

LÍPIDOS CATIÓNICOS A BASE DE TAMPONES DE GOOD

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional US N.º 63/175.429, presentada el 15 de abril de 2021, y la solicitud provisional US N.º 63/313.578, presentada el 24 de febrero de 2022, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

[002] La administración de ácidos nucleicos se ha explorado ampliamente como una opción terapéutica potencial para ciertos estados de enfermedad. En particular, la terapia con ARN mensajero (ARNm) se ha convertido en una opción cada vez más importante para el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas las asociadas a la deficiencia de una o más proteínas.

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

[004] Los tampones Good (o tampones de Good) son agentes amortiguadores para la investigación bioquímica y biológica que fueron seleccionados y descritos por primera vez por Norman Good y sus colegas (Good, N.E., et al. (1966) Hydrogen Ion Buffers for Biological Research. *Biochemistry* 5(2), 467–477). La mayoría de las reacciones biológicas tienen lugar a un pH casi neutro, entre 6 y 8. Por lo tanto, Good razonó que un tampón ideal para aplicaciones bioquímicas o biológicas tendría un valor pKa en esta región para proporcionar la máxima capacidad de amortiguación. Otros criterios de selección fueron la alta solubilidad, la ausencia de toxicidad, la interferencia limitada con las reacciones bioquímicas, la absorbencia muy baja entre 240 nm y 700 nm, la estabilidad enzimática e hidrolítica, los cambios mínimos debidos a la temperatura y la concentración, los efectos limitados debidos a la composición iónica o salina de la solución, la interacción limitada con los cationes minerales y la permeabilidad limitada de las membranas biológicas.

[005] Las características anteriores hacen que los tampones de Good sean puntos de partida excepcionales para la síntesis de lípidos catiónicos para su uso en entornos *in vivo*. Muchos tampones de

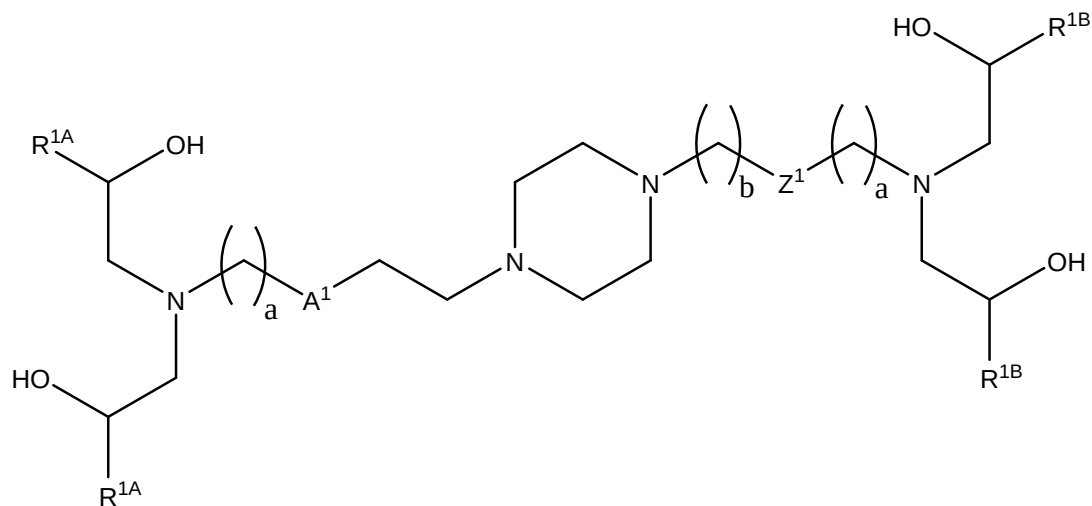
Good siguen siendo herramientas cruciales en los laboratorios modernos de bioquímica y biología y, por lo tanto, están fácilmente disponibles a bajo costo.

RESUMEN

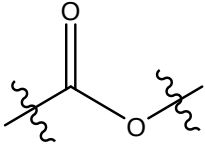
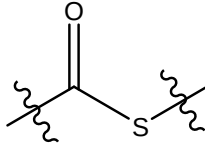
[006] La presente invención proporciona, entre otras cosas, una nueva clase de compuestos lipídicos catiónicos para la administración in vivo de agentes terapéuticos, tales como los ácidos nucleicos. Se contempla que estos compuestos son capaces de un suministro in vivo altamente efectiva mientras mantienen un perfil de toxicidad favorable.

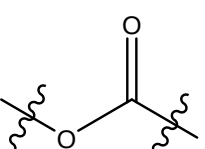
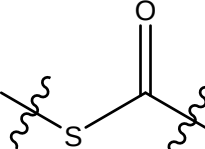
[007] Los lípidos catiónicos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de reactivos de partida fácilmente disponibles, como los tampones de Good (véase la Tabla 1). Los lípidos catiónicos de la presente invención también tienen eficiencias de encapsulación inesperadamente altas. Los lípidos catiónicos de la presente invención también comprenden grupos escindibles (por ejemplo, ésteres y disulfuros) que se contemplan para mejorar la biodegradabilidad y contribuir así a su perfil de toxicidad favorable.

[008] En un aspecto, se proporcionan aquí lípidos catiónicos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

A¹ se selecciona de ,  y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al -(CH₂)_a-;

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

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y -W¹-X¹-Y¹;

cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

cada Y¹ se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X¹;

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

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[009] En un aspecto, se proporcionan aquí lípidos catiónicos que son sales farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I).

[010] En un aspecto, se proporcionan aquí composiciones que comprenden el lípido catiónico de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos basados en colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG. En un aspecto, la composición es una nanopartícula lipídica, opcionalmente un liposoma.

[011] En un aspecto, las composiciones que comprenden los lípidos catiónicos de la presente invención pueden utilizarse en terapia.

[012] En formas de realización, el ARNm codifica un péptido o proteína para usar en vacunas.

[013] En formas de realización, el ARNm codifica un antígeno.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[014] La Figura 1 muestra que las nanopartículas lipídicas que comprenden los lípidos descritos en el presente documento son altamente eficaces para suministrar ARNm de hEPO y muestran altos niveles de expresión de proteína hEPO con la dosis de inyección pos-IM a las 6 horas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNAS FORMAS DE REALIZACIÓN

Definiciones

[015] Para facilitar la comprensión de la presente invención, a continuación se definen algunos términos. Las definiciones adicionales para los siguientes términos y otros términos se establecen a lo largo de la memoria descriptiva. Las publicaciones y otros materiales de referencia citados en el presente documento para describir los antecedentes de la invención y para proporcionar detalles adicionales con respecto a su práctica se incorporan por referencia.

[016] Aminoácido: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “aminoácido”, en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que pueda incorporarse a una cadena polipeptídica. En algunas formas de realización, un aminoácido tiene la estructura general $H_2N-C(H)(R)-COOH$. En algunas formas de realización, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas formas de realización, un aminoácido es un aminoácido sintético; en algunas formas de realización, un aminoácido es un d-aminoácido; en algunas formas de realización, un aminoácido es un l-aminoácido. “Aminoácido estándar” se refiere a cualquiera de los veinte l-aminoácidos estándar que se encuentran comúnmente en los péptidos de origen natural. “Aminoácido no estándar” se refiere a cualquier aminoácido, distinto de los aminoácidos estándar, independientemente de si está preparado sintéticamente u obtenido de una fuente natural. Tal y como se utiliza en el presente documento, el “aminoácido sintético” abarca los aminoácidos modificados químicamente, incluyendo pero sin limitarse a las sales, los derivados de aminoácidos (como las amidas), y/o las sustituciones. Los aminoácidos, incluidos los aminoácidos carboxílicos y/o aminoterminales de los péptidos, pueden modificarse por metilación, amidación, acetilación, grupos protectores y/o sustitución con otros grupos químicos que pueden cambiar la vida media circulante del péptido sin afectar negativamente a su actividad. Los aminoácidos pueden participar en un enlace disulfuro. Los aminoácidos pueden comprender una o varias modificaciones postraduccionales, como la asociación con una o más entidades químicas (por ejemplo, grupos metilo, grupos acetato, grupos acetilo, grupos fosfato, grupos formilo, grupos isoprenoides, grupos

sulfato, grupos polietilenglicol, grupos lípidos, grupos carbohidrato, grupos biotina, etc.). El término “aminoácido” se utiliza indistintamente con “residuo de aminoácido”, y puede referirse a un aminoácido libre y/o a un residuo de aminoácido de un péptido. Del contexto en donde se utiliza el término se desprende si se refiere a un aminoácido libre o a un residuo de un péptido.

[017] Animal: Tal y como se utiliza aquí, el término “animal” se refiere a cualquier miembro del reino animal. En algunas formas de realización, el término “animal” se refiere a los seres humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas formas de realización, el término “animal” se refiere a los animales no humanos, en cualquier etapa de desarrollo. En algunas formas de realización, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, una oveja, un bovino, un primate y/o un cerdo). En algunas formas de realización, los animales incluyen, pero no se limitan a mamíferos, aves, reptiles, anfibios, peces, insectos y/o gusanos. En algunas formas de realización, un animal puede ser un animal transgénico, un animal de ingeniería genética y/o un clon.

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

[019] Biológicamente activo: Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “biólogicamente activo” se refiere a una característica de cualquier agente que tiene actividad en un sistema biológico, y en particular en un organismo. Por ejemplo, un agente que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico en ese organismo, se considera biológicamente activo.

[0020] Administración: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “administración” abarca tanto la administración local como la sistémica. Por ejemplo, la administración de ARNm abarca situaciones en las que un ARNm se administra a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y se retiene dentro del tejido diana (también denominada “distribución local” o “administración local”), y situaciones en las que un ARNm se administra a un tejido diana y la proteína codificada se expresa y se secreta en el sistema circulatorio del paciente (por ejemplo, el suero) y se distribuye sistemáticamente y es tomada por otros tejidos (también denominada “distribución sistémica” o “administración sistémica”).

[021] Expresión: Tal como se utiliza en el presente documento, la “expresión” de una secuencia de ácido nucleico se refiere a la traducción de un ARNm en un polipéptido, al ensamblaje de múltiples polipéptidos en una proteína intacta (por ejemplo, una enzima) y/o a la modificación postraducciona de un polipéptido o de una proteína completamente ensamblada (por ejemplo, una enzima). En esta solicitud, los términos “expresión” y “producción”, y sus equivalentes gramaticales, se utilizan indistintamente.

[022] Funcional: Como se utiliza en el presente documento, una molécula biológica “funcional” es una molécula biológica en una forma en donde presenta una propiedad y/o actividad por la que se caracteriza.

[023] Vida media: Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “vida media” es el tiempo necesario para que una cantidad, como la concentración o la actividad de un ácido nucleico o de una proteína, descienda a la mitad de su valor medido al principio de un período de tiempo.

[024] Lípido auxiliar: La expresión “lípido auxiliar”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier material lipídico neutro o zwitteriónico, incluido el colesterol. Sin querer ceñirse a una teoría particular, los lípidos auxiliares pueden añadir estabilidad, rigidez y/o fluidez dentro de las bicapas/nanopartículas lipídicas.

[025] Mejorar, aumentar o reducir: Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos “mejorar”, “aumentar” o “reducir”, o sus equivalentes gramaticales, indican valores que son relativos a una medición de referencia, como una medición en el mismo individuo antes del inicio del tratamiento descrito en el presente documento, o una medición en un sujeto de control (o en un sujeto de control múltiple) en ausencia del tratamiento descrito en el presente documento. Un “sujeto de control” es un sujeto afectado por la misma forma de enfermedad que el sujeto que está siendo tratado, que tiene aproximadamente la misma edad que el sujeto que está siendo tratado.

[026] In vitro: Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión “in vitro” se refiere a eventos que ocurren en un entorno artificial, por ejemplo, en un tubo de ensayo o recipiente de reacción, en un cultivo celular, etc., en lugar de dentro de un organismo multicelular.

[027] In vivo: Tal y como se utiliza aquí, la expresión “in vivo” se refiere a los eventos que ocurren dentro de un organismo multicelular, como un humano y un animal no humano. En el contexto de los sistemas celulares, la expresión puede usarse para referirse a los eventos que ocurren dentro de una célula viva (a diferencia de, por ejemplo, los sistemas in vitro).

[028] Aislado: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “aislado” se refiere a una sustancia y/o entidad que ha sido (1) separada de al menos algunos de los componentes con los que estaba asociada cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un entorno experimental), y/o (2) producida, preparada y/o fabricada por la mano del hombre. Las sustancias y/o entidades aisladas

pueden estar separadas de aproximadamente el 10%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50%, el 60%, el 70%, el 80%, el 90%, el 91%, el 92%, el 93%, el 94%, el 95%, el 96%, el 97%, el 98%, el 99% o más del 99% de los demás componentes con los que estaban inicialmente asociadas. En algunas formas de realización, los agentes aislados tienen una pureza de alrededor del 80%, de aproximadamente 85%, de aproximadamente 90%, de aproximadamente 91%, de aproximadamente 92%, de aproximadamente 93%, de aproximadamente 94%, de aproximadamente 95%, de aproximadamente 96%, de aproximadamente 97%, de aproximadamente 98%, de aproximadamente 99% o más del 99%. Tal como se utiliza en el presente documento, una sustancia es “pura” si está sustancialmente libre de otros componentes. Tal como se utiliza en el presente documento, el cálculo del porcentaje de pureza de las sustancias y/o entidades aisladas no debe incluir los excipientes (por ejemplo, tampón, disolvente, agua, etc.).

[029] Liposoma: Como se utiliza en el presente documento, el término “liposoma” se refiere a cualquier vesícula laminar, multilaminar o de nanopartículas sólidas. Típicamente, un liposoma tal como se utiliza en el presente documento puede formarse mezclando uno o más lípidos o mezclando uno o más lípidos y polímero(s). En algunas formas de realización, un liposoma adecuado para la presente invención contiene un(os) lípido(s) catiónico(s) y opcionalmente lípido(s) no catiónico(s), opcionalmente lípido(s) basado(s) en colesterol, y/u opcionalmente lípido(s) modificado(s) con PEG.

[030] ARN mensajero (ARNm): Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “ARN mensajero (ARNm)” o “ARNm” se refiere a un polinucleótido que codifica al menos un polipéptido. El ARNm tal como se utiliza en el presente documento abarca tanto el ARN modificado como el no modificado. La expresión “ARNm modificado” se refiere al ARNm que comprende al menos un nucleótido modificado químicamente. El ARNm puede contener una o más regiones codificantes y no codificantes. El ARNm puede purificarse a partir de fuentes naturales, producirse mediante sistemas de expresión recombinante y opcionalmente purificarse, sintetizarse químicamente, etc. Cuando sea apropiado, por ejemplo, en el caso de las moléculas sintetizadas químicamente, el ARNm puede comprender análogos de nucleósidos como análogos que tengan bases o azúcares modificados químicamente, modificaciones de la columna vertebral, etc. Una secuencia de ARNm se presenta en la dirección 5' a 3' a menos que se indique lo contrario. En algunas formas de realización, un ARNm es o comprende nucleósidos naturales (por ejemplo, adenosina, guanosina, citidina, uridina); análogos de nucleósidos (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metil adenosina, 5-metilcitidina, C-5 propinil-citidina, C-5 propinil-uridina, 2-aminoadenosina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-propinil-uridina, C5-propinil-citidina, C5-metilcitidina, 2-aminoadenosina, 7-

desazaadenosina, 7-desazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina); bases modificadas químicamente; bases modificadas biológicamente (por ejemplo, bases metiladas); bases intercaladas; azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluoribosa, ribosa, 2'-desoxirribosa, arabinosa y hexosa); y/o grupos fosfato modificados (por ejemplo, fosforotioatos y enlaces 5'-N-fosforamidita).

[031] Ácido nucleico: Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión “ácido nucleico”, en su sentido más amplio, se refiere a cualquier compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede incorporarse a una cadena polinucleotídica. En algunas formas de realización, un ácido nucleico es un compuesto y/o sustancia que se incorpora o puede incorporarse a una cadena polinucleotídica a través de un enlace fosfodiéster. En algunas formas de realización, “ácido nucleico” se refiere a residuos individuales de ácido nucleico (por ejemplo, nucleótidos y/o nucleósidos). En algunas formas de realización, “ácido nucleico” se refiere a una cadena polinucleotídica que comprende residuos individuales de ácido nucleico. En algunas formas de realización, el “ácido nucleico” abarca el ARN así como el ADN de cadena simple y/o doble y/o el ADNc. En algunas formas de realización, el “ácido nucleico” abarca los ácidos ribonucleicos (ARN), incluyendo pero sin limitarse a uno o más de los ARN de interferencia (ARNi), ARN de interferencia pequeño (ARNsi), ARN de horquilla corta (ARNh), ARN antisentido (ARNa), ARN mensajero (ARNm), ARN mensajero modificado (ARNmm), ARN no codificante largo (ARNln), ARNmicro (ARNm), ácido nucleico codificante multimérico (ARNm), ácido nucleico codificante polimérico (ARCP), ARN guía (ARNg) y ARN CRISPR (ARNcr). En algunas formas de realización, el “ácido nucleico” abarca el ácido desoxirribonucleico (ADN), incluyendo pero sin limitarse a uno o más de los ADN de cadena simple (ssADN), ADN de doble cadena (dsADN) y ADN complementario (cADN). En algunas formas de realización, el “ácido nucleico” abarca tanto el ARN como el ADN. En algunas formas de realización, el ADN puede estar en forma de ADN antisentido, ADN plasmídico, partes de un ADN plasmídico, ADN precondensado, un producto de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), vectores (por ejemplo, P1, PAC, BAC, YAC, cromosomas artificiales), casetes de expresión, secuencias químicas, ADN cromosómico o derivados de estos grupos. En las formas de realización, el ARN puede estar en forma de ARN mensajero (ARNm), ARN ribosómico (ARNr), ARN de partículas de reconocimiento de señales (ARN 7 SL o ARN SRP), ARN de transferencia (ARNt), ARN de transferencia-mensajero (ARNt) ARN nuclear pequeño (snRNA), ARN nucleolar pequeño (snoRNA), ARN SmY, ARN pequeño específico del cuerpo de Cajal (scaRNA), ARN guía (gRNA), ribonucleasa P (RNasa P), ARN Y, componente del ARN telomerasa (TERC), ARN líder empalmado (ARN SL), ARN antisentido (ARNa o ARNas), transcripción antisentido cis-natural (cis-NAT), ARN CRISPR (ARNcr), ARN no codificante largo (ARNln), micro-ARN (miARN), ARN que

interactúa con piwi (ARNpi), ARN pequeño de interferencia (ARNsi), ARNsi transactuante (ARNtasi), ARNsi asociado a repeticiones (ARNrasi), ARN 73K, retrotransposones, un genoma viral, un viroide, un ARN satélite o derivados de estos grupos. En algunas formas de realización, un ácido nucleico es un ARNm que codifica una proteína como una enzima.

[032] Paciente: Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a cualquier organismo al que pueda administrarse una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas formas de realización, un paciente es un humano. Un humano incluye formas pre- y posnatales.

[033] Farmacéuticamente aceptable: La expresión “farmacéuticamente aceptable”, tal como se utiliza aquí, se refiere a las sustancias que, dentro del ámbito del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

[034] Sal farmacéuticamente aceptable: Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al. describen en detalle las sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica como el intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio,

litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados con contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato y sulfonato de arilo. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales formadas a partir de la cuaternización de una amina utilizando un electrófilo apropiado, por ejemplo, un haluro de alquilo, para formar una sal amino alquilada cuaternizada.

[035] Distribución o administración sistémica: Tal y como se utilizan en el presente documento, las expresiones “distribución sistémica” o “administración sistémica”, o sus equivalentes gramaticales, se refieren a un mecanismo o enfoque de suministro o distribución que afecta a todo el cuerpo o a todo un organismo. Normalmente, la distribución o administración sistémica se realiza a través del sistema de circulación del cuerpo, por ejemplo, el torrente sanguíneo. En comparación con la definición de “distribución o administración local”.

[036] Sujeto: Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un humano o a cualquier animal no humano (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado, cerdo, oveja, caballo o primate). Un humano incluye formas pre- y posnatales. En muchas formas de realización, un sujeto es un ser humano. Un sujeto puede ser un paciente, que se refiere a un ser humano que se presenta a un proveedor de servicios médicos para el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. El término “sujeto” se utiliza aquí indistintamente con “individuo” o “paciente”. Un sujeto puede estar afectado por una enfermedad o trastorno o ser susceptible de padecerla, pero puede mostrar o no los síntomas de la enfermedad o el trastorno.

[037] Sustancialmente: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “sustancialmente” se refiere a la condición cualitativa de exhibir una extensión o grado total o casi total de una característica o propiedad de interés. Una persona con conocimientos ordinarios en las técnicas biológicas comprenderá que los fenómenos biológicos y químicos rara vez, si es que alguna vez lo hacen, se completan y/o proceden a la plenitud o logran o evitan un resultado absoluto. Por lo tanto, el término “sustancialmente” se utiliza aquí para captar la posible falta de completitud inherente a muchos fenómenos biológicos y químicos.

[038] Tejidos diana: Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión “tejidos diana” se refiere a cualquier tejido que esté afectado por una enfermedad por tratar. En algunas formas de realización, los tejidos diana incluyen aquellos tejidos que muestran una patología, un síntoma o una característica asociada a la enfermedad.

[039] Cantidad terapéuticamente eficaz: Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” de un agente terapéutico significa una cantidad que es suficiente, cuando se administra a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de los síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos en la técnica apreciarán que una cantidad terapéutica eficaz se administra normalmente mediante un régimen de dosificación que comprende al menos una dosis unitaria.

[040] Tratar: Tal y como se utiliza en el presente documento, el término “tratar”, “tratamiento” o “que trata” se refiere a cualquier método utilizado para aliviar parcial o totalmente, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, retrasar la aparición, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o condición particular. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no presenta signos de una enfermedad y/o que solo presenta signos tempranos de la misma con el fin de disminuir el riesgo de desarrollar la patología asociada a la enfermedad.

Definiciones químicas

[041] Acilo: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “acilo” se refiere a $RZ-(C=O)-$, en donde RZ es, por ejemplo, cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo o heteroalquileo.

[042] Alifáticos: Tal y como se utiliza en el presente documento, el término alifático se refiere a los hidrocarburos C1–C40 e incluye tanto hidrocarburos saturados como insaturados. Un alifático puede ser lineal, ramificado o cíclico. Por ejemplo, los alifáticos C1–C20 pueden incluir alquilos C1–C20 (por ejemplo, alquilos saturados lineales o ramificados C1–C20), alquenilos C2–C20 (por ejemplo, dienilos lineales o ramificados C4–C20, trienilos lineales o ramificados C6–C20, y similares), y alquenilos C2–C20 (por ejemplo, alquenilos lineales o ramificados C2–C20). Los alifáticos C1–C20 pueden incluir alifáticos cíclicos C3–C20 (por ejemplo, cicloalquilos C3–C20, cicloalquilos C4–C20 o cicloalquilos C8–C20). En determinadas formas de realización, el alifático puede comprender uno o más alifáticos cíclicos y/o uno o más heteroátomos como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como alquilo, halo, alcoxilo, hidroxilo, amino, arilo, éter, éster o amida. Un grupo alifático está no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un alifático puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, $-COR''$, $-CO_2H$, $-CO_2R''$, $-CN$, $-OH$, $-OR''$, $-OCOR'$, $-OCO_2R''$, $-NH_2$, $-NHR''$, $-N(R'')_2$, $-SR''$ o $-SO_2R''$, en donde cada instancia de R'' independientemente es C1–C20 alifático (por ejemplo, alquilo C1–C20, alquilo alquilo C1–C15, alquilo C1–

C10, o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C1–C20 no sustituido, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo C1–C3 no sustituido. En las formas de realización, el alifático no está sustituido. En las formas de realización, el alifático no incluye ningún heteroátomo. Alquilo: Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a grupos de hidrocarburos acíclicos lineales y ramificados, por ejemplo, “alquilo C1–C30” se refiere a grupos alquilo que tienen 1–30 carbonos. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec–butilo, ter–butilo, pentilo, isopentilo ter–pentilo–hexilo, isohexilo, etc. La expresión “alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o alquilo ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Otros grupos alquilo serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, teniendo en cuenta el beneficio de la presente divulgación. Un grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, –COR'', –CO₂H, –CO₂R'', –CN, –OH, –OR'', –OCOR', –OCO₂R'', –NH₂, –NHR'', –N(R'')₂, –SR'' o –SO₂R'', en donde cada caso de R'' independientemente es alifático C1–C20 (por ejemplo, alquilo C1–C20, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C1–C20 no sustituido, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo C1–C3 no sustituido. En las formas de realización, el alquilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento). En formas de realización, un grupo alquilo está sustituido con un grupo –OH y también puede denominarse en el presente documento como un grupo “hidroxialquilo”, en donde el prefijo denota el grupo –OH y “alquilo” es como se describe en el presente documento.

[043] Tal como se utiliza en el presente documento, “alquilo” también se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 50 átomos de carbono (“alquilo C1–C50”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 40 átomos de carbono (“alquilo C1–C40”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 30 átomos de carbono (“alquilo C1–C30”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo C1–C20”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono (“alquilo C1–C10”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono (“alquilo C1–C9”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C1–C8”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono

(“alquilo C1–C7”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C1–C6”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C1–C5”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C1–C4”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C1–C3”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo C1–C2”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C1”). En algunas formas de realización, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“C2–C6 alquilo”). Los ejemplos de grupos alquilo C1–C6 incluyen, sin limitación, metilo (C1), etilo (C2), n–propilo (C3), isopropilo (C3), n–butilo (C4), terc–butilo (C4) sec–butilo (C4), isobutilo (C4), n–pentilo (C5), 3–pentanilo (C5), amilo (C5), neopentilo (C5), 3–metil–2–butanilo (C5), amilo terciario (C5) y n–hexilo (C6). Otros ejemplos de grupos alquilo son el n–heptilo (C7), el n–octilo (C8) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo es independientemente no sustituido (un “alquilo no sustituido”) o sustituido (un “alquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo alquilo es un alquilo C1–C50 no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo alquilo es un alquilo C1–C50 sustituido.

[044] El sufijo “–eno” a un grupo indica que el grupo es un resto divalente, por ejemplo, el arileno es el resto divalente del arilo, y el heteroarileno es el resto divalente del heteroarilo.

[045] Alquileno: El término “alquileno”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarbonado divalente saturado de cadena lineal o ramificada y se ejemplifica con el metileno, el etileno, el isopropileno y similares. Asimismo, el término “alquenileno”, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo hidrocarbonado divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono–carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, y el término “alquinileno” representa en el presente documento un grupo hidrocarbonado divalente insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono–carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. En determinadas formas de realización, un grupo alquileno, alquenileno o alquinileno puede comprender uno o más alifáticos cíclicos y/o uno o más heteroátomos como oxígeno, nitrógeno o azufre y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como alquilo, halo, alcoxilo, hidroxilo, amino, arilo, éter, éster o amida. Por ejemplo, un alquileno, alquenileno o alquinileno puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, –COR'', –CO₂H, –CO₂R'', –CN, –OH, –OR'', –OCOR'', –OCO₂R'', –NH₂, –NHR'', –N(R'')₂, –SR'' o –SO₂R'', en donde cada caso de R'' independientemente es alifático C1–C20 (por ejemplo, alquilo C1–C20,

alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C1–C20 no sustituido, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En algunas formas de realización, R'' es independientemente un alquilo C1–C3 no sustituido. En determinadas formas de realización, un alquilenilo, alquenileno o alquinileno no está sustituido. En determinadas formas de realización, un alquilenilo, alquenileno o alquinileno no incluye ningún heteroátomo. Alquenilo: Tal como se utiliza en el presente documento, “alquenilo” se refiere a cualquier cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que tenga uno o más dobles enlaces carbono–carbono insaturados que pueden producirse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, por ejemplo, “alquenilo C2–C30” se refiere a un grupo alquenilo que tenga de 2 a 30 carbonos. Por ejemplo, un grupo alquenilo incluye prop–2–enilo, but–2–enilo, but–3–enilo, 2–metilprop–2–enilo, hex–2–enilo, hex–5–enilo, 2,3–dimetilbut–2–enilo, y similares. En las formas de realización, el alquenilo comprende 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono–carbono. En las formas de realización, el alquenilo comprende un único doble enlace carbono–carbono. En las formas de realización, se conjugan múltiples dobles enlaces (por ejemplo, 2 o 3). Un grupo alquenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos sustituyentes como se describe en el presente documento. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados independientemente) de halógeno, –COR'', –CO₂H, –CO₂R'', –CN, –OH, –OR'', –OCOR'', –OCO₂R'', –NH₂, –NHR'', –N(R'')₂, –SR'' o –SO₂R'', en donde cada caso de R'' independientemente es alifático C1–C20 (por ejemplo, alquilo C1–C20, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C1–C20 no sustituido, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R'' es independientemente un alquilo C1–C3 no sustituido. En las formas de realización, el alquenilo no está sustituido. En las formas de realización, el alquenilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento). En formas de realización, un grupo alquenilo está sustituido con un grupo–OH y también puede denominarse en el presente documento como un grupo “hidroxialquenilo”, en donde el prefijo denota el grupo –OH y “alquenilo” es como se describe en el presente documento.

[046] Tal como se utiliza en el presente documento, “alquenilo” también se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 50 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono–carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces) (“alquenilo C2–C50”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 40 átomos de carbono (“alquenilo C2–C40”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 30 átomos de carbono (“alquenilo C2–C30”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono (“alquenilo

C2–C20”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono (“alquenilo C2–C10”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono (“alquenilo C2–C9”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono (“alquenilo C2–C8”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono (“alquenilo C2–C7”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquenilo C2–C6”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono (“alquenilo C2–C5”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono (“alquenilo C2–C4”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono (“alquenilo C2–C3”). En algunas formas de realización, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono (“alquenilo C2”). El uno o más dobles enlaces carbono–carbono pueden ser internos (como en el 2–butenilo) o terminales (como en el 1–butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C2–C4 incluyen, sin limitación, etenilo (C2), 1–propenilo (C3), 2–propenilo (C3), 1–butenilo (C4), 2–butenilo (C4), butadienilo (C4), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C2–C6 incluyen los grupos alquenilo C2–C4 antes mencionados, así como pentenilo (C5), pentadienilo (C5), hexenilo (C6) y similares. Otros ejemplos de alquenilo son el heptenilo (C7), el octenilo (C8), el octatrienilo (C8) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquenilo es independientemente no sustituido (un “alquenilo no sustituido”) o sustituido (un “alquenilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo alquenilo es un alquenilo C2–C50 no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo alquenilo es un alquenilo C2–C50 sustituido.

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

(por ejemplo, alquilo C1–C20 no sustituido, alquilo C1–C15, alquilo C1–C10 o alquilo C1–C3). En las formas de realización, R" es independientemente un alquilo C1–C3 no sustituido. En las formas de realización, el alquino no está sustituido. En las formas de realización, el alquinilo está sustituido (por ejemplo, con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 grupos sustituyentes como se describe en el presente documento).

[048] Tal como se utiliza en el presente documento, "alquinilo" también se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 50 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces triples) y opcionalmente uno o más enlaces dobles (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles) ("alquinilo C2–C50"). Un grupo alquinilo que tiene uno o más enlaces triples y uno o más enlaces dobles también se denomina "eno-ino". En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 40 átomos de carbono ("alquinilo C2–C40"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 30 átomos de carbono ("alquinilo C2–C30"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono ("alquinilo C2–C20"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C2–C10"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C2–C9"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C2–C8"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C2–C7"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C2–C6"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C2–C5"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C2–C4"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C2–C3"). En algunas formas de realización, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C2"). Los uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butilo) o terminales (como en el 1-butilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C2–C4 incluyen, sin limitación, etilo (C2), 1-propinilo (C3), 2-propinilo (C3), 1-butilo (C4), 2-butilo (C4), y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C2–C6 incluyen los grupos alquinilo C2–C4 antes mencionados, así como pentilo (C5), hexinilo (C6) y similares. Otros ejemplos de alquilos incluyen el heptinilo (C7), el octinilo (C8) y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo es independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo alquinilo es un alquinilo C2–C50 no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo alquinilo es un alquinilo C2–C50 sustituido.

[049] Arilo: El término "arilo", utilizado solo o como parte de un resto mayor, como en el caso de los "aralquilos", se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos con un

total de seis a catorce miembros de anillo, en donde dicho sistema de anillos tiene un único punto de unión con el resto de la molécula, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de 4 a 7 miembros de anillo. En algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo (“arilo C6”, por ejemplo, fenilo). En algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo (“arilo C10”, por ejemplo, naftilo como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo (“arilo C14”, por ejemplo, antracilo). “Arilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de arilo, como se ha definido con anterioridad, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos de arilo. Los arilos de ejemplo incluyen el fenilo, el naftilo y el antraceno.

[050] Tal como se utiliza en el presente documento, “arilo” también se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico) con 6–14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos en el sistema de anillos aromáticos (“arilo C6–C14”). En algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo (“arilo C6”; por ejemplo, fenilo). En algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono de anillo (“arilo C10”; por ejemplo, naftilo como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas formas de realización, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo (“arilo C14”; por ejemplo, antracilo). “Arilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de arilo, como se ha definido con anterioridad, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos de arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo es independientemente no sustituido (un “arilo no sustituido”) o sustituido (un “arilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo arilo es un arilo C6–C14 no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo arilo es un arilo C6–C14 sustituido.

[051] Arileno: El término “arileno”, tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo arilo que es divalente (es decir, que tiene dos puntos de unión a la molécula). Los arilenos de ejemplo incluyen el fenileno (por ejemplo, fenileno no sustituido o fenileno sustituido).

[042] Carbocíclico: Como se utiliza en el presente documento, “carbociclilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C3–C10”) y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En

algunas formas de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C3–C8”). En algunas formas de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C3–C7”). En algunas formas de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C3–C6”). En algunas formas de realización, un grupo carbociclilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C4–C6”). En algunas formas de realización, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C5–C6”). En algunas formas de realización, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C5–C10”). Los grupos carbocíclicos C3–C6 de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C3), ciclopropenilo (C3), ciclobutilo (C4), ciclobutenilo (C4), ciclopentilo (C5), ciclopentenilo (C5), ciclohexilo (C6), ciclohexenilo (C6), ciclohexadienilo (C6), y similares. Los grupos carbocíclicos C3–C8 de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbocíclicos C3–C6 antes mencionados, así como el cicloheptilo (C7), el cicloheptenilo (C7), el cicloheptadienilo (C7), el cicloheptatrienilo (C7), el ciclooctilo (C8), el ciclooctenilo (C8), el biciclo[2,2,1]heptanilo (C7), biciclo[2,2,2]octanilo (C8), y similares. Los grupos carbocíclicos C3–C10 de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbocíclicos C3–C8 mencionados con anterioridad, así como ciclononilo (C9), ciclononenilo (C9), ciclodecilo (C10), ciclodecenilo (C10), octahidro–1H–indenilo (C9), decahidronaftalenilo (C10), espiro[4,5]decanilo (C10), y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas formas de realización, el grupo carbociclilo es monocíclico (“carbociclilo monocíclico”) o policíclico (por ejemplo, que contiene un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, como un sistema bicíclico (“carbociclilo bicíclico”) o tricíclico (“carbociclilo tricíclico”)) y puede estar saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono–carbono. “Carbocíclico” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo carbocíclico, tal y como se ha definido con anterioridad, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo carbocíclico, y en tales casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos del sistema de anillos carbocíclicos. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclilo es independientemente no sustituido (un “carbociclilo no sustituido”) o sustituido (un “carbociclilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C3–C10 no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C3–C10 sustituido.

[053] En algunas formas de realización, el “carbociclilo” o “carbocíclico” se denomina “cicloalquilo”, es decir, un grupo monocíclico y saturado de carbociclilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C3–C10”). En algunas formas de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C3–C8”). En algunas formas de realización, un grupo

cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C3–C6”). En algunas formas de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C4–C6”). En algunas formas de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C5–C6”). En algunas formas de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C5–C10”). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C5–C6 incluyen el ciclopentilo (C5) y el ciclohexilo (C6). Los ejemplos de grupos cicloalquilos C3–C6 incluyen los grupos cicloalquilos C5–C6 antes mencionados, así como el ciclopropilo (C3) y el ciclobutilo (C4). Los ejemplos de grupos cicloalquilos C3–C8 incluyen los grupos cicloalquilos C3–C6 antes mencionados, así como el cicloheptilo (C7) y el ciclooctilo (C8). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo es independientemente no sustituido (un “cicloalquilo no sustituido”) o sustituido (un “cicloalquilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C3–C10 no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C3–C10 sustituido.

[054] Halógeno: Tal y como se utiliza aquí, el término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

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

[056] Heteroalquileno: El término “heteroalquileno”, tal como se utiliza en el presente documento, representa una forma divalente de un grupo heteroalquilo como se describe en el presente documento.

[057] Heteroarilo: El término “heteroarilo”, tal y como se utiliza en el presente documento, es un anillo que contiene heteroátomos totalmente insaturados en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo como, por ejemplo, nitrógeno y oxígeno.

[058] Como se utiliza en el presente documento, “heteroarilo” también se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos $4n+2$ de 5 a 14 miembros monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) (por ejemplo, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo) proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de

oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heteroarilo de 5–14 miembros”). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. “Heteroarilo” incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido con anterioridad, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo. El término “heteroarilo” también incluye los sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal y como se ha definido con anterioridad, se fusiona con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión se encuentra en el anillo arilo o en el heteroarilo, y en estos casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclicos fusionados (arilo/heteroarilo). En los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquiera de los dos anillos, es decir, en el anillo que contiene un heteroátomo (por ejemplo, 2–indolilo) o en el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5–indolilo).

[059] En algunas formas de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heteroarilo de 5–10 miembros”). En algunas formas de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5–8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heteroarilo de 5–8 miembros”). En algunas formas de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5–6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heteroarilo de 5–6 miembros”). En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1 o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas formas de realización, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de

oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo es independientemente no sustituido (un “heteroarilo no sustituido”) o sustituido (un “heteroarilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5–14 miembros no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5–14 miembros sustituido.

[060] Los grupos heteroarilo de 5 miembros de ejemplo que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 5 miembros que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, el tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 6 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 6 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 6 miembros que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de ejemplo de 7 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6–bicíclicos de ejemplo incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6–bicíclicos de ejemplo incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclicos de ejemplo incluyen, sin limitación, fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

[061] Tal como se utiliza en el presente documento, “heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromáticos de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heterociclilo de 3–14 miembros”). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico (“heterociclilo monocíclico”) o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillos fusionados, con puente o espiro, como un sistema bicíclico (“heterociclilo bicíclico”) o tricíclico (“heterociclilo tricíclico”)) y puede estar saturado o contener uno o más enlaces dobles o triples carbono–

carbono. Los sistemas de anillos policíclicos heterocíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. “Heterociclilo” también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido con anterioridad, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se ha definido con anterioridad, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heterociclilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclilo está independientemente no sustituido (un “heterociclilo no sustituido”) o sustituido (un “heterociclilo sustituido”) con uno o más sustituyentes. En determinadas formas de realización, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3–14 miembros no sustituido. En determinadas formas de realización, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3–14 miembros sustituido.

[062] En algunas formas de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heterociclilo de 5–10 miembros”). En algunas formas de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5–8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heterociclilo de 5–8 miembros”). En algunas formas de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5–6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo (“heterociclilo de 5–6 miembros”). En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1 o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1 o 2 heteroátomos de anillo seleccionados de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo. En algunas formas de realización, el heterociclilo de 5–6 miembros tiene 1 heteroátomo de anillo seleccionado de oxígeno, azufre, nitrógeno, boro, silicio y fósforo.

[063] Los grupos heterocíclicos de 3 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo y tiorenilo. Los grupos heterocíclicos de ejemplo de 4 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidínilo, oxetanilo y tianilo. Los grupos heterocíclicos de ejemplo

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

[064] Heterocicloalquilo: El término “heterocicloalquilo”, tal y como se utiliza en el presente documento, es un anillo no aromático en donde al menos un átomo es un heteroátomo como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo, pero sin limitarse a ellos, y los átomos restantes son de carbono. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

[065] Como se entiende de lo anterior, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en el presente documento, están, en determinadas formas de realización, opcionalmente sustituidos. Opcionalmente sustituido se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido (por ejemplo, grupo alquilo “sustituido” o “no sustituido”, alquenilo “sustituido” o “no sustituido”, alquinilo “sustituido” o “no sustituido”, heteroalquilo “sustituido” o “no sustituido”, heteroalquenilo “sustituido” o “no sustituido”, heteroalquinilo “sustituido” o “no sustituido”,

carbociclilo “sustituido” o “no sustituido”, heterociclilo “sustituido” o “no sustituido”, arilo “sustituido” o “no sustituido” o heteroarilo “sustituido” o “no sustituido”. En general, el término “sustituido” significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se sustituye por un sustituyente admisible, por ejemplo, un sustituyente que al sustituirlo da lugar a un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre espontáneamente una transformación como por reordenación, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo “sustituido” tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. El término “sustituido” se contempla para incluir la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que da lugar a la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de estas combinaciones para llegar a un compuesto estable. A efectos de la presente invención, los heteroátomos como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé lugar a la formación de un resto estable.

[066] Los sustituyentes de átomos de carbono de ejemplo incluyen, pero no se limitan a halógeno, CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SeH}$, $-\text{SeR}^{\text{aa}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SSR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$, $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$, alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C14, heterociclilo de 3–14 miembros, arilo C6–C14 y heteroarilo de 5–14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se sustituyen por el grupo $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NN}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$, $=\text{NNR}^{\text{bb}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $=\text{NR}^{\text{bb}}$ o $=\text{NOR}^{\text{cc}}$;

[067] cada instancia de R^{aa} se selecciona, de modo independiente, de alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, heterociclilo de 3–14 miembros, arilo C6–C14 y heteroarilo de 5–14 miembros o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo de heterociclilo de 3–14 miembros o de

heteroarilo de 5–14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

[068] cada instancia de R^{bb} se selecciona, independientemente, de hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, heterociclilo de 3–14 miembros, arilo de C6–C14 y heteroarilo de 5–14 miembros, o dos grupos R^{bb} , junto con el heteroátomo al que están unidos, forman un anillo de heterociclilo de 3–14 miembros o de heteroarilo de 5–14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

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

[070] cada instancia de R^{dd} se, independientemente, selecciona de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, heterociclilo de 3–10 miembros, arilo C6–C10 heteroarilo de 5–10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} , o dos sustituyentes geminales R^{dd} pueden unirse para formar $=O$ o $=S$;

[071] cada instancia de R^{ee} se selecciona, de modo independiente, de alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, arilo C6–C10, heterociclilo de 3–10 miembros y heteroarilo de 3–10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido de modo independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} ;

[072] cada instancia de R^{ff} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, heterociclilo de 3–10 miembros, arilo C6–C10 y

heteroarilo de 5–10 miembros, o dos grupos R^{ff} , junto con el heteroátomo al que están unidos forman un anillo de heterociclilo de 3–14 miembros o de heteroarilo de 5–14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} y

[073] cada instancia de R^{gg} es, independientemente, halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{Oalquilo C1-C50}$, $-\text{ON}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_3+\text{X}^-$, $-\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})_2+\text{X}^-$, $-\text{NH}_2(\text{alquilo C1-C50})+\text{X}^-$, $-\text{NH}_3+\text{X}^-$, $-\text{N}(\text{Oalquilo C1-C50})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{N}(\text{OH})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{NH}(\text{OH})$, $-\text{SH}$, $-\text{Salquilo C1-C50}$, $-\text{SS}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{OCO}_2(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{N}(\text{alquilo C1-C50})\text{C}(=\text{O})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{Oalquilo C1-C50}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{50}\text{alkyl})_2$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{SO}_2\text{O}(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{OSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{ alkyl})$, $-\text{SO}(\text{alquilo C1-C}_6)$, $-\text{Si}(\text{alquilo C1-C50})_3$, $-\text{OSi}(\text{alquilo C1-C}_6)_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{alquilo C1-C50})_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{alquilo C1-C50})$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{alquilo C1-C}_6)$, $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{alquilo C1-C}_6)$, $-\text{SC}(=\text{S})\text{S}(\text{alquilo C1-C}_6)$, $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{alquilo C1-C50})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{alquilo C1-C50})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{Oalquilo C1-C50})_2$, alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, arilo C6–C10, heterociclilo de 3–10 miembros, heteroarilo de 5–10 miembros; o dos sustituyentes geminales R^{gg} pueden unirse para formar $=\text{O}$ o $=\text{S}$; donde X^- es un contraión.

[074] Tal como se utiliza aquí, el término “halo” o “halógeno” se refiere al flúor (fluoro, $-\text{F}$), al cloro (cloro, $-\text{Cl}$), al bromo (bromo, $-\text{Br}$) o al yodo (yodo, $-\text{I}$).

[075] Tal y como se utiliza en el presente documento, un “contraión” es un grupo cargado negativamente asociado a una amina cuaternaria cargada positivamente para mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones de ejemplo incluyen iones haluro (por ejemplo, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , H_2PO_4^- , HSO_4^- , iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftalen-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etano-1-sulfónico-2-sulfonato, y similares), e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

[076] Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario y cuaternario. Los sustituyentes de átomos

de nitrógeno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, alquilo C1–C50, alquenilo C2–C50, alquinilo C2–C50, carbociclilo C3–C10, heterociclilo de 3–14 miembros, arilo de C6–C14 y heteroarilo de 5–14 miembros, o dos grupos R^{cc} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 3–14 miembros o heteroarilo de 5–14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son los definidos con anterioridad.

[077] En determinadas formas de realización, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado grupo protector amino). Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado en el presente documento por referencia.

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

[079] Los grupos protectores de nitrógeno, como los grupos carbamato (por ejemplo, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$) incluyen, pero no se limitan a carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantílico)]carbamato de metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsiletilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamanty1)-1-metilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2, 2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), 2-(2'-y 4'-piridil)carbamato de etilo (Pyoc), 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)carbamato de etilo, carbamato de t-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo

(Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilo (MsZ), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfonylo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonyl)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonoetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonoisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, carbamato de t-amilo, carbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de p-decloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacinilo, carbamato de o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridilo)metilo, carbamato de 2-furanilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilo, carbamato de 1-metil-1(3,5-dimetoxifenilo)etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazo)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)carbamato de etilo, carbamato de fenilo, p-(fenilazo)carbamato de bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

[080] Los grupos protectores de nitrógeno, como los grupos sulfonamida (por ejemplo $-S(=O)_2R^{aa}$) incluyen, pero no se limitan a p-toluenosulfonamida (Ts), benzenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibenzenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibenzenosulfonamida (Mte), 4-metoxibenzenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbenzenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbenzenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcromo-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililsulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)benzenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

[081] Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a/ derivado fenotiazinil-(10)-acílico, el derivado N'-p-toluenosulfonilaminoacílico, el derivado N'-fenilaminoacílico, el derivado N-benzoilfenilalanílico, el derivado N-acetilmencionina, la 4, 5-difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisilaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido, 1, 3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexano-2-ona, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilamina, N-ferrocenilmetilamino (Fcm), N-2-picolilamino N'-óxido, N-1,1-dimetiltiometilamina, N-bencilidamina, N-p-metoxibencilidamina, N-difenilmetilamina, N-[(2-piridil)mesitilo]metilamina, N-(N',N'-dimetilaminometileno)amina, N,N'-isopropilidendiamina, N-p-nitrobencilidamina, N-salicilidamina, N-5-clorosalicilidamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilamina, N-ciclohexilidenoamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado del ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaacilcromo- o tungsteno)acil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-zinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinosulfenamida (Npys).

[082] En determinadas formas de realización, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado grupo protector de hidroxilo). Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups en Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado en el presente documento por referencia.

[083] Los grupos protectores de oxígeno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetilsililo)metoximetilo (SMOM), benzoximetilo (BOM), p-metoxibenzoximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), guayacol-metilo (GUM), t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP),

4-metotetrahidrotiopirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano S,S-dioxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo N-óxido, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoilofenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoilofenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4''-dimetoxifenilo)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenilo)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzodisulfuran-2-ilo, benzotiazolilo S,S-dióxido, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES) triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoildiacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquilcarbonato, 9-fluorenilmetilcarbonato (Fmoc), alquilcarbonato de etilo, alquilcarbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), 2-(trimetilsilil)carbonato de etilo (TMSEC), 2-(fenilsulfonil)carbonato de etilo (Psec), 2-(trifenilfosfonio)carbonato de etilo (Peoc), alquilcarbonato de isobutilo, carbonato de alquilvinilo, carbonato de alilo, carbonato de alquilo p-nitrofenilo, carbonato de alquilo bencilo, carbonato de alquil p-metoxibencilo, carbonato de alquil 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquil o-nitrobencilo, carbonato de alquil p-nitrobencilo, tiocarbonato de alquil S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, o-(metoxiquil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-

tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfotona, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts).

[084] En determinadas formas de realización, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado grupo protector de tiol). Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999, incorporado en el presente documento por referencia.

[085] Los grupos protectores de azufre de ejemplo incluyen, pero no se limitan a alquilo, bencilo, p-metoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, o-hidroxibencilo, p-hidroxibencilo, o-acetoxibencilo, p-acetoxibencilo, p-nitrobencilo, 4-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 2-picolilo N-óxido, 9-antrilmetilo, 9-fluorenilmetilo, xantenilo, ferrocenilmetilo, difenilmetilo, bis(4-metoxifenil)metilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, difenil-4-piridilmetilo, fenilo, 2,4-dinitrofenilo, t-butilo, 1-adamantilo, metoximetilo (MOM), isobutoximetilo, benciloximetilo, 2-tetrahidropiraniilo, benciltiometilo, feniltiometilo, tiazolidino, acetamidometilo, trimetilacetamidometilo, benzamidometilo, aliloxicarbonilaminometilo, fenilacetamidometilo, ftalimidometilo, acetilmetilo, carboximetilo, cianometilo, (2-nitro-1-fenil)etilo, 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, 2-cianoetilo, 2-(trimetilsililo)etilo, 2,2-bis(carboetoxi)etilo, (1-m-nitrofenil-2-benzoil)otilo, 2-fenilsulfonilo, 2-(4-metilfenilsulfonilo)-2-metilprop-2-ilo, acetilo, benzoílo, trifluoroacetilo, N-[(p-bifenil)isopropoxi]carbonilo]-N-metilo]-γ-aminotiobutirato, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benzoxicarbonilo, p-metoxibenzoxicarbonilo, N-etilo, N-metoximetilo, sulfonato, sulfeniltiocarbonato, sulfuro de 3-nitro-2-piridinsulfenilo, oxatiolona.

Compuestos de la invención

[086] Los vehículos basados en liposomas se consideran un soporte atractivo para los agentes terapéuticos y siguen siendo objeto de continuos esfuerzos de desarrollo. Aunque los vehículos basados en liposomas que comprenden ciertos componentes lipídicos han mostrado resultados prometedores con respecto a la encapsulación, la estabilidad y la localización del sitio, sigue habiendo una gran necesidad de mejorar los sistemas de administración basados en liposomas. Por ejemplo, un inconveniente importante de los sistemas de administración liposomal está relacionado con la construcción de liposomas que tengan suficiente estabilidad en cultivos celulares o in vivo para alcanzar las células diana y/o los compartimentos intracelulares deseados, y la capacidad de dichos sistemas de administración liposomal para liberar eficazmente sus materiales encapsulados en dichas células diana.

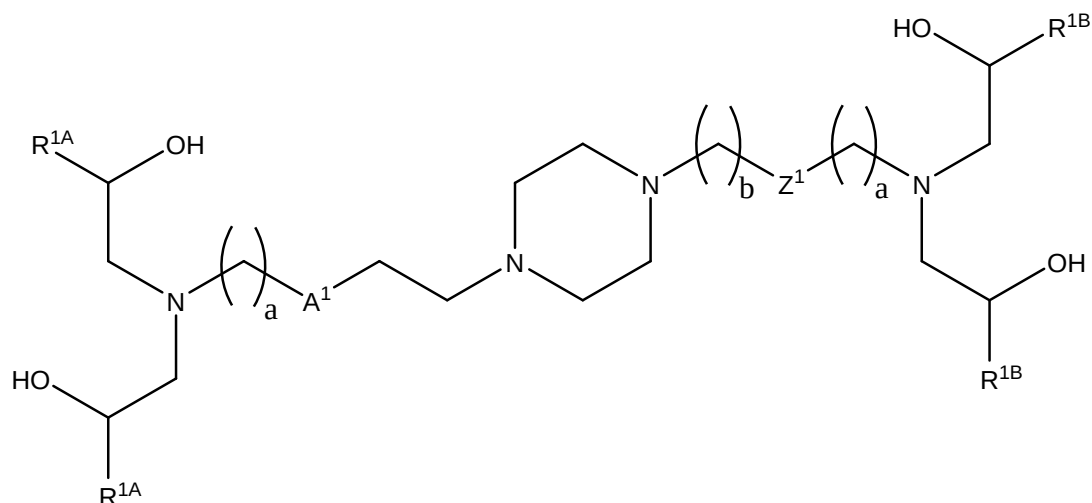
[087] En particular, sigue existiendo la necesidad de compuestos lipídicos mejorados que demuestren propiedades farmacocinéticas mejoradas y que sean capaces de suministrar macromoléculas, como los ácidos nucleicos, a una amplia variedad de tipos de células y tejidos con mayor eficiencia. Es importante destacar que también sigue existiendo una necesidad particular de compuestos lipídicos novedosos que se caractericen por tener una toxicidad reducida y que sean capaces de suministrar eficazmente ácidos nucleicos y polinucleótidos encapsulados a las células, tejidos y órganos diana.

[088] En el presente documento se describe una nueva clase de compuestos lipídicos catiónicos para mejorar la administración in vivo de agentes terapéuticos, como los ácidos nucleicos. En particular, un lípido catiónico descrito en el presente documento puede utilizarse, opcionalmente con otros lípidos, para formular una nanopartícula basada en lípidos (por ejemplo, un liposoma) para encapsular agentes terapéuticos, tales como ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN, siARN, ARNm, ARNmico) para uso terapéutico.

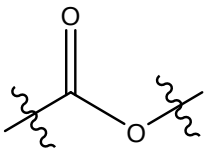
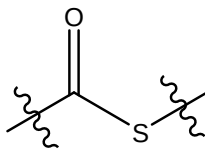
[089] En las formas de realización, los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden proporcionar una o más características o propiedades deseadas. Es decir, en determinadas formas de realización, los compuestos de la invención tal como se describen en el presente documento pueden caracterizarse por tener una o más propiedades que proporcionan a dichos compuestos ventajas en relación con otros lípidos de clasificación similar. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden permitir el control y la adaptación de las propiedades de las composiciones liposomales (por ejemplo, nanopartículas lipídicas) de las que son un componente. En particular, los compuestos divulgados en el presente documento pueden caracterizarse por una mayor eficacia de transfección y su capacidad para provocar resultados biológicos específicos. Dichos resultados pueden incluir, por ejemplo, una mayor captación celular, capacidades de disrupción endosomal/lisosomal y/o promover la liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, polinucleótidos) intracelularmente. Además, los compuestos aquí divulgados tienen propiedades farmacocinéticas, biodistribución y eficacia ventajosas (por ejemplo, debido a las diferentes tasas de disociación del grupo de polímeros utilizado).

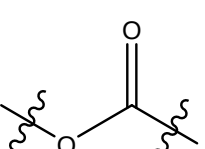
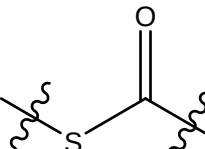
[090] La presente solicitud demuestra que no sólo los lípidos catiónicos de la presente invención son sintéticos a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, sino que también tienen eficiencias de encapsulación inesperadamente altas. Además, los lípidos catiónicos de la presente invención tienen grupos escindibles, como grupos éster y disulfuros. Estos grupos escindibles (por ejemplo, ésteres y disulfuros) se contemplan para mejorar la biodegradabilidad y contribuir así a su perfil de toxicidad favorable.

[091] Se proporcionan aquí compuestos que son lípidos catiónicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A¹ se selecciona de ,  y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al -(CH₂)_a-;

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

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y -W¹-X¹-Y¹;

cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

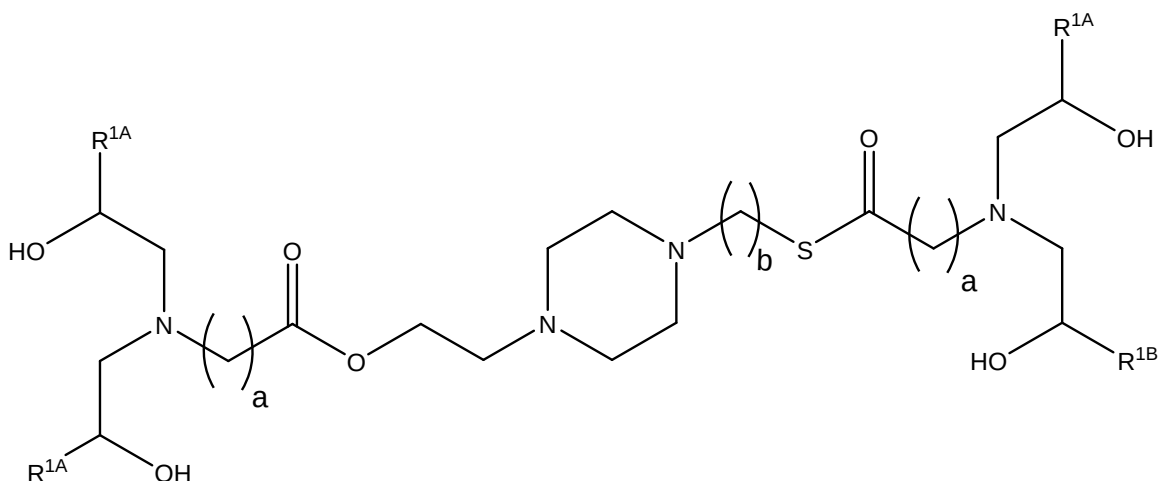
cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-^*O-(C=O)$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)$ -alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(^*C=O)-O$ -alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a X^1 ;

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

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[092] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-$ Y^1 ;

cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

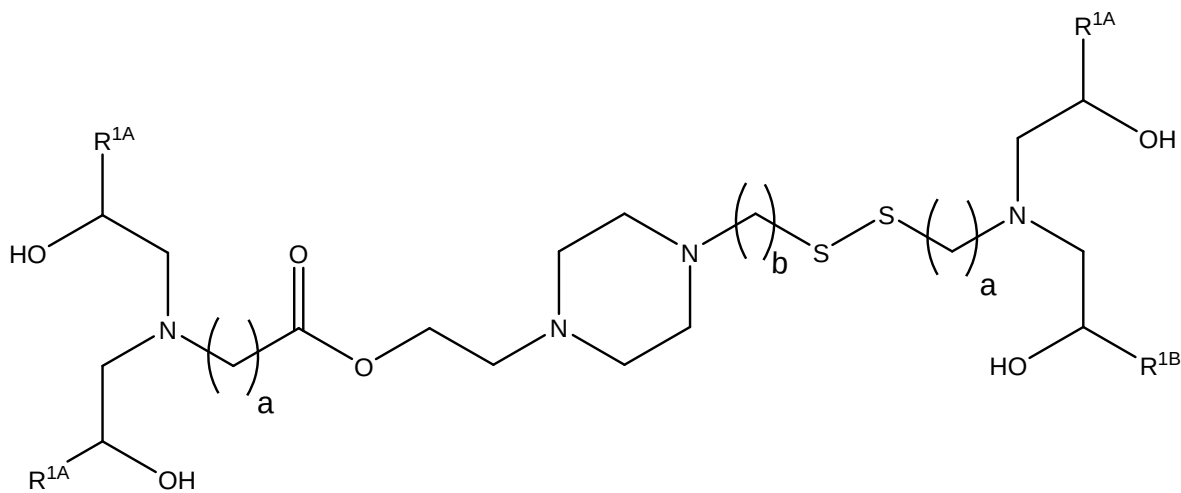
cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-^*O-(C=O)$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)$ -alquenilo opcionalmente sustituido y $-(^*C=O)-O$ -alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-^*O-(C=O)$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)$ -alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(^*C=O)-O$ -alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a X^1 ;

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

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[093] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (lii):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

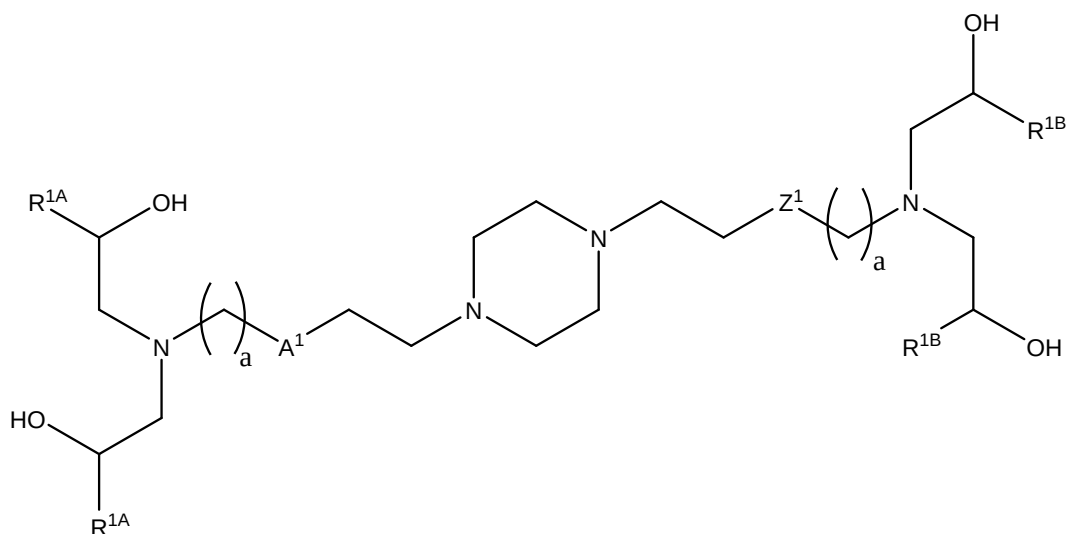
cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)$ -alquenilo opcionalmente sustituido y $-(C=O)-O$ -alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)$ -alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O$ -alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a X^1 ;

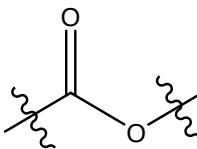
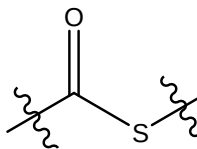
b es 1, 2, 3, 4 o 5; y

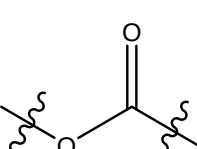
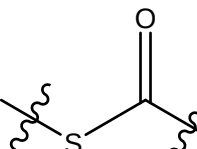
cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[094] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (la):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

A¹ se selecciona de ,  y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al -(CH₂)_a;

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

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y -W¹-X¹-Y¹;

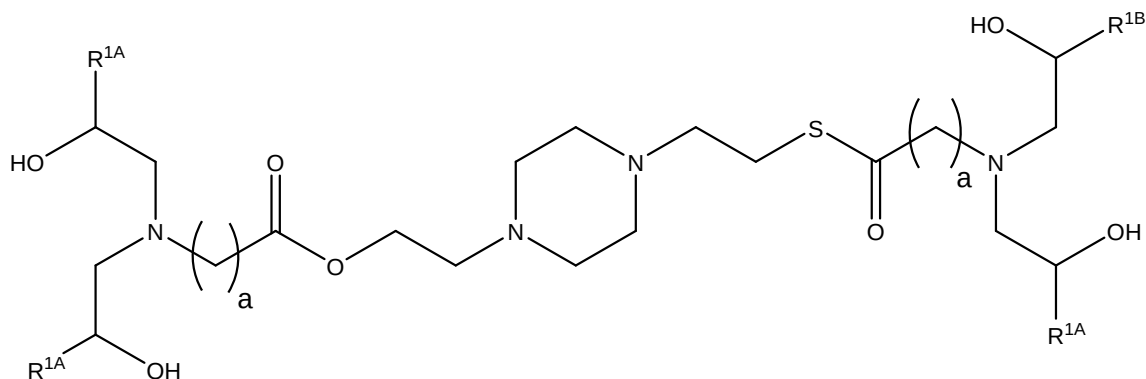
cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

cada Y¹ se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X¹

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[095] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (Ib):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

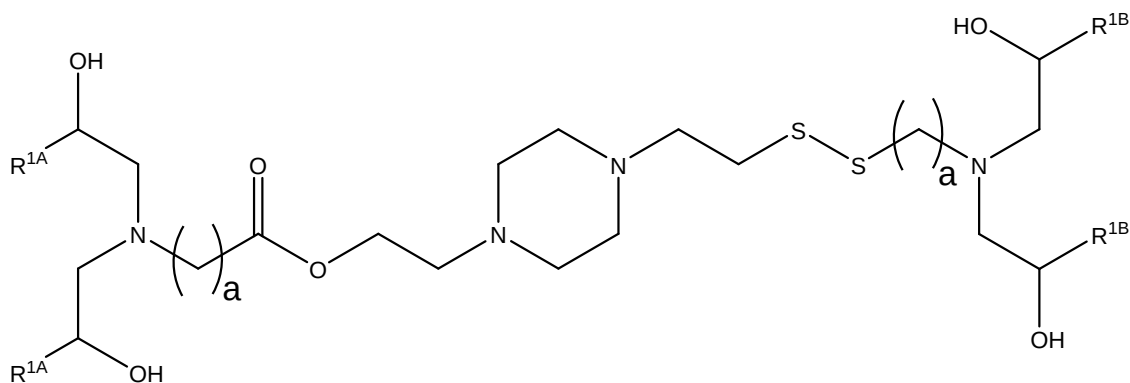
cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido,

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)*O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido y $-(C=O)*O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)*O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(C=O)*O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[096] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

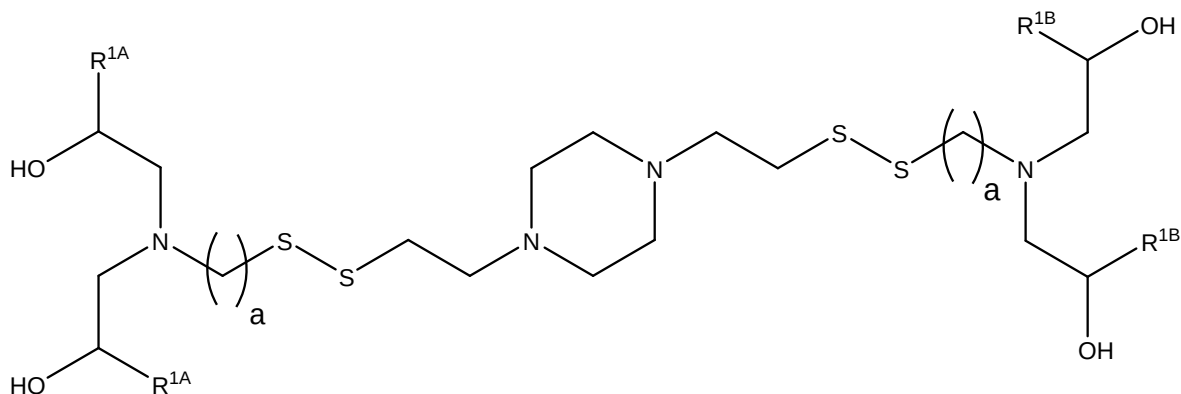
cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[097] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (Id):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y -W¹-X¹-Y¹;

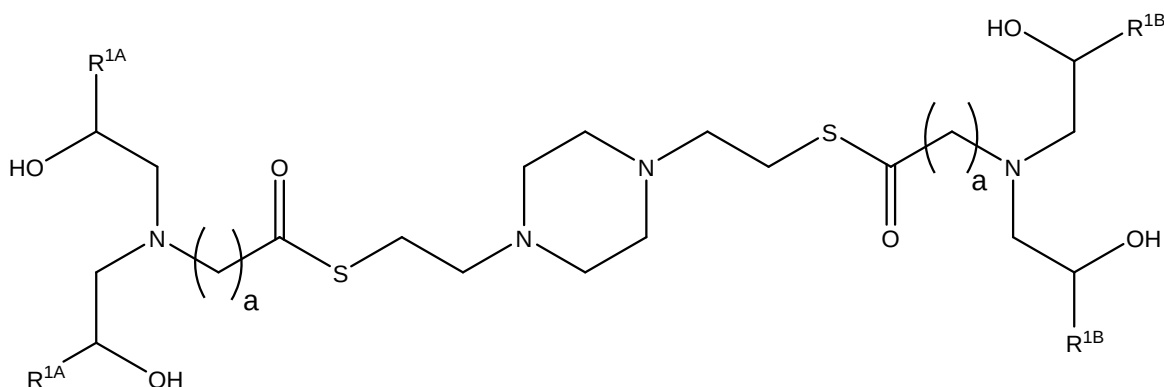
cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

cada Y¹ se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X¹

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[098] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (Ie):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

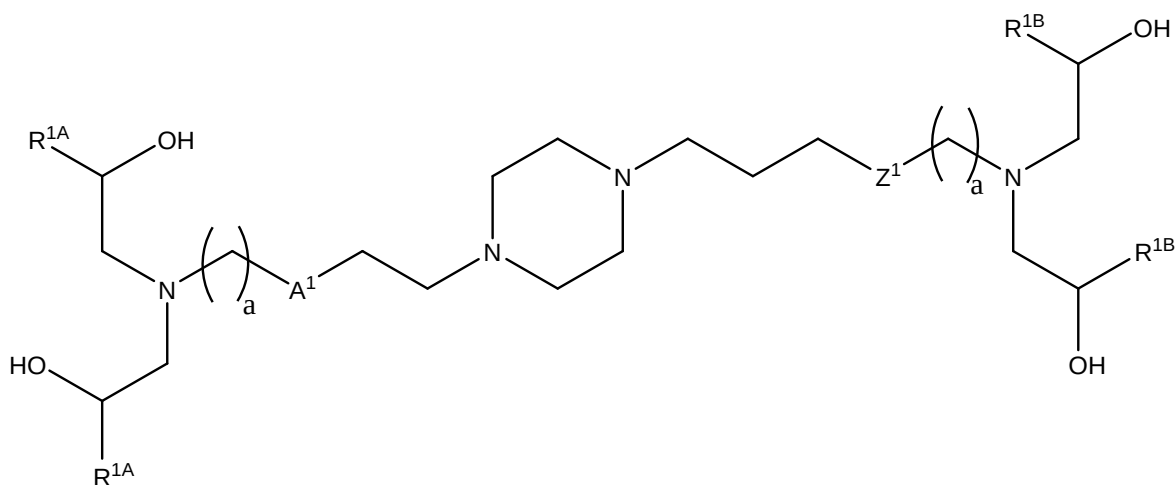
R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y -W¹-X¹-Y¹;

cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

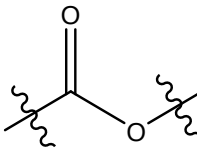
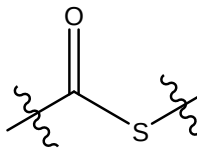
cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

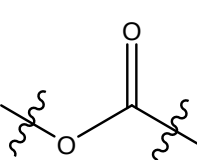
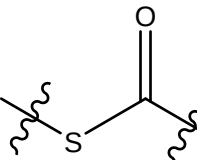
cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-^*O-(C=O)$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O$ -alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)$ -alqueno opcionalmente sustituido, y $-(^*C=O)-O$ -alqueno opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1 cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[099] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

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

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

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido y alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

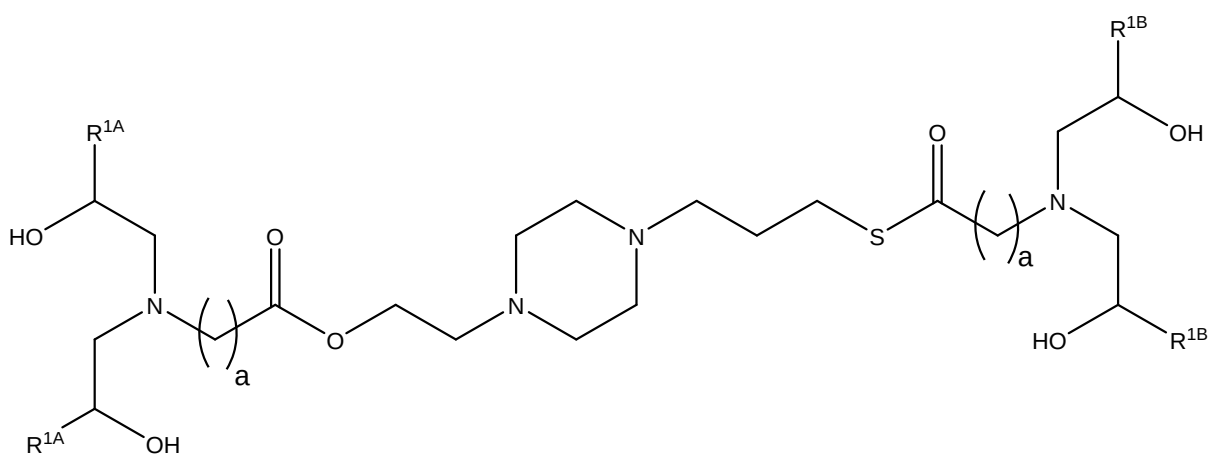
cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alqueno opcionalmente sustituido,

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-^*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(^*C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-^*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(^*C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0100] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (IIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido,

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-^*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido y $-(^*C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-^*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(^*C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-^*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(^*C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

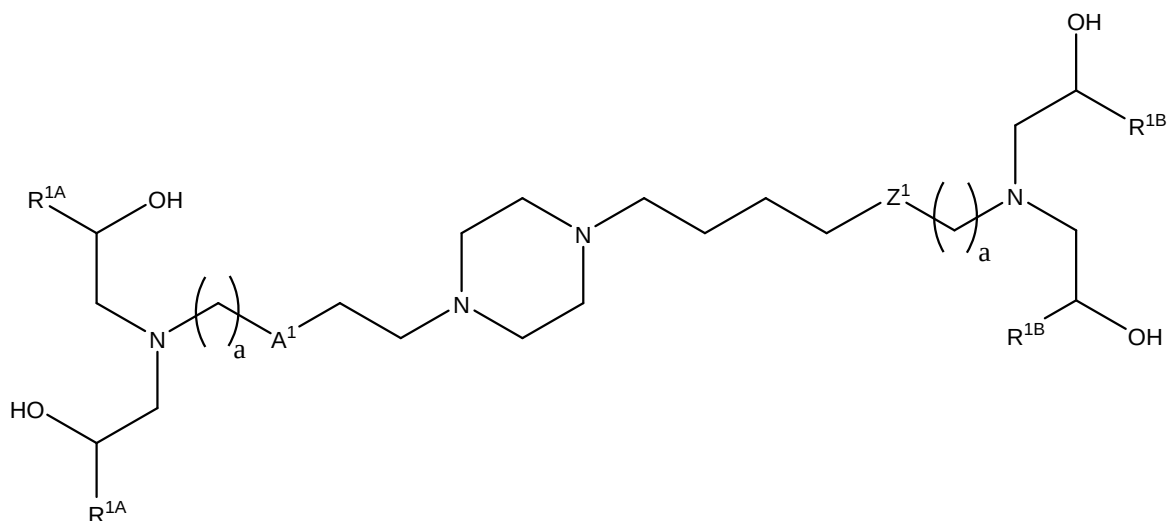
OC(R1A)CN(CO)C(=O)OCCN1CCN(CC1)CCSCS(C)N(CO)C(R1B)O

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

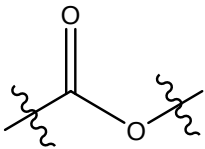
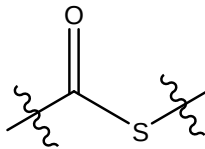
cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de –*O–(C=O)–alquilo opcionalmente sustituido, –(*C=O)–O–alquilo opcionalmente sustituido, –*O–(C=O)–alquenilo opcionalmente sustituido, y –(*C=O)–O–alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

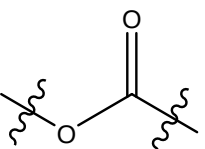
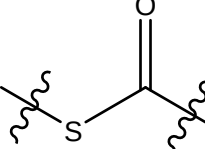
cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

42



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

A¹ se selecciona de ,  y -S-S-, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al -(CH₂)_a-;

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

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y -W¹-X¹-Y¹;

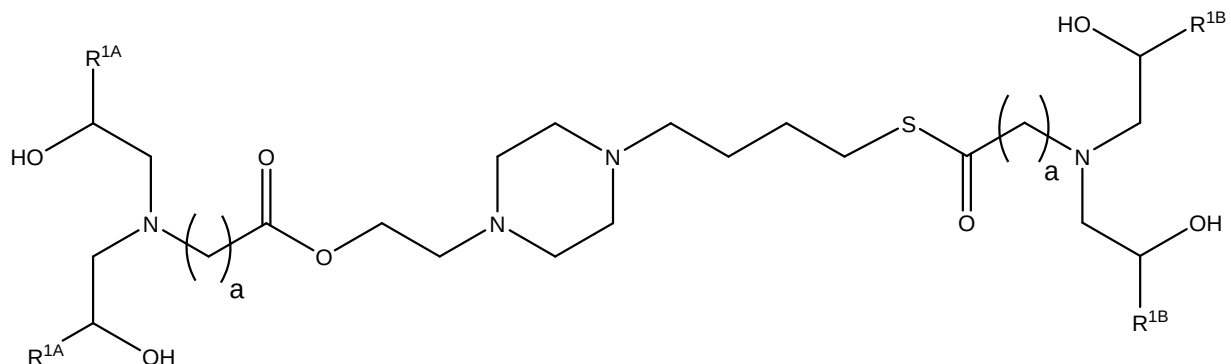
cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

cada Y¹ se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, -*O-(C=O)-alquilo opcionalmente sustituido, -(C=O)-O-alquilo opcionalmente sustituido, -*O-(C=O)-alquenilo opcionalmente sustituido, y -(C=O)-O-alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X¹

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0103] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (IIIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

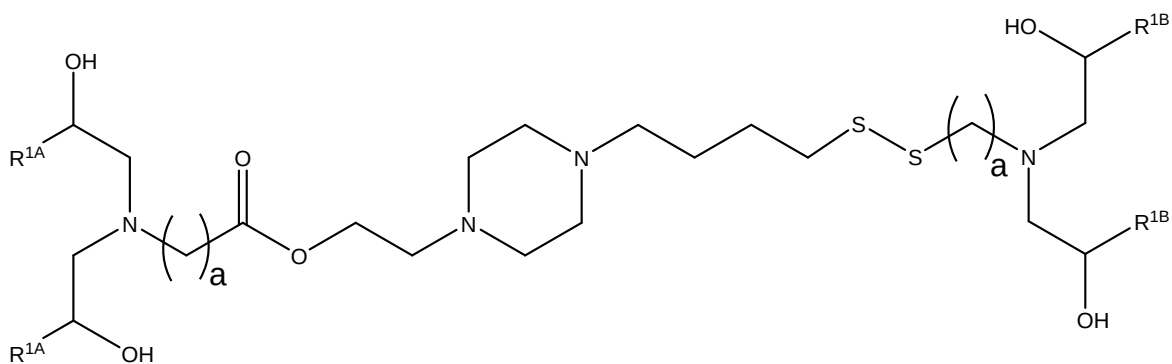
cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenilo opcionalmente sustituido

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido y $-(C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenilo opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alquenilo opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1

cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

[0104] En las formas de realización, los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula (IIIc):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde

R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido, alquenido opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$;

cada W¹ se selecciona, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alquenido opcionalmente sustituido

cada X¹ se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenido opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alquenido opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W¹

cada Y¹ se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alquenido opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alquenido opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X¹

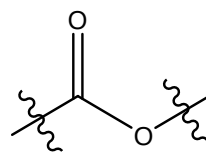
cada a se selecciona, de modo independiente, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

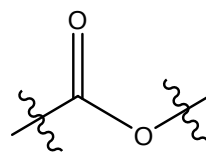
Enlazadores de la invención

[0105] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A¹ y Z¹ son iguales.

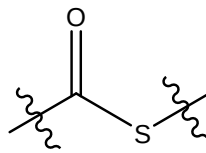
[0106] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A¹ y Z¹ son diferentes.

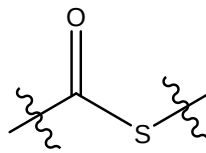
[0107] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula



(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A¹ es , en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

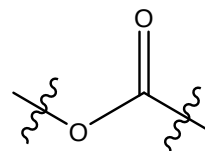
[0108] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula



(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A¹ es , en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

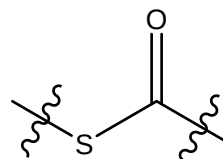
[0109] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A¹ es $-S-S-$, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

[0110] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula



(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), Z^1 es , en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

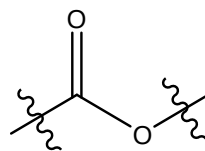
[0111] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula



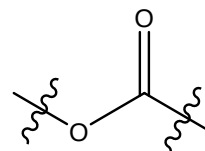
(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), Z^1 es en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

[0112] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), Z^1 es, $-S-S-$, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

[0113] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula

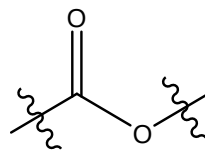


(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es , en donde

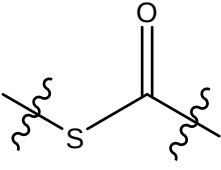


el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es , en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

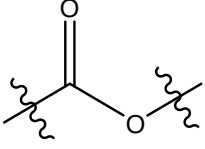
[0114] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula



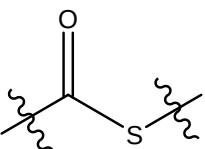
(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es , en donde

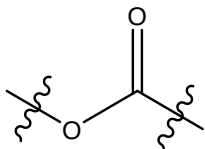
el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es , en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

[0115] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula

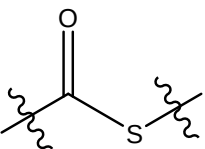
(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es , en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es $-S-S-$, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

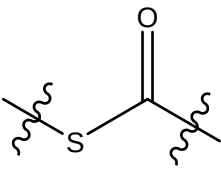
[0116] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula

(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es , en donde

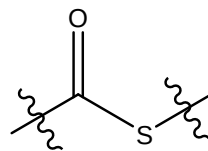
el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es , en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

[0117] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula

(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es , en donde

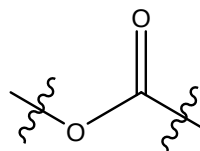
el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$ y Z^1 es , en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(CH_2)_a-$.

[0118] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula



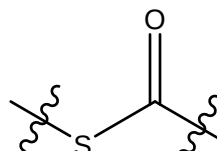
(I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$ y Z^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$.

[0119] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado



izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$ y Z^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$.

[0120] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado

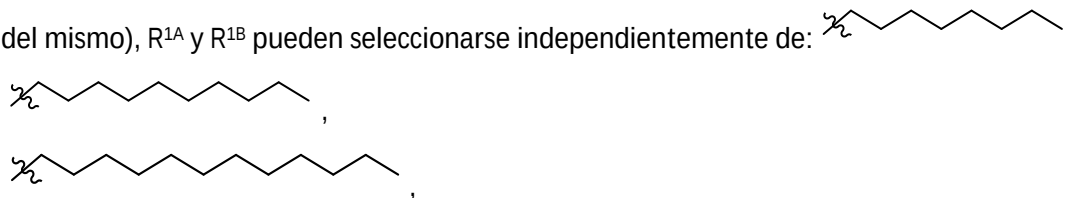


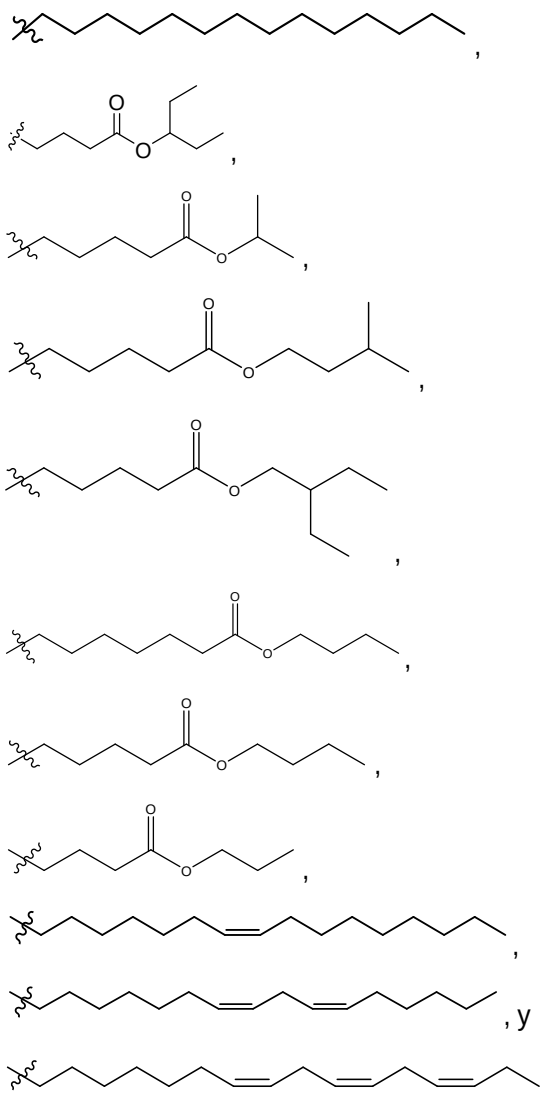
izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$ y Z^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$.

[0121] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (IIa), (IIIa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), A^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado izquierdo de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$ y Z^1 es $-\text{S}-\text{S}-$, en donde el lado derecho de cada estructura representada está unido al $-(\text{CH}_2)_a-$.

Cadenas laterales de la invención

[0122] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} pueden seleccionarse independientemente de:





[0123] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada a se selecciona preferentemente de modo independiente, de 2, 3 y 4.

[0124] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada a es la misma.

[0125] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada a es diferente.

[0126] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan preferentemente, de modo independiente, de alquilo opcionalmente sustituido y alqueno opcionalmente sustituido.

[0127] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), $W^1-X^1-Y^1$ se define como sigue:

cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo C1-20 opcionalmente sustituido y alqueno C2-20 opcionalmente sustituido

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)-$ alquilo C1-20 opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo C1-20 opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alqueno C2-20 opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alqueno C2-20 opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)-$ alquilo C1-20 opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo C1-20 opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alqueno C2-20 opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alqueno C2-20 opcionalmente sustituido, estando el átomo marcado con un * conectado a X^1 .

[0128] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), $-W^1-X^1-Y^1$ se define como sigue:

cada W^1 se selecciona, de modo independiente, de alquilo C_{A-B} opcionalmente sustituido y alqueno C_{C-D} opcionalmente sustituido,

cada X^1 se selecciona, de modo independiente, de $-*O-(C=O)-$ alquilo C_{A-B} opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo C_{A-B} opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alqueno C_{C-D} opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alqueno C_{C-D} opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a W^1

cada Y^1 se selecciona, de modo independiente, de hidrógeno, $-*O-(C=O)-$ alquilo C_{A-B} opcionalmente sustituido, $-(C=O)-O-$ alquilo C_{A-B} opcionalmente sustituido, $-*O-(C=O)-$ alqueno C_{C-D} opcionalmente sustituido, y $-(C=O)-O-$ alqueno C_{C-D} opcionalmente sustituido, en donde el átomo marcado con un * está conectado a X^1 .

En algunas formas de realización C_{A-B} es C1-20 y C_{C-D} es C2-20. En algunas formas de realización C_{A-B} es C1-15 y C_{C-D} es C2-15. En algunas formas de realización C_{A-B} es C1-10 y C_{C-D} es C2-10. En algunas formas de realización C_{A-B} es C3-15 y C_{C-D} es C3-15. En algunas formas de realización C_{A-B} es C3-10 y C_{C-D} es C3-10. En algunas formas de realización C_{A-B} es C3-8 y C_{C-D} es C3-8.

[0129] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–50 opcionalmente sustituido alqueno C5–50 opcionalmente sustituido, alquino C5–50 opcionalmente sustituido, acilo C5–50 opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C1–20 y C_{C-D} es C2–20.

[0130] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–50 opcionalmente sustituido, alqueno C5–50 opcionalmente sustituido, alquino C5–50 opcionalmente sustituido y acilo C5–50 opcionalmente sustituido.

[0131] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–40 opcionalmente sustituido alqueno C5–40 opcionalmente sustituido, alquino C5–40 opcionalmente sustituido, acilo C5–40 opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C1–15 y C_{C-D} es C2–15.

[0132] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–40 opcionalmente sustituido, alqueno C5–40 opcionalmente sustituido, alquino C5–40 opcionalmente sustituido y acilo C5–40 opcionalmente sustituido.

[0133] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–30 opcionalmente sustituido alqueno C5–30 opcionalmente sustituido, alquino C5–30 opcionalmente sustituido, acilo C5–30 opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C1–10 y C_{C-D} es C2–10.

[0134] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–30 opcionalmente

sustituido, alquenilo C5–30 opcionalmente sustituido, alquinilo C5–30 opcionalmente sustituido y acilo C5–30 opcionalmente sustituido.

[0135] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–25 opcionalmente sustituido alquenilo C5–25 opcionalmente sustituido, alquinilo C5–25 opcionalmente sustituido, acilo C5–25 opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C3–15 y C_{C-D} es C3–15.

[0136] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–25 opcionalmente sustituido, alquenilo C5–25 opcionalmente sustituido, alquinilo C5–25 opcionalmente sustituido y acilo C5–25 opcionalmente sustituido.

[0137] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son cada uno seleccionados, de modo independiente, de alquilo C5–20 opcionalmente sustituido, alquenilo C5–20 opcionalmente sustituido, alquinilo C5–20 opcionalmente sustituido, acilo C5–20 opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C3–10 y C_{C-D} es C3–10.

[0138] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilo C5–20 opcionalmente sustituido alquenilo C5–20 opcionalmente sustituido, alquinilo C5–20 opcionalmente sustituido, acilo C5–20 opcionalmente sustituido y $-W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C3–8 y C_{C-D} es C3–8.

[0139] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son cada uno: seleccionados independientemente de alquilo C5–20 opcionalmente sustituido, alquenilo C5–20 opcionalmente sustituido, alquinilo C5–20 opcionalmente sustituido y acilo C5–20 opcionalmente sustituido.

[0140] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo), R^{1A} y R^{1B} son alquileros opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquileros C5–50 opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilero C5–40 opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilero C5–30 opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilero C5–25 opcionalmente sustituido. En formas de realización más preferidas, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquilero C5–20 opcionalmente sustituido.

[0141] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son alquénulos opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan, de modo independiente, de alquénulos C5–50 opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquénulo C5–40 opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquénulo C5–30 opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquénulo C5–25 opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquénulo C5–20 opcionalmente sustituido.

[0142] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de Fórmula(I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son alquileros opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de los alquileros C5–50 opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de alquileros C5–40 opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno de modo independiente de alquileros C5–30 opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno de modo independiente de alquileros C5–25 opcionalmente sustituidos. En formas de realización más preferidas, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de C5–20 alquénulo opcionalmente sustituido.

[0143] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son acilos opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de acilos C5–50 opcionalmente sustituidos. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de un acilo C5–40

opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de un acilo C5–30 opcionalmente sustituido. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de un acilo C5–25 opcionalmente sustituido. En las formas de realización más preferidas, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de un acilo C5–20 opcionalmente sustituido.

[0144] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son $W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de $W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C1–20 y C_{C-D} es C2–20. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de $W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C1–15 y C_{C-D} es C2–15. En las formas de realización, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de $W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C3–15 y C_{C-D} es C3–15. En formas de realización preferidas, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de $W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C3–10 y C_{C-D} es C3–10. En formas de realización más preferidas, R^{1A} y R^{1B} se seleccionan cada uno, de modo independiente, de $W^1-X^1-Y^1$, en donde $-W^1-X^1-Y^1$ es como se define en el presente documento y C_{A-B} es C3–8 y C_{C-D} es C3–8.

[0145] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} no están opcionalmente sustituidos.

[0146] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^{1A} es el mismo.

[0147] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^{1A} es diferente.

[0148] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^{1B} es el mismo.

[0149] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), cada R^{1B} es diferente.

[0150] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son iguales.

[0151] En cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), R^{1A} y R^{1B} son diferentes.

[0152] En las formas de realización (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados de los representados en las Tablas A–F.

[0153] En las formas de realización (por ejemplo un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), los lípidos catiónicos de la presente invención incluyen compuestos seleccionados de los representados en las Tablas A–F y compuestos de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención descrita por los ejemplos 1–13.

[0154] En las formas de realización, se proporciona una composición que comprende el lípido catiónico de cualquiera de las formas de realización anteriores (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG. En las formas de realización, esta composición es una nanopartícula lipídica. En las formas de realización, uno o más lípidos catiónicos constituyen alrededor de 30% en moles–60% en moles de la nanopartícula lipídica. En las formas de realización, el o los lípidos no catiónicos constituyen un 10% en moles–50% en moles de la nanopartícula lipídica. En las formas de realización, el o los lípidos modificados con PEG constituyen 1% en moles–10% en moles de la nanopartícula lipídica. En las formas de realización, el lípido a base de colesterol constituye el 10% en moles–50% en moles de la nanopartícula lipídica. En algunas formas de realización, la nanopartícula lipídica encapsula un ácido nucleico, opcionalmente un ARNm que codifica un péptido o una proteína. En las formas de realización, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de al menos el 70%. En las formas de realización, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación del ARNm de al menos el 75%. En las formas de realización, las

nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación del ARNm de al menos el 80%. En las formas de realización, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación del ARNm de al menos el 85%. En las formas de realización, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación del ARNm de al menos el 90%. En las formas de realización, las nanopartículas lipídicas tienen un porcentaje de encapsulación de ARNm de al menos el 95%.

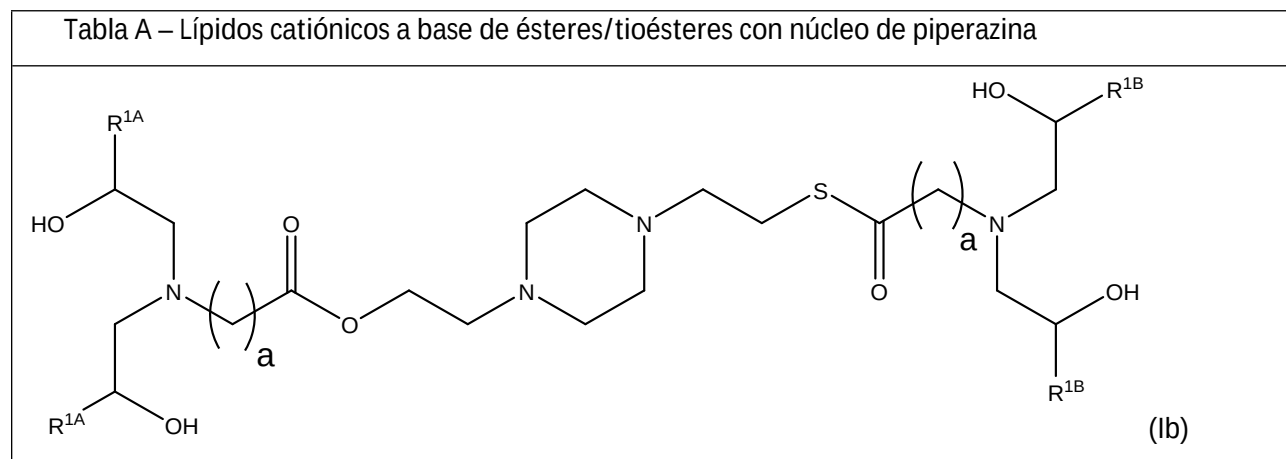
[0155] En las formas de realización, la composición de cualquiera de las formas de realización anteriores es para su uso en la terapia.

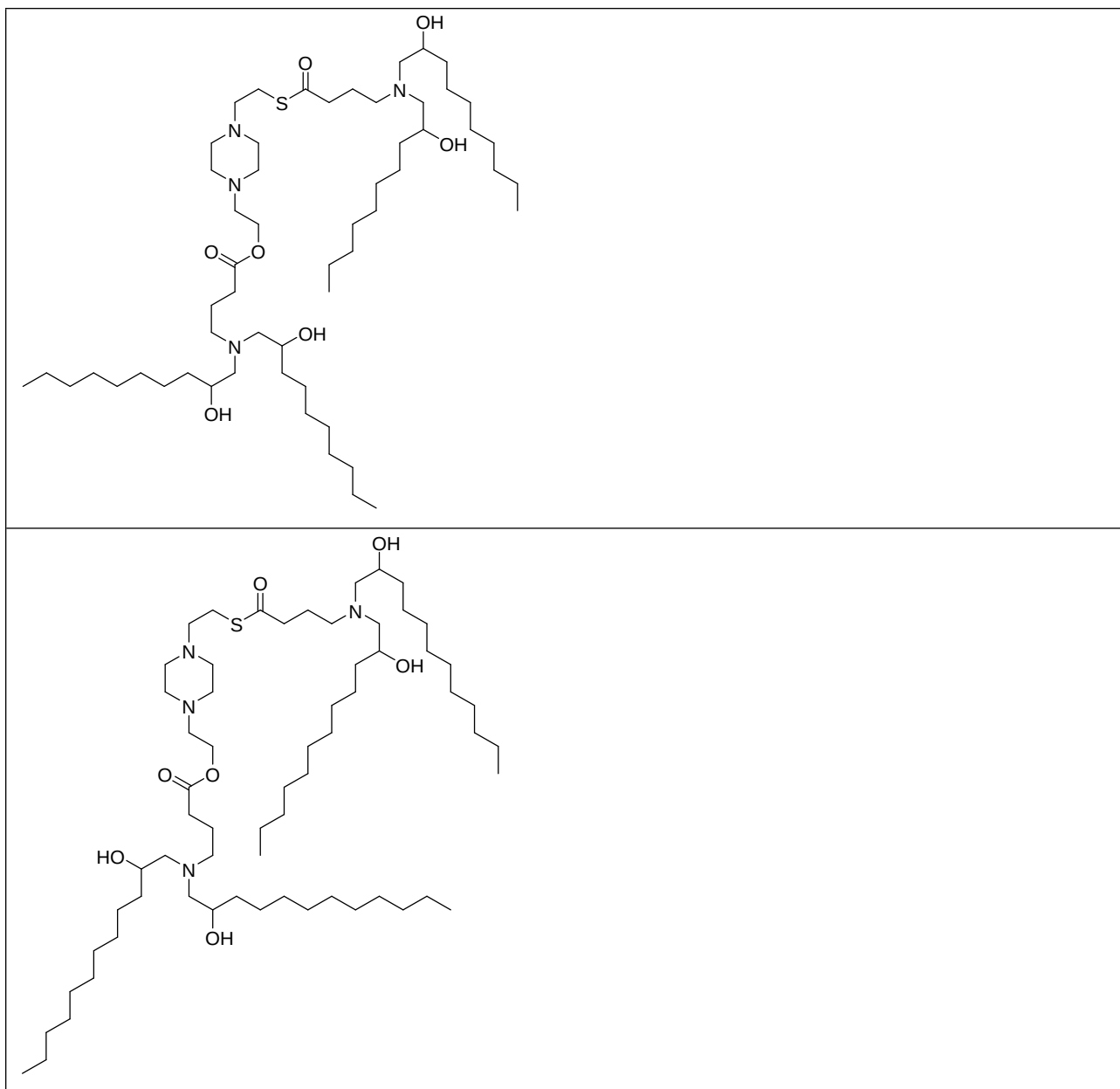
[0162] En las formas de realización, la composición de cualquiera de las formas de realización anteriores es para su uso en un método de tratamiento o prevención de una enfermedad susceptible de ser tratada o prevenida por el péptido o la proteína codificada por el ARNm, opcionalmente en donde la enfermedad es (a) una deficiencia proteica, opcionalmente en donde la deficiencia proteica afecta al hígado, pulmón, cerebro o músculo, (b) una enfermedad autoinmune, (c) una enfermedad infecciosa, o (d) cáncer.

[0157] En algunos casos, la composición se administra por vía intravenosa, intratecal o intramuscular, o por vía pulmonar, opcionalmente mediante nebulización.

Compuestos de ejemplo

[0158] Los compuestos de ejemplo incluyen los descritos en las tablas A–F.





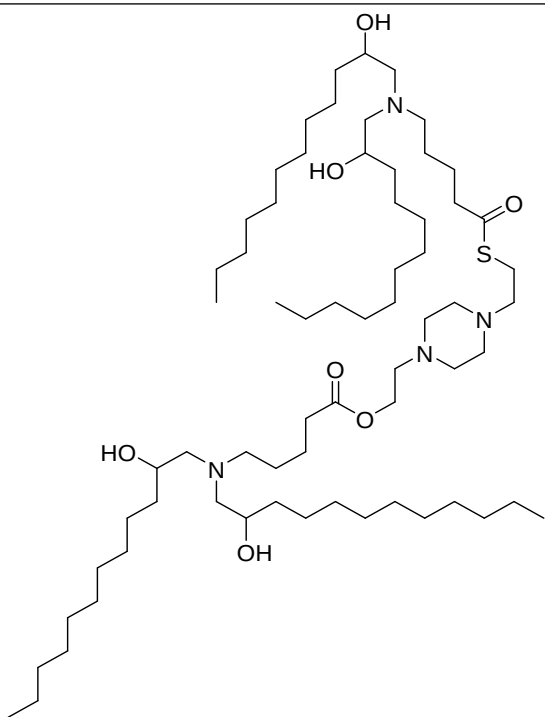
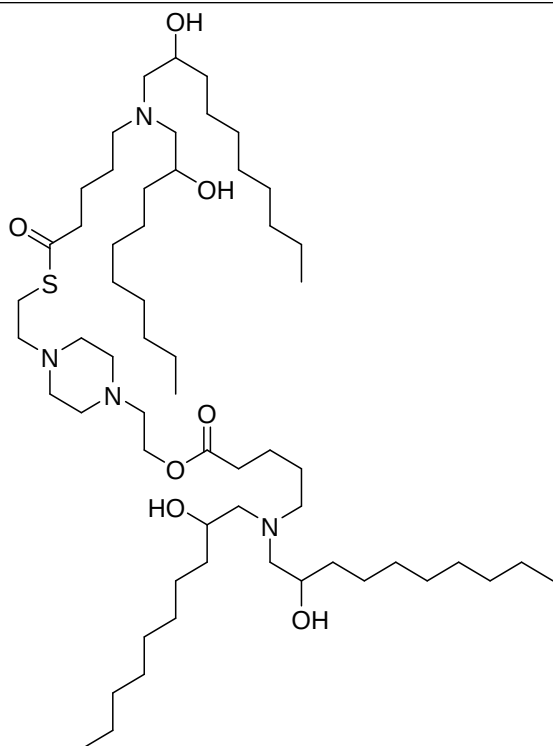
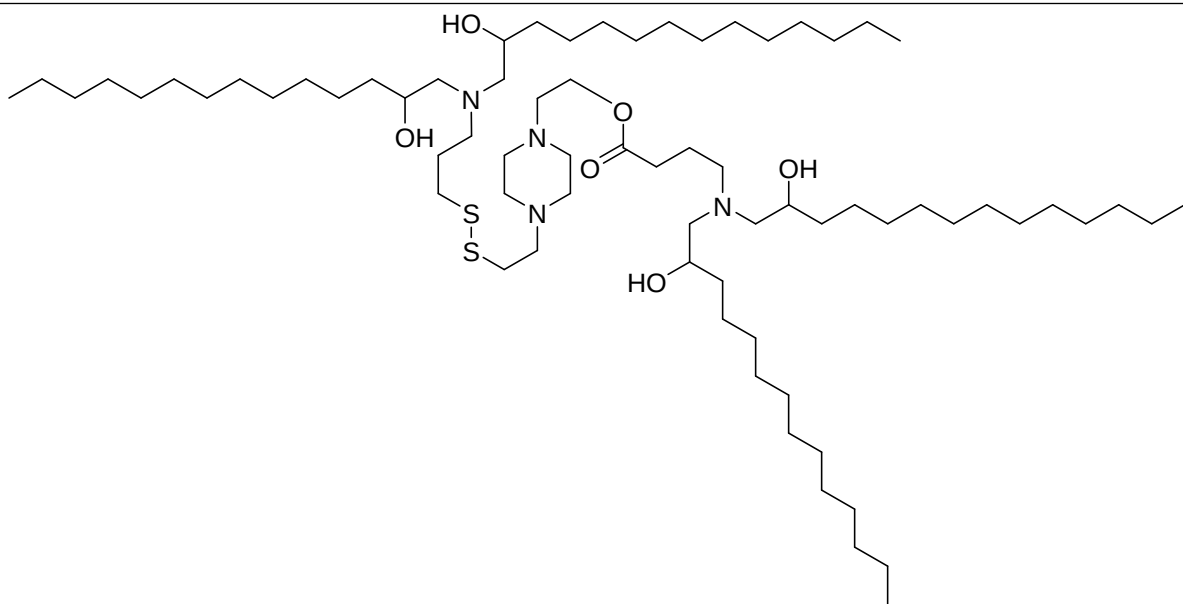
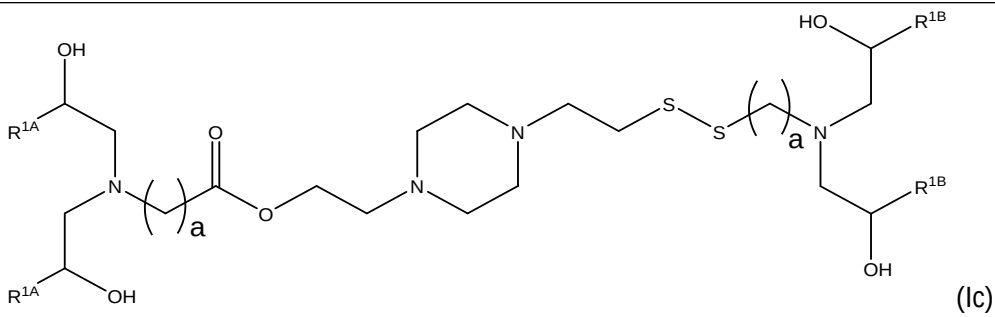
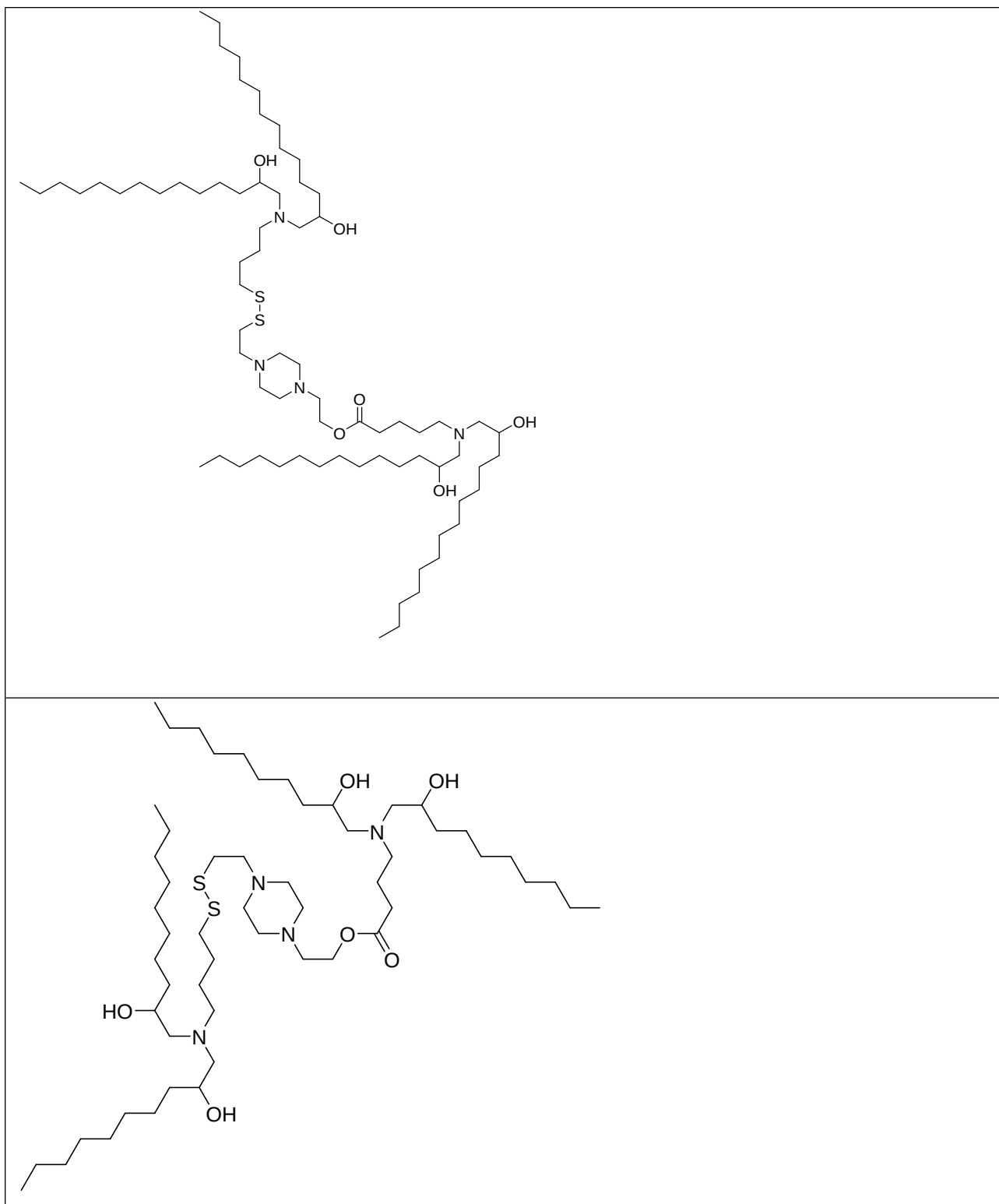
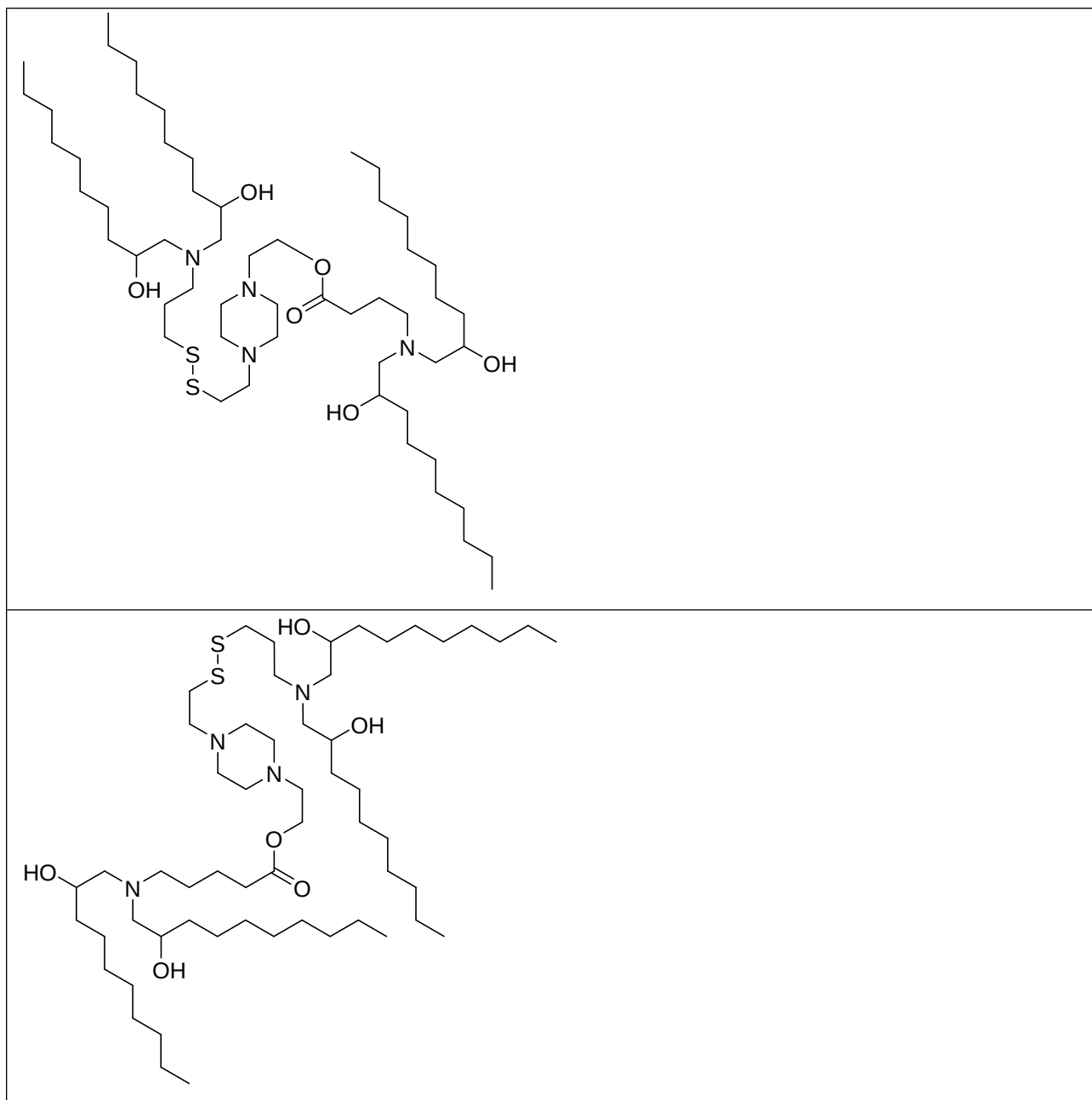
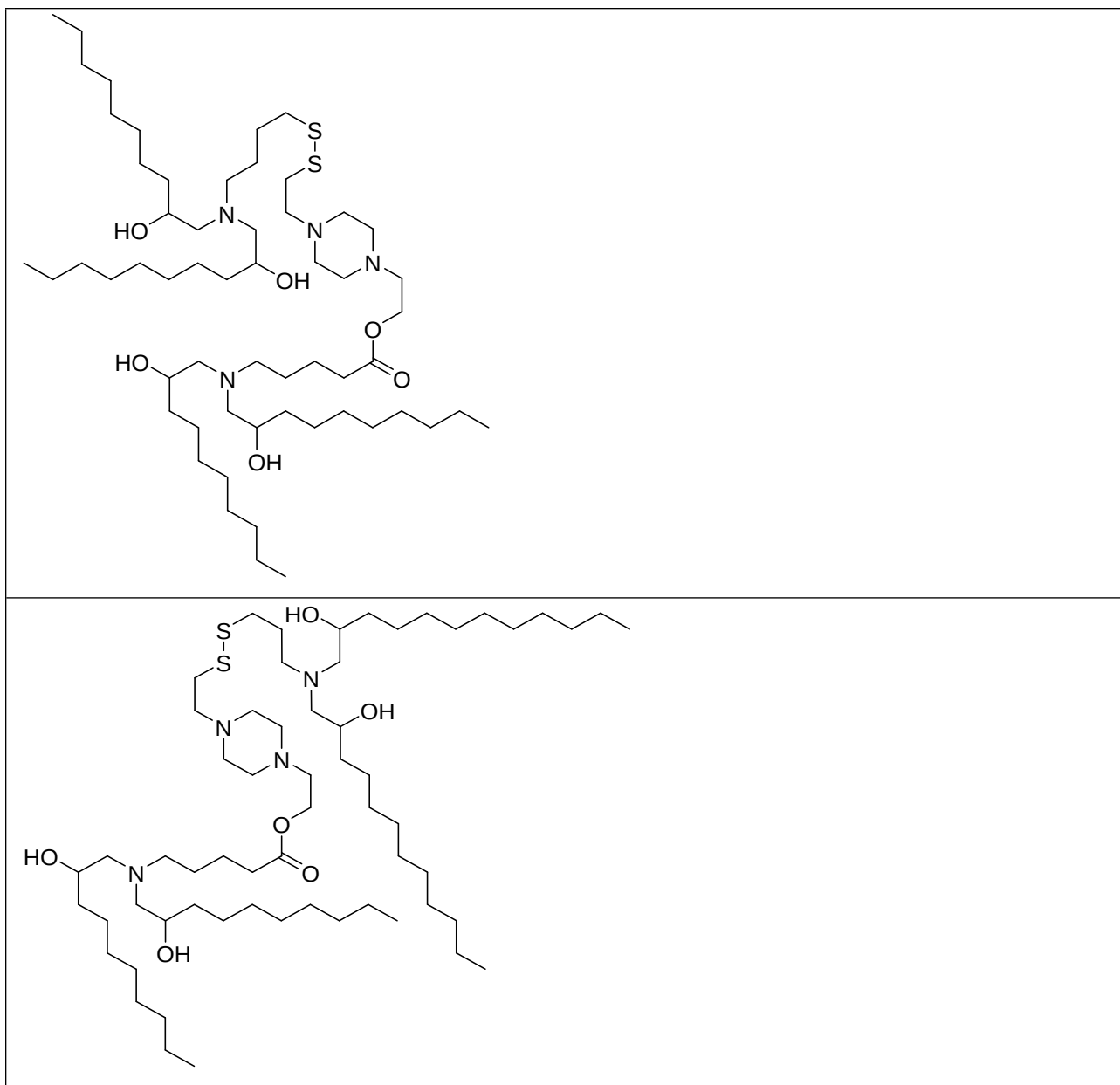


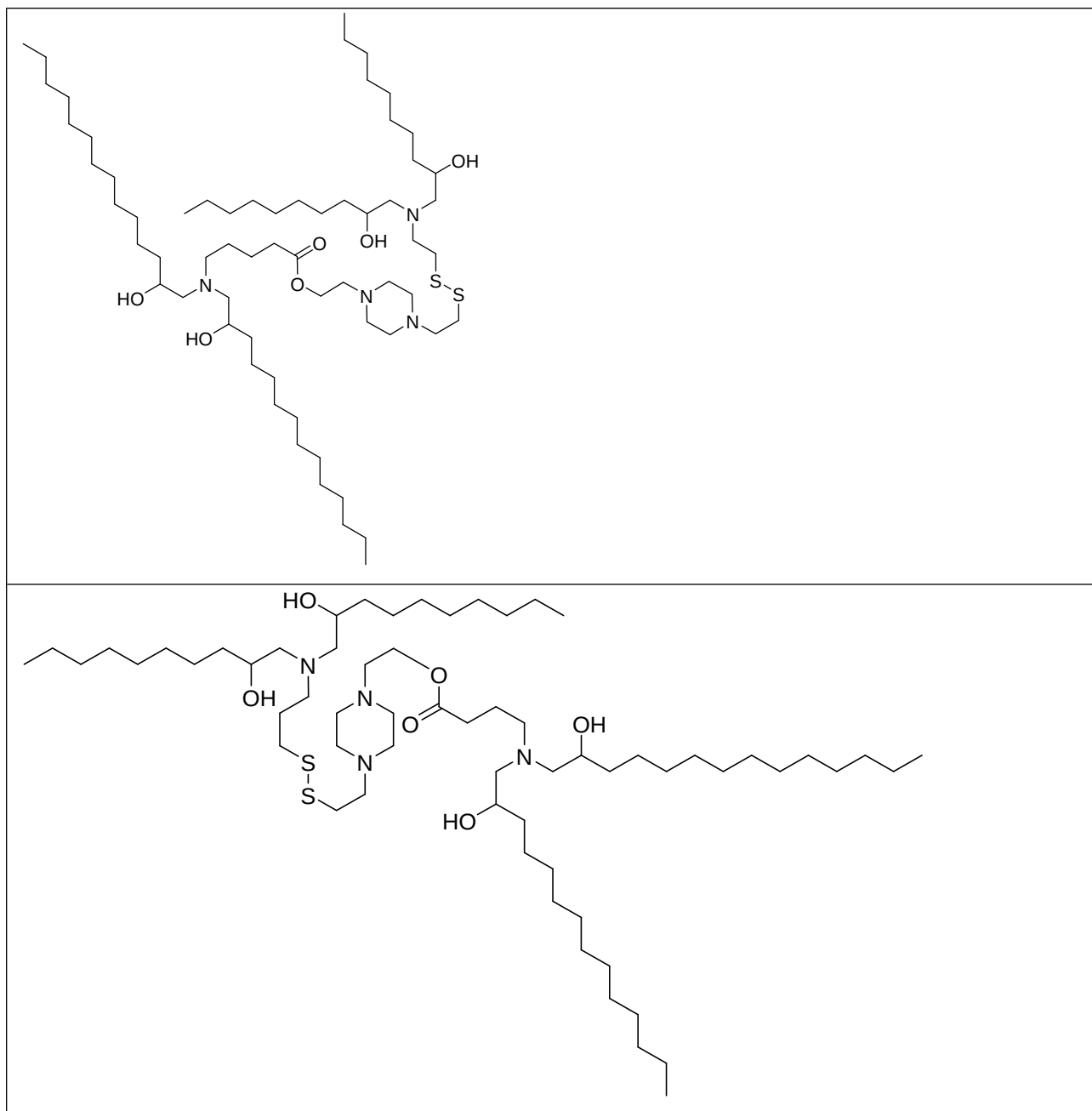
Tabla B – lípidos catiónicos de éster/disulfuro a base de HEPES con un núcleo de piperazina

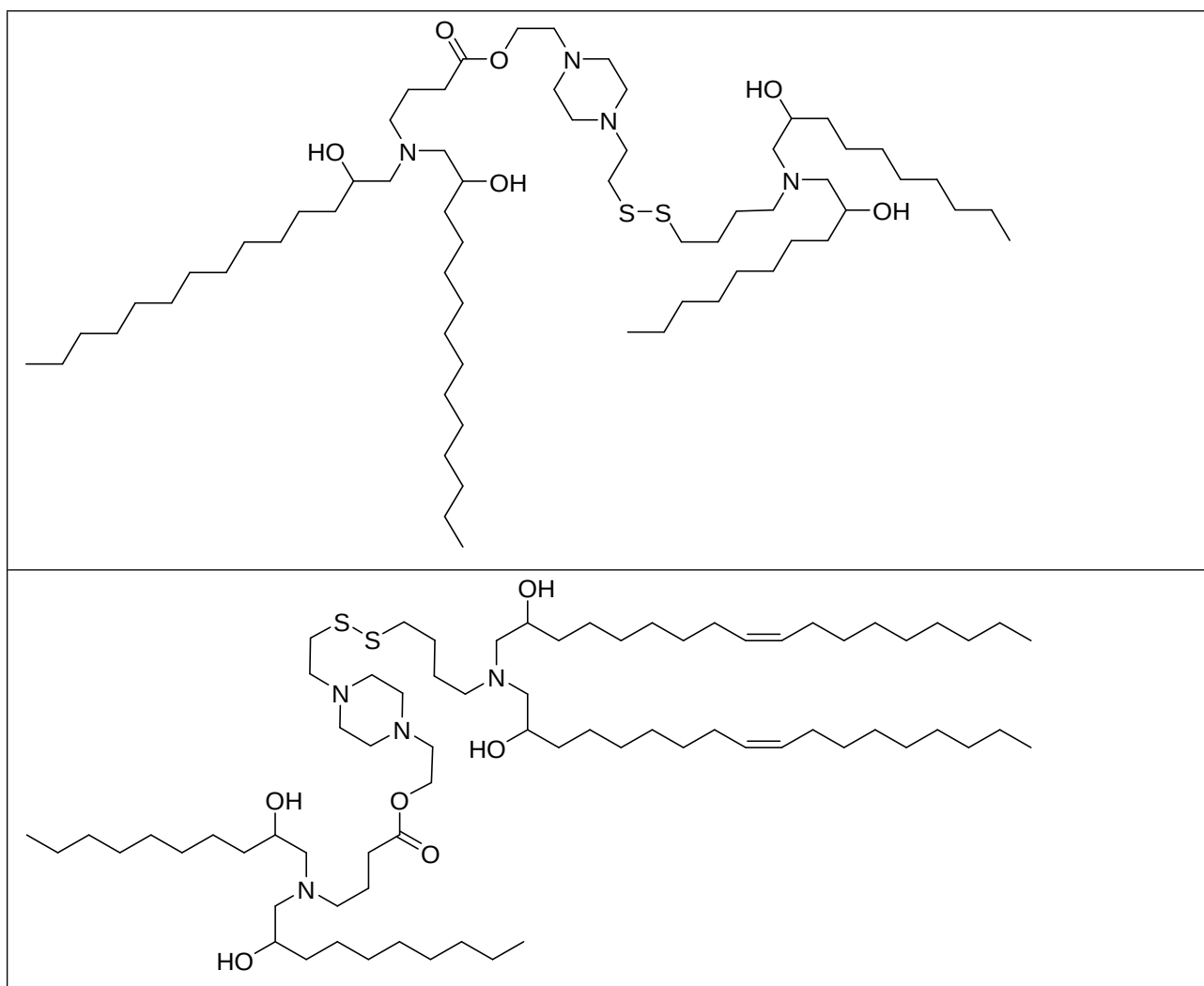


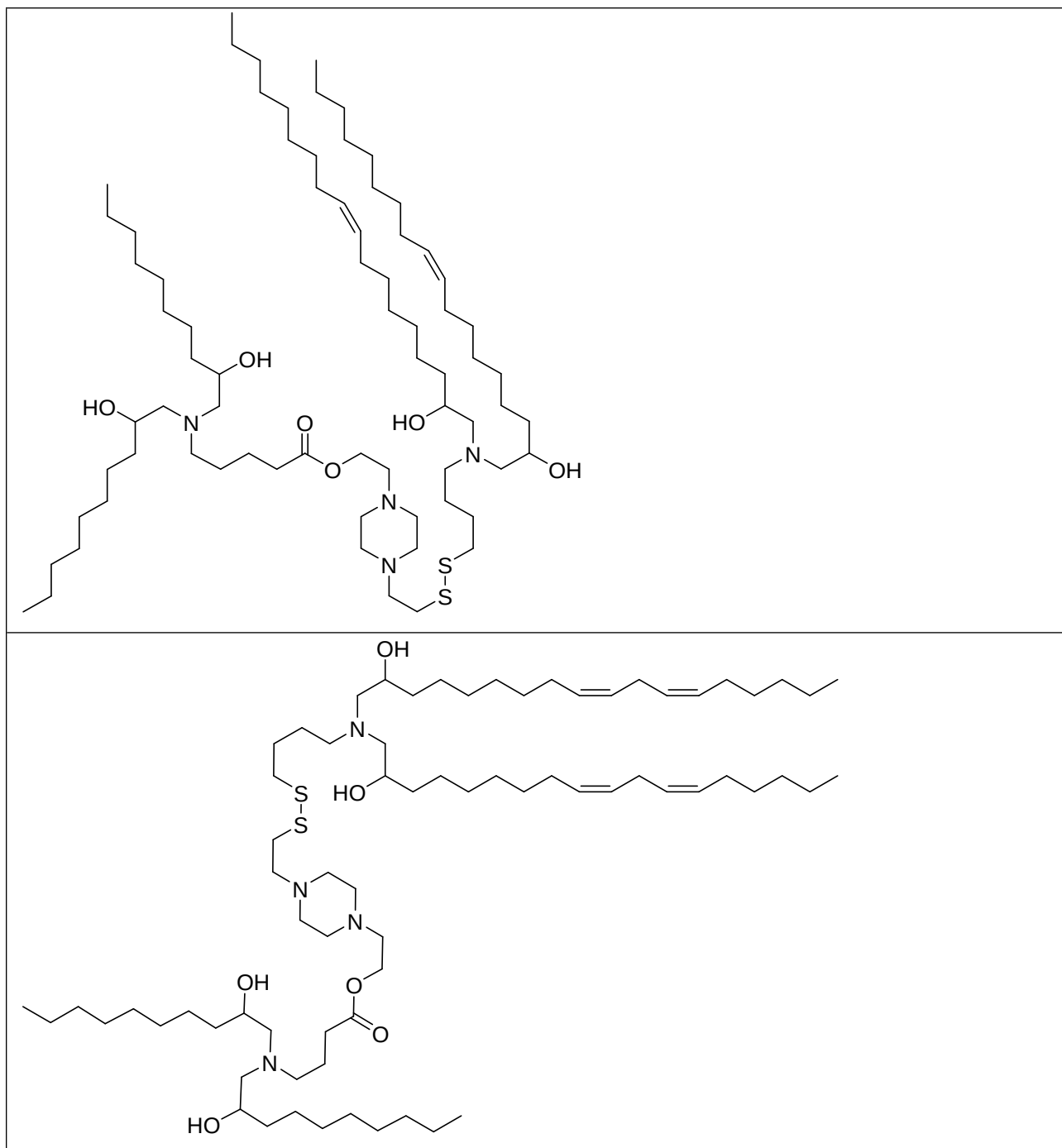


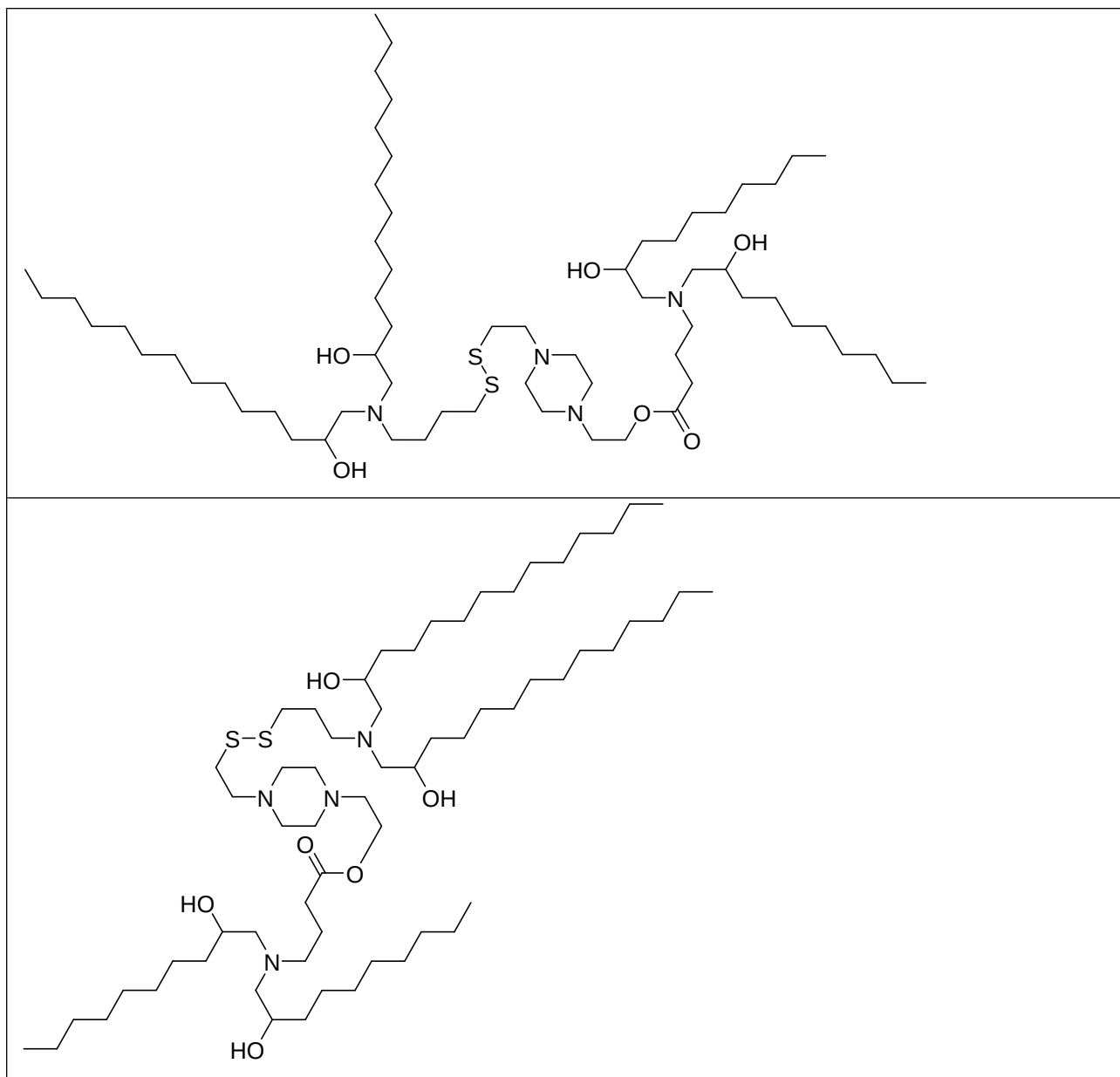


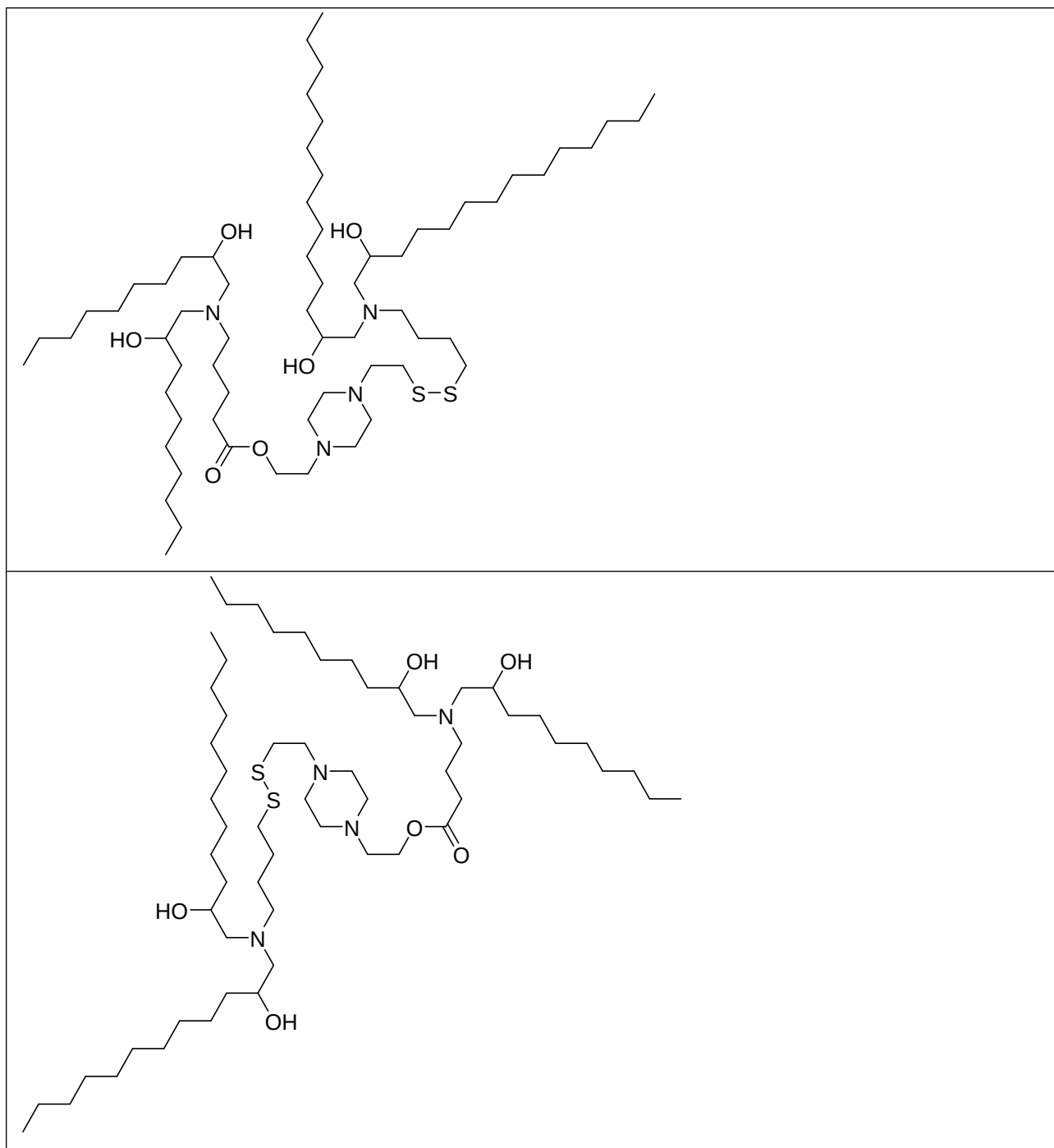


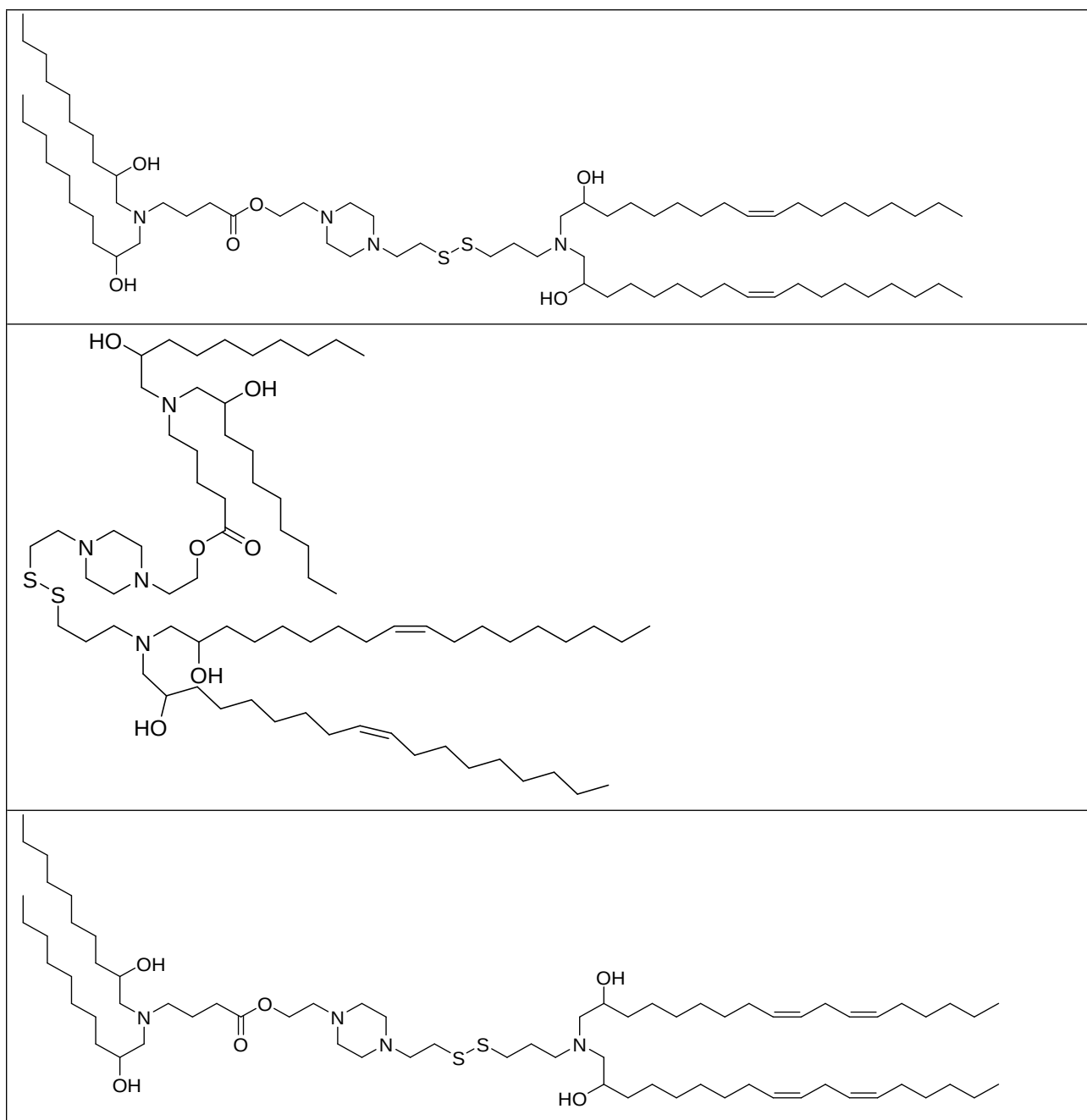


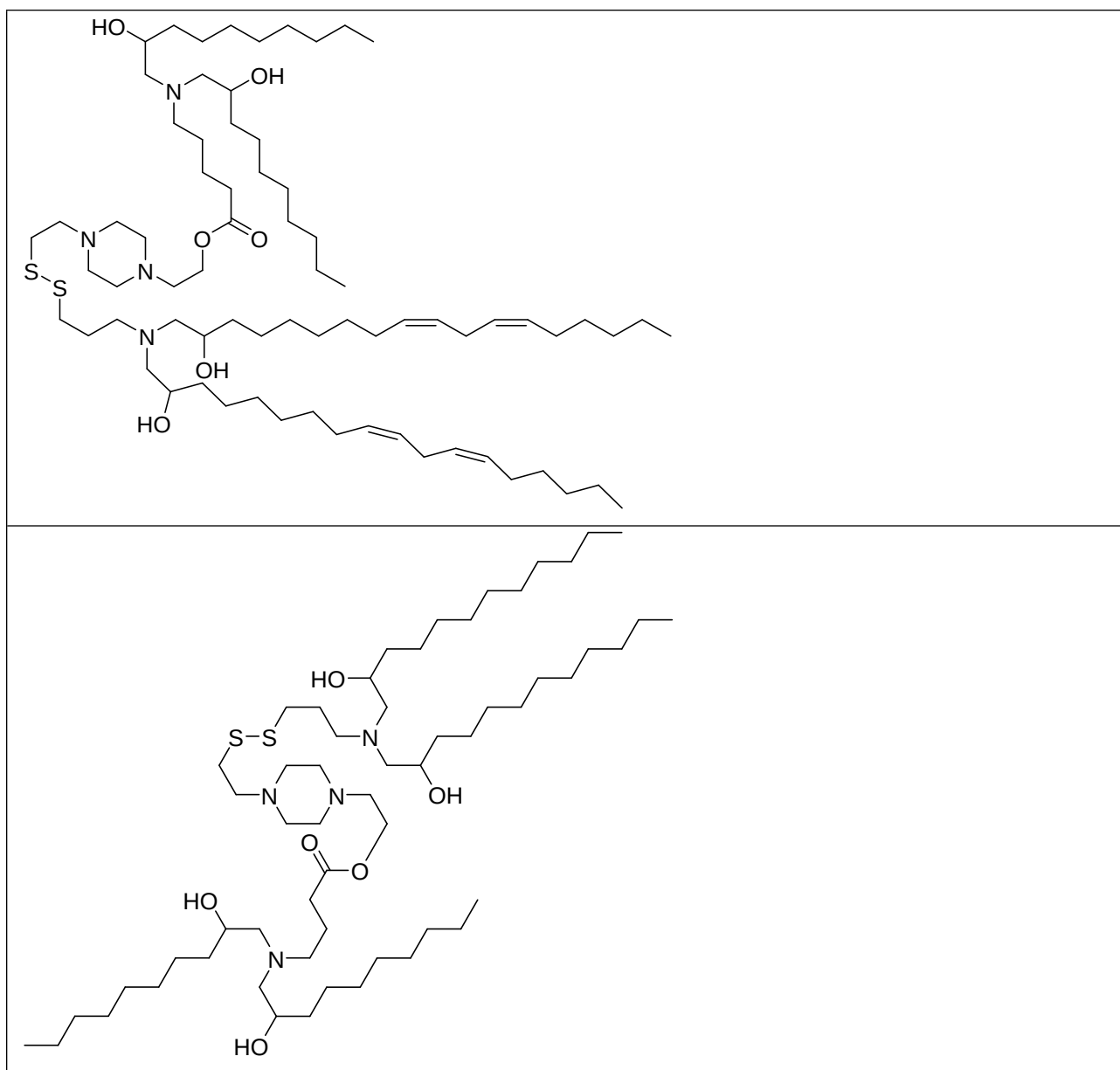


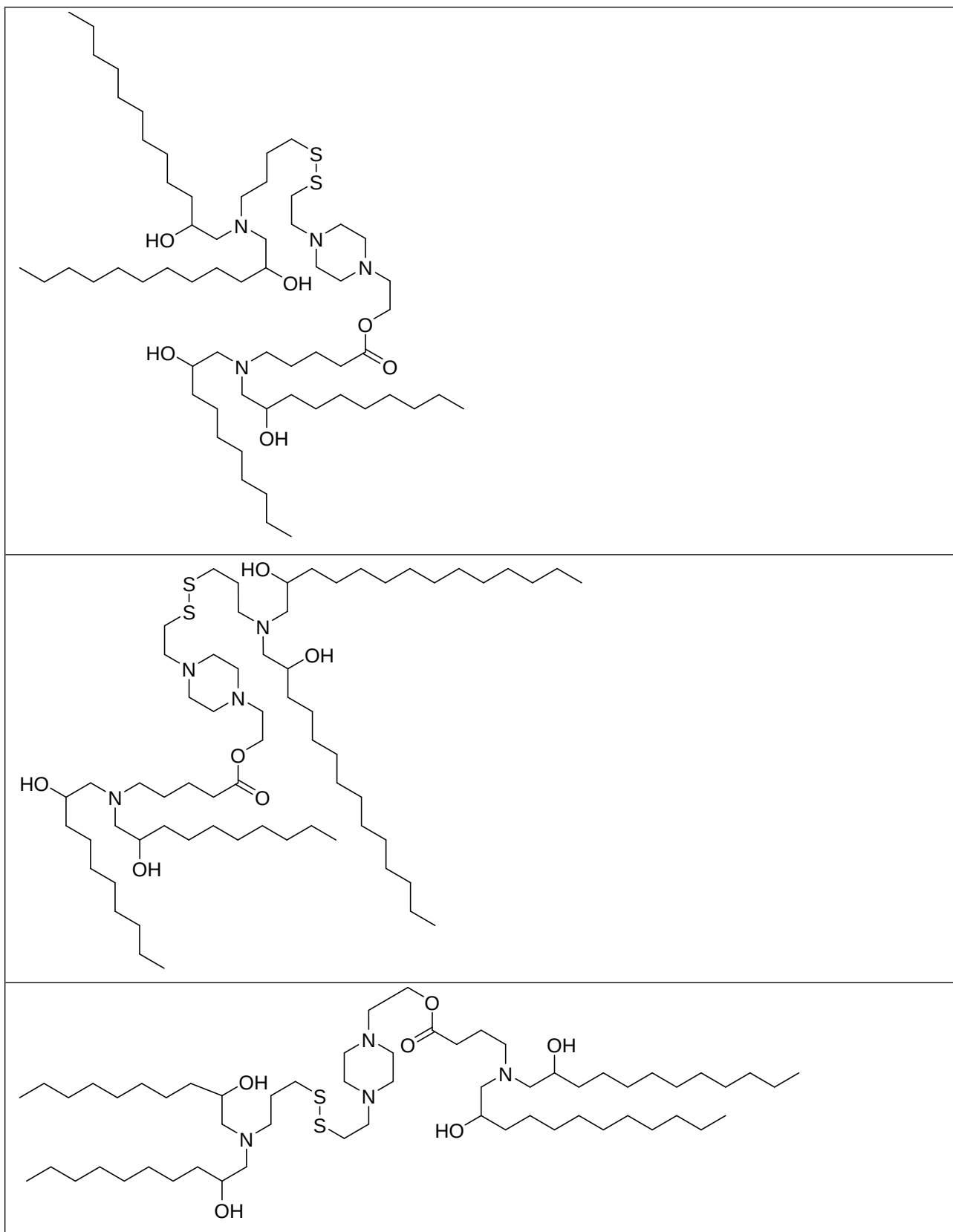


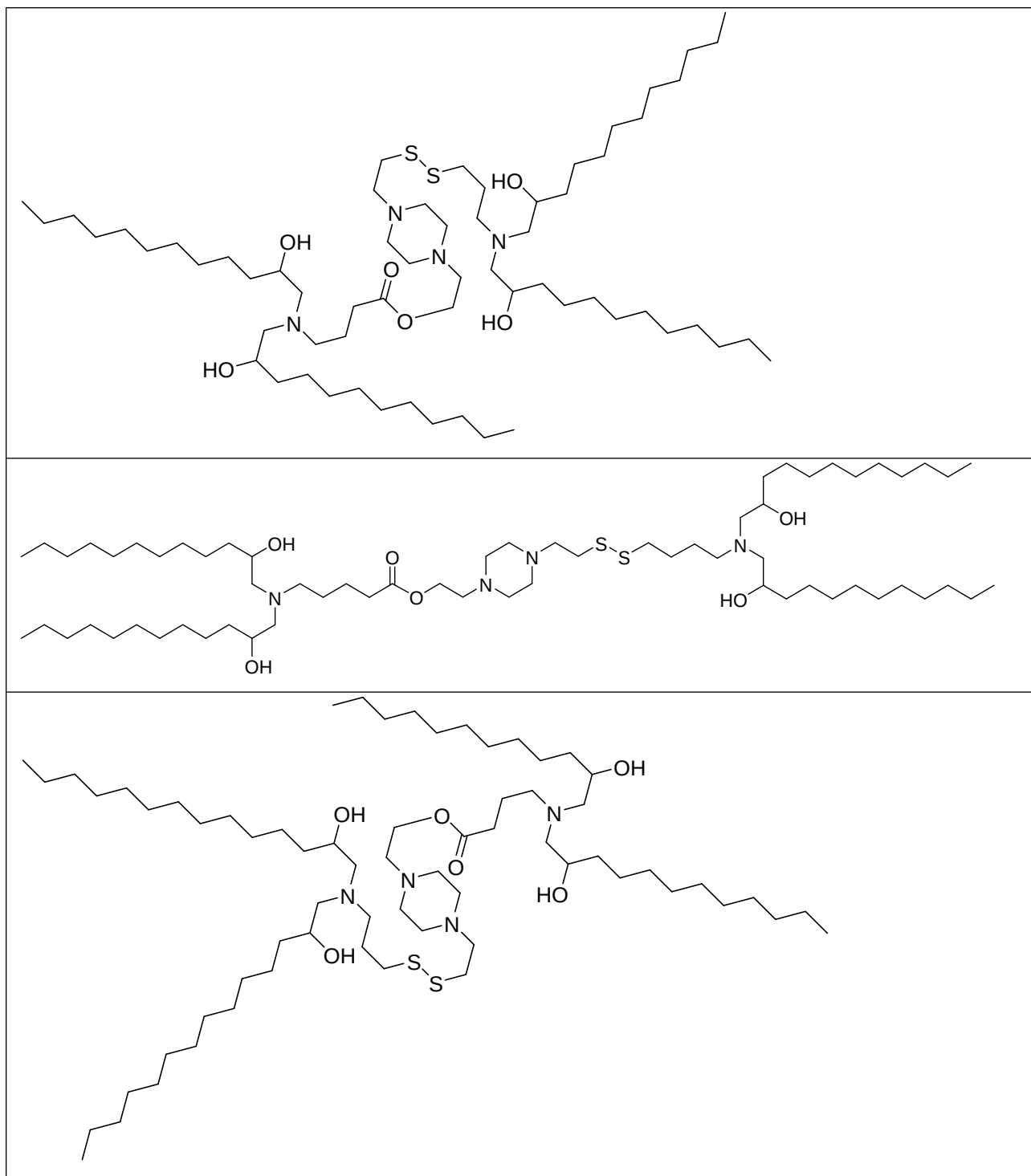


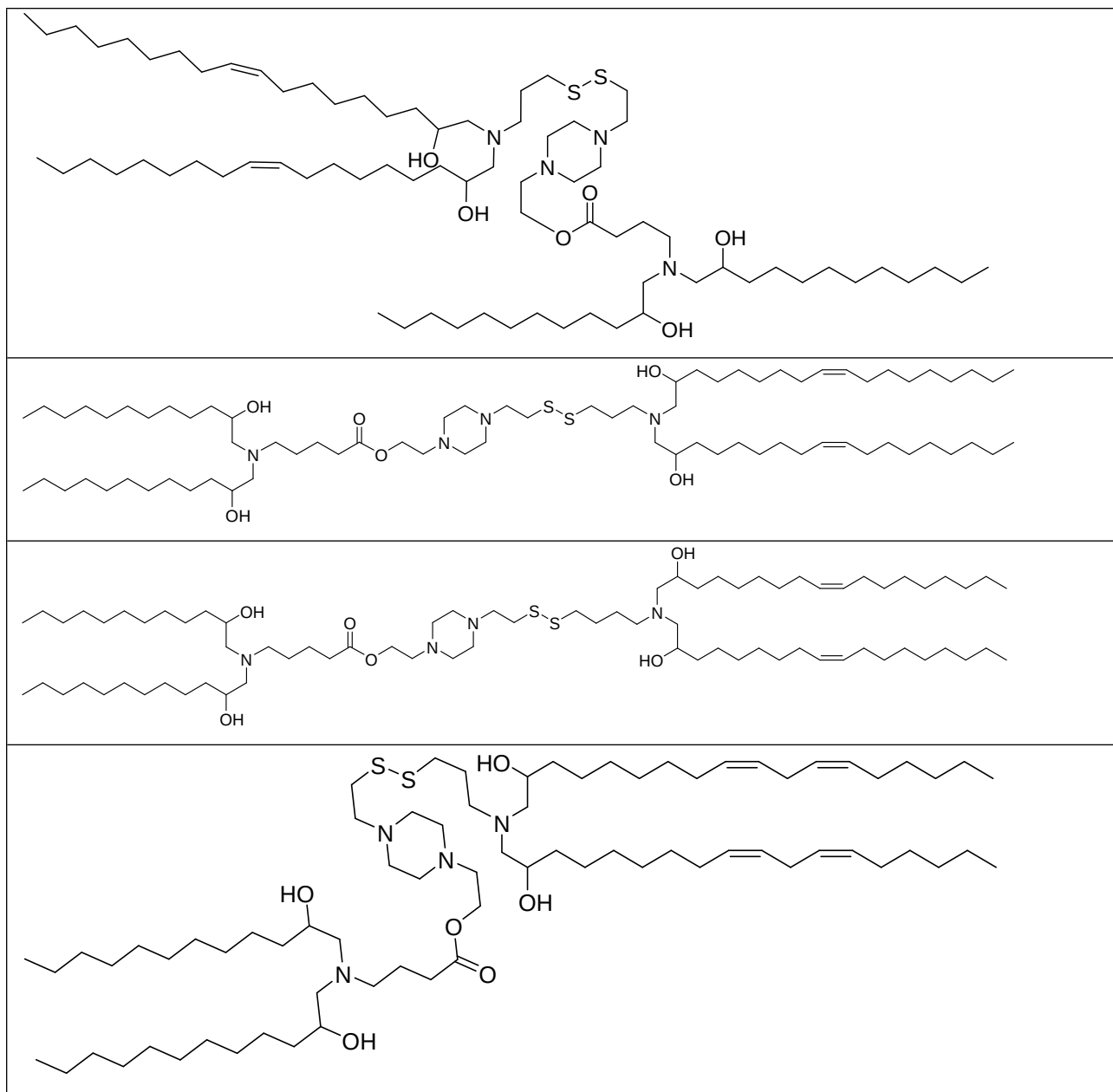


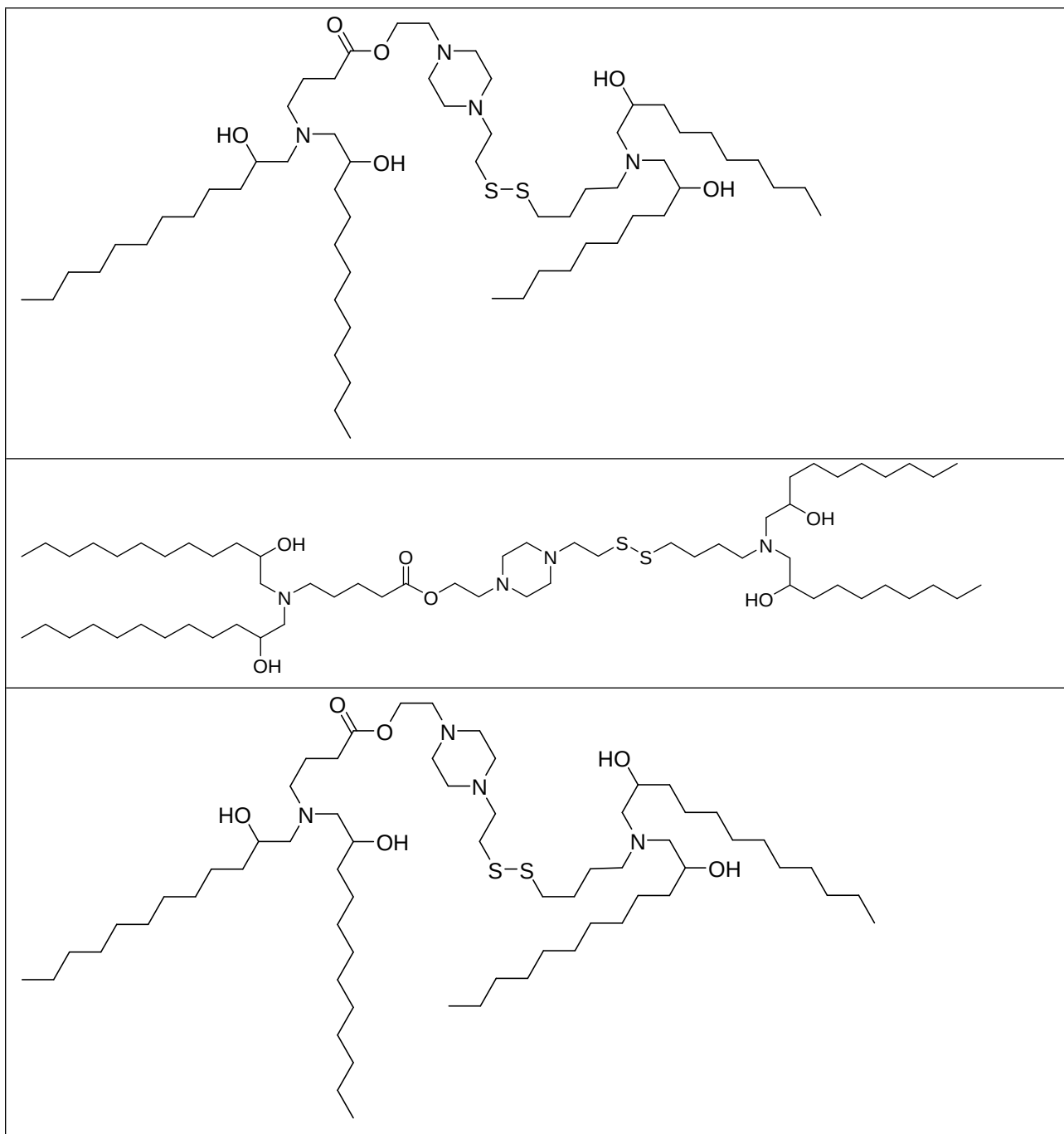


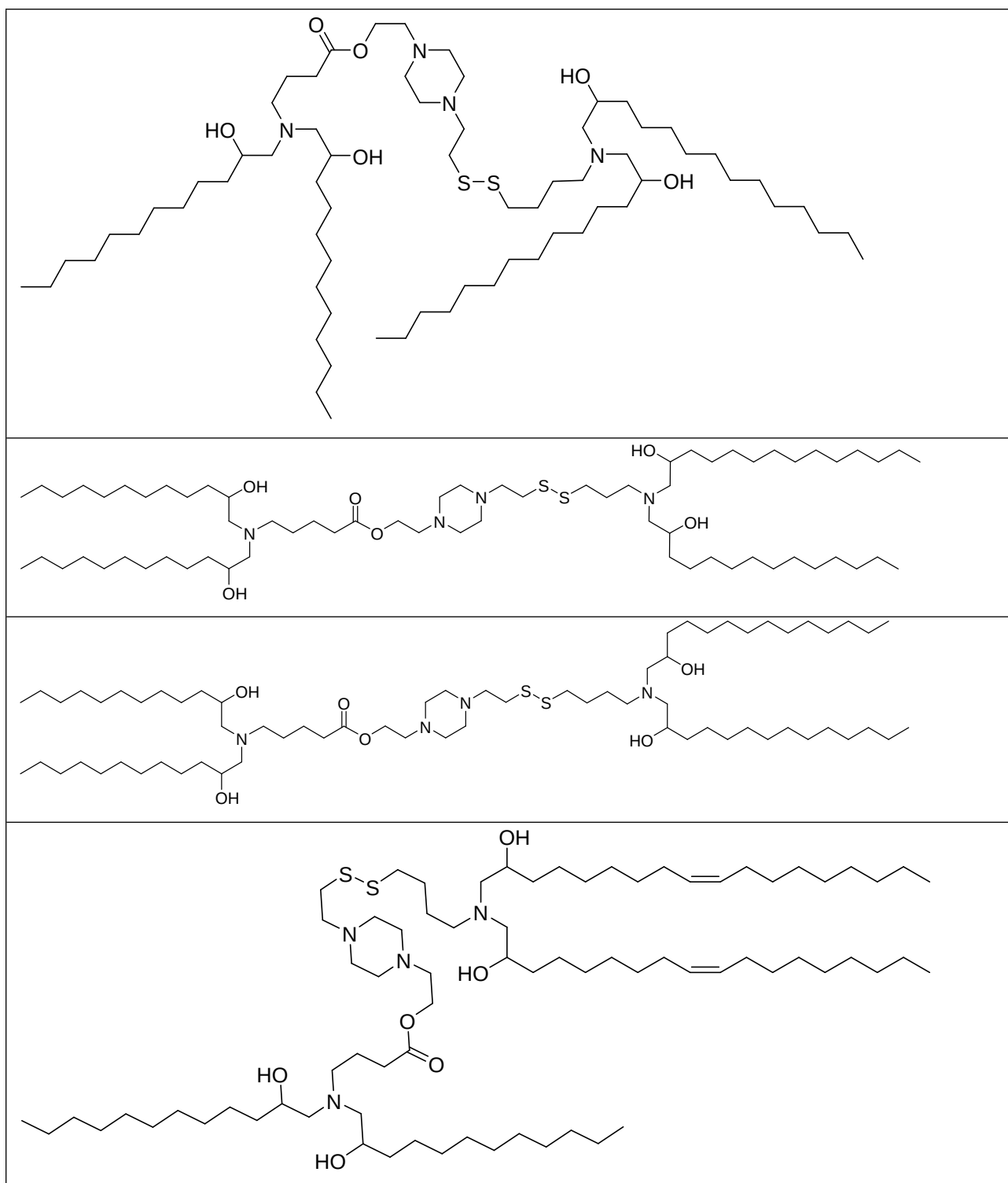


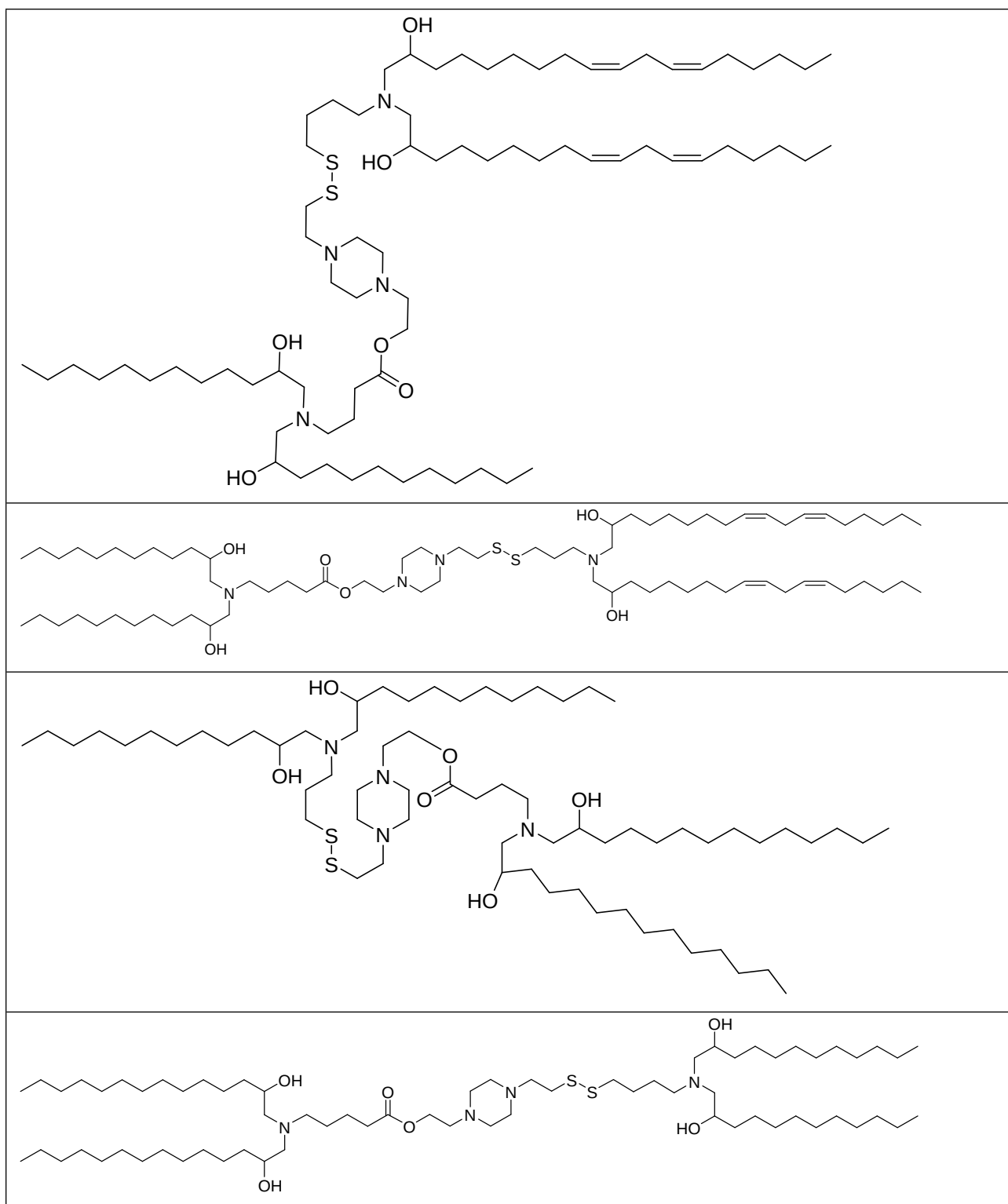


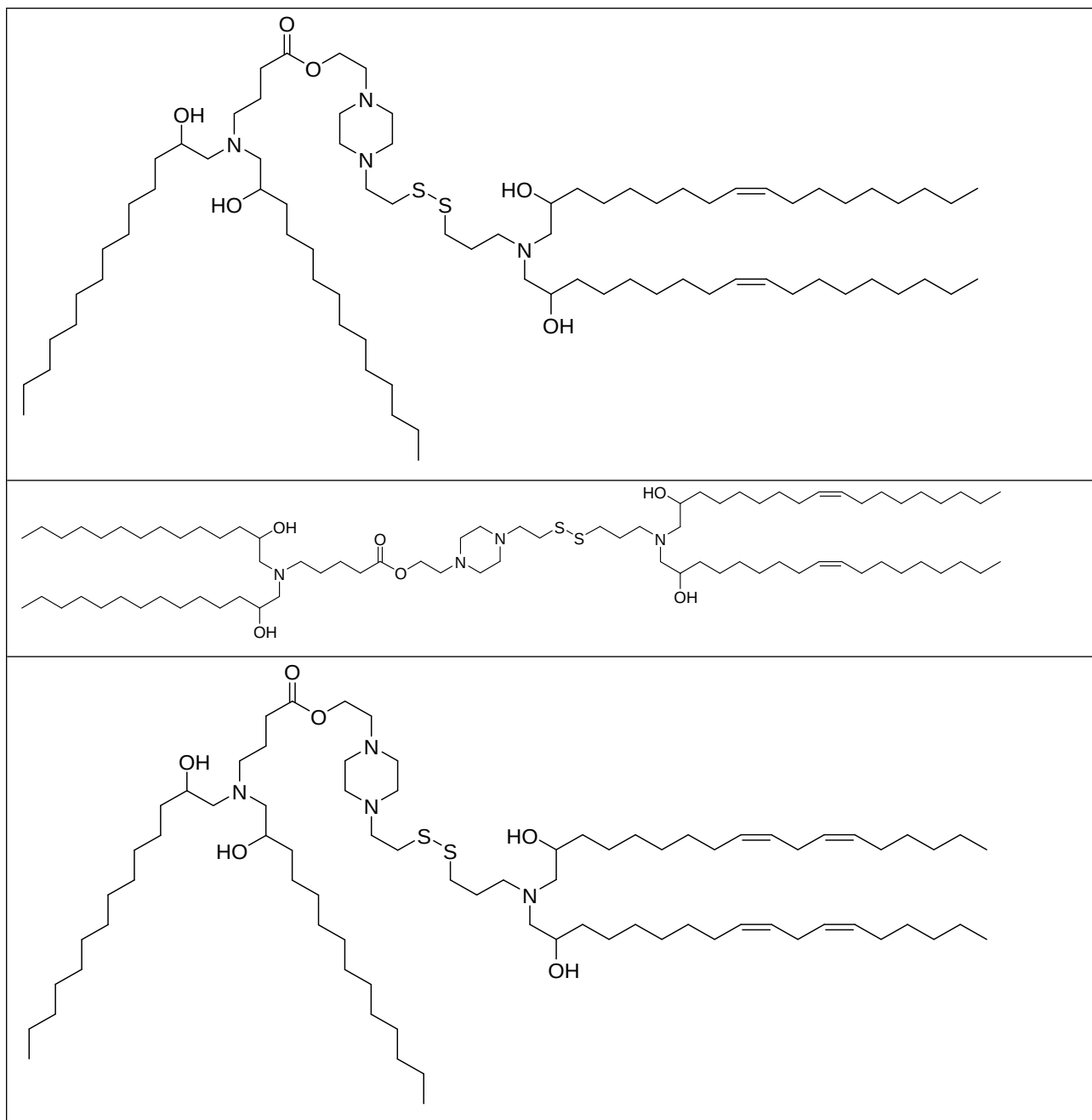


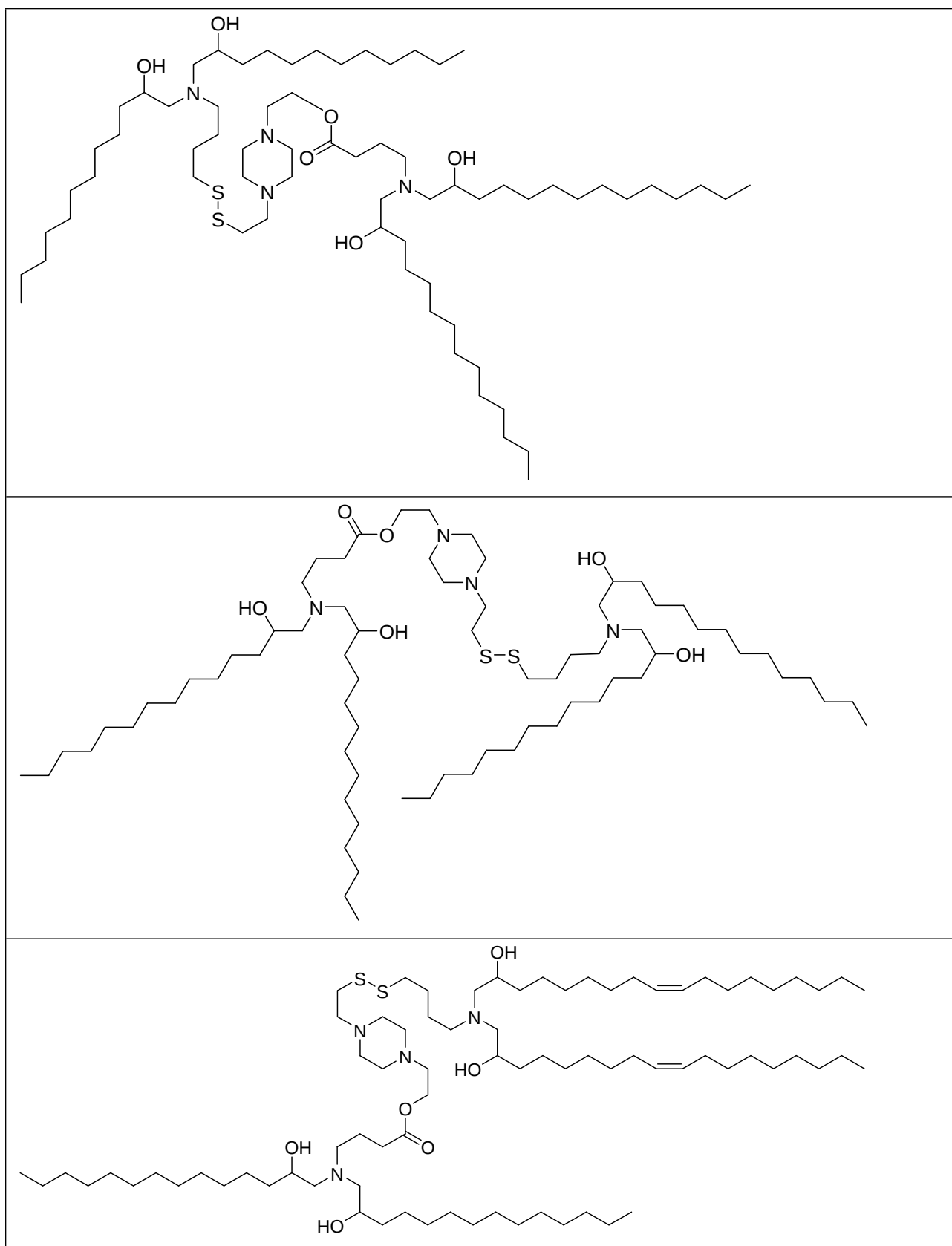


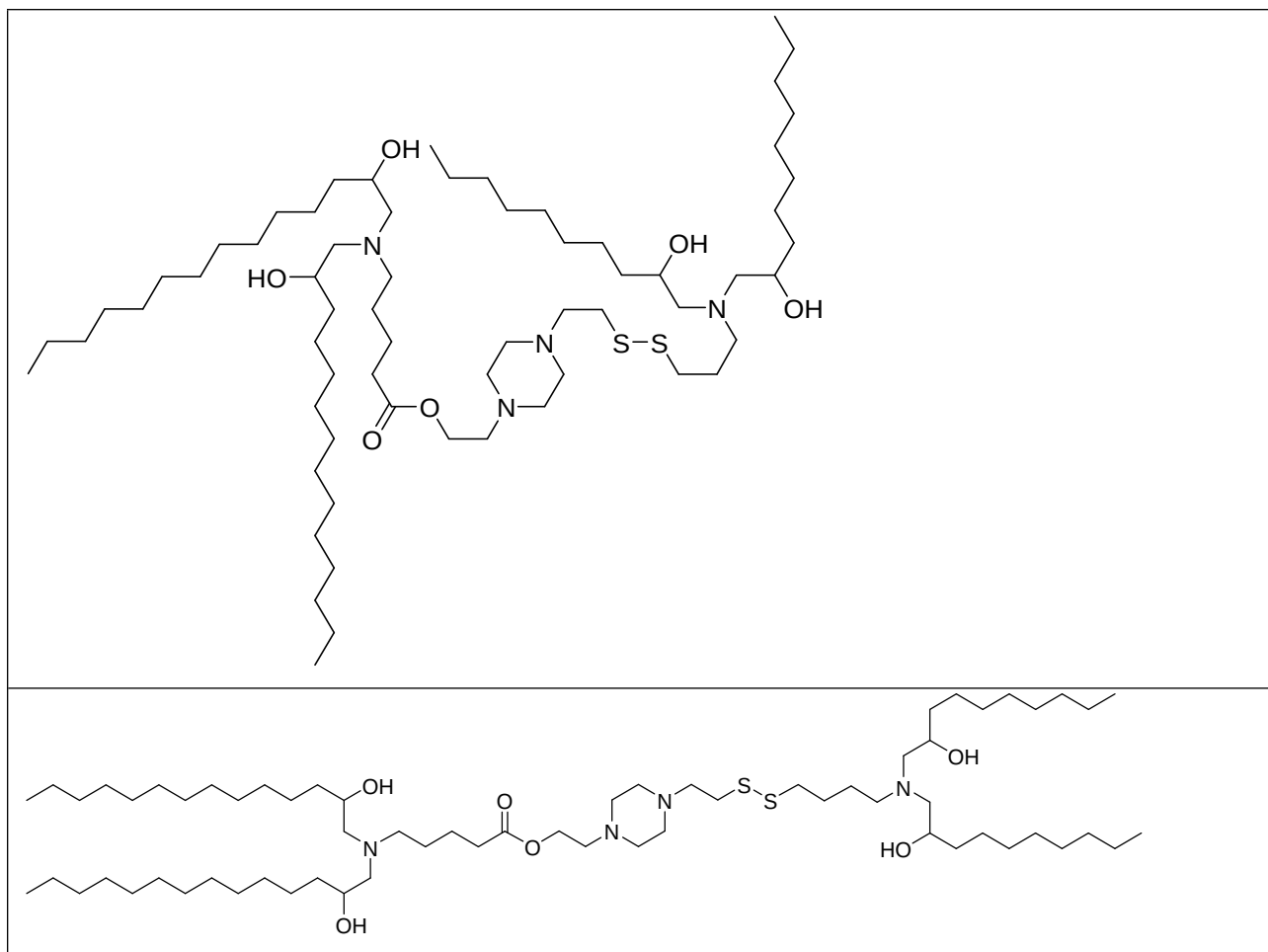


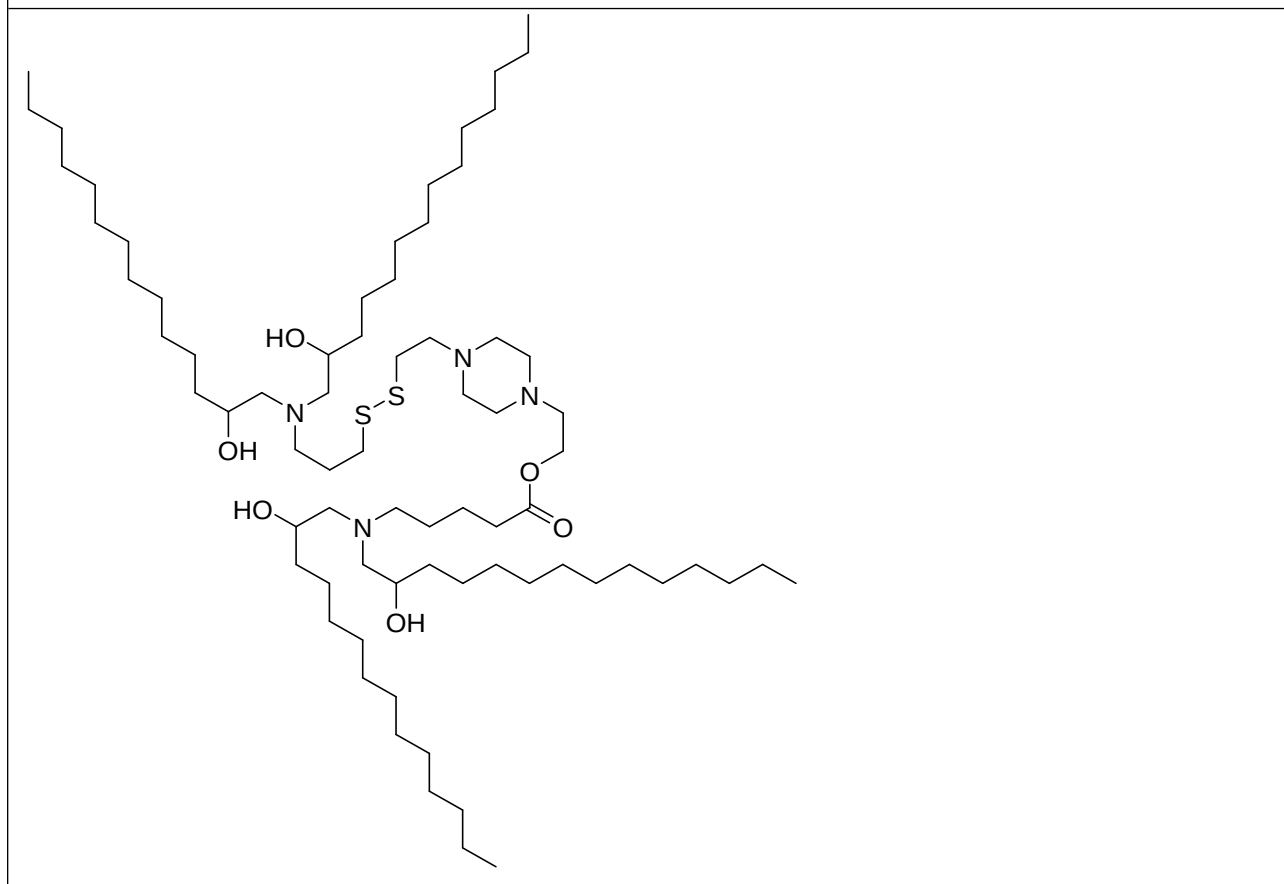
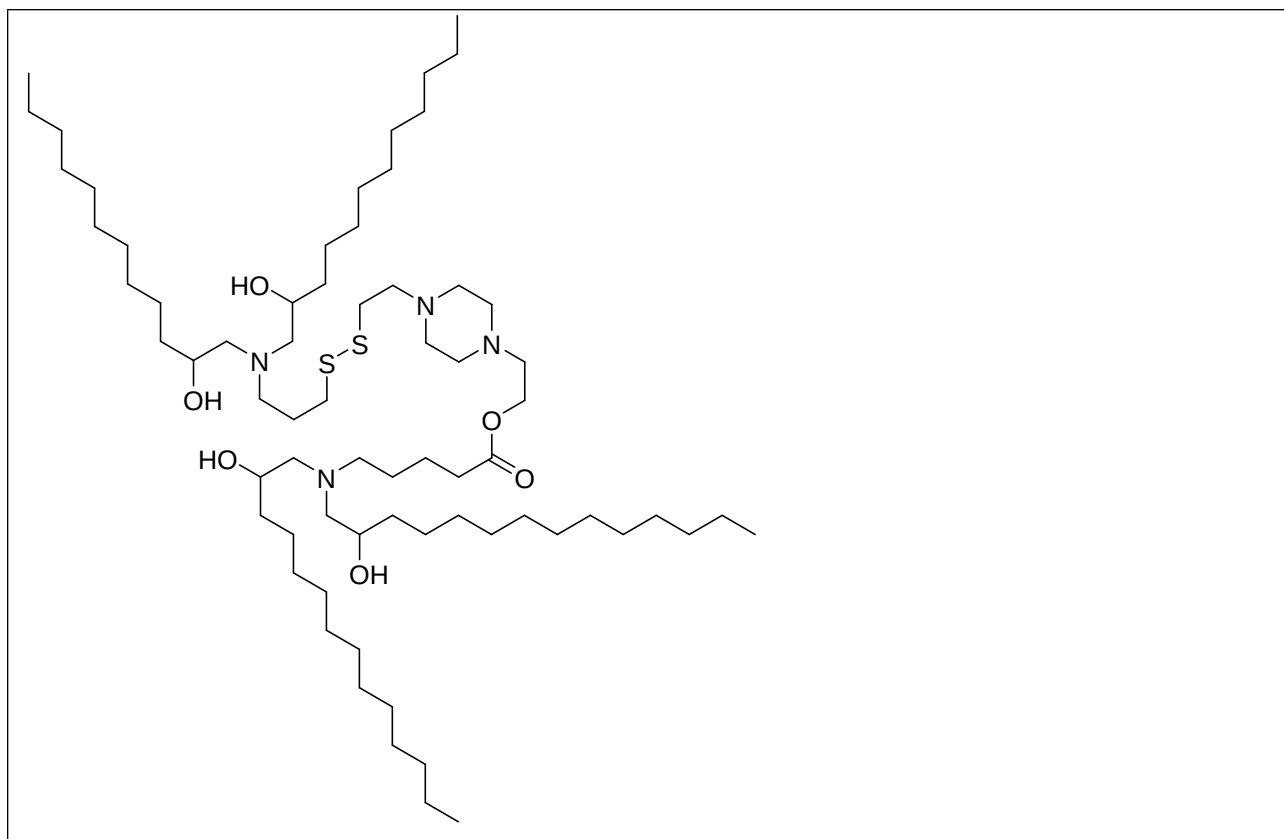


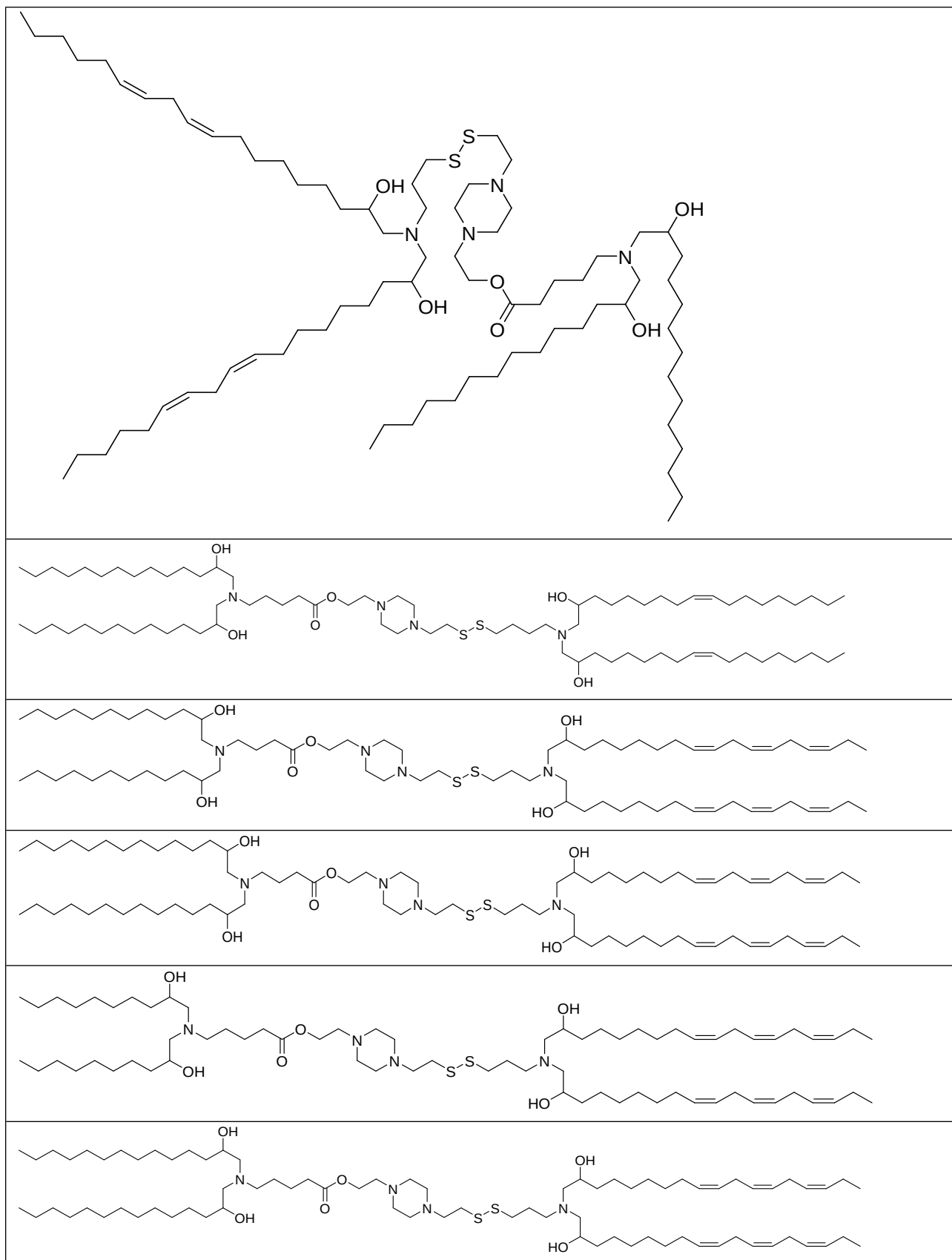


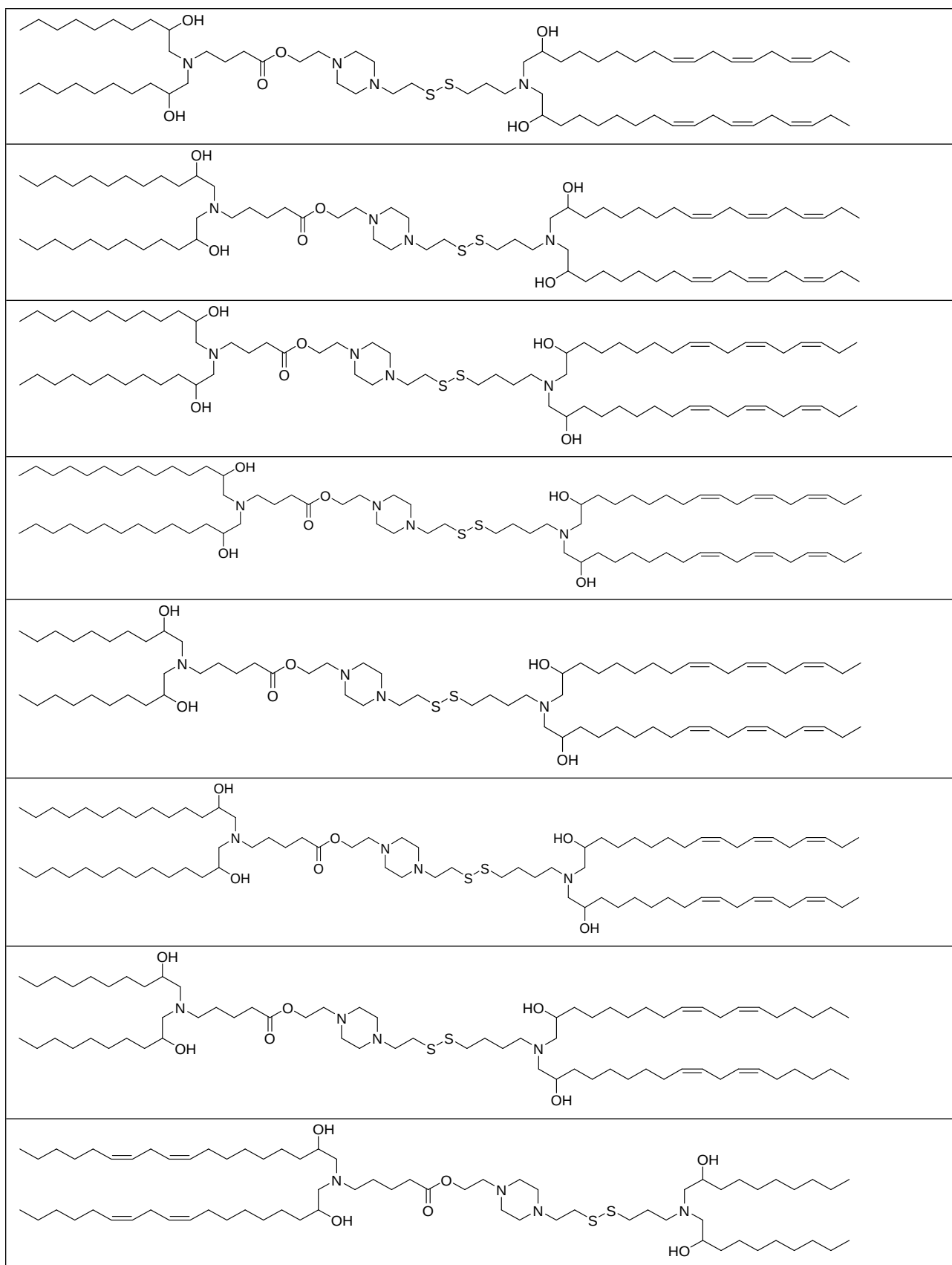


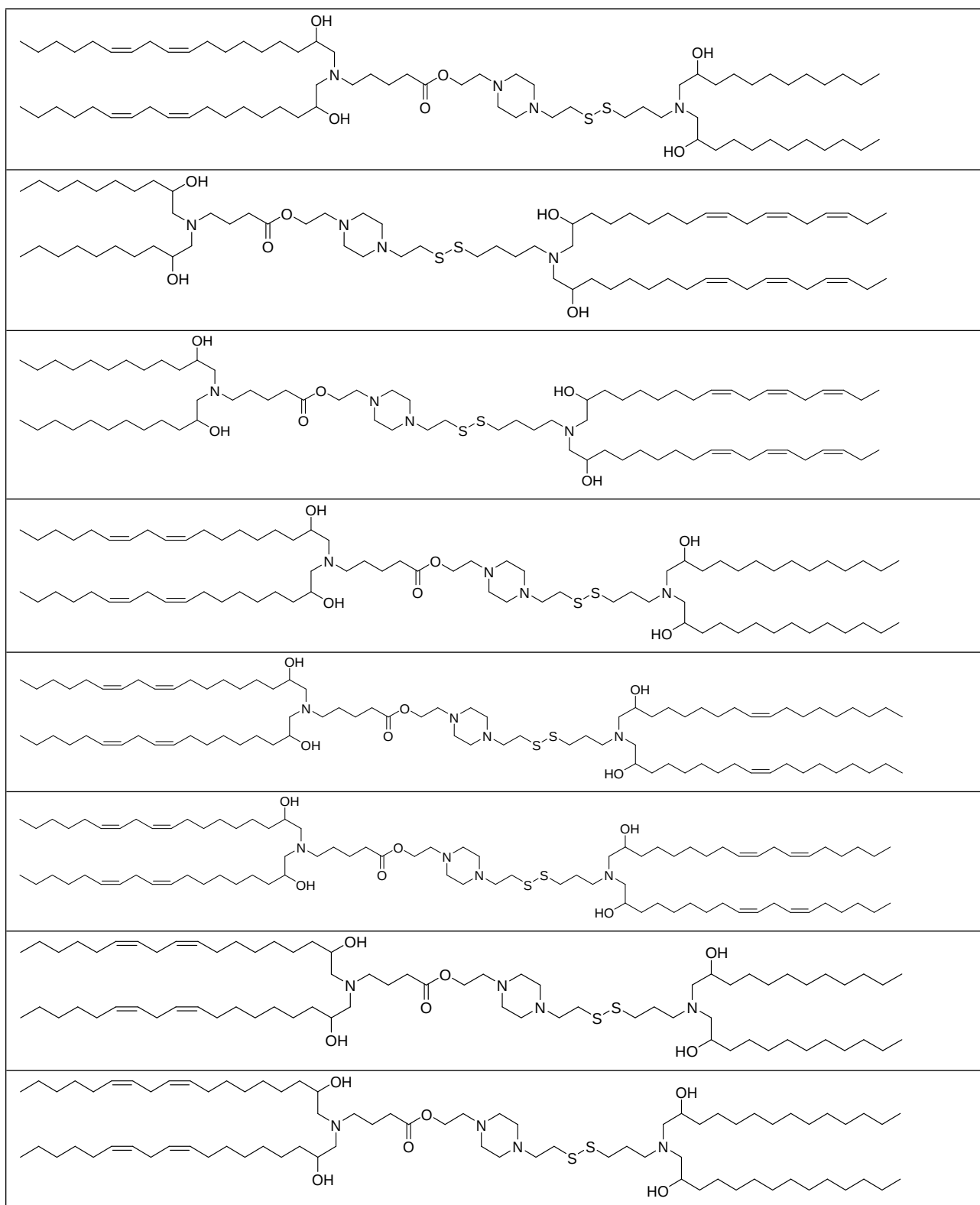


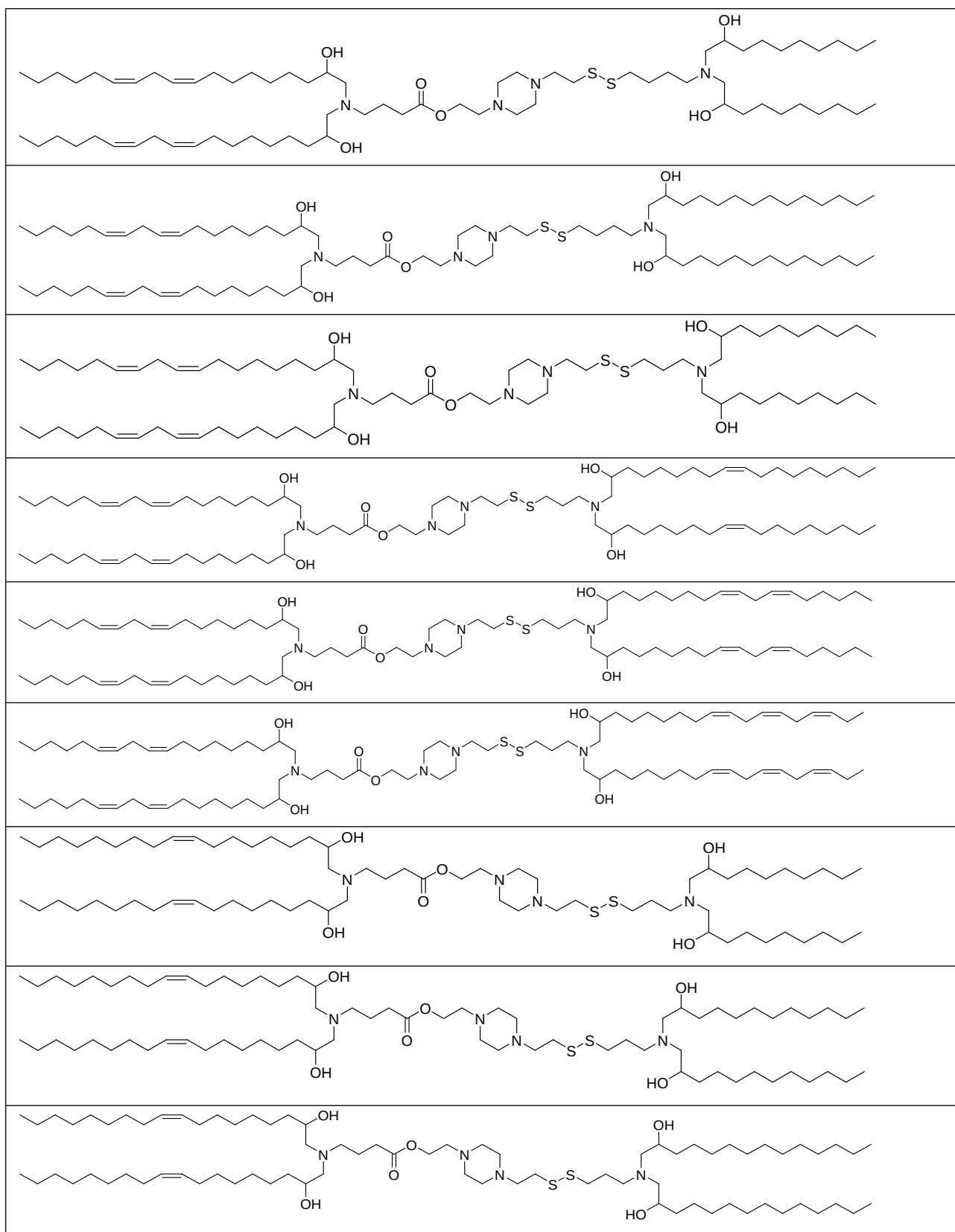


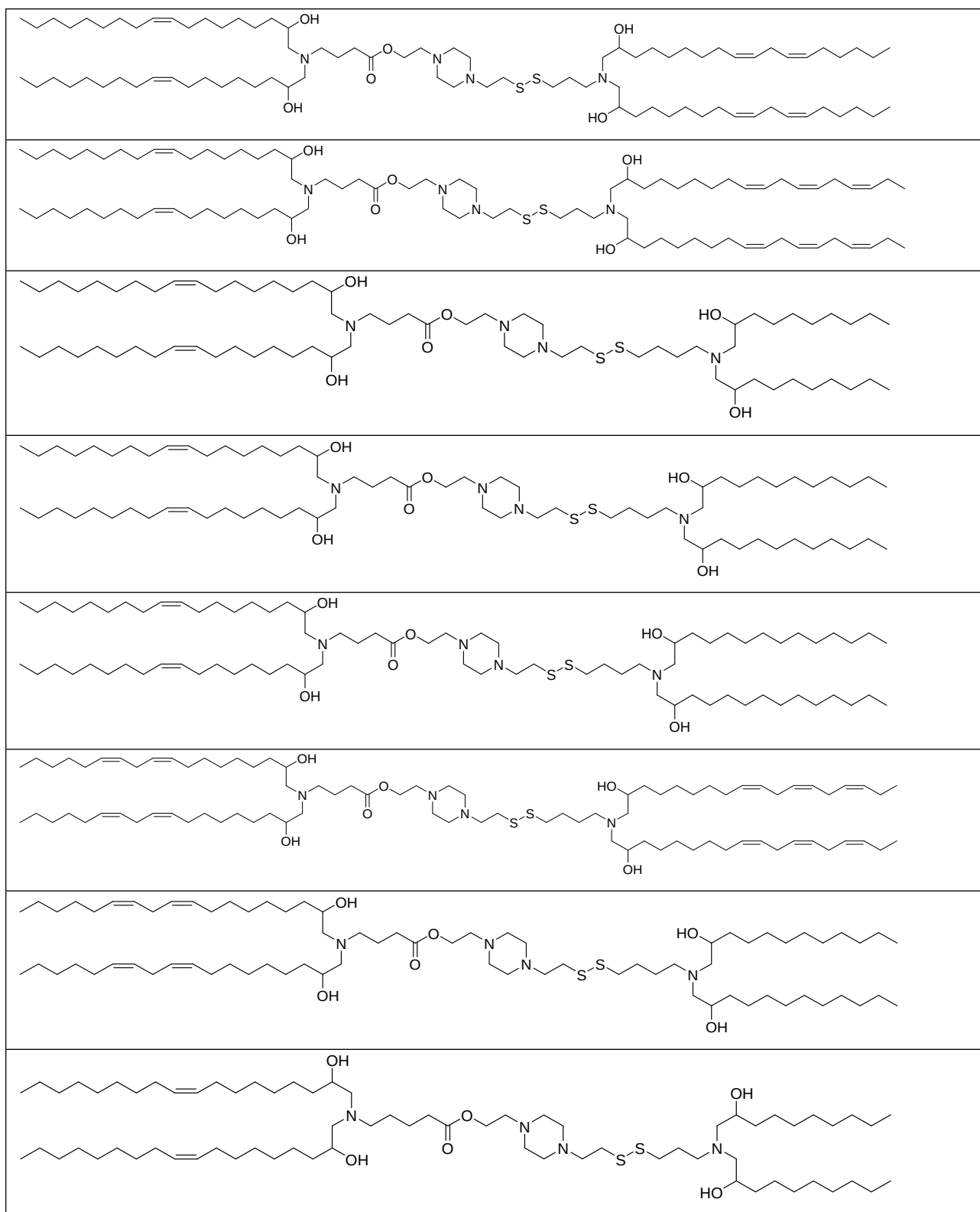


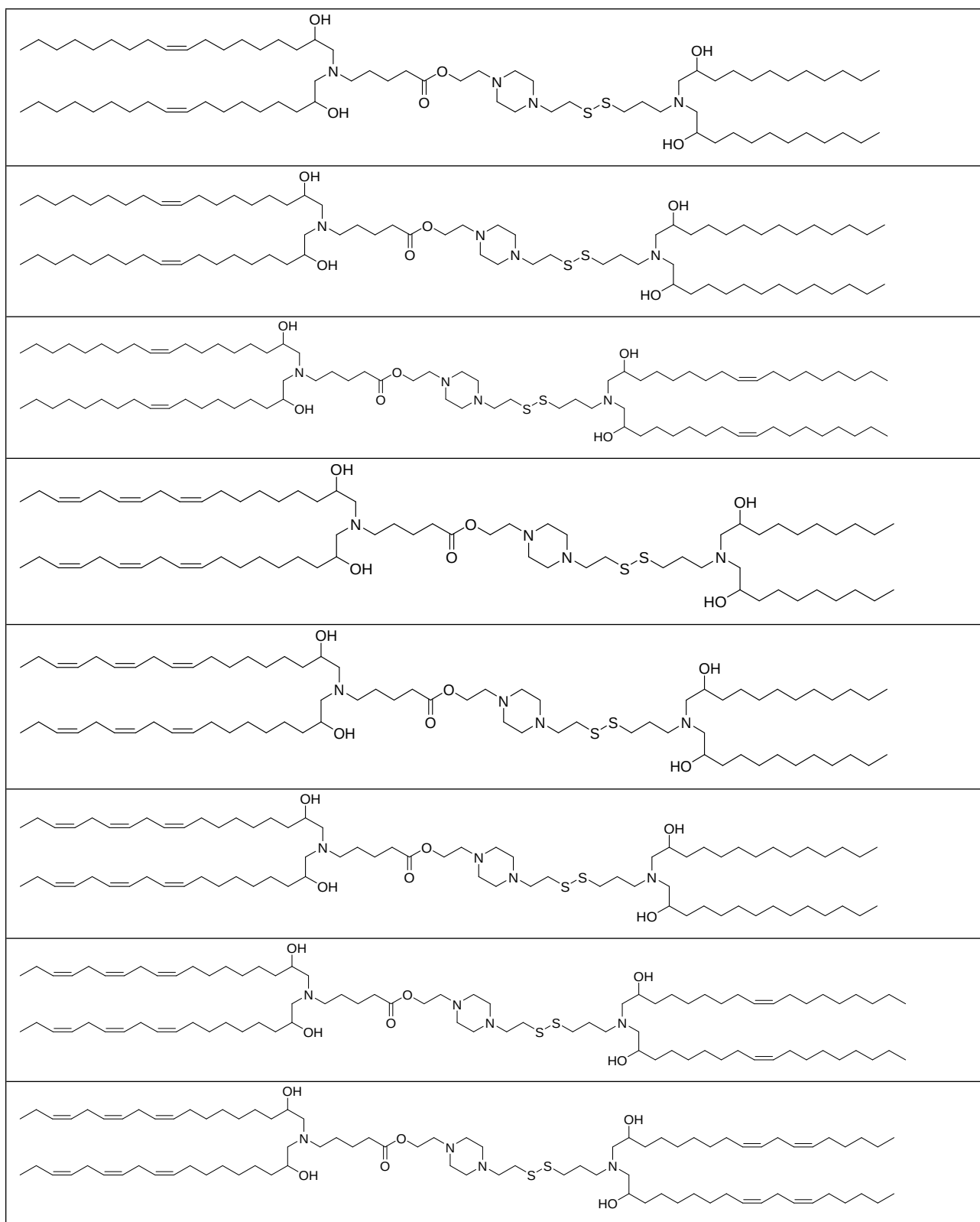


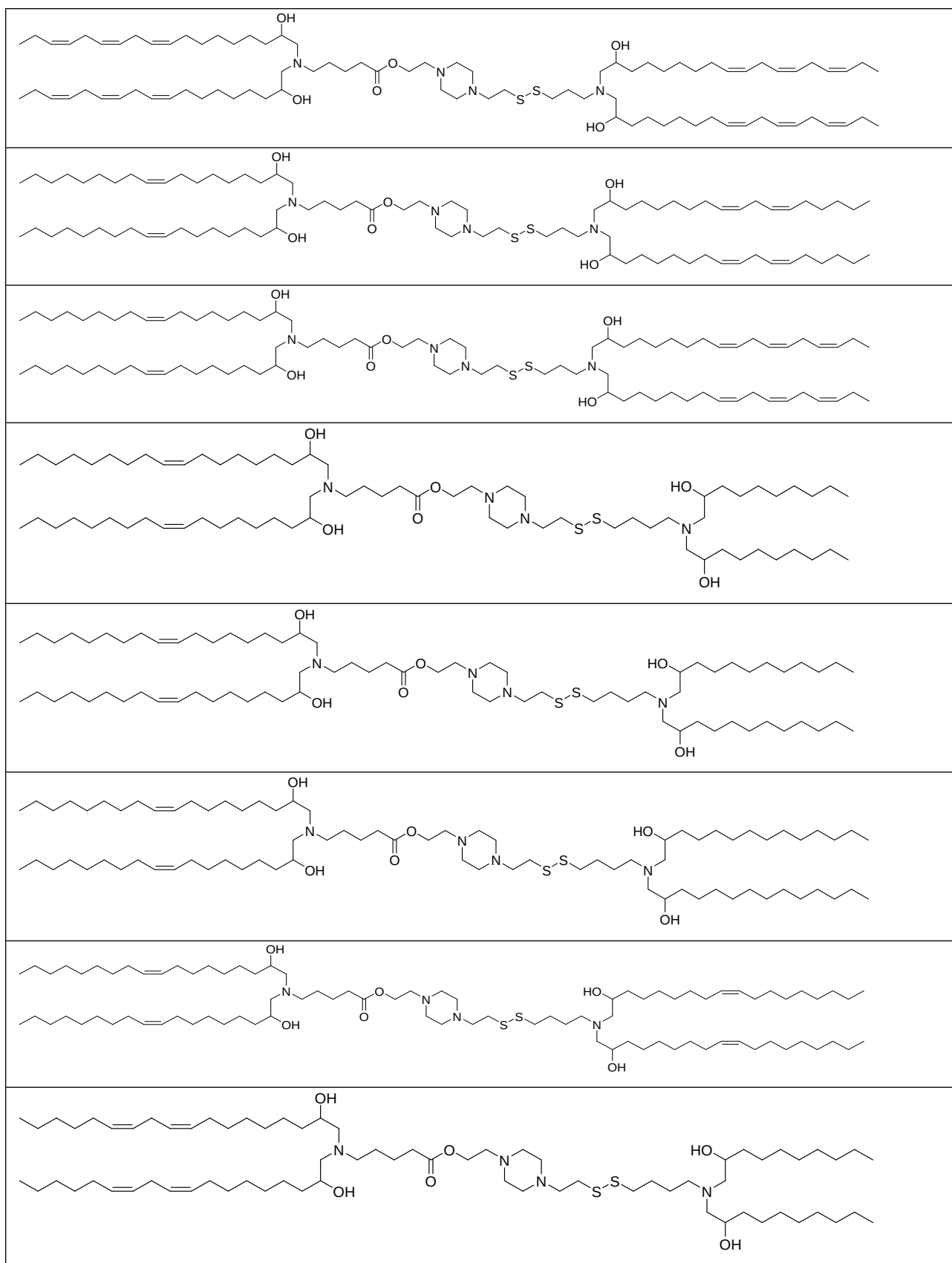


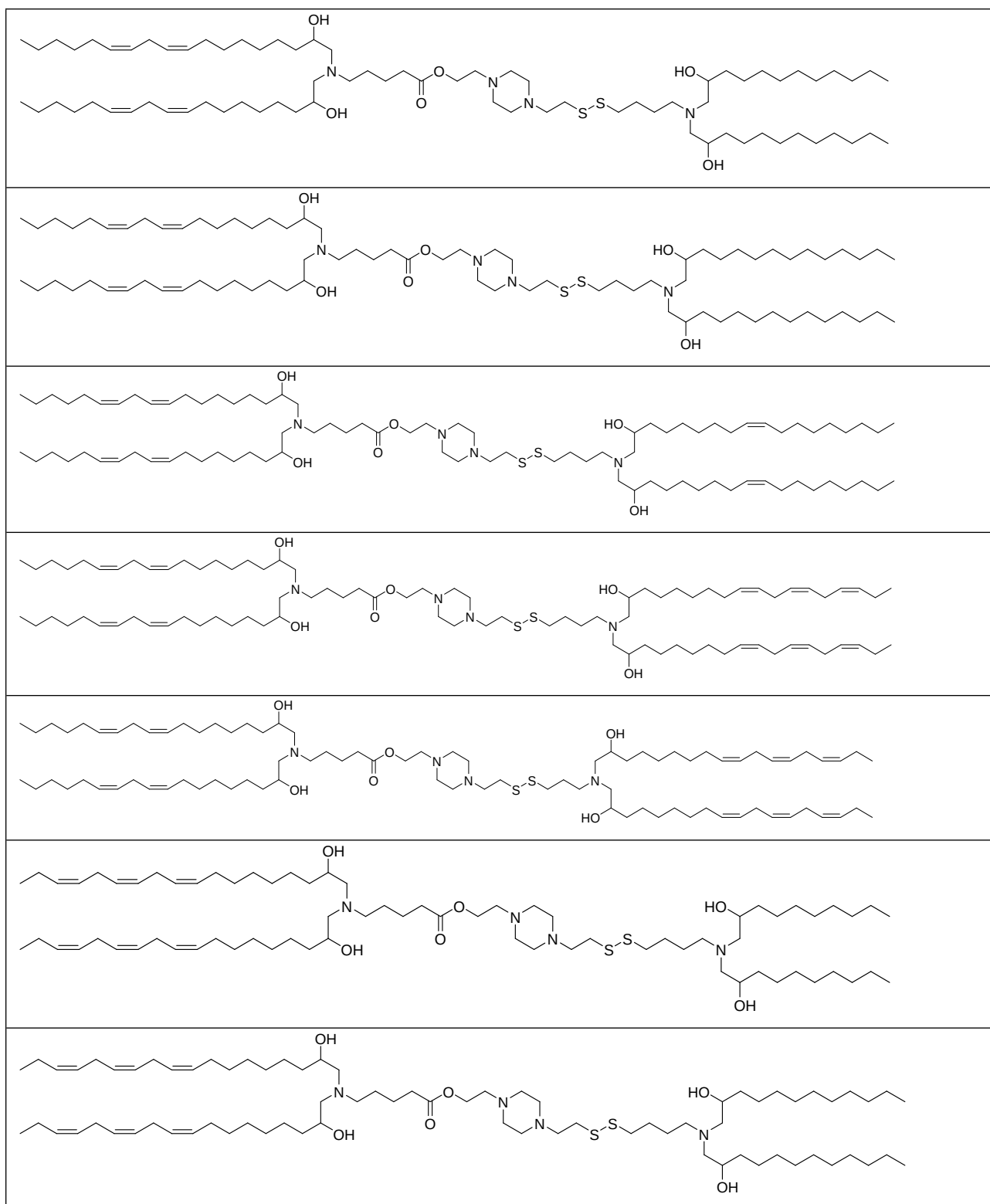


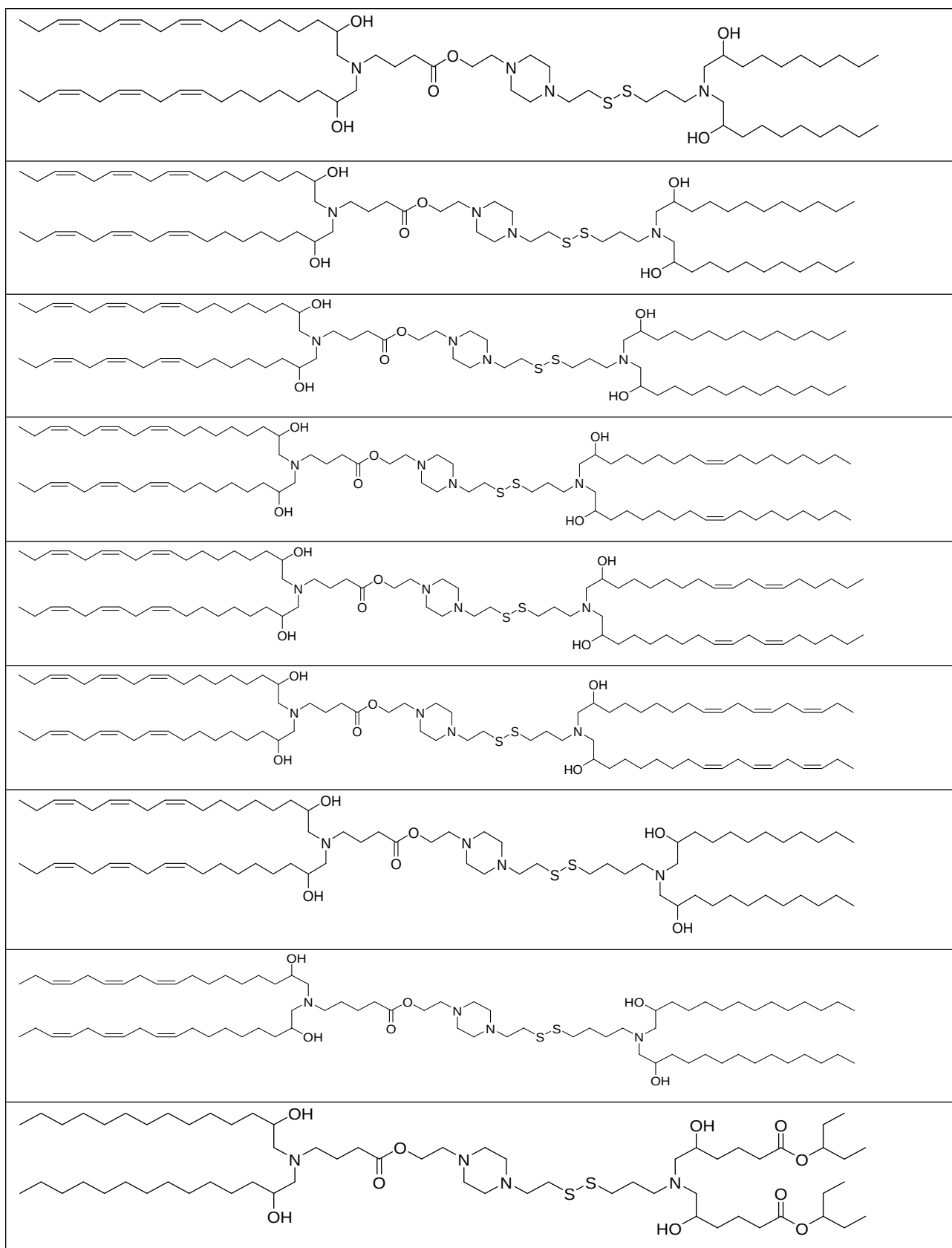


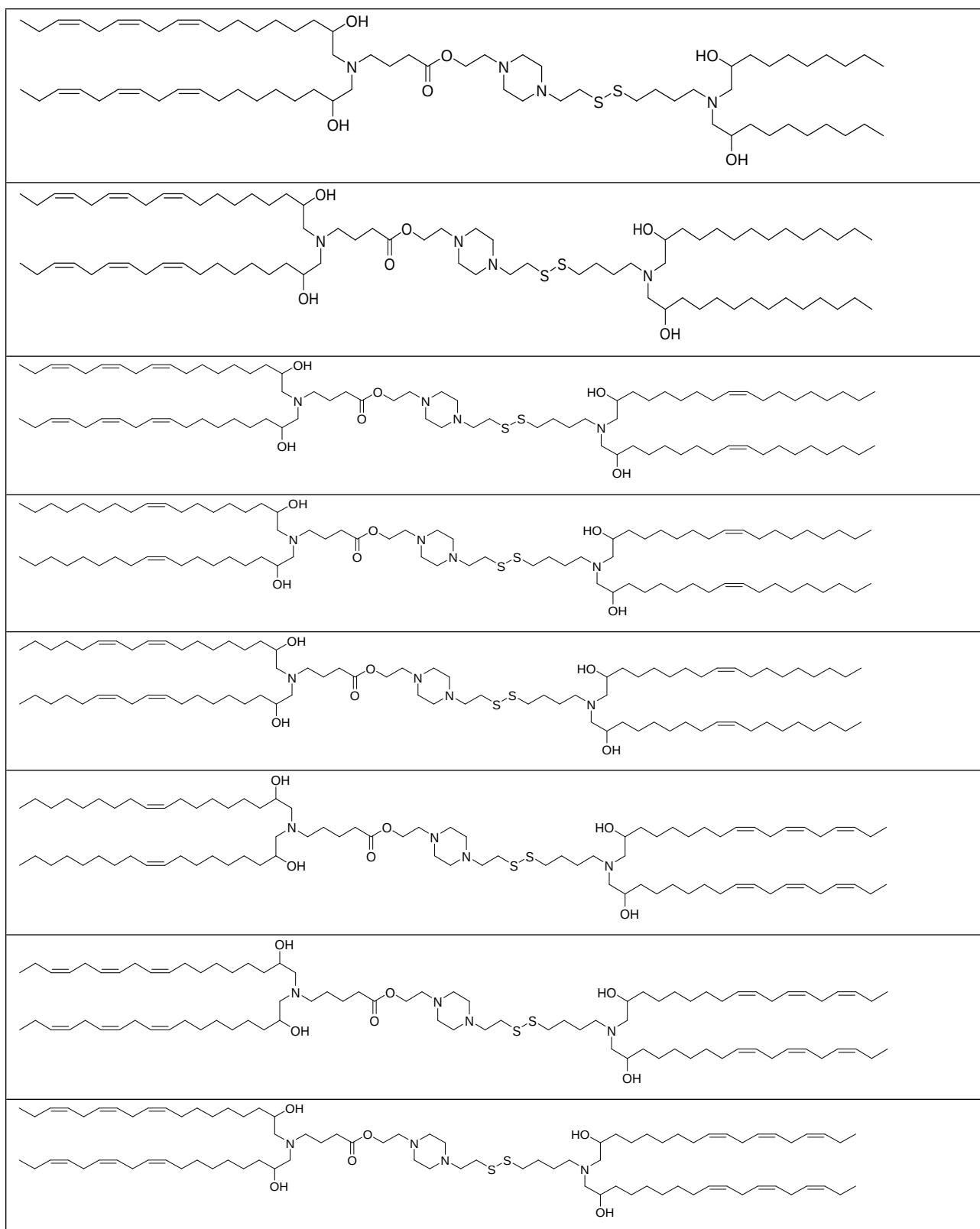


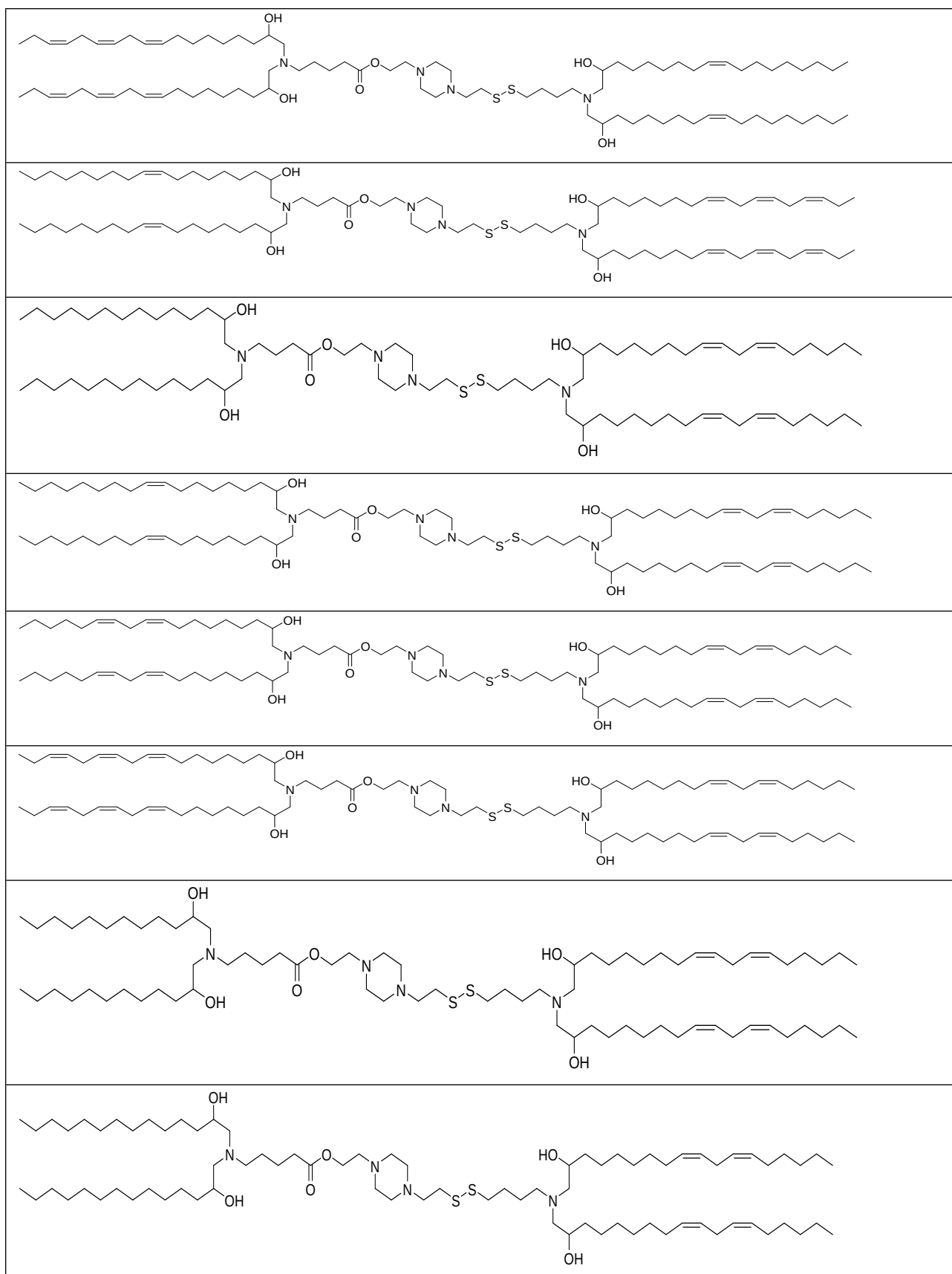


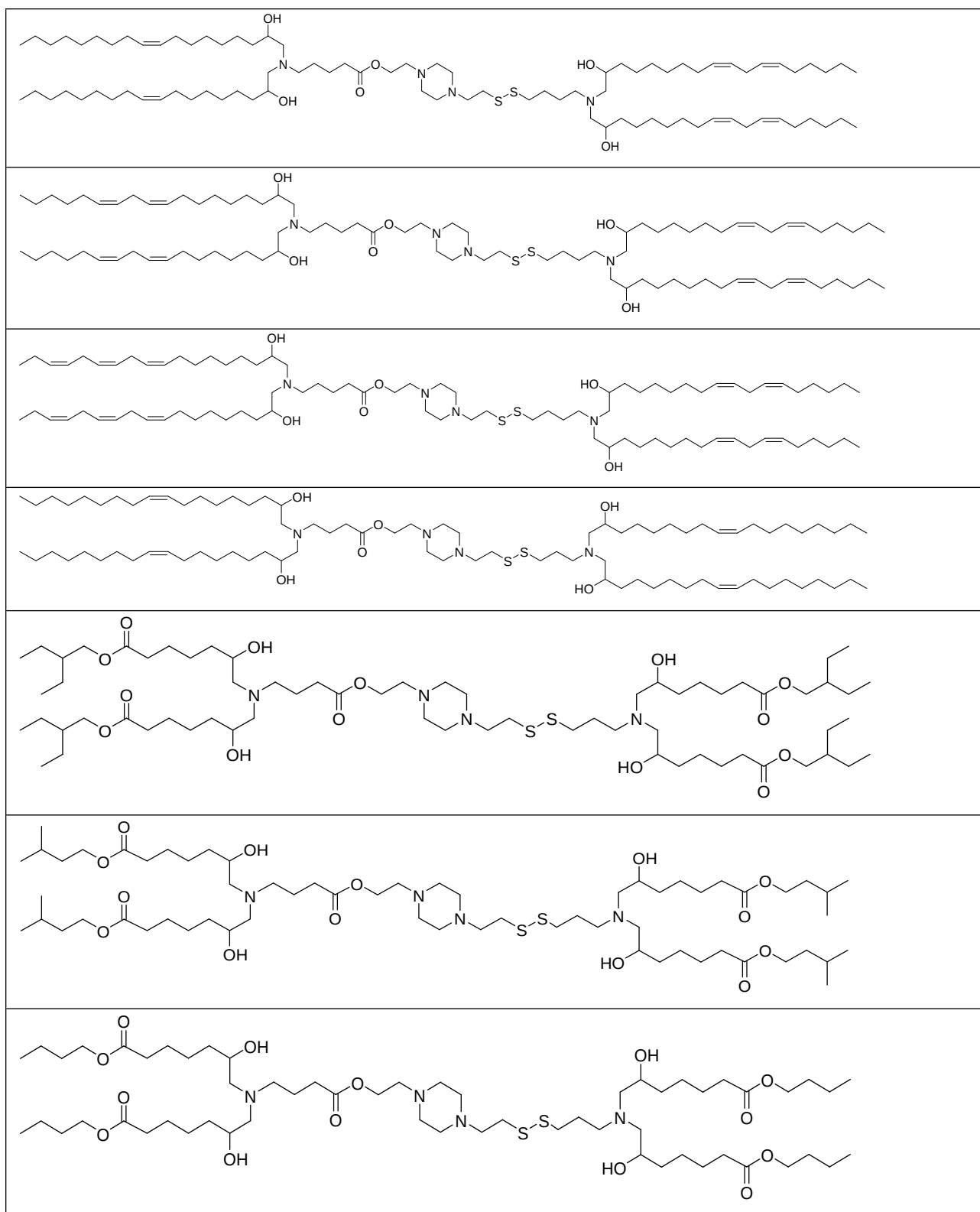


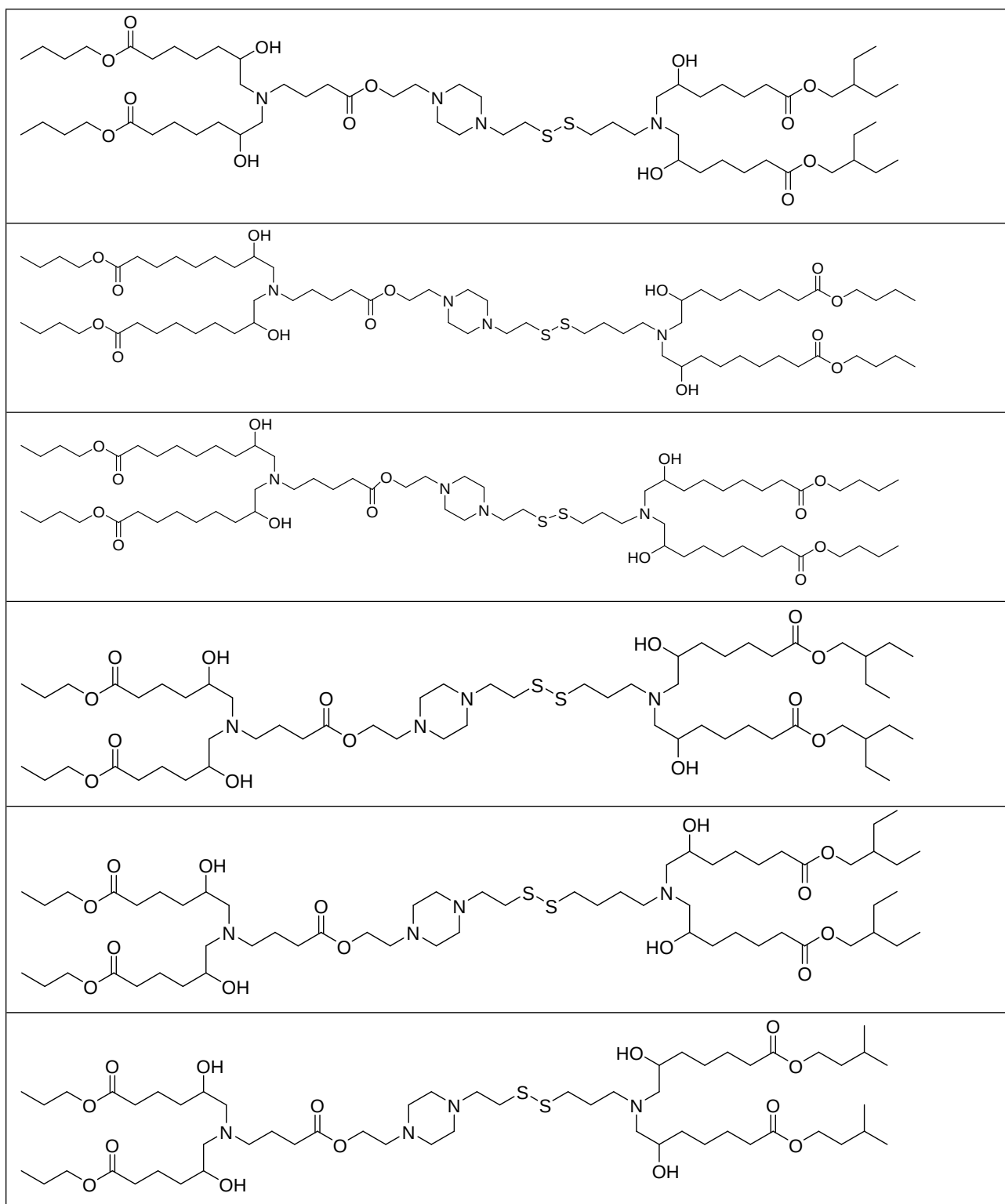


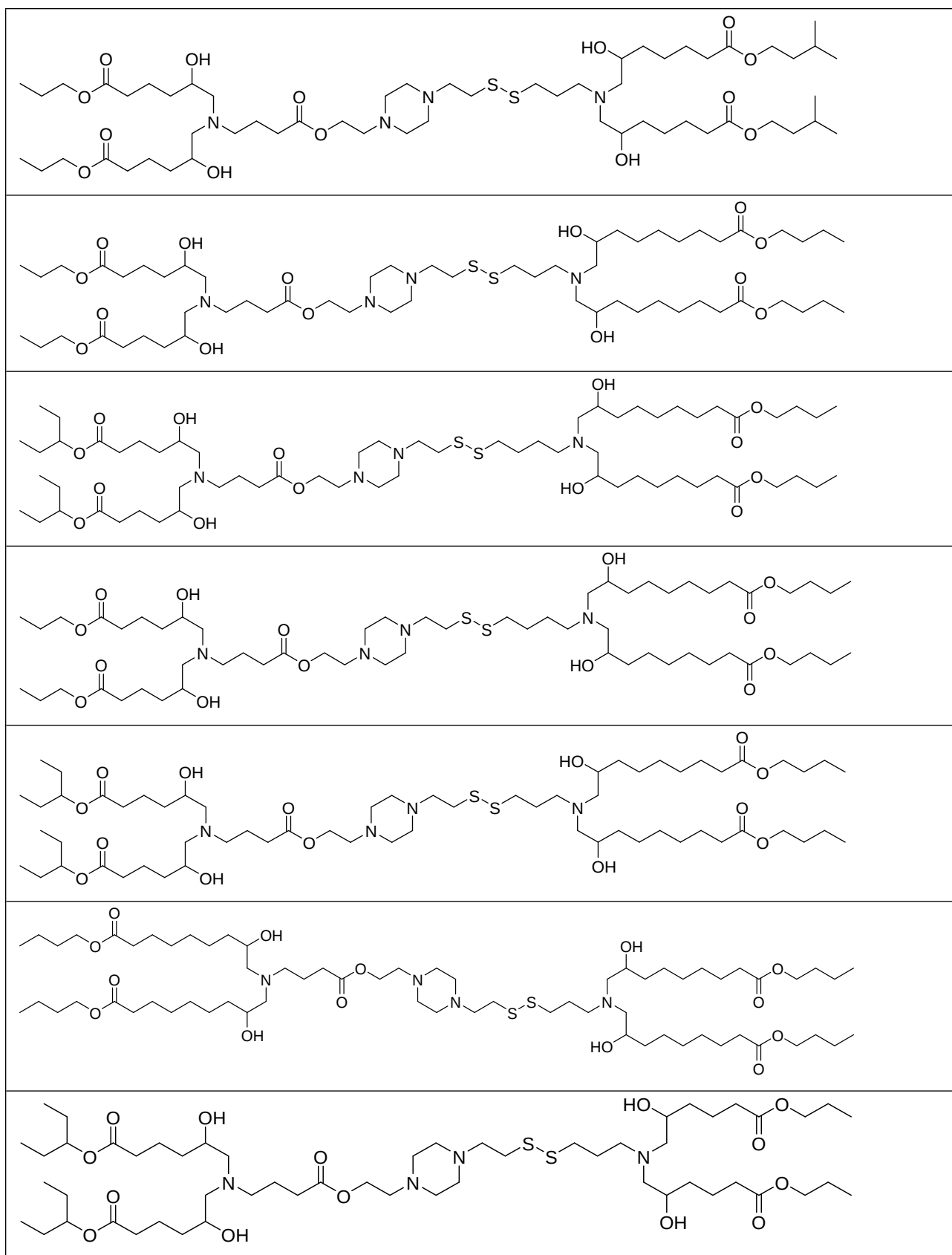


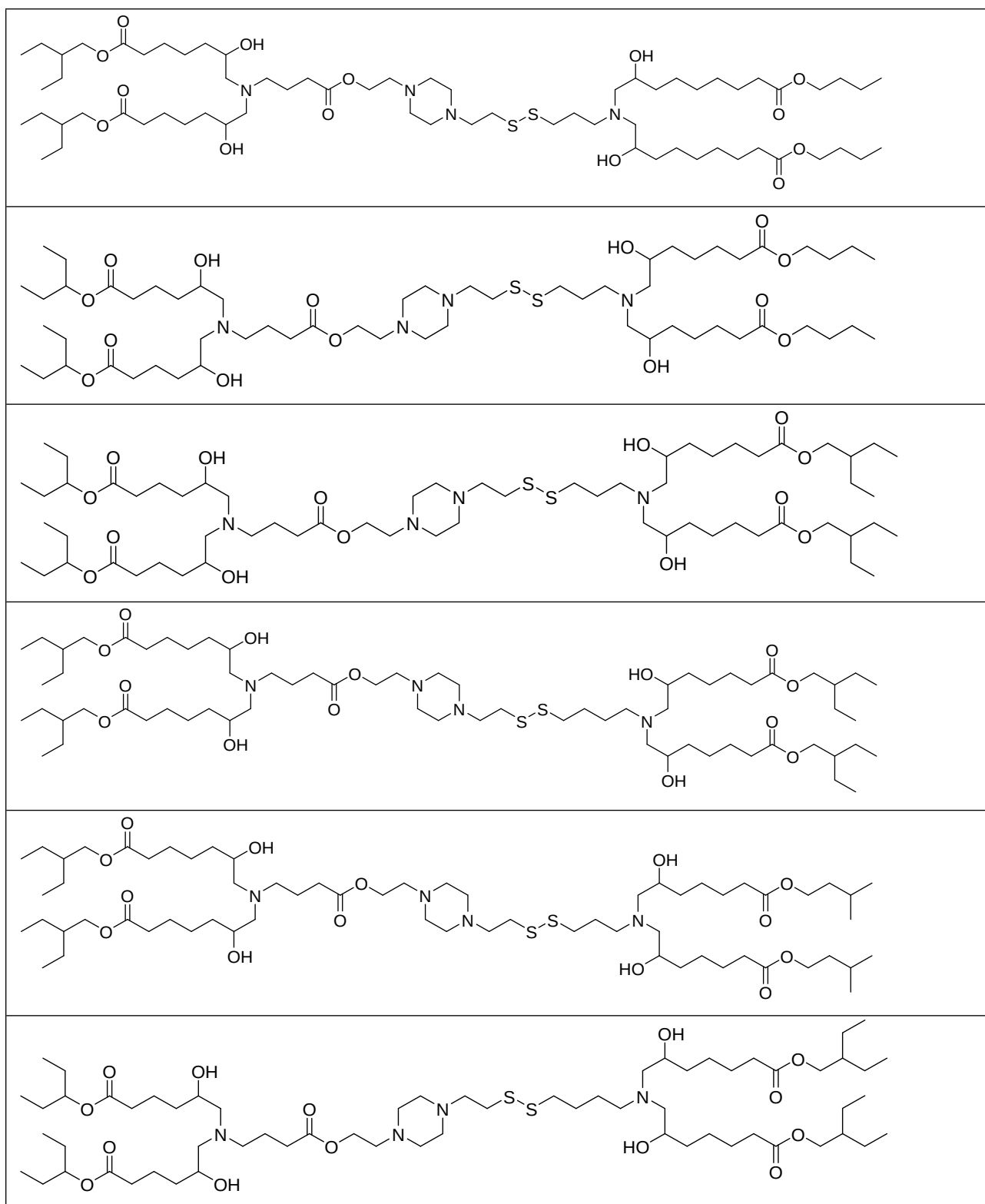


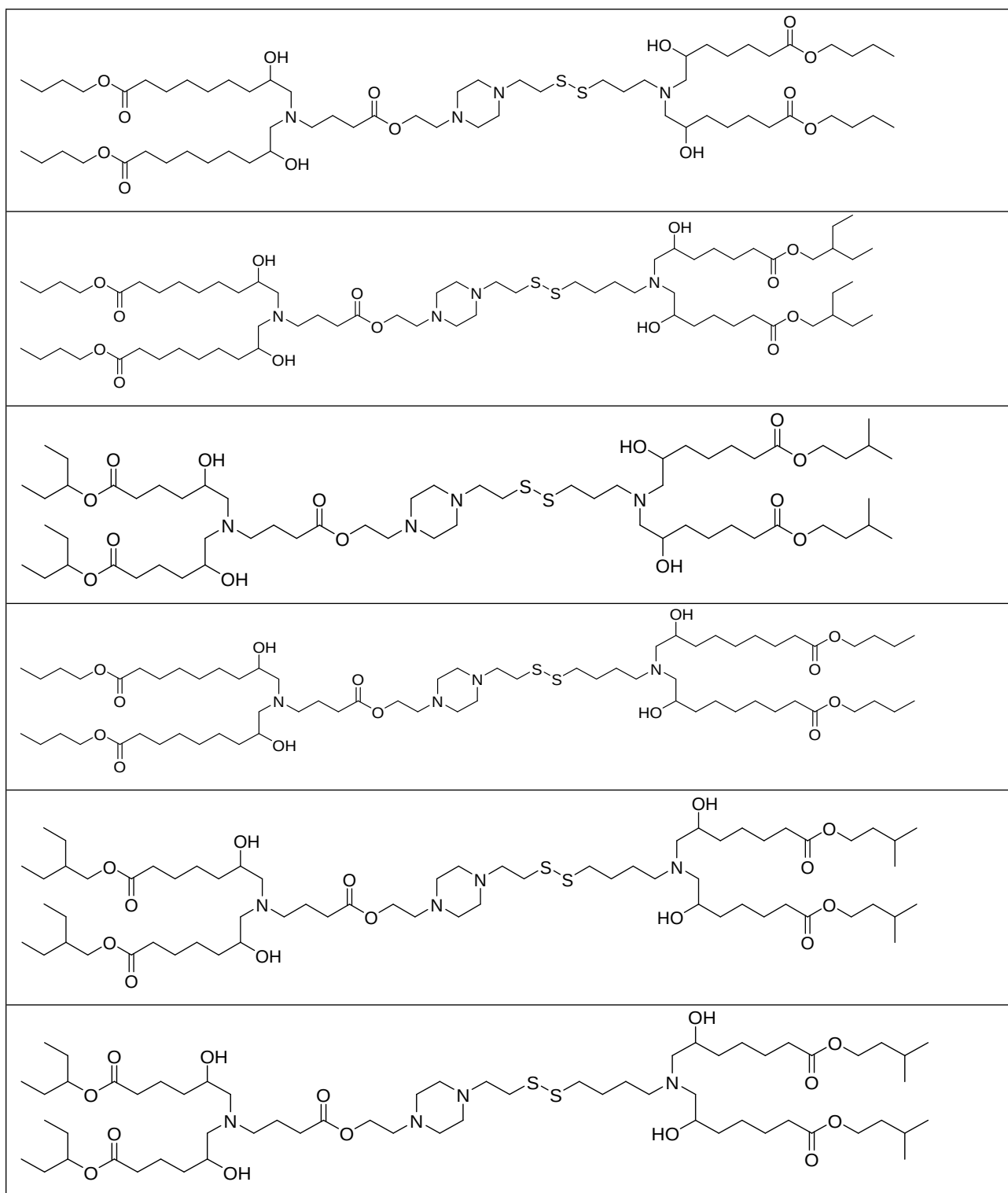


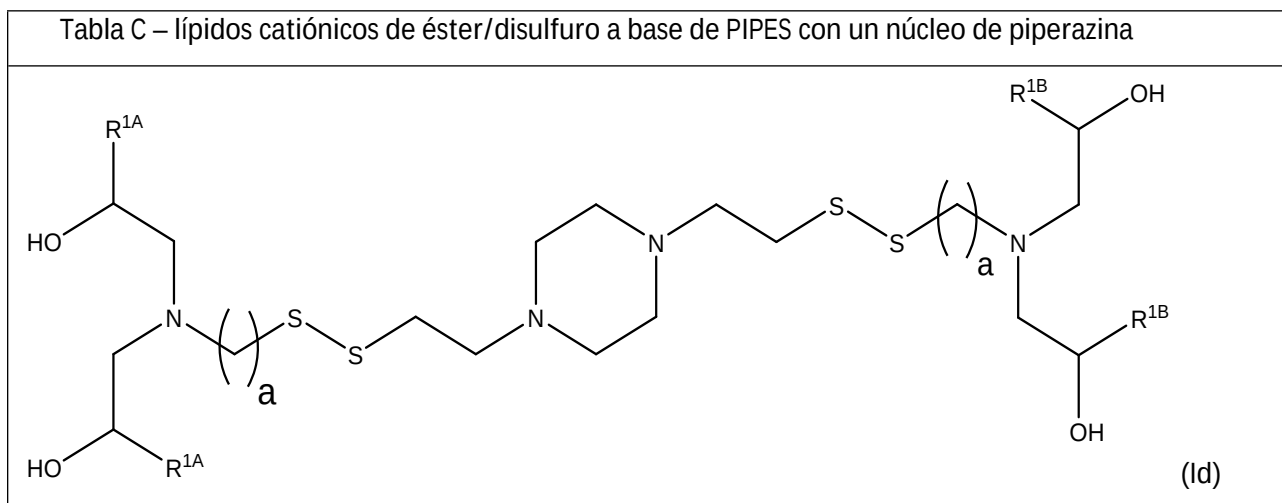
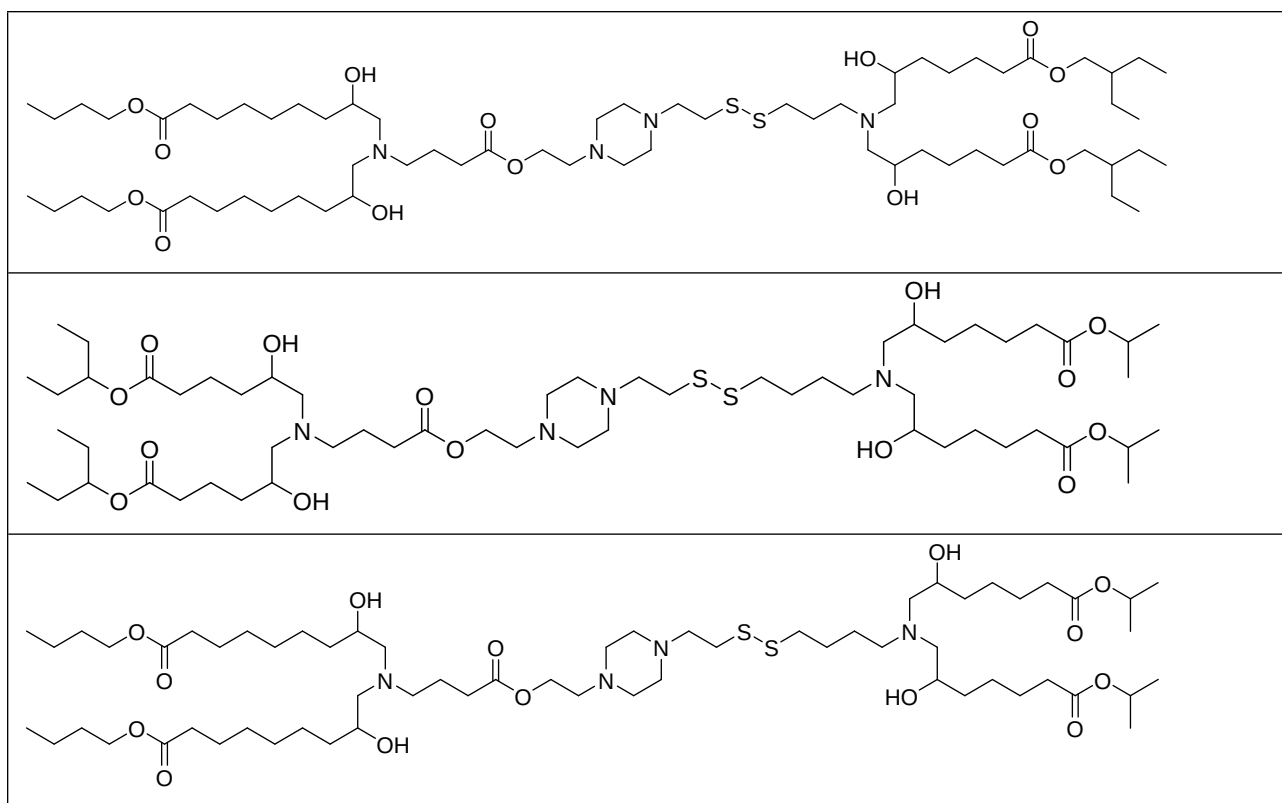


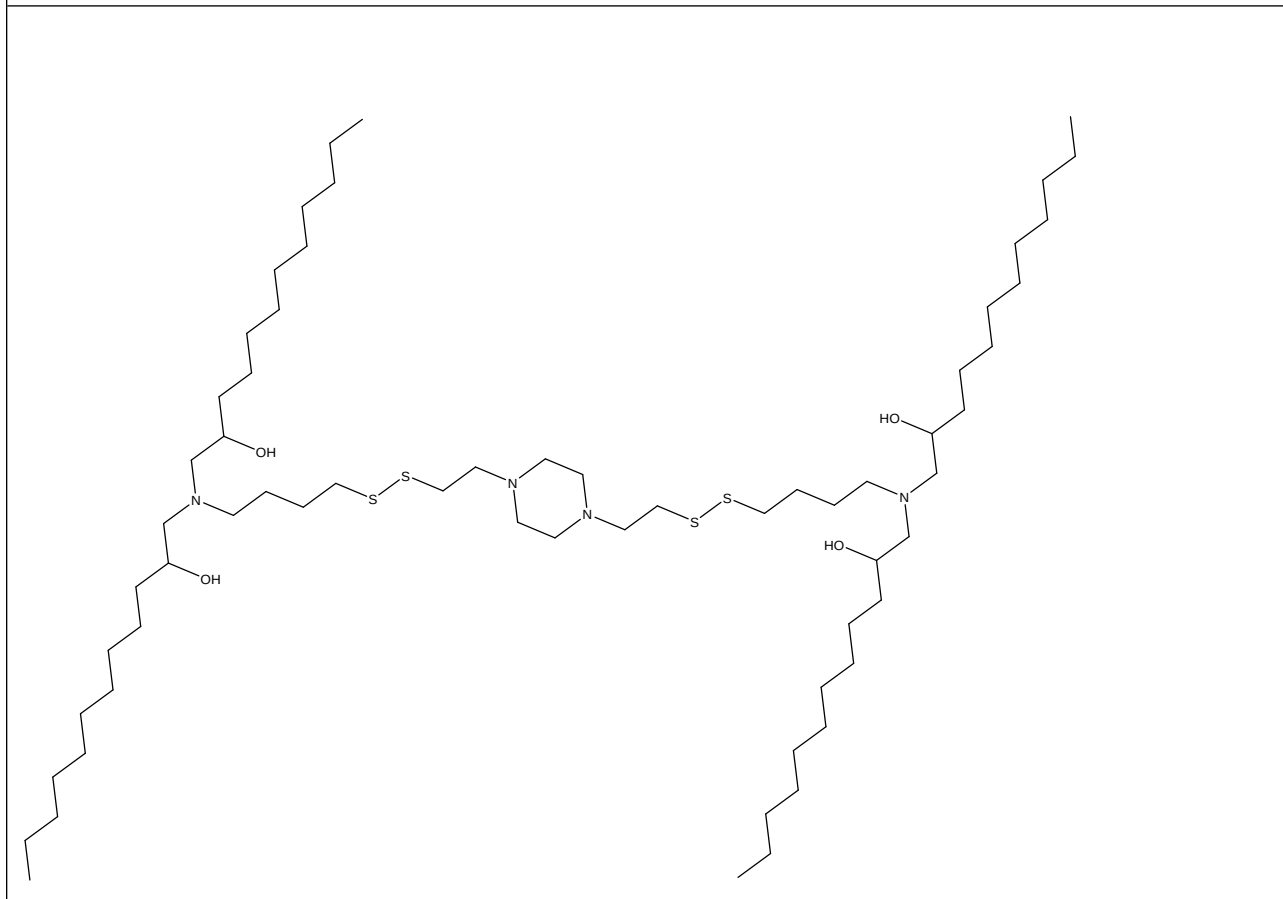
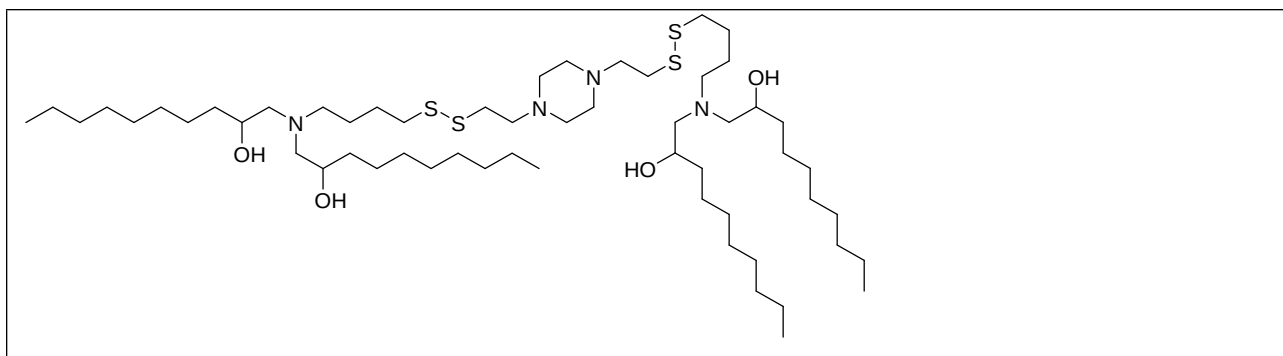












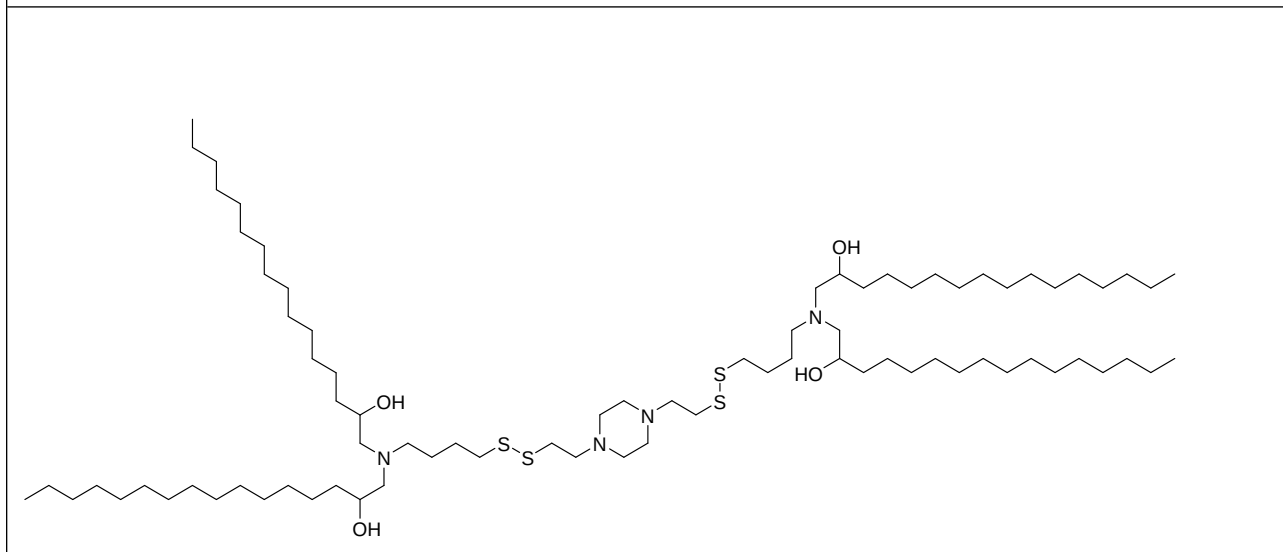
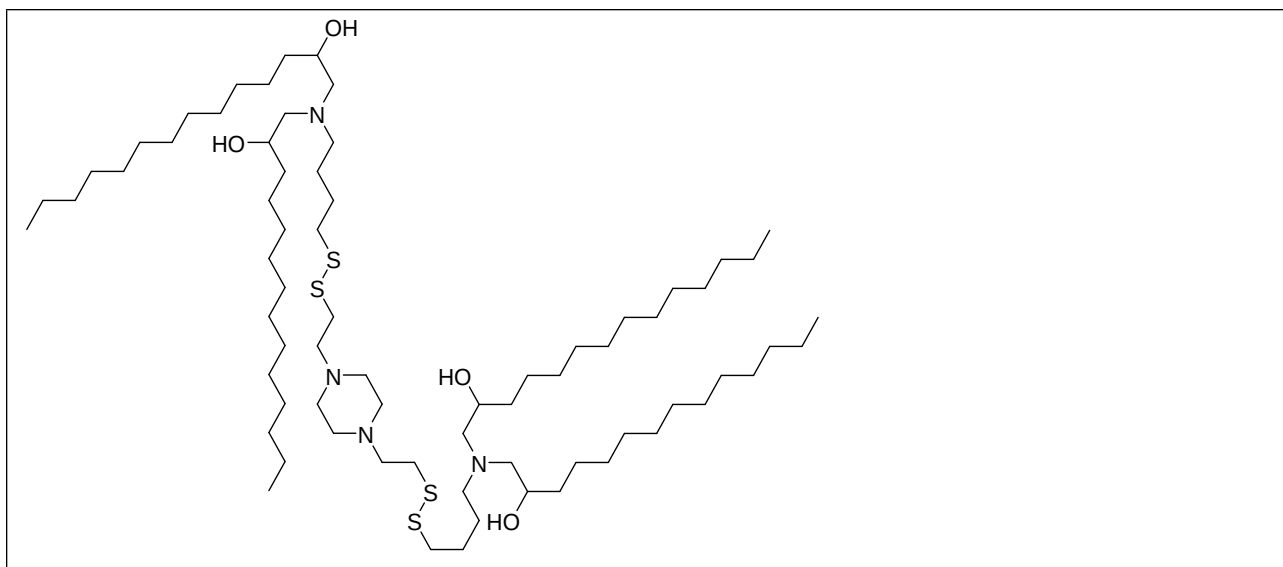
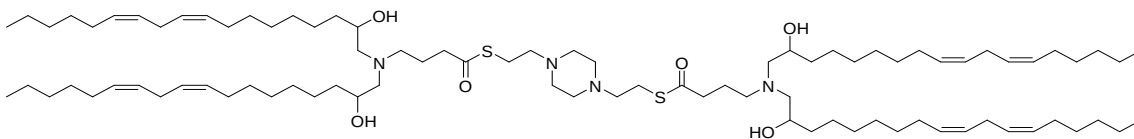
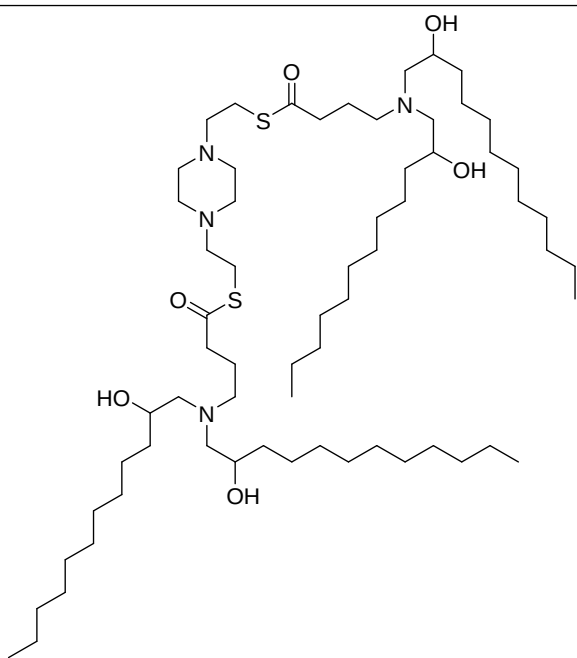
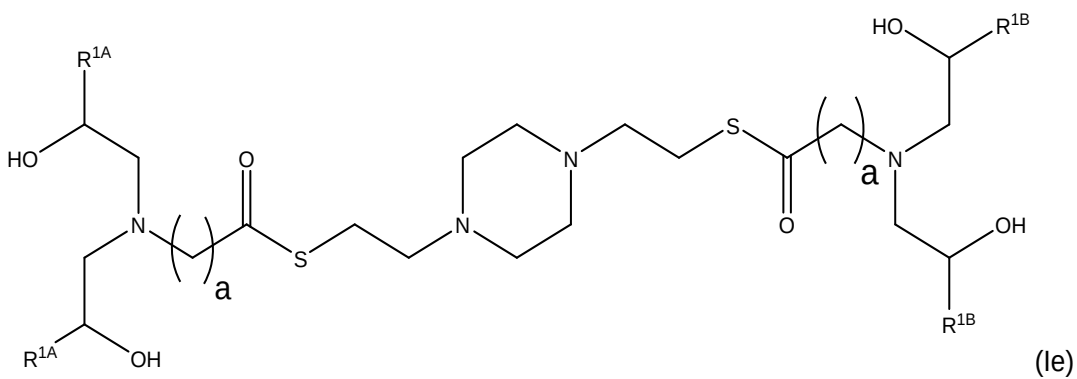
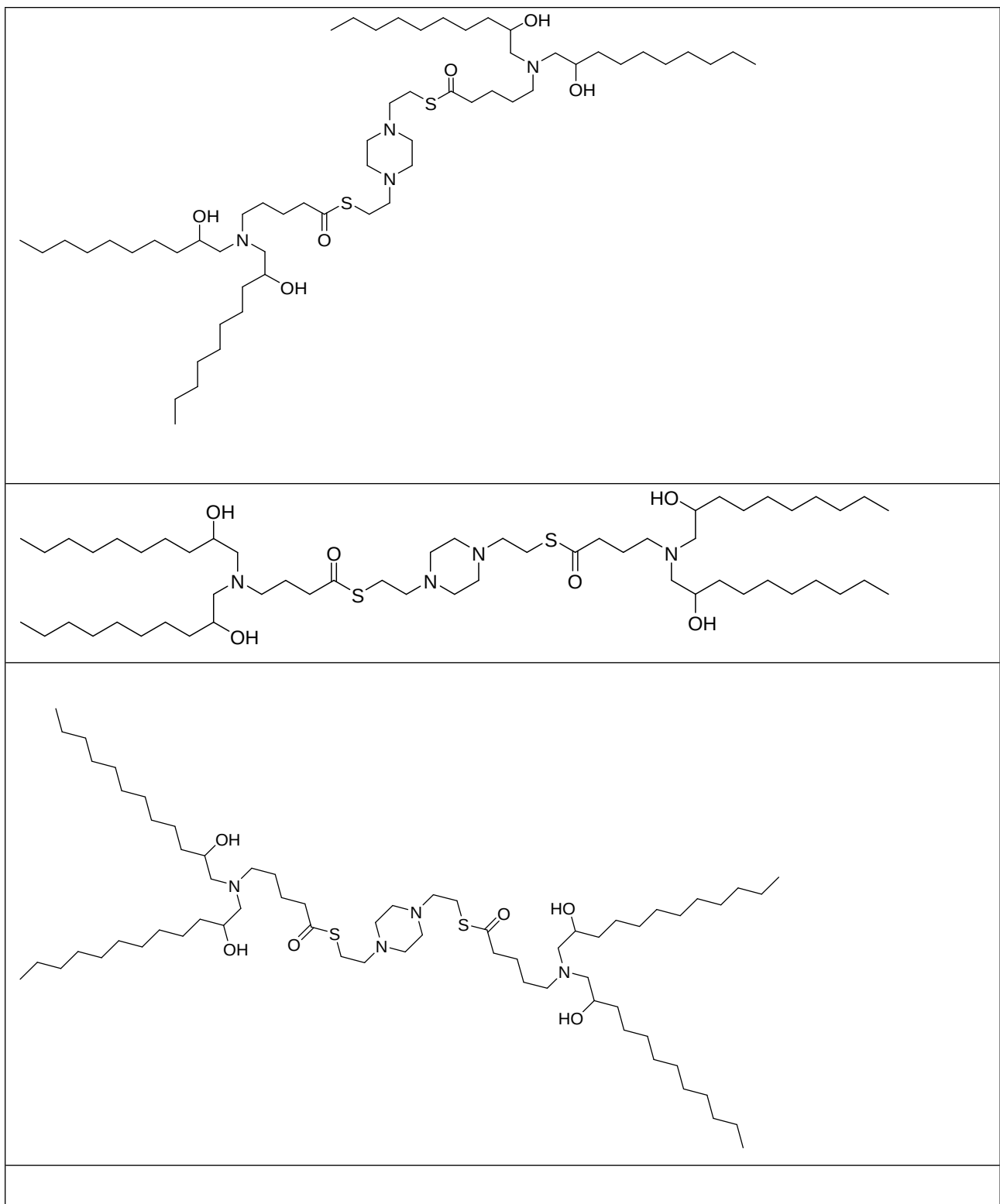


Tabla D – lípidos catiónicos de tioéster/tioéster a base de PIPES con un núcleo de piperazina





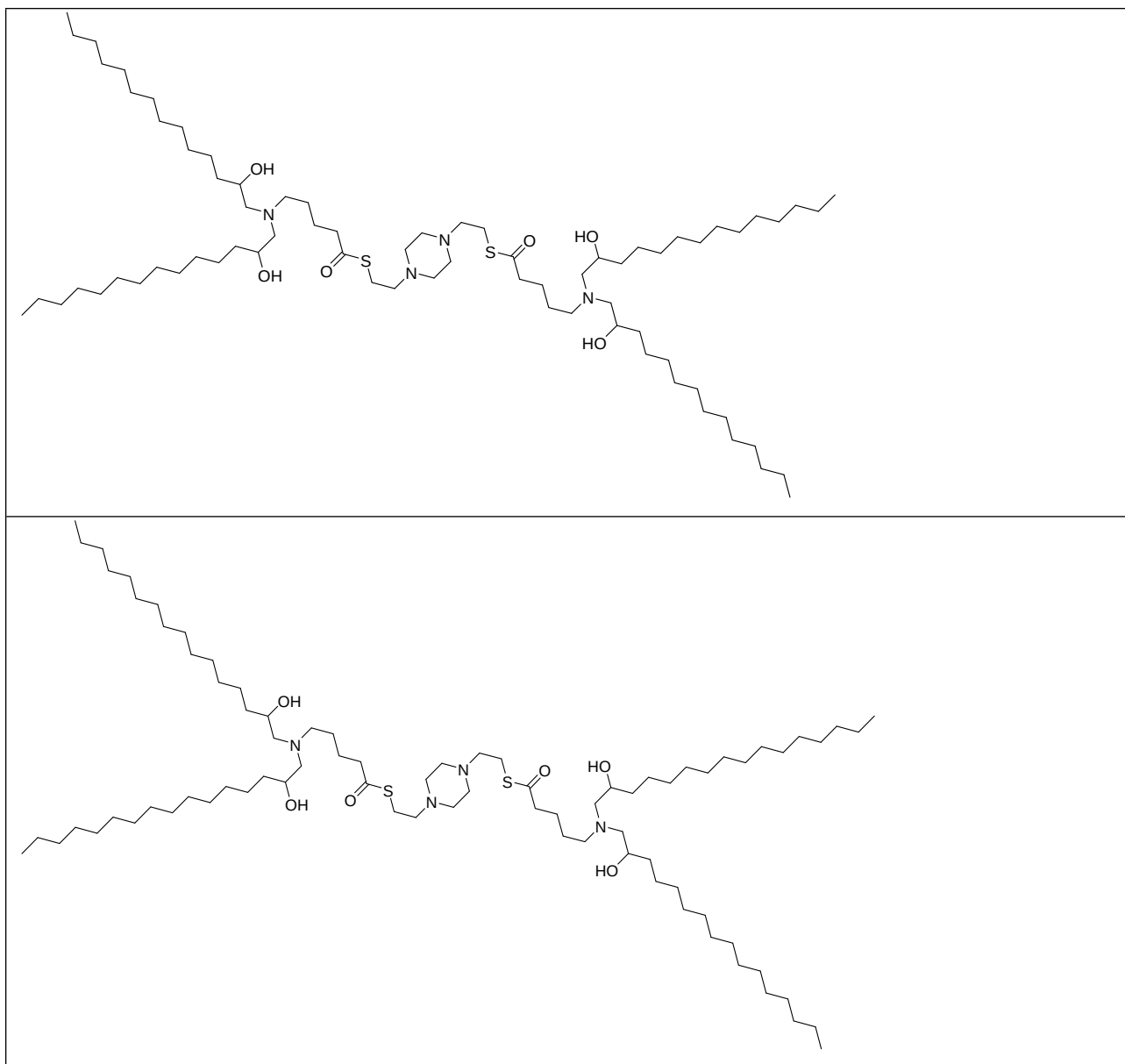
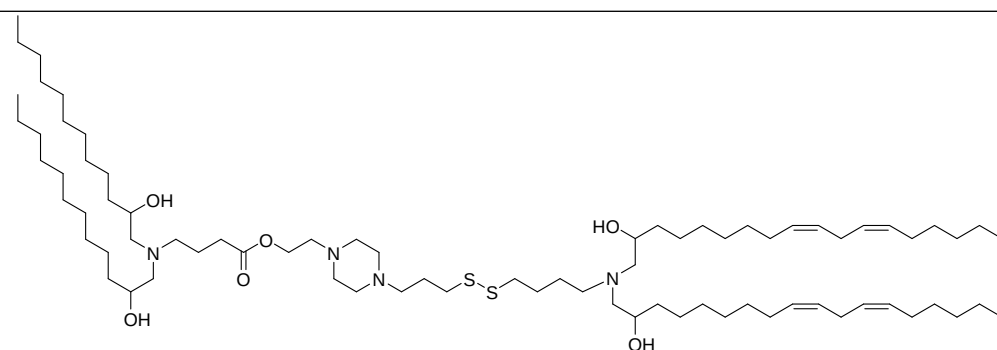
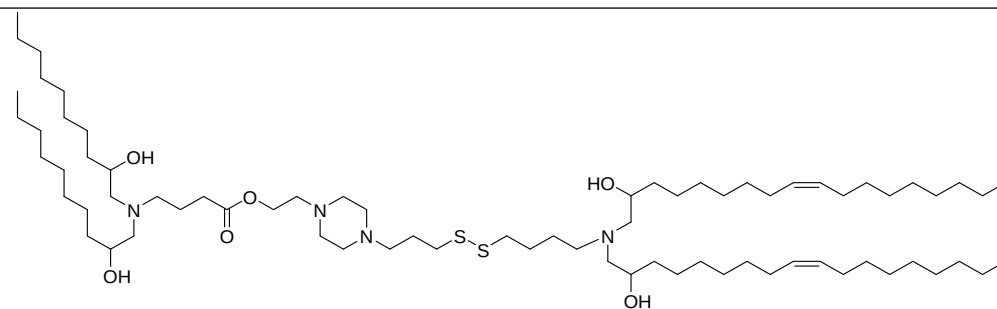
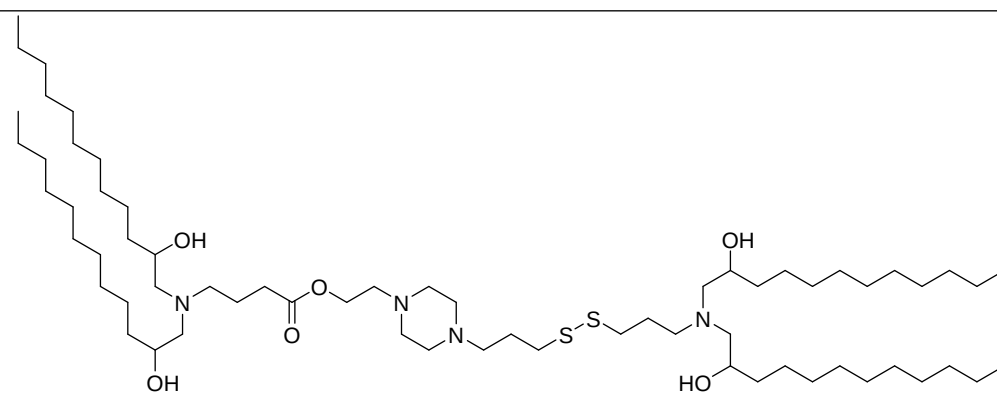
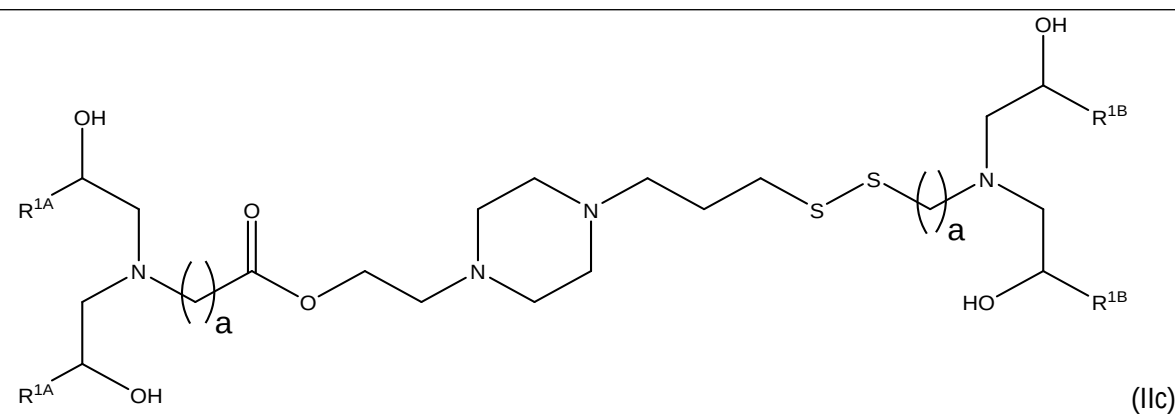
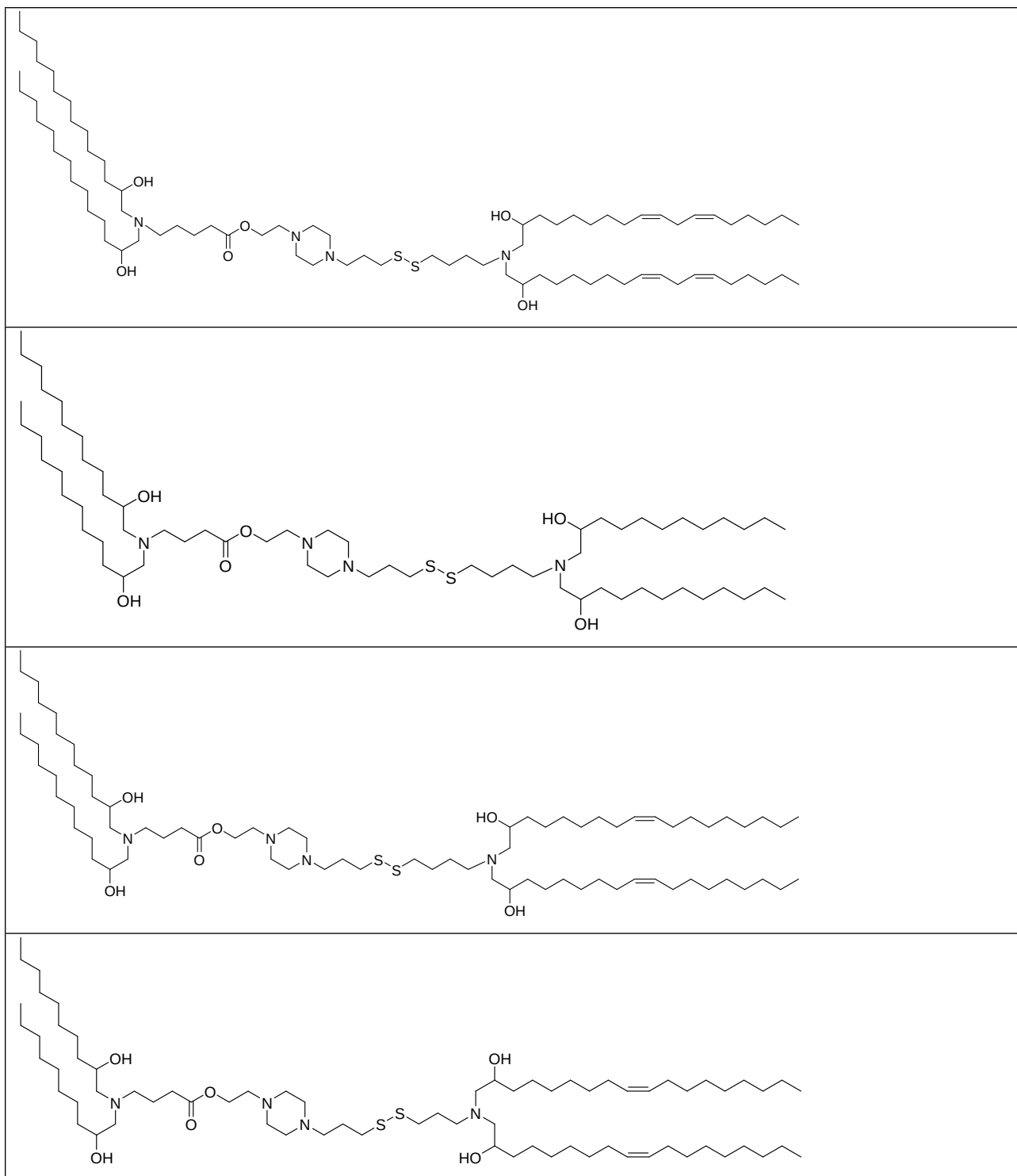


Tabla E – lípidos catiónicos de éster/disulfuro a base de HEPPS con un núcleo de piperazina





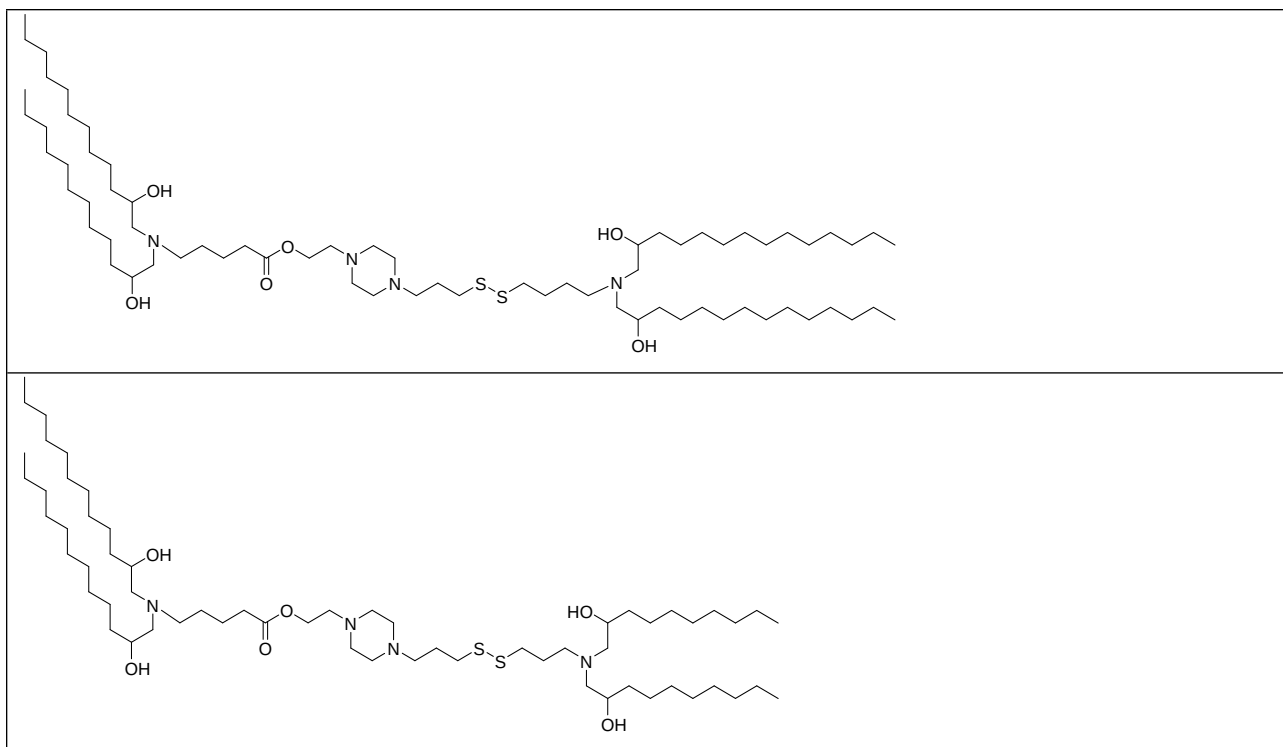
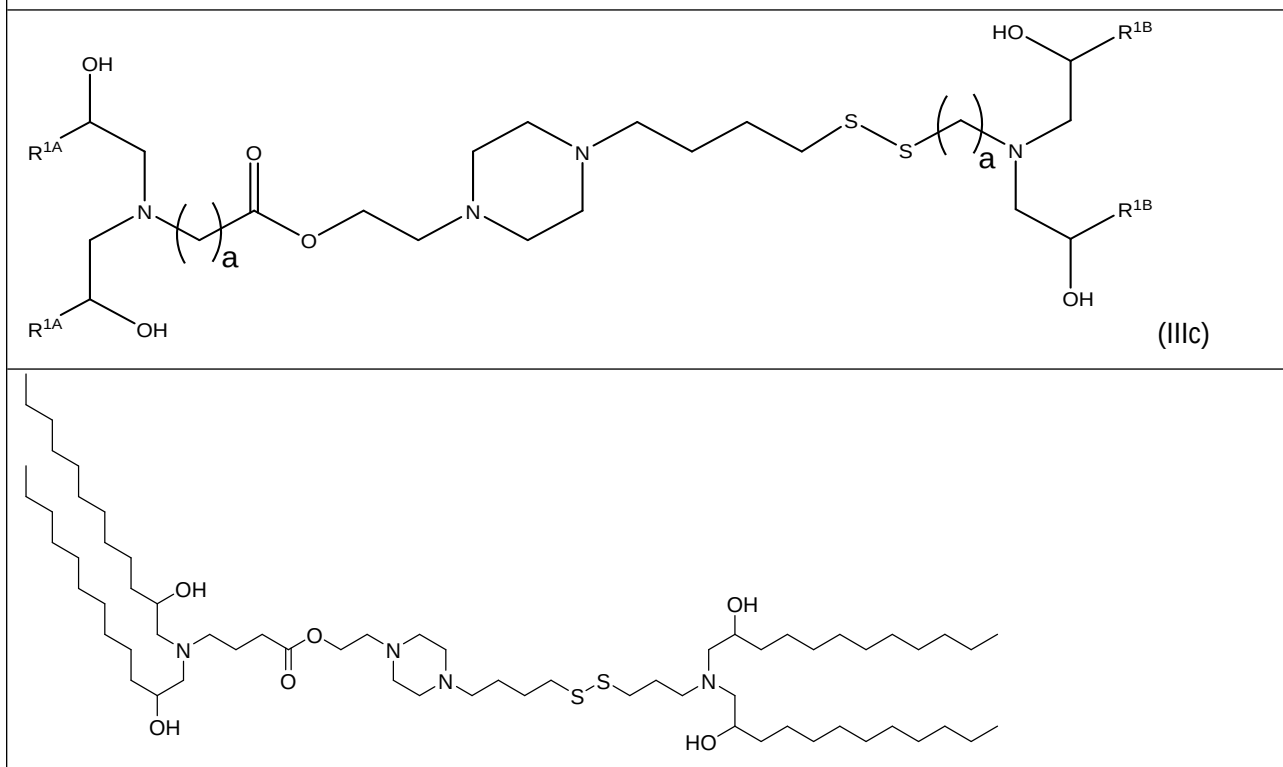
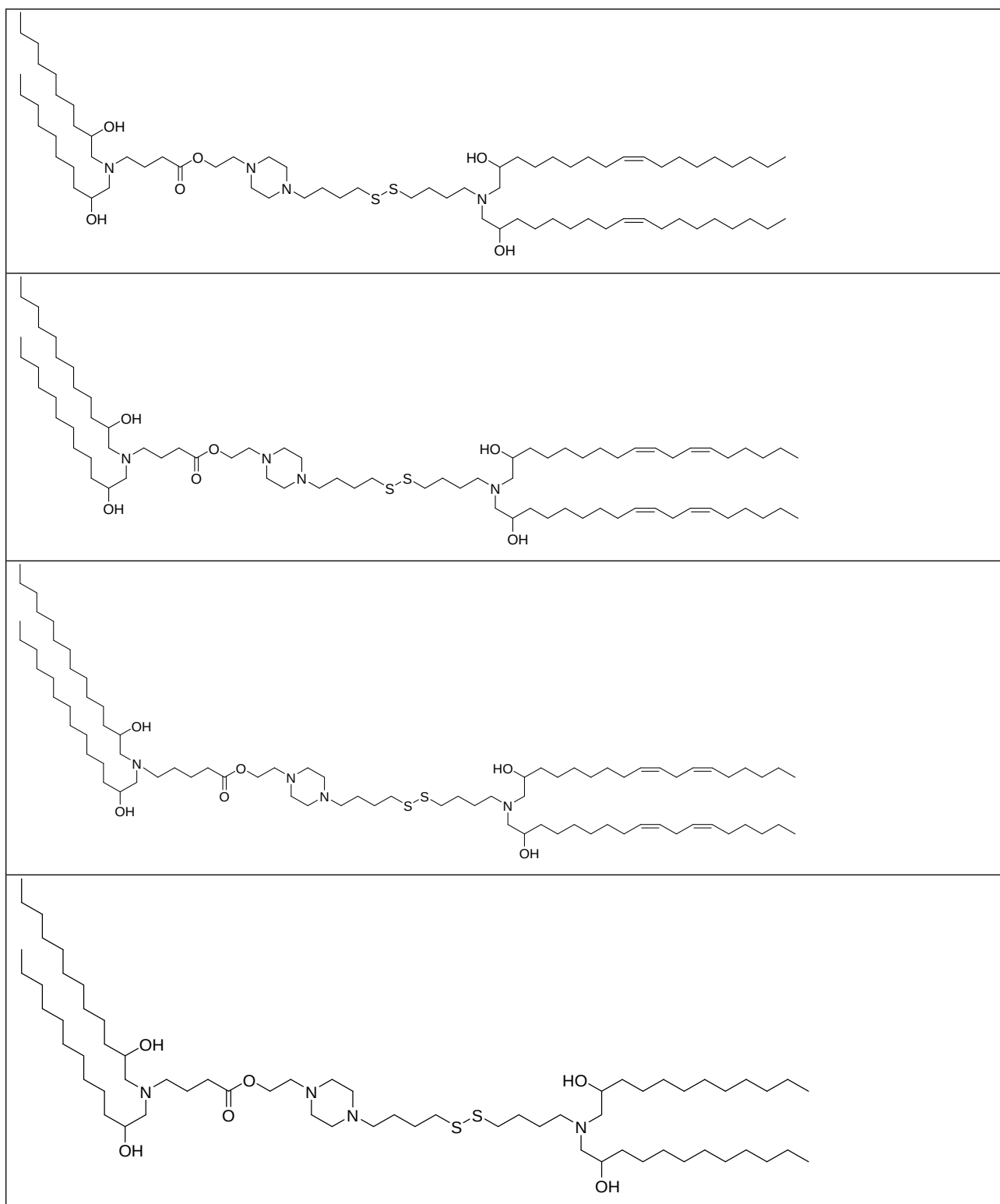
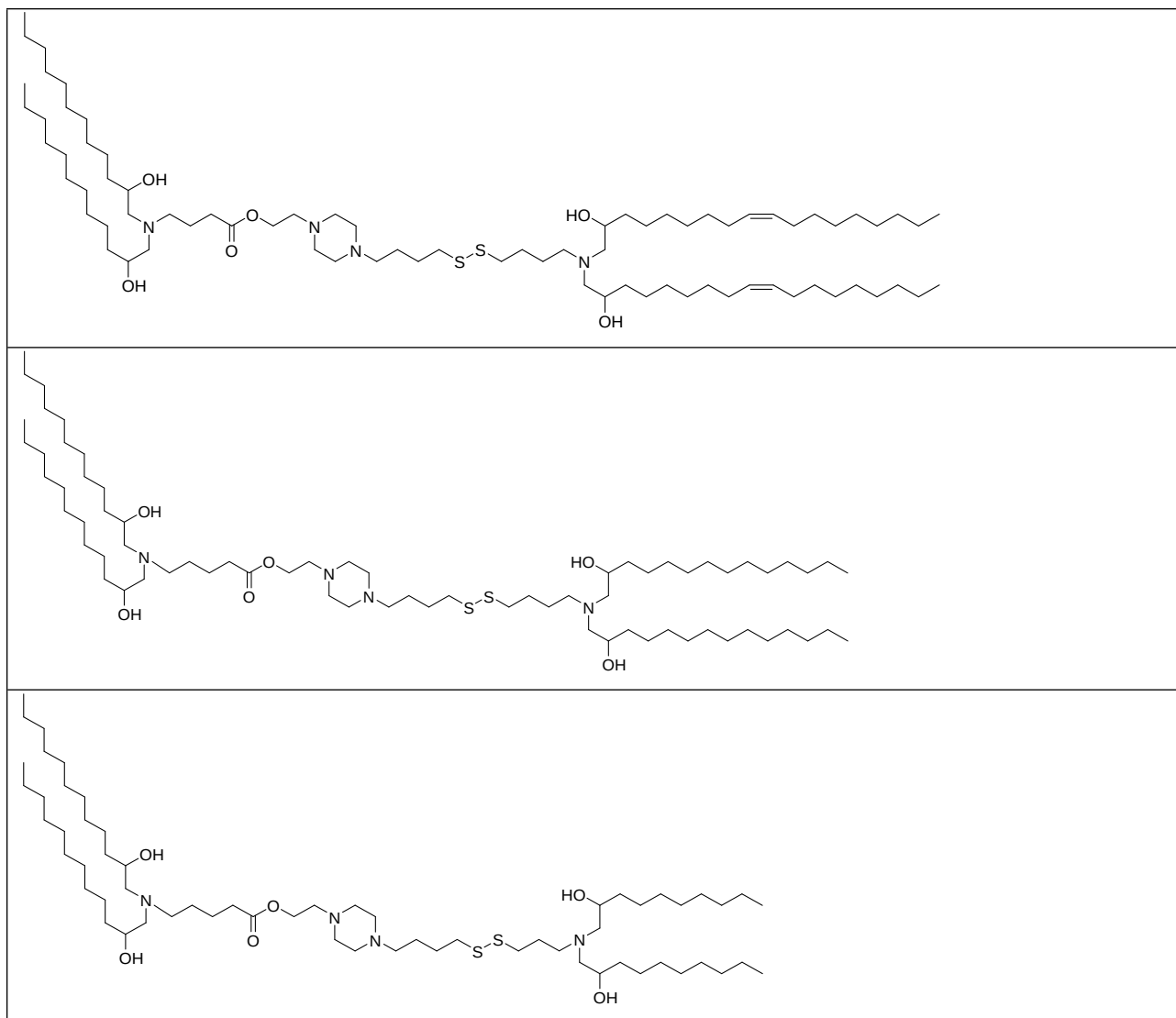


Tabla F – lípidos catiónicos de éster/disulfuro a base de HEPBS con un núcleo de piperazina







[0159] Cualquiera de los compuestos identificados en las Tablas A a F anteriores puede proporcionarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable y se pretende que dichas sales queden comprendidas en la presente invención.

[0160] Los compuestos de ejemplo incluyen los descritos en las Tablas A–F anteriores y los compuestos de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención descrita por los ejemplos 1–13.

[0161] Cualquiera de los compuestos identificados en las Tablas A a F anteriores y los compuestos de la fórmula (I), (II), (III), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de la invención descrita por los ejemplos 1–13 puede proporcionarse en forma

de una sal farmacéuticamente aceptable y se pretende que dichas sales estén comprendidas en la presente invención.

[0162] Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica, incluyendo las síntesis de ejemplo de los Ejemplos proporcionados en el presente documento.

Ácidos nucleicos

[0163] Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden utilizarse para preparar composiciones útiles para el suministro de ácidos nucleicos.

Síntesis de ácidos nucleicos

[0164] Los ácidos nucleicos según la presente invención pueden sintetizarse según cualquier método conocido. Por ejemplo, los ARNm según la presente invención pueden sintetizarse mediante transcripción in vitro (IVT). Brevemente, la IVT se realiza típicamente con una plantilla de ADN lineal o circular que contiene un promotor, un conjunto de ribonucleótidos trifosfatos, un sistema tampón que puede incluir DTT e iones de magnesio, y una ARN polimerasa apropiada (por ejemplo, T3, T7, T7 mutada o SP6 ARN polimerasa), ADNsa I, pirofosfatasa, y/o inhibidor de ARNsa. Las condiciones exactas variarán según la aplicación específica.

[0165] En algunas formas de realización, para la preparación de ARNm según la invención, se transcribe in vitro una plantilla de ADN. Una plantilla de ADN adecuada suele tener un promotor, por ejemplo un promotor T3, T7, T7 mutado o SP6, para la transcripción in vitro, seguido de la secuencia de nucleótidos deseada para el ARNm deseado y una señal de terminación.

[0166] La(s) secuencia(s) de ARNm deseada(s) según la invención puede(n) ser determinada(s) e incorporada(s) a una plantilla de ADN utilizando métodos estándar. Por ejemplo, partiendo de una secuencia de aminoácidos deseada (por ejemplo, una secuencia enzimática), se realiza una traducción inversa virtual basada en el código genético degenerado. A continuación, se pueden utilizar algoritmos de optimización para seleccionar los codones adecuados. Típicamente, el contenido de G/C puede optimizarse para lograr el mayor contenido de G/C posible, por un lado, teniendo en cuenta lo mejor posible la frecuencia de los ARNt según el uso de los codones, por otro. La secuencia de ARN optimizada puede establecerse y visualizarse, por ejemplo, con la ayuda de un dispositivo de visualización adecuado y compararse con la secuencia original (de tipo salvaje). También se puede analizar la estructura

secundaria para calcular las propiedades estabilizadoras y desestabilizadoras o, respectivamente, las regiones del ARN.

ARNm modificado

[0167] En algunas formas de realización, el ARNm según la presente invención puede sintetizarse como ARNm no modificado o modificado. El ARNm modificado comprende modificaciones de nucleótidos en el ARN. Un ARNm modificado según la invención puede incluir, por lo tanto, modificaciones de nucleótidos que son, por ejemplo, modificaciones de la columna vertebral, modificaciones de azúcares o modificaciones de bases. En algunas formas de realización, los ARNm pueden sintetizarse a partir de nucleótidos naturales y/o análogos de nucleótidos (nucleótidos modificados) incluyendo, pero sin limitarse a, purinas (adenina (A), guanina (G)) o pirimidinas (timina (T), citosina (C), uracilo (U)), y como análogos de nucleótidos modificados o derivados de purinas y pirimidinas, como por ejemplo 1-metil-adenina, 2-metil-adenina, 2-metiltio-N-6-isopentenil-adenina, N6-metil-adenina, N6-isopentenil-adenina, 2-tiocitosina, 3-metil-citosina, 4-acetil-citosina, 5-metil-citosina, 2,6-diaminopurina, 1-metil-guanina, 2-metil-guanina, 2,2-dimetil-guanina, 7-metil-guanina, inosina, 1-metil-inosina, pseudouracilo (5-uracilo), dihidro-uracilo, 2-tio-uracilo, 4-tio-uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tio-uracilo, 5-(carboxihidroximetil)-uracilo, 5-fluoro-uracilo, 5-bromo-uracilo, 5-carboximetilaminometil-uracilo, 5-metil-2-tio-uracilo, 5-metil-uracilo, éster metílico del ácido N-uracilo-5-oxiacético, 5-metilaminometil-uracilo, 5-metilaminometil-2-tio-uracilo, 5'-metoxycarbonilmetil-uracilo, 5-metoxi-uracilo, éster metílico del ácido uracilo-5-oxiacético, ácido uracilo-5-oxiacético (v), 1-metil-pseudouracilo, queuosina, beta-D-manosil-queuosina, wibutoxosina, y fosforamidatos, fosforotioatos, nucleótidos peptídicos, metilfosfonatos, 7-desazaguanosina, 5-metilcitosina e inosina. La preparación de tales análogos es conocida por una persona experta en la técnica, por ejemplo, por la patente U.S. N.º 4.373.071, patente U.S. N.º 4.401.796, patente U.S. N.º 4.415.732, patente U.S. N.º 4.458.066, patente U.S. N.º 4.500.707, patente U.S. N.º 4.668.777, patente U.S. N.º 4.973.679, patente U.S. N.º 5.047.524, patente U.S. N.º 5.132.418, patente U.S. N.º 5.153.319, U.S. Pat. N.º 5.262.530 y 5.700.642, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en su totalidad.

Formulaciones farmacéuticas de lípidos catiónicos y ácidos nucleicos

[0168] En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención descritos en el presente documento, así como las composiciones farmacéuticas y liposomales que comprenden dichos lípidos, pueden utilizarse en formulaciones para facilitar la administración de materiales encapsulados (por

ejemplo, uno o más polinucleótidos como ARNm), y la posterior transfección de una o más células diana. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, los lípidos catiónicos descritos en el presente documento (y las composiciones tales como las composiciones liposomales que comprenden dichos lípidos) se caracterizan por dar lugar a una o más de las propiedades de endocitosis mediada por receptores, endocitosis mediada por clatrina y caveolae, fagocitosis y macropinocitosis, fusogenicidad, disrupción endosomal o lisosomal y/o propiedades liberables que proporcionan a dichos compuestos ventajas en relación con otros lípidos clasificados de forma similar.

[0169] De acuerdo con la presente invención, un ácido nucleico, por ejemplo, ARNm que codifica una proteína (por ejemplo, una longitud completa, un fragmento o una porción de una proteína) como se describe en el presente documento puede entregarse a través de un vehículo de suministro que comprende un compuesto de la invención como se describe en el presente documento.

[0170] Tal y como se utilizan aquí, los términos “vehículo de suministro”, “vehículo de transferencia”, “nanopartícula” o sus equivalentes gramaticales se utilizan indistintamente.

[0171] Por ejemplo, la presente invención proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto descrito en el presente documento y uno o más polinucleótidos. Una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) puede comprender además uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y/o uno o más lípidos modificados con PEG.

[0172] En determinadas formas de realización, una composición exhibe una capacidad mejorada (por ejemplo, aumentada) para transfectar una o más células diana. En consecuencia, también se proporcionan en el presente documento métodos de transfección de una o más células diana. Dichos métodos comprenden generalmente el paso de contactar con una o más células diana con los lípidos catiónicos y/o las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento (por ejemplo, una formulación liposomal que comprende un compuesto descrito en el presente documento que encapsula uno o más polinucleótidos), de tal manera que una o más células diana se transfectan con los materiales encapsulados en ella (por ejemplo, uno o más polinucleótidos). Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos “transfectar” o “transfección” se refieren a la introducción intracelular de uno o más materiales encapsulados (por ejemplo, ácidos nucleicos y/o polinucleótidos) en una célula, o preferentemente en una célula diana. El polinucleótido introducido puede mantenerse de forma estable o transitoria en la célula diana. La expresión “eficacia de la transfección” se refiere a la cantidad relativa de dicho material encapsulado (por ejemplo, polinucleótidos) que se absorbe, se introduce y/o se expresa en la célula diana sometida a transfección. En la práctica, la eficacia de la transfección puede estimarse

por la cantidad de un producto polinucleótido informador producido por las células diana tras la transfección. En determinadas formas de realización, los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento demuestran altas eficiencias de transfección, mejorando así la probabilidad de que las dosis apropiadas de los materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos) se entreguen al sitio de la patología y se expresen posteriormente, mientras que al mismo tiempo se minimizan los posibles efectos adversos sistémicos o la toxicidad asociada con el compuesto o sus contenidos encapsulados.

[0173] Tras la transfección de una o más células diana por, por ejemplo, los polinucleótidos encapsulados en una o más nanopartículas lipídicas que comprenden las composiciones farmacéuticas o liposomales divulgadas en el presente documento, la producción del producto (por ejemplo, un polipéptido o proteína) codificado por dicho polinucleótido puede ser preferentemente estimulada y la capacidad de dichas células diana para expresar el polinucleótido y producir, por ejemplo, un polipéptido o proteína de interés es potenciada. Por ejemplo, la transfección de una célula diana por uno o más compuestos o composiciones farmacéuticas que encapsulan ARNm mejorará (es decir, aumentará) la producción de la proteína o enzima codificada por dicho ARNm.

[0174] Además, los vehículos de suministro descritos en el presente documento (por ejemplo, vehículos de suministro liposomal) pueden prepararse para distribuir preferentemente a otros tejidos, células u órganos diana, como el corazón, los pulmones, los riñones o el bazo. En las formas de realización, las nanopartículas lipídicas de la presente invención pueden prepararse para lograr una distribución mejorada a las células y tejidos diana. Por ejemplo, los polinucleótidos (por ejemplo, ARNm) encapsulados en uno o más de los compuestos o composiciones farmacéuticas y liposomales descritas en el presente documento pueden entregarse a y/o transfectar las células o tejidos diana. En algunas formas de realización, los polinucleótidos encapsulados (por ejemplo, ARNm) son capaces de ser expresados y de producir productos polipeptídicos funcionales (y en algunos casos excretados) por la célula diana, confiriendo así una propiedad beneficiosa a, por ejemplo, las células o tejidos diana. Tales polinucleótidos encapsulados (por ejemplo, ARNm) pueden codificar, por ejemplo, una hormona, enzima, receptor, polipéptido, péptido u otra proteína de interés.

Vehículos de administración liposomal

[0175] En algunas formas de realización, una composición es un vehículo de administración adecuado. En algunas formas de realización, una composición es un vehículo de administración liposomal, por ejemplo, una nanopartícula lipídica.

[0176] Las expresiones “vehículo de administración liposomal” y “composición liposomal” se utilizan indistintamente.

[0177] El enriquecimiento de las composiciones liposomales con uno o más de los lípidos catiónicos divulgados en el presente documento puede utilizarse como medio para mejorar (por ejemplo, reducir) la toxicidad o conferir de otro modo una o más propiedades deseadas a dicha composición liposomal enriquecida (por ejemplo, mejorar la entrega de los polinucleótidos encapsulados a una o más células diana y/o reducir la toxicidad in vivo de una composición liposomal). En consecuencia, también se contemplan composiciones farmacéuticas, y en particular composiciones liposomales, que comprenden uno o más de los lípidos catiónicos divulgados en el presente documento.

[0178] Así, en determinadas formas de realización, los compuestos de la invención tal como se describen en el presente documento pueden utilizarse como un componente de una composición liposomal para facilitar o mejorar la entrega y liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo, permeando o fusionándose con las membranas lipídicas de dichas células diana).

[0179] Tal y como se utiliza en el presente documento, los vehículos de administración liposomal, por ejemplo, las nanopartículas lipídicas, se caracterizan normalmente por ser vesículas microscópicas que tienen un espacio acuoso interior secuestrado de un medio exterior por una membrana de una o más bicapas. Las membranas bicapa de los liposomas suelen estar formadas por moléculas anfifílicas, como los lípidos de origen sintético o natural que comprenden dominios hidrofílicos e hidrofóbicos espacialmente separados (Lasic, Trends Biotechnol., 16: 307–321, 1998). Las membranas bicapa de los liposomas también pueden estar formadas por polímeros anfófilos y tensioactivos (por ejemplo, polimerosomas, niosomas, etc.). En el contexto de la presente invención, un vehículo de suministro liposomal sirve típicamente para transportar un ARNm deseado a una célula o tejido diana.

[0180] En determinadas formas de realización, dichas composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) están cargadas o encapsulan de otro modo materiales, como por ejemplo, uno o más polinucleótidos biológicamente activos (por ejemplo, ARNm).

[0181] En las formas de realización, una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende un ARNm que codifica una proteína, encapsulado dentro de un liposoma. En las formas de realización, un liposoma comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, y en donde al menos un lípido catiónico es un compuesto de la invención como se describe en el presente documento. En formas de realización, una composición comprende un ARNm que codifica para una proteína (por ejemplo, cualquier

proteína descrita en el presente documento). En las formas de realización, una composición comprende un ARNm que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). En las formas de realización, una composición comprende un ARNm que codifica para la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC).

[0182] En las formas de realización, una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) comprende un ácido nucleico encapsulado dentro de un liposoma, en donde el liposoma comprende un compuesto descrito en el presente documento.

[0183] En las formas de realización, un ácido nucleico es un ARNm que codifica un péptido o una proteína. En las formas de realización, un ARNm codifica un péptido o una proteína para su uso en la administración o el tratamiento del pulmón de un sujeto o una célula pulmonar (por ejemplo, un ARNm codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)). En algunas formas de realización, un ARNm codifica un péptido o una proteína para su uso en la administración o el tratamiento del hígado de un sujeto o una célula hepática (por ejemplo, un ARNm codifica la proteína ornitina transcarbamilasa (OTC)). En el presente documento se describen otros ARNm de ejemplo.

[0184] En las formas de realización, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neta positiva.

[0185] En las formas de realización, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neta negativa.

[0186] En las formas de realización, un vehículo de administración liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) puede tener una carga neta neutra.

[0187] En las formas de realización, una nanopartícula lipídica que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o una proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en el presente documento.

[0188] Por ejemplo, la cantidad de un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento en una composición puede describirse como un porcentaje ("% en peso") del peso seco combinado de todos los lípidos de una composición (por ejemplo, el peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición liposomal).

[0189] En las formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, un compuesto de la invención, tal como se describe en el presente documento, está presente en una cantidad que oscila entre el 0,5% en peso y el 30% en peso (por ejemplo, entre el 0,5% en peso y

el 20% en peso) del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

[0190] En formas de realización, un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 15% en peso, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 25% en peso del peso seco combinado de todos los lípidos presentes en una composición (por ejemplo, una composición liposomal). En formas de realización, un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que es de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 5% en peso, de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 10% en peso, de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 20% en peso, o de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 20% en peso de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal.

[0191] En formas de realización, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que es al menos de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso, aproximadamente 85% en peso, aproximadamente 90% en peso, aproximadamente 95% en peso, aproximadamente 96 % en peso, aproximadamente 97 % en peso, aproximadamente 98 % en peso o aproximadamente 99 % en peso del peso seco combinado de los lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

[0192] En formas de realización, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que no es más de aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso, aproximadamente 20% en peso, aproximadamente 25% en peso, aproximadamente 30% en peso, aproximadamente 35% en peso, aproximadamente 40% en peso, aproximadamente 45% en peso, aproximadamente 50% en peso, aproximadamente 55% en peso, aproximadamente 60% en peso, aproximadamente 65% en peso, aproximadamente 70% en peso, aproximadamente 75% en peso, aproximadamente 80% en peso,

aproximadamente 85% en peso, aproximadamente 90% en peso, aproximadamente 95% en peso, aproximadamente 96 % en peso, aproximadamente 97 % en peso, aproximadamente 98 % en peso o aproximadamente 99 % en peso del peso seco combinado de los lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

[0193] En algunas formas de realización, una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal, como una nanopartícula lipídica) comprende de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 20% en peso (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 15% en peso) de un compuesto descrito en el presente documento. En algunas formas de realización, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal, como una nanopartícula lipídica) comprende aproximadamente 0,5% en peso, aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 5% en peso o aproximadamente 10% en peso de un compuesto descrito en el presente documento. En las formas de realización, un vehículo de administración (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal, como una nanopartícula lipídica) comprende a aproximadamente 0,5% en peso, aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 3 % en peso, aproximadamente 5% en peso, aproximadamente 10% en peso, aproximadamente 15% en peso o aproximadamente 20% en peso de un compuesto descrito en el presente documento. En las formas de realización, el porcentaje da lugar a un efecto beneficioso mejorado (por ejemplo, una mejor entrega a los tejidos diana, como el hígado o el pulmón).

[0194] La cantidad de un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento en una composición también puede describirse como un porcentaje (“% en moles”) de las cantidades molares combinadas de los lípidos totales de una composición (por ejemplo, las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en un vehículo de administración liposomal).

[0195] En las formas de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que es de aproximadamente 0,5% en moles a aproximadamente 50% en moles (por ejemplo, aproximadamente 0,5% en moles a aproximadamente 20% en moles) de las cantidades molares combinadas de todos los lípidos presentes en una composición como un vehículo de administración liposomal.

[0196] En formas de realización, un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que es de aproximadamente 0,5% en moles a aproximadamente 5% en moles, aproximadamente 1% en moles a aproximadamente 10% en moles, aproximadamente 5% en moles a aproximadamente 20% en moles, aproximadamente 10% en moles a

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

[0197] En determinadas formas de realización, un compuesto de la invención como se describe en el presente documento puede comprender de aproximadamente 0,1% en moles a aproximadamente 50% en moles, o desde 0,5% en moles a aproximadamente 50% en moles, o de aproximadamente 1% en moles a aproximadamente 25% en moles, o de aproximadamente 1% en moles a aproximadamente 10% en moles de la cantidad total de lípidos en una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal).

[0198] En determinadas formas de realización, un compuesto de la invención como se describe en el presente documento puede comprender más de aproximadamente 0,1% en moles, o más de aproximadamente 0,5% en moles, o más de aproximadamente 1% en moles, más de aproximadamente 5% en moles, más de aproximadamente 10% en moles, más de aproximadamente 20% en moles, más de aproximadamente 30% en moles, o más de aproximadamente 40% en moles de la cantidad total de lípidos en la nanopartícula lipídica.

[0199] En determinadas formas de realización, un compuesto como se describe puede comprender menos de aproximadamente 60% en moles, o menos de aproximadamente 55% en moles, o menos de aproximadamente 50% en moles, o menos de aproximadamente 45% en moles, o menos de aproximadamente 40% en moles, o menos de aproximadamente 35% en moles, menos de

aproximadamente 30% en moles, o menos de aproximadamente 25% en moles, o menos de aproximadamente 10% en moles, o menos de aproximadamente 5% en moles, o menos de aproximadamente 1% en moles de la cantidad total de lípidos en una composición (por ejemplo, un vehículo de administración liposomal).

[0200] En formas de realización, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que es de al menos aproximadamente 5% en moles, aproximadamente 10% en moles, aproximadamente 15% en moles, aproximadamente 20% en moles, aproximadamente 25% en moles, aproximadamente 30% en moles, aproximadamente 35% en moles, aproximadamente 40% en moles, aproximadamente 45% en moles, aproximadamente 50% en moles, aproximadamente 55% en moles, aproximadamente 60% en moles, aproximadamente 65% en moles, aproximadamente 70% en moles, aproximadamente 75% en moles, aproximadamente 80% en moles, aproximadamente 85% en moles, aproximadamente 90% en moles, aproximadamente 95% en moles, aproximadamente 96% en moles, aproximadamente 97% en moles, aproximadamente 98% en moles o aproximadamente 99% en moles del peso seco combinado de los lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

[0201] En formas de realización, la cantidad de un compuesto de la invención como se describe en el presente documento está presente en una cantidad que no es más de aproximadamente 5% en moles, aproximadamente 10% en moles, aproximadamente 15% en moles, aproximadamente 20% en moles, aproximadamente 25% en moles, aproximadamente 30% en moles, aproximadamente 35% en moles, aproximadamente 40% en moles, aproximadamente 45% en moles, aproximadamente 50% en moles, aproximadamente 55% en moles, aproximadamente 60% en moles, aproximadamente 65% en moles, aproximadamente 70% en moles, aproximadamente 75% en moles, aproximadamente 80% en moles, aproximadamente 85% en moles, aproximadamente 90% en moles, aproximadamente 95% en moles, aproximadamente 96% en moles, aproximadamente 97% en moles, aproximadamente 98% en moles o aproximadamente 99% en moles del peso seco combinado de los lípidos totales en una composición (por ejemplo, una composición liposomal).

[0202] En las formas de realización, el porcentaje da lugar a un efecto beneficioso mejorado (por ejemplo, una entrega mejorada a los tejidos diana, como el hígado o el pulmón).

[0203] En una realización típica, una composición de la invención (por ejemplo, una composición liposomal) comprende uno o más lípidos catiónicos, uno o más lípidos no catiónicos, uno o más lípidos a base de colesterol y uno o más lípidos modificados con PEG, en donde al menos un lípido catiónico es un compuesto de la invención como se describe en el presente documento. Por ejemplo, una composición

adecuada para practicar la invención tiene cuatro componentes lipídicos que comprenden un compuesto de la invención como se describe en el presente documento como el componente lipídico catiónico, un lípido no catiónico, un lípido a base de colesterol y un lípido modificado con PEG. El lípido no catiónico puede ser DOPE o DEPE. El lípido a base de colesterol puede ser el colesterol. El lípido modificado con PEG puede ser DMG-PEG2K.

[0204] En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden uno o más de un lípido modificado con PEG, un lípido no catiónico y un lípido de colesterol. En otras formas de realización, dichas composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG; uno o más lípidos no catiónicos; y uno o más lípidos de colesterol. En otras formas de realización, dichas composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liposomales) comprenden: uno o más lípidos modificados con PEG y uno o más lípidos de colesterol.

[0205] En las formas de realización, una composición (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o una proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en el presente documento y uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido PEGilado.

[0206] En las formas de realización, una composición (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o una proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en el presente documento; uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico y un lípido PEGilado; y además comprende un lípido a base de colesterol. Típicamente, dicha composición tiene cuatro componentes lipídicos que comprenden un compuesto de la invención como el descrito en el presente documento como el componente lipídico catiónico, un lípido no catiónico (por ejemplo, DOPE), un lípido a base de colesterol (por ejemplo, colesterol) y un lípido modificado con PEG (por ejemplo, DMG-PEG2K).

[0207] En las formas de realización, una nanopartícula lipídica que encapsula un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm que codifica un péptido o una proteína) comprende uno o más compuestos de la invención como se describe en el presente documento, así como uno o más lípidos seleccionados del grupo que consiste en un lípido catiónico, un lípido no catiónico, un lípido PEGilado y un lípido a base de colesterol.

[0208] De acuerdo con varias formas de realización, la selección de los lípidos catiónicos, los lípidos no catiónicos y/o los lípidos modificados con PEG que componen la nanopartícula lipídica, así como la proporción molar relativa de dichos lípidos entre sí, se basa en las características del (de los) lípido(s) seleccionado(s), la naturaleza de las células diana previstas, las características del ARNm que debe

entregarse. Otras consideraciones incluyen, por ejemplo, la saturación de la cadena alquílica, así como el tamaño, la carga, el pH, el pKa, la fusogenicidad y la toxicidad del lípido o lípidos seleccionados. Así, las proporciones molares pueden ajustarse en consecuencia.

[0209] En algunas formas de realización, la relación entre los lípidos catiónicos y los lípidos no catiónicos y los lípidos a base de colesterol y los lípidos modificados con PEG puede ser de aproximadamente 30–60:20–40:20–30:1–10, respectivamente. En algunas formas de realización, la relación entre los lípidos catiónicos y los lípidos no catiónicos y los lípidos a base de colesterol y los lípidos modificados con PEG es de aproximadamente 40:30:20:10, respectivamente. En algunas formas de realización, la relación entre los lípidos catiónicos y los lípidos no catiónicos y los lípidos a base de colesterol y los lípidos modificados con PEG es de aproximadamente 40:30:25:5, respectivamente. En algunas formas de realización, la relación entre los lípidos catiónicos y los lípidos no catiónicos y los lípidos a base de colesterol y los lípidos modificados con PEG es de aproximadamente 40:32:25:3, respectivamente. En algunas formas de realización, la relación entre los lípidos catiónicos y los lípidos no catiónicos y los lípidos a base de colesterol y los lípidos modificados con PEG es de aproximadamente 50:25:20:5.

Lípidos catiónicos

[0210] Además de cualquiera de los compuestos de la invención aquí descritos, una composición puede comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales.

[0211] En algunas formas de realización, los liposomas pueden comprender uno o más lípidos catiónicos adicionales. Tal como se utiliza en el presente documento, la frase “lípido catiónico” se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que tienen una carga positiva neta a un pH seleccionado, como el pH fisiológico. En la literatura se han descrito varios lípidos catiónicos, muchos de los cuales están disponibles comercialmente.

[0212] Los lípidos catiónicos adicionales adecuados para su uso en las composiciones incluyen los lípidos catiónicos descritos en la literatura.

Lípidos auxiliares

[0213] Las composiciones (por ejemplo, composiciones liposomales) también pueden comprender uno o más lípidos auxiliares. Tales lípidos auxiliares incluyen lípidos no catiónicos. Como se utiliza en el presente documento, la frase “lípido no catiónico” se refiere a cualquier lípido neutro, zwitteriónico o aniónico. Como se utiliza aquí, la frase “lípido aniónico” se refiere a cualquiera de las especies de lípidos que llevan una carga negativa neta a un pH seleccionado, como el pH fisiológico. Los lípidos no catiónicos

incluyen, pero no se limitan a diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoylfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DEPE), palmitoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoilfosfatidiletanolamina (POPE), dioleoil-fosfatidiletanolamina 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), distearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearoil-2-oleoil-fosfatidietanolamina (SOPE), o una mezcla de los mismos. Un lípido no catiónico o auxiliar adecuado para la práctica de la invención es la dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE). Alternativamente, se puede utilizar 1,2-Dierucoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DEPE) como lípido no catiónico o auxiliar.

[0214] En algunas formas de realización, un lípido no catiónico es un lípido neutro, es decir, un lípido que no lleva una carga neta en las condiciones en las que se formula y/o administra la composición.

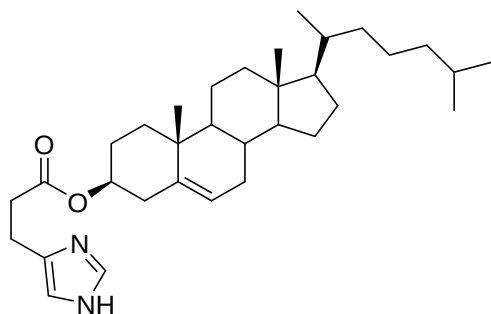
[0215] En algunas formas de realización, un lípido no catiónico puede estar presente en una proporción molar (% en moles) de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% del total de lípidos presentes en una composición. En algunas formas de realización, los lípidos no catiónicos totales pueden estar presentes en una proporción molar (% en moles) de aproximadamente 5% a aproximadamente del 90%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50% o aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente 5% en moles, mayor de aproximadamente 10% en moles, mayor de aproximadamente 20% en moles, mayor de aproximadamente 30% en moles o mayor de aproximadamente 40% en moles. En algunas formas de realización, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente 5% en moles, mayor de aproximadamente 10% en moles, mayor de aproximadamente 20% en moles, mayor de aproximadamente 30% en moles o mayor de aproximadamente 40% en moles. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma no es más de aproximadamente 5% en moles, no más de aproximadamente 10% en moles, no más de

aproximadamente 20% en moles, no más de aproximadamente 30% en moles, o no más de aproximadamente 40% en moles. En algunas formas de realización, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser no más de aproximadamente 5% en moles, no más de aproximadamente 10% en moles, no más de aproximadamente 20% en moles, no más de aproximadamente 30% en moles, o no más de aproximadamente 40% en moles.

[0216] En algunas formas de realización, un lípido no catiónico puede estar presente en una proporción en peso (% en peso) de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% del total de lípidos presentes en una composición. En algunas formas de realización, los lípidos no catiónicos totales pueden estar presentes en una proporción en peso (% en peso) de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% de los lípidos totales presentes en una composición. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser superior a aproximadamente el 5% en peso, superior a aproximadamente el 10% en peso, superior a aproximadamente el 20% en peso, superior a aproximadamente el 30% en peso o superior a aproximadamente el 40% en peso. En algunas formas de realización, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser mayor de aproximadamente 5% en peso, mayor de aproximadamente 10% en peso, mayor de aproximadamente 20% en peso, mayor de aproximadamente 30% en peso o mayor de aproximadamente 40% en peso. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos no catiónicos en un liposoma no es mayor de aproximadamente 5% en peso, no más de aproximadamente 10% en peso, no más de aproximadamente 20% en peso, no más de aproximadamente 30% en peso, o no más de aproximadamente 40% en peso. En algunas formas de realización, el porcentaje total de lípidos no catiónicos en un liposoma puede ser no más de aproximadamente 5% en peso, no más de aproximadamente 10% en peso, no más de aproximadamente 20% en peso, no más de aproximadamente 30% en peso, o no más de aproximadamente 40% en peso.

Lípidos a base de colesterol

[0217] En algunas formas de realización, una composición (por ejemplo, una composición liposomal) comprende uno o más lípidos a base de colesterol. Por ejemplo, un lípido a base de colesterol adecuado para practicar la invención es el colesterol. Otros lípidos basados en colesterol adecuados incluyen, por ejemplo, DC-Chol (N,N-dimetil-N-etilcarboxamidocolesterol), 1,4-bis(3-N-oleilamino-propil)piperazina (Gao, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 179, 280 (1991); Wolf et al. BioTechniques 23, 139 (1997); patente U.S. N.º 5.744.335), o éster de colesterol de imidazol (ICE), que tiene la siguiente estructura,



(“ICE”).

[0218] En algunas formas de realización, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una proporción molar (% en moles) de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% de los lípidos totales presentes en un liposoma. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser mayor que aproximadamente 5% en moles, mayor que aproximadamente 10% en moles, mayor que aproximadamente 20% en moles, mayor que aproximadamente 30% en moles, o mayor que aproximadamente 40% en moles. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser no más de aproximadamente 5% en moles, no más de aproximadamente 10% en moles, no más de aproximadamente 20% en moles, no más de aproximadamente 30% en moles, o no más de aproximadamente 40% en moles.

[0219] En algunas formas de realización, un lípido a base de colesterol puede estar presente en una proporción en peso (% en peso) de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% de los lípidos totales presentes en un liposoma. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser superior a aproximadamente el 5% en peso, superior a aproximadamente el 10% en peso, superior a aproximadamente el 20% en peso, superior a aproximadamente el 30% en peso o superior a aproximadamente el 40% en peso. En algunas formas de realización, el porcentaje de lípidos a base de colesterol en la nanopartícula lipídica puede ser no más de aproximadamente el 5% en peso, no más de

aproximadamente el 10% en peso, no más de aproximadamente el 20% en peso, no más de aproximadamente el 30% en peso o no más de aproximadamente el 40% en peso.

Lípidos PEGilados

[0220] En algunas formas de realización, una composición (por ejemplo, una composición liposomal) comprende uno o más lípidos PEGilados adicionales. Un lípido modificado con PEG o PEGilado adecuado para practicar la invención es el 1,2-dimiristoil-rac-glicerol-3-metoxipolietilenglicol-2000 (DMG-PEG2K).

[0221] Por ejemplo, el uso de fosfolípidos modificados con polietilenglicol (PEG) y lípidos derivatizados como ceramidas derivatizadas (PEG-CER), incluyendo N-octanoil-esfingosina-1-[succinil(metoxipolietilenglicol)-2000] (ceramida C8 PEG-2000) también se contempla en la presente invención en combinación con uno o más de los compuestos de la invención como se describe en el presente documento y, en algunas formas de realización, otros lípidos juntos que comprenden el liposoma. En algunas formas de realización, los lípidos intercambiables particularmente útiles son las ceramidas de PEG que tienen cadenas acílicas más cortas (por ejemplo, C14 o C18).

[0222] Otros lípidos modificados con PEG (también denominados en el presente documento lípidos PEGilados, término que es intercambiable con el de lípidos modificados con PEG) incluyen, pero no se limitan a una cadena de polietilenglicol de hasta 5 kDa de longitud unida covalentemente a un lípido con cadena(s) alquílica(s) de longitud C6-C20. En algunas formas de realización, un lípido modificado con PEG o PEGilado es colesterol PEGilado o PEG-2K. La adición de dichos componentes puede evitar la agregación del complejo y también puede proporcionar un medio para aumentar la vida útil de la circulación y aumentar la entrega de la composición de ácido lipídico-nucleico a la célula diana, (Klibanov et al. (1990) FEBS Letters, 268 (1): 235-237), o pueden ser seleccionados para intercambiarse rápidamente fuera de la formulación in vivo (véase la patente U.S. N.º 5.885.613).

[0223] Fosfolípido modificado con PEG y lípidos derivados de la presente invención pueden estar presentes en una proporción molar (% en moles) de aproximadamente 0% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, o de aproximadamente 3% a aproximadamente 5% del lípido total presente en la composición (por ejemplo, una composición liposomal).

Formulaciones farmacéuticas y usos terapéuticos

[0224] Los compuestos de la invención, tal como se describen en el presente documento, pueden utilizarse en la preparación de composiciones (por ejemplo, para construir composiciones liposomales) que faciliten o mejoren la entrega y liberación de materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos terapéuticos) a una o más células diana (por ejemplo, permeando o fusionándose con las membranas lipídicas de dichas células diana).

[0225] Por ejemplo, cuando una composición liposomal (por ejemplo, una nanopartícula lipídica) comprende o está enriquecida de otro modo con uno o más de los compuestos divulgados en el presente documento, la transición de fase en la bicapa lipídica de una o más células diana puede facilitar la entrega de los materiales encapsulados (por ejemplo, uno o más polinucleótidos terapéuticos encapsulados en una nanopartícula lipídica) en la una o más células diana.

[0226] Del mismo modo, en determinadas formas de realización los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden utilizarse para preparar vehículos liposomales que se caracterizan por su reducida toxicidad in vivo. En determinadas formas de realización, la toxicidad reducida es una función de las altas eficiencias de transfección asociadas con las composiciones divulgadas en el presente documento, de manera que una cantidad reducida de dicha composición puede administrarse al sujeto para lograr una respuesta o resultado terapéutico deseado.

[0227] Así, las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito y los ácidos nucleicos proporcionados por la presente invención pueden utilizarse para diversos fines terapéuticos. Para facilitar el suministro de ácidos nucleicos in vivo, un compuesto descrito en el presente documento y los ácidos nucleicos pueden formularse en combinación con uno o más portadores farmacéuticos adicionales, ligandos de orientación o reactivos estabilizadores. En algunas formas de realización, un compuesto descrito en el presente documento puede formularse mediante una solución lipídica premezclada. En otras formas de realización, una composición que comprende un compuesto descrito en el presente documento puede formularse mediante técnicas de post–inserción en la membrana lipídica de las nanopartículas. Las técnicas de formulación y administración de fármacos pueden encontrarse en “Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co., Easton, Pa., última edición.

[0228] Las vías de administración adecuadas incluyen, por ejemplo, la administración oral, rectal, vaginal, transmucosa, pulmonar, incluida la intratraqueal o inhalada, o intestinal; la administración parenteral, incluida la intradérmica, transdérmica (tópica), intramuscular, subcutánea, inyecciones intramedulares, así como la intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal o intranasal. En algunas

formas de realización, la administración intramuscular es a un músculo seleccionado del grupo que consiste en músculo esquelético, músculo liso y músculo cardíaco. En algunas formas de realización, la administración resulta en la entrega de los ácidos nucleicos a una célula muscular. En algunas formas de realización, la administración resulta en la entrega de los ácidos nucleicos a un hepatocito (es decir, a una célula del hígado).

[0229] Una vía común para administrar una composición liposomal de la invención puede ser la administración intravenosa, en particular cuando se tratan trastornos metabólicos, especialmente los que afectan al hígado (por ejemplo, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa (OTC)). Alternativamente, dependiendo de la enfermedad o trastorno por tratar, la composición liposomal puede administrarse por vía pulmonar (por ejemplo, para el tratamiento de la fibrosis quística). Para la vacunación, una composición liposomal de la invención suele administrarse por vía intramuscular. Las enfermedades o trastornos que afectan al ojo pueden tratarse administrando una composición liposomal de la invención por vía intravítrea.

[0230] Alternativa o adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse de forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante la inyección de la formulación farmacéutica directamente en un tejido diana, preferentemente en una formulación de liberación sostenida. La administración local puede ser afectada de varias maneras, dependiendo del tejido al que se dirige. Los tejidos de ejemplo en los que puede administrarse y/o expresarse el ARNm incluyen, entre otros, el hígado, el riñón, el corazón, el bazo, el suero, el cerebro, el músculo esquelético, los ganglios linfáticos, la piel y/o el líquido cefalorraquídeo. En algunas formas de realización, el tejido al que se dirige es el hígado. Por ejemplo, los aerosoles que contienen composiciones de la presente invención pueden inhalarse (para su administración nasal, traqueal o bronquial); las composiciones de la presente invención pueden inyectarse en el lugar de la lesión, la manifestación de la enfermedad o el dolor, por ejemplo; las composiciones pueden suministrarse en pastillas para su aplicación oral, traqueal o esofágica; pueden suministrarse en forma de líquido, tableta o cápsula para su administración en el estómago o los intestinos, pueden suministrarse en forma de supositorio para su aplicación rectal o vaginal; o incluso pueden administrarse en el ojo mediante cremas, gotas o incluso inyecciones.

[0231] Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender ARNm que codifica péptidos que incluyen los descritos en el presente documento (por ejemplo, un polipéptido como una proteína).

[0232] En las formas de realización, un ARNm codifica un polipéptido.

[0233] En las formas de realización, un ARNm codifica una proteína.

[0234] En el presente documento se describen péptidos de ejemplo codificados por ARNm (por ejemplo, proteínas de ejemplo codificadas por ARNm).

[0235] La presente invención proporciona métodos para entregar una composición que tiene moléculas de ARNm de longitud completa que codifican un péptido o una proteína de interés para su uso en el tratamiento de un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano o una célula de un sujeto humano o una célula que se trata y se entrega a un sujeto humano.

[0236] En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud total que codifica un péptido o proteína para usar en el suministro de un tratamiento con una vacuna para un sujeto o una célula de un sujeto. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud total que codifica un antígeno de un agente infeccioso como un virus.

[0237] En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud total que codifica un antígeno asociado con un cáncer de un sujeto o identificado de una célula cancerosa de un sujeto. En determinadas formas de realización, la presente invención proporciona un método para producir una composición terapéutica que tiene ARNm de longitud total que codifica un antígeno determinado de una célula cancerosa propia del sujeto, es decir, proporcionar una vacuna personalizada contra el cáncer.

Métodos de administración

[0238] La vía de administración utilizada en los métodos de la invención permite la autoadministración no invasiva de los compuestos de la invención. En algunas formas de realización, los métodos implican la administración intratraqueal o pulmonar por aerosolización, nebulización o instilación de un compuesto que comprende ARNm que codifica una proteína terapéutica en un vehículo de transfección o portador lipídico adecuado, como se ha descrito con anterioridad. En algunas formas de realización, la proteína se encapsula con un liposoma. En algunas formas de realización, el liposoma comprende un lípido, que es un compuesto de la invención. Como se utiliza en el presente documento, la administración de un compuesto de la invención incluye la administración de una composición que comprende un compuesto de la invención.

[0239] Aunque las células y tejidos locales del pulmón representan un objetivo potencial capaz de funcionar como depósito o reservorio biológico para la producción y secreción de la proteína codificada por el ARNm, los solicitantes han descubierto que la administración de los compuestos de la invención al

pulmón a través de la aerosolización, la nebulización o la instilación da lugar a la distribución incluso de proteínas no secretadas fuera de las células pulmonares. Sin querer estar atado a ninguna teoría en particular, se contempla que las composiciones de nanopartículas de la invención pasan, a través de la barrera pulmonar de las vías respiratorias y de la sangre, resultando en la traducción de la nanopartícula intacta a las células y tejidos no pulmonares, tales como, por ejemplo, el corazón, el hígado, el bazo, en donde resulta en la producción de la proteína codificada en estos tejidos no pulmonares. Por lo tanto, la utilidad de los compuestos de la invención y los métodos de la invención se extienden más allá de la producción de la proteína terapéutica en las células y tejidos pulmonares del pulmón y pueden utilizarse para la entrega a las células y/o tejidos diana no pulmonares. Son útiles en el manejo y tratamiento de un gran número de enfermedades, y en particular de enfermedades periféricas que resultan de deficiencias proteicas y/o enzimáticas tanto secretadas como no secretadas (por ejemplo, uno o más trastornos de almacenamiento lisosomal). En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención, utilizados en los métodos de la invención dan lugar a la distribución de las nanopartículas encapsuladas de ARNm y a la producción de la proteína codificada en el hígado, el bazo, el corazón y/u otras células no pulmonares. Por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención, por aerosolización, nebulización o instilación al pulmón dará lugar a que la propia composición y su producto proteico (por ejemplo, la proteína beta galactosidasa funcional) sean detectables tanto en las células y tejidos locales del pulmón, como en las células, tejidos y órganos periféricos de destino como resultado de la translocación del ARNm y del vehículo de suministro a las células no pulmonares.

[0240] En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden emplearse en los métodos de la invención para dirigirse específicamente a células o tejidos periféricos. Tras la administración pulmonar, se contempla que los compuestos de la invención atraviesen la barrera pulmonar de las vías respiratorias y se distribuyan en células distintas de las células pulmonares locales. En consecuencia, los compuestos aquí divulgados pueden administrarse a un sujeto por vía pulmonar, utilizando una variedad de enfoques conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, por inhalación), y distribuirse tanto en las células y tejidos locales del pulmón como en las células y tejidos periféricos no pulmonares (por ejemplo, células del hígado, bazo, riñones, corazón, músculo esquelético, ganglios linfáticos, cerebro, líquido cefalorraquídeo y plasma). Como resultado, tanto las células locales del pulmón como las células periféricas no pulmonares pueden servir como reservorios o depósitos biológicos capaces de producir y/o secretar un producto de traducción codificado por uno o más polinucleótidos. Por consiguiente, la presente invención no se limita al tratamiento de enfermedades o afecciones pulmonares, sino que puede utilizarse como medio no invasivo para facilitar la administración

de polinucleótidos, o la producción de enzimas y proteínas codificadas por los mismos, en órganos, tejidos y células periféricas (por ejemplo, hepatocitos) que de otro modo solo se conseguiría mediante la administración sistémica. Las células periféricas no pulmonares de ejemplo incluyen, pero no se limitan a hepatocitos, células epiteliales, células hematopoyéticas, células endoteliales, células óseas, células madre, células mesenquimales, células neurales, células cardíacas, adipocitos células del músculo liso vascular, cardiomiocitos, células del músculo esquelético, células beta, células hipofisarias, células del revestimiento sinovial, células ováricas, células testiculares, fibroblastos, células B, células T, reticulocitos, leucocitos, granulocitos y células tumorales.

[0241] Tras la administración de la composición al sujeto, el producto proteico codificado por el ARNm (por ejemplo, una proteína o enzima funcional) es detectable en los tejidos periféricos diana durante al menos uno a siete días o más tras la administración del compuesto al sujeto. La cantidad de producto proteico necesaria para lograr un efecto terapéutico variará en función de la afección tratada, la proteína codificada y el estado del paciente. Por ejemplo, el producto proteico puede ser detectable en los tejidos periféricos diana a una concentración (por ejemplo, una concentración terapéutica) de al menos 0,025–1,5 µg/ml (por ejemplo, al menos 0,050 µg/ml, al menos 0,075 µg/ml, al menos 0,1 µg/ml, al menos 0,2 µg/ml, al menos 0,3 µg/ml, al menos 0,4 µg/ml, al menos 0,5 µg/ml, al menos 0,6 µg/ml, al menos 0,7 µg/ml, al menos 0,8 µg/ml, al menos 0,9 µg/ml, al menos 1,0 µg/ml, al menos 1,1 µg/ml, al menos 1,2 µg/ml, al menos 1,3 µg/ml, al menos 1,4 µg/ml, o al menos 1,5 µg/ml), durante al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 días o más tras la administración del compuesto al sujeto.

[0242] Se ha demostrado que los ácidos nucleicos pueden administrarse a los pulmones mediante la administración intratraqueal de una suspensión líquida del compuesto y la inhalación de una niebla de aerosol producida por un nebulizador líquido o el uso de un aparato de polvo seco como el descrito en la patente US. N.º 5.780.014, incorporada en el presente documento por referencia.

[0243] En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden formularse de manera que puedan ser aerosolizados o suministrados de otra manera como una partícula líquida o sólida antes o durante la administración al sujeto. Dichos compuestos pueden administrarse con la ayuda de uno o más dispositivos adecuados para administrar dichas composiciones de partículas sólidas o líquidas (como, por ejemplo, una solución o suspensión acuosa aerosolizada) para generar partículas que sean fácilmente respirables o inhalables por el sujeto. En algunas formas de realización, tales dispositivos (por ejemplo, un inhalador de dosis medida, un nebulizador de chorro, un nebulizador ultrasónico, inhaladores de polvo seco, un inhalador a base de propulsores o un insuflador) facilitan la administración de una masa,

volumen o dosis predeterminados de las composiciones (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg/kg de ARNm por dosis) al sujeto. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, los compuestos de la invención se administran a un sujeto utilizando un inhalador de dosis medida que contiene una suspensión o solución que comprende el compuesto y un propulsor adecuado. En determinadas formas de realización, los compuestos de la invención pueden formularse como un polvo de partículas (por ejemplo, partículas secas respirables) destinado a la inhalación. En determinadas formas de realización, las composiciones de la invención formuladas como partículas respirables tienen un tamaño adecuado para que puedan ser respirables por el sujeto o administradas mediante un dispositivo adecuado (por ejemplo, un tamaño medio de partícula D50 o D90 inferior a aproximadamente 500 μm , 400 μm , 300 μm , 250 μm , 200 μm , 150 μm , 100 μm , 75 μm , 50 μm , 25 μm , 20 μm , 15 μm , 12,5 μm , 10 μm , 5 μm , 2,5 μm o menor). En otras formas de realización, los compuestos de la invención se formulan para incluir uno o más tensioactivos pulmonares (por ejemplo, cuerpos laminares). En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se administran a un sujeto de forma que una concentración de al menos 0,05 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 0,5 mg/kg, al menos 1,0 mg/kg, al menos 2,0 mg/kg, al menos 3,0 mg/kg, al menos 4,0 mg/kg, al menos 5,0 mg/kg, al menos 6,0 mg/kg, al menos 7,0 mg/kg, al menos 8,0 mg/kg, al menos 9,0 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 15 mg/kg, al menos 20 mg/kg, al menos 25 mg/kg, al menos 30 mg/kg, al menos 35 mg/kg, al menos 40 mg/kg, al menos 45 mg/kg, al menos 50 mg/kg, al menos 55 mg/kg, al menos 60 mg/kg, al menos 65 mg/kg, al menos 70 mg/kg, al menos 75 mg/kg, al menos 80 mg/kg, al menos 85 mg/kg, al menos 90 mg/kg, al menos 95 mg/kg, o al menos 100 mg/kg de peso corporal se administra en una sola dosis. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se administran a un sujeto de forma que una cantidad total de al menos 0,1 mg, al menos 0,5 mg, al menos 1,0 mg, al menos 2,0 mg, al menos 3,0 mg, al menos 4,0 mg, al menos 5,0 mg, al menos 6,0 mg, al menos 7,0 mg, al menos 8,0 mg, al menos 9,0 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg o al menos 100 mg de ARNm se administra en una o más dosis.

Síntesis de los compuestos de la invención

[0244] El lípido catiónico MC3 es el estándar de oro actual para la administración in vivo de, por ejemplo, siARN (véase el documento WO2010/144740). Sin embargo, la síntesis de este lípido implica un proceso de seis etapas y requiere la manipulación de un reactivo de Grignard. Por el contrario, la presente

invención proporciona lípidos catiónicos que pueden prepararse a partir de reactivos de partida fácilmente disponibles, como los tampones de Good (véase la Tabla 1 a continuación). Estos reactivos de partida pueden acoplarse a los grupos de cabeza catiónicos y a las colas de los lípidos mediante reacciones de acoplamiento, como la sulfonylación, la acetilación y la alquilación (véase, por ejemplo, la Tabla 2 a continuación).

Tabla 1: Ejemplos de tampones de Good

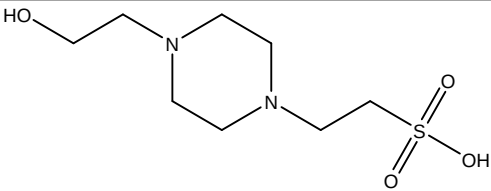
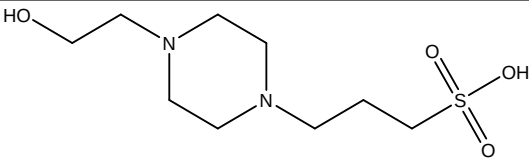
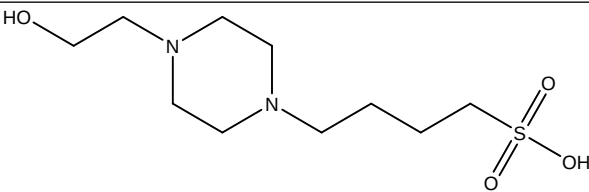
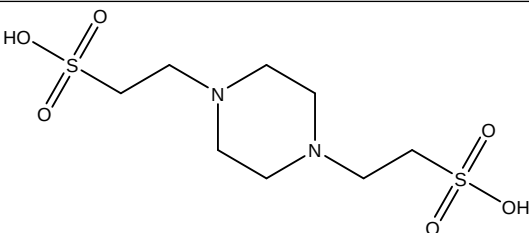
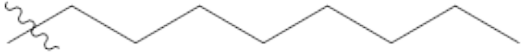
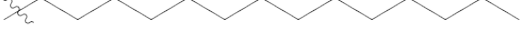
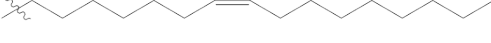
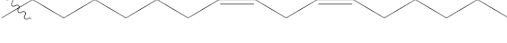
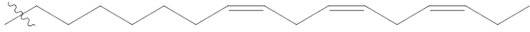
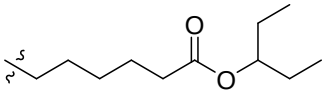
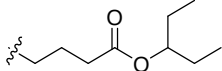
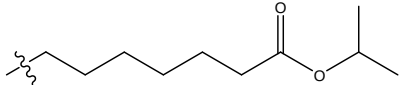
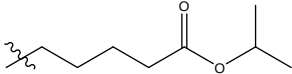
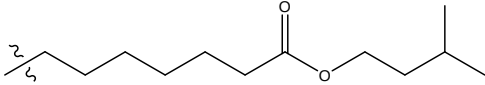
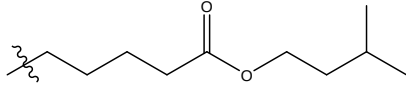
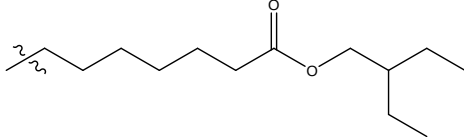
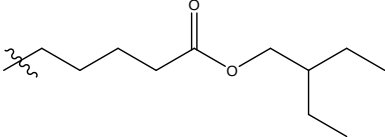
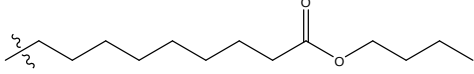
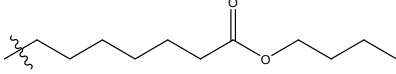
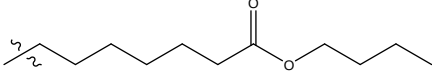
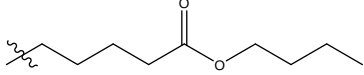
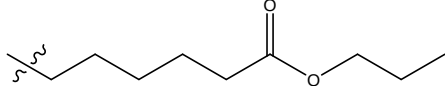
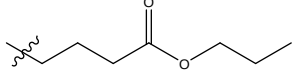
Nombre del tampón de Good	Estructura
HEPES	
HEPPS	
HEPBS	
PIPES	

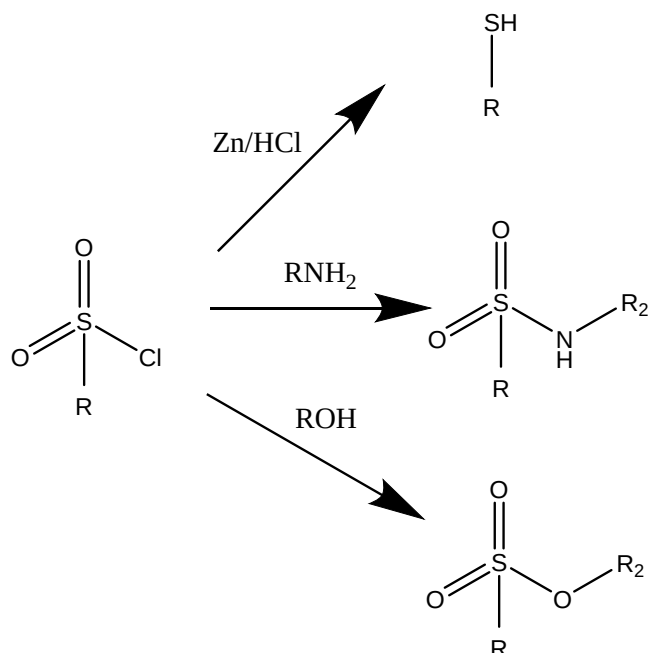
Tabla 2: Ejemplos de cadenas lipídicas que son adecuadas para la presente invención en la posición R^{1A} y R^{1B}:

Cadena de carbonos	Cadena completa	R ^{1A} / R ^{1B} en los compuestos de la invención
Caprílico (C8)		
Cáprico (C10)		
Láurico (C12)		
Mirístico (C14)		
Palmítico (C16)		
Estearico (C18)		
Oleico (C18:) (9Z)		
Linoleico (C18:2) (9Z, 12Z)		

Linolénico (C18:3) (9Z, 12Z, 15Z)		
Pentan- 3-il hexanoat o		
		
		
		
		
		
		

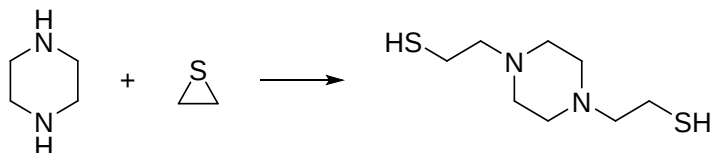
[0245] En las formas de realización, un lípido catiónico descrito en el presente documento puede prepararse conjugando un tampón de Good con un lípido, por ejemplo el ácido carboxílico de un lípido, en condiciones adecuadas. En la Tabla 1 se describen ejemplos de tampones de Good y en la Tabla 2 se describen ejemplos de cadenas lipídicas. En consecuencia, los lípidos catiónicos adecuados incluyen los resultantes de cualquier combinación de los precursores descritos en la Tabla 1 y la Tabla 2.

[0246] En algunas formas de realización, los grupos de ácido sulfónico de los compuestos, como los tampones de Good, pueden derivarse formando un cloruro de sulfonilo utilizando reactivos, como el cloruro de oxalilo. El cloruro de sulfonilo resultante puede someterse a una serie de reacciones, que incluyen, entre otras, la reducción con Zn/HCl para formar el tiol correspondiente y el acoplamiento a nucleófilos, como aminas y alcoholes, para formar las sulfonamidas y los sulfonatos correspondientes (véase, por ejemplo, el Esquema A a continuación):



[0247] Utilizando la química descrita en el Esquema 1, es posible derivar los reactivos de partida del ácido sulfónico con una serie de grupos de cabeza catiónicos y cadenas lipídicas adecuados.

[0248] Además, se pueden sintetizar fácilmente compuestos como los tampones de Good. Por ejemplo, a través de la apertura nucleofílica del anillo de un episulfuro con una piperazina (véase, por ejemplo, el Esquema B a continuación).



[0249] Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica, incluyendo las síntesis de ejemplo de los Ejemplos proporcionados en el presente documento.

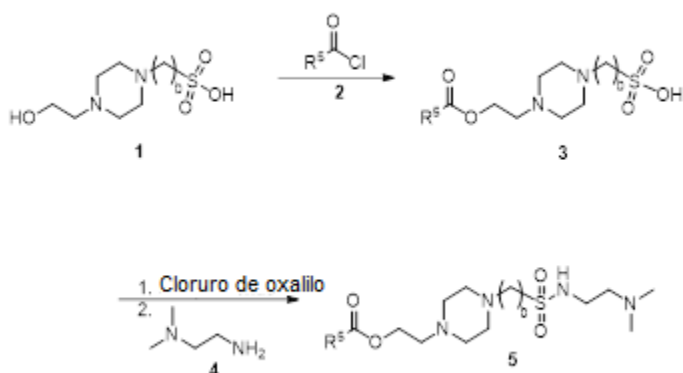
EJEMPLOS

[0250] Mientras que ciertos compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se han descrito con especificidad de acuerdo con determinadas formas de realización, los siguientes ejemplos sirven sólo para ilustrar los compuestos de la invención y no pretenden limitar los mismos.

Ejemplo 1: Esquema genérico de síntesis de lípidos catiónicos a base de HEPES/HEPPS/HEPBS

[0251] Los lípidos catiónicos a base de HEPES/HEPPS/HEPBS descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1:

Esquema 1

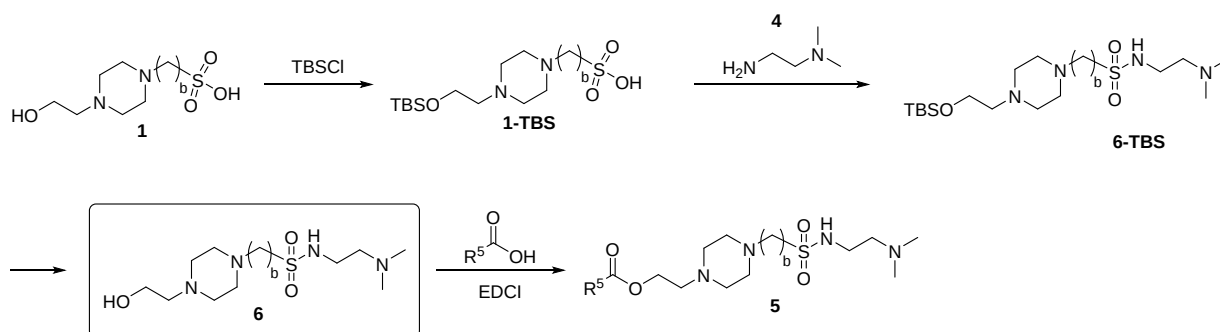


[0252] Por ejemplo, un compuesto tampón como el compuesto 1 puede reaccionar primero con un cloruro de acilo como el compuesto 2. El tratamiento posterior con un agente clorante, como el cloruro de oxalilo, puede proporcionar un electrófilo, que posteriormente puede reaccionar con un nucleófilo, como el compuesto 4, para obtener el lípido 5.

Ejemplo 2: Esquema de síntesis genérico alternativo para lípidos catiónicos basados en HEPES/HEPPS/HEPBS

[0253] Alternativamente, los lípidos catiónicos basados en HEPES/HEPPS/HEPBS descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 2:

Esquema 2

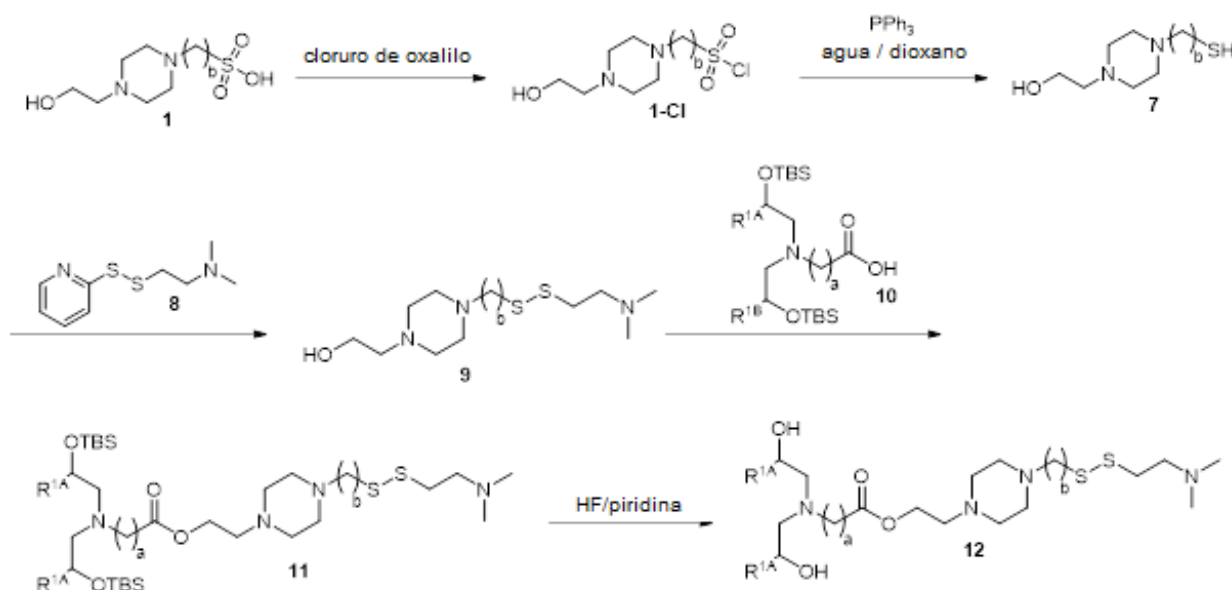


[0265] Por ejemplo, la protección del grupo hidroxilo de un compuesto tampón como el compuesto 1 utilizando grupos protectores y condiciones conocidas en la técnica (como TBSCl) puede proporcionar el correspondiente compuesto tampón 1-TBS protegido por hidroxilo. El compuesto protegido con hidroxilo 1-TBS puede reaccionar con un nucleófilo como el compuesto 4 para obtener el compuesto 6-TBS. La desprotección de la funcionalidad del hidroxilo puede entonces proporcionar el compuesto 6. La reacción posterior del compuesto 6 con un ácido carboxílico, que puede activarse con un reactivo como el EDCI, da lugar al lípido 5.

Ejemplo 3: Esquema de síntesis de lípidos catiónicos a base de HEPES/HEPPS/HEPBS que contienen disulfuro

[0255] Los lípidos catiónicos a base de HEPES/HEPPS/HEPBS que contienen disulfuro descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3:

Esquema 3

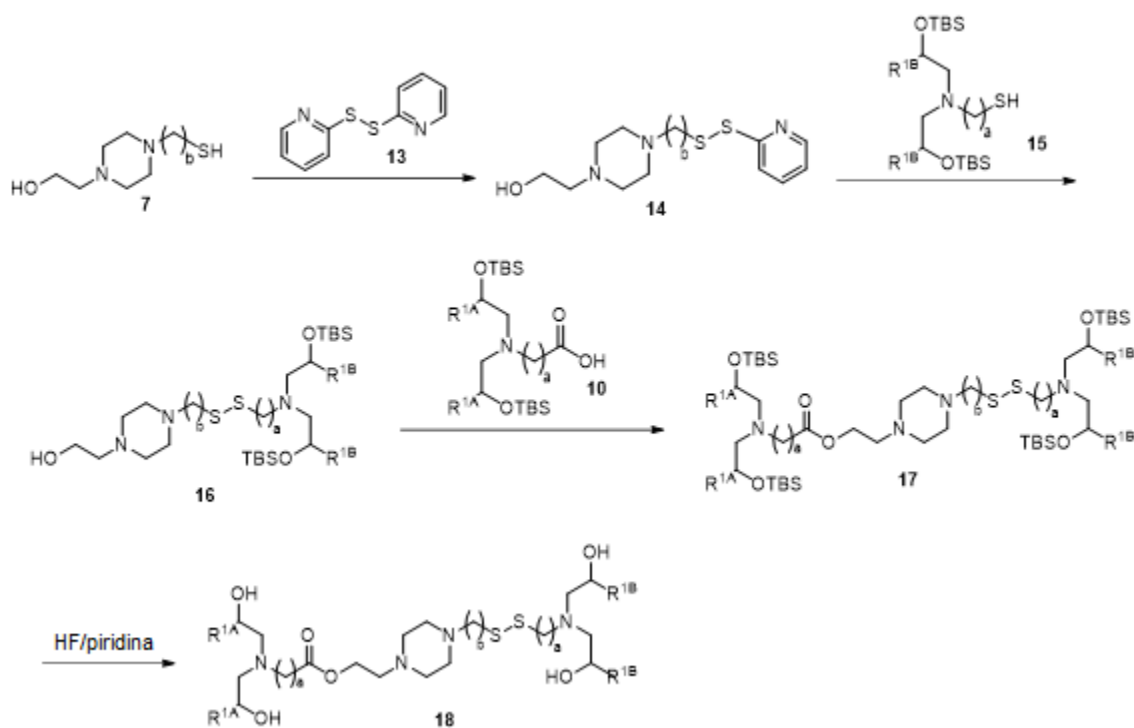


[0256] Por ejemplo, el tratamiento del compuesto tampón 1 con un agente clorante como el cloruro de oxalilo puede proporcionar el compuesto 1-Cl. La reducción del compuesto 1-Cl utilizando, por ejemplo, PPh₃, agua y dioxano puede entonces proporcionar el correspondiente tiol 7. La reacción posterior del tiol 7 con el compuesto 8 puede proporcionar el compuesto nucleófilo 9. La reacción de 9 con un electrófilo protegido por hidroxilo, como 10, puede proporcionar el compuesto 11, cuya desprotección posterior (utilizando, por ejemplo, HF y piridina) puede proporcionar el lípido 12.

Ejemplo 4: Otro Esquema de síntesis de lípidos catiónicos que contienen disulfuro a base de HEPES/HEPPS/HEPBS

[0257] Los lípidos catiónicos a base de HEPES/HEPPS/HEPBS que contienen disulfuro descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 4:

Esquema 4



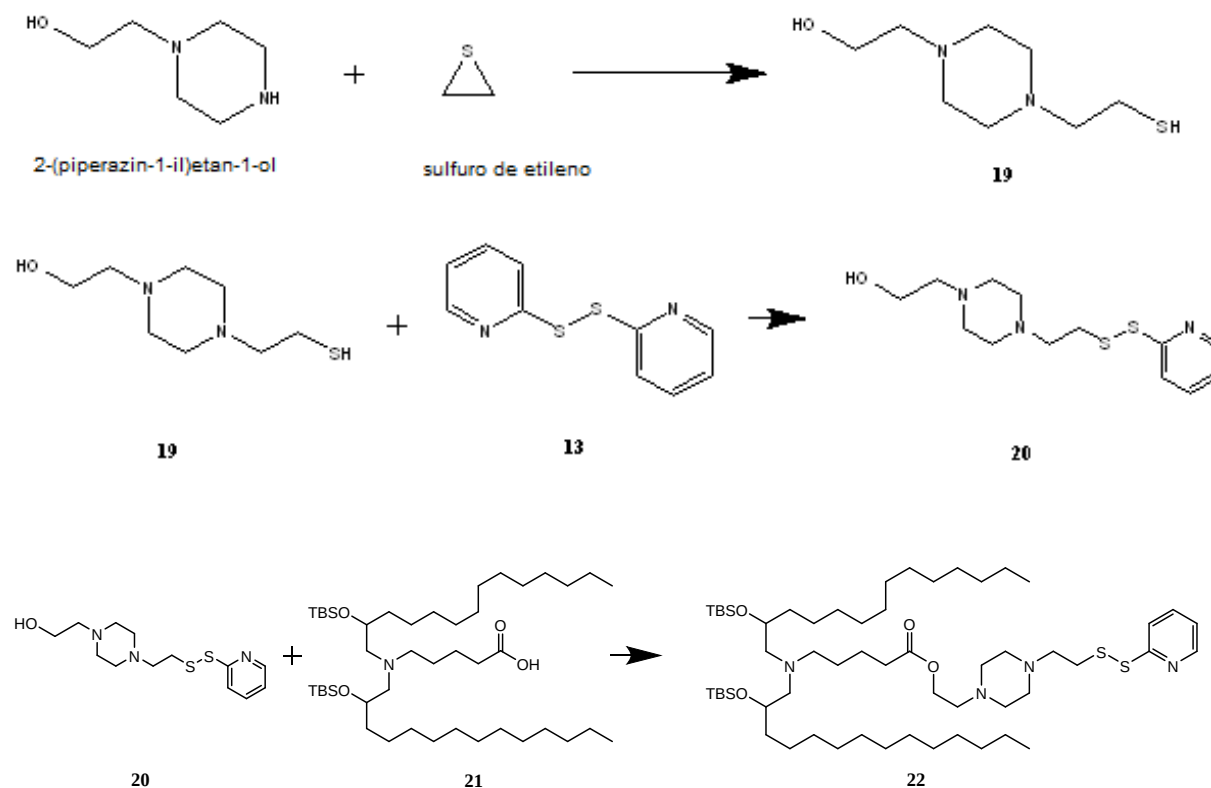
[0258] Por ejemplo, la reacción del tiol 7 con el compuesto 13 puede proporcionar el compuesto 14. La reacción de 14 con un compuesto protegido por hidroxilo, como el 15, puede proporcionar el compuesto 16. La reacción del compuesto 16 con un electrófilo protegido por hidroxilo, como el 10, puede

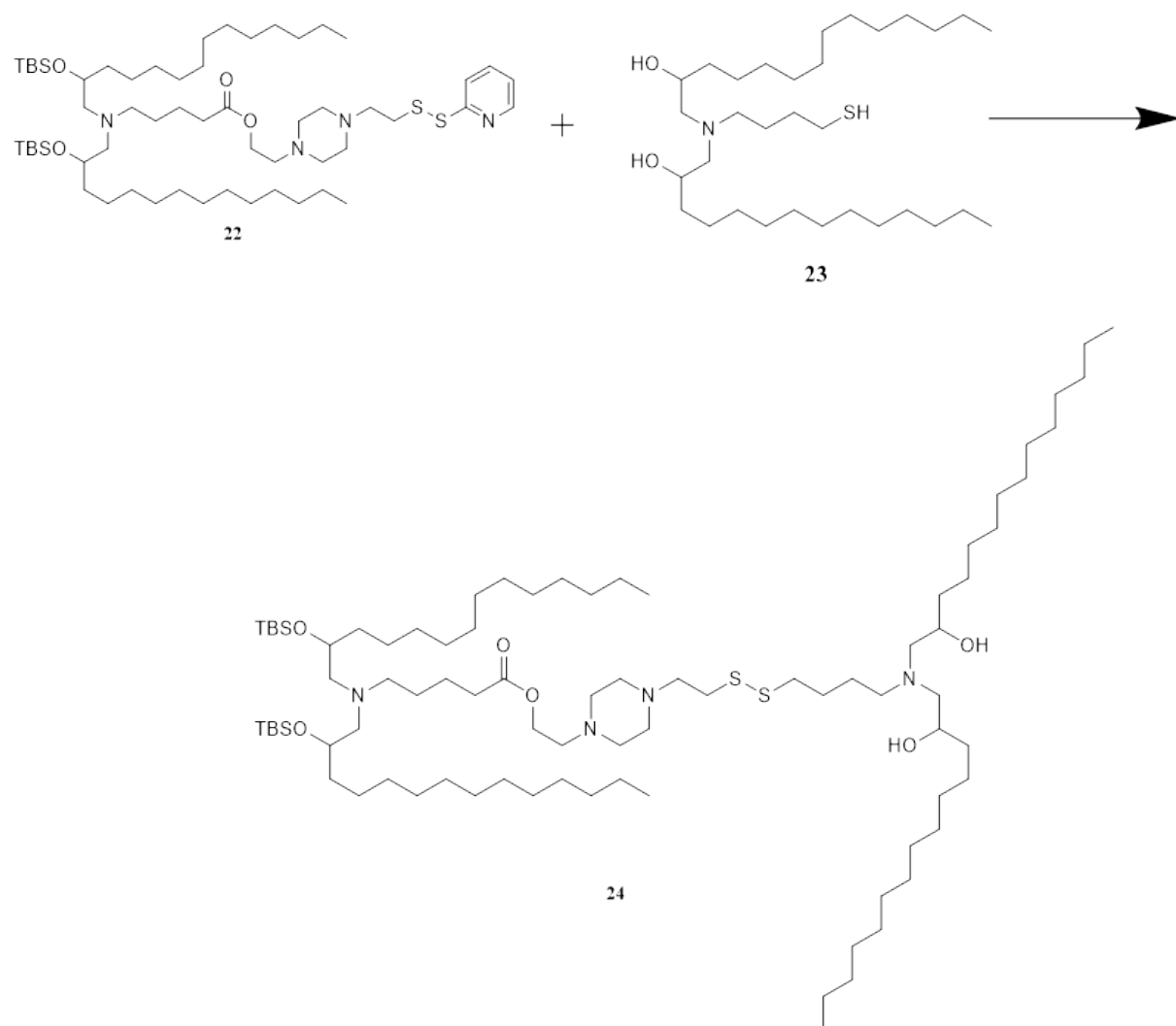
proporcionar el compuesto 17, cuya desprotección posterior (utilizando, por ejemplo, HF y piridina) puede proporcionar el lípido 18.

Ejemplo 5: Otro Esquema de síntesis de lípidos catiónicos que contienen disulfuro a base de HEPES

[0259] Los lípidos catiónicos a base de HEPES descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 5:

Esquema 5



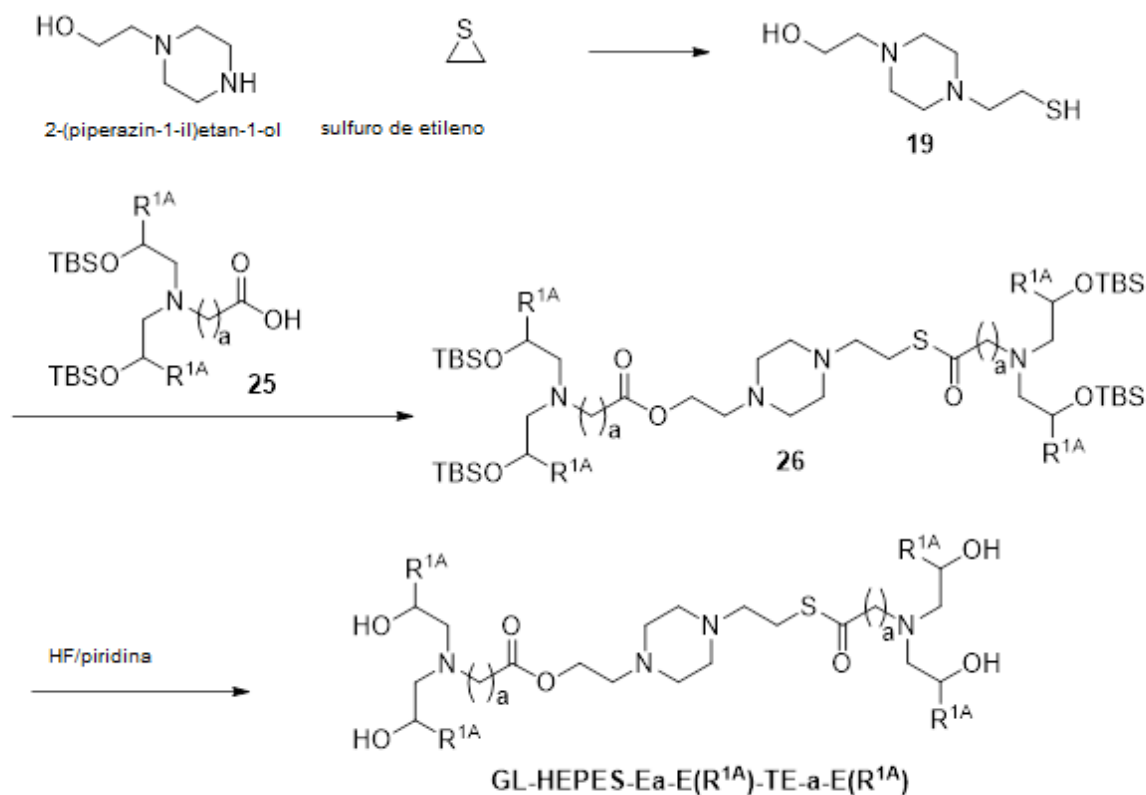


[0260] Por ejemplo, la reacción de 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol con sulfuro de etileno forma el tiol 19. La reacción del tiol 19 con el compuesto 13 puede proporcionar el compuesto 20. La reacción del compuesto 20 con un compuesto protegido por hidroxilo, como el 21, puede proporcionar el compuesto 22. La reacción del compuesto 22 con un tiol como el 23 puede proporcionar el compuesto 24. El compuesto 24 puede desprotegerse posteriormente utilizando, por ejemplo, HF y piridina.

Ejemplo 6: Esquemas de síntesis de lípidos catiónicos a base de HEPES

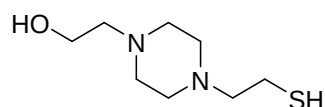
[0261] Los lípidos catiónicos a base de HEPES descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 6:

Esquema 6 – Lípidos GL-HEPES-E/TE-a-E(R^{1A})



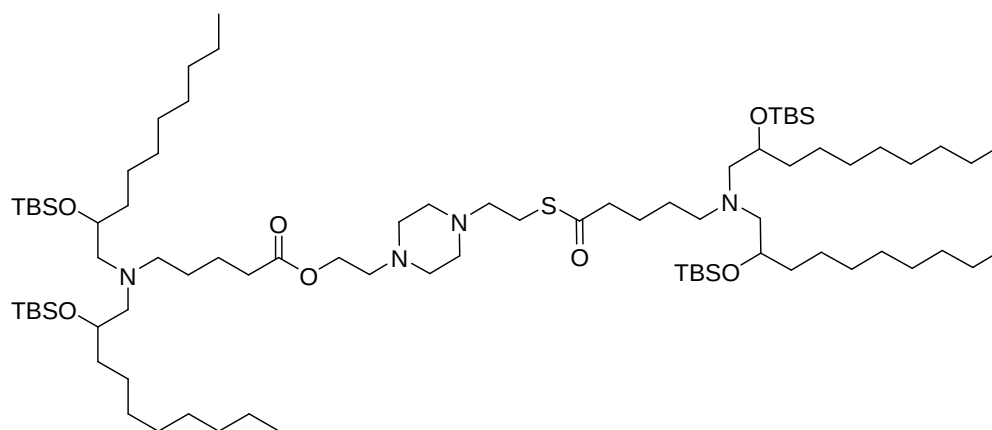
Procedimiento representativo de los lípidos GL-HEPES-E/TE-a-E(R^{1A})

Síntesis de 2-(4-(2-Mercaptoetil)piperazin-1-il)etan-1-ol (19)



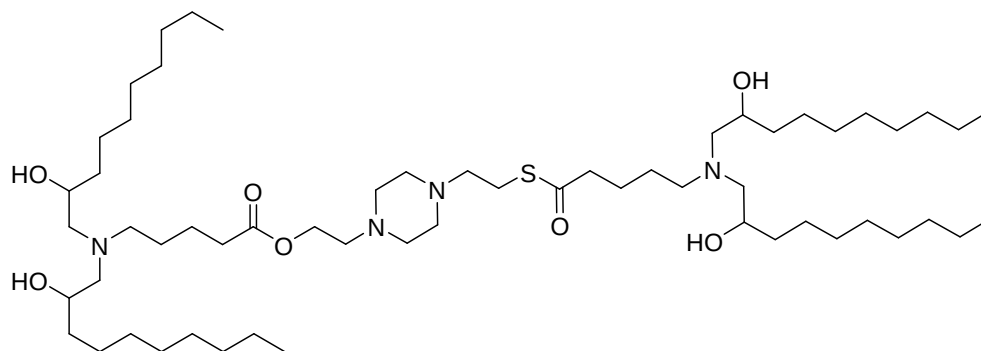
[0262] Como se establece en el Esquema 6: A una solución de 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol 1 (1,0 g, 7,68 mmol) en 100 mL de tolueno anhidro a temperatura ambiente se añadió sulfuro de etileno (508 mg, 8,45 mmol) en un tubo de presión, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2-(4-(2-mercaptoetil)piperazin-1-il)etan-1-ol como aceite amarillo que se utilizó para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis de 2-(4-(7-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)-2,2,3,3-tetrametil-5-octil-12-oxo-4-oxa-13-tia-7-aza-3-silapentadecan-15-il)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)amino)pentanoato (26, cuando a=4)



[0263] Como se indica en el Esquema 6: A una solución de ácido 5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)pentanoico 25 (830 mg, 1,26 mmol) en 10 mL de diclorometano anhidro a 0 °C se añadió EDCI (0,43 g, 2,1 mmol) y DMAP (64 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y después se añadió 2-(4-(2-mercaptoetil)piperazin-1-il)etan-1-ol 19 (100 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los análisis de MS y TLC indicaron la finalización de la reacción. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de SiO₂: gradiente de 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos) para obtener 2-(4-(7-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)-2,2,3,3-tetrametil-5-octil-12-oxo-4-oxa-13-tia-7-aza-3-silapentadecan-15-il)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)amino)pentanoato como sólido blanco (330 mg, 42%).

Síntesis de 2-(4-(2-((Bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoil)tio)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E/TE-4-E10)



[0264] Como se indica en el Esquema 6: A una solución de 2-(4-(7-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)-2,2,3,3-tetrametil-5-octil-12-oxo-4-oxa-13-tia-7-aza-3-silapentadecan-15-il)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)amino)pentanoato 26 (321 mg, 0.22 mmol) en 10,0 mL de

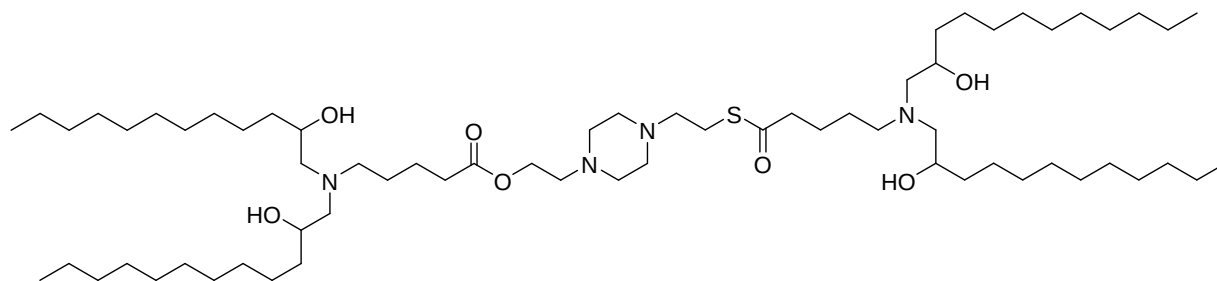
tetrahidrofurano anhidro a 0 °C se añadió fluoruro de hidrógeno piridina (70% HF, 3,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los análisis de MS y TLC indicaron una reacción completa. La reacción se apagó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio saturado, y luego la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la concentración, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de SiO₂: gradiente de 20 a 80% de acetato de etilo en hexano) para obtener 2-(4-(2-((bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoil)tio)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato en forma de aceite incoloro (135 mg, 65%).

¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 4,18 (t, 2H), 3,60 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 2,86 (bs, 2H), 2,63–2,27 (m, 26H), 1,74–1,17 (m, 64H), 0,86 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₅₈H₁₁₆N₄O₇S, [M+H] = 1013,6, observado = 1013,8.

[0265] Todos los demás lípidos de éster/tióster a base de HEPES se prepararon según el procedimiento representativo con rendimientos similares.

[0266] Datos analíticos para 2-(4-(2-((5-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoil)tio)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E/TE-4-E12)



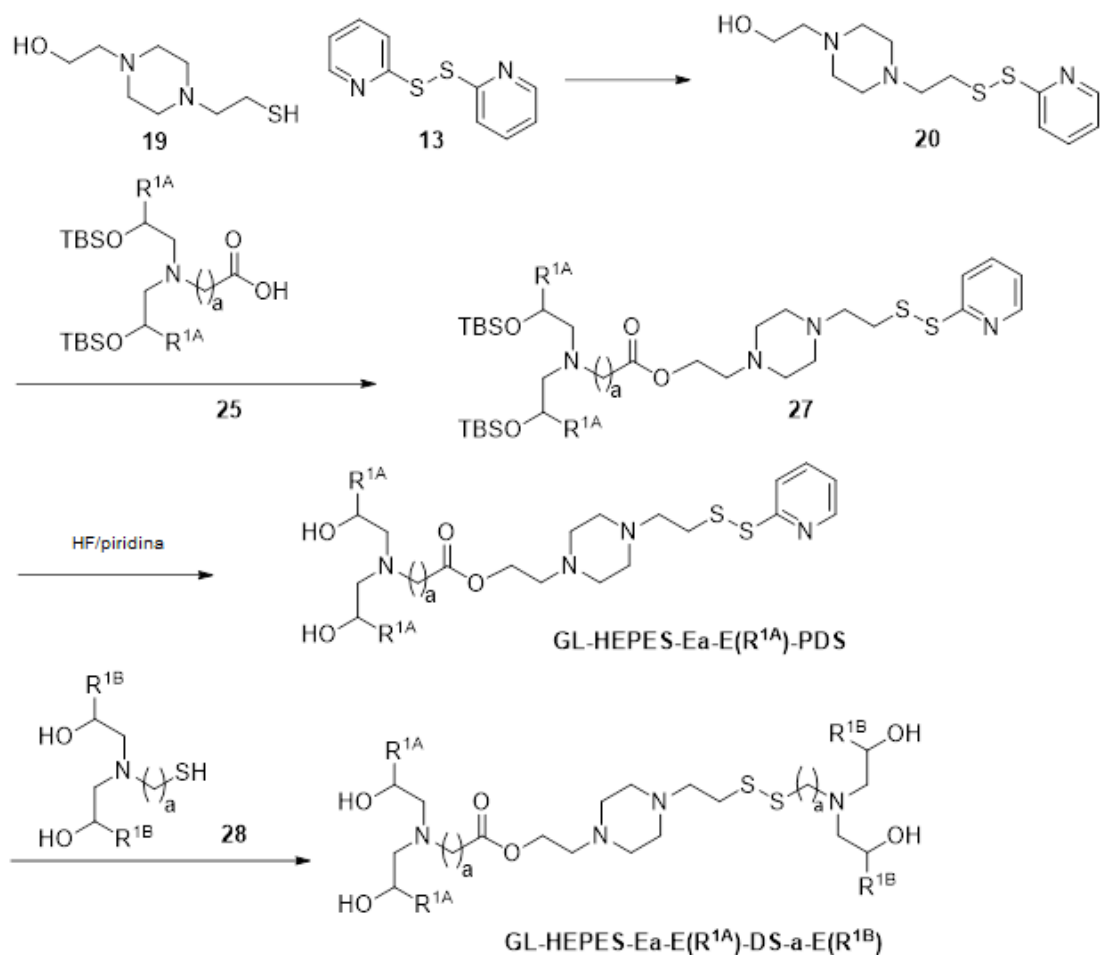
¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 4,18 (t, 2H), 3,59 (m, 4H), 2,99 (t, 2H), 2,87 (bs, 2H), 2,63–2,27 (m, 26H), 1,70–1,15 (m, 80H), 0,86 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₆₆H₁₃₂N₄O₇S, [M+H] = 1125,8, observado = 1125,9.

Ejemplo 7: Síntesis de lípidos catiónicos de ésteres/disulfuros a base de HEPES

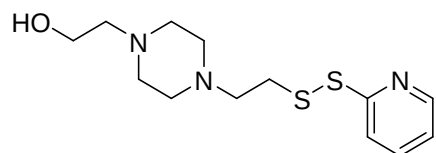
[0267] Los lípidos catiónicos a base de HEPES descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 7:

Esquema 7 – lípidos GL-HEPES-Ea-E(R^{1A})-PDS y GL-HEPES-Ea-E(R^{1A})-DS-a-E(R^{1B})



Procedimiento representativo de los lípidos GL-HEPES-Ea-E(R^{1A})-PDS y GL-HEPES-Ea-E(R^{1A})-DS-a-E(R^{1B})

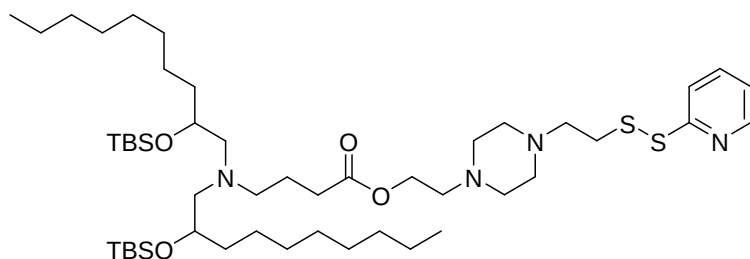
Síntesis de 2-(4-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etan-1-ol (20)



[0268] Como se establece en el Esquema 7: A una solución de 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (5,0 g, 38,4 mmol) en 200 mL de tolueno anhidro a temperatura ambiente se añadió sulfuro de etileno (2,5 mL, 42,3 mmol) en un tubo de presión, y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió disulfuro de piridilo 6 (11,00 g, 49,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los análisis de MS y TLC indicaron la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio

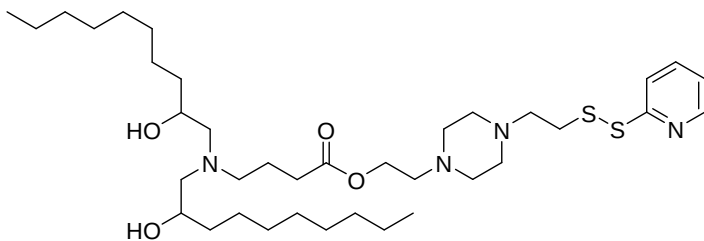
saturado, agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO₂: 0 a 10% de metanol en diclorometano) para obtener 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etan-1-ol en forma de aceite incoloro (2,86 g, 25%).

[0269] Síntesis de 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)amino)butanoato (27 cuando a=3)



[0270] Como se establece en el Esquema 7: A una solución de ácido 4-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)butanoico 25 (3,10 g, 4,81 mmol) en 40 mL de diclorometano, se añadió EDCI (1,54 g, 8,61 mmol) y dimetilaminopiridina (245 mg, 2,0 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A continuación se añadió 2-(4-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etan-1-ol (600 mg, 2,00 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los análisis de MS y TLC mostraron una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó al vacío, y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO₂: gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano) para dar 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)amino)butanoato como aceite bronceado (1,72 g, 93%).

[0271] Síntesis de 2-(4-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-PDS)



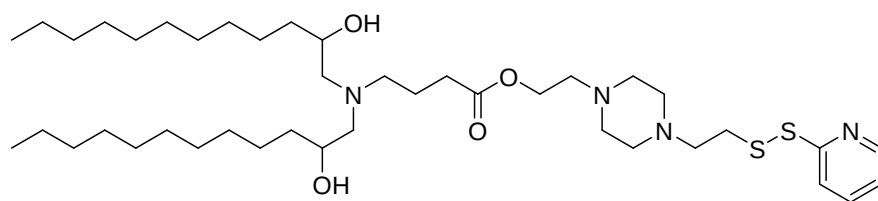
[0272] Como se indica en el Esquema 7: A una solución de 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)decil)amino)butanoato 27 (1,72 g, 1,86 mmol) en 9 mL de tetrahidrofurano anhidro a 0 °C se añadió fluoruro de hidrógeno de piridina (70% HF, 0,24 mL, 9,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los análisis de MS y TLC indicaron una reacción completa. La reacción se apagó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio saturado, y luego la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la concentración, se obtuvo 2-(4-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidecil)amino)butanoato como aceite de color canela (1,24 g, 95%), que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación.

¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,39 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,61 (bs, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,70–2,38 (m, 22H), 1,76 (m, 2H), 1,45–1,30 (m, 26H), 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₃₇H₆₈N₄O₄S₂, [M+H] = 697,5, observado = 697,5.

Todos los demás lípidos GL-HEPES-Ea-E(R^{1A})-PDS se prepararon según el procedimiento representativo en rendimientos similares.

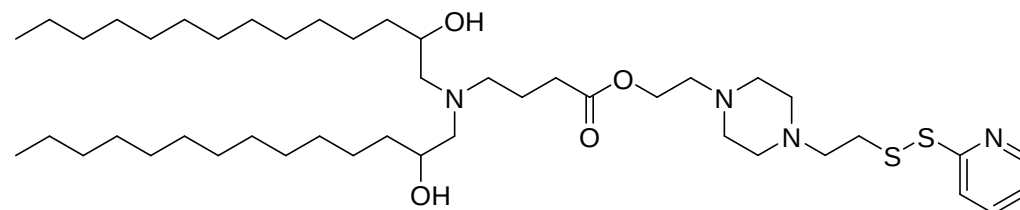
[0273] Datos analíticos para 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-PDS)



¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,45 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,67 (bs, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,74–2,38 (m, 22H), 1,82 (m, 2H), 1,52–1,18 (m, 26H), 0,87 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₃₇H₆₈N₄O₄S₂, [M+H] = 697,5, observado = 697,5.

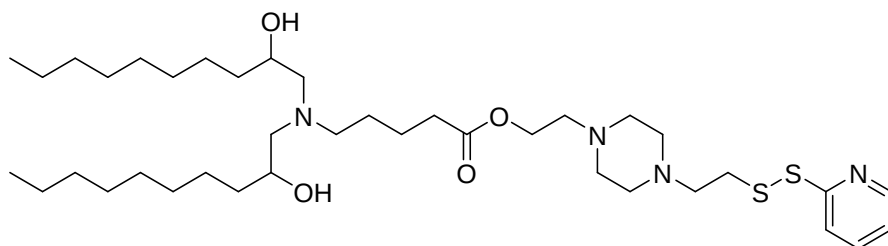
[0274] Datos analíticos para 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-PDS)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,39 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,65 (bs, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,70–2,38 (m, 22H), 1,79 (m, 2H), 1,45–1,28 (m, 42H), 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₄₅H₈₄N₄O₄S₂, [M+H] = 809,7, observado = 809,7.

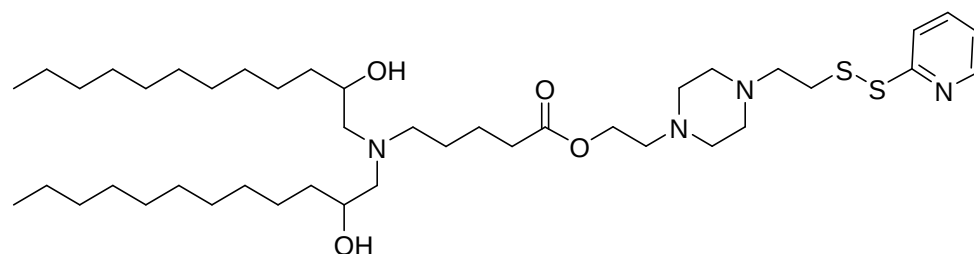
[0275] Datos analíticos para 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-PDS)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,39 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,72 (bs, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,80–2,38 (m, 20H), 1,62 (m, 2H), 1,45–1,28 (m, 30H), 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₃₈H₇₀N₄O₄S₂, [M+H] = 711,5, observado = 711,5.

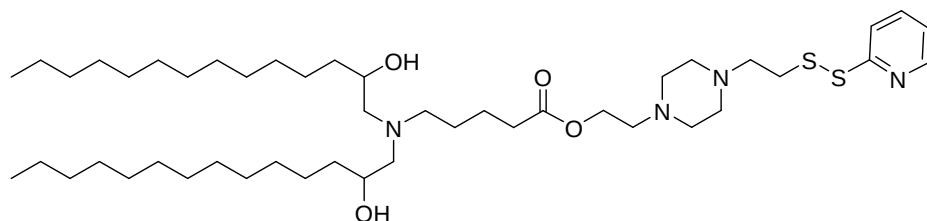
[0276] Datos analíticos para 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-PDS)



¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,40 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,76–2,34 (m, 18H), 1,66–1,57 (m, 2H), 1,56–1,16 (m, 40H), 0,89 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₄₂H₇₈N₄O₄S₂, [M+H] = 767,5, observado = 767,6.

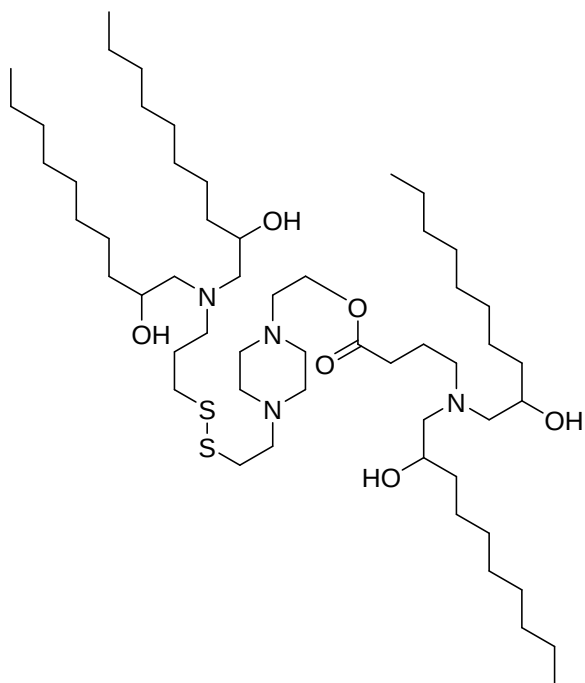
[0277] Datos analíticos para 2-(4-(2-(piridin-2-ildisulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-PDS)



^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,76–2,34 (m, 18H), 1,68–1,16 (m, 52H), 0,89 (t, 6H).

Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{46}\text{H}_{86}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 823,6$, observado = 823,7.

[0278] Síntesis de 2–(4–(2–((3–(Bis(2–hidroxidecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etil 4–(bis(2–hidroxidecil)amino)butanoato (GL–HEPES–E3–E10–DS–3–E10)



[0279] Como se establece en el Esquema 7: A una solución de 2–(4–(2–(piridin–2–ildisulfanil)etil)piperazin–1–il)etil 4–(bis(2–hidroxidecil)amino)butanoato GL–HEPES–E3–E10–PDS (150 mg, 0,215 mmol) en 1,5 mL de cloroformo, se añadió 1,1'–((4–mercaptopropil)azandiil)bis(decan–2–ol) 28 (148 mg, 0,323 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los análisis de MS y TLC indicaron una reacción completa. La reacción se concentró hasta sequedad, y el producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna (SiO_2 : 0 al 10% de metanol en diclorometano) para

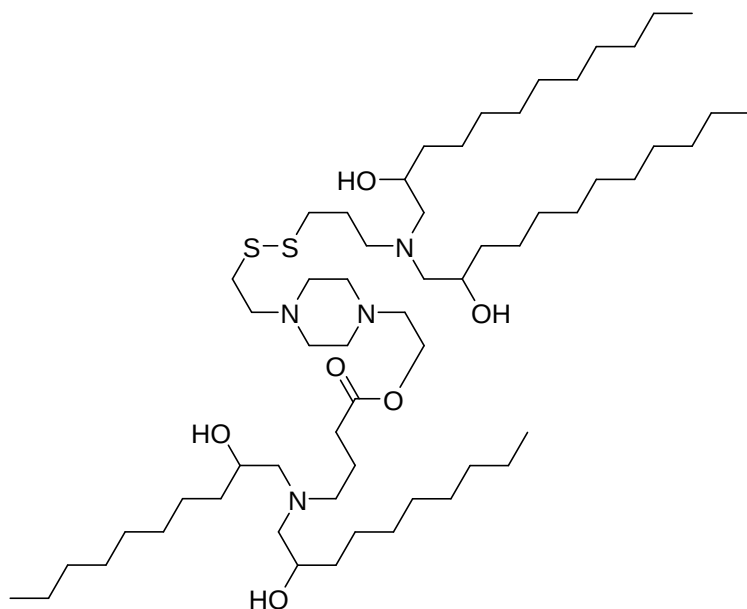
dar 2-(4-(2-((3-(bis(2-hidrodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidrodecil)amino)butanoato en forma de aceite incoloro (137 mg, 61%).

[0280] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,26 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,85–2,46 (m, 30H), 1,90–1,79 (m, 4H), 1,46–1,31 (m, 56H), 0,91 (t, 12H).

[0281] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{55}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 989,8$, observado = 989,8.

[0282] Todos los demás lípidos GL-HEPES-Ea-E(R)-DS-a-E(R') se prepararon de acuerdo con el procedimiento representativo en rendimientos similares.

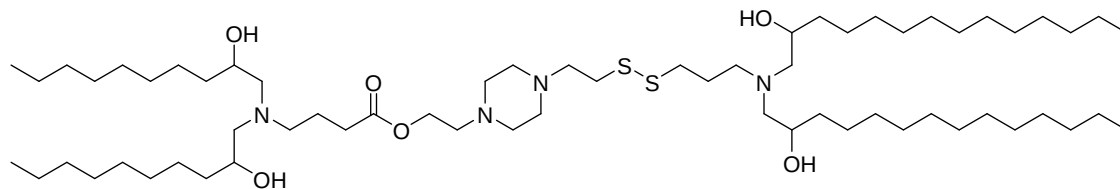
[0283] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidrodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidrodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,85–2,42 (m, 30H), 1,87–1,78 (m, 4H), 1,46–1,31 (m, 64H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1045,9$, observado = 1045,9.

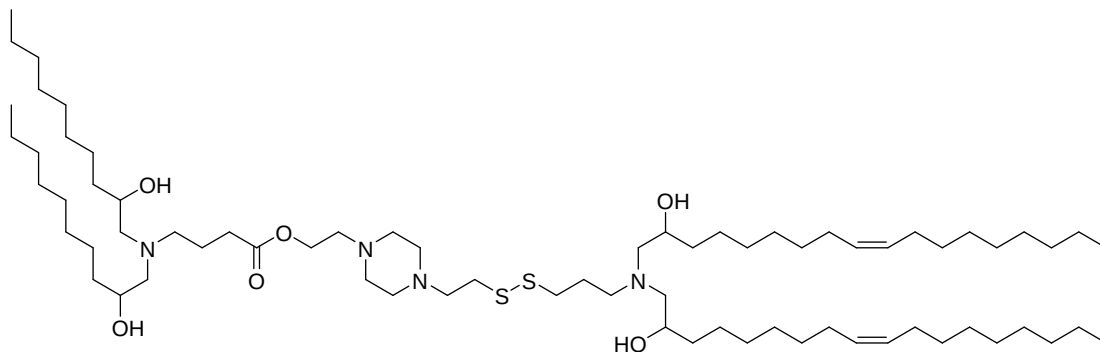
[0284] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidrodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-3-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 1,87–1,77 (m, 4H), 1,46–1,29 (m, 72H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₆₃H₁₂₈N₄O₆S₂, [M+H] = 1101,9, observado = 1101,9.

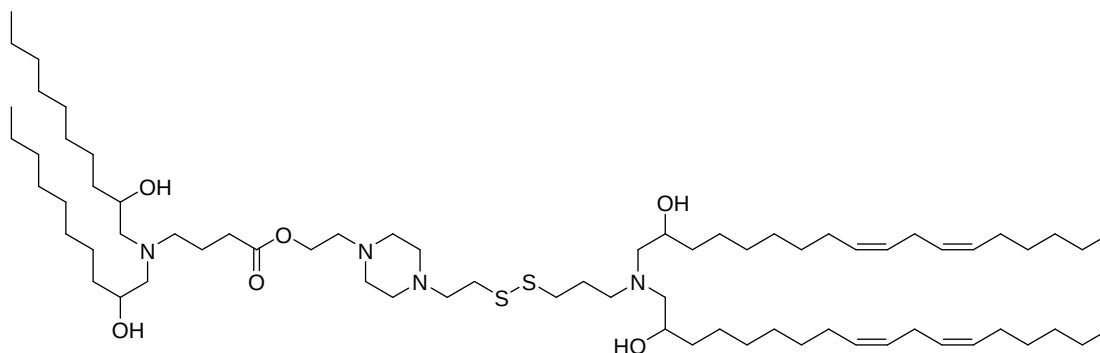
[0285] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-3-E18-1)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,38–5,33 (m, 4H) 4,22 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,89–2,40 (m, 30H), 2,04 (m, 8H), 1,87–1,78 (m, 4H), 1,46–1,31 (m, 72H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₄₀N₄O₆S₂, [M+H] = 1210,0, observado = 1210,0.

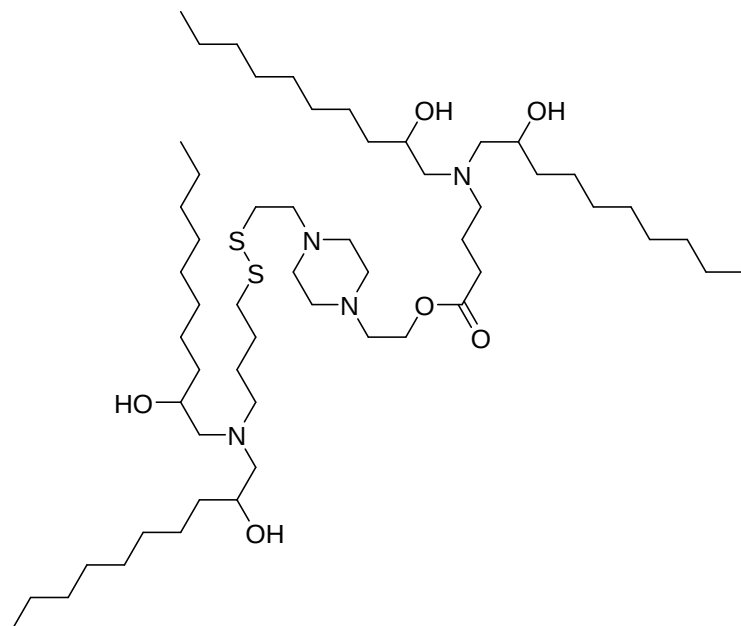
[0286] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-3-E18-2)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,39–5,33 (m, 8H) 4,22 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 2,07 (m, 8H) 1,87–1,78 (m, 4H), 1,46–1,31 (m, 64H), 0,90 (t, 12H)

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₃₆N₄O₆S₂, [M+H] = 1206,0, observado = 1206,0.

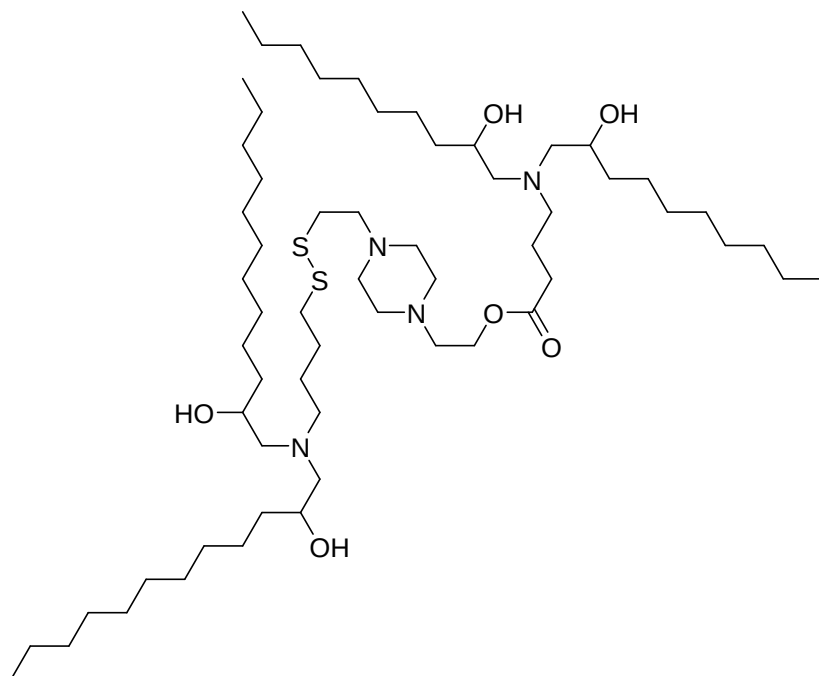
[0287] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi-decil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxi-decil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,46–1,29 (m, 58H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{56}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1003,8$, observado = 1003,8.

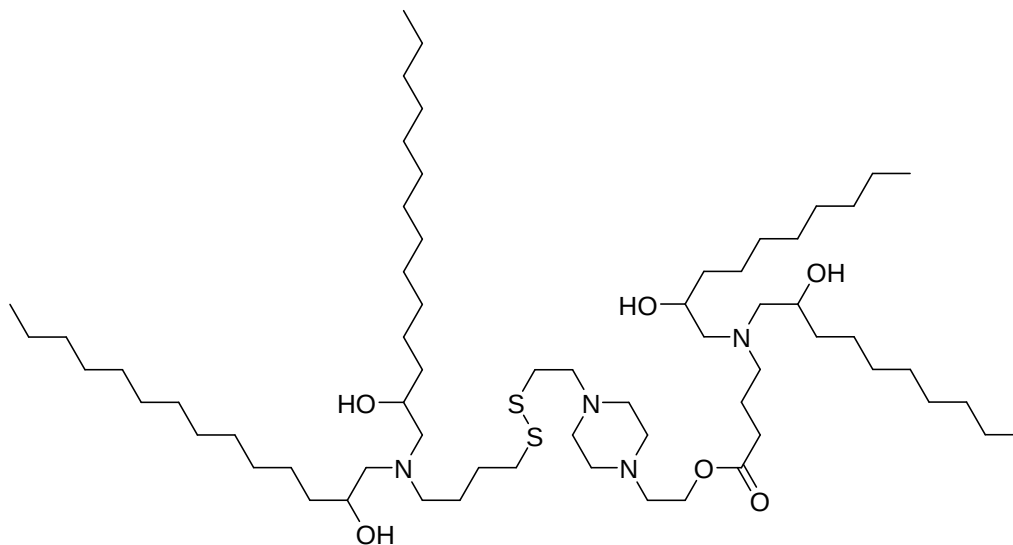
[0288] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi-dodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxi-decil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,46–1,29 (m, 66H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1059,9$, observado = 1059,9.

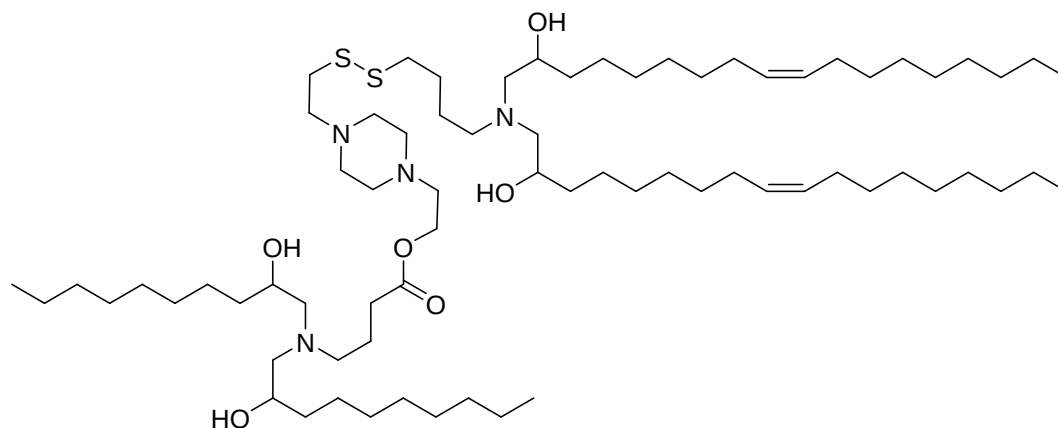
[0289] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxicil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-4-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 4,22 (t, 2H), 3,69–3,58 (m, 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 1,83–1,72 (m, 4H), 1,46–1,29 (m, 74H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₆₄H₁₃₀N₄O₆S₂, [M+H] = 1115,9, observado = 1115,9.

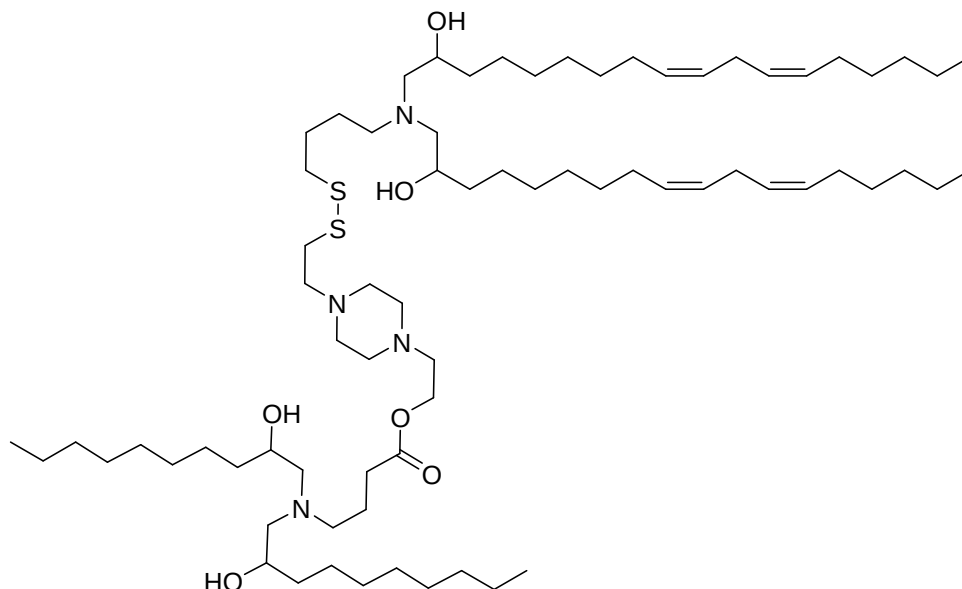
[0290] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-4-E18-1)



¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,38–5,32 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 2,05–1,93 (m, 8H), 1,83–1,72 (m, 2H), 1,48–1,21 (m, 76H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₂H₁₄₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1224,0, observado = 1224,1.

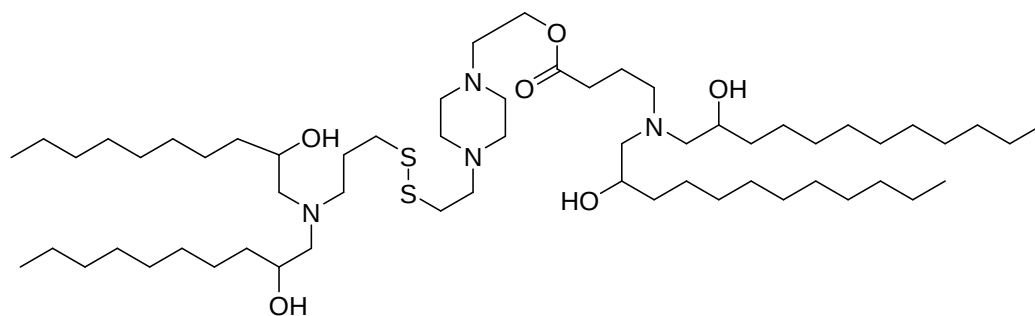
[0291] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-4-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 5,38–5,29 (m, 8H), 4,20 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 2,09–1,95 (m, 8H), 1,83–1,72 (m, 2H), 1,48–1,21 (m, 66H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1220,0$, observado = 1220,0.

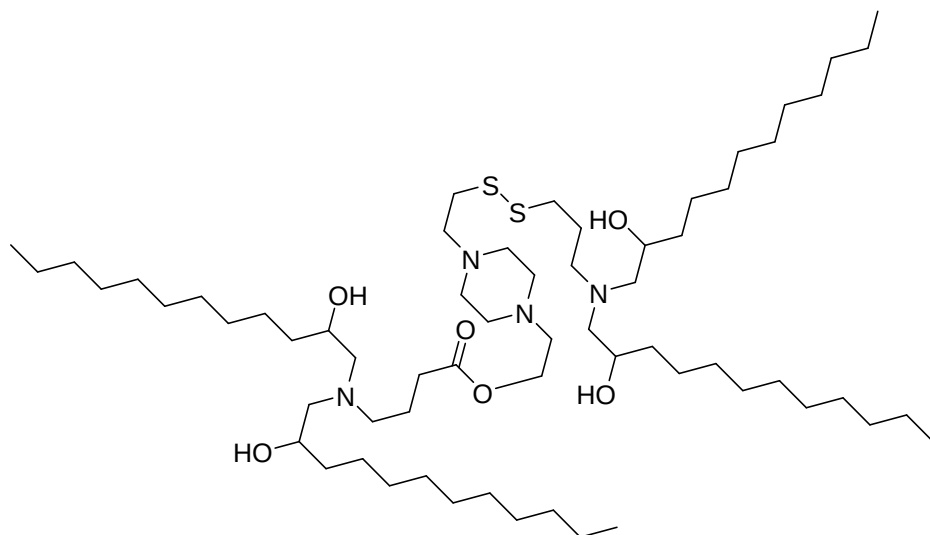
[0292] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,20 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 1,92–1,76 (m, 4H), 1,53–1,18 (m, 64H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1045,7$, observado = 1045,9.

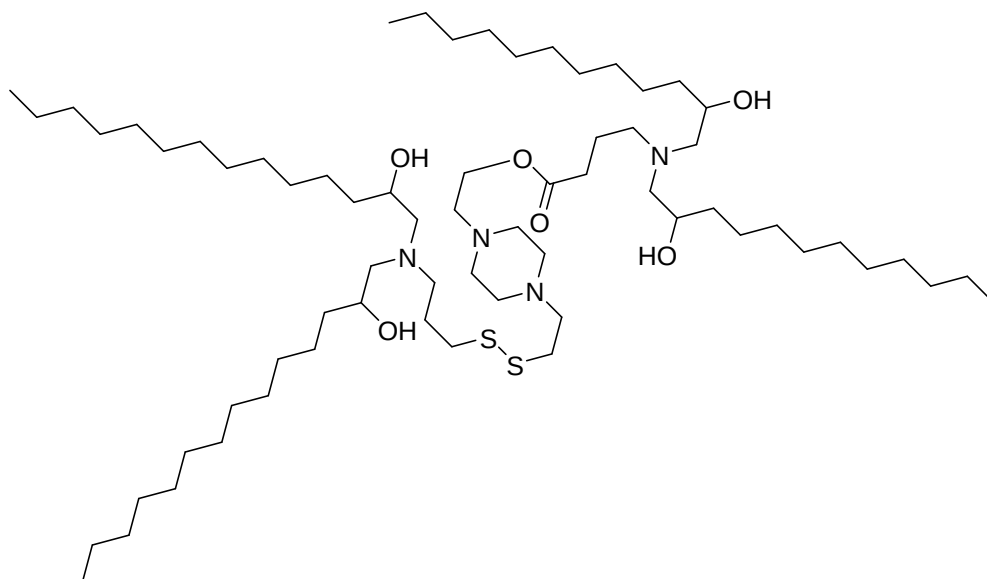
[0293] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,20 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 1,92–1,76 (m, 4H), 1,53–1,18 (m, 72H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1101,8$, observado = 1102,0.

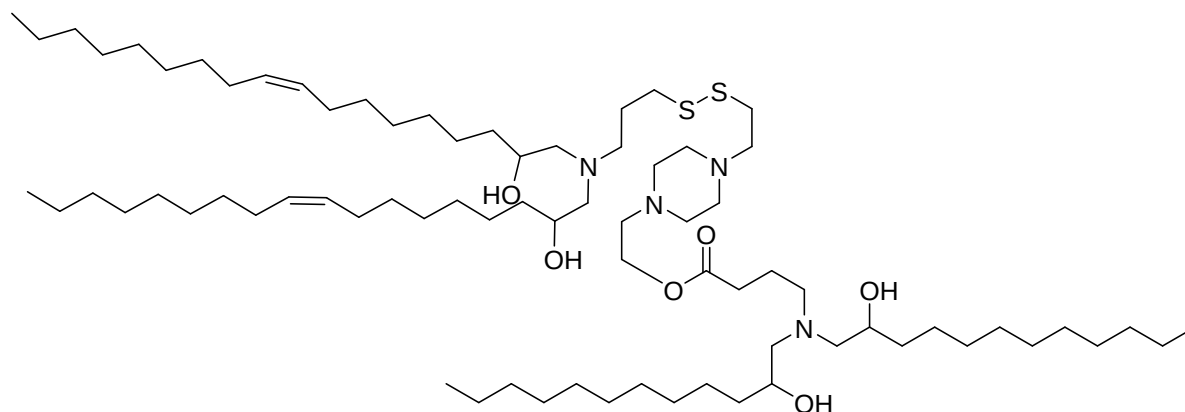
[0294] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,19 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 1,92–1,76 (m, 4H), 1,53–1,18 (m, 80H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1157,9$, observado = 1158,0.

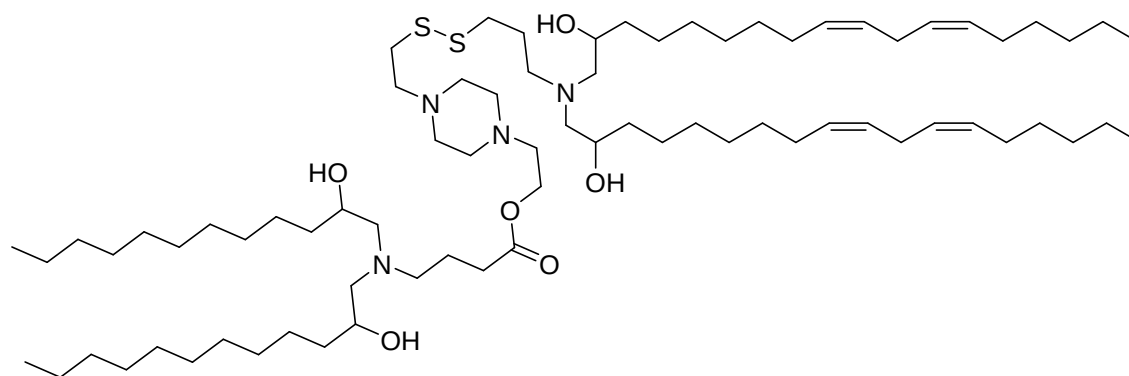
[0295] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 5,38–5,33 (m, 4H) 4,20 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 2,89–2,35 (m, 30H), 2,04–1,65 (m, 8H), 1,87–1,78 (m, 4H), 1,52–1,18 (m, 72H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1266,1$, observado = 1266,1.

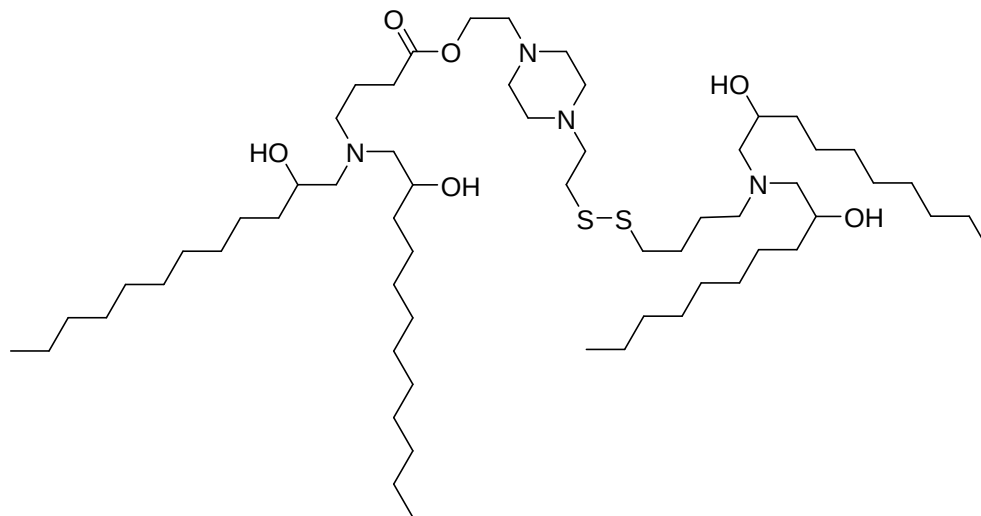
[0296] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 5,40–5,31 (m, 8H) 4,20 (t, 2H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 2,10–1,96 (m, 8H) 1,87–1,78 (m, 4H), 1,52–1,21 (m, 72H), 0,88 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{75}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1262,1$, observado = 1262,1

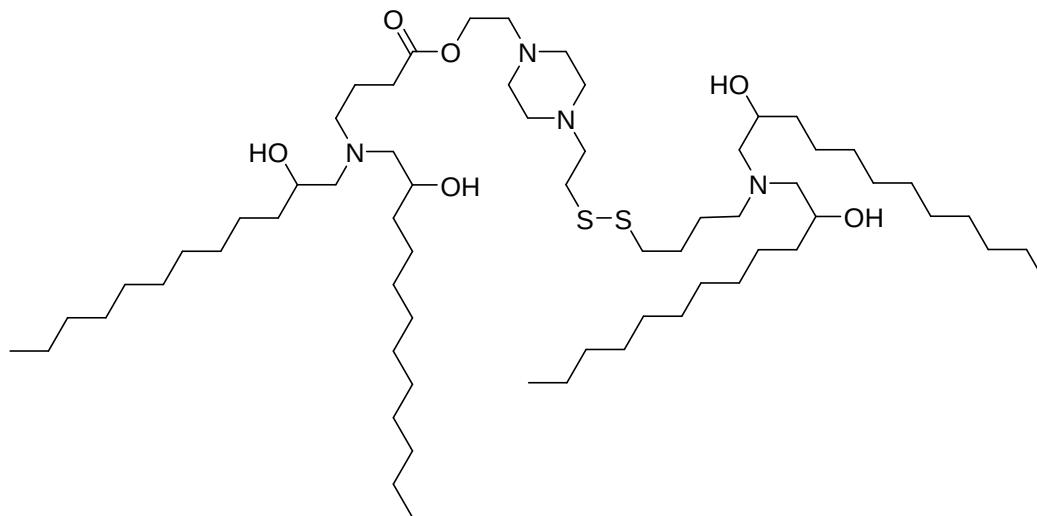
[0297] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxidecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,46–1,29 (m, 66H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1059,9$, observado = 1059,9.

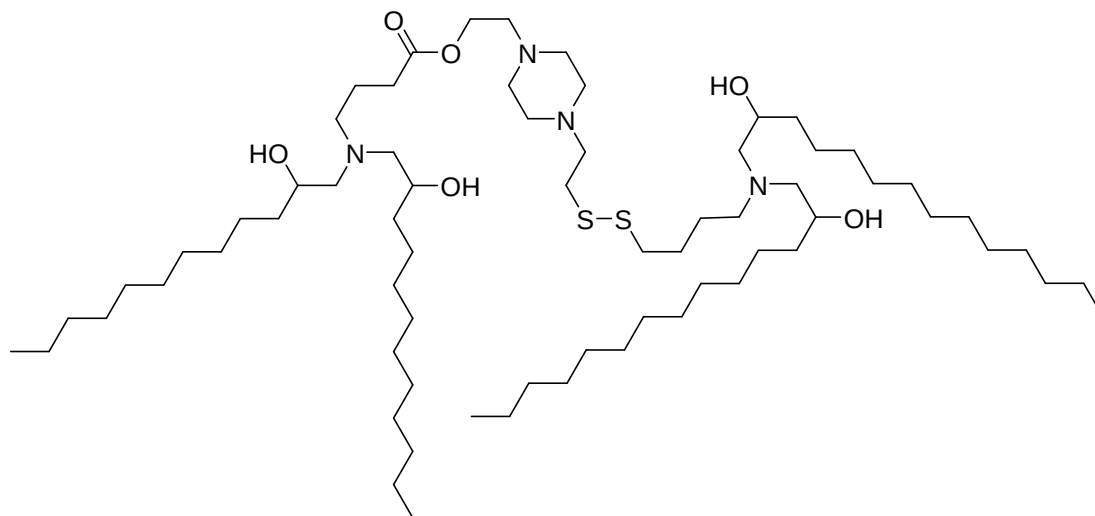
[0298] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,62 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,65–1,29 (m, 74H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1116,0$, observado = 1116,0.

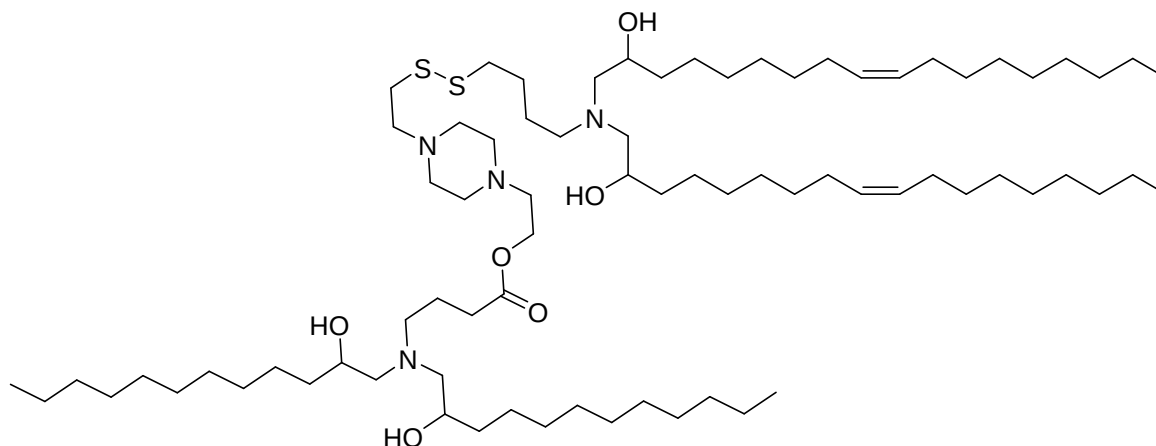
[0299] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-4-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,62 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,65–1,29 (m, 82H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1172,0$, observado = 1172,0.

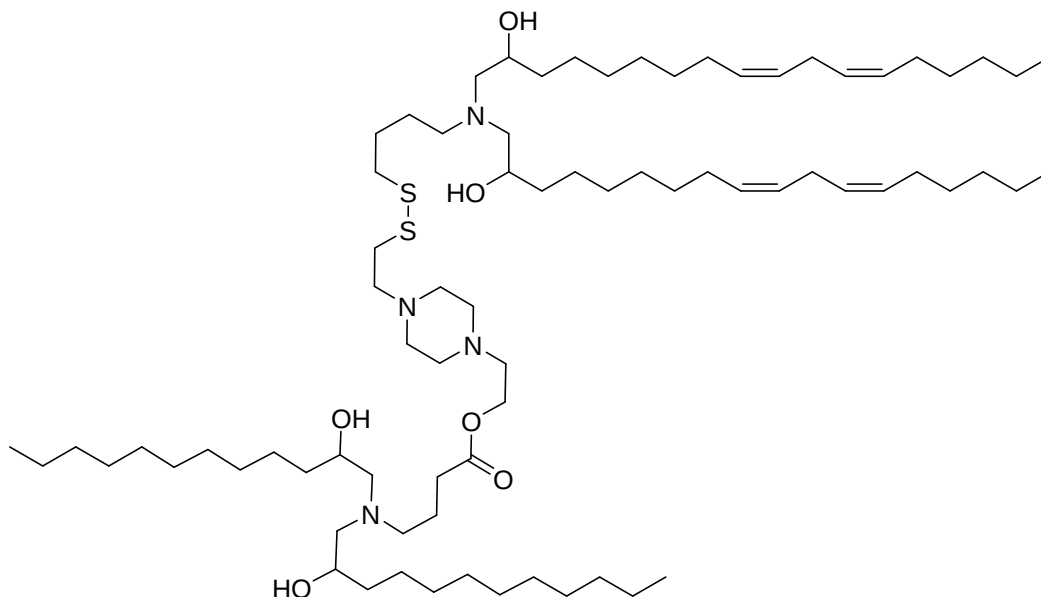
[0300] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 5,38–5,32 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 2,05–1,93 (m, 8H), 1,83–1,16 (m, 86H), 0,88 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₆H₁₅₀N₄O₆S₂, [M+H] = 1280,1, observado = 1280,1.

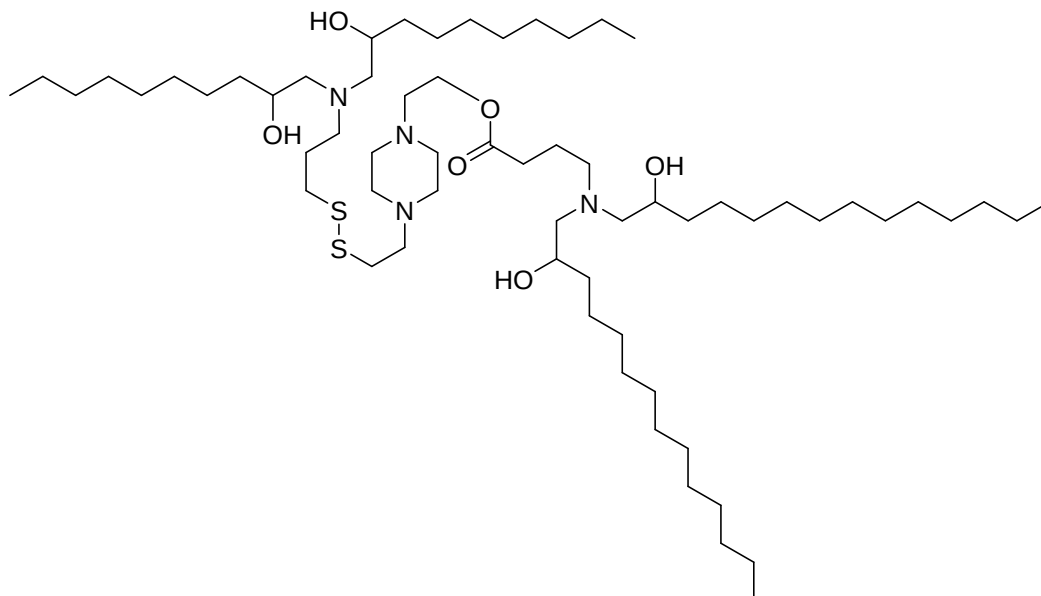
[0301] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxi dodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-4-E18-2)



¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,38–5,29 (m, 8H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,85–2,33 (m, 30H), 2,09–1,95 (m, 8H), 1,85–1,21 (m, 78H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₆H₁₄₆N₄O₆S₂, [M+H] = 1276,1, observado = 1276,1.

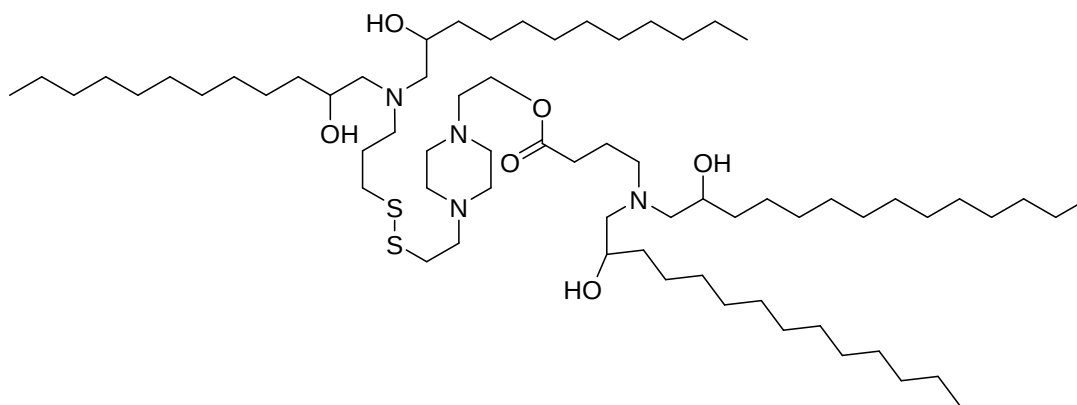
[0302] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi decil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxi tetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,62 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,46–1,30 (m, 72H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1102,0$, observado = 1102,0.

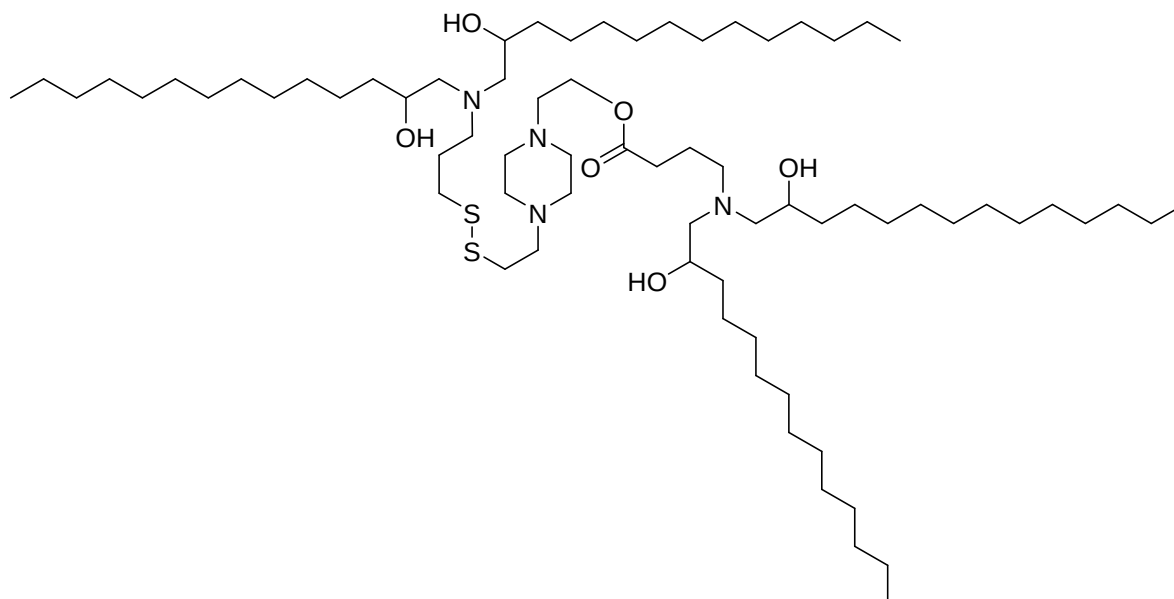
[0303] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,66 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,46–1,30 (m, 80H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1158,0$, observado = 1158,0.

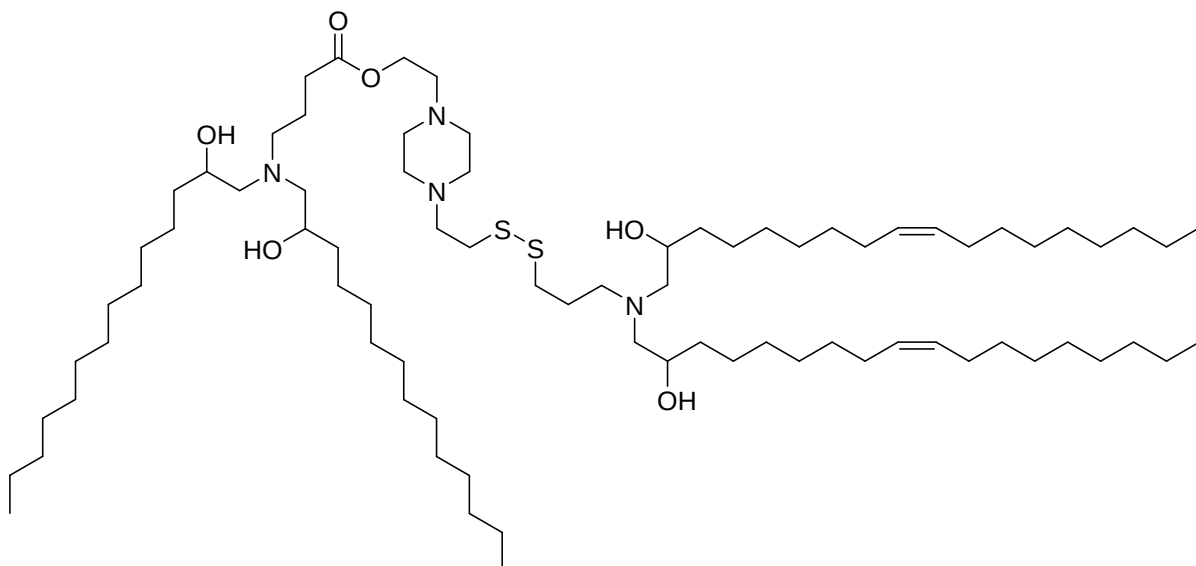
[0304] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,46–1,30 (m, 88H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1214,1$, observado = 1214,1.

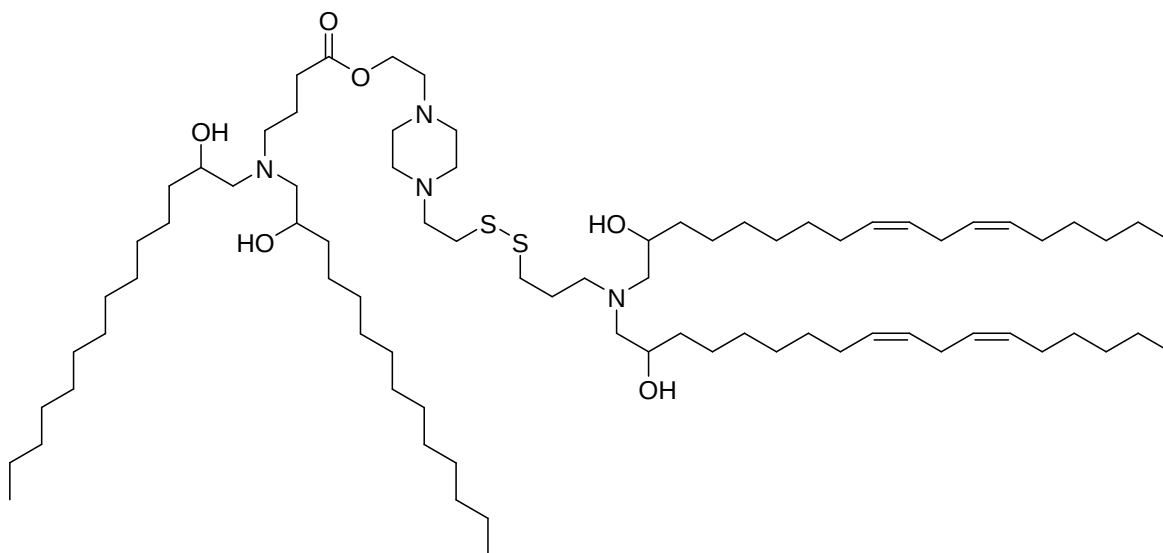
[0305] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H) 4,22 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 2,05 (m, 8H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,46–1,30 (m, 88H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{79}\text{H}_{156}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1322,2$, observado = 1322,2.

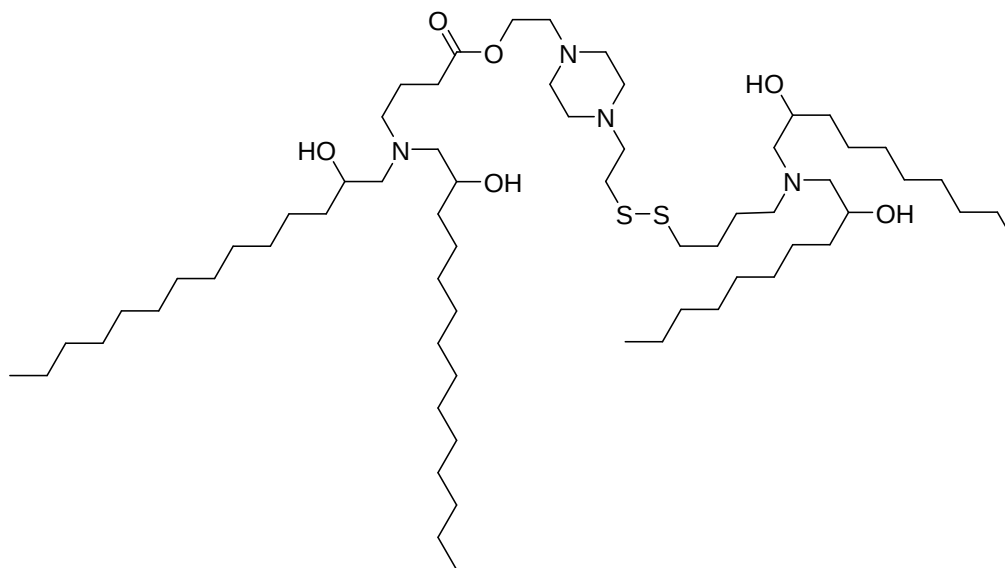
[0306] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,67 (bs, 4H), 2,87–2,40 (m, 30H), 2,06 (m, 8H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,46–1,30 (m, 80H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{79}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1318,1$, observado = 1318,1.

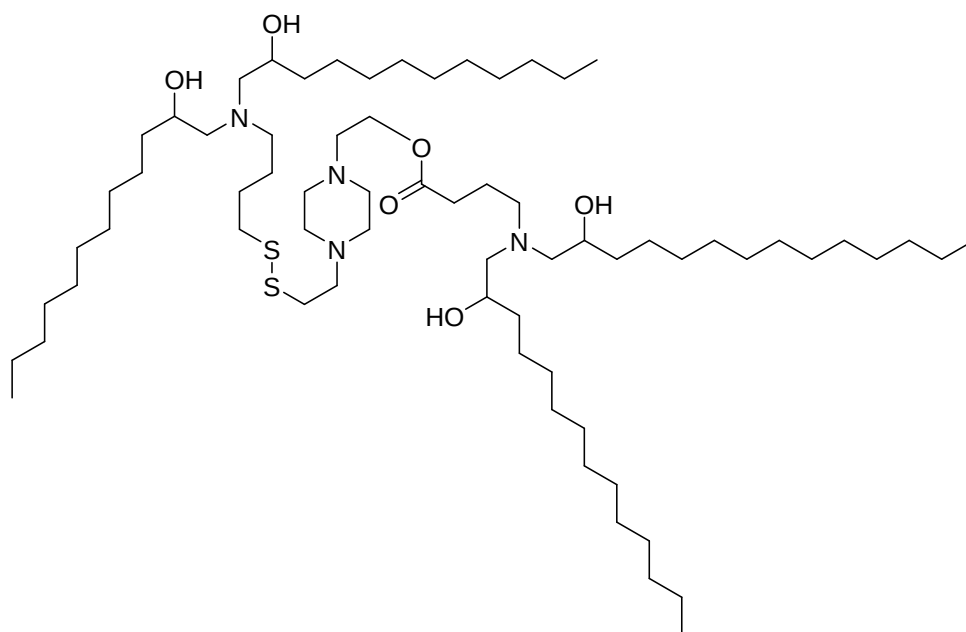
[0307] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi-decil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,63–1,29 (m, 74H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1116,0$, observado = 1116,0.

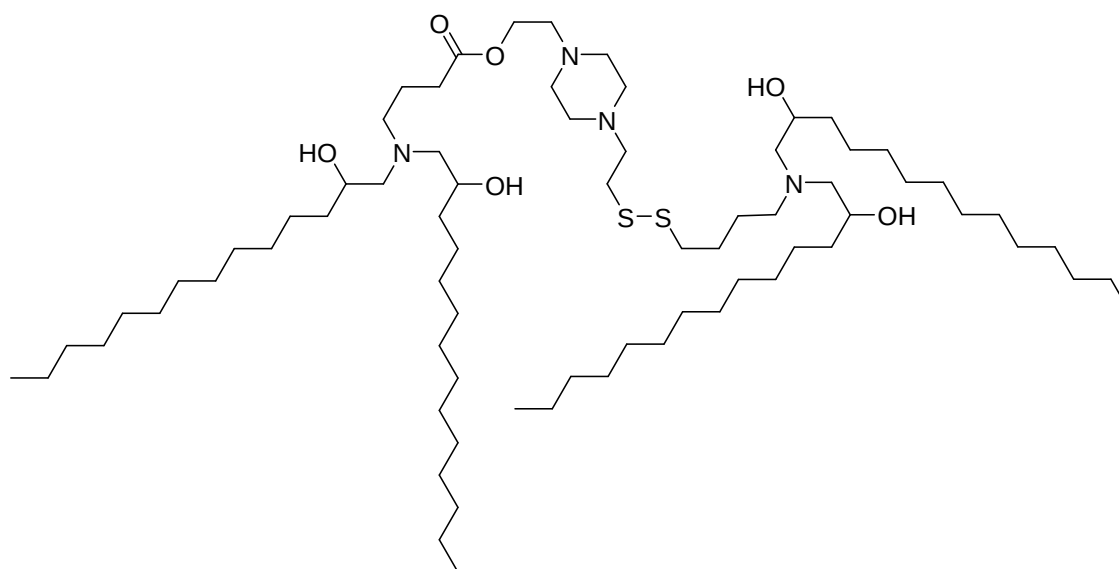
[0308] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi-dodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 1,77 (m, 4H), 1,63–1,29 (m, 82H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1172,0$, observado = 1172,0.

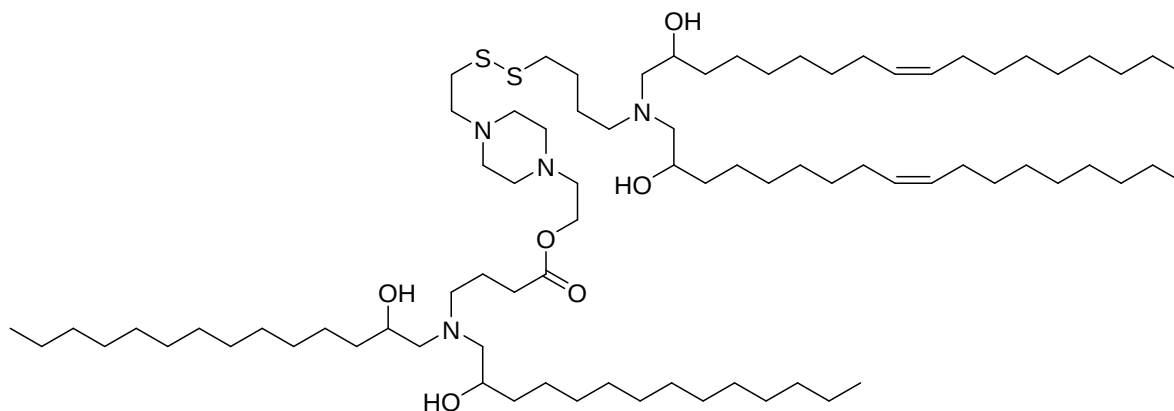
[0309] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-4-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_3) δ 4,22 (t, 2H), 3,67 (bs, 4H), 2,87–2,40 (m, 30H), 1,80 (m, 4H), 1,63–1,29 (m, 90H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1226,1$, observado = 1226,1.

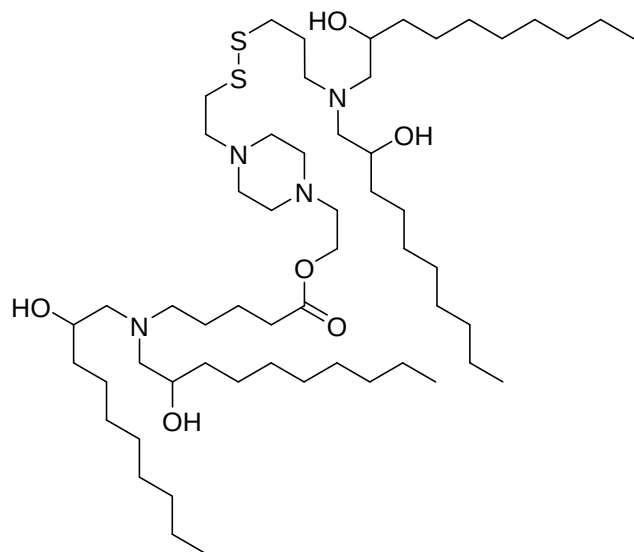
[0310] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H) 4,22 (t, 2H), 3,67 (bs, 4H), 2,87–2,40 (m, 30H), 2,05 (m, 8H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,46–1,30 (m, 90H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1336,2$, observado = 1336,2.

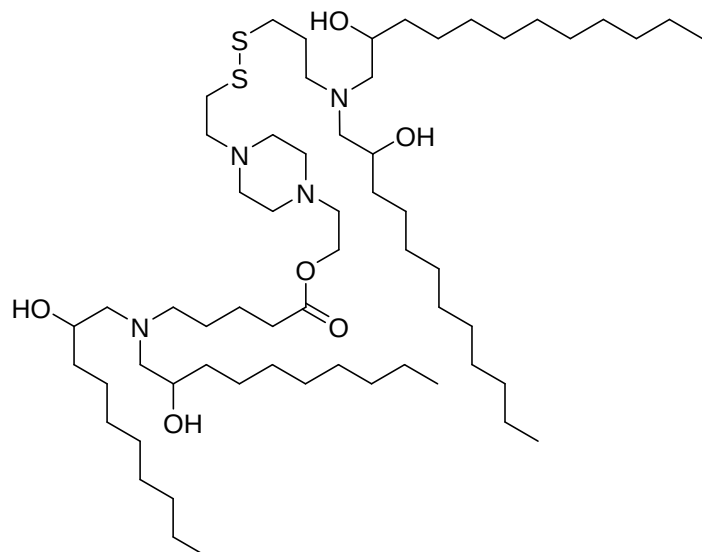
[0311] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiocetadecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,87–2,40 (m, 30H), 1,89 (quint, 2H), 1,68–1,31 (m, 60H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{56}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1003,8$, observado = 1003,8.

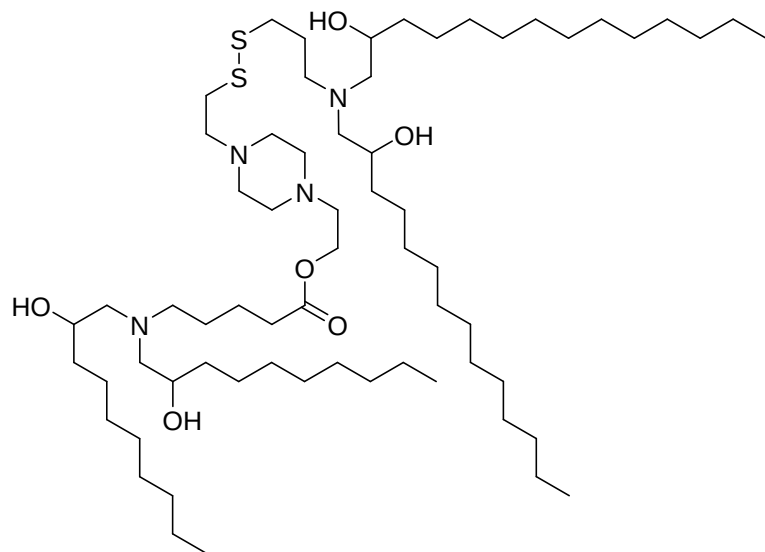
[0312] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,66 (bs, 4H), 2,87–2,36 (m, 30H), 1,87 (quint, 2H), 1,68–1,31 (m, 68H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₆₀H₁₂₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1059,9, observado = 1059,9.

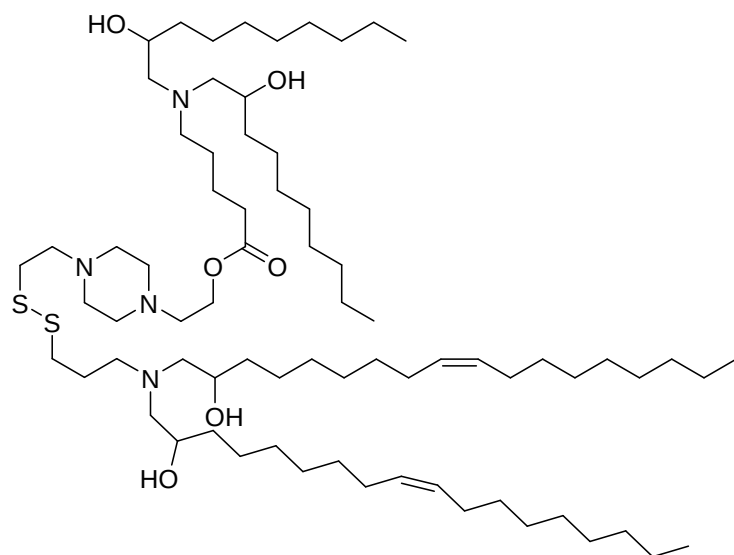
[0313] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-3-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,87–2,36 (m, 30H), 1,87 (quint, 2H), 1,68–1,31 (m, 76H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₆₄H₁₃₀N₄O₆S₂, [M+H] = 1116,0, observado = 1116,0.

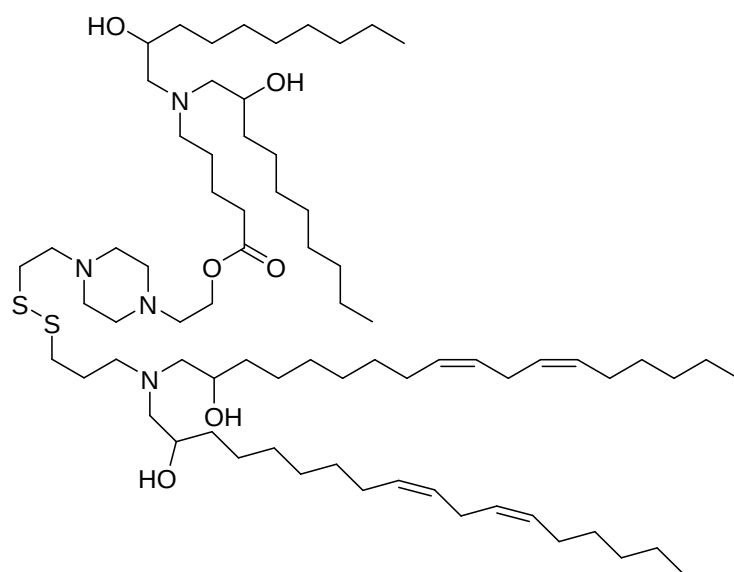
[0314] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H) 4,22 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 2,05 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 1,67–1,30 (m, 76H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1224,1$ observado = 1224,1.

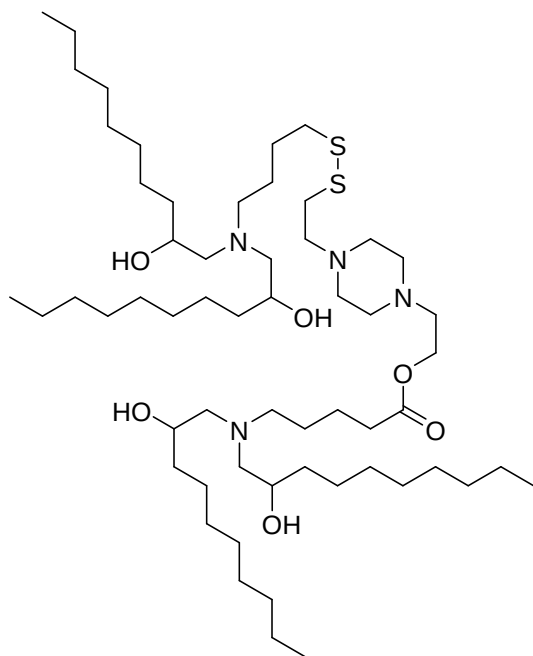
[0315] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxi-decil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-3-E18-2)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 8H) 4,22 (t, 2H), 3,64 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 2,06 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 1,67–1,30 (m, 68H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₂H₁₃₈N₄O₆S₂, [M+H] = 1220,0 observado = 1220,0.

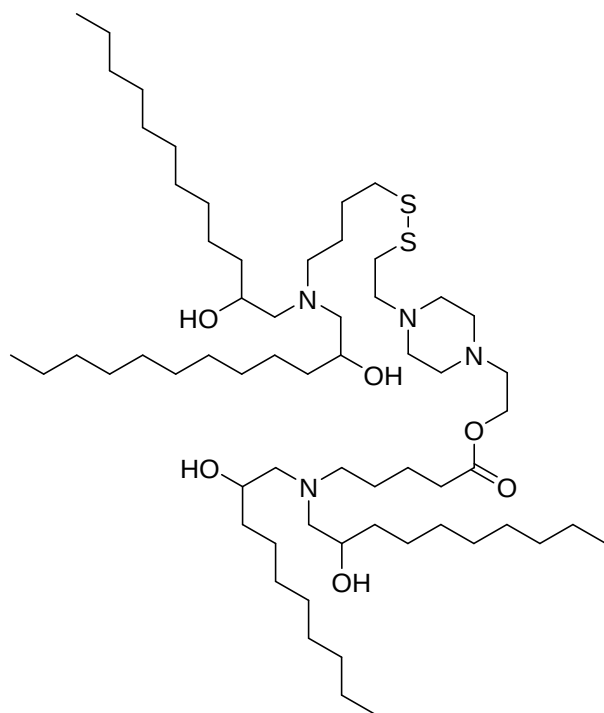
[0316] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxidecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-4-E10)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,87–2,36 (m, 30H), 1,75–1,31 (m, 64H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₅₇H₁₁₆N₄O₆S₂, [M+H] = 1017,9, observado = 1017,9.

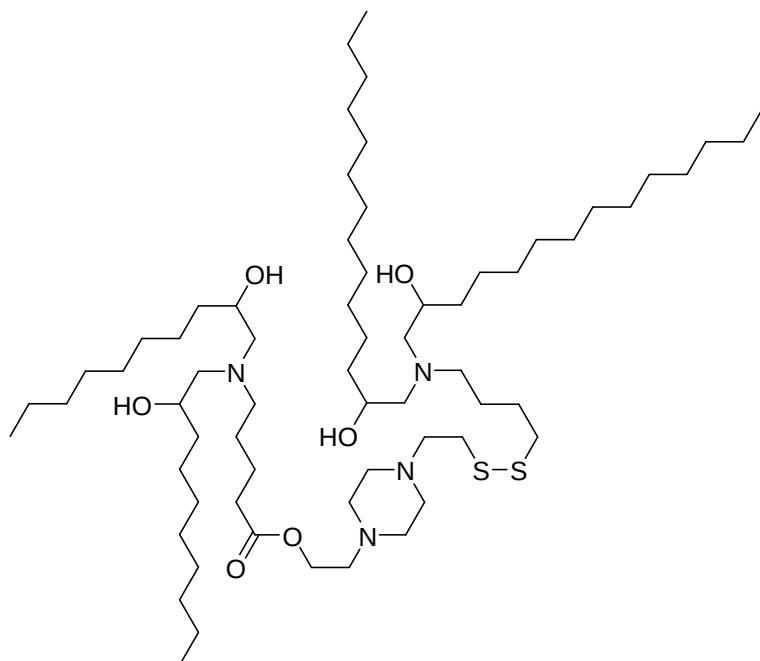
[0317] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,87–2,36 (m, 30H), 1,75–1,31 (m, 72H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1074,0$, observado = 1074,0.

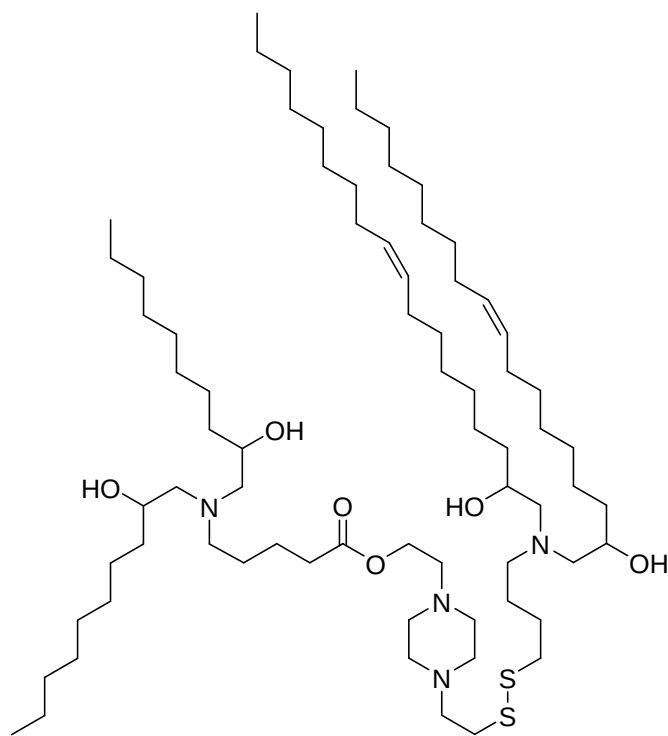
[0318]	Datos	analíticos	para	2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil
				5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-4-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,87–2,36 (m, 30H), 1,75–1,31 (m, 80H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1130,0$, observado = 1130,0.

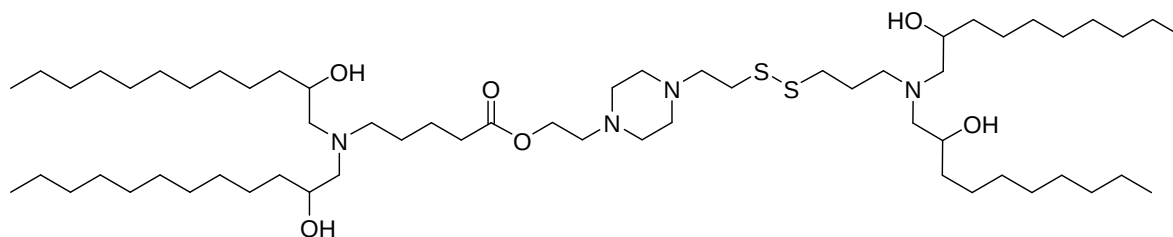
[0319] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H) 4,22 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 2,04 (m, 8H), 1,75–1,30 (m, 80H), 0,90 (t, 12H)

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1238,1$, observado = 1238,1.

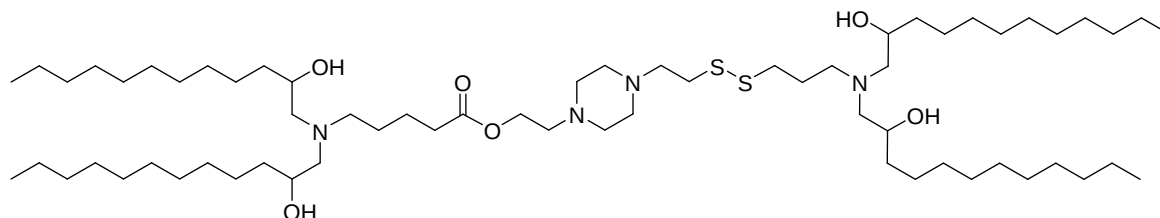
[0320] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxidecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,62 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,68–1,20 (m, 68H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1059,9$, observado = 1059,9.

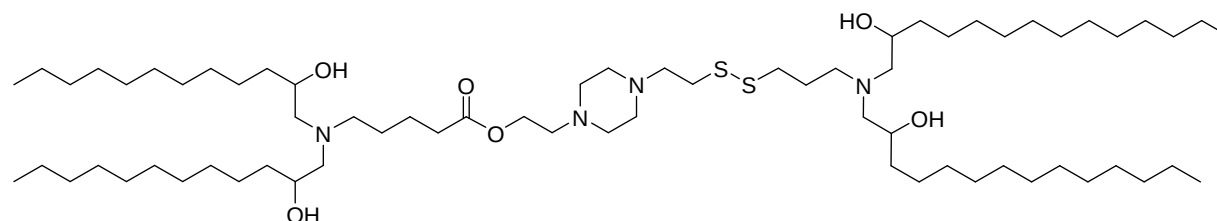
[0321] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-3-E12)



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,62 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,68–1,20 (m, 76H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1115,9$, observado = 1116,0.

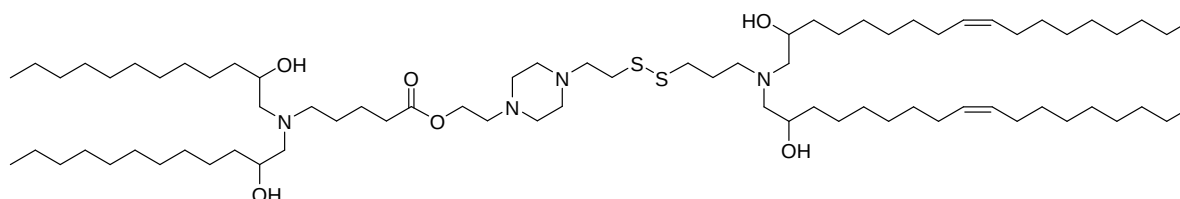
[0322] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-3-E14)



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,68–1,20 (m, 84H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1172,0$, observado = 1172,1.

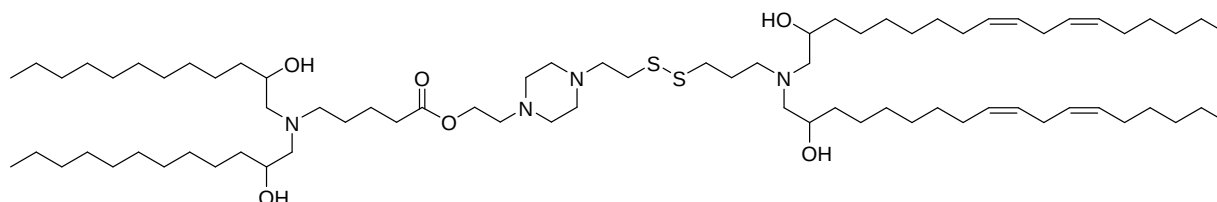
[0323] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,42–5,26 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,08–1,94 (m, 8H), 1,89–1,80 (m, 2H), 1,68–1,23 (m, 84H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{75}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1280,1$, observado = 1281,1.

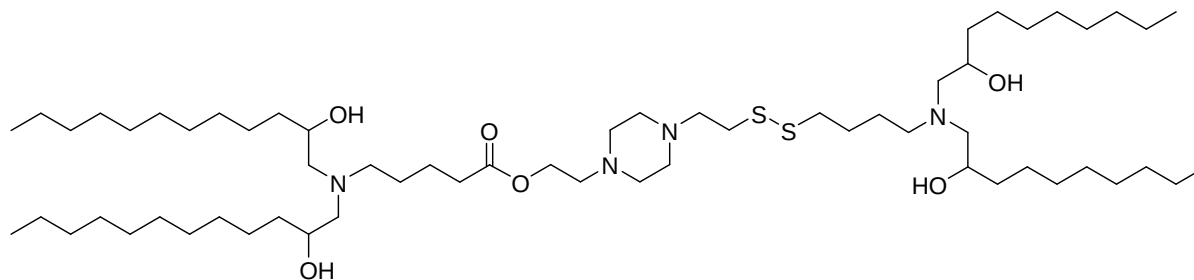
[0324] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,42–5,26 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,12–2,02 (m, 8H), 1,91–1,85 (m, 2H), 1,68–1,23 (m, 76H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1276,0$, observado = 1276,1.

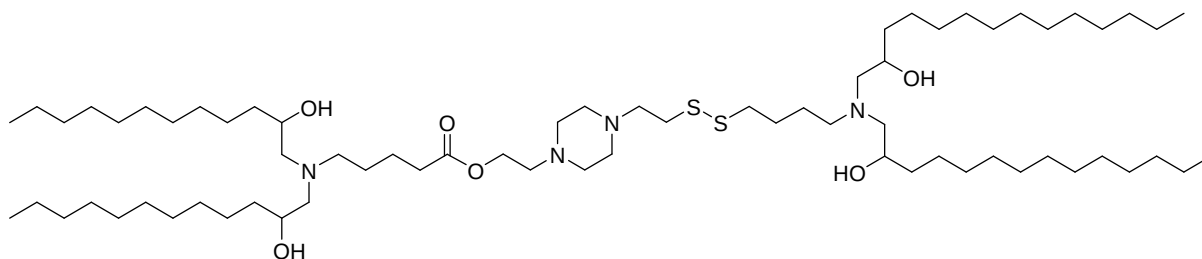
[0325] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,62 (bs, 4H), 2,86–2,33 (m, 30H), 1,78–1,20 (m, 72H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1073,9$, observado = 1073,9.

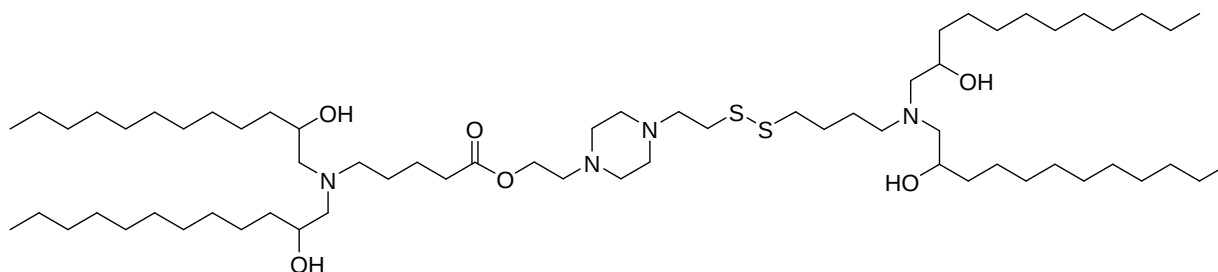
[0326] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-4-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,33 (m, 30H), 1,78–1,20 (m, 88H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1186,0$, observado = 1186,0.

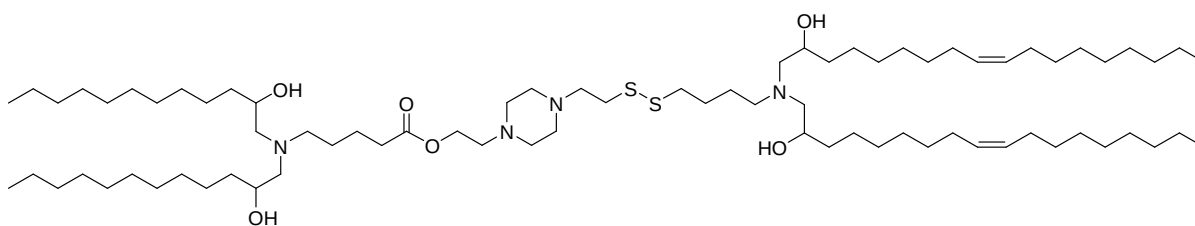
[0327] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,33 (m, 30H), 1,78–1,20 (m, 80H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1129,9$, observado = 1130,0.

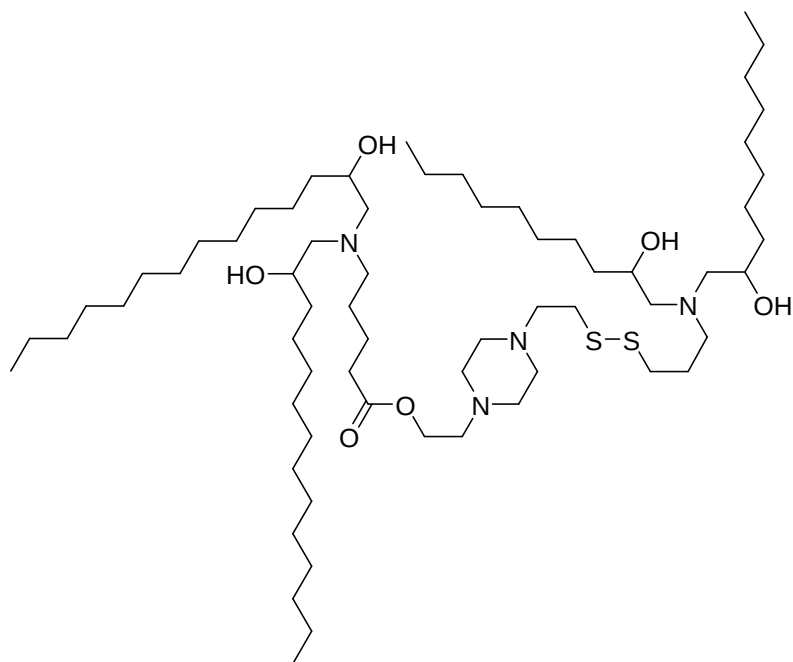
[0328] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,42–5,26 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,08–1,93 (m, 8H), 1,78–1,23 (m, 88H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{77}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1294,1$, observado = 1294,1.

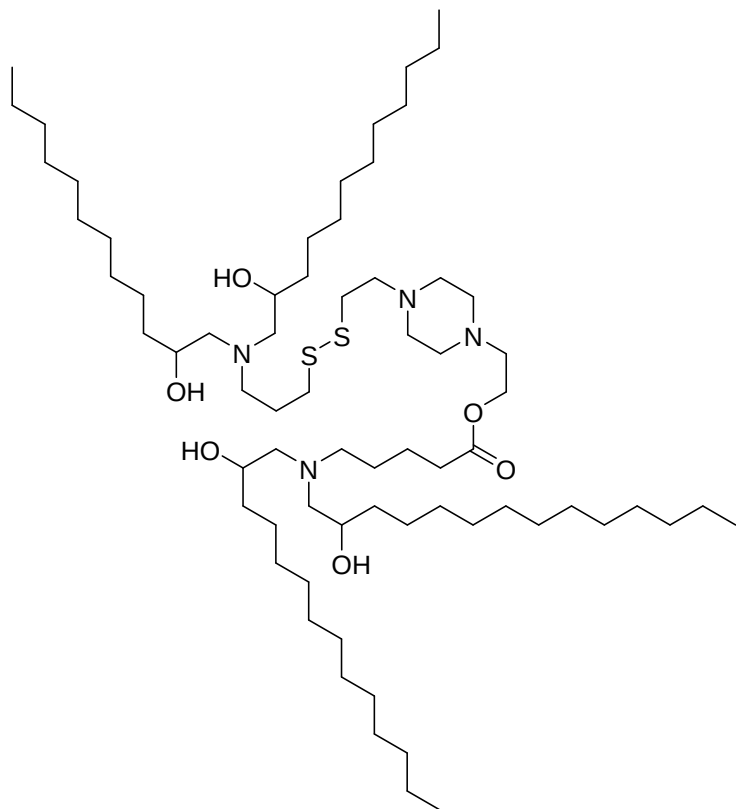
[0329] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,68–1,20 (m, 80H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1115,9$, observado = 1116,0.

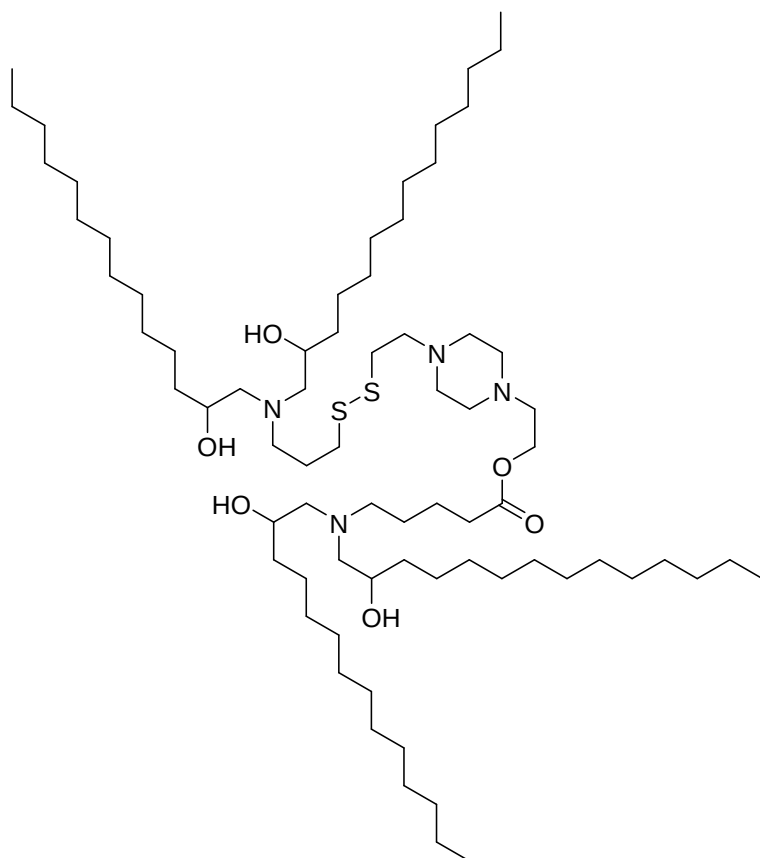
[0330] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,63 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,68–1,20 (m, 84H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1172,0$, observado = 1172,0.

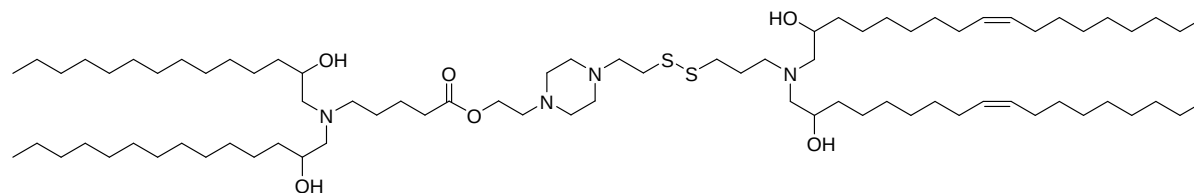
[0331]	Datos	analíticos	para	2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil
				5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,22 (t, 2H), 3,65 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,68–1,20 (m, 92H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1228,1$, observado = 1228,1.

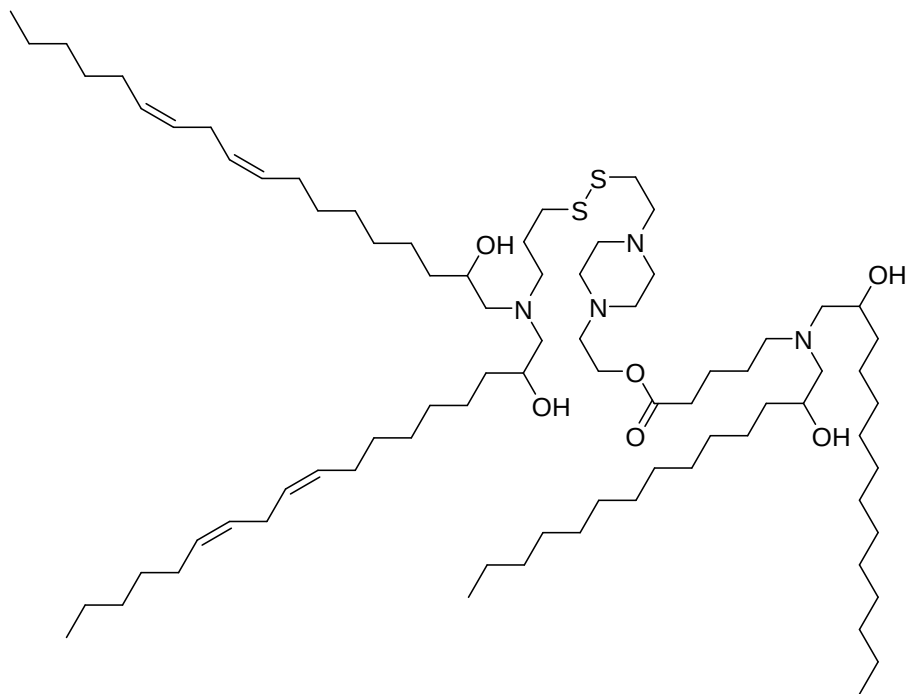
[0332] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,42–5,26 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,08–1,87 (m, 8H), 1,68–1,23 (m, 94H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1336,1$, observado = 1336,2.

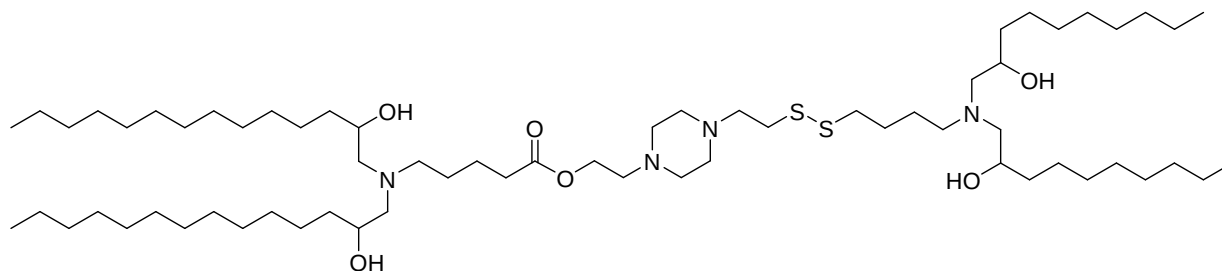
[0333] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-3-E18-2)

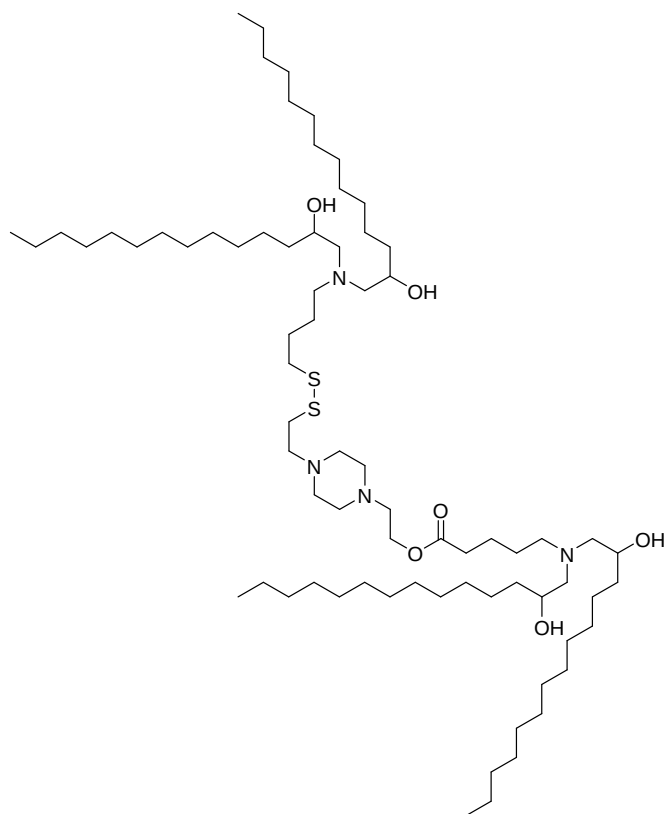


^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,42–5,26 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (bs, 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,12–2,02 (m, 8H), 1,91–1,85 (m, 2H), 1,68–1,23 (m, 84H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{154}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1332,1$, observado = 1333,2.

[0334] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi decil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-4-E10)

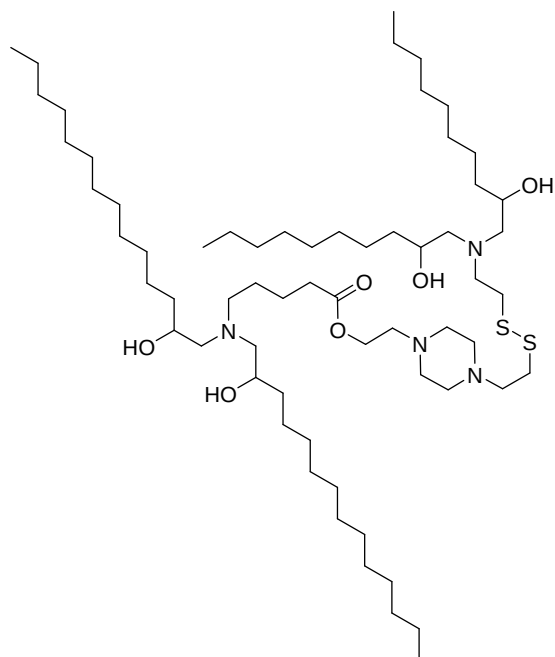




^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,18 (t, 2H), 3,76–3,46 (m, 8H), 2,86–2,42 (m, 26H), 2,33 (t, 2H), 1,74–1,52 (m, 8H), 1,60–1,51 (m, 2H), 1,48–1,16 (m, 88H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{148}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1242,1$, observado = 1241,9.

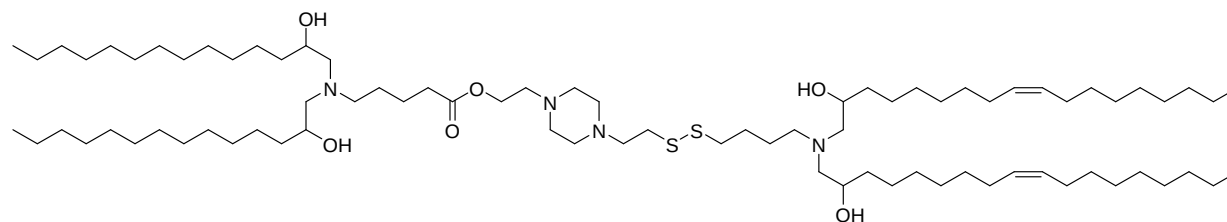
[0337] Datos analíticos para 2-(4-(2-((2-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)etil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-2-E10)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 4,18 (t, 2H), 3,40–3,76 (m, 8H), 2,40–2,92 (m, 28H), 2,32 (t, 2H), 1,52–1,74 (m, 4H), 1,18–1,48 (m, 72H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1101,9$, observado = 1101,9.

[0338] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato(GL-HEPES-E4-E14-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,61–1,30 (m, 96H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{81}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1350,2$, observado = 1350,2.

CCCCCCCCCCCC(O)CN(CCCCCCCCCC(O)C)CCC(=O)OCCN1CCN(CC1)CCSSCCCN(C(O)CCCCCCCCC/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C=C/C)C(O)CCCCCCCCC/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C=C/C

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₃₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1202.0, observado = 1202.0.

CCCCCCCCCCCCCCCC(O)CN(CCCCCCCCCCCCCC(O))CC(=O)OCN1CCN(CC1)CCSSCCN(CCCCCCCCCCCCCC(O)C/C=C\C/C=C\C/C=C\C/C=C\CCCCCCCC)C(O)/C=C\C/C=C\C/C=C\C/C=C\CCCCCCCC

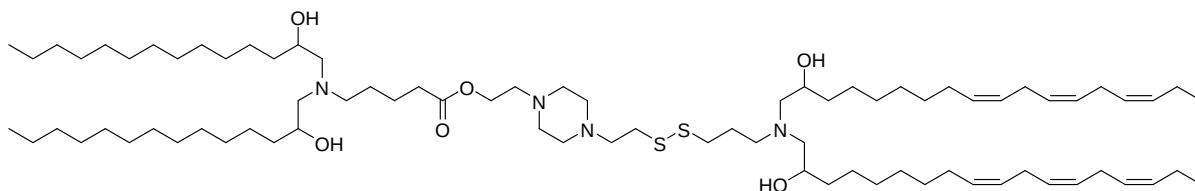
Análisis de APCI–MS: calculado C₇₉H₁₄₈N₄O₆S₂, [M+H] = 1314,1, observado = 1314,1.

CCCCCCCC(O)CN(CCCCCC(O)C)CCCCC(=O)OCCN1CCN(CCSSCCNC(CO)C/C=C/C/C=C/C/C=C/C/C=C/C)CC1

^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,87 (quint, 2H), 1,65–1,31 (m, 52H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1216,0$, observado = 1216,0.

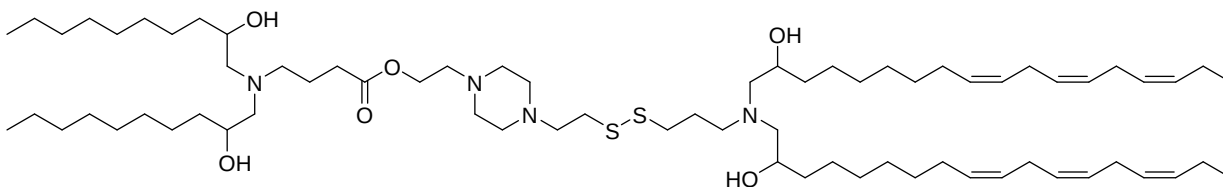
[0342] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,87 (quint, 2H), 1,63–1,29 (m, 68H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1328,1$, observado = 1328,1.

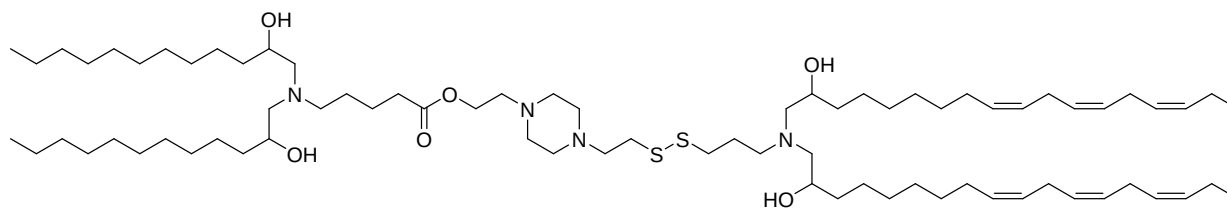
[0343] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxicetadecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,87–2,38 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,91–1,78 (m, 4H), 1,45–1,31 (m, 48H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1202,0$, observado = 1202,0.

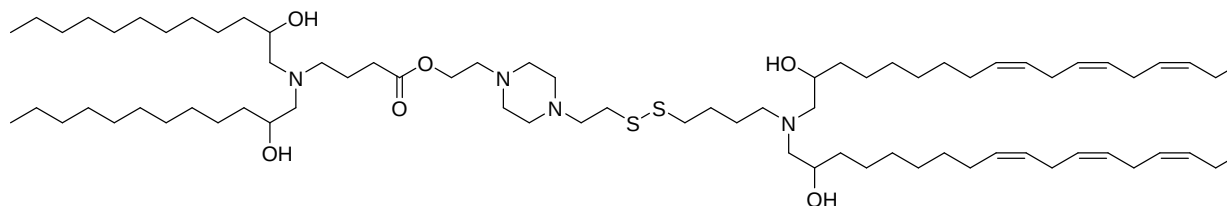
[0344] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxicetadecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,38 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 1,68–1,30 (m, 60H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1272,0$, observado = 1272,0.

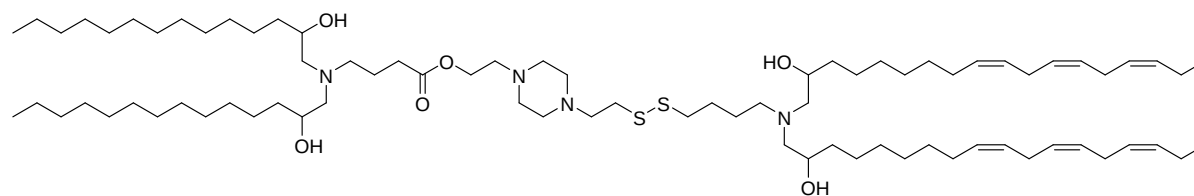
[0345] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiodecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E12-DS-4-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,77–1,29 (m, 62H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1272,0$, observado=1272,1.

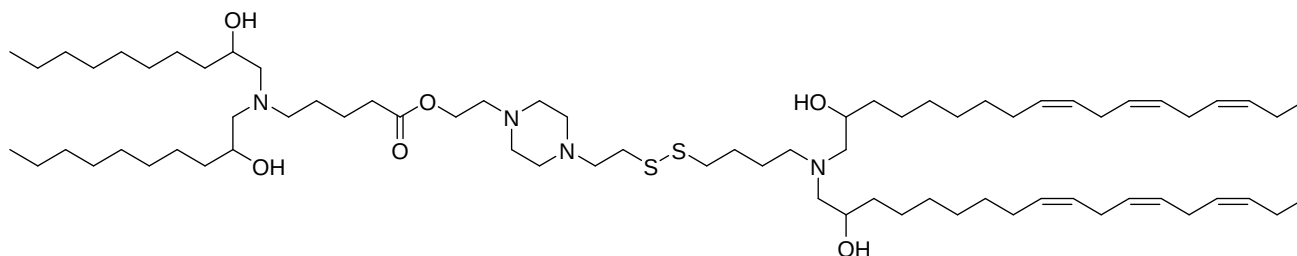
[0346] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-4-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,38 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,77–1,29 (m, 70H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1328,1$, observado = 1328,1.

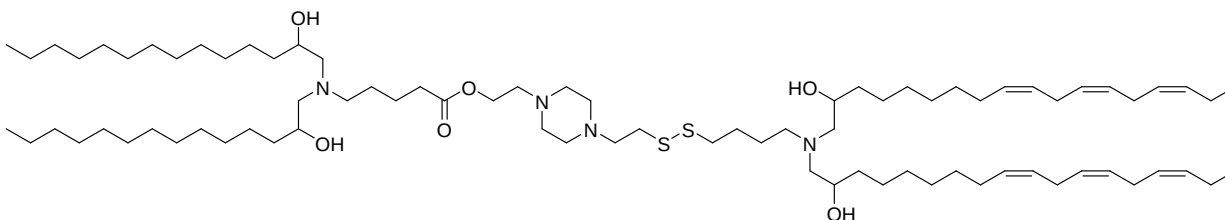
[0347] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E10-DS-4-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,77–1,31 (m, 56H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1230,0$, observado = 1230,0.

[0348] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-4-E18-3)

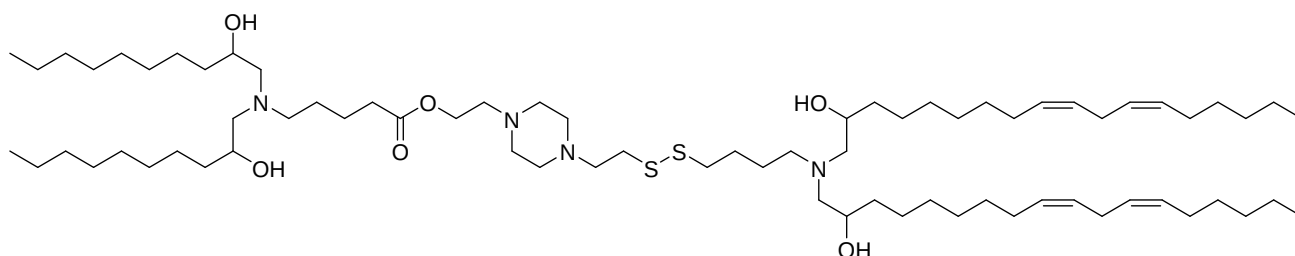


^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,77–1,31 (m, 72H), 0,98 (t, 6H) 0,90 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{81}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1342,1$, observado = 1342,1.

[0349] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-

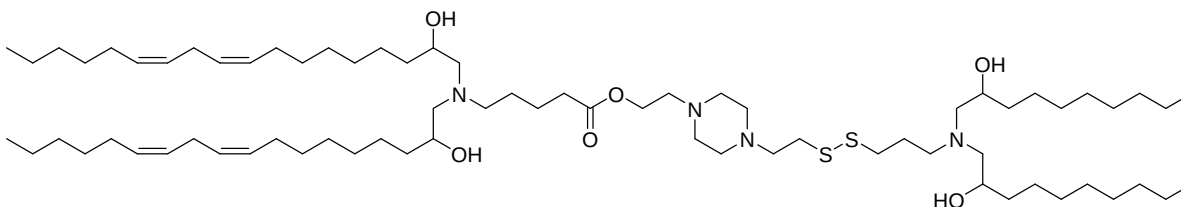
E4-E10-DS-4-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 34H), 2,03 (m, 8H), 1,61–1,30 (m, 68H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1234,0$, observado = 1234,0.

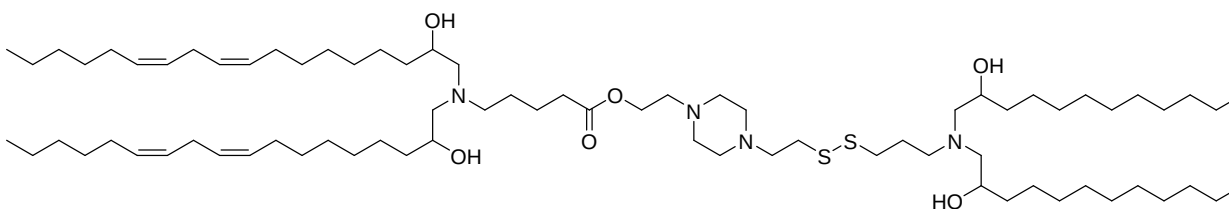
[0350] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiocetadecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 34H), 2,06 (m, 8H), 1,87 (quint, 2H) 1,68–1,32 (m, 64H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1220,0$, observado = 1220,0.

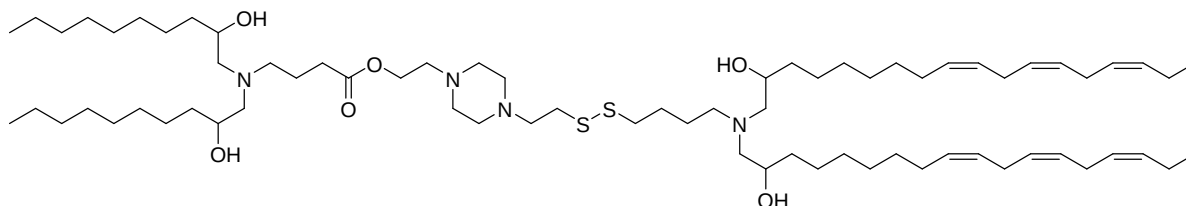
[0351] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 34H), 2,06 (m, 8H), 1,87 (quint, 2H) 1,68–1,32 (m, 72H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₆H₁₄₆N₄O₆S₂, [M+H] = 1276,1, observado = 1276,1.

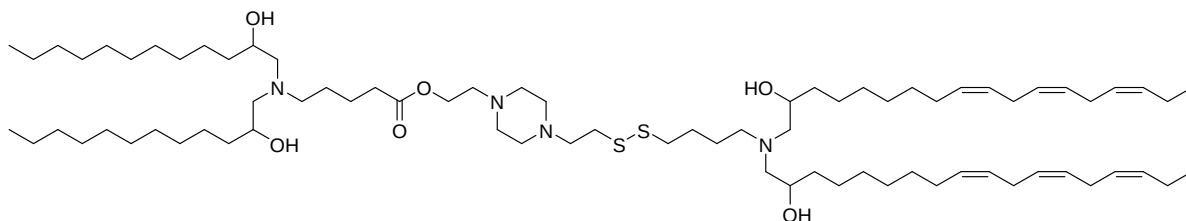
[0352] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E10-DS-4-E18-3)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,83–2,37 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,78 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,47–1,30 (m, 48H), 1,00–0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₂H₁₃₄N₄O₆S₂, [M+H] = 1216,0, observado = 1216,0.

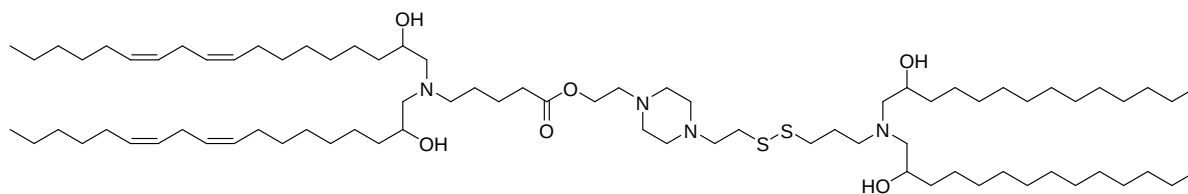
[0353] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiocetadecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-4-E18-3)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,36 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 38H), 2,06 (m, 8H), 1,72–1,30 (m, 64H), 1,00–0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₇H₁₄₄N₄O₆S₂, [M+H] = 1286,0, observado = 1286,1.

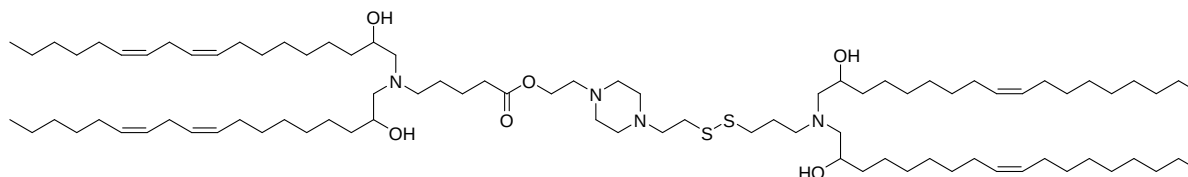
[0354] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxiocetadecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 34H), 2,06 (m, 8H), 1,87 (t, 2H), 1,65–1,30 (m, 80H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{154}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1332,1$, observado = 1332,1.

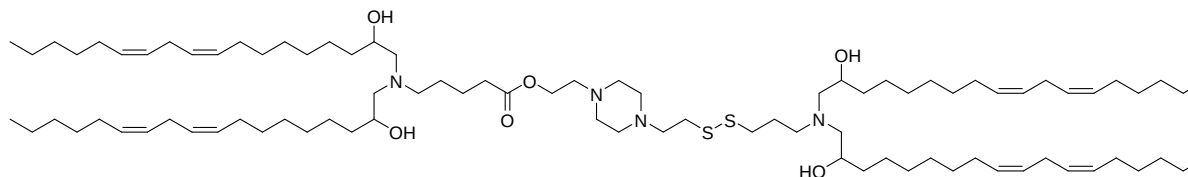
[0355] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 34H), 2,06 (m, 16H), 1,87 (t, 2H), 1,65–1,30 (m, 80H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{166}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1440,2$, observado = 1440,2.

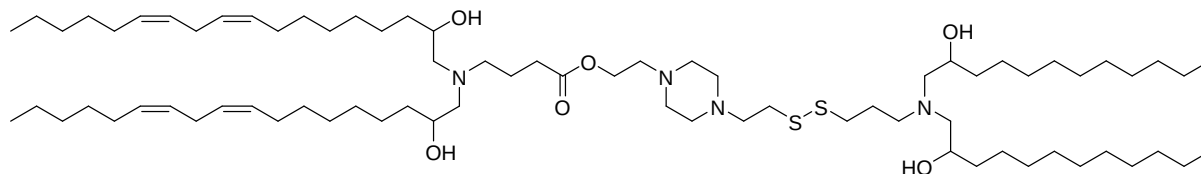
[0356] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 38H), 2,06 (m, 16H), 1,87 (t, 2H), 1,65–1,30 (m, 68H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{162}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1436,2$, observado = 1436,2.

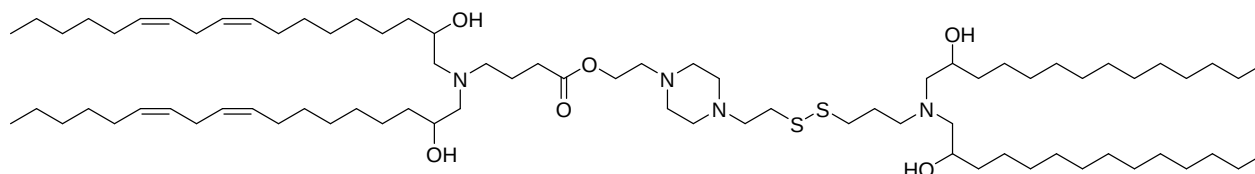
[0357] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 34H), 2,06 (m, 8H), 1,87–1,65 (m, 4H), 1,48–1,30 (m, 68H), 0,91 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{75}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1262,1$, observado = 1262,1.

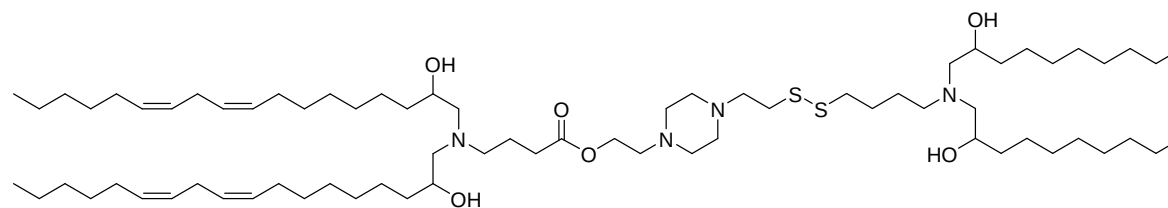
[0358] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 34H), 2,06 (m, 8H), 1,87–1,65 (m, 4H), 1,48–1,30 (m, 76H), 0,91 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{79}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1318,1$, observado = 1318,1.

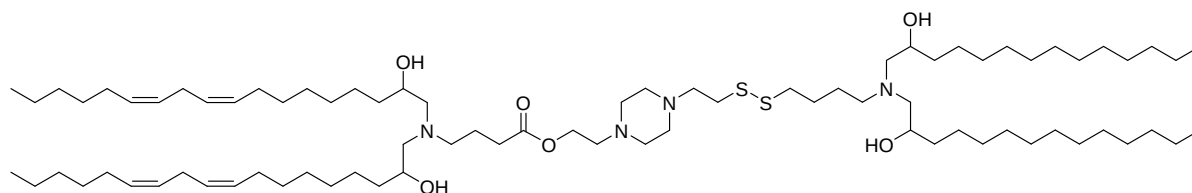
[0359] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxidecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-4-E10)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,83–2,37 (m, 34H), 2,09 (m, 8H), 1,78 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,62–1,30 (m, 60H), 0,91 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₂H₁₃₈N₄O₆S₂ [M+H] = 1220,0, observado = 1219,9.

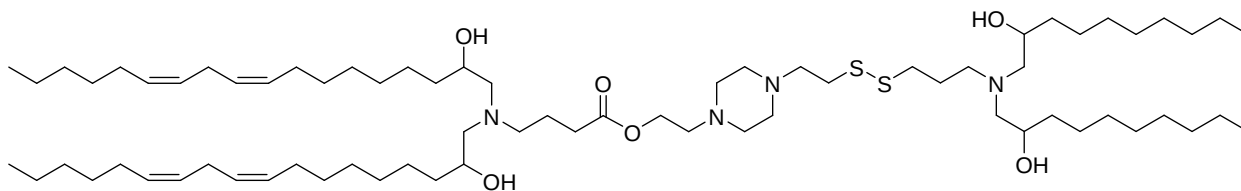
[0360] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-4-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,36 (m, 8H), 4,23 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 34H), 2,09 (m, 8H), 1,78 (m, 4H), 1,63–1,30 (m, 78H), 0,91 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₈₀H₁₅₄N₄O₆S₂ [M+H] = 1332,1, observado = 1332,1.

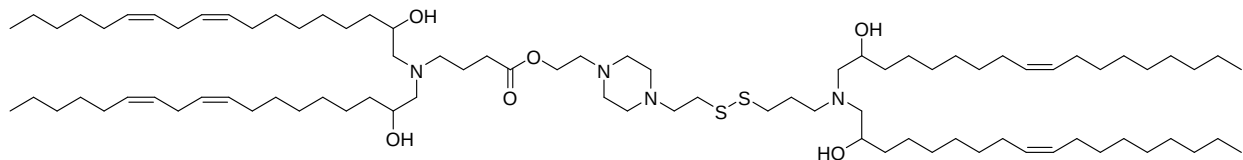
[0361] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi decil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-3-E10)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 34H), 2,09 (m, 8H), 1,92–1,77 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 60H), 0,91 (t, 12H).

[0362] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₃₆N₄O₆S₂ [M+H] = 1206,0, observado = 1206,0.

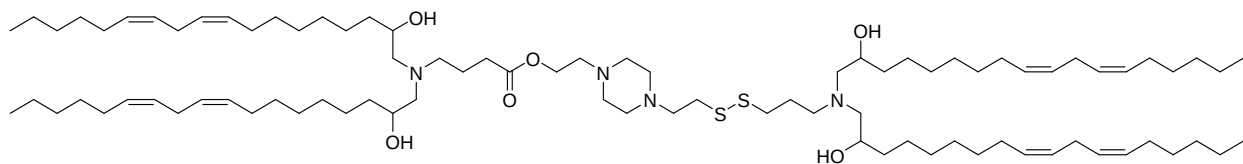
[0363] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 12H), 4,23 (t, 2H), 3,66 (s, br., 4H), 2,83–2,37 (m, 34H), 2,08 (m, 16H), 1,95–1,78 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 76H), 0,91 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{164}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1426,2$, observado = 1426,2.

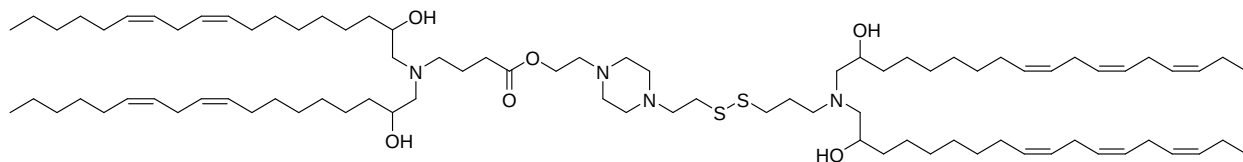
[0364] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 38H), 2,08 (m, 16H), 1,90–1,75 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 64H), 0,91 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1422,2$, observado = 1422,1.

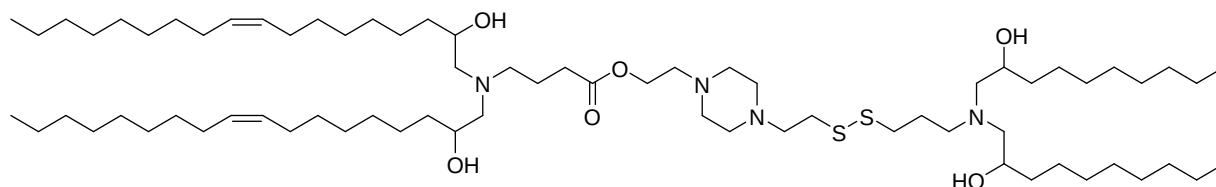
[0365] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 20H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,84–2,37 (m, 42H), 2,09 (m, 16H), 1,87–1,77 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 52H), 1,00–0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{156}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1418,1$, observado = 1418,2.

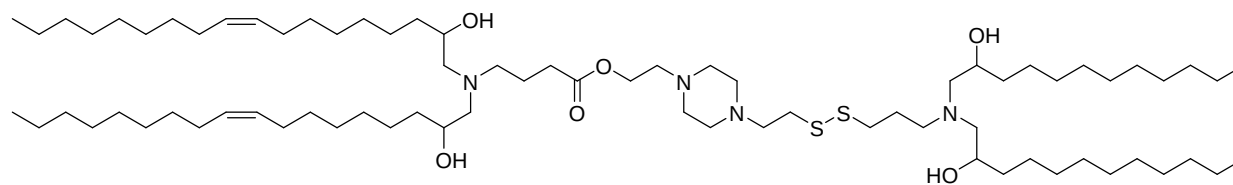
[0366] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi decil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 30H), 2,08 (m, 16H), 1,87–1,77 (m, 4H) 1,46–1,30 (m, 72H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1210,0$, observado = 1210,0.

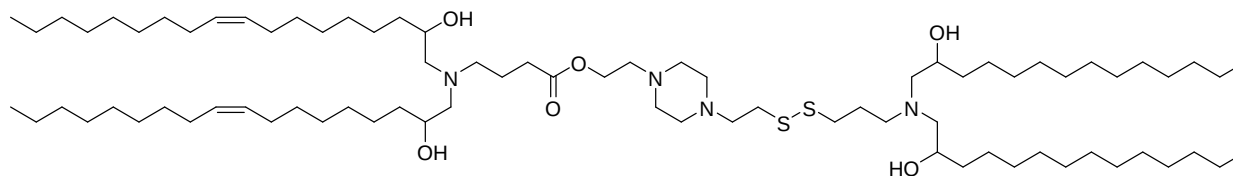
[0367] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi dodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,33 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,86–2,38 (m, 30H), 2,01 (m, 8H), 1,90–1,74 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 80H), 0,89 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{75}\text{H}_{148}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1266,2$, observado = 1266,1.

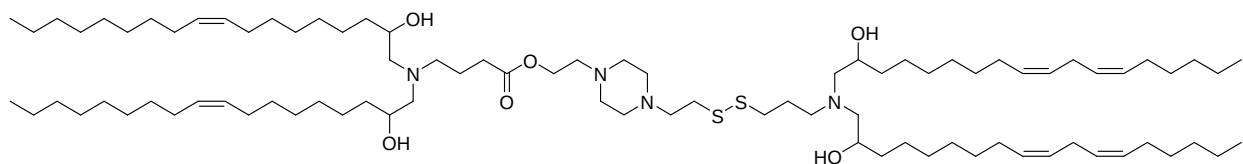
[0368] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi tetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,85–2,39 (m, 30H), 2,04 (m, 16H), 1,87–1,77 (m, 4H) 1,46–1,30 (m, 88H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1322,1$, observado = 1322,2.

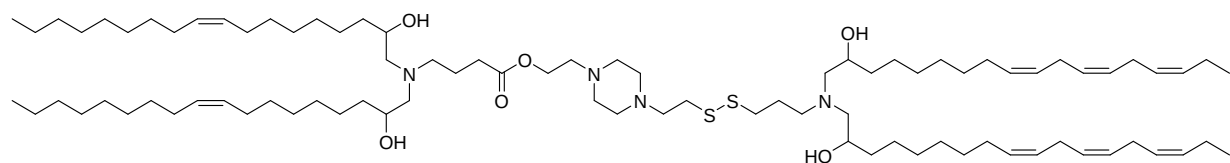
[0369] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxi octadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,32 (m, 12H), 4,21 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 34H), 2,09 (m, 16H), 1,92–1,77 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 76H), 0,88 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{164}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1426,2$, observado = 1426,2.

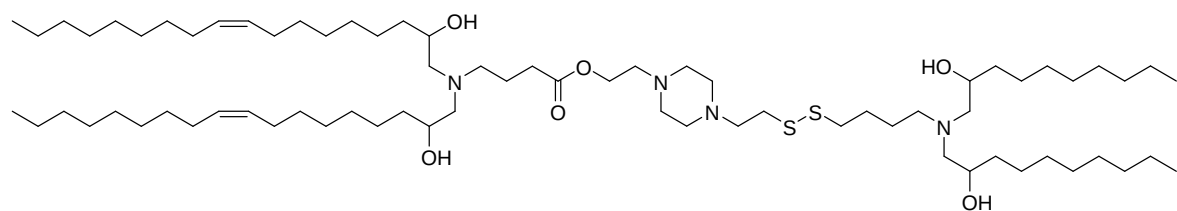
[0370] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,88–2,37 (m, 38H), 2,09 (m, 16H), 1,92–1,77 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 64H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1422,2$, observado = 1422,2.

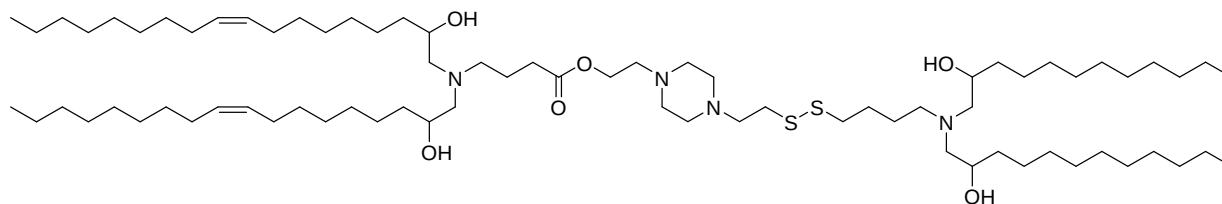
[0371] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi decil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,86–2,37 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,60–1,30 (m, 74H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C72H142N4O6S2 [M+H] = 1224,1, observado = 1224,1.

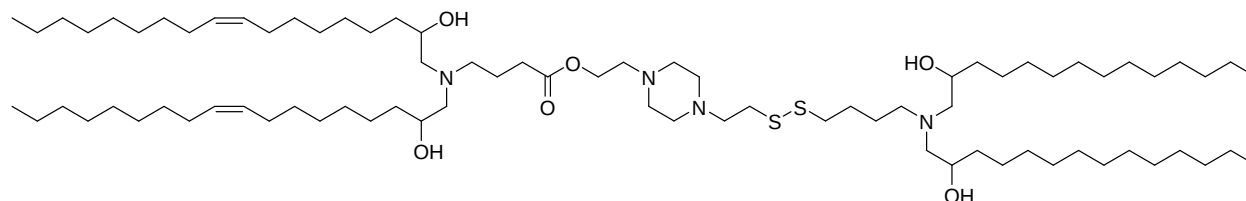
[0372] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-4-E12)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,88–2,37 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,60–1,30 (m, 82H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C74H150N4O6S2 [M+H] = 1280,2, observado = 1280,2.

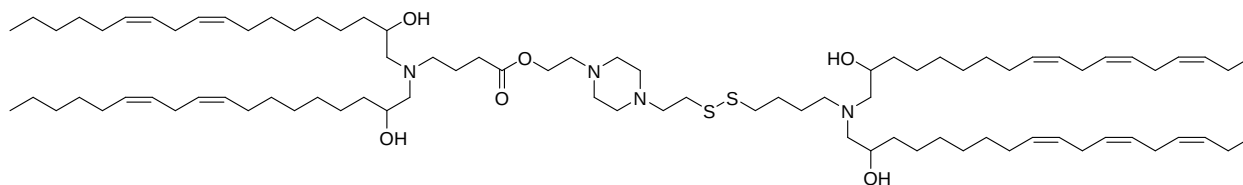
[0373] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-4-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,33 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 30H), 2,01 (m, 8H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,60–1,30 (m, 90H), 0,89 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C80H158N4O6S2 [M+H] = 1336,2, observado = 1336,1.

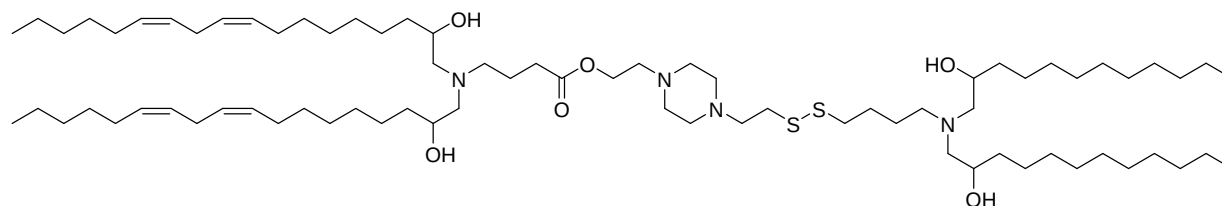
[0374] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-4-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,36 (m, 20H), 4,23 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 42H), 2,09 (m, 16H), 1,78 (m, 4H), 1,60–1,35 (m, 54H), 1,00–0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1432,2$, observado = 1432,1.

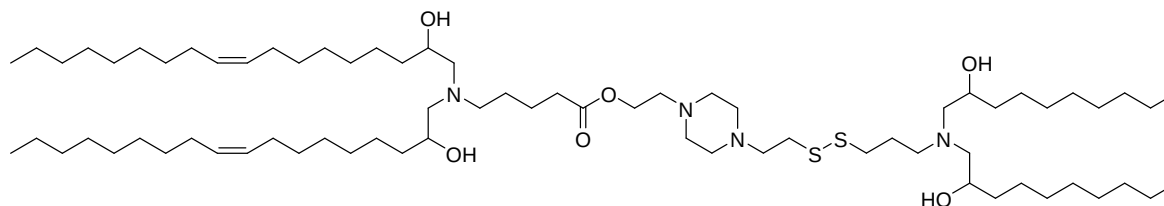
[0375] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,83–2,37 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,59–1,30 (m, 70H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1276,1$, observado = 1276,0.

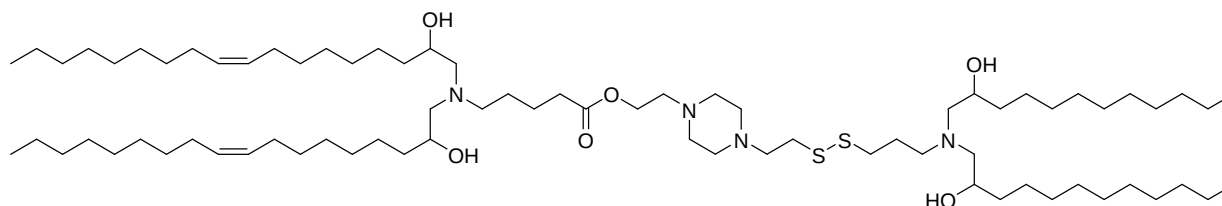
[0376] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-3-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,37 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,86 (quint., 2H), 1,65–1,30 (m, 76H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1224,1$, observado = 1224,1.

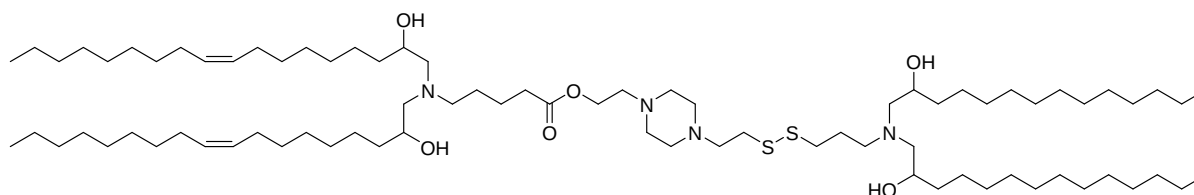
[0377] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxióctadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-3-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,37 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,86 (quint., 2H), 1,65–1,30 (m, 84H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1280,2$, observado = 1280,1.

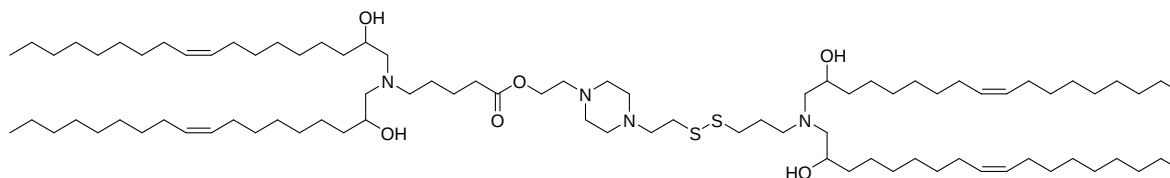
[0378] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxióctadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,33 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,01 (m, 8H), 1,86 (quint., 2H), 1,64–1,30 (m, 92H), 0,89 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1336,2$, observado = 1336,2.

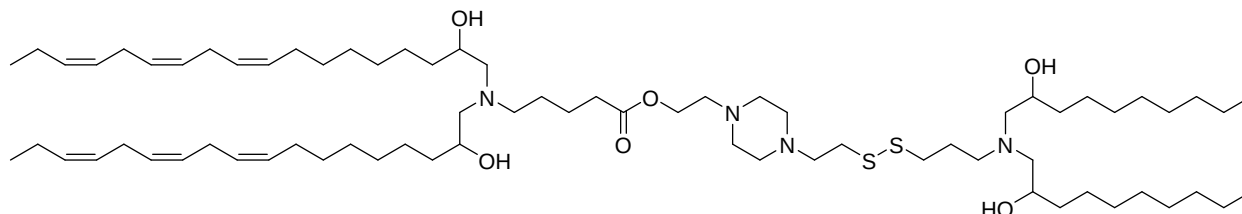
[0379] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxióctadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxióctadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,33 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,02 (m, 16H), 1,86 (quint., 2H), 1,64–1,30 (m, 92H), 0,89 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₈₈H₁₇₀N₄O₆S₂ [M+H] = 1444,3, observado = 1444,3.

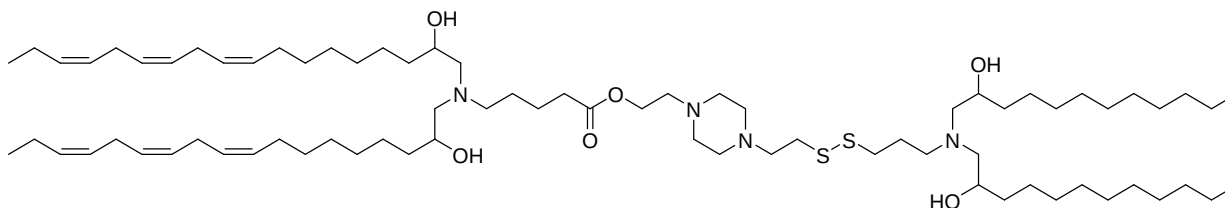
[0380] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi decil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-3-E10)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,33 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,86 (quint., 2H), 1,65–1,31 (m, 52H), 1,01–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₂H₁₃₄N₄O₆S₂ [M+H] = 1216,0, observado = 1216,0.

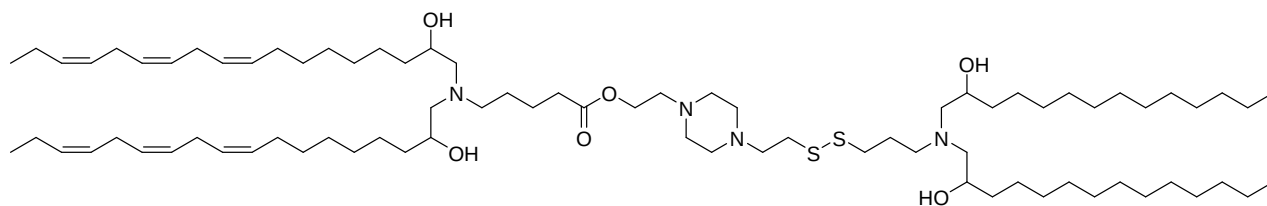
[0381] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi dodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-3-E12)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,33 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,86 (quint., 2H), 1,65–1,31 (m, 60H), 1,01–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₆H₁₄₂N₄O₆S₂ [M+H] = 1272,0, observado = 1272,1.

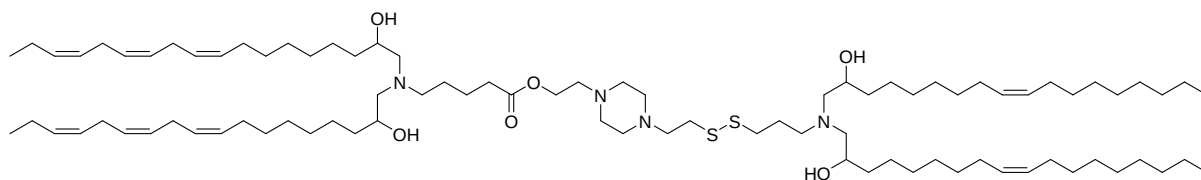
[0382] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis(2-hidroxi tetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-3-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,33 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,86 (quint., 2H), 1,65–1,29 (m, 68H), 1,01–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1328,1$, observado = 1328,1.

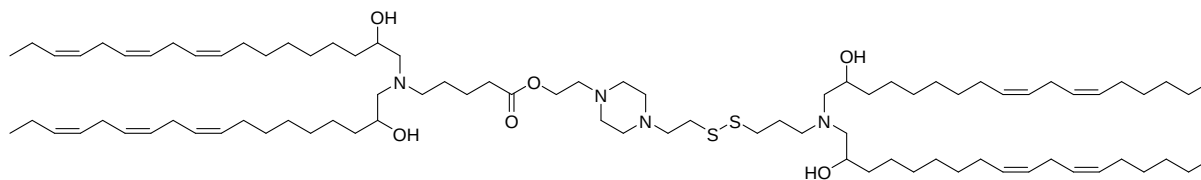
[0383] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 16H), 4,21 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,81–2,33 (m, 38H), 2,05 (m, 16H), 1,86 (quint., 2H), 1,64–1,27 (m, 68H), 1,01–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{162}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1436,2$, observado = 1436,2.

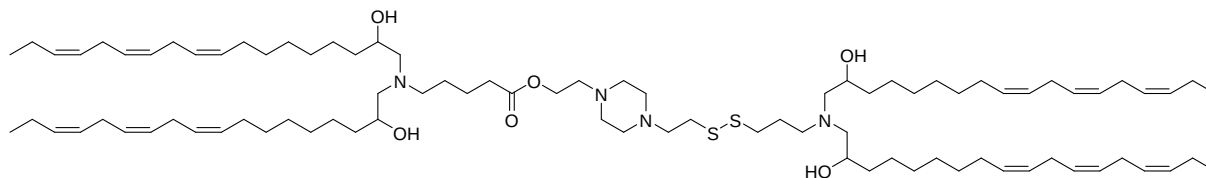
[0384] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 20H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,33 (m, 42H), 2,09 (m, 16H), 1,86 (quint., 2H), 1,62–1,32 (m, 56H), 1,00–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1432,2$, observado = 1432,2.

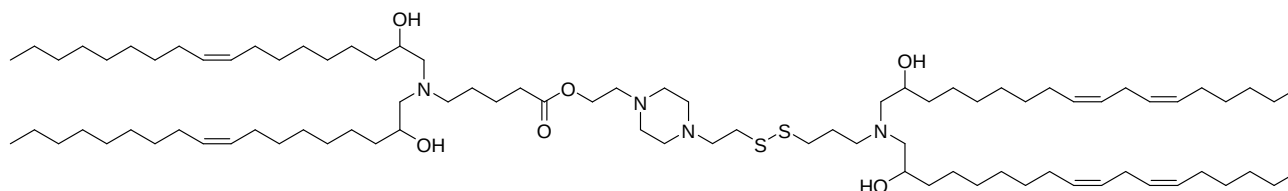
[0385] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,37 (m, 24H), 4,22 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,82–2,33 (m, 46H), 2,05 (m, 16H), 1,86 (quint., 2H), 1,62–1,32 (m, 44H), 0,97 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{154}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1428,2$, observado = 1428,2.

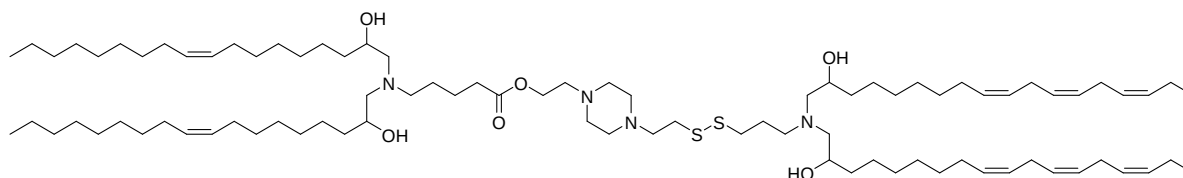
[0386] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxi-octadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,35 (m, 12H), 4,19 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,36 (m, 34H), 2,03 (m, 16H), 1,86 (quint., 2H), 1,61–1,30 (m, 80H), 0,88 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{166}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1440,2$, observado = 1440,3.

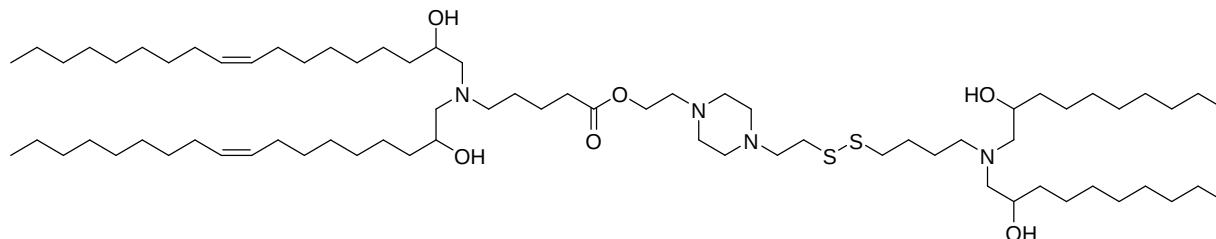
[0387] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxi-octadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-3-E18-3)



¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,36 (m, 16H), 4,19 (t, 2H), 3,61 (s, br., 4H), 2,86–2,36 (m, 38H), 2,01 (m, 16H), 1,86 (quint., 2H), 1,61–1,30 (m, 80H), 0,97 (t, 6H), 0,88 (t, 6H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₈₈H₁₆₂N₄O₆S₂ [M+H] = 1436,2, observado = 1436,2.

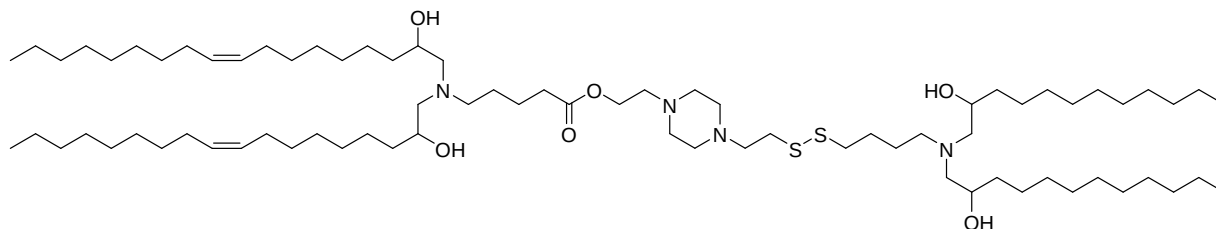
[0388] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-4-E10)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,73–1,30 (m, 80H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₃H₁₄₄N₄O₆S₂ [M+H] = 1238,1, observado = 1238,1.

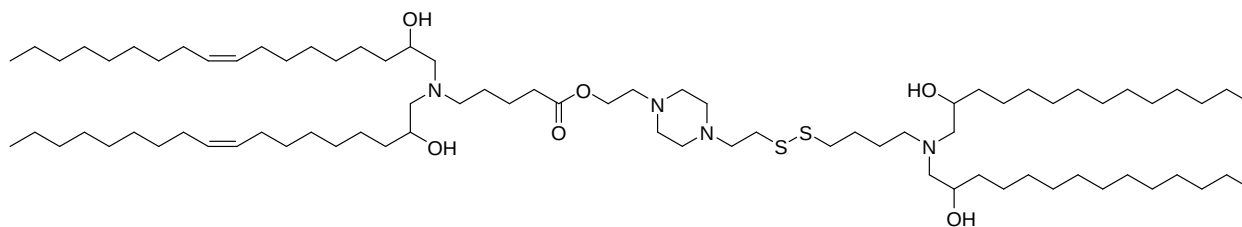
[0389] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-4-E12)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,36 (m, 30H), 2,03 (m, 8H), 1,73–1,30 (m, 88H), 0,90 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₇H₁₅₂N₄O₆S₂ [M+H] = 1294,1, observado = 1294,1.

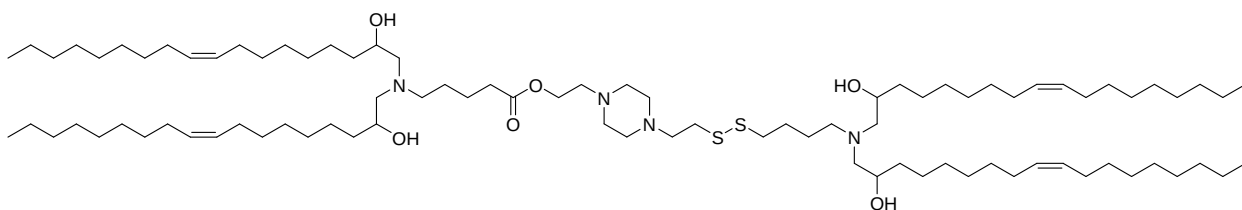
[0390] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-4-E14)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 5,34 (m, 4H), 4,19 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,33 (m, 30H), 2,00 (m, 8H), 1,70–1,25 (m, 96H), 0,88 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{81}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1350,2$, observado = 1350,2.

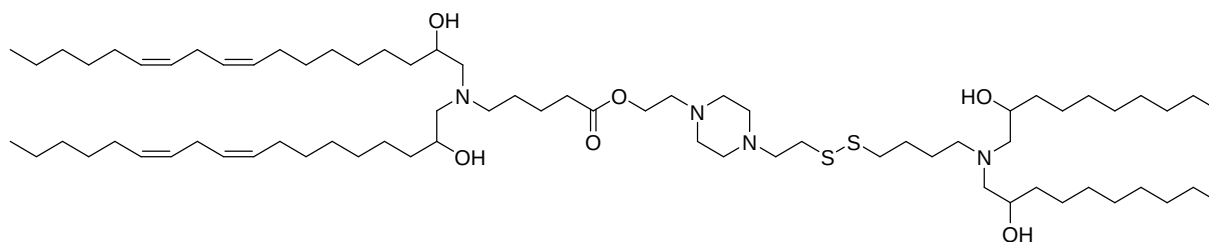
[0391] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 5,34 (m, 8H), 4,19 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,83–2,31 (m, 30H), 2,00 (m, 16H), 1,70–1,26 (m, 96H), 0,88 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{172}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1458,3$, observado = 1458,3.

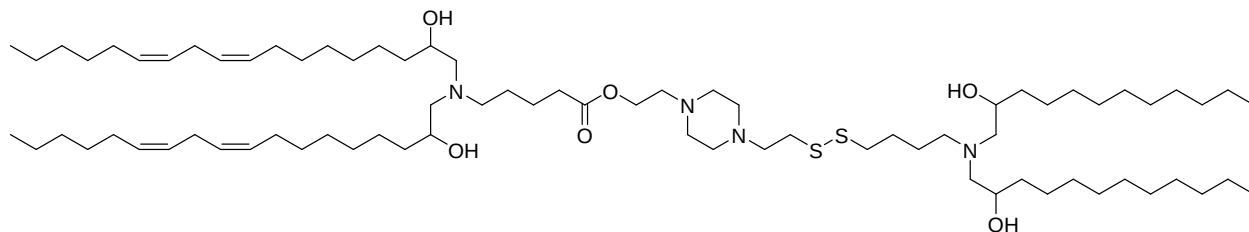
[0392] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiocetadecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,23 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,78 (m, 4H), 1,75–1,35 (m, 64H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₃H₁₄₀N₄O₆S₂ [M+H] = 1234,0, observado = 1233,9.

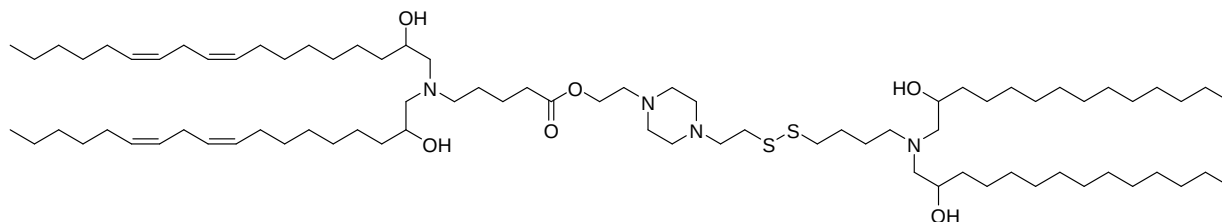
[0393] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiotadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-4-E12)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,87–2,34 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,74–1,30 (m, 76H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₇H₁₄₈N₄O₆S₂ [M+H] = 1290,1, observado = 1290,1.

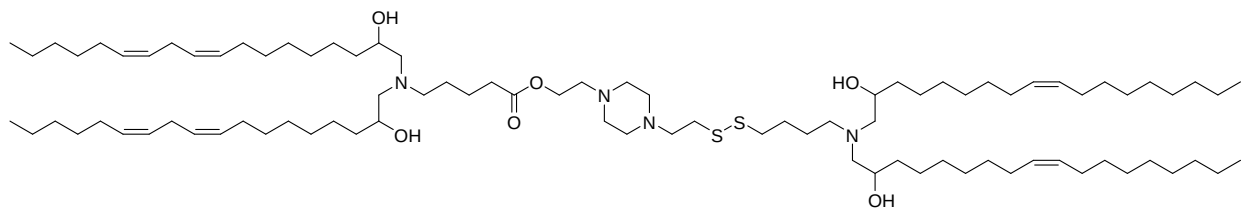
[0394] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiotadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-4-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,34 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,74–1,30 (m, 84H), 0,90 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₈₁H₁₅₆N₄O₆S₂ [M+H] = 1356,1, observado = 1356,1.

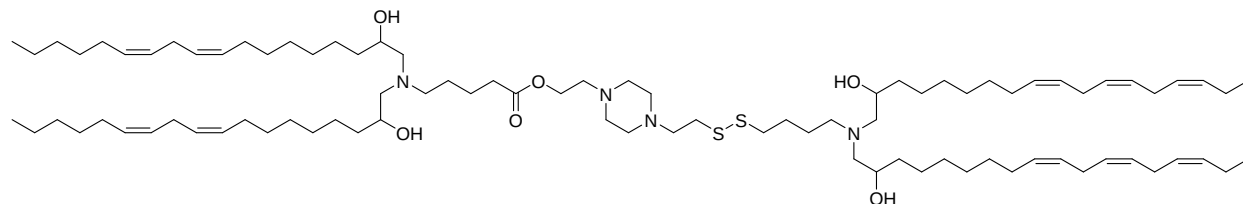
[0395] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiotadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiotadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-4-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,33 (m, 12H), 4,21 (t, 2H), 3,61 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 34H), 2,08 (m, 16H), 1,73–1,30 (m, 84H), 0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{168}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1454,2$, observado = 1454,2.

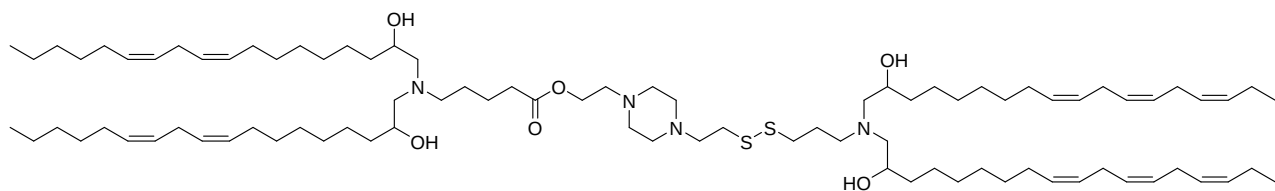
[0396] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-4-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 20H), 4,21 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 42H), 2,08 (m, 16H), 1,65–1,35 (m, 64H), 1,00–0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1446,2$, observado = 1446,2.

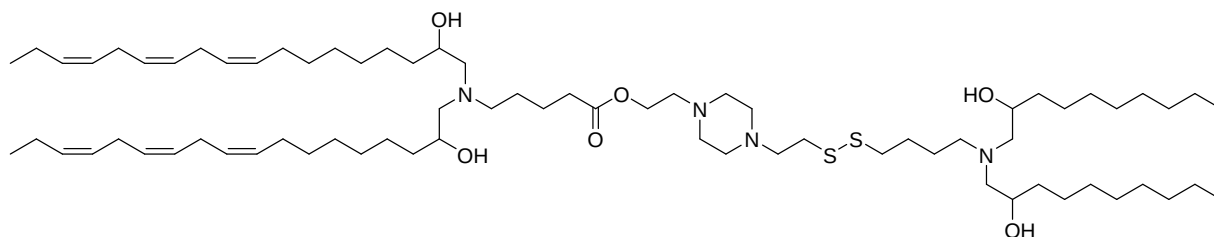
[0397] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 20H), 4,21 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,87–2,34 (m, 42H), 2,09 (m, 16H), 1,86 (m, 2H), 1,62–1,32 (m, 62H), 1,00–0,88 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1432,2$, observado = 1432,1.

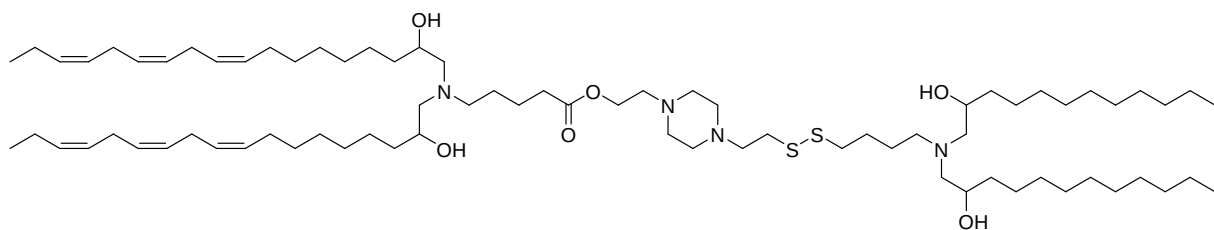
[0398] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-4-E10)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,83–2,33 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,75–1,31 (m, 56H), 1,00–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1231,0$, observado = 1231,1.

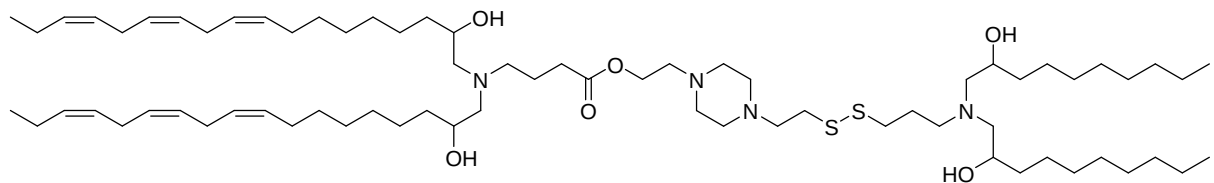
[0399] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,75–1,29 (m, 64H), 1,00–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{77}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1268,1$, observado = 1268,1.

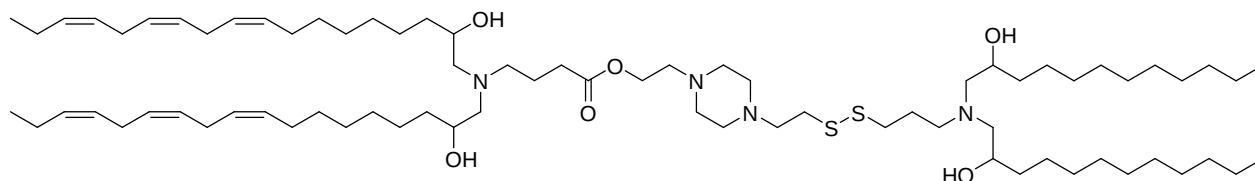
[0400] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-3-E10)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,34 (m, 12H), 4,21 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,85–2,37 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,92–1,77 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 48H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₃₂N₄O₆S₂ [M+H] = 1201,9, observado = 1201,9.

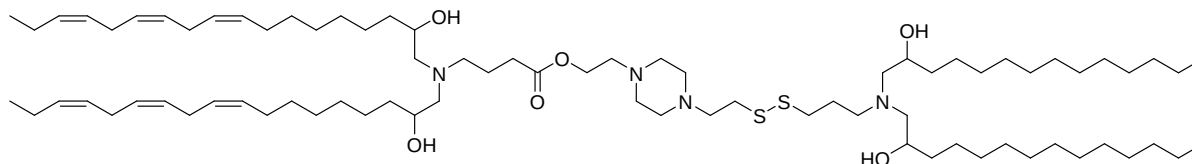
[0401] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxidodecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-3-E12)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,37 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,92–1,77 (m, 4H), 1,47–1,30 (m, 52H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₅H₁₄₀N₄O₆S₂ [M+H] = 1258,1, observado = 1258,0.

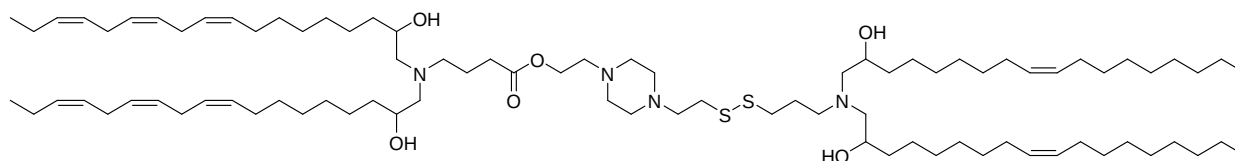
[0402] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-3-E14)



¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,37 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,88–1,76 (m, 4H), 1,60–1,30 (m, 64H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₇₉H₁₄₈N₄O₆S₂ [M+H] = 1314,2, observado = 1314,1.

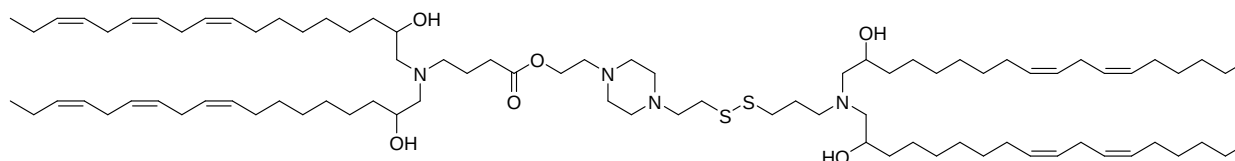
[0403] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxi octadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-3-E18-1)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,88–2,37 (m, 38H), 2,03 (m, 16H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,60–1,22 (m, 64H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1422,3$, observado = 1422,2.

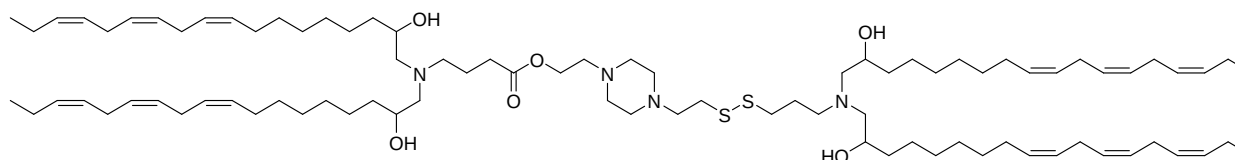
[0404] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-3-E18-2)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 20H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,85–2,32 (m, 42H), 2,09 (m, 16H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,60–1,30 (m, 52H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{156}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1419,3$, observado = 1419,2.

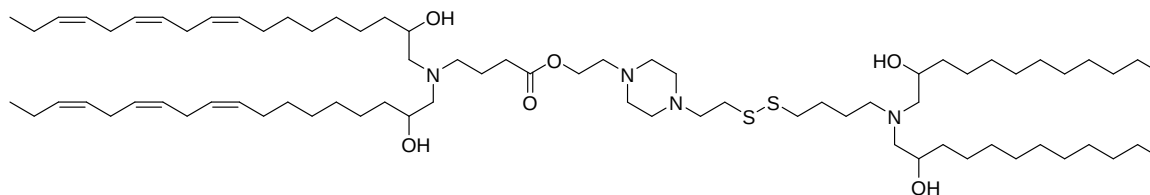
[0405] Datos analíticos para 2-(4-(2-((3-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-3-E18-3)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 24H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,85–2,32 (m, 46H), 2,09 (m, 16H), 1,82–1,78 (m, 4H), 1,60–1,30 (m, 40H), 0,97 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{87}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1415,3$, observado = 1415,1.

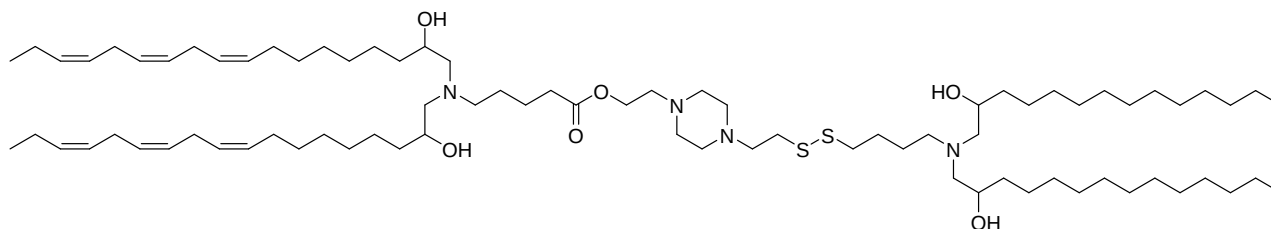
[0406] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxiodecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-4-E12)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,86–2,37 (m, 38H), 2,08 (m, 8H), 1,82 (m, 2H), 1,65–1,30 (m, 60H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1272,1$, observado = 1273,1.

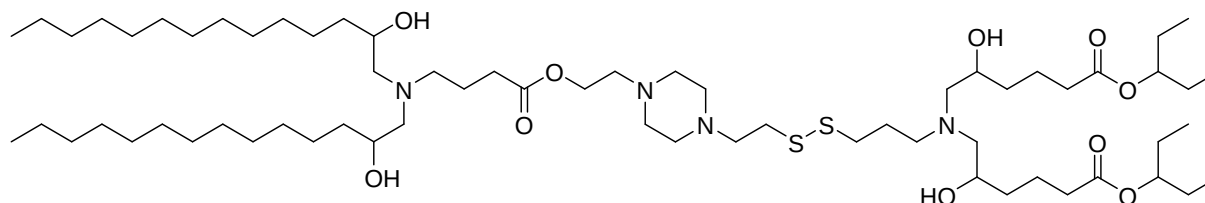
[0407] Datos analíticos para 2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxitetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-4-E14)



^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,86–2,38 (m, 38H), 2,08 (m, 8H), 1,77–1,25 (m, 72H), 1,02–0,87 (m, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{81}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1342,2$, observado = 1343,2.

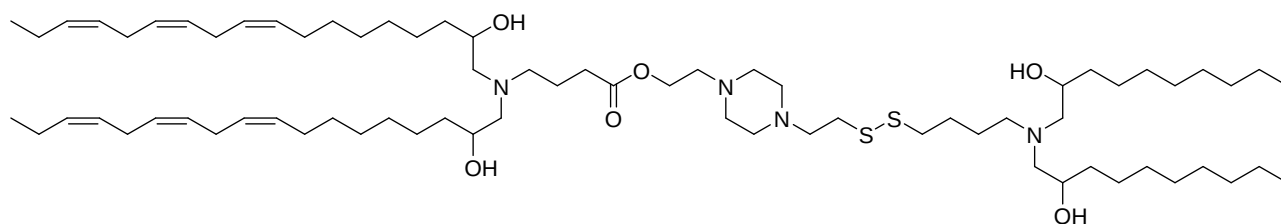
[0408] Datos analíticos para Di(pentan-3-il) 6,6'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(5-hidroxihexanoato) (GL-HEPES-E3-E14-DS-3-E6-Ei5)



[0409] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,76 (quint., 2H), 4,22 (t, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,86–2,36 (m, 32H), 1,93–1,25 (m, 66H), 0,89 (m, 18H).

[0410] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1189,8$, observado = 1189,8.

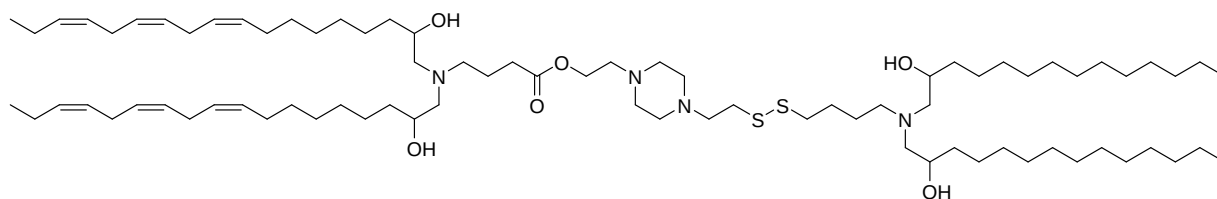
2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi-decil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-4-E10)



[0411] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,83–2,37 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,76 (m, 4H), 1,59–1,31 (m, 50H), 1,00–0,87 (m, 12H).

[0412] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1216,0$, observado = 1216,1.

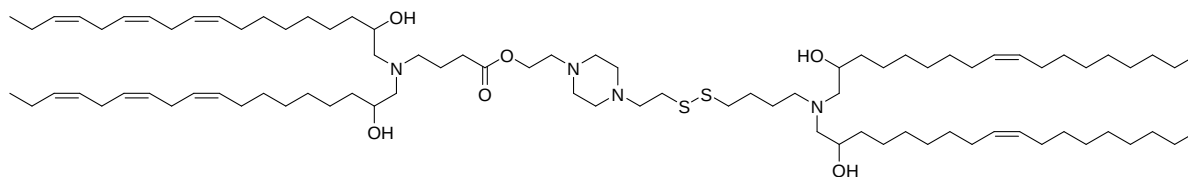
2-(4-(2-((4-(Bis(2-hidroxi-tetradecil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-4-E14)



[0413] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,39 (m, 38H), 2,09 (m, 8H), 1,77 (m, 4H), 1,59–1,29 (m, 66H), 1,00–0,87 (m, 12H).

[0414] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{150}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1328,1$, observado = 1328,2.

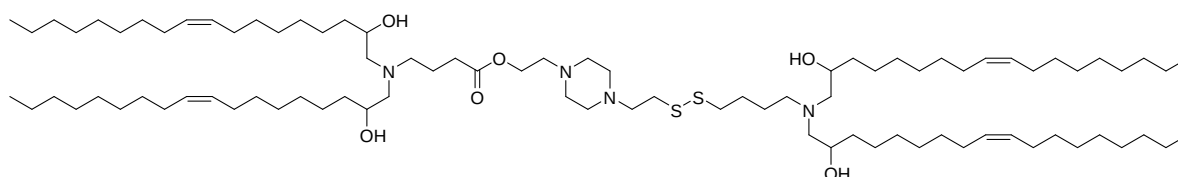
2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxi-octadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxi-octadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-4-E18-1)



[0415] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,34 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,80–2,39 (m, 38H), 2,07 (m, 16H), 1,77 (m, 4H), 1,59–1,29 (m, 66H), 1,00–0,87 (m, 12H).

[0416] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{162}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1435,2$, observado = 1435,2.

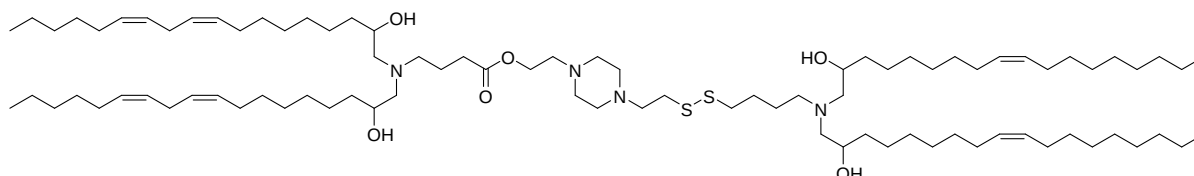
2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiotadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiotadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-4-E18-1)



[0417] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,32 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,60 (s, br., 4H), 2,83–2,37 (m, 30H), 2,01 (m, 16H), 1,77 (m, 4H), 1,58–1,27 (m, 90H), 0,87 (t, 12H).

[0418] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{170}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1444,3$, observado = 1444,3.

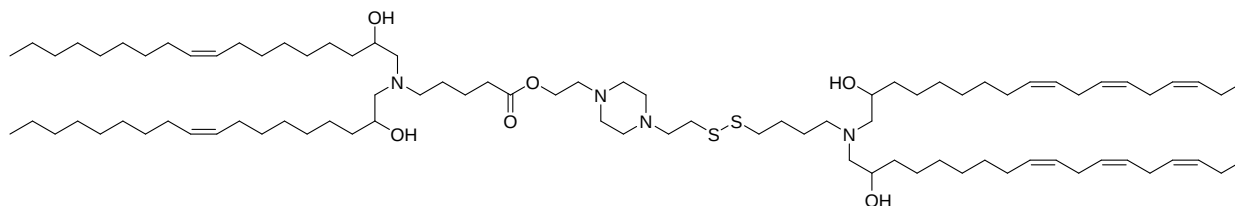
2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiotadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiotadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-4-E18-1)



[0419] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,33 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,61 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 34H), 2,05 (m, 16H), 1,77 (m, 4H), 1,58–1,28 (m, 78H), 0,87 (t, 12H).

[0420] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{166}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1440,2$, observado = 1440,2.

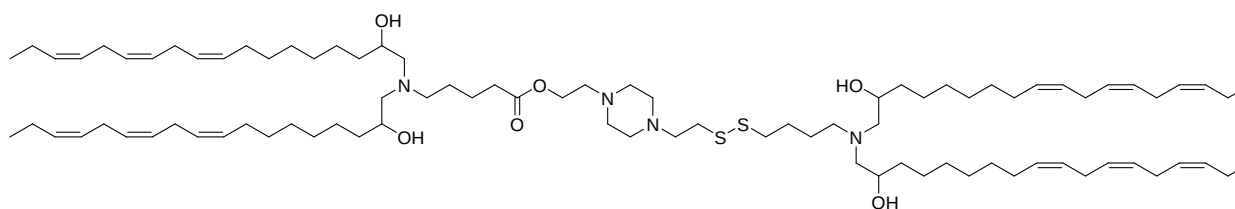
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-4-E18-3)



[0421] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,83–2,34 (m, 38H), 2,04 (m, 16H), 1,73–1,29 (m, 72H), 1,00–0,87 (m, 12H).

[0422] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{164}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1440,2$, observado = 1440,2.

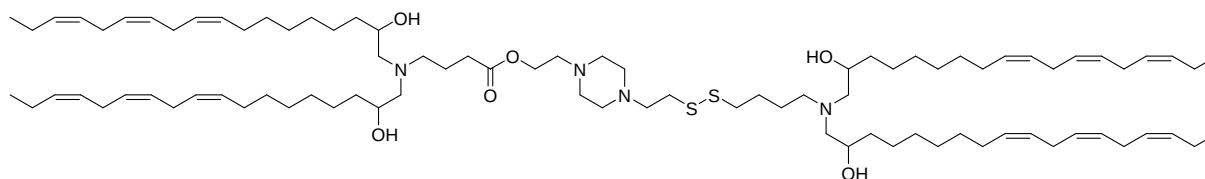
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-4-E18-3)



[0423] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 24H), 4,22 (t, 2H), 3,61 (s, br., 4H), 2,82–2,33 (m, 46H), 2,08 (m, 16H), 1,73–1,34 (m, 48H), 0,97 (t, 12H).

[0424] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{156}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1442,1$, observado = 1442,2.

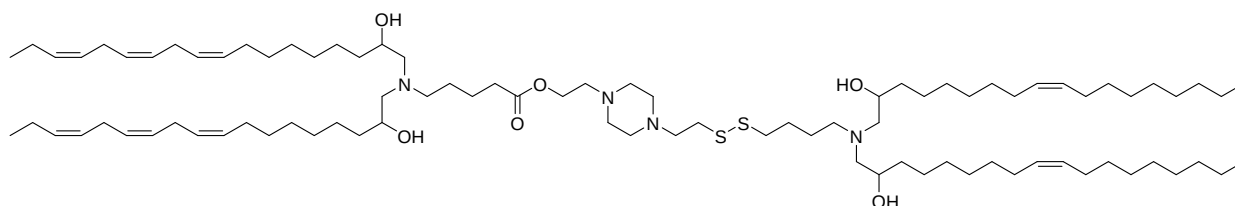
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-4-E18-3)



[0425] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 24H), 4,21 (t, 2H), 3,60 (s, br., 4H), 2,81–2,35 (m, 46H), 2,07 (m, 16H), 1,76 (m, 2H) 1,57–1,33 (m, 44H), 0,96 (t, 12H).

[0426] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{154}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1428,1$, observado = 1428,2.

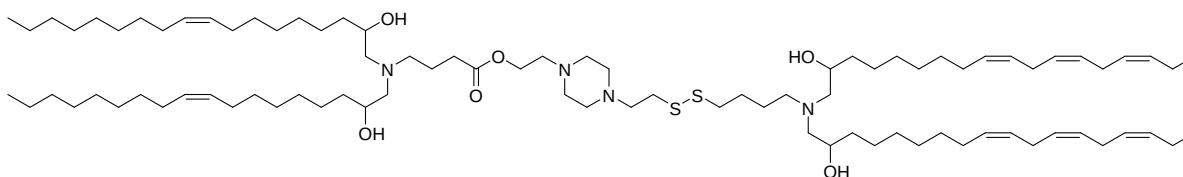
2-(4-(2-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-4-E18-1)



[0427] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,37 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,68 (s, br., 4H), 2,87–2,35 (m, 38H), 2,07 (m, 16H), 1,74–1,30 (m, 72H), 1,00–0,88 (m, 12H).

[0428] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{164}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1450,2$, observado = 1450,2.

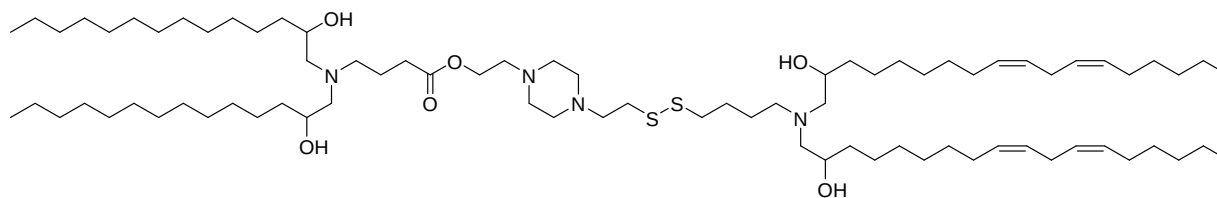
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-4-E18-3)



[0429] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,87–2,38 (m, 38H), 2,07 (m, 16H), 1,74 (m, 4H) 1,60–1,30 (m, 66H), 1,00–0,88 (m, 12H).

[0430] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{162}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1436,2$, observado = 1436,2.

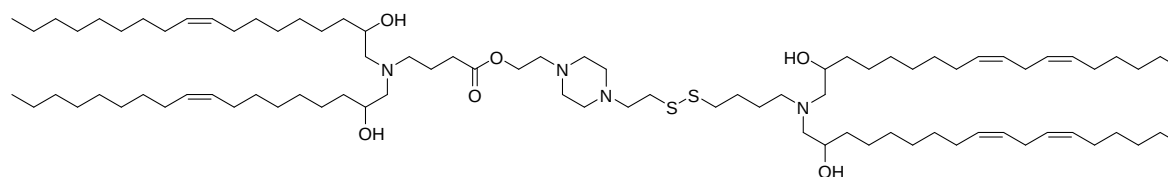
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E14-DS-4-E18-2)



[0431] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,79 (m, 3H) 1,63–1,29 (m, 79H), 0,91 (m, 12H).

[0432] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{154}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1332,1$, observado = 1332,1.

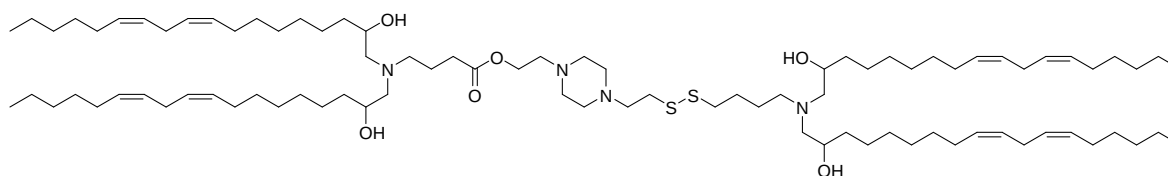
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-4-E18-2)



[0433] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 34H), 2,05 (m, 16H), 1,79 (m, 3H) 1,63–1,30 (m, 79H), 0,90 (t, 12H).

[0434] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{166}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1440,2$, observado = 1440,2.

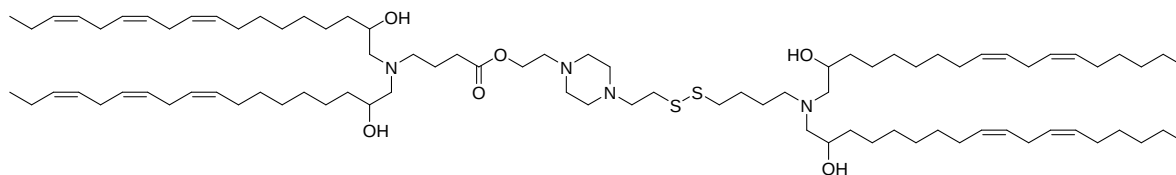
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-2-DS-4-E18-2)



[0435] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,85–2,35 (m, 38H), 2,08 (m, 16H), 1,80–1,32 (m, 70H), 0,91 (t, 12H).

[0436] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{162}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1436,2$, observado = 1436,2.

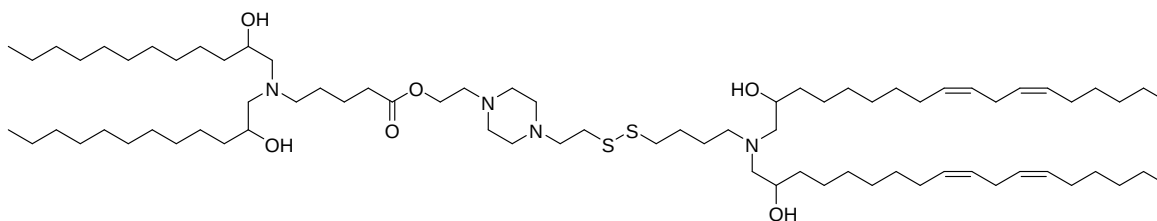
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-3-DS-4-E18-2)



[0437] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 20H), 4,22 (t, 2H), 3,62 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 42H), 2,08 (m, 16H), 1,75 (m, 3H), 1,58–1,35 (m, 55H), 1,01–0,89 (m, 12H).

[0438] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{88}\text{H}_{158}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1432,2$, observado = 1432,2.

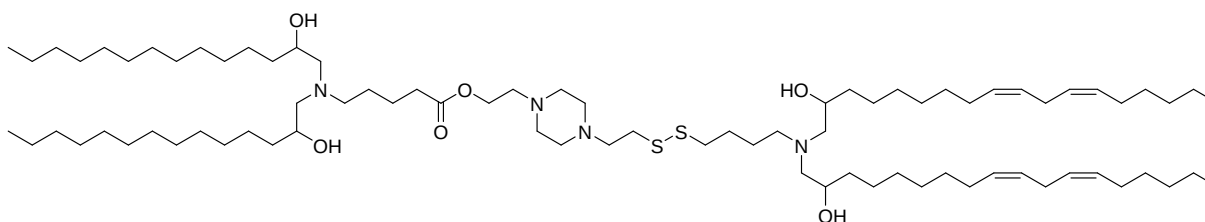
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxiodecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E12-DS-4-E18-2)



[0439] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (s, br., 4H), 2,85–2,33 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,71–1,30 (m, 76H), 0,90 (m, 12H).

[0440] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{77}\text{H}_{148}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1290,1$, observado = 1290,1.

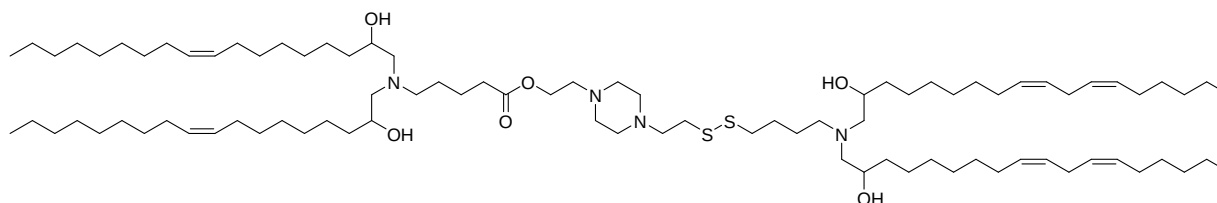
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E14-DS-4-E18-2)



[0441] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 8H), 4,22 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,85–2,33 (m, 34H), 2,08 (m, 8H), 1,71–1,30 (m, 84H), 0,90 (m, 12H).

[0442] Análisis de APCI-MS: calculado C₈₁H₁₅₆N₄O₆S₂ [M+H] = 1346,1, observado = 1346,2.

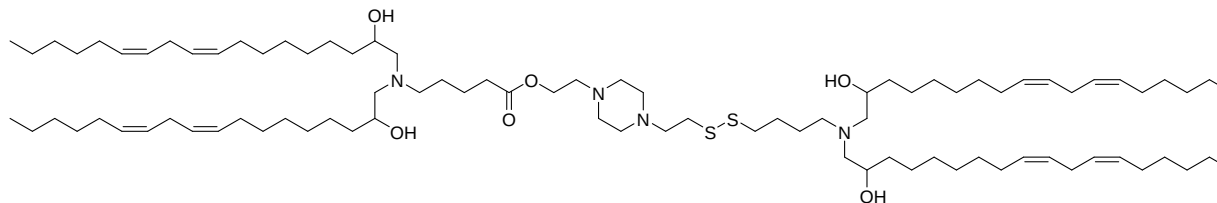
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-1-DS-4-E18-2)



[0443] ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 12H), 4,22 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,88–2,33 (m, 34H), 2,05 (m, 16H), 1,73–1,30 (m, 84H), 0,90 (m, 12H).

[0444] Análisis de APCI-MS: calculado C₈₉H₁₆₈N₄O₆S₂ [M+H] = 1454,2, observado = 1454,2.

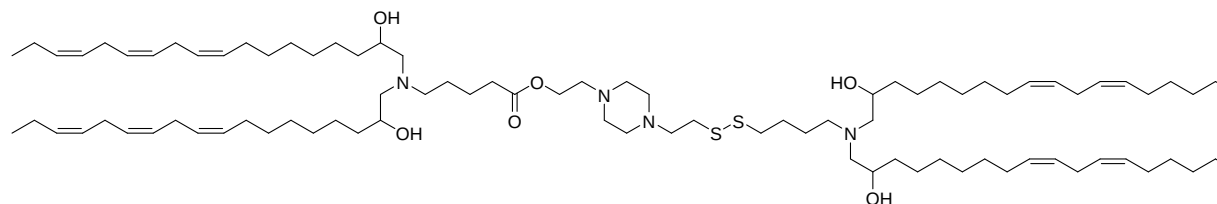
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-2-DS-4-E18-2)



[0445] ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 5,35 (m, 16H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,85–2,34 (m, 38H), 2,08 (m, 16H), 1,73–1,33 (m, 72H), 0,91 (m, 12H).

[0446] Análisis de APCI-MS: calculado C₈₉H₁₆₄N₄O₆S₂ [M+H] = 1450,2, observado = 1450,2.

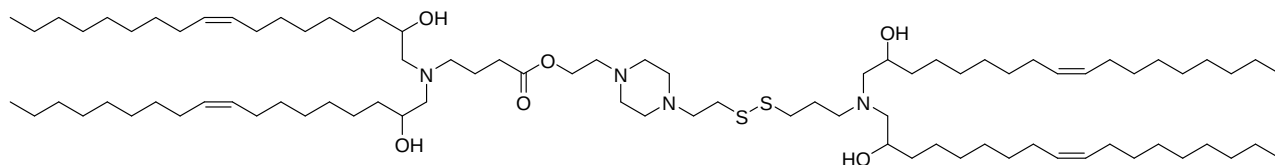
2-(4-(2-((4-(Bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 5-(bis((9Z,12Z,15Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12,15-trien-1-il)amino)pentanoato (GL-HEPES-E4-E18-3-DS-4-E18-2)



[0447] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,35 (m, 20H), 4,22 (t, 2H), 3,65 (s, br., 4H), 2,83–2,35 (m, 42H), 2,08 (m, 16H), 1,73–1,33 (m, 60H), 1,00–0,89 (m, 12H).

[0448] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{89}\text{H}_{160}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1446,2$, observado = 1446,2.

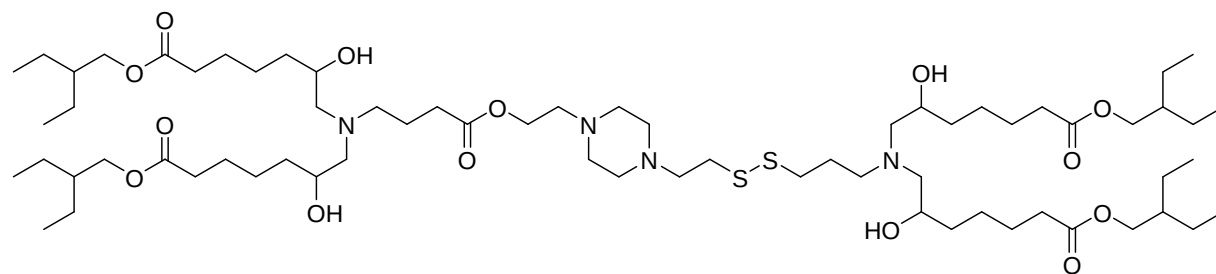
2-(4-(2-((3-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etil 4-(bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butanoato (GL-HEPES-E3-E18-1-DS-3-E18-1)



[0449] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 5,32 (m, 8H), 4,21 (t, 2H), 3,64 (s, br., 4H), 2,85–2,38 (m, 30H), 2,08–1,78 (m, 20H), 1,31–1,27 (m, 88H), 0,88 (t, 12H).

[0450] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{77}\text{H}_{168}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1430,2$, observado = 1430,3.

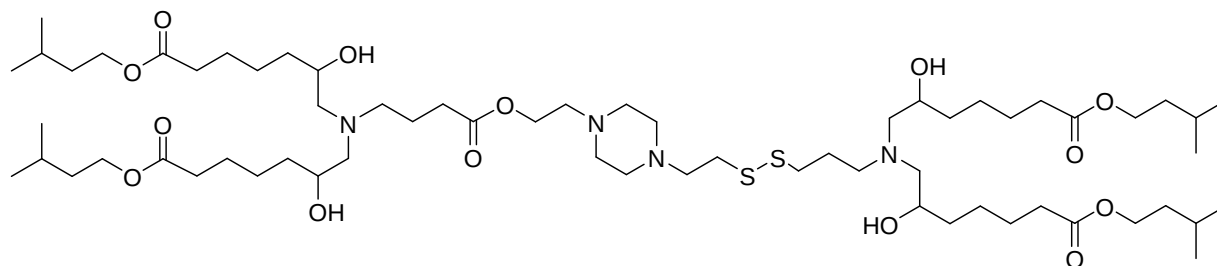
Bis(2-etilbutil) 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E7-Es6)



[0451] ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 4,21 (t, 2H), 4,01 (d, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,88–2,50 (m, 22H), 2,45–2,28 (m, 16H), 1,89–1,73 (m, 4H), 1,64 (m, 8H), 1,56–1,45 (m, 12H), 1,37 (m, 24H), 0,91 (t, 24H).

[0452] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,8.

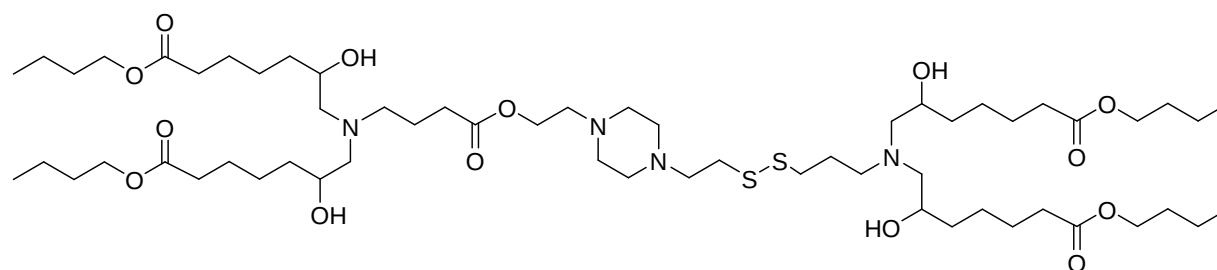
Diisopentil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Ei5-DS-3-E7-Ei5)



[0453] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,18 (t, 2H), 4,07 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,82–2,45 (m, 22H), 2,42–2,24 (m, 16H), 1,85–1,73 (m, 4H), 1,71–1,56 (m, 12H), 1,50 (m, 12H), 1,37 (m, 12H), 0,90 (d, 24H).

[0454] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,8$, observado = 1221,7.

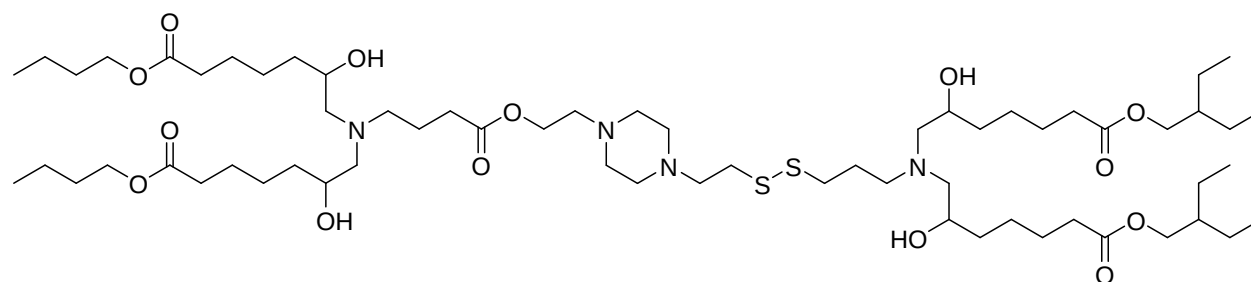
Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-E4-DS-3-E7-E4)



[0455] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,43–2,26 (m, 16H), 1,89–1,73 (m, 4H), 1,69–1,55 (m, 18H), 1,44–1,30 (m, 22H), 0,92 (d, 12H).

[0456] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,6$, observado = 1165,7.

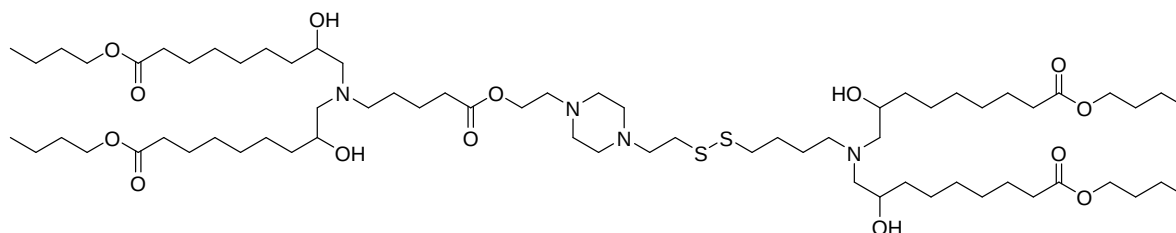
Dibutil 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-E4-DS-3-E7-Es6)



[0457] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,43–2,26 (m, 14H), 1,89–1,73 (m, 4H), 1,69–1,46 (m, 22H), 1,43–1,29 (m, 22H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0458] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,7$, observado = 1221,9.

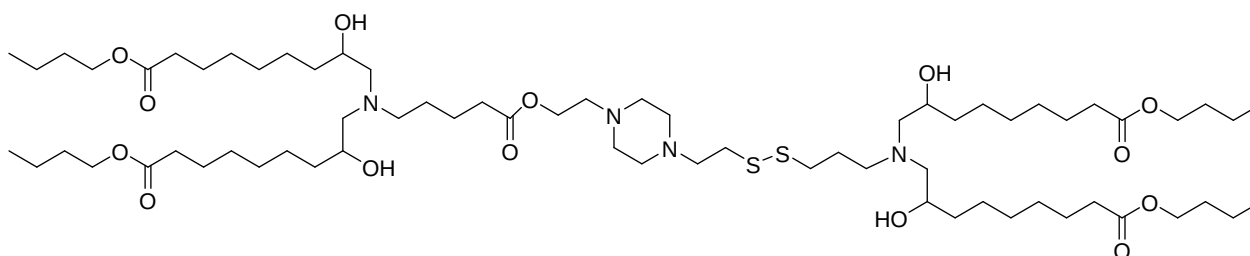
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(9–butoxi–2–hidroxi–9–oxononil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9–E4–DS–4–E9–E4)



[0459] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,84–2,77 (m, 2H), 2,71–2,48 (m, 18H), 2,44–2,25 (m, 16H), 1,69–1,55 (m, 24H), 1,48–1,27 (m, 42H), 0,92 (t, 12H).

[0460] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1305,9.

Dibutil 9,9'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(9–butoxi–2–hidroxi–9–oxononil)amino)pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9–E4–DS–3–E9–E4)

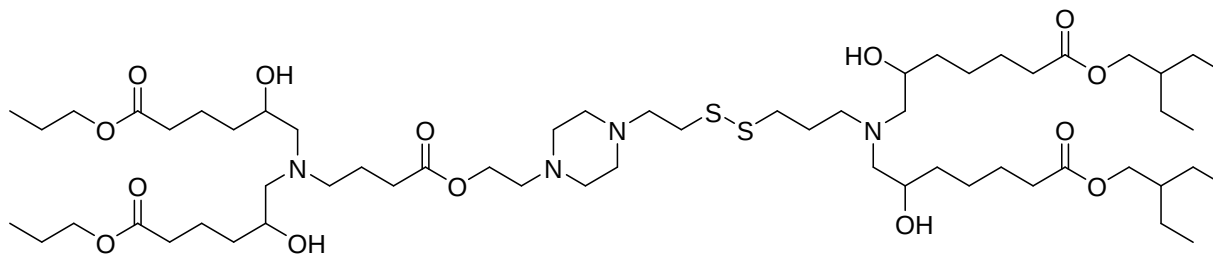


[0461] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 8H), 3,60 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,42–2,24 (m, 16H), 1,84 (m, 2H), 1,69–1,55 (m, 21H), 1,49–1,27 (m, 44H), 0,92 (t, 12H).

[0462] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

Bis(2-etilbutil)

7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-propoxihexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-E3-DS-3-E7-Es6)

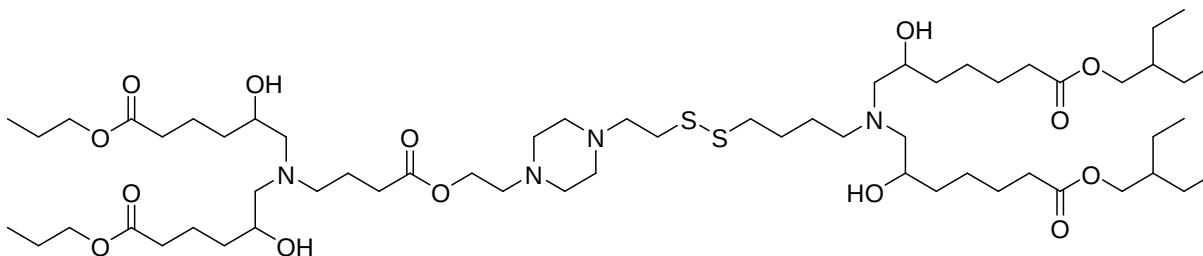


[0463] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,04–3,97 (m, 8H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 20H), 2,42–2,26 (m, 16H), 1,88–1,29 (m, 44H), 0,95–0,85 (m, 18H).

[0464] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,6$, observado = 1165,8.

Bis(2-etilbutil)

7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-propoxihexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-E3-DS-4-E7-Es6)

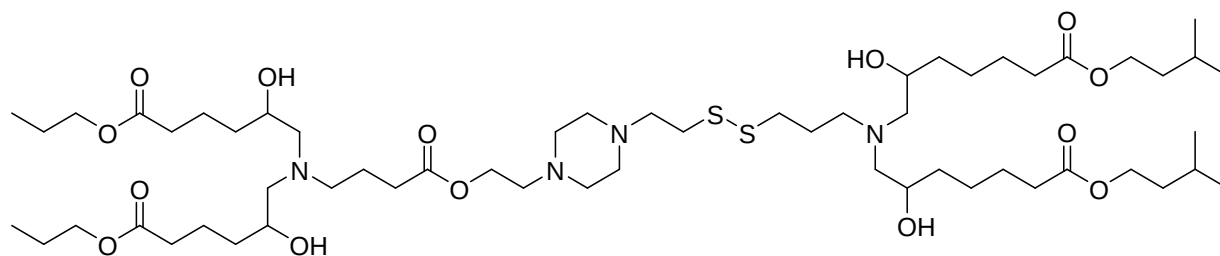


[0465] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,04–3,97 (m, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,77 (m, 2H), 2,73–2,46 (m, 18H), 2,42–2,25 (m, 16H), 1,88–1,29 (m, 42H), 0,95–0,85 (m, 18H).

[0466] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,8.

Diisopentil

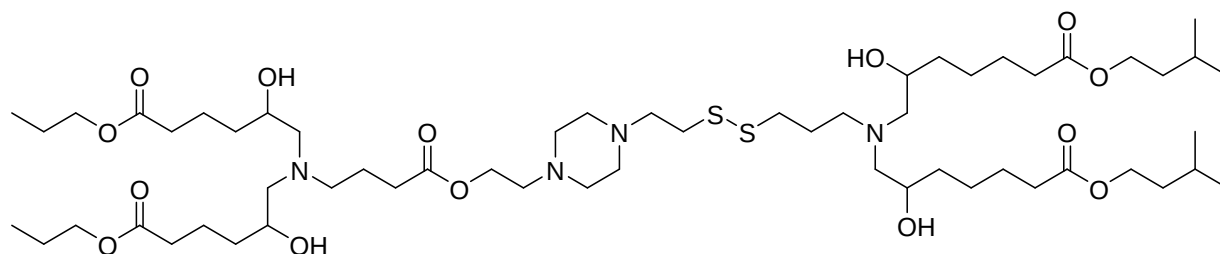
7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-propoxihexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-E3-DS-3-E7-Ei5)



[0467] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,02 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,28 (m, 40H), 1,88–1,60 (m, 18H), 1,54–1,34 (m, 14H), 0,95–0,90 (m, 18H).

[0468] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1137,6$, observado = 1137,8.

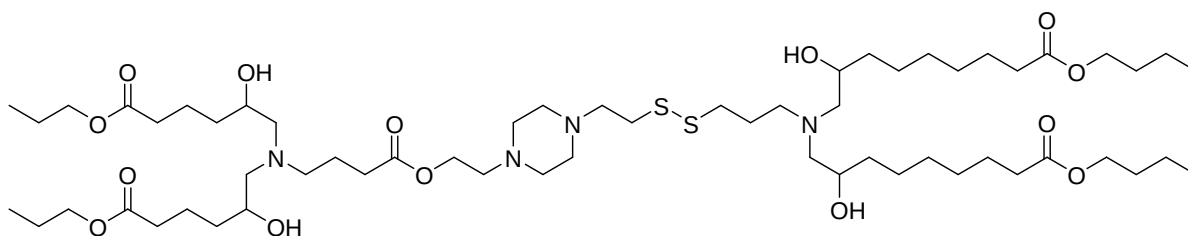
Diisopentil 7,7'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–propoxihexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E6–E3–DS–4–E7–Ei5)



[0469] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,02 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,77 (m, 2H), 2,69–2,48 (m, 16H), 2,44–2,28 (m, 14H), 1,84–1,34 (m, 42H), 0,95–0,90 (m, 18H).

[0470] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151,6$, observado = 1151,8.

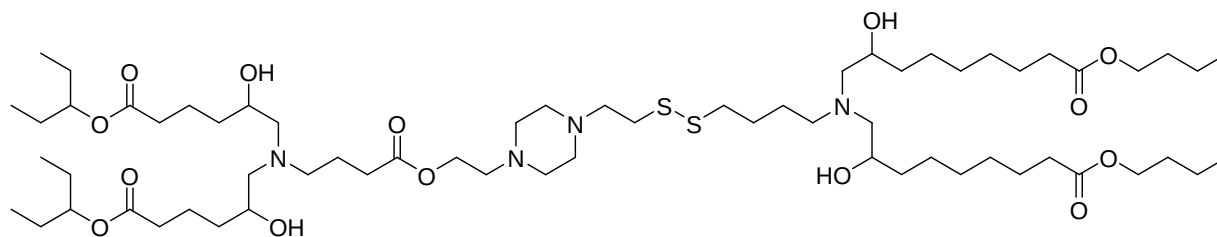
Dibutil 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–propoxihexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E6–E3–DS–3–E9–E4)



[0471] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 4,02 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,28 (m, 36H), 1,88–1,54 (m, 24H), 1,48–1,28 (m, 22H), 0,95–0,90 (m, 12H).

[0472] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,6$, observado = 1165,8.

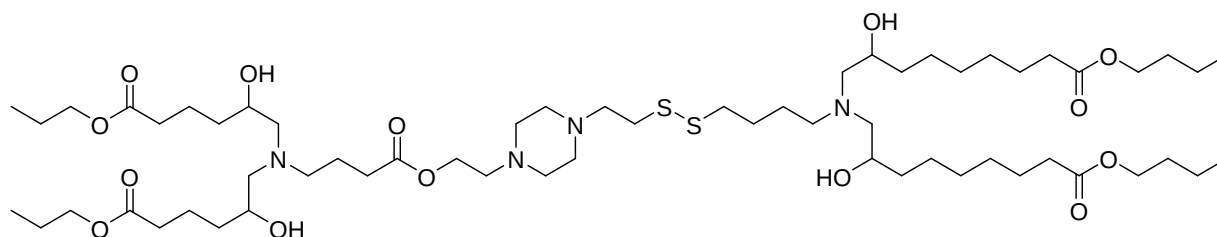
Dibutil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–(pentan–3–iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E6–Es5–DS–4–E9–E4)



[0473] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,82–2,24 (m, 38H), 1,86–1,50 (m, 28H), 1,48–1,27 (m, 22H), 0,92 (t, 6H), 0,86 (t, 12H).

[0474] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

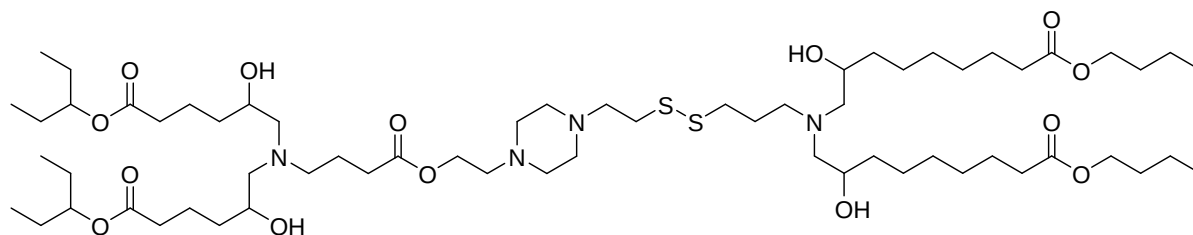
Dibutil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–propoxihexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E6–E3–DS–4–E9–E4)



[0475] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 4,05 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,82–2,24 (m, 36H), 1,86–1,27 (m, 48H), 0,93 (t, 6H), 0,92 (t, 6H).

[0476] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,8.

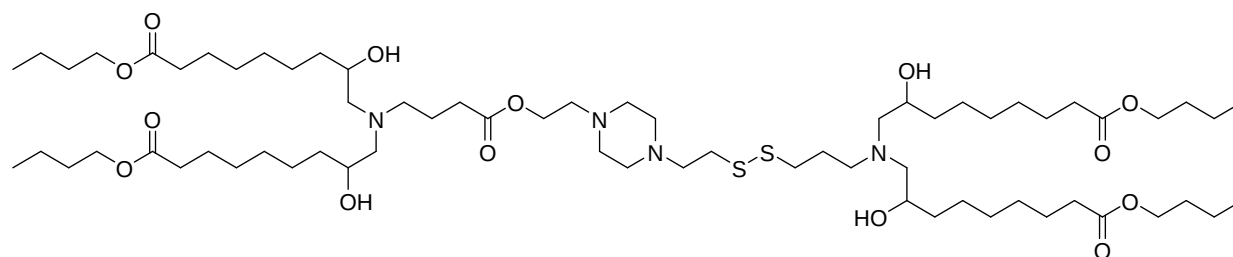
Dibutil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–(pentan–3–iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E6–Es5–DS–3–E9–E4)



[0477] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,25 (m, 36H), 1,86–1,50 (m, 26H), 1,43–1,27 (m, 24H), 0,92 (t, 6H), 0,86 (t, 12H).

[0478] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,7$, observado = 1221,9.

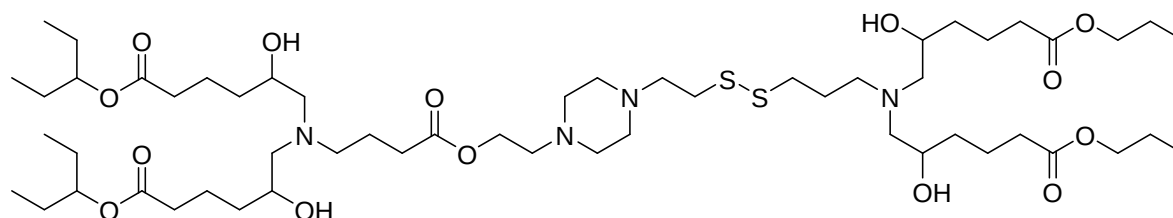
Dibutil 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(9–butoxi–2–hidroxi–9–oxononil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–E4–DS–3–E9–E4)



[0479] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 36H), 1,89–1,74 (m, 4H), 1,68–1,53 (m, 16H), 1,46–1,27 (m, 42H), 0,93 (t, 12H).

[0480] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,9.

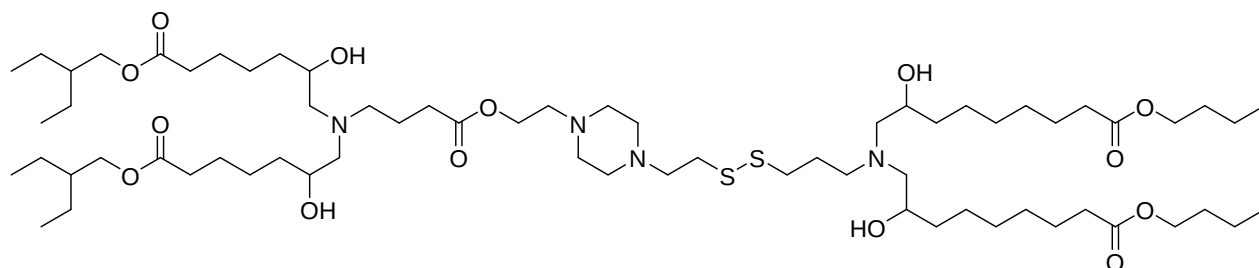
Di(pentan–3–il) 6,6'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–propoxihexil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(5–hidroxihexanoato) (GL–HEPES–E3–E6–Es5–DS–3–E6–E3)



[0481] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,02 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,83–2,28 (m, 36H), 1,89–1,30 (m, 34H), 0,93 (t, 6H), 0,86 (t, 12H).

[0482] Análisis de APCI-MS: calculado C₅₅H₁₀₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1109,5, observado = 1109,6.

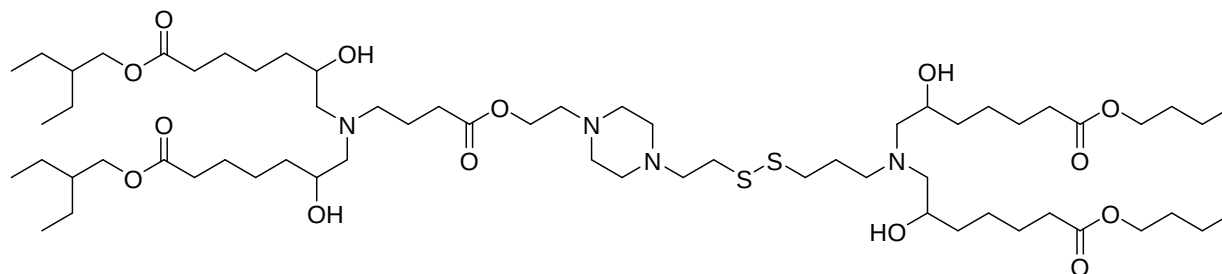
Dibutil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E9-E4)



[0483] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 40H), 1,89–1,75 (m, 4H), 1,68–1,28 (m, 48H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0484] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₇H₁₂₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1277,9, observado = 1277,8.

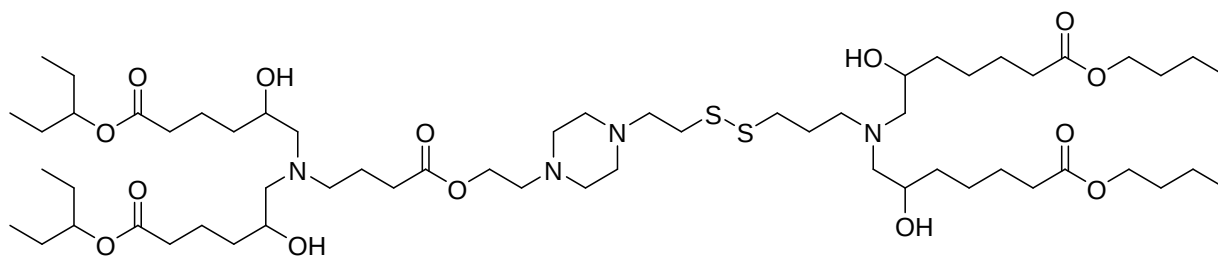
Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)-azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E7-E4)



[0485] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,45 (m, 22H), 2,42–2,24 (m, 16H), 1,85–1,73 (m, 4H), 1,72–1,46 (m, 20H), 1,45–1,29 (m, 22H), 0,93 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0486] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₃H₁₂₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1221,8, observado = 1221,7.

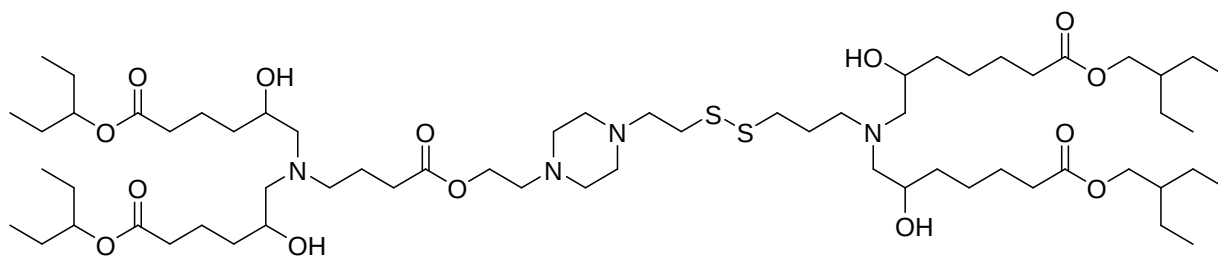
Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-ilo)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-Es5-DS-3-E7-E4)



[0487] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,83–2,25 (m, 38H), 1,89–1,30 (m, 40H), 0,92 (t, 6H), 0,86 (t, 12H).

[0488] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,6$, observado = 1165,8.

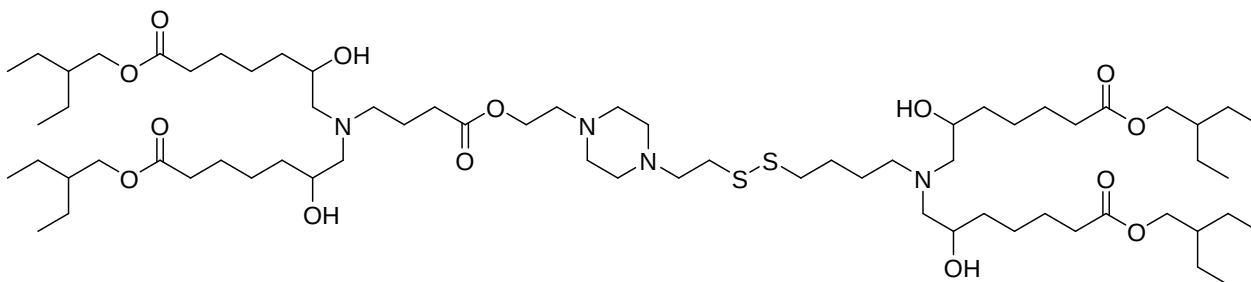
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–(pentan–3–iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E6–Es5–DS–3–E7–Es6)



[0489] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,83–2,26 (m, 38H), 1,89–1,29 (m, 42H), 0,88 (t, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0490] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,7$, observado = 1221,9.

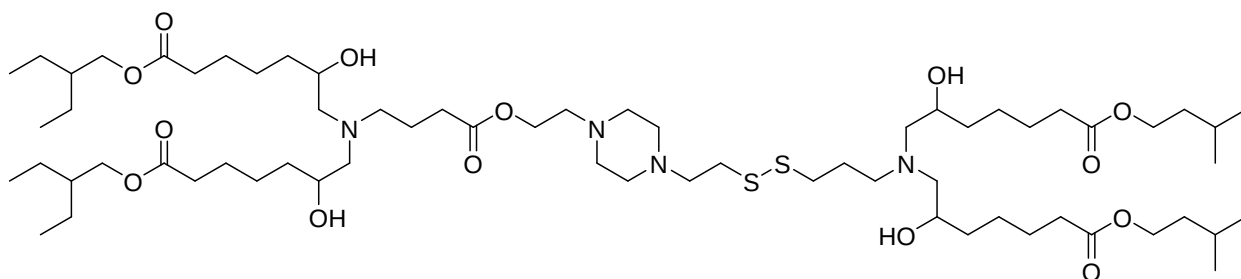
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Es6–DS–4–E7Es6)



[0491] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,28 (m, 38H), 1,83–1,29 (m, 50H), 0,88 (t, 24H).

[0492] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

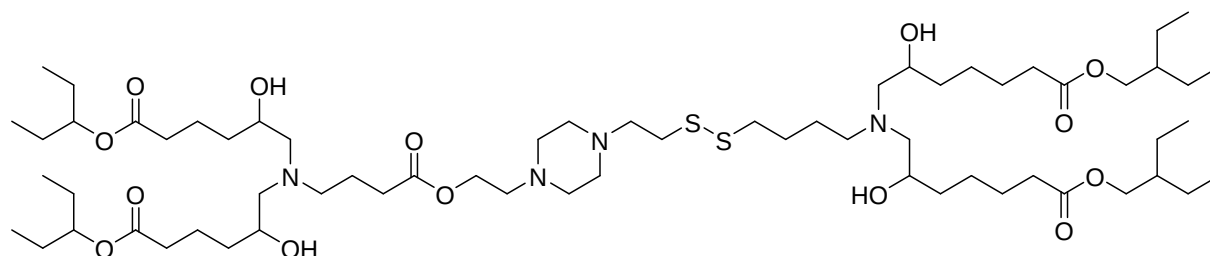
Bis(2-etilbutil) 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Es6-DS-3-E7Ei5)



[0493] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,99 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,83–2,26 (m, 38H), 1,88–1,29 (m, 44H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0494] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,9.

Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-Es5-DS-4-E7-Es6)

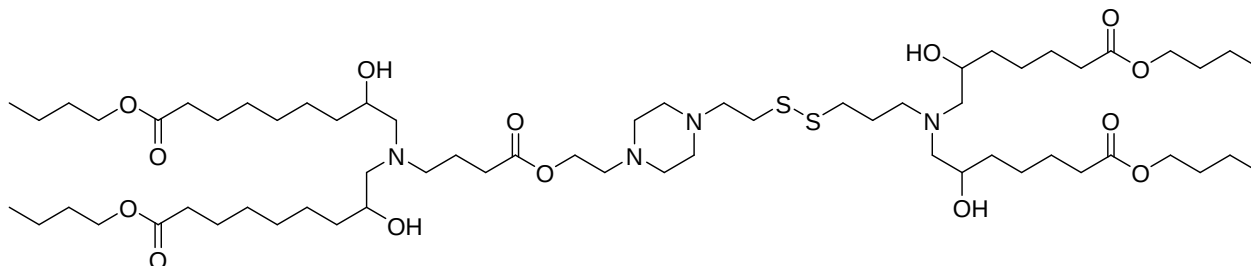


[0495] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,28 (m, 38H), 1,86–1,29 (m, 44H), 0,88 (t, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0496] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

Dibutil

9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E7-E4)

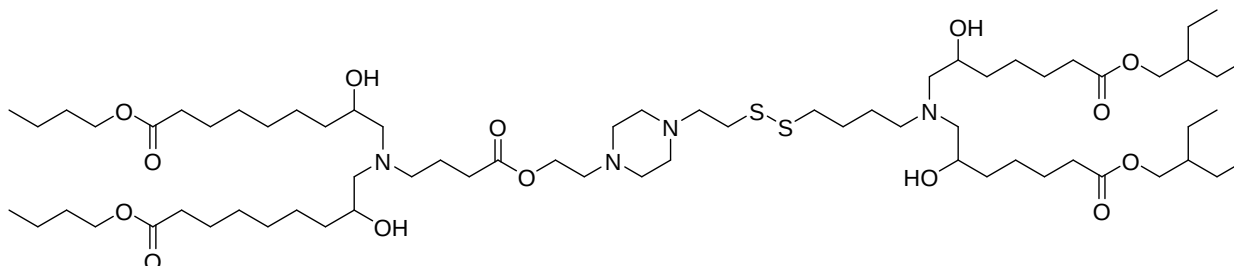


[0497] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 38H), 1,89–1,74 (m, 4H), 1,68–1,53 (m, 18H), 1,43–1,27 (m, 30H), 0,93 (t, 12H).

[0498] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,7$, observado = 1221,9.

Dibutil

9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9E4-DS-4-E7Es6)

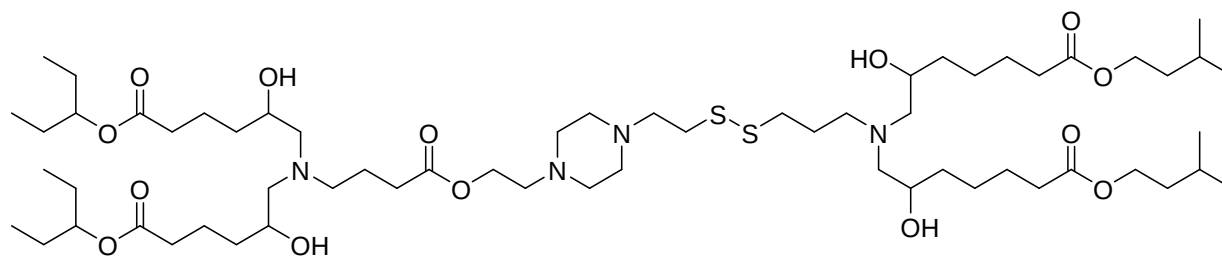


[0499] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,60 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 38H), 1,83–1,74 (m, 4H), 1,68–1,27 (m, 52H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0500] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

Diisopentil

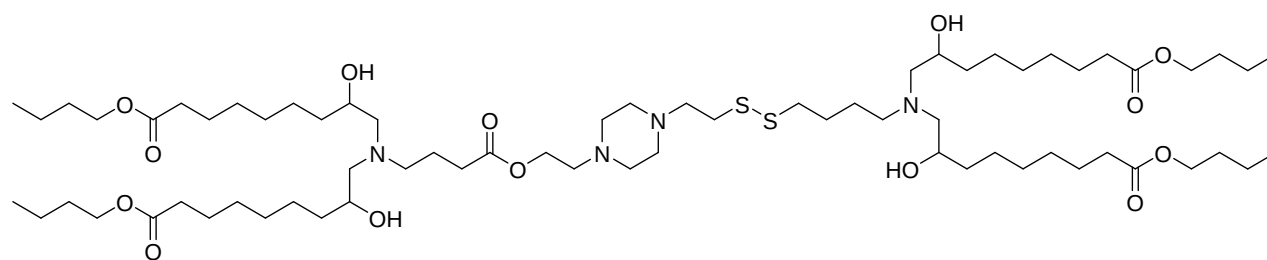
7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-ilo)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-3-E7Ei5)



[0501] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,27 (m, 38H), 1,88–1,34 (m, 38H), 0,91 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0502] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193,7$, observado = 1193,8.

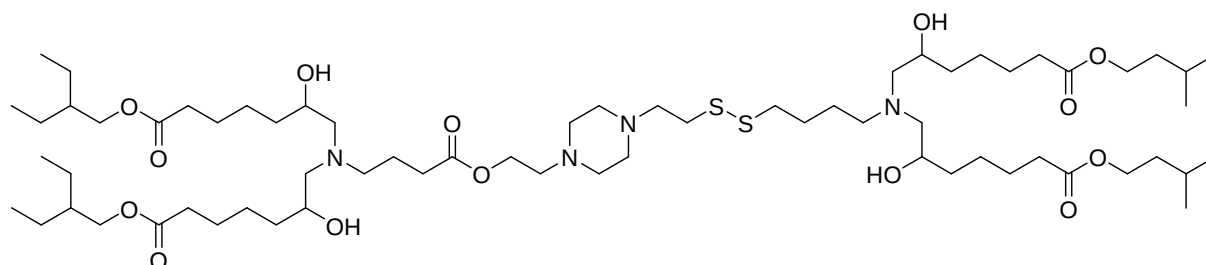
Dibutil 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(9-butoxi-2-hidroxi-9-oxononil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9E4-DS-4-E9E4)



[0503] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,77 (m, 2H), 2,71–2,47 (m, 18H), 2,42–2,24 (m, 18H), 1,83–1,74 (m, 2H), 1,68–1,55 (m, 20H), 1,43–1,27 (m, 40H), 0,92 (t, 12H).

[0504] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

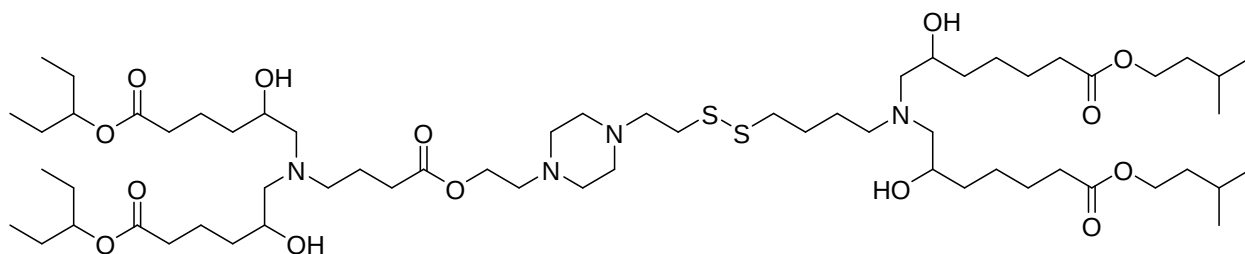
Bis(2-etilbutil) 7,7'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxieptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Es6-DS-4-E7Ei5)



[0505] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,27 (m, 38H), 1,83–1,29 (m, 46H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0506] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

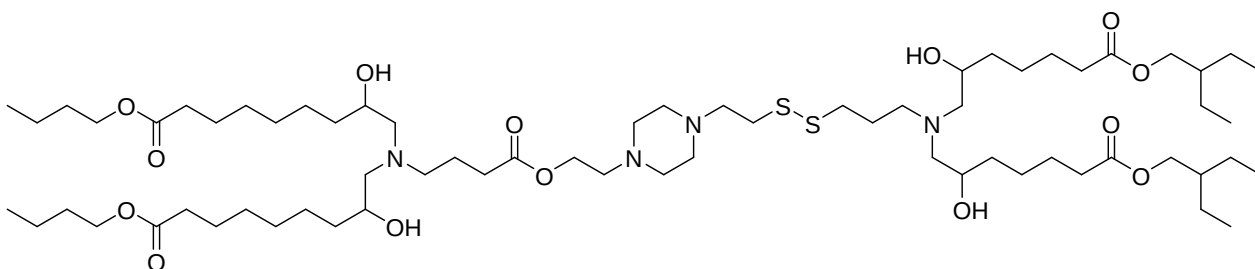
Diisopentil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-Es5-DS-4-E7-Ei5)



[0507] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,27 (m, 38H), 1,86–1,34 (m, 40H), 0,91 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0508] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,8.

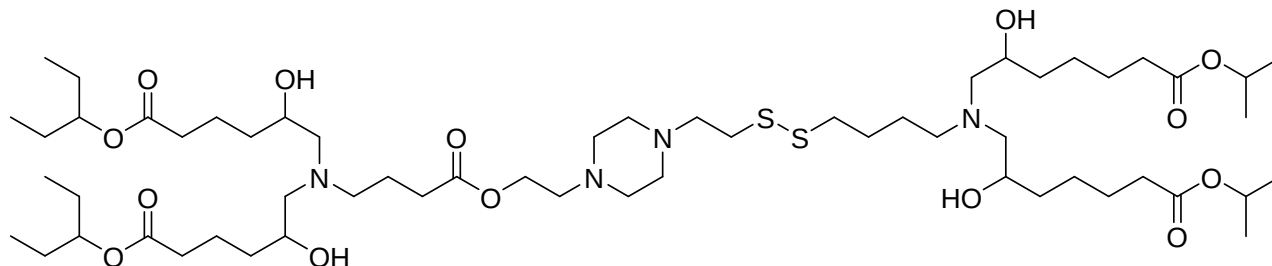
Dibutil 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E7-Es6)



[0509] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 38H), 1,89–1,74 (m, 4H), 1,68–1,27 (m, 50H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0510] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,9.

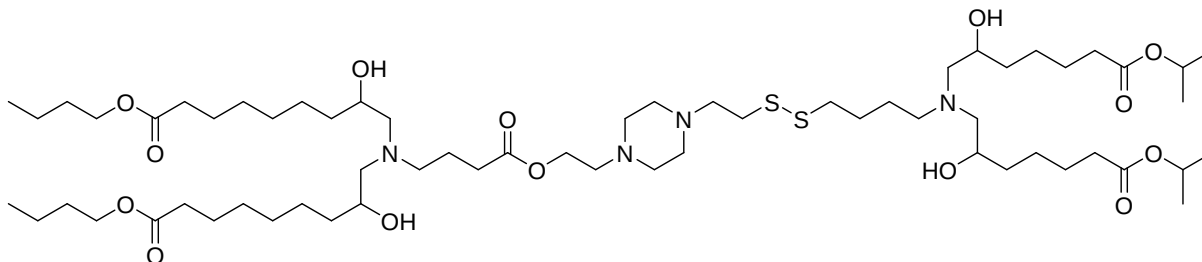
Diisopropil 7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-Es5-DS-4-E7-Ei3)



[0511] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,75 (quint, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 38H), 1,85–1,34 (m, 34H), 1,22 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0512] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151,6$, observado = 1151,8.

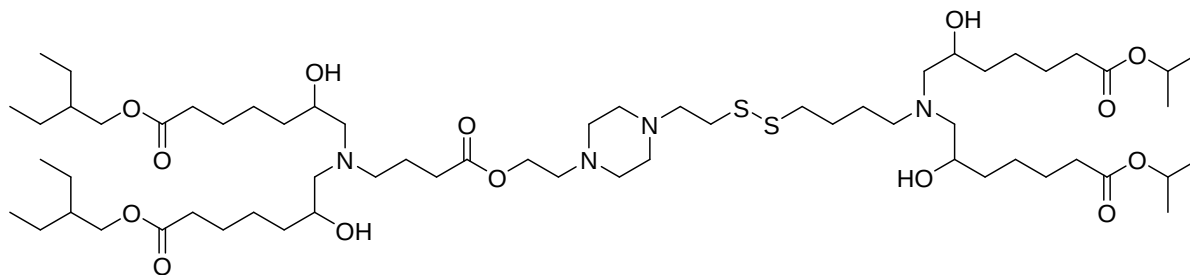
Dibutil 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-4-E7-Ei3)



[0513] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (Hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 38H), 1,84–1,74 (m, 2H), 1,68–1,27 (m, 38H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 12H).

[0514] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,9.

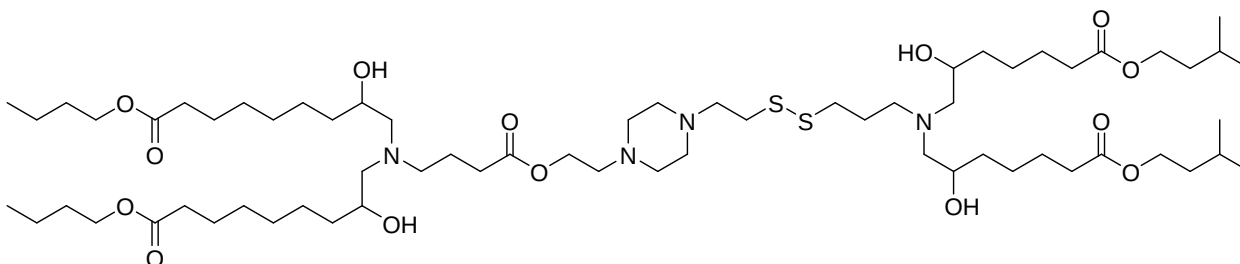
Bis(2-etilbutil) 7,7'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-4-E7-Ei3)



[0515] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,21 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0516] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,8$, observado = 1207,7.

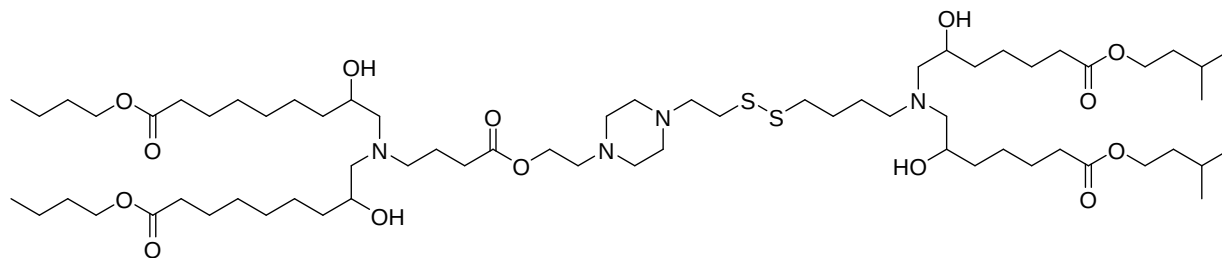
Dibutil 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–E4–DS–3–E7–Ei5)



[0517] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,70 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,43–2,26 (m, 16H), 1,96–1,25 (m, 50H), 0,95–0,88 (m, 18H).

[0518] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,8.

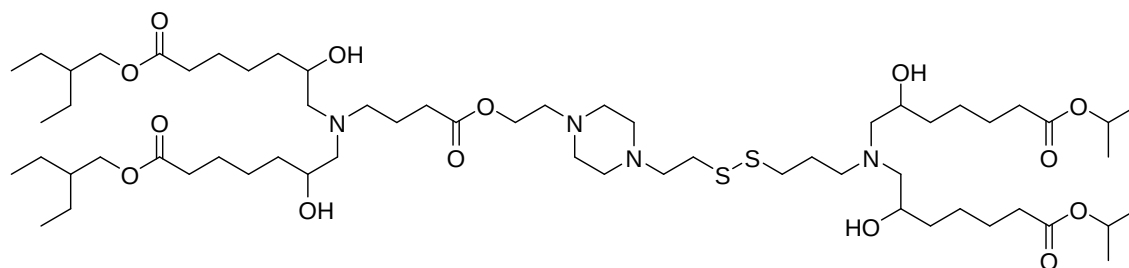
Dibutil 9,9'–((4–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–E4–DS–4–E7–Ei5)



[0519] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (m, 8H), 3,75 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,43–2,25 (m, 16H), 1,92–1,25 (m, 52H), 0,95–0,88 (m, 18H).

[0520] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,9$, observado = 1263,7.

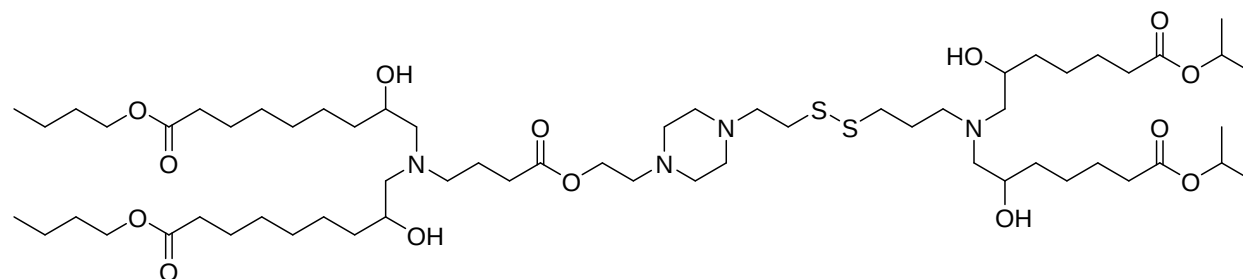
Bis(2-etilbutil) 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E7-Ei3)



[0521] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,86–2,21 (m, 38H), 1,90–1,28 (m, 38H), 1,22 (d, 12H), 0,89 (t, 12H).

[0522] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193,7$, observado = 1193,6.

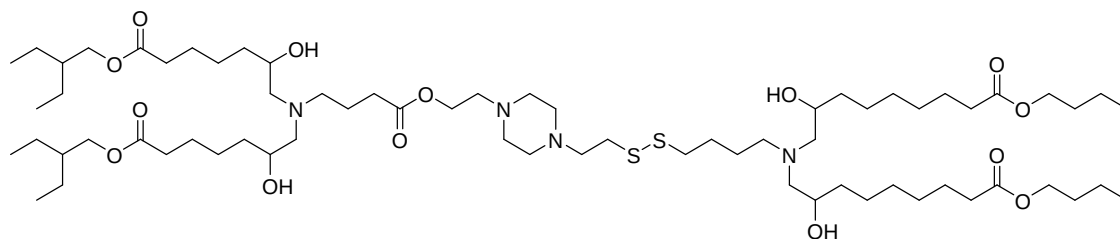
Dibutil 9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E7-Ei3)



[0523] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,04 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,86–2,21 (m, 38H), 1,90–1,28 (m, 44H), 1,22 (d, 12H), 0,89 (t, 6H).

[0524] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193,7$, observado = 1193,7.

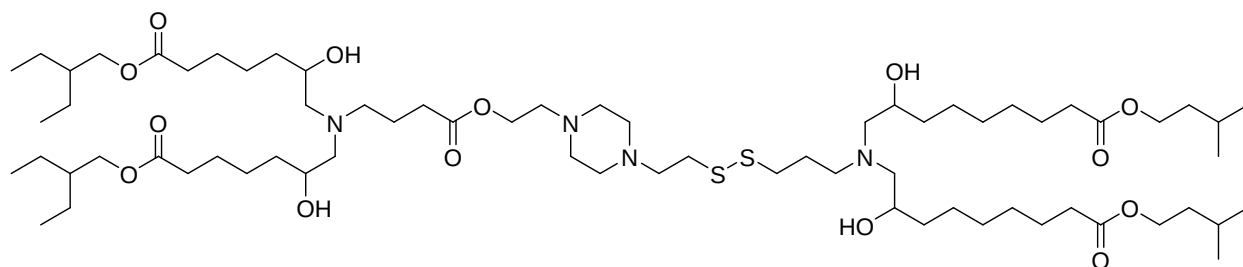
Dibutil 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-4-E9-E4)



[0525] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,45 (m, 22H), 2,42–2,24 (m, 16H), 1,90–1,28 (m, 56H), 0,93 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0526] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,8.

Diisopentil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E9-Ei5)

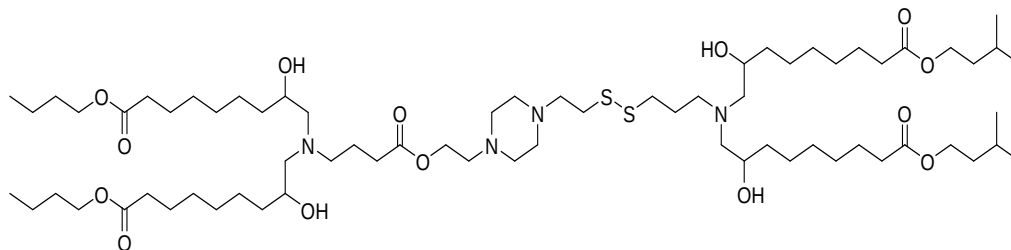


[0527] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,68 (m, 4H), 2,88–2,45 (m, 22H), 2,42–2,24 (m, 16H), 1,95–1,26 (m, 52H), 0,95–0,86 (m, 24H).

[0528] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1305,8.

dibutil

9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-9-(isopentiloxi)-9-oxononil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-E4-DS-3-E9-Ei5)

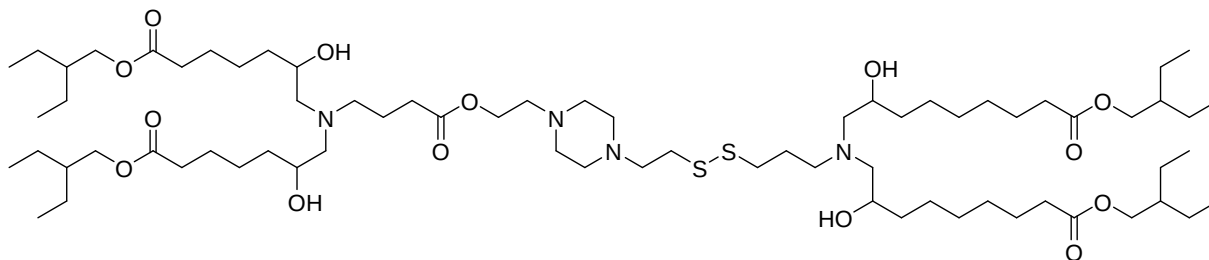


[0529] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (t, 2H), 4,06 (m, 8H), 3,64 (m, 4H), 2,88–2,45 (m, 22H), 2,42–2,24 (m, 16H), 1,95–1,26 (m, 58H), 0,95–0,88 (m, 18H).

[0530] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1305,8.

Bis(2-etilbutil)

9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Es6-DS-3-E9-Es6)

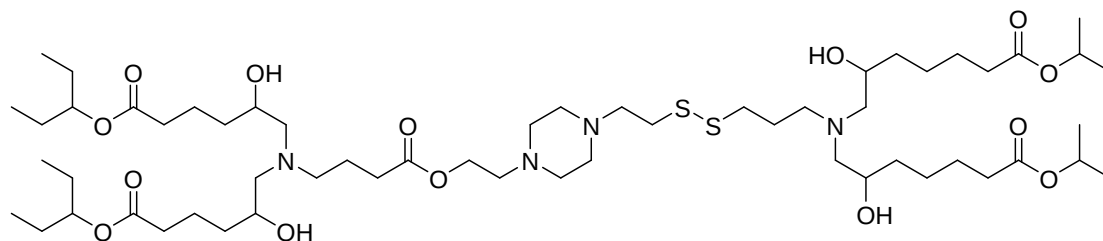


[0531] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,21 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,74 (m, 4H), 2,82–2,46 (m, 22H), 2,43–2,25 (m, 16H), 1,99–1,25 (m, 56H), 0,93–0,85 (m, 24H).

[0532] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1133,8.

Diisopropil

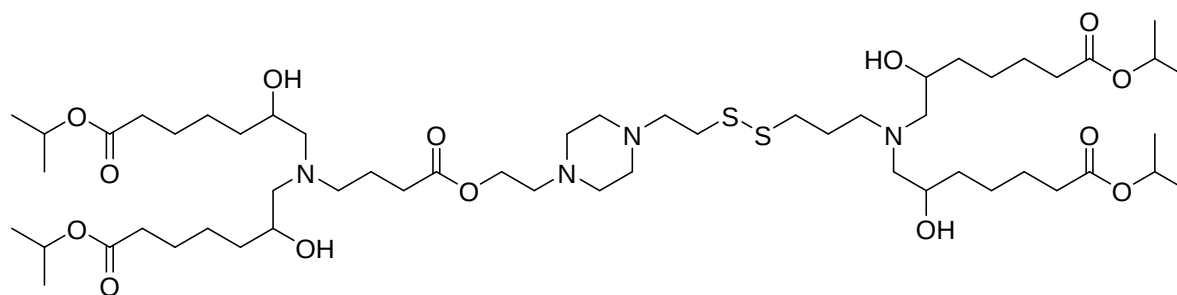
7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-ilo)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6-Es5-DS-3-E7-Ei3)



[0533] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,74 (pent, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,32–3,00 (bs, 4H), 2,83–2,24 (m, 38H), 1,91–1,74 (m, 2H), 1,70–1,36 (m, 30H), 1,22 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0534] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1137,6$, observado = 1137,6.

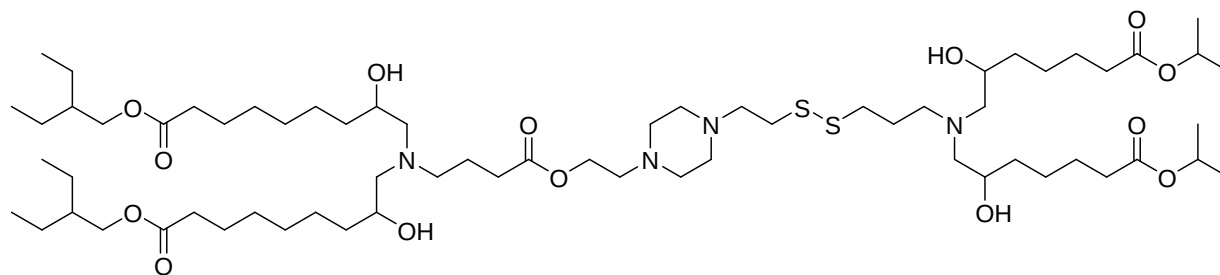
Diisopropil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Ei3-DS-3-E7-Ei3)



[0535] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 4H), 4,19 (t, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,32–3,00 (bs, 4H), 2,87–2,35 (m, 30H), 2,26 (t, 8H), 1,93–1,74 (m, 4H), 1,70–1,56 (m, 8H), 1,54–1,33 (m, 16H), 1,22 (d, 24H).

[0536] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{55}\text{H}_{104}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1109,5$, observado = 1109,6.

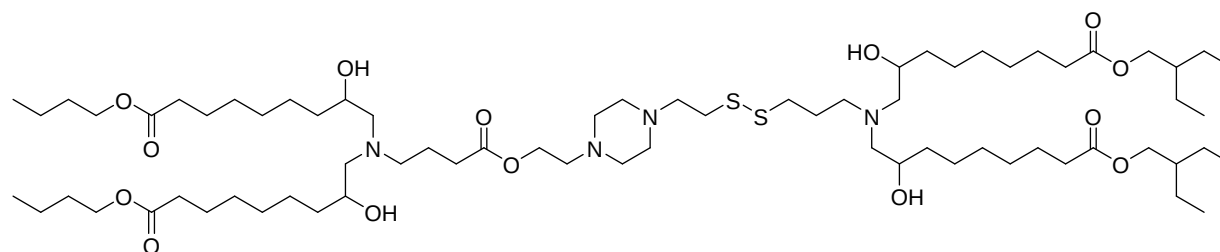
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-Es6-DS-3-E7-Ei3)



[0537] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,84–2,35 (m, 30H), 2,28 (q, 8H), 1,92–1,74 (m, 5H), 1,68–1,56 (m, 9H), 1,54–1,26 (m, 32H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0538] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,7.

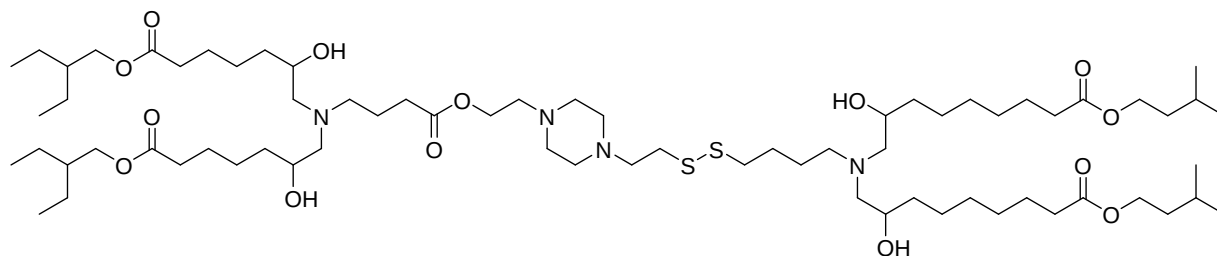
Dibutil 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(9–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–9–oxononil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–E4–DS–3–E9–Es6)



[0539] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,04 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,72 (m, 4H), 2,84–2,28 (m, 38H), 1,95–1,22 (m, 62H), 0,95–0,85 (m, 18H).

[0540] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1333,8.

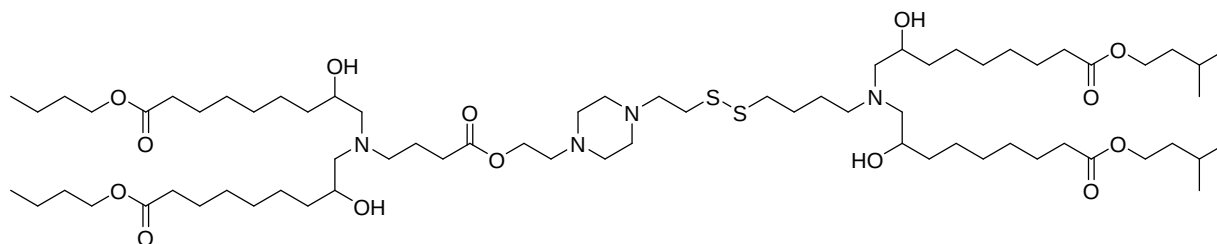
Diisopentil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7–Es6–DS–4–E9–Ei5)



[0541] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,84–2,28 (m, 38H), 1,95–1,22 (m, 54H), 0,95–0,86 (m, 24H).

[0542] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1319,8.

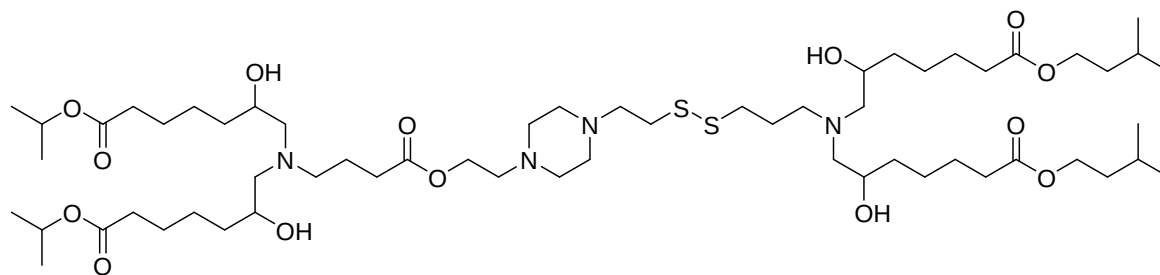
Dibutil 9,9'–((4–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–9–(isopentiloxi)–9–oxononil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–E4–DS–4–E9–Ei5)



[0543] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (t, 2H), 4,06 (m, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,82–2,46 (m, 22H), 2,43–2,25 (m, 16H), 1,90–1,22 (m, 60H), 0,93–0,85 (m, 18H).

[0544] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1319,8.

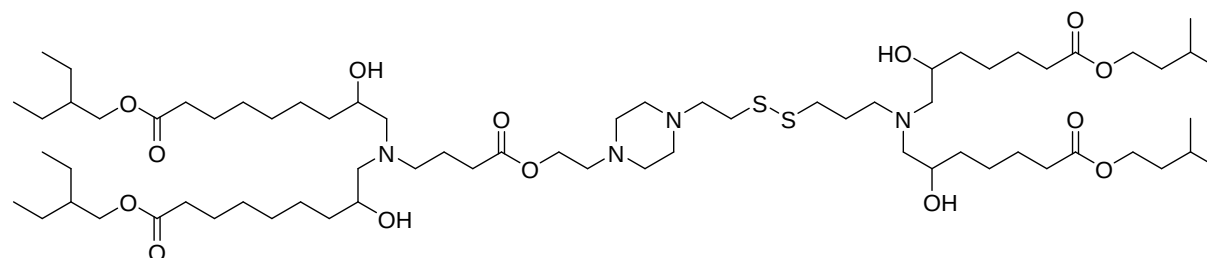
Diisopentil 7,7'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)–azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7–Ei3–DS–3–E7–Ei5)



[0545] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,82–2,35 (m, 24H), 2,28 (t, 8H), 1,92–1,74 (m, 6H), 1,72–1,56 (m, 12H), 1,50 (q, 8H), 1,44–1,32 (m, 14H), 1,22 (d, 12H), 0,91 (d, 12H).

[0546] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,6$, observado = 1165,7.

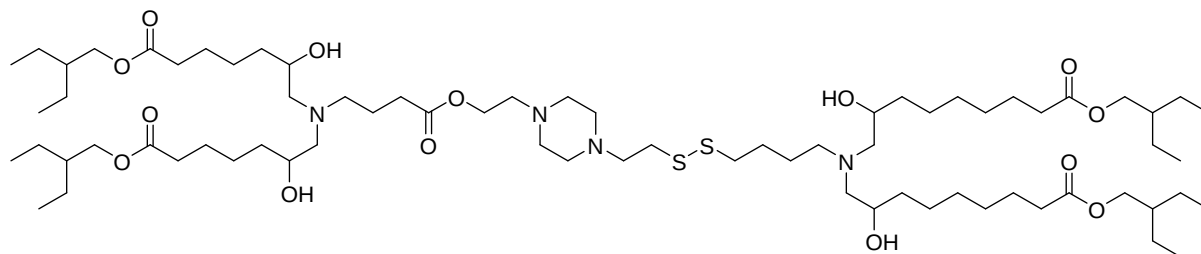
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)–bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–Es6–DS–3–E7–Ei5)



[0547] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,84–2,32 (m, 32H), 2,29 (dt, 8H), 1,92–1,74 (m, 5H), 1,72–1,56 (m, 9H), 1,54–1,26 (m, 36H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0548] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1305,8.

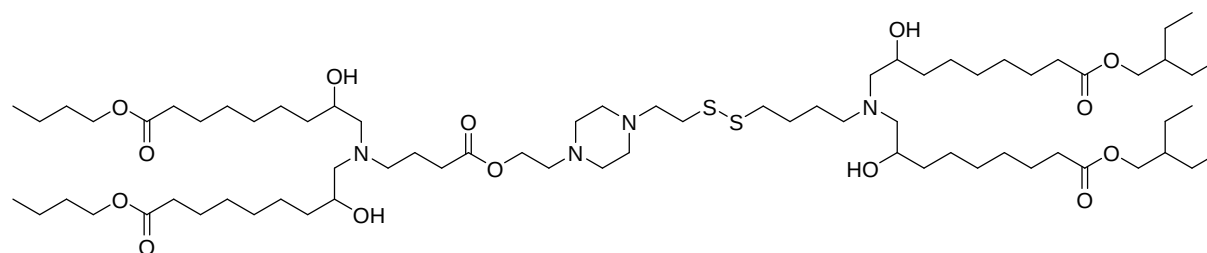
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7–Es6–DS–4–E9–Es6)



[0549] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,74 (m, 4H), 2,83–2,25 (m, 38H), 1,90–1,22 (m, 58H), 0,88 (t, 24H).

[0550] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348,0$, observado = 1347,9.

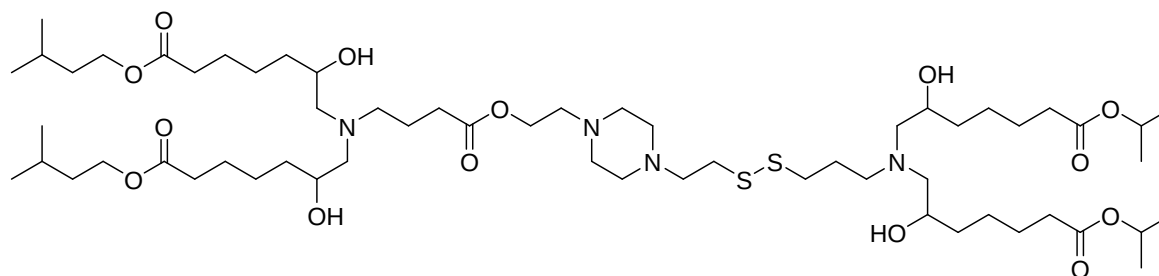
Dibutil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(9–butoxi–2–hidroxi–9–oxononil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–E4–DS–4–E9–Es6)



[0551] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,79 (m, 4H), 2,84–2,28 (m, 38H), 1,95–1,22 (m, 64H), 0,95–0,85 (m, 18H).

[0552] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348,0$, observado = 1347,9.

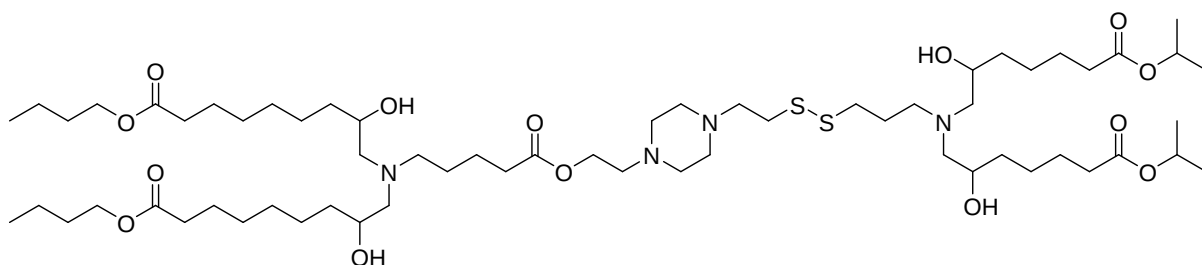
Diisopentil 7,7'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)–bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7–Ei5–DS–3–E7–Ei3)



[0553] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,86–2,21 (m, 38H), 1,90–1,26 (m, 34H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (d, 12H).

[0554] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,7$, observado = 1165,8.

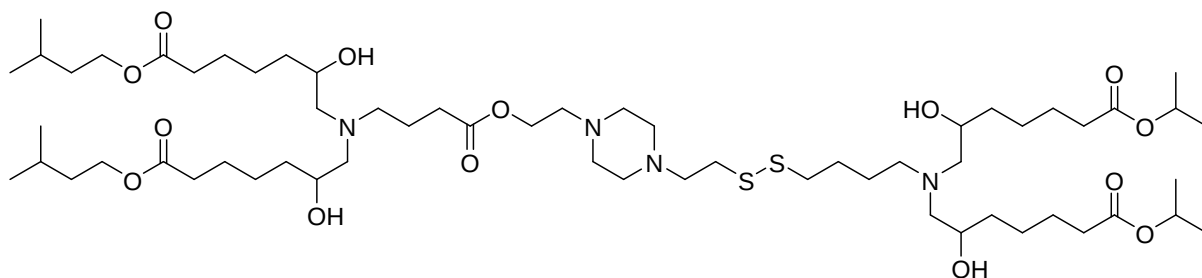
Dibutil 9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-pentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9-E4-DS-3-E7-Ei3)



[0555] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,21 (m, 38H), 1,90–1,28 (m, 46H), 1,22 (d, 12H), 0,90 (t, 6H).

[0556] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,8$, observado = 1207,8.

Diisopentil 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Ei5-DS-4-E7-Ei3)

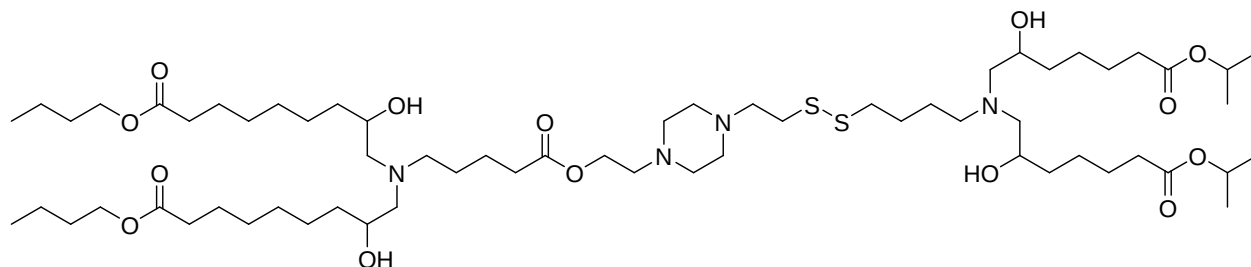


[0557] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,23 (m, 38H), 1,84–1,30 (m, 36H), 0,92 (d, 12H), 0,86 (d, 12H).

[0558] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,8.

Dibutil

9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-pentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato)
(GL (GL-HEPES-E4-E9-E4-DS-4-E7-Ei3)

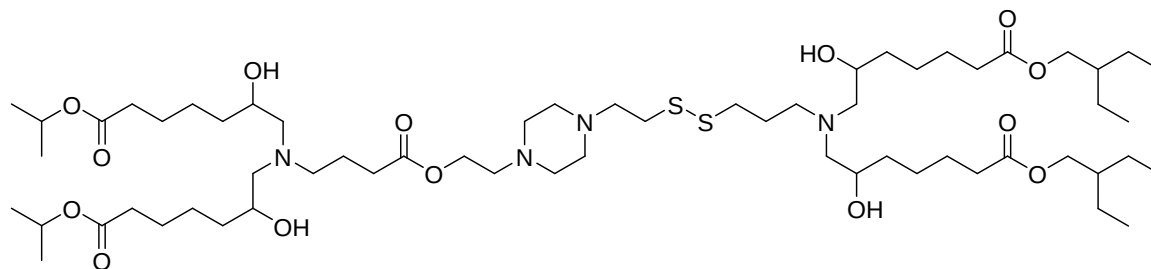


[0559] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,60 (m, 4H), 2,86–2,21 (m, 38H), 1,86–1,25 (m, 48H), 1,21 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0560] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,8$, observado = 1221,8.

Bis(2-etilbutil)

7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)-azandiil)bis(6-hidroxieptanoato) (GL-HEPES-E3-E7-Ei3-DS-3-E7-Es6)

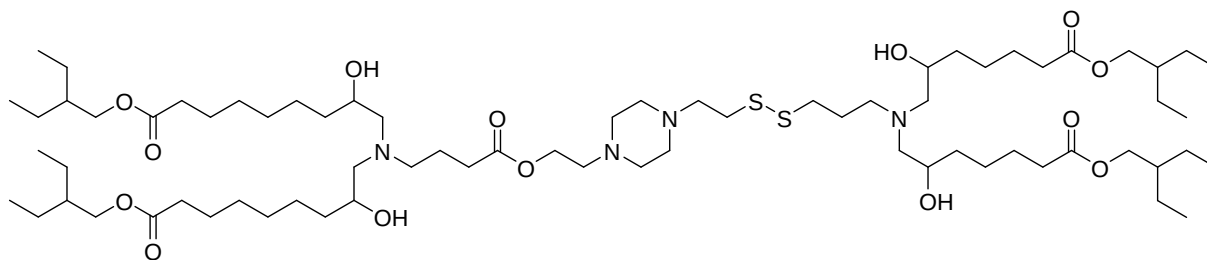


[0561] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,98 (hept, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,97 (d, 4H), 3,74 (m, 6H), 2,92–2,38 (m, 28H), 2,29 (dt, 8H), 1,98–1,78 (m, 4H), 1,72–1,29 (m, 34H), 1,21 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0562] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193,7$, observado = 1193,7.

Bis(2-etilbutil)

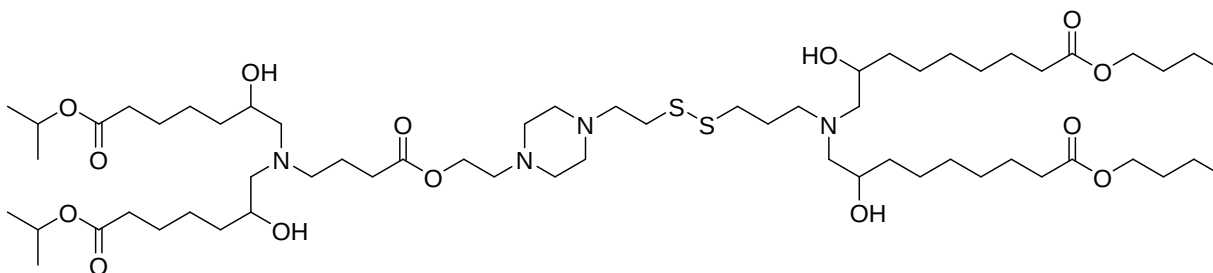
9,9'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)-bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9-Es6-DS-3-E7-Es6)



[0563] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,21 (t, 2H), 3,97 (d, 8H), 3,78 (m, 6H), 2,94–2,39 (m, 28H), 2,29 (dt, 8H), 1,92–1,74 (m, 4H), 1,72–1,26 (m, 52H), 0,88 (t, 24H).

[0564] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1333,8.

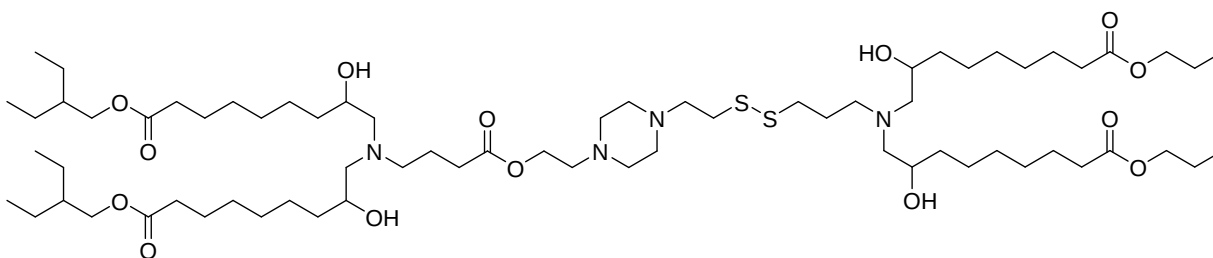
Dibutil 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)–azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7–Ei3–DS–3–E9–E4)



[0565] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,98 (hept, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,63 (bs, 4H), 2,82–2,24 (m, 36H), 1,92–1,74 (m, 6H), 1,68–1,55 (m, 12H), 1,50–1,27 (m, 28H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0566] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193,7$, observado = 1193,8.

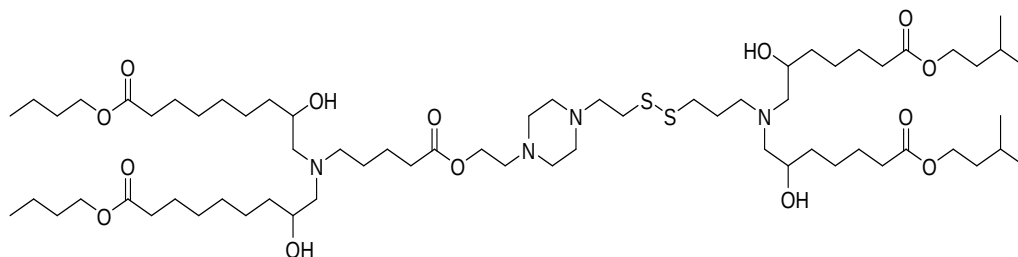
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–9–oxo–9–propoxinonil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9–Es6–DS–3–E9–E4)



[0567] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,99 (d, 4H), 3,65 (bs, 4H), 2,84–2,39 (m, 28H), 2,29 (t, 4H), 2,28 (t, 4H), 1,92–1,74 (m, 6H), 1,68–1,55 (m, 14H), 1,52–1,24 (m, 44H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0568] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1334,0.

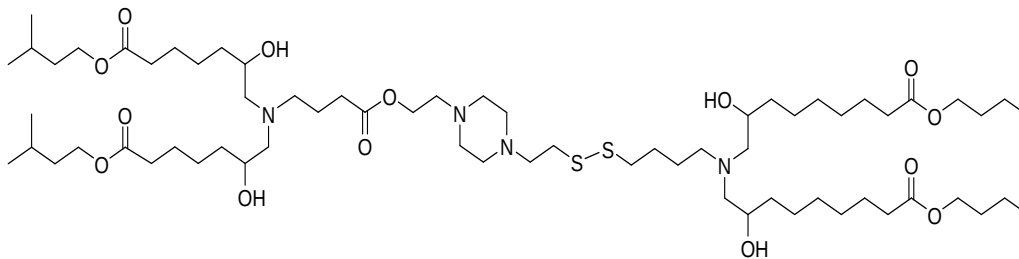
Dibutil 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopentiloxi–7–oxoheptil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–pentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9–E4–DS–3–E7–Ei5)



[0569] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,83–2,23 (m, 38H), 1,91–1,22 (m, 52H), 0,95–0,86 (m, 18H).

[0570] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,9$, observado = 1263,9.

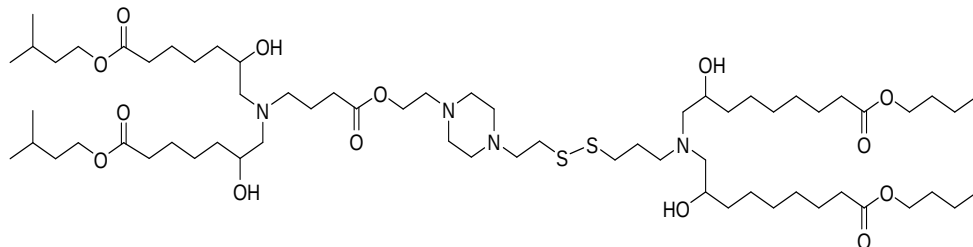
Dibutil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7–Ei5–DS–4–E9–E4)



[0571] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 38H), 1,89–1,25 (m, 52H), 0,95–0,86 (m, 18H).

[0572] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,9$, observado = 1263,9.

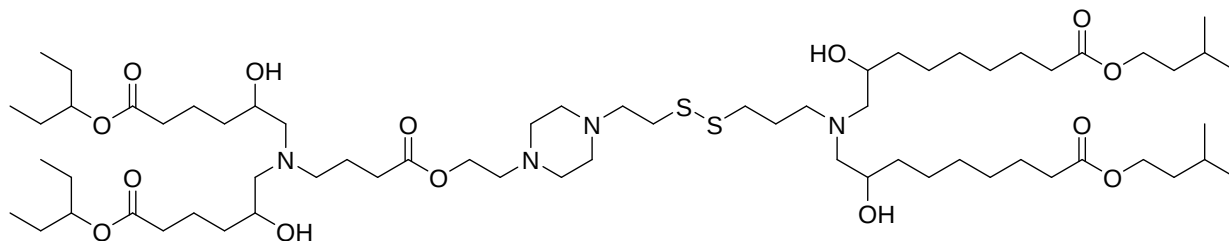
Dibutil 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-3-E9E4)



[0573] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 38H), 1,90–1,25 (m, 50H), 0,95–0,86 (m, 18H).

[0574] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,9.

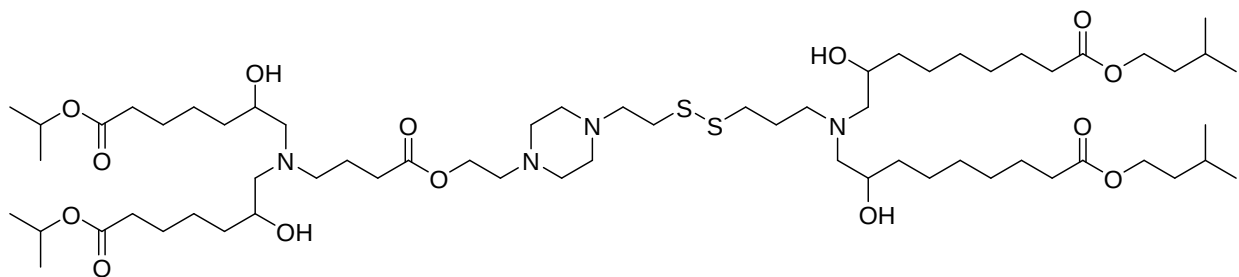
Diisopentil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-iloxi)hexil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-3-E9Ei5)



[0575] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,77 (pent, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 38H), 1,90–1,24 (m, 46H), 0,91 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0576] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,8.

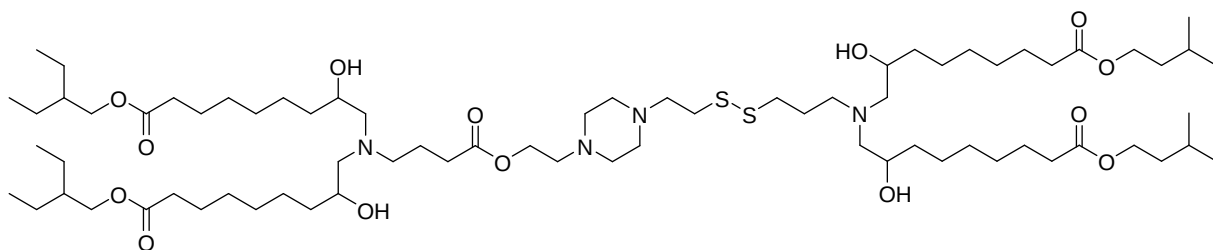
Diisopentil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-3-E9Ei5)



[0577] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,92–1,78 (m, 4H), 1,72–1,26 (m, 36H), 1,23 (d, 12H), 0,91 (t, 12H).

[0578] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{63}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1221,7$, observado = 1221,8.

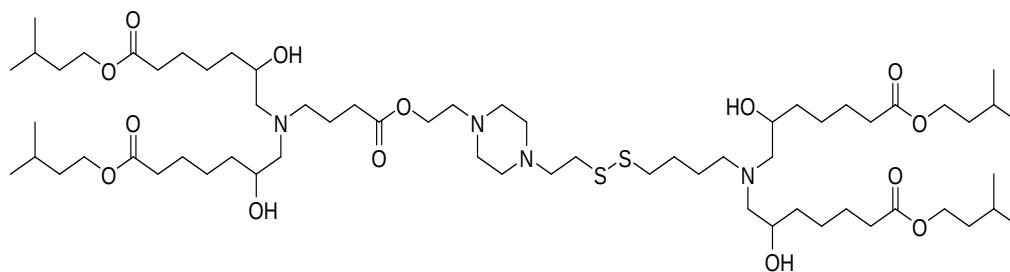
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–9–(isopentiloxi)–9–oxononil)–amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9Es6–DS–3–E9Ei5)



[0579] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 38H), 1,92–1,78 (m, 4H), 1,74–1,26 (m, 56H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0580] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362,0$, observado = 1362,0.

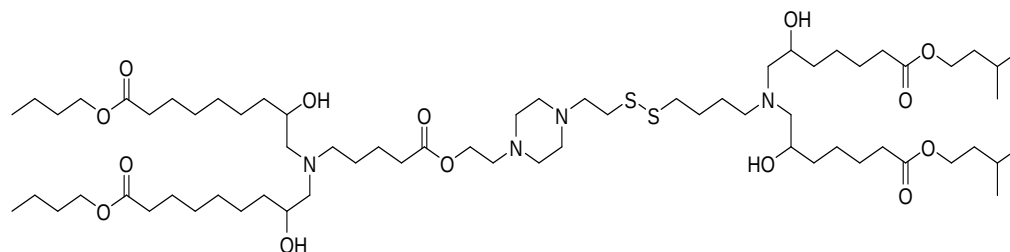
Diisopentil 7,7'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopentiloxi–7–oxoheptil)amino)butil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–4–E7Ei5)



[0581] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,43–2,26 (m, 16H), 1,84–1,33 (m, 42H), 0,91 (d, 24H).

[0582] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

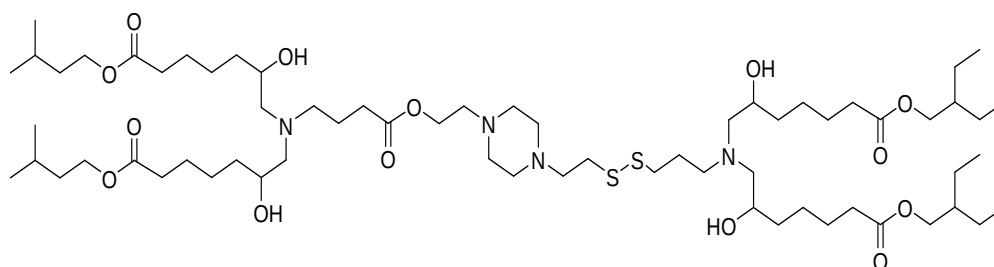
Dibutil 9,9'–((4–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)butil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–4–E7Ei5)



[0583] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,05 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,25 (m, 16H), 1,79–1,25 (m, 54H), 0,92 (t, 6H), 0,90 (d, 12H).

[0584] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,9.

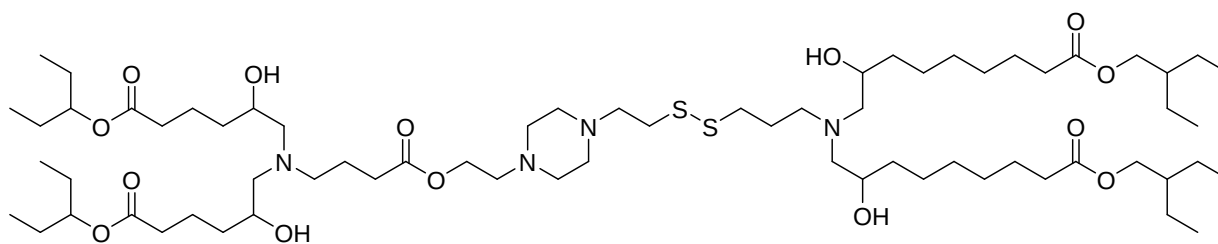
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–3–E7Es6)



[0585] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,45 (m, 22H), 2,44–2,25 (m, 16H), 1,85–1,28 (m, 44H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0586] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,9.

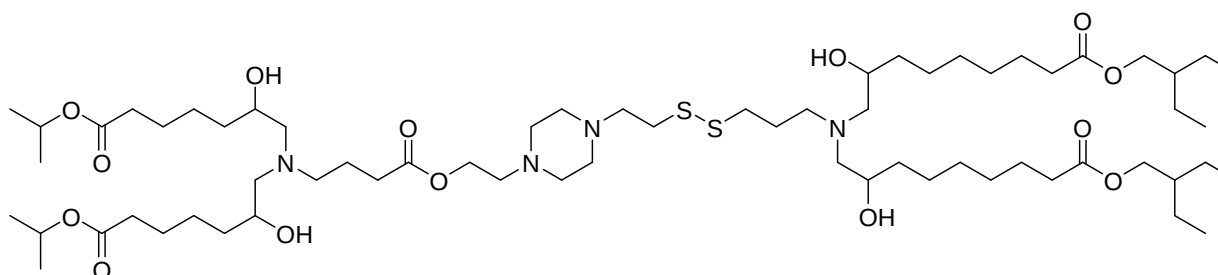
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–(pentan–3–iloxi)hexil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E6Es5–DS–3–E9Es6)



[0587] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (pent, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 40H), 1,90–1,24 (m, 52H), 0,88 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0588] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,9.

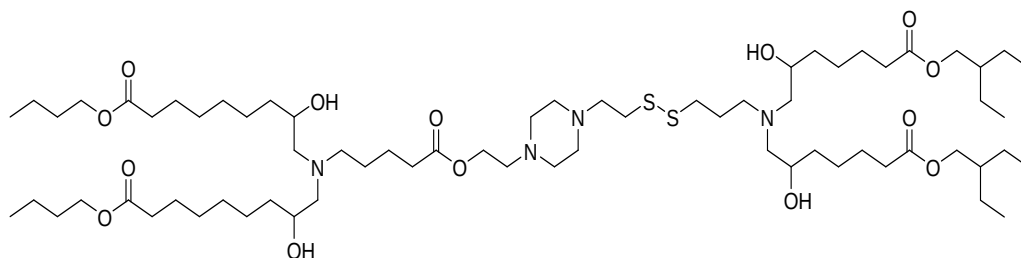
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)–amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei3–DS–3–E9Es6)



[0589] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 36H), 1,90–1,78 (m, 4H), 1,68–1,26 (m, 44H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0590] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,9.

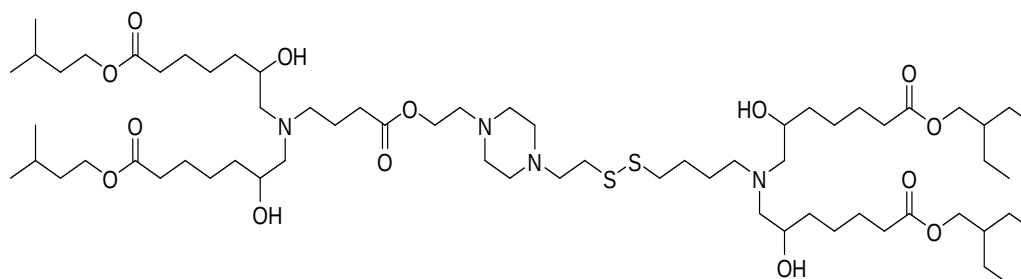
7–Oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)–azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–3–E7Es6)



[0591] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,45 (m, 22H), 2,44–2,24 (m, 16H), 1,92–1,25 (m, 58H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0592] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

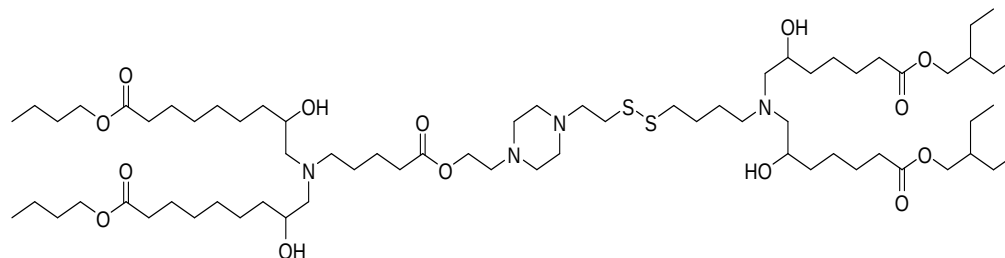
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–4–E7Es6)



[0593] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,45 (m, 22H), 2,44–2,25 (m, 16H), 1,86–1,28 (m, 46H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0594] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

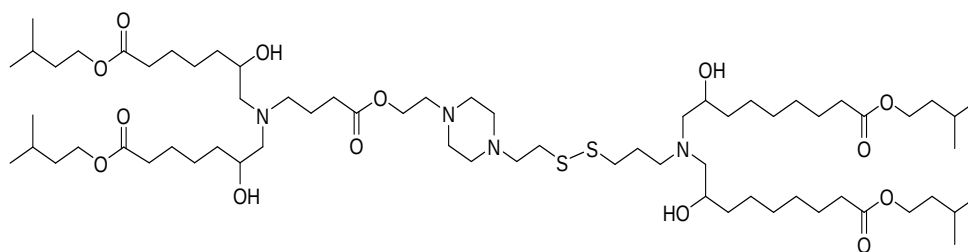
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–4–E7Es6)



[0595] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,45 (m, 22H), 2,44–2,24 (m, 16H), 1,78–1,26 (m, 58H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (m, 12H).

[0596] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1306,0.

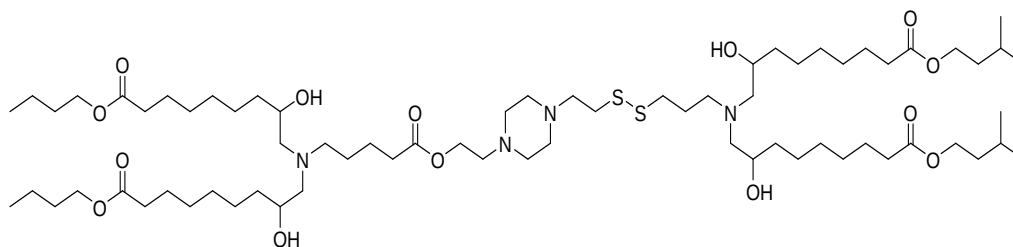
Diisopentil 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–3–E9Ei5)



[0597] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,43–2,23 (m, 16H), 1,91–1,29 (m, 48H), 0,91 (d, 24H).

[0598] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,9.

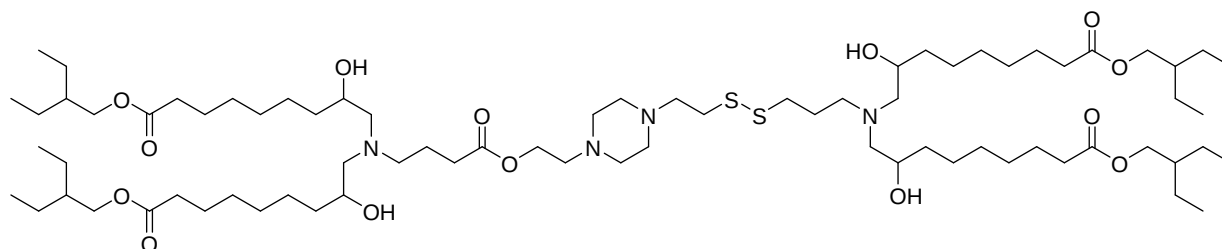
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–9–(isopentiloxi)–9–oxononil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–3–E9Ei5)



[0599] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,25 (m, 16H), 1,91–1,25 (m, 60H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0600] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1319,9.

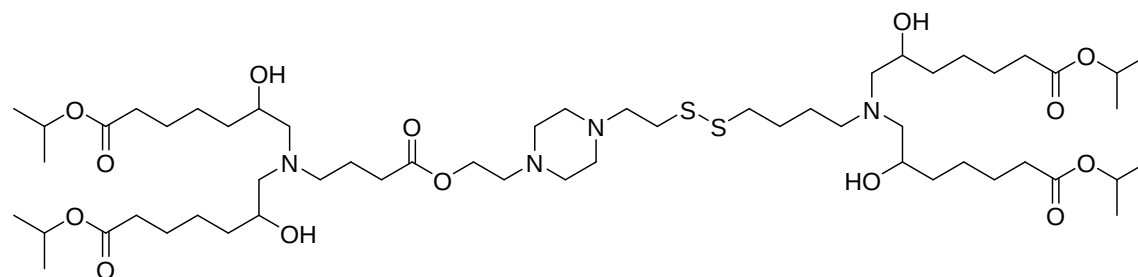
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(9-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-9-oxononil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-3-E9Es6)



[0601] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,67 (m, 4H), 2,88–2,35 (m, 30H), 2,29 (t, 8H), 1,96–1,78 (m, 4H), 1,70–1,28 (m, 60H), 0,88 (t, 24H).

[0602] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{75}\text{H}_{144}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1390,1$, observado = 1390,1.

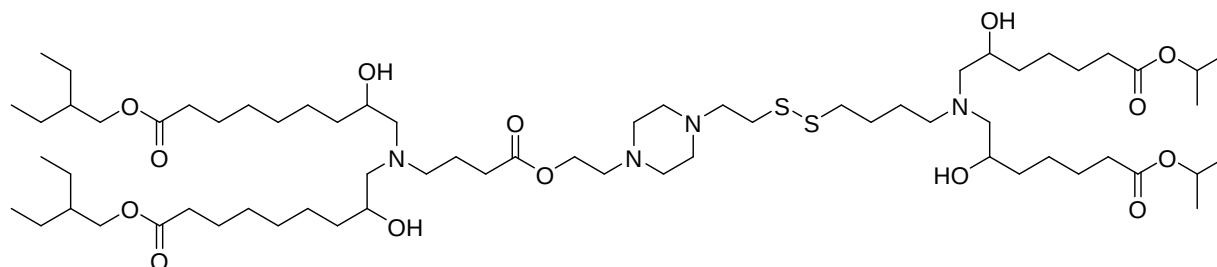
Diisopropil 7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E7Ei3)



[0603] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (m, 4H), 2,85–2,34 (m, 28H), 2,27 (t, 8H), 1,92–1,32 (m, 36H), 1,22 (d, 24H).

[0604] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{56}\text{H}_{106}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1123,6$, observado = 1123,7.

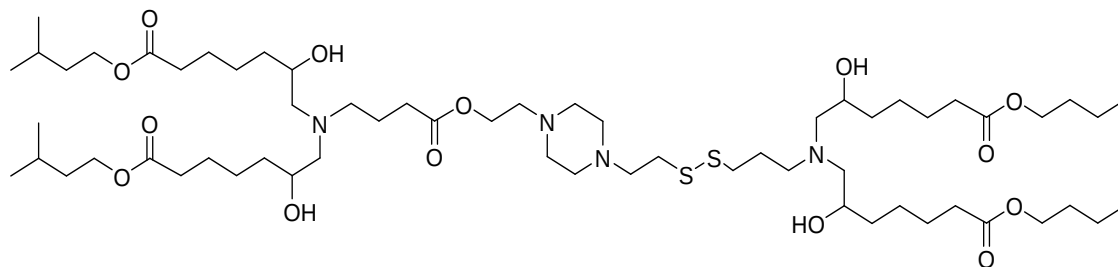
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7Ei3)



[0605] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,66 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,86–1,75 (m, 4H), 1,70–1,26 (m, 46H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0606] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

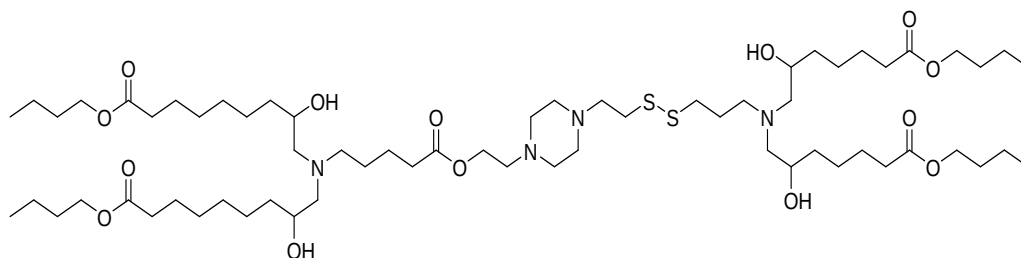
Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei5-DS-3-E7E4)



[0607] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,25 (m, 16H), 1,91–1,28 (m, 42H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0608] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1193,7$, observado = 1193,9.

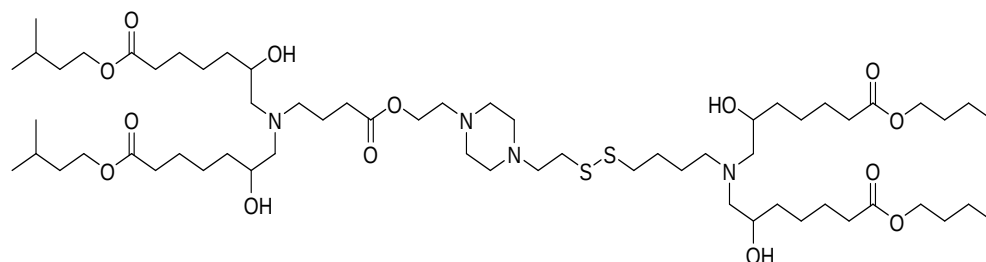
Dibutil 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9E4-DS-3-E7E4)



[0609] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,66 (m, 4H), 2,85–2,46 (m, 22H), 2,43–2,23 (m, 16H), 1,90–1,70 (m, 4H), 1,69–1,25 (m, 54H), 0,92 (t, 12H).

[0610] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

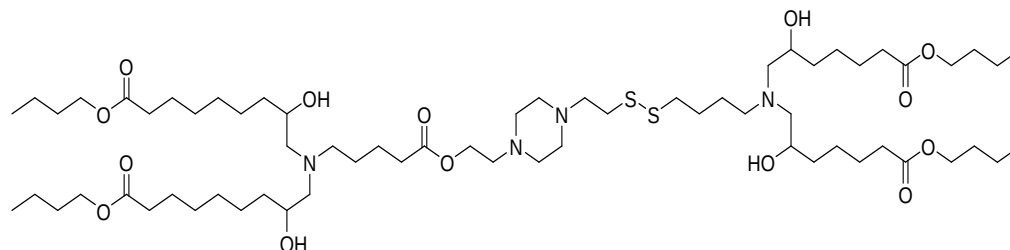
Dibutil 7,7'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–4–E7E4)



[0611] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,82–2,46 (m, 22H), 2,43–2,25 (m, 16H), 1,86–1,22 (m, 44H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0612] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,8.

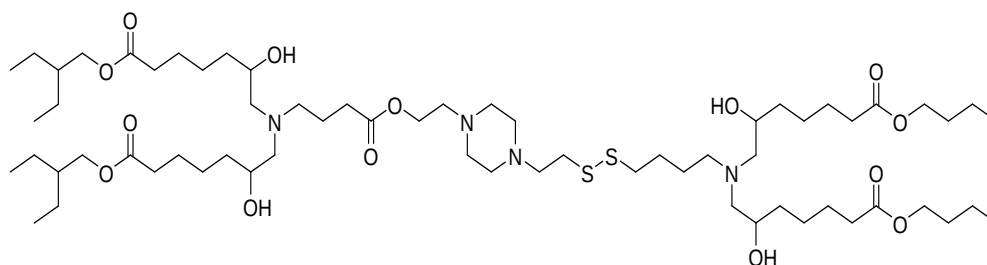
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(7–butoxi–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)–butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–4–E7E4)



[0613] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,25 (m, 38H), 1,85–1,25 (m, 56H), 0,92 (t, 12H).

[0614] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,9.

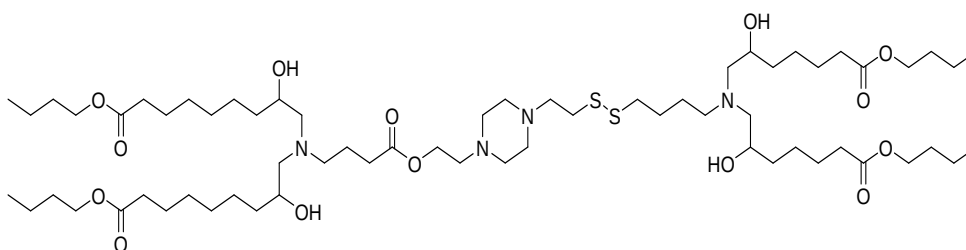
Dibutil 7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Es6–DS–4–E7E4)



[0615] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,25 (m, 38H), 1,90–1,22 (m, 48H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0616] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

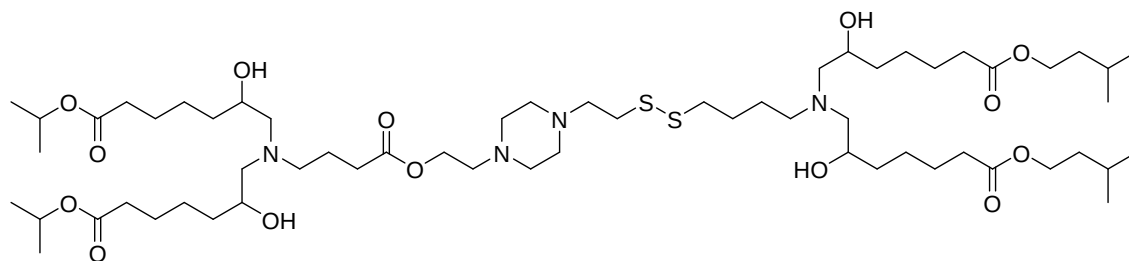
Dibutil 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9E4–DS–4–E7E4)



[0617] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,25 (m, 38H), 1,85–1,25 (m, 54H), 0,92 (t, 12H).

[0618] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

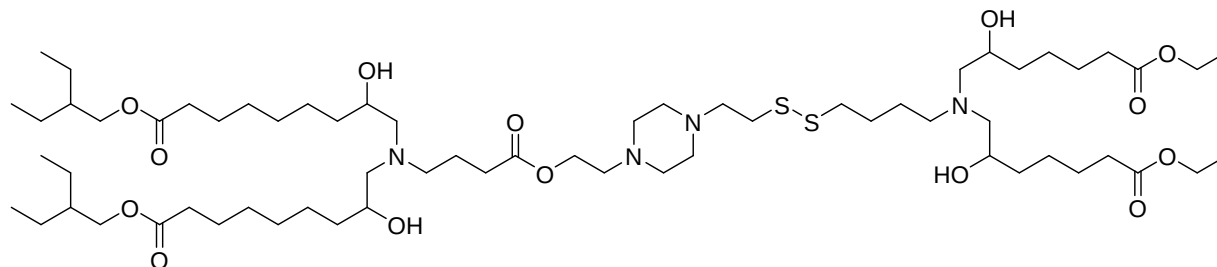
Diisopentil 7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E7Ei5)



[0619] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 4H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,84–2,24 (m, 36H), 1,84–1,32 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,91 (d, 12H).

[0620] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,8.

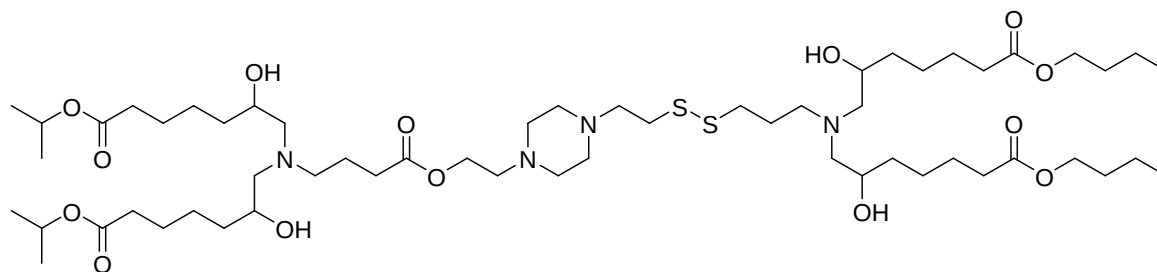
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(7-etoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7Ei5)



[0621] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,84–1,26 (m, 56H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0622] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1320,0.

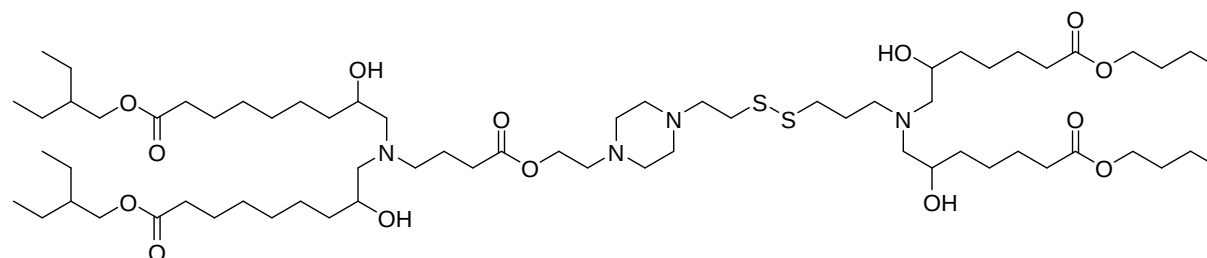
Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-3-E7E4)



[0623] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 4H), 4,20 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,87–2,24 (m, 36H), 1,90–1,32 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0624] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1136,7$, observado = 1137,8.

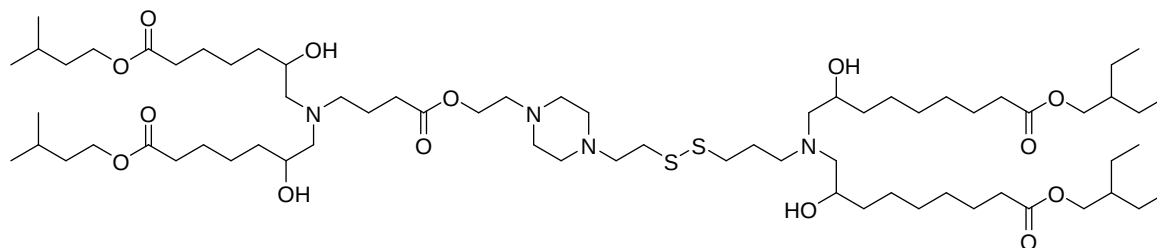
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(7–butoxi–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E9Es6–DS–3–E7E4)



[0625] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,20 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,84–2,24 (m, 40H), 1,92–1,26 (m, 56H), 0,92 (d, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0626] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,8$, observado = 1277,9.

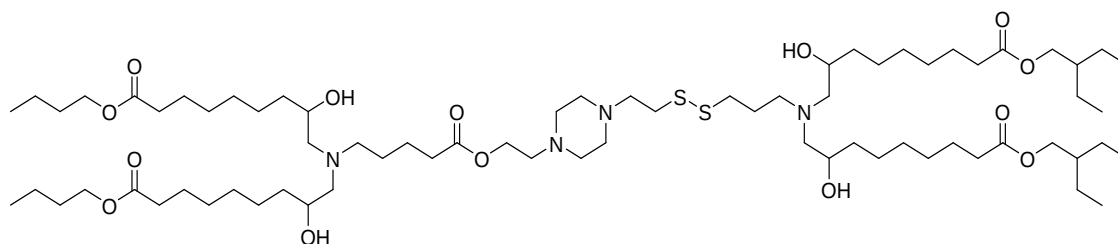
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((3–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–3–E9Es6)



[0627] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,91–1,29 (m, 52H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0628] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1305,9.

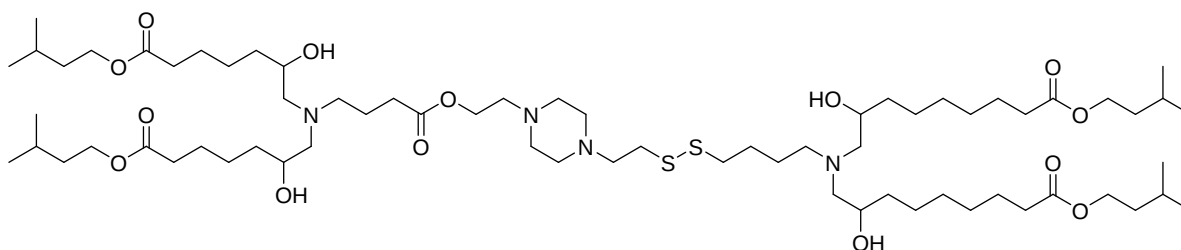
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(9–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–9–oxononil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–3–E9Es6)



[0629] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,91–1,23 (m, 64H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0630] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348,0$, observado = 1348,0.

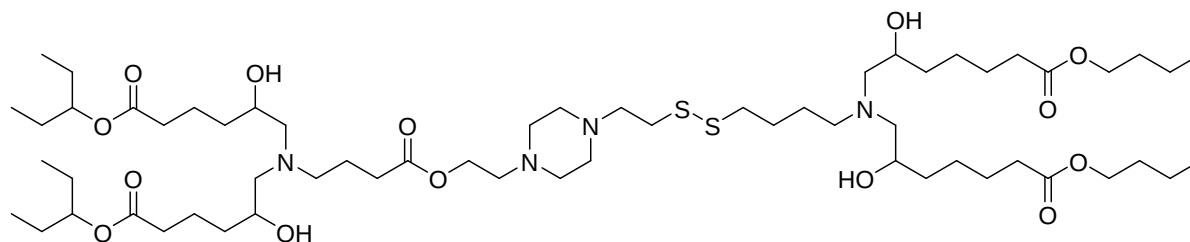
Diisopentil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–4–E9Ei5)



[0631] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,21 (m, 38H), 1,85–1,25 (m, 50H), 0,91 (d, 24H).

[0632] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,8.

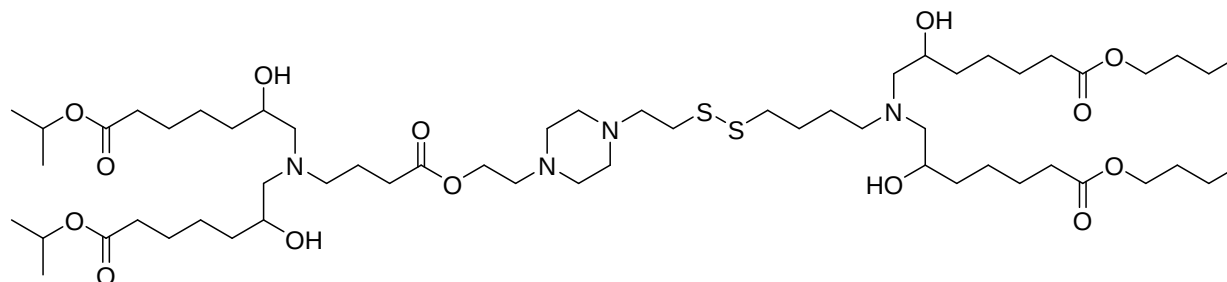
Dibutil 7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-iloxi)hexil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-4-E7E4)



[0633] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (pent, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,28 (m, 30H), 1,84–1,33 (m, 54H), 0,92 (d, 6H), 0,86 (t, 12H).

[0634] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,8.

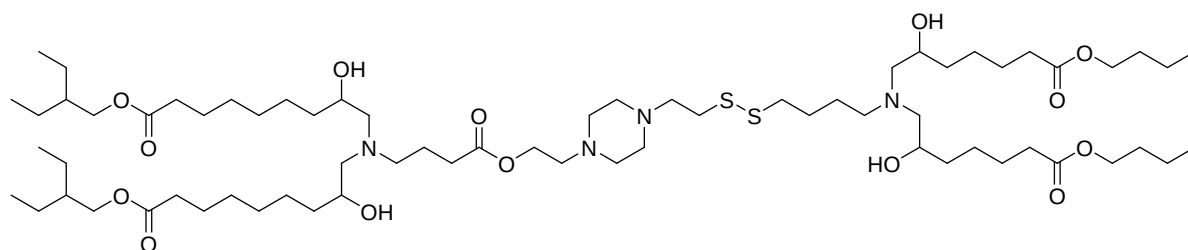
Dibutil 7,7'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E7E4)



[0635] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,84–2,24 (m, 34H), 1,85–1,30 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 12H).

[0636] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151,6$, observado = 1151,7.

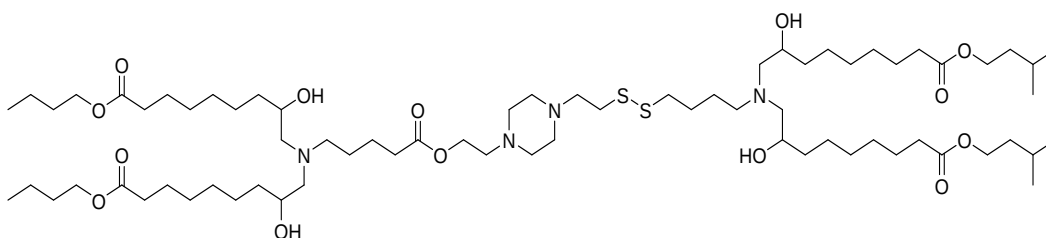
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7E4)



[0637] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,26 (m, 34H), 1,85–1,28 (m, 60H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0638] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

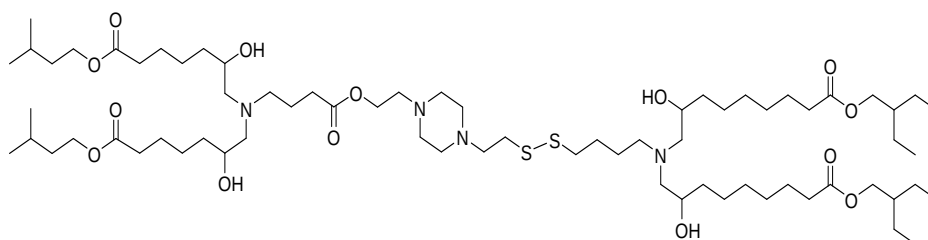
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–9–(isopentiloxi)–9–oxononil)–amino)butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)–bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–4–E9Ei5)



[0639] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 38H), 1,80–1,25 (m, 62H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0640] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1334,0.

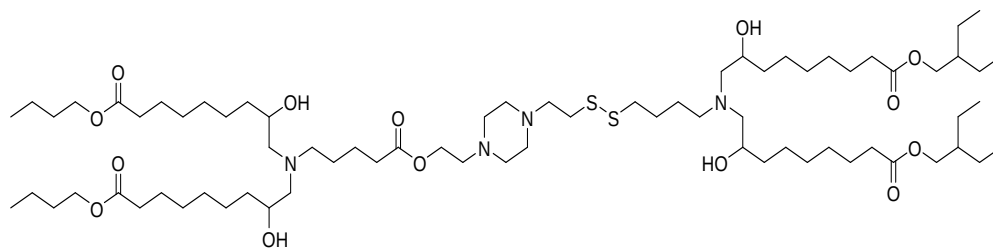
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei5–DS–4–E9Es6)



[0641] $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,45 (m, 22H), 2,44–2,25 (m, 16H), 1,83–1,28 (m, 54H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0642] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1318,9$, observado = 1319,0.

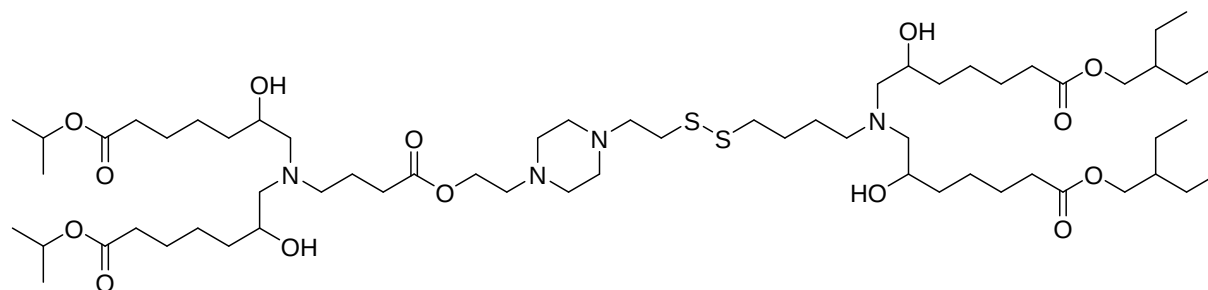
Dibutil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(9–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–9–oxononil)amino)–butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–4–E9Es6)



[0643] $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,45 (m, 22H), 2,44–2,25 (m, 16H), 1,77–1,26 (m, 66H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0644] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362,0$, observado = 1362,0.

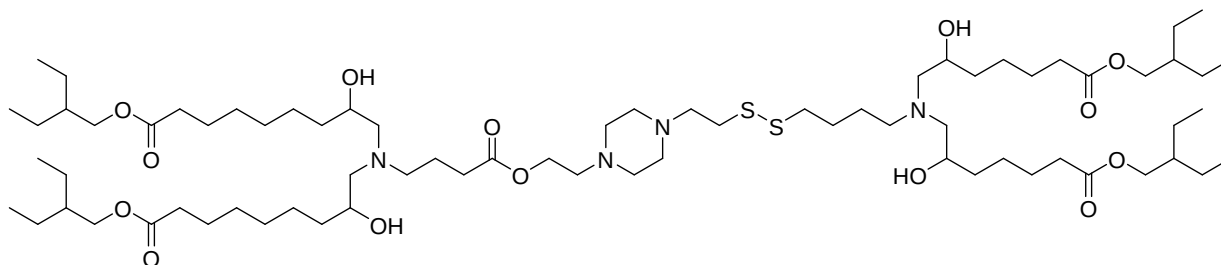
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei3–DS–4–E7Es6)



[0645] $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,01 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 34H), 1,82–1,29 (m, 44H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0646] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,8.

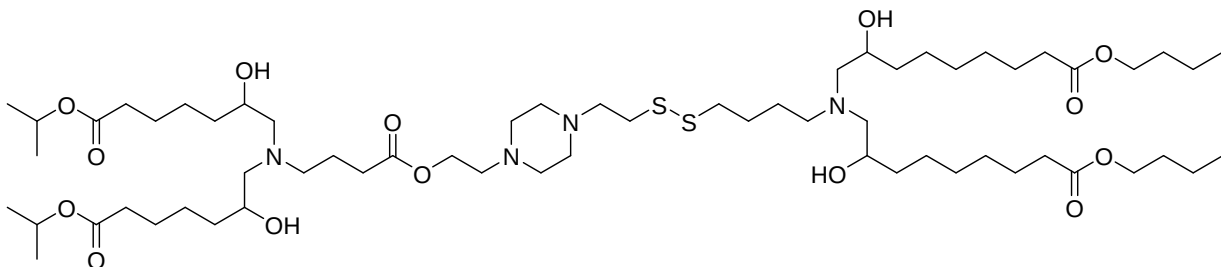
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E7Es6)



[0647] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,26 (m, 36H), 1,83–1,28 (m, 64H), 0,88 (t, 24H).

[0648] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348,0$, observado = 1348,0.

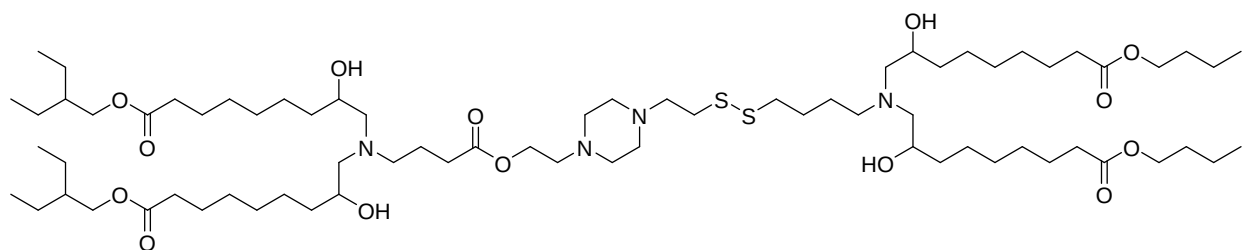
Dibutil 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E9E4)



[0649] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,83–2,24 (m, 36H), 1,82–1,27 (m, 52H), 1,22 (d, 12H), 0,93 (t, 6H).

[0650] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,8.

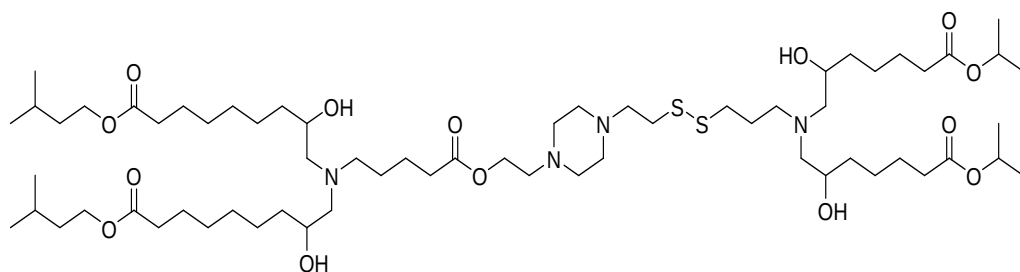
Dibutil 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(9-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-9-oxononil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E9E4)



[0651] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,84–2,25 (m, 36H), 1,83–1,28 (m, 70H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0652] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348,0$, observado = 1348,0.

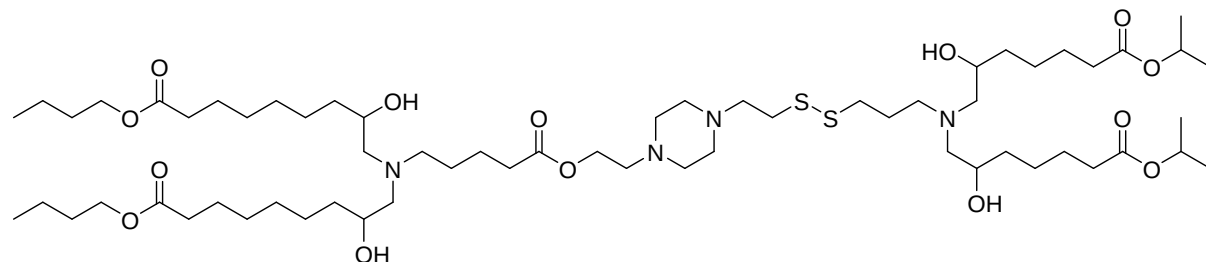
Diisopentil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Ei5–DS–3–E7Ei3)



[0653] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,22 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 44H), 1,22 (d, 12H), 0,91 (d, 12H).

[0654] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

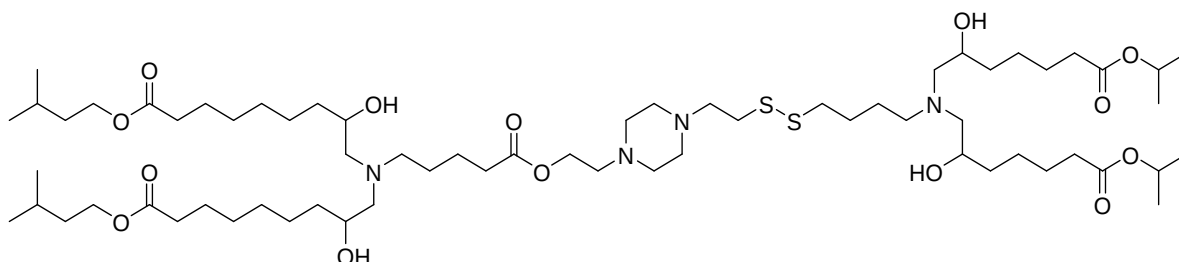
Dibutyl 9,9'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–pentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E4–DS–3–E7Ei3)



[0655] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,21 (m, 38H), 1,90–1,28 (m, 46H), 1,22 (d, 12H), 0,90 (t, 6H).

[0656] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,8$, observado = 1207,8.

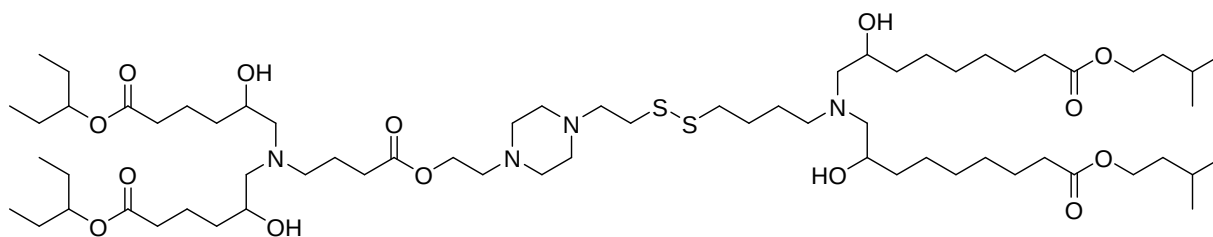
Diisopentil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Ei5–DS–4–E7Ei3)



[0657] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,22 (m, 38H), 1,78–1,24 (m, 46H), 1,22 (d, 12H), 0,91 (d, 12H).

[0658] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{65}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1249,8$, observado = 1249,9.

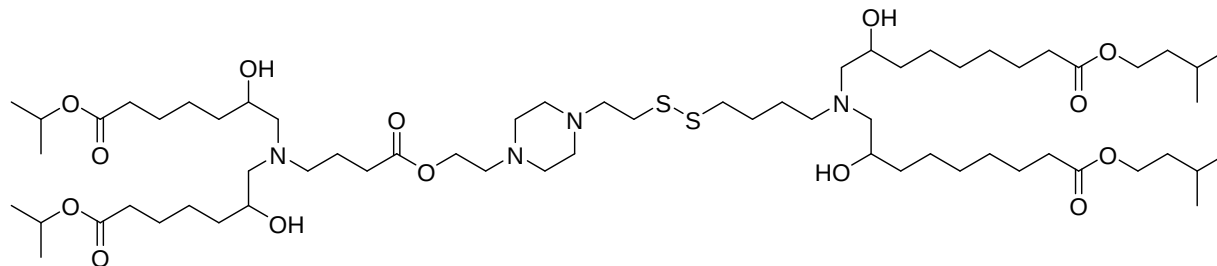
Diisopentil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–6–oxo–6–(pentan–3–iloxi)hexil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E6Es5–DS–4–E9Ei5)



[0659] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,77 (pent, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 36H), 1,86–1,24 (m, 54H), 0,91 (d, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0660] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

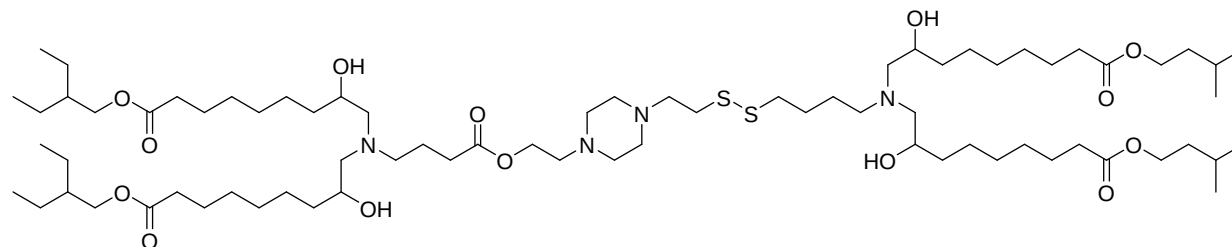
Diisopentil 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E7Ei3-DS-4-E9Ei5)



[0661] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 36H), 1,86–1,27 (m, 46H), 1,22 (d, 12H), 0,91 (t, 12H).

[0662] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,9.

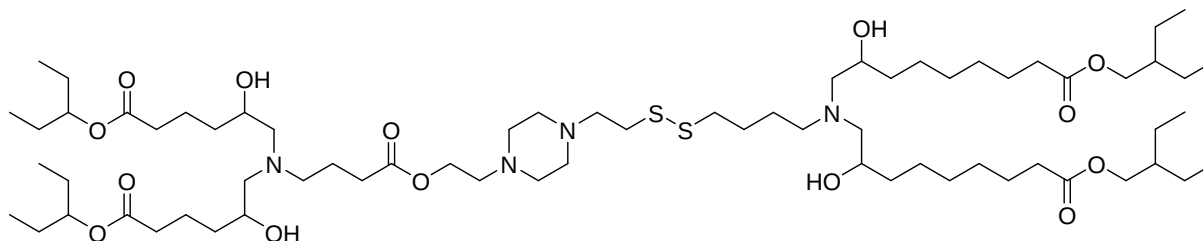
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-9-(isopentiloxi)-9-oxononil)amino)butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E9Ei5)



[0663] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 62H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0664] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{74}\text{H}_{142}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1376,0$, observado = 1376,1.

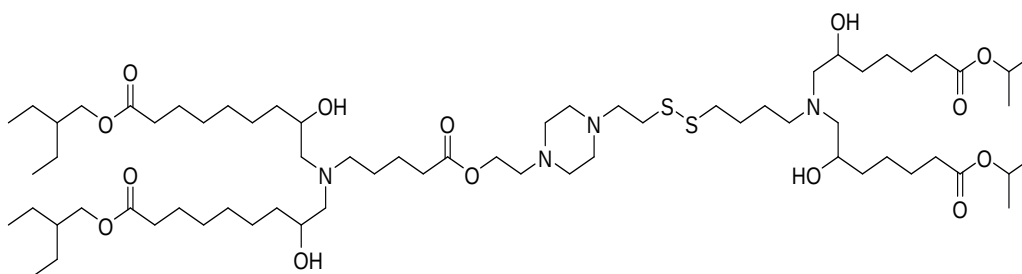
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-6-oxo-6-(pentan-3-iloxi)hexil)-amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E6Es5-DS-4-E9Es6)



[0665] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (pent, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 38H), 1,86–1,24 (m, 52H), 0,88 (t, 12H), 0,86 (t, 12H).

[0666] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

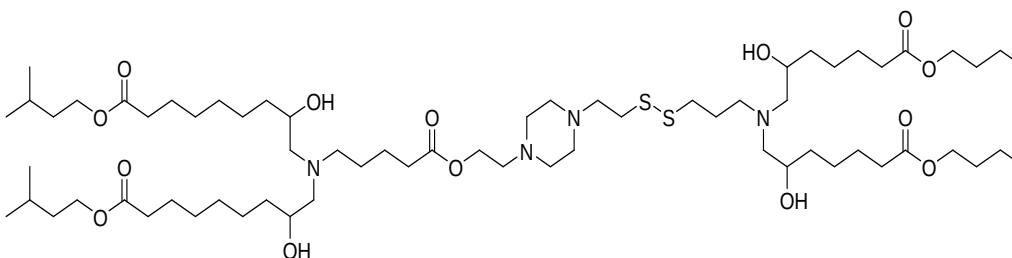
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7Ei3)



[0667] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 38H), 1,83–1,25 (m, 50H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0668] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,9.

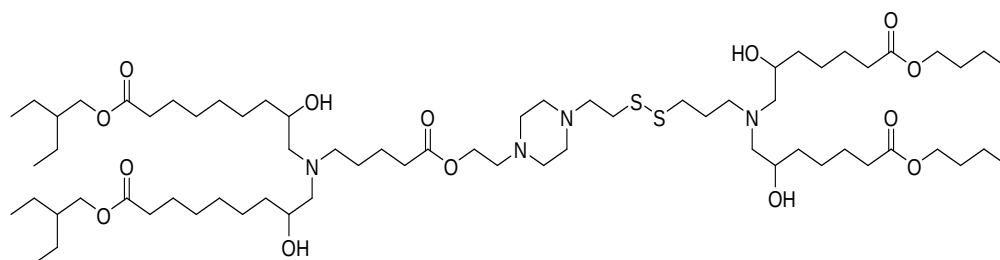
Diisopentil 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7E4)



[0669] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,91–1,23 (m, 52H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0670] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

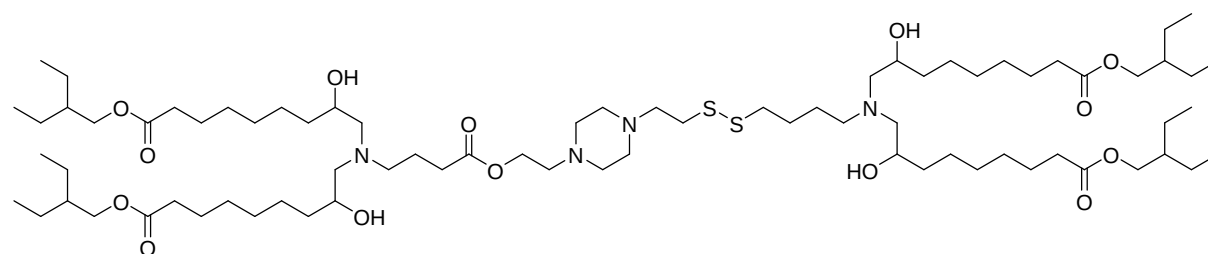
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E7E4)



[0671] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,91–1,23 (m, 62H), 0,93 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0672] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

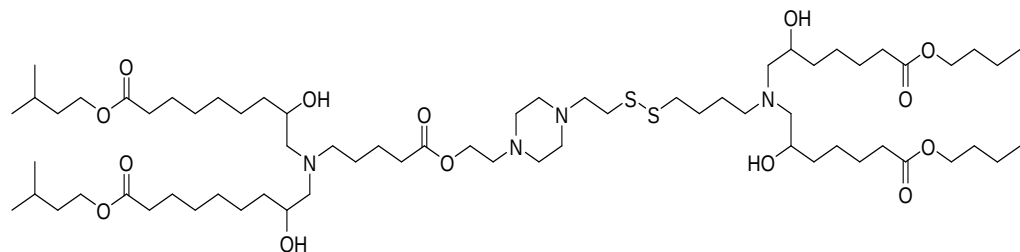
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((4-((2-(4-(2-((4-(bis(9-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-9-oxononil)amino)butanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E3-E9Es6-DS-4-E9Es6)



[0673] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 36H), 1,85–1,24 (m, 72H), 0,88 (t, 24H).

[0674] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{76}\text{H}_{146}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1404,1$, observado = 1404,0.

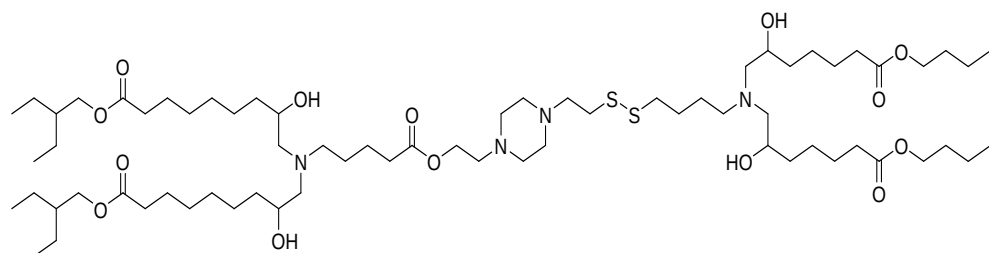
Diisopentil 9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butil)-disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-4-E7E4)



[0675] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,84–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,80–1,25 (m, 54H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0676] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1278,0.

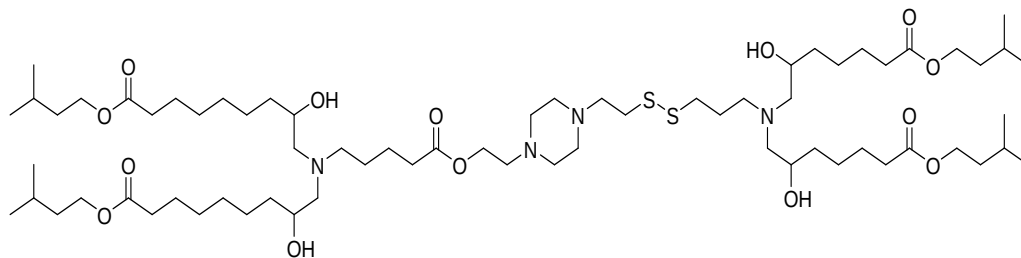
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butil)-disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7E4)



[0677] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,80–1,23 (m, 58H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0678] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1306,0.

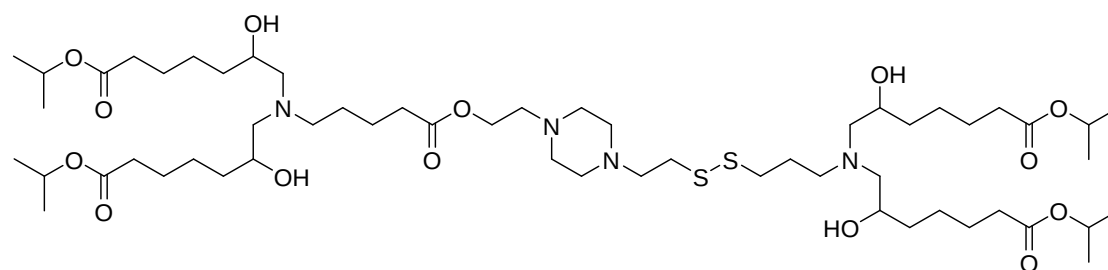
Diisopentil 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)-propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7Ei5)



[0679] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 38H), 1,91–1,25 (m, 54H), 0,91 (d, 24H).

[0680] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1292,0.

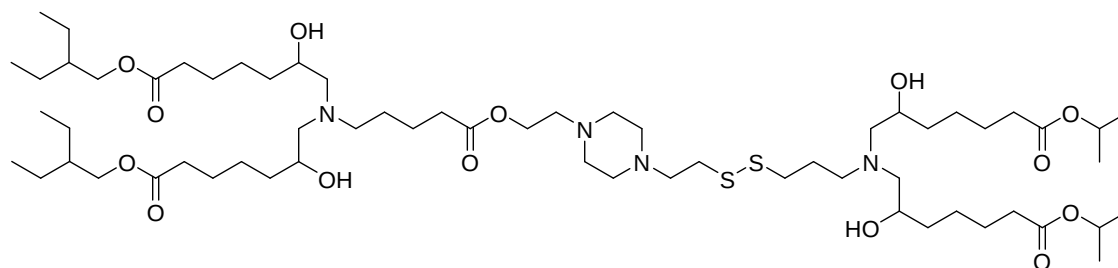
Diisopropil 7,7'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Ei3–DS–3–E7Ei3)



[0681] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 4H), 4,19 (t, 2H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 34H), 1,95–1,32 (m, 38H), 1,22 (d, 24H).

[0682] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{56}\text{H}_{106}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1123,6$, observado = 1123,7.

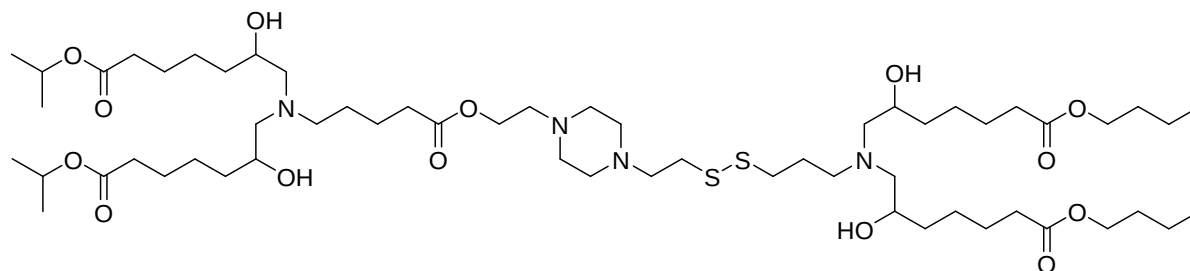
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Es6–DS–3–E7Ei3)



[0683] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 40H), 1,88–1,29 (m, 42H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0684] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,9.

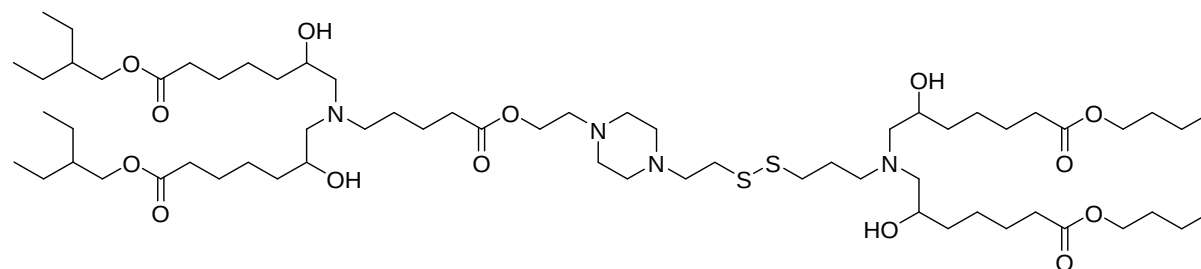
Dibutil 7,7'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Ei3–DS–3–E7E4)



[0685] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,95–1,30 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0686] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151,6$, observado = 1151,8.

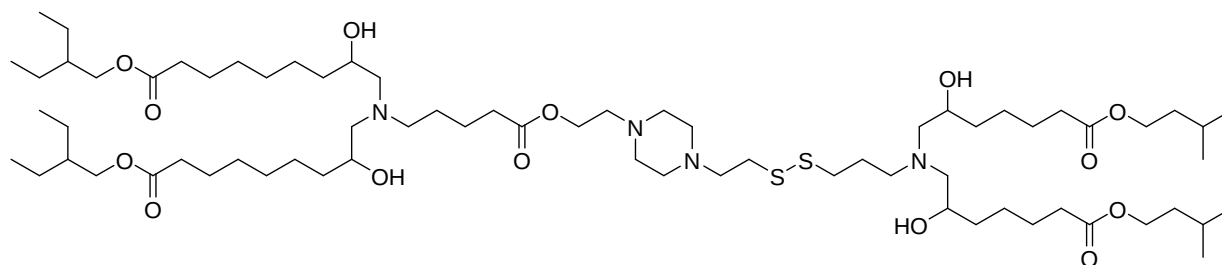
Dibutil 7,7'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Es6–DS–3–E7E4)



[0687] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,65 (m, 4H), 2,85–2,28 (m, 38H), 1,95–1,24 (m, 52H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0688] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,8.

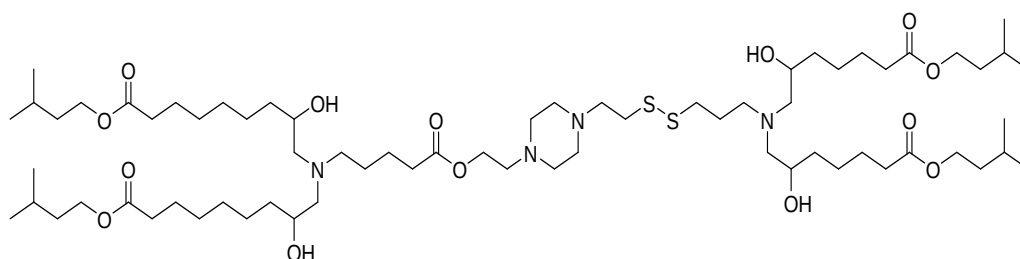
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Es6–DS–3–E7Ei5)



[0689] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,90–1,24 (m, 58H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0690] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1320,0.

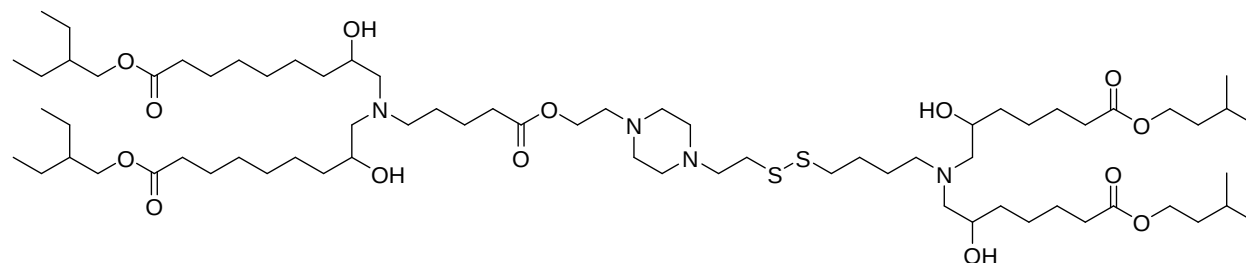
Diisopentil 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)butil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Ei5–DS–4–E7Ei5)



[0691] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 38H), 1,79–1,25 (m, 56H), 0,91 (d, 24H).

[0692] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{69}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1305,9$, observado = 1305,9.

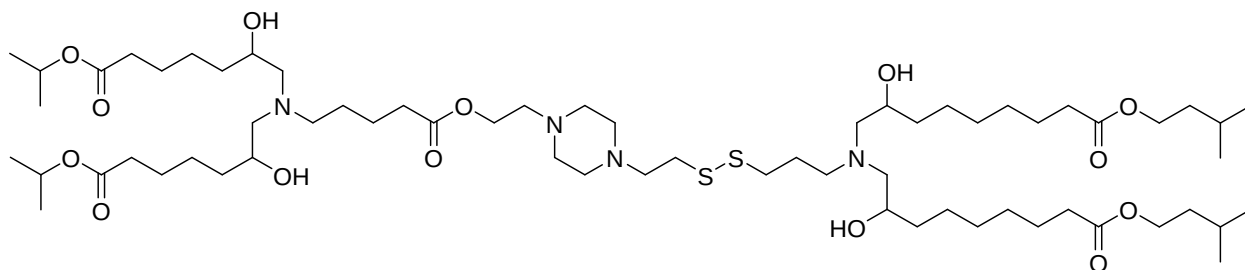
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–(isopentiloxi)–7–oxoheptil)amino)–butil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Es6–DS–4–E7Ei5)



[0693] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,80–1,24 (m, 60H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0694] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₃₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1334,0, observado = 1333,9.

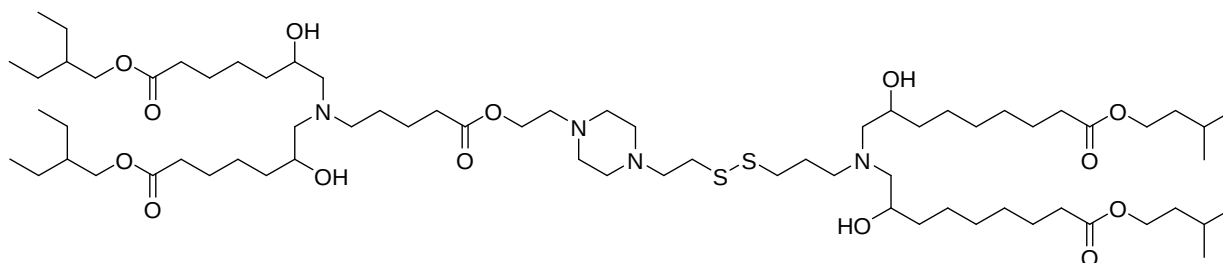
Diisopentil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((5-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-pentanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E7Ei3-DS-3-E9Ei5)



[0695] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,95–1,27 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,91 (t, 12H).

[0696] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₄H₁₂₂N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1235,8, observado = 1235,9.

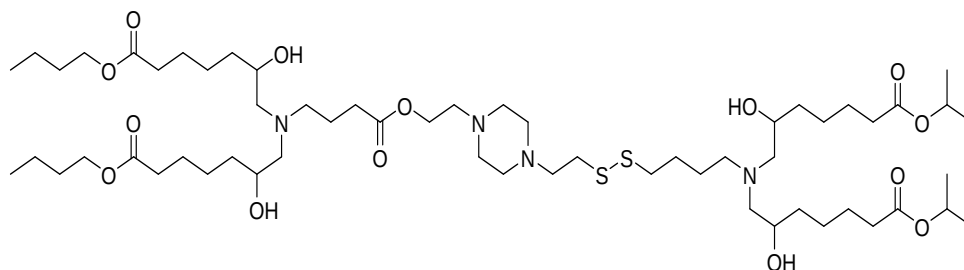
Diisopentil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((5-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-pentanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato)) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E9Ei5)



[0697] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 40H), 1,95–1,24 (m, 52H), 0,91 (t, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0698] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₀H₁₃₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1319,9, observado = 1320,0.

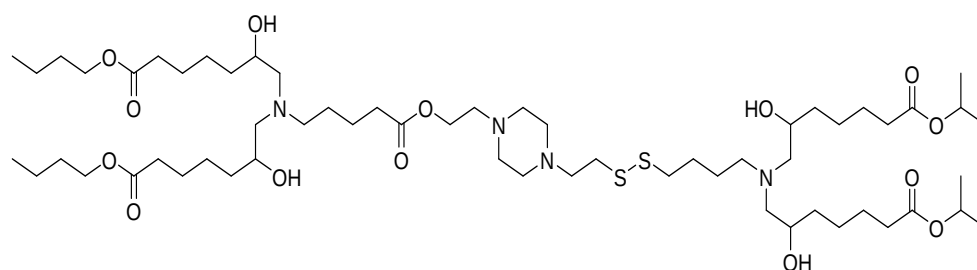
Dibutil 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)propil)-disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-4-E7Ei3)



[0699] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,22 (m, 38H), 1,85–1,28 (m, 38H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0700] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151,6$, observado = 1151,1.

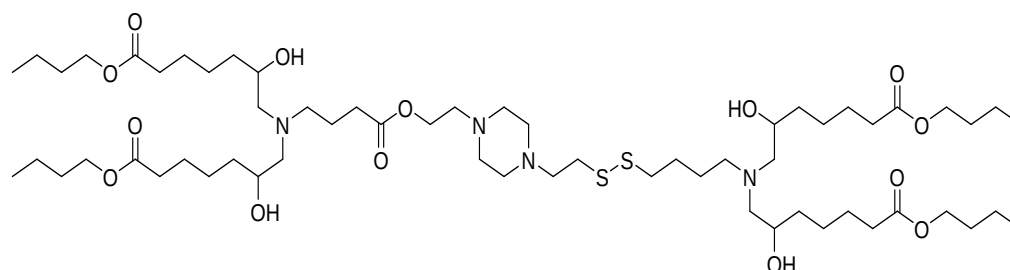
Dibutil 7,7'–((5–(2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)butil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7E4–DS–4–E7Ei3)



[0701] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,22 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0702] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{59}\text{H}_{112}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1165,6$, observado = 1165,2.

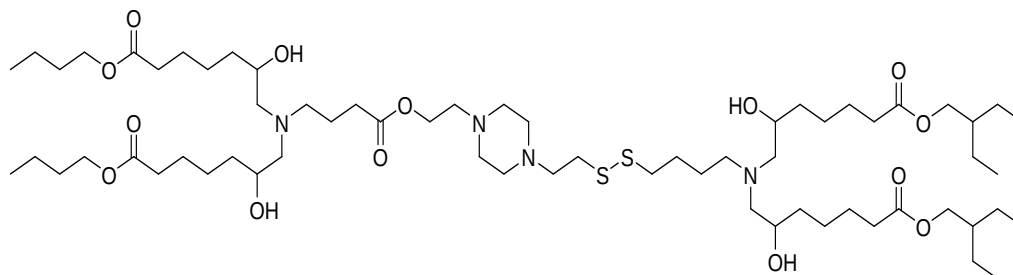
Dibutil 7,7'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(7–butoxi–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)butanoil)–oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7E4–DS–4–E7E4)



[0703] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,22 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 50H), 0,92 (t, 12H).

[0704] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,0.

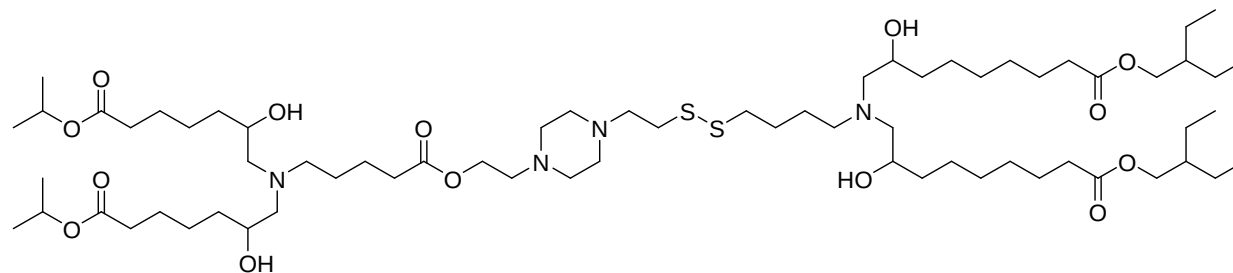
Dibutil 7,7'–((4–(2–(4–(2–((4–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)butil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7E4–DS–4–E7Es6)



[0705] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,22 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 36H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0706] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{122}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1235,8$, observado = 1235,0.

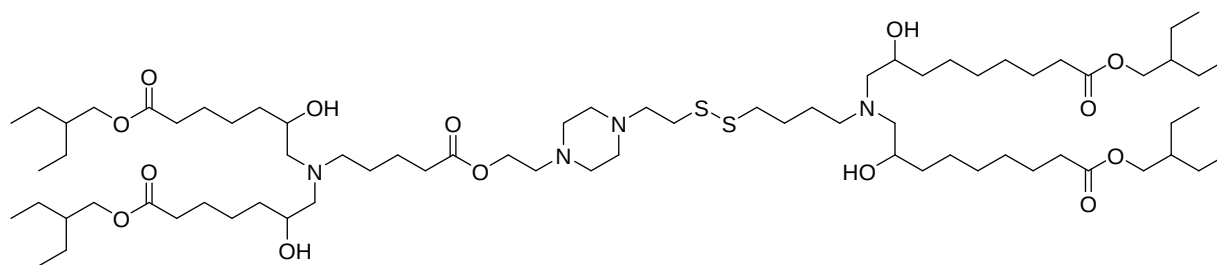
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–((2–(4–(2–((5–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E7Ei3–DS–4–E9Es6)



[0707] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,78–1,29 (m, 48H), 1,21 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0708] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1277,9$, observado = 1277,0.

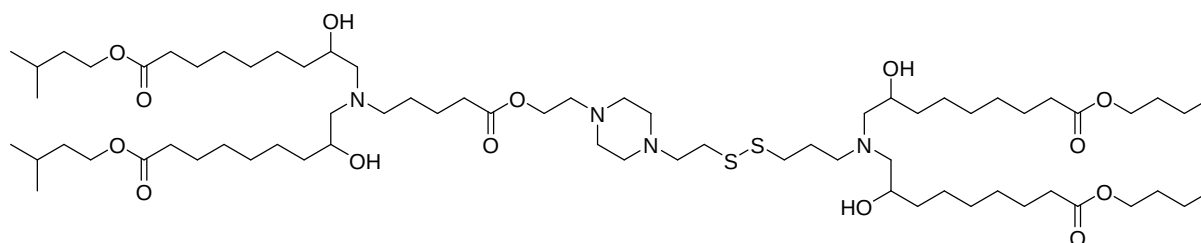
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((4–((2–(4–(2–((5–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)–amino)pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E7Es6–DS–4–E9Es6)



[0709] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 40H), 1,90–1,24 (m, 62H), 0,88 (t, 24H).

[0710] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362,0$, observado = 1361,2.

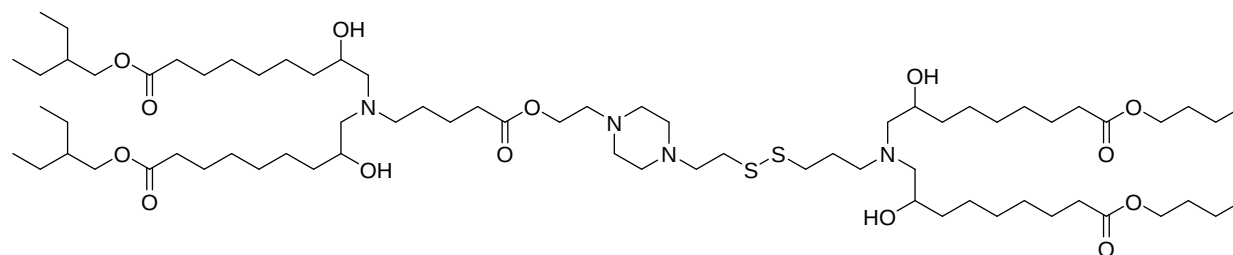
Dibutil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((5-(bis(2-hidroxi-9-(isopentiloxi)-9-oxononil)amino)-pentanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E9E4)



[0711] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,90–1,23 (m, 64H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0712] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1319,0.

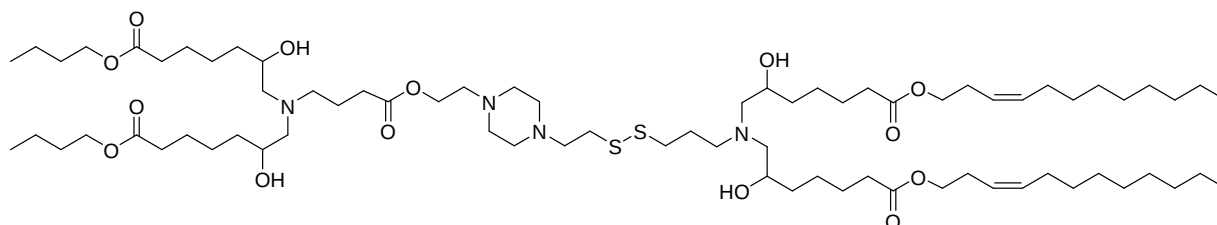
Dibutil 9,9'-((3-((2-(4-(2-((5-(bis(9-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-9-oxononil)amino)-pentanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E9E4)



[0713] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,90–1,23 (m, 68H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (d, 12H).

[0714] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₂H₁₃₈N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1348,0, observado = 1346,9.

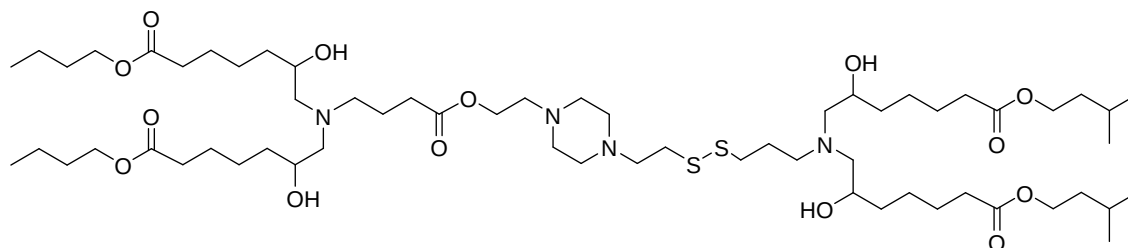
Dibutil 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(7-(((Z)-dodec-3-en-1-il)oxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)-amino)propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-3-E7E12-1)



[0715] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,56–5,25 (m, 4H), 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,43–2,23 (m, 16H), 2,08–1,22 (m, 72H), 0,92 (t, 6H), 0,87 (t, 6H).

[0716] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₅H₁₄₀N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1386,1, observado = 1386,6.

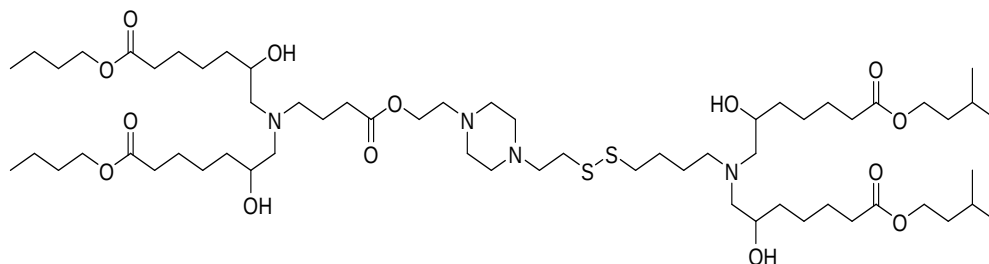
Dibutil 7,7'-((4-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)propil)-disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-3-E7Ei5)



[0717] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,87–2,46 (m, 22H), 2,45–2,26 (m, 16H), 1,91–1,31 (m, 46H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0718] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₁H₁₁₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1193,7, observado = 1193,4.

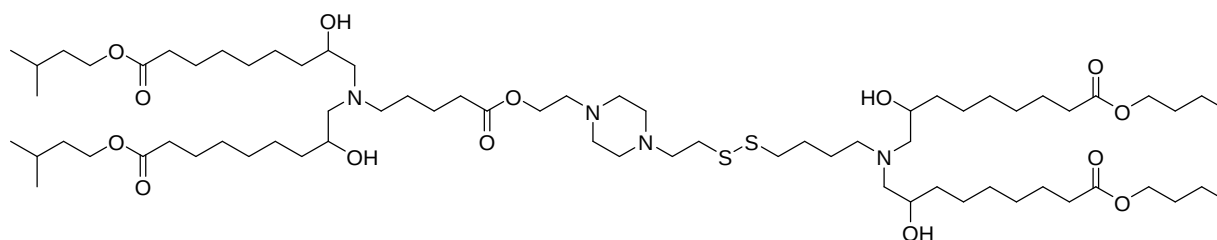
Dibutil 7,7'-((4-(2-(4-(2-((4-(bis(2-hidroxi-7-(isopentiloxi)-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-4-oxobutil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E3-E7E4-DS-4-E7Ei5)



[0719] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,06 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,25 (m, 16H), 1,91–1,28 (m, 48H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0720] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,4.

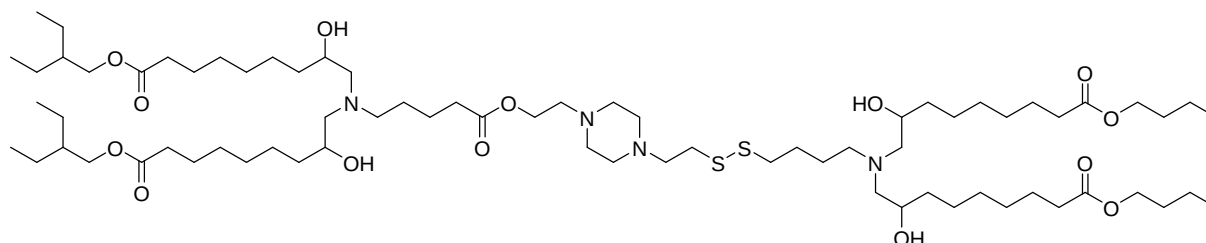
Dibutil 9,9'–((4–((2–(4–(2–((5–(bis(2–hidroxi–9–(isopentiloxi)–9–oxononil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9E15–DS–4–E9E4)



[0721] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 4,05 (t, 4H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,23 (m, 40H), 1,75–1,23 (m, 64H), 0,92 (t, 6H), 0,91 (d, 12H).

[0722] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1333,7.

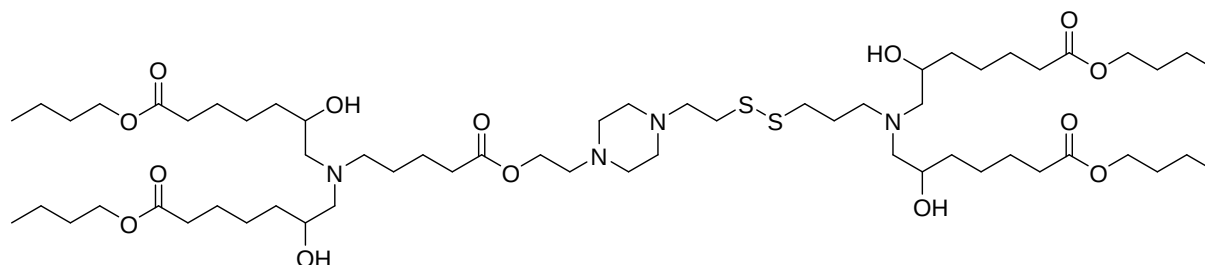
Dibutil 9,9'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(9–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–9–oxononil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Es6–DS–4–E9E4)



[0723] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,23 (m, 38H), 1,70–1,23 (m, 62H), 0,92 (t, 6H), 0,88 (t, 12H).

[0724] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₁H₁₃₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1362,0, observado = 1361,5.

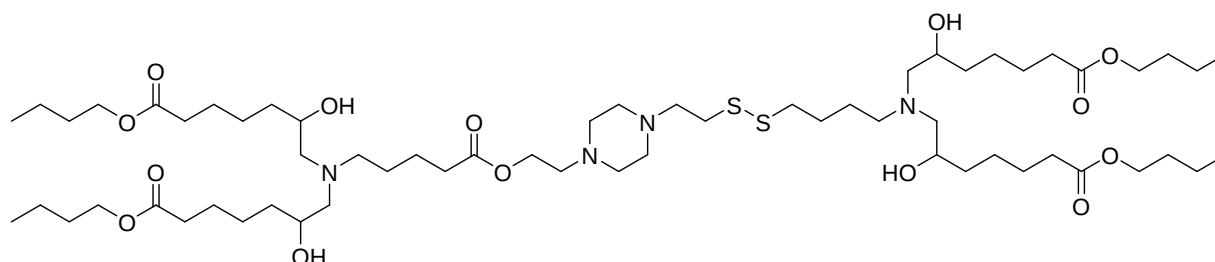
Dibutil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((5-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-pentanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E4-E7E4-DS-3-E7E4)



[0725] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,64 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,26 (m, 16H), 1,91–1,30 (m, 50H), 0,92 (t, 12H).

[0726] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₀H₁₁₄N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1179,7, observado = 1179,4.

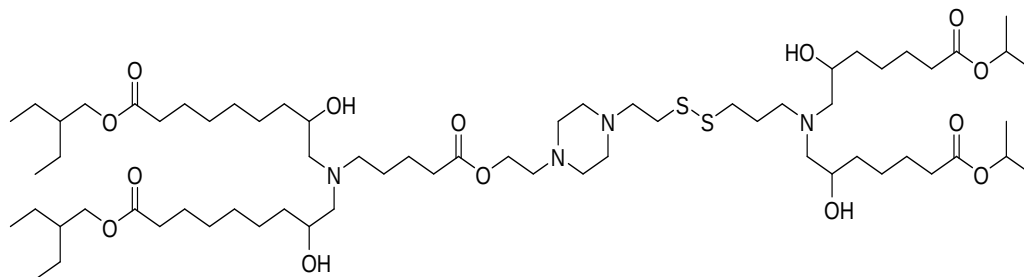
Dibutil 7,7'-((5-(2-(4-(2-((4-(bis(7-butoxi-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)butil)-disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato) (GL-HEPES-E4-E7E4-DS-4-E7E4)



[0727] ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (t, 2H), 4,06 (t, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,26 (m, 16H), 1,81–1,30 (m, 52H), 0,92 (t, 12H).

[0728] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₁H₁₁₆N₄O₁₄S₂ [M+H] = 1193,7, observado = 1193,5.

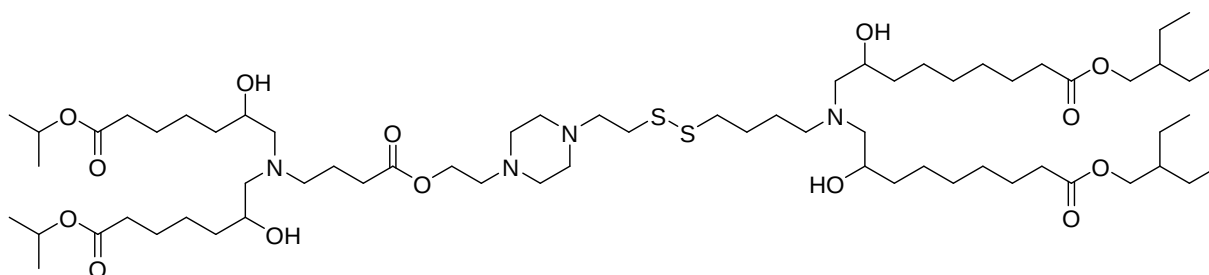
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(bis(2-hidroxi-7-isopropoxi-7-oxoheptil)amino)-propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-3-E7Ei3)



[0729] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,86–2,22 (m, 38H), 1,85–1,24 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0730] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

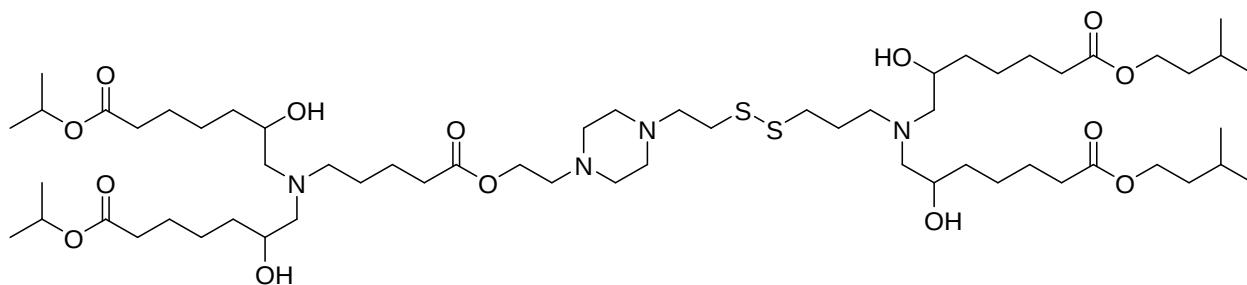
Bis(2-etilbutil) 9,9'–((4–((2–(4–(2–((4–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–butanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)butil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E3–E7Ei3–DS–4–E9Es6)



[0731] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 38H), 1,86–1,27 (m, 48H), 1,22 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0732] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

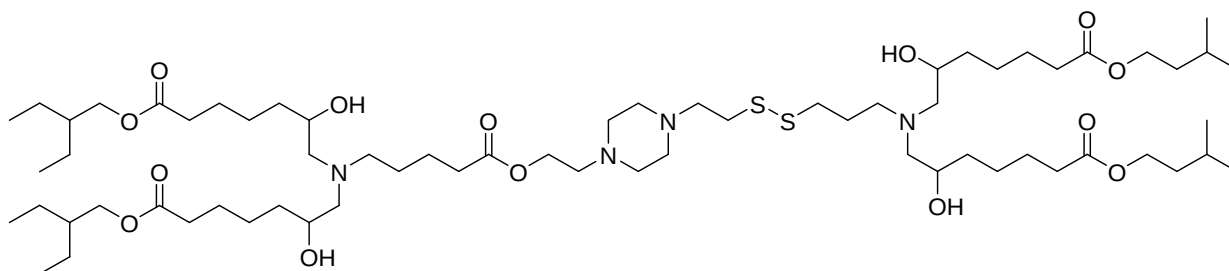
Diisopentil 7,7'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Ei3–DS–3–E7Ei5)



[0733] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 8H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,95–1,27 (m, 34H), 1,21 (d, 12H), 0,91 (d, 12H).

[0734] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{60}\text{H}_{114}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1179,7$, observado = 1179,8.

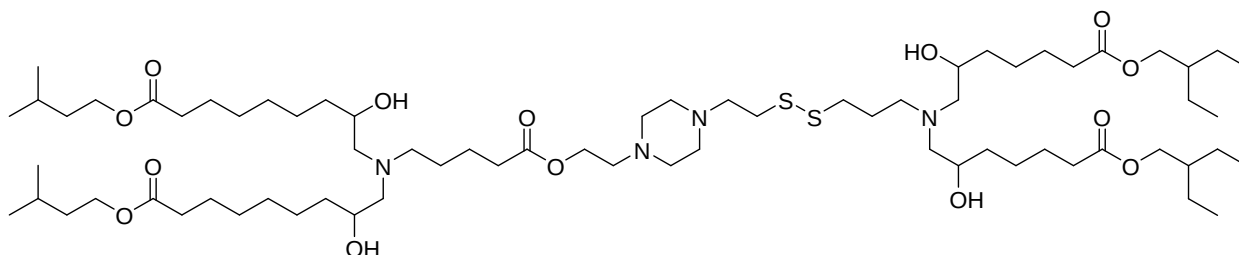
Diisopentil 7,7'-((3-((2-(4-(2-((5-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-pentanoil)oxi)etil)piperazin-1-il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6-hidroxiheptanoato)) (GL-HEPES-E4-E7Es6-DS-3-E7Ei5)



[0735] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 40H), 1,95–1,24 (m, 48H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0736] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{66}\text{H}_{126}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1263,8$, observado = 1263,9.

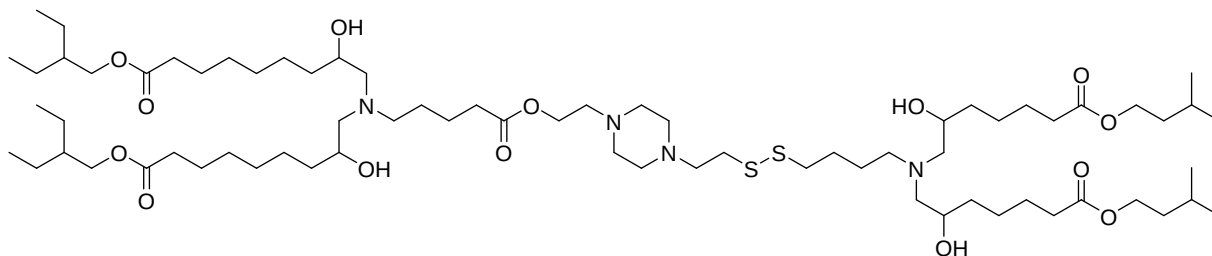
Diisopentil 9,9'-((5-(2-(4-(2-((3-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-propil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato)) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-3-E7Es6)



[0737] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,62 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 38H), 1,79–1,25 (m, 58H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0738] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{70}\text{H}_{134}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1319,9$, observado = 1320,0.

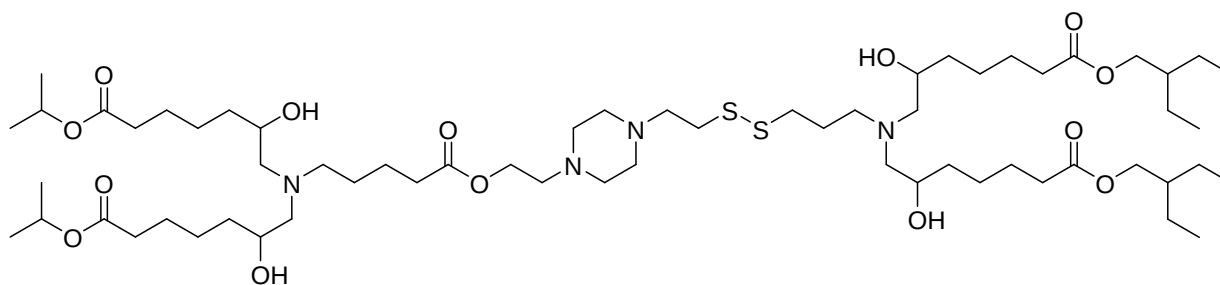
Bis(2–etilbutil) 9,9'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)amino)–propil)disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(8–hidroxinonanoato) (GL–HEPES–E4–E9Es6–DS–3–E7Es6)



[0739] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,88–1,24 (m, 62H), 0,88 (t, 24H).

[0740] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{138}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1348,0$, observado = 1348,0.

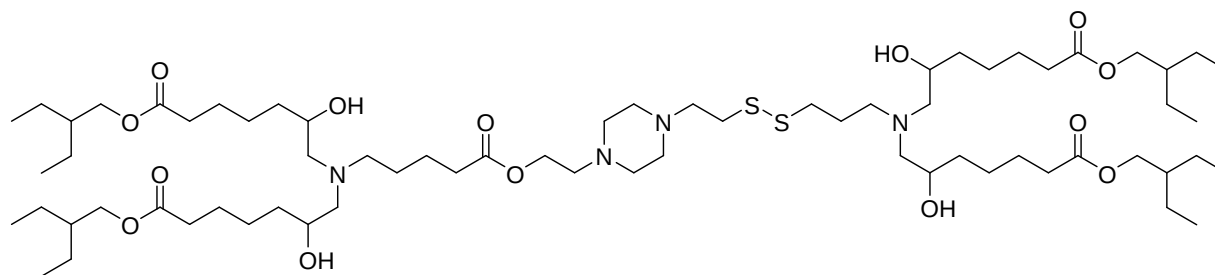
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)–pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Ei3–DS–3–E7Es6)



[0741] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,64 (m, 4H), 2,85–2,24 (m, 40H), 1,95–1,29 (m, 38H), 1,21 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0742] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{62}\text{H}_{118}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1207,7$, observado = 1207,8.

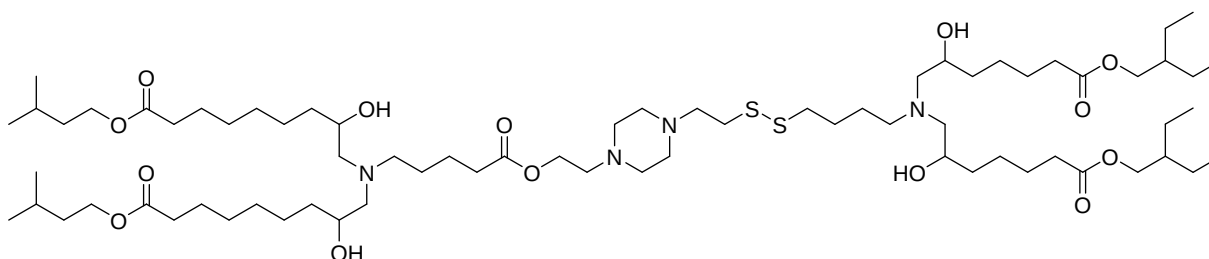
Bis(2–etilbutil) 7,7'–((3–((2–(4–(2–((5–(bis(7–(2–etilbutoxi)–2–hidroxi–7–oxoheptil)–amino)pentanoil)oxi)etil)piperazin–1–il)etil)disulfanil)propil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7Es6–DS–3–E7Es6)



[0743] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,63 (m, 4H), 2,85–2,25 (m, 40H), 1,95–1,24 (m, 52H), 0,88 (t, 24H).

[0744] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{68}\text{H}_{130}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1291,9$, observado = 1291,9.

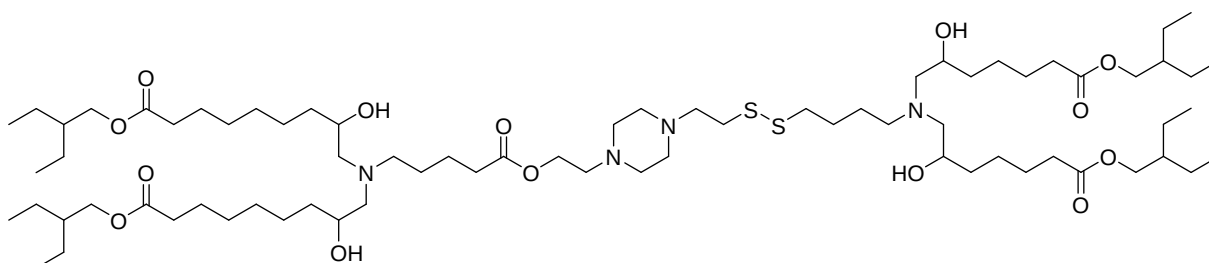
Diisopentil 9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Ei5-DS-4-E7Es6)



[0745] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 4,08 (t, 4H), 3,98 (d, 4H), 3,61 (m, 4H), 2,85–2,23 (m, 40H), 1,79–1,25 (m, 52H), 0,91 (d, 12H), 0,88 (t, 12H).

[0746] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{71}\text{H}_{136}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1334,0$, observado = 1334,0.

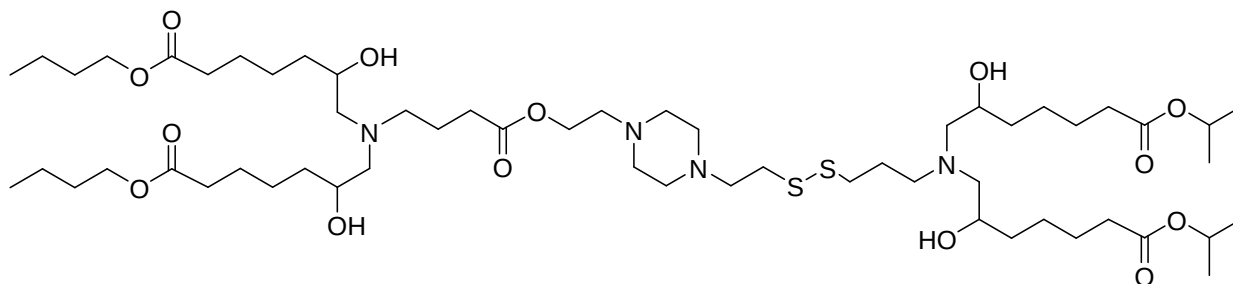
Bis(2-etilbutil) 9,9'-((5-(2-(4-(2-((4-(bis(7-(2-etilbutoxi)-2-hidroxi-7-oxoheptil)amino)-butil)disulfanil)etil)piperazin-1-il)etoxi)-5-oxopentil)azandiil)bis(8-hidroxinonanoato) (GL-HEPES-E4-E9Es6-DS-4-E7Es6)



[0747] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, 2H), 3,98 (d, 8H), 3,61 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,75–1,24 (m, 60H), 0,88 (t, 24H).

[0748] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{73}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1362,0$, observado = 1362,0.

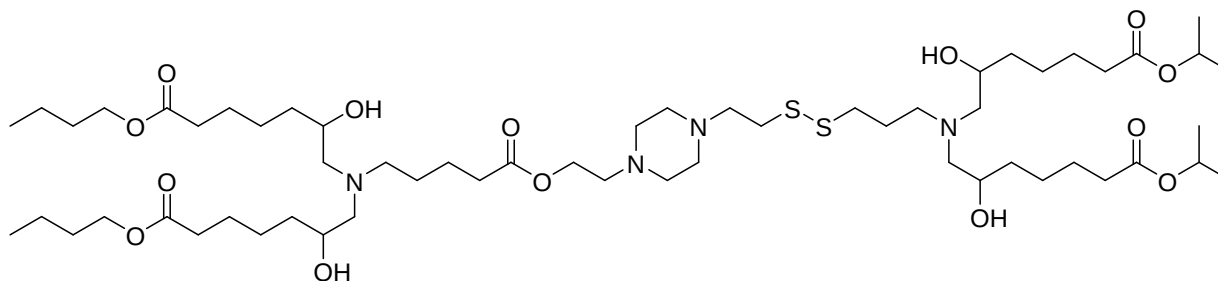
Dibutil 7,7'–((4–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)propil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–4–oxobutil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E3–E7E4–DS–3–E7Ei3)



[0749] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,88–1,30 (m, 40H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0750] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{57}\text{H}_{108}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1137,6$, observado = 1137,7.

Dibutil 7,7'–((5–(2–(4–(2–((3–(bis(2–hidroxi–7–isopropoxi–7–oxoheptil)amino)propil)–disulfanil)etil)piperazin–1–il)etoxi)–5–oxopentil)azandiil)bis(6–hidroxiheptanoato) (GL–HEPES–E4–E7E4–DS–3–E7Ei3)



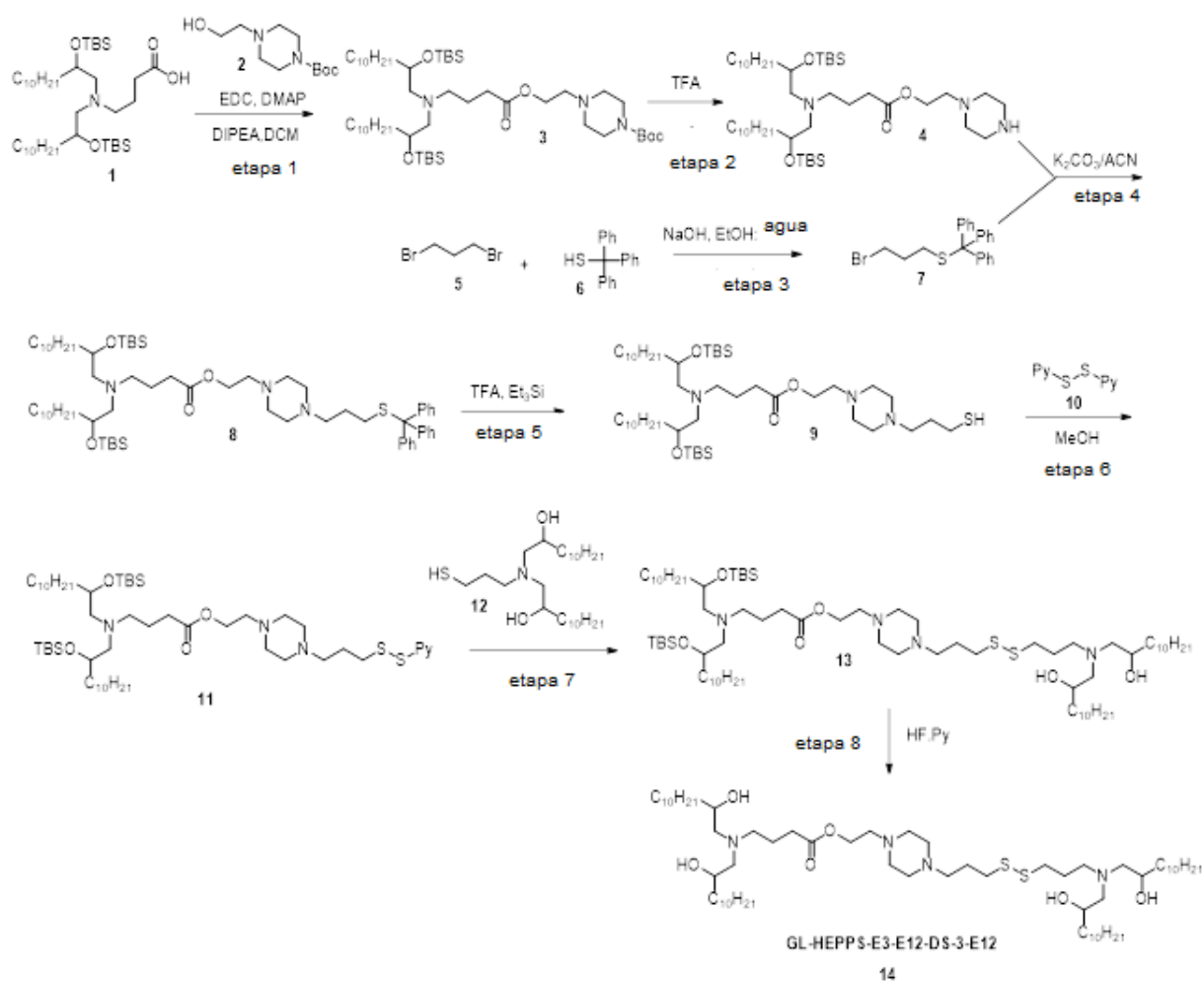
[0751] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,99 (hept, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (t, 4H), 3,63 (m, 4H), 2,86–2,46 (m, 22H), 2,45–2,23 (m, 16H), 1,88–1,30 (m, 42H), 1,22 (d, 12H), 0,92 (t, 6H).

[0752] Análisis de APCI–MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{110}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}] = 1151,6$, observado = 1151,7.

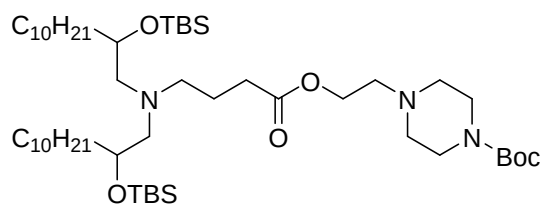
Ejemplo 8: Síntesis de lípidos catiónicos a base de ésteres/disulfuros de HEPPS

[0753] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en este documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8a:

Esquema 8a



Intermedio [3]:

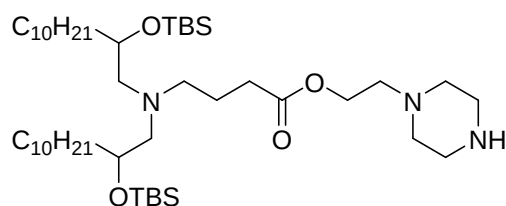


[0754] A una solución de [2] (1,25 g, 5,43 mmol) en DCM (25 mL) se añadió [1] (4,18 g, 5,97 mmol) en DCM (25 mL), EDC (1,56 g, 8,14 mmol), DMAP (0,133 g, 1,08 mmol), DIPEA (1,89 mL, 10,85 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 20%–60% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [3] como un aceite sin color (3,31 g, 67%). Se confirmó por análisis de MS.

[0755] Resultados:

[0756] Análisis de ESI–MS: calculado C₅₁H₁₀₆N₃O₆Si₂, [M+H] = 912,76, observado = 912,7

Intermedio [4]:

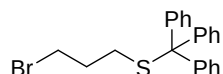


[0757] A una solución de [3] (3,3 g, 3,62 mmol) en DCM (75 mL) a 0 °C se añadió TFA (37,5 mL, 490,04 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró para obtener el compuesto [3] con sales de TFA (3,2 g, 80%). Se confirmó por análisis de MS.

[0758] Resultados:

[0759] Análisis de ESI–MS: calculado C₄₆H₉₈N₃O₄Si₂, [M+H] = 812,71, observado = 812,7

Intermedio [7]:



[0760] A una solución de [6] (5,0 g, 18,08 mmol) en EtOH (50 mL) y agua (50 mL) se añadió una solución (en 25 ml de agua) de NaOH (1,44 g, 36,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se

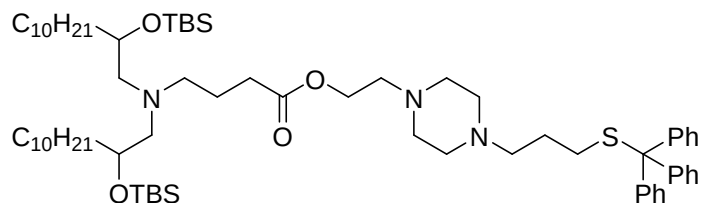
añadió una disolución (en 25 ml de EtOH) de [5] (1,83 mL, 18,08 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras la finalización de la reacción, se controló por TLC (EtOAc/hexanos al 5%), la mezcla de reacción se diluyó en DCM y solución acuosa de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el compuesto crudo. A éste se le añadió MeOH (17 mL) y se agitó durante 15 min a 0–10 °C, el compuesto sólido se filtró y se secó al vacío para dar [7] (5,6 g, 79%) en forma de sólido blanco.

[0761] Resultados:

[0762] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 7,30–7,26 (m, 6H), 7,23–7,19 (m, 3H), 3,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,84–1,77 (m, 2H). LCMS: pureza del 99,25 %,

[0763] Masa esperada = 397,37, observado = 242,95 (m/z, CPh₃⁺).

Intermedio [8]:

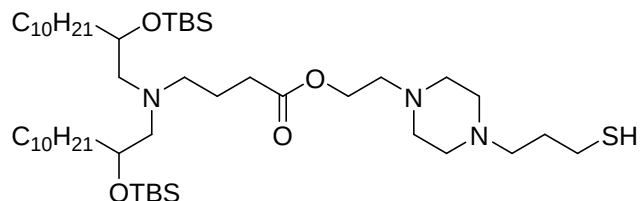


[0764] A una mezcla de [4] (0,50 g, 0,615 mmol) y [7] (0,29 g, 0,74 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se añadió K₂CO₃ (0,68 g, 4,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16h. El progreso de la reacción se controló por MS. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto bruto. El residuo crudo se purificó (eluyente: 20%–30% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [8] (0,411 g, 60%). Se confirmó por análisis de MS.

[0765] Resultados:

[0766] Análisis de ESI–MS: calculado C₆₈H₁₁₈N₃O₄SSi₂, [M+H] = 1128,84, observado = 1128,7

Intermedio [9]:

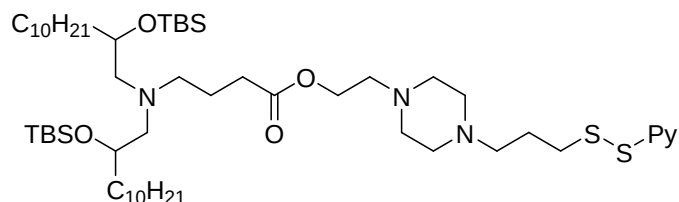


[0767] A una solución de [8] (0,2 g, ,18 mmol) en DCM (1,5 mL) se añadió lentamente TFA (1,5 mL, 19,60 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A esto se añadió lentamente trietilsilano (35 mL, 0,22 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto [9] (>0,157 g, cuantitativo). Se confirmó por análisis de MS.

[0768] Resultados:

[0769] Análisis de ESI-MS: calculado C₄₉H₁₀₄N₃O₄SSi₂, [M+H] = 886,73, observado = 886,7

Intermedio [11]:

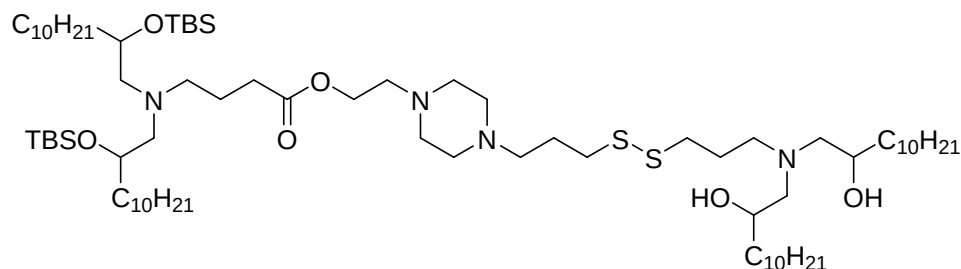


[0770] A una solución de [9] (0,157 g, 0,177 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió [10] (0,058 g, 0,266 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, controlada por MS. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: MeOH al 10% en DCM) para obtener el producto puro [11] como un aceite sin color (0,138 g, 78%). Se confirmó por análisis de MS.

[0771] Resultados:

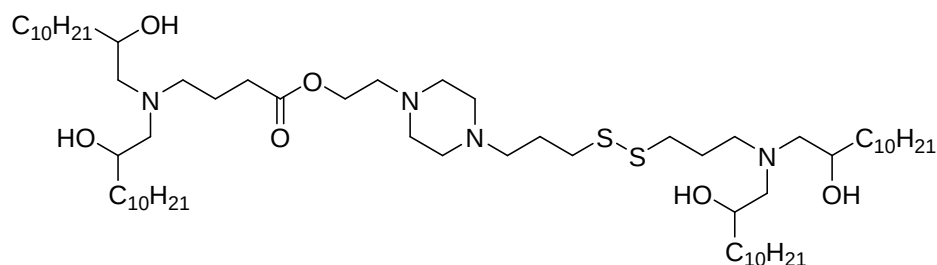
[0772] Análisis de ESI-MS: calculado para C₅₄H₁₀₇N₄O₄S₂Si₂, [M+H] = 995,73; observado = 995,7

Intermedio [13]:



[0773] A una solución de [11] (0,135 g, 0,135 mmol) en cloroformo (4 mL) se añadió trietilamina (75 mL, 0,542 mmol) y [12] (0,125 g, 0,271 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 2–10% MeOH en DCM) para obtener el compuesto puro [13] como un aceite incoloro (0,091 g, 50%). Se confirmó por análisis de MS.

GL-HEPPS-E3-E12-DS-3-E12 [14]:



[0774] A una solución de [13] (90 mg, 0,067 mmol) en THF (4 mL) se añadió lentamente HF.Py (70% HF) (1,5 mL) a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [14] (43 mg, 58%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

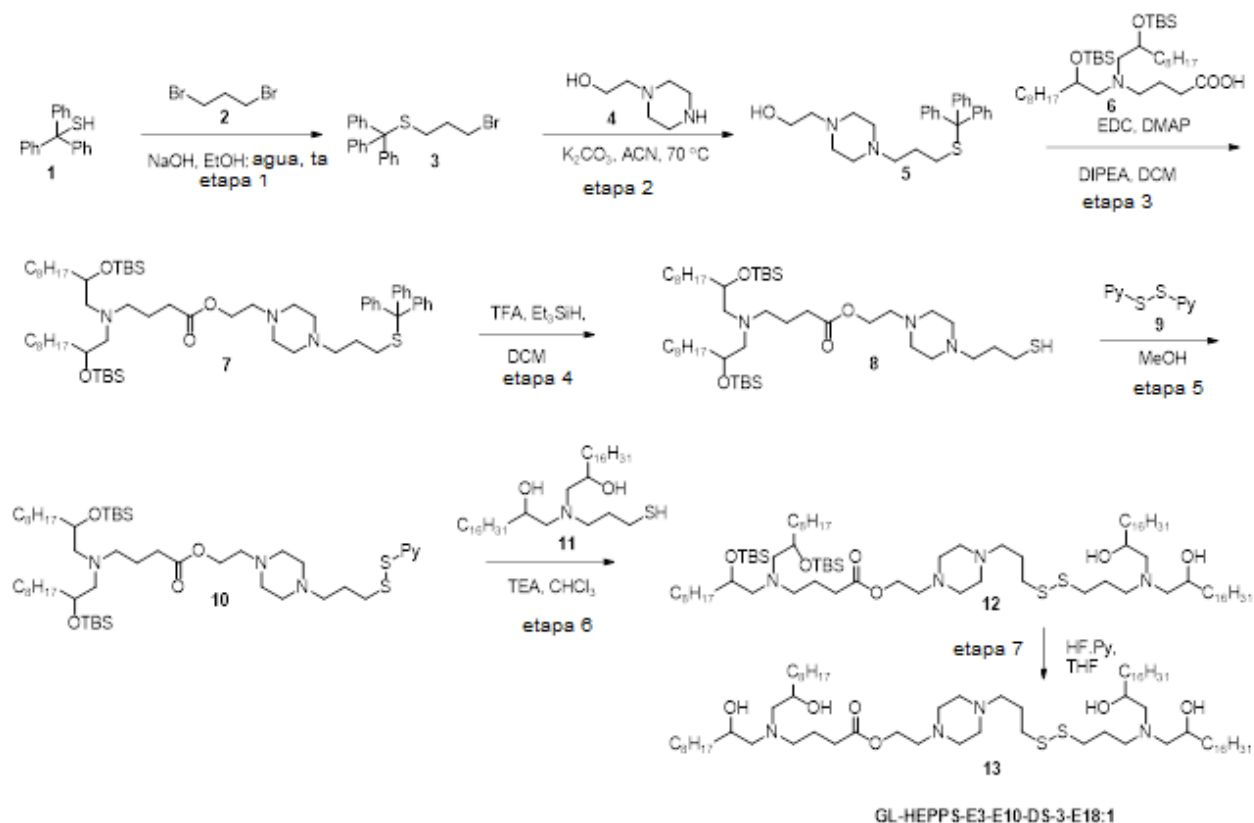
[0775] Resultados:

[0776] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,19 – 4,09 (m, 2H), 3,62 (brs, 4H), 2,82 – 2,26 (m, 28H), 2,01 – 1,71 (m, 6H), 1,47 – 1,10 (m, 72H), 0,81 (t, 12H).

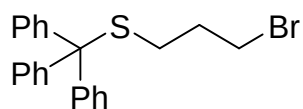
[0777] Análisis de ESI-MS: calculado para C₆₄H₁₃₁N₄O₆S₂, [M+H] = 1115,95; observado = 1115,8.

[0778] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en este documento también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8b:

Esquema 8b



Intermedio [3]:



[0779] A una solución de trifenilmetanotiol (5,0 g, 18,08 mmol) en EtOH (50 mL) y agua (50 mL) se añadió una solución (en 25 ml de agua) de NaOH (1,44 g, 36,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una solución (en 25 ml de EtOH) de 1,3–dibromopropano (3,65 g, 18,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (5% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y solución acuosa de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto crudo. Al crudo se le añadió MeOH (50 mL) y se agitó

[0780] Resultados: 1H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 7,30–7,26 (m, 6H), 7,23–7,19 (m, 3H), 3,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,84–1,77 (m, 2H). LCMS: pureza del 99,25 %, Masa esperada = 397,37, observado = 242,95 (m/z , CPh₃⁺).

OCCN1CCN(CCCSC(C)(C)C2=CC=CC=C2)CC1

[0782] Resultados: 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,34–7,29 (m, 12H), 7,25–7,22 (m, 3 H), 4,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,47–3,42 (m, 2H), 2,32 (t, J = 6,4 Hz, 6H), 2,18–2,09 (m, 8H), 1,43–1,36 (m, 2H). LCMS: pureza del 99,56 %, Masa esperada = 446,65, observado = 447,25 (m/z , M+1).

CCCCCCCC(C)C[Si](C)(C)C(C)CN(CCC(=O)OCCN1CCN(CCCSC(C)(C)C1)c2ccccc2)CC(C)C[Si](C)(C)C(C)C

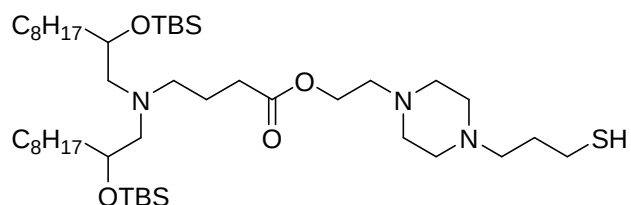
284

orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 0–25% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [7] como un aceite sin color (1,89 g, 79%). Se confirmó por análisis de MS.

[0784] Resultados:

[0785] Análisis de ESI–MS: calculado C₆₄H₁₀₉N₃O₄SSi₂, [M+H] = 1073,82, observado = 1073,8

Intermedio [8]:

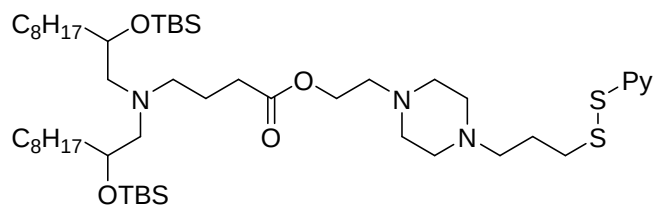


[0786] A una solución de [7] (0,50 g, 0,46 mmol) en DCM (4 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (4 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió trietilsilano (0,13 mL, 0,82 mmol) y se agitó durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, controlada por MS, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto [8] (>0,39 g, cuantitativo). Se confirmó por análisis de MS.

[0787] Resultados:

[0788] Análisis de ESI–MS: calculado C₄₅H₉₅N₃O₄SSi₂, [M+H] = 831,50, observado = 831,8

Intermedio [10]:

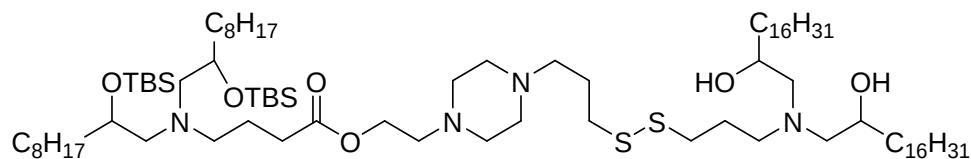


[0789] A una solución de [8] (0,39 g, 0,46 mmol) en MeOH (4 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió [9] (0,15 g, 0,70 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, controlada por MS, la mezcla de reacción se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 0–100% de acetato de etilo en hexanos, luego 0–10% de MeOH en DCM) para obtener el producto puro [10] (0,41 g, 95%). Se confirmó por análisis de MS.

[0790] Resultados:

[0791] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{50}H_{98}N_4O_4S_2Si_2$, $[M+H] = 940,65$; observado = 940,8

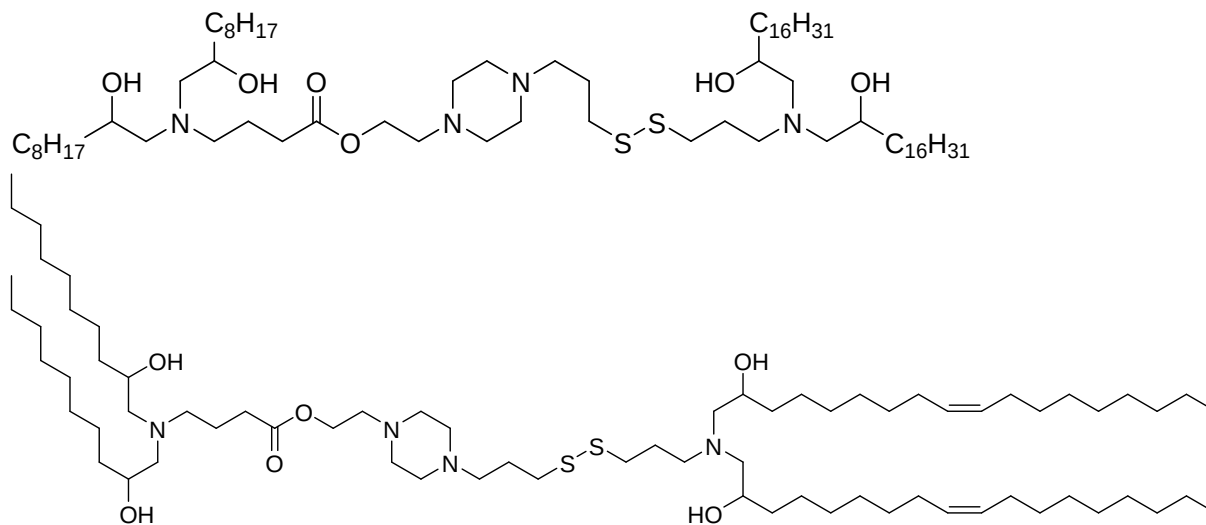
Intermedio [12]:



[0792] A una solución de [10] (0,41 g, 0,44 mmol) y [11] (0,68 g, 1,09 mmol) en cloroformo (3 ml) se añadió trietilamina (0,250 ml, 1,75 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, determinada por MS, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,170 g, 27% de rendimiento).

[0793] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{84}H_{170}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1453,60$; observado = 1453,8

GL-HEPPS-E3-E10-DS-3-E18:1 [13]:



[0794] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,170 g, 0,117 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (0,600 mL, 23,06 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato

de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,115 g, 80%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

[0795] Resultados:

[0796] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), 5,40–5,29 (m, 4H), 4,22 (t, 2H), 3,78 (brs, 4H), 3,07–2,32 (m, 26H), 2,15–1,72 (m, 14 H), 1,65–1,15 (m, 80H), 0,88 (t, 12H)

[0797] Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₂H₁₄₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1225,07; observado = 1225,8.

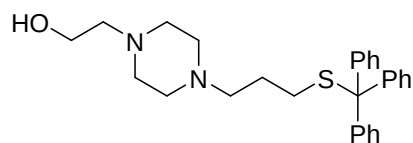
[0798] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en este documento también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8c:

Esquema 8c

[0799] A una solución de trifenilmetanotiol (5,0 g, 18,08 mmol) en EtOH (50 mL) y agua (50 mL) se añadió una solución (en 25 ml de agua) de NaOH (1,44 g, 36,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una solución (en 25 ml de EtOH) de 1,3-dibromopropano (3,65 g, 18,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a TA. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (5% EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y solución acuosa de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto crudo. Al crudo se le añadió MeOH (50 mL) y se agitó durante 15 min a 0–10 °C, el compuesto sólido se filtró y se secó al vacío para dar (3-bromopropil)(tritol)sulfano (5,67 g, 79,0%) en forma de sólido blanco.

[0800] Resultados: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H), 7,30–7,26 (m, 6H), 7,23–7,19 (m, 3H), 3,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,32 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,84–1,77 (m, 2H). LCMS: pureza del 99,25 %, Masa esperada = 397,37, observado = 242,95 (m/z , CPh_3^+).

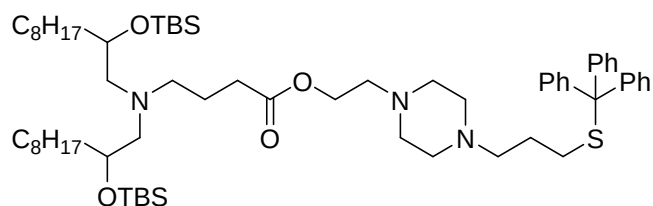
Intermedio [5]:



[0801] A una solución de (3-bromopropil)(tritol)sulfano (13,0 g, 32,71 mmol) y 2-(piperazin-1-il)etan-1-ol (8,51 g, 65,43 mmol) en ACN (195 mL) se añadió K_2CO_3 (18,08 g, 130,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (2,5% MeOH en DCM). La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía flash (0 a 2,5% de MeOH en DCM) para dar 2-(4-(3-(tritolio)propil)piperazin-1-il)etan-1-ol (12,0 g, 82,31%) como un sólido blanco.

[0802] Resultados: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,34–7,29 (m, 12H), 7,25–7,22 (m, 3 H), 4,34 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,47–3,42 (m, 2H), 2,32 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H), 2,18–2,09 (m, 8H), 1,43–1,36 (m, 2H). LCMS: pureza del 99,56 %, Masa esperada = 446,65, observado = 447,25 (m/z , $\text{M}+1$).

Intermedio [7]:

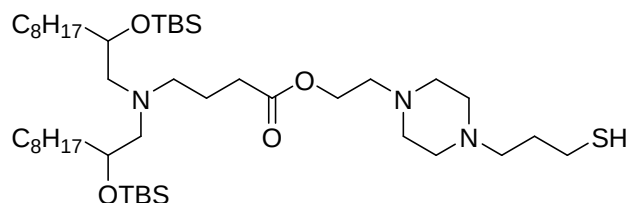


[0803] A una solución de [5] (1,0 g, 2,24 mmol) en DCM (7 mL) se añadió [6] (1,59 g, 2,46 mmol) en DCM (8 mL), EDC (0,64 g, 3,35 mmol), DMAP (55 mg, 0,44 mmol), DIPEA (0,78 mL, 4,47 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Tras la finalización de la reacción, controlada por MS, la mezcla de reacción se rotó y se resuspendió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (el primer lavado con agua se extrajo de nuevo con acetato de etilo). Con las capas orgánicas combinadas, la capa orgánica se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y tres veces con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 0–25% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [7] como un aceite sin color (1,89 g, 79%). Se confirmó por análisis de MS.

[0804] Resultados:

[0805] Análisis de ESI–MS: calculado C₆₄H₁₀₉N₃O₄SSi₂, [M+H] = 1073,82, observado = 1073,8

Intermedio [8]:

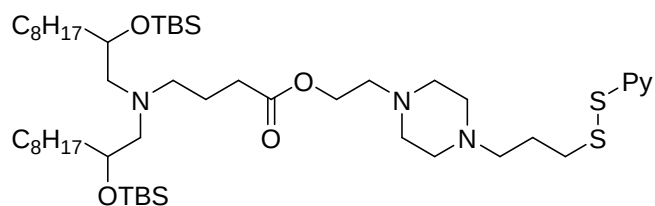


[0806] A una solución de [7] (0,50 g, 0,46 mmol) en DCM (4 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (4 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió trietilsilano (0,13 mL, 0,82 mmol) y se agitó durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, controlada por MS, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto [8] (>0,39 g, cuantitativo). Se confirmó por análisis de MS.

[0807] Resultados:

[0808] Análisis de ESI–MS: calculado C₄₅H₉₅N₃O₄SSi₂, [M+H] = 831,50, observado = 831,8

Intermedio [10]:

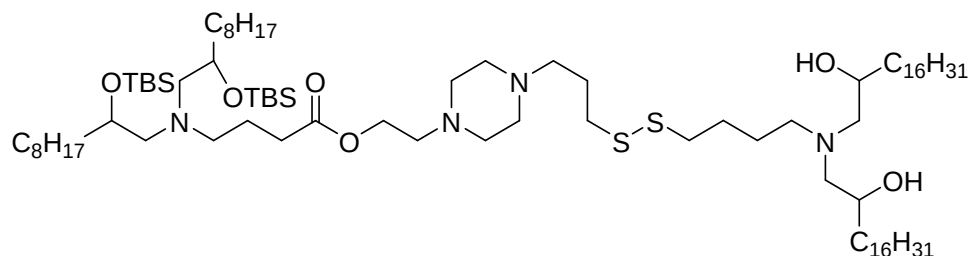


[0809] A una solución de [8] (0,39 g, 0,46 mmol) en MeOH (4 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió [9] (0,15 g, 0,70 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, controlada por MS. La mezcla de reacción se concentró, y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 0–100% de acetato de etilo en hexanos, luego 0–10% de MeOH en DCM) para obtener el producto puro [10] (0,41 g, 95%). Se confirmó por análisis de MS.

[0810] Resultados:

[0811] Análisis de ESI–MS: calculado para C₅₀H₉₈N₄O₄S₂Si₂, [M+H] = 940,65; observado = 940,8

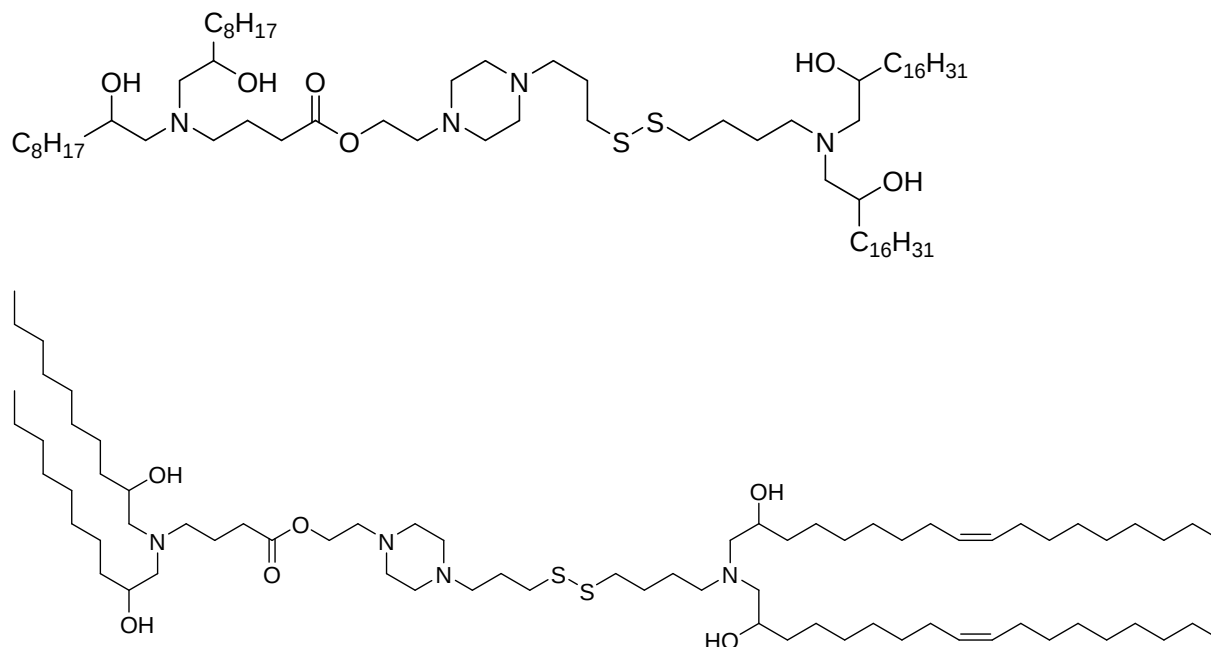
Intermedio [12]:



[0812] A una solución de [10] (0,40 g, 0,43 mmol) y [11] (0,73 g, 1,15 mmol) en cloroformo (3 ml) se añadió trietilamina (0,300 ml, 2,13 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, determinada por MS, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,330 g, 53% de rendimiento).

[0813] Análisis de ESI–MS: calculado para C₈₅H₁₇₂N₄O₆S₂Si₂ C₈₄H₁₇₀N₄O₆S₂Si₂, [M+H] = 1467,62; observado = 1467,8

GL-HEPPS-E3-E10-DS-4-E18:1 [13]:



[0814] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,330 g, 0,23 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,2 mL, 44,3 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,130 g, 46%). Se confirmó por 1H RMN y análisis de MS.

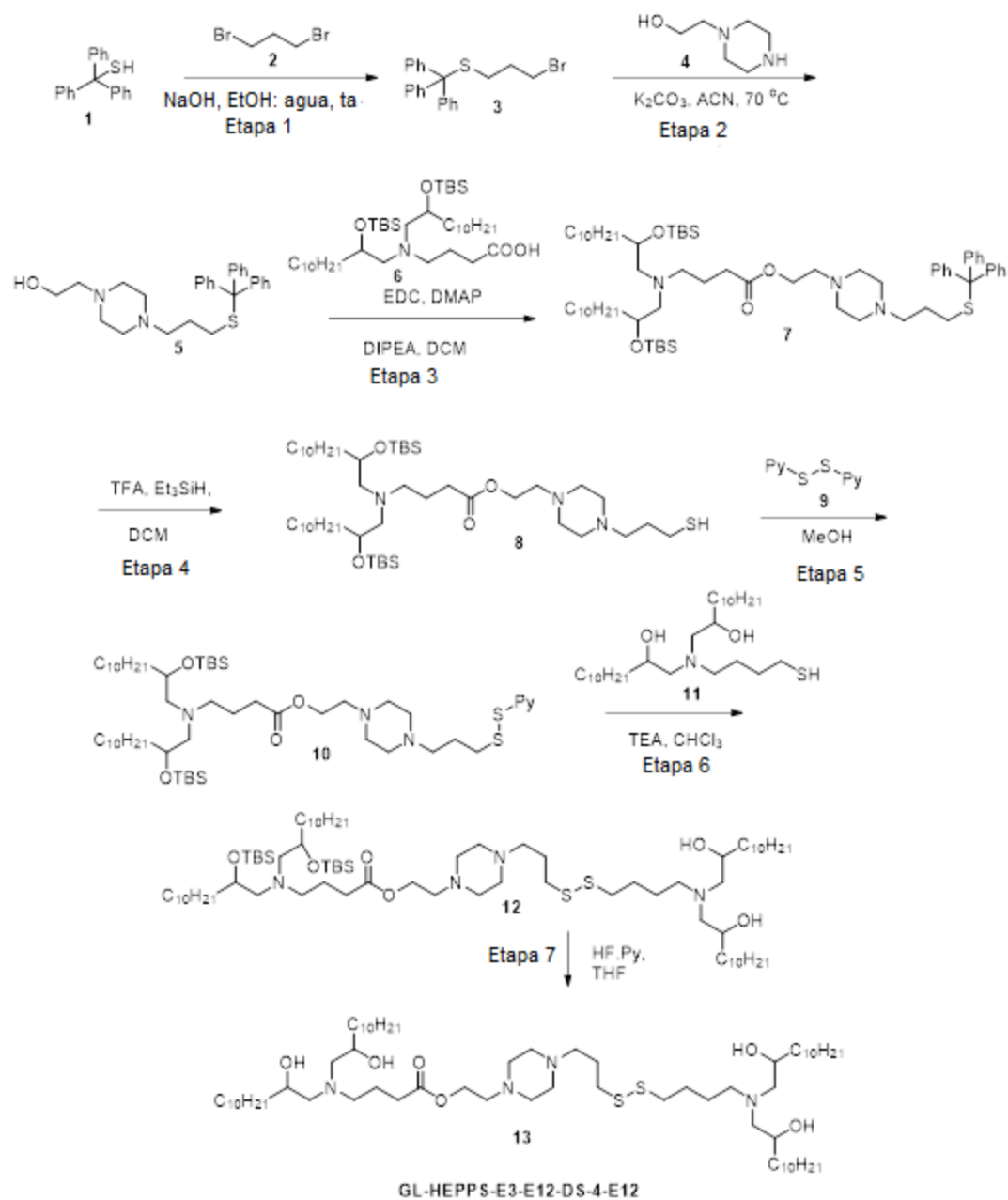
[0815] Resultados:

[0816] 1H RMN (400 MHz, CDCl₃), 5,41–5,30 (m, 4H), 4,21 (t, 2H), 3,80 (brs, 4H), 3,05–2,24 (m, 26H), 2,15–1,65 (m, 16 H), 1,64–1,10 (m, 80H), 0,87 (t, 12H)

[0817] Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₃H₁₄₄N₄O₆S₂, [M+H] = 1239,10; observado = 1239,8.

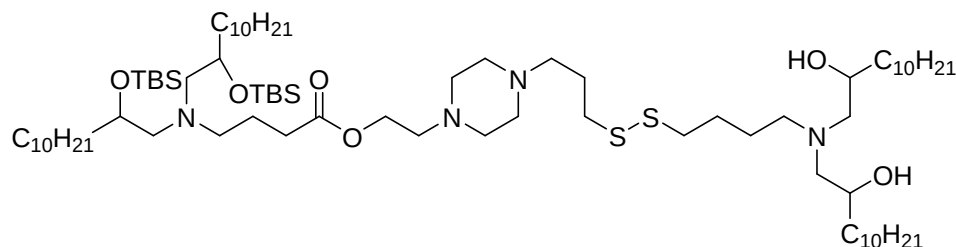
[0818] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en este documento también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8d:

Esquema 8d



[0819] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el usado para sintetizar el intermedio 11 en el Esquema 8a.

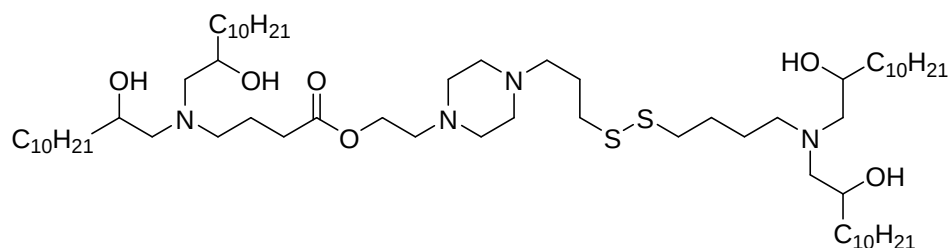
Intermedio [12]:



[0820] A una solución de [10] (0,545 g, 0,55 mmol) y [11] (0,590 g, 1,25 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,35 ml, 2,48 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,270 g, % de rendimiento).

[0821] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{77}H_{160}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1359,44$; observado = 1539,8

GL-HEPPS-E3-E12-DS-4-E12 [13]:



[0822] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,300 g, 0,22 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,4 mL, 53,67 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,220 g, 88%). Se confirmó por ^1H RMN y análisis de MS.

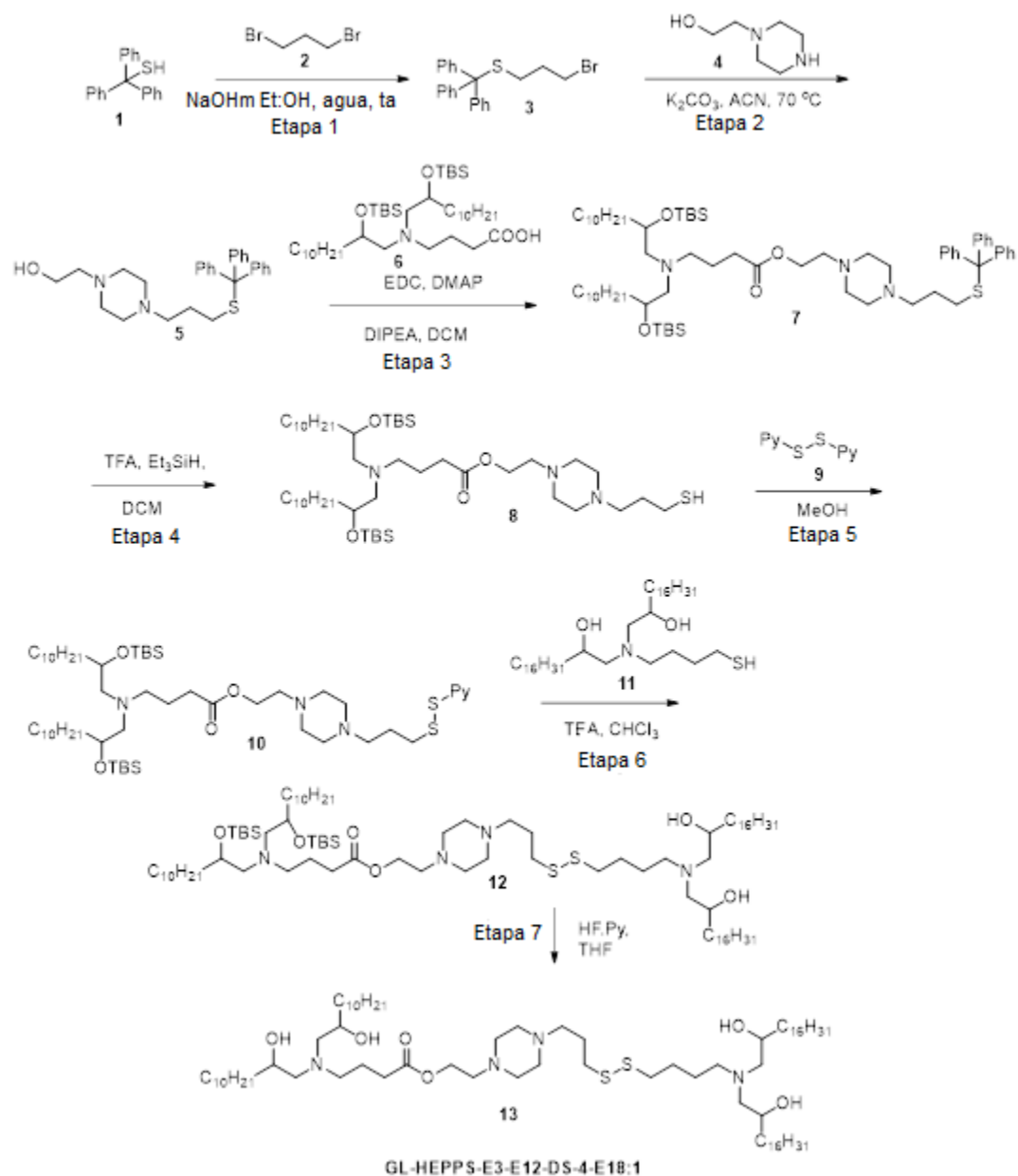
[0823] Resultados:

[0824] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,20 (t, 2H), 3,92 – 3,55 (br, 4H), 2,91 – 2,25 (m, 30H), 2,06 – 1,90 (br, 2H), 1,89–1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,61 (br, 4H) 1,60 – 1,12 (m, 74H), 0,87 (t, 12H).

[0825] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{65}H_{132}N_4O_6S_2$, $[M+H] = 1130,91$; observado = 1130,8

[0826] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en este documento también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 8e:

Esquema 8e



[0827] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el usado para sintetizar el intermedio 11 en el Esquema 8a.

[illegible]

[0829] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{89}H_{180}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1522,73$; observado = 1522,8

[illegible]

[0830] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,400 g, 0,26 mmol, 1,0 eq NOTA: ~ 0,100 g es impureza de disulfuro de piridilo, sin embargo los cálculos tienen en cuenta todo) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,4 mL, 51,74 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,200 g, 59%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

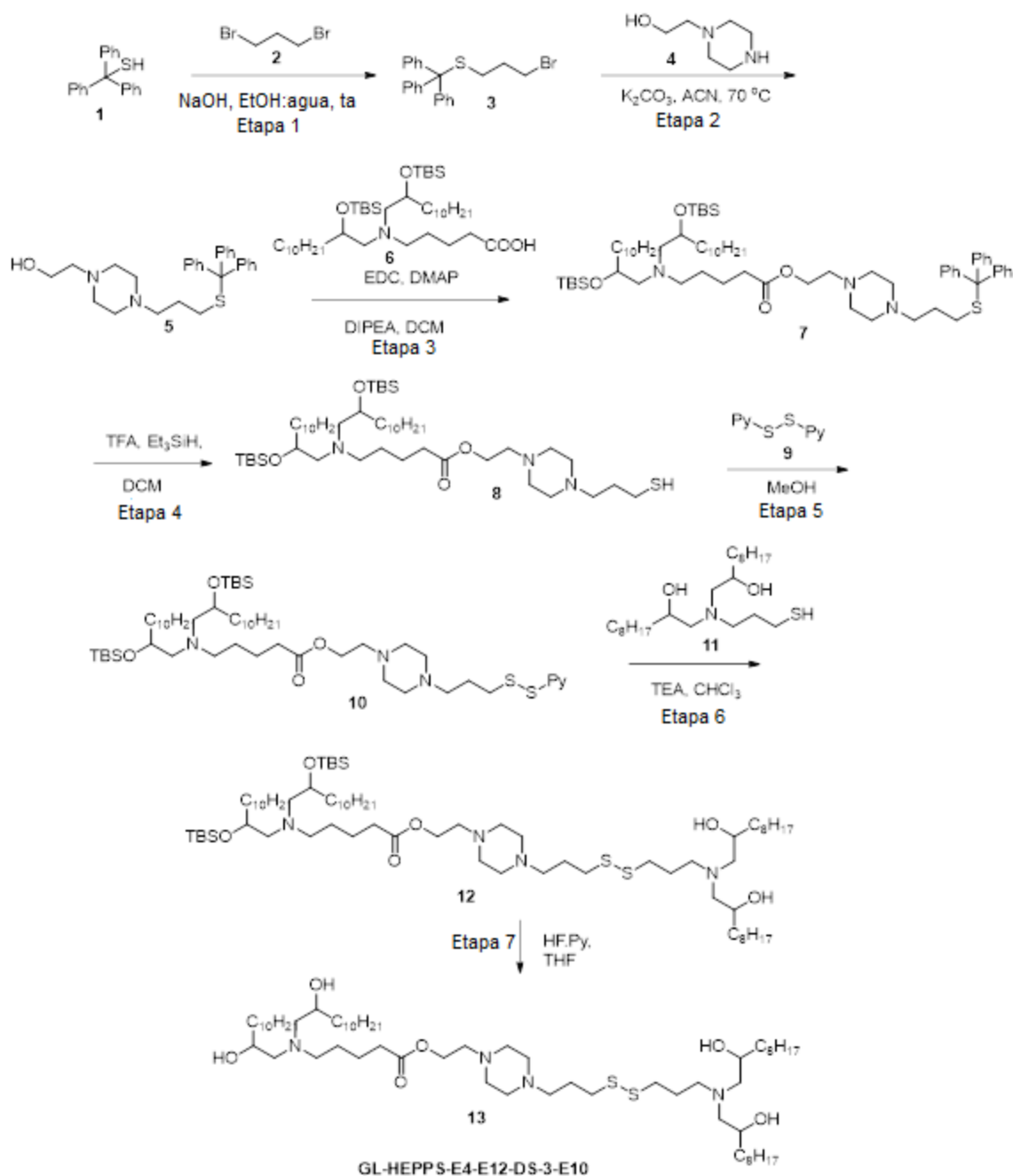
[0831] Resultados:

[0832] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5,45 – 5,25 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,85 – 3,50 (br, 4H), 2,79 – 2,27 (m, 30H), 2,06 – 1,86 (br, 10H), 1,87–1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,52 (br, 6H) 1,51 – 1,12 (m, 80H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₇H₁₅₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1294,21; observado = 1294,8

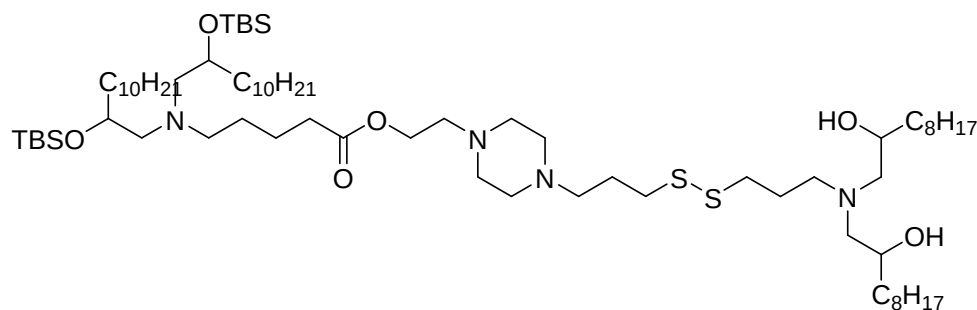
[0833] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8f:

Esquema 8f



[0834] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 8a, a excepción del uso de un espaciador de 4-carbono entre el carboxilato terminal y la amina terciaria para el acoplamiento en la etapa 3.

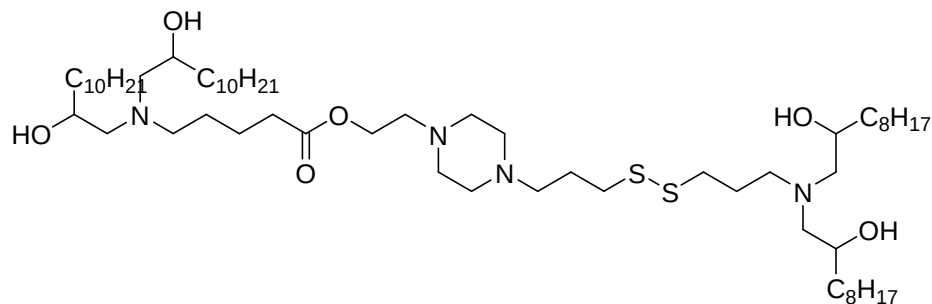
Intermedio [12]:



[0835] A una solución de [10] (0,450 g, 0,44 mmol) y [11] (0,360 g, 0,89 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,310 ml, 2,23 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,320 g, 55% de rendimiento).

[0836] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{73}H_{152}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1302,33$; observado = 1302,8

GL-HEPPS-E4-E12-DS-3-E10 [13]:



[0837] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,320 g, 0,24 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,25 mL, 48,42 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,180 g, 68%). Se confirmó por ^1H RMN y análisis de MS.

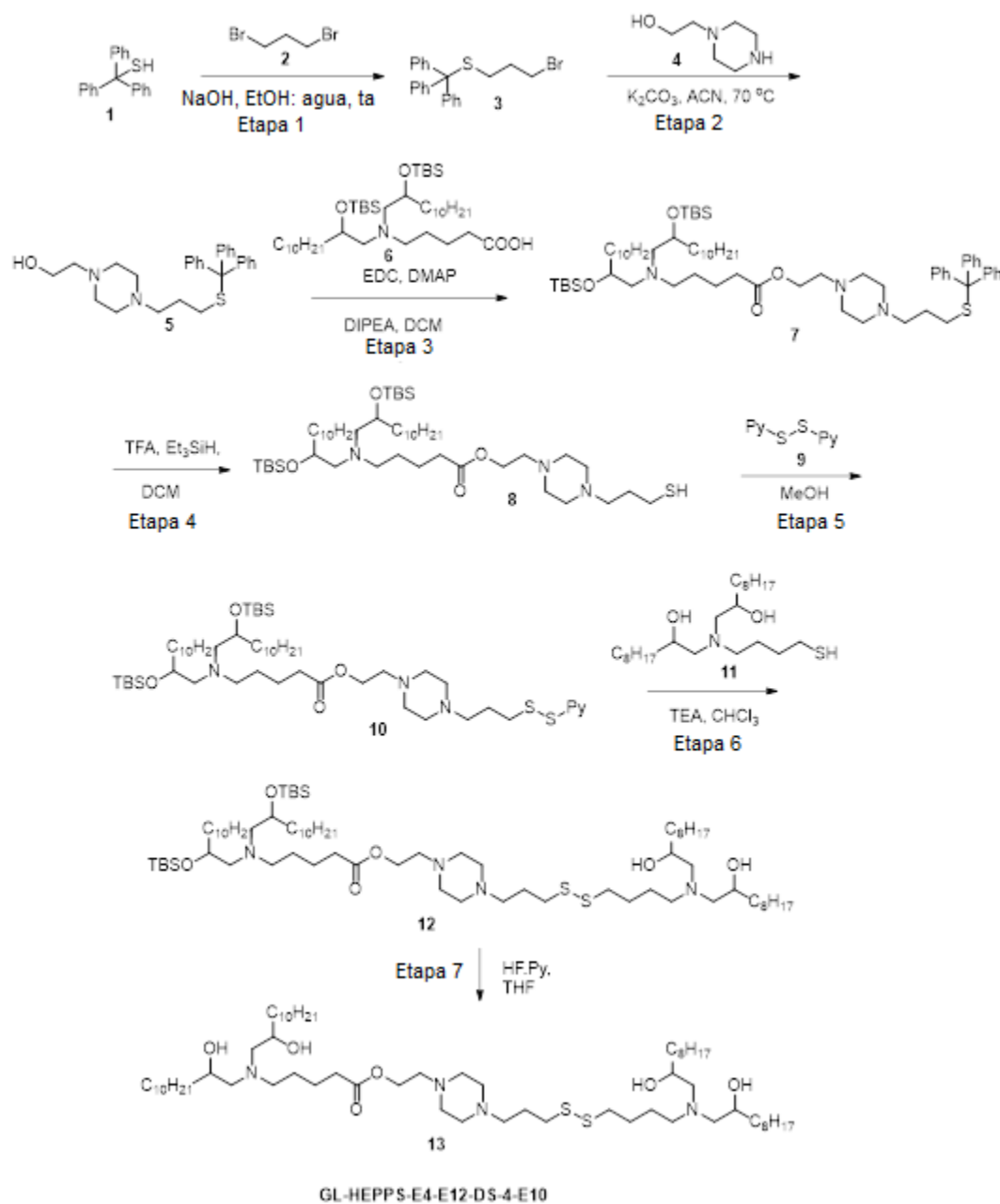
[0838] Resultados:

[0839] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 4,20 (t, 2H), 3,89 – 3,61 (br, 4H), 2,92 – 2,40 (m, 26H), 2,39 – 2,22 (m, 2H), 2,09 – 1,79 (m, 4H), 1,75–1,51 (br, 4H), 1,50 – 1,13 (m, 66H), 0,87 (t, 12H).

[0840] Análisis de ESI–MS: calculado para $\text{C}_{61}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1073,81$; observado = 1073,7

[0841] Los lípidos catiónicos a base de HEPPS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 8g:

Esquema 8g



[0842] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 8f.

C(C)(C)Si(C)(C)OC(C)(CCCC(=O)OCCN1CCN(CC1)SCCCCSSCCCCN(CCO)CO)CC(C)(C)Si(C)(C)OC(C)(C)C

[0844] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{74}H_{154}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1316,36$; observado = 1316,8

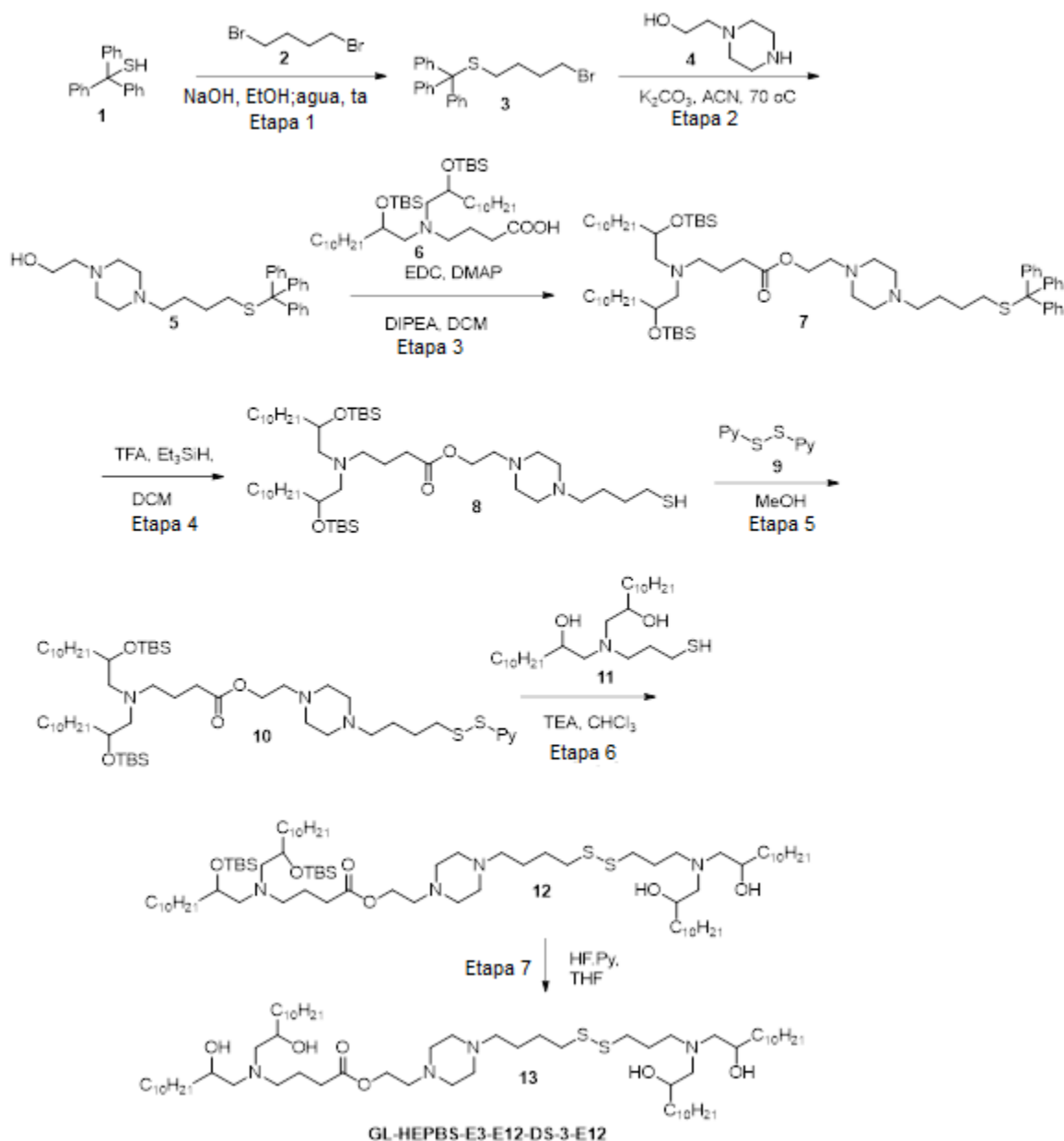
CCCCCCCCCCCCCCCC(O)CN(CCCCCC(=O)OCCN1CCN(CCCSSCCN(CCC(O)CCCCCCCC)CC(O)CCCCCCCC)CC1)C(O)CCCCCCCC

Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{62}H_{126}N_4O_6S_2$, $[M+H] = 1087,83$; observado = 1087,8

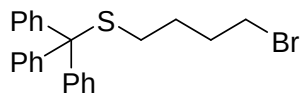
Ejemplo 9: Síntesis de lípidos catiónicos de éster/disulfuro a base de HEPBS

[0848] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9a:

Esquema 9a



Intermedio [3]:

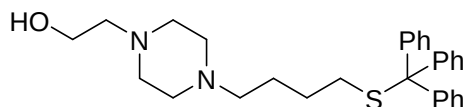


[0849] A una solución de trifenilmetanotiol (5,0 g, 18,08 mmol) en EtOH (40 mL) y agua (40 mL) se añadió una solución (en 40 mL de agua) de NaOH (1,44 g, 36,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una solución (en 40 mL de EtOH) de 1,4-dibromobutano (3,65 g, 18,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (5% de EtOAc/hexanos). La mezcla de reacción se diluyó con DCM y solución acuosa de bicarbonato de sodio, la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el compuesto crudo. Al crudo se le añadió MeOH (15 mL) y se agitó durante 15 min a 0–10 °C, el compuesto sólido se filtró y se secó al vacío para dar [3] (5,1 g, 69%) en forma de sólido blanco.

[0850] Resultados:

[0851] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42–7,39 (m, 6H), 7,30–7,26 (m, 6H), 7,23–7,19 (m, 3H), 3,24 (t, 2H), 2,17 (t, 2H), 1,82–1,77 (m, 2H), 1,55–1,50 (m, 2H). LCMS: pureza del 84,99 % (baja ionización)

Intermedio [5]:



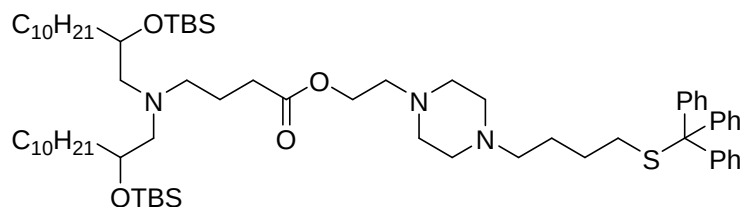
[0852] A una solución de [3] (5,0 g, 12,16 mmol) y [4] (3,16 g, 24,32 mmol) en ACN (75 mL) se añadió K₂CO₃ (6,72 g, 48,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 48 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (2,5% MeOH en DCM). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía flash (0 a 2,5% de MeOH en DCM) para dar [5] (2,6 g, 46%) como un sólido blanco.

[0853] Resultados:

[0854] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,41 (d, 6H), 7,28 (d, 6H), 7,20 (t, 3H), 3,59 (t, 2H), 2,73 (brs, 1H), 2,53–2,39 (m, 10H), 2,20–2,14 (m, 4H), 1,41 (brs, 4H). LCMS: pureza del 98 %

[0855] Análisis de ESI-MS: calculado C₂₉H₃₇N₂OS, [M+H] = 461,26, observado = 461,29

Intermedio [7]:

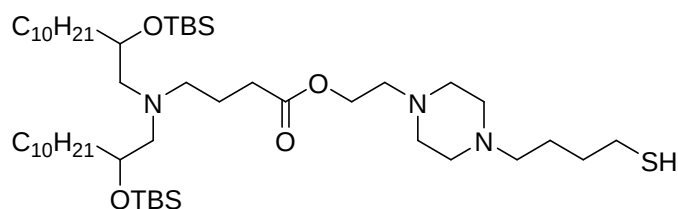


[0856] A una solución de [5] (0,5 g, 1,09 mmol) en DCM (8 mL) se añadió [6] (0,84 g, 1,19 mmol) en DCM (7 mL), EDC (0,31 g, 1,63 mmol), DMAP (27 mg, 0,22 mmol), DIPEA (0,38 mL, 2,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la finalización de la reacción según se controló por MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 20% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [7] como un aceite sin color (0,75 g, 60%). Se confirmó por análisis de MS.

[0857] Resultados:

[0858] Análisis de ESI-MS: calculado C₆₉H₁₂₀N₃O₄SSi₂, [M+H] = 1142,85, observado = 1142,8

Intermedio [8]:

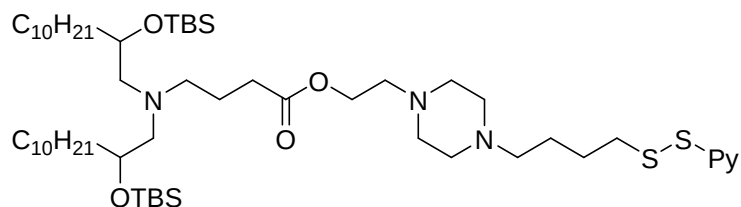


[0859] A una solución de [7] (0,75 g, 0,66 mmol) en DCM (6 mL) se añadió lentamente TFA (6 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A esto se añadió lentamente trietilsilano (0,13 mL, 0,82 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto [8] (>0,59 g, cuantitativo). Se confirmó por análisis de MS.

[0860] Resultados:

[0861] Análisis de ESI-MS: calculado C₅₀H₁₀₆N₃O₄SSi₂, [M+H] = 900,74, observado = 900,7

Intermedio [10]:

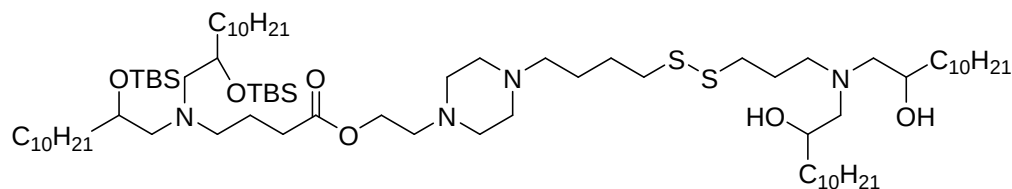


[0862] A una solución de [8] (0,59 g, 0,65 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió [9] (0,22 g, 0,98 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 8% MeOH en DCM) para obtener el producto puro [10] (0,45 g, 68%). Se confirmó por análisis de MS.

[0863] Resultados:

[0864] Análisis de ESI-MS: calculado para C₅₅H₁₀₉N₄O₄S₂Si₂, [M+H] = 1009,74; observado = 1009,7

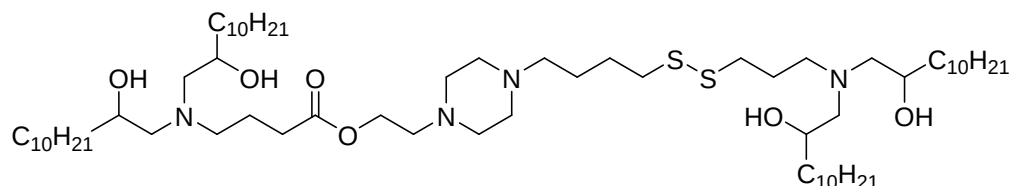
Intermedio [12]:



[0865] A una solución de [10] (0,320 g, 0,317 mmol) y [11] (0,364 g, 0,792 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,180 mL, 1,27 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,245 g, 57% de rendimiento).

[0866] Análisis de ESI-MS: calculado para C₇₇H₁₆₁N₄O₄S₂Si₂, [M+H] = 1326,15; observado = 1326,1

GL-HEPBS-E3-E12-DS-3-E12 [13]:



[0867] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,245 g, 0,180 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (0,930 mL, 35,541 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,159 g, 78%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

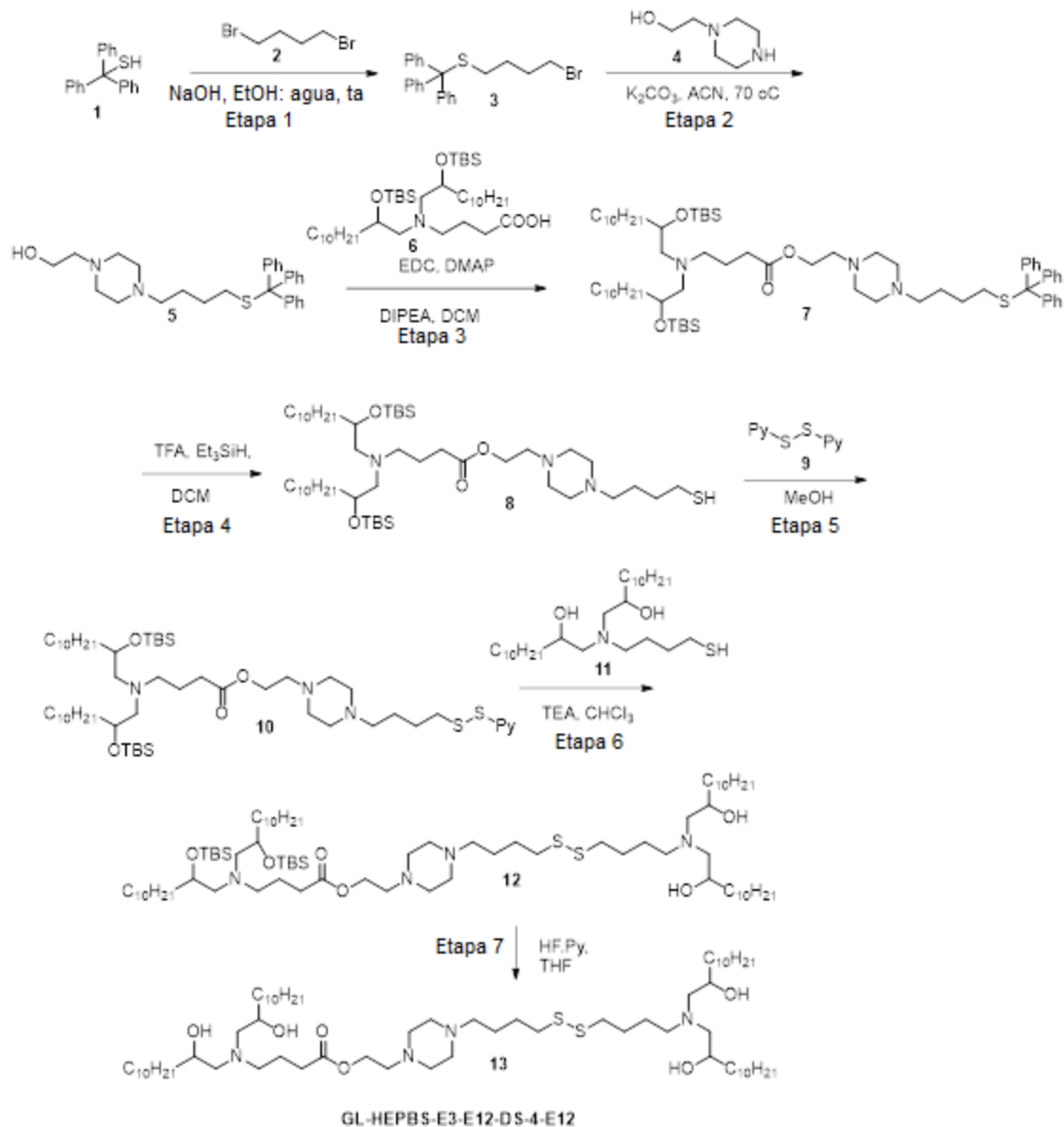
[0868] Resultados:

[0869] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4,21 (t, 2H), 3,71 (brs, 4H), 2,89 – 2,29 (m, 28H), 1,98–1,65 (m, 8H), 1,53 – 1,17 (m, 72H), 0,87 (t, 12H).

[0870] Análisis de ESI–MS: calculado para C₆₅H₁₃₃N₄O₆S₂, [M+H] = 1129,97; observado = 1129,9

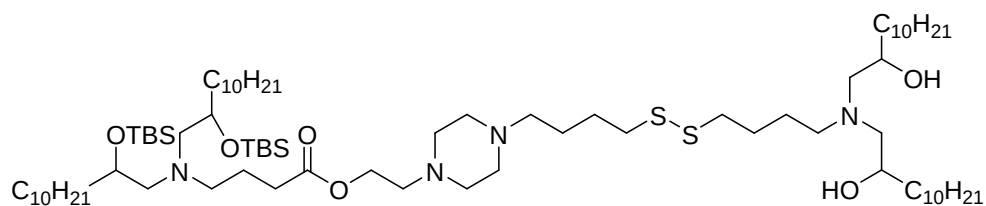
[0871] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9b:

Esquema 9b



[0872] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que en el Esquema 9a.

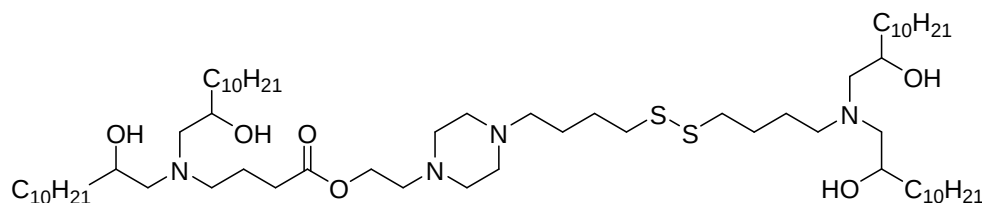
Intermedio [12]:



[0873] A una solución de [10] (0,45 g, 0,45 mmol) y [11] (0,528 g, 1,11 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,23 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] como un aceite incoloro (0,30 g, rendimiento del 50%).

[0874] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{78}H_{162}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1373,46$; observado = 1373,8

GL-HEPBS-E3-E12-DS-4-E12 [13]:



[0875] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,300 g, 0,22 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,2 mL, 43,10 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,18 g, 72%). Se confirmó por ^1H RMN y análisis de MS.

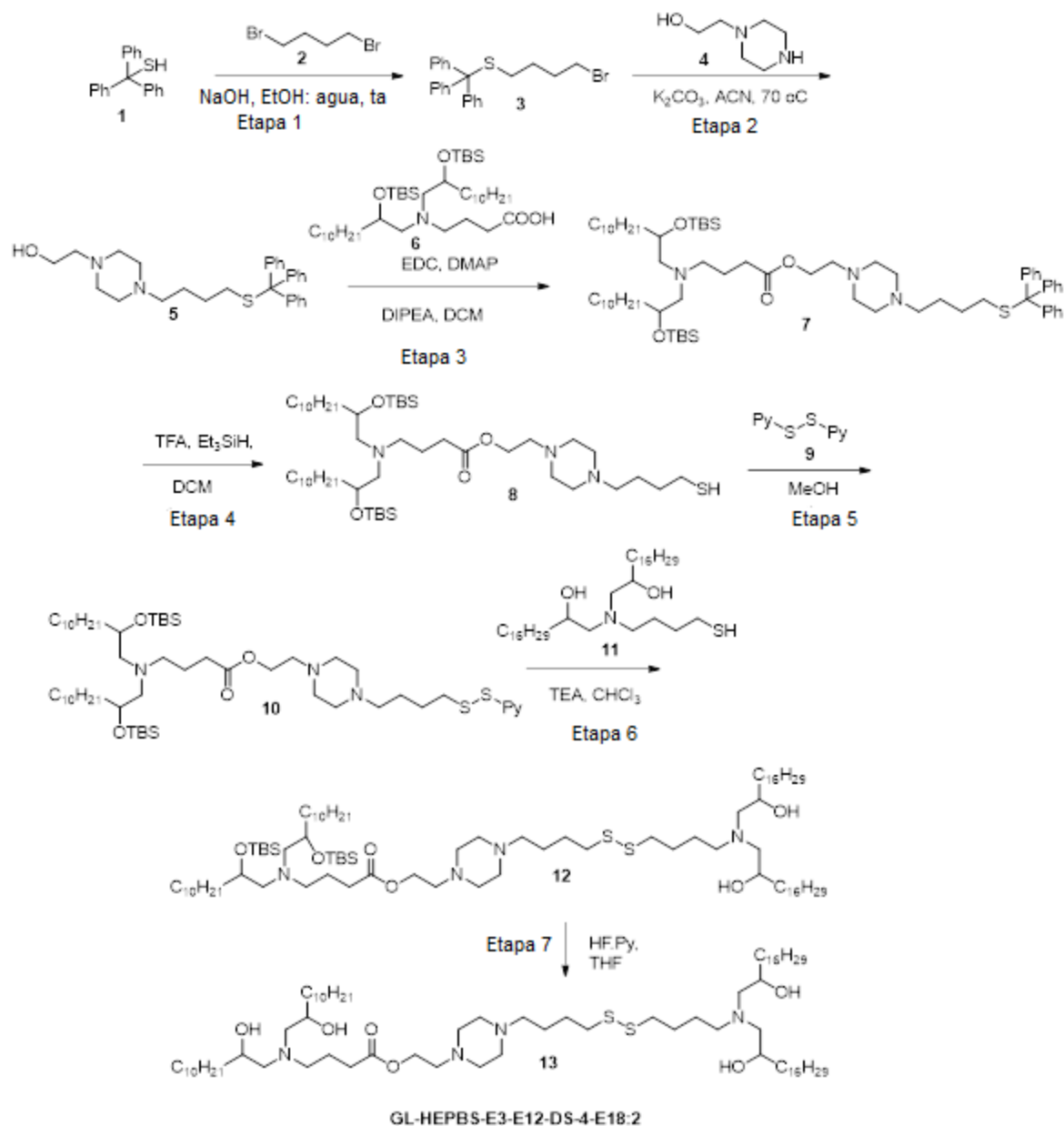
[0876] Resultados:

[0877] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,20 (t, 2H), 3,85 – 3,54 (br, 4H), 2,98 – 2,19 (m, 28H), 1,93–1,58 (m, 9H), 1,57 – 1,12 (m, 72H), 0,87 (t, 12H).

[0878] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{66}H_{134}N_4O_6S_2$, $[M+H] = 1144,94$; observado = 1144,8.

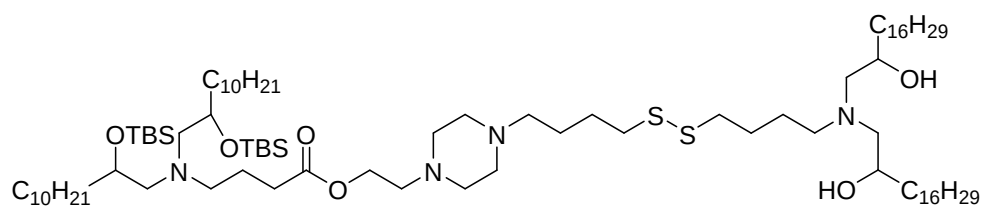
[0879] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9c:

Esquema 9c



[0880] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que en los Esquemas 9a y 9b.

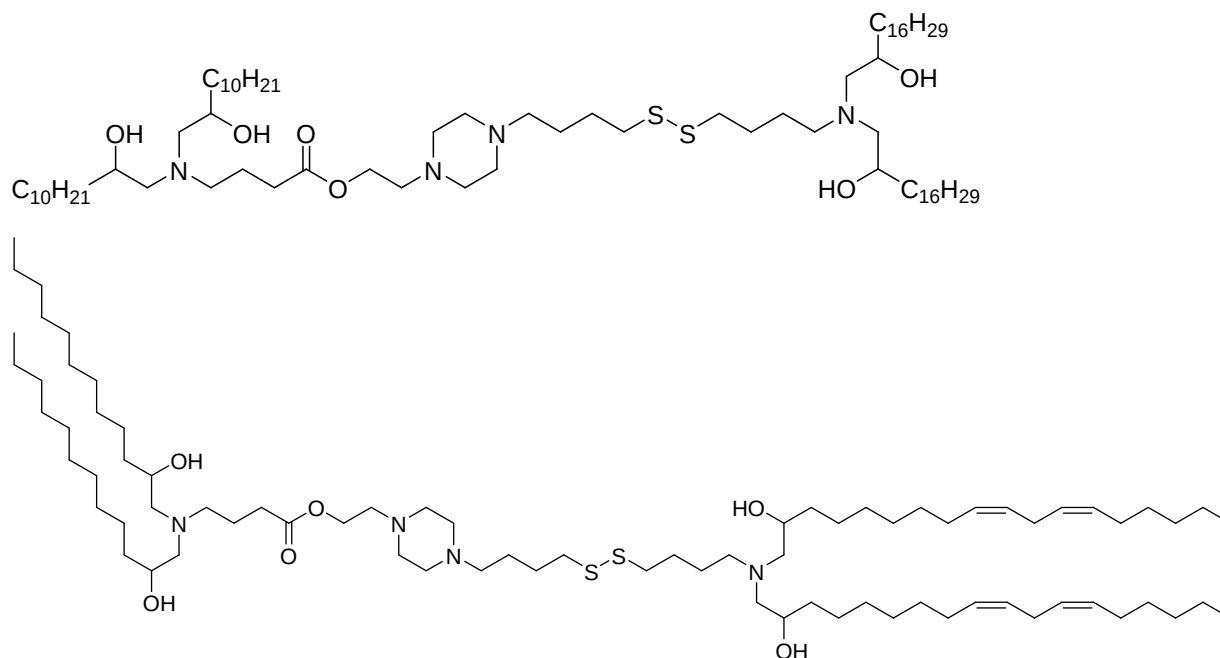
Intermedio [12]:



[0881] A una solución de [10] (0,348 g, 0,35 mmol) y [11] (0,438 g, 0,69 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,24 ml, 1,72 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,31 g, 59% de rendimiento).

[0507] Análisis de ESI-MS: calculado para C₉₀H₁₇₈N₄O₆S₂Si₂, [M+H] = 1533,73; observado = 1533,8

GL-HEPBS-E3-E12-DS-4-E18:2 [13]:



[0882] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,310 g, 0,20 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,03 mL, 39,8 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,23 g, 86%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

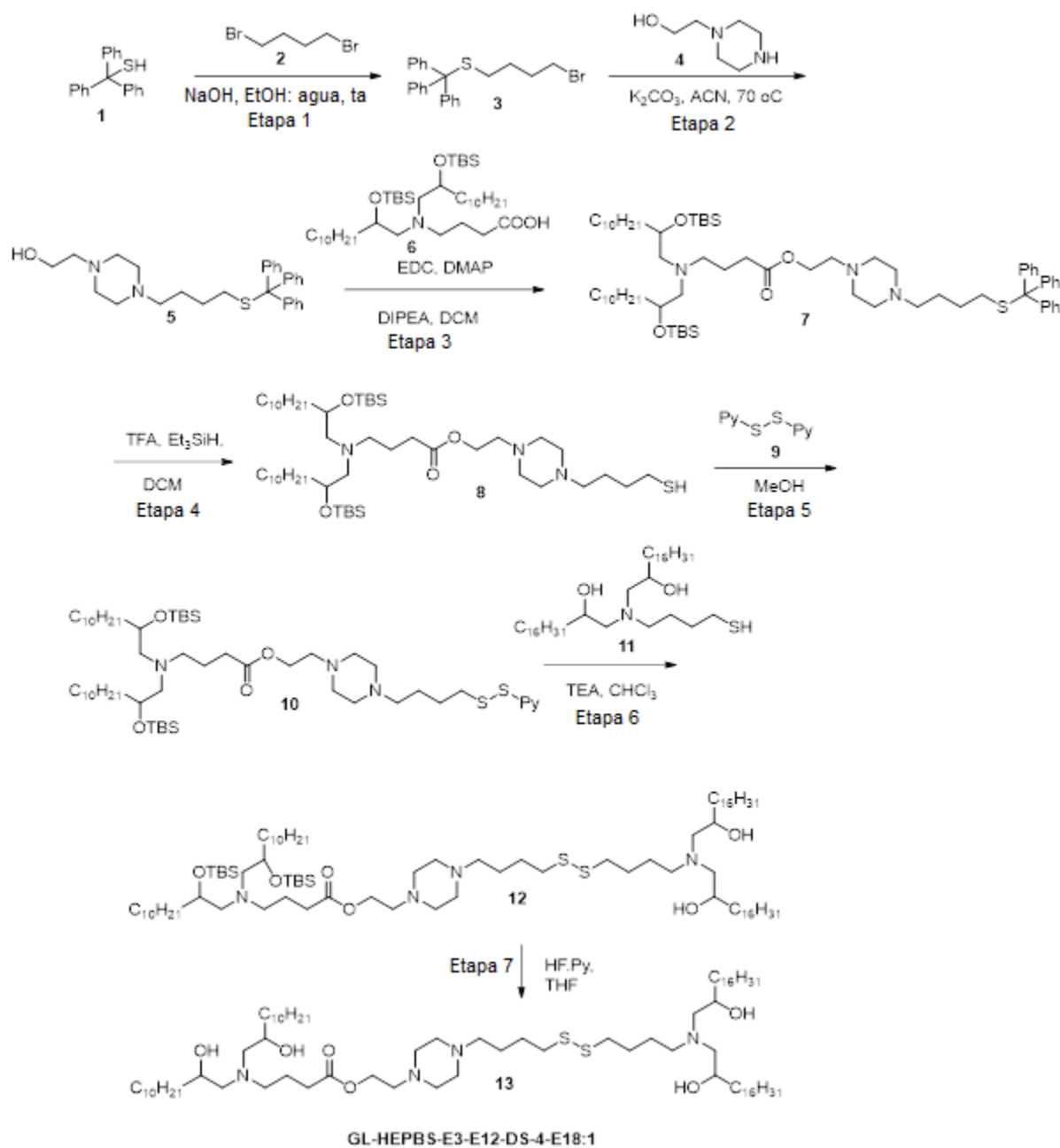
[0883] Resultados:

[0884] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5,47 – 5,27 (m, 8H), 4,20 (t, 2H), 3,89 – 3,55 (br, 4H), 2,98 – 2,24 (m, 32H), 2,07 – 1,92 (m, 8H), 1,88–1,55 (m, 10H), 1,54 – 1,12 (m, 70H), 0,87 (t, 12H).

[0885] Análisis de ESI-MS: calculado para C₇₈H₁₅₀N₄O₆S₂, [M+H] = 1305,20; observado = 1305,8.

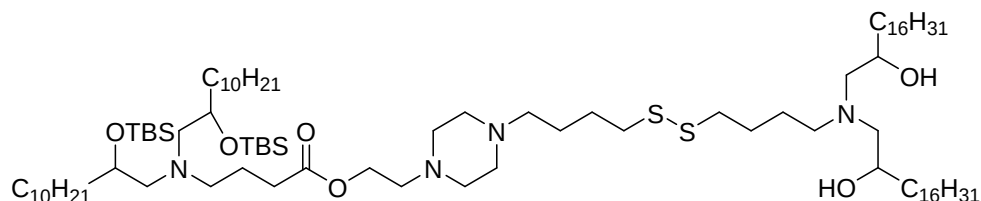
[0886] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9d:

Esquema 9d



[0887] Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que en los Esquemas 9a, 9b y 9c.

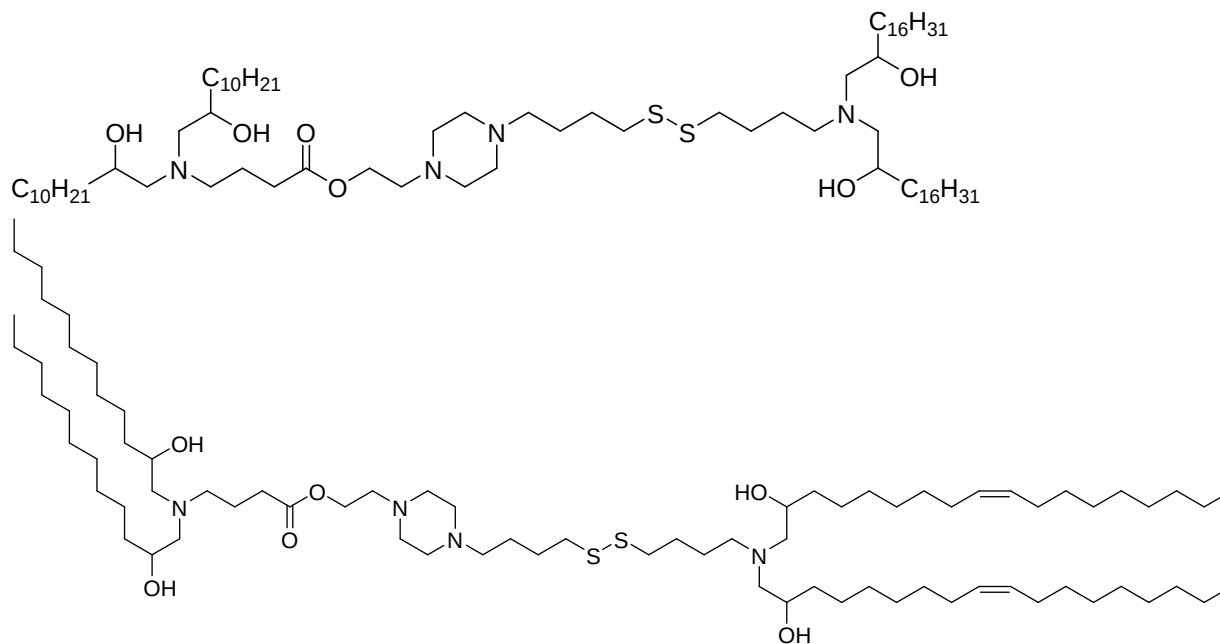
Intermedio [12]:



[0888] A una solución de [10] (0,418 g, 0,41 mmol) y [11] (0,529 g, 0,83 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,34 ml, 2,44 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,400 g, 63% de rendimiento).

[0889] Análisis de ESI-MS: calculado para C₉₀H₁₈₂N₄O₆S₂Si₂, [M+H] = 1537,76; observado = 1537,8.

GL-HEPBS-E3-E12-DS-4-E18:1 [13]:



[0890] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,40 g, 0,26 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,3 mL, 51,27 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se

agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,20 g, 59%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

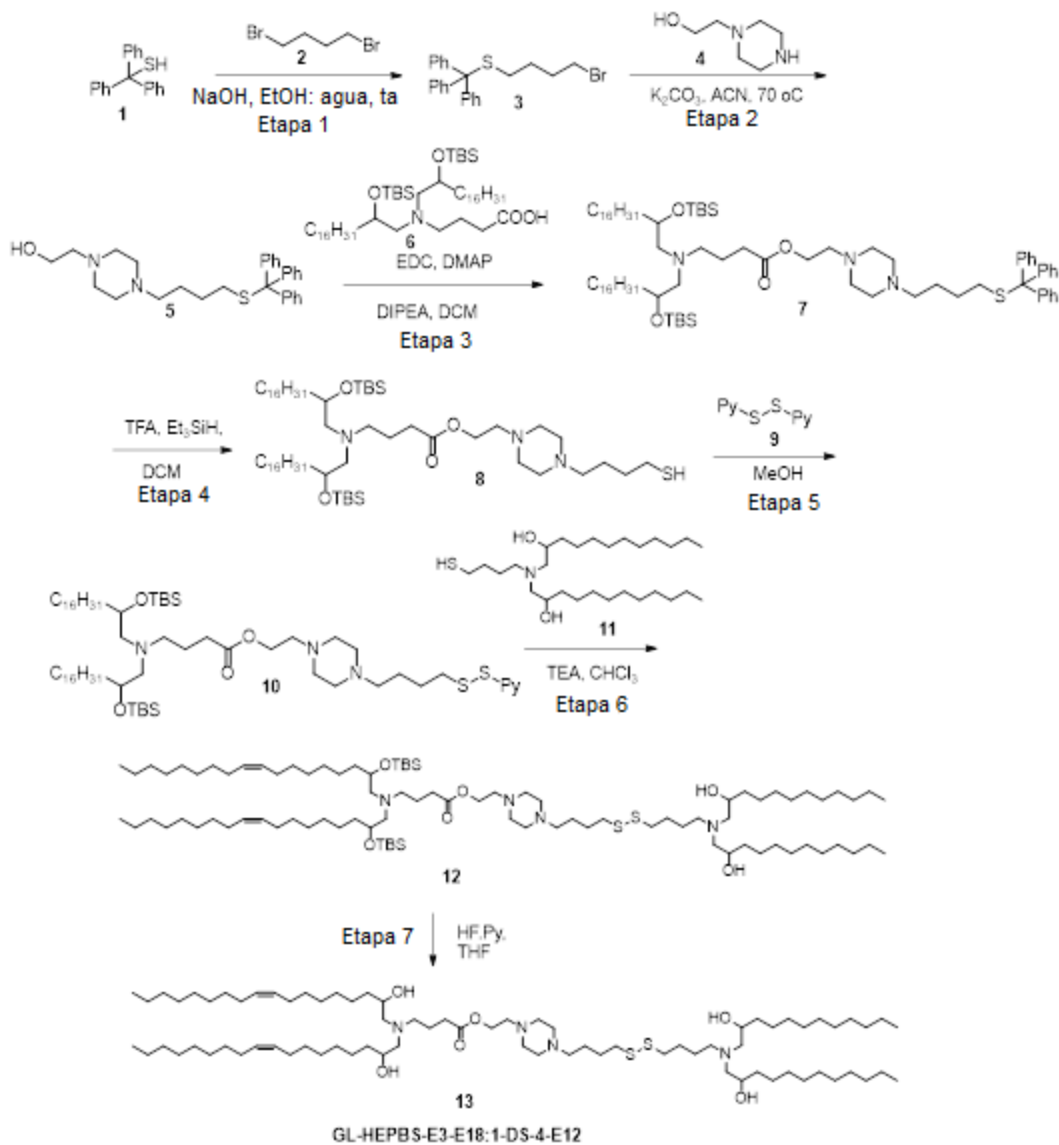
[0891] Resultados:

[0892] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5,43 – 5,28 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,65 (br, 4H), 2,86 – 2,24 (m, 32H), 2,07 – 1,89 (m, 8H), 1,88–1,52 (m, 10H), 1,52 – 1,11 (m, 80H), 0,87 (t, 12H).

[0893] Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₈H₁₅₄N₄O₆S₂, [M+H] = 1309,23; observado = 1309,8.

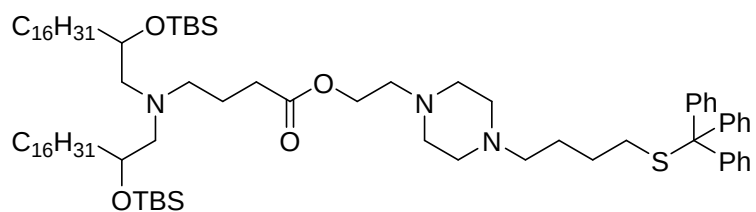
[0894] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 9e:

Esquema 9e



[0895] El Intermedio 5 se sintetizó usando el mismo procedimiento que en los Esquemas 9a, 9b, 9c y 9d.

Intermedio [7]:

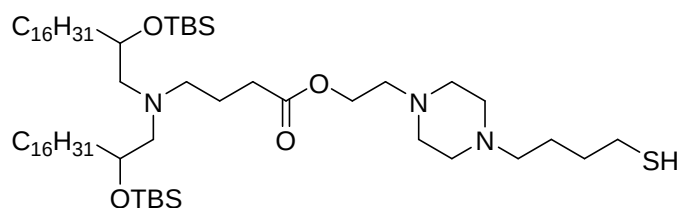


[0896] A una solución de [5] (1,06 g, 2,31 mmol) en DCM (12 mL) se añadió [6] (2,0 g, 2,31 mmol) en DCM (8 mL), EDC (0,665 g, 3,47 mmol), DMAP (56 mg, 0,463 mmol), DIPEA (0,810 mL, 4,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 20% EtOAc en hexanos) para obtener el compuesto puro [7] como un aceite sin color (2,13 g, 70%). Se confirmó por análisis de MS.

Resultados:

[0897] *Análisis de ESI-MS*: calculado C₈₁H₁₃₉N₃O₄SSi₂, [M+H] = 1307,25, observado = 1307,8

Intermedio [8]:

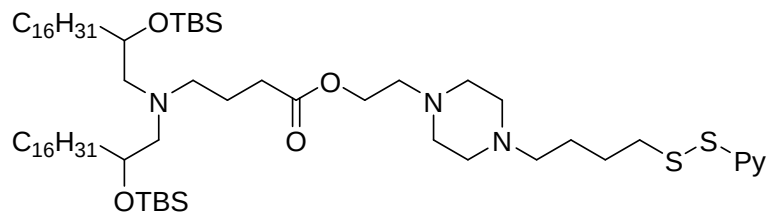


[0898] A una solución de [7] (2,13 g, 1,63 mmol) en DCM (6 mL) se añadió lentamente TFA (6 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A esto se añadió lentamente trietilsilano (0,330 mL, 2,04 mmol) y se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto bruto [8] (cuantitativo). Se confirmó por análisis de MS.

Resultados:

[0899] *Análisis de ESI-MS*: calculado C₆₂H₁₂₅N₃O₄SSi₂, [M+H] = 1064,93, observado = 1064,8

Intermedio [10]:

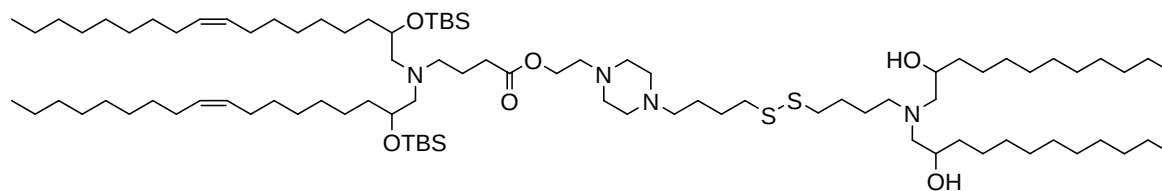


[0900] A una solución de [8] (cuantitativa) en MeOH (4 mL) se añadió [9] (0,610 g, 2,77 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 100% de acetato de etilo, luego 0–20% de metanol en acetato de etilo) para obtener el producto puro [10] (1,85 g, 97%). Se confirmó por análisis de MS.

Resultados:

[0901] Análisis de ESI–MS: calculado para C₆₇H₁₂₈N₄O₄S₂Si₂, [M+H] = 1174,08; observado = 1174,8

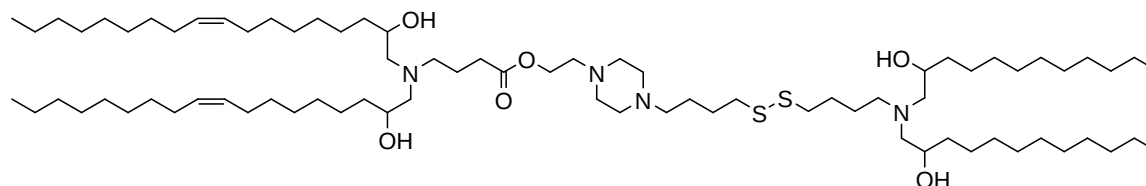
Intermedio [12]:



[0902] A una solución de [10] (0,400 g, 0,341 mmol) y [11] (0,282 g, 0,596 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,285 ml, 2,04 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación (0,777 g de material bruto).

[0903] Análisis de ESI–MS: calculado para C₉₀H₁₈₂N₄O₆S₂Si₂, [M+H] = 1536,76; observado = 1536,8

GL-HEPBS-E3E18:1-DS-4-E12 [13]:



[0904] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (material crudo, 0,777 g) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (2,0 mL, 76,92 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,272 g, 61% en dos etapas). Se confirmó mediante análisis de ¹H RMN y MS.

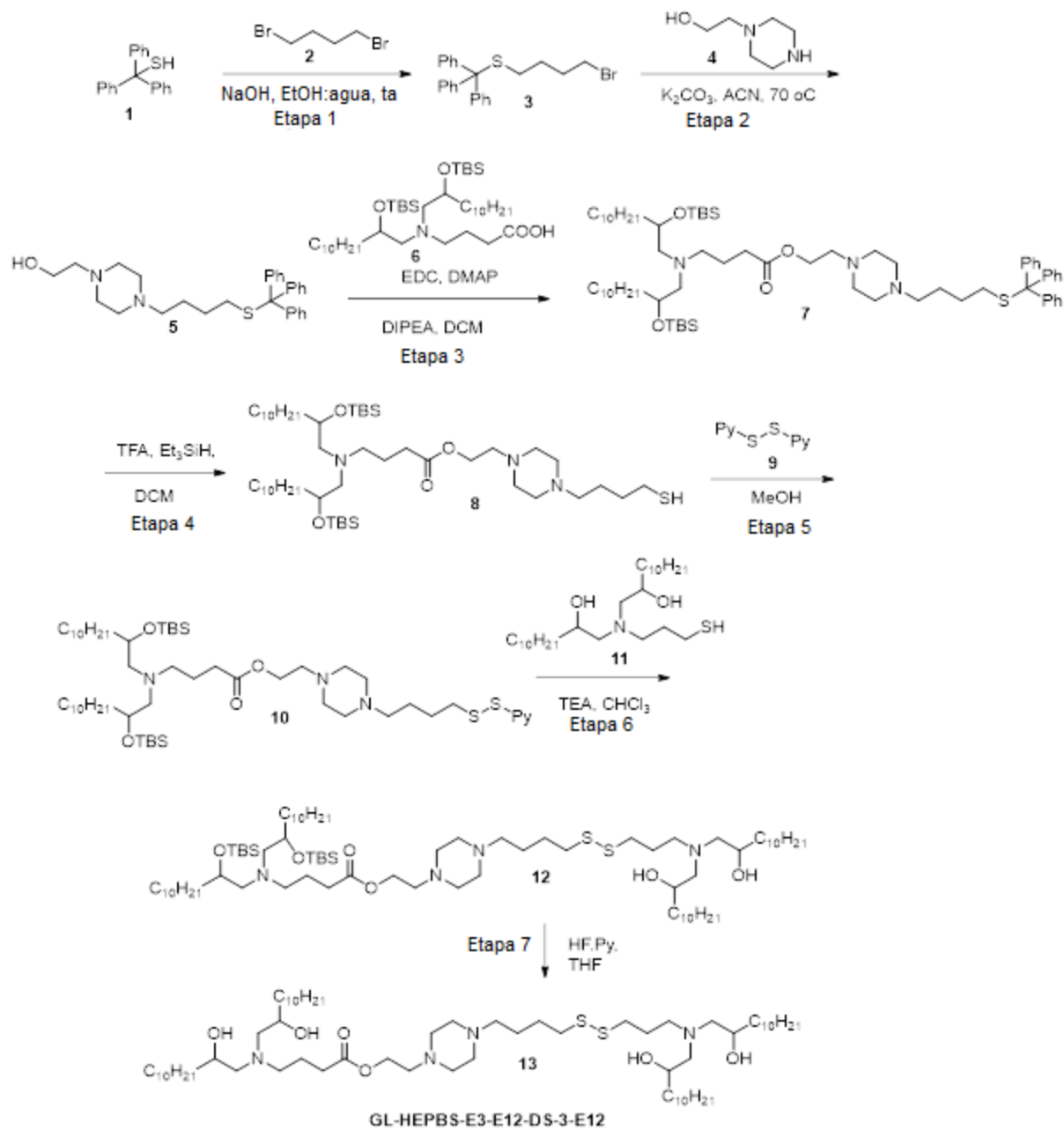
Resultados:

[0905] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5,41 – 5,30 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,15 (br, 2H), 2,86 – 2,25 (m, 33H), 2,11 – 1,89 (m, 8H), 1,88 – 1,52 (m, 12H), 1,51 – 1,16 (m, 92H), 0,87 (t, 12H).

[0906] Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₈H₁₅₄N₄O₆S₂, [M+H] = 1308,23; observado = 1308,8

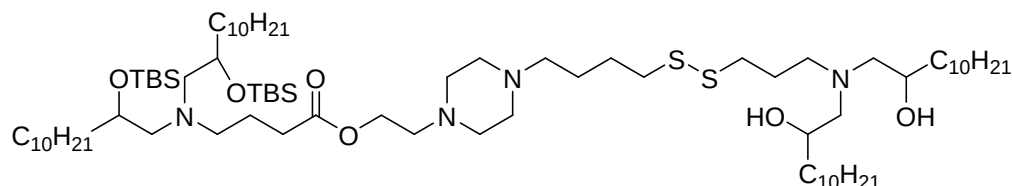
[0907] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9f:

Esquema 9f



[0908] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que en los Esquemas 9a, 9b, 9c y 9d.

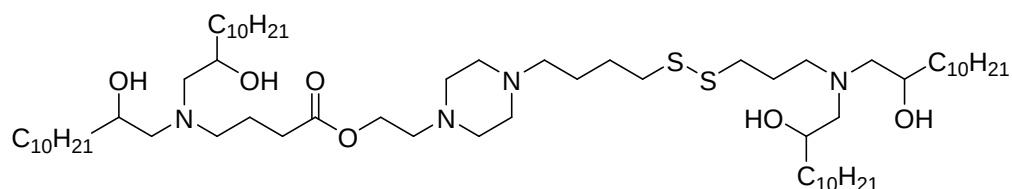
Intermedio [12]:



[0909] A una solución de [10] (0,320 g, 0,317 mmol) y [11] (0,364 g, 0,792 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,180 ml, 1,27 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,245 g, 57% de rendimiento).

[0910] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{77}H_{161}N_4O_4S_2Si_2$, $[M+H] = 1326,15$; observado = 1326,1

GL-HEPBS-E3-E12-DS-3-E12 [13]:



[0911] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,245 g, 0,180 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (0,930 mL, 35,541 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,159 g, 78%). Se confirmó por ^1H RMN y análisis de MS.

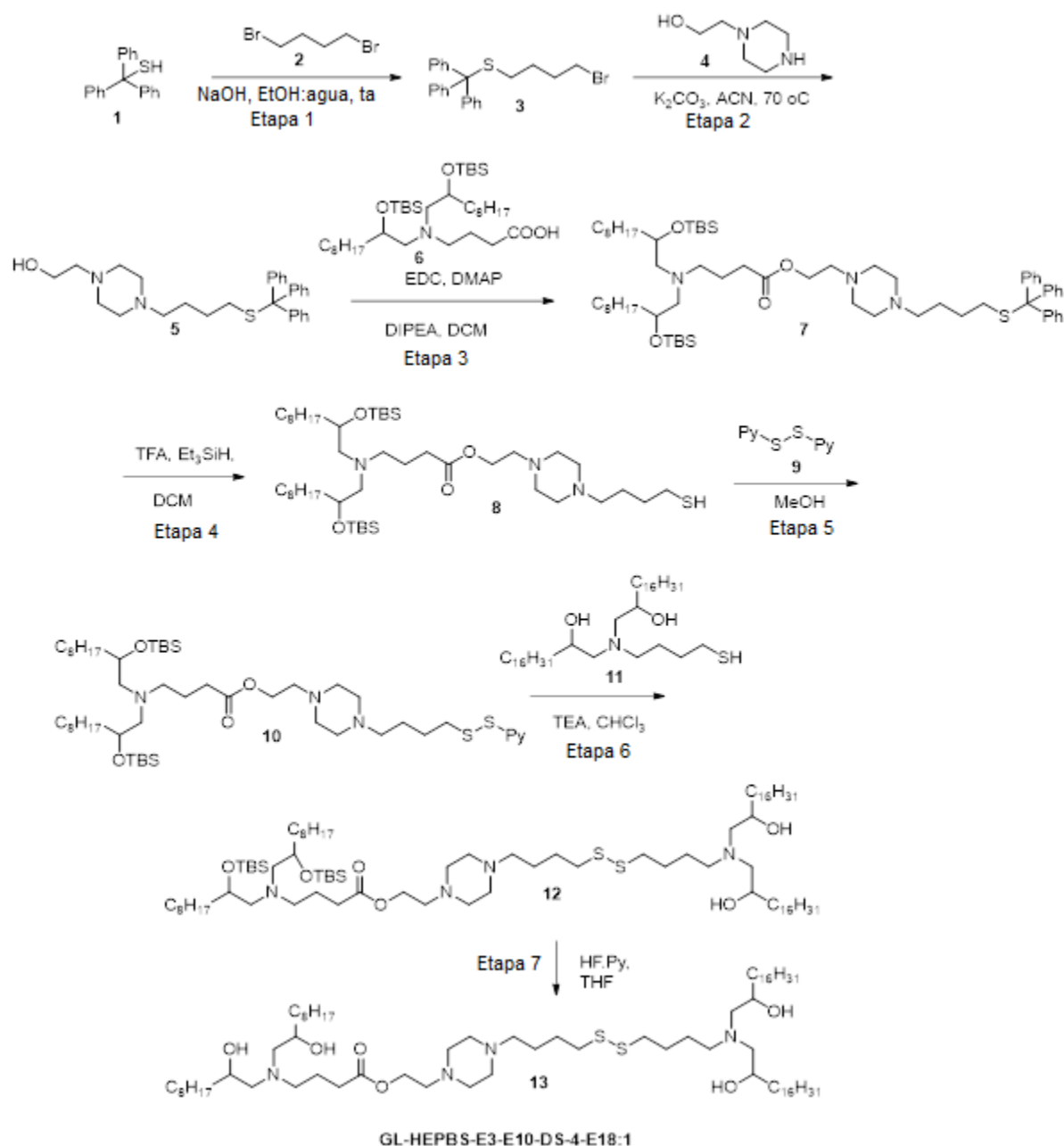
[0912] Resultados:

[0913] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,21 (t, 2H), 3,71 (brs, 4H), 2,89 – 2,29 (m, 28H), 1,98–1,65 (m, 8H), 1,53 – 1,17 (m, 72H), 0,87 (t, 12H).

[0914] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{65}H_{133}N_4O_6S_2$, $[M+H] = 1129,97$; observado = 1129,9

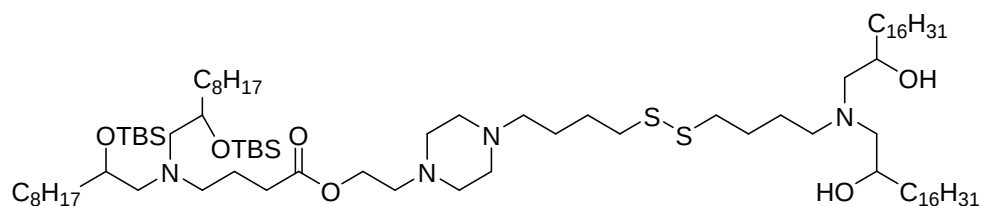
[0915] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9g:

Esquema 9g



[0916] El intermedio 10 se sintetizó utilizando los mismos procedimientos que en el Esquema 9d, con la excepción de utilizar una cola de 8 carbonos en lugar de la cola de 10 carbonos para el acoplamiento en la etapa 3.

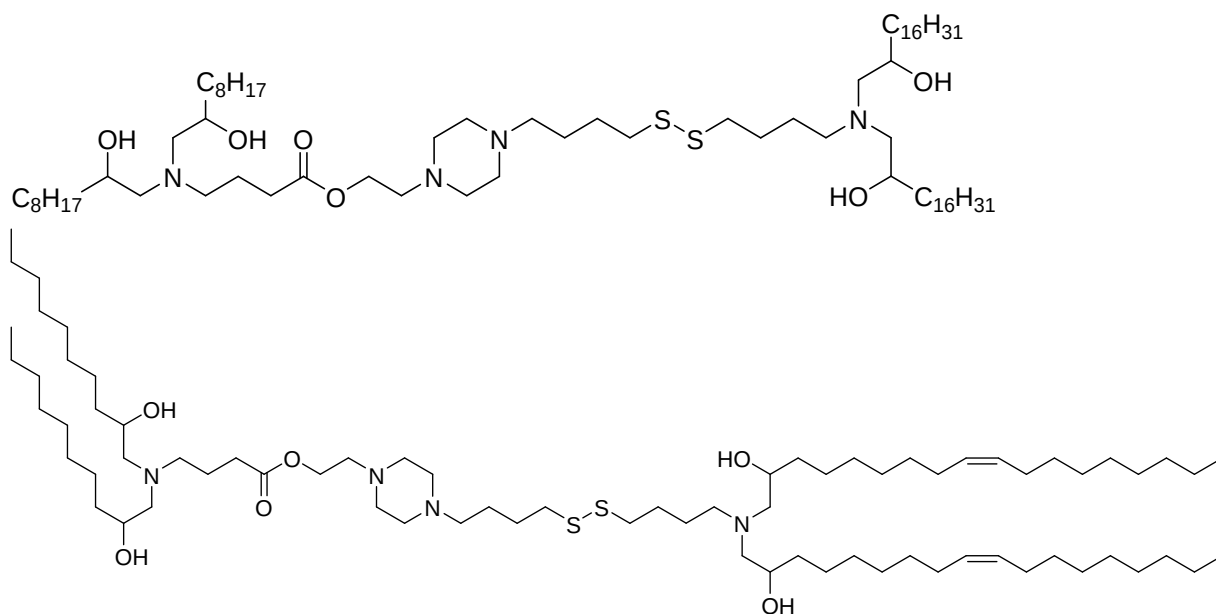
Intermedio [12]:



[0917] A una solución de [10] (0,348 g, 0,36 mmol) y [11] (0,430 g, 0,67 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,260 ml, 1,86 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,200 g, 37% de rendimiento).

[0918] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{86}H_{174}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1480,65$; observado = 1480,8

GL-HEPBS-E3-E10-DS-4-E18:1 [13]:



[0919] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,200 g, 0,14 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (0,7 mL, 26,62 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,160 g, 92%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

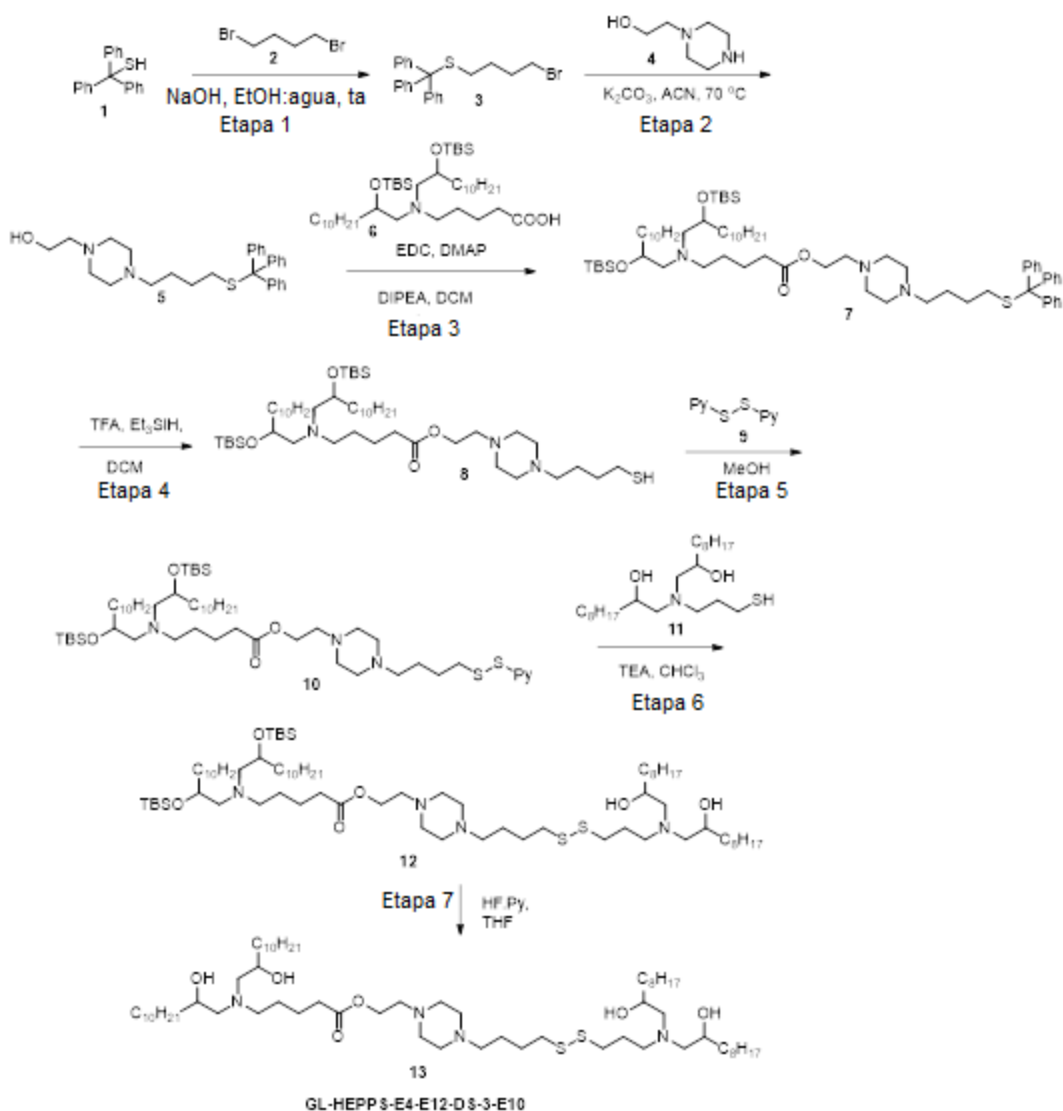
[0920] Resultados:

[0921] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5,40 – 5,30 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,87 – 3,53 (br, 4H), 2,93 – 2,22 (m, 28H), 2,11 – 1,89 (m, 8H), 1,89–1,56 (m, 10H), 1,56 – 1,12 (m, 74H), 0,87 (t, 12H).

[0922] Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₄H₁₄₆N₄O₆S₂, [M+H] = 1252,12; observado = 1252,8

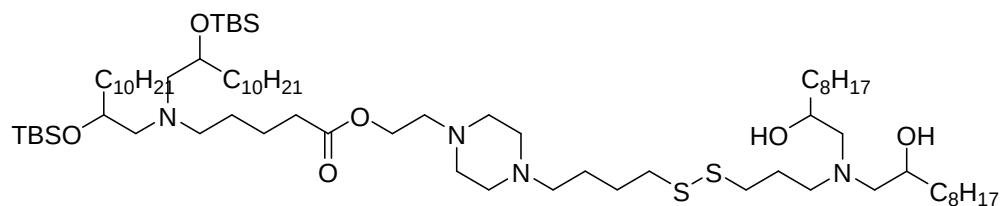
[0923] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9h:

Esquema 9h



[0924] El intermedio 10 se sintetizó utilizando los mismos procedimientos que el Esquema 9d, con la excepción de utilizar un espaciador de 4 carbonos entre el ácido carboxílico y la amina terciaria en la etapa 3.

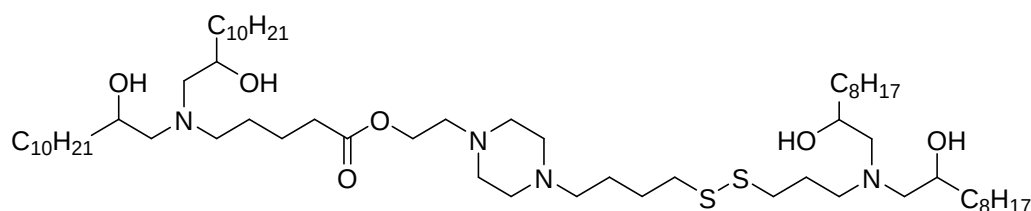
Intermedio [12]:



[0925] A una solución de [10] (0,500 g, 0,49 mmol) y [11] (0,355 g, 0,88 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,340 ml, 2,44 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,245 g, 38% de rendimiento).

[0926] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{74}H_{154}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1316,36$; observado = 1316,8

GL-HEPBS-E4-E12-DS-3-E10 [13]:



[0927] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,245 g, 0,19 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (0,95 mL, 36,7 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,151 g, 75%). Se confirmó por ^1H RMN y análisis de MS.

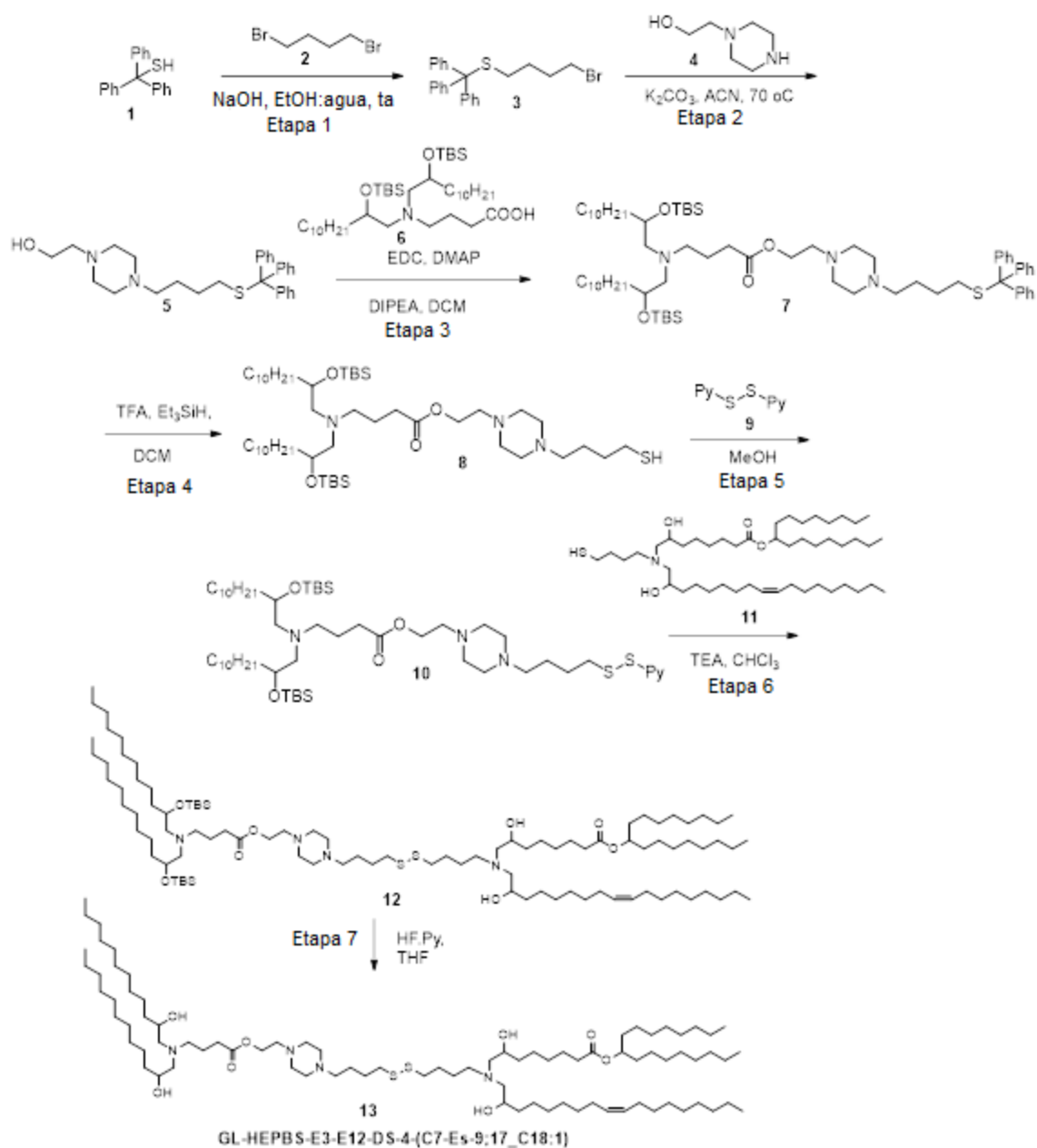
[0928] Resultados:

[0929] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,19 (t, 2H), 3,85 – 3,58 (br, 4H), 2,95 – 2,38 (m, 26H), 2,37 – 2,25 (m, 2H), 1,99 – 1,80 (m, 2H), 1,81 – 1,51 (br, 8H), 1,50 – 1,14 (m, 64H), 0,87 (t, 12H).

[0930] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{62}H_{126}N_4O_6S_2$, $[M+H] = 1087,83$; observado = 1087,8

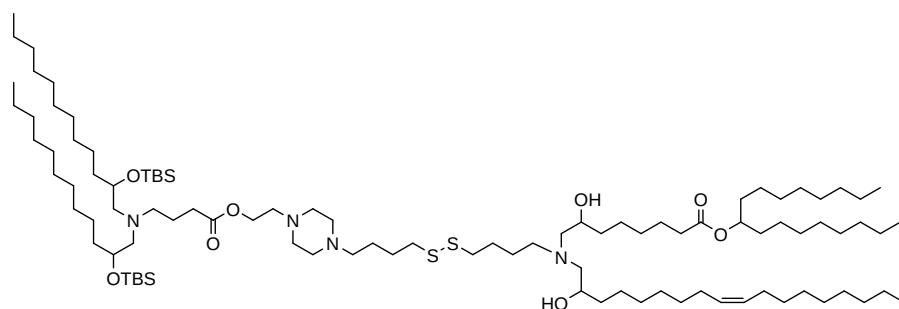
[0931] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9i:

Esquema 9i



[0932] El intermedio 10 se sintetizó siguiendo los mismos procedimientos del Esquema 9a.

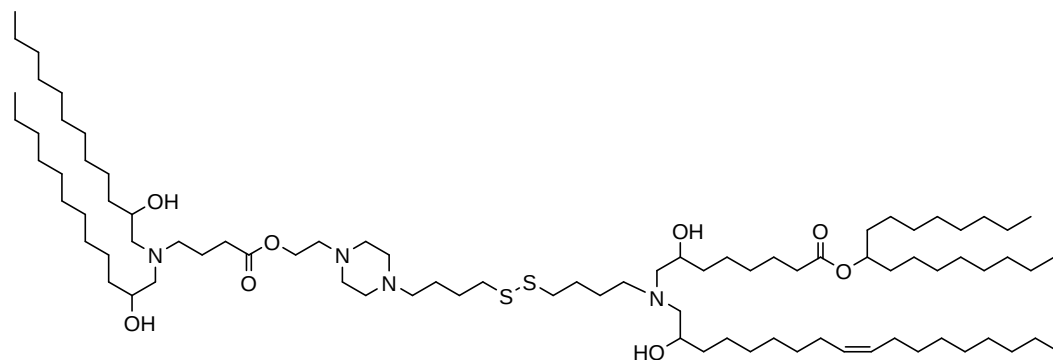
Intermedio [12]:



[0933] A una solución de [10] (0,500 g, 0,495 mmol) y [11] (0,646 g, 0,841 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,35 ml, 2,47 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,370 g, 45% de rendimiento).

[0934] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{97}H_{196}N_4O_8S_2Si_2$, $[M+H] = 1666,95$; observado = 1666.

GL-HEPBS-E3E12-DS-4-(C7-Es-9;17_C18:1) [13]:



[0935] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,370 g, 0,222 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,14 mL, 43,73 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,213 g, 66%). Se confirmó por 1H RMN y análisis de MS.

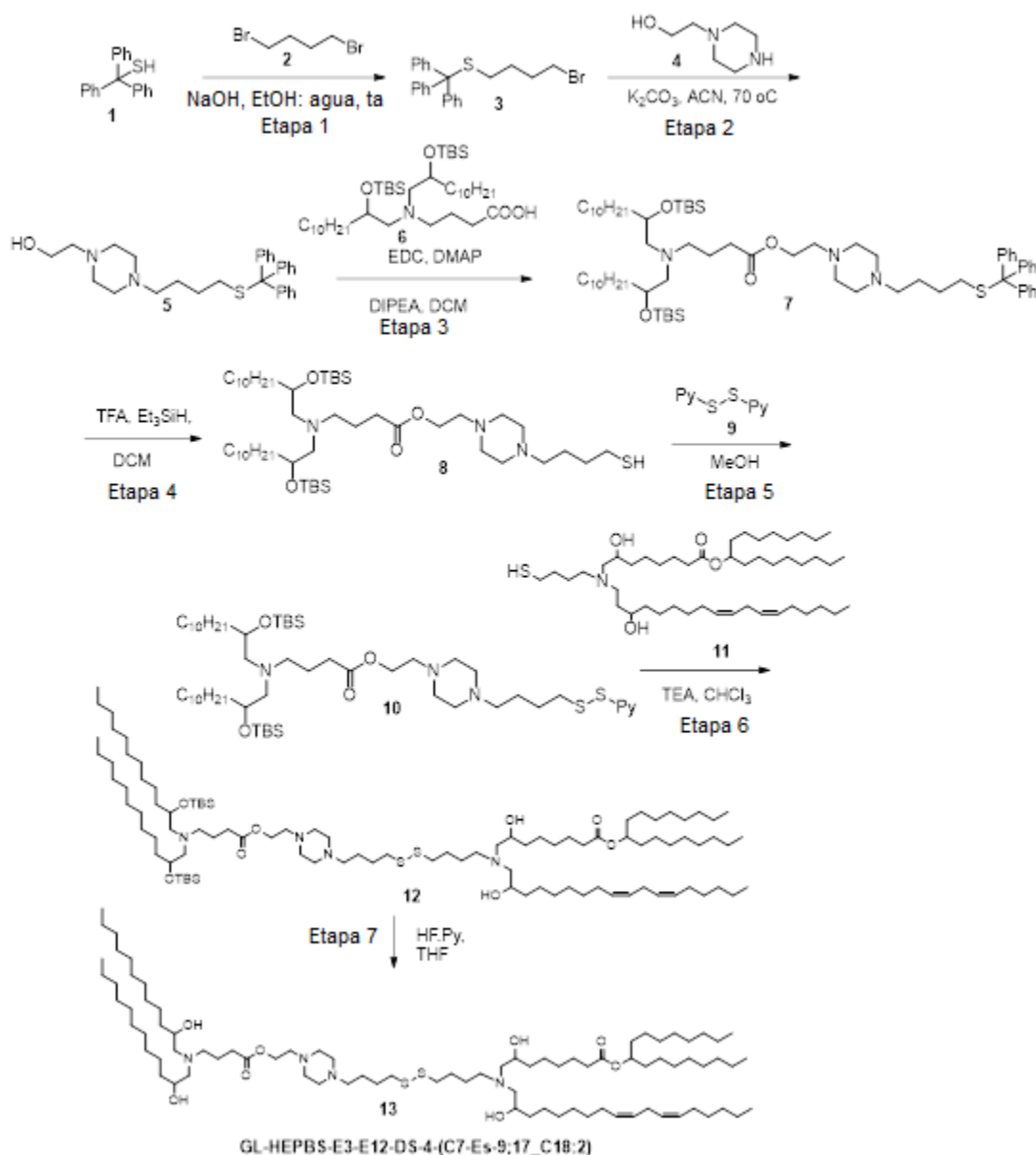
[0936] Resultados:

[0937] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 5,42 – 5,29 (m, 2H), 4,84 (quin, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,68 (br, 3H), 2,92 – 2,31 (m, 22H), 2,30 – 2,23 (t, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 4H), 1,88–1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,55 (m, 12H), 1,54 – 1,11 (m, 102H), 0,86 (t, 15H).

[0938] Análisis de ESI-MS: calculado para $\text{C}_{85}\text{H}_{168}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1438,42$; observado = 1438.

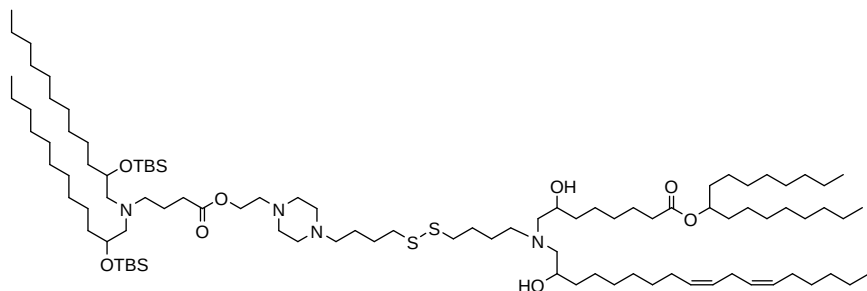
[0939] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9j:

Esquema 9j



[0940] Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 9a.

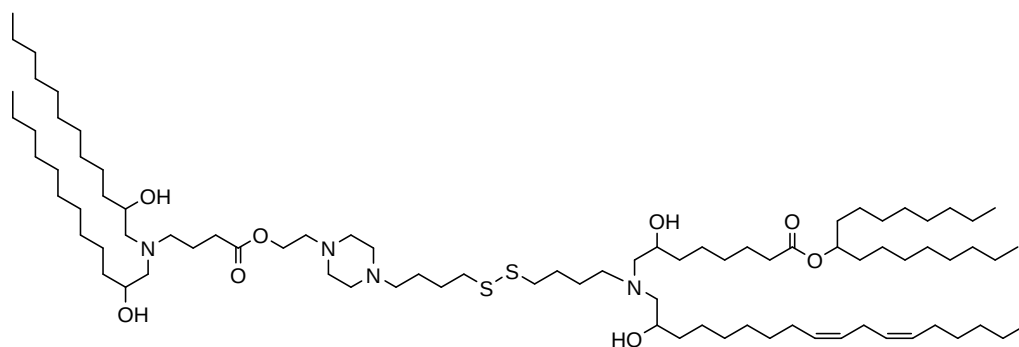
Intermedio [12]:



[0941] A una solución de [10] (0,390 g, 0,386 mmol) y [11] (0,518 g, 0,675 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,322 ml, 2,32 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y purificó para obtener [12] en forma de aceite incoloro (0,320 g, rendimiento del 50%).

[0942] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{97}H_{194}N_4O_8S_2Si_2$, $[M+H] = 1664,93$; observado = 1664.

GL-HEPBS-E3E12-DS-4-(C7-Es-9;17_C18:2) [13]:



[0943] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (0,320 g, 0,192 mmol, 1,0 eq) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (0,983 mL, 37,86 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa

orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,176 g, 64%). Se confirmó por ¹H RMN y análisis de MS.

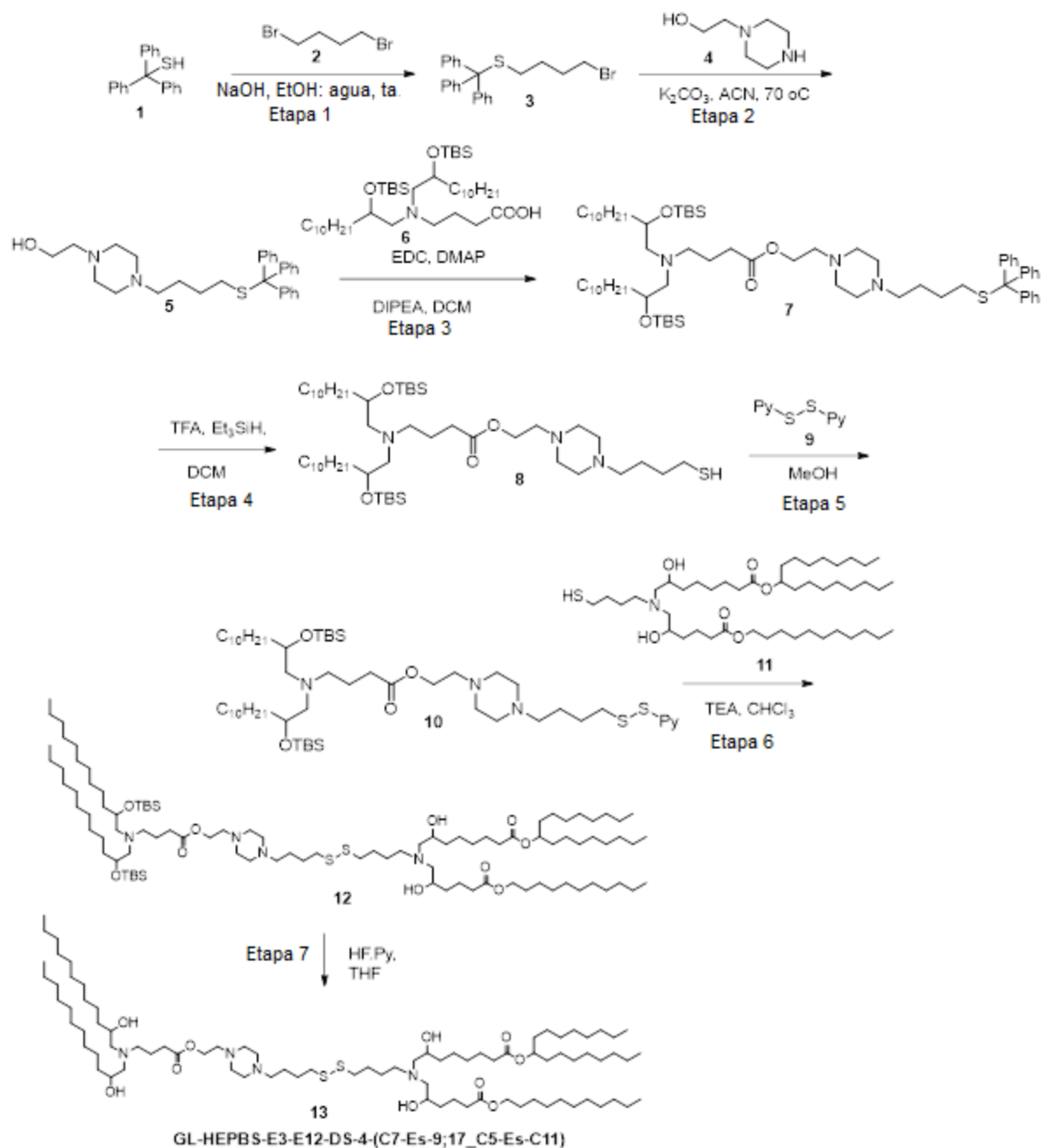
[0944] Resultados:

[0945] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 5,44 – 5,26 (m, 4H), 4,84 (quin, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,70 (br, 4H), 2,99 – 2,33 (m, 32H), 2,32 – 2,24 (t, 2H), 2,09–1,92 (m, 4H), 1,91 – 1,56 (m, 12H), 1,55 – 1,14 (m, 90H), 0,87 (t, 15H).

[0946] Análisis de ESI–MS: calculado para C₈₅H₁₆₆N₄O₈S₂, [M+H] = 1436,40; observado = 1436.

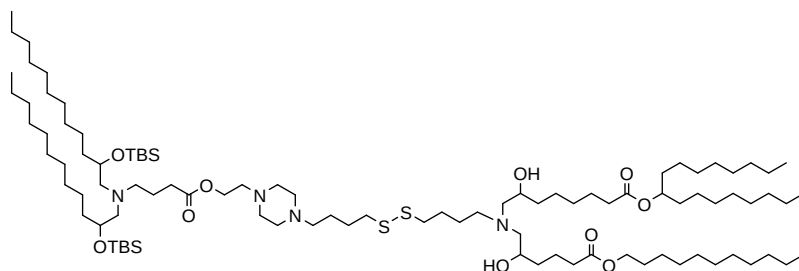
[0947] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9k:

Esquema 9k



[0948] Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 9a.

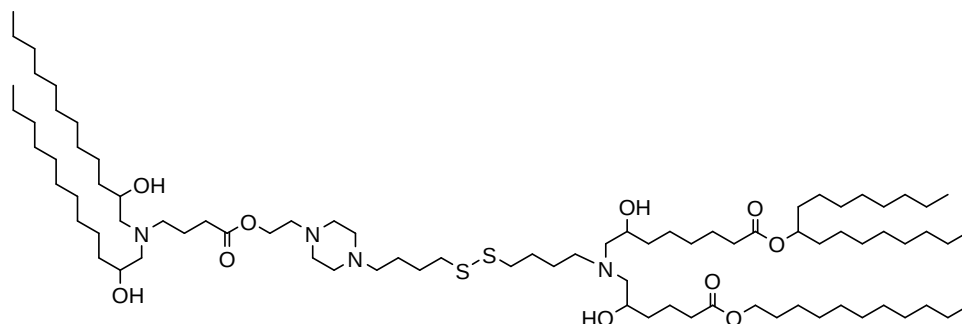
Intermedio [12]:



[0949] A una solución de [10] (0,190 g, 0,188 mmol) y [11] (0,259 g, 0,329 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,157 ml, 1,13 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación (0,317 g de material bruto).

[0950] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{96}H_{194}N_4O_{10}S_2Si_2$, $[M+H] = 1684,92$; observado = 1684.

GL-HEPBS-E3E12-DS-4-(C7-Es-9;17_C5-Es-C11) [13]:



[0951] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (material crudo, 0,317 g) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (1,0 mL, 37,06 mmol). Después de la adición, el vial de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,090 g, 33% en dos etapas). Se confirmó mediante análisis de ^1H RMN y MS.

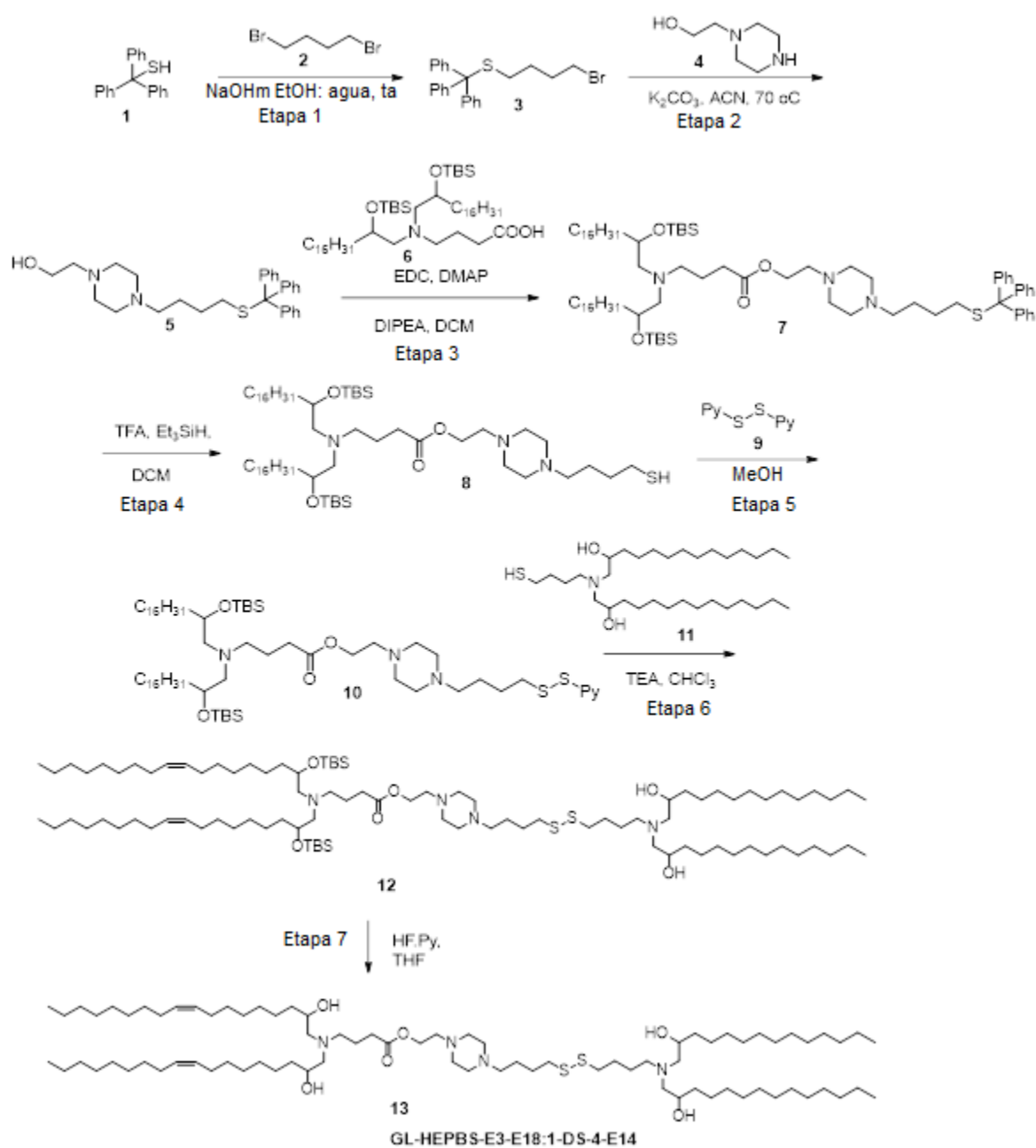
[0952] Resultados:

[0953] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,84 (quin, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,98 – 3,65 (br, 3H), 3,20 – 2,47 (m, 22H), 2,46 – 2,19 (m, 6H), 1,99 – 1,66 (m, 10H), 1,65–1,56 (m, 5H), 1,55 – 1,13 (m, 80H), 0,87 (t, 15H).

[0954] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{84}H_{166}N_4O_{10}S_2$, $[M+H] = 1456,39$; observado = 1456.

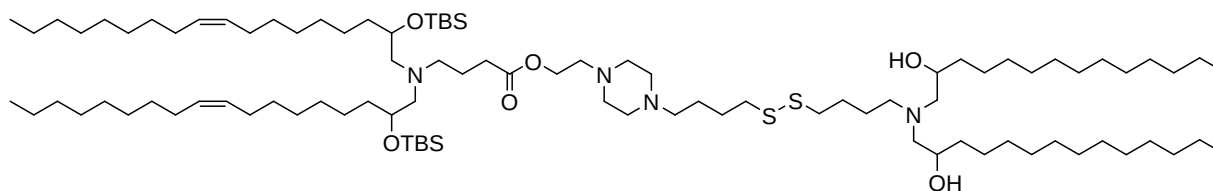
[0955] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9I:

Esquema 9I



[0956] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 9e.

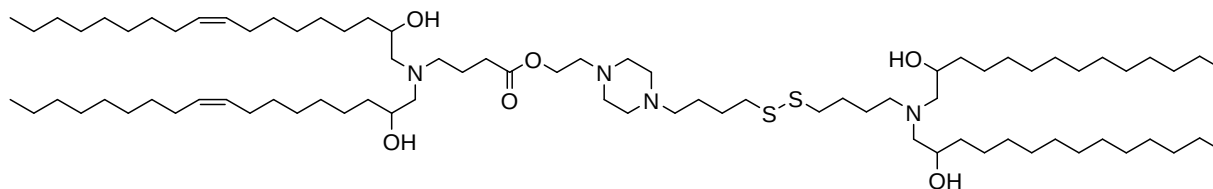
Intermedio [12]:



[0957] A una solución de [10] (0,400 g, 0,341 mmol) y [11] (0,325 g, 0,613 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,285 ml, 2,04 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación (0,800 g, material bruto).

[0958] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{94}H_{190}N_4O_6S_2Si_2$, $[M+H] = 1592,87$; observado = 1592,8

GL-HEPBS-E3E18:1-DS-4-E14 [13]:



[0959] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (material crudo, 0,800 g) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (2,0 mL, 74,20 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,226 g, 48% en dos etapas). Se confirmó mediante análisis de ^1H RMN y MS.

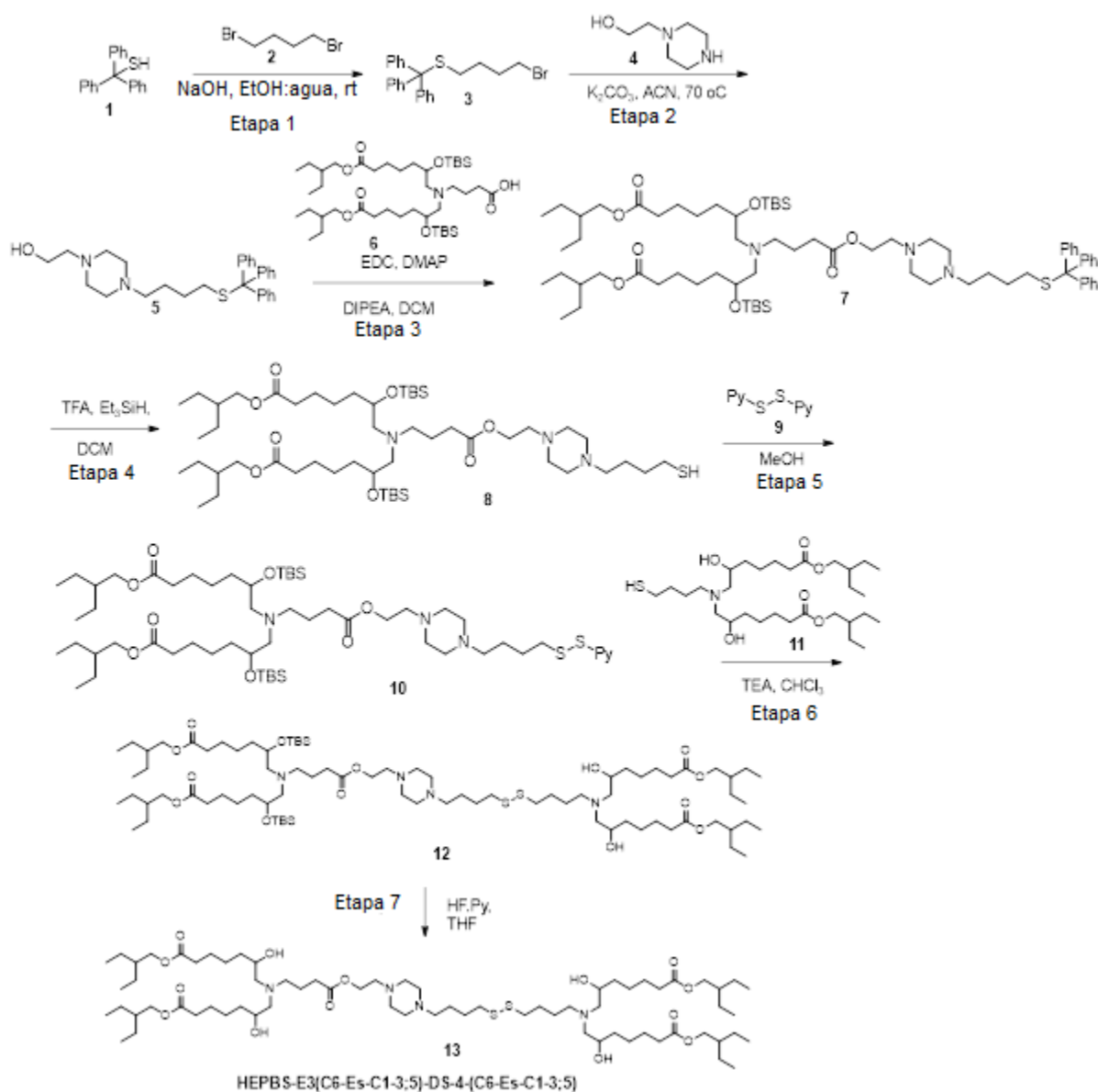
[0960] Resultados:

[0961] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 5,45 – 5,22 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 3,64 (br, 4H), 2,86 – 2,26 (m, 30H), 2,11 – 1,89 (m, 8H), 1,88 – 1,52 (m, 12H), 1,51 – 1,15 (m, 98H), 0,87 (t, 12H).

[0962] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{82}H_{162}N_4O_6S_2$, $[M+H] = 1364,34$; observado = 1364,8

[0963] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9m:

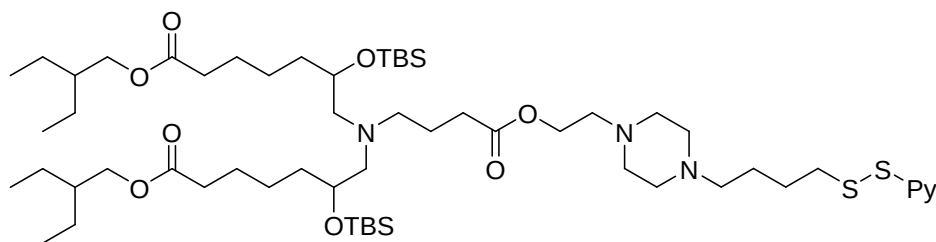
Esquema 9m



[0964] El Intermedio 5 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 9l.

Intermedio [7]:

Intermedio [10]:

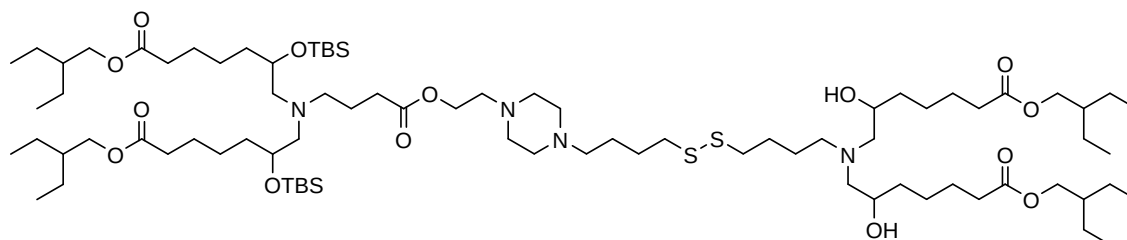


[0971] A una solución de [8] (cuantitativa) en MeOH (4 mL) se añadió [9] (0,234 g, 1,06 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción como se controló por MS. La mezcla de reacción se concentró y el compuesto crudo se purificó (eluyente: 100% de acetato de etilo, luego 0–20% de metanol en acetato de etilo) para obtener el producto puro [10] (0,691 g, rendimiento cuantitativo). Se confirmó por análisis de MS.

[0972] Resultados:

[0973] Análisis de ESI–MS: calculado para $C_{57}H_{108}N_4O_8S_2Si_2$, $[M+H] = 1097,80$; observado = 1097,8

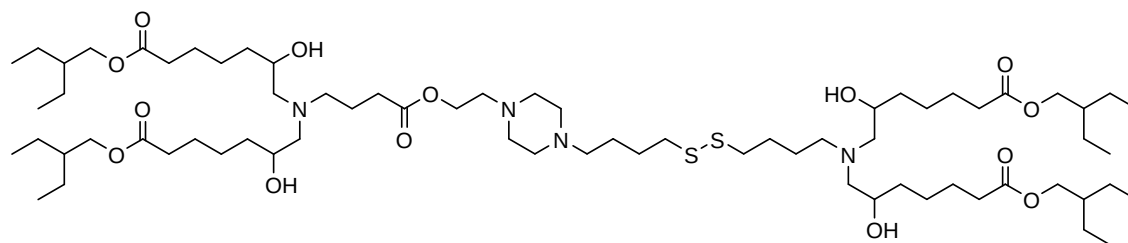
Intermedio [12]:



[0974] A una solución de [10] (0,350 g, 0,319 mmol) y [11] (0,322 g, 0,574 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,266 mL, 1,91 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación (0,800 g de material bruto).

[0975] Análisis de ESI–MS: calculado para $C_{82}H_{162}N_4O_{14}S_2Si_2$, $[M+H] = 1548,50$; observado = 1548,8

GL–HEPBS–E3(C6–Es–C1–3;5)–DS–4–(C6–Es–C1–3;5) [13]:



[0976] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (material crudo, 0,800 g) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (2,0 mL, 76,33 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,196 g, 46% en dos etapas). Se confirmó mediante análisis de ¹H RMN y MS.

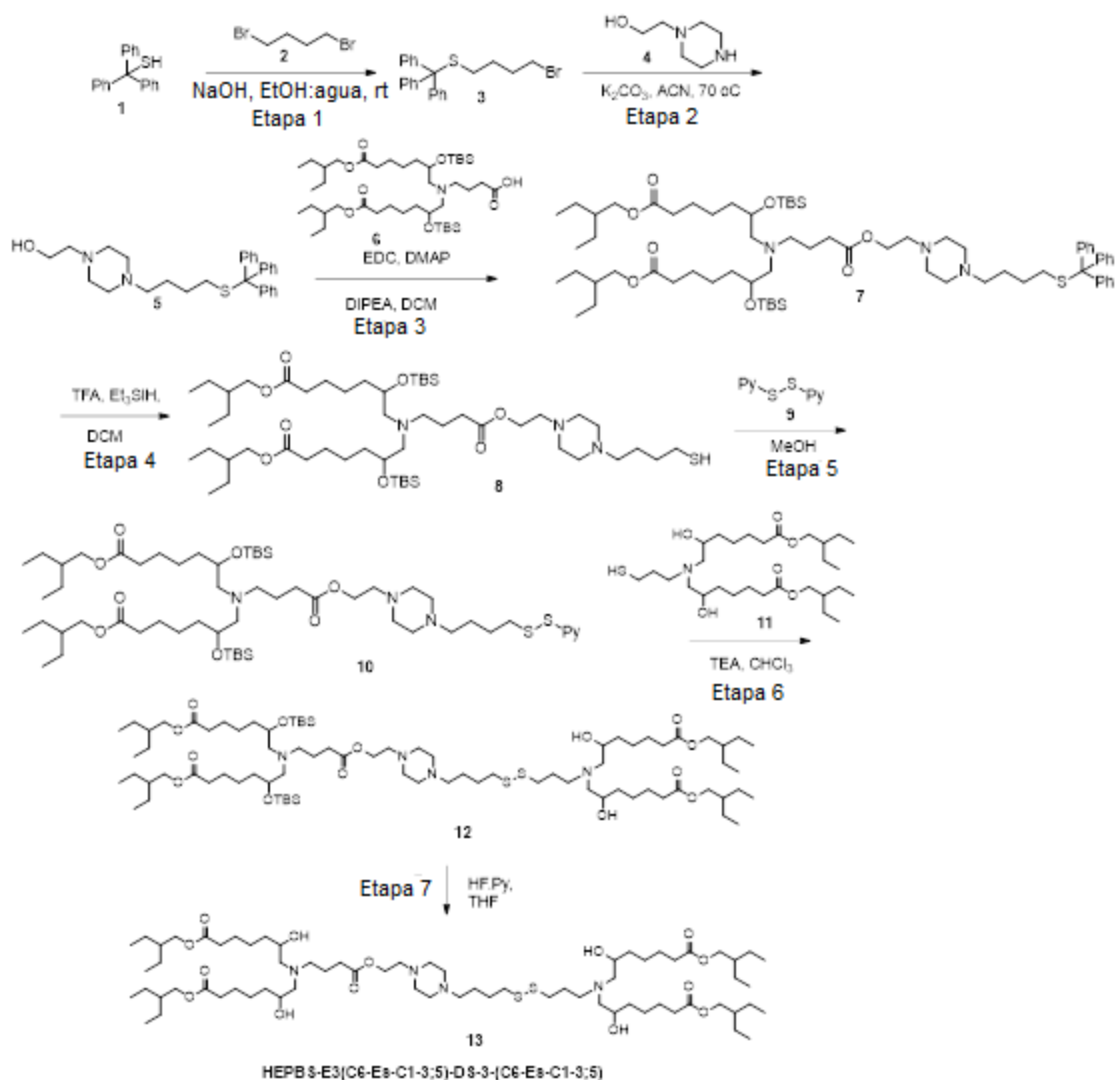
[0977] Resultados:

[0978] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 4,19 (t, 2H), 3,97 (d, 8H), 3,64 (br, 4H), 2,76 – 2,22 (m, 36H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 15H), 1,55 – 1,44 (m, 9H), 1,43 – 1,26 (m, 28H), 0,87 (t, 24H).

[0979] Análisis de ESI–MS: calculado para C₇₀H₁₃₄N₄O₁₄S₂, [M+H] = 1319,98; observado = 1319,8

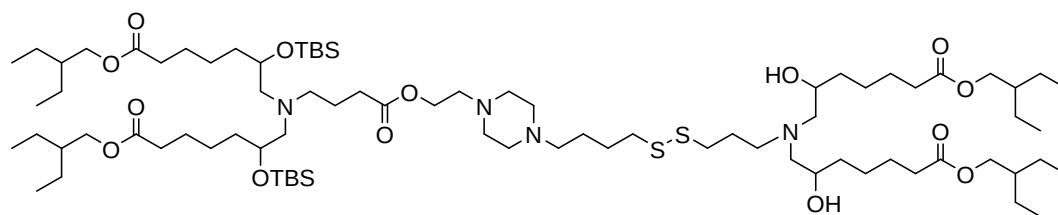
[0980] Los lípidos catiónicos a base de HEPBS descritos en el presente documento también se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 9n:

Esquema 9n



[0981] El Intermedio 10 se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Esquema 9m.

Intermedio [12]:

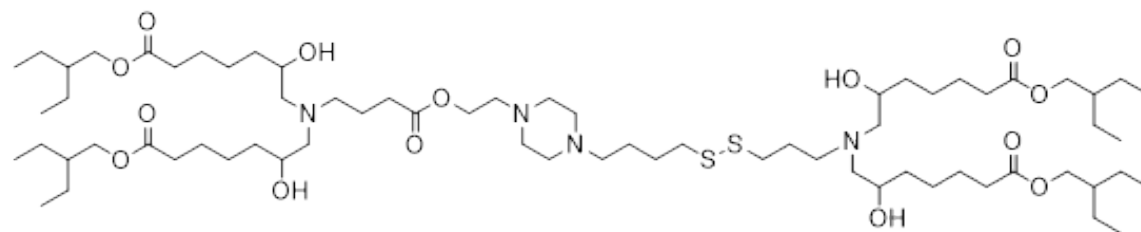


[0982] A una solución de [10] (0,320 g, 0,291 mmol) y [11] (0,287 g, 0,525 mmol) en cloroformo se añadió trietilamina (0,243 ml, 1,75 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Una

vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación (0,800 g de material bruto).

[0983] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{81}H_{160}N_4O_{14}S_2Si_2$, $[M+H] = 1534,48$; observado = 1534,8

GL-HEPBS-E3(C6-Es-C1-3;5)-DS-3-(C6-Es-C1-3;5) [13]:



[0984] A un vial de centelleo de polipropileno de 20 ml se añadió [12] (material crudo, 0,800 g) junto con 4 mL de tetrahidrofurano seco. El vial se enfrió a 0–5 °C y se añadió gota a gota HF/piridina (2,0 mL, 77,03 mmol). Tras la adición, se dejó que el vial de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó para obtener el compuesto [13] (0,211 g, 55% en dos etapas). Se confirmó mediante análisis de ^1H RMN y MS.

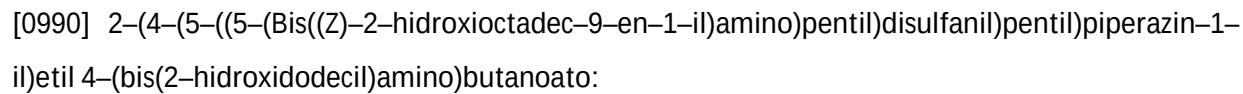
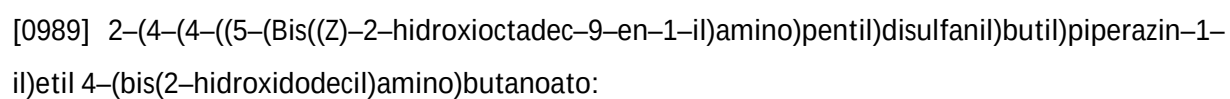
[0985] Resultados:

[0986] ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 4,19 (t, 2H), 3,97 (d, 8H), 3,64 (br, 4H), 2,85 – 2,23 (m, 36H), 1,89 – 1,74 (m, 4H), 1,73 – 1,55 (m, 12H), 1,55 – 1,44 (m, 8H), 1,43 – 1,28 (m, 30H), 0,87 (t, 24H).

[0987] Análisis de ESI-MS: calculado para $C_{69}H_{132}N_4O_{14}S_2$, $[M+H] = 1305,95$; observado = 1305,8

[0988] Otros ejemplos representativos:

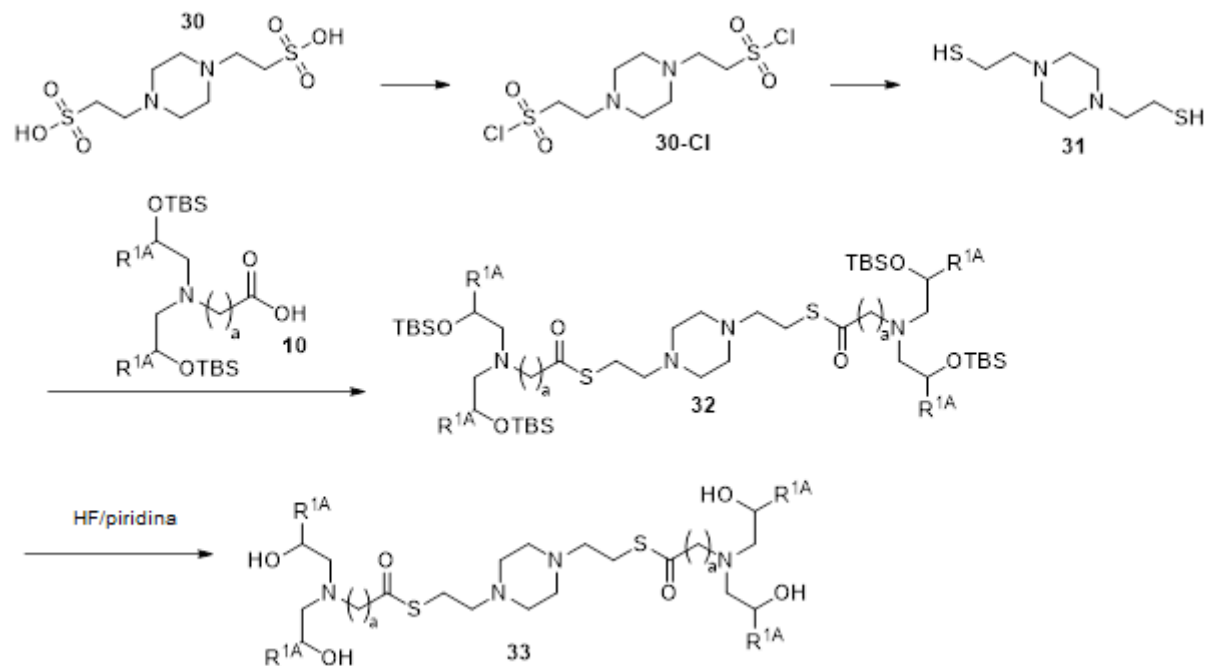
2-(4-(5-((4-(Bis((Z)-2-hidroxiocetadec-9-en-1-il)amino)butil)disulfanil)pentil)piperazin-1-il)etil 4-(bis(2-hidroxiodecil)amino)butanoato:



Ejemplo 10: Esquema genérico de síntesis para lípidos catiónicos a base de PIPES

[0991] Los lípidos catiónicos a base de PIPES descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 10:

Esquema 10

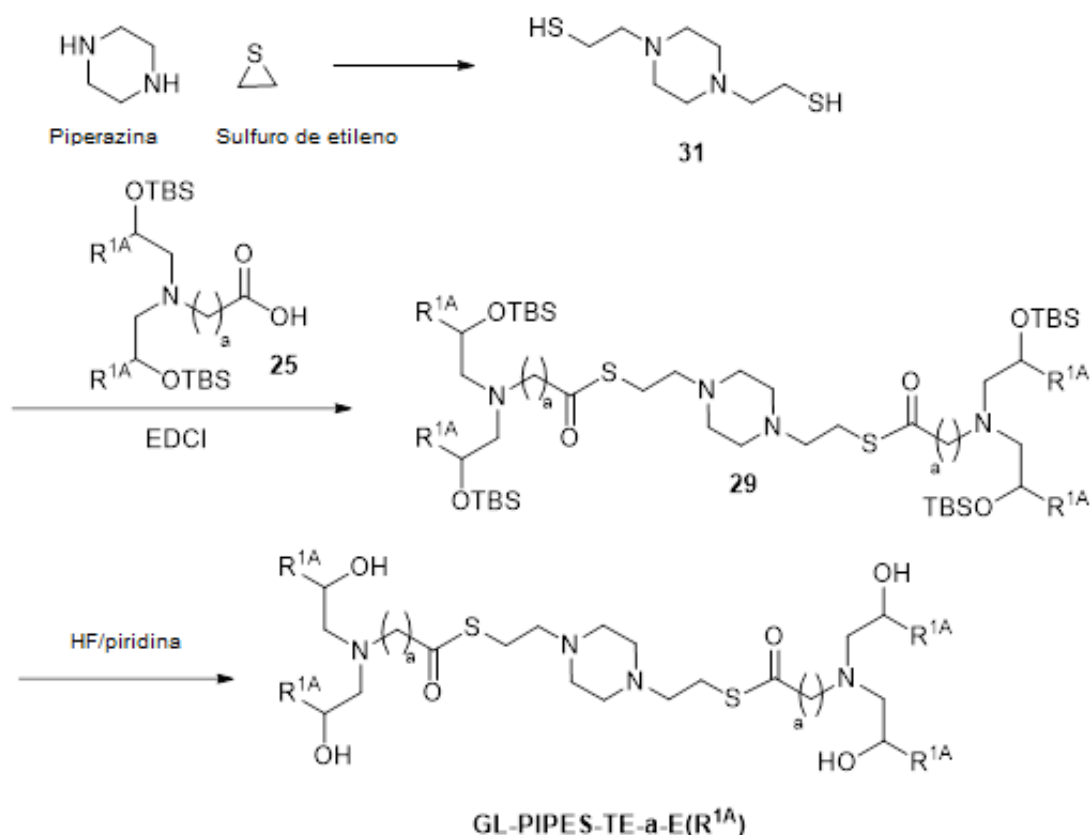


[0992] Por ejemplo, el compuesto 30 puede ser clorado y luego reducido para proporcionar el ditiol 31. La reacción del compuesto 31 con un electrófilo protegido por hidroxilo, como el 10, proporciona el compuesto 32, cuya desprotección posterior (utilizando, por ejemplo, HF y piridina) puede proporcionar el tioéster lipídico 33.

Ejemplo 11: Esquemas de síntesis para otros lípidos catiónicos de tioéster a base de PIPES

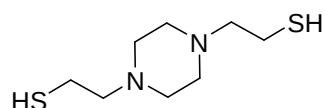
[0993] Los lípidos catiónicos a base de PIPES descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 11:

Esquema 11 – lípidos de GL-PIPES-TE-a-E(R^{1A})



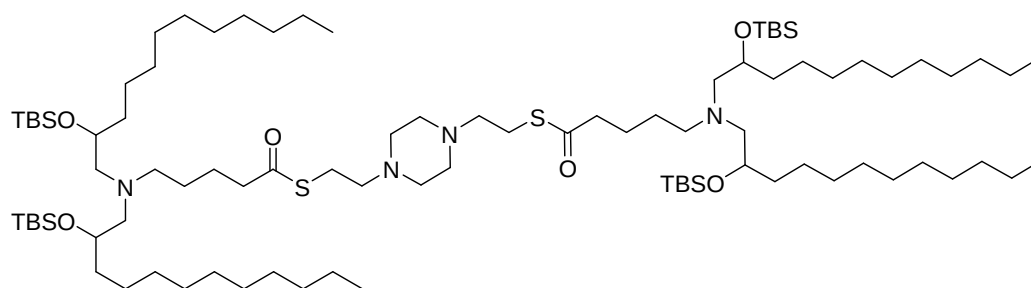
[0994] Procedimiento representativo para lípidos GL-PIPES-TE-a-E(R^{1A})

[0995] Síntesis de 2,2'-(Piperazin-1,4-diil)bis(etano-1-tiol) (31)



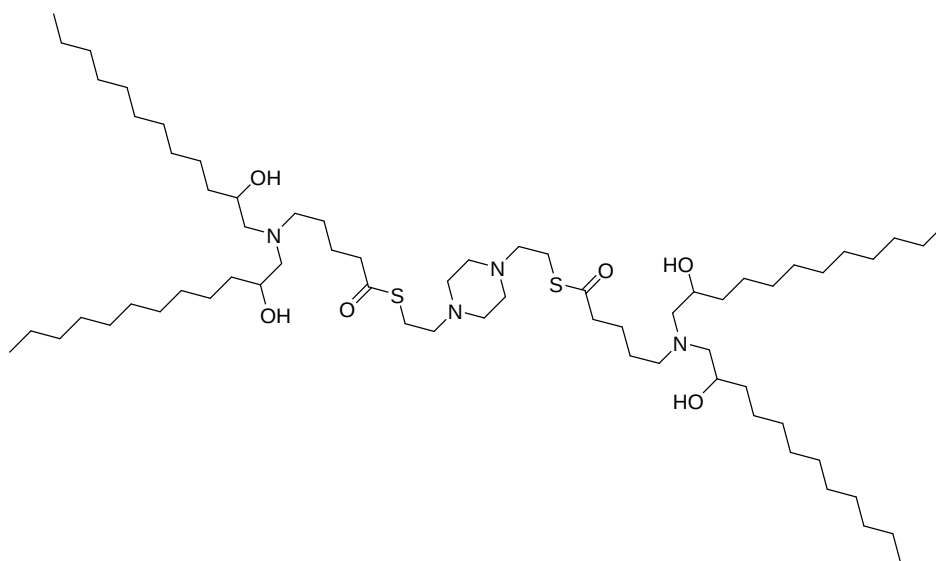
[0996] De acuerdo con el Esquema 9: A una solución de piperazina (1,0 g, 11,6 mmol) en 10 mL de tolueno anhidro a temperatura ambiente se añadió sulfuro de etileno (1,4 g, 23,2 mmol) en un tubo de presión, y la mezcla se calentó a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-1-tiol) como aceite amarillo que se utilizó para la siguiente etapa sin más purificación.

[0997] Síntesis de S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)dodecil)amino)pentanotioato) (29, cuando a=4)



[0998] Como se indica en el Esquema 9: A una solución de ácido 5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)dodecil)pentanoico 25 (0,7 g, 0,85 mmol) en 10 mL de diclorometano anhidro a 0 °C se añadió EDCI (0,72 g, 5,8 mmol) y DMAP (25 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y después se añadió 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-1-tiol) 31 (82 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los análisis de MS y TLC indicaron la finalización de la reacción. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de SiO₂: gradiente de 0 a 80% de acetato de etilo en hexanos) para obtener S,S'-(piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)dodecil)pentanoato) en forma de sólido blanco (360 mg, 56%).

[0999] Síntesis de S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-hidroxidodecil)amino)pentanotioato) (GL-PIPES-TE-4-E12)



[01000] Como se indica en el Esquema 9: A una solución de S,S'-(piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)dodecil)amino)pentanotioato) 29 (350 mg, 0,22 mmol) en 10,0 mL

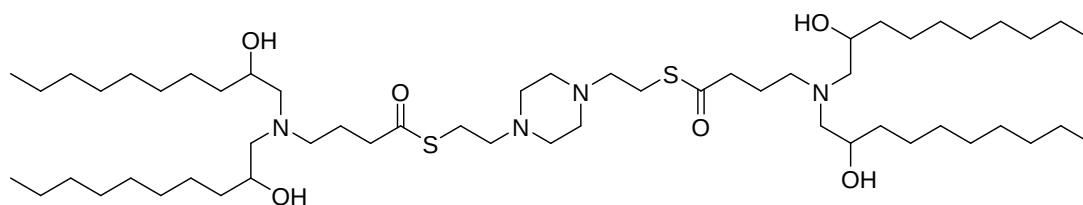
de tetrahidrofurano anhidro a 0 °C se añadió fluoruro de hidrógeno piridina (70% HF, 3,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los análisis de MS y TLC indicaron una reacción completa. La reacción se apagó mediante la adición lenta de bicarbonato de sodio saturado, y luego la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la concentración, el crudo se purificó por cromatografía en columna flash (40 g de SiO₂: gradiente de 20 a 80% de acetato de etilo en hexano) para obtener S,S'-(piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanoato) en forma de aceite incoloro (134 mg, 54%).

[01001] ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,54–3,67 (m, 4H), 2,99 (t, 4H), 2,83 (bs, 4H), 2,46–2,62 (m, 20H), 2,34–2,42 (m, 6H), 1,58–1,74 (m, 4H), 1,16–1,52 (m, 78H), 0,86 (t, 12H).

[01002] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₆H₁₃₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1141,9, observado = 1141,8.

[01003] Todos los demás lípidos tioésteres a base de PIPES se prepararon según el procedimiento representativo con rendimientos similares.

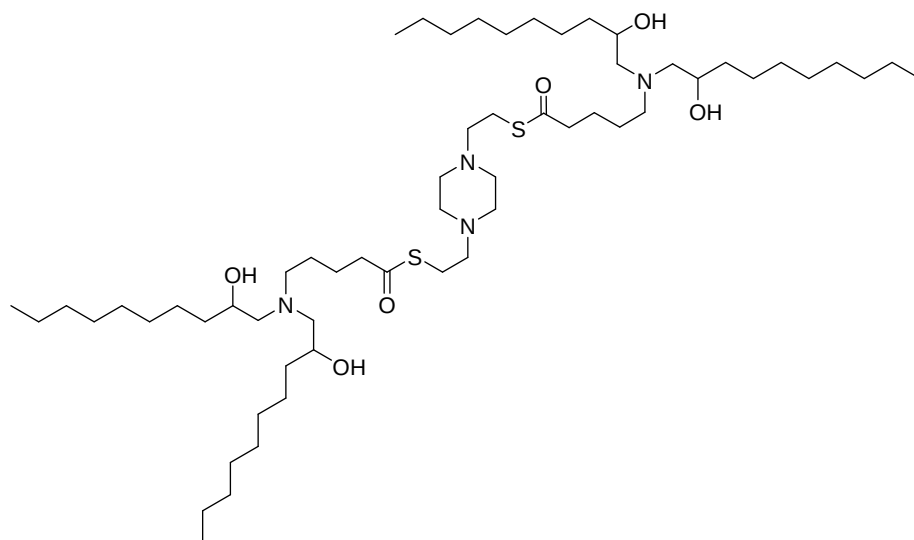
[01004] Datos analíticos para S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(4-(bis(2-hidroxidecil)amino)butanotioato) (GL-PIPES-TE-3-E10)



[01005] ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,54–3,67 (m, 4H), 3,00 (t, 4H), 2,77–2,84 (m, 2H), 2,32–2,69 (m, 34H), 1,74–1,87 (m, 2H), 1,14–1,50 (m, 50H), 0,87 (t, 12H).

Análisis de APCI-MS: calculado C₅₆H₁₁₂N₄O₆S₂, [M+H] = 1001,8, observado = 1001,7.

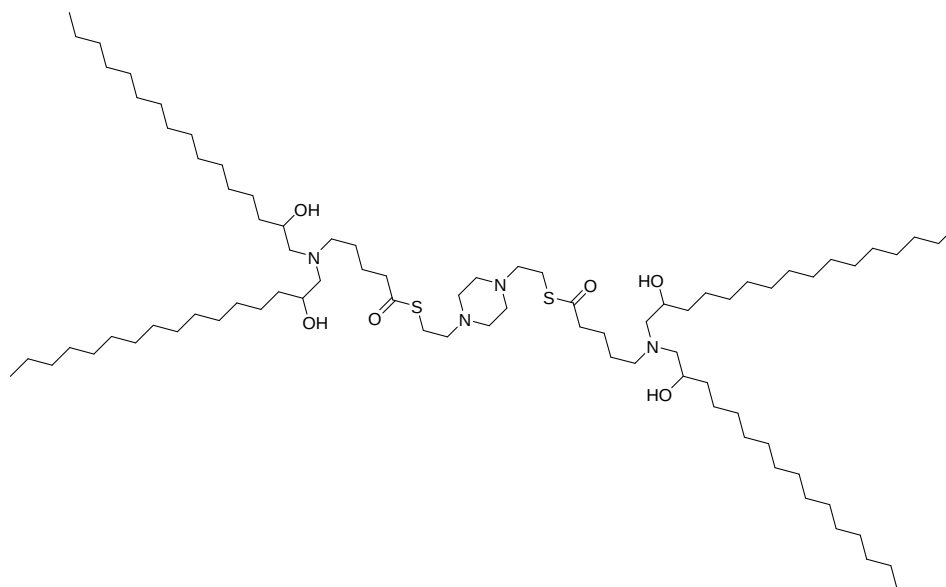
[01006] Datos analíticos para S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-hidroxidecil)amino)pentanotioato) (GL-PIPES-TE-4-E10)



[01007] ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 3,54–3,67 (m, 4H), 2,98 (t, 4H), 2,70–2,88 (bs, 4H), 2,32–2,62 (m, 28H), 1,56–1,73 (m, 3H), 1,18–1,52 (m, 59H), 0,85 (t, 12H).

[01008] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{58}\text{H}_{116}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$, $[\text{M}+\text{H}] = 1029,8$, observado = 1029,7.

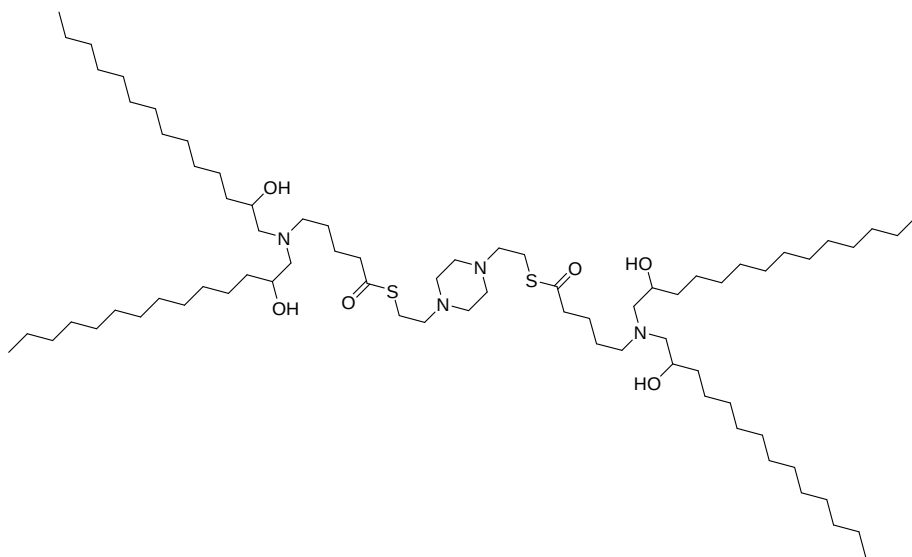
[01009] Datos analíticos para S,S' -(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-hidroxihexadecil)amino)pentanoato) (GL-PIPES-TE-4-E16)



[01010] 1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,54–3,67 (m, 4H), 3,00 (t, 4H), 2,32–2,82 (m, 30H), 1,57–1,73 (m, 4H), 1,16–1,54 (m, 110H), 0,86 (t, 12H).

[01011] Análisis de APCI-MS: calculado C₈₂H₁₆₄N₄O₆S₂, [M+H] = 1366,2, observado = 1367,0.

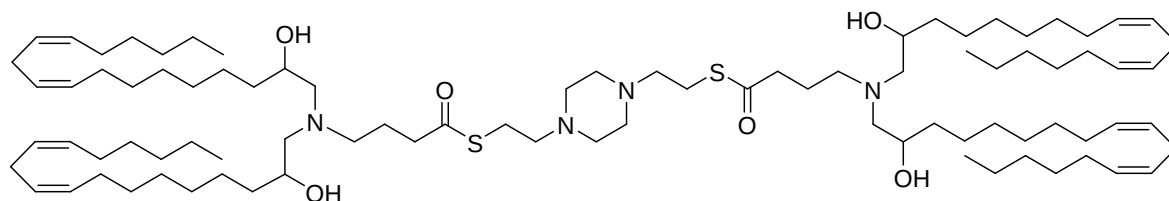
[01012] Datos analíticos para S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(5-(bis(2-hidroxitetradecil)amino)pentanotioato) (GL-PIPES-TE-4-E14)



[01013] 1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,54–3,67 (m, 4H), 2,99 (t, 4H), 2,81 (bs, 4H), 2,44–2,60 (m, 20H), 2,32–2,41 (m, 6H), 1,57–1,73 (m, 4H), 1,18–1,54 (m, 92H), 0,86 (t, 12H).

[01014] Análisis de APCI-MS: calculado C₇₄H₁₄₈N₄O₆S₂, [M+H] = 1254,0, observado = 1254,0.

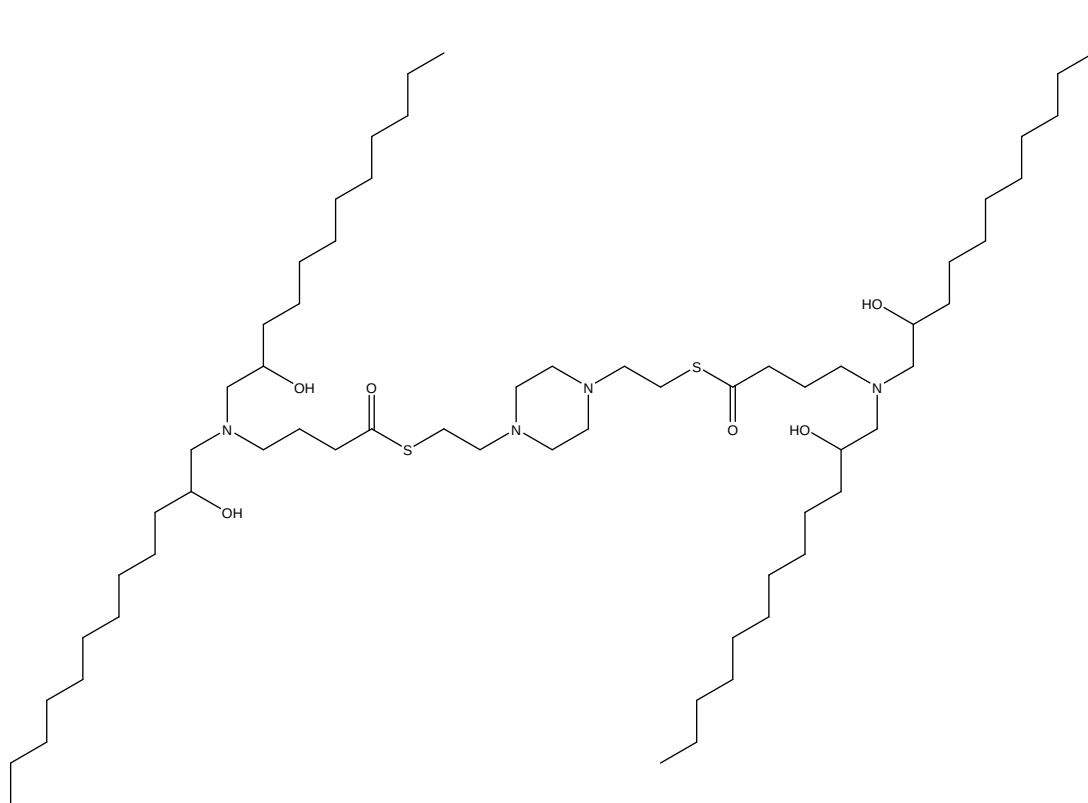
[01015] Datos analíticos para S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(4-(bis((9Z,12Z)-2-hidroxiocetadeca-9,12-dien-1-il)amino)butanotioato) (GL-PIPES-TE-3-E18-2)



[01016] 1H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 5,26–5,44 (m, 16H), 3,54–3,67 (m, 4H), 3,15 (bs, 4H), 3,00 (t, 4H), 2,75 (t, 8H), 2,34–2,64 (m, 26H), 2,00–2,06 (m, 16H), 1,74–1,88 (m, 4H), 1,18–1,50 (m, 66H), 0,87 (t, 12H).

[01017] Análisis de APCI-MS: calculado C₈₈H₁₆₀N₄O₆S₂, [M+H] = 1433,1, observado = 1434,0.

[01018] Datos analíticos para S,S'-(Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil)) bis(4-(bis(2-hidroxidodecil)amino)butanotioato) (GL-PIPES-TE-3-E12)



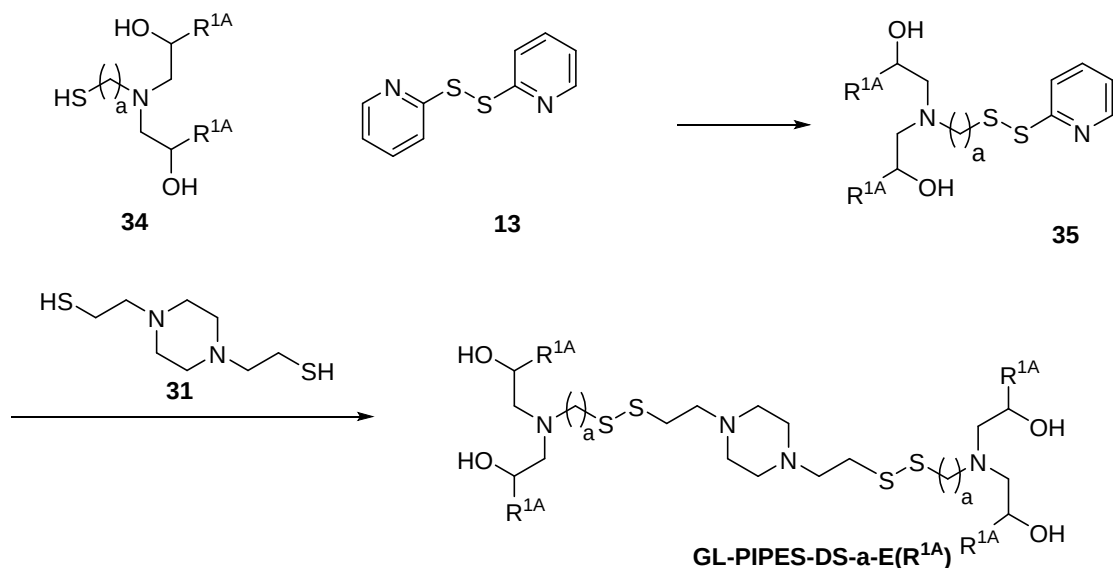
[01019] ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,54–3,66 (m, 4H), 2,99 (t, 4H), 2,45–2,62 (m, 18H), 2,30–2,41 (m, 6H), 1,68–1,86 (m, 4H), 1,16–1,50 (m, 76H), 0,86 (t, 12H).

[01020] Análisis de APCI-MS: calculado C₆₄H₁₂₈N₄O₆S₂, [M+H] = 1113,9, observado = 1114,0.

Ejemplo 12: Esquema de síntesis para lípidos catiónicos de disulfuro a base de PIPES

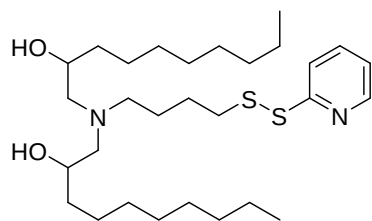
[01021] Los lípidos catiónicos a base de PIPES descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 12:

Esquema 12 – lípidos GL-PIPES-DS-a-E(R^{1A})



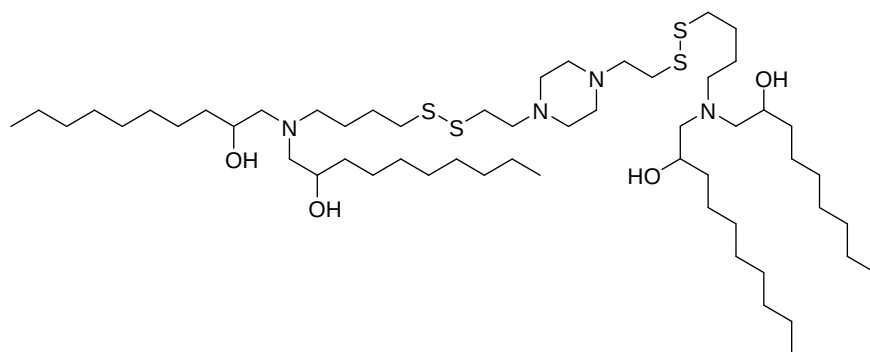
[01022] Procedimiento representativo para lípidos GL-PIPES-DS-a-E(R^{1A})

[01023] Síntesis de 1,1'-((4-(piridin-2-ildisulfanil)butil)azandiil)bis(decano-2-ol) (35, cuando a=4)



[01024] De acuerdo con el Esquema 12: A una solución de 1,1'-((4-mercaptobutil)azandiil)bis(decano-2-ol) 34 (0,80 g, 1,92 mmol) en 10 mL de cloroformo a temperatura ambiente se añadió disulfuro de piridilo 13 (1,27 g, 5,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. Los análisis de MS y TLC indicaron la finalización de la reacción. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (80 g de SiO₂: gradiente de 20 a 100% de acetato de etilo en hexanos) para obtener 1,1'-((4-(piridin-2-ildisulfanil)butil)azandiil)bis(decano-2-ol) como líquido amarillo (653 mg, 65%).

[01025] Síntesis de 1,1',1'',1'''-((((Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil))bis(disulfanodiil))bis(butano-4,1-diil))bis(azanotriil))tetrakis(decano-2-ol) (GL-PIPES-DS-4-E10)



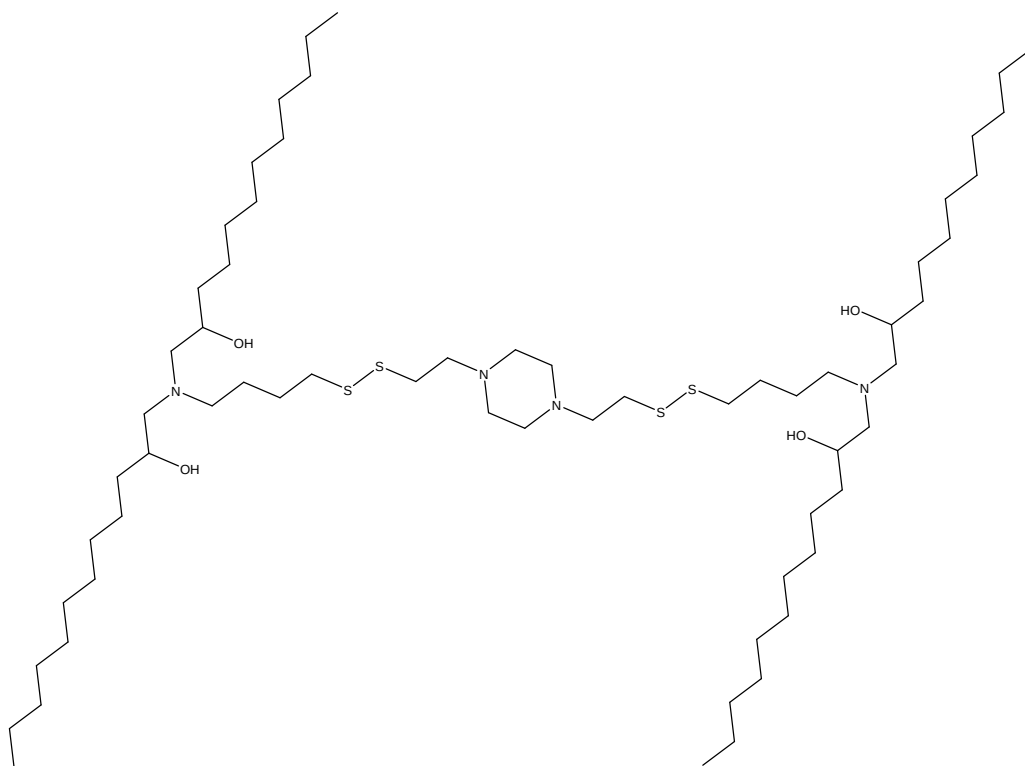
[01025] Como se indica en el Esquema 12: A una solución de 1,1'-((piridin-2-ildisulfanil)butil)azandiil)bis(decan-2-ol) 35 (500 mg, 0,95 mmol) en cloroformo (5,0 mL) a temperatura ambiente se añadió 2,2'-(piperazin-1,4-diil)bis(etano-1-tiol) 31 (82 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Los análisis de MS y TLC indicaron la finalización de la reacción. Tras la concentración, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash (40 g de SiO₂: gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano) para dar 1,1',1'',1'''-((((piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil))bis(disulfanodiil))bis(butano-4,1-diil))bis(azanetriil))tetrakis(decan-2-ol) en forma de aceite incoloro (56 mg, 15%).

[01027] ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-d) δ 3,64–3,76 (m, 4H), 3,45 (bs, 4H), 2,47–2,81 (m, 29H), 1,54–1,77 (m, 7H), 1,14–1,48 (m, 56H), 0,87 (t, 12H).

[01028] Análisis de APCI-MS: calculado C₅₆H₁₁₆N₄O₄S₄, [M+H] = 1037,8, observado = 1037,7.

[01029] Todos los demás lípidos disulfuro a base de PIPES se prepararon según el procedimiento representativo en rendimientos similares.

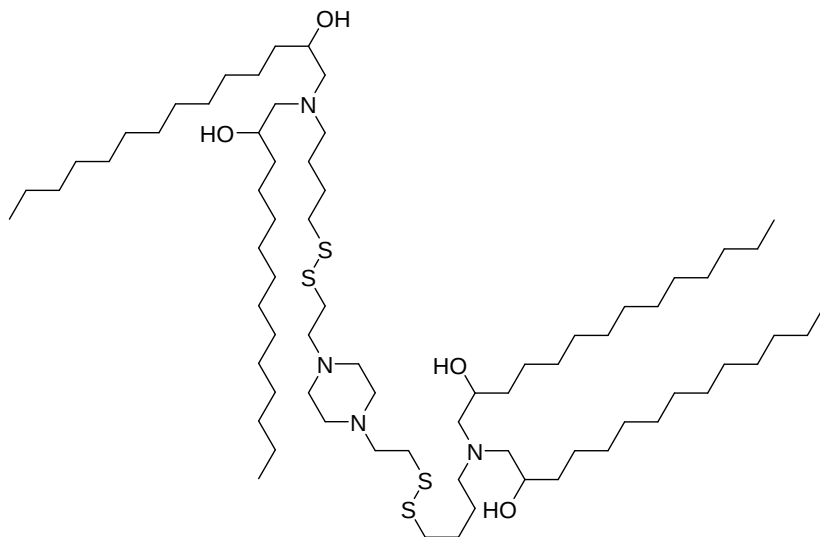
[01030] Datos analíticos para 1,1',1'',1'''-((((Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil))bis(disulfanodiil))bis(butano-4,1-diil))bis(azanotriil))tetrakis(dodecan-2-ol) (GL-PIPES-DS-4-E12)



[01031] ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 3,55–3,64 (m, 4H), 2,77–2,82 (m, 4H), 2,65–2,71 (m, 10H), 2,45–2,60 (m, 14H), 2,35–2,42 (m, 8H), 1,62–1,74 (m, 4H), 1,51–1,60 (m, 2H), 1,17–1,48 (m, 70H), 0,87 (t, 12H).

[01032] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{64}\text{H}_{132}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$, $[\text{M}+\text{H}] = 1149,9$, observado = 1149,1.

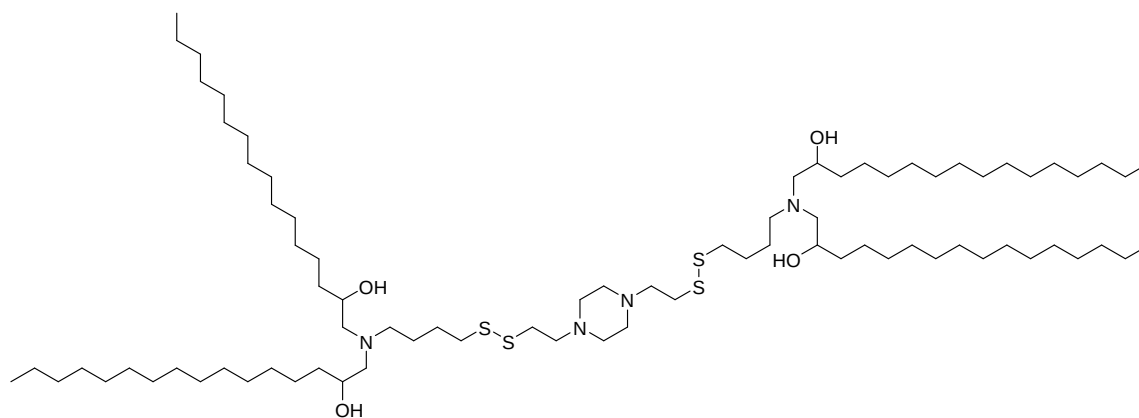
[01033] Datos analíticos para 1,1',1'',1'''-((((Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil))bis(disulfanodiil))bis(butano-4,1-diil))bis(azanotriil))tetrakis(tetradecan-2-ol) (GL-PIPES-DS-4-E14)



[01034] ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 3,58–3,68 (m, 4H), 3,28 (bs, 4H), 2,77–2,82 (m, 4H), 2,38–2,72 (m, 26H), 1,52–1,77 (m, 8H), 1,18–1,48 (m, 90H), 0,86 (t, 12H).

[01035] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{72}\text{H}_{148}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$, $[\text{M}+\text{H}] = 1262,0$, observado = 1261,8.

[01036] Datos analíticos para 1,1',1'',1'''-((((Piperazin-1,4-diilbis(etano-2,1-diil))bis(disulfanodiil))bis(butano-4,1-diil))bis(azanotriil))tetrakis(hexadecan-2-ol) (GL-PIPES-DS-4-E16)



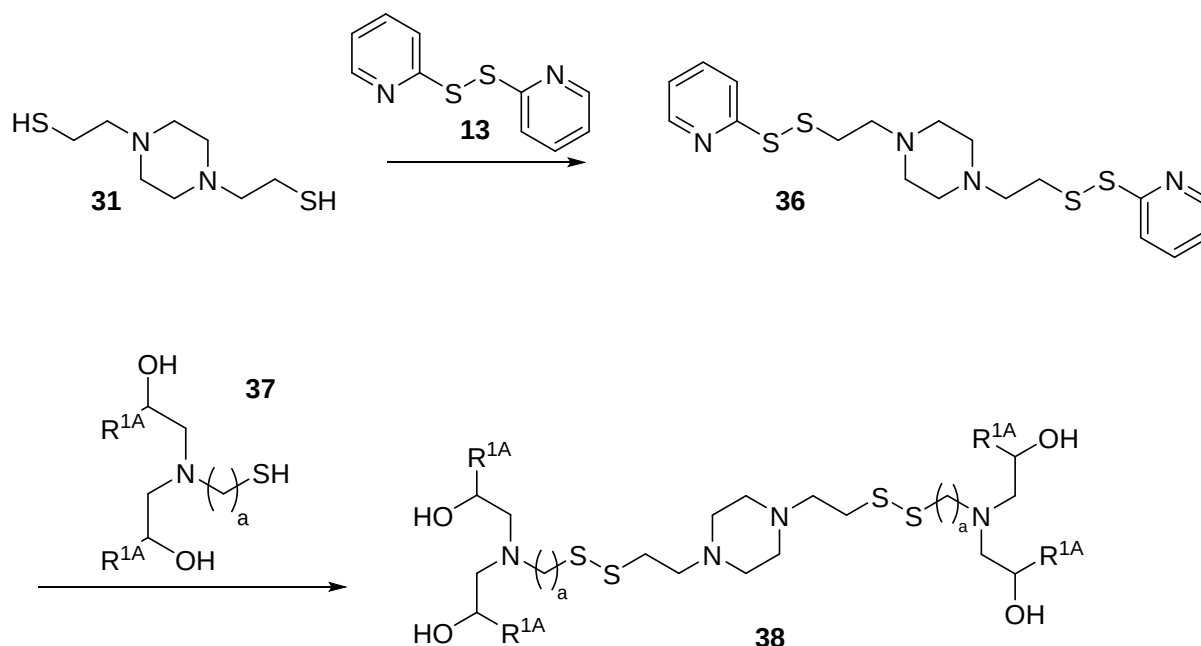
[01037] ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 3,58–3,68 (m, 4H), 3,21 (bs, 4H), 2,38–2,82 (m, 32H), 1,52–1,77 (m, 8H), 1,18–1,48 (m, 104H), 0,86 (t, 12H).

[01038] Análisis de APCI-MS: calculado $\text{C}_{80}\text{H}_{164}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$, $[\text{M}+\text{H}] = 1374,1$, observado = 1375,0.

Ejemplo 13: Esquema alternativo de síntesis de lípidos catiónicos a base de PIPES

[01039] Alternativamente, los lípidos catiónicos a base de PIPES descritos en el presente documento pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 13:

Esquema 13



[01040] Por ejemplo, la reacción del ditiol 31 con el compuesto 13 puede proporcionar el compuesto 36 que contiene disulfuro. La reacción posterior de 36 con el nucleófilo 37 puede proporcionar el disulfuro lipídico 38.

Ejemplo 14: Formulación de nanopartículas lipídicas

[01041] Los lípidos catiónicos descritos en el presente documento pueden utilizarse en la preparación de nanopartículas lipídicas según métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos adecuados incluyen los métodos descritos en la publicación internacional N.º WO 2018/089801, que se incorpora por referencia en su totalidad.

[01042] Un proceso de ejemplo para la formulación de nanopartículas lipídicas es el Proceso A del documento WO 2018/089801 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 y la Figura 1 del documento WO 2018/089801). El proceso A ("A") se refiere a un método convencional de encapsulación de ARNm mediante la mezcla de ARNm con una mezcla de lípidos, sin preformar los lípidos en nanopartículas lipídicas. En un proceso de ejemplo, se prepararon por separado una solución de lípidos en etanol y una solución acuosa tamponada de ARNm. Se preparó una solución de mezcla de lípidos (lípidos catiónicos,

lípidos auxiliares, lípidos zwitteriónicos, lípidos PEG, etc.) disolviendo los lípidos en etanol. La solución de ARNm se preparó disolviendo el ARNm en tampón de citrato. Ambas mezclas se calentaron a 65 °C antes de mezclarlas. A continuación, estas dos soluciones se mezclaron utilizando un sistema de bomba. En algunos casos, las dos soluciones se mezclaron utilizando un sistema de bomba de engranajes. En algunos casos, las dos soluciones se mezclaron utilizando una unión en “T” (o en “Y”). A continuación, la mezcla se purificaba por diafiltración con un proceso TFF. La formulación resultante se concentró y se almacenó a 2–8 °C hasta su posterior utilización.

[01043] Un segundo proceso de ejemplo para la formulación de nanopartículas lipídicas es el Proceso B del documento WO 2018/089801 (véase, por ejemplo, el Ejemplo 2 y la Figura 2 del documento WO 2018/089801). El Proceso B (“B”) se refiere a un proceso de encapsulación de ARN mensajero (ARNm) mediante la mezcla de nanopartículas lipídicas preformadas con ARNm. En el proceso B se puede emplear una serie de condiciones diferentes, como variar las temperaturas (es decir, calentar o no calentar la mezcla), los tampones y las concentraciones. En un proceso de ejemplo, los lípidos disueltos en etanol y el tampón de citrato se mezclaron utilizando un sistema de bomba. La mezcla instantánea de las dos corrientes dio lugar a la formación de nanopartículas lipídicas vacías, lo que constituyó un proceso de autoensamblaje. La mezcla resultante de la formulación eran nanopartículas lipídicas vacías en tampón de citrato que contenía alcohol. A continuación, la formulación se sometió a un proceso de purificación TFF en donde se produjo un intercambio de tampón. La suspensión resultante de nanopartículas lipídicas vacías preformadas se mezcló entonces con ARNm mediante un sistema de bomba. En el caso de ciertos lípidos catiónicos, el calentamiento de la solución tras la mezcla dio lugar a un mayor porcentaje de nanopartículas lipídicas que contenían ARNm y a un mayor rendimiento total de ARNm.

[01044] El índice de polidispersidad (PDI) de las nanopartículas lipídicas se puede determinar diluyendo la formulación en trehalosa al 10 % a una concentración de ARNm de aproximadamente 0,1 mg/ml y luego midiendo el tamaño en el zetasizador Malvern.

[01045] El tamaño de las nanopartículas lipídicas se puede obtener con Malvern Zetasizer Nano-ZS. La eficiencia de encapsulación del ARNm en nanopartículas de lípidos se puede determinar con el kit de ensayo Invitrogen RiboGreen. El ARNm no encapsulado se detectó directamente. El ARNm total se midió después de la lisis de nanopartículas lipídicas en presencia de Triton X-100 al 0,45 % p/v. La eficiencia de encapsulación se calculó como $(\text{ARNm total} - \text{ARNm no encapsulado}) / \text{ARNm total} \times 100\%$.

Ejemplo 15: Suministro de ARNm de eritropoyetina humana (hEPO) mediante administración intramuscular (IM)

[01046] Se prepararon formulaciones de nanopartículas lipídicas (LNP) que encapsulaban ARNm de hEPO mediante el Proceso A como se describe anteriormente para la administración IM. Las composiciones de LNP administradas comprendían 1,5 % de PEG, 40 % de lípidos catiónicos, 28,5 % de colesterol y 30 % de DOPE con una relación N/P de 4. Después de la formulación de LNP, las nanopartículas se intercambiaron inicialmente con un 20 % de EtOH y luego con una solución final. intercambio de tampón en trehalosa al 10%. Los LNP se caracterizaron por tamaño, PDI, encapsulación y concentración de ARNm. Para los estudios de dosificación de hEPO en animales, los LNP se diluyeron a 3,33 ug/ml en trehalosa al 10 %. Los ratones recibieron dosis intramusculares de 0,1 ug en un volumen de 30 ul en el músculo gastrocnemio derecho. Se recogieron muestras de sangre 6 horas y 24 horas después de la inyección para medir la cantidad de proteína hEPO producida en el suero. Las cantidades de proteína EPO se detectaron usando un ensayo ELISA de kits comercialmente disponibles. La figura 1 muestra que las nanopartículas de lípidos que comprenden los lípidos descritos en el presente documento son muy eficaces para administrar ARNm de hEPO y muestran altos niveles de expresión de la proteína hEPO 6 horas después de la dosis de inyección IM.

[01047] A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin apartarse del espíritu y el alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

[01048] Todas las referencias, patentes o solicitudes, estadounidenses o extranjeras, citadas en la solicitud se incorporan por referencia como si estuvieran escritas aquí en su totalidad. En caso de que surjan inconsistencias, prevalece el material literalmente divulgado en este documento.