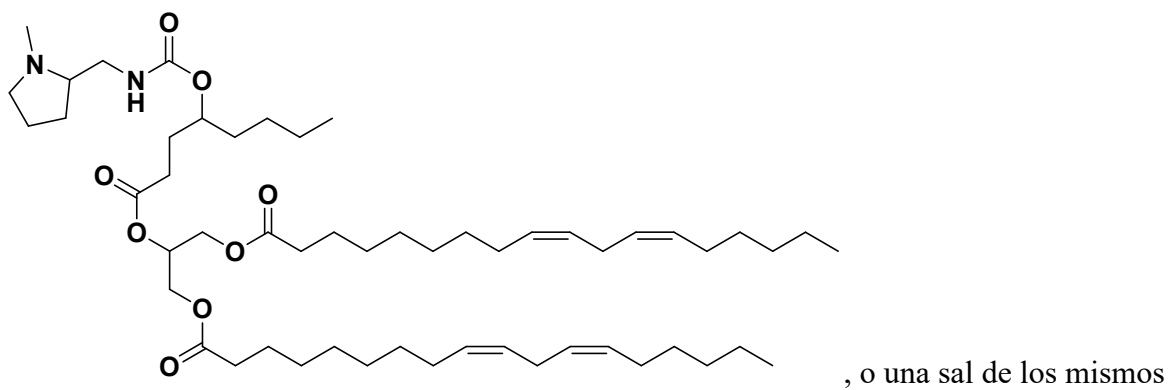
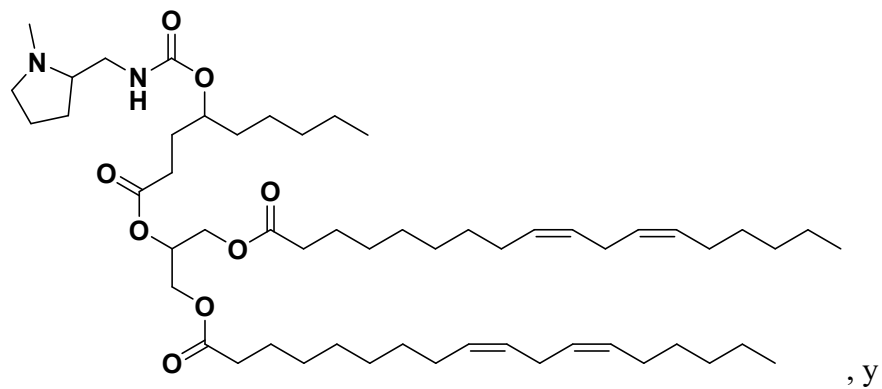


o una sal de los mismos

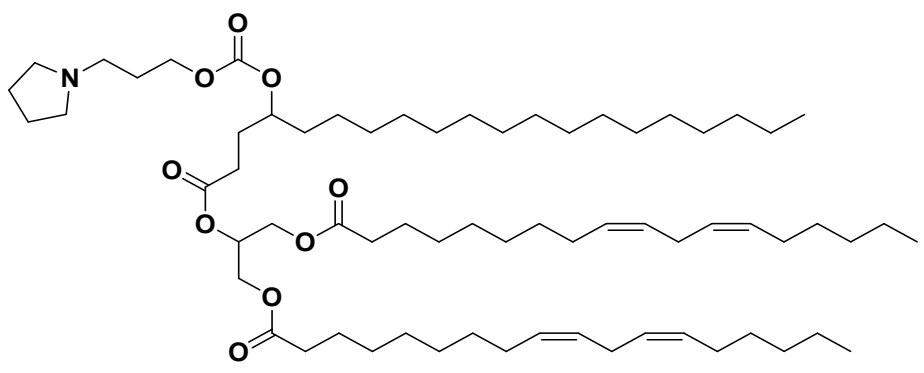
45. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

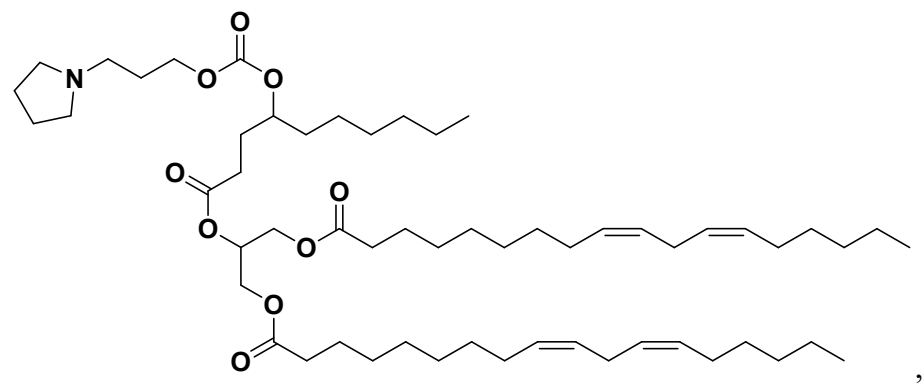
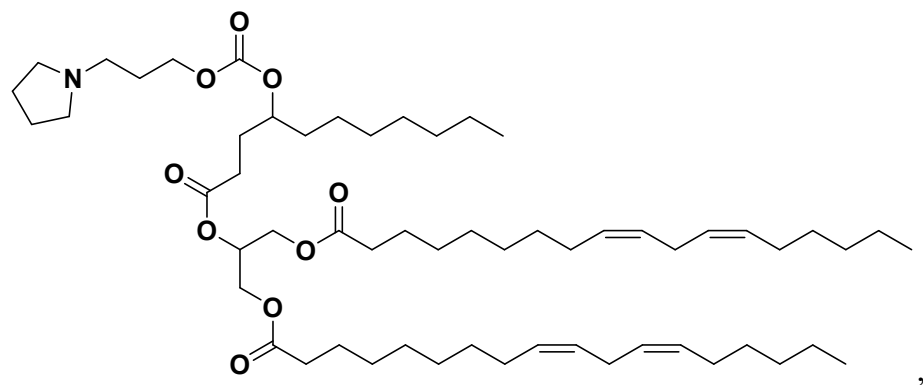
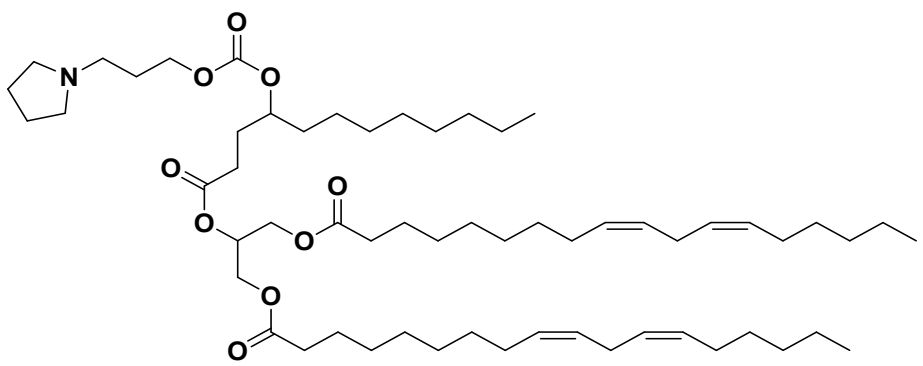
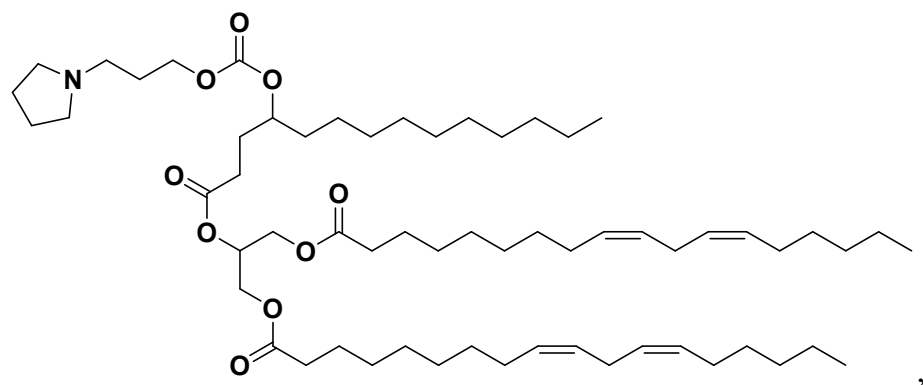


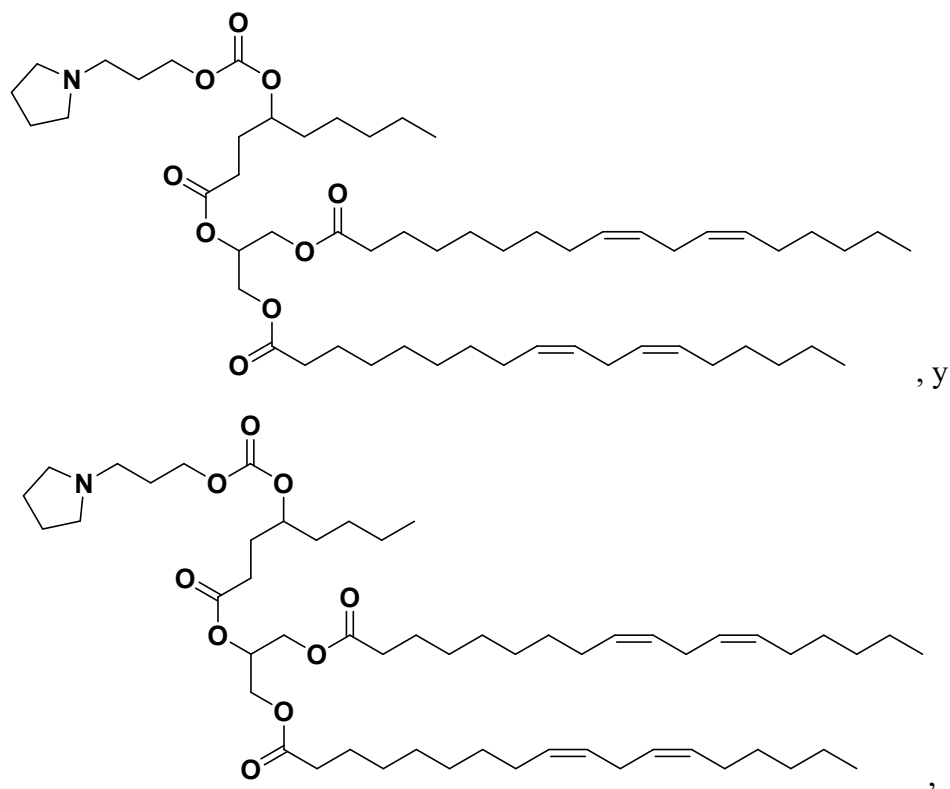




46. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de







o una sal de los mismos

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.
48. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pKa de la forma protonada del compuesto es desde aproximadamente 5,1 hasta aproximadamente 8,0.
49. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pKa de la forma protonada del compuesto es desde aproximadamente 5,6 hasta aproximadamente 7,2.
50. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el pKa del compuesto es desde aproximadamente 5,7 hasta aproximadamente 6,5.
51. Una composición que comprende un componente de lípido, en el que el componente de lípido comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en un componente de lípido.

52. La composición de la reivindicación 51, en la que el componente de lípido incluye aproximadamente 50% en peso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-50.^[1]_{SEP}
53. La composición de la reivindicación 51 o 52, en la que la composición es una composición de nanopartículas de lípidos (LNP).
54. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-53, en la que el componente de lípido comprende un lípido auxiliar y un lípido de PEG.
55. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-54, en la que el componente de lípido comprende un lípido auxiliar, un lípido de PEG, y un lípido neutro.
56. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-55, que comprende adicionalmente un crioprotector.
57. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-56, que comprende adicionalmente un regulador.
58. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-57, en la que la composición comprende adicionalmente un componente acuoso que comprende un agente biológicamente activo.
59. La composición de la reivindicación 58, en la que el agente biológicamente activo comprende un polipéptido.
60. La composición de la reivindicación 58, en la que el agente biológicamente activo comprende un ácido nucleico.
61. La composición de la reivindicación 60, en la que el ácido nucleico comprende ARN.
62. La composición de la reivindicación 60 o 61, en la que la composición tiene una relación N/P de aproximadamente 3-10.
63. La composición de la reivindicación 62, en la que la relación N/P es aproximadamente 6 ± 1 .

64. La composición de la reivindicación 62, en la que la relación N/P es aproximadamente $6 \pm 0,5$.
65. La composición de la reivindicación 62, en la que la relación N/P es aproximadamente 6.
66. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-65, que comprende un componente de ARN, en la que el componente de ARN comprende un ARNm.
67. La composición de la reivindicación 66, en la que el componente de ARN comprende una 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 la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas de Clase 2.
69. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 66-68, en la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas9.
70. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 66-69, en la que el componente de ARN comprende un ARN modificado.
71. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 66-70, en la que el componente de ARN comprende adicionalmente un ácido nucleico de ARNg.
72. La composición de la reivindicación 71, en la que el ácido nucleico de ARNg es un ARNg.
73. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 66-72, en la que el componente de ARN comprende un ARNm de nucleasa Cas de Clase 2 y un ARNg.
74. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en la que el ácido nucleico de ARNg es o codifica un ARN de guía doble (ARNgd).
75. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 71-73, en la que el ácido nucleico de ARNg es o codifica un ARN de guía único (ARNgu).

76. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 71-75, en la que el ARNg es un ARNg modificado.
77. La composición de la reivindicación 76, en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno o más de los primeros cinco nucleótidos en el extremo 5'.
78. La composición de las reivindicaciones 76 o 77, en la que el ARNg modificado comprende una modificación en uno o más de los cinco últimos nucleótidos en un extremo 3'.
79. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 58-78, que comprende adicionalmente al menos un ácido nucleico molde.
80. Un método in vitro de edición de genes, que comprende poner en contacto una célula con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-79.
81. Un método in vitro para escindir un ADN, que comprende poner en contacto una célula con una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 51-80.
82. El método de la reivindicación 81, en el la etapa de poner en contacto resulta en una muesca de ADN monocatenario.
83. El método de la reivindicación 81, en el la etapa de poner en contacto resulta en una ruptura del ADN bicatenario.
84. El método de la reivindicación 81, en el que 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 adicionalmente introducir al menos un ácido nucleico molde en la celda.
86. El método de la reivindicación 85, que comprende poner en contacto la célula con una composición que comprende un ácido nucleico molde.
87. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-86, en el que el método comprende administrar la composición a una célula.

88. El método de la reivindicación 87, en el que la célula es una célula eucariota.
89. El método de la reivindicación 80, en el que el método comprende administrar el 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 un ácido nucleico molde.
90. El método de la reivindicación 89, en el que la primera y segunda composiciones de LNP se administran de forma simultánea.
91. El método de la reivindicación 89, en el que la primera y segunda composiciones de LNP se administran de forma secuencial.
92. El método de la reivindicación 89, en el que el método comprende administrar el ARNm y el ácido nucleico de ARNg formulado en una composición de LNP única.
93. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-92, en el que la edición de genes resulta en una inactivación génica.
94. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 80-92, en el que la edición de genes resulta en una corrección génica.