

DESCRIPCIÓN

Título de la invención: LÍPIDO CATIÓNICO

Campo técnico

[0001]

La presente invención se refiere a un lípido catiónico capaz de transferir un ácido nucleico como ingrediente activo a muchos tipos de células, tejidos u órganos. La presente invención se relaciona además con una partícula lipídica que contiene el lípido catiónico y una composición que contiene la partícula lipídica y un ácido nucleico.

Antecedentes de la invención

[0002]

En los últimos años, se han realizado activamente investigaciones y desarrollos sobre medicamentos de ácido nucleico que contienen un ácido nucleico como ingrediente activo. Por ejemplo, se han realizado muchos estudios sobre medicamentos de ácido nucleico que contienen un ácido nucleico tal como ARNsi, ARNm, mimético de ARNm o ácido nucleico antisentido y que tienen el efecto de degradar o suprimir funcionalmente el ARNm diana. Además, se han realizado estudios sobre medicamentos de ácido nucleico para la expresión intracelular de una proteína de interés, que contienen ARNm que codifica la proteína de interés y similares. En relación con dicha investigación y desarrollo, se han desarrollado técnicas para transferir un ácido nucleico a células, tejidos u órganos con alta eficacia como técnicas de sistema de administración de fármacos (DDS).

[0003]

Las técnicas de mezclar un ácido nucleico con un lípido para formar un complejo, seguido de la captación celular del ácido nucleico a través del complejo, se han

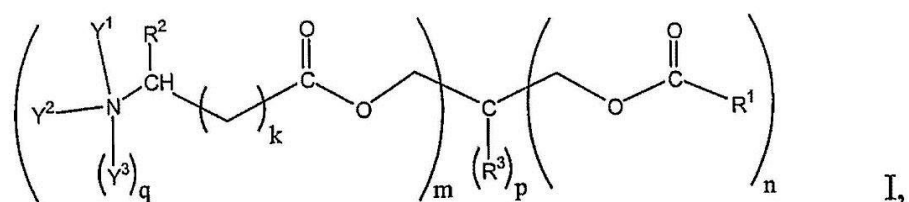
conocido hasta ahora como técnicas DDS. Los lípidos catiónicos, los lípidos poliméricos hidrofílicos, los lípidos auxiliares y similares se han conocido hasta ahora como lípidos para su uso en la formación de complejos. Por ejemplo, los siguientes compuestos descritos en los documentos de la técnica anterior se conocen como lípidos catiónicos.

[0004]

La literatura de patente 1 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula o una de sus sales, etc.

[0005]

[Fórmula 1]



La fórmula se define de la siguiente manera: cada uno de R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_8 a C_{24} opcionalmente sustituido y alqueno C_8 a C_{24} opcionalmente sustituido; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y similares; Y^1 y Y^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_6 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y similares; Y^3 , si está presente, se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 a C_8 opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y similares; m es cualquier número entero de 1 a 4, n es cualquier número entero de 0 a 3, p es 0 ó 1, y el total de

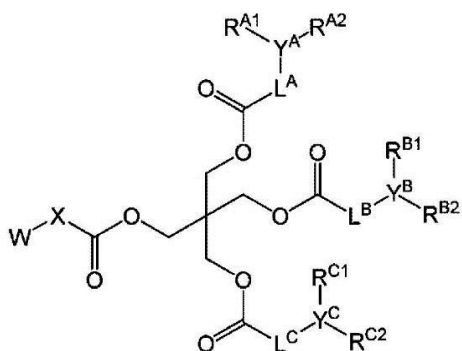
m, n y p es 4; k es cualquier número entero de 1 a 5; q es 0 o 1.

[0006]

La literatura de patente 2 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula o una de sus sales, etc.

[0007]

[Fórmula 2]



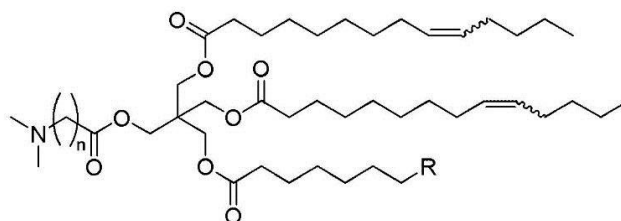
En la fórmula, W representa la fórmula $-\text{NR}^1\text{R}^2$ o la fórmula $-\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^5(\text{Z}^-)$, R^1 y R^2 representan cada uno independientemente de un grupo alquilo C_{1-4} o un átomo de hidrógeno, R^3 , R^4 y R^5 representan cada uno independientemente de un grupo alquilo C_{1-4} , Z^- representa un anión, X representa un grupo alquilenos C_{1-6} opcionalmente sustituido, Y^{A} , Y^{B} e Y^{C} representan cada uno independientemente de un grupo metino opcionalmente sustituido, L^{A} , L^{B} y L^{C} representan cada uno independientemente de un grupo metileno opcionalmente sustituido o un enlace, y R^{A1} , R^{A2} , R^{B1} , R^{B2} , R^{C1} y R^{C2} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{4-10} opcionalmente sustituido.

[0008]

La literatura de patente 3 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula o una de sus sales, etc.

[0009]

[Fórmula 3]



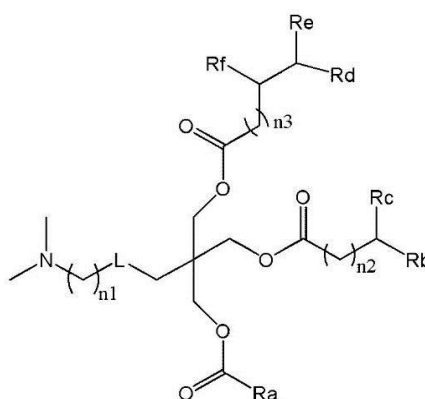
En la fórmula, n representa un número entero de 2 a 5, R representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal, un grupo alquenoilo C₇₋₁₁ lineal o un grupo alcadienoilo C₁₁ lineal, y las líneas onduladas representan cada uno independientemente de un enlace cis o trans.

[0010]

La literatura de patente 4 describe un compuesto representado por la siguiente fórmula o una de sus sales, etc.

[0011]

[Fórmula 4]



En la fórmula, n1 representa un número entero de 2 a 6, n2 representa un número entero de 0 a 2, n3 representa un número entero de 0 a 2, L representa -C(O)O- o -NHC(O)O-, Ra representa un grupo alquilo C₅₋₁₃ lineal, un grupo alquenoilo C₁₃₋₁₇ lineal o un grupo alcadienoilo C₁₇ lineal, Rb representa un grupo alquilo C₂₋₉ lineal, Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₂₋₉ lineal, Rd representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₂₋₉ lineal, Re representa un grupo alquilo C₂₋₉ lineal y Rf representa un grupo alquilo C₂₋₉ lineal.

Lista de citas

Literatura de patente

[0012]

Literatura de patente 1: WO2003/102150

Literatura de patente 2: WO2016/021683

Literatura de patente 3: WO2019/131839

Literatura de patente 4: WO2020/032184

Resumen de la invención

Problema técnico

[0013]

Se espera que los lípidos catiónicos capaces de transferir un ácido nucleico a una célula con alta eficiencia contribuyan al desarrollo de medicamentos de ácido nucleico que sean excelentes en el ejercicio de la eficacia farmacológica, seguridad (baja toxicidad), etc. y que tengan un excelente efecto terapéutico. Además, se espera que los lípidos catiónicos capaces de transferir un ácido nucleico a varias células permitan el desarrollo de medicamentos de ácido nucleico para varios tipos de enfermedades causadas en varios tejidos. Las invenciones de lípidos catiónicos descritas en las Literaturas de Patentes 3 y 4 pueden ejercer determinados efectos sobre la transferencia de un ácido nucleico a una célula con excelente eficacia o la transferencia de un ácido nucleico a varias células y, sin embargo, aún son susceptibles de mejoras adicionales, por ejemplo, mejora en la degradabilidad in vivo (es decir, mejora en la seguridad como medicamentos), hacia aplicaciones como medicamentos de ácido nucleico.

[0014]

Un objeto de la presente invención es proporcionar una técnica para mejorar la degradabilidad in vivo (seguridad como medicamentos) siendo capaz de transferir un ácido

nucleico a una célula con excelente eficiencia y un lípido catiónico para su uso en esta técnica, etc. En otro aspecto, un objeto de la presente invención es proporcionar una técnica para mejorar la degradabilidad in vivo (seguridad como medicamentos) mientras que es capaz de transferir un ácido nucleico a varias células, y un compuesto para su uso en esta técnica, etc.

Solución al problema

[0015]

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios diligentes para lograr los objetivos y, en consecuencia, completaron la presente invención al descubrir que el uso de un compuesto representado por la fórmula (I) dada a continuación, es decir, un lípido catiónico que tiene dos enlaces éster en al menos una cadena lateral entre tres cadenas laterales, o una de sus sales, puede alcanzar los objetos.

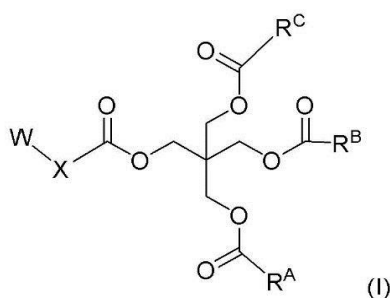
[0016]

En concreto, la presente invención se refiere al menos a los siguientes aspectos.

[1]

Un compuesto o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula (I):

[Fórmula 5]



en la que

W representa $-NR^1R^2$ o $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

Z^- representa un anión,

X representa un grupo alquilenos C_{2-6} opcionalmente sustituido,

R^A y R^B representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-17} opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C_{3-17} opcionalmente sustituido, un grupo alcadienilo C_{15-17} opcionalmente sustituido, $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^C representa $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

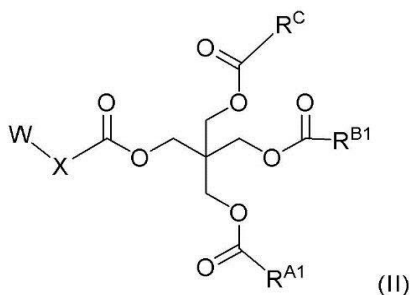
R^3 representa un grupo alquilenos C_{1-16} opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C_{4-16} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilos C_{7-16} opcionalmente sustituido, y

R^4 representa H, un grupo alquilo C_{1-18} opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C_{3-18} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilos C_{15-18} opcionalmente sustituido,

[2]

El compuesto de acuerdo con el punto [1] o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado mediante la siguiente fórmula (II):

[Fórmula 6]



en la que

W representa $-NR^1R^2$ o $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

Z^- representa un anión,

X representa un grupo alquileo C_{2-6} opcionalmente sustituido,

R^{A1} y R^{B1} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-17} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_{3-17} opcionalmente sustituido, o un grupo alcadienilo C_{15-17} opcionalmente sustituido,

R^C representa $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

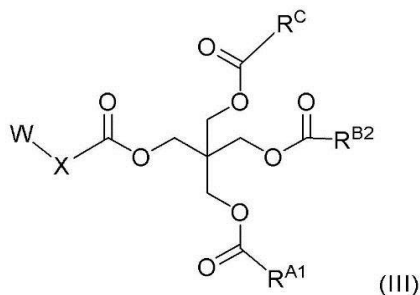
R^3 representa un grupo alquileo C_{1-16} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_{4-16} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilo C_{7-16} opcionalmente sustituido, y

R^4 representa H, un grupo alquilo C_{1-18} opcionalmente sustituido, un grupo alqueno C_{3-18} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilo C_{15-18} opcionalmente sustituido.

[3]

El compuesto de acuerdo con el punto [1] o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado mediante la siguiente fórmula (III):

[Formula 7]



en la que

W representa $-NR^1R^2$ o $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

Z^- representa un anión,

X representa un grupo alquilenos C_{2-6} opcionalmente sustituido,

R^{A1} representa un grupo alquilo C_{1-17} opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C_{3-17} opcionalmente sustituido, o un grupo alcadienilo C_{15-17} opcionalmente sustituido,

R^{B2} y R^C representan cada uno independientemente $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

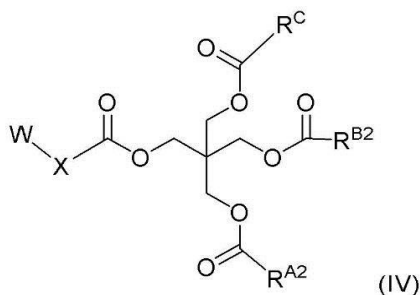
R^3 representa un grupo alquilenos C_{1-16} opcionalmente sustituido, un grupo alquenileno C_{4-16} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienileno C_{7-16} opcionalmente sustituido, y

R^4 representa H, un grupo alquilo C_{1-18} opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C_{3-18} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilo C_{15-18} opcionalmente sustituido.

[4]

El compuesto de acuerdo con el punto [1] o una sal del mismo, en el que el compuesto está representado mediante la siguiente fórmula (IV):

[Fórmula 8]



en la que

W representa $-NR^1R^2$ o $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

Z^- representa un anión,

X representa un grupo alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido,

R^{A2} , R^{B2} y R^C representan cada uno independientemente - $R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^3 representa un grupo alquileno C_{1-16} opcionalmente sustituido, un grupo alquenileno C_{4-16} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienileno C_{7-16} opcionalmente sustituido, y

R^4 representa H, un grupo alquilo C_{1-18} opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo C_{3-18} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilo C_{15-18} opcionalmente sustituido.

[5]

1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato.

[6]

1,1'-{2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([4-oxo-4-[(undecan-6-il)oxi]butanoil]oxi)metil] propano-1,3-diil}4,4'-diundecan-6-il dibutanodioato.

[7]

Decil 2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-([3-pentiloctanoil]oxi)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propil hexanodioato.

[8]

1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 6,6'-bis (2-propilpentil) dihexanodioato.

[9]

1,1'-{2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato.

[10]

1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} 3,3'-dihexilo bis(hexilpropanodioato).

[11]

Una partícula lipídica que comprende un compuesto de acuerdo con el punto [1] o una sal del mismo.

[12]

Una composición para la transferencia de ácidos nucleicos que comprende un ácido nucleico y una partícula lipídica de acuerdo con el punto [11].

[13]

La composición de acuerdo con el punto [12], en la que el ácido nucleico es ADN o ARN.

[14]

La composición de acuerdo con [13], en la que el ADN es nanoplásmido.

[15]

La composición de acuerdo con [13], en el que el ADN está controlado por el promotor CAG o el promotor CMV.

[0017]

En la presente especificación, el compuesto representado por las fórmulas (I)-(IV) también se denomina "compuesto (I)"-"compuesto (IV)". El "compuesto representado por la fórmula (I) o una de sus sales" también se denomina "compuesto de la presente invención". La "partícula lipídica que comprende (o que contiene) el compuesto representado por la fórmula (I) o la sal del mismo (el compuesto de la presente invención)" también se denomina "partícula lipídica de la presente invención". La "composición para la transferencia de ácidos nucleicos que

comprende (o que contiene) un ácido nucleico y la partícula lipídica de la presente invención" también se denomina "composición de la presente invención".

Efectos ventajosos de la invención

[0018]

La presente invención permite mejorar la degradabilidad in vivo (seguridad como medicamentos) mientras se transfiere un ácido nucleico a una célula, un tejido o un órgano con excelente eficacia. La presente invención también permite mejorar la degradabilidad in vivo (seguridad como medicamentos) al transferir un ácido nucleico a muchos tipos de células, tejidos u órganos (por ejemplo, células cancerosas). La presente invención permite obtener un medicamento o un reactivo para investigación que transfiere un ácido nucleico a muchos tipos de células, tejidos u órganos. En el caso de transferir un ácido nucleico a una célula, un tejido o un órgano de acuerdo con la presente invención, la eficiencia del ejercicio de la actividad (por ejemplo, la eficacia del fármaco) del ácido nucleico es alta.

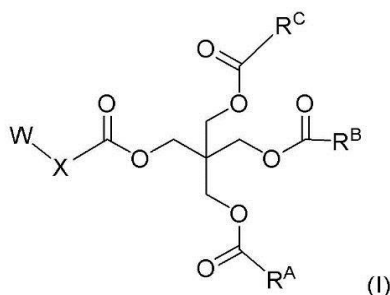
Descripción de las realizaciones

[0019]

El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) (compuesto (I)) o una de sus sales.

[0020]

[Fórmula 9]



[0021]

En la fórmula (I),

W representa $-NR^1R^2$ o $-N^+R^{11}R^{12}R^{13}(Z^-)$,

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente H o un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido,

Z^- representa un anión,

X representa un grupo alquilenos C_{2-6} opcionalmente sustituido,

R^A y R^B representan cada uno independientemente un grupo alquilo C_{1-17} opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C_{3-17} opcionalmente sustituido, un grupo alcadienilos C_{15-17} opcionalmente sustituido, $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^C representa $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$,

R^3 representa un grupo alquilenos C_{1-16} opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C_{4-16} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilos C_{7-16} opcionalmente sustituido, y

R^4 representa H, un grupo alquilo C_{1-18} opcionalmente sustituido, un grupo alquilenos C_{3-18} opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilos C_{15-18} opcionalmente sustituido.

[0022]

El "grupo alquilo C_{1-5} " (R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} y R^{13}) se refiere al grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces (cuántos átomos de carbono están enlazados) y la posición de enlace (cuántos átomos de carbono están enlazados) en la cadena ramificada son arbitrarios. Los ejemplos específicos del grupo alquilo C_{1-5} incluyen los siguientes:

[C₁] metilo;

[C₂] etilo;

[C₃] propil y 1-metiletilo (también denominado isopropilo);

[C₄] butilo, 1-metilpropilo (también denominado sec-butilo), 2-metilpropilo (también denominado isobutilo), y 1,1-dimetiletilo (también denominado terc-butilo); y

[C₅] pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo (también denominado isopentilo), 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, y 2,2-dimetilpropilo (también denominado neopentilo).

[0023]

El "grupo alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido" de R¹ y R² es preferiblemente un "grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido", más preferiblemente un "grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido". El "grupo alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido" de R¹¹, R¹² y R¹³ es preferiblemente un "grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido".

[0024]

El "grupo alquileno C₂₋₆" (X) se refiere a un grupo divalente derivado de un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios. Los ejemplos específicos del grupo alquileno C₂₋₆ incluyen los siguientes:

[C₂] etileno y metilmetileno;

[C₃] propileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, y etilmetileno;

[C₄] butileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 3-metilpropileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, 1,2-dimetiletileno, y propilmetileno;

[C₅] pentileno, 1-metilbutileno, 2-metilbutileno, 3-metilbutileno, 4-metilbutileno, 1-etilpropileno, 2-etilpropileno, 3-etilpropileno, 1,1-dimetilpropileno, 1,2-

dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 2,3-dimetilpropileno, 1-propiletileno, 2-propiletileno, y butilmetileno; y

[C₆] hexileno, 1-metilpentileno, 2-metilpentileno, 3-metilpentileno, 4-metilpentileno, 5-metilpentileno, 1-etilbutileno, 2-etilbutileno, 3-etilbutileno, 4-etilbutileno, 1,1-dimetilbutileno, 1,2-dimetilbutileno, 1,3-dimetilbutileno, 1,4-dimetilbutileno, 2,2-dimetilbutileno, 2,3-dimetilbutileno, 2,4-dimetilbutileno, 3,3-dimetilbutileno, 3,4-dimetilbutileno, 1-propilpropileno, 2-propilpropileno, 3-propilpropileno, 1-metil-1-etilpropileno, 1-metil-2-etilpropileno, 1-etil-2-metilpropileno, 1-metil-3-etilpropileno, 1-etil-3-metilpropileno, 2-metil-2-etilpropileno, 2-metil-3-etilpropileno, 2-etil-3-metilpropileno, 3-metil-3-etilpropileno, 1-butiletileno, 2-butiletileno, y pentilmetileno.

[0025]

El "grupo alquileo C₂₋₆ opcionalmente sustituido" de X es preferiblemente un "grupo alquileo C₂₋₅ opcionalmente sustituido", más preferiblemente un "grupo alquileo C₂₋₄ opcionalmente sustituido"

[0026]

El " grupo alquilo C₁₋₁₇" (R^A y R^B) se refiere al grupo alquilo que tiene 1 a 17 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios. Los ejemplos específicos del grupo alquilo C₁₋₁₇ incluyen los ejemplos específicos del grupo alquilo C₁₋₅ así como los siguientes, aunque el grupo alquilo C₁₋₁₇ que puede usarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₆] hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentil (también denominado isohexil),

1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, y 3,3-dimetilbutilo;

[C₇] heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, y 1-propilbutilo;

[C₈] octilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 5-metilpentilo, 6-metilpentilo, 1-etilhexilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 1-propilpentilo, y 2-propilpentilo;

[C₉] nonilo, 1-metiloctilo, 2-metiloctilo, 3-metiloctilo, 4-metiloctilo, 5-metiloctilo, 6-metiloctilo, 7-metiloctilo, 1-etilheptilo, 2-etilheptilo, 3-etilheptilo, 4-etilheptilo, 5-etilheptilo, 1-butilhexilo, 2-butilhexilo, 3-butilhexilo, y 1-butilpentilo;

[C₁₀] decilo, 1-metilnonilo, 2-metilnonilo, 3-metilnonilo, 4-metilnonilo, 5-metilnonilo, 6-metilnonilo, 7-metilnonilo, 8-metilnonilo, 1-etiloctilo, 2-etiloctilo, 3-etiloctilo, 4-etiloctilo, 5-etiloctilo, 6-etiloctilo, 1-propilheptilo, 2-propilheptilo, 3-propilheptilo, 1-butilhexilo, y 2-butilhexilo;

[C₁₁] undecilo, 1-metildecilo, 2-metildecilo, 3-metildecilo, 4-metildecilo, 5-metildecilo, 6-metildecilo, 7-metildecilo, 8-metildecilo, 9-metildecilo, 1-etilnonilo, 2-etilnonilo, 3-etilnonilo, 4-etilnonilo, 5-etilnonilo, 6-etilnonilo, 7-etilnonilo, 1-propiloctilo, 2-propiloctilo, 3-propiloctilo, 4-propiloctilo, 5-propiloctilo, 1-butilheptilo, 2-butilheptilo, 3-butilheptilo, y 1-pentilhexilo;

[C₁₂] dodecilo, 1-metilundecilo, 2-metilundecilo, 3-metilundecilo, 4-metilundecilo, 5-metilundecilo, 6-metilundecilo, 7-metilundecilo, 8-metilundecilo, 9-metilundecilo, 10-metilundecilo, 1-etildecilo, 2-etildecilo, 3-etildecilo, 4-etildecilo, 5-etildecilo, 6-etildecilo, 7-

etildecilo, 8-etildecilo, 1-propilnonilo, 2-propilnonilo, 3-propilnonilo, 4-propilnonilo, 5-propilnonilo, 6-propilnonilo, 1-butiloctilo, 2-butiloctilo, 3-butiloctilo, 4-butiloctilo, 1-pentilheptilo, y 2-pentilheptilo;

[C₁₃] tridecilo, 1-metildodecilo, 2-metildodecilo, 3-metildodecilo, 4-metildodecilo, 5-metildodecilo, 6-metildodecilo, 7-metildodecilo, 8-metildodecilo, 9-metildodecilo, 10-metildodecilo, 11-metildodecilo, 1-etilundecilo, 2-etilundecilo, 3-etilundecilo, 4-etilundecilo, 5-etilundecilo, 6-etilundecilo, 7-etilundecilo, 8-etilundecilo, 9-etilundecilo, 1-propildecilo, 2-propildecilo, 3-propildecilo, 4-propildecilo, 5-propildecilo, 6-propildecilo, 7-propildecilo, 1-butilnonilo, 2-butilnonilo, 3-butilnonilo, 4-butilnonilo, 5-butilnonilo, 1-pentiloctilo, 2-pentiloctilo, 3-pentiloctilo, 1-hexilpentilo, y 3,4-dipropilheptilo;

[C₁₄] tetradecilo, 1-metiltridecilo, 2-metiltridecilo, 3-metiltridecilo, 4-metiltridecilo, 5-metiltridecilo, 6-metiltridecilo, 7-metiltridecilo, 8-metiltridecilo, 9-metiltridecilo, 10-metiltridecilo, 11-metiltridecilo, 12-metiltridecilo, 1-etildodecilo, 2-etildodecilo, 3-etildodecilo, 4-etildodecilo, 5-etildodecilo, 6-etildodecilo, 7-etildodecilo, 8-etildodecilo, 9-etildodecilo, 10-etildodecilo, 1-propilundecilo, 2-propilundecilo, 3-propilundecilo, 4-propilundecilo, 5-propilundecilo, 6-propilundecilo, 7-propilundecilo, 8-propilundecilo, 1-butildecilo, 2-butildecilo, 3-butildecilo, 4-butildecilo, 5-butildecilo, 6-butildecilo, 1-pentilnonilo, 2-pentilnonilo, 3-pentilnonilo, 4-pentilnonilo, 1-hexiloctilo, y 2-hexiloctilo;

[C₁₅] pentadecilo, 1-metiltetradecilo, 2-metiltetradecilo, 3-metiltetradecilo, 4-metiltetradecilo, 5-metiltetradecilo, 6-metiltetradecilo, 7-metiltetradecilo,

8-metiltetradecilo, 9-metiltetradecilo, 10-metiltetradecilo, 11-metiltetradecilo, 12-metiltetradecilo, 13-metiltetradecilo, 1-etiltridecilo, 2-etiltridecilo, 3-etiltridecilo, 4-etiltridecilo, 5-etiltridecilo, 6-etiltridecilo, 7-etiltridecilo, 8-etiltridecilo, 9-etiltridecilo, 10-etiltridecilo, 11-etiltridecilo, 1-propildodecilo, 2-propildodecilo, 3-propildodecilo, 4-propildodecilo, 5-propildodecilo, 6-propildodecilo, 7-propildodecilo, 8-propildodecilo, 9-propildodecilo, 1-butilundecilo, 2-butilundecilo, 3-butilundecilo, 4-butilundecilo, 5-butilundecilo, 6-butilundecilo, 7-butilundecilo, 1-pentildecilo, 2-pentildecilo, 3-pentildecilo, 4-pentildecilo, 5-pentildecilo, 1-hexilnonilo, 2-hexilnonilo, 3-hexilnonilo, y 1-heptiloctilo;

[C₁₆] hexadecilo, 1-metilpentadecilo, 2-metilpentadecilo, 3-metilpentadecilo, 4-metilpentadecilo, 5-metilpentadecilo, 6-metilpentadecilo, 7-metilpentadecilo, 8-metilpentadecilo, 9-metilpentadecilo, 10-metilpentadecilo, 11-metilpentadecilo, 12-metilpentadecilo, 13-metilpentadecilo, 14-metilpentadecilo, 1-etiltetradecilo, 2-etiltetradecilo, 3-etiltetradecilo, 4-etiltetradecilo, 5-etiltetradecilo, 6-etiltetradecilo, 7-etiltetradecilo, 8-etiltetradecilo, 9-etiltetradecilo, 10-etiltetradecilo, 11-etiltetradecilo, 12-etiltetradecilo, 1-propiltridecilo, 2-propiltridecilo, 3-propiltridecilo, 4-propiltridecilo, 5-propiltridecilo, 6-propiltridecilo, 7-propiltridecilo, 8-propiltridecilo, 9-propiltridecilo, 10-propiltridecilo, 1-butildodecilo, 2-butildodecilo, 3-butildodecilo, 4-butildodecilo, 5-butildodecilo, 6-butildodecilo, 7-butildodecilo, 8-butildodecilo, 1-pentilundecilo, 2-pentilundecilo, 3-pentilundecilo, 4-pentilundecilo, 5-pentilundecilo, 6-pentilundecilo, 1-hexildecilo, 2-hexildecilo, 3-hexildecilo, 4-hexildecilo, 1-heptilnonilo, 2-heptilnonilo, y 3,4-dibutiloctilo; y

[C₁₇] heptadecilo, 1-metilhexadecilo, 2-metilhexadecilo, 3-metilhexadecilo, 4-metilhexadecilo, 5-metilhexadecilo, 6-metilhexadecilo, 7-metilhexadecilo, 8-metilhexadecilo, 9-metilhexadecilo, 10-metilhexadecilo, 11-metilhexadecilo, 12-metilhexadecilo, 13-metilhexadecilo, 14-metilhexadecilo, 15-metilhexadecilo, 1-etilpentadecilo, 2-etilpentadecilo, 3-etilpentadecilo, 4-etilpentadecilo, 5-etilpentadecilo, 6-etilpentadecilo, 7-etilpentadecilo, 8-etilpentadecilo, 9-etilpentadecilo, 10-etilpentadecilo, 11-etilpentadecilo, 12-etilpentadecilo, 13-etilpentadecilo, 1-propiltetradecilo, 2-propiltetradecilo, 3-propiltetradecilo, 4-propiltetradecilo, 5-propiltetradecilo, 6-propiltetradecilo, 7-propiltetradecilo, 8-propiltetradecilo, 9-propiltetradecilo, 10-propiltetradecilo, 11-propiltetradecilo, 1-butiltridecilo, 2-butiltridecilo, 3-butiltridecilo, 4-butiltridecilo, 5-butiltridecilo, 6-butiltridecilo, 7-butiltridecilo, 8-butiltridecilo, 9-butiltridecilo, 1-pentildodecilo, 2-pentildodecilo, 3-pentildodecilo, 4-pentildodecilo, 5-pentildodecilo, 6-pentildodecilo, 7-pentildodecilo, 1-hexilundecilo, 2-hexilundecilo, 3-hexilundecilo, 4-hexilundecilo, 5-hexilundecilo, 1-heptildecilo, 2-heptildecilo, 3-heptildecilo, y 1-octilnonilo.

[0027]

El "grupo alquenilo C₃₋₁₇ " (R^A y R^B) se refiere a un grupo alquenilo que tiene 3 a 17 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios, y la posición de un doble enlace carbono-carbono también es arbitraria. Los ejemplos específicos del grupo alquenilo C₃₋₁₇ incluyen los siguientes, aunque el grupo alquenilo C₃₋₁₇ que se puede usar en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₃] 1-propenilo y 2-propenilo;

[C₄] 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, y 2-metil-2-propenilo;

[C₅] 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1-etil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, y 2-etil-3-propenilo;

[C₆] 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 3-etil-1-butenilo, 3-etil-2-butenilo, 3-etil-3-butenilo, 1-propil-1-propenilo, 2-propil-1-propenilo, 1-propil-2-propenilo, y 2-propil-2-propenilo;

[C₇] 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, y 6-heptenilo;

[C₈] 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, y 7-octenilo;

[C₉] 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, y 8-nonenilo;

[C₁₀] 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, y 9-decenilo (C₁₀);

[C₁₁] 1-undecenilo, 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, y 10-undecenilo;

[C₁₂] 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo, y 11-dodecenilo;

[C₁₃] 1-tridecenilo, 2-tridecenilo, 3-tridecenilo, 4-tridecenilo, 5-tridecenilo, 6-tridecenilo, 7-tridecenilo, 8-tridecenilo, 9-tridecenilo, 10-tridecenilo, 11-tridecenilo, y 12-tridecenilo;

[C₁₄] 1-tetradecenilo, 2-tetradecenilo, 3-tetradecenilo, 4-tetradecenilo, 5-tetradecenilo, 6-tetradecenilo, 7-tetradecenilo, 8-tetradecenilo, 9-tetradecenilo, 10-tetradecenilo, 11-tetradecenilo, 12-tetradecenilo, y 13-tetradecenilo;

[C₁₅] 1-pentadecenilo, 2-pentadecenilo, 3-pentadecenilo, 4-pentadecenilo, 5-pentadecenilo, 6-pentadecenilo, 7-pentadecenilo, 8-pentadecenilo, 9-pentadecenilo, 10-pentadecenilo, 11-pentadecenilo, 12-pentadecenilo, 13-pentadecenilo, y 14-pentadecenilo;

[C₁₆] 1-hexadecenilo, 2-hexadecenilo, 3-hexadecenilo, 4-hexadecenilo, 5-hexadecenilo, 6-hexadecenilo, 7-hexadecenilo, 8-hexadecenilo, 9-hexadecenilo, 10-hexadecenilo, 11-hexadecenilo, 12-hexadecenilo, 13-hexadecenilo, 14-hexadecenilo, y 15-hexadecenilo; y

[C₁₇] 1-heptadecenilo, 2-heptadecenilo, 3-heptadecenilo, 4-heptadecenilo, 5-heptadecenilo, 6-heptadecenilo, 7-heptadecenilo, 8-heptadecenilo, 9-heptadecenilo, 10-heptadecenilo, 11-heptadecenilo, 12-heptadecenilo, 13-heptadecenilo, 14-heptadecenilo, 15-heptadecenilo, y 16-heptadecenilo. Los grupos alquenilo C₃₋₁₇ contienen un doble enlace carbono-carbono y, por lo tanto, pueden asumir estructuras cis y trans, cualquiera de las cuales puede estar permitida.

[0028]

El "grupo alcadienilo C₁₅₋₁₇" (R^A y R^B) se refiere a un grupo alcadienilo que tiene de 15 a 17 átomos de carbono,

que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios, y las posiciones de los dobles enlaces carbono-carbono también son arbitrarias. Los ejemplos específicos del grupo alcadienilo C₁₅₋₁₇ incluyen los siguientes, aunque el grupo alcadienilo C₁₅₋₁₇ que se puede usar en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₁₅] 1,3-pentadecadienilo, 1,4-pentadecadienilo, 1,5-pentadecadienilo, 1,6-pentadecadienilo, 1,7-pentadecadienilo, 1,8-pentadecadienilo, 1,9-pentadecadienilo, 1,10-pentadecadienilo, 1,11-pentadecadienilo, 1,12-pentadecadienilo, 1,13-pentadecadienilo, 1,14-pentadecadienilo, 2,4-pentadecadienilo, 2,5-pentadecadienilo, 2,6-pentadecadienilo, 2,7-pentadecadienilo, 2,8-pentadecadienilo, 2,9-pentadecadienilo, 2,10-pentadecadienilo, 2,11-pentadecadienilo, 2,12-pentadecadienilo, 2,13-pentadecadienilo, 2,14-pentadecadienilo, 3,5-pentadecadienilo, 3,6-pentadecadienilo, 3,7-pentadecadienilo, 3,8-pentadecadienilo, 3,9-pentadecadienilo, 3,10-pentadecadienilo, 3,11-pentadecadienilo, 3,12-pentadecadienilo, 3,13-pentadecadienilo, 3,14-pentadecadienilo, 4,6-pentadecadienilo, 4,7-pentadecadienilo, 4,8-pentadecadienilo, 4,9-pentadecadienilo, 4,10-pentadecadienilo, 4,11-pentadecadienilo, 4,12-pentadecadienilo, 4,13-pentadecadienilo, 4,14-pentadecadienilo, 5,7-pentadecadienilo, 5,8-pentadecadienilo, 5,9-pentadecadienilo, 5,10-pentadecadienilo, 5,11-pentadecadienilo, 5,12-pentadecadienilo, 5,13-pentadecadienilo, 5,14-pentadecadienilo, 6,8-pentadecadienilo, 6,9-pentadecadienilo, 6,10-

pentadecadienilo,	6,11-pentadecadienilo,	6,12-
pentadecadienilo,	6,13-pentadecadienilo,	6,14-
pentadecadienilo,	7,9-pentadecadienilo,	7,10-
pentadecadienilo,	7,11-pentadecadienilo,	7,12-
pentadecadienilo,	7,13-pentadecadienilo,	7,14-
pentadecadienilo,	8,10-pentadecadienilo,	8,11-
pentadecadienilo,	8,12-pentadecadienilo,	8,13-
pentadecadienilo,	8,14-pentadecadienilo,	9,11-
pentadecadienilo,	9,12-pentadecadienilo,	9,13-
pentadecadienilo,	9,14-pentadecadienilo,	10,12-
pentadecadienilo,	10,13-pentadecadienilo,	10,14-
pentadecadienilo,	11,13-pentadecadienilo,	11,14-
pentadecadienilo, y 12,14-pentadecadienilo;		

[C₁₆] 1,3-hexadecadienilo, 1,4-hexadecadienilo, 1,5-hexadecadienilo, 1,6-hexadecadienilo, 1,7-hexadecadienilo, 1,8-hexadecadienilo, 1,9-hexadecadienilo, 1,10-hexadecadienilo, 1,11-hexadecadienilo, 1,12-hexadecadienilo, 1,13-hexadecadienilo, 1,14-hexadecadienilo, 1,15-hexadecadienilo, 2,4-hexadecadienilo, 2,5-hexadecadienilo, 2,6-hexadecadienilo, 2,7-hexadecadienilo, 2,8-hexadecadienilo, 2,9-hexadecadienilo, 2,10-hexadecadienilo, 2,11-hexadecadienilo, 2,12-hexadecadienilo, 2,13-hexadecadienilo, 2,14-hexadecadienilo, 2,15-hexadecadienilo, 3,5-hexadecadienilo, 3,6-hexadecadienilo, 3,7-hexadecadienilo, 3,8-hexadecadienilo, 3,9-hexadecadienilo, 3,10-hexadecadienilo, 3,11-hexadecadienilo, 3,12-hexadecadienilo, 3,13-hexadecadienilo, 3,14-hexadecadienilo, 3,15-hexadecadienilo, 4,6-hexadecadienilo, 4,7-hexadecadienilo, 4,8-hexadecadienilo, 4,9-hexadecadienilo, 4,10-hexadecadienilo, 4,11-hexadecadienilo, 4,12-hexadecadienilo, 4,13-hexadecadienilo, 4,14-hexadecadienilo, 4,15-hexadecadienilo, 5,7-hexadecadienilo, 5,8-hexadecadienilo, 5,9-hexadecadienilo, 5,10-hexadecadienilo, 5,11-hexadecadienilo, 5,12-hexadecadienilo, 5,13-

hexadecadienilo, 5,14-hexadecadienilo, 5,15-hexadecadienilo,
 6,8-hexadecadienilo, 6,9-hexadecadienilo, 6,10-
 hexadecadienilo, 6,11-hexadecadienilo, 6,12-hexadecadienilo,
 6,13-hexadecadienilo, 6,14-hexadecadienilo, 6,15-
 hexadecadienilo, 7,9-hexadecadienilo, 7,10-hexadecadienilo,
 7,11-hexadecadienilo, 7,12-hexadecadienilo, 7,13-
 hexadecadienilo, 7,14-hexadecadienilo, 7,15-hexadecadienilo,
 8,10-hexadecadienilo, 8,11-hexadecadienilo, 8,12-
 hexadecadienilo, 8,13-hexadecadienilo, 8,14-hexadecadienilo,
 8,15-hexadecadienilo, 9,11-hexadecadienilo, 9,12-
 hexadecadienilo, 9,13-hexadecadienilo, 9,14-hexadecadienilo,
 9,15-hexadecadienilo, 10,12-hexadecadienilo, 10,13-
 hexadecadienilo, 10,14-hexadecadienilo, 10,15-
 hexadecadienilo, 11,13-hexadecadienilo, 11,14-
 hexadecadienilo, 11,15-hexadecadienilo, 12,14-
 hexadecadienilo, 12,15-hexadecadienilo, 13,15-
 hexadecadienilo, y 13,16-hexadecadienilo; y

[C₁₇] 1,3-heptadecadienilo, 1,4-heptadecadienilo, 1,5-
 heptadecadienilo, 1,6-heptadecadienilo, 1,7-
 heptadecadienilo, 1,8-heptadecadienilo, 1,9-
 heptadecadienilo, 1,10-heptadecadienilo, 1,11-
 heptadecadienilo, 1,12-heptadecadienilo, 1,13-
 heptadecadienilo, 1,14-heptadecadienilo, 1,15-
 heptadecadienilo, 1,16-heptadecadienilo, 2,4-
 heptadecadienilo, 2,5-heptadecadienilo, 2,6-
 heptadecadienilo, 2,7-heptadecadienilo, 2,8-
 heptadecadienilo, 2,9-heptadecadienilo, 2,10-
 heptadecadienilo, 2,11-heptadecadienilo, 2,12-
 heptadecadienilo, 2,13-heptadecadienilo, 2,14-
 heptadecadienilo, 2,15-heptadecadienilo, 2,16-
 heptadecadienilo, 3,5-heptadecadienilo, 3,6-
 heptadecadienilo, 3,7-heptadecadienilo, 3,8-
 heptadecadienilo, 3,9-heptadecadienilo, 3,10-
 heptadecadienilo, 3,11-heptadecadienilo, 3,12-

heptadecadienilo,	3,13-heptadecadienilo,	3,14-
heptadecadienilo,	3,15-heptadecadienilo,	3,16-
heptadecadienilo,	4,6-heptadecadienilo,	4,7-
heptadecadienilo,	4,8-heptadecadienilo,	4,9-
heptadecadienilo,	4,10-heptadecadienilo,	4,11-
heptadecadienilo,	4,12-heptadecadienilo,	4,13-
heptadecadienilo,	4,14-heptadecadienilo,	4,15-
heptadecadienilo,	4,16-heptadecadienilo,	5,7-
heptadecadienilo,	5,8-heptadecadienilo,	5,9-
heptadecadienilo,	5,10-heptadecadienilo,	5,11-
heptadecadienilo,	5,12-heptadecadienilo,	5,13-
heptadecadienilo,	5,14-heptadecadienilo,	5,15-
heptadecadienilo,	5,16-heptadecadienilo,	6,8-
heptadecadienilo,	6,9-heptadecadienilo,	6,10-
heptadecadienilo,	6,11-heptadecadienilo,	6,12-
heptadecadienilo,	6,13-heptadecadienilo,	6,14-
heptadecadienilo,	6,15-heptadecadienilo,	6,16-
heptadecadienilo,	7,9-heptadecadienilo,	7,10-
heptadecadienilo,	7,11-heptadecadienilo,	7,12-
heptadecadienilo,	7,13-heptadecadienilo,	7,14-
heptadecadienilo,	7,15-heptadecadienilo,	7,16-
heptadecadienilo,	8,10-heptadecadienilo,	8,11-
heptadecadienilo,	8,12-heptadecadienilo,	8,13-
heptadecadienilo,	8,14-heptadecadienilo,	8,15-
heptadecadienilo,	8,16-heptadecadienilo,	9,11-
heptadecadienilo,	9,12-heptadecadienilo,	9,13-
heptadecadienilo,	9,14-heptadecadienilo,	9,15-
heptadecadienilo,	9,16-heptadecadienilo,	10,12-
heptadecadienilo,	10,13-heptadecadienilo,	10,14-
heptadecadienilo,	10,15-heptadecadienilo,	10,16-
heptadecadienilo,	11,13-heptadecadienilo,	11,14-
heptadecadienilo,	11,15-heptadecadienilo,	11,16-
heptadecadienilo,	12,14-heptadecadienilo,	12,15-
heptadecadienilo,	12,16-heptadecadienilo,	13,15-

heptadecadienilo, 13,16-heptadecadienilo, y 14,16-heptadecadienilo (C₁₇). Los grupos alcadienilo C₁₅₋₁₇ contienen dos dobles enlaces carbono-carbono y, por lo tanto, pueden asumir estructuras cis y trans en cada uno de los enlaces de forma independiente, cualquiera de las cuales puede estar permitida.

[0029]

El "grupo alquileo C₁₋₁₆" (R3) se refiere a un grupo divalente derivado de un grupo alquilo que tiene de 1 a 16 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, la posición de unión en la cadena ramificada es arbitraria. Los ejemplos específicos del grupo alquileo C₁₋₁₆ incluyen los ejemplos específicos del grupo alquileo C₂₋₆ así como los siguientes, aunque el grupo alquileo C₁₋₁₆ que puede usarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₁] metileno;

[C₇] heptileno, 1-metilhexileno, 2-metilhexileno, 3-metilhexileno, 4-metilhexileno, 5-metilhexileno, 6-metilhexileno, 1-etilpentileno, 2-etilpentileno, 3-etilpentileno, 4-etilpentileno, 5-etilpentileno, 1-propilbutileno, 2-propilbutileno, 3-propilbutileno, 4-propilbutileno), 1-butilpropileno, 2-butilpropileno, 3-butilpropileno, 1-pentiletileno, 2-pentiletileno, y hexilmetileno;

[C₈] octileno, 1-metilheptileno, 2-metilheptileno, 3-metilheptileno, 4-metilheptileno, 5-metilheptileno, 6-metilheptileno, 1-etilhexileno, 2-etilhexileno, 3-etilhexileno, 4-etilhexileno, 5-etilhexileno, 6-etilhexileno, 1-propilpentileno, 2-propilpentileno, 3-propilpentileno, 4-propilpentileno, 5-propilpentileno, 1-butilbutileno, 2-butilbutileno, 3-butilbutileno, 4-butilbutileno, 1-pentilpropileno, 2-pentilpropileno, 3-

pentilpropileno, 1-hexiletileno, 2-hexiletileno, y
heptilmetileno;

[C₉] nonileno, 1-metiloctileno, 2-metiloctileno, 3-
metiloctileno, 4-metiloctileno, 5-metiloctileno, 6-
metiloctileno, 7-metiloctileno, 8-metiloctileno, 1-
etilheptileno, 2-etilheptileno, 3-etilheptileno, 4-
etilheptileno, 5-etilheptileno, 6-etilheptileno, 7-
etilheptileno, 1-propilhexileno, 2-propilhexileno, 3-
propilhexileno, 4-propilhexileno, 5-propilhexileno, 6-
propilhexileno, 1-butilpentileno, 2-butilpentileno, 3-
butilpentileno, 4-butilpentileno, 5-butilpentileno, 1-
pentilbutileno, 2-pentilbutileno, 3-pentilbutileno, 4-
pentilbutileno, 1-hexilpropileno, 2-hexilpropileno, 3-
hexilpropileno, 1-heptiletileno, 2-heptiletileno, y
octilmetileno;

[C₁₀] decileno, 1-metilnonileno, 2-metilnonileno, 3-
metilnonileno, 4-metilnonileno, 5-metilnonileno, 6-
metilnonileno, 7-metilnonileno, 8-metilnonileno, 9-
metilnonileno, 1-etiloctileno, 2-etiloctileno, 3-
etiloctileno, 4-etiloctileno, 5-etiloctileno, 6-
etiloctileno, 7-etiloctileno, 8-etiloctileno, 1-
propilheptileno, 2-propilheptileno, 3-propilheptileno, 4-
propilheptileno, 5-propilheptileno, 6-propilheptileno, 7-
propilheptileno, 1-butilhexileno, 2-butilhexileno, 3-
butilhexileno, 4-butilhexileno, 5-butilhexileno, 6-
butilhexileno, 1-pentilpentileno, 2-pentilpentileno, 3-
pentilpentileno, 4-pentilpentileno, 5-pentilpentileno, 1-
hexilbutileno, 2-hexilbutileno, 3-hexilbutileno, 4-
hexilbutileno, 1-heptilpropileno, 2-heptilpropileno, 3-
heptilpropileno, 1-octiletileno, 2-octiletileno, y
nonilmetileno;

[C₁₁] undecileno, 1-metildecileno, 2-metildecileno, 3-
metildecileno, 4-metildecileno, 5-metildecileno, 6-
metildecileno, 7-metildecileno, 8-metildecileno, 9-

metildecileno, 10-metildecileno, 1-etilnonileno, 2-
 etilnonileno, 3-etilnonileno, 4-etilnonileno, 5-
 etilnonileno, 6-etilnonileno, 7-etilnonileno, 8-
 etilnonileno, 9-etilnonileno, 1-propiloctileno, 2-
 propiloctileno, 3-propiloctileno, 4-propiloctileno, 5-
 propiloctileno, 6-propiloctileno, 7-propiloctileno, 8-
 propiloctileno, 1-butilheptileno, 2-butilheptileno, 3-
 butilheptileno, 4-butilheptileno, 5-butilheptileno, 6-
 butilheptileno, 7-butilheptileno, 1-pentilhexileno, 2-
 pentilhexileno, 3-pentilhexileno, 4-pentilhexileno, 5-
 pentilhexileno, 6-pentilhexileno, 1-hexilpentileno, 2-
 hexilpentileno, 3-hexilpentileno, 4-hexilpentileno, 5-
 hexilpentileno, 1-heptilbutileno, 2-heptilbutileno, 3-
 heptilbutileno, 4-heptilbutileno, 1-octilpropileno, 2-
 octilpropileno, 3-octilpropileno, 1-noniletileno, 2-
 noniletileno, y decilmetileno;

[C₁₂] dodecileno, 1-metilundecileno, 2-metilundecileno,
 3-metilundecileno, 4-metilundecileno, 5-metilundecileno, 6-
 metilundecileno, 7-metilundecileno, 8-metilundecileno, 9-
 metilundecileno, 10-metilundecileno, 11-metilundecileno, 1-
 etildecileno, 2-etildecileno, 3-etildecileno, 4-
 etildecileno, 5-etildecileno, 6-etildecileno, 7-
 etildecileno, 8-etildecileno, 9-etildecileno, 10-
 etildecileno, 1-propilnonileno, 2-propilnonileno, 3-
 propilnonileno, 4-propilnonileno, 5-propilnonileno, 6-
 propilnonileno, 7-propilnonileno, 8-propilnonileno, 9-
 propilnonileno, 1-butiloctileno, 2-butiloctileno, 3-
 butiloctileno, 4-butiloctileno, 5-butiloctileno, 6-
 butiloctileno, 7-butiloctileno, 8-butiloctileno, 1-
 pentilheptileno, 2-pentilheptileno, 3-pentilheptileno, 4-
 pentilheptileno, 5-pentilheptileno, 6-pentilheptileno, 7-
 pentilheptileno, 1-hexilhexileno, 2-hexilhexileno, 3-
 hexilhexileno, 4-hexilhexileno, 5-hexilhexileno, 6-
 hexilhexileno, 1-heptilpentileno, 2-heptilpentileno, 3-

heptilpentileno, 4-heptilpentileno, 5-heptilpentileno, 1-octilbutileno, 2-octilbutileno, 3-octilbutileno, 4-octilbutileno, 1-nonilpropileno, 2-nonilpropileno, 3-nonilpropileno, 1-deciletileno, 2-deciletileno, y undecilmetileno;

[C₁₃] tridecileno, 1-metildodecileno, 2-metildodecileno, 3-metildodecileno, 4-metildodecileno, 5-metildodecileno, 6-metildodecileno, 7-metildodecileno, 8-metildodecileno, 9-metildodecileno, 10-metildodecileno, 11-metildodecileno, 12-metildodecileno, 1-etilundecileno, 2-etilundecileno, 3-etilundecileno, 4-etilundecileno, 5-etilundecileno, 6-etilundecileno, 7-etilundecileno, 8-etilundecileno, 9-etilundecileno, 10-etilundecileno, 11-etilundecileno, 1-propildecileno, 2-propildecileno, 3-propildecileno, 4-propildecileno, 5-propildecileno, 6-propildecileno, 7-propildecileno, 8-propildecileno, 9-propildecileno, 10-propildecileno, 1-butilnonileno, 2-butilnonileno, 3-butilnonileno, 4-butilnonileno, 5-butilnonileno, 6-butilnonileno, 7-butilnonileno, 8-butilnonileno, 9-butilnonileno, 1-pentiloctileno, 2-pentiloctileno, 3-pentiloctileno, 4-pentiloctileno, 5-pentiloctileno, 6-pentiloctileno, 7-pentiloctileno, 8-pentiloctileno, 1-hexilheptileno, 2-hexilheptileno, 3-hexilheptileno, 4-hexilheptileno, 5-hexilheptileno, 6-hexilheptileno, 7-hexilheptileno, 1-heptilhexileno, 2-heptilhexileno, 3-heptilhexileno, 4-heptilhexileno, 5-heptilhexileno, 6-heptilhexileno, 1-octilpentileno, 2-octilpentileno, 3-octilpentileno, 4-octilpentileno, 5-octilpentileno, 1-nonilbutileno, 2-nonilbutileno, 3-nonilbutileno, 4-nonilbutileno, 1-decilpropileno, 2-decilpropileno, 3-decilpropileno, 1-undeciletileno, 2-undeciletileno, y dodecilmetileno;

[C₁₄] tetradecileno, 1-metiltridecileno, 2-metiltridecileno, 3-metiltridecileno, 4-metiltridecileno,

5-metiltridecileno, 6-metiltridecileno, 7-metiltridecileno, 8-metiltridecileno, 9-metiltridecileno, 10-metiltridecileno, 11-metiltridecileno, 12-metiltridecileno, 13-metiltridecileno, 1-etildodecileno, 2-etildodecileno, 3-etildodecileno, 4-etildodecileno, 5-etildodecileno, 6-etildodecileno, 7-etildodecileno, 8-etildodecileno, 9-etildodecileno, 10-etildodecileno, 11-etildodecileno, 12-etildodecileno, 1-propilundecileno, 2-propilundecileno, 3-propilundecileno, 4-propilundecileno, 5-propilundecileno, 6-propilundecileno, 7-propilundecileno, 8-propilundecileno, 9-propilundecileno, 10-propilundecileno, 11-propilundecileno, 1-butildecileno, 2-butildecileno, 3-butildecileno, 4-butildecileno, 5-butildecileno, 6-butildecileno, 7-butildecileno, 8-butildecileno, 9-butildecileno, 10-butildecileno, 1-pentilnonileno, 2-pentilnonileno, 3-pentilnonileno, 4-pentilnonileno, 5-pentilnonileno, 6-pentilnonileno, 7-pentilnonileno, 8-pentilnonileno, 9-pentilnonileno, 1-hexiloctileno, 2-hexiloctileno, 3-hexiloctileno, 4-hexiloctileno, 5-hexiloctileno, 6-hexiloctileno, 7-hexiloctileno, 8-hexiloctileno, 1-heptilheptileno, 2-heptilheptileno, 3-heptilheptileno, 4-heptilheptileno, 5-heptilheptileno, 6-heptilheptileno, 7-heptilheptileno, 1-octilhexileno, 2-octilhexileno, 3-octilhexileno, 4-octilhexileno, 5-octilhexileno, 6-octilhexileno, 1-nonilpentileno, 2-nonilpentileno, 3-nonilpentileno, 4-nonilpentileno, 5-nonilpentileno, 1-decilbutileno, 2-decilbutileno, 3-decilbutileno, 4-decilbutileno, 1-undecilpropileno, 2-undecilpropileno, 3-undecilpropileno, 1-dodeciletileno, 2-dodeciletileno, y tridecilmetileno;

[C₁₅] pentadecileno, 1-metiltetradecileno, 2-metiltetradecileno, 3-metiltetradecileno, 4-metiltetradecileno, 5-metiltetradecileno, 6-metiltetradecileno, 7-metiltetradecileno, 8-

metiltetradecileno, 9-metiltetradecileno, 10-
 metiltetradecileno, 11-metiltetradecileno, 12-
 metiltetradecileno, 13-metiltetradecileno, 14-
 metiltetradecileno, 1-etiltridecileno, 2-etiltridecileno,
 3-etiltridecileno, 4-etiltridecileno, 5-etiltridecileno, 6-
 etiltridecileno, 7-etiltridecileno, 8-etiltridecileno, 9-
 etiltridecileno, 10-etiltridecileno, 11-etiltridecileno,
 12-etiltridecileno, 13-etiltridecileno, 1-propildodecileno,
 2-propildodecileno, 3-propildodecileno, 4-propildodecileno,
 5-propildodecileno, 6-propildodecileno, 7-propildodecileno,
 8-propildodecileno, 9-propildodecileno, 10-propildodecileno,
 11-propildodecileno, 12-propildodecileno, 1-butilundecileno,
 2-butilundecileno, 3-butilundecileno, 4-butilundecileno, 5-
 butilundecileno, 6-butilundecileno, 7-butilundecileno, 8-
 butilundecileno, 9-butilundecileno, 10-butilundecileno, 11-
 butilundecileno, 1-pentildecileno, 2-pentildecileno, 3-
 pentildecileno, 4-pentildecileno, 5-pentildecileno, 6-
 pentildecileno, 7-pentildecileno, 8-pentildecileno, 9-
 pentildecileno, 10-pentildecileno, 1-hexilnonileno, 2-
 hexilnonileno, 3-hexilnonileno, 4-hexilnonileno, 5-
 hexilnonileno, 6-hexilnonileno, 7-hexilnonileno, 8-
 hexilnonileno, 9-hexilnonileno, 1-heptiloctileno, 2-
 heptiloctileno, 3-heptiloctileno, 4-heptiloctileno, 5-
 heptiloctileno, 6-heptiloctileno, 7-heptiloctileno, 8-
 heptiloctileno, 1-octilheptileno, 2-octilheptileno, 3-
 octilheptileno, 4-octilheptileno, 5-octilheptileno, 6-
 octilheptileno, 7-octilheptileno, 1-nonilhexileno, 2-
 nonilhexileno, 3-nonilhexileno, 4-nonilhexileno, 5-
 nonilhexileno, 6-nonilhexileno, 1-decilpentileno, 2-
 decilpentileno, 3-decilpentileno, 4-decilpentileno, 5-
 decilpentileno, 1-undecilbutileno, 2-undecilbutileno, 3-
 undecilbutileno, 4-undecilbutileno, 1-dodecilpropileno, 2-
 dodecilpropileno, 3-dodecilpropileno, 1-trideciletileno, 2-
 trideciletileno, y tetradecilmetileno; y

[C₁₆] hexadecileno, 1-metilpentadecileno, 2-
 metilpentadecileno, 3-metilpentadecileno, 4-
 metilpentadecileno, 5-metilpentadecileno, 6-
 metilpentadecileno, 7-metilpentadecileno, 8-
 metilpentadecileno, 9-metilpentadecileno, 10-
 metilpentadecileno, 11-metilpentadecileno, 12-
 metilpentadecileno, 13-metilpentadecileno, 14-
 metilpentadecileno, 15-metilpentadecileno, 1-
 etiltetradecileno, 2-etiltetradecileno, 3-etiltetradecileno,
 4-etiltetradecileno, 5-etiltetradecileno, 6-
 etiltetradecileno, 7-etiltetradecileno, 8-etiltetradecileno,
 9-etiltetradecileno, 10-etiltetradecileno, 11-
 etiltetradecileno, 12-etiltetradecileno, 13-
 etiltetradecileno, 1-propiltridecileno, 2-propiltridecileno,
 3-propiltridecileno, 4-propiltridecileno, 5-
 propiltridecileno, 6-propiltridecileno, 7-propiltridecileno,
 8-propiltridecileno, 9-propiltridecileno, 10-
 propiltridecileno, 11-propiltridecileno, 12-
 propiltridecileno, 13-propiltridecileno, 1-butildodecileno,
 2-butildodecileno, 3-butildodecileno, 4-butildodecileno, 5-
 butildodecileno, 6-butildodecileno, 7-butildodecileno, 8-
 butildodecileno, 9-butildodecileno, 10-butildodecileno, 11-
 butildodecileno, 12-butildodecileno, 1-pentilundecileno, 2-
 pentilundecileno, 3-pentilundecileno, 4-pentilundecileno,
 5-pentilundecileno, 6-pentilundecileno, 7-pentilundecileno,
 8-pentilundecileno, 9-pentilundecileno, 10-pentilundecileno,
 11-pentilundecileno, 1-hexildecileno, 2-hexildecileno, 3-
 hexildecileno, 4-hexildecileno, 5-hexildecileno, 6-
 hexildecileno, 7-hexildecileno, 8-hexildecileno, 9-
 hexildecileno, 10-hexildecileno, 1-heptilnonileno, 2-
 heptilnonileno, 3-heptilnonileno, 4-heptilnonileno, 5-
 heptilnonileno, 6-heptilnonileno, 7-heptilnonileno, 8-
 heptilnonileno, 9-heptilnonileno, 1-octiloctileno, 2-
 octiloctileno, 3-octiloctileno, 4-octiloctileno, 5-

octilooctileno, 6-octilooctileno, 7-octilooctileno, 8-octilooctileno, 1-nonilheptileno, 2-nonilheptileno, 3-nonilheptileno, 4-nonilheptileno, 5-nonilheptileno, 6-nonilheptileno, 7-nonilheptileno, 1-decilhexileno, 2-decilhexileno, 3-decilhexileno, 4-decilhexileno, 5-decilhexileno, 6-decilhexileno, 1-undecilpentileno, 2-undecilpentileno, 3-undecilpentileno, 4-undecilpentileno, 5-undecilpentileno, 1-dodecilbutileno, 2-dodecilbutileno, 3-dodecilbutileno, 4-dodecilbutileno, 1-tridecilpropileno, 2-tridecilpropileno, 3-tridecilpropileno, 1-tetradeciletileno, 2-tetradeciletileno, y pentadecilmetileno.

[0030]

El "grupo alquileo C_{1-16} opcionalmente sustituido" de R^3 es preferiblemente un "grupo alquileo C_{1-10} opcionalmente sustituido".

[0031]

El "grupo alquilenilo C_{4-16} " (R_3) se refiere a un grupo divalente derivado de un grupo alquenilo que tiene de 4 a 16 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios, y la posición de un doble enlace carbono-carbono también es arbitraria. Los ejemplos específicos del grupo alquilenilo C_{4-16} incluyen los siguientes, aunque el grupo alquilenilo C_{4-16} que puede usarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₄] 1-butenileno, 2-butenileno, 3-butenileno, 1-metil-1-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 1-metil-2-propenileno, y 2-metil-2-propenileno;

[C₅] 1-pentenileno, 2-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno, 1-metil-1-butenileno, 2-metil-1-butenileno, 3-metil-1-butenileno, 1-metil-2-butenileno, 2-metil-2-butenileno, 3-metil-2-butenileno, 1-metil-3-butenileno, 2-

metil-3-butenileno, 3-metil-3-butenileno, 1-etil-1-propenileno, 2-etil-1-propenileno, 1-etil-2-propenileno, y 2-etil-3-propenileno;

[C₆] 1-hexenileno, 2-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno, 5-hexenileno, 1-metil-1-pentenileno, 1-metil-2-pentenileno, 1-metil-3-pentenileno, 1-metil-4-pentenileno, 2-metil-1-pentenileno, 2-metil-2-pentenileno, 2-metil-3-pentenileno, 2-metil-4-pentenileno, 3-metil-1-pentenileno, 3-metil-2-pentenileno, 3-metil-3-pentenileno, 3-metil-4-pentenileno, 4-metil-1-pentenileno, 4-metil-2-pentenileno, 4-metil-3-pentenileno, 4-metil-4-pentenileno, 1-etil-1-butenileno, 1-etil-2-butenileno, 1-etil-3-butenileno, 2-etil-1-butenileno, 2-etil-2-butenileno, 2-etil-3-butenileno, 3-etil-1-butenileno, 3-etil-2-butenileno, 3-etil-3-butenileno, 1-propil-1-propenileno, 2-propil-1-propenileno, 1-propil-2-propenileno, y 2-propil-2-propenileno;

[C₇] 1-heptenileno, 2-heptenileno, 3-heptenileno, 4-heptenileno, 5-heptenileno, y 6-heptenileno;

[C₈] 1-octenileno, 2-octenileno, 3-octenileno, 4-octenileno, 5-octenileno, 6-octenileno, y 7-octenileno;

[C₉] 1-nonenileno, 2-nonenileno, 3-nonenileno, 4-nonenileno, 5-nonenileno, 6-nonenileno, 7-nonenileno, y 8-nonenileno;

[C₁₀] 1-decenileno, 2-decenileno, 3-decenileno, 4-decenileno, 5-decenileno, 6-decenileno, 7-decenileno, 8-decenileno, y 9-decenileno (C₁₀);

[C₁₁] 1-undecenileno, 2-undecenileno, 3-undecenileno, 4-undecenileno, 5-undecenileno, 6-undecenileno, 7-undecenileno, 8-undecenileno, 9-undecenileno, y 10-undecenileno;

[C₁₂] 1-dodecenileno, 2-dodecenileno, 3-dodecenileno, 4-dodecenileno, 5-dodecenileno, 6-dodecenileno, 7-dodecenileno, 8-dodecenileno, 9-dodecenileno, 10-dodecenileno, y 11-dodecenileno;

[C₁₃] 1-tridecenileno, 2-tridecenileno, 3-tridecenileno, 4-tridecenileno, 5-tridecenileno, 6-tridecenileno, 7-tridecenileno, 8-tridecenileno, 9-tridecenileno, 10-tridecenileno, 11-tridecenileno, y 12-tridecenileno;

[C₁₄] 1-tetradecenileno, 2-tetradecenileno, 3-tetradecenileno, 4-tetradecenileno, 5-tetradecenileno, 6-tetradecenileno, 7-tetradecenileno, 8-tetradecenileno, 9-tetradecenileno, 10-tetradecenileno, 11-tetradecenileno, 12-tetradecenileno, y 13-tetradecenileno;

[C₁₅] 1-pentadecenileno, 2-pentadecenileno, 3-pentadecenileno, 4-pentadecenileno, 5-pentadecenileno, 6-pentadecenileno, 7-pentadecenileno, 8-pentadecenileno, 9-pentadecenileno, 10-pentadecenileno, 11-pentadecenileno, 12-pentadecenileno, 13-pentadecenileno, y 14-pentadecenileno; y

[C₁₆] 1-hexadecenileno, 2-hexadecenileno, 3-hexadecenileno, 4-hexadecenileno, 5-hexadecenileno, 6-hexadecenileno, 7-hexadecenileno, 8-hexadecenileno, 9-hexadecenileno, 10-hexadecenileno, 11-hexadecenileno, 12-hexadecenileno, 13-hexadecenileno, 14-hexadecenileno, y 15-hexadecenileno. El grupo alquenilo C₄₋₁₆ contiene un doble enlace carbono-carbono y por lo tanto puede asumir estructuras cis y trans, cualquiera de las cuales puede estar permitida.

[0032]

El "grupo alcadienilo C₇₋₁₆" (R³) se refiere a un grupo divalente derivado de un grupo alcadienilo que tiene 7 a 16 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios, y la posición de un doble enlace carbono-carbono también es arbitraria. Los ejemplos específicos del grupo alcadienileno C₇₋₁₆ incluyen los siguientes, aunque el grup

alcadienileno C₇₋₁₆ que puede utilizarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₇] 1,3-heptadienileno, 1,4-heptadienileno, 1,5-heptadienileno, 1,6-heptadienileno, 2,4-heptadienileno, 2,5-heptadienileno, 2,6-heptadienileno, 3,5-heptadienileno, y 3,6-heptadienileno;

[C₈] 1,3-octadienileno, 1,4-octadienileno, 1,5-octadienileno, 1,6-octadienileno, 1,7-octadienileno, 2,4-octadienileno, 2,5-octadienileno, 2,6-octadienileno, 2,7-octadienileno, 3,5-octadienileno, 3,6-octadienileno, 3,7-octadienileno, 4,6-octadienileno, 4,7-octadienileno, y 5,7-octadienileno;

[C₉] 1,3-nonadienileno, 1,4-nonadienileno, 1,5-nonadienileno, 1,6-nonadienileno, 1,7-nonadienileno, 1,8-nonadienileno, 2,4-nonadienileno, 2,5-nonadienileno, 2,6-nonadienileno, 2,7-nonadienileno, 2,8-nonadienileno, 3,5-nonadienileno, 3,6-nonadienileno, 3,7-nonadienileno, 3,8-nonadienileno, 4,6-nonadienileno, 4,7-nonadienileno, 4,8-nonadienileno, 5,7-nonadienileno, 5,8-nonadienileno, y 6,8-nonadienileno;

[C₁₀] 1,3-decadienileno, 1,4-decadienileno, 1,5-decadienileno, 1,6-decadienileno, 1,7-decadienileno, 1,8-decadienileno, 1,9-decadienileno, 2,4-decadienileno, 2,5-decadienileno, 2,6-decadienileno, 2,7-decadienileno, 2,8-decadienileno, 2,9-decadienileno, 3,5-decadienileno, 3,6-decadienileno, 3,7-decadienileno, 3,8-decadienileno, 3,9-decadienileno, 4,6-decadienileno, 4,7-decadienileno, 4,8-decadienileno, 4,9-decadienileno, 5,7-decadienileno, 5,8-decadienileno, 5,9-decadienileno, 6,8-decadienileno, 6,9-decadienileno, y 7,9-decadienileno;

[C₁₁] 1,3-undecadienileno, 1,4-undecadienileno, 1,5-undecadienileno, 1,6-undecadienileno, 1,7-undecadienileno, 1,8-undecadienileno, 1,9-undecadienileno, 1,10-undecadienileno, 2,4-undecadienileno, 2,5-undecadienileno,

2,6-undecadienileno, 2,7-undecadienileno, 2,8-undecadienileno, 2,9-undecadienileno, 2,10-undecadienileno, 3,5-undecadienileno, 3,6-undecadienileno, 3,7-undecadienileno, 3,8-undecadienileno, 3,9-undecadienileno, 3,10-undecadienileno, 4,6-undecadienileno, 4,7-undecadienileno, 4,8-undecadienileno, 4,9-undecadienileno, 4,10-undecadienileno, 5,7-undecadienileno, 5,8-undecadienileno, 5,9-undecadienileno, 5,10-undecadienileno, 6,8-undecadienileno, 6,9-undecadienileno, 6,10-undecadienileno, 7,9-undecadienileno, 7,10-undecadienileno, y 8,10-undecadienileno;

[C₁₂] 1,3-dodecadienileno, 1,4-dodecadienileno, 1,5-dodecadienileno, 1,6-dodecadienileno, 1,7-dodecadienileno, 1,8-dodecadienileno, 1,9-dodecadienileno, 1,10-dodecadienileno, 1,11-dodecadienileno, 2,4-dodecadienileno, 2,5-dodecadienileno, 2,6-dodecadienileno, 2,7-dodecadienileno, 2,8-dodecadienileno, 2,9-dodecadienileno, 2,10-dodecadienileno, 2,11-dodecadienileno, 3,5-dodecadienileno, 3,6-dodecadienileno, 3,7-dodecadienileno, 3,8-dodecadienileno, 3,9-dodecadienileno, 3,10-dodecadienileno, 3,11-dodecadienileno, 4,6-dodecadienileno, 4,7-dodecadienileno, 4,8-dodecadienileno, 4,9-dodecadienileno, 4,10-dodecadienileno, 4,11-dodecadienileno, 5,7-dodecadienileno, 5,8-dodecadienileno, 5,9-dodecadienileno, 5,10-dodecadienileno, 5,11-dodecadienileno, 6,8-dodecadienileno, 6,9-dodecadienileno, 6,10-dodecadienileno, 6,11-dodecadienileno, 7,9-dodecadienileno, 7,10-dodecadienileno, 7,11-dodecadienileno, 8,10-dodecadienileno, 8,11-dodecadienileno, y 9,11-dodecadienileno;

[C₁₃] 1,3-tridecadienileno, 1,4-tridecadienileno, 1,5-tridecadienileno, 1,6-tridecadienileno, 1,7-tridecadienileno, 1,8-tridecadienileno, 1,9-tridecadienileno, 1,10-tridecadienileno, 1,11-

tridecadienileno,	1,12-tridecadienileno,	2,4-
tridecadienileno,	2,5-tridecadienileno,	2,6-
tridecadienileno,	2,7-tridecadienileno,	2,8-
tridecadienileno,	2,9-tridecadienileno,	2,10-
tridecadienileno,	2,11-tridecadienileno,	2,12-
tridecadienileno,	3,5-tridecadienileno,	3,6-
tridecadienileno,	3,7-tridecadienileno,	3,8-
tridecadienileno,	3,9-tridecadienileno,	3,10-
tridecadienileno,	3,11-tridecadienileno,	3,12-
tridecadienileno,	4,6-tridecadienileno,	4,7-
tridecadienileno,	4,8-tridecadienileno,	4,9-
tridecadienileno,	4,10-tridecadienileno,	4,11-
tridecadienileno,	4,12-tridecadienileno,	5,7-
tridecadienileno,	5,8-tridecadienileno,	5,9-
tridecadienileno,	5,10-tridecadienileno,	5,11-
tridecadienileno,	5,12-tridecadienileno,	6,8-
tridecadienileno,	6,9-tridecadienileno,	6,10-
tridecadienileno,	6,11-tridecadienileno,	6,12-
tridecadienileno,	7,9-tridecadienileno,	7,10-
tridecadienileno,	7,11-tridecadienileno,	7,12-
tridecadienileno,	8,10-tridecadienileno,	8,11-
tridecadienileno,	8,12-tridecadienileno,	9,11-
tridecadienileno,	9,12-tridecadienileno,	y 10,12-

tridecadienileno;

[C₁₄] 1,3-tetradecadienileno, 1,4-tetradecadienileno,
1,5-tetradecadienileno, 1,6-tetradecadienileno, 1,7-
tetradecadienileno, 1,8-tetradecadienileno, 1,9-
tetradecadienileno, 1,10-tetradecadienileno, 1,11-
tetradecadienileno, 1,12-tetradecadienileno, 1,13-
tetradecadienileno, 2,4-tetradecadienileno, 2,5-
tetradecadienileno, 2,6-tetradecadienileno, 2,7-
tetradecadienileno, 2,8-tetradecadienileno, 2,9-
tetradecadienileno, 2,10-tetradecadienileno, 2,11-
tetradecadienileno, 2,12-tetradecadienileno, 2,13-

tetradecadienileno,	3,5-tetradecadienileno,	3,6-
tetradecadienileno,	3,7-tetradecadienileno,	3,8-
tetradecadienileno,	3,9-tetradecadienileno,	3,10-
tetradecadienileno,	3,11-tetradecadienileno,	3,12-
tetradecadienileno,	3,13-tetradecadienileno,	4,6-
tetradecadienileno,	4,7-tetradecadienileno,	4,8-
tetradecadienileno,	4,9-tetradecadienileno,	4,10-
tetradecadienileno,	4,11-tetradecadienileno,	4,12-
tetradecadienileno,	4,13-tetradecadienileno,	5,7-
tetradecadienileno,	5,8-tetradecadienileno,	5,9-
tetradecadienileno,	5,10-tetradecadienileno,	5,11-
tetradecadienileno,	5,12-tetradecadienileno,	5,13-
tetradecadienileno,	6,8-tetradecadienileno,	6,9-
tetradecadienileno,	6,10-tetradecadienileno,	6,11-
tetradecadienileno,	6,12-tetradecadienileno,	6,13-
tetradecadienileno,	7,9-tetradecadienileno,	7,10-
tetradecadienileno,	7,11-tetradecadienileno,	7,12-
tetradecadienileno,	7,13-tetradecadienileno,	8,10-
tetradecadienileno,	8,11-tetradecadienileno,	8,12-
tetradecadienileno,	8,13-tetradecadienileno,	9,11-
tetradecadienileno,	9,12-tetradecadienileno,	9,13-
tetradecadienileno,	9,14-tetradecadienileno,	10,12-
tetradecadienileno,	10,13-tetradecadienileno,	y 11,13-
tetradecadienileno;		

[C₁₅] 1,3-pentadecadienileno, 1,4-pentadecadienileno,
1,5-pentadecadienileno, 1,6-pentadecadienileno, 1,7-
pentadecadienileno, 1,8-pentadecadienileno, 1,9-
pentadecadienileno, 1,10-pentadecadienileno, 1,11-
pentadecadienileno, 1,12-pentadecadienileno, 1,13-
pentadecadienileno, 1,14-pentadecadienileno, 2,4-
pentadecadienileno, 2,5-pentadecadienileno, 2,6-
pentadecadienileno, 2,7-pentadecadienileno, 2,8-
pentadecadienileno, 2,9-pentadecadienileno, 2,10-
pentadecadienileno, 2,11-pentadecadienileno, 2,12-

pentadecadienileno,	2,13-pentadecadienileno,	2,14-
pentadecadienileno,	3,5-pentadecadienileno,	3,6-
pentadecadienileno,	3,7-pentadecadienileno,	3,8-
pentadecadienileno,	3,9-pentadecadienileno,	3,10-
pentadecadienileno,	3,11-pentadecadienileno,	3,12-
pentadecadienileno,	3,13-pentadecadienileno,	3,14-
pentadecadienileno,	4,6-pentadecadienileno,	4,7-
pentadecadienileno,	4,8-pentadecadienileno,	4,9-
pentadecadienileno,	4,10-pentadecadienileno,	4,11-
pentadecadienileno,	4,12-pentadecadienileno,	4,13-
pentadecadienileno,	4,14-pentadecadienileno,	5,7-
pentadecadienileno,	5,8-pentadecadienileno,	5,9-
pentadecadienileno,	5,10-pentadecadienileno,	5,11-
pentadecadienileno,	5,12-pentadecadienileno,	5,13-
pentadecadienileno,	5,14-pentadecadienileno,	6,8-
pentadecadienileno,	6,9-pentadecadienileno,	6,10-
pentadecadienileno,	6,11-pentadecadienileno,	6,12-
pentadecadienileno,	6,13-pentadecadienileno,	6,14-
pentadecadienileno,	7,9-pentadecadienileno,	7,10-
pentadecadienileno,	7,11-pentadecadienileno,	7,12-
pentadecadienileno,	7,13-pentadecadienileno,	7,14-
pentadecadienileno,	8,10-pentadecadienileno,	8,11-
pentadecadienileno,	8,12-pentadecadienileno,	8,13-
pentadecadienileno,	8,14-pentadecadienileno,	9,11-
pentadecadienileno,	9,12-pentadecadienileno,	9,13-
pentadecadienileno,	9,14-pentadecadienileno,	10,12-
pentadecadienileno,	10,13-pentadecadienileno,	10,14-
pentadecadienileno,	11,13-pentadecadienileno,	11,14-
pentadecadienileno, y 12,14-pentadecadienileno; y		

[C₁₆] 1,3-hexadecadienileno, 1,4-hexadecadienileno,
1,5-hexadecadienileno, 1,6-hexadecadienileno, 1,7-
hexadecadienileno, 1,8-hexadecadienileno, 1,9-
hexadecadienileno, 1,10-hexadecadienileno, 1,11-
hexadecadienileno, 1,12-hexadecadienileno, 1,13-

hexadecadienileno,	1,14-hexadecadienileno,	1,15-
hexadecadienileno,	2,4-hexadecadienileno,	2,5-
hexadecadienileno,	2,6-hexadecadienileno,	2,7-
hexadecadienileno,	2,8-hexadecadienileno,	2,9-
hexadecadienileno,	2,10-hexadecadienileno,	2,11-
hexadecadienileno,	2,12-hexadecadienileno,	2,13-
hexadecadienileno,	2,14-hexadecadienileno,	2,15-
hexadecadienileno,	3,5-hexadecadienileno,	3,6-
hexadecadienileno,	3,7-hexadecadienileno,	3,8-
hexadecadienileno,	3,9-hexadecadienileno,	3,10-
hexadecadienileno,	3,11-hexadecadienileno,	3,12-
hexadecadienileno,	3,13-hexadecadienileno,	3,14-
hexadecadienileno,	3,15-hexadecadienileno,	4,6-
hexadecadienileno,	4,7-hexadecadienileno,	4,8-
hexadecadienileno,	4,9-hexadecadienileno,	4,10-
hexadecadienileno,	4,11-hexadecadienileno,	4,12-
hexadecadienileno,	4,13-hexadecadienileno,	4,14-
hexadecadienileno,	4,15-hexadecadienileno,	5,7-
hexadecadienileno,	5,8-hexadecadienileno,	5,9-
hexadecadienileno,	5,10-hexadecadienileno,	5,11-
hexadecadienileno,	5,12-hexadecadienileno,	5,13-
hexadecadienileno,	5,14-hexadecadienileno,	5,15-
hexadecadienileno,	6,8-hexadecadienileno,	6,9-
hexadecadienileno,	6,10-hexadecadienileno,	6,11-
hexadecadienileno,	6,12-hexadecadienileno,	6,13-
hexadecadienileno,	6,14-hexadecadienileno,	6,15-
hexadecadienileno,	7,9-hexadecadienileno,	7,10-
hexadecadienileno,	7,11-hexadecadienileno,	7,12-
hexadecadienileno,	7,13-hexadecadienileno,	7,14-
hexadecadienileno,	7,15-hexadecadienileno,	8,10-
hexadecadienileno,	8,11-hexadecadienileno,	8,12-
hexadecadienileno,	8,13-hexadecadienileno,	8,14-
hexadecadienileno,	8,15-hexadecadienileno,	9,11-
hexadecadienileno,	9,12-hexadecadienileno,	9,13-

hexadecadienileno, 9,14-hexadecadienileno, 9,15-hexadecadienileno, 10,12-hexadecadienileno, 10,13-hexadecadienileno, 10,14-hexadecadienileno, 10,15-hexadecadienileno, 11,13-hexadecadienileno, 11,14-hexadecadienileno, 11,15-hexadecadienileno, 12,14-hexadecadienileno, 12,15-hexadecadienileno, 13,15-hexadecadienileno, y 13,16-hexadecadienileno. El grupo alcadienileno C₇₋₁₆ contiene dos dobles enlaces carbono-carbono y por lo tanto puede asumir estructuras cis y trans en cada uno de los enlaces independientemente, cualquiera de las cuales puede estar permitida.

[0033]

El "grupo alquilo C₁₋₁₈" (R⁴) se refiere al grupo alquilo que tiene 1 a 18 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios. Los ejemplos específicos del grupo alquilo C₁₋₁₈ incluyen los ejemplos específicos del "grupo alquilo C₁₋₁₇" (R^A y R^B), así como los siguientes, aunque el grupo alquilo C₁₋₁₈ que puede utilizarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₁₈] octadecilo, 1-metilheptadecilo, 2-metilheptadecilo, 3-metilheptadecilo, 4-metilheptadecilo, 5-metilheptadecilo, 6-metilheptadecilo, 7-metilheptadecilo, 8-metilheptadecilo, 9-metilheptadecilo, 10-metilheptadecilo, 11-metilheptadecilo, 12-metilheptadecilo, 13-metilheptadecilo, 14-metilheptadecilo, 15-metilheptadecilo, 16-metilheptadecilo, 1-etilhexadecilo, 2-etilhexadecilo, 3-etilhexadecilo, 4-etilhexadecilo, 5-etilhexadecilo, 6-etilhexadecilo, 7-etilhexadecilo, 8-etilhexadecilo, 9-etilhexadecilo, 10-etilhexadecilo, 11-etilhexadecilo, 12-etilhexadecilo, 13-etilhexadecilo, 14-etilhexadecilo, 1-propilpentadecilo, 2-propilpentadecilo, 3-propilpentadecilo, 4-propilpentadecilo, 5-propilpentadecilo, 6-

propilpentadecilo, 7-propilpentadecilo, 8-propilpentadecilo, 9-propilpentadecilo, 10-propilpentadecilo, 11-propilpentadecilo, 12-propilpentadecilo, 1-butiltetradecilo, 2-butiltetradecilo, 3-butiltetradecilo, 4-butiltetradecilo, 5-butiltetradecilo, 6-butiltetradecilo, 7-butiltetradecilo, 8-butiltetradecilo, 9-butiltetradecilo, 10-butiltetradecilo, 1-pentiltridecilo, 2-pentiltridecilo, 3-pentiltridecilo, 4-pentiltridecilo, 5-pentiltridecilo, 6-pentiltridecilo, 7-pentiltridecilo, 8-pentiltridecilo, 1-hexildodecilo, 2-hexildodecilo, 3-hexildodecilo, 4-hexildodecilo, 5-hexildodecilo, 6-hexildodecilo, 1-heptilundecilo, 2-heptilundecilo, 3-heptilundecilo, 4-heptilundecilo, 1-octildecilo, y 2-octildecilo.

[0034]

El "grupo alquilo C₁₋₁₈ opcionalmente sustituido" de R⁴ es preferiblemente un "grupo alquilo C₁₋₁₆ opcionalmente sustituido", más preferiblemente un "grupo alquilo C₁₋₁₄ opcionalmente sustituido".

[0035]

El "grupo alqueno C₃₋₁₈ " (R⁴) se refiere a un grupo alqueno que tiene 3 a 18 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios, y la posición de un doble enlace carbono-carbono también es arbitraria. Los ejemplos específicos del grupo alqueno C₃₋₁₈ incluyen los ejemplos específicos del "grupo alqueno C₃₋₁₇" (R^A y R^B) así como los siguientes, aunque el grupo alqueno C₃₋₁₈ que puede usarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C₁₈] 1-octadecenilo, 2-octadecenilo, 3-octadecenilo, 4-octadecenilo, 5-octadecenilo, 6-octadecenilo, 7-octadecenilo, 8-octadecenilo, 9-octadecenilo, 10-octadecenilo, 11-octadecenilo, 12-octadecenilo, 13-octadecenilo, 14-octadecenilo, 15-octadecenilo, 16-

octadecenilo, y 17-octadecenilo. El grupo alqueno C_{3-18} contiene un doble enlace carbono-carbono y por lo tanto puede asumir estructuras cis y trans, cualquiera de las cuales puede estar permitida.

[0036]

El "grupo alqueno C_{3-18} opcionalmente sustituido" de R^4 es preferiblemente un "grupo alqueno C_{5-18} opcionalmente sustituido", más preferiblemente un "grupo alqueno C_{7-18} opcionalmente sustituido".

[0037]

El "grupo alcadieno C_{15-18} " (R^4) se refiere a un grupo alcadieno que tiene de 15 a 18 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificado. Para la forma ramificada, el número de enlaces y la posición de unión en la cadena ramificada son arbitrarios, y la posición de un doble enlace carbono-carbono también es arbitraria. Los ejemplos específicos del grupo alcadieno C_{15-18} incluyen los ejemplos específicos del "grupo alcadieno C_{15-17} " (R^A y R^B) así como los siguientes, aunque el grupo alcadieno C_{15-18} que puede utilizarse en la presente invención no se limita a estos ejemplos:

[C_{18}] 1,3-octadecadieno, 1,4-octadecadieno, 1,5-octadecadieno, 1,6-octadecadieno, 1,7-octadecadieno, 1,8-octadecadieno, 1,9-octadecadieno, 1,10-octadecadieno, 1,11-octadecadieno, 1,12-octadecadieno, 1,13-octadecadieno, 1,14-octadecadieno, 1,15-octadecadieno, 1,16-octadecadieno, 1,17-octadecadieno, 2,4-octadecadieno, 2,5-octadecadieno, 2,6-octadecadieno, 2,7-octadecadieno, 2,8-octadecadieno, 2,9-octadecadieno, 2,10-octadecadieno, 2,11-octadecadieno, 2,12-octadecadieno, 2,13-octadecadieno, 2,14-octadecadieno, 2,15-octadecadieno, 2,16-octadecadieno, 2,17-octadecadieno, 3,5-octadecadieno, 3,6-octadecadieno, 3,7-octadecadieno, 3,8-

octadecadienilo, 3,9-octadecadienilo, 3,10-octadecadienilo,
 3,11-octadecadienilo, 3,12-octadecadienilo, 3,13-
 octadecadienilo, 3,14-octadecadienilo, 3,15-octadecadienilo,
 3,16-octadecadienilo, 3,17-octadecadienilo, 4,6-
 octadecadienilo, 4,7-octadecadienilo, 4,8-octadecadienilo,
 4,9-octadecadienilo, 4,10-octadecadienilo, 4,11-
 octadecadienilo, 4,12-octadecadienilo, 4,13-octadecadienilo,
 4,14-octadecadienilo, 4,15-octadecadienilo, 4,16-
 octadecadienilo, 4,17-octadecadienilo, 5,7-octadecadienilo,
 5,8-octadecadienilo, 5,9-octadecadienilo, 5,10-
 octadecadienilo, 5,11-octadecadienilo, 5,12-octadecadienilo,
 5,13-octadecadienilo, 5,14-octadecadienilo, 5,15-
 octadecadienilo, 5,16-octadecadienilo, 5,17-octadecadienilo,
 6,8-octadecadienilo, 6,9-octadecadienilo, 6,10-
 octadecadienilo, 6,11-octadecadienilo, 6,12-octadecadienilo,
 6,13-octadecadienilo, 6,14-octadecadienilo, 6,15-
 octadecadienilo, 6,16-octadecadienilo, 6,17-octadecadienilo,
 7,9-octadecadienilo, 7,10-octadecadienilo, 7,11-
 octadecadienilo, 7,12-octadecadienilo, 7,13-octadecadienilo,
 7,14-octadecadienilo, 7,15-octadecadienilo, 7,16-
 octadecadienilo, 7,17-octadecadienilo, 8,10-octadecadienilo,
 8,11-octadecadienilo, 8,12-octadecadienilo, 8,13-
 octadecadienilo, 8,14-octadecadienilo, 8,15-octadecadienilo,
 8,16-octadecadienilo, 8,17-octadecadienilo, 9,11-
 octadecadienilo, 9,12-octadecadienilo, 9,13-octadecadienilo,
 9,14-octadecadienilo, 9,15-octadecadienilo, 9,16-
 octadecadienilo, 9,17-octadecadienilo, 10,12-
 octadecadienilo, 10,13-octadecadienilo, 10,14-
 octadecadienilo, 10,15-octadecadienilo, 10,16-
 octadecadienilo, 10,17-octadecadienilo, 11,13-
 octadecadienilo, 11,14-octadecadienilo, 11,15-
 octadecadienilo, 11,16-octadecadienilo, 11,17-
 octadecadienilo, 12,14-octadecadienilo, 12,15-
 octadecadienilo, 12,16-octadecadienilo, 12,17-

octadecadienilo, 13,15-octadecadienilo, 13,16-octadecadienilo, 13,17-octadecadienilo, 14,16-octadecadienilo, 14,17-octadecadienilo, y 15,17-octadecadienilo. El grupo alcadienilo C₁₅₋₁₈ contiene dos dobles enlaces carbono-carbono y por lo tanto puede asumir estructuras cis y trans en cada uno de los enlaces independientemente, cualquiera de las cuales puede estar permitida.

[0038]

Los ejemplos del "sustituyente" que puede llevar cada uno de los grupos alquilo C₁₋₅ ((R¹, R², R¹¹, R¹² o R¹³); el grupo alquilo C₁₋₁₇, el grupo alqueno C₃₋₁₇ o el grupo alcadienilo C₁₅₋₁₇ (R^A o R^B/R^{A1} o R^{B1}); el grupo alqueno C₁₋₁₆, el grupo alqueno C₄₋₁₆ o el grupo alcadienilo C₇₋₁₆ (R³); y el grupo alquilo C₁₋₁₈, el grupo alqueno C₃₋₁₈ o el grupo alcadienilo C₁₅₋₁₈ (R⁴) incluyen átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, grupos acilo (por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo y un grupo propionilo), un grupo amino opcionalmente sustituido adicionalmente, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido adicionalmente, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido adicionalmente, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido adicionalmente, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido adicionalmente, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido adicionalmente, y un grupo sililo opcionalmente sustituido adicionalmente. Los ejemplos del "sustituyente adicional" que pueden llevar estos "sustituyentes" incluyen átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo sulfanilo.

[0039]

Z- no está particularmente limitado siempre que el anión pueda unirse eléctricamente a W, que es -N⁺R¹¹R¹²R¹³. Se prefiere un anión farmacológicamente aceptable. Los

ejemplos preferentes de Z- incluyen: iones de haluro (iones de fluoruro, iones de cloruro, iones de bromuro e iones de yoduro); aniones de ácidos inorgánicos tales como iones de ácido nítrico, iones de ácido sulfúrico e iones de ácido fosfórico; aniones de ácidos orgánicos tales como iones de ácido fórmico, iones de ácido acético, iones de ácido trifluoroacético, iones de ácido ftálico, iones de ácido fumárico, iones de ácido oxálico, iones de ácido tartárico, iones de ácido maleico, iones de ácido cítrico, iones de ácido succínico, iones de ácido málico, iones de ácido metanosulfónico, iones de ácido bencenosulfónico e iones de ácido p-toluenosulfónico; e iones de ácido aspártico.

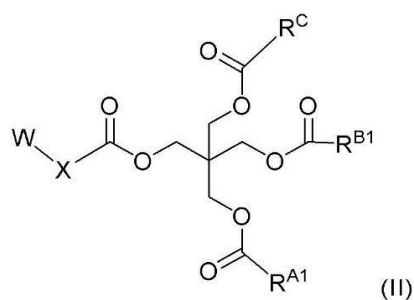
[0040]

El compuesto (I) se puede clasificar en los siguientes tres tipos dependiendo de las realizaciones de R^A y R^B , más específicamente, si cada uno de R^A y R^B es un grupo alquilo C_{1-17} opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo C_{3-17} opcionalmente sustituido, o un grupo alcadienilo C_{15-17} opcionalmente sustituido que no contiene enlace éster (en adelante, denominado "grupo $R^{A/B} 1$ ") o es $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$ que contiene un enlace éster (en adelante, denominado "grupo $R^{A/B} 2$ ").

[0041]

El primer tipo es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) (compuesto (II)). La fórmula (II) corresponde a la fórmula (I) en la que cada uno de R^A y R^B es el grupo 1 $R^{A/B}$ (que no contiene enlace éster). En este caso, R^A y R^B están representados por R^{A1} y R^{B1} , respectivamente. En la fórmula (II), los símbolos distintos de R^{A1} y R^{B1} son los definidos en la fórmula (I). El compuesto (II) es un lípido catiónico en el que solo una cadena lateral, es decir, la cadena lateral que contiene R^C , entre tres cadenas laterales tiene dos enlaces éster.

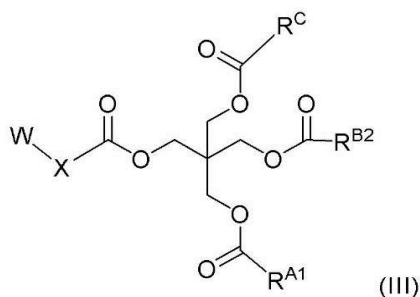
[Fórmula 10]



[0042]

El segundo tipo es un compuesto representado por la siguiente fórmula (III) (compuesto (III)). La fórmula (III) corresponde a la fórmula (I) en la que R^A es el grupo 1 $R^{A/B}$ (que no contiene enlace éster) y R^B es el grupo 2 $R^{A/B}$ (que contiene un enlace éster). En este caso, R^A y R^B están representados por R^{A1} y R^{B2} , respectivamente. En la fórmula (III), los símbolos distintos de R^{A1} y R^{B2} son los definidos en la fórmula (I). El compuesto (III) es un lípido catiónico en el que dos cadenas laterales, es decir, la cadena lateral que contiene R^C y la cadena lateral que contiene R^{B2} , entre las tres cadenas laterales, cada una tiene dos enlaces éster.

[Fórmula 11]

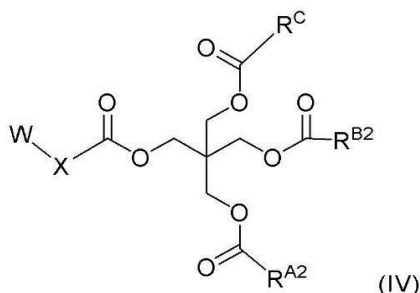


[0043]

El tercer tipo es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV) (compuesto (IV)). La fórmula (IV) corresponde a la fórmula (I) en la que cada uno de R^A y R^B es $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$ (grupo 2 $R^{A/B}$). En este caso, R^A y R^B están representados por R^{A2} y R^{B2} , respectivamente. Específicamente, en la fórmula (IV), todos los R^{A2} , R^{B2} y R^C se definen como $-R^3-C(O)O-R^4$ o $-R^3-OC(O)-R^4$. En la fórmula (IV), los símbolos distintos de R^{A2} y R^{B2} son los definidos

en la fórmula (I). El compuesto (IV) es un lípido catiónico en el que las tres cadenas laterales, es decir, toda la cadena lateral que contiene R^C , la cadena lateral que contiene R^{B2} y la cadena lateral que contiene R^{A2} tienen cada una dos enlaces éster.

[Fórmula 12]



[0044]

La sal del compuesto (I) es preferiblemente una sal farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de los mismos incluyen sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos y sales con aminoácidos básicos o ácidos.

[0045]

Los ejemplos preferentes de sales con bases inorgánicas incluyen: sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sal de aluminio; y sal de amonio. Se prefieren la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de calcio y la sal de magnesio, y son más preferentes la sal de sodio y la sal de potasio.

[0046]

Los ejemplos preferentes de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina [tris(hidroximetil)metilamina], terc-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, diciclohexilamina y N,N-dibenciletilenodiamina.

[0047]

Los ejemplos preferentes de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Se prefieren las sales con ácido clorhídrico y las sales con ácido fosfórico.

[0048]

Los ejemplos preferentes de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

[0049]

Los ejemplos preferentes de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina y ornitina.

[0050]

Los ejemplos preferentes de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico y ácido glutámico.

[0051]

En la presente invención, el compuesto de la presente invención puede usarse como un lípido catiónico. El lípido catiónico puede formar un complejo con una pluralidad de moléculas en un disolvente o un medio de dispersión. El complejo puede contener un componente adicional, además del compuesto de la presente invención. Los ejemplos del componente adicional incluyen otros componentes lipídicos y ácidos nucleicos.

[0052]

Los ejemplos de los otros componentes lipídicos incluyen lípidos estructurados que pueden constituir partículas lipídicas. Por ejemplo, al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en:

esteroles (por ejemplo, colesterol, éster de colesterol y hemisuccinato de colesterilo);

fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolinas (por ejemplo, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, palmitoiloleoilfosfatidilcolina, dilinolenoilfosfatidilcolina, MC-1010 (NOF Corporation), MC-2020 (NOF Corporation), MC-4040 (NOF Corporation), MC-6060 (NOF Corporation), y MC-8080 (NOF Corporation)), fosfatidilserinas (por ejemplo, dipalmitoilfosfatidilserina, distearoilfosfatidilserina, dioleoilfosfatidilserina, y palmitoiloleoilfosfatidilserina), fosfatidiletanolaminas (por ejemplo, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, distearoilfosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidiletanolamina, palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina, y lisofosfatidiletanolamina), fosfatidilinositol, y ácido fosfatídico); y

lípidos de polietilenglicol (lípidos PEG) (por ejemplo, PEG-DAA, PEG-DAG, conjugado de PEG-fosfolípido, PEG-Cer, PEG-colesterol, PEG-C-DOMG, 2KPEG-CMG, GM-020 (NOF Corporation), GS-020 (Corporación NOF) y GS-050 (Corporación NOF))

puede usarse como tal un lípido estructurado. En la presente invención, los tres miembros de un esteroil (en particular, colesterol), un fosfolípido (en particular, fosfatidilcolina) y un lípido de polietilenglicol se usan preferiblemente como lípidos estructurados.

[0053]

La relación entre el compuesto de la presente invención y el lípido estructurado en un componente lipídico mixto que forma la partícula lipídica de la presente invención se puede ajustar apropiadamente según un propósito o una aplicación. Por ejemplo, la relación del

lípidos estructurados es normalmente de 0,008 a 4 moles, preferiblemente de 0,4 a 1,5 moles, en base a 1 mol del compuesto de la presente invención. Según otra definición, los contenidos en el componente lipídico mixto son normalmente de 1 a 4 moles del compuesto de la presente invención, normalmente de 0 a 3 moles del esteroles, normalmente de 0 a 2 moles del fosfolípido y normalmente de 0 a 1 mol del lípido de polietilenglicol. En un aspecto más preferente, en el caso de utilizar el compuesto de la presente invención y un componente lipídico adicional en una mezcla, los contenidos son de 1 a 1,5 moles del compuesto de la presente invención, 0 a 1,25 moles del esteroles, 0 a 0,5 moles del fosfolípido y de 0 a 0,125 moles del lípido de polietilenglicol.

[0054]

El compuesto de la presente invención puede usarse para producir la partícula lipídica de la presente invención. La partícula lipídica de la presente invención significa el complejo descrito anteriormente excepto que el complejo no contiene un ácido nucleico. La forma de la partícula lipídica de la presente invención no está particularmente limitada e incluye, por ejemplo, un complejo ensamblado por el compuesto de la presente invención, etc. para constituir una forma esférica, un complejo así ensamblado sin constituir una forma específica, un complejo disuelto en un disolvente y un complejo disperso uniforme o no uniformemente en un medio de dispersión.

[0055]

La partícula lipídica de la presente invención (por ejemplo, una partícula lipídica constituida por el compuesto de la presente invención y un lípido estructurado adicional) puede usarse para producir, por ejemplo, la composición de la presente invención que contiene la

partícula lipídica y un ácido nucleico (en particular, un ácido nucleico que es una sustancia útil para una aplicación farmacéutica o una aplicación con fines de investigación). La composición de la presente invención se puede utilizar como medicamento o como reactivo. En la composición de la presente invención, se prefiere que la proporción máxima posible del ácido nucleico se encapsule en la partícula lipídica (es decir, la tasa de encapsulación debe ser alta).

[0056]

El "ácido nucleico" puede ser cualquier molécula de nucleótidos polimerizados y moléculas que tengan funciones equivalentes a las de los nucleótidos. Los ejemplos del mismo pueden incluir ARN que es un polímero de ribonucleótidos, ADN que es un polímero de desoxirribonucleótidos, un polímero de una mezcla de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos, y un polímero de nucleótidos que contiene un análogo de nucleótidos. Alternativamente, se puede usar un polímero de nucleótidos que contenga un derivado de ácido nucleico. El ácido nucleico puede ser un ácido nucleico de cadena simple o un ácido nucleico de doble cadena. El ácido nucleico de doble cadena también incluye un ácido nucleico de doble cadena en el que una de las cadenas se hibrida en condiciones estrictas con la otra cadena.

[0057]

El análogo de nucleótido puede ser cualquier molécula siempre que la molécula sea un ribonucleótido, un desoxirribonucleótido, ARN o ADN modificado para mejorar la resistencia a la nucleasa, para estabilizar, para mejorar la afinidad por un ácido nucleico de cadena complementaria, para mejorar la permeabilidad celular, o para visualizar la molécula, en comparación con el ARN o el ADN. El análogo de nucleótido puede ser una molécula natural o una molécula no

natural. Los ejemplos de los mismos incluyen un análogo de nucleótido con un resto de azúcar modificado y un análogo de nucleótido con un enlace fosfodiéster modificado.

[0058]

El análogo de nucleótido con un resto de azúcar modificado puede ser cualquier molécula siempre que se añada una sustancia estructural química arbitraria o se sustituya por una parte o la totalidad de la estructura química de un azúcar en un nucleótido. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-metil ribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-propil ribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-metoxietoxi ribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-metoxietil ribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-[2-(guanidio)etil] ribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-fluororibosa, un análogo de ácido nucleico con un resto de azúcar sustituido por un anillo de morfolino (ácido nucleico de morfolino), ácido nucleico con puente (BNA) que tiene dos estructuras cíclicas mediante la introducción de una estructura con puente en el resto de azúcar, más específicamente, ácido nucleico bloqueado (LNA) con un átomo de oxígeno en la posición 2' y un átomo de carbono en la posición 4' con puente a través de metileno, y ácido nucleico con puente de etileno (ENA) [Nucleic Acid Research, 32, e175 (2004)], y ácido nucleico con puente de amida (AmNA) con un átomo de carbono en la posición 2' y un átomo de carbono en la posición 4' con puente a través de un enlace amida, y puede incluir además ácido nucleico peptídico (PNA) [Acc. Chem. Res., 32, 624 (1999)], ácido nucleico oxipeptídico (OPNA) [J. En el. Chem. Soc., 123, 4653 (2001)], y ácido ribonucleico peptídico (PRNA) [J. En el. Chem. Soc., 122, 6900 (2000)].

[0059]

El análogo de nucleótido con un enlace fosfodiéster modificado puede ser cualquier molécula siempre que se añada una sustancia química estructural arbitraria o se reemplace por una parte o la totalidad de la estructura química de un enlace fosfodiéster en un nucleótido. Los ejemplos específicos del mismo pueden incluir un análogo de nucleótido sustituido por un enlace fosforotioato y un análogo de nucleótido sustituido por un enlace fosforamidato N3'-P5' [Cell Engineering, 16, 1463-1473 (1997)] [RNAi Method and Antisense Method, Kodansha Ltd. (2005)].

[0060]

El derivado de ácido nucleico puede ser cualquier molécula siempre que la molécula sea un ácido nucleico con otra sustancia química añadida para mejorar la resistencia a la nucleasa, para estabilizar, para mejorar la afinidad por un ácido nucleico de cadena complementaria, para mejorar la permeabilidad celular, o para visualizar la molécula, en comparación con un ácido nucleico. Los ejemplos específicos del mismo pueden incluir un derivado con 5'-poliamina añadida, un derivado con colesterol añadido, un derivado con esteroide añadido, un derivado con ácido biliar añadido, un derivado con vitamina añadida, un derivado con Cy5 añadido, un derivado con Cy3 añadido, un derivado con 6-FAM añadido y un derivado con biotina añadida.

[0061]

El ácido nucleico según la presente invención no está particularmente limitado y puede ser un ácido nucleico destinado, por ejemplo, a la mejora de una enfermedad, síntoma, trastorno o morbilidad, y a la reducción de una enfermedad, un síntoma, un trastorno o una condición patológica o la prevención de la aparición de la misma (en la presente especificación, también denominada "tratamiento,

etc. de una enfermedad"), o puede ser un ácido nucleico para regular la expresión de la proteína deseada útil para la investigación, aunque no contribuya con el tratamiento, etc. de una enfermedad.

[0062]

La información sobre un gen o un polinucleótido relacionado con una enfermedad (en la presente especificación, también denominada "gen relacionado con la enfermedad") está disponible, por ejemplo, en el Instituto de Medicina Genética McKusick-Nathans, Universidad Johns Hopkins (Baltimore, Md.) y el Centro Nacional de Información Biotecnológica, Biblioteca Nacional de Medicina (Bethesda, Md.).

[0063]

Los ejemplos específicos del ácido nucleico según la presente invención incluyen ADN de cadena simple, ADN de doble cadena, ARNsi, ARNmi, imitador de ARNmi, ácido nucleico antisentido, ribozima, ARNm, ARNg, ácido nucleico señuelo y aptámero, cada uno de los cuales puede ser un análogo o derivado obtenido por modificación artificial. El ácido nucleico es preferiblemente ADN o ARN tal como ADN de cadena simple, ADN de doble cadena, ARNsi, ARNm o ARNg, o un análogo o derivado del mismo obtenido por modificación artificial.

[0064]

En la presente invención, el "ARNsi" significa ARN de doble cadena de 10 a 30 bases, preferiblemente de 15 a 25 bases, o un análogo del mismo, que contiene secuencias complementarias. El ARNsi tiene preferentemente de 1 a 3, más preferentemente 2 bases salientes en el extremo 3'. El resto de la secuencia complementaria puede ser completamente complementario o puede contener una base no complementaria y, preferiblemente, es completamente complementario.

[0065]

El ARNsi según la presente invención no está particularmente limitado y, por ejemplo, se puede usar ARNsi para disminuir la expresión génica de un gen relacionado con una enfermedad. El gen relacionado con la enfermedad se refiere a un gen o polinucleótido arbitrario que produce un producto de transcripción o traducción a un nivel anormal o en una forma anormal en una célula derivada de un tejido afectado en comparación con una célula o tejido de control no enfermo. Alternativamente, el ARNsi para regular la expresión de la proteína deseada útil para la investigación puede usarse como el ARNsi según la presente invención.

[0066]

En la presente invención, el "ARNm" significa ARN que contiene una secuencia de nucleótidos traducible en una proteína. El ARNm según la presente invención no está particularmente limitado siempre que el ARNm pueda provocar la expresión intracelular de la proteína deseada. El ARNm es preferiblemente ARNm útil para una aplicación farmacéutica (por ejemplo, una aplicación para el tratamiento de enfermedades) y/o una aplicación con fines de investigación. Los ejemplos de dicho ARNm incluyen ARNm para la expresión intracelular de una proteína marcadora como la luciferasa.

[0067]

En la presente invención, el "ARNg" significa ARN guía adaptado a un sistema CRISPR. El ARNg según la presente invención puede estar en forma de una sola cadena de ARN compuesta por ARNcr y ARNtracr unidos entre sí, es decir, ARN quimérico (denominadas ARN guía simple, ARNsg, etc.), o pueden estar en forma de cadenas de ARN simples individuales que no están unidas (una combinación de dos

cadenas de ARN o una combinación de tres o más cadenas de ARN).

[0068]

En la presente invención, el "ADN" significa ADN que contiene una secuencia de nucleótidos transcribible en ARNm. El ADN según la presente invención no está particularmente limitado siempre que el ADN se transcriba en el ARNm deseado en una célula. El ADN es preferiblemente ADN útil para una aplicación farmacéutica (por ejemplo, una aplicación para el tratamiento de enfermedades) y/o una aplicación para un propósito de investigación. Los ejemplos de dicho ADN incluyen ADN plasmídico (ADNp), ADN monocatenario (ADNss), nanoplásmido, ADN en minicírculo (Minicírculo), ADN de extremo cerrado (ADNce), ADN doggybone (ADNdb), ADN en minicadena (ADNms) y ADN lineal (ADNlin). Los ejemplos de dicho ADN incluyen ADN para la expresión intracelular de una proteína marcadora como la luciferasa.

[0069]

El ADN según la presente invención puede contener un potenciador o un promotor. El potenciador o el promotor según la presente invención no están particularmente limitado siempre que el potenciador o el promotor puedan controlar la transcripción en el ARNm deseado en una célula. Los ejemplos del promotor o potenciador incluyen el potenciador o promotor de ApoE/hAAT, el promotor CAG, el promotor de CMV (citomegalovirus), el promotor o potenciador de RSV (virus del sarcoma de Rous), el promotor de SV40, el promotor de DHFR (dihidrofolato reductasa), el promotor de EF1 α , EF y promotor de CBA (actina β de pollo), promotor de PGK (fosfoglicerato quinasa), promotor de hSYN (sinapsina humana), promotor MND, promotor de RSV (Rous sarcoma virus LTR), promotor de beta actina + intrón de pollo, promotor de TRE (elemento sensible a tetraciclina),

promotor de UBC (ubiquitina C), promotor de MSCV U3 (virus de células madre murinas LTR), promotor de GALV U3 (virus de la leucemia del simio gibón LTR), promotor de GUSB (beta glucuronidasa), promotor de MeCP2, promotor de GFAP (proteína ácida fibrilar glial), promotor de beta actina humana, promotor de EBV (virus de Epstein-Barr) y promotor de SFFV (virus formador de foco en el bazo LTR). El potenciador o promotor es preferentemente el promotor de CMV o el promotor de CAG.

[0070]

Los ejemplos de la enfermedad descrita anteriormente incluyen, pero no se limitan particularmente a, las enfermedades descritas en (1)-(7) a continuación. Los ejemplos de los genes relacionados con la enfermedad se muestran entre paréntesis "()", excepto en el caso en que se describen ejemplos específicos de la enfermedad. Los ejemplos del ácido nucleico según la presente invención también incluyen ácidos nucleicos que regulan los niveles de expresión de estos genes relacionados con enfermedades (o proteínas codificadas por ellos).

[0071]

(1) Enfermedades hematológicas: anemia (CDAN1, CDA1, RPS19, DBA, PKLR, PK1, NT5C3, UMPH1, PSN1, RHAG, RH50A, NRAMP2, SPTB, ALAS2, ANH1, ASB, ABCB7, ABC7, y ASAT), síndrome de linfocitos desnudos (TAPBP, TPSN, TAP2, ABCB3, PSF2, RING11, MHC2TA, C2TA, y RFX5), enfermedades hemorrágicas (TBXA2R, P2RX1, y P2X1), deficiencia de factor H y factor 1 similar al factor H (HF1, CFH, y HUS), deficiencia de factor V y factor VIII (MCFD2), deficiencia de factor VII (F7), deficiencia de factor X (F10), deficiencia de factor XI (F11), deficiencia de factor XII (F12 y HAF), deficiencia de factor XIIIIA (F13A1 y F13A), deficiencia de factor XIIIB (F13B), anemia de fanconi (FANCA, FACA, FA1, FA, FAA, FAAP95, FAAP90, FLJ34064, FANCB,

FANCC, FACC, BRCA2, FANCD1, FANCD2, FANCD, FACD, FAD, FACE, FACE, FANCF, XRCC9, FANCG, BRIP1, BACH1, FANCI, PHF9, FANCL, FANCM, y KIAA1596), linfocitosis hemofagocítica (PRF1, HPLH2, UNC13D, MUNC13-4, HPLH3, HLH3 y FHL3), hemofilia A (F8, F8C y HEMA), hemofilia B (F9 y HEMB), trastornos hemorrágicos (PI, ATT y F5) , defecto leucocitario (ITGB2, CD18, LCAMB, LAD, EIF2B1, EIF2BA, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B5, LVWM, CACH, CLE, y EIF2B4), anemia de células falciformes (HBB), talasemia (HBA2, HBB, HBD, LCRB, y HBA1), enfermedad de von Willebrand (VWF), hipoalbuminemia, hipovolemia, deficiencia congénita severa de proteína C, deficiencia de protrombina, etc.

[0072]

(2) Enfermedades inflamatorias o inmunológicas: AIDS (KIR3DL1, NKAT3, NKB1, AMB1, KIR3DS1, IFNG, CXCL12, y SDF1), síndrome linfoproliferativo autoinmune (TNFRSF6, APT1, FAS, CD95, y ALPS1A), enfermedad de inmunodeficiencia combinada (IL2RG, SCIDX1, SCIDX, y IMD4), infección por VIH (CCL5, SCYA5, D17S135E, TCP228, IL10, CSIF, CMKBR2, CCR2, DMKBR5, CCKR5, y CCR5), enfermedad de inmunodeficiencia (CD3E, CD3G, AICDA, AID, HIGM2, TNFRSF5, CD40, UNG, DGU, HIGM4, TNFSF5, CD40LG, HIGM1, IGM, FOXP3, IPEX, AIID, XPID, PIDX, TNFRSF14B, y TACI), inflamación (IL10, IL-1, IL-13, IL-17, IL-23, y CTLA4), enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa (JAK3, JAK1, DCLRE1C, ATREMIS, SCIDA, RAG1, RAG2, ADA, PTPRC, CD45, LCA, IL7R, CD3D, T3D, IL2RG, SCIDX1, SCIDX, y IMD4), inmunodeficiencia primaria, inmunodeficiencia secundaria, neuropatía motora multifocal, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, lupus eritematoso

discoide, enfermedad de Castleman, espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis nodosa, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerodermia, lupus eritematoso profundo, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes mellitus tipo I y tipo II, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis crónica activa, miastenia grave, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Addison, respuesta inmune anormal, artritis, dermatitis, radiodermatitis, cirrosis biliar primaria, etc.

[0073]

(3) Enfermedades metabólicas, hepáticas o renales: neuropatía amiloide (TTR y PALB), amiloidosis (APOA1, APP, AAA, CVAP, AD1, GSN, FGA, LYZ, TTR y PALB), esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática (COL1A1), cirrosis hepática (KRT18, KRT8, CIRH1A, NAIC, TEX292 y KIAA1988), fibrosis quística (CFTR, ABCC7, CF y MRP7), enfermedad por almacenamiento de glucógeno (SLC2A2, GLUT2, G6PC, G6PT, G6PT1, GAA, LAMP2, LAMPB, AGL, GDE, GBE1, GYS2, PYGL y PFKM), adenoma hepatocelular (TCF1, HFN1A y MODY3), insuficiencia hepática (SCOD1 y SCO1), deficiencia de lipasa hepática (LIPC), hepatoblastoma (CTNNB1, PDGRL, PDGRL, PRLTS, AXIN1, AXIN, TP53, P53, LFS1, IGF2R, MPRI, MET, CASP8, y MCH5), enfermedad renal quística medular (UMOD, HNFJ, FJHN, MCKD2, y ADMCKD2), fenilcetonuria (PAH, PKU1, QDPR, DHPR y PTS), enfermedades poliquísticas del riñón y del hígado (FCYT, PKHD1, APRKD, PDK1, PDK2, PDK4, PDKTS, PRKCSH, G19P1, PCLD y SEC63), síndrome de Hunter, enfermedad lisosomal, enfermedad de Fabry, enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, mucopolisacaridosis, hipoparatiroidismo, enfermedad de Wilson, etc.

[0074]

(4) Enfermedades neurológicas: ALS (SOD1, ALS2, STEX, FUS, TARDBP, y VEGF), enfermedad de alzheimer (APP, AAA, CVAP, AD1, APOE, AD2, PSEN2, AD4, STM2, APBB2, FE65L1, NOS3, PLA2, URK, ACE, DCP1, ACE1, MPO, PACIP1, PAXIP1L, PTIP, A2M, BLMH, BMH, PSEN1, y AD3), autismo (BZRAP1, MDGA2, GLO1, MECP2, RTT, PPMX, MRX16, MRX79, NLGN3, NLGN4, KIAA1260, y AUTSX2), síndrome X frágil (FMR2, FXR1, FXR2, y mGLUR5), enfermedad de Huntington (HD, IT15, PRNP, PRIP, JPH3, JP3, HDL2, TBP, y SCA17), enfermedad de Parkinson (NR4A2, NURR1, NOT, TINUR, SNCAIP, TBP, SCA17, SNCA, NACP, PARK1, PARK4, DJ1, DBH, y NDUFV2), Síndrome de Rett (MECP2, RTT, PPMX, MRX16, MRX79, CDKL5 y STK9), esquizofrenia (GSK3, 5-HTT, COMT, DRD, SLC6A3, DAOA y DTNBP1), trastorno relacionado con la secretasa (APH-1), etc.

[0075]

(5) Enfermedades oculares: degeneración macular relacionada con la edad (Abcr, Ccl2, cp, Timp3, cathepsin D, Vldlr, y Ccr2), catarata (CRYAA, CRYA1, CRYBB2, CRYB2, PITX3, BFSP2, CP49, CP47, PAX6, AN2, MGDA, CRYBA1, CRYB1, CRYGC, CRYG3, CCL, LIM2, MP19, CRYGD, CRYG4, BSFP2, CP49, CP47, HSF4, CTM, MIP, AQP0, CRYAB, CRYA2, CTPP2, CRYBB1, CRYGD, CRYG4, CRYA1, GJA8, CX50, CAE1, GJA3, CX46, CZP3, CAE3, CCM1, CAM, y KRIT1), opacidad corneal (APOA1, TGFB1, CSD2, CDGG1, CSD, BIGH3, CDG2, TASTD2, TROP2, M1S1, VSX1, RINX, PPCD, PPD, KTCN, COL8A2, FECD, PPCD2, PIP5K3, y CFD), córnea plana congénita familiar (KERA y CNA2), glaucoma (MYOC, TIGR, GLC1A, JOAG, GPOA, OPTN, GLC1E, FIP2, HYPL, NRP, CYP1B1, GLC3A, OPA1, NTG, NPG, CYP1B1, y GLC3A), Amaurosis congénita de Leber (CRB1, RP12, CRX, CORD2, CRD, RPGRIP1, LCA6, CORD9, RPE65, RP20, AIPL1, LCA4, GUCY2D, GUC2D, LCA1, CORD6, RDH12, y LCA3), distrofia macular (ELOVL4, ADMD, STGD2, STGD3, RDS, RP7, PRPH2, PRPH, AVMD, AOFMD, y VMD2), etc.

[0076]

(6) Enfermedades neoplásicas: tumor maligno, glaucoma neovascular, hemangioma infantil, angioedema hereditario, mieloma múltiple, sarcoma crónico, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, proliferación vascular, caquexia, metástasis de cáncer de mama, etc., cánceres (por ejemplo, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer colorrectal familiar, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis y tumor del estroma gastrointestinal), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y mesotelioma maligno), mesotelioma, cáncer de páncreas (por ejemplo, cáncer de páncreas ductal), cáncer de estómago (por ejemplo, adenocarcinoma papilar, adenocarcinoma mucoso y carcinoma adenoescamoso), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama ductal invasivo, cáncer de mama ductal no invasivo y cáncer de mama inflamatorio), cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer de ovario epitelial, tumor extragonadal de células germinales, tumor de células germinales de ovario y tumor de ovario de bajo potencial maligno), cáncer de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata dependiente de hormonas y cáncer de próstata independiente de hormonas), cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer de hígado primario y cáncer de las vías biliares extrahepáticas), cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer de tiroides medular), cáncer de riñón (por ejemplo, cáncer de células renales y cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter), cáncer de útero, tumor cerebral (por ejemplo, astrocitoma pineal, astrocitoma pilocítico, astrocitoma difuso y astrocitoma anaplásico), melanoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de sangre, etc., incluidos mieloma múltiple, adenoma pituitario, glioma, schwannoma acústico, sarcoma de retina, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de lengua, timoma, cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de colon, cáncer de recto, carcinoma hepatocelular, tumor endocrino

pancreático, cáncer de las vías biliares, cáncer de vesícula biliar, cáncer de pene, cáncer de uréter, tumor testicular, cáncer de vulva, cáncer de cuello uterino, cáncer del cuerpo uterino, sarcoma uterino, enfermedad trofoblástica, cáncer de vagina, cáncer de piel, micosis fungoide, tumor de células basales, sarcoma de tejidos blandos, linfoma maligno, enfermedad de Hodgkin, síndrome mielodisplásico, leucemia de células T en adultos, enfermedad mieloproliferativa crónica, tumor endocrino pancreático, histiocitoma fibroso, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma y cáncer de origen primario desconocido), leucemia (por ejemplo, leucemia aguda (por ejemplo, leucemia linfática aguda y leucemia mieloide aguda), leucemia crónica (por ejemplo, leucemia linfática crónica y leucemia mieloide crónica) y síndrome mielodisplásico), sarcoma uterino (por ejemplo, tumor mesodérmico mixto, leiomiosarcoma uterino y tumor del estroma endometrial), mielofibrosis, etc.

[0077]

(7) Otras enfermedades: nefropatía IgA, anemia aplásica, sarcoidosis, síndrome de Williams, síndrome de Marfan, distrofia muscular, degeneración espinocerebelosa, hipoparatiroidismo, pénfigo, penfigoide, esclerosis lateral amiotrófica, esquistorraquis, miocardiopatía hipertrófica, púrpura trombocitopénica idiopática, espondilitis anquilosante, osteomalacia, dermatomiositis, enfermedad relacionada con IgG4, síndrome de Usher, síndrome de Apert, síndrome de Alport, síndrome de Angelman, síndrome de West, atrofia muscular espinal, síndrome de Werner, enfermedad de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Crouzon, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de POEMS, enfermedad priónica, síndrome de Shy-Drager, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Stevens-Johnson, SMON, síndrome de Sotos, síndrome de Dravet, síndrome de Noonan,

enfermedad de Buerger, enfermedad de Hirschsprung, síndrome de Pfeiffer, tetralogía de Fallot, fenilcetonuria, síndrome de Prader-Willi, porfiria, enfermedad mitocondrial, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, hipercolesterolemia familiar, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Kabuki, hepatitis fulminante, complejo de esclerosis tuberosa, poliarteritis nodosa, púrpura trombocitopénica trombótica, poliangitis microscópica, colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, sinusitis eosinofílica, arteritis de Takayasu, osteogénesis imperfecta, enfermedad mixta del tejido conectivo, neuromielitis óptica, hepatitis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, xeroderma pigmentosa, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Still del adulto, siringomielia, miopatía congénita, esclerodermia generalizada, atrofia multisistémica, síndrome de aortitis, degeneración corticobasal, atresia biliar, insomnio familiar fatal, necrólisis epidérmica tóxica, neumonía intersticial idiopática, condrodistrofia fetal, psoriasis pustulosa, hipertensión arterial pulmonar, miositis por cuerpos de inclusión, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, infección activa crónica por el virus de Epstein-Barr, retinitis pigmentosa, enfermedad de Cushing, pioderma crónico familiar, riñón poliquístico autosómico dominante, síndrome de delección 1p36, síndrome de delección 22q11.2, mielopatía asociada a HTLV-1, síndrome de Aicardi, síndrome de Weaver, granulomatosis con poliangitis, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Emanuel, síndrome de Klippel-Trenaay-Weber, síndrome de Cockayne, síndrome de Costello, síndrome de Coffin-Siris, síndrome de Coffin-Lowry, síndrome de Smith-Magenis, displasia tanatofórica, enfermedad de Tangier, síndrome CHARGE, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad peroxisomal, epilepsia con ausencia mioclónica, síndrome de Moebius, enfermedad de

Menkes, linfangioleiomiomatosis, síndrome de Rubinstein-Taybi, neuropatía óptica hereditaria de Leber, panencefalitis esclerosante subaguda, osificación del ligamento amarillo, pénfigo crónico benigno familiar, albinismo oculocutáneo, arteritis de células gigantes, osificación del ligamento longitudinal posterior, estenosis espinal cervical y lumbar coexistentes, síndrome de hiper IgD, policondritis recidivante, atresia de la válvula tricúspide, ictiosis congénita, síndrome de poliesplenía, pseudoxantoma elástico, hidropesía endolinfática retardada, síndrome de Nakajo-Nishimura, hipofosfatasia, hipertensión portal idiopática, enfermedad de Nasu-Hakola, encefalitis aguda con convulsiones parciales repetitivas refractarias, defecto del ciclo de la urea, proteinosis alveolar pulmonar, hemoglobinuria paroxística nocturna, paquidermoperiostosis, bronquiolitis obliterante, síndrome de Arima, encefalopatía aguda con convulsiones bifásicas y difusión reducida tardía, síndrome de Epstein, anemia de fanconi, síndrome de delección 4p, síndrome de delección 5p, enfermedad de Ullrich, síndrome del cuerno occipital, complejo de Carney, deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, síndrome de Galloway-Mowat, síndrome de Mowat-Wilson, síndrome de Young-Simpson, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Rothmund-Thomson, artritis piógena estéril, síndrome de pioderma gangrenoso y acné, cistitis intersticial, malformación linfática gigante, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis, hemorrafilia autoinmune XIII, anemia diseritropoyética congénita, displasia septo-óptica, síndrome branquio-oto-renal, etc.

[0078]

La composición de la presente invención como medicamento se puede producir mediante un método conocido en el campo de las técnicas de formulación farmacéutica utilizando un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos de la forma de dosificación del medicamento pueden incluir preparaciones para administración parenteral (por ejemplo, soluciones tal como inyecciones) complementadas con agentes auxiliares de uso común tal como un tampón y/o un estabilizador, y preparaciones locales tal como ungüentos, cremas, soluciones o emplastos complementados con vehículos farmacéuticos de uso común.

[0079]

La composición de la presente invención puede usarse para transferir un ingrediente activo a muchos tipos de células, tejidos u órganos. Los ejemplos de la célula a la que se puede aplicar la composición de la presente invención incluyen célula de bazo, célula nerviosa, célula glial, célula B pancreática, célula de la médula ósea, célula mesangial, célula de Langerhans, célula epidérmica, célula epitelial, célula endotelial, fibroblasto, célula fibrosa, célula muscular (por ejemplo, célula muscular esquelética, célula muscular cardíaca, mioblasto, y célula satélite), célula grasa, célula inmune (por ejemplo, macrófago, célula T, célula B, célula asesina natural, mastocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos y megacariocitos), células sinoviales, células de cartílago, células óseas, osteoblastos, osteoclastos, células de glándula mamaria, células hepáticas o células del estroma, óvulo, espermatozoide o célula progenitora inducible para diferenciarse en estas células, célula madre (incluyendo, por ejemplo, célula madre pluripotente inducida (célula iPS) y célula madre embrionaria (célula ES)), célula sanguínea, ovocito, y óvulo fecundado. Los ejemplos del tejido u órgano al que se puede aplicar la composición de la presente invención incluyen cada tejido u órgano donde están presentes las células descritas anteriormente, por ejemplo, cerebro, cada sitio del cerebro (por ejemplo, bulbo olfatorio, núcleo amigdalino, ganglios basales

cerebrales, hipocampo, tálamo, hipotálamo, núcleo hipotalámico, corteza cerebral, médula oblonga, cerebelo, lóbulo occipital, lóbulo frontal, lóbulo temporal, putamen, núcleo caudado, cuerpo calloso y sustancia negra), médula espinal, glándula pituitaria, estómago, páncreas, riñón, hígado, glándula genital, glándula tiroides, vesícula biliar, médula ósea, glándula suprarrenal, piel, músculo, pulmón, tracto gastrointestinal (por ejemplo, intestino grueso e intestino delgado), vaso vascular, corazón, glándula timo, bazo, glándula submandibular, sangre periférica, célula de sangre periférica, próstata, testículo, orchis, ovario, placenta, útero, hueso, articulación y esqueleto músculos. Estas células, tejidos u órganos pueden ser células cancerosas, tejidos cancerosos o similares resultantes de una transformación maligna.

[0080]

El compuesto, la partícula lipídica y la composición de la presente invención pueden usarse con estabilidad, baja toxicidad y seguridad. En el caso de utilizar la composición de la presente invención in vivo o como medicamento, la composición se puede administrar a un receptor (por ejemplo, un ser humano o un mamífero no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, un hámster, un conejo, gato, perro, vaca, oveja o mono) (preferiblemente un ser humano)) de tal manera que una cantidad eficaz del ácido nucleico se administre a una célula diana.

[0081]

En el caso de usar la composición de la presente invención in vivo o como medicamento, la composición se puede administrar de manera segura como una preparación farmacéutica, por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales y comprimidos de desintegración oral), polvos, gránulos, cápsulas

(incluyendo cápsulas blandas y microcápsulas), soluciones, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones, inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares e inyecciones intraperitoneales), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones de administración transnasal, preparaciones transdérmicas, ungüentos), supositorios (por ejemplo, supositorios rectales y óvulos vaginales), gránulos, agentes transnasales, agentes transpulmonares (inhalantes), o gotas, por vía oral o parenteral (por ejemplo vía de administración local, rectal o intravenosa). Estas preparaciones pueden ser preparaciones de liberación controlada como preparaciones de liberación rápida o preparaciones de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de liberación sostenida).

[0082]

A continuación, se describirá un método para producir el compuesto de la presente invención.

[0083]

Un material de partida o un reactivo usado en cada paso del método de producción que se proporciona a continuación y el compuesto obtenido pueden formar cada uno una sal. Los ejemplos de tal sal incluyen lo mismo que la sal mencionada anteriormente del compuesto de la presente invención.

[0084]

Cuando el compuesto obtenido en cada paso es un compuesto libre, este compuesto puede convertirse en una sal de interés por mediante método conocido. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada paso es una sal, esta sal puede convertirse en una forma libre u otro tipo de sal de interés mediante un método conocido.

[0085]

El compuesto obtenido en cada paso puede utilizarse en la siguiente reacción en forma de su solución de reacción o después de haber sido obtenido como producto crudo. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada paso puede aislarse y/o purificarse de la mezcla de reacción mediante un enfoque de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento o cromatografía según un método de rutina.

[0086]

Si un material de partida o un compuesto reactivo para cada paso está disponible en el mercado, el producto disponible en el mercado se puede utilizar directamente.

[0087]

En la reacción de cada paso, el tiempo de reacción puede diferir según el reactivo o el disolvente utilizado y normalmente es de 1 minuto a 72 horas, preferiblemente de 10 minutos a 48 horas, a menos que se especifique lo contrario.

[0088]

En la reacción de cada paso, la temperatura de reacción puede diferir según el reactivo o el disolvente utilizado y suele ser de -78 °C a 300 °C, preferiblemente de -78 °C a 150 °C, a menos que se especifique lo contrario.

[0089]

En la reacción de cada paso, la presión puede diferir según el reactivo o el disolvente utilizado y normalmente es de 1 atm a 20 atm, preferiblemente de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

[0090]

En la reacción de cada paso, puede usarse un aparato de síntesis de microondas, por ejemplo, Initiator fabricado por Biotage Japan Ltd. La temperatura de reacción puede diferir según el reactivo o el disolvente utilizado y suele

ser de temperatura ambiente a 300 °C, preferiblemente temperatura ambiente a 250 °C, más preferiblemente 50 °C a 250 °C, a menos que se especifique lo contrario. El tiempo de reacción puede diferir según el reactivo o el disolvente utilizado y normalmente es de 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 1 minuto a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

[0091]

En la reacción de cada paso, el reactivo se usa de 0,5 equivalentes a 20 equivalentes, preferiblemente de 0,8 equivalentes a 5 equivalentes, en base al sustrato, a menos que se especifique lo contrario. En el caso de usar el reactivo como catalizador, el reactivo se usa de 0,001 equivalentes a 1 equivalente, preferiblemente 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes, en base al sustrato. Cuando el reactivo también sirve como disolvente de reacción, el reactivo se usa en la cantidad como disolvente.

[0092]

En la reacción de cada paso, esta reacción se lleva a cabo sin disolvente o por disolución o suspensión en un disolvente apropiado, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen los disolventes descritos en los Ejemplos y los siguientes:

[0093]

alcoholes: metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, alcohol terc-butílico, 2-methoxietanol, y similares;

éteres: éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter metílico de ciclopentilo, y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno, y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, heptano, y similares;

amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidons, y similares;

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;

nitrilos: acetonitrilo y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;

bases orgánicas aromáticas: piridinas y similares;

anhídridos de ácido: anhídrido acético y similares;

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;

ésteres: acetato de etilo, éster isopropílico del ácido acético y similares;

cetonas: acetona, metiletilcetona y similares; y agua.

Se pueden usar dos o más de estos disolventes como una mezcla en una relación apropiada.

[0094]

En el caso de utilizar una base en la reacción de cada paso, por ejemplo, se utiliza la siguiente base o una base descrita en los Ejemplos:

[0095]

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio y similares;

sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y similares;

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares;

alcóxidos metálicos: etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

amidas metálicas: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares; y

litios orgánicos: n-butillitio, sec-butillitio y similares.

[0096]

En el caso de usar un ácido o un catalizador ácido en la reacción de cada paso, por ejemplo, se usa el siguiente ácido o catalizador ácido o un ácido o un catalizador ácido descrito en los Ejemplos:

[0097]

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares; y

ácidos de Lewis: complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, y similares.

[0098]

La reacción de cada paso se lleva a cabo según un método conocido, por ejemplo, un método descrito en The Fifth Series of Experimental Chemistry, Vol. 13 a Vol. 19 (editado por The Chemical Society of Japan); Shin Jikken Kagaku Koza (en japonés, título traducido: New Experimental Chemistry), Vol. 14 a Vol. 15 (editado por The Chemical Society of Japan); Seimitsu Yuki Kagaku (in Japanese, título traducido: Precise Organic Chemistry, título original: Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium) Revised, 2° Edición (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Organic

Named Reactions; The Reaction Mechanism and Essence, Revised (Hideo Tougo, Kodansha Ltd.); Organic Syntheses Collective Volumen I a VII (John Wiley & Sons, Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, prensa de la Universidad de Oxford); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 a Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, publicado por Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc.); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc.) (1989), etc., o un método descrito en los Ejemplos, a menos que se especifique lo contrario.

[0099]

En cada paso, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional se lleva a cabo según un método conocido, por ejemplo, un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4^o Edición" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protecting Groups, 3^o Edición" (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), etc., o un método descrito en los Ejemplos.

[0100]

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo fenólico en un alcohol o similares incluyen: grupos protectores de tipo éter tales como metoxi metil éter, bencil éter, p-metoxi bencil éter, t-butil dimetil silil éter, t-butildifenilsililéter y tetrahidropiranyléter; grupos protectores de tipo éster de ácido carboxílico tales como éster de ácido acético; grupos protectores de tipo éster de ácido sulfónico tales como éster de ácido metanosulfónico; y grupos protectores de tipo éster de ácido carbónico tales como carbonato de t-butilo.

[0101]

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo carbonilo en un aldehído incluyen: grupos protectores de tipo acetal tales como dimetilacetal; y grupos protectores de tipo acetal cíclico tales como 1,3-dioxano cíclico.

[0102]

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo carbonilo en una cetona incluyen: grupos protectores de tipo cetel tales como dimetilcetel; grupos protectores de tipo cetel cíclico tales como 1,3-dioxano cíclico; grupos protectores de tipo oxima tales como O-metiloxima; y grupos protectores de tipo hidrazona tales como N,N-dimetilhidrazona.

[0103]

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo carboxilo incluyen: grupos protectores de tipo éster tales como éster metílico y éster bencílico; y grupos protectores de tipo amida tales como N,N-dimetilamida.

[0104]

Los ejemplos de un grupo protector para un tiol incluyen: grupos protectores de tipo éter tales como tioéter de bencilo; y grupos protectores de tipo éster tales como éster de ácido tioacético, tiocarbonato y tiocarbamato.

[0105]

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo amino o un anillo heterocíclico aromático, tal como imidazol, pirrol o indol, incluyen: grupos protectores de tipo carbamato tales como carbamato de bencilo; grupos protectores de tipo amida tales como acetamida; grupos protectores de tipo alquilamina tales como N-trifenilmetilamina; y grupos protectores de tipo sulfonamida tales como metanosulfonamida.

[0106]

Estos grupos protectores se pueden eliminar (desprotección) mediante el uso de un método conocido, por ejemplo, un método que utiliza un ácido, una base, luz ultravioleta, hidracina, fenilhidracina, N-metilditiotiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio o haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo y bromuro de trimetilsililo), o un método de reducción.

[0107]

En el caso de llevar a cabo la reacción de reducción en cada paso, los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen: hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; boranos tales como un complejo de borano-tetrahidrofurano; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; y ácido fórmico. Se puede utilizar un catalizador tal como paladio-carbono, níquel Raney o cobalto Raney en presencia de hidrógeno o ácido fórmico.

[0108]

En el caso de llevar a cabo la reacción de oxidación en cada paso, los ejemplos del agente oxidante usado incluyen: perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno e hidroperóxido de t-butilo; percloratos tales como perclorato de tetrabutilamonio; cloratos tales como clorato de sodio; cloritos tales como clorito de sodio; peryodatos tales como peryodato de sodio; reactivos de yodo de alta valencia tales como yodosilbenceno; reactivos que contienen manganeso, tales como dióxido de manganeso y permanganato de potasio; plomos tales como tetraacetato de plomo; reactivos que tienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC) y reactivos de Jones;

compuestos de halógeno tales como N-bromosuccinimida (NBS); oxígeno; ozono; un complejo de trióxido de azufre-piridina; tetroxido de osmio; dióxido de selenio; y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

[0109]

En el caso de llevar a cabo la reacción de ciclación de radicales en cada paso, los ejemplos del iniciador de radicales utilizados incluyen: compuestos azo tales como azobisisobutironitrilos (AIBN); iniciadores de radicales solubles en agua tales como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA); trietilboro en presencia de aire u oxígeno; y peróxido de benceno. Los ejemplos del agente de reacción de radicales utilizado incluyen tributilestannano, tris(trimetilsilil)silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano y yoduro de samario.

[0110]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Wittig en cada paso, los ejemplos del reactivo de Wittig utilizado incluyen alquilidenfosforanos. Los alquilidenfosforanos se pueden preparar por un método conocido, por ejemplo, la reacción entre una sal de fosfonio y una base fuerte.

[0111]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Horner-Emmons en cada paso, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen: ésteres de ácido fosfonoacético tales como dimetilfosfonoacetato de metilo y dimetilfosfonoacetato de etilo; y bases tales como hidruros de metales alcalinos y litios orgánicos.

[0112]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Friedel-Crafts en cada paso, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o un agente alquilante (por ejemplo, haluros de alquilo, alcoholes y olefinas). Alternativamente, se puede usar un

ácido orgánico o un ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y se puede usar un anhídrido de ácido tal como anhídrido acético en lugar del cloruro de ácido.

[0113]

En el caso de llevar a cabo la reacción de sustitución nucleófila aromática en cada paso, se utilizan como reactivos un nucleófilo (por ejemplo, aminas e imidazol) y una base (por ejemplo, sales básicas y bases orgánicas).

[0114]

En el caso de llevar a cabo la reacción de adición nucleófila usando un carbanión, la reacción de adición 1,4 nucleófila (reacción de adición de Michael) usando un carbanión o la reacción de sustitución nucleófila usando un carbanión en cada paso, los ejemplos de la base utilizada para generar el carbanión incluyen litios orgánicos, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas y bases orgánicas.

[0115]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Grignard en cada paso, los ejemplos del reactivo de Grignard incluyen: haluros de arilmagnesio tales como bromuro de fenil magnesio; y haluros de alquilmagnesio tales como bromuro de metilmagnesio y bromuro de isopropilmagnesio. El reactivo de Grignard se puede preparar mediante un método conocido, por ejemplo, la reacción entre un haluro de alquilo o un haluro de arilo y magnesio metálico con éter o tetrahidrofurano como disolvente.

[0116]

En el caso de llevar a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel en cada paso, un compuesto de metileno activo flanqueado por dos grupos atractores de electrones (p. ej., ácido malónico, malonato de dietilo y malononitrilo) y una base (p. ej., bases orgánicas, alcóxidos metálicos e bases inorgánicas) se utilizan como reactivos.

[0117]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack en cada paso, se utilizan como reactivos cloruro de fosforilo y un derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida).

[0118]

En el caso de llevar a cabo la reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres de ácido sulfónico en cada paso, los ejemplos del agente azidante utilizado incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida y azida de sodio. En el caso de azidación de, por ejemplo, alcoholes, puede utilizarse un método que utilice difenilfosforilazida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método que utilice trimetilsililazida y un ácido de Lewis, o similares.

[0119]

En el caso de llevar a cabo la reacción de aminación reductora en cada paso, los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidrógeno y ácido fórmico. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, los ejemplos del compuesto de carbonilo usado incluyen p-formaldehído así como aldehídos tal como acetaldehído y cetonas tal como ciclohexanona. Cuando el sustrato es un compuesto de carbonilo, los ejemplos de aminas utilizadas incluyen: aminas primarias tales como amoníaco y metilamina; y amina secundaria tal como dimetilamina.

[0120]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Mitsunobu en cada paso, se utilizan como reactivos ésteres de ácido azodicarboxílico (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD)) y trifenilfosfina.

[0121]

En el caso de llevar a cabo la reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de ureación en cada paso, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen: una forma de haluro de acilo de forma de éster, cloruro de ácido, bromuro de ácido, y similares; y ácidos carboxílicos activados tales como un anhídrido de ácido, una forma de éster activo, una forma de éster de ácido sulfúrico, y similares. Los ejemplos del activador para ácido carboxílico incluyen: agentes de condensación de carbodiimida tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC); agentes de condensación de triazina tales como cloruro-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); agentes de condensación de éster de ácido carboxílico tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI); difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiato de alquilo inferior tal como cloroformiato de etilo; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; o combinaciones de los mismos. También se puede agregar un aditivo como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu) o dimetilaminopiridina (DMAP) para la reacción.

[0122]

En el caso de llevar a cabo la reacción de acoplamiento en cada paso, los ejemplos del catalizador metálico utilizado incluyen: compuestos de paladio como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), y acetato de

paladio (II); compuestos de níquel tales como tetraquis(trifenilfosfina)níquel(0); compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III); compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre y yoduro de cobre (I); y compuestos de platino. Se puede añadir además una base para la reacción. Los ejemplos de tal base incluyen bases inorgánicas y sales básicas.

[0123]

En el caso de llevar a cabo la reacción de tiocarbonilación en cada paso, típicamente se usa pentasulfuro de difósforo como agente de tiocarbonilación. Un reactivo que tiene una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson) puede utilizarse en lugar de pentasulfuro de difósforo.

[0124]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Wohl-Ziegler en cada paso, los ejemplos del agente halogenante utilizado incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo y cloruro de sulfurilo. La reacción se puede acelerar mediante la adición adicional de calor, luz, un iniciador de radicales tal como peróxido de benzoílo o azobisisobutironitrilo para la reacción.

[0125]

En el caso de llevar a cabo la reacción de halogenación de un grupo hidroxilo en cada paso, los ejemplos del agente halogenante utilizado incluyen un ácido hidrohálico y un haluro de ácido de un ácido inorgánico, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo y oxiclорuro de fósforo para cloración, y ácido bromhídrico al 48% para bromación. Además, se puede usar un método para obtener una forma de haluro de alquilo a partir de un

alcohol mediante la acción de trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono o similares. Alternativamente, se puede usar un método para sintetizar una forma de haluro de alquilo a través de reacciones de dos etapas que implican la conversión de un alcohol en éster de ácido sulfónico y la reacción posterior con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

[0126]

En el caso de llevar a cabo la reacción de Arbuzov en cada paso, los ejemplos del reactivo utilizado incluyen: haluros de alquilo tales como bromoacetato de etilo; y fosfitos tales como fosfito de trietilo y fosfito de tri(isopropilo).

[0127]

En el caso de llevar a cabo la reacción de esterificación de sulfona en cada paso, los ejemplos del agente sulfonilante utilizado incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y anhídrido trifluorometanosulfónico.

[0128]

En el caso de llevar a cabo la reacción de hidrólisis en cada paso, se utiliza un ácido o una base como reactivo. En el caso de llevar a cabo la reacción de hidrólisis de ácido de éster t-butílico, se puede añadir ácido fórmico, trietilsilano o similar para atrapar reductivamente un catión t-butilo subproducto.

[0129]

En el caso de llevar a cabo la reacción de deshidratación en cada paso, los ejemplos del agente deshidratante utilizado incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difosforo, oxiclорuro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina y ácido polifosfórico.

[0130]

En el caso de realizar la reacción de descarboxilación en cada paso, se puede utilizar un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos.

[0131]

En el caso de realizar una reacción de sustitución nucleófila en cada paso, se puede utilizar una base. Los ejemplos de la base incluyen alcóxidos metálicos, bases inorgánicas y bases orgánicas.

[0132]

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, mediante un método de producción dado a continuación. En la presente invención, el compuesto (I) que tiene la estructura deseada se puede sintetizar usando un material de partida apropiado para la estructura del compuesto (I) de interés, en particular, para la esterificación. La sal del compuesto (I) se puede obtener mezclando apropiadamente con una base inorgánica, una base orgánica, un ácido orgánico o un aminoácido básico o ácido.

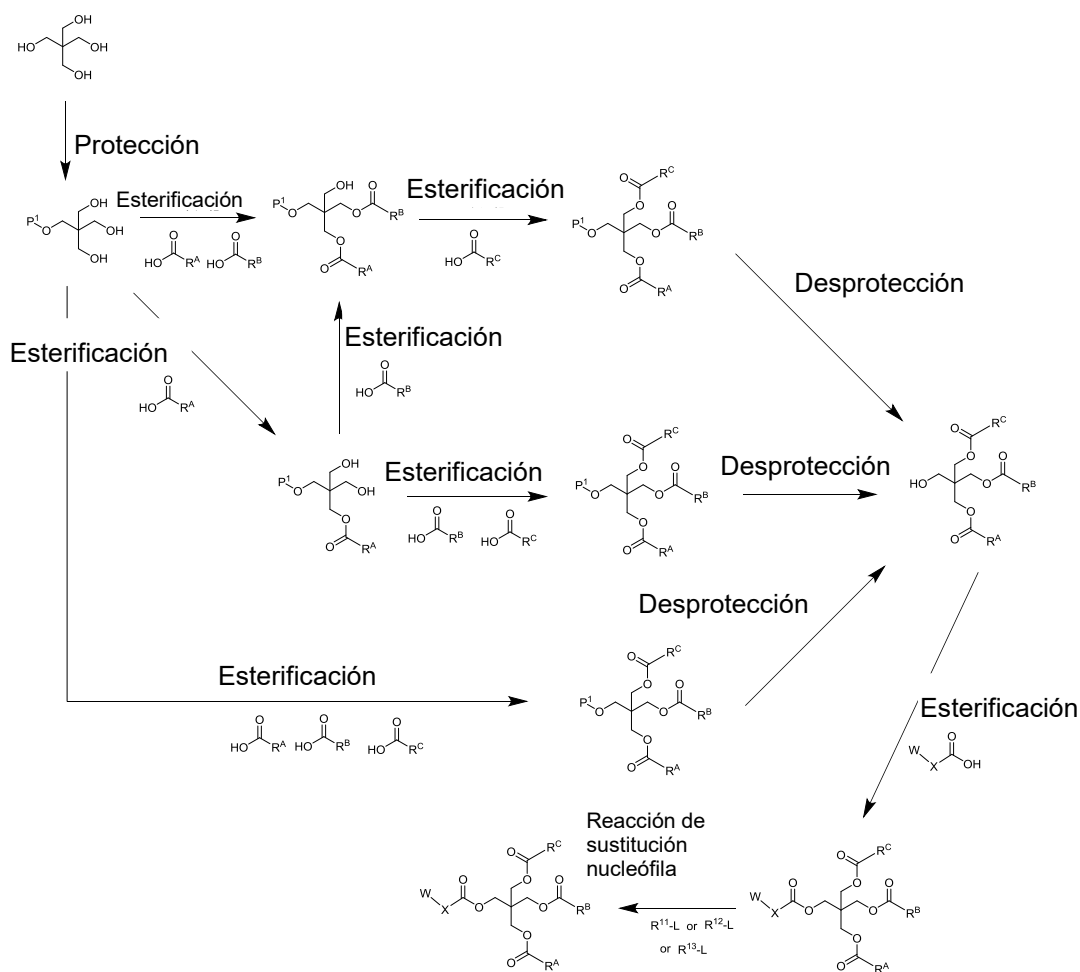
[0133]

El esquema 1 dado a continuación muestra un método de producción ejemplar. En el esquema 1, P^1 representa un grupo protector, y los otros símbolos son los mismos que en la fórmula (I) (lo mismo es válido para otros esquemas relacionados con el esquema 1). En el esquema 1, L representa un grupo saliente y R^A , R^B y R^C pueden intercambiarse apropiadamente entre sí.

[0134]

[Fórmula 13]

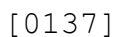
Esquema 1



[0135]

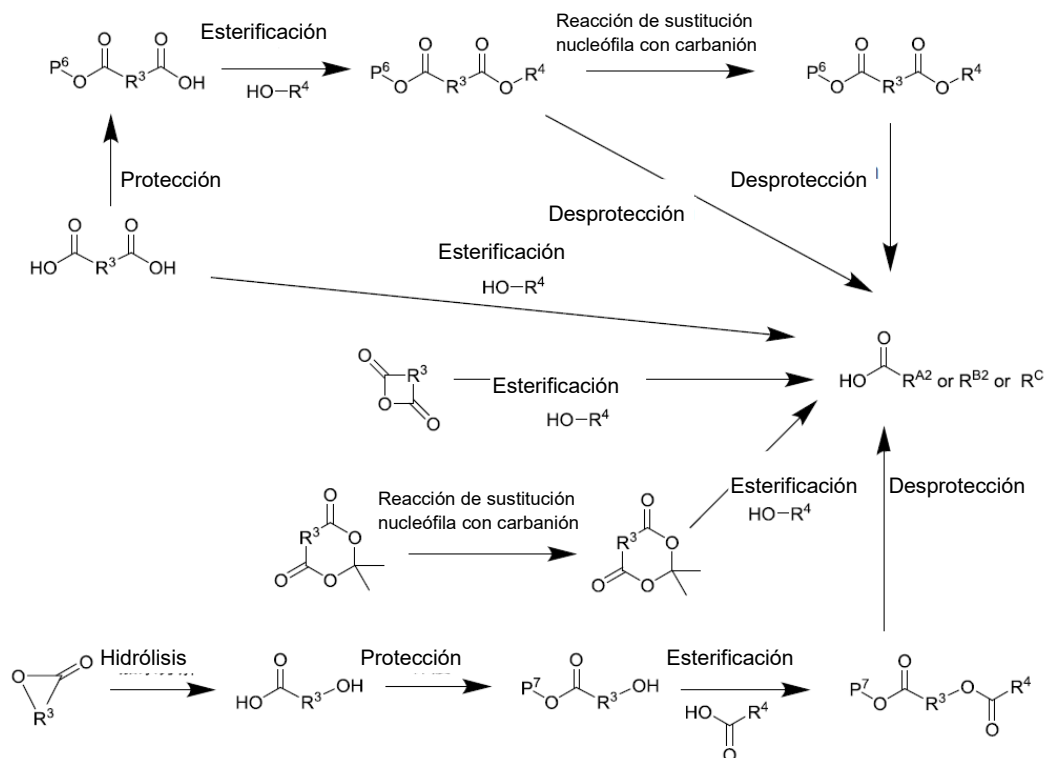
El esquema 2 que se muestra a continuación muestra un método para sintetizar un compuesto (R^{A1} o $R^{B1}-COOH$) para su uso en la esterificación cuando R^A y/o R^B del compuesto (I) en el esquema 1 es grupo $R^{A/B}$ 1 (un grupo alquilo C_{1-17} opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo C_{3-17} opcionalmente sustituido, o un grupo alcadienilo C_{15-17} opcionalmente sustituido), es decir, R^A y/o R^B es R^{A1} y/o R^{B1} descritos en la fórmula (II) o la fórmula (III). En el esquema 2, P^2 , P^3 , P^4 y P^5 representan cada uno un grupo protector, R^a , R^b , R^c , R^d y R^g representan cada uno H, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenoilo opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilo

[Fórmula 14]



[Fórmula 15]

Esquema 3



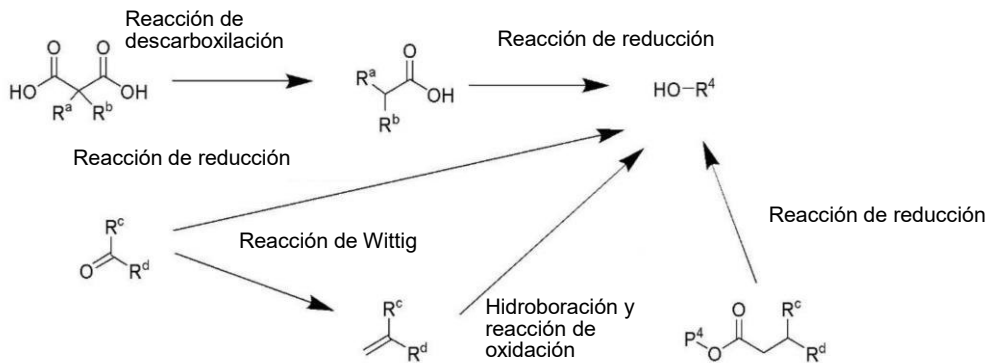
[0139]

El esquema 4 que se proporciona a continuación muestra un método para sintetizar un compuesto (R^4-OH) para su uso en la esterificación del esquema 3. En el esquema 4, P^4 representa un grupo protector y R^a , R^b , R^c y R^d representan cada uno H, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, o un grupo alcadienilo opcionalmente sustituido y constituyen parcialmente R^4 . Los números de átomos de carbono, sustituyentes y estructuras de R^a , R^b , R^c y R^d se ajustan adecuadamente según la estructura de R^4 de interés.

[0140]

[Fórmula 16]

Esquema 4



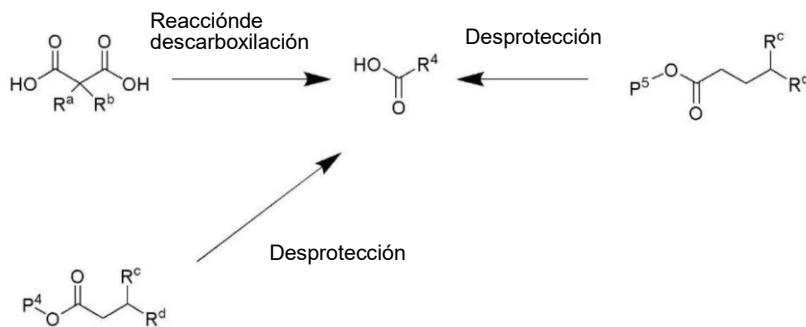
[0141]

El esquema 5 que se muestra a continuación muestra un método para sintetizar un compuesto (R^4 -COOH) para su uso en la esterificación del esquema 3. En el esquema 5, P^4 y P^5 representan cada uno un grupo protector, y R^a , R^b , R^c y R^d representan cada uno H, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido o un grupo alcadienilo opcionalmente sustituido y constituyen parcialmente R^4 . Los números de átomos de carbono, sustituyentes y estructuras de R^a , R^b , R^c y R^d se ajustan adecuadamente según la estructura de R^4 de interés.

[0142]

[Fórmula 17]

Esquema 5



[0143]

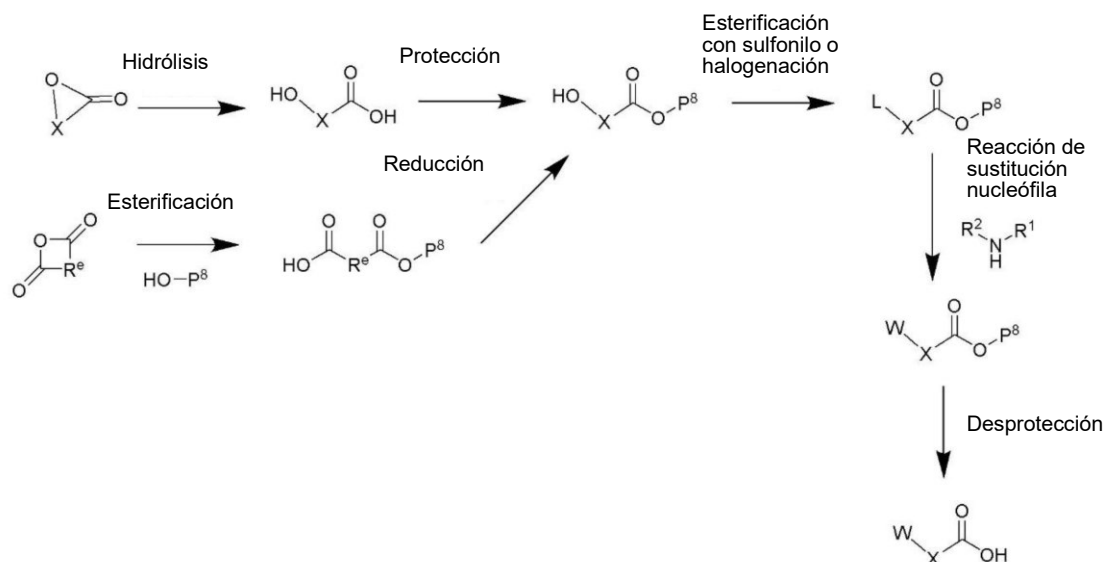
El esquema 6 que se proporciona a continuación muestra un método para sintetizar un compuesto (W-X-COOH) para su uso en la esterificación del esquema 1. En el esquema 6, R^e representa un grupo alquileo opcionalmente sustituido, L representa un grupo saliente y P⁸ representa un grupo

protector. El número de átomos de carbono, sustituyente y estructura de R^e se ajustan adecuadamente de acuerdo con la estructura de X de interés.

[0144]

[Formula 18]

Esquema 6

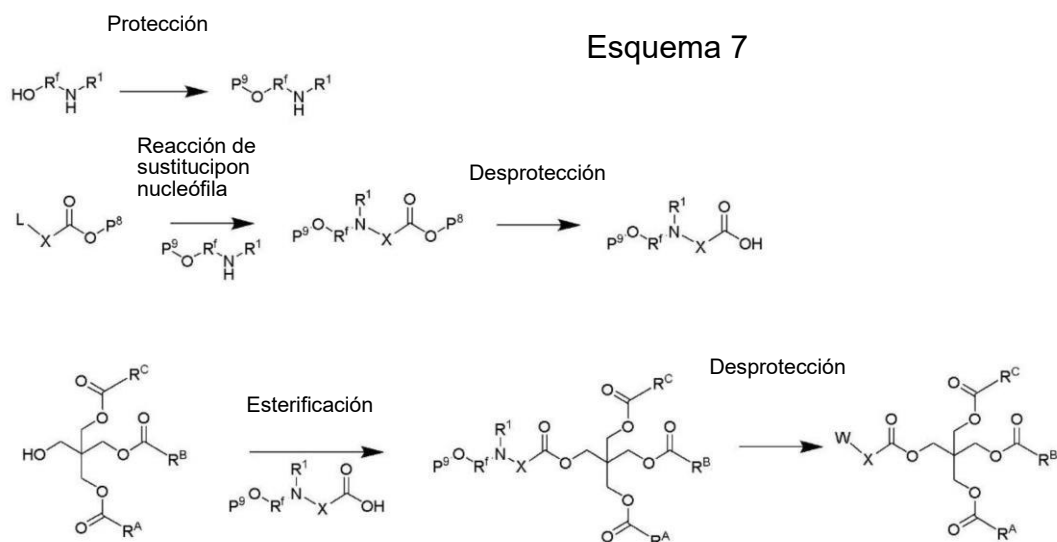


[0145]

El esquema 7 que se proporciona a continuación muestra un método para sintetizar el compuesto (I). En el esquema 7, R^f representa un grupo alquileo opcionalmente sustituido y P⁹ representa un grupo protector. El número de átomos de carbono, sustituyente y estructura de R^f se ajustan apropiadamente de acuerdo a la estructura de W de interés.

[0146]

[Fórmula 19]



[0147]

De aquí en adelante, se describirán métodos para producir una partícula lipídica que contiene el compuesto de la presente invención y una composición para la transferencia (transfección) de ácido nucleico que contiene la partícula lipídica y un ácido nucleico como ingrediente activo.

[0148]

La partícula lipídica de la presente invención se puede producir mediante un método conocido para preparar partículas lipídicas a partir de componentes lipídicos después de mezclar el compuesto (compuesto (I) o una de sus sales) de la presente invención como un lípido catiónico, si es necesario, con un componente lipídico adicional. Por ejemplo, el componente lipídico (mixto) descrito anteriormente se disuelve en un disolvente orgánico, y la solución resultante en el disolvente orgánico se puede mezclar (por ejemplo, mediante un método de emulsificación) con agua o una solución tampón para producir una dispersión de partículas lipídicas. La mezcla se puede realizar usando un sistema de mezcla microfluídico (por ejemplo, aparato NanoAssemblr (Precision NanoSystems Inc.)). La partícula lipídica obtenida puede someterse a desalinización o diálisis y filtración estéril. Si es

necesario, se puede realizar un ajuste del pH o un ajuste de la presión osmótica.

[0149]

El compuesto de la presente invención puede asumir una pluralidad de estructuras mediante combinaciones de definiciones de símbolos respectivos (sustituyentes, etc.) en la fórmula (I). En la producción de la partícula lipídica, se puede usar un tipo de compuesto (I) o una sal del mismo que tenga una estructura específica como el compuesto de la presente invención, o se pueden usar como una mezcla varios tipos de compuestos (I) o sales de los mismos que difieren en estructura.

[0150]

Los ejemplos del "componente lipídico adicional" incluyen los lípidos estructurados mencionados anteriormente, por ejemplo, esteroides, fosfolípidos y lípidos de polietilenglicol. El "componente lipídico adicional" se usa, por ejemplo, de 0,008 a 4 moles, en base a 1 mol del compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención se mezcla preferiblemente, para su uso, con el componente lipídico adicional (en particular, colesterol, fosfatidilcolina y lípido de polietilenglicol). En el caso de usar el compuesto de la presente invención y un componente lipídico adicional en una mezcla, una realización preferente es una mezcla de 1 a 4 moles del compuesto de la presente invención, 0 a 3 moles del esteroide, 0 a 2 moles del fosfolípido y de 0 a 1 mol del lípido de polietilenglicol. En el caso de utilizar el compuesto de la presente invención y un componente lipídico adicional en una mezcla, una realización más preferida es una mezcla de 1 a 1,5 mol del compuesto de la presente invención, 0 a 1,25 mol del esteroide, 0 a 0,5 mol del fosfolípido y 0 a 0,125 mol del lípido de polietilenglicol.

[0151]

La concentración del compuesto de la presente invención o de la mezcla del compuesto de la presente invención con el componente lipídico adicional en la solución en el disolvente orgánico descrito anteriormente es preferiblemente de 0,5 a 100 mg/ml.

[0152]

Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, terc-butanol, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos. El disolvente orgánico puede contener de 0 a 20% de agua o una solución tampón.

[0153]

Los ejemplos de solución tampón incluyen soluciones tampón ácidas (por ejemplo, una solución tampón de acetato, una solución tampón de citrato, una solución tampón de ácido 2-morfolinoetanosulfónico (MES) y una solución tampón de fosfato) y soluciones tampón neutras (por ejemplo, una solución tampón de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES), una solución tampón de tris(hidroximetil)aminometano (Tris), una solución tampón de fosfato y solución salina tamponada con fosfato (PBS)).

[0154]

En el caso de llevar a cabo el mezclado usando un sistema de mezclado microfluídico, se mezclan preferiblemente de 1 a 5 partes en volumen de agua o una solución tampón con 1 parte en volumen de la solución en el disolvente orgánico. En el sistema, el caudal de la solución mixta (la solución mixta de la solución en el disolvente orgánico con agua o la solución tampón) es, por ejemplo, de 0,01 a 20 ml/min, preferiblemente de 0,1 a 10 ml/min, y la temperatura es, por ejemplo, de 5 a 60°C, preferiblemente de 15 a 45°C.

[0155]

La composición de la presente invención se puede producir como una dispersión de partículas lipídicas que contiene un ácido nucleico añadiendo el ácido nucleico al agua o a una solución tampón para la producción de la partícula lipídica o una dispersión de partículas lipídicas. El ácido nucleico se añade preferentemente de forma que la concentración del ácido nucleico en agua o en la solución tampón sea, por ejemplo, de 0,01 a 20 mg/ml, preferentemente de 0,05 a 2,0 mg/ml.

[0156]

Alternativamente, la composición de la presente invención se puede producir como una dispersión de partículas lipídicas que contiene un ingrediente activo mezclando la partícula lipídica o una dispersión de partículas lipídicas con el ácido nucleico o una solución acuosa del mismo mediante un método conocido. La dispersión de partículas lipídicas se puede preparar dispersando la partícula lipídica en un medio de dispersión apropiado. La solución acuosa del ingrediente activo se puede preparar disolviendo el ingrediente activo en un disolvente apropiado.

[0157]

El contenido del compuesto de la presente invención en la composición de la presente invención excluyendo el medio de dispersión y el disolvente es normalmente del 10 al 70% en peso, preferiblemente del 40 al 70% en peso.

[0158]

El contenido de ácido nucleico en la composición de la presente invención excluyendo el medio de dispersión y el disolvente es normalmente del 0,1 al 25% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso.

[0159]

El medio de dispersión en la dispersión de partículas lipídicas o la dispersión que contiene la composición se puede reemplazar con agua o una solución tampón mediante diálisis. La diálisis se lleva a cabo de 4°C a temperatura ambiente utilizando una membrana de ultrafiltración que tiene un límite de peso molecular de 10 a 20 K. La diálisis se puede realizar de manera repetitiva. La sustitución del medio de dispersión puede emplear filtración de flujo tangencial (TFF). Después de la sustitución del medio de dispersión, si es necesario, se puede realizar un ajuste del pH o un ajuste de la presión osmótica. Los ejemplos del ajustador de pH incluyen hidróxido de sodio, ácido cítrico, ácido acético, trietanolamina, fosfato hidrógeno de sodio, fosfato dihidrógeno de sodio y fosfato dihidrógeno de potasio. Los ejemplos del ajustador de presión osmótica incluyen: sales inorgánicas tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio, fosfato hidrógeno de sodio, fosfato hidrógeno de potasio, fosfato dihidrógeno de sodio y fosfato dihidrógeno de potasio; polioles tales como glicerol, manitol y sorbitol; y azúcares tales como glucosa, fructosa, lactosa y sacarosa. El pH se ajusta normalmente de 6,5 a 8,0, preferiblemente de 7,0 a 7,8. La presión osmótica se ajusta preferiblemente a 250 a 350 Osm/kg.

[0160]

La composición de la presente invención puede contener, si es necesario, un componente distinto de la partícula lipídica y el ácido nucleico. Los ejemplos de dicho componente incluyen cantidades apropiadas de un estabilizador y un antioxidante.

[0161]

Los ejemplos del estabilizador incluyen, pero no se limitan particularmente a, azúcares tales como glicerol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.

[0162]

Los ejemplos del antioxidante incluyen ácido ascórbico, ácido úrico, cisteína, homólogos de tocoferol (vitamina E, cuatro isómeros de tocoferol α , β , γ , y δ , etc.), EDTA y cisteína.

[0163]

A continuación, se describirán métodos para analizar una partícula lipídica que contiene el compuesto de la presente invención y una composición que contiene la partícula lipídica y un ácido nucleico como ingrediente activo.

[0164]

El tamaño de partícula de la partícula lipídica (en la composición) se puede medir mediante un enfoque conocido. Por ejemplo, el tamaño de partícula se puede calcular como un tamaño de partícula promedio Z mediante el análisis acumulativo de una función de autocorrelación usando un aparato de medición de tamaño de partícula Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) basado en una técnica de medición de dispersión de luz dinámica. El tamaño de partícula (tamaño medio de partícula) de la partícula lipídica (en la composición) es, por ejemplo, de 10 a 200 nm, preferiblemente de 60 a 170 nm.

[0165]

La concentración y velocidad de encapsulación del ácido nucleico (por ejemplo, ARNsi o ARNm) en la composición de la presente invención se puede medir mediante un enfoque conocido. Por ejemplo, el ácido nucleico se marca con fluorescencia usando Quant-iT(TM) RiboGreen(R) (Invitrogen Corp.), y la intensidad de la fluorescencia se puede medir para determinar la concentración y la tasa de encapsulación. La concentración del ácido nucleico en la composición se puede calcular usando una curva de calibración preparada a partir de soluciones acuosas de ácido nucleico que tienen

concentraciones conocidas. La tasa de encapsulación se puede calcular sobre la base de la diferencia en la intensidad de la fluorescencia entre la presencia y la ausencia de la adición de Triton-X 100 (tensioactivo para romper la partícula lipídica). La concentración del ácido nucleico en la composición se refiere a la concentración total de un ácido nucleico encapsulado en la partícula lipídica y un ácido nucleico no encapsulado. La tasa de encapsulación se refiere a la relación del ácido nucleico encapsulado en la partícula lipídica y todos los ácidos nucleicos en la composición.

Ejemplos

[0166]

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos, Ejemplos de Producción y Ejemplos de Prueba que se dan a continuación. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos ejemplos. Se pueden realizar cambios o modificaciones en el mismo sin apartarse del alcance de la presente invención.

[0167]

En los ejemplos que se dan a continuación, el término "temperatura ambiente" generalmente se refiere a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. La relación que se muestra en una mezcla de disolventes se refiere a una relación de volumen, a menos que se especifique lo contrario. El término "%" se refiere a % en peso, a menos que se especifique lo contrario.

[0168]

En los ejemplos, la elución para la cromatografía en columna se realizó bajo observación por TLC (cromatografía en capa fina), a menos que se especifique lo contrario. En la observación por TLC, se utilizó como disolvente de desarrollo un disolvente utilizado como disolvente de elución en la cromatografía en columna. Para la detección

se utilizó un detector de UV y, si era necesario, se utilizó un reactivo cromogénico TLC para la observación. En la cromatografía en columna de gel de sílice, el término "NH" significa que se utilizó un gel de sílice unido a aminopropilsilano, y el término "Diol" significa que se utilizó un gel de sílice unido a 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. En HPLC preparativa (cromatografía líquida de alta resolución), el término "C18" significa que se utilizó un gel de sílice unido a octadecilo. La relación que se muestra en un disolvente de elución se refiere a una relación de volumen, a menos que se especifique lo contrario.

[0169]

¹H RMN se midió por RMN de transformada de Fourier. ¹H RMN se analizó utilizando el software ACD/SpecManager (nombre comercial) o similar. Es posible que no se describan picos muy suaves de protones de, por ejemplo, un grupo hidroxilo y un grupo amino.

[0170]

MS se midió por LC/MS o MALDI/TOFMS. Se utilizó ESI, APCI o MALDI como método de ionización. Se usó CHCA como matriz. Los valores medidos (Encontrados) se muestran en los datos. Normalmente se observa un pico de ion molecular, sin embargo, el pico observado puede ser un ion polivalente o un ion fragmentado. Para una sal, el pico observado suele ser de un ion molecular libre, una especie catiónica, una especie aniónica o un fragmento de ion.

[0171]

Las siguientes abreviaturas se utilizan en los ejemplos dados a continuación.

MS: espectro de masas

M: concentración molar

N: normalidad

CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: sulfóxido de dimetilo deuterado
¹H RMN: resonancia magnética nuclear de protones
 LC/MS: cromatógrafo de líquidos-espectrómetro de masas
 ESI: ionización por electropulverización
 APCI: ionización química a presión atmosférica
 MALDI: desorción/ionización láser asistida por matriz
 TOFMS: espectrometría de masas de tiempo de vuelo
 CHCA: Ácido α-ciano-4-hidroxicinámico
 DCM: diclorometano
 DMA: N,N-dimetilacetamida
 DMF: N,N-dimetilformamida
 THF: tetrahidrofurano
 MeOH: metanol
 EtOH: etanol
 DMAP: 4-dimetilaminopiridina
 TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
 TBAB: bromuro de tetrabutilamonio
 DIBAL-H: hidruro de diisobutilaluminio
 DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
 TEA: trietilamina
 EDCI: hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida
 HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
 [0172]

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 173 (compuestos 1 a 173) que se muestran en la Tabla 1 a continuación se produjeron de acuerdo con los métodos de producción descritos en la presente memoria descriptiva. Más adelante se darán métodos de producción más específicos en cuanto a los Ejemplos 3, 13, 22, 33, 39, 51, 70, 73, 93, 115, 119, 121, 132 y 173 entre estos Ejemplos.

[0173]

[Tabla 1-1]

Ejemplo No.	Nombre IUPAC	Fórmula estructural	MS:m/z ([M+H] ⁺ o [M+2H] ²⁺ o [M] ⁺)
1	1,1'-[2-[[[9-Butoxi-9-oxononanoil]oxi]metil]-2-[[[4-(dimetilamino)butanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 9,9'-dibutil dinonanodioato		928,6
2	1,1'-[2-[[[9-Butoxi-9-oxononanoil]oxi]metil]-2-[[[5-(dimetilamino)pentanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 9,9'-dibutil dinonanodioato		942,7
3	1,1'-[2-[[[N,N-Dimetil-beta-alanil]oxi]metil]-2-[[[6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		914,6
4	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		928,6
5	1,1'-[2-[[[4-(Dietilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		479,0
6	1,1'-[2-[[[N,N-Dimetil-beta-alanil]oxi]metil]-2-[[[6-(octiloxi)-6-oxohexanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-dioctil dihexanodioato		478,9

[0001]

[Tabla 1-2]

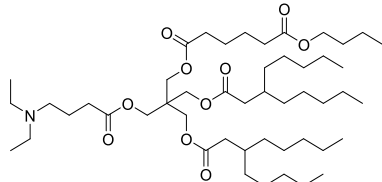
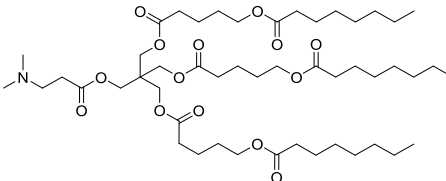
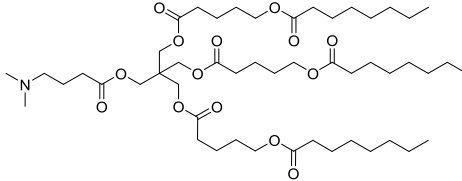
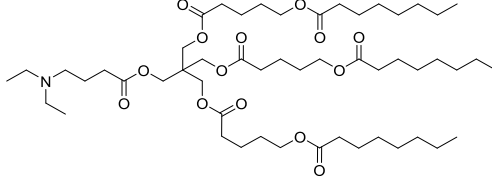
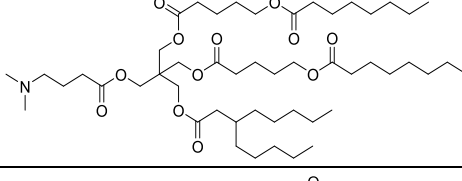
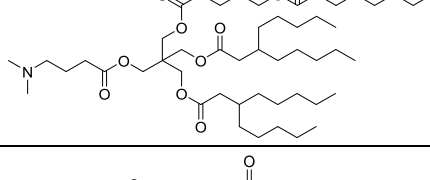
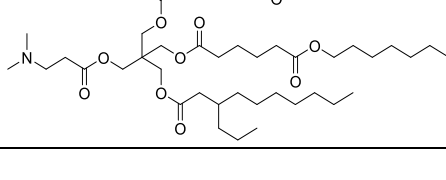
7	1,1'-[2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[6-(octiloxi)-6-oxohexanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 6,6'-dioctil dihexanodioato		486,0
8	1,1'-[2-({[4-(Dietilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[6-(octiloxi)-6-oxohexanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 6,6'-dioctil dihexanodioato		500,0
9	1,1'-[2-({[N,N-Dimetil-beta-alanil]oxi}metil)-2-({[12-metoxi-12-oxododecanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 12,12'-dimetil didodecanodioato		914,6
10	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[12-metoxi-12-oxododecanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 12,12'-dimetil didodecanodioato		928,6
11	1,1'-[2-({[4-(Dietilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[12-metoxi-12-oxododecanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 12,12'-dimetil didodecanodioato		956,6
12	1,1'-[2-({[N,N-Dimetil-beta-alanil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		442,9
13	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		449,9

[Tabla 1-3]

100

[0003]

[Tabla 1-4]

21	Butil 2-({[4-(dietilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentiloctanoil]oxi]-2-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil)propil hexanodioato		854,7
22	{[2-({[N,N-Dimetil-beta-alanil]oxi}metil)-2-({[5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil} dioctanoato		914,6
23	{[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil} dioctanoato		928,6
24	{[2-({[4-(Dietilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil} dioctanoato		956,6
25	{[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil} dioctanoato		898,7
26	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil bis(3-pentiloctanoato)		868,7
27	1,1'-(2-({[N,N-Dimetil-beta-alanil]oxi}metil)-2-({[3-propildecanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil) 6,6'-diheptil dihexanodioato		884,7

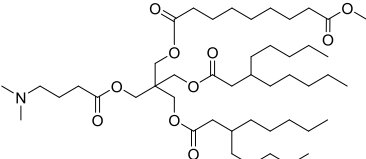
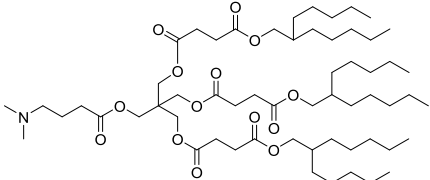
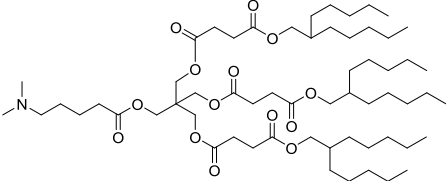
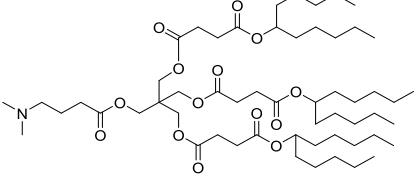
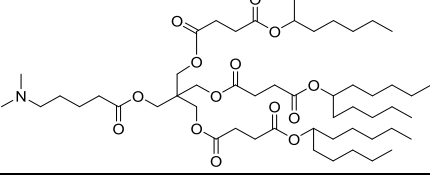
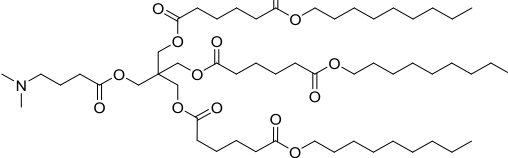
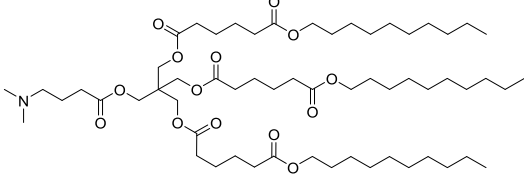
[0004]

[Tabla 1-5]

28	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-propildecanoil)oxi}metil}]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		898,7
29	1,1'-[2-({[4-(Dietilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-propildecanoil)oxi}metil}]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		926,7
30	2-{{(N,N-Dimetil-beta-alanil)oxi}metil}-3-[(3-propildecanoil)oxi]-2-{{(3-propildecanoil)oxi}metil}]propil heptil hexanodioato		854,7
31	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-propildecanoil)oxi]-2-{{(3-propildecanoil)oxi}metil}]propil heptil hexanodioato		868,7
32	2-({[4-(Dietilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-propildecanoil)oxi]-2-{{(3-propildecanoil)oxi}metil}]propil heptil hexanodioato		896,7
33	1,1'-Dibutil 9,9'-[2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}]propano-1,3-diil] dinonanodioato		898,7
34	Butil 2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}]propil nonanodioato		868,7
35	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}]propano-1,3-diil] 9,9'-dimetil dinonanodioato		814,6

[0005]

[Tabla 1-6]

36	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil)propil metil nonanodioato		826,7
37	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-[(4-oxo-4-[(2-pentilheptil)oxi]butanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] 4,4'-bis(2-pentilheptil) dibutanodioato		1054,8
38	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-[(4-oxo-4-[(2-pentilheptil)oxi]butanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] 4,4'-bis(2-pentilheptil) dibutanodioato		1068,8
39	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-[(4-oxo-4-[(undecan-6-il)oxi]butanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] 4,4'-diundecan-6-il dibutanodioato		1012,7
40	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-[(4-oxo-4-[(undecan-6-il)oxi]butanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] 4,4'-diundecan-6-il dibutanodioato		1026,7
41	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[6-(noniloxi)-6-oxohexanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 6,6'-dinonil dihexanodioato		1012,7
42	1,1'-Didecil 6,6'-[2-({[6-(dexiloxi)-6-oxohexanoil]oxi}metil)-2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] dihexanodioato		528,0

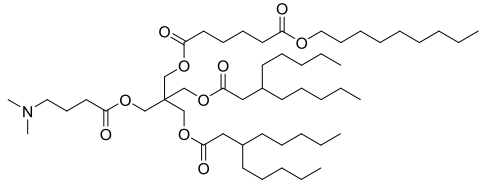
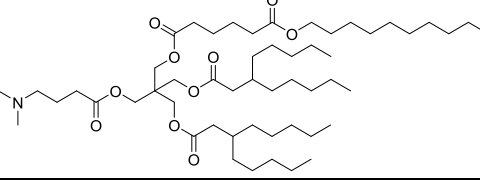
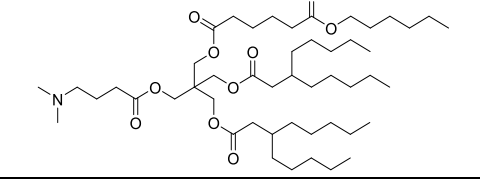
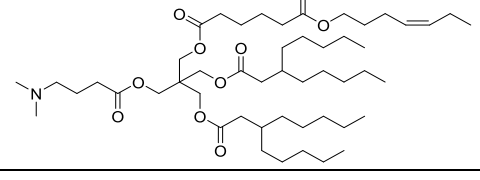
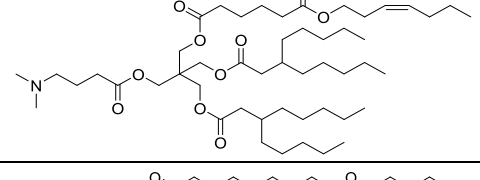
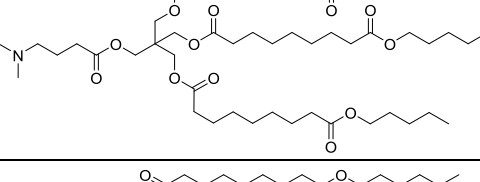
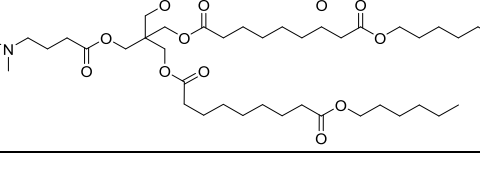
[0006]

[Tabla 1-7]

43	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-dioctil dihexanodioato		926,7
44	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-dinonil dihexanodioato		954,7
45	1,1'-Didecil 6,6'-[2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] dihexanodioato		982,7
46	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-dihekil dihexanodioato		870,6
47	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-di-(4Z)-hept-4-en-1-il dihexanodioato		894,6
48	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-di-(3Z)-hept-3-en-1-il dihexanodioato		894,6
49	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propil octil hexanodioato		882,7

[0007]

[Tabla 1-8]

50	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil nonil hexanodioato		896,7
51	Decil 2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil hexanodioato		910,7
52	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil hexil hexanodioato		854,7
53	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil (4Z)-hept-4-en-1-il hexanodioato		866,7
54	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil (3Z)-hept-3-en-1-il hexanodioato		866,7
55	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[9-oxo-9-(pentiloxi)nonanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-dipentil dinonanodioato		970,7
56	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[9-(hexiloxi)-9-oxononanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-dihexil dinonanodioato		507,0

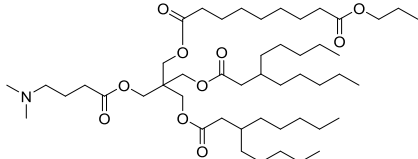
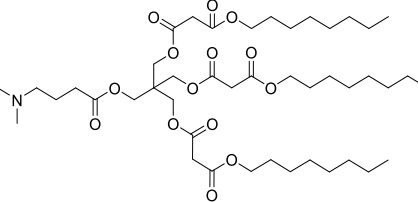
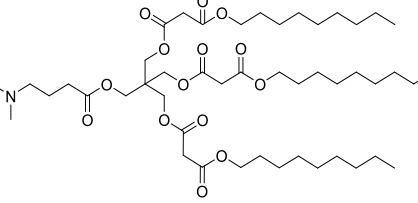
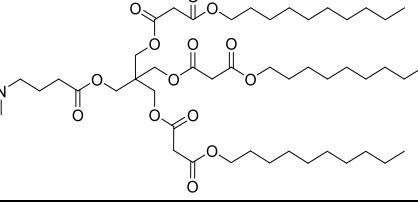
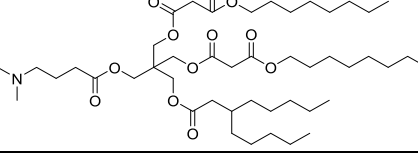
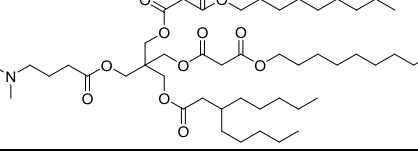
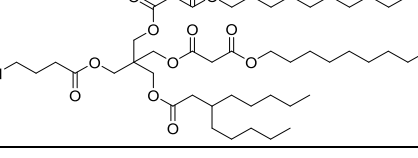
[0008]

[Tabla 1-9]

57	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[9-(heptiloxi)-9-oxononanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-diheptil dinonanodioato		1054,7
58	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-dipentil dinonanodioato		926,7
59	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-dihexil dinonanodioato		954,7
60	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-diheptil dinonanodioato		982,7
61	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 9,9'-dipropil dinonanodioato		870,6
62	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentiloxanoil]oxi]-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propil pentil nonanodioato		882,7
63	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentiloxanoil]oxi]-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propil hexil nonanodioato		896,7
64	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentiloxanoil]oxi]-2-({[3-pentiloxanoil]oxi}metil)propil heptil nonanodioato		910,7

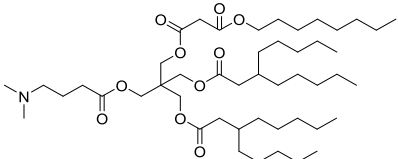
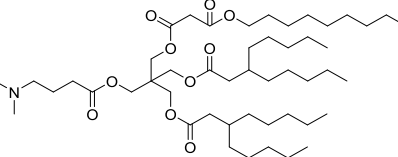
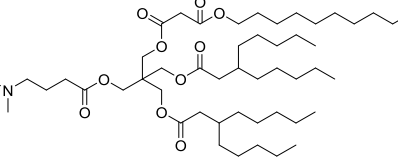
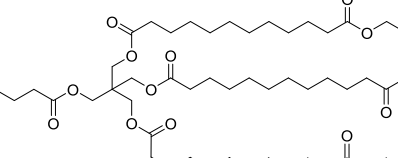
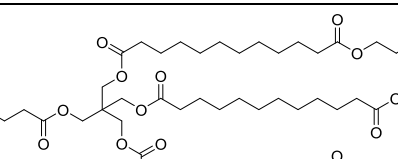
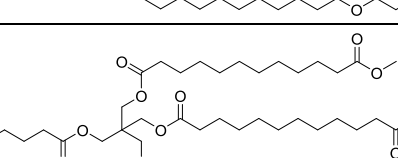
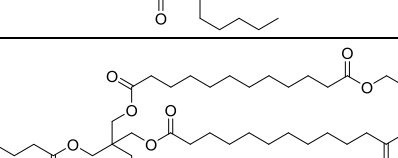
[0009]

[Tabla 1-10]

65	2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil}propil propil nonanodioato		854,7
66	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-(octiloxi)propanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dioctil dipropanodioato		844,6
67	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-(noniloxi)-3-oxopropanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato		886,6
68	1,1'-Didecil 3,3'-[2-([3-(deciloxi)-3-oxopropanoil]oxi)metil)-2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] dipropanodioato		928,6
69	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentilactanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dioctil dipropanodioato		842,6
70	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentilactanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato		870,7
71	1,1'-Didecil 3,3'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentilactanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] dipropanodioato		898,7

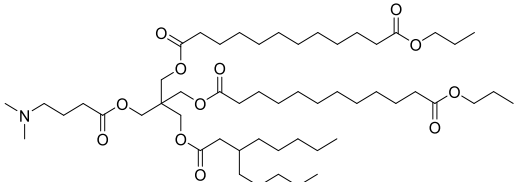
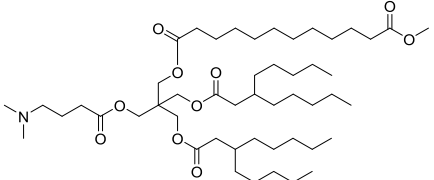
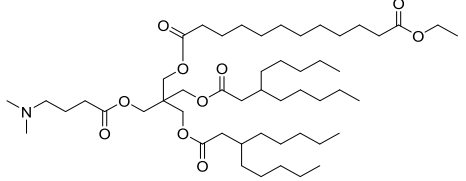
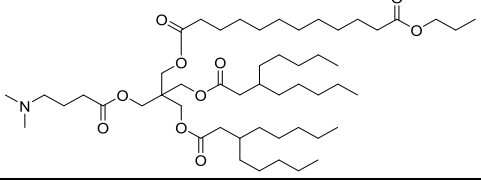
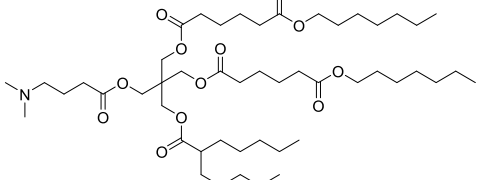
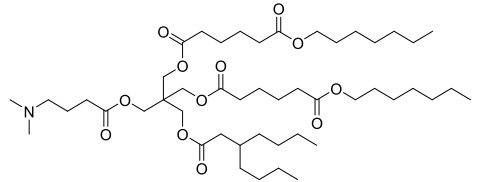
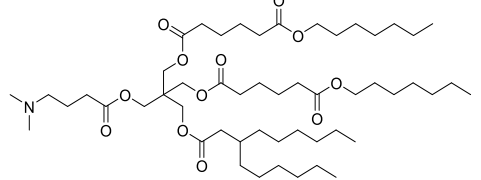
[0010]

[Tabla 1-11]

72	2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil}propil octil propanodioato		840,7
73	2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil}propil nonil propanodioato		854,7
74	Decil 2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil}propil propanodioato		868,7
75	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[[12-etoxi-12-oxododecanoil]oxi]metil}propano-1,3-diil] 12,12'-dietil didodecanodioato		970,7
76	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[[12-oxo-12-propoxidodecanoil]oxi]metil}propano-1,3-diil] 12,12'-dipropil didodecanodioato		1012,7
77	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil}propano-1,3-diil] 12,12'-dimetil didodecanodioato		898,7
78	1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil}propano-1,3-diil] 12,12'-dietil didodecanodioato		926,7

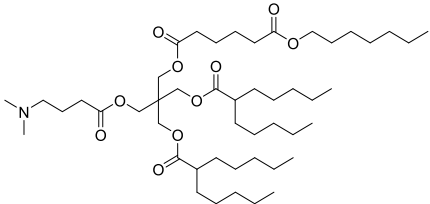
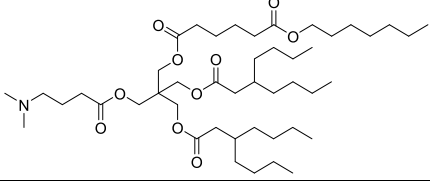
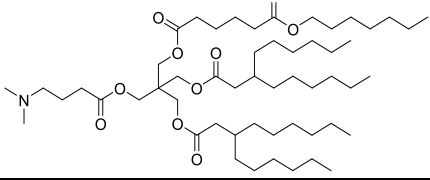
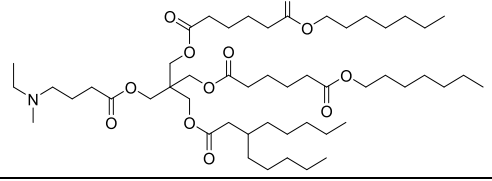
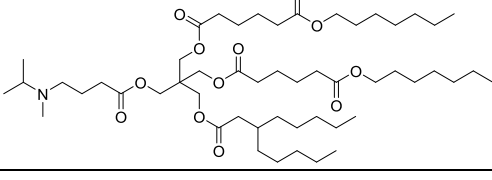
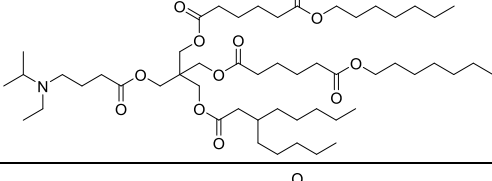
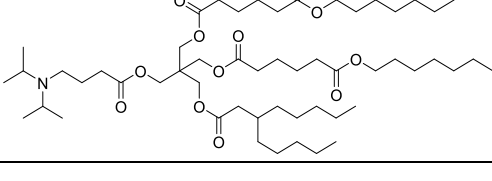
[0011]

[Tabla 1-12]

79	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 12,12'-dipropil didodecanodioato		954,7
80	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propil metil dodecanodioato		868,7
81	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propil etil dodecanodioato		882,7
82	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-{{(3-pentilactanoil)oxi}metil}propil propil dodecanodioato		896,7
83	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(2-pentilheptanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		884,7
84	1,1'-[2-{{(3-Butilheptanoil)oxi}metil}-2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		870,6
85	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{(3-hexilnonanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		926,7

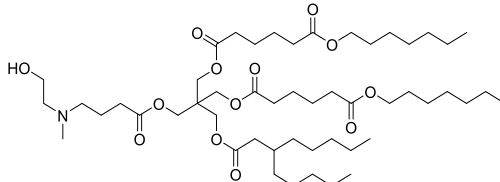
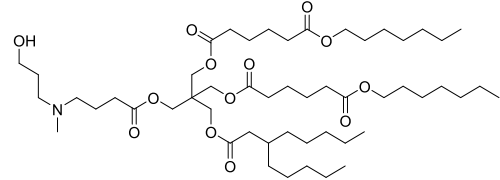
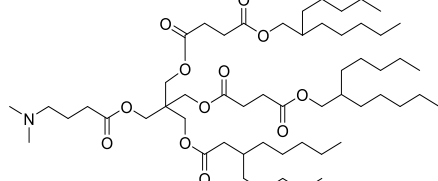
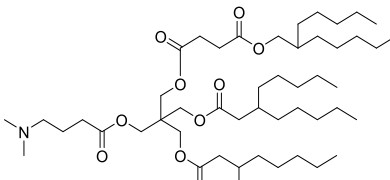
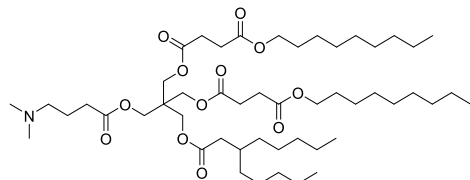
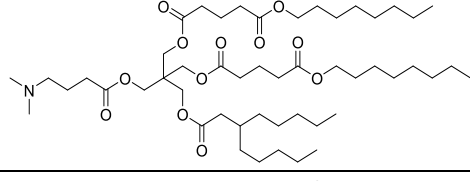
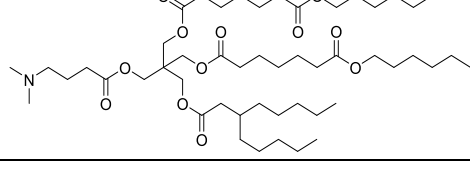
[0012]

[Tabla 1-13]

86	2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil]-3-[[2-pentilheptanoil]oxi]-2-[[2-pentilheptanoil]oxi]metil]propil heptil hexanodioato		840,7
87	2,2-Bis([3-butilheptanoil]oxi)metil]-3-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)propil heptil hexanodioato		812,6
88	2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil]-3-[[3-hexilnonanoil]oxi]-2-[[3-hexilnonanoil]oxi]metil]propil heptil hexanodioato		924,8
89	1,1'-(2-([4-[Etil(metil)amino]butanoil]oxi)metil]-2-[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		912,7
90	1,1'-Diheptil 6,6'-(2-([4-[metil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi)metil]-2-[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil) dihexanodioato		926,7
91	1,1'-(2-([4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi)metil]-2-[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		940,7
92	1,1'-(2-([4-[di(Propan-2-il)amino]butanoil]oxi)metil]-2-[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanodioato		954,7

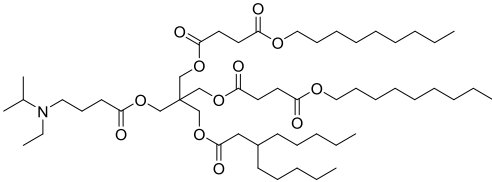
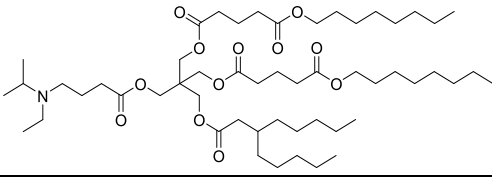
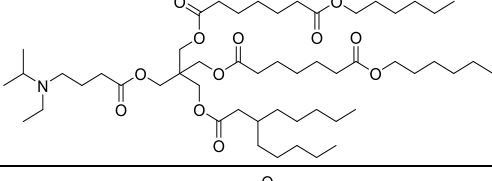
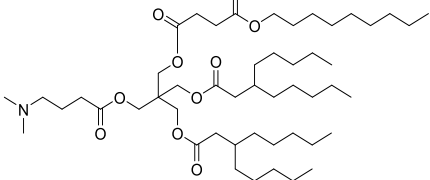
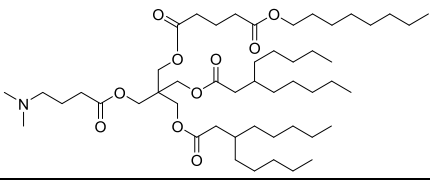
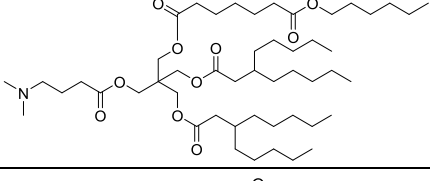
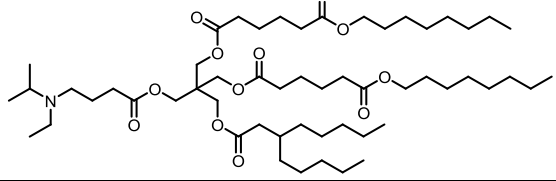
[0013]

[Tabla 1-14]

93	1,1'-Diheptil 6,6'-(2-[[[4-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] dihexanodioato		928,7
94	1,1'-Diheptil 6,6'-(2-[[[4-[(3-hidroxi)propil](metil)amino]butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] dihexanodioato		942,70
95	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 4,4'-bis(2-pentilheptil) dibutanodioato		982,8
96	2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-3-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propil 2-pentilheptil butanodioato		910,7
97	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 4,4'-dinonil dibutanodioato		898,7
98	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		898,7
99	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 7,7'-dihexil diheptanodioato		898,7

[0014]

[Tabla 1-15]

100	1,1'-(2-[(4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi]metil)-2-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil) 4,4'-dinonil dibutanodioato		940,7
101	1,1'-(2-[(4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi]metil)-2-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil) 5,5'-dioctil dipentanodioato		940,7
102	1,1'-(2-[(4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi]metil)-2-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil) 7,7'-dihexil diheptanodioato		940,7
103	2-[(4-(Dimetilamino)butanoil)oxi]metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propil nonil butanodioato		868,7
104	2-[(4-(Dimetilamino)butanoil)oxi]metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propil octil pentanodioato		868,7
105	2-[(4-(Dimetilamino)butanoil)oxi]metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propil hexil heptanodioato		868,7
106	1,1'-(2-[(4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi]metil)-2-[(3-pentilactanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil) 6,6'-dioctil dihexanodioato		968,7

[0015]

[Tabla 1-16]

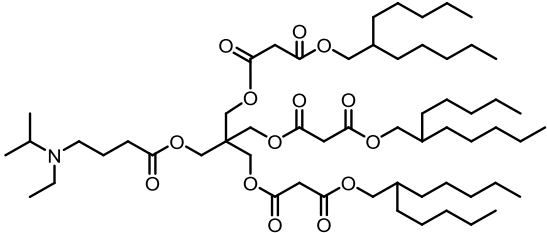
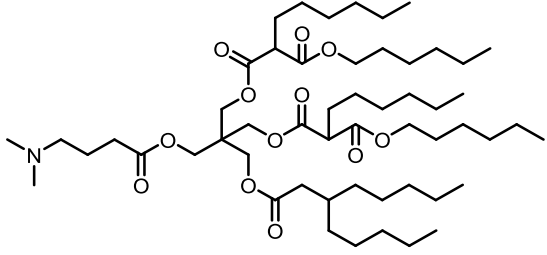
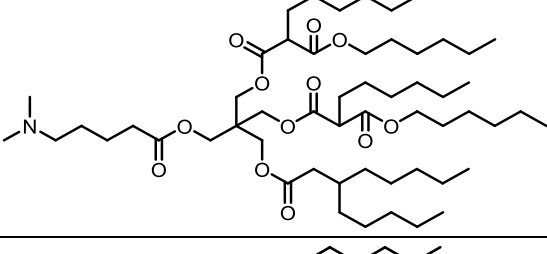
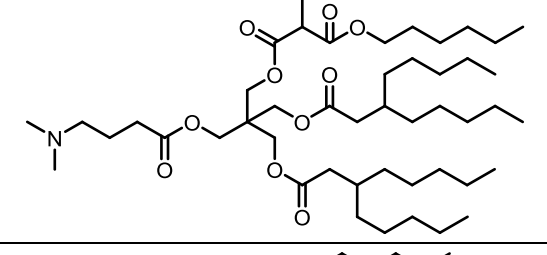
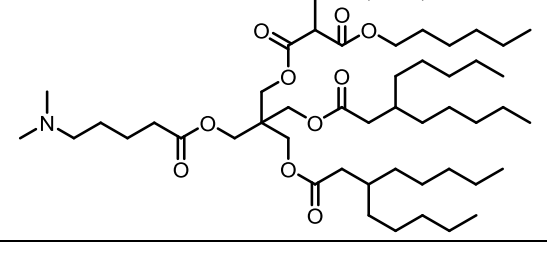
107	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 6,6'-dinonil dihexanodioato		996,7
108	1,1'-Didecil 6,6'-(2-(((4-[etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) dihexanodioato		1024,8
109	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 6,6'-dihexil dihexanodioato		912,7
110	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 6,6'-di-(4Z)-hept-4-en-1-il dihexanodioato		936,7
111	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 6,6'-di-(3Z)-hept-3-en-1-il dihexanodioato		936,7
112	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 6,6'-diheptil dihexanodioato		926,7
113	1,1'-(2-(((3-Butilheptanoil)oxi)metil)-2-(((4-[etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 6,6'-diheptil dihexanodioato		912,7

[Tabla 1-17]

114

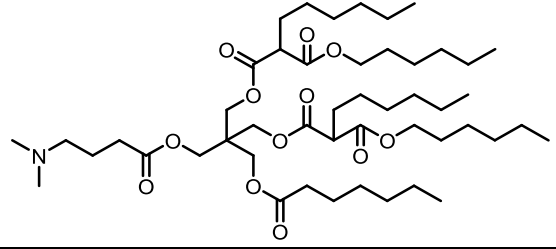
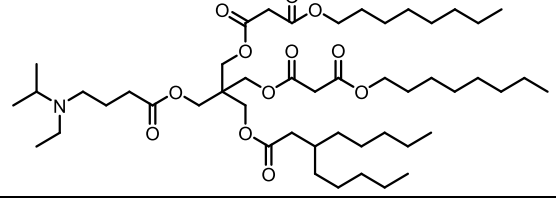
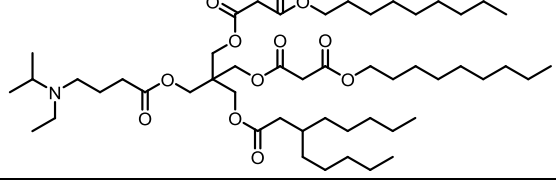
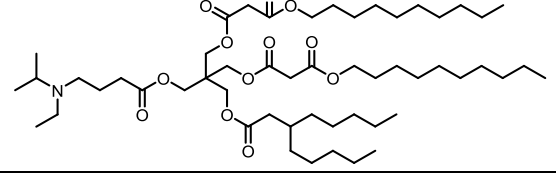
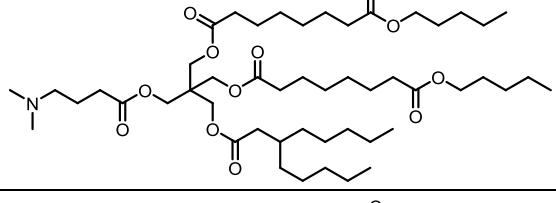
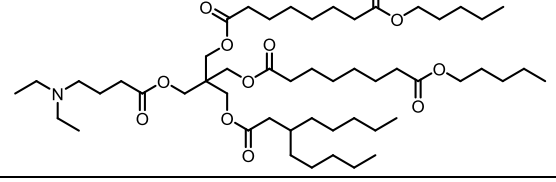
[0017]

[Tabla 1-18]

120	1,1'-[2-[[[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato		1054,7
121	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dihexil bis(hexilpropanodioato)		954,7
122	1,1'-[2-[[[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi]metil]-2-[[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dihexil bis(hexilpropanodioato)		968,7
123	2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-3-[[[3-pentiloctanoil]oxi]-2-[[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propil hexil hexilpropanodioato		896,7
124	2-[[[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi]metil]-3-[[[3-pentiloctanoil]oxi]-2-[[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propil hexil hexilpropanodioato		910,7

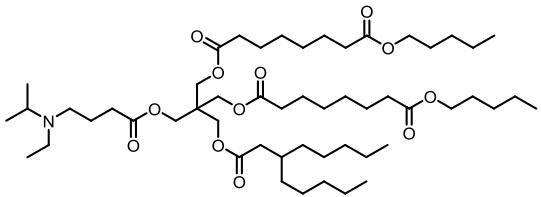
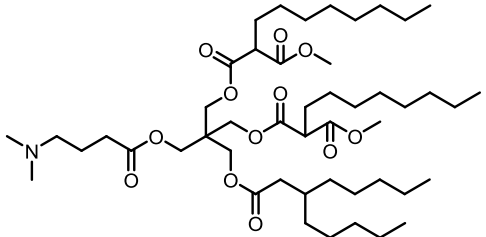
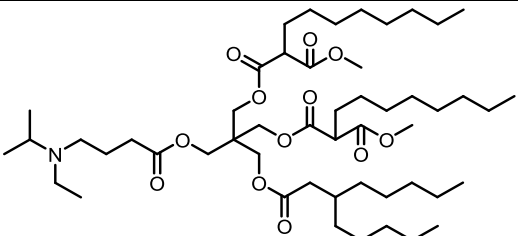
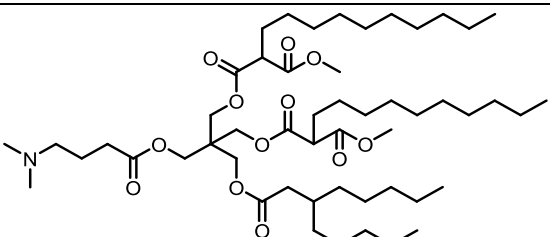
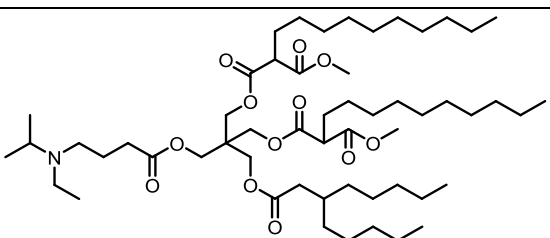
[0018]

[Tabla 1-19]

125	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-[[heptanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dihexil bis(hexilpropanodioato)		870,6
126	1,1'-2-({[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi}metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dioctil dipropanodioato		884,6
127	1,1'-2-({[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi}metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato		912,6
128	1,1'-Didecil 3,3'-(2-({[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi}metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] dipropanodioato		940,7
129	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 8,8'-dipentil dioctanodioato		898,5
130	1,1'-2-({[4-(Dietilamino)butanoil]oxi}metil)-2-[[3-pentilactanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 8,8'-dipentil dioctanodioato		926,7

[0019]

[Tabla 1-20]

131	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 8,8'-dipentil dioctanodioato		940,5
132	1,1'-(2-(((4-(Dimetilamino)butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 3,3'-dimetil bis(octilpropanodioato)		870,6
133	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 3,3'-dimetil bis(octilpropanodioato)		912,7
134	1,1'-(2-(((4-(Dimetilamino)butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 3,3'-dimetil bis(decilpropanodioato)		926,7
135	1,1'-(2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil) 3,3'-dimetil bis(decilpropanodioato)		968,7

[0020]

[Tabla 1-21]

136	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil metil octilpropanodioato		854,7
137	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-[[3-pentilactanoil]oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil metil decilpropanodioato		882,7
138	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 5,5'-dinonil dipentanodioato		926,7
139	1,1'-[2-({[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 5,5'-dinonil dipentanodioato		968,7
140	1,1'-Didecil 5,5'-[2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] dipentanodioato		954,7
141	1,1'-Didecil 5,5'-[2-({[4-[etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] dipentanodioato		996,8
142	1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil] 5,5'-diundecil dipentanodioato		982,7

[0021]

[Tabla 1-22]

143	1,1'-[2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] 5,5'-diundecil dipentanodioato		1024,8
144	1,1'-[2-(((4-(Dimetilamino)butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] 5,5'-bis(2-propilpentil) dipentanodioato		898,7
145	1,1'-[2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] 5,5'-bis(2-propilpentil) dipentanodioato		940,7
146	1,1'-Bis(2-butylhexil) 5,5'-[2-(((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] dipentanodioato		954,7
147	1,1'-Bis(2-butylhexil) 5,5'-[2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-pentilactanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] dipentanodioato		996,8
148	1,1'-[2-(((4-(Dimetilamino)butanoil)oxi)metil)-2-(((3-propildecanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		898,6
149	1,1'-[2-(((4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil)oxi)metil)-2-(((3-propildecanoil)oxi)metil)propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		940,7

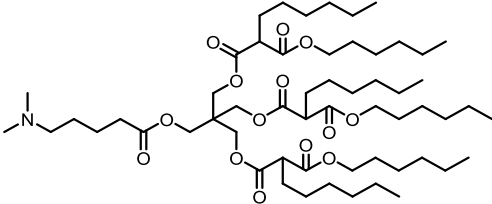
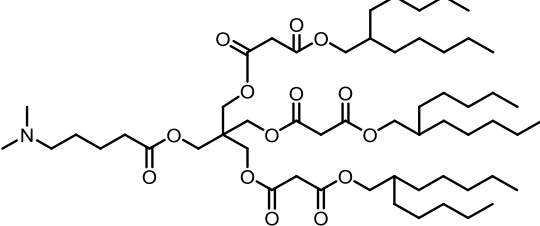
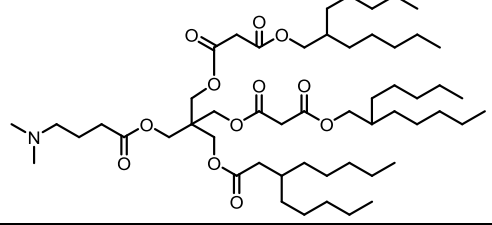
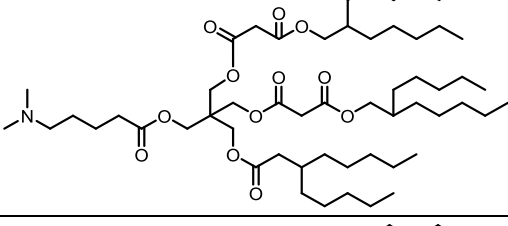
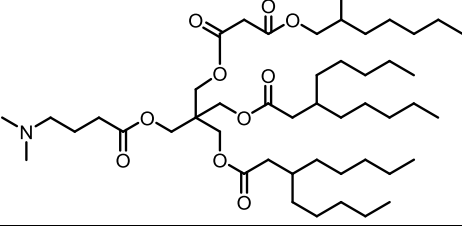
[0022]

[Tabla 1-23]

150	1,1'-[2-[[[3-Butilheptanoil]oxi]metil]-2-[[[4-(dimetilamino)butanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		870,6
151	1,1'-[2-[[[3-Butilheptanoil]oxi]metil]-2-[[[4-[etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		912,7
152	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-hexilnonanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		926,7
153	1,1'-[2-[[[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi]metil]-2-[[[3-hexilnonanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		968,7
154	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[2-pentilheptanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		884,6
155	1,1'-[2-[[[4-[Etil(propan-2-il)amino]butanoil]oxi]metil]-2-[[[2-pentilheptanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 5,5'-dioctil dipentanodioato		926,7
156	1,1'-[2-[[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi]metil]-2-[[[2-[(hexiloxi)carbonil]octanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dihexil bis(hexilpropanodioato)		1012,8

[0023]

[Tabla 1-24]

157	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-({[2-[(hexiloxi)carbonil]octanoil]oxi}metil]propano-1,3-diil} 3,3'-dihexil bis(hexilpropanodioato)		1026,8
158	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-({[3-oxo-3-[(2-pentilheptil]oxi]propanoil]oxi}metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato		1026,7
159	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato		954,8
160	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato		968,8
161	2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-3-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil)-2-({[3-pentiloctanoil]oxi}metil]propil 2-pentilheptil propanodioato		896,8

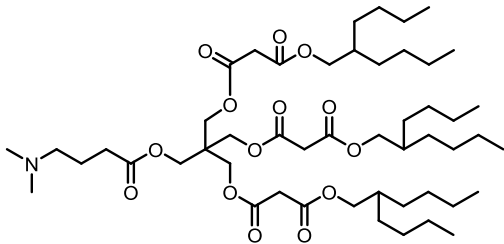
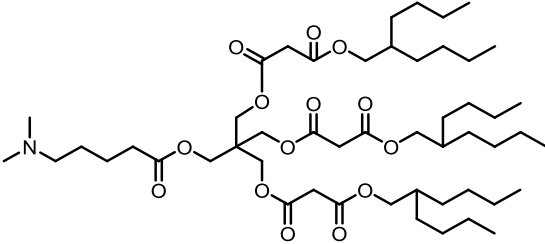
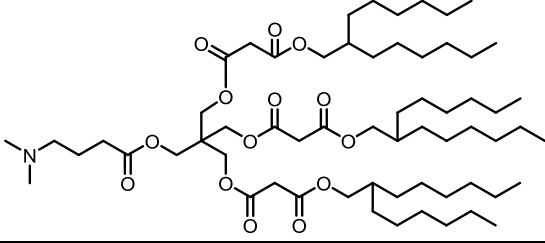
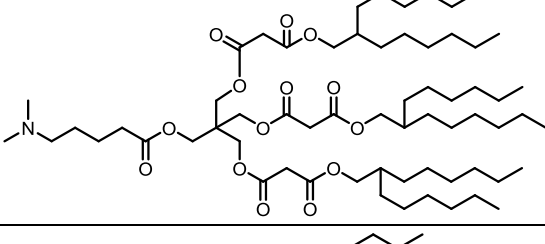
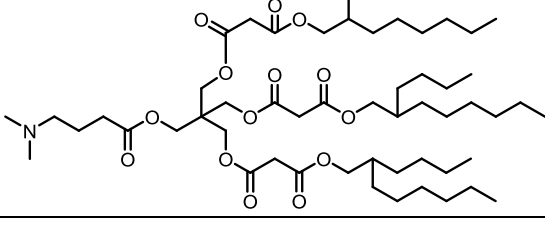
[0024]

[Tabla 1-25]

162	2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-3-[(3-pentilactanoil)oxi]-2-({[3-pentilactanoil]oxi}metil)propil 2-pentilheptil propanodioato		910,8
163	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-oxo-3-[(undecano-6-il)oxi]propanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil} 3,3'-diundecano-6-il dipropanodioato		970,9
164	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-({[3-oxo-3-[(undecano-6-il)oxi]propanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil} 3,3'-diundecano-6-il dipropanodioato		984,8
165	1,1'-2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[3-oxo-3-[(tridecan-7-il)oxi]propanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil} 3,3'-ditridecano-7-il dipropanodioato		1054,5
166	1,1'-2-({[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi}metil)-2-({[3-oxo-3-[(tridecan-7-il)oxi]propanoil]oxi}metil)propano-1,3-diil} 3,3'-ditridecano-7-il dipropanodioato		1068,6

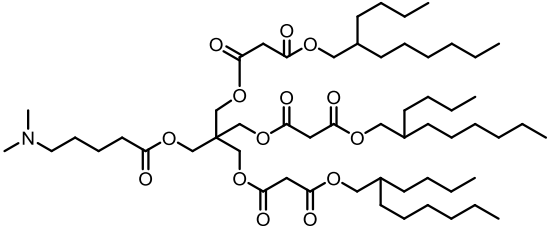
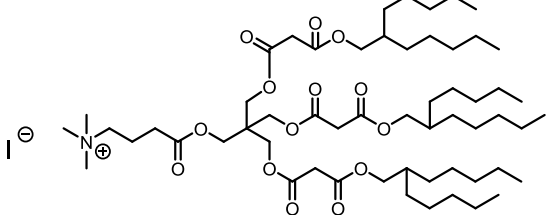
[0025]

[Tabla 1-26]

167	1,1'-Bis(2-butylhexil) 3,3'-2-[[3-[(2-butylhexil)oxi]-3-oxopropanoil]oxi)metil]-2-[[4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} dipropanodioato		928,8
168	1,1'-Bis(2-butylhexil) 3,3'-2-[[3-[(2-butylhexil)oxi]-3-oxopropanoil]oxi)metil]-2-[[5-(dimetilamino)pentanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} dipropanodioato		942,5
169	1,1'-2-[[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil]-2-[[3-[(2-hexiloctil)oxi]-3-oxopropanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-hexiloctil) dipropanodioato		1097,0
170	1,1'-2-[[5-(Dimetilamino)pentanoil]oxi)metil]-2-[[3-[(2-hexiloctil)oxi]-3-oxopropanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-hexiloctil) dipropanodioato		1111,1
171	1,1'-Bis(2-butiloctil) 3,3'-2-[[3-[(2-butiloctil)oxi]-3-oxopropanoil]oxi)metil]-2-[[4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} dipropanodioato		1012,5

[0026]

[Tabla 1-27]

172	1,1'-Bis(2-butiloctil) 3,3'-{2-[[3-[(2-butiloctil)oxi]-3-oxopropanoil]oxi]metil}-2-[[5-(dimetilamino)pentanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] dipropanodioato		1026,5
173	N,N,N-trimetil-4-oxo-4-{3-[(3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil]oxi)-2,2-bis[[3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil]oxi]metil]propoxi]butano-1-ainio		1026,9

[0027]

[Ejemplo 3]

1,1'-[2-{[(N,N-dimetil-beta-alanil)oxi]metil}-2-([6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil]
6,6'-diheptil dihexanodioato

[0201]

A) 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil}-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol

Una mezcla de 2,2-bis(hidroximetil)propano-1,3-diol (49,5 g), trietilamina (36,8 g) y DMA (300 ml) se agitó a temperatura ambiente, y una mezcla de terc-butildifenilchlorosilano (50 g) y DMA (200 ml) se añadió en gotas a la misma durante 1 hora. 6 horas después, se añadieron a la mezcla acetato de etilo, agua y heptano, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se separó en una capa acuosa (A) y una capa orgánica (B). A se sometió a extracción con una mezcla de disolventes de acetato de etilo y heptano. Los extractos se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 20%, una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, salmuera saturada y agua y luego se concentraron bajo presión reducida (C). B se sometió a extracción con un disolvente mixto de agua y DMA. La capa acuosa obtenida se sometió a

extracción con un disolvente mixto de acetato de etilo y heptano. Luego, Los extractos se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 20%, una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, salmuera saturada y agua y se concentraron bajo presión reducida (D). C y D se mezclan para obtener el compuesto del título (78 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (dd, $J=1,3$, 7,8 Hz, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 6H), 3,75 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,46 - 2,24 (br s, 3H), 1,08 (s, 9H).

[0202]

B) Ácido 6-(Heptiloxi)-6-oxohexanoico

A una mezcla de oxepano-2,7-diona (10,0 g), heptan-1-ol (10,0 g) y DCM (120 ml), se añadieron DMAP (953 mg) y TEA (15,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla, seguido de la extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (11,1 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,04 (br s, 1 H) 4,00 (t, $J=6,53$ Hz, 2 H) 2,29 (t, $J=6,90$ Hz, 2 H) 2,21 (t, $J=6,90$ Hz, 2 H) 1,60 - 1,43 (m, 6 H) 1,34 - 1,20 (m, 8H) 0,90 - 0,82 (m, 3 H).

[0203]

C) 1,1'-diheptil 6,6'-[2-([6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diil] dihexanedioato

A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (2,0 g), ácido 6-(heptiloxi)-6-oxohexanoico (4,0 g) y DMF (30 ml), se añadieron EDCI (6,1 g) y DMAP (652 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 1,1'-[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-([6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanedioato (4,7 g). A una mezcla de 1,1'-[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-([6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanedioato (4,7 g) y THF (45 ml), se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 5,8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,4 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 (s, 6 H) 4,08 (t, J=6,79 Hz, 6 H) 3,53 (s, 2 H) 2,44 - 2,30 (m, 12 H) 1,71 - 1,60 (m, 18 H) 1,37 - 1,26 (m, 24 H) 0,97 - 0,86 (m, 9 H).

[0204]

D) 1,1'-[2-[(N,N-Dimetil-beta-alanil)oxi]metil]-2-([6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanedioato

A una mezcla de 1,1'-diheptil 6,6'-[2-([6-(heptiloxi)-6-oxohexanoil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diil] dihexanedioato (0,4 g), hidrocloruro de ácido 3-(dimetilamino)propionico (152 mg) y DMF (5 ml), se añadieron EDCI (235 mg) y DMAP (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (210 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,19 - 4,10 (m, 8 H), 4,07 (t, $J=6,79$ Hz, 6 H), 2,63 - 2,56 (m, 2 H), 2,53 - 2,46 (m, 2 H), 2,39 - 2,29 (m, 12 H), 2,24 (s, 6 H), 1,74 - 1,55 (m, 18 H), 1,39 - 1,23 (m, 24 H), 0,94 - 0,84 (m, 9 H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 914,6.

[0205]

[Ejemplo 13]

1,1'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanedioato

[0206]

A) Ácido 3-pentiloctanoico

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% (1,12 g) y THF (100 ml), se añadió 2-dietoxifosforil acetato de etilo (6,73 g) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió undecan-6-ona (3,41 g) a la misma a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 3-pentiloct-2-enoato de etilo (4,1 g). A una mezcla de 3-pentiloct-2-enoato de etilo (0,8 g) y EtOH (10 ml), se añadió Pd/C al 10% (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se secó a presión reducida para obtener 3-pentiloctanoato de etilo (0,8 g). A una mezcla de

3-pentiloctanoato de etilo (0,8 g) y EtOH (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (0,66 g) en agua (3 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con éter de petróleo. La capa acuosa se acidificó (pH = 3 a 4) con ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,5 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,30 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 16H), 0,91 (t, $J=6,9$ Hz, 6H).

[0207]

B) 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil 3-pentiloctanoato

A una mezcla de ácido 3-pentiloctanoico (3,43 g) y DMF (100 ml), se añadieron EDCI (4,61 g), 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (10,0 g) y DMAP (815 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo/éter de petróleo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (3,9 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,60 (m, 4H), 7,49 - 7,37 (m, 6H), 4,26 (s, 2H), 3,73 - 3,52 (m, 6H), 2,23 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,35 - 1,17 (m, 16H), 1,07 (s, 9H), 0,87 (t, $J=7,0$ Hz, 6H).

[0208]

C) 1,1'-[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-
{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-
diheptil dihexanedioato

A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil 3-pentiloctanoato (3,9 g) y DMF (60 ml), se añadieron ácido 6-(heptiloxi)-6-oxohexanoico (4,0 g), DMAP (419 mg) y EDCI (3,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo/éter de petróleo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (6,8 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J=7,0$ Hz, 4H), 7,41 - 7,26 (m, 6H), 4,15 (s, 6H), 4,07 (t, $J=6,8$ Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 8H), 2,12 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,61 - 1,48 (m, 12H), 1,32 - 1,08 (m, 32H), 0,97 (s, 9H), 0,86 - 0,72 (m, 12H).

[0209]

D) 1,1'-diheptil 6,6'-[2-(hidroximetil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] dihexanedioato

A una mezcla de 1,1'-[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] 6,6'-diheptil dihexanedioato (6,8 g) y THF (120 ml), se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 8,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se neutralizó mediante la adición de ácido acético a la mezcla y se agitó durante 10 minutos. Esta solución se vertió en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo/éter de petróleo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada,

luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (3,8 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,00 (m, 10H), 3,50 (s, 2H), 2,41 - 2,22 (m, 10H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,72 - 1,55 (m, 12H), 1,36 - 1,18 (m, 32H), 0,92 - 0,81 (m, 12H).

[0210]

E) 1,1'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil]-2-
{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] 6,6'-
diheptil dihexanedioato

A una mezcla de 1,1'-diheptil 6,6'-[2-(hidroximetil)-
2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil]
dihexanedioato (0,4 g) y DMF (20 ml), se añadieron
hidrocloruro de ácido 4-(dimetilamino)butírico (120 mg),
EDCI (176 mg) y DMAP (31 mg), y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió
en agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La
capa orgánica se lavó con una solución acuosa de
bicarbonato de sodio al 5%, luego se secó sobre sulfato de
sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se
purificó por cromatografía en columna de gel de sílice
(MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (0,3 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,11 (s, 8H), 4,05 (t, $J=6,8$
Hz, 4H), 2,56 - 2,45 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 8H), 2,36 -
2,28 (m, 8H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 1,91 - 1,85 (m, 2H), 1,85
- 1,80 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 12H), 1,36 - 1,20 (m, 32H),
0,92 - 0,85 (m, 12H).

MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 449,9.

[0211]

[Ejemplo 22]

{[2-([N,N-dimetil-beta-alanil]oxi)metil]-2-([5-
(octanoiloxi)pentanoil]oxi)metil}propano-1,3-diil]bis(oxi)-
5-oxopentano-5,1-diil] dioctanoato

[0212]

A) 5-hidroxipentanoato de bencilo

A una mezcla de delta-valerolactona (20 g) y EtOH (200 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio (8,8 g) en agua (50 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 0,5 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo y acetona (200 ml), se añadieron bromuro de bencilo (40,7 g) y TBAB (3,2 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. La mezcla se secó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bisulfato de sodio, una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (33 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,32 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,64 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,41 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H).

[0213]

B) Octanoato de 5-(benciloxi)-5-oxopentilo

A una mezcla de 5-hidroxipentanoato de bencilo (33 g) y DCM (300 ml), se añadieron ácido octanoico (45,7 g), DMAP (38,7 g) y EDCI (91,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió DCM a la mezcla, y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (43 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 - 7,27 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 3,99 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,21 (t,

J=6,8 Hz, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 6H), 1,24-1,21 (m, 8H), 0,81 (t, J=6,8 Hz, 3H).

[0214]

C) Ácido 5-(octanoiloxi)pentanoico

Una mezcla de octanoato de 5-(benciloxi)-5-oxopentilo (1 g), Pd/C al 10% (100 mg) y EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,7 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,00 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,32 - 2,18 (m, 4H), 1,63- 1,46 (m, 6H), 1,32 - 1,17 (m, 8H), 0,91 - 0,81 (m, 3H).

[0215]

D) {[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-([5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil] dioctanoato

Una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (570 mg), ácido 5-(octanoiloxi)pentanoico (1,49 g), EDCI (1,02 g), DMAP (186 mg) y DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,3 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (m, 4H), 7,50 - 7,37 (m, 6H), 4,15 (s, 6H), 4,11- 4,02 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 12H), 1,69 - 1,60 (m, 18H), 1,38 - 1,25 (m, 24H), 1,06 (s, 9H), 0,95 - 0,85 (m, 9H).

[0216]

E) {[2-(hidroximetil)-2-([5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil] dioctanoato

Se agitó una mezcla de {[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil]-2-([5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil] dioctanoato (3,6 g) y THF (80 ml), y se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 4,1 ml) en gotas a la misma. 18 horas después, se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,8 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,90 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 12H), 3,42 (d, J=5,4 Hz, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 12H), 1,63 - 1,44 (m, 18H), 1,34 - 1,14 (m, 24H), 0,93 - 0,79 (m, 9H).

[0217]

F) {[2-[(N,N-dimetil-beta-alanil)oxi]metil]-2-([5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil] dioctanoato

A una mezcla de {[2-(hidroximetil)-2-([5-(octanoiloxi)pentanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil]bis(oxi)-5-oxopentano-5,1-diil] dioctanoato (300 mg) y DMF (10 ml), se añadieron hidrocloreuro de ácido 3-(dimetilamino)propionico (113 mg), DMAP (22 mg) y EDCI (176 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (230 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,12 - 4,03 (m, 8H), 4,00 - 3,90 (m, 6H), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,44 - 2,25 (m, 12H), 2,24 - 2,18 (m, 6H), 1,69 - 1,47 (m, 18H), 1,28 - 1,14 (m, 24H), 0,81 (t, $J=6,8$ Hz, 9H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 914,6.

[0218]

[Ejemplo 33]

1,1'-dibutil 9,9'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] dinonanodioato

[0219]

A) Ácido 9-butoxi-9-oxononanoico

A una mezcla de ácido nonanodioico (20 g) y DCM (600 ml), se añadieron DMAP (2,6 g), EDCI (20,4 g) y butan-1-ol (7,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se lavó con agua, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (11 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,08 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,31 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,65-1,60 (m, 6H), 1,39-1,34 (m, 8H), 0,95 (t, $J=7,2$ Hz, 2H).

[0220]

B) 1,1'-dibutil 9,9'-[2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] dinonanodioato

A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil 3-pentiloctanoato (1 g), ácido 9-butoxi-9-oxononanoico (1,01 g) y DMF (10 ml), se añadieron EDCI (1,01 g) y DMAP (107 mg), y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,5 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 - 7,53 (m, 4H), 7,39-7,28 (m, 6H), 4,05 (s, 6H), 4,00 (t, $J=6,8$ Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 2,23-2,14 (m, 10H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,55-1,54 (m, 12H), 1,30-1,22 (m, 4H), 1,22-1,16 (m, 28H), 0,97 (s, 9H), 0,86 (t, $J=7,2$ Hz, 6H), 0,80 (t, $J=6,8$ Hz, 6H).

[0221]

C) 1,1'-dibutil 9,9'-[2-(hidroximetil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] dinonanodioato

A una mezcla de 1,1'-dibutil 9,9'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] dinonanodioato (1 g) y THF (30 ml), se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 1,17 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El acetato de etilo se añadió a la mezcla y la mezcla se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (0,6 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,13 - 4,09 (m, 10H), 3,51 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,36-2,29 (m, 10H), 1,87 - 1,65 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 12H), 1,34-1,28 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 28H), 0,97 - 0,90 (m, 12H).

[0222]

D) 1,1'-dibutil 9,9'-[2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] dinonanodioato

A una mezcla de 1,1'-dibutil 9,9'-[2-(hidroximetil)-2-[[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] dinonanodioato (0,4 g), hidrocloreto de ácido 4-(dimetilamino)butírico (102 mg) y DMF (10 ml), se añadieron EDCI (146 mg) y DMAP (31 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (131 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,03 - 3,97 (m, 12H), 2,55-2,20 (m, 20H), 1,90-1,45 (m, 15H), 1,24-1,18 (m, 32H), 0,88 - 0,79 (m, 12H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 898,7.

[0223]

[Ejemplo 39]

1,1'-{2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[(4-oxo-4-[(undecan-6-il)oxi]butanoil]oxi)metil] propano-1,3-diil} 4,4'-diundecan-6-il dibutanodioato

[0224]

A) Undecano-6-ol

A una mezcla de undecan-6-ona (5 g) y THF (70 ml), se añadió borohidruro de sodio (1,3 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (4,91 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,56 - 3,47 (m, 1H), 1,45 - 1,17 (m, 16H), 0,82 (t, $J=6,88$ Hz, 6H).

[0225]

B) Ácido 4-(benciloxi)-4-oxobutanoico

A una mezcla de anhídrido succínico (30 g), alcohol bencílico (32,4 g) y DCM (800 mL), se añadieron DMAP (3,7 g) y TEA (60,7 g) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 3 horas. . Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (54,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,31 (m, 5H) 5,17 (s, 2H) 2,80 - 2,63 (m, 4H).

[0226]

C) Butanodioato de undecano-6-ilbencilo

A una mezcla de ácido 4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (8,9 g), undecan-6-ol (4,9 g) y DMF (20 ml), se añadieron EDCI (8,2 g) y DMAP (1,04 g) a temperatura ambiente. temperatura y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (9,41 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,21 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 1,46 - 1,38 (m, 4H)), 1,28 - 1,15 (m, 12H), 0,85 - 0,76 (m, 6H).

[0227]

D) Dibutanodioato de 4,4'-diundecano-6-ilo 1,1'-{2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-[(4-oxo-4-[(undecano-6-il)oxi]butanoil)oxi)metil]propano-1,3-diil}

A una mezcla de butanodioato de undecano-6-ilbencilo (9,4 g) y MeOH (120 ml), se añadió Pd/C al 10 % (2 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (15 psi) a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener ácido 4-oxo-4-[(undecano-6-il)oxi]butanoico (6,47 g). A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (0,5 g), 4-oxo-4-[(undecano-6-il)oxi]butanoico (1,16 g) y DMF (30 ml), EDCI (1,02 g) y DMAP (163 mg) ya temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,4 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 - 7,58 (m, 4H) 7,53 - 7,35 (m, 6H) 4,92 - 4,85 (m, 3H) 4,14 (s, 6H) 3,65 (s, 2H) 2,58 (s, 12H) 1,57 - 1,48 (m, 12H) 1,34 - 1,25 (m, 36H) 1,06 (s, 9H) 0,91 - 0,88 (m, 18H).

[0228]

E) Dibutanodioato de 4,4'-diundecano-6-ilo 1,1'-{2-(hidroximetil)-2-[(4-oxo-4-[(undecano-6-il)oxi]butanoil)oxi)metil]propano-1,3-diil}

A una mezcla de dibutanodioato de 4,4'-diundecano-6-ilo 1,1'-{2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-[(4-oxo-4-[(undecano-6-il)oxi]butanoil)oxi)metil]propano-1,3-diil} (1,4 g) y THF (15 ml), se añadió una solución en THF

de TBAF (1 M, 1,35 ml), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (614 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,98 - 4,79 (m, 3H), 4,17 (s, 6H), 3,55 (s, 2H), 2,68 (s, 12H), 1,61 - 1,49 (m, 12H), 1,36 - 1,23 (m, 36H), 0,90 (t, $J=6,75$ Hz, 18H).

[0229]

F) 1,1'-{2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[(4-oxo-4-[(undecano-6-il)oxi]butanoil]oxi) metil]propano-1,3-diil} 4,4'-diundecano-6-il dibutanodioato

A una mezcla de clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)butírico (80 mg), dibutanodioato de 4,4'-diundecano-6-ilo 1,1'-{2-(hidroximetil)-2-[(4-oxo-4 Se añadió -[(undecano-6-il)oxi]butanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} (214 mg) y DMF (5 ml), EDCI (114 mg) y DMAP (14,5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (231 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,82 - 4,76 (m, 3H), 4,12 - 4,00 (m, 8H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,59 - 2,48 (m, 18H), 2,37 (t, $J=6,94$ Hz, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 12H), 1,29 - 1,20 (m, 36H), 0,81 (t, $J=6,75$ Hz, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1012,7.

[0230]

[Ejemplo 51]

2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propilhexanodioato de decilo
[0231]

A) Ácido 6-(Deciloxi)-6-oxohexanoico

A una mezcla de oxepano-2,7-diona (5 g), decan-1-ol (6,8 g) y DCM (50 mL), se añadieron DMAP (477 mg) y TEA (7,9 g) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (3,8 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,02 (br s, 1H), 3,99 (t, J=6,5 Hz, 2H), 2,28 (t, J=6,9 Hz, 2H), 2,20 (t, J=6,9 Hz, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 6H), 1,42 - 1,13 (m, 14H), 0,85 (t, J=6,7 Hz, 3H).

[0232]

B) Decil hexanodioato 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil

A una mezcla de bis(ácido 3-pentiloctanoico) 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diilo (700 mg), ácido 6-(deciloxi)-6-oxohexanoico (340 mg) y DMF (15 ml), se añadieron a temperatura ambiente DMAP (56 mg) y EDCI (350 mg), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (880 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (dd, $J=1,4, 7,9$ Hz, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 4,12 (s, 6H), 4,08 - 4,02 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,32 - 2,15 (m, 8H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 6H), 1,32 - 1,17 (m, 46H), 1,04 (s, 9H), 0,90 - 0,84 (m, 15H).

[0233]

C) hexanodioato 2-(hidroximetil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[[3-pentiloctanoil)oxi]metil]propildecil

A una mezcla de hexanodioato de decilo 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[[3-pentiloctanoil)oxi]metil]propilo (300 mg) y THF (12 ml), se añadió ácido acético (35 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió a la mezcla una solución de TBAF en THF (1 M, 0,72 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (185 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,10 (d, $J=2,3$ Hz, 6H), 4,05 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 8H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,67 - 1,59 (m, 6H), 1,32 - 1,21 (m, 46H), 0,88 (t, $J=7,0$ Hz, 15H).

[0234]

D) Decil 2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[[3-pentiloctanoil)oxi]metil]propil hexanodioato

A una mezcla de hexanodioato de 2-(hidroximetil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[[3-pentiloctanoil)oxi]metil]propildecilo (249 mg) y DMF (6 ml),

se añadieron clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)butírico (105 mg), DMAP (19 mg) y EDCI (150 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua y salmuera saturada a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (229 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,10 (s, 8H), 4,05 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,42 - 2,28 (m, 14H), 2,24 (d, $J=6,8$ Hz, 4H), 1,87 - 1,81 (m, 4H), 1,68 - 1,55 (m, 6H), 1,32 - 1,21 (m, 46H), 0,87 (t, $J=6,9$ Hz, 15H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 910,7.

[0235]

[Ejemplo 70]

1,1'-[2-({[4-(dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-({[(3-pentiloctanoil)oxi]metil})propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato

[0236]

A) Ácido 3-(noniloxi)-3-oxopropanoico

A una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1 g) y tolueno (10 ml), se añadió 1-nonanol (1 g), y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua a la misma., seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (0,98 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 12H), 0,92 - 0,84 (m, 3H).

[0237]

B) 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato

A una mezcla de 2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil 3-pentiloctanoato (600 mg) y DCM (10 ml), se añadieron ácido 3-(noniloxi)-3-oxopropanoico (605 mg) y DCC (650 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (810 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,62 (m, 4H), 7,49 - 7,37 (m, 6H), 4,23 (s, 4H), 4,16 - 4,07 (m, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,32 (s, 4H), 2,21 (dd, $J=1,7, 6,8$ Hz, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 4H), 1,36 - 1,23 (m, 40H), 1,06 (s, 9H), 0,94 - 0,85 (m, 12H).

[0238]

C) 1,1'-[2-(hidroximetil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato

A una mezcla de 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato (810 mg) y THF (20 ml), se añadió una solución de ácido acético (98 mg) y TBAF en THF (1 M, 2,03 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12

horas. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (425 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,26 - 4,20 (m, 4H), 4,18 - 4,11 (m, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 2,28 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 4H), 1,38 - 1,25 (m, 40H), 0,94 - 0,86 (m, 12H).

[0239]

D) 1,1'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil]-2-[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato

A una mezcla de 1,1'-[2-(hidroximetil)-2-[[3-pentiloctanoil]oxi]metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dinonil dipropanodioato (425 mg) y DMF (10 ml), se añadieron hidrocloreuro de ácido 4-(dimetilamino)butírico (141 mg), DMAP (34 mg) y EDCI (215 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (240 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,21 (s, 4H), 4,18 - 4,08 (m, 8H), 3,40 (s, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,57 - 2,39 (m, 8H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 4H), 1,37 - 1,22 (m, 40H), 0,95 - 0,82 (m, 12H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 870,7.

[0240]

[Ejemplo 73]

2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil nonil propanodioato

[0241]

A) 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diil bis(3-pentiloctanoato)

A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diil (10,0 g), ácido 3-pentiloctanoico (9,16 g) y DMF (150 ml), se añadieron EDCI (10,24 g) y DMAP (979 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (6,57 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J=6,63 Hz, 4 H), 7,49 - 7,34 (m, 6 H), 4,16 (s, 4 H), 3,65 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,49 (br s, 1 H), 2,21 (d, J=6,88 Hz, 4 H), 1,81-1,65 (m, 2 H), 1,37 - 1,17 (m, 32 H), 1,06 (s, 9 H), 0,88 (t, J=6,88 Hz, 12 H).

[0242]

B) Nonil 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil propanodioato

A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diil bis(3-pentiloctanoato) (600 mg) y DCM (10 ml), se añadieron DCC (484 mg) y ácido 3-(noniloxi)-3-oxopropanoico (360 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa de bicarbonato de

sodio se añadió a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (542 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 - 7,50 (m, 4 H), 7,43 - 7,27 (m, 6 H), 4,17 - 3,96 (m, 8 H), 3,56 (s, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 2,15-2,09 (m, 4 H), 1,71 (br s, 2 H), 1,23 - 1,12 (m, 46 H), 0,97 (s, 9 H), 0,78 - 0,82 (m, 15 H).

[0243]

C) Nonil 2-(hidroximetil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[[3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil propanodioato

A una mezcla de nonil 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-[[3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil propanodioato (540 mg) y THF (10 ml), se añadió una solución de ácido acético (66 mg) y TBAF en THF (1 M, 1,38 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa de bicarbonato de sodio se añadió a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (200 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,23 (s, 2 H), 4,19 - 4,12 (m, 6 H), 3,54 (s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 2,29 (d, $J=6,78$ Hz, 4 H), 1,85 (br s, 2 H), 1,37 - 1,26 (m, 46 H), 0,90 (t, $J=6,90$ Hz, 15 H).

[0244]

D) 2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil nonil propanodioato

A una mezcla de nonil 2-(hidroximetil)-3-[(3-pentiloctanoil)oxi]-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propil propanodioato (200 mg) y DMF (6 ml), se añadieron EDCI (129 mg), DMAP (16,5 mg) y hidrocloreto de ácido 4-(dimetilamino)butírico (91 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (160 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,22 (s, 2 H), 4,18 - 4,09 (m, 8 H), 3,40 (s, 2 H), 2,42-2,40 (m, 4 H), 2,33 (s, 6 H), 2,27 (d, $J=6,88$ Hz, 4 H), 1,89 - 1,76 (m, 6 H), 1,38 - 1,25 (m, 44 H), 0,90 (t, $J=6,88$ Hz, 15 H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 854,7.

[0245]

[Ejemplo 93]

1,1'-diheptil 6,6'-(2-([4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]butanoil)oxi)metil]-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil) dihexanedioato

[0246]

A) Ácido 4-(benciloxi)-4-oxobutanoico

A una mezcla de anhídrido succínico (30 g), alcohol bencílico (32,4 g) y DCM (800 ml), se añadieron DMAP (3,7 g) y TEA (60,7 g) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla, seguido de la extracción con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel

de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (54,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 - 7,31 (m, 5 H) 5,17 (s, 2 H) 2,80 - 2,63 (m, 4 H).

[0247]

B) 4-hidroxibutanoato de bencilo

Se agitó una mezcla de ácido 4-(benciloxi)-4-oxobutanoico (45 g) y THF (500 ml), y un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (28,1 ml) se agregó en gotas a la misma. 15 horas más tarde, se añadió gradualmente metanol a la mezcla. 1 hora después, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (40,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 - 7,31 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,52 (t, $J=6,13$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J=6,13$ Hz, 2 H), 2,52 (t, $J=7,13$ Hz, 2 H), 1,96-1,89 (m, 2 H).

[0248]

C) 4-[(metanosulfonil)oxi]butanoato de bencilo

A una mezcla de 4-hidroxibutanoato de bencilo (30 g) y THF (350 ml), se añadió TEA (20,3 g), luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (20,7 g) gota a gota a 0°C , y luego la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de agitar más a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró la mezcla. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (31,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 - 7,30 (m, 5 H) 5,15 (s, 2 H) 4,30 (t, $J=6,19$ Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 2,55 (t, $J=7,19$ Hz, 2 H) 2,15 - 2,08 (m, 2 H).

[0249]

D) 2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-metiletan-1-amina

A una mezcla de 2-(metilamino)etanol (10 g) y DCM (200 ml), se añadieron terc-butildimetilchlorosilano (24,1 g) e imidazol (9,1 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (13 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,73 (t, $J=5,27$ Hz, 2 H), 2,69 (t, $J=5,27$ Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,78 (s, 1 H), 0,90 (s, 9 H), 0,07 (s, 6 H).

[0250]

E) Ácido 4-[(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)(metil)amino]butanoico

A una mezcla de 4-[(metanosulfonil)oxi]butanoato de bencilo (5 g) y EtOH (20 ml), N,N-diisopropiletilamina (4,8 g) y 2-[[terc-butyl(dimetil)silil]oxi]-N-metiletan-1-amina (10,4 g) se añadieron, y la mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener 4-[(2-[[terc-butyl(dimetil)silil]oxi}etil)(metil)amino]butanoato de bencilo (340 mg). Este compuesto se diluyó con EtOH (20 ml). A la dilución, se añadió Pd/C al 10% (200 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas en una atmósfera de hidrógeno (15 psi). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (220 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,91 - 3,89 (m, 2 H), 2,91 - 2,85 (m, 4 H), 2,65 - 2,61 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 1,82 - 1,89 (m, 2 H), 0,91 (s, 9 H), 0,10 (s, 6 H).

[0251]

F) 1,1'-diheptil 6,6'-(2-[(4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(metil)amino]butanoil]oxi)metil]-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil) dihexanedioato

A una mezcla de ácido 4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(metil)amino]butanoico (326 mg) y DMF (20 ml), se añadieron EDCI (303 mg), DMAP (48 mg) y 1,1'-diheptil 6,6'-[2-(hidroximetil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil] dihexanedioato (620 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (270 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,17 - 4,02 (m, 12 H), 3,85 - 3,73 (m, 2 H), 2,62 - 2,21 (m, 19 H), 1,87 - 1,76 (m, 3 H), 1,71 - 1,52 (m, 12 H), 1,38 - 1,16 (m, 32 H), 0,95 - 0,82 (m, 21 H), 0,07 (s, 6 H).

[0252]

G) 1,1'-diheptil 6,6'-(2-[(4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]butanoil]oxi)metil]-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil) dihexanedioato

A una mezcla de 1,1'-diheptil 6,6'-(2-[(4-[(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)(metil)amino]butanoil]oxi)metil]-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil) dihexanedioato (270 mg) y THF (35 ml), se añadieron una solución de TBAF en THF (1 M, 0,65 ml) y ácido acético (31 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12

horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (106 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,13 (s, 8 H), 4,08 (t, $J=6,79$ Hz, 4 H), 3,78 - 3,77 (m, 2 H), 2,90 - 2,75 (m, 4 H), 2,52 (s, 3 H), 2,47 - 2,41 (m, 2 H), 2,40 - 2,31 (m, 8 H), 2,27 (d, $J=6,85$ Hz, 2 H), 2,02 - 1,91 (m, 3 H), 1,70 - 1,57 (m, 12 H), 1,44 - 1,22 (m, 32 H), 0,95 - 0,87 (m, 12 H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 928,7.

[0253]

[Ejemplo 115]

1,1'-[2-({[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil)-2-{{[3-pentiloctanoil]oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-bis (2-propilpentil) dihexanodioato

[0254]

A) 2-Propilpentan-1-ol

A una mezcla de ácido 2-propilpentanoico (20 g) y THF (200 ml), se añadió gota a gota complejo de dimetilsulfuro de borano (16,6 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla a 0 °C, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (16 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 3,47 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,42 (td, $J=5,6, 11,2$ Hz, 1H), 1,29 - 1,17 (m, 8H), 0,88 - 0,80 (m, 6H).

[0255]

B) Ácido 6-oxo-6-[(2-propilpentil)oxi]hexanoico

A una mezcla de ácido hexanodioico (3 g), 2-propilpentan-1-ol (2,1 g) y DCM (50 ml), se añadieron a temperatura ambiente EDCI (4,7 g) y DMAP (1,3 g), y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 M a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,3 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 2,51 - 2,27 (m, 4H), 1,81 - 1,64 (m, 5H), 1,42 - 1,27 (m, 8H), 0,92 (t, $J=6,8$ Hz, 6H).

[0256]

C) Dihexanodioato 6,6'-bis(2-propilpentil) 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi} metil}propano-1,3-diil]

2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-hidroxil-2-(hidroximetil)propil 3-pentil octanoato (1 g), ácido 6-oxo-6-[(2-propilpentil)oxi]hexanoico (1,1 g) y DMF (20 ml) se añadieron DMAP (107 mg) y EDCI (1,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y la mezcla se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,7 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 - 7,59 (m, 4H), 7,49 - 7,34 (m, 6H), 4,14 (s, 6H), 3,99 (d, $J=6,0$ Hz, 4H), 3,64 (s, 2H), 2,30 (td, $J=7,2, 18,0$ Hz, 8H), 2,21 (d, $J=6,8$ Hz, 2H),

1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 10H), 1,42 - 1,22 (m, 32H), 1,06 (s, 9H), 0,98 - 0,84 (m, 18H).

[0257]

D) Dihexanodioato 6,6'-bis(2-propilpentilo) 1,1'-[2-(hidroximetil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diilo]

A una mezcla de dihexanodioato 6,6'-Bis(2-propilpentil) 1,1'-[2-{{[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil}-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi }metil}propano-1,3-diil] (1,7 g) y THF (40 ml), se añadieron ácido acético (194 mg) y una solución en THF de TBAF (1 M, 4,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla y la mezcla se lavó con salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,15 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (s, 6H), 3,90 (d, J=6,0 Hz, 4H), 3,43 (s, 2H), 2,54 (br s, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 8H), 2,19 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,65 - 1,54 (m, 10H), 1,30 - 1,13 (m, 32H), 0,90 - 0,72 (m, 18H).

[0258]

E) 1,1'-[2-{{[4-(Dimetilamino)butanoil]oxi}metil}-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] 6,6'-bis(2-propilpentil) dihexanodioato

A una mezcla de dihexanodioato 6,6'-bis(2-propilpentil) 1,1'-[2-(hidroximetil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diil] (400 mg), clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)butírico (107 mg) y DMF (10 ml), se añadieron EDCI (151 mg) y DMAP (30 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución

acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (280 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,04 (s, 8H), 3,90 (d, $J=6,0$ Hz, 4H), 2,33 - 2,13 (m, 20H), 1,76 - 1,66 (m, 3H), 1,60 - 1,56 (m, 10H), 1,29 - 1,14 (m, 32H), 0,89 - 0,74 (m, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 926,7

[0259]

[Ejemplo 119]

1,1'-{2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[(3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato

[0260]

A) 6-metilideneundcano

A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (42,0 g) y THF (300 ml), se añadió gradualmente a 0°C terc-butóxido de potasio (13,2 g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se le añadió undecan-6-ona (10,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (3 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,72 (s, 2 H), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,45 - 1,23 (m, 12H), 0,85 - 0,78 (m, 6H).

[0261]

B) 2-pentilheptan-1-ol

A una mezcla de 6-metilideneundcano (7,1 g) y THF (75 ml), se añadió una solución en THF de complejo de borano

THF (1 M, 169 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla una solución acuosa de hidróxido de sodio (4 M, 52,7 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución de peróxido de hidrógeno al 30 % (20,3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (150 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (4,5 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,55 (d, J=5,5 Hz, 2H), 1,46 - 1,45 (m, 1H), 1,38 - 1,22 (m, 16H), 0,90 (t, J=6,8 Hz, 6H).

[0262]

C) Ácido 3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxil]propanoico

A una mezcla de 2-pentilheptan-1-ol (3,8 g) y tolueno (60 ml), se añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (3,3 g) y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en agua, seguido de extracción con éter de petróleo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (3,0 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,10 (d, J=5,8 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,38 - 1,19 (m, 16H), 0,89 (t, J=6,9 Hz, 6H).

[0263]

D) Ácido dipropanodioico 3,3'-bis(2-pentilheptilo) 1,1'-{2-([terc-butyl(difenil)silil]oxi)metil}-2-[(3-oxo-

3- [(2-pentilheptil)oxi]propanoil}oxi)metil]propano-1,3-diil}

A una mezcla de 2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (700 mg) y DCM (15 mL), se añadieron ácido 3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoico (2,0 g) y DCC (1,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,0 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 - 7,61 (m, 4H), 7,48 - 7,37 (m, 6H), 4,22 (s, 6H), 4,03 (d, J=5,8 Hz, 6H), 3,64 (s, 2H), 3,32 (s, 6H), 1,10 - 1,60 (m, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 48H), 1,05 (s, 9H), 0,93 - 0,79 (m, 18H).

[0264]

E) Ácido dipropanodioico 3,3'-bis(2-pentilheptil)1,1'-{2-(hidroximetil)-2-[(3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil}oxi) metil]propano-1,3-diil}

A una mezcla de dipropanodioato 3,3'-bis(2-pentilheptilo)1,1'-{2-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-2-[(3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil}oxi)metil]propano-1,3-diil} (950 mg) y THF (40 ml), se añadieron ácido acético (100 mg) y solución de THF de TBAF (1 M, 2,1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (690 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,23 (s, 6H), 4,06 (d, $J=5,9$ Hz, 6H), 3,60 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 1,70 -1,60 (m, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 48H), 0,89 (t, $J=6,9$ Hz, 18H).

[0265]

F) 1,1'-{2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[(3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil)oxi)metilo]propano-1,3-diil} 3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato

A una mezcla de dipropanodioato de 3,3'-bis(2-pentilheptilo) 1,1'-{2-(hidroximetil)-2-[(3-oxo-3-[(2-pentilheptil)oxi]propanoil)oxi)metil]propano-1,3-diilo (300 mg) y DMF (3 ml), se añadieron clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)butírico (100 mg), EDCI (192 mg) y DMAP (25 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (279 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,22 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 4,05 (d, $J=5,8$ Hz, 6H), 3,41 (s, 6H), 2,38 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 1,82 (quin, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,65 (br s, 3H), 1,36 - 1,21 (m, 48H), 0,89 (t, $J=6,8$ Hz, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1012,7.

[0266]

[Ejemplo 121]

1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-[(3-pentiloctanoil)oxi]metil]propano-1,3-diil} 3,3'-dihexilo bis(hexilpropanodioato)

[0267]

A) 5-hexil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

A una mezcla de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1 g) y THF (15 ml), se añadió hidruro de sodio al 60 % (305

mg) a 0 °C durante 30 minutos. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió gota a gota 1-yodohexano (1,47 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (610 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,51 (t, J=5,0 Hz, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 2H), 1,79 (d, J=9,4 Hz, 6H), 1,51 - 1,29 (m, 8H), 0,90 (t, J=6,7 Hz, 3H).

[0268]

B) Ácido 2-[(hexiloxi)carbonil]octanoico

A una mezcla de 5-hexil-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (500 mg) y tolueno (15 ml), se añadió 1-hexanol (246 mg) y la mezcla se agitó a 120°C durante 15 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en agua, seguido de extracción con éter de petróleo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (310 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,18 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J=7,4 Hz, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 14H), 0,99 - 0,85 (m, 6H).

[0269]

C) Bis(ácido hexilpropanodioico) 3,3'-dihexil 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil} propano-1,3-diil]

A una mezcla de 2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-hidroxi-2-

(hidroximetil)propil 3-pentiloctanoato (1 g), ácido 2-[(hexiloxi)carbonil]octanoico (1,1 g) y DCM (20 ml), se añadió DCC (1,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (1,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 - 7,62 (m, 4H), 7,50 - 7,37 (m, 6H), 4,24 - 4,04 (m, 10H), 3,65 (s, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 2,20 - 2,18 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 5H), 1,65 - 1,58 (m, 4H), 1,33 - 1,22 (m, 44H), 1,06 (s, 9H), 0,96 - 0,84 (m, 18H).

[0270]

D) Bis(ácido hexilpropanodioico) 3,3'-[2-(hidroximetil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] 1,1'-dihexil

A una mezcla de bis(ácido hexilpropanodioico) 3,3'-dihexil 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi] metil}propano-1,3-diil] (550 mg) y THF (15 ml), se añadieron a temperatura ambiente ácido acético (61 mg) y una solución en THF de TBAF (1 M, 1,2 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (401 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,18 - 4,09 (m, 8H), 3,54 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,38 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,28 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,94 -

1,83 (m, 5H), 1,69 - 1,61 (m, 4H), 1,39 - 1,24 (m, 44H), 0,99 - 0,83 (m, 18H).

[0271]

E) 1,1'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dihexil bis(hexilpropanodioato)

A una mezcla de clorhidrato de ácido 4-(4-(dimetilamino))butírico (64 mg), ácido bis(hexilpropanodioico) 3,3'-[2-(hidroximetil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metilo]propano-1,3-diil] 1,1'-dihexilo (160 mg) y DMF (5 ml), se añadieron a temperatura ambiente EDCI (91 mg) y DMAP (12 mg) y la mezcla se agitó durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el compuesto del título (161 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,26 - 4,07 (m, 12H), 3,36 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,41- 2,39 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,26 (d, J=6,8 Hz, 2H), 1,94 - 1,81 (m, 7H), 1,70 - 1,58 (m, 4H), 1,37 - 1,23 (m, 44H), 0,96 - 0,85 (m, 18H).

MS: [M+H]⁺ 954,7.

[0272]

[Ejemplo 132]

1,1'-[2-([4-(dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-pentiloctanoil]oxi)metil]propano-1,3-diil] 3,3'-dimetil bis(octilpropanodioato)

[0273]

A) Terc-butil metil octilpropanodioato

A una mezcla de hidruro de sodio al 60% (2,8 g) y DMF (300 ml), se añadió terc-butil metil propanodioato al 60% (8 g) a 0°C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió 1-

yodooctano (7,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2,1 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,70 (s, 3H), 3,26 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 1,86 (d, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 9H), 1,36 - 1,25 (m, 12H), 0,93 - 0,87 (m, 3H).

[0274]

B) Ácido 2-(metoxicarbonil)decanoico

A una mezcla de terc-butilo de octilpropanodioato de metilo (2,1 g) y DCM (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,5 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,70 (s, 3H), 3,33 (t, $J=7,4$ Hz, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,31 - 1,14 (m, 12H), 0,81 (t, $J=6,8$ Hz, 3H).

[0275]

C) Bis(ácido octilpropanodioico) 3,3'-dimetil 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{{(3-pentiloctanoil)oxi}metil}propano-1,3-diilo]

A una mezcla de 2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil 3-pentiloctanoato (500 mg) y DCM (10 ml), se añadieron DCC (452 mg), ácido 2-(metoxicarbonil)decanoico (464 mg) y DMAP (21 mg), y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla. Seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (680 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (dd, $J=1,4, 7,8$ Hz, 4H), 7,53 - 7,35 (m, 6H), 4,28 - 4,06 (m, 6H), 3,71 - 3,57 (m, 8H), 3,31 (dt, $J=1,9, 7,5$ Hz, 2H), 2,20 (td, $J=2,3, 6,8$ Hz, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 5H), 1,34 - 1,22 (m, 40H), 1,07 (s, 9H), 0,92 - 0,87 (m, 12H).

[0276]

D) Bis(ácido octilpropanodioico) 3,3'-dimetil 1,1'-[2-(hidroximetil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diilo]

A una mezcla de bis(ácido octilpropanodioico) 3,3'-dimetil 1,1'-[2-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-{[(3-pentiloctanoil)oxi] metil}propano-1,3-diil] (680 mg) y THF (30 ml), se añadieron a temperatura ambiente ácido acético (82 mg) y una solución en THF de TBAF (1 M, 1,71 ml) y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (430 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,36 - 4,07 (m, 6H), 3,76 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,39 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,51 (br s, 1H), 2,28 (d, $J=6,9$ Hz, 2H), 2,00 - 1,80 (m, 5H), 1,36 - 1,23 (m, 40H), 0,90 (dt, $J=2,3, 6,8$ Hz, 12H).

[0277]

E) 1,1'-[2-([4-(Dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-
 {[(3-pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] 3,3'-
 dimetil bis(octilpropanodioato)

A una mezcla de bis(ácido octilpropanodioico) 3,3'-
 dimetil 1,1'-[2-(hidroximetil)-2-([(3-
 pentiloctanoil)oxi]metil}propano-1,3-diil] (210 mg) y DMF
 (10 ml), se añadieron a temperatura ambiente EDCI (160 mg),
 clorhidrato de ácido 4-(dimetilamino)butírico (94 mg) y
 DMAP (17 mg) y la mezcla se agitó durante 12 horas. Se
 añadió agua a la mezcla, seguido de extracción con acetato
 de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa
 saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada,
 se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión
 reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
 columna de gel de sílice (MeOH/DCM) para obtener el
 compuesto del título (200 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,30 - 4,03 (m, 8H), 3,75 (s,
 6H), 3,37 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,45 - 2,25 (m, 12H), 1,95 -
 1,78 (m, 7H), 1,35 - 1,23 (m, 40H), 0,90 (dt, J=2,3, 6,9
 Hz, 12H).

MS: [M+H]⁺ 870,6.

[0278]

[Ejemplo 173]

N,N,N-trimetil-4-oxo-4-{3-([3-oxo-3-[(2-
 pentilheptil)oxi]propanoil}oxi)-2,2-bis([3-oxo- 3-[(2-
 pentilheptil)oxi]propanoil}oxi)metil]propoxi}butano-1-
 amonio

A una mezcla de 1,1'-{2-([4-
 (dimetilamino)butanoil]oxi)metil)-2-([3-oxo-3-[(2-
 pentilheptil)oxi]propanoil}oxi) metil]propano-1,3-
 diil}3,3'-bis(2-pentilheptil) dipropanodioato (1 g) y DCM
 (10 ml), se añadió yodometano (1,4 g), y la mezcla se agitó
 a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se

concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,16 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,21 (s, 6H), 4,13 (s, 2H), 4,03 (d, $J=5,8$ Hz, 6H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 3,44 (s, 9H), 3,40 (s, 6H), 2,55 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 3H), 1,34 - 1,22 (m, 48H), 0,88 (t, $J=6,9$ Hz, 18H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1026,9.

[0279]

[Ejemplo de producción] Ejemplo de producción de nanopartículas lipídicas encapsuladas en ADN

Una mezcla de lípidos que contenía un lípido catiónico de los Ejemplos que se muestran en la Tabla 2 (lípido catiónico: DPPC:colesterol:GM-020 = 60:10,6:28:1,4, relación molar) se disolvió en 90% de EtOH y 10% de agua para obtener una solución de lípidos de 15,0 mg/ml. El ADN Luciferasa (luc) (fabricado por Nature Technology Corp.) se disolvió en una solución tampón MES 10 mM (pH 5,5) para obtener una solución de ácido nucleico de 0,3 mg/ml. La solución de lípidos y la solución de ácido nucleico obtenidas se mezclaron en una relación de flujo de 3 ml/min: 6 ml/min a temperatura ambiente usando NanoAssemblr (fabricado por Precision NanoSystems Inc.) para obtener una dispersión que contenía nanopartículas lipídicas encapsuladas con ADN Luc. La dispersión obtenida se dializó frente a agua a temperatura ambiente durante 1 hora y frente a PBS a 4°C durante 23 horas utilizando Slyde-A-Lyzer (corte de peso molecular: 20 K, Thermo Fischer Scientific Inc.). Luego, el dializado se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 μm (Iwaki). Se añadió una solución al 60% de sacarosa en PBS, y la mezcla se conservó como una solución al 20% de sacarosa en PBS a -80°C. Los resultados del análisis del tamaño de partícula y la tasa

de encapsulación de las nanopartículas lipídicas encapsuladas con ADN Luc también se muestran en la Tabla 2.

[0280]

[Ejemplo de prueba 1] Ejemplo de prueba de evaluación de imágenes de bioluminiscencia de ratón

Las nanopartículas lipídicas encapsuladas con ADN Luc obtenidas en el ejemplo de producción mencionado anteriormente se administraron por vía intravenosa a las colas de ratones ICrl:CD1 (ICR) (10 ml/kg i.v.). Después de la administración de las partículas lipídicas, se administró luciferina (15 mg/ml) a los ratones (10 ml/kg i.p.), que se cargaron en un aparato IVIS (sistema de imágenes in vivo) (fabricado por PerkinElmer, Inc.) bajo anestesia por inhalación de isoflurano. Las imágenes de luminiscencia de los ratones se tomaron ventralmente (en posición supina) 15 minutos después de la administración de luciferina. La luminiscencia se digitalizó con el software de IVIS, seguido de evaluación utilizando el valor de flujo total. Una mayor luminiscencia significa una fuerte expresión de la proteína codificada por el ADN encapsulado en la partícula lipídica. Los resultados de la medición también se muestran en la Tabla 2. En la Tabla 2, la mayor luminiscencia se indica en una escala de A, B y C en orden. A representa una luminiscencia de $3,0E + 0,7$ o más, B representa una luminiscencia de $1,0E + 0,7$ o más y menos de $3,0E + 0,7$, y C representa una luminiscencia de menos de $1,0E + 0,7$. Se observó una alta luminiscencia para todos los lípidos catiónicos de los Ejemplos usados.

[0281]

[Tabla 2-1]

Lípido catiónico	Tamaño de partícula	Tasa de encapsulación	Luminiscencia
Ejemplo 12	89,5	95,7	C
Ejemplo 13	136,5	96,3	A

Ejemplo 14	145,0	94,7	A
Ejemplo 15	89,5	95,9	C
Ejemplo 16	98,4	97,0	B
Ejemplo 17	120,7	96,2	B
Ejemplo 18	138,9	96,6	A
Ejemplo 19	89,8	95,4	B
Ejemplo 20	104,2	97,2	B
Ejemplo 21	131,4	96,2	B
Ejemplo 28	137,3	94,9	A
Ejemplo 31	97,9	97,1	A
Ejemplo 33	145,7	89,9	B
Ejemplo 34	184,3	52,7	C
Ejemplo 35	95,1	96,1	B
Ejemplo 36	127,9	95,1	B
Ejemplo 37	124,1	97,0	A
Ejemplo 38	131,3	95,2	A
Ejemplo 39	135,2	98,5	B
Ejemplo 41	138,0	80,3	B
Ejemplo 42	114,5	86,2	C
Ejemplo 43	126,7	96,0	A
Ejemplo 44	132,3	96,3	A

[0028]

[Tabla 2-2]

Ejemplo 45	119,0	95,6	A
Ejemplo 49	112,8	96,0	B
Ejemplo 50	86,5	98,2	B

Ejemplo 51	83,9	98,2	B
Ejemplo 55	186,2	79,7	C
Ejemplo 60	143,9	77,6	A
Ejemplo 63	90,9	98,2	C

Ejemplo 71	97,2	92,6	A
Ejemplo 77	128,7	73,5	B
Ejemplo 83	148,7	92,9	B
Ejemplo 84	172,6	93,5	B
Ejemplo 85	148,3	95,4	B
Ejemplo 91	111,9	96,5	B
Ejemplo 92	125,7	94,1	B
Ejemplo 93	145,6	94,8	B
Ejemplo 94	129,4	93,0	C
Ejemplo 95	82,6	99,1	B
Ejemplo 96	74,2	98,8	B
Ejemplo 97	118,7	97,8	A
Ejemplo 98	140,5	96,3	A
Ejemplo 99	153,8	92,4	A
Ejemplo 100	141,8	94,9	B
Ejemplo 101	137,2	93,2	A
Ejemplo 102	139,8	91,8	B

[0029]

[Tabla 2-3]

Ejemplo 115	109,6	95,7	A
Ejemplo 116	122,0	97,0	B

Ejemplo 117	161,0	82,0	B
Ejemplo 119	116,5	96,4	A
Ejemplo 120	77,4	97,8	B
Ejemplo 121	78,7	97,7	A
Ejemplo 122	152,1	96,0	B
Ejemplo 125	88,4	98,1	A
Ejemplo 129	144,9	92,6	A
Ejemplo 132	129,2	96,5	A
Ejemplo 133	133,4	95,3	C
Ejemplo 134	103,0	94,5	A
Ejemplo 135	80,1	97,1	A

[0030]

[Ejemplo de prueba 2] Evaluación de viabilidad usando células Huh-7

Se sembraron células Huh-7 en una placa de 96 pocillos, y PBS, las nanopartículas lipídicas encapsuladas con ADN Luc obtenidas en el ejemplo de producción mencionado anteriormente utilizando los lípidos catiónicos de los ejemplos que se muestran en la Tabla 3, o nanopartículas lipídicas encapsuladas con ADN Luc para control que se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de producción mencionado anteriormente, excepto que se utilizó un lípido conocido, MC3 (DLin-MC3-DMA) o ALC-0315, en lugar de los lípidos catiónicos de los ejemplos que se añadieron al mismo (concentración final: 0,1 µg/mL y 0,3 µg/mL), seguido de una evaluación de viabilidad (CellTiter-Fluor Cell Viability Assay, Promega Corporation). Tomando la viabilidad del grupo de células muertas como 0% y la

viabilidad del grupo PBS como 100%, se calculó la viabilidad de cada uno de los grupos de partículas lipídicas. Una mayor viabilidad indica una mayor seguridad de las partículas lipídicas. Los resultados de la medición también se muestran en la Tabla 3. Cuando se usaron los lípidos catiónicos de los Ejemplos, se observó una mejora en la seguridad en comparación con los grupos de control de MC3 y ALC-0315.

[0031]

[Tabla 3]

Lípido Catiónico	Viabilidad 0,1 µg/ml (%)	Viabilidad 0,3 µg/ml (%)
MC3	97	49
ALC-0315	89	68
Ejemplo 13	112	105
Ejemplo 18	110	106
Ejemplo 28	113	110
Ejemplo 37	111	98
Ejemplo 39	113	94
Ejemplo 41	111	101
Ejemplo 45	108	103
Ejemplo 51	104	78
Ejemplo 93	105	101
Ejemplo 115	110	100
Ejemplo 119	95	95
Ejemplo 121	99	98
Ejemplo 132	95	94

Aplicabilidad Industrial

[0286]

El compuesto, la partícula lipídica o la composición de la presente invención es capaz de transferir eficazmente un ácido nucleico a varias células, tejidos u órganos. Por lo tanto, el compuesto, la partícula lipídica o la composición de la presente invención pueden utilizarse como una técnica de DDS para medicamentos de ácido nucleico. Además, el compuesto, la partícula lipídica o la composición de la presente invención también se pueden utilizar como reactivo de transferencia de ácido nucleico para la investigación.