Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

P- 2022/2555

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2022/0002685**
Solicitud de patente a nombre de **ACUITAS THERAPEUTICS, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad ACUITAS THERAPEUTICS, INC, domiciliado en Vancouver, Canadá, solicitante de la patente de referencia, en respuesta al oficio No. 10050 notificado electrónicamente el 1 de julio de 2025, relativo a los requisitos sustantivos de la solicitud, respetuosamente me permito presentar la siguiente información:

1. **Modificación al capítulo reivindicatorio:**

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de cuarenta y cinco (45) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 7 de marzo de 2022. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se modificó el capítulo reivindicatorio con el fin de reclamar composición que comprende (a) nanopartículas lipídicas (LNP) y (b) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicha modificación se sustenta a lo largo de la descripción. Específicamente se sustenta en la sección *Composiciones Farmacéuticas* de las páginas 677 a 685 y ejemplos 1 y 2.

1.2 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:

1.2.1 Aclarar que el lípido catiónico se caracteriza por las formulas II o III junto con sus respectivos sustituyentes. Dicha modificación se

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

sustenta en las antiguas reivindicaciones 41 y 42 y páginas 325 a 327 de la descripción.

1.2.2 Caracterizar la estructura del lípido conjugado de conformidad con las páginas 598 y 599 de la descripción.

1.2.3 Restringir el diámetro de partícula medio a 40 a 68 nm.

1.2.4 Aclarar que el diámetro de partícula se define por la dispersión cuasi elástica de la luz. Dicha modificación se sustenta en el primer párrafo de la página 687 de la descripción.

1.2.5 Aclarar que el LNP encapsula el ácido nucleico o su sal farmacéuticamente aceptable. Dicha modificación se sustenta en las páginas 3, 4, 34, segundo párrafo de la página 37, 89 y 90 de la descripción.

1.3 Se modificó la reivindicación 2 con el fin de restringir el rango de diámetro de partícula de 50 a 68 nm. Esto de conformidad con la restricción en la reivindicación 1 de la cual depende.

1.4 Se modificó la reivindicación 5 con el fin de restringir el rango de diámetro de partícula de 60 a 68 nm. Esto de conformidad con la restricción en la reivindicación 1 de la cual depende.

1.5 Se modificó la reivindicación 7 con el fin de:

1.5.1 Aclarar que el lípido catiónico se caracteriza por las Fórmulas II o III junto con sus respectivos sustituyentes. Dicha modificación se sustenta en las antiguas reivindicaciones 41 y 42 y páginas 325 a 327 de la descripción.

1.5.2 Caracterizar la estructura del lípido conjugado de conformidad con las páginas 598 y 599 de la descripción.

1.5.3 Aclarar que el LNP encapsula el ácido nucleico o su sal farmacéuticamente aceptable. Dicha modificación se sustenta en Dicha modificación se sustenta en las páginas 3, 4, 34, segundo párrafo de la página 37, 89 y 90 de la descripción.

1.6 Se eliminaron las antiguas reivindicaciones 13 a 27, 40, 43 a 49, 60 y 64. Además de ajustó la numeración del documento.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

1.7 Se restringió la caracterización de las antiguas reivindicaciones 41 y 42 (nuevas reivindicaciones 25 y 26) dado que esta se encuentra en la reivindicación 1 modificada.

1.8 Se modificó la antigua reivindicación 50 (nueva reivindicación 27) con el fin de reemplazar las referencias a las tablas con los compuestos que en ellas se reclaman.

1.9 Se incluyó las nuevas reivindicaciones 28 y 29 con el fin de reclamar la estructura de las Fórmulas (II-15) y (III-45) respectivamente. Dichas reivindicaciones se sustentan en la Tabla II, Tabla III, ejemplo 1, ejemplo 4 y página 704 de la descripción.

1.10 Se incluyó la nueva reivindicación 39 con el fin de reclamar el porcentaje de eficiencia de encapsulación del ácido nucleico. Dicha reivindicación se sustenta en el primer párrafo de la página 90 de la descripción.

1.11 Se incluyó la nueva reivindicación 40 con el fin de reclamar la potencial zeta de la composición. Dicha modificación se sustenta en el segundo párrafo de la página 88 de la descripción.

1.12 Se modificó la antigua reivindicación 61 (nueva reivindicación 41) con el fin de restringir y definir de manera independiente los sustituyentes de R’ y R’’.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción, y se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Modificación a la descripción

Así mismo, en ejercicio de la facultad prevista en el artículo 34 de la Decisión 486, presento junto con este memorial la descripción modificada, la cual reemplaza en su totalidad el documento radicado el 7 de marzo de 2022. En particular, se efectuaron modificaciones en las Tablas 4, 5, 8 a 10 y 12, con el fin de presentar los compuestos de manera completa. Dichas modificaciones se realizan en conformidad con la solicitud internacional PCT/US2020/046407 (WO2021030701A1) y corresponden a

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

modalidades del compuesto derivadas de la descripción, como se detalla a continuación:

2.1. Tabla 4: Se incorporaron compuestos derivados de la Fórmula IV, los cuales se encuentran divulgados en las estructuras de las páginas 357 a 375, entre otras.
2.2. Tabla 5: Se incluyó el compuesto VI-37 como modalidad derivada de la descripción de las páginas 376 a 388.
2.3. Tabla 8: Se adicionaron los compuestos IX-14 a IX-18, derivados de la Fórmula IX, conforme a lo descrito en las páginas 411 a 417.
2.4. Tabla 9: Se incorporó el compuesto X-17 como modalidad de la Fórmula X, derivada de las páginas 420 a 424.
2.5. Tabla 10: Se incluyeron los compuestos XI-16 a XI-19, derivados de la Fórmula XI, conforme a lo descrito en las páginas 427 a 433.
2.6. Tabla 12: Se adicionaron los compuestos XIII-1 y XIII-40, derivados de la Fórmula XIII, conforme a lo descrito en las páginas 445 a 449.

Finalmente, se resalta que estas modificaciones no amplían en modo alguno la materia objeto de la presente solicitud, pues se encuentran plenamente sustentadas en la descripción. Su propósito es definir de manera más clara la materia reclamada y atender las objeciones formuladas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020.**

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

4. Excepción de Patentabilidad

Debido a las modificaciones introducidas en el capítulo de reivindicaciones, el alcance de protección se ha ajustado de manera que ahora se dirige a una composición,

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

subsanando así la objeción de excepción de patentabilidad, conforme se expone a continuación:

Objeción del Examinador:

El Examinador observa que la materia de las reivindicaciones 1 a 60 no resulta patentable, en la medida en que éstas se refieren a: *"Un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesita"*, lo cual constituye un método de tratamiento excluido de patentabilidad de conformidad con lo previsto en el artículo 20(d) de la Decisión 486 de 2000.

Argumentos del Solicitante:

Con el fin de atender la objeción, el Solicitante ha decidido modificar las Reivindicaciones 1 a 60 (ahora renumeradas como Reivindicaciones 1 a 40) en la modalidad de reivindicaciones de composición, eliminando toda referencia a métodos de tratamiento. En consecuencia, las nuevas reivindicaciones se encuentran dirigidas a composiciones, las cuales no se encuentran comprendidas dentro de la exclusión establecida para *"métodos terapéuticos o quirúrgicos aplicados al tratamiento de seres humanos o animales"*. Por el contrario, la materia a reclamar se centra en la composición como producto y se excluye cualquier relación a su uso o aplicación.

Por lo anterior, se solicita respetuosamente que el Examinador considere las Reivindicaciones 1 a 40 en su versión actual, en cuanto a que dichas reivindicaciones subsanan plenamente la objeción de excepción de patentabilidad planteada.

5. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

Objeción del examinador:

El examinador considera que las reivindicaciones 61, 64 y 65 carecen de concisión y no están adecuadamente respaldadas por la descripción por varias razones:

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

- Primero, la definición de R' y R'' como "un alquilo saturado que tiene de 8 a 12 átomos de carbono" es un grupo funcional, y no hay evidencia de que todas las variaciones posibles dentro de esta definición conserven la misma actividad, ya que la aplicación solo admite definiciones específicas de R' y R''.

- En segundo lugar, ninguno de los compuestos sintetizados en la presente solicitud contiene la estructura -C-O-N-R'-R'', lo que significa que la estructura reivindicada no está realmente representada. Todos los compuestos que presentan el enlace amida -CON- tienen nitrógeno sustituido por H, CH_3 u otros grupos alquilo.

- Además, los sustituyentes alquilo correspondientes a R' y R'' en los compuestos sintetizados con un enlace amida no caen dentro del rango de átomos de carbono de 8 a 12, sino que coinciden con las longitudes de cadena del tercer compuesto en la página 623 o el primer y segundo compuestos en la página 636.

- Además, ninguno de los compuestos que contienen el grupo amida requerido por la reivindicación 61 se probó para determinar su actividad. En cambio, se probaron compuestos con sustituyentes alquilo de 8 a 12 átomos de carbono para R' y R'', pero estos contienen un grupo acilo (-C-O-O-) en lugar de un grupo amida, y tanto R' como R'' están unidos al carbono en lugar del oxígeno (que correspondería al nitrógeno en la fórmula reivindicada), como se muestra en el compuesto III-45 en la página 69.

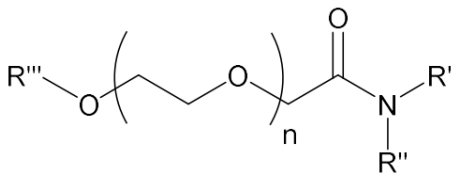
Por lo tanto, el examinador sugiere restringir el objeto reivindicado a una generalización razonable de los tipos de compuestos que se sintetizaron y respaldaron, como los descritos explícitamente en la solicitud. En consecuencia, se deben proporcionar aclaraciones o modificaciones para cumplir con las disposiciones legales aplicables.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del Examinador, toda vez que la solicitud proporciona un soporte claro y suficiente para los lípidos conjugados con polímeros reivindicados. En ese sentido se desea resaltar que en la Reivindicación 41 (antigua reivindicación 61), en la cual los radicales R' y R'' corresponden a grupos alquilo saturados.

Clarke Modet +

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24



El soporte de dichos lípidos conjugados con polímeros se encuentra, por ejemplo, en las páginas 622 a 638 de la descripción. Cabe precisar que los compuestos señalados por el Examinador como carentes de sustento corresponden únicamente a realizaciones específicas de la invención y no representan la totalidad de los lípidos conjugados con polímeros divulgados en la solicitud. De hecho, los lípidos pegilados empleados en la sección experimental pertenecen al mismo grupo general definido en la Reivindicación 41, con R' y R'' como grupos alquilo saturados. Adicionalmente, el compuesto III-45 mencionado en la Acción Oficial no constituye un lípido conjugado con polímeros, sino un lípido catiónico, tal como se ejemplifica en la Reivindicación 29.

El Solicitante desea enfatizar, además, que las estructuras reclamadas no solo se encuentran expresamente sustentadas en la solicitud, sino que resultan químicamente coherentes. Las cadenas alquílicas definidas para R' y R'' (de 8 a 12 átomos de carbono) forman un grupo químicamente consistente, cuya actividad técnica está respaldada tanto por los compuestos evaluados como por las definiciones de lípidos conjugados con polímeros incluidas en las páginas 598 y 647 de la descripción. En esta última se establece:

> "*Como se usa en el presente documento, los restos R' y R'' se denominan colectivamente cadenas de diacilo de un lípido conjugado con polímero. Por ejemplo, un lípido conjugado con polímero de cadena de diacilo de C12 se refiere a un lípido conjugado con polímero, tal como la estructura anterior, que tiene dos cadenas de acilo de C12 (por ejemplo, los restos R' y R''). De manera similar, un lípido conjugado con polímero de cadena de diacilo de C12/14 se refiere a un lípido conjugado con polímero, tal como la estructura anterior, que tiene una cadena de acilo de C12 y una cadena de acilo de C14 (por ejemplo, los restos R' y R''). Otros lípidos conjugados con polímeros se identifican de manera similar*."

En este contexto, una persona versada en la materia interpretaría adecuadamente el alcance de la invención a partir de la divulgación contenida en la descripción y de la caracterización estructural detallada, en concordancia con el artículo 51 de la Decisión 486, que dispone que:

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

> *"El alcance de la protección conferida por la patente estará determinado por el tenor de las reivindicaciones. La descripción, los dibujos y en su caso, el listado de secuencias o el depósito de material biológico servirán para interpretarlas".*

En cuanto a la estructura –C–O–N–R'–R'', esta se encuentra expresamente descrita en la descripción, particularmente en la página 5, donde aparece como una modalidad específica, lo cual confirma que la estructura reivindicada constituye una generalización razonable de la materia divulgada.

Así mismo, el solicitante desea resaltar que conforme a la sección 3.1.2 del Manual Andino de Examen de Patentes (2022), sobre suficiencia de la divulgación, no es necesario demostrar experimentalmente todas las variantes de una fórmula estructural general, siempre que dichas variantes pertenezcan a la misma familia funcional y su actividad técnica pueda extrapolarse razonablemente de los ejemplos descritos. El propio Manual establece:

> *"La presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción."*

En la misma línea, en la página 64 se precisa que:

> *"Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes o modos específicos divulgados en la descripción. Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador se debe basar en el estado de la técnica. Cuando la invención corresponde a un nuevo campo tecnológico puede admitirse una generalización mayor que cuando la invención se refiere a un avance dentro de una tecnología conocida."*

En consecuencia, el Examinador debe reconocer no solo el alcance completo de la invención, sino también el conocimiento común de una persona experta en la materia, quien derivaría sin dificultad las estructuras con cadenas de carbono alquílicas saturadas. Por lo tanto, las reivindicaciones cuentan con soporte suficiente en la descripción y cumplen con los requisitos legales de claridad y suficiencia. En vista de lo anterior, se considera que las objeciones relacionadas con claridad, concisión y soporte en la descripción respecto del capítulo reivindicatorio han sido plenamente superadas.

6. Descripción

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

El examinador indica que la descripción no divulga la materia reclamada de manera suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, por lo que no cumpliría con las disposiciones del Art. 28 de la Decisión Andina 486.

Objeción del examinador:

El examinador señala que deben corregirse porque las Tablas 4, 5, 8 a 10 y 12 presentan información incompleta sobre sus compuestos.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, atendiendo a la sugerencia del examinador el solicitante modificó las Tablas 4, 5, 8 a 10 y 12 con el fin de completar la información relativa a los compuestos con su respectivo sustento en la solicitud internacional y en la descripción tal como se detalla en la sección 2 de este memorial.

De esta manera, la materia divulgada en la descripción ahora se relaciona de una manera más cercana con la materia definida en el capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la descripción proporciona toda la información necesaria para llevar a cabo la invención y cumple con los requisitos legales establecidos en la Decisión Andina 486.

7. Novedad

El examinador afirma en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 61 a 66 no serían nuevas a la luz de las enseñanzas del documento D1 (WO2018081480).

En este sentido, quisiera destacar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está incluida en el estado de la técnica. Es decir, según el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se refiere, por supuesto, a la invención en su totalidad y no a sus componentes de forma aislada.

A este respecto, considero pertinente subrayar que, para considerar que el objeto de la solicitud no es nuevo, deben tenerse en cuenta al menos los siguientes aspectos:

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

- El objeto de la invención objeto de estudio debe estar contenido TOTAL y ABSOLUTAMENTE en el documento mencionado anteriormente; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado de la técnica no debe centrarse ni limitarse a los elementos de esta que se conocen previamente, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto significa que debe analizarse el valor añadido que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al que pertenece la solicitud en estudio.

Esto significa que, para que un documento del estado de la técnica afecte a la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que lo definen.

También es de señalar lo que se establece en el Manual Andino para el Examen de Patentes sobre el análisis de novedad.

> *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica."* (El énfasis es nuestro)
>
> "*Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva*" (El énfasis es nuestro)
>
> "*Modificaciones obvias o equivalentes del objeto descrito en el estado de la técnica no pueden ser citadas en contra de la novedad del objeto reivindicado sino cuando están descritas ellas mismas en el antecedente.*" (El énfasis es nuestro)

De lo anterior, puede interpretarse sin lugar a dudas que, **si existe al menos una característica diferenciadora** entre el objeto reivindicado y lo **divulgado explícitamente en los antecedentes** tomados en cuenta por sí solos, en este caso D1, **incluso si dicha diferencia no es una característica esencial sino banal**, debe reconocerse la novedad de la invención.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Objeción del examinador:

Desde la perspectiva del Examinador, la Reivindicación 61 carece de novedad, en la medida en que el compuesto descrito en D1 comparte las características estructurales esenciales con el compuesto reivindicado. En particular, ambos incluyen un lípido pegilado con cadenas de alquilo saturadas. Específicamente, D1 describe a R^{12} y R^{13} como cadenas de alquilo saturadas que contienen entre 10 y 30 átomos de carbono, lo cual abarca el rango definido en la reivindicación. Asimismo, ambos compuestos contemplan una unidad repetitiva, "n" en la reivindicación y "w" en D1, que varía entre 30 y 60, lo que refleja una longitud de polímero comparable. Finalmente, el sustituyente R''' (hidrógeno o alquilo C_1–C_6) también se encuentra contemplado en la Reivindicación 78 de D1, lo que, según el Examinador, coincide con la estructura reivindicada.

Adicionalmente, el Examinador sostiene que las Reivindicaciones dependientes 62 a 65 reproducen características directamente divulgadas en D1. La Reivindicación 62 establece que "n" es un número entero comprendido entre 40 y 50, lo cual corresponde a lo divulgado en la Reivindicación 80 de D1. La Reivindicación 63 indica que R''' es CH_3, coincidiendo con lo especificado en la Reivindicación 78 de D1. La Reivindicación 64 precisa que el número total de átomos de carbono en R' y R'' se encuentra entre 16 y 22; si R12 y R13 corresponden a grupos alquilo con 10 átomos de carbono cada uno, el total sería 20, característica igualmente cubierta en la Reivindicación 78 de D1. Finalmente, la Reivindicación 65 define que R' y R'' son grupos alquilo saturados con 10 átomos de carbono, rasgo que también se encuentra en la Reivindicación 78 de D1.

Argumentos del solicitante:

En este sentido, el Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del Examinador. No obstante, a continuación, se presentan los argumentos en relación con la novedad del compuesto reclamado en la totalidad del capítulo reivindicatorio, y no únicamente respecto de la modalidad de lípido pegilado comprendida en la Reivindicación 61 (que en el capítulo adjunto corresponde a la reivindicación 41).

La Reivindicación 41 ha sido modificada con el fin de distinguir la invención frente al documento D1. En particular, la Reivindicación 41 ha sido enmendada de modo que R' corresponde a un alquilo saturado que contiene de 8 a 10 átomos de carbono, y R'' a un alquilo saturado que contiene de 8 a 9 átomos de carbono. En contraste, la Reivindicación 78 de D1 define el "lípido pegilado" de la Fórmula (VI) especificando que

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

R^{12} y R^{13} son, cada uno de manera independiente, una cadena alquilo que contiene entre 10 y 30 átomos de carbono. Lo mismo ocurre con la Fórmula (VI) divulgada en la página 88 de D1. Por tanto, dado que R'' en la Reivindicación 41 es un alquilo saturado que contiene únicamente entre 8 y 9 átomos de carbono, mientras que R^{12} y R^{13} en D1 abarcan de 10 a 30 átomos de carbono, resulta evidente que la Reivindicación 41 es novedosa frente a dicha referencia. En consecuencia, se solicita respetuosamente que las objeciones de falta de novedad con base en D1 sean retiradas.

De igual forma, se sostiene que las Reivindicaciones 1 a 6, 13 a 18 y 25 a 40, tal como fueron modificadas, también son novedosas respecto de D1. La Reivindicación 1 ha sido enmendada para:

(i) limitar el alcance de los "lípidos catiónicos" a compuestos de las fórmulas (II) y (III), que abarcan de manera más precisa los lípidos ejemplificados de las fórmulas (III-45) y (II-15);

(ii) restringir el "lípido conjugado con polímero" a un género reducido de lípidos pegilados que reflejan más estrechamente los utilizados en los ejemplos experimentales; y

(iii) limitar el "diámetro medio de partícula" de las nanopartículas lipídicas (LNPs) a un rango relativamente estrecho de 40 a 68 nm.

En este sentido, la Reivindicación 1 en su versión enmendada es novedosa frente a D1, ya que esta referencia no divulga ninguna composición que cumpla simultáneamente con las tres características (i), (ii) y (iii). Aunque D1 puede describir el uso de LNPs que satisfacen al menos una de las características (i) o (ii), ninguno de los LNPs ejemplificados posee además un diámetro medio de partícula comprendido en el intervalo reducido de 40 a 68 nm.

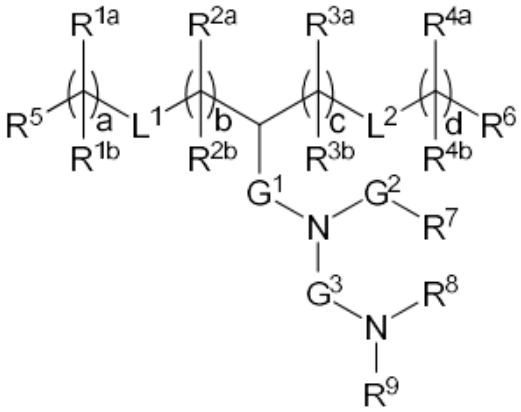
A diferencia de la presente solicitud, D1 no divulga que la limitación del diámetro medio de partícula de las LNPs pueda conferir características especiales a las mismas. Tal como se explica en mayor detalle, los Inventores de la presente solicitud descubrieron que restringir el diámetro medio de las LNPs al rango reivindicado de 40 a 68 nm da lugar a nanopartículas con propiedades mejoradas frente a LNPs con diámetros superiores. De acuerdo con el criterio generalmente aplicado para evaluar la novedad, consistente en determinar si una persona experta en la materia "visualizaría de manera inmediata" la invención reivindicada a partir de la referencia citada, debe concluirse que, en el caso de D1, dada la amplitud de su divulgación y su énfasis en LNPs con diámetros medios que se ubican por fuera del rango de la Reivindicación 1, un experto en la técnica no

Clarke Modet

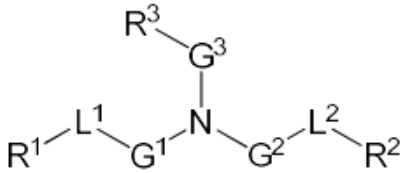
Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

llegaría a "visualizar de manera inmediata" las composiciones reivindicadas que incluyen de forma conjunta las características (i), (ii) y (iii).

Asimismo, se argumenta que las Reivindicaciones 7 a 12 y 19 a 40 también son novedosas frente a D1, ya que las LNPs ejemplificadas en dicha referencia contienen menos del porcentaje requerido de *"2,0 a 3,5 mol por ciento"* de lípido conjugado con polímero. En particular, la Reivindicación 7 enmendada se dirige a una composición que comprende LNPs y un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual las LNP incluyen: (i) un lípido catiónico de la fórmula (II) o (III):

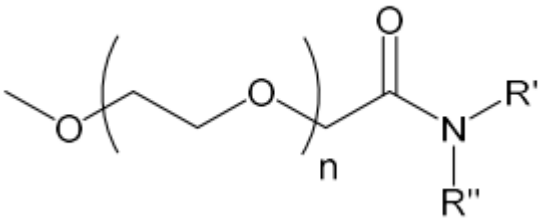


(II)



(III) ;

ii) un lípido neutro; iii) un esteroide; y iv) un lípido conjugado con polímero que tiene la siguiente estructura:



donde: n es un número entero que va de 40 a 50; y R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 16 átomos de carbono.

Es importante destacar que la Reivindicación 7 limita la proporción del lípido conjugado con polímero en el LNP a un rango de 2,0 a 3,5 mol por ciento, en relación con el total molar de lípidos en el LNP.

La Reivindicación 7 es novedosa frente a D1, dado que las LNP ejemplificadas en dicha referencia, que podrían potencialmente caer dentro del alcance de la Reivindicación 7, contienen una proporción menor (menos del 2,0 % molar) del lípido conjugado con polímero. Tal como se muestra en las Tablas 6-9 y 11-13 de D1, los LNP ejemplificados

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

que incluyen el mismo *"lípido catiónico"* y el mismo *"lípido conjugado con polímero"* de la Reivindicación 7 contienen únicamente entre 1,5 y 1,8 % molar de lípido conjugado con polímero.

Una regla general para determinar la novedad es establecer si una persona con conocimientos ordinarios en la técnica pertinente derivaría instantáneamente la invención reivindicada a partir de la revisión de una referencia citada. Dada la amplitud de la divulgación de D1, así como su énfasis en el uso de LNP que contienen una proporción de lípido conjugado con polímero inferior al 2,0 a 3,5 % mol requerido por la Reivindicación 7, no puede concluirse que un experto en la materia derivaría instantáneamente la composición reivindicada.

Así pues, dado que el documento D1 no divulga de manera TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en la reivindicación independiente de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

8. En relación al carácter inventivo de la solicitud en relación al arte previo

Ahora bien, si bien el presente oficio no formula una objeción de carácter inventivo en relación con el arte previo, el Solicitante desea aprovechar esta oportunidad para resaltar el carácter inventivo de la invención frente al documento D1. En consecuencia, se sostiene que las Reivindicaciones 1-40 son inventivas respecto de D1, ya que, como se detalla a continuación, los inventores de la presente solicitud descubrieron que las composiciones reivindicadas presentan características que no habrían podido preverse a partir del estado de la técnica.

En particular, las Reivindicaciones 1-6, 13-18 y 25-40 son inventivas respecto de D1, dado que las composiciones de la Reivindicación 1 presentan un efecto técnico mejorado demostrado en primates. La Reivindicación 1 exige, entre otros elementos, que el diámetro medio de las partículas de los LNP oscile entre 40 nm y 68 nm.

De manera sorprendente, los datos experimentales contenidos en la solicitud muestran que la administración de ácidos nucleicos a un primate puede optimizarse controlando el diámetro medio de las partículas dentro del rango reivindicado de 40 a 68 nm, en comparación con preparaciones típicas de LNP cuyo diámetro medio se encuentra fuera de dicho rango. Aún más inesperado fue el hallazgo de que la tendencia observada en primates es opuesta a la que ocurre en ratones.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

El Ejemplo 4 ilustra un estudio que demuestra que el uso de LNP de menor diámetro (40-68 nm) puede mejorar la entrega de ácidos nucleicos a los tejidos diana en primates, lo cual se refleja en un aumento de la C_{max} en tejido hepático y una disminución de la C_{max} en plasma sanguíneo.

En el Ejemplo 4, se preparó una serie de LNP con idéntica composición (es decir, mismo lípido catiónico, lípido conjugado con polímero, lípido neutro y esteroide), diferenciándose únicamente en el tamaño medio de partícula o en la longitud de la cadena diacilo del lípido pegilado. Tras la administración de las distintas LNP a primates mediante infusión intravenosa (IV), se midieron los niveles plasmáticos de amino lípidos mediante extracciones sanguíneas al final de la infusión (EOI) y en las horas 1, 3, 6, 9, 12, 24 y 48 posteriores a la EOI. Los niveles hepáticos de amino lípidos también fueron evaluados a partir de muestras obtenidas mediante biopsias hepáticas a las 4, 12 y 24 horas posteriores a la EOI.

Los datos correspondientes se presentan en las Tablas 12 y 13. Para facilitar la revisión del Examinador, hemos reproducido dichas Tablas a continuación, limitándonos a los datos que constituyen una comparación directa de los diámetros de partícula (es decir, muestras 3 y 6).

Tabla 12: Concentraciones de amino lípidos en el plasma sanguíneo

No.	**Longitud de la cadena de di-acilo**	**Diámetro de partícula**	**Cmax (ug/mL)**
3	C14	71	300 ± 57
6	C14 (pequeño)	61	230 ± 28

Tabla 13: Concentraciones de amino lípidos en el tejido hepático

No.	**Longitud de la cadena de acilo**	**Diámetro de partícula**	**Cmax (ug/mL)**
3	C14	71	246
6	C14 (pequeño)	61	370

Los datos presentados en las Tablas 12 y 13 demuestran de manera clara que, en comparación con un LNP idéntico, aquellos LNP cuyo diámetro medio de partícula se encuentra dentro del rango de 40-68 nm muestran una Cmax más elevada en tejido hepático y, al mismo tiempo, una Cmax más reducida en plasma sanguíneo, en contraste con los LNP de mayor diámetro. Tal como se indica en la solciitud, los niveles relativamente bajos de aminolípidos en plasma sanguíneo constituyen un indicador de

Clarke Modet
Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

que los LNP han sido depurados de la circulación sistémica y se han acumulado en los tejidos diana, como por ejemplo el hígado. El incremento en la captación hepática en comparación con los niveles plasmáticos observado en primates para LNP con diámetros de partícula en el intervalo de 40 a 68 nm resulta completamente inesperado a la luz de las enseñanzas contenidas en las referencias citadas.

Adicionalmente, los datos de la presente solicitud evidencian que el efecto del tamaño de los LNP es inverso en ratones respecto de primates. En particular, las Figuras 13 y 14 de la descripción, reproducidas a continuación, muestran los resultados de estudios comparativos en los que se evaluó el impacto del diámetro de partícula de los LNP sobre las concentraciones plasmáticas de IgG1 en modelos animales de primates frente a ratones.

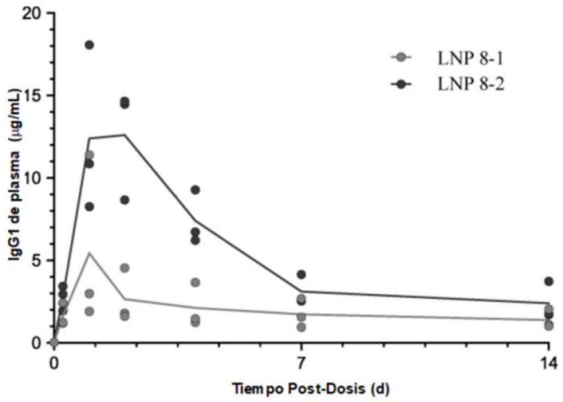


Fig. 13

Expresión de IgG en ratones

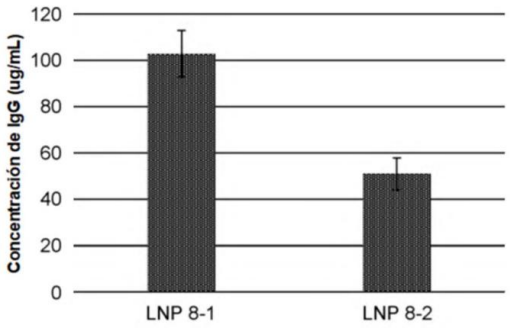


Fig. 14

En este estudio, se administraron a monos cynomolgus dosis de control y de prueba de formulaciones de LNP mediante infusiones intravenosas (IV), tras lo cual se obtuvieron muestras farmacodinámicas con el fin de evaluar las concentraciones plasmáticas de IgG1 (es decir, la proteína expresada a partir del ARNm administrado por los LNP). Las mismas formulaciones también fueron administradas en un modelo murino. Para los estudios en primates y ratones se utilizaron dos formulaciones de LNP. En la primera formulación (designada como "LNP 8-1" en las Figuras 13 y 14), el LNP presentaba un diámetro medio de partícula de 70 nm; mientras que en la segunda formulación (designada como "LNP 8-2" en las Figuras 13 y 14), el LNP tenía un diámetro medio de partícula de 52 nm (ejemplo 7).

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Tal como se ilustra en las Figuras 13 y 14, se descubrió de manera sorprendente que el efecto del diámetro medio de las partículas de los LNP en la administración de ácidos nucleicos exhibe una tendencia opuesta en modelos de primates respecto de modelos murinos. La Figura 13 muestra las concentraciones plasmáticas de IgG1 en primates, donde se observó que los LNP de menor diámetro (LNP 8-2, ~52 nm) promovieron una expresión más eficiente de IgG1 en comparación con los LNP de mayor diámetro (LNP 8-1, ~70 nm). Por el contrario, como se muestra en la Figura 14, cuando las mismas formulaciones fueron administradas en ratones, los LNP de menor diámetro (LNP 8-2, ~52 nm) resultaron menos eficaces en comparación con los LNP de mayor diámetro (LNP 8-1, ~70 nm) (ejemplo 7).

Esta tendencia inversa entre primates y ratones también se confirmó en el Ejemplo 8 de la descripción, en el que se comparó un LNP de menor diámetro con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 54 nm (LNP 9-2) con un LNP de mayor diámetro con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 70 nm (LNP 9-1). Véase Ejemplo 8 (Figuras 17 y 18 reproducidas a continuación).

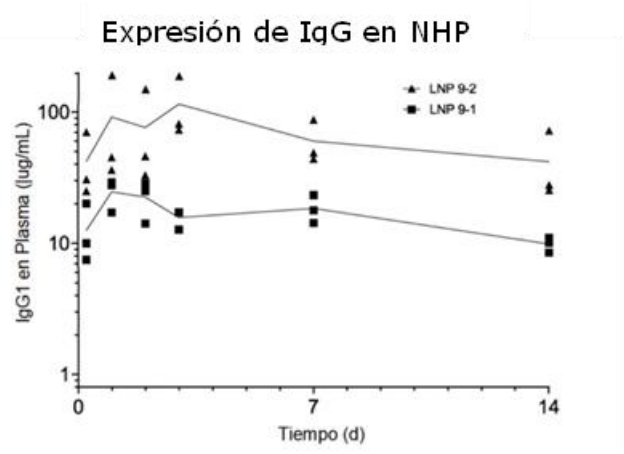


Fig. 17

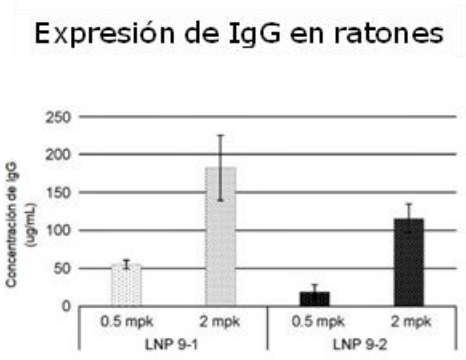


Fig. 18

Las reivindicaciones 1-6, 13-18 y 25-40 presentan actividad inventiva frente a las referencias citadas, ya que no era previsible a partir de sus enseñanzas que la administración de ácidos nucleicos a un primate pudiera optimizarse controlando el diámetro medio de las partículas dentro del rango específico de 40-68 nm, en contraste con las preparaciones típicas de LNP que presentan diámetros medios fuera de dicho rango. Asimismo, tampoco se habría anticipado a partir de D1 que en modelos murinos ocurriera una tendencia opuesta a la observada en primates.

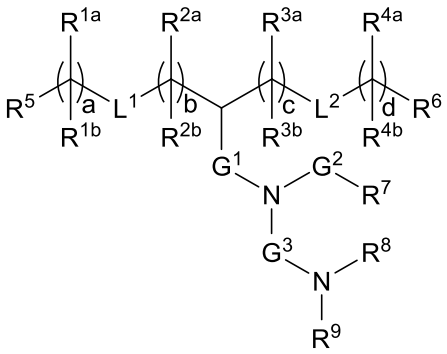
Clarke Modet

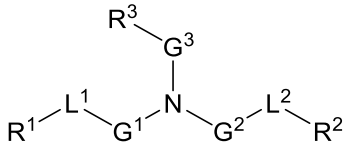
Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

En consecuencia, y con fundamento en la discusión anterior, se solicita que se reconozca que las reivindicaciones 1-6, 13-18 y 25-40 son inventivas respecto del documento D1.

Ahora en relación con las reivindicaciones 7-12 y 19-40 también son inventivas sobre **D1**, porque no habría existido ninguna motivación para aumentar la proporción del "lípido conjugado con polímeros" a 2.0 a 3.5 mol por ciento.

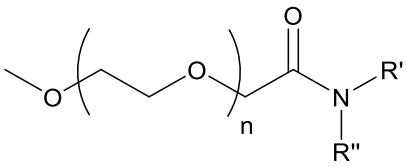
La reivindicación 7 modificada se refiere a una composición que comprende LNP y un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el LNP comprende i) un lípido catiónico de fórmula (II) o (III):





(II) (III) ;

ii) un lípido neutro; iii) un esteroide; y iv) un lípido conjugado con polímero que tiene la estructura
abajo:



,

donde: n es un número entero que va de 40 a 50; y R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 16 átomos de carbono.

Es importante destacar que la Reivindicación 7 limita la proporción del lípido conjugado con polímeros en el LNP a un rango de 2,0 a 3,5 mol por ciento en relación con el total molar de lípidos presentes en el LNP.
La Reivindicación 7 presenta actividad inventiva frente a D1, dado que la divulgación experimental de esta referencia promueve el uso de LNP que contienen una proporción inferior (menos del 2,0 % molar) de lípido conjugado con polímero.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

En particular, como se ilustra en las Tablas 6-9 y 11-13 de D1, los LNP ejemplificados que alcanzaron los niveles más altos de encapsulación de ARNm (≥ 97%) incorporaban únicamente entre 1,5 y 1,8 % molar de lípido conjugado con polímero.
Por lo tanto, amablemente se solicita que se reconozca que las Reivindicaciones 7-12 y 19-40 son inventivas respecto de D1.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

9. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

i) El nuevo pliego reivindicatorio y descripción se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;

ii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;

iii) La presente invención se relaciona con materia susceptible de patentabilidad, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión 486;

iv) La invención de la presente solicitud no había sido divulgada previamente en el estado de la técnica cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486.

v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Clarke Modet

Carrera 11 No. 86-53, Piso 3
Edificio Segovia
110221 Bogotá, **Colombia**
T (+57) 1 618 10 88
F (+57) 1 635 08 24

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por cuarenta y cinco (45) reivindicaciones.
- Descripción Modificada
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a la solicitud.

Señora Directora,

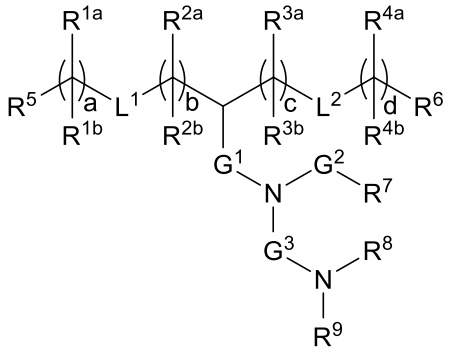
CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

2022/2555
Reivindicaciones modificadas primer oficio
septiembre de 2025

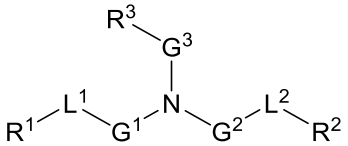
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (a) nanopartículas lipídicas (LNP) y (b) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada una de las LNP comprendiendo:

i) un lípido catiónico de fórmula (II) o (III), o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)



(III)

,en donde:

en la Fórmula (II):

uno de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o -$NR^aC(=O)O$-, y el otro de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o –$NR^aC(=O)O$- o un enlace directo;

G^1 es alquileno C_1-C_2, (C=O), O (C=O), SC (=O), NR^aC (= O) o un enlace directo;

G^2 es –C(=O), (C=O)O, C(=O)S, $C(=O)NR^a$ o un enlace directo;

G^3 es alquileno C_1-C_6;

R^a es alquilo H o C_1-C_{12};

R^{1a} y R^{1b} son, en cada ocurrencia, independientemente: (a) alquilo H o C_1-C_{12}; o (b) R^{1a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y

el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, en cada ocurrencia, independientemente: (a) alquilo H o C_1-C_{12}; o (b) R^{2a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada ocurrencia, independientemente (a): H o C_1-C_{12} alquilo; o (b) R^{3a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada ocurrencia, independientemente: (a) alquilo H o C_1-C_{12}; o (b) R^{4a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^5 y R^6 son independientemente H o metilo;
R^7 es alquilo C_4-C_{20};
R^8 y R^9 son alquilos C_1-C_{12} independientes; o R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;
a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero del 1 al 24; y
x es 0, 1 o 2, y

en la Fórmula (III):

uno de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o -$NR^aC(=O)O$-, y el otro de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o –$NR^aC(=O)O$- o un enlace directo;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno C_1-C_{12} o alquenileno C_1-C_{12} no sustituidos;

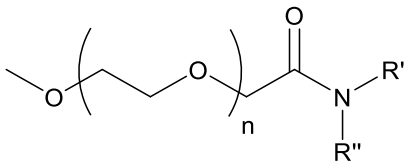
G^3 es alquileno C1-C24, alqueileno C_1-C_{24}, cicloalquileno C_3-C_8, cicloalquenileno C_3-C_8;

R^a es alquilo H o C_1-C_{12};
R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_6-C_{24} o alquenilo C_6-C_{24};
R^3 es H, OR^5, CN, $C(=O)OR^4$, $OC(=O)R^4$ o $–NR^5C(=O)R4$;
R^4 es alquilo C_1-C_{12};
R^5 es alquilo H o C_1-C_6; y
x es 0, 1 o 2;

ii) un lípido neutro;

iii) un esteroide; y

iv) un lípido conjugado con polímero que tiene la siguiente estructura:



en donde:
n es un número entero que va de 40 a 50; y
R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 16 átomos de carbono,
en donde:
una pluralidad de LNPs tiene un diámetro de partícula medio que varía entre 40 nm a 68 nm, determinado por dispersión cuasi elástica de la luz; y

el ácido nucleico, o su sal farmacéuticamente aceptable, está encapsulado dentro de cada una de las LNPs.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 68 nm.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 55 nm y 65 nm.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque

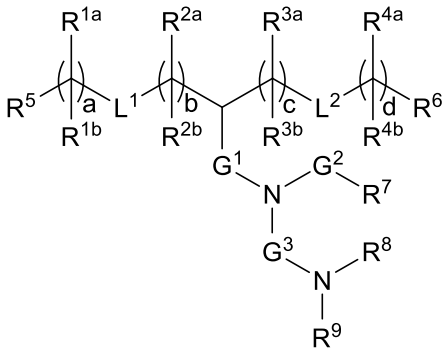
el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 60 nm.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 60 nm y 68 nm.

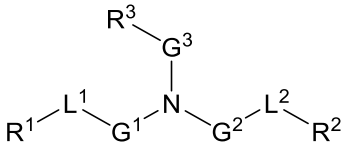
6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el diámetro medio de partícula es de aproximadamente 47 nm, aproximadamente 48 nm, aproximadamente 49 nm, aproximadamente 50 nm, aproximadamente 51 nm, aproximadamente 52 nm, aproximadamente 53 nm, aproximadamente 54 nm, aproximadamente 55 nm, aproximadamente 56 nm, aproximadamente 57 nm, aproximadamente 58 nm, aproximadamente 59 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 61 nm, aproximadamente 62 nm, aproximadamente 63 nm, aproximadamente 64 nm o aproximadamente 65 nm.

7. Una composición que comprende (a) nanopartículas lipídicas (LNP) y (b) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada una de las LNP comprendiendo:

i) un lípido catiónico de la fórmula (II) o (III), o de una sal, tautómero o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(II)



(III) ;

En donde:

en la Fórmula (II):

uno de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o -$NR^aC(=O)O$-, y el otro de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -NRaC(=O)-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o –$NR^aC(=O)O$- o un enlace directo;

G^1 es alquileno C_1-C_2, (C = O), O (C = O), SC (= O), NR^aC (= O) o un enlace directo;
G^2 es –C(=O), (C=O)O, C(=O)S, C(=O)NR^a o un enlace directo;
G^3 es alquileno C_1-C_6;
R^a es alquilo H o C_1-C_{12};

R^{1a} y R^{1b} son, en cada ocurrencia, independientemente: (a) alquilo H o C_1-C_{12}; o (b) R^{1a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, en cada ocurrencia, independientemente: (a) alquilo H o C_1-C_{12}; o (b) R^{2a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, en cada ocurrencia, independientemente (a): H o C_1-C_{12} alquilo; o (b) R^{3a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, en cada ocurrencia, independientemente: (a) alquilo H o C_1-C_{12}; o (b) R^{4a} es alquilo H o C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^5 y R^6 son independientemente H o metilo;
R^7 es alquilo C_4-C_{20};
R^8 y R^9 son cada uno independientemente alquilos C_1-C_{12} ; o R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero del 1 al 24; y
x es 0, 1 o 2, y

en la Fórmula (III):

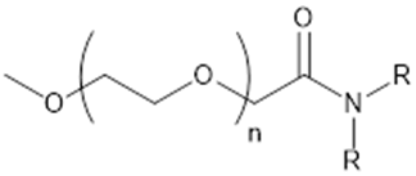
uno de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o -$NR^aC(=O)O$-, y el otro de L^1 o L^2 es –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, -$S(O)_x$-, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, -$NR^aC(=O)$-, -$C(=O)NR^a$-, -$NR^aC(=O)NR^a$, -$OC(=O)NR^a$- o –$NR^aC(=O)O$- o un enlace directo;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno C_1-C_{12} o alquenileno C_1-C_{12} no sustituidos;

G^3 es alquileno C_1-C_{24}, Alqueileno C_1-C_{24}, cicloalquileno C_3-C_8, cicloalquenileno C_3-C_8;

R^a es alquilo H o C_1-C_{12};
R^1 y R^2 son independientemente alquilo C_6-C_{24} o alquenilo C_6-C_{24};
R^3 es H, OR^5, CN, $C(=O)OR^4$, $OC(=O)R^4$ o $–NR^5C(=O)R^4$;
R^4 es alquilo C_1-C_{12};
R^5 es alquilo H o C_1-C_6; y
x es 0, 1 o 2;

ii) un lípido neutro;
iii) un esteroide; y
iv) de 2.0 a 3.5 por ciento en mol de un lípido conjugado con polímero tener la estructura debajo, con base en el total en mol de lípidos en la LNP:



en donde:

n es un número entero que va de 40 a 50; y

R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 16 átomos de carbono; y

el ácido nucleico, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está encapsulado dentro de cada uno de los LNPs.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.2 a 3.3 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.3 a 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.1 a 2.5 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende de 2.5 a 2.9 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

12. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque la LNP comprende aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.5, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.7 o aproximadamente 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

13. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque la LNP comprende de 2.0 a 3.0 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero con base en las moles totales de lípidos en la LNP.

14. El método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la LNP comprende de 2.2 a 3.3 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la LNP comprende de 2.3 a 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado

con polímero.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la LNP comprende de 2.1 a 2.5 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

17. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la LNP comprende de 2.5 a 2.9 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

18. La composición de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la LNP comprende aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.5, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.7 o aproximadamente 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

19. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-12, caracterizado porque una pluralidad de las LNPs tiene un diámetro medio de partícula que varía entre 40 nm y 68 nm.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 68 nm.

21. La composición de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 55 nm y 65 nm.

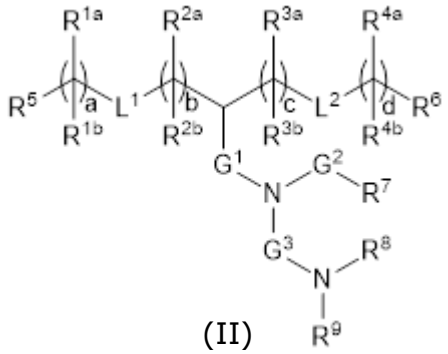
22. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 50 nm y 60 nm.

23. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el diámetro medio de partícula varía entre 60 nm y 68 nm.

24. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque el diámetro medio de partícula es de aproximadamente 47 nm, aproximadamente 48 nm, aproximadamente 49 nm, aproximadamente 50 nm, aproximadamente 51 nm, aproximadamente 52 nm, aproximadamente 53 nm, aproximadamente 54 nm, aproximadamente 55 nm, aproximadamente 56 nm, aproximadamente 57 nm, aproximadamente 58

nm, aproximadamente 59 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 61 nm, aproximadamente 62 nm, aproximadamente 63 nm, aproximadamente 64 nm o aproximadamente 65 nm.

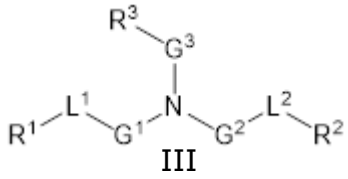
25. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la estructura de la Fórmula (II):



(II)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

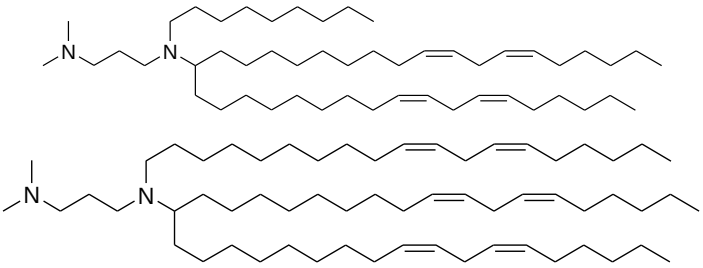
26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el lípido catiónico tiene la estructura de la Fórmula (III):

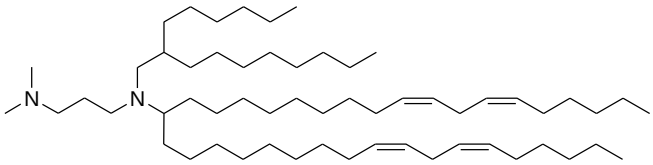


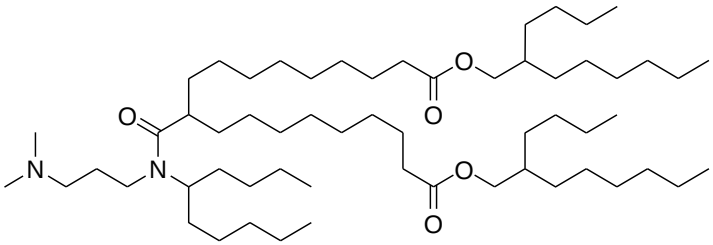
III

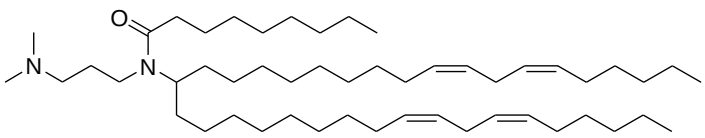
o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

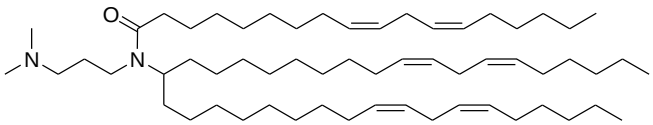
27. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el lípido catiónico formado de un lípido seleccionado de:

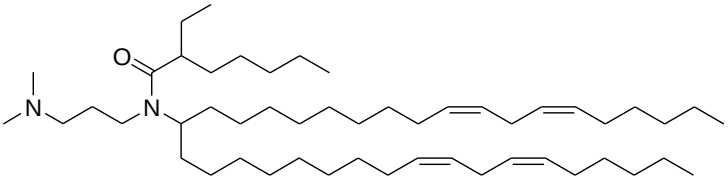


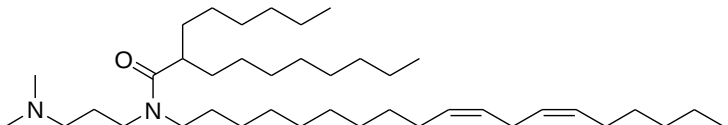


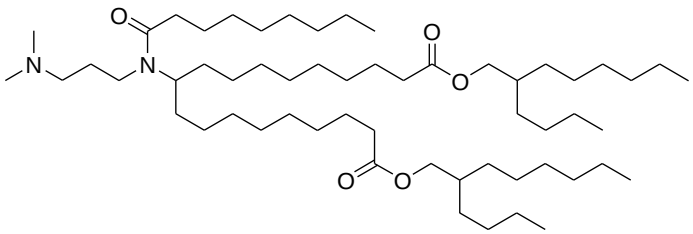


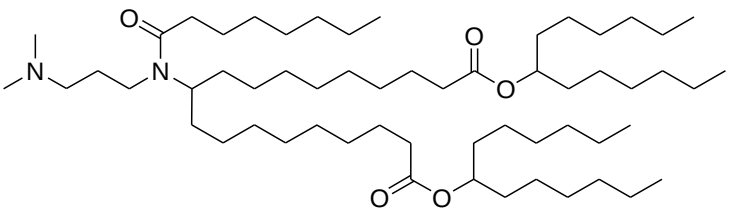


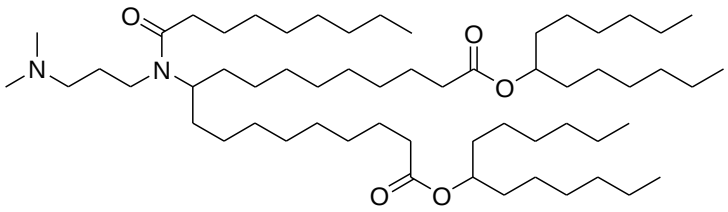


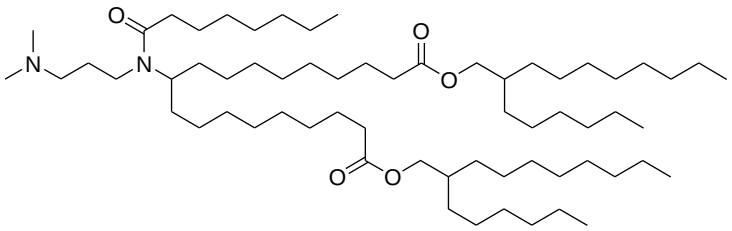


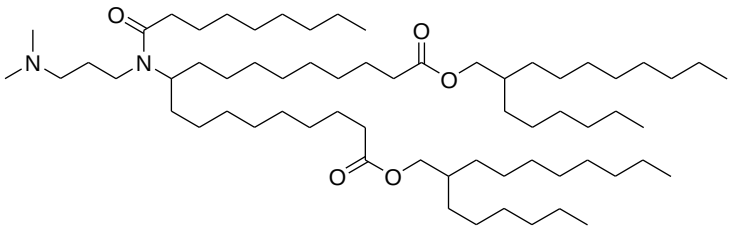


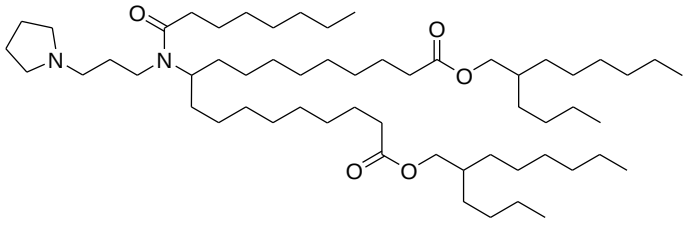


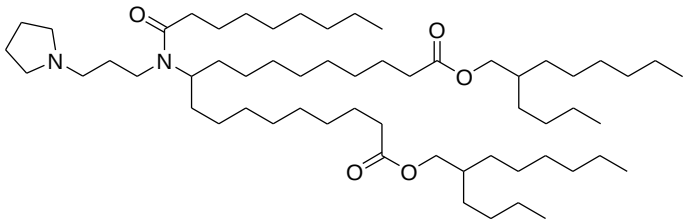


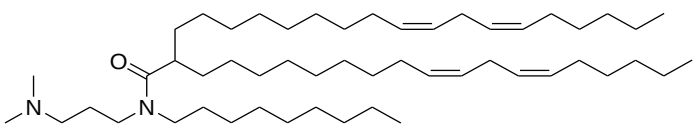


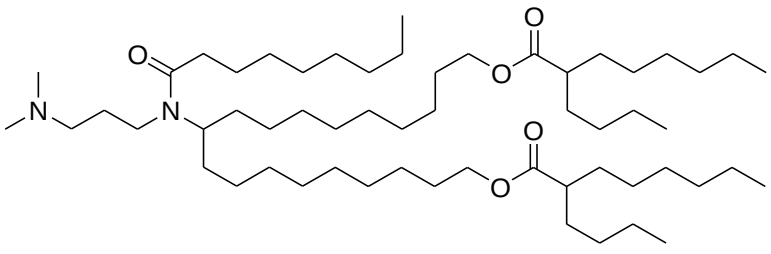


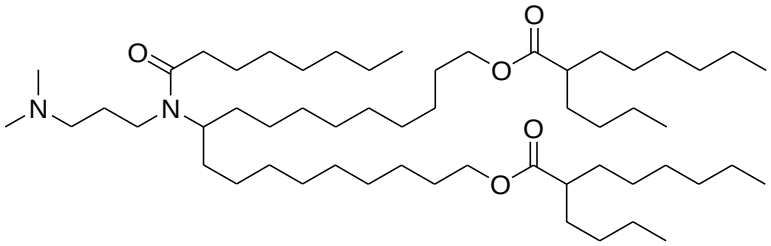


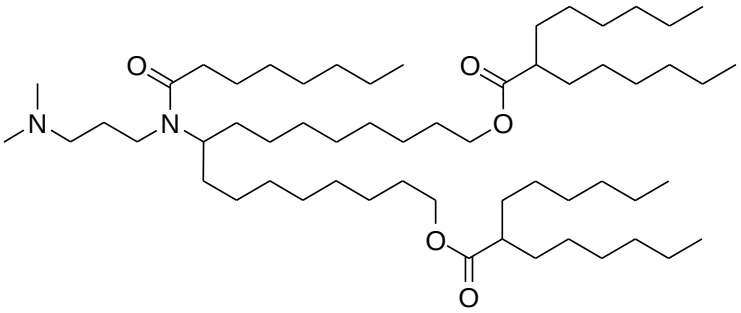


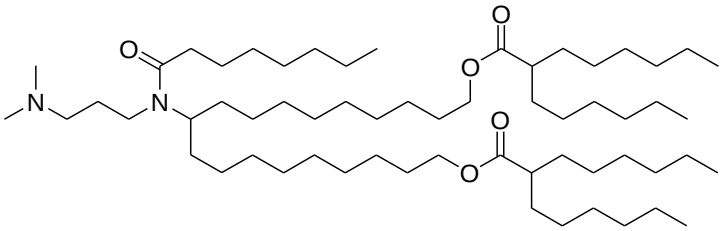


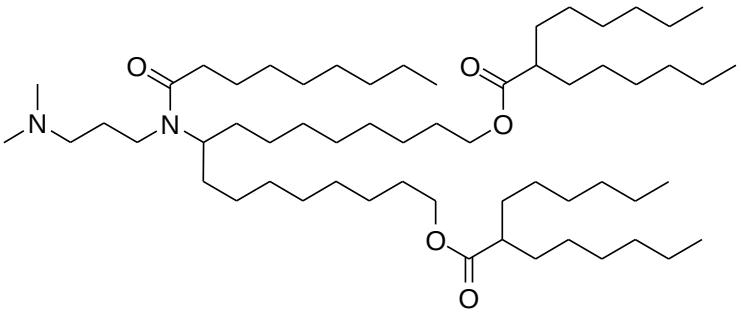


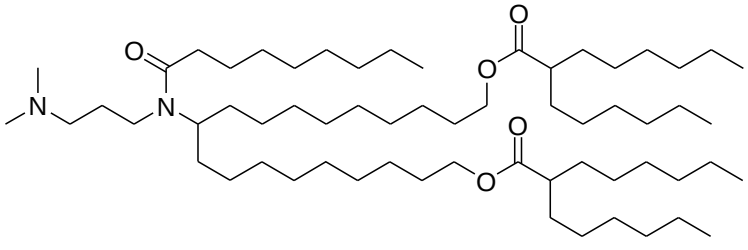


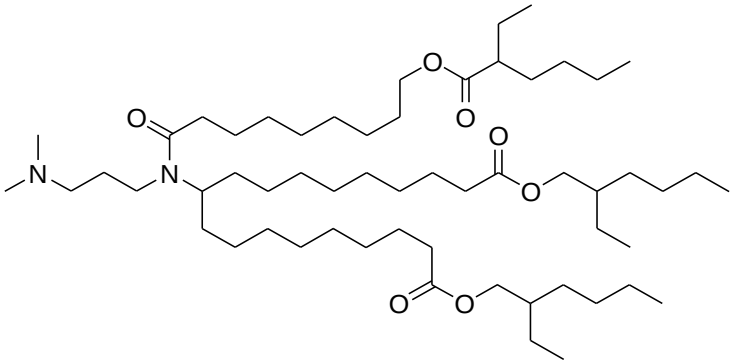


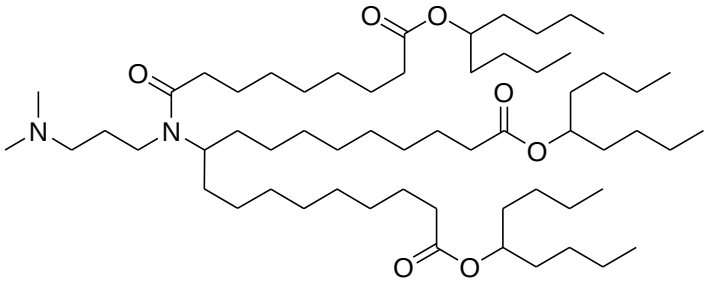


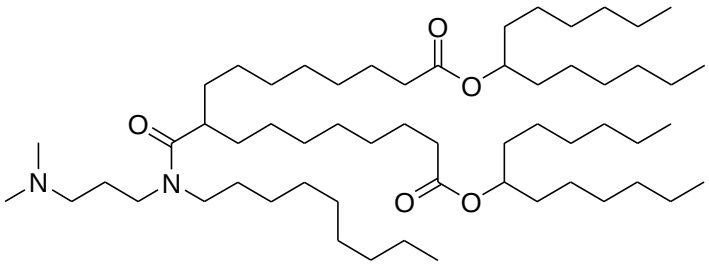


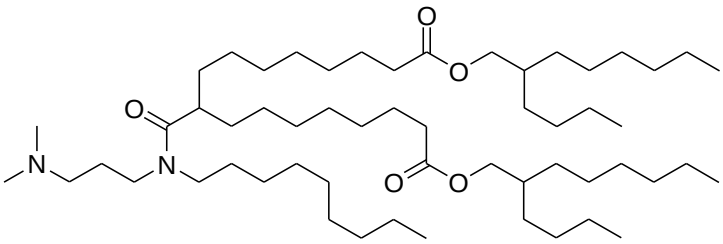


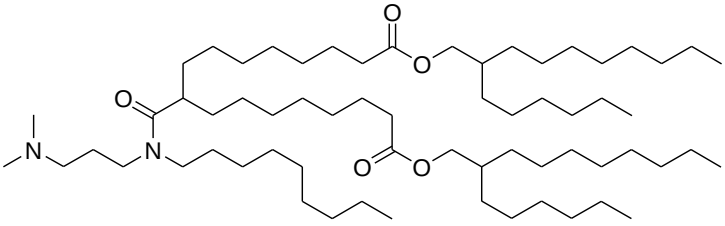


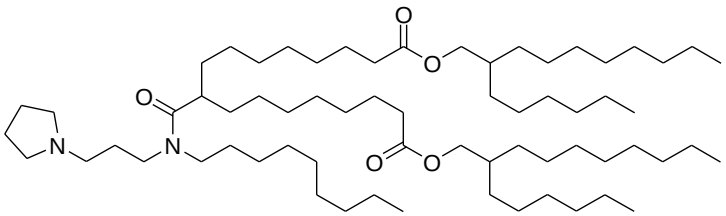


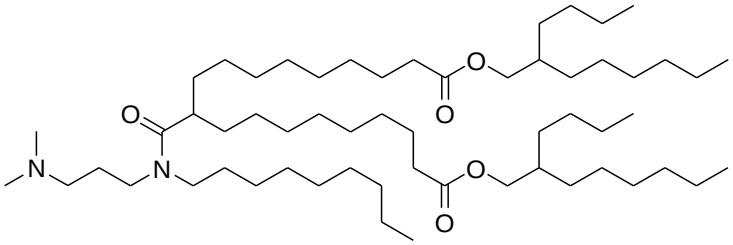


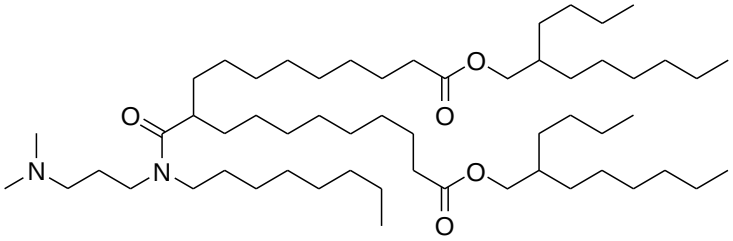


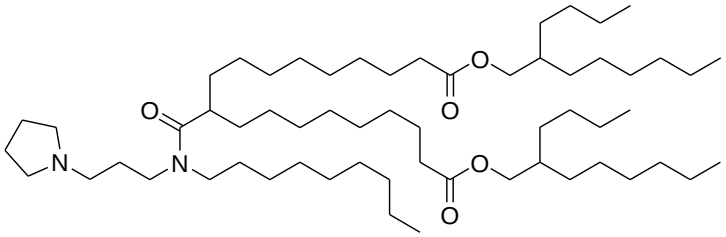


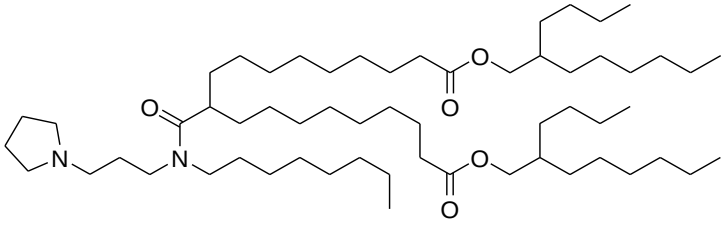


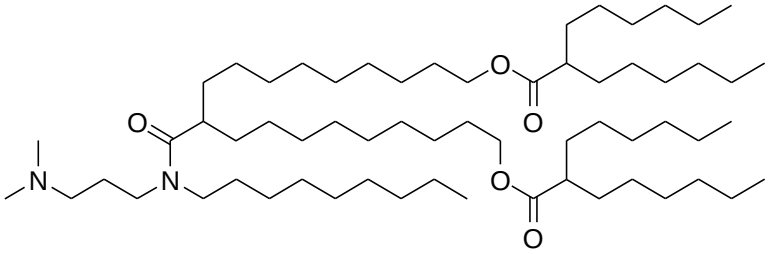


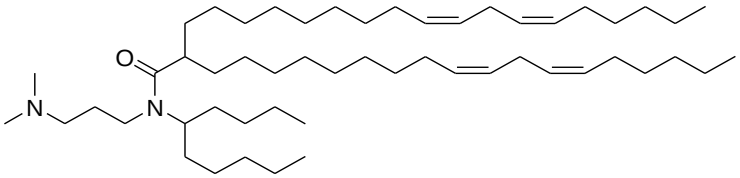


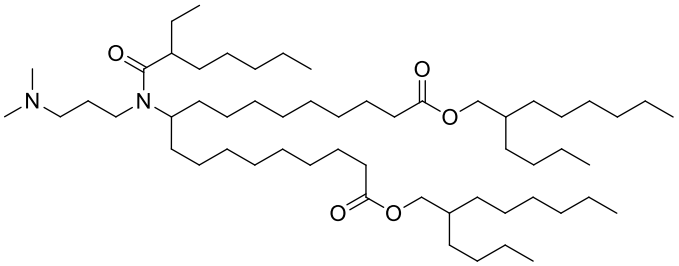


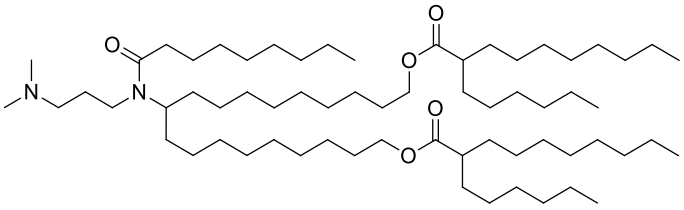


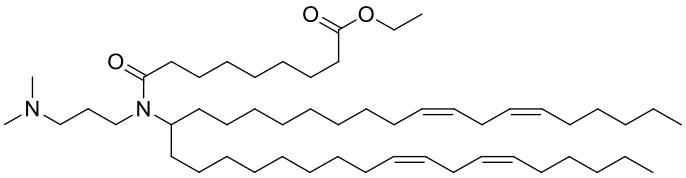


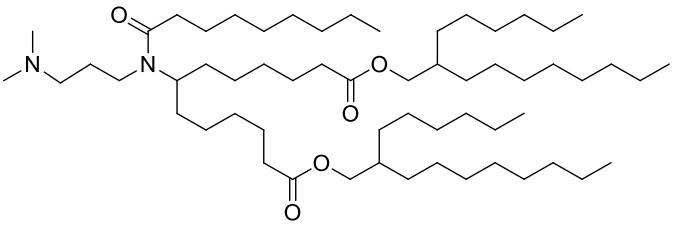


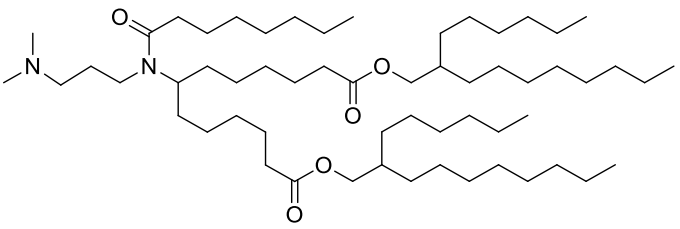


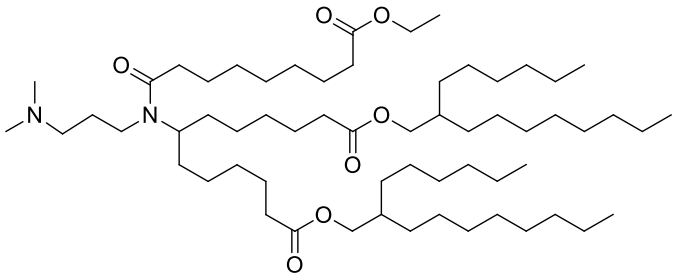


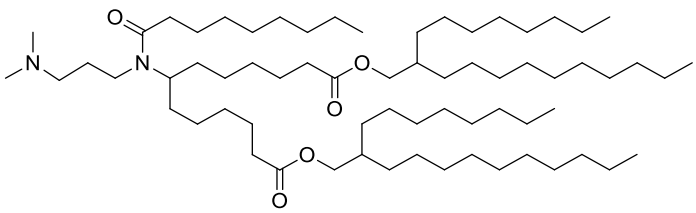


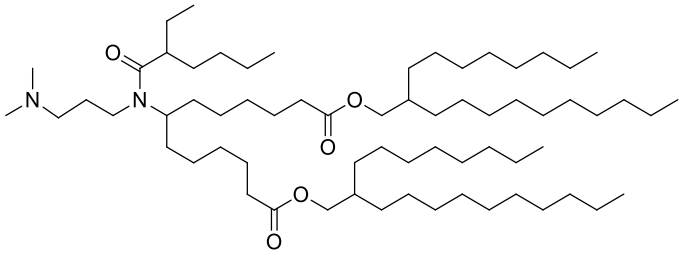


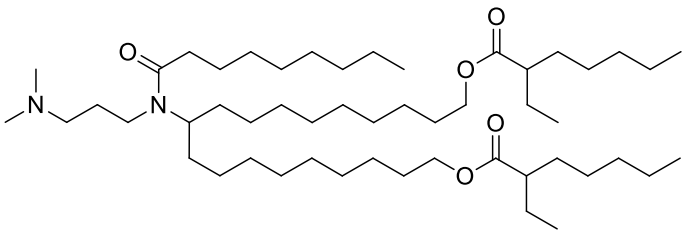


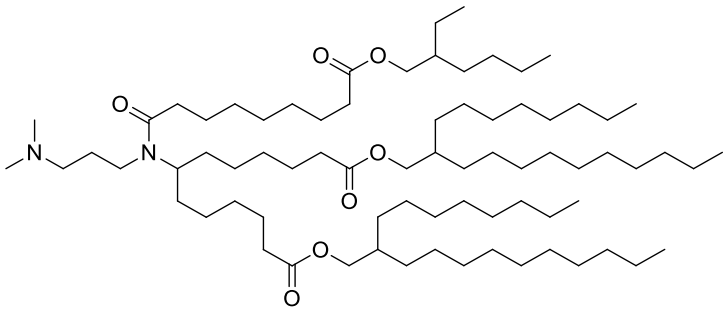


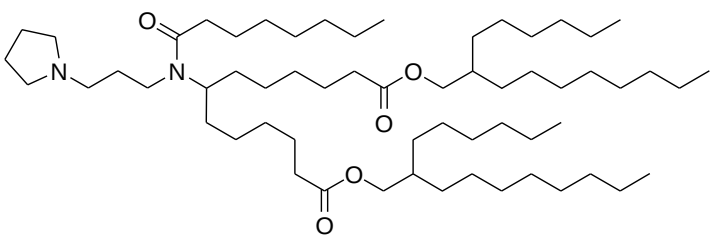


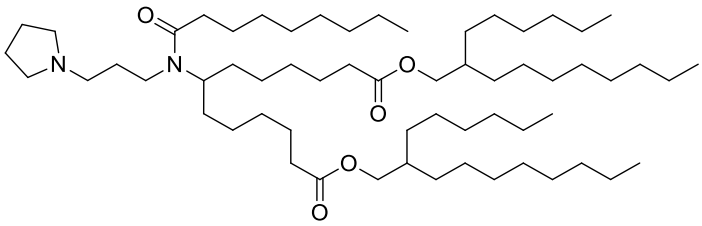


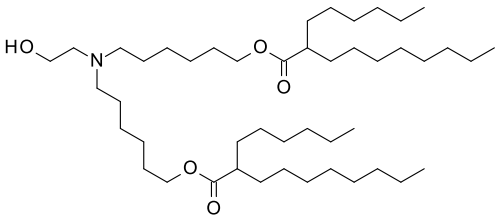


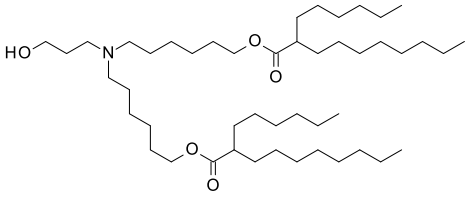


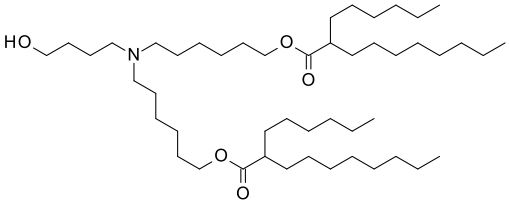


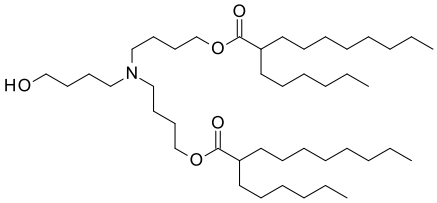


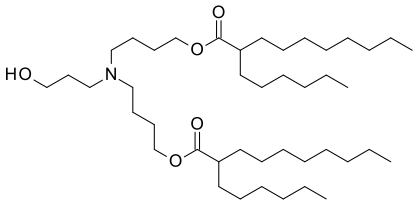


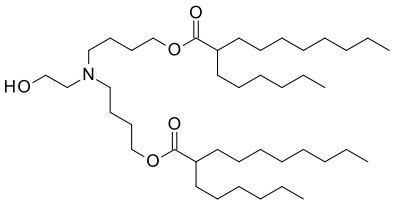


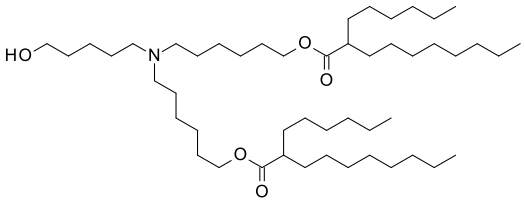


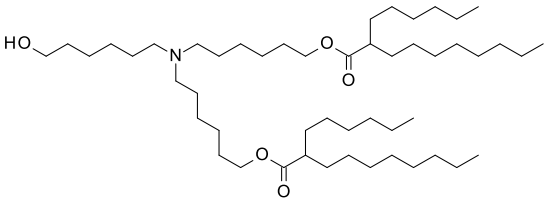


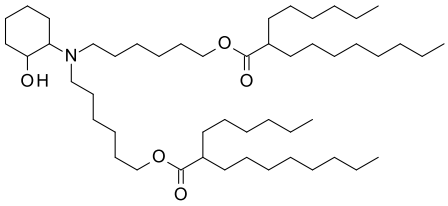


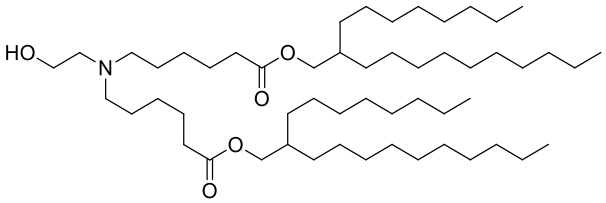


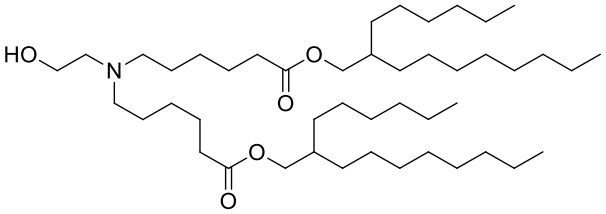


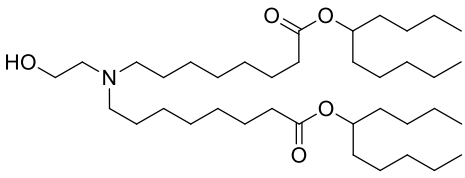


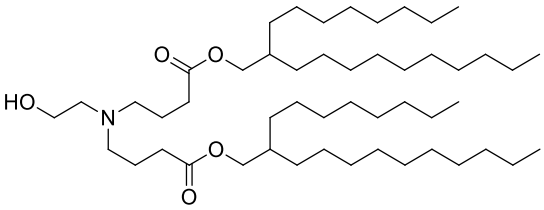


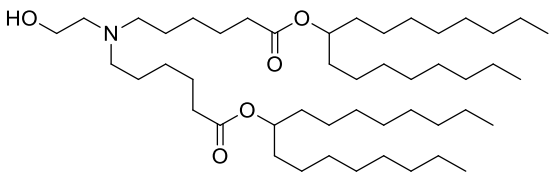


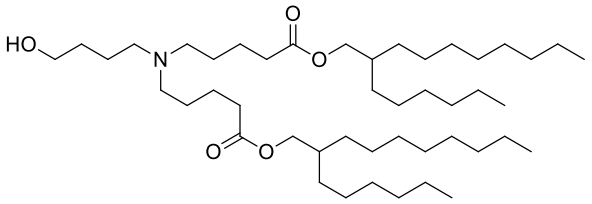


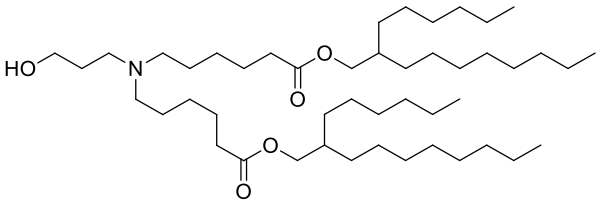


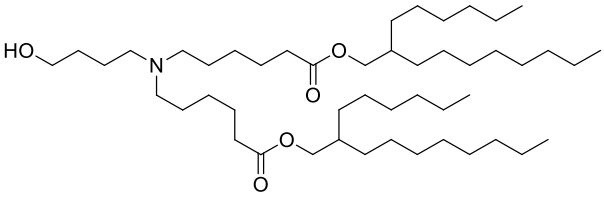


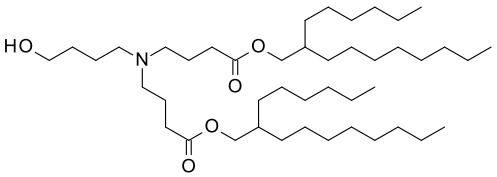


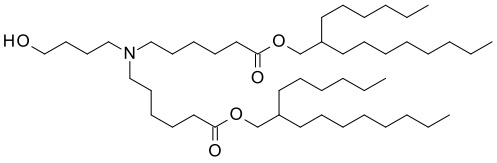


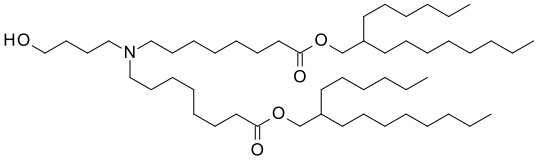


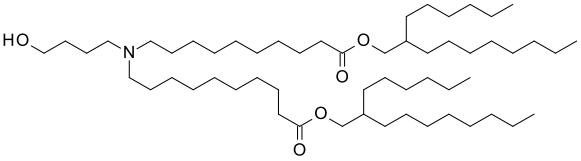


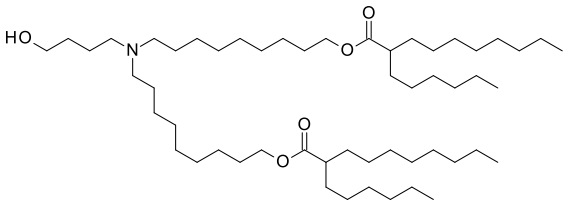


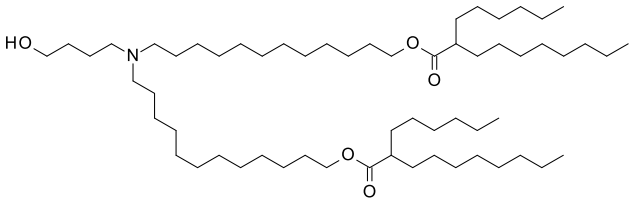


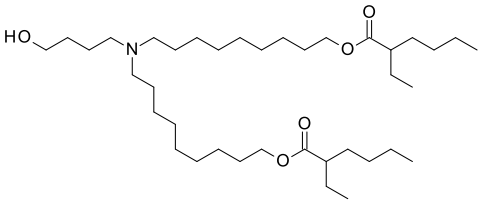


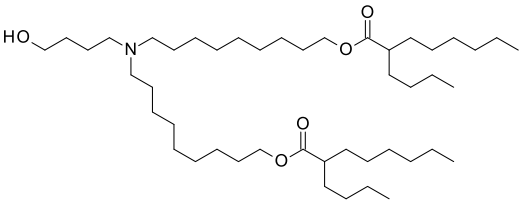


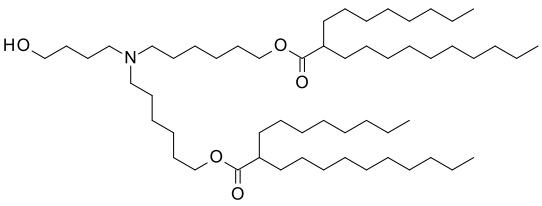


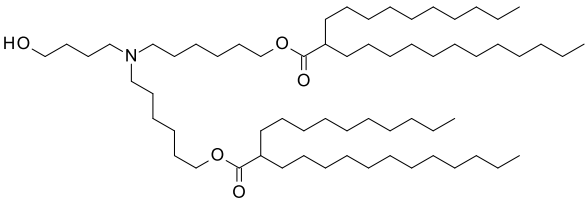


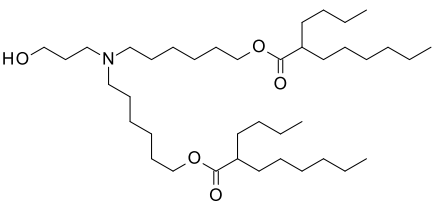


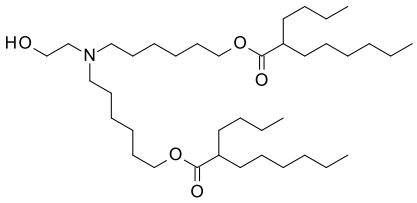


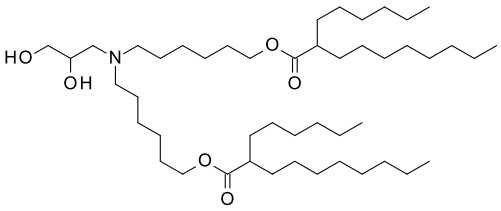


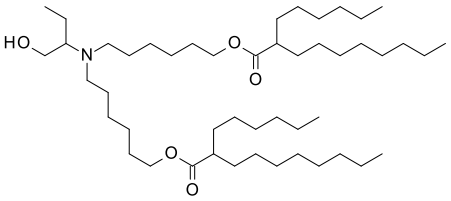


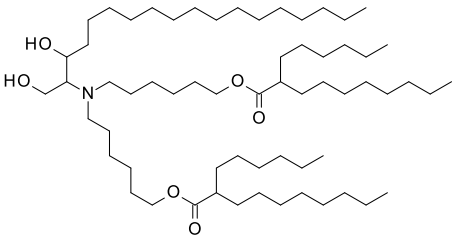


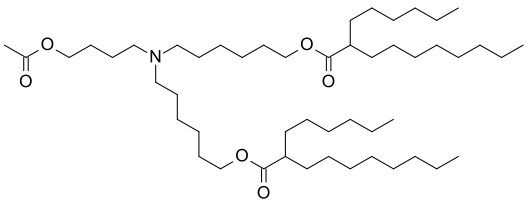


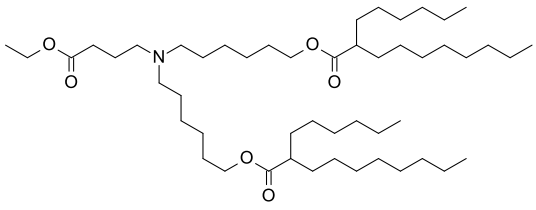


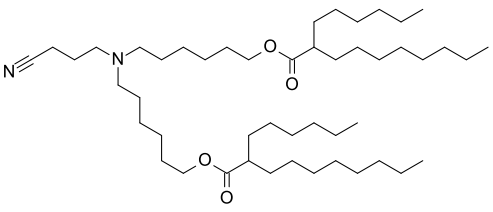


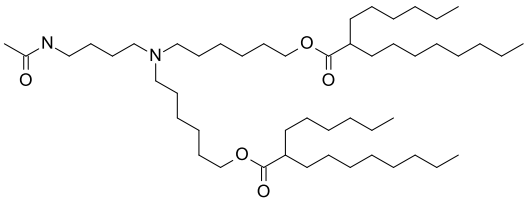


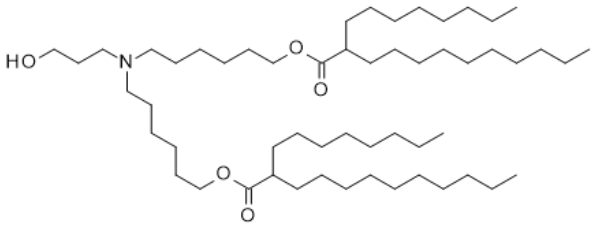


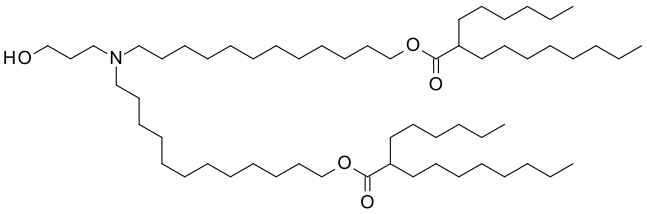


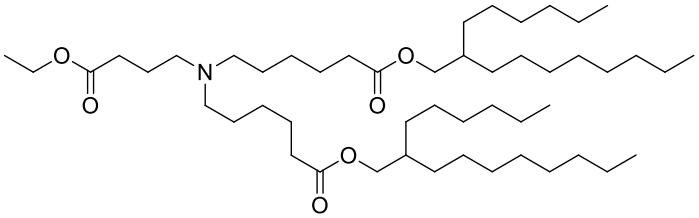


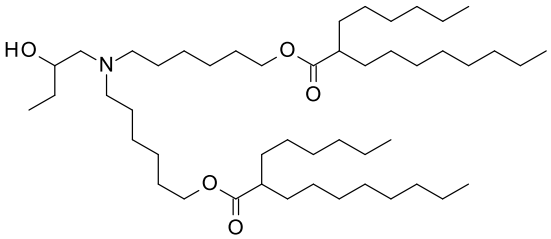


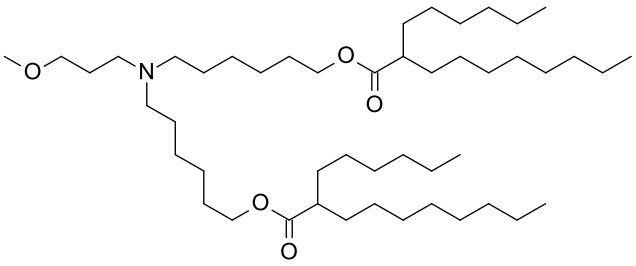


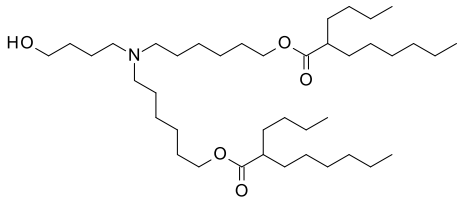


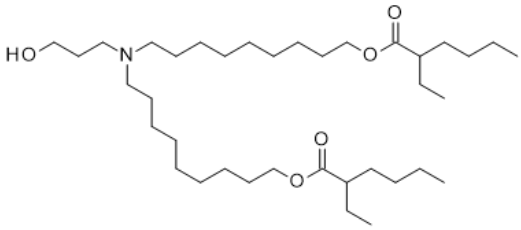


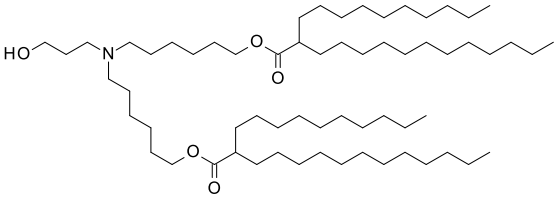


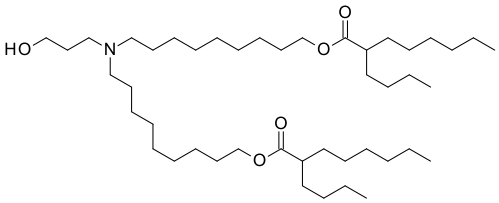


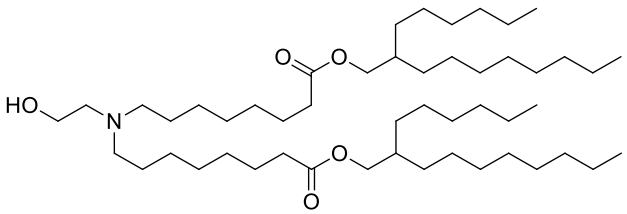


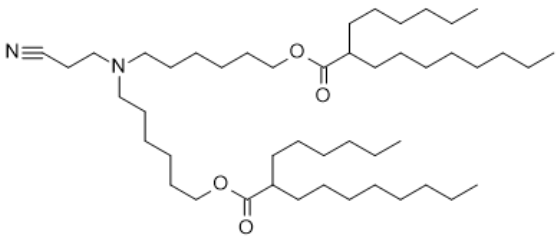


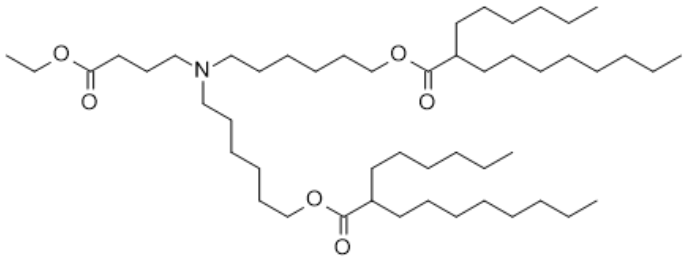


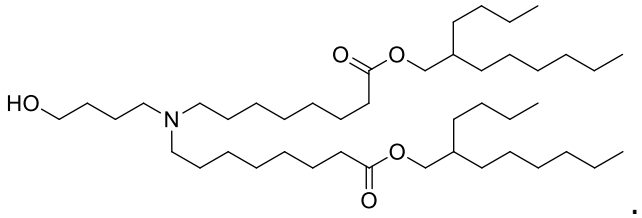






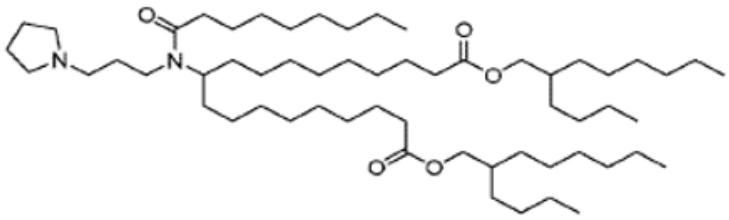






.

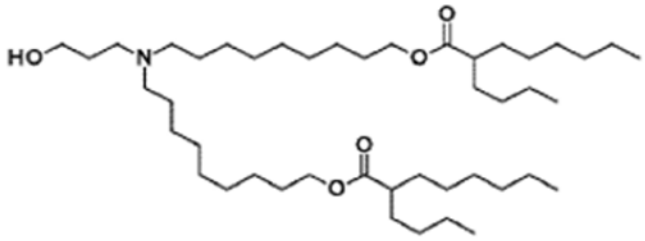
28. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el lípido catiónico tiene una estructura de Fórmula (II-15):



II-15

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

29. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, caracterizado porque el lípido catiónico tiene una estructura de Fórmula (III-45):



(III-45)

o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

30. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, caracterizado porque la relación molar de lípido catiónico a lípido neutro varía entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 8:1.

31. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, caracterizado porque el lípido neutro es diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidiletanolamina (POPE) y 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1carboxilato de dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE-mal), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoilfosfatidiletanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearioil-2-oleoilfosfatidietanolamina (SOPE) o 1,2-dielaidoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (transDOPE).

32. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, caracterizado porque el lípido neutro es DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE o SM.

33. La composición de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el lípido neutro es DSPC.

34. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, caracterizado porque el esteroide es colesterol.

35. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-34, caracterizado porque la proporción molar de lípido catiónico a esteroide varía de 5:1 a 1:1.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-35, caracterizado porque la relación molar de lípido catiónico a lípido conjugado con polímero varía entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 20:1.

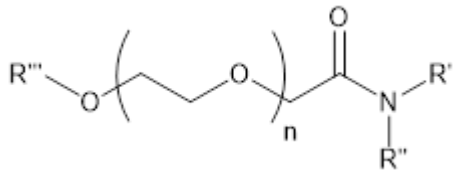
37. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, caracterizado porque el ácido nucleico se selecciona de ARN mensajero y antisentido.

38. La composición de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el ácido nucleico comprende un ARNm capaz de traducir una proteína inmunogénica.

39. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, caracterizado porque la eficiencia de encapsulación del ácido nucleico, o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea de al menos el 75%.

40.La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, caracterizado porque un potencial zeta de la composición oscila entre -10 mV y + 20 mV.

41. Un compuesto, caracterizado porque tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, en donde:

R' es un alquilo saturado que tiene de 8 a 10 átomos de carbono;
R'' es un alquilo saturado que tiene de 8 a 9 átomos de carbono;
R''' es H o alquilo de C_1-C_6; y
n es un número entero que va de 30 a 60.

42. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque n es un número entero de 40 a 50.

43. El compuesto de conformidad con la reivindicación 41 o 42, caracterizado porque R''' es H o CH_3.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-43, caracterizado porque:

a) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 8 átomos de carbono;

b) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 9 átomos de carbono;

c) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 10 átomos de carbono; o

d) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 11 átomos de carbono.

45. Una nanopartícula lipídica, caracterizada porque comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-44.

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS MEJORADAS PARA EL SUMINISTRO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Campo de la Invención

Las modalidades de la presente invención generalmente se refieren a nanopartículas lipídicas (LNPs, por sus siglas en inglés) que tienen propiedades mejoradas. Las LNPs son útiles para facilitar la administración intracelular de agentes terapéuticos, como ácidos nucleicos (por ejemplo, oligonucleótidos, ARN mensajero), a primates, incluidos los humanos.

Antecedentes de la Invención

Hay muchos desafíos asociados con el suministro de ácidos nucleicos para lograr una respuesta deseada en un sistema biológico. Los productos terapéuticos a base de ácidos nucleicos tienen un potencial enorme, pero sigue existiendo la necesidad de un suministro más eficaz de ácidos nucleicos a sitios apropiados dentro de una célula u organismo para lograr este potencial. Los ácidos nucleicos terapéuticos incluyen, por ejemplo, ARN mensajero (ARNm), oligonucleótidos antisentido, ribozimas, ADNzimas, plásmidos, ácidos nucleicos inmunoestimulantes, antagómiro, antímiro, mimético, supérmiro y aptámeros. Algunos ácidos nucleicos, como ARNm o plásmidos, pueden usarse para efectuar la expresión de productos celulares específicos que serían útiles en el tratamiento de, por

ejemplo, enfermedades relacionadas con una deficiencia de una proteína o enzima. Las aplicaciones terapéuticas del suministro de nucleótidos traducibles son extremadamente amplias, ya que se pueden sintetizar construcciones para producir cualquier secuencia de proteína elegida, ya sea autóctona o no del sistema. Los productos de expresión del ácido nucleico pueden aumentar los niveles existentes de proteína, reemplazar las versiones faltantes o no funcionales de una proteína, o introducir una nueva proteína y la funcionalidad asociada en una célula u organismo.

Sin embargo, los problemas a los que se enfrenta actualmente el uso de oligonucleótidos en contextos terapéuticos. En primer lugar, los ARNs libres son susceptibles de digestión por nucleasas en el plasma. En segundo lugar, los ARNs libres tienen una capacidad limitada para acceder al compartimento intracelular donde reside la maquinaria de traducción relevante. Se han usado nanopartículas lipídicas formadas a partir de lípidos catiónicos con otros componentes lipídicos, como lípidos neutros, colesterol, PEG, lípidos PEGilados y oligonucleótidos, para proteger a los ARNs en plasma y facilitar la captación celular de los oligonucleótidos.

Además, si bien las formulaciones de nanopartículas de lípidos se han mostrado tremendamente prometedoras para mejorar las terapias con ácidos nucleicos tanto en modelos

animales *in vitro* como *in vivo*, el rendimiento en modelos de roedores supera con creces el observado en modelos de primates no humanos en casi todas las medidas, incluidas la toxicidad y la tolerabilidad farmacocinética, selección de tejidos y eficacia. En particular, lograr resultados terapéuticamente relevantes a niveles de dosis tolerables en modelos de primates sigue siendo un desafío importante. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de nanopartículas lipídicas mejoradas para la administración de oligonucleótidos en primates, de modo que se pueda lograr un resultado terapéutico eficaz y reproducible. Las modalidades de la presente invención proporcionan estas y otras ventajas relacionadas.

Breve Descripción de la Invención

Las modalidades de la presente invención proporcionan nanopartículas lipídicas (LNPs) mejoradas y métodos de uso de las mismas, por ejemplo, para la administración de agentes terapéuticos de ácido nucleico a primates humanos y/o no humanos. En una modalidad ejemplar, se da a conocer un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, comprendiendo el método administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

iv) un esteroide; y

v) de 2.0 a 3.5 por ciento en mol de un lípido conjugado con polímero con base en el total en mol de lípidos en la LNP.

En otras modalidades, la presente invención se refiere a un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, que comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

iv) un esteroide; y

v) un lípido conjugado con polímero,

en donde una pluralidad de LNPs tiene un diámetro de partícula medio que varía entre 40 nm y 70 nm.

En aún más modalidades ejemplares, la presente invención proporciona un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesita, que comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

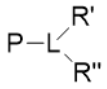
i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

iv) un esteroide; y

v) un lípido conjugado con polímero que tiene la siguiente estructura:



,

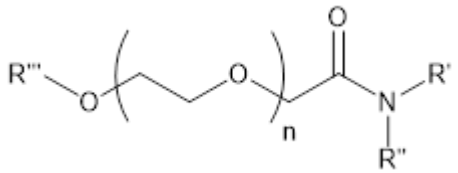
en donde:

P es un polímero;

L es un enlazador trivalente de 1 a 15 átomos de longitud; y

R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, siempre que el número total de átomos de carbono en conjunto en R' y R'' no sea mayor de 27.

Modalidades adicionales están dirigidas a componentes mejorados para nanopartículas de lípidos, así como nanopartículas de lípidos que comprenden los mismos y el uso de los mismos. Por ejemplo, una modalidad se refiere a un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, en donde R', R'', R''' y n son como se definen aquí. También se describen las LNPs que comprenden el compuesto anterior y los métodos para usar el mismo en diversos

métodos, incluyendo la administración de un ácido nucleico terapéutico a un primate.

Estos y otros aspectos de diversas modalidades serán evidentes con referencia a la siguiente descripción detallada.

Breve Descripción de las Figuras

En las figuras, números de referencia idénticos identifican elementos similares. Los tamaños y las posiciones relativas de los elementos en las figuras no están necesariamente dibujados a escala y algunos de estos elementos están arbitrariamente ampliados y colocados para mejorar la legibilidad de las figuras. Además, las formas particulares de los elementos como se dibujan no pretenden transmitir ninguna información sobre la forma real de los elementos particulares, y se han seleccionado únicamente para facilitar su reconocimiento en las figuras.

Las figuras 1 y 2 muestran las concentraciones relativas de luciferasa expresada en hígado de ratón para diferentes modalidades de nanopartículas lipídicas.

Las figuras 3 y 4 muestran concentraciones relativas de luciferasa expresada en hígado de ratón para diferentes modalidades de nanopartículas lipídicas en función de la cantidad de lípido PEG en la LNP.

La figura 5 muestra los niveles de IgG1 presentes en plasma sanguíneo de primates no humanos para diferentes modalidades de nanopartículas lipídicas.

La figura 6 representa gráficamente la concentración de aminolípidos en plasma sanguíneo de primates no humanos para diferentes modalidades de nanopartículas lipídicas.

La figura 7 representa gráficamente la concentración de aminolípidos en el hígado de primates no humanos para diferentes modalidades de nanopartículas lipídicas en función del tiempo.

Las figuras 8A-11 muestran imágenes de hibridación *in situ* que demuestran la distribución de LNPs en ciertas regiones de tejido hepático para diferentes modalidades de la LNP.

La figura 12 muestra datos de citocinas para monos tratados con las LNPs del ejemplo 4.

La figura 13 compara los niveles de IgG1 en plasma para dos tamaños diferentes de LNPs.

La figura 14 presenta la expresión de igG en ratones para dos tamaños diferentes de LNPs.

La figura 15 son datos de citocinas para dos tamaños de LNPs diferentes.

Las figuras 16A-16B muestran imágenes de hibridación *in situ* que demuestran la distribución de LNPs en ciertas regiones de tejido hepático para diferentes tamaños de LNPs.

La figura 17 es la expresión de igG en NHP para dos LNPs diferentes.

La figura 18 es la expresión de igG en ratones para

dos LNPs diferentes.

La figura 19 presenta los datos de expresión de igG para las LNPs 10-1 y 10-2.

Descripción Detallada de la Invención

En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos para proporcionar una comprensión completa de varias modalidades de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica comprenderá que la invención puede practicarse sin estos detalles.

En modalidades particulares, la presente invención proporciona nanopartículas lipídicas y métodos para el suministro *in vitro* e *in vivo* de ARNm y/u otros oligonucleótidos. En algunas modalidades, estas composiciones de nanopartículas lipídicas mejoradas son útiles para la expresión de proteínas codificadas por ARNm. En otras modalidades, estas nanopartículas de lípidos mejoradas son útiles para la regulación positiva de la expresión de proteínas endógenas mediante la administración de inhibidores de miARN dirigidos a un miARN específico o un grupo de miARN que regulan un ARNm objetivo o varios ARNm. En otras modalidades, estas nanopartículas de lípidos mejoradas son útiles para la regulación al alza de la expresión de proteínas endógenas al administrar smaARN dirigido a un promotor de genes o grupo de promotores de genes. En otras modalidades, estas nanopartículas lipídicas mejoradas son útiles para regular a

la baja (por ejemplo, silenciar) los niveles de proteína y/o los niveles de ARNm de los genes objetivo. En algunas otras modalidades, las nanopartículas lipídicas también son útiles para el suministro de ARNm, ARN autoamplificador (ARNsa) y plásmidos para la expresión de transgenes. En aún otras modalidades, las nanopartículas de lípidos son útiles para inducir un efecto farmacológico resultante de la expresión de una proteína, por ejemplo, aumento de la producción de glóbulos rojos a través del suministro de un ARNm de eritropoyetina adecuado, o protección contra infecciones a través del suministro de ARNm que codifica para para un antígeno o anticuerpo adecuado. En otras modalidades más, las nanopartículas lipídicas se pueden emplear en aplicaciones de edición de genes, por ejemplo, aquellas basadas en métodos de repeticiones de palíndromo cortas agrupadas regularmente interespaciadas (CRISPR), a través del suministro de ARNm capaz de expresar Cas9 en combinación con un ARN guía único apropiado (ARNsg). Los enfoques de edición de genes se pueden usar para tratar, por ejemplo, la hipercolesterolemia dirigiéndose a un gen objetivo apropiado, por ejemplo, PCSK9 en un modelo murino para la enfermedad. Las nanopartículas lipídicas de las modalidades de la presente invención se pueden usar para una variedad de propósitos, incluida la administración de agentes terapéuticos encapsulados o asociados (por ejemplo, complejados) como ácidos nucleicos a las células, tanto *in*

vitro como *in vivo*. En consecuencia, las modalidades de la presente invención proporcionan un método para administrar un agente terapéutico a un paciente, por ejemplo, un primate, que lo necesita, comprendiendo el método administrar al paciente una nanopartícula lipídica como se describe en el presente documento.

Como se describe en el presente documento, las modalidades de las nanopartículas lipídicas de la presente invención son particularmente útiles para la administración de ácidos nucleicos, incluidos, por ejemplo, ARNm, ARN guía, ARN circular, oligonucleótido antisentido, ADN plasmídico, ADN de extremos cerrados (ceADN), ADN circular, microARN (miARN), inhibidores de miARN (antagomirs/antimirs), ARN complementario de interferencia de ARN mensajero (micARN), ARN autoamplificador (saARN), ARN activador pequeño (smaARN), ADN, ARN multivalente, ARN de sustrato cortado, ADN complementario (ADNc), ácido nucleico peptídico (PNA, por sus siglas en inglés), etc. Por lo tanto, las nanopartículas lipídicas de las modalidades de la presente invención pueden usarse para inducir la expresión de una proteína deseada tanto *in vitro* como *in vivo* poniendo en contacto células con una nanopartícula lipídica. La proteína expresada puede tener un efecto biológico, tal como inducir una respuesta inmunitaria. Como alternativa, las nanopartículas lipídicas y las composiciones de las modalidades de la presente invención pueden usarse para

disminuir la expresión de genes y proteínas objetivo tanto *in vitro* como *in vivo* poniendo en contacto las células con una nanopartícula lipídica. Las nanopartículas lipídicas y las composiciones de las modalidades de la presente invención también se pueden usar para la administración conjunta de diferentes ácidos nucleicos (por ejemplo, ARNm y ADN plasmídico) por separado o en combinación, como puede ser útil para proporcionar un efecto que requiera la co-localización de diferentes ácidos nucleicos (por ejemplo, ARNm que codifique para una enzima modificadora de genes adecuada con una secuencia de ARN guía asociada, si procede, y opcionalmente, segmento(s) de ADN para su incorporación en el genoma anfitrión).

Los ácidos nucleicos para uso con modalidades de esta invención se pueden preparar de acuerdo con las técnicas descritas en este documento. Para el ARNm, la metodología principal de preparación es, entre otras, la síntesis enzimática (también denominada transcripción *in vitro*), que actualmente representa el método más eficiente para producir ARNm específico de secuencia larga. La transcripción *in vitro* describe un proceso de síntesis dirigida por plantilla de moléculas de ARN a partir de una plantilla de ADN diseñada que consiste en una secuencia promotora de bacteriófago en dirección 5’ (por ejemplo, que incluye, entre otros, la del colifago T7, T3 y SP6) unida a una secuencia cadena abajo que

codifica para el gen de interés. El ADN molde se puede preparar para la transcripción *in vitro* a partir de varias fuentes con técnicas apropiadas que son bien conocidas en la técnica, incluidas, entre otras, ADN plasmídico y amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (véase Linpinsel, J.L y Conn, G.L., General protocols for preparation of plasmid DNA template and Bowman, J.C., Azizi, B., Lenz, T.K., Ray, P., y Williams, L.D. in RNA *in vitro* transcription and RNA purification by denaturing PAGE in Recombinant and *in vitro* RNA syntheses Methods v. 941 Conn G.L. (ed), New York, N.Y. Humana Press, 2012).

La transcripción del ARN ocurre *in vitro* usando la plantilla de ADN linealizado en presencia de la ARN polimerasa correspondiente y trifosfatos de ribonucleósido de adenosina, guanosina, uridina y citidina (rNTP) en condiciones que respaldan la actividad de la polimerasa y minimizan la degradación potencial de las transcripciones de ARNm resultantes. La transcripción *in vitro* se puede llevar a cabo usando una variedad de kits disponibles en el mercado, incluidos, entre otros, el sistema de producción de ARN a gran escala RiboMax (Promega), los kits de transcripción MegaScript (Life Technologies), así como reactivos disponibles en el mercado, incluidas las polimerasas de ARN y los rNTPs. La metodología para la transcripción *in vitro* de ARNm es bien conocida en la técnica. (ver, por ejemplo, Losick, R., 1972,

In vitro transcription, Ann Rev Biochem v.41 409-46; Kamakaka, R. T. y Kraus, W. L. 2001. In Vitro Transcription. Current Protocols in Cell Biology. 2:11.6:11.6.1–11.6.17; Beckert, B. And Masquida, B.,(2010) Synthesis of RNA by In Vitro Transcription in RNA in Methods in Molecular Biology v. 703 (Neilson, H. Ed), Nueva York, N.Y. Humana Press, 2010; Brunelle, J.L. y Green, R., 2013, Capítulo cinco – In vitro transcription from plasmid or PCR-amplified DNA, Methods in Enzymology v. 530, 101-114; todos los cuales se incorporan aquí como referencia).

El ARNm transcrito *in vitro* deseado luego se purifica de los componentes no deseados de la transcripción o reacciones asociadas (incluidos rNTP no incorporados, enzima proteica, sales, oligos de ARN corto, etc.). Las técnicas para el aislamiento de los transcritos de ARNm son bien conocidas en la técnica. Los procedimientos bien conocidos incluyen la extracción con fenol/cloroformo o la precipitación con alcohol (por ejemplo, etanol, isopropanol) en presencia de cationes monovalentes o cloruro de litio. Ejemplos adicionales no limitantes de procedimientos de purificación que se pueden usar incluyen cromatografía de exclusión por tamaño (Lukavsky, P.J. y Puglisi, J.D., 2004, Large-scale preparation and purification of polyacrylamide-free RNA oligonucleotides, RNA v.10, 889-893), cromatografía de afinidad a base de sílice y electroforesis en gel de poliacrilamida (Bowman, J.C., Azizi,

B., Lenz, T.K., Ray, P., y Williams, L.D. in RNA *in vitro* transcription and RNA purification by denaturing PAGE in Recombinant and *in vitro* RNA syntheses Methods v. 941 Conn G.L. (ed), New York, N.Y. Humana Press, 2012). La purificación se puede llevar a cabo usando una variedad de kits disponibles comercialmente que incluyen, entre otros, el sistema de aislamiento total SV (Promega) y el kit de limpieza y concentración de transcripción *in vitro* (Norgen Biotek).

Además, mientras que la transcripción inversa puede generar grandes cantidades de ARNm, los productos pueden contener una serie de impurezas de ARN anómalas asociadas con la actividad de polimerasa no deseada que puede ser necesario eliminar de la preparación de ARNm de longitud completa. Estos incluyen ARN cortos que resultan del inicio de la transcripción abortiva, así como ARN de doble cadena (dsARN) generado por la actividad de la polimerasa de ARN dependiente de ARN, transcripción cebada por ARN a partir de plantillas de ARN y extensión 3' autocomplementaria. Se ha demostrado que estos contaminantes con estructuras de dsARN pueden conducir a una actividad inmunoestimuladora no deseada a través de la interacción con varios sensores inmunitarios innatos en células eucariotas que funcionan para reconocer estructuras de ácido nucleico específicas e inducir potentes respuestas inmunitarias. Esto, a su vez, puede reducir drásticamente la traducción del ARNm cuando se reduce la síntesis de proteínas

durante la respuesta inmunitaria celular innata. Por lo tanto, se han desarrollado técnicas adicionales para eliminar estos contaminantes de dsARN y se conocen en la técnica, incluidas, entre otras, la purificación por HPLC escalable (ver, por ejemplo, Kariko, K., Muramatsu, H., Ludwig, J. y Weissman, D., 2011, Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA, Nucl Acid Res, v. 39 e142; Weissman, D., Pardi, N., Muramatsu, H., y Kariko, K., HPLC Purification of *in vitro* transcribed long RNA in Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation in Methods in Molecular Biology v.969 (Rabinovich, P.H. Ed), 2013). Se ha informado que el ARNm purificado se traduce a niveles mucho mayores, particularmente en células primarias e *in vivo*.

En la técnica se ha descrito una variedad significativa de modificaciones que se usan para alterar propiedades específicas del ARNm transcrito *in vitro* y mejorar su utilidad. Estos incluyen, entre otros, modificaciones en los extremos 5' y 3' del ARNm. El ARNm eucariótico endógeno generalmente contiene una estructura de tapa en el extremo 5' de una molécula madura que desempeña un papel importante en la mediación de la unión de la proteína de unión a la tapa del ARNm (CBP), que a su vez es responsable de mejorar la estabilidad en la célula y la eficiencia de la traducción del

ARNm. Por lo tanto, los niveles más altos de expresión de proteínas se logran con transcritos de ARNm protegidos. La tapa 5′ contiene un enlace 5′-5′-trifosfato entre el nucleótido más 5′ y el nucleótido de guanina. El nucleótido de guanina conjugado está metilado en la posición N7. Las modificaciones adicionales incluyen la metilación de la mayoría de los 5'-nucleótidos últimos y penúltimos en el grupo 2'-hidroxilo.

Se pueden usar varias estructuras de tapa distintas para generar la tapa 5' del ARNm sintético transcrito *in vitro*. La protección en 5' del ARNm sintético se puede llevar a cabo co-transcripcionalmente con análogos de protección química (es decir, protección durante la transcripción *in vitro*). Por ejemplo, la tecnología CleanCap® proporciona una protección de alta eficiencia (más del 90%) en una reacción co-transcripcional usando reactivos disponibles en el mercado con un iniciador AG para proporcionar una estructura Cap 1 natural con un grupo 2'-O-metilo y metilo N7 en componentes de guanina separados. Como otro ejemplo, la tapa Anti-Reverse Cap Analog (ARCA) contiene un enlace 5′-5′-trifosfato guanina-guanina donde una guanina contiene un grupo metilo N7 así como un grupo 3′-O-metilo. Sin embargo, hasta el 20% de las transcripciones permanecen sin tapa durante este proceso co-transcripcional y el análogo de tapa sintético no es idéntico a la estructura de tapa 5′ de un ARNm celular auténtico, lo que podría reducir la traducibilidad y la estabilidad celular. Como alternativa,

las moléculas de ARNm sintéticas también se pueden tapar enzimáticamente después de la transcripción. Estos pueden generar una estructura de tapa en 5' más auténtica que imita más de cerca, ya sea estructural o funcionalmente, la tapa en 5' endógena que tiene una unión mejorada de las proteínas de unión a tapa, mayor vida media, susceptibilidad reducida a las endonucleasas 5' y/o destapado 5′ reducido. Se han desarrollado numerosos análogos de 5'-cap sintéticos y se conocen en la técnica para mejorar la estabilidad y traducibilidad del ARNm (ver, por ejemplo, Grudzien-Nogalska, E., Kowalska, J., Su, W., Kuhn, A.N., Slepenkov, S.V., Darynkiewicz, E., Sahin, U., Jemielity, J., y Rhoads, R.E., Synthetic mRNAs with superior translation and stability properties in Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation in Methods in Molecular Biology v.969 (Rabinovich, P.H. Ed), 2013).

En el extremo 3', normalmente se agrega una cadena larga de nucleótidos de adenina (cola poli-A) a las moléculas de ARNm durante el procesamiento del ARN. Inmediatamente después de la transcripción, el extremo 3′ del transcrito se escinde para liberar un hidroxilo 3′ al que la poli-A polimerasa agrega una cadena de nucleótidos de adenina al ARN en un proceso llamado poliadenilación. Se ha demostrado ampliamente que la cola poli-A mejora tanto la eficiencia de la traducción como la estabilidad del ARNm (ver Bernstein, P.

y Ross, J., 1989, Poly (A), poly (A) binding protein and the regulation of mRNA stability, Trends Bio Sci v. 14 373-377; Guhaniyogi, J. y Brewer, G., 2001, Regulation of mRNA stability in mammalian cells, Gene, v. 265, 11-23; Dreyfus, M. And Regnier, P., 2002, The poly (A) tail of mRNAs: Bodyguard in eukaryotes, scavenger in bacteria, Cell, v.111, 611-613).

La cola poli (A) del ARNm transcrito *in vitro* se puede lograr usando varios enfoques que incluyen, entre otros, la clonación de un tracto poli (T) en la plantilla de ADN o mediante la adición postranscripcional usando poli (A) polimerasa. El primer caso permite la transcripción *in vitro* de ARNm con colas poli (A) de longitud definida, dependiendo del tamaño del tracto poli (T), pero requiere una manipulación adicional de la plantilla. El último caso implica la adición enzimática de una cola poli (A) al ARNm transcrito *in vitro* usando poli (A) polimerasa que cataliza la incorporación de residuos de adenina en los extremos 3' del ARN, sin necesidad de manipulación adicional de la plantilla de ADN, pero da como resultado ARNm con colas poli(A) de longitud heterogénea. El tapado 5' y las colas 3'-poli (A) se pueden llevar a cabo usando una variedad de kits disponibles comercialmente que incluyen, entre otros, Poly (A) Polymerase Tailing kit (EpiCenter), mMESSAGE mMACHINE T7 Ultra kit y Poly (A) Tailing kit (Life Technologies) así como con reactivos disponibles en el mercado, varias tapas ARCA, Poli (A) polimerasa, etc.

Además de la poliadenilación de tapa 5' y 3', se ha informado que otras modificaciones de las transcripciones *in vitro* brindan beneficios relacionados con la eficiencia de la traducción y la estabilidad. Es bien conocido en la técnica que el ADN y el ARN patógenos pueden ser reconocidos por una variedad de sensores dentro de los eucariotas y desencadenar potentes respuestas inmunitarias innatas. Se ha demostrado que la capacidad de discriminar entre ADN y ARN patógeno y propio se basa, al menos en parte, en modificaciones de estructura y nucleósidos, ya que la mayoría de los ácidos nucleicos de fuentes naturales contienen nucleósidos modificados. En contraste, el ARN sintetizado *in vitro* carece de estas modificaciones, por lo tanto haciéndolo inmunoestimulador que a su vez puede inhibir la traducción efectiva de ARNm como se describió anteriormente. La introducción de nucleósidos modificados en el ARNm transcrito *in vitro* se puede usar para prevenir el reconocimiento y la activación de los sensores de ARN, mitigando así esta actividad inmunoestimuladora no deseada y mejorando la capacidad de traducción (ver, por ejemplo, Kariko, K. y Weissman, D. 2007, Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development, Curr Opin Drug Discov Devel, v.10 523-532; Pardi, N., Muramatsu, H., Weissman, D., Kariko, K., In vitro transcription of long RNA containing modified nucleosides in

Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation in Methods in Molecular Biology v.969 (Rabinovich, P.H. Ed), 2013); Kariko, K., Muramatsu, H., Welsh, F.A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S., Weissman, D., 2008, Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability, Mol Ther v.16, 1833-1840. Los nucleósidos y nucleótidos modificados usados en la síntesis de ARN modificados pueden prepararse, controlarse y usarse usando métodos y procedimientos generales conocidos en la técnica. Hay disponible una gran variedad de modificaciones de nucleósidos que pueden incorporarse solas o en combinación con otros nucleósidos modificados hasta cierto punto en el ARNm transcrito *in vitro* (véase, por ejemplo, la publicación de EE. UU. No. 2012/0251618). Se ha informado que la síntesis *in vitro* de ARNm modificado con nucleósidos tiene una capacidad reducida para activar sensores inmunitarios con una capacidad de traducción mejorada concomitante.

Otros componentes del ARNm que se pueden modificar para proporcionar beneficios en términos de traducibilidad y estabilidad incluyen las regiones no traducidas (UTR) 5' y 3'. Se ha demostrado que la optimización de las UTR (se pueden obtener UTRs 5' y 3' favorables a partir de ARN viral o celular), tanto de forma independiente como de ambas, aumenta la estabilidad del ARNm y la eficiencia de traducción del ARNm

transcrito *in vitro* (ver, por ejemplo, Pardi, N., Muramatsu, H., Weissman, D., Kariko, K., In vitro transcription of long RNA containing modified nucleosides in Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation in Methods in Molecular Biology v.969 (Rabinovich, P.H. Ed), 2013).

Además del ARNm, se pueden usar otras cargas útiles de ácido nucleico para esta invención. Para los oligonucleótidos, los métodos de preparación incluyen, pero no se limitan a, síntesis química y enzimática, escisión química de un precursor más largo, transcripción *in vitro* como se describió anteriormente, etc. Los métodos para sintetizar nucleótidos de ADN y ARN son ampliamente usados y bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Gait, M. J. (ed.) Oligonucleotide synthesis: a practical approach, Oxford [Oxfordshire], Washington, D.C.: IRL Press, 1984; y Herdewijn, P. (ed.) Oligonucleotide synthesis: methods and applications, Methods in Molecular Biology, v. 288 (Clifton, N.J.) Totowa, N.J.: Humana Press, 2005; ambos se incorporan aquí como referencia).

Para el ADN plasmídico, la preparación para su uso con modalidades de esta invención usa comúnmente, pero no se limita a, la expansión y el aislamiento del ADN plasmídico *in vitro* en un cultivo líquido de bacterias que contiene el plásmido de interés. La presencia de un gen en el plásmido de interés que codifica para la resistencia a un antibiótico

particular (penicilina, kanamicina, etc.) permite que las bacterias que contienen el plásmido de interés crezcan selectivamente en cultivos que contienen antibióticos. Los métodos para aislar el ADN del plásmido se usan ampliamente y son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Heilig, J., Elbing, K. L. y Brent, R (2001) Large-Scale Preparation of Plasmid DNA. Current Protocols in Molecular Biology. 41:II:1.7:1.7.1–1.7.16; Rozkov, A., Larsson, B., Gillström, S., Björnestedt, R. y Schmidt, S. R. (2008), Large-scale production of endotoxin-free plasmids for transient expression in mammalian cell culture. Biotechnol. Bioeng., 99: 557–566; y patente estadounidense No. 6,197,553 B1). El aislamiento de plásmidos se puede llevar a cabo usando una variedad de kits disponibles en el mercado, incluidos, entre otros, los kits Plasmid Plus (Qiagen), GenJET plasmid MaxiPrep (Thermo) y PureYield MaxiPrep (Promega), así como reactivos disponibles en el mercado.

Como se usan en este documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a menos que se especifique lo contrario.

A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, la palabra "comprenden" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluye, pero no limitado a".

La referencia a lo largo de esta descripción a "una modalidad" o "la modalidad" significa que una función, estructura o característica particular descrita en relación con la modalidad está incluida en al menos una modalidad de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de las frases "en una modalidad" o "en la modalidad" en varios lugares a lo largo de esta descripción no necesariamente se refieren todas a la misma modalidad. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más modalidades.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Tal como se usa en la descripción y las reivindicaciones, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La frase "inducir la expresión de una proteína deseada" se refiere a la capacidad de un ácido nucleico para aumentar la expresión de la proteína deseada. Para examinar el grado de expresión de la proteína, una muestra de prueba (por ejemplo, una muestra de células en cultivo que expresa la proteína deseada) o un mamífero de prueba (por ejemplo, un mamífero como un ser humano o un modelo animal como un roedor (por ejemplo, un ratón) o un modelo de primate no humano (por

ejemplo, mono)) se pone en contacto con un ácido nucleico (por ejemplo, ácido nucleico en combinación con un lípido de la presente invención). La expresión de la proteína deseada en la muestra de prueba o el animal de prueba se compara con la expresión de la proteína deseada en una muestra de control (por ejemplo, una muestra de células en cultivo que expresa la proteína deseada) o un mamífero de control (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano o un modelo animal tal como un modelo de roedor (por ejemplo, ratón) o primate no humano (por ejemplo, mono)) que no se pone en contacto con el ácido nucleico ni se le administra. Cuando la proteína deseada está presente en una muestra de control o en un mamífero de control, a la expresión de una proteína deseada en una muestra de control o en un mamífero de control se le puede asignar un valor de 1.0. En modalidades particulares, la inducción de la expresión de una proteína deseada se logra cuando la relación entre la expresión de la proteína deseada en la muestra de prueba o el mamífero de prueba y el nivel de expresión de la proteína deseada en la muestra de control o el mamífero de control es mayor que 1, por ejemplo, aproximadamente 1.1, 1.5, 2.0, 5.0 o 10.0. Cuando una proteína deseada no está presente en una muestra de control o en un mamífero de control, se logra inducir la expresión de una proteína deseada cuando se detecta cualquier nivel medible de la proteína deseada en la muestra de prueba o el mamífero de prueba. Un experto en la técnica comprenderá

los ensayos apropiados para determinar el nivel de expresión de proteína en una muestra, por ejemplo, transferencias de puntos, transferencias Northern, hibridación *in situ*, ELISA, inmunoprecipitación, función enzimática y ensayos fenotípicos, o ensayos a base de proteínas reporteras que pueden producir fluorescencia o luminiscencia en condiciones apropiadas.

La frase "inhibición de la expresión de un gen objetivo" se refiere a la capacidad de un ácido nucleico para silenciar, reducir o inhibir la expresión de un gen objetivo. Para examinar el alcance del silenciamiento del gen, una muestra de prueba (por ejemplo, una muestra de células en cultivo que expresan el gen objetivo) o un mamífero de prueba (por ejemplo, un mamífero como un ser humano o un modelo animal como un roedor (por ejemplo, un ratón) o un modelo de primate no humano (por ejemplo, mono) se pone en contacto con un ácido nucleico que silencia, reduce o inhibe la expresión del gen objetivo. La expresión del gen objetivo en la muestra de prueba o el animal de prueba se compara con la expresión del gen objetivo en una muestra de control (por ejemplo, una muestra de células en cultivo que expresa el gen objetivo) o un mamífero de control (por ejemplo, un mamífero como un modelo humano o animal tal como un modelo de roedor (por ejemplo, ratón) o primate no humano (por ejemplo, mono)) que no se pone en contacto con el ácido nucleico ni se le administra. A la expresión del gen objetivo en una muestra de control o en un

mamífero de control se le puede asignar un valor del 100%. En modalidades particulares, el silenciamiento, inhibición o reducción de la expresión de un gen objetivo se logra cuando el nivel de expresión del gen objetivo en la muestra de prueba o el mamífero de prueba en relación con el nivel de expresión del gen objetivo en la muestra de control o el mamífero de control es alrededor del 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% o 0%. En otras palabras, los ácidos nucleicos son capaces de silenciar, reducir o inhibir la expresión de un gen objetivo en al menos un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100% en una muestra de prueba o un mamífero de prueba en relación con el nivel del objetivo expresión génica en una muestra de control o un mamífero de control que no se puso en contacto con el ácido nucleico ni se le administró. Los ensayos adecuados para determinar el nivel de expresión del gen objetivo incluyen, sin limitación, el examen de los niveles de proteína o ARNm usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica, como, por ejemplo, transferencias puntuales, transferencias Northern, hibridación *in situ*, ELISA, inmunoprecipitación, función enzimática, así como ensayos fenotípicos conocidos por los expertos en la técnica.

Una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente activo o agente terapéutico tal como un

ácido nucleico terapéutico es una cantidad suficiente para producir el efecto deseado, por ejemplo, un aumento o inhibición de la expresión de una secuencia objetivo en comparación con el nivel de expresión normal detectado en ausencia del ácido nucleico. Se logra un aumento en la expresión de una secuencia objetivo cuando se detecta cualquier nivel medible en el caso de un producto de expresión que no está presente en ausencia del ácido nucleico. En el caso de que el producto de expresión esté presente en algún nivel antes del contacto con el ácido nucleico, se logra un aumento en la expresión cuando el aumento en veces del valor obtenido con un ácido nucleico como el ARNm en relación con el control es de aproximadamente 1.05, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.75, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 250, 500, 750, 1000, 5000, 10000 o más. La inhibición de la expresión de un gen objetivo o una secuencia objetivo se logra cuando el valor obtenido con un ácido nucleico como un oligonucleótido antisentido en relación con el control es de aproximadamente 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% o 0%. Los ensayos adecuados para medir la expresión de un gen objetivo o una secuencia objetivo incluyen, por ejemplo, el examen de los niveles de proteína o ARN usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica, como transferencias puntuales, transferencias Northern, hibridación *in situ*, ELISA,

inmunoprecipitación, función enzimática, fluorescencia o luminiscencia de proteínas indicadoras adecuadas, así como ensayos fenotípicos conocidos por los expertos en la técnica.

El término "ácido nucleico" como se usa en el presente documento se refiere a un polímero que contiene al menos dos desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos en forma de cadena simple o doble e incluye ADN, ARN e híbridos de los mismos. El ADN puede estar en forma de moléculas antisentido, ADN plasmídico, ADNc, productos de PCR o vectores. El ARN puede estar en forma de ARN de horquilla pequeña (ARNhc), ARN mensajero (ARNm), ARN autoamplificador (ARNsa), ARN activador pequeño, ARN antisentido, miARN, micARN, ARN multivalente, ARN sustrato en dados o ARN viral (ARNv), y combinaciones de los mismos. Los ácidos nucleicos incluyen ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o enlaces o residuos de cadena principal modificados, que son sintéticos, naturales y no naturales, y que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia. Los ejemplos de esos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, metilfosfonatos, metilfosfonatos quirales, 2'-O-metilribonucleótidos y ácidos nucleicos peptídicos (PNAs). A menos que se limite específicamente, el término abarca ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia. A menos que se indique lo

contrario, una secuencia de ácido nucleico particular también incluye implícitamente variantes modificadas de manera conservadora de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados), alelos, ortólogos, polimorfismos de un solo nucleótido y secuencias complementarias, así como la secuencia explícitamente indicada. Específicamente, las sustituciones de codones degenerados pueden lograrse generando secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituye con residuos de base mixta y/o desoxiinosina (Batzer *et al.*, Nucleic Acid Res., 19: 5081 (1991), Ohtsuka *et al.*, J. Biol. Chem., 260:2605-2608 (1985), Rossolini *et al.*, Mol. Cell. Probes, 8:91-98 (1994)). Los "nucleótidos" contienen un azúcar desoxirribosa (ADN) o ribosa (ARN), una base y un grupo fosfato. Los nucleótidos se unen entre sí a través de los grupos fosfato. Las "bases" incluyen purinas y pirimidinas, que incluyen además compuestos naturales adenina, timina, guanina, citosina, uracilo, inosina y análogos naturales, y derivados sintéticos de purinas y pirimidinas, que incluyen, entre otros, modificaciones que colocan nuevos grupos reactivos tales como, pero sin limitación, aminas, alcoholes, tioles, carboxilatos y haluros de alquilo.

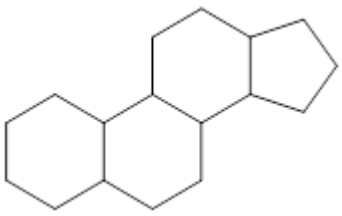
El término "gen" se refiere a una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARN) que comprende secuencias codificantes de longitud parcial o total necesarias para la producción de un polipéptido o polipéptido precursor, o

proporciona regulación de la expresión génica. “Gen” puede referirse tanto a secuencias codificantes como no codificantes (no codifica para una secuencia de proteína) de ácidos nucleicos. Por ejemplo, un "gen" no codificante se puede transcribir en productos de ARN funcional, incluido el ARN regulador, el ARN de transferencia (ARNt), el microARN (miARN) y el ARN ribosómico (ARNr).

"Producto génico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un producto de un gen tal como un transcrito de ARN, que incluye variantes codificantes y no codificantes, o un polipéptido.

El término “lípido” se refiere a un grupo de compuestos orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, ésteres de ácidos grasos y generalmente se caracterizan por ser poco solubles en agua, pero solubles en muchos solventes orgánicos. Por lo general, se dividen en al menos tres clases: (1) "lípidos simples", que incluyen grasas y aceites, así como ceras; (2) “lípidos compuestos”, que incluyen fosfolípidos y glicolípidos; y (3) "lípidos derivados" como los esteroides.

Un "esteroide" es un compuesto que comprende el siguiente esqueleto de carbono:



.

Los ejemplos no limitantes de esteroides incluyen colesterol y

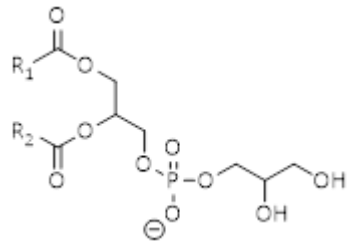
similares.

Un "lípido catiónico" se refiere a un lípido capaz de cargarse positivamente. Los lípidos catiónicos ejemplares incluyen uno o más grupos amina que llevan la carga positiva. Los lípidos catiónicos preferidos son ionizables de modo que pueden existir en forma neutra o cargada positivamente dependiendo del pH. La ionización del lípido catiónico afecta la carga superficial de la nanopartícula lipídica en diferentes condiciones de pH. Este estado de carga puede influir en la absorción de proteínas plasmáticas, el aclaramiento sanguíneo y la distribución tisular (Semple, S.C., *et al.*, Adv. Drug Deliv Rev 32:3-17 (1998)), así como en la capacidad de formar estructuras no bicapa (Hafez, IM, *et al.*, Gene Ther 8:1188-1196 (2001)) críticos para el suministro intracelular de ácidos nucleicos.

Un "lípido aniónico" se refiere a un lípido capaz de cargarse negativamente. Los lípidos aniónicos ejemplares incluyen uno o más grupos fosfato que tienen una carga negativa, por ejemplo, a pHs fisiológicos. En algunas modalidades, el lípido aniónico no incluye un resto de serina, incluidos los lípidos de fosfatidilserina.

“Lípido de fosfatidilglicerol” se refiere a un lípido con una estructura que generalmente comprende un esqueleto de 3-fosfato de glicerol que se une a ácidos grasos saturados o insaturados a través de un enlace éster. Los lípidos de

fosfatidilglicerol ejemplares tienen la siguiente estructura:



en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente una cadena de carbono lineal o ramificada, saturada o insaturada (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo).

El término "lípido conjugado con polímero" se refiere a una molécula que comprende tanto una porción de lípido como una porción de polímero. Un ejemplo de un lípido conjugado con polímero es un lípido pegilado. El término "lípido pegilado" se refiere a una molécula que comprende tanto una porción lipídica como una porción de polietilenglicol. Los lípidos pegilados son conocidos en la técnica e incluyen 1-(monometoxi-polietilenglicol)-2,3-dimiristoilglicerol (PEG DMG) y similares. El término "lípido pegilado" se usa indistintamente con "lípido pegilado".

El término "lípido neutro" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que existen en forma zwitteriónica neutra o sin carga a un pH seleccionado. A pH fisiológico, tales lípidos incluyen, entre otros, fosfotidilcolinas como 1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DPPC), 1,2-dimiristoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DMPC), 1-

palmitoil-2-oleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (POPC), 1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina (DOPC), fosfatidiletanolaminas tal como 1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), esfingomielinas (SM), ceramidas, esteroides como los esteroles y sus derivados. Los lípidos neutros pueden ser sintéticos o de origen natural. Los lípidos neutros incluyen aquellos lípidos a los que a veces se hace referencia como lípidos "no catiónicos".

El término "lípido cargado" se refiere a cualquiera de una serie de especies de lípidos que existen en una forma cargada positiva o negativamente, independientemente del pH dentro de un intervalo fisiológico útil, por ejemplo, pH ~3 a pH ~9. Los lípidos cargados pueden ser sintéticos o de origen natural. Los ejemplos de lípidos cargados incluyen fosfatidilserinas, ácidos fosfatídicos, fosfatidilgliceroles, fosfatidilinositoles, esterol hemisuccinatos, dialquiltrimetilamonio-propanos (por ejemplo, DOTAP, DOTMA), dialquil dimetilaminopropanos, etilfosfocolinas, dimetilaminoetano carbamoil esteroles (por ejemplo, DC-Chol).

El término "nanopartícula lipídica" se refiere a partículas que tienen al menos una dimensión del orden de nanómetros (por ejemplo, 1-1000 nm) que incluyen uno o más lípidos específicos. En algunas modalidades, las nanopartículas de lípidos se incluyen en una formulación que se puede usar para administrar un agente activo o un agente

terapéutico, como un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) a un sitio objetivo de interés (por ejemplo, célula, tejido, órgano, tumor, y similares). En algunas modalidades, las nanopartículas lipídicas de la invención comprenden un ácido nucleico. Tales nanopartículas lipídicas normalmente comprenden un lípido catiónico y uno o más excipientes seleccionados de lípidos neutros, lípidos cargados, esteroides y lípidos conjugados con polímeros. En algunas modalidades, el agente activo o el agente terapéutico, como un ácido nucleico, puede estar encapsulado en la porción lipídica de la nanopartícula lipídica o un espacio acuoso envuelto por parte o la totalidad de la porción lipídica de la nanopartícula lipídica, protegiéndola así de degradación enzimática u otros efectos indeseables inducidos por los mecanismos del organismo anfitrión o de las células, por ejemplo, una respuesta inmunitaria adversa.

En diversas modalidades, las nanopartículas lipídicas tienen un diámetro medio de aproximadamente 30 nm a aproximadamente 150 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 150 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 150 nm, de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 130 nm, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 110 nm, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 90 nm a

aproximadamente 100 nm, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 80 nm a aproximadamente 90 nm, de aproximadamente 70 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 40 nm a aproximadamente 80 nm, de aproximadamente 45 nm a aproximadamente 50 nm, de aproximadamente 45 nm a aproximadamente 55 nm, de aproximadamente 45 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 45 nm a aproximadamente 65 nm, de aproximadamente 45 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 50 nm a aproximadamente 60 nm, de aproximadamente 60 nm a aproximadamente 70 nm, de aproximadamente 55 nm a aproximadamente 65 nm, o aproximadamente 30 nm, 35 nm, 40 nm, 45 nm, 50 nm, 55 nm, 60 nm, 65 nm, 70 nm, 75 nm, 80 nm, 85 nm, 90 nm, 95 nm, 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115 nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm o 150 nm y son sustancialmente no tóxicos. En ciertas modalidades, los ácidos nucleicos, cuando están presentes en las nanopartículas de lípidos, son resistentes en solución acuosa a la degradación con una nucleasa. Los lípidos y su método de preparación se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses Nos. 8,569,256, 5,965,542 y

publicaciones estadounidenses Nos. 2016/0199485, 2016/0009637, 2015/0273068, 2015/0265708, 2015/0203446, 2015/0005363, 2014/0308304, 2014/0200257, 2013/086373, 2013/0338210, 2013/0323269, 2013/0245107, 2013/0195920, 2013/0123338, 2013/0022649, 2013/0017223, 2012/0295832, 2012/0183581, 2012/0172411, 2012/0027803, 2012/0058188, 2011/0311583, 2011/0311582, 2011/0262527, 2011/0216622, 2011/0117125, 2011/0091525, 2011/0076335, 2011/0060032, 2010/0130588, 2007/0042031, 2006/0240093, 2006/0083780, 2006/0008910, 2005/0175682, 2005/017054, 2005/0118253, 2005/0064595, 2004/0142025, 2007/0042031, 1999/009076 y PCT Pub. Nos. WO 99/39741, WO 2017/117528, WO 2017/004143, WO 2017/075531, WO 2015/199952, WO 2014/008334, WO 2013/086373, WO 2013/086322, WO 2013/016058, WO 2013/086373, WO2011/141705, y WO 2001/07548, cuyos contenidos completos se incorporan aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos. Las LNPs se preparan de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Otros lípidos ejemplares y su fabricación se describen en la técnica, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense U.S. 2012/0276209, Semple *et al.*, 2010, Nat Biotechnol., 28(2):172-176; Akinc *et al.*, 2010, Mol Ther., 18(7): 1357-1364; Basha *et al.*, 2011, Mol Ther, 19(12): 2186-2200; Leung *et al.*, 2012, J Phys Chem C Nanomater Interfaces, 116(34): 18440-18450; Lee *et al.*, 2012, Int J Cancer., 131(5): E781-90; Belliveau *et al.*, 2012, Mol

Ther nucleic Acids, 1: e37; Jayaraman *et al.*, 2012, Angew Chem Int Ed Engl., 51(34): 8529-8533; Mui *et al.*, 2013, Mol Ther Nucleic Acids. 2, e139; Maier *et al.*, 2013, Mol Ther., 21(8): 1570-1578; y Tam *et al.*, 2013, Nanomedicine, 9(5): 665-74, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad. Los lípidos y su fabricación se pueden encontrar, por ejemplo, en las publicaciones estadounidenses Nos. 2015/0376115 y 2016/0376224, ambos incorporados aquí por referencia.

Como se usa en el presente documento, "lípido encapsulado" se refiere a una nanopartícula lipídica que proporciona un agente activo o un agente terapéutico, como un ácido nucleico (por ejemplo, ARNm), con encapsulación total, encapsulación parcial o ambas. En una modalidad, el ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) está completamente encapsulado en la nanopartícula lipídica.

Como se usa en este documento, el término "solución acuosa" se refiere a una composición que comprende agua.

"Estable en suero" en relación con las nanopartículas de ácido nucleico y lípidos significa que el nucleótido no se degrada significativamente después de la exposición a un ensayo de suero o nucleasa que degradaría significativamente el ADN o el ARN libres. Los ensayos adecuados incluyen, por ejemplo, un ensayo de suero estándar, un ensayo de ADNasa o un ensayo de ARNasa.

"Administración sistémica", como se usa en el

presente documento, se refiere a la administración de un producto terapéutico que puede resultar en una amplia exposición de un agente activo dentro de un organismo. Algunas técnicas de administración pueden conducir a la administración sistémica de ciertos agentes, pero no de otros. La administración sistémica significa que una cantidad útil, preferiblemente terapéutica, de un agente se expone a la mayor parte del cuerpo. El suministro sistémico de nanopartículas lipídicas puede realizarse por cualquier medio conocido en la técnica, incluido, por ejemplo, el suministro intravenoso, intraarterial, subcutáneo e intraperitoneal. En algunas modalidades, el suministro sistémico de nanopartículas de lípidos se realiza por vía intravenosa.

"Administración local", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de un agente activo directamente a un sitio objetivo dentro de un organismo. Por ejemplo, un agente puede administrarse localmente mediante inyección directa en un sitio de enfermedad como un tumor, otro sitio objetivo como un sitio de inflamación o un órgano objetivo tal como hígado, corazón, páncreas, riñón y similares. La administración local también puede incluir aplicaciones tópicas o técnicas de inyección localizadas, tal como inyección intramuscular, subcutánea o intradérmica. El suministro local no excluye un efecto farmacológico sistémico.

Aminoácido se refiere a aminoácidos de origen natural

y no natural. Un lípido de aminoácido se puede hacer a partir de un aminoácido codificado genéticamente, un aminoácido natural no codificado genéticamente o un aminoácido sintético. Los ejemplos de aminoácidos incluyen Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val. Los ejemplos de aminoácidos también incluyen azetidina, ácido 2-aminooctadecanoico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 2,3-diaminobutírico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 4-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 6-aminohexanoico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, desmosina, omitina, citrulina, N-metilisoleucina, norleucina, terc-leucina, fenilglicina, t-butilglicina, N-metilglicina, sacrosina, N-etilglicina, ciclohexilglicina, 4-oxo-ciclohexilglicina, N-etilasparagina, ciclohexilalanina, t-butilalanina, naftilalanina, piridilalanina, 3-cloroalanina, 3-benzotienilalanina, 4-halofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, 2-tienilalanina, metionina, sulfóxido de metionina, homoarginina, norarginina, nor-norarginina, N-acetillisina, 4-aminofenilalanina, N-metilvalina, homocisteína, homoserina, hidroxilisina, alohidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-

hidroxiprolina, isodesmosina, aloisoleucina, 6-N-metillisina, norvalina, 0-alil-serina, 0-alil-treonina, ácido alfa-aminohexanoico, ácido alfa-aminovalérico, ácido piroglutámico y derivados de los mismos. "Aminoácido" incluye alfa- y beta-aminoácidos. Se pueden encontrar ejemplos de residuos de aminoácidos en Fasman, CRC Practical Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, CRC Press, Inc. (1989).

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más enlaces dobles (alquenilo) y/o triples (alquinilo)), que tiene, por ejemplo, de uno a veinticuatro átomos de carbono (alquilo de C_1-C_{24}), de cuatro a veinte átomos de carbono (alquilo de C_4-C_{20}), de seis a dieciséis átomos de carbono (alquilo de C_6-C_{16}), de seis a nueve átomos de carbono (alquilo de C_6-C_9), de uno a quince átomos de carbono (alquilo de C_1-C_{15}), de uno a doce átomos de carbono (alquilo de C_1-C_{12}), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo de C_1-C_8) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo de C_1-C_6) y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n propilo, 1 metiletilo (isopropilo), n butilo, n pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1- enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos

que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consta únicamente de carbono e hidrógeno, que está saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más doble (alquenileno) y/o enlaces triples (alquinileno)), y que tienen, por ejemplo, de uno a veinticuatro átomos de carbono (alquileno de C_1-C_{24}), de uno a quince átomos de carbono (alquileno de C_1-C_{15}), de uno a doce átomos de carbono (alquileno de C_1-C_{12}), de uno a ocho átomos de carbono (alquileno de C_1-C_8), de uno a seis átomos de carbono (alquileno de C_1-C_6), de dos a cuatro átomos de carbono (alquileno de C_2-C_4), de uno a dos átomos de carbono (alquileno de C_1-C_6) alquileno de C_2), por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etenileno, propenileno, n-butenileno, propinileno, n-butinileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida.

El término "alquenilo" se refiere a un alquilo, tal

como se definió anteriormente, que contiene al menos un doble enlace entre átomos de carbono adyacentes. Los alquenilos incluyen isómeros *cis* y *trans*. Los alquenilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen, entre otros, etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutilenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares.

Alcoxi se refiere a un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno.

"Alcanoiloxi" se refiere a grupos -O-C(=O)-alquilo.

"Alquilamino" se refiere al grupo -NRR', en donde R y R' son cada uno hidrógeno o alquilo, y al menos uno de R y R' es alquilo. Alquilamino incluye grupos tales como piperidino en donde R y R' forman un anillo. El término "alquilaminoalquilo" se refiere a -alquil-NRR'.

El término "alquinilo" incluye cualquier alquilo o alquenilo, tal como se ha definido anteriormente, que además contiene al menos un triple enlace entre carbonos adyacentes. Los alquinilos de cadena lineal y ramificados representativos incluyen, sin limitación, acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1 butinilo y similares.

Los términos "acilo", "carbonilo" y "alcanoilo" se refieren a cualquier alquilo, alquenilo o alquinilo en donde

el carbono en el punto de unión está sustituido con un grupo oxo, tal como se define a continuación. Los siguientes son ejemplos no limitativos de grupos acilo, carbonilo o alcanoilo: -C(=O)alquilo, -C(=O)alquenilo y -C(=O)alquinilo.

"Arilo" se refiere a cualquier sistema de anillo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico estable de 4 a 12 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Algunos ejemplos de arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo. Cuando un sustituyente arilo es bicíclico y un anillo no es aromático, se entiende que la unión es al anillo aromático. Un arilo puede estar sustituido o no sustituido.

"Carboxilo" se refiere a un grupo funcional de fórmula -C(=O)OH.

"Ciano" se refiere a un grupo funcional de fórmula -CN.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Cicloalquileno" es un grupo cicloalquilo divalente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la descripción, un grupo cicloalquileno puede estar opcionalmente sustituido.

El término "diacilglicerol" o "DAG" incluye un compuesto que tiene 2 cadenas de acilo graso, las cuales tienen independientemente entre 2 y 30 carbonos unidos a la posición 1 y 2 del glicerol por enlaces éster. Los grupos acilo pueden estar saturados o tener diversos grados de instauración. Los grupos acilo adecuados incluyen, entre otros, lauroilo (C12), miristoilo (C14), palmitoilo (C16), estearoilo (C18) e icosoilo (C20). En modalidades preferidas, las cadenas de acilo de ácido graso de un compuesto son las mismas, es decir, miristoilo (es decir, dimiristoilo), estearoilo (es decir, diestearoilo), etc.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo aromático o no aromático de cinco a veintidós átomos, en donde de 1 a 4 de los átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Así, un heterociclo puede ser un heteroarilo o una versión

dihidro o tetrahidro del mismo. Los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, tetrihidrofurano, tiolano, azetidina, oxetano, tietano, diazetidina, dioxetano, ditietano, piperidina, tetrahidrofurano, pirano, tetrahidropirano, tiaciclohexano, tetrahidrotiofeno, piridina, pirimidina y similares.

"Heteroarilo" se refiere a cualquier sistema de anillo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico estable de 4 a 12 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Algunos ejemplos de heteroarilo incluyen acridinilo, quinoxalinilo, pirazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo y tetrahidroquinolinilo. Un heteroarilo incluye el N-óxido derivado de un heteroarilo que contiene nitrógeno.

Los términos "alquilamina" y "dialquilamina" se refieren a radicales ---NH(alquilo) y ---N(alquilo)$_2$ respectivamente.

El término "alquilfosfato" se refiere a ---O---P(Q')(Q")-O---R, en donde Q' y Q" son cada uno independientemente O, S, N(R)$_2$, opcionalmente alquilo o alcoxi sustituido; y R es alquilo opcionalmente sustituido, ω-

aminoalquilo o ω-aminoalquilo (sustituido).

El término "alquilfosforotioato" se refiere a un alquilfosfato en donde al menos uno de Q' o Q' es S.

El término "alquilfosfonato" se refiere a un alquilfosfato en donde al menos uno de Q' o Q'' es alquilo.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical ---O-alquilo.

El término "alquilheterociclo" se refiere a un alquilo en donde al menos un metileno ha sido reemplazado por un heterociclo.

El término "ω-aminoalquilo" se refiere al radical -alquil-NH_2. Y el término "ω-aminoalquilo (sustituido) se refiere a un ω-aminoalquilo en donde al menos uno de los H en N ha sido reemplazado por alquilo.

El término "ω-fosfoalquilo" se refiere a -alquil-O---P(Q')(Q'')-O---R, en donde Q' y Q'' son cada uno independientemente O o S y R alquilo opcionalmente sustituido.

El término "ω-tiofosfoalquilo" se refiere a ω-fosfoalquilo en donde al menos uno de Q' o Q' es S.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquileno, cicloalquilo o cicloalquileno) en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo que no es de hidrógeno tal como, entre otros: átomo de halógeno tal como F, Cl, Br o I; grupos oxo (=O); grupos

hidroxilo (-OH); grupos alquilo de C_1-C_{12}; grupos cicloalquilo; (C=O)O'; –O(C=O)R'; C(=O)R'; O'; S(O)xR'; SSR'; C(=O)SR'; SC(=O)R'; NR'R'; NR'C(=O)R'; C(=O)NR'R'; NR'C(=O)NR'R'; OC(=O)NR'R'; NR'C(=O)O'; $NR'S(O)_xNR'R'$; $NR'S(O)_xR'$; y $S(O)_xNR'R'$, en donde: R' es, cada vez que aparece, independientemente H, alquilo de C_1-C_{15} o cicloalquilo, y x es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades, el sustituyente es un alquilo de C_1-C_{12} grupo. En otras modalidades, el sustituyente es un grupo cicloalquilo. En otras modalidades, el sustituyente es un grupo halo, tal como fluoro. En otras modalidades, el sustituyente es un grupo oxo. En otras modalidades, el sustituyente es un grupo hidroxilo. En otras modalidades, el sustituyente es un grupo alcoxi (OR'). En otras modalidades, el sustituyente es un grupo carboxilo. En otras modalidades, el sustituyente es un grupo amina (NR'R').

"Opcional" u "opcionalmente" (por ejemplo, opcionalmente sustituido) significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias en las que el evento o circunstancia ocurre e instancias en las que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa que el radical alquilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales alquilo sustituidos como radicales alquilo que no tienen sustitución.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto, tal como

un agente terapéutico, que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administre a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos normalmente se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7 9, 21 24 (Elsevier, Amsterdam)). Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., *et al*., A.C.S. Serie de simposios, vol. 14, y en Biorreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, Asociación Farmacéutica Estadounidense y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos (por ejemplo, un profármaco de un agente terapéutico) se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones

se escindan, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, en el compuesto original de la invención. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxi, amino o mercapto está unido a cualquier grupo de forma que, cuando el profármaco se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en los agentes terapéuticos de la invención y similares.

Las modalidades de la invención descritas en el presente documento también pretenden abarcar todas las nanopartículas lipídicas farmacéuticamente aceptables y sus componentes (por ejemplo, lípidos catiónicos, agentes terapéuticos, etc.) que se marcan isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I, respectivamente. Estas LNPs radiomarcadas podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o el modo de acción, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente

importante. Ciertas LNPs marcadas isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y rápidos medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tal como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en los estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados con isótopos que se usan en la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos que se establecen a continuación usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado con isótopos empleado anteriormente.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden

indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye humanos y animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como la vida silvestre y similares. "Primate" incluye tanto primates humanos como no humanos.

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, entre otros, cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo, y que se

forman con ácidos inorgánicos tales como, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, entre otros, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiociánico, ácido *p*-

toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tal como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, decanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente

preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de una LNP de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. El medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferentemente a un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento en el mamífero, preferentemente a un ser humano. La cantidad de una nanopartícula lipídica de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la condición y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero se puede determinar de forma rutinaria por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta invención.

"Tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento cubre el tratamiento de la enfermedad o condición de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o condición de interés, e incluye:

(i) prevenir que la enfermedad o condición ocurra en

un mamífero, en particular, cuando el mamífero esté predispuesto a la condición, pero aún no se le haya diagnosticado que la tenga;

(ii) inhibir la enfermedad o condición, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o

(iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Como se usa en este documento, los términos "enfermedad" y "condición" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o condición en particular puede no tener un agente causal conocido (por lo que aún no se ha determinado la etiología) y, por lo tanto, es aún no reconocida como una enfermedad, sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en donde los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

Nanopartículas lipídicas y métodos de uso de las mismas

Las modalidades descritas en el presente documento se refieren a métodos de uso de LNPs para la administración de un agente terapéutico, tal como un ácido nucleico, a un primate, tal como un ser humano, para el tratamiento de diversas enfermedades tratables con el ácido nucleico. El

presente solicitante ha descubierto que los métodos descritos son sorprendentemente más efectivos para la administración de agentes terapéuticos a primates, en comparación con la administración del mismo agente terapéutico a un no primate, tal como un ratón. Por ejemplo, algunos métodos incluyen el uso de LNPs que tienen un diámetro menor que las LNPs típicas, por ejemplo, un diámetro medio de partícula que varía entre aproximadamente 40 y 70 nm, o por ejemplo, un diámetro medio de partícula que varía entre aproximadamente 50 y 70 nm, y las LNPs han mejorado inesperadamente el suministro en primates en relación con roedores. Otros métodos comprenden el uso de LNPs con concentraciones más altas de lípidos PEGilados (por ejemplo, de aproximadamente 2.0 a 3.5%). Otros métodos ejemplares comprenden la administración de LNPs a primates, en donde las LNPs incluyen un lípido PEGilado que tiene dos cadenas de acilo que comprenden independientemente de 8 a 14 átomos de carbono, con la suma de los átomos de carbono en las cadenas de acilo que no exceden los 27. Las LNPs se pueden administrar por vía intravenosa o a través de otras vías de administración conocidas en la técnica. Más detalles de estas modalidades ejemplares, y otras, serán evidentes a la vista de los detalles descritos en este documento.

En consecuencia, en una modalidad se proporciona un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, que comprende administrar una nanopartícula lipídica

(LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

iv) un esteroide; y

v) de 2.0 a 3.5 por ciento en mol de un lípido conjugado con polímero con base en el total en mol de lípidos en la LNP.

El porcentaje molar de lípido conjugado con polímero se determina con base en el porcentaje molar total de lípido presente en la LNP. Para este cálculo, todos los componentes lipídicos, incluidos, por ejemplo, lípidos catiónicos, lípidos neutros, esteroides y cualquier otro lípido, tal como lípidos aniónicos u otros, se incluyen en el cálculo.

En ciertas modalidades, la LNP comprende de 2.0 a 3.4 mol del lípido conjugado con polímero. En otras modalidades, la LNP comprende de 2.1 a 3.5 mol del lípido conjugado con polímero. En más modalidades, la LNP comprende de 2.2 a 3.3 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero, por ejemplo, de 2.3 a 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero. En otras modalidades, la LNP comprende de 2.1 a 2.5 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero. En otras modalidades diferentes, la LNP comprende de 2.5 a 2.9 por ciento en mol del lípido conjugado

con polímero. En otras modalidades, la LNP comprende de 2.4 a 2.6 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero, de 2.6 a 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero, de 2.4 a 2.5 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero o de 2.5 a 2.7 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero. En modalidades aún diferentes, la LNP comprende aproximadamente 2.3, aproximadamente 2.35, aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.45, aproximadamente 2.5, aproximadamente 2.55, aproximadamente 2.6, aproximadamente 2.65 aproximadamente 2.7, aproximadamente 2.75 o aproximadamente 2.8 por ciento en mol del lípido conjugado con polímero.

Otra modalidad se refiere a un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, que comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

iv) un esteroide; y

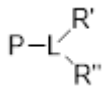
v) un lípido conjugado con polímero,

en donde una pluralidad de LNPs tiene un diámetro de partícula medio que varía entre 40 nm y 70 nm.

En determinadas modalidades, el diámetro medio de

partícula varía entre 45 nm y 70 nm, entre 50 nm y 70 nm, entre 55 nm y 65 nm, entre 50 nm y 60 nm o entre 60 nm y 70 nm. En diferentes modalidades, el diámetro medio de partícula varía de 45 nm a 50 nm, de 50 nm a 55 nm, de 55 nm a 60 nm, de 60 nm a 65 nm o de 65 nm a 70 nm. En aún más modalidades, el diámetro medio de partícula es de aproximadamente 45 nm, 46 nm, 47 nm, 48 nm, 49 nm, 50 nm, aproximadamente 51 nm, aproximadamente 52 nm, aproximadamente 53 nm, aproximadamente 54 nm, aproximadamente 55 nm, aproximadamente 56 nm, aproximadamente 57 nm, aproximadamente 58 nm, aproximadamente 59 nm, aproximadamente 60 nm, aproximadamente 61 nm, aproximadamente 62 nm, aproximadamente 63 nm, aproximadamente 64 nm o aproximadamente 65 nm, aproximadamente 66 nm, aproximadamente 67 nm, aproximadamente 68 nm, alrededor de 69 nm o alrededor de 70 nm.

En cualquiera de las modalidades anteriores, el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



,

en donde:

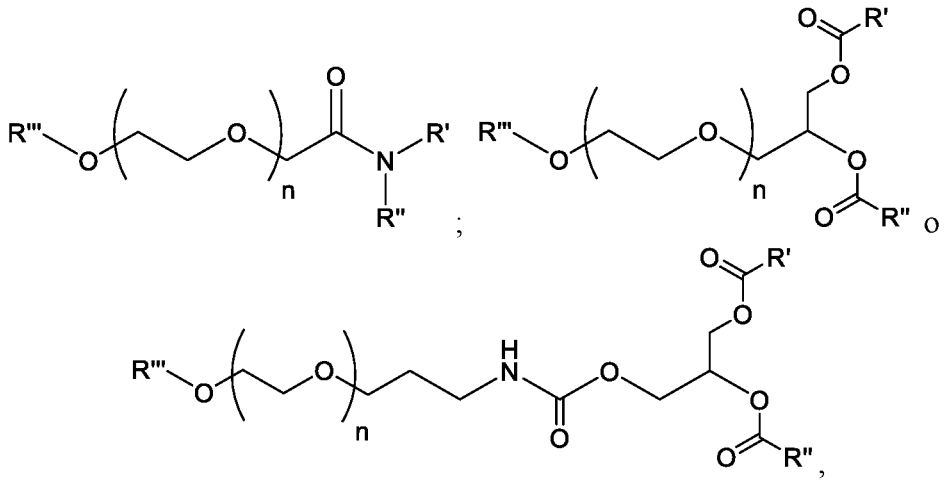
P es un polímero;

L es un enlazador trivalente de 1 a 15 átomos de longitud; y

R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono.

En algunas modalidades, P comprende un polímero de polietilenglicol, por ejemplo, un polímero de polietilenglicol que termina en hidroxilo o alcoxilo (PEG-OR). Un polímero de polietilenglicol que termina en hidroxilo (PEG-OH) es un polímero de polietilenglicol que termina con un grupo hidroxilo, mientras que un polímero de polietilenglicol que termina en alcoxilo (PEG-OR) es un polímero de polietilenglicol que termina con un grupo alcoxilo, tal como como metoxi.

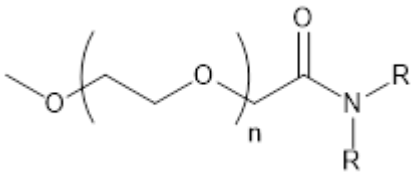
Puede usarse cualquier enlazador adecuado para L. En algunas modalidades ejemplares, L comprende grupos funcionales amida, éster y/o carbamato. Por ejemplo, en algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero tiene una de las siguientes estructuras:



en donde n es un número entero que varía entre 30 y 60, R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono y R''' es H o alquilo de C_1-C_6.

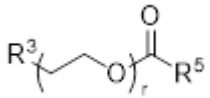
En otras modalidades más específicas, el lípido

conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



en donde n es un número entero que va de 40 a 50, y cada R es un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o de 8 a 12 átomos de carbono, o de 8 átomos de carbono, o de 10 átomos de carbono, o de 12 átomos de carbono. En algunas modalidades, cada R es 8, cada R es 9, cada R es 10, cada R es 11, cada R es 12, cada R es 13 o cada R es 14. También se prevén modalidades en las que cada R no es igual, tal como modalidades en las que una R es 12 y una R es 13, o una R es 13 y una R es 14, o una R es 11 y una R es 12, o una R es 10 y una R es 11 y similares.

En otras modalidades diferentes, el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



en donde:

R^3 es $-OR^O$;

R^O es hidrógeno o alquilo;

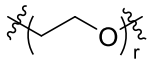
r es un número entero de 30 a 60, inclusive;

R^5 es alquilo de C_{10-20}.

Por ejemplo, en ciertas modalidades:

R^3 es OH u OCH_3;

R^5 es C_{18}, C_{19} o C_{20}; y

r se selecciona de modo que  tenga un peso molecular promedio que oscile entre 1,800 Da y 2,200 Da.

En otras modalidades más, se proporciona un método para administrar un ácido nucleico a un primate que lo necesite, que comprende administrar una nanopartícula lipídica (LNP) al primate, en donde la LNP comprende:

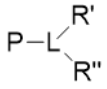
i) un ácido nucleico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, encapsulado dentro de la LNP;

ii) un lípido catiónico;

iii) un lípido neutro;

iv) un esteroide; y

v) un lípido conjugado con polímero que tiene la siguiente estructura:



,

en donde:

P es un polímero;

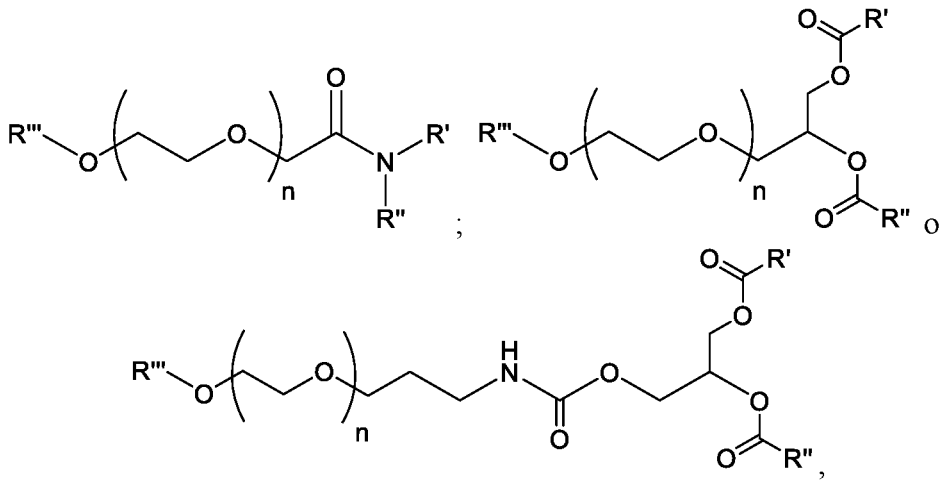
L es un enlazador trivalente de 1 a 15 átomos de longitud; y

R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, siempre que el número total de átomos de carbono en conjunto en R' y R'' no sea mayor de 27.

En ciertas modalidades de lo anterior, P comprende

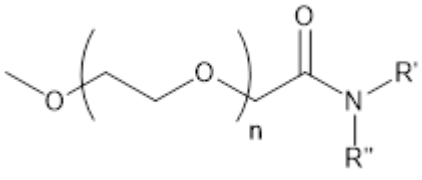
un polímero de polietilenglicol, tal como un polímero de polietilenglicol que termina en hidroxilo o alcoxilo.

En otras modalidades, L comprende grupos funcionales amida, éster y/o carbamato, por ejemplo, en algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero tiene una de las siguientes estructuras:



en donde R''' es H o alquilo de C_1-C_6, y n es un número entero que varía entre 30 y 60.

En modalidades más específicas, el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



en donde n es un número entero entre 40 y 50.

En algunas de las modalidades anteriores, el número total de átomos de carbono en R' y R'' varía de 16 a 25, de 16 a 24, de 17 a 24 o de 18 a 24. Por ejemplo, en algunas modalidades:

a) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 8 átomos de carbono;

b) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 9 átomos de carbono;

c) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 10 átomos de carbono;

d) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 11 átomos de carbono;

e) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 12 átomos de carbono; o

f) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 13 átomos de carbono.

Los lípidos conjugados con polímeros asimétricos, en los que R' y R'' son diferentes también se incluyen en diversas modalidades, tal como en las que R' es 12 y R'' es 13, o R' es 13 y R'' es 14, o R' es 11 y R'' es 12, o R' es 10 y R'' es 11 y similares.

En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un lípido PEGilado, un esterol y un lípido neutro. En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende una proporción molar de aproximadamente 20-60% de lípido catiónico: 5-25% de lípido neutro: 25-55% de esterol; y 0.1-15% de lípido PEGilado. En algunas modalidades, el lípido catiónico es un lípido catiónico ionizable. En algunas modalidades, el lípido neutro es un fosfolípido. En

algunas modalidades, el esterol es un colesterol. En algunas modalidades, el lípido catiónico se selecciona de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319). En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica tiene un valor de polidispersidad inferior a 0.4. En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica tiene una carga neutra neta a un pH neutro. En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica tiene un diámetro medio de 40 a 200 nm.

Las nanopartículas de lípidos pueden comprender una o más especies de lípidos, incluidos, entre otros, lípidos catiónicos/ionizables, lípidos neutros, lípidos estructurales, fosfolípidos y lípidos auxiliares. Cualquiera de estos lípidos puede conjugarse con polietilenglicol (PEG) y, por lo tanto, puede denominarse lípidos PEGilados o lípidos modificados con PEG.

La formación de nanopartículas lipídicas (LNP) puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica y/o como se describe en la publicación de EE. UU. No. 2012/0178702, incorporada aquí por referencia en su totalidad.

Una formulación de nanopartículas de lípidos puede verse influenciada, entre otros, por la selección del componente de lípido catiónico, el grado de saturación de

lípido catiónico, la selección del componente de lípido neutro, el grado de saturación de lípido neutro, la selección del componente de lípido estructural componente, la naturaleza de la PEGilación, proporción de todos los componentes y parámetros biofísicos como el tamaño. En ciertos ejemplos no limitantes, una LNP comprende cuatro componentes básicos: (1) un lípido catiónico; (2) un lípido neutro (por ejemplo, un fosfolípido como DSPC); (3) un lípido estructural (por ejemplo, un esterol como el colesterol); y (4) un lípido PEGilado. En un ejemplo de Semple *et al.* (*Nature Biotech*. 2010 28:172-176; incorporado aquí como referencia en su totalidad), la formulación de nanopartículas lipídicas está compuesta de las siguientes proporciones molares: 57.1% de lípido catiónico, 7.1% de dipalmitoilfosfatidilcolina, 34.3% de colesterol y 1.4% de PEG-c-DMA. Como otro ejemplo, el cambio de la composición del lípido catiónico puede administrar siARN de forma más eficaz a varias células presentadoras de antígenos (Basha *et al.*, *Mol Ther.* 2011 19:2186-2200; incorporado aquí como referencia en su totalidad).

En determinadas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico y un lípido neutro. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico y un sustituto de DSPC. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico y un ácido graso. En ciertas modalidades, la LNP es un lípido catiónico y ácido oleico. En determinadas

modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico y un análogo del ácido oleico.

En determinadas modalidades, la formulación de nanopartículas lipídicas comprende un lípido catiónico, un lípido neutro y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, un ácido graso y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, ácido oleico y un lípido estructural. En determinadas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, un análogo del ácido oleico y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, un ácido graso y un esterol. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, ácido oleico y un esterol. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, ácido oleico y colesterol.

En determinadas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un lípido neutro y un lípido PEGilado. En determinadas modalidades, la formulación de LNP comprende un lípido catiónico, un lípido neutro y un lípido PEG-OH. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un ácido graso y un lípido PEG-OH. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, ácido oleico y un lípido PEG-OH. En determinadas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un análogo del ácido

oleico y un lípido PEG-OH.

En determinadas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un lípido neutro (por ejemplo, un fosfolípido o ácido graso), un lípido estructural y un lípido PEG. En determinadas modalidades, la formulación de nanopartículas lipídicas comprende un lípido catiónico, un lípido neutro (por ejemplo, fosfolípido o ácido graso), un lípido estructural y un lípido PEG-OH. En determinadas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, un lípido neutro (por ejemplo, fosfolípido o ácido graso) y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico o un análogo del mismo), un lípido estructural y un lípido PEG. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico o un análogo del mismo), un lípido estructural y un lípido PEG-OH. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, ácido oleico, un lípido estructural (por ejemplo, un esterol) y un lípido PEG-OH. En ciertas modalidades, la LNP comprende un lípido catiónico, ácido oleico y un lípido estructural (por ejemplo, colesterol). En ciertas modalidades, la LNP comprende uno o más lípidos catiónicos o neutros, un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico) y un lípido PEG. En ciertas modalidades, la LNP comprende uno o más lípidos catiónicos o neutros, un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico) y un lípido

PEG-OH.

En algunas modalidades, la LNP comprende un ácido graso. En ciertas modalidades, el ácido graso es un ácido graso monoinsaturado. En ciertas modalidades, el ácido graso es un ácido graso poliinsaturado. En algunas modalidades, la LNP comprende ácido oleico. En determinadas modalidades, la LNP comprende uno o más lípidos catiónicos o neutros y un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico). En ciertas modalidades, la LNP comprende uno o más lípidos catiónicos o neutros y ácido oleico. En ciertas modalidades, cuando la LNP incluye ácido oleico, la LNP no incluye un fosfolípido. En ciertas modalidades, cuando la LNP incluye ácido oleico, la LNP no incluye DSPC. En ciertas modalidades, cuando la LNP incluye un ácido graso, la LNP no incluye un fosfolípido. En ciertas modalidades, cuando la LNP incluye un ácido graso, la LNP no incluye DSPC.

En algunas modalidades, las LNPs pueden comprender, en porcentajes molares, de 35 a 45% de lípidos catiónicos, de 40% a 50% de lípidos catiónicos, de 45% a 55% de lípidos catiónicos, de 50% a 60% de lípidos catiónicos y/o de 55% a 65% lípido catiónico. En algunas modalidades, la proporción de lípido a ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) en nanopartículas lipídicas puede ser de 5:1 a 20:1, de 10:1 a 25:1, de 15:1 a 40:1, de 20:1 a 30:1, 25:1 a 50:1, 30:1 a 60:1 y/o al menos 40:1.

En algunas modalidades, la proporción de PEG en las LNPs se puede aumentar o disminuir y/o la longitud de la cadena de carbono de la porción alquílica del lípido PEG se puede variar de C8 a C18 (ocho a dieciocho carbonos) para alterar la farmacocinética y/o o biodistribución de las LNPs. En determinadas modalidades, las LNPs pueden contener de 0.1% a 3.0%, de 1.0% a 3.5%, de 1.5% a 4.0%, de 2.0% a 4.5%, de 2.0% a 3.0%, de 2.5% a 5.0% y/o de 3.0% a 6.0%% de lípido PEGilado respecto a los demás componentes. Como ejemplo no limitativo, las LNPs pueden contener de 0.5% a 3.0%, de 1.0% a 3.5%, de 1.5% a 4.0%, de 2.0% a 4.5%, de 2.0% a 3.0%, de 2.5% a 5.0% y/o 3.0% a 6.0% de PEG-c-DOMG (R-3-[(ω-metoxi-poli(etilenglicol)2000)carbamoil)]-1,2-dimiristiloxipropil-3-amina) (también denominado en el presente documento PEG-DOMG) en comparación con el lípido catiónico, DSPC y colesterol. En algunas modalidades, el PEG-c-DOMG se puede reemplazar con un lípido PEG como, entre otros, PEG-DSG (1,2-diestearoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol), DMG-PEG (1,2-dimiristoil-sn-glicerol) y/o PEG-DPG (1,2-dipalmitoil-sn-glicerol, metoxipolietilenglicol). El lípido catiónico se puede seleccionar de cualquier lípido conocido en la técnica como, entre otros, DLin-MC3-DMA, DLin-DMA, C12-200 y DLin-KC2-DMA. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica no contiene un lípido PEG. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica contiene un lípido PEG tal como un lípido PEG-OH. La

incorporación de lípidos PEG-OH en la formulación de nanopartículas puede mejorar la farmacocinética y/o la biodistribución de las LNPs. Por ejemplo, la incorporación de lípidos PEG-OH en la formulación de nanopartículas puede reducir el efecto ABC. En determinadas modalidades, las LNPs pueden contener de 0.5% a 3.0%, de 1.0% a 3.5%, de 1.5% a 4.0%, de 2.0% a 4.5%, de 2.0% a 5.0%, de 2.5% a 5.0% y/o de 3.0% a 6.0%% de la relación molar lipídica del lípido PEG-OH con respecto a los otros componentes (por ejemplo, los lípidos catiónicos, neutros y estructurales). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, una LNP comprende al menos un lípido. En ciertas modalidades, los lípidos se seleccionan de lípidos catiónicos/ionizables, lípidos neutros (por ejemplo, ácidos grasos y fosfolípidos), lípidos de PEG (por ejemplo, lípidos de PEG-OH, lípidos de metil PEG (mPEG), lípidos de etil PEG y otros conjugados de lípidos de PEG derivados) y lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles). El lípido puede seleccionarse de, entre otros, DLin-DMA, DLin-K-DMA, 98N12-5, C12-200, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA, DODMA, PLGA, PEG, PEG -DMG, lípidos PEGilados y lípidos aminoalcohólicos. En algunas modalidades, el lípido puede ser un lípido catiónico, tal como, entre otros, DLin-DMA, DLin-D-DMA, DLin-MC3-DMA, DLin-KC2-DMA, DODMA y lípidos de amino alcohol. El lípido catiónico de aminoalcohol puede ser los

lípidos descritos y/o fabricados mediante los métodos descritos en la publicación de patente estadounidense No. US2013/0150625, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad. Como ejemplo no limitativo, el lípido catiónico puede ser 2-amino-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-2-{[(9Z,2Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]metil}propan-1-ol (Compuesto 1 en US2013/0150625); 2-amino-3-[(9Z)-octadec-9-en-1-iloxi]-2-{[(9Z)-octadec-9-en-1-iloxi]metil}propan-1-ol (Compuesto 2 en US20130150625); 2-amino-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-2-[(octiloxi)metil]propan-1-ol (Compuesto 3 en US2013/0150625); y 2-(dimetilamino)-3-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]-2-{[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dien-1-iloxi]metil}propan-1-ol (Compuesto 4 en US2013/0150625); o cualquier sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

Las formulaciones de nanopartículas lipídicas pueden comprender un lípido, en particular, un lípido catiónico ionizable, por ejemplo, 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), o 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319), y además comprenden un lípido neutro (por ejemplo, fosfolípido o ácido graso), un lípido estructural (por ejemplo, un esterol como el colesterol) y una molécula capaz

de reducir la agregación de partículas, por ejemplo, un PEG o un lípido PEGilado (por ejemplo, un lípido mPEG o un lípido PEG-OH). En ciertas modalidades, la formulación no contiene el lípido PEG.

En algunas modalidades, la formulación de LNP consiste esencialmente en una relación molar de 20-60% de lípido catiónico; 5-25% de lípidos neutros; 25-55% esterol; 0.1-15% de lípido PEG. En algunas modalidades, la formulación de LNP consiste esencialmente en una relación molar de 20-60% de lípido catiónico; 5-25% de lípidos neutros; 25-55% esterol; 0.1-15% de mPEG lípido. En algunas modalidades, la formulación de LNP consiste esencialmente en una proporción molar de 20-60% de lípido catiónico; 5-25% de lípidos neutros; y 25-55% de esterol. En determinadas modalidades, el lípido neutro es un ácido graso. En determinadas modalidades, el lípido neutro es ácido oleico o un análogo del mismo. En ciertas modalidades, el lípido PEG es un lípido mPEG o un lípido PEG-OH.

En algunas modalidades, una LNP consiste esencialmente en (i) al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319); (ii) un lípido neutro seleccionado de DSPC, DPPC, POPC, DOPE y SM; (iii) un esterol, por ejemplo,

colesterol; y (iv) un PEG-lípido, por ejemplo, PEG-DMG o PEG-cDMA, en una relación molar de 20-60% de lípido catiónico; 5-25% de lípidos neutros; 25-55% esterol; 0.1-15% PEG-lípido. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, una LNP consiste esencialmente en (i) al menos un lípido seleccionado del grupo que consiste en 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319); (ii) un lípido neutro como sustituto de DSPC (por ejemplo, un fosfolípido diferente o un ácido graso); (iii) un lípido estructural (por ejemplo, un esterol como el colesterol); y (iv) un lípido PEG o un lípido PEG-OH (por ejemplo, PEG-DMG o PEG-cDMA), en una relación molar de 20-60% de lípido catiónico; 5-25% de sustituto de DSPC; 25-55% de lípido estructural; 0.1-15% PEG-lípido. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, una LNP incluye de 25% a 75% sobre una base molar de un lípido catiónico. El lípido catiónico se puede seleccionar de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-

en-1-ilo) (L319), por ejemplo, 35 a 65%, 45 a 65%, 60%, 57.5%, 50% o 40% sobre una base molar. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, una LNP incluye de 0.5% a 15% sobre una base molar del lípido neutro, por ejemplo, de 3 a 12%, de 5 a 10% o de 15%, 10% o 7.5% sobre una base molar. En determinadas modalidades, el lípido neutro es un fosfolípido. En determinadas modalidades, el lípido neutro es un sustituto de DSPC (por ejemplo, un fosfolípido distinto de DSPC,% o un ácido graso). En determinadas modalidades, el lípido neutro es un ácido graso (por ejemplo, ácido oleico o un análogo del mismo). Otros ejemplos de lípidos neutros incluyen, sin limitación, POPC, DPPC, DOPE y SM. En algunas modalidades, una LNP incluye de 0.5% a 15% sobre una base molar de un ácido graso, por ejemplo, de 3 a 12%, de 5 a 10% o de 15%, 10% o 7.5% sobre una base molar. En algunas modalidades, una LNP incluye de 0.5% a 15% sobre una base molar de ácido oleico, por ejemplo, de 3 a 12%, de 5 a 10% o de 15%, 10% o 7.5% sobre una base molar. En algunas modalidades, una LNP incluye de 0.5% a 15% sobre una base molar de un análogo de ácido oleico, por ejemplo, de 3 a 12%, de 5 a 10% o de 15%, 10% o 7.5% sobre una base molar.

En algunas modalidades, la formulación incluye de 5% a 50% sobre una base molar de lípido estructural, por ejemplo, de 15 a 45%, de 20 a 40%, de 41%, de 38.5%, de 35% o de 31%

sobre una base molar. En algunas modalidades, la formulación incluye de 5% a 50% sobre una base molar de un esterol, por ejemplo, de 15 a 45%, de 20 a 40%, de 41%, de 38.5%, de 35% o de 31% sobre una base molar. En algunas otras modalidades, la formulación incluye alrededor de 35%, alrededor de 36%, alrededor de 37%, alrededor de 38%, alrededor de 39%, alrededor de 40%, alrededor de 41%, alrededor de 42%, alrededor de 43%, alrededor de 44% o alrededor de 45%% sobre una base molar. Un ejemplo no limitante de un esterol es el colesterol.

En algunas modalidades, una LNP incluye de 0.5% a 20% sobre una base molar de PEG o lípido PEGilado, por ejemplo, 3.0% 3.5%, o 5% sobre una base molar. En algunas modalidades, un PEG o un lípido PEGilado comprende una molécula de PEG con un peso molecular medio de 2000 Da. En algunas modalidades, un PEG o un lípido PEGilado comprende una molécula de PEG de un peso molecular promedio de menos de 2000, por ejemplo, alrededor de 1500 Da, alrededor de 1000 Da o alrededor de 500 Da. Los ejemplos no limitantes de lípidos PEGilados incluyen PEG-diestearoil glicerol (PEG-DMG) (también denominado en el presente documento Cmpd422), PEG-cDMA (discutido más detalladamente en Reyes *et al. J. Controlled Release,* 107, 276-287 (2005) cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad). Como se describe en el presente documento, cualquier lípido PEG o lípido PEGilado puede ser lípido PEG-OH. En algunas modalidades, una LNP incluye de 0.5% a 20%

sobre una base molar de un lípido PEG-OH, por ejemplo, de 0.5 a 10%, de 0.5 a 5%, de 1.5%, de 0.5%, de 1.5%, de 3.5% o de 5% sobre una base molar.

En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 25 a 75% de un lípido catiónico, de 0.5 a 15% del lípido neutro; 5-50% del lípido estructural y 0.5-20% del PEG o lípido PEGilado sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 25 a 75% de un lípido catiónico, de 0.5 a 15% del lípido neutro; 5-50% del lípido estructural y 0.5-20% de un lípido PEG-OH sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 25 a 75% de un lípido catiónico, de 0.5 a 15% del lípido neutro y de 5 a 50% del lípido estructural sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 25 a 75% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319).

En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 35 a 65% de un lípido catiónico, de 3 a 12% del lípido neutro, de 15 a 45% del lípido estructural y de 0.5 a 10% del PEG o lípido pegilado sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 35 a 65% de un lípido catiónico, de 3 a 12% del lípido neutro, de 15 a 45% del lípido estructural y de 0.5 a 10% del lípido PEG-OH sobre una base molar. En algunas

modalidades, las LNPs incluyen de 35 a 65% de un lípido catiónico, de 3 a 12% del lípido neutro y de 15 a 45% del lípido estructural sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 35-65% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 45 a 65% de un lípido catiónico, de 5 a 10% del lípido neutro, de 25 a 40% del lípido estructural y de 0.5 a 10% del PEG o lípido pegilado sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 45 a 65% de un lípido catiónico, de 5 a 10% del lípido neutro, de 25 a 40% del lípido estructural y de 0.5 a 10% de un lípido PEG-OH sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen de 45 a 65% de un lípido catiónico, de 5 a 10% del lípido neutro y de 25 a 40% del lípido estructural sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 45-65% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA), y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-

en-1-ilo) (L319). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs incluyen 60% de lípido catiónico, 7.5% de lípido neutro, 31% de lípido estructural y 1.5% de PEG o lípido PEGilado sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 60% de un lípido catiónico, 7.5% de un lípido neutro, 31% de un lípido estructural y 1.5% de un lípido PEG-OH sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 60% de un lípido catiónico, 9% de un lípido neutro y 31% de un lípido estructural sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 60% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3 -DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs incluyen 50% de un lípido catiónico, 10% de un lípido neutro, 38.5% de un lípido estructural y 1.5% de PEG o un lípido pegilado sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 50% de un lípido catiónico, 10% de un lípido neutro, 38.5% de un lípido estructural y 1.5% de un lípido PEG-OH sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 50% de un lípido catiónico, 10% de un lípido neutro y 40% de un lípido

estructural sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 50% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs incluyen 40% de un lípido catiónico, 15% de un lípido neutro, 40% de un lípido estructural y 5% de PEG o lípido PEGilado sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 40% de un lípido catiónico, 15% de un lípido neutro, 40% de un lípido estructural y 5% de un lípido PEG-OH sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 40% de un lípido catiónico, 20% de un lípido neutro, 40% de un lípido estructural sobre una base molar. En algunas modalidades, las LNPs incluyen 40% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs incluyen 57.2% de un lípido catiónico, 7.1% del lípido neutro, 34.3% del esterol y 1.4% del PEG o lípido PEGilado sobre una base molar, En

algunas modalidades, las LNPs incluyen 57.2% de un lípido catiónico, 7.1% de un lípido neutro, 34.3% de un lípido estructural y 1.4% de un lípido PEG-OH sobre una base molar, En algunas modalidades, las LNPs incluyen 57.2% de un lípido catiónico, 8.5% de un lípido neutro y 34.3% de un lípido estructural sobre una base molar, En algunas modalidades, las LNPs incluyen 57.2% de un lípido catiónico seleccionado de 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminoetil-[1,3]-dioxolano (DLin-KC2-DMA), dilinoleil-metil-4-dimetilaminobutirato (DLin-MC3-DMA) y 9-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)heptadecanodioato de di((Z)-non-2-en-1-ilo) (L319). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de lípidos neutros; 20-55% de lípido estructural; 0.1-15% de lípido PEGilado. En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de lípidos neutros (por ejemplo, fosfolípidos o ácidos grasos); 20-55% de lípido estructural; y 0.1-15% de lípido PEG-OH. En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de lípidos neutros (por ejemplo, fosfolípidos o ácidos grasos); 20-55% de lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles); y 0.1-15% de lípido

PEG-OH. En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de lípidos neutros (por ejemplo, fosfolípidos o ácidos grasos); y 20-55% de lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles). En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de ácido graso (por ejemplo, ácido oleico o análogo del mismo); 20-55% de lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles); y 0.1-15% de lípido PEG-OH. En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de ácido graso (por ejemplo, ácido oleico o análogo del mismo); y 20-55% de lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles). En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de ácido oleico; 20-55% de lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles); y 0.1-15% de lípido PEG-OH. En algunas modalidades, las LNPs consisten esencialmente en una mezcla de lípidos en proporciones molares de 20-70% de lípido catiónico; 5-45% de ácido oleico; y 20-55% de lípidos estructurales (por ejemplo, esteroles).

Se describen ejemplos no limitantes de composiciones de nanopartículas lipídicas y métodos para prepararlas, por ejemplo, en Semple *et al.* (2010) *Nat. Biotechnol.* 28:172-176;

Jayarama *et al.* (2012), *Angew. Chem. Int. Ed.,* 51: 8529-8533; y Maier *et al.* (2013) *Molecular Therapy* 21, 1570-1578 (los contenidos de cada uno de ellos se incorporan aquí como referencia en su totalidad).

En algunas modalidades, las LNPs pueden comprender un lípido catiónico, un lípido PEG (por ejemplo, lípido PEG-OH) y, opcionalmente, comprender un lípido neutro (por ejemplo, fosfolípido o ácido graso). En algunas modalidades, las LNPs pueden comprender un lípido catiónico, un lípido PEG (por ejemplo, lípido PEG-OH) y un lípido estructural (por ejemplo, un esterol) y, opcionalmente, comprender un lípido neutro (por ejemplo, fosfolípido o ácido graso).

Las nanopartículas de lípidos descritas en este documento pueden comprender 2 o más componentes (por ejemplo, lípidos), sin incluir la carga útil. En ciertas modalidades, la LNP comprende dos componentes (por ejemplo, lípidos), sin incluir la carga útil. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende 5 componentes (por ejemplo, lípidos), sin incluir la carga útil. En ciertas modalidades, la LNP comprende 6 componentes (por ejemplo, lípidos), sin incluir la carga útil.

En algunas modalidades, las LNPs descritas en el presente documento pueden ser nanopartículas lipídicas de cuatro componentes. Una LNP de 4 componentes puede comprender cuatro lípidos diferentes seleccionados de cualquiera de los

descritos en este documento. Los cuatro componentes no incluyen la carga útil. La nanopartícula lipídica puede comprender un lípido catiónico, un lípido neutro, un lípido PEG y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un ácido graso, un lípido PEG y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un ácido graso, un lípido PEG-OH y un lípido estructural. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En algunas modalidades, las LNPs descritas en el presente documento pueden ser nanopartículas lipídicas de tres componentes. Una LNP de tres componentes puede comprender tres lípidos diferentes descritos en este documento. La nanopartícula lipídica puede comprender un lípido catiónico, un lípido neutro (por ejemplo, fosfolípido o ácido graso) y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un ácido graso y un lípido estructural. En ciertas modalidades, la nanopartícula lipídica comprende un lípido catiónico, un fosfolípido y un lípido estructural.

En una modalidad, la formulación de LNP puede formularse mediante los métodos descritos en las publicaciones internacionales Nos. WO2011127255 o WO2008103276, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

Como ejemplo no limitante, las formulaciones de LNP como se describe en WO2011127255 y/o WO2008103276; cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

En una modalidad, la nanopartícula lipídica puede formularse mediante los métodos descritos en la publicación de patente estadounidense No. US2013/0156845 o la publicación internacional No. WO2013/093648 o WO2012024526, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Las nanopartículas de lípidos descritas en el presente documento pueden fabricarse en un entorno estéril mediante el sistema y/o los métodos descritos en la Publicación de Patente Estadounidense No. US20130164400, incorporada en el presente documento como referencia en su totalidad.

En una modalidad, la formulación de LNP se puede formular en una nanopartícula tal como una nanopartícula de ácido nucleico-lípido descrita en la patente estadounidense No. 8,492,359, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Como ejemplo no limitativo, la nanopartícula lipídica puede comprender uno o más agentes activos o agentes terapéuticos (por ejemplo, ARN); uno o más lípidos catiónicos que comprenden de aproximadamente 50% en mol a aproximadamente 85% en mol del lípido total presente en la partícula; uno o más lípidos neutros que comprenden de aproximadamente 13% en mol a aproximadamente 49.5% en mol del lípido total presente

en la partícula; y uno o más lípidos estructurales que inhiben la agregación de partículas que comprenden de aproximadamente 0.5% en mol a aproximadamente 2% en mol del lípido total presente en la partícula.

En una modalidad, la formulación de LNP puede formularse mediante los métodos descritos en las Publicaciones Internacionales Nos. WO2011127255 o WO2008103276, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia en su totalidad. Como ejemplo no limitante, las formulaciones de LNP como se describe en WO2011127255 y/o WO2008103276; los contenidos de cada uno de los cuales se incorporan aquí por referencia en su totalidad. En una modalidad, las formulaciones de LNP descritas en el presente documento pueden comprender una composición policatiónica. Como ejemplo no limitativo, la composición policatiónica se puede seleccionar de la fórmula 1-60 de la Publicación de Patente Estadounidense No. US 20050222064; cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, las LNPs comprenden el lípido KL52 (un aminolípido descrito en la publicación de solicitud estadounidense No. 2012/0295832, incorporada expresamente en el presente documento como referencia en su totalidad). La actividad y/o seguridad (medida examinando uno o más de ALT/AST, recuento de glóbulos blancos e inducción de citocinas) de la administración de LNP puede mejorarse mediante la

incorporación de tales lípidos. Las LNPs que comprenden KL52 pueden administrarse por vía intravenosa y/o en una o más dosis. En algunas modalidades, la administración de LNPs que comprenden KL52 da como resultado una expresión igual o mejorada de ARNm y/o proteína en comparación con las LNPs que comprenden MC3.

Como un ejemplo no limitante, la LNP puede incluir un péptido catiónico o un polipéptido tal como, pero sin limitarse a, polilisina, poliornitina y/o poliarginina y los péptidos catiónicos descritos en la publicación internacional No. WO2012013326 o publicación de patente estadounidense No. US20130142818; cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la nanopartícula lipídica incluye un lípido neutro tal como, entre otros, colesterol o dioleoil fosfatidiletanolamina (DOPE).

Una composición de nanopartículas puede ser relativamente homogénea. Puede usarse un índice de polidispersidad para indicar la homogeneidad de una composición de nanopartículas, por ejemplo, la distribución del tamaño de partículas de las composiciones de nanopartículas. Un índice de polidispersidad pequeño (por ejemplo, inferior a 0.3) generalmente indica una distribución de tamaño de partícula estrecha. Una composición de nanopartículas puede tener un índice de polidispersidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 0.25, tal como 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05,

0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.10. 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.15, 0.16, 0.17, 0.18, 0.19, 0.20. 0.21, 0.22, 0.23, 0.24 o 0.25. En algunas modalidades, el índice de polidispersidad de una composición de nanopartículas puede ser de alrededor de 0.10 a alrededor de 0.20, o alrededor de 0.05 a alrededor de 0.15, o menos de alrededor de 0.1, o menos de alrededor de 0.15. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

El potencial zeta de una composición de nanopartículas puede usarse para indicar el potencial electrocinético de la composición. Por ejemplo, el potencial zeta puede describir la carga superficial de una composición de nanopartículas. Las composiciones de nanopartículas con cargas relativamente bajas a pH fisiológico, positivo o negativo, son generalmente deseables, ya que las especies más cargadas pueden interactuar de forma no deseada con células, tejidos y otros elementos del cuerpo. En algunas modalidades, el potencial zeta de una composición de nanopartículas puede ser de alrededor de -10 mV a alrededor de +20 mV, de alrededor de -10 mV a alrededor de +15 mV, de alrededor de -10 mV a alrededor de +10 mV, de alrededor de -10 mV mV a alrededor de +5 mV, de alrededor de -10 mV a alrededor de 0 mV, de alrededor de -10 mV a alrededor de -5 mV, de alrededor de -5 mV a alrededor de +20 mV, de alrededor de -5 mV a alrededor de +15 mV, de aproximadamente −5 mV a aproximadamente +10 mV, de

aproximadamente −5 mV a aproximadamente +5 mV, de aproximadamente −5 mV a aproximadamente 0 mV, de aproximadamente 0 mV a aproximadamente +20 mV, de aproximadamente 0 mV a aproximadamente +15 mV, de aproximadamente 0 mV a aproximadamente +10 mV, de aproximadamente 0 mV a aproximadamente +5 mV, de aproximadamente +5 mV a aproximadamente +20 mV, de aproximadamente +5 mV a aproximadamente +15 mV, o de aproximadamente +5 mV a aproximadamente +10 mV. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

La eficacia de la encapsulación de un agente terapéutico describe la cantidad de agente terapéutico que se encapsula o se asocia de otro modo con una composición de nanopartículas después de la preparación, en relación con la cantidad inicial proporcionada. La eficiencia de encapsulación es deseablemente alta (por ejemplo, cercana al 100%). La eficiencia de encapsulación se puede medir, por ejemplo, comparando la cantidad de agente terapéutico en una solución que contiene la composición de nanopartículas antes y después de romper la composición de nanopartículas con uno o más solventes orgánicos o detergentes. La fluorescencia puede usarse para medir la cantidad de agente terapéutico libre (por ejemplo, ácidos nucleicos) en una solución. Para las composiciones de nanopartículas descritas en este documento,

la eficiencia de encapsulación de un agente terapéutico puede ser de al menos 50%, por ejemplo 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. En algunas modalidades, la eficiencia de encapsulación puede ser de al menos el 80%. En ciertas modalidades, la eficiencia de encapsulación puede ser de al menos el 90%. En ciertas modalidades, la eficiencia de encapsulación puede ser de al menos el 95%. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

Una composición de nanopartículas puede comprender opcionalmente uno o más recubrimientos. Por ejemplo, una composición de nanopartículas se puede formular en una cápsula, película o tableta que tenga un recubrimiento. Una cápsula, película o comprimido que incluya una composición descrita en el presente documento puede tener cualquier tamaño, resistencia a la tracción, dureza o densidad útiles.

En algunas modalidades, las LNPs se sintetizan usando métodos que comprenden mezcladores de microfluidos. Los mezcladores de microfluidos ejemplares pueden incluir, entre otros, un micromezclador interdigital de hendidura que incluye, entre otros, los fabricados por Microinnova (Allerheiligen bei Wildon, Austria) y/o un micromezclador en espiga escalonado (SHM) (Zhigaltsev, IV *et al.*, Se ha publicado el diseño ascendente y la síntesis de sistemas de nanopartículas lipídicas de tamaño límite con núcleos acuosos y de

triglicéridos usando mezcla microfluídica de milisegundos (Langmuir. 2012. 28:3633-40; Belliveau, N. M. *et al.*, Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siARN. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2012. 1:e37; Chen, D. *et al.*, Rapid discovery of potent siARN-containing lipid nanoparticles enabled by controlled microfluidic formulation. J Am Chem Soc. 2012. 134(16):6948-51; cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad).

En algunas modalidades, los métodos de generación de LNP que comprenden SHM comprenden además la mezcla de al menos dos corrientes de entrada donde la mezcla se produce por advección caótica inducida por microestructura (MICA). De acuerdo con este método, las corrientes de fluido fluyen a través de canales presentes en un patrón de espiga, lo que provoca un flujo rotacional y el plegamiento de los fluidos entre sí. Este método también puede comprender una superficie para la mezcla de fluidos en donde la superficie cambia de orientación durante el ciclo del fluido. Los métodos para generar LNPs usando SHM incluyen los descritos en las publicaciones de solicitud estadounidense Nos. 2004/0262223 y 2012/0276209, cada una de las cuales se incorpora expresamente aquí como referencia en su totalidad.

En una modalidad, las nanopartículas lipídicas se pueden formular usando un micromezclador tal como, entre otros,

un mezclador microestructurado interdigital de hendidura (SIMM-V2) o un micromezclador interdigital de hendidura estándar (SSIMM) u Caterpillar (CPMM) o chorro de impacto (IJMM) del Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz Alemania).

En una modalidad, las nanopartículas de lípidos se crean usando tecnología de microfluidos (ver Whitesides, George M. The Origins and the Future of Microfluidics. Nature, 2006 442: 368-373; y Abraham *et al.* Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295: 647-651; cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia en su totalidad). Como ejemplo no limitativo, la formulación de microfluidos controlados incluye un método pasivo para mezclar corrientes de flujos controlados por presión constante en microcanales con un número de Reynolds bajo (ver, por ejemplo, Abraham *et al.* Chaotic Mixer for Microchannels. Science, 2002 295: 647651; que se incorpora aquí por referencia en su totalidad).

En una modalidad, se puede formular un ácido nucleico terapéutico (por ejemplo, ARNm) en nanopartículas lipídicas creadas usando un chip micromezclador como, entre otros, los de Harvard Apparatus (Holliston, MA) o Dolomite Microfluidics (Royston, Reino Unido). Se puede usar un chip micromezclador para mezclar rápidamente dos o más cadenas de fluido con un mecanismo de división y recombinación.

Lípidos catiónicos

Los lípidos catiónicos útiles en las modalidades de la presente invención son neutros mientras están en circulación, pero se cargan positivamente tras la acidificación del endosoma. Una carga positiva en la LNP puede promover la asociación con la membrana celular cargada negativamente para mejorar la absorción celular. Los lípidos catiónicos también pueden combinarse con lípidos cargados negativamente para inducir estructuras no bicapa que facilitan el suministro intracelular. Los lípidos catiónicos adecuados para su uso en la elaboración de las LNPs descritos en el presente documento pueden ser lípidos catiónicos ionizables, tal como se describe en el presente documento. Los lípidos catiónicos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos establecidos en los Ejemplos o de acuerdo con métodos conocidos o derivables por un experto en la técnica.

En algunas modalidades, las LNPs pueden comprender, en porcentajes molares, de 35 a 45% de lípidos catiónicos, de 40% a 50% de lípidos catiónicos, de 45% a 55% de lípidos catiónicos, de 50% a 60% de lípidos catiónicos y/o de 55% a 65% de lípido catiónico. En algunas modalidades, la proporción de lípido a ácido nucleico (por ejemplo, ARNm) en nanopartículas lipídicas puede ser de 5:1 a 20:1, de 10:1 a 25:1, de 15:1 a 40:1, de 20:1 a 30:1, 25:1 a 50:1, 30:1 a 60:1 y/o al menos 40:1.

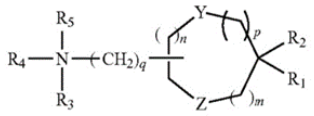
Tales lípidos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de N,N-dioleil-N,N-dimetilamonio (DODAC); cloruro de N-(2,3-dioleiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA); bromuro de N,N-diestearil-N,N-dimetilamonio (DDAB); cloruro de N-(2,3dioleoiloxi)propil)-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP); 3-(N---(N',N'dimetilaminoetano)-carbamoil)colesterol (DC-Chol), trifluoracetato de N-(1-(2,3-dioleoiloxi)propil)N-2-(esperminacarboxamido)etil)-N,N-dimetilamonio (DOSPA), dioctadecilamidoglicil carboxiespermina (DOGS), 1,2-dioleoil-3-dimetilamonio propano (DODAP), N,N-dimetil-2,3-dioleoiloxi)propilamina (DODMA) y bromuro de N-(1,2-dimiristiloxiprop-3-il)-N,N-dimetil-N-hidroxietilamonio (DMRIE).

Además, están disponibles varias preparaciones comerciales de lípidos catiónicos que pueden usarse en cualquiera de las modalidades descritas. Estos incluyen, por ejemplo, LIPOFECTIN® (liposomas catiónicos comercialmente disponibles que comprenden DOTMA y 1,2-dioleoil-sn-3fosfoetanolamina (DOPE), de GIBCO/BRL, Grand Island, N.Y.); LIPOFECTAMINE® (liposomas catiónicos comercialmente disponibles que comprenden trifluoroacetato de N-(1-(2,3dioleiloxi)propil)-N-(2-(esperminacarboxamido)etil)-N,N-dimetilamonio (DOSPA) y (DOPE), de GIBCO/BRL); y TRANSFECTAM® (lípidos catiónicos comercialmente disponibles que comprenden dioctadecilamidoglicil carboxiespermina (DOGS) en etanol de

Promega Corp., Madison, WI). Los siguientes lípidos son catiónicos y tienen una carga positiva por debajo del pH fisiológico: DODAP, DODMA, DMDMA, 1,2-dilinoleiloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLinDMA), 1,2-dilinoleniloxi-N,N-dimetilaminopropano (DLenDMA).

En una modalidad específica, el lípido catiónico para uso en cualquiera de las modalidades descritas es independientemente un aminolípido. Los aminolípidos adecuados incluyen los descritos en los documentos WO 2010/054401 y WO 2012/016184, incorporados aquí como referencia en su totalidad. Los aminolípidos representativos incluyen, entre otros, 1,2-dilinoleioxi-3-(dimetilamino)acetoxipropano (DLin-DAC), 1,2-dilinoleioxi-3morfolinopropano (DLin-MA), 1,2-dilinoleoil-3-dimetilaminopropano (DLinDAP), 1,2-dilinoleiltio-3-dimetilaminopropano (DLin-S-DMA), 1-linoleoil-2-linoleiloxi-3dimetilaminopropano (DLin-2-DMAP), sal cloruro de 1,2-dilinoleiloxi-3-trimetilaminopropano (DLin-TMA.Cl), sal cloruro de 1,2-dilinoleoil-3-trimetilaminopropano (DLin-TAP.Cl), 1,2-dilinoleiloxi-3-(N-metilpiperazino)propano (DLin-MPZ), 3-(N,Ndilinoleilamino)-1,2-propanodiol (DLinAP), 3-(N,N-dioleilamino)-1,2-propanodiol (DOAP), 1,2-dilinoleyloxo-3-(2-N,N-dimetilamino) etoxipropano (DLin-EG-DMA) y 2,2-dilinoleil-4-dimetilaminometil-[1,3]-dioxolano (DLin-K-DMA). En algunas de las modalidades descritas, el

lípido catiónico tiene la siguiente fórmula:

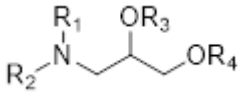


en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes e independientemente alquilo de C_{10}-C_{24} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{10}-C_{24} opcionalmente sustituido, alquinilo de C_{10}-C_{24} opcionalmente sustituido o acilo de C_{10}-C_{24} opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido o alquinilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido o R_3 y R_4 pueden unirse para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 4 a 6 carbonos átomos y 1 o 2 heteroátomos elegidos entre nitrógeno y oxígeno;

R_5 está ya sea ausente o presente y cuando está presente es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6; m, n y p son iguales o diferentes e independientemente 0 o 1 con la condición de que m, n y p no sean simultáneamente 0; q es 0, 1, 2, 3 o 4; y

Y y Z son iguales o diferentes e independientemente O, S o NH. En una modalidad, R_1 y R_2 son cada uno linoleil, y el aminolípido es un dilinoleil aminolípido. En una modalidad, el aminolípido es un dilinoleilaminolípido. En varias otras modalidades, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



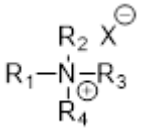
o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros

farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilos de C_1-C_3;

R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomos de carbono, en donde al menos uno de R_3 y R_4 comprende al menos dos sitios de instauración. (por ejemplo, R_3 y R_4 pueden ser, por ejemplo, dodecadienilo, tetradecadienilo, hexadecadienilo, linoleilo e icosadienilo. En una modalidad preferida, R_3 y R_4 son ambos linoleilo. R_3 y R_4 pueden comprender al menos tres sitios de instauración (por ejemplo, R_3 y R_4 puede ser, por ejemplo, dodecatrienilo, tetradectrienilo, hexadecatrienilo, linolenilo e icosatrienilo).

En algunas modalidades, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:

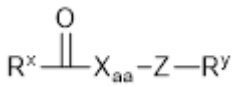


o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente y son H o alquilos de C_1-C_3. R_3 y R_4 se seleccionan independientemente y son grupos alquilo que tienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 átomos de carbono, en donde al menos uno de R_3 y R_4 comprende al menos dos sitios de instauración. En una

modalidad, R_3 y R_4 son iguales, por ejemplo, en algunas modalidades, R_3 y R_4 son ambos linoleilo (es decir, C18), etc. En otra modalidad, R_3 y R_4 son diferentes, por ejemplo, en algunas modalidades, R_3 es tetradectrienilo (C14) y R_4 es linoleilo (C18). En una modalidad preferida, los lípidos catiónicos de la presente invención son simétricos, es decir, R_3 y R_4 son iguales. En otra modalidad preferida, tanto R_3 como R_4 comprenden al menos dos sitios de instauración. En algunas modalidades, R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de dodecadienilo, tetradecadienilo, hexadecadienilo, linoleilo e icosadienilo. En una modalidad preferida, R_3 y R_4 son ambos linoleilo. En algunas modalidades, R_4 y R_4 comprenden al menos tres sitios de instauración y se seleccionan independientemente de, por ejemplo, dodecatrienilo, tetradectrienilo, hexadecatrienilo, linolenilo e icosatrienilo.

En varias modalidades, el lípido catiónico tiene la fórmula:



o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

X_{aa} es un residuo de D- o L-aminoácido que tiene la fórmula $-NR^N-CR^1R^2-C(C=O)-$, o un péptido o un péptido de residuos de aminoácidos que tiene la fórmula $---\{NR^N---CR^1R^2---(C=O)\}_n---$, en donde n es de 2 a 20;

R^1 es independientemente, para cada aparición, una cadena lateral sin hidrógeno, sustituida o no sustituida de un aminoácido;

R^2 y R^N son independientemente, para cada aparición, hidrógeno, un grupo orgánico que consiste en átomos de carbono, oxígeno, nitrógeno, azufre e hidrógeno, o cualquier combinación de los anteriores, y que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, $C_{(1-5)}$alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo de $C_{(3-5)}$, alquinilo de $C_{(3-5)}$, alcanoilo de $C_{(1-5)}$, alcanoiloxi de $C_{(1-5)}$, alcoxi de $C_{(1-5)}$, $C_{(1-5)}$alcoxi-$C_{(1-5)}$alquilo, $C_{(1-5)}$alcoxi-$C_{(1-5)}$alcoxi, $C_{(1-5)}$alquil-amino-$C_{(1-5)}$alquilo-, $C_{(1-5)}$dialquil-amino-alquilo de $C_{(1-5)}$, nitro-alquilo de $C_{(1-5)}$, ciano-alquilo de $C_{(1-5)}$, aril-alquilo de $C_{(1-5)}$, 4-bifenil-alquilo de $C_{(1-5)}$, carboxilo o hidroxilo;

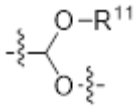
Z es NH, O, S, $-CH_2S-$, $-CH_2S(O)-$, o un enlazador orgánico que consiste en 1 a 40 átomos seleccionados de átomos de hidrógeno, carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre (preferiblemente, Z es NH u O);

R^x y R^y son, independientemente, (i) una cola lipofílica derivada de un lípido (que puede ser natural o sintético), fosfolípido, glicolípido, triacilglicerol, glicerofosfolípido, esfingolípido, ceramida, esfingomielina, cerebrósido o ganglíosido, en donde la cola opcionalmente incluye un esteroide; (ii) un grupo aminoácido terminal seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, amino y un grupo

protector orgánico; o (iii) un alquilo de $C_{(3-22)}$, cicloalquilo de $C_{(6-12)}$, cicloalquilo de $C_{(6-12)}$-alquilo de $C_{(3-22)}$, alquenilo de $C_{(3-22)}$, alquinilo de $C_{(3-22)}$, alcoxi de $C_{(3-22)}$ o $C_{(6-12)}$-alcoxi-$C_{(3-22)}$alquilo;

uno de R^x y R^y es una cola lipófila como se define anteriormente y el otro es un grupo aminoácido terminal, o tanto R^x como R^y son colas lipófilas;

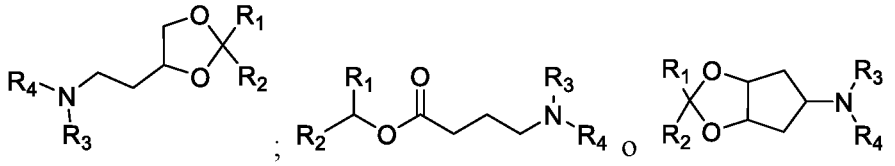
al menos uno de R^x y R^y está interrumpido por uno o más grupos biodegradables (por ejemplo, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(S)-, -C(S)O-, -S-S-, $-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^5)-$, $-C(R^5)=NO-$, $-ON=C(R^5)-$, $-C(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(S)(NR^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-N(R^5))C(O)N(R^5)-$, -OC(O)O-, --$OSi(R^5)_2O-$, $-C(O)(CR^3R^4)C(O)O-$, $-OC(O)(CR^3R^4)C(O)-$ o



en donde R^{11} es un alquilo o alquenilo de C_2-C_8 y cada aparición de R^5 es, independientemente, H o alquilo; y cada aparición de R^3 y R^4 son, independientemente, H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino o dialquilamino; o R^3 y R^4, junto con el átomo de carbono al que están directamente unidos, forman un grupo cicloalquilo (en una modalidad preferida, cada aparición de R^3 y R^4 es, independientemente, H o alquilo de C_1-C_4)); y R^x y R^y tienen cada uno, independientemente, opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono.

En algunas modalidades, el lípido catiónico es uno

de los siguientes:

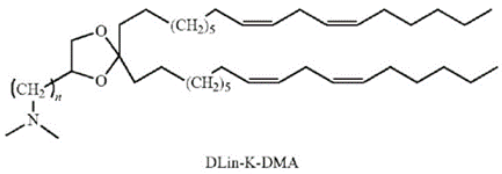


o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 y R_2 son independientemente alquilo, alquenilo o alquinilo, y cada uno puede estar opcionalmente sustituido;

R_3 y R_4 son independientemente un alquilo de C_1-C_6, o R_3 y R_4 pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido.

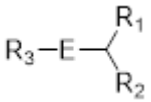
Un amino lípido de dilinoleilo útil representativo tiene la fórmula:



en donde n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una modalidad, el lípido catiónico es DLin-K-DMA. En una modalidad, un lípido catiónico es DLin-KC2-DMA (DLin-K-DMA anterior, en donde n es 2).

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros

farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente para cada aparición alquilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, alquinilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido o acilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, o enlazador-ligando;

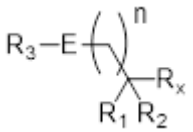
R_3 es H, alquilo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo de C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquilhetrociclo, alquilfosfato, alquilfosforotioato, alquilfosforoditioato, alquilfosfonato, alquilamina, hidroxialquilo, ω-aminoalquilo, ω-aminoalquilo (sustituido), ω-fosfoalquilo, ω-tiofosfoalquilo, polietilenglicol opcionalmente sustituido (PEG, pm 100-40K), mPEG opcionalmente sustituido (pm 120-40K), heteroarilo o heterociclo, o enlazador-ligando, por ejemplo, en algunas modalidades, R_3 es $(CH_3)_2N(CH_2)_n$-, en donde n es 1, 2, 3 o 4;

E es O, S, N(Q), C(O), OC(O), C(O)O, N(Q)C(O), C(O)N(Q), (Q)N(CO)O, O(CO)N(Q), S(O), $NS(O)_2N(Q)$, $S(O)_2$, $N(Q)S(O)_2$, SS, O=N, arilo, heteroarilo, cíclico o heterociclo, por ejemplo -C(O)O, en donde – es un punto de conexión con R_3; y

Q es H, alquilo, ω-aminoalquilo, ω-aminoalquilo (sustituido), ω-fosfoalquilo o ω-tiofosfoalquilo.

En una modalidad específica, el catiónico tiene la

siguiente estructura:



o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

E es O, S, N(Q), C(O), N(Q)C(O), C(O)N(Q), (Q)N(CO)O, O(CO)N(Q), S(O), $NS(O)_2N(Q)$, $S(O)_2$, $N(Q)S(O)_2$, SS, O=N, arilo, heteroarilo, cíclico o heterociclo;

Q es H, alquilo, ω-amninoalquilo, ω-amninoalquilo (sustituido), ω-fosfoalquilo o ω-tiofosfoalquilo;

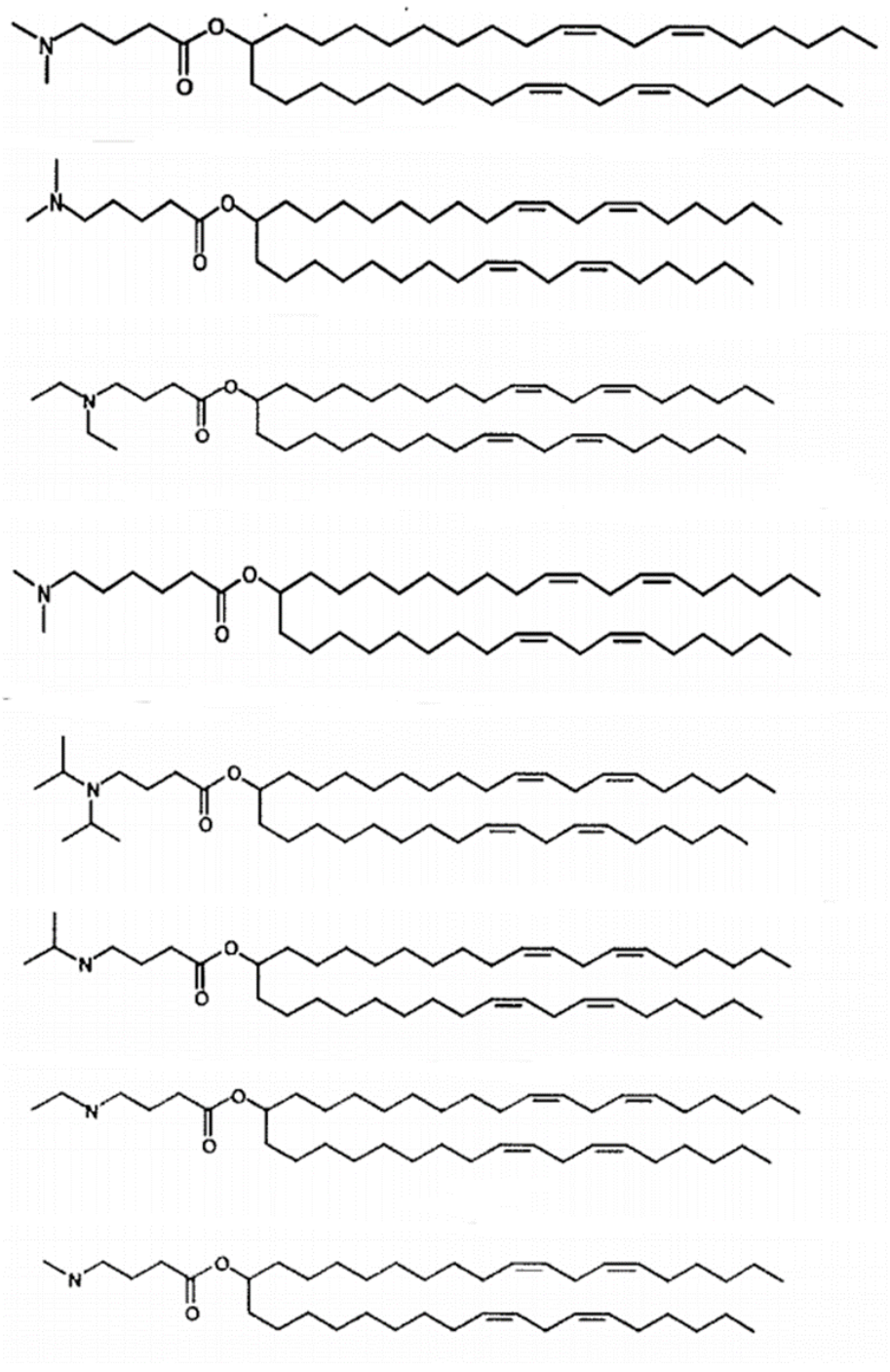
R_1 y R_2 y R_x son cada uno independientemente para cada aparición H, alquilo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, alquinilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, acilo de C_{10}-C_{30} opcionalmente sustituido, o enlazador -ligando, siempre que al menos uno de R_1, R_2 y R_x no sea H;

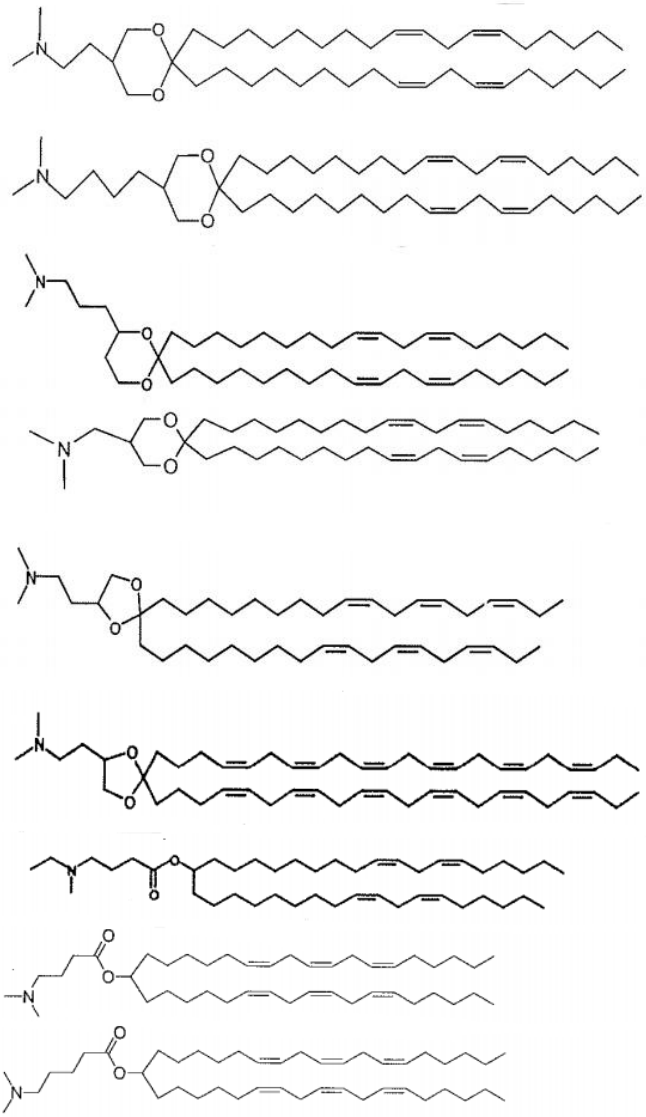
R_3 es H, alquilo de C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquinilo de C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, alquilhetrociclo, alquilfosfato, alquilfosforotioato, alquilfosforoditioato, alquilfosfonato, alquilamina, hidroxialquilo, ω-aminoalquilo, ω-aminoalquilo (sustituido), ω-fosfoalquilo, ω-tiofosfoalquilo, polietilenglicol opcionalmente sustituido (PEG, pm 100-40K), mPEG opcionalmente sustituido (pm 120-

40K), heteroarilo o heterociclo, o enlazador-ligando; y

n es 0, 1, 2 o 3.

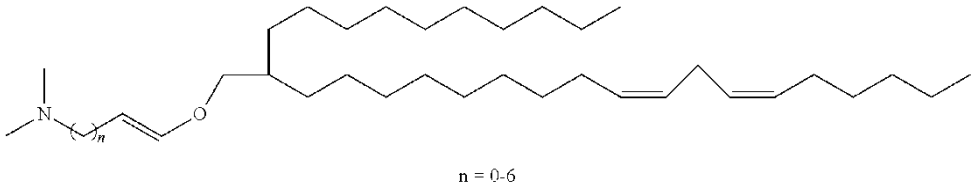
En otra modalidad, el lípido catiónico tiene una de las siguientes estructuras:

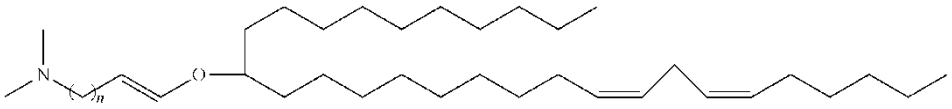




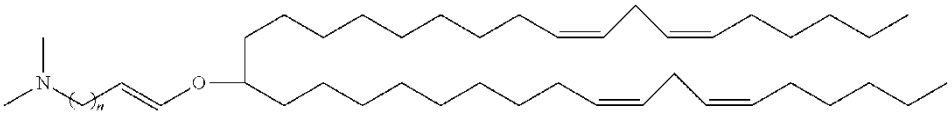
En algunas modalidades, el lípido catiónico es DLin-M-C3-DMA, MC3 o M-C3 y se ha descrito en los documentos WO 2010/054401 y WO 2010/144740 A1.

En diferentes modalidades, el lípido catiónico tiene una de las siguientes estructuras:

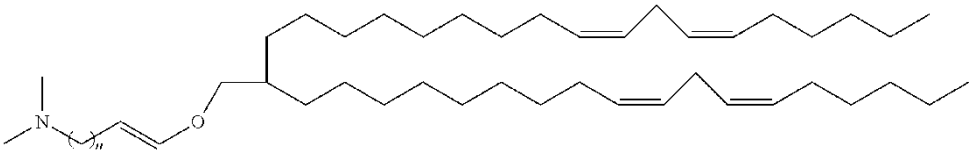




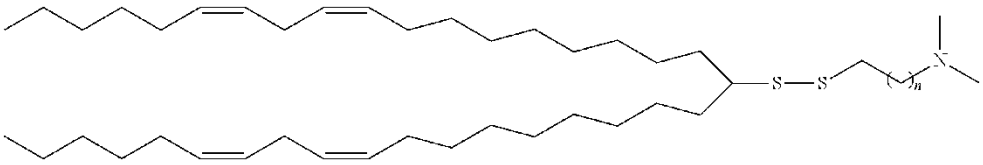
n = 0-6



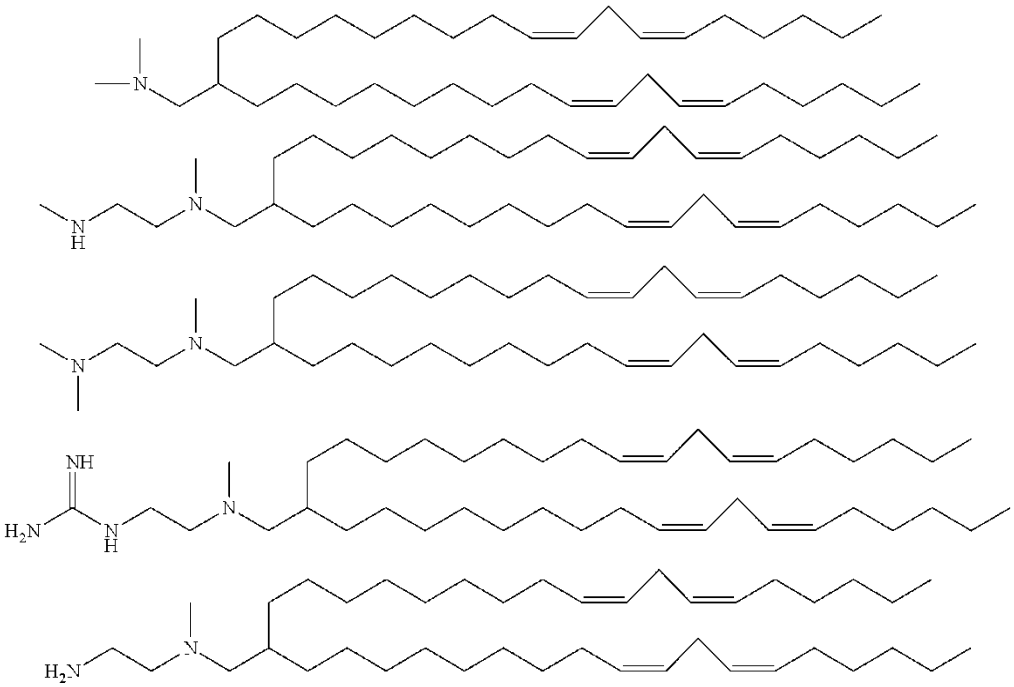
n = 0-6

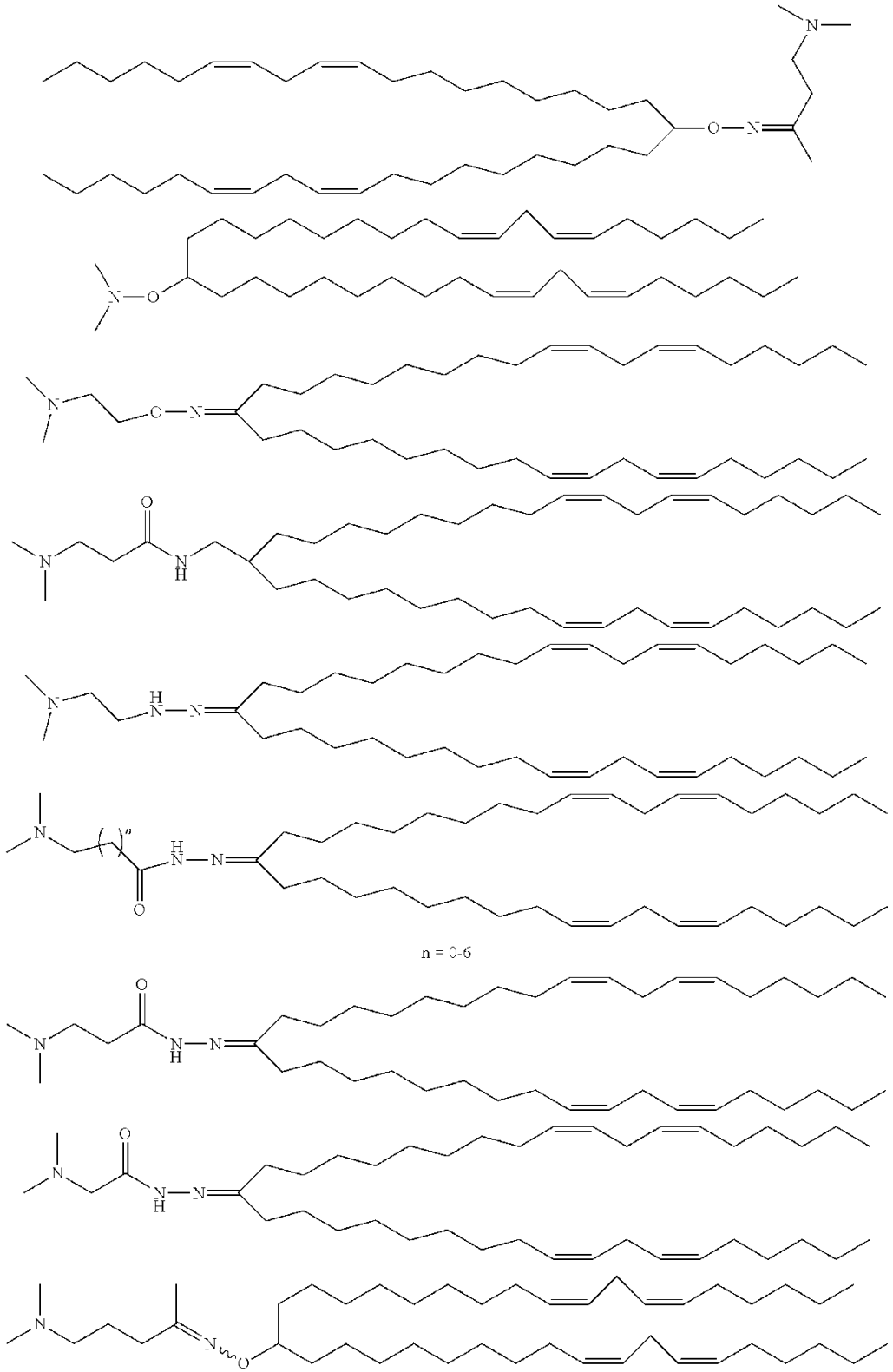


n = 0-6

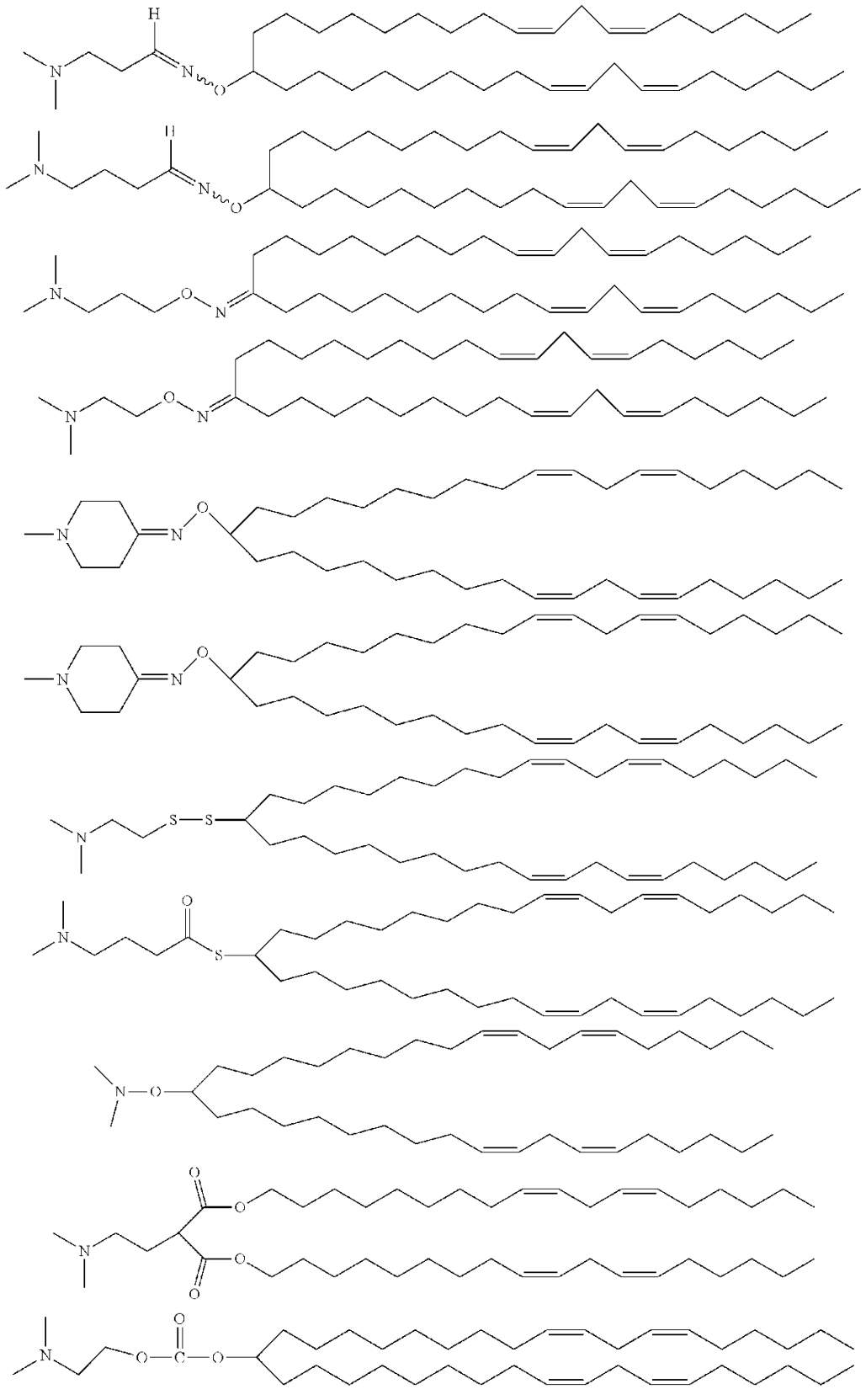


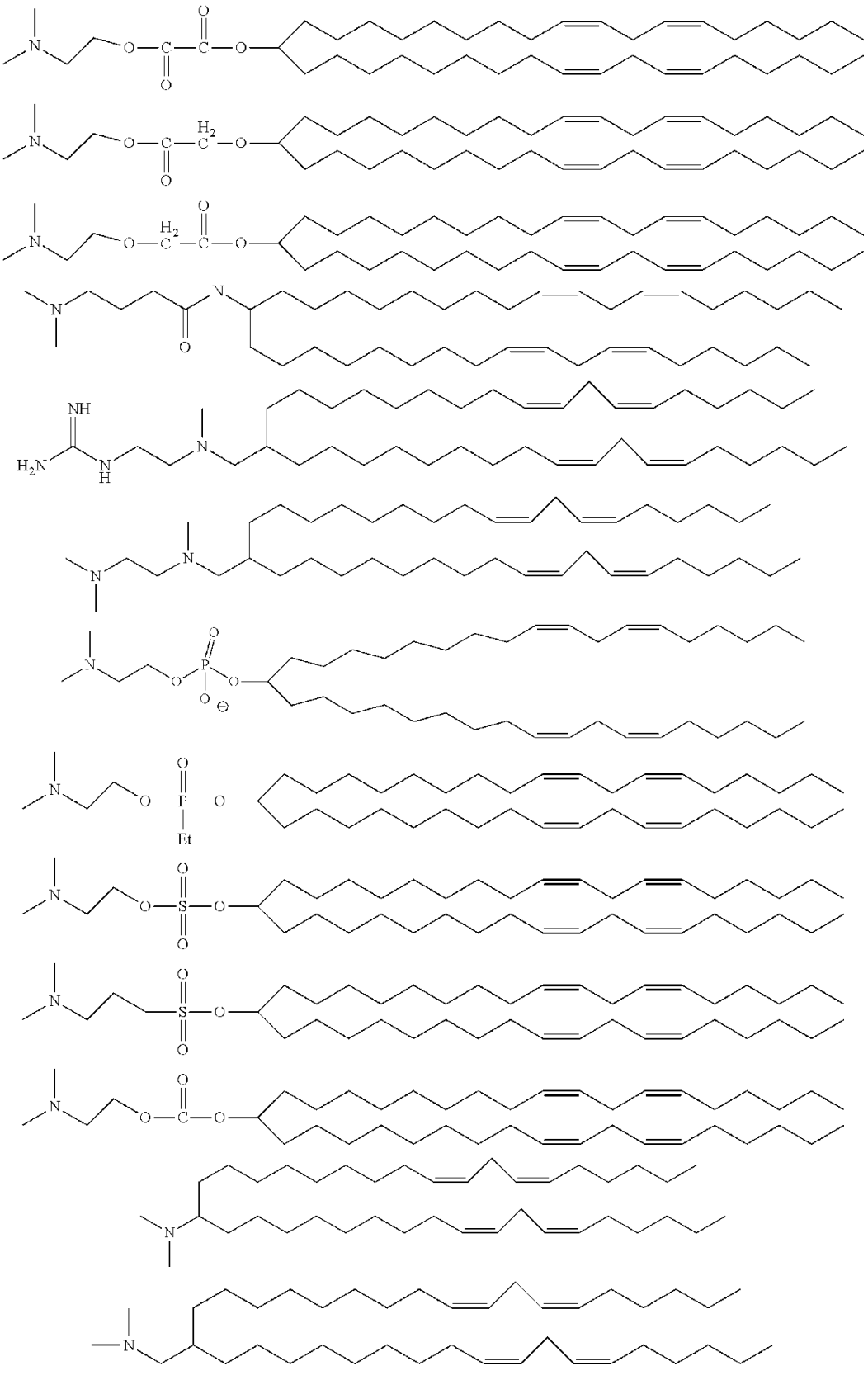
n = 0-6

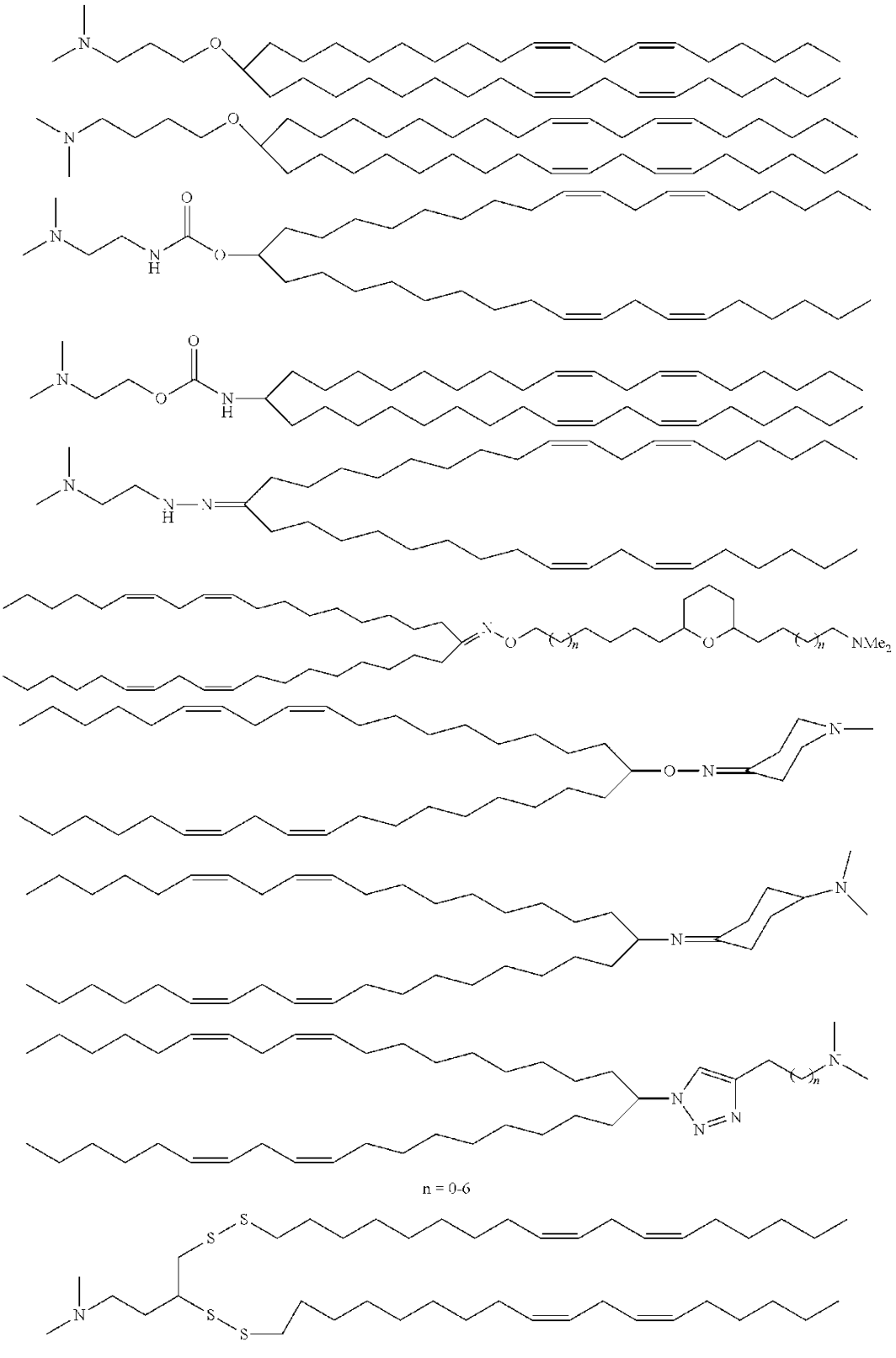


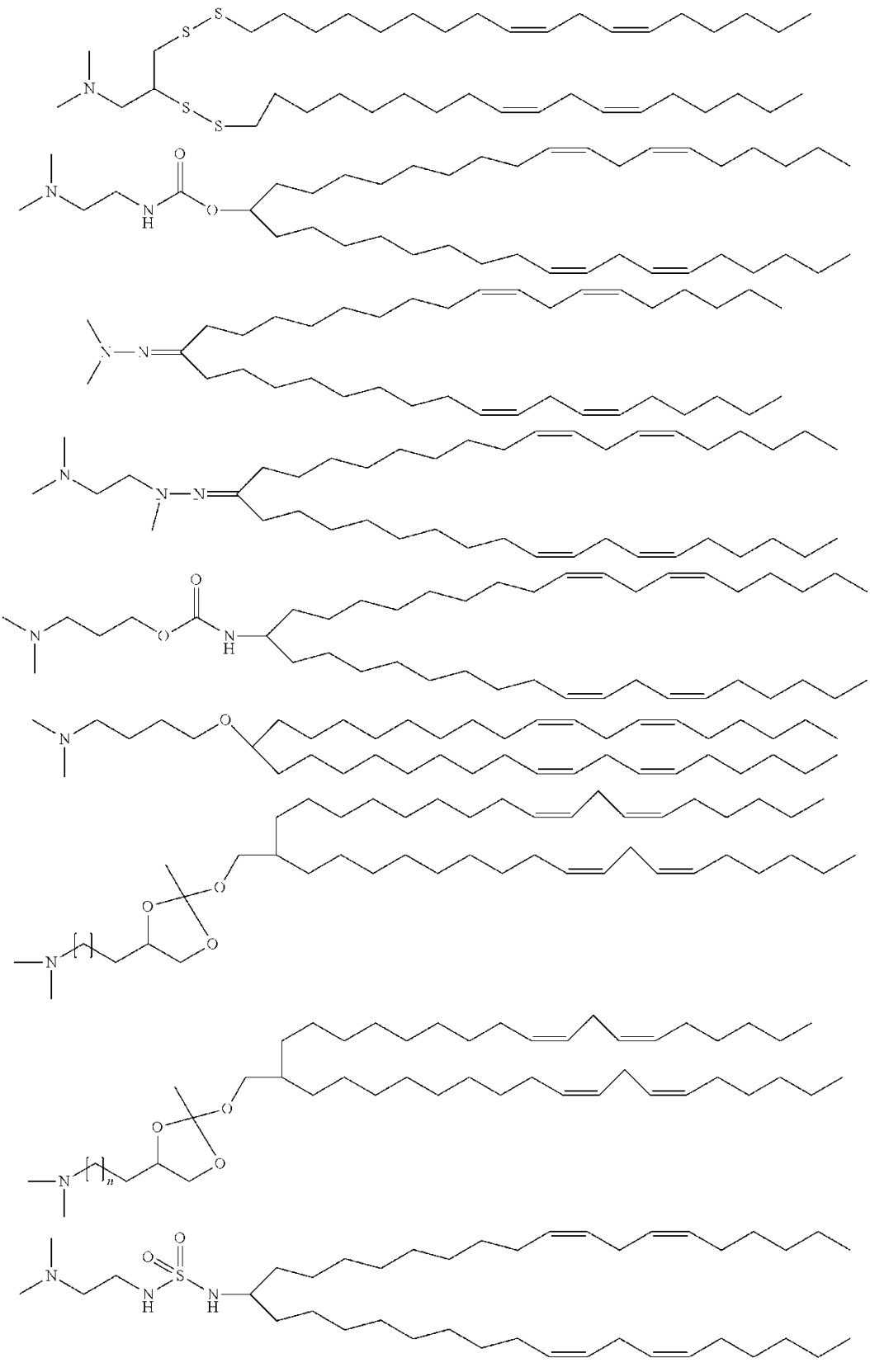


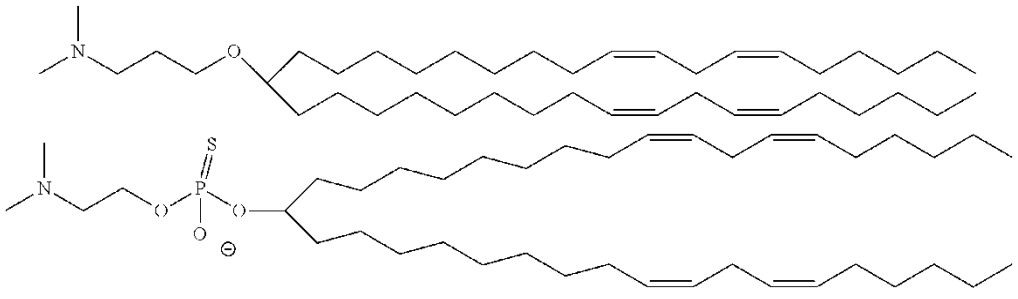
n = 0-6

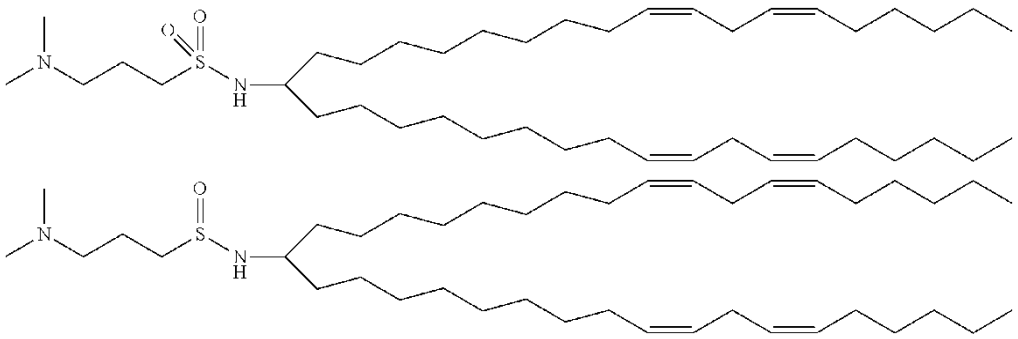


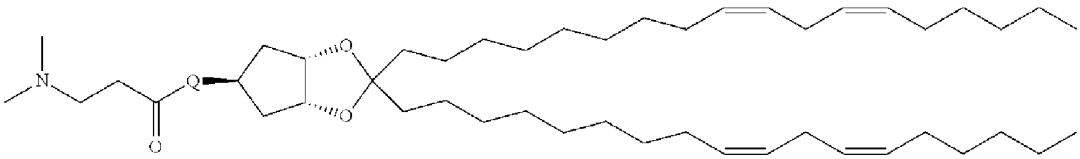



n = 0-6

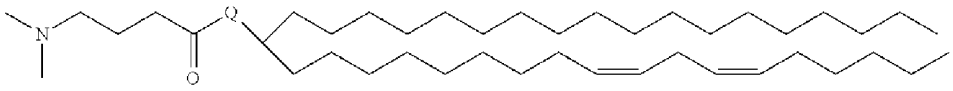




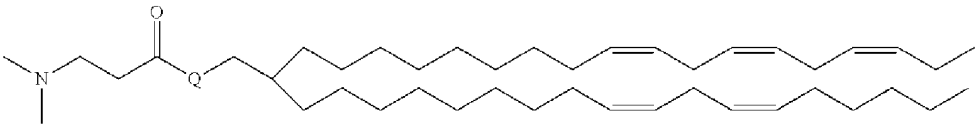




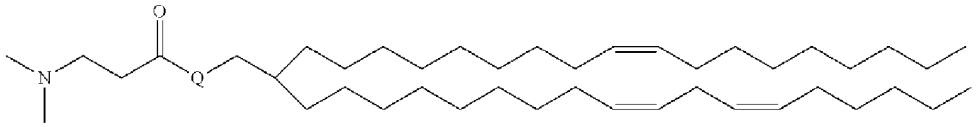
Q es NH, NMe



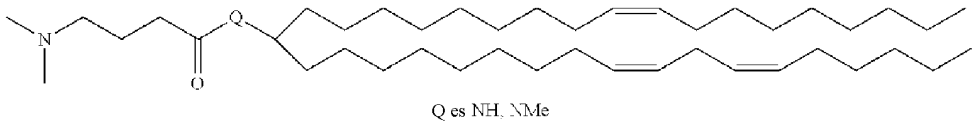
Q es NH, NMe



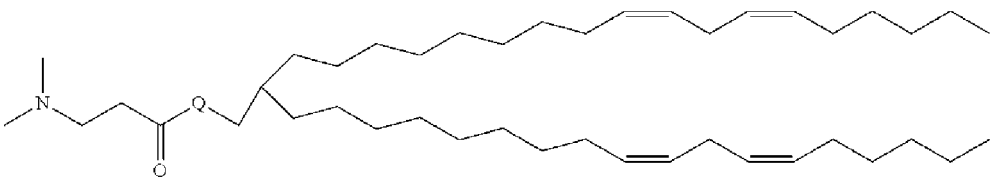
Q es NH, NMe



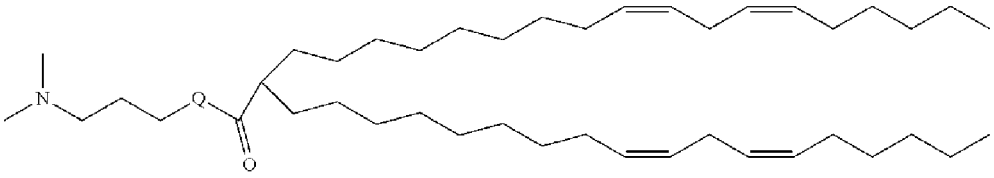
Q es NH, NMe



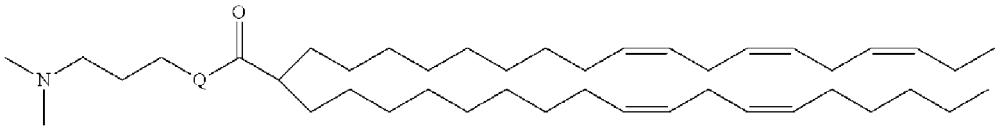
Q es NH, NMe



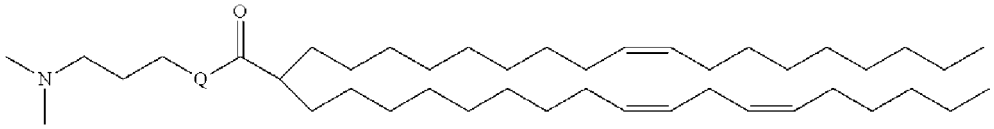
Q es NH, NMe



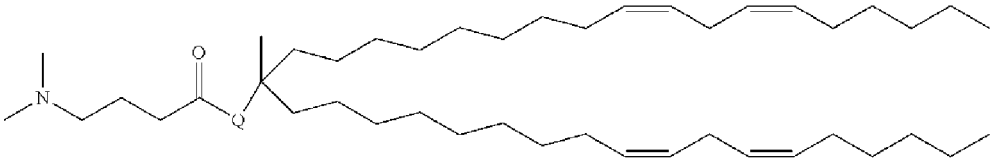
Q es NH, NMe



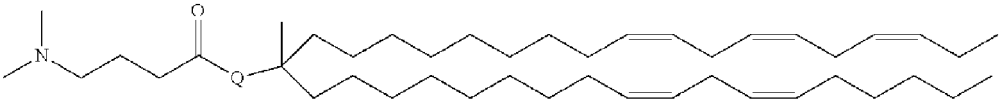
Q es NH, NMe



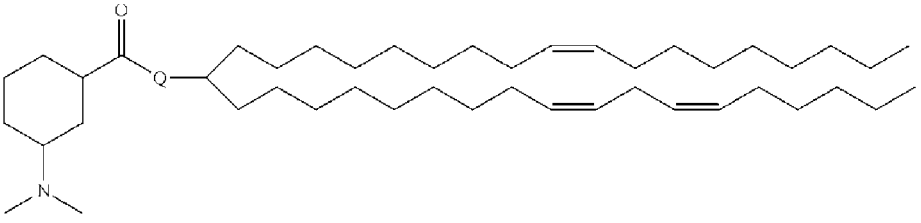
Q es NH, NMe



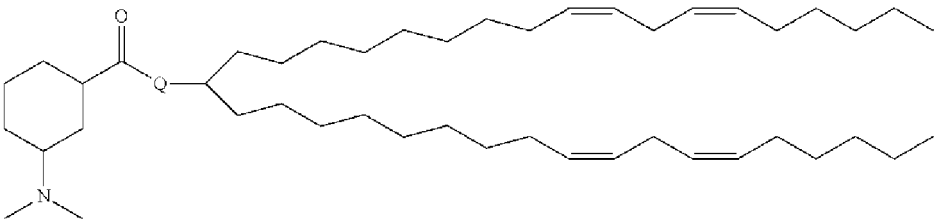
Q es NH, NMe



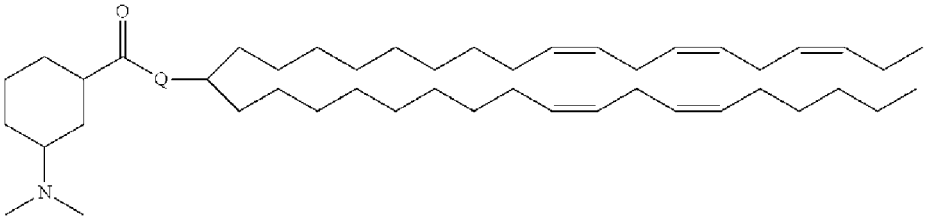
Q es NH, NMe



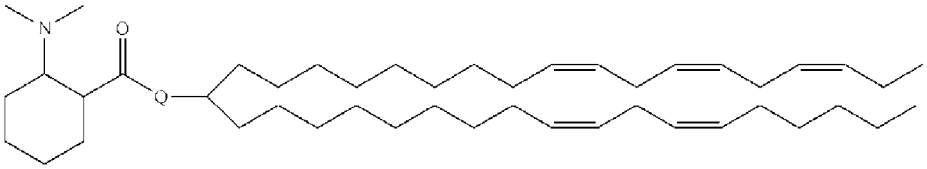
Q es NH, NMe



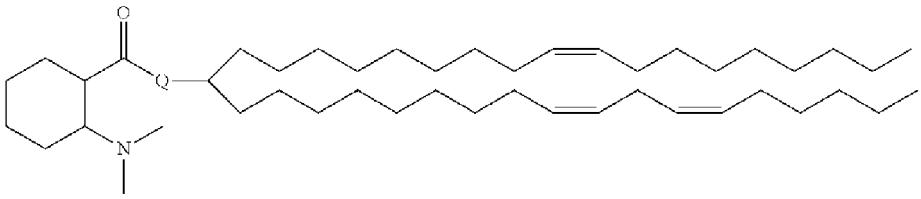
Q es NH, NMe



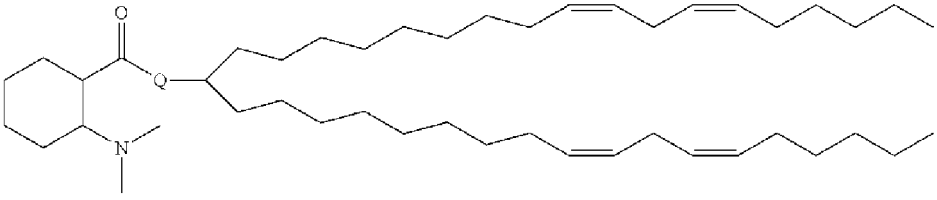
Q es NH, NMe



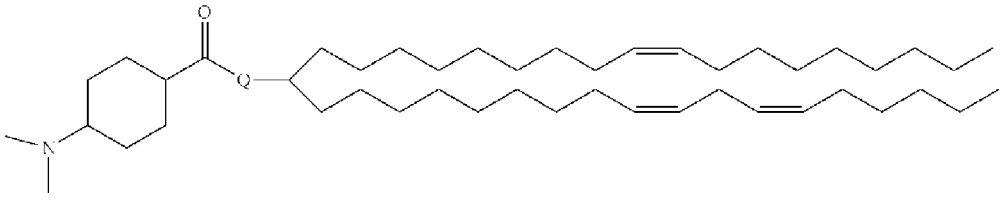
Q es NH, NMe



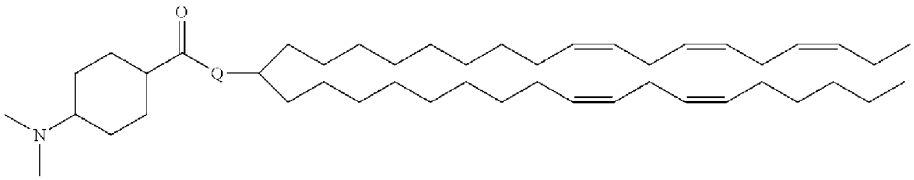
Q es NH, NMe



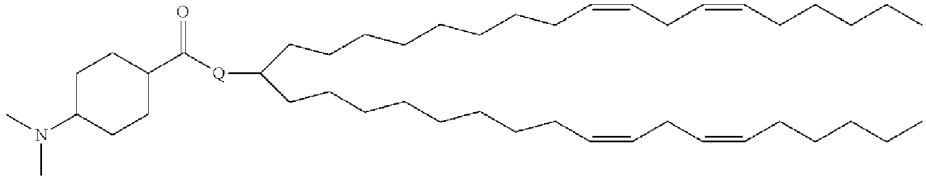
Q es NH, NMe



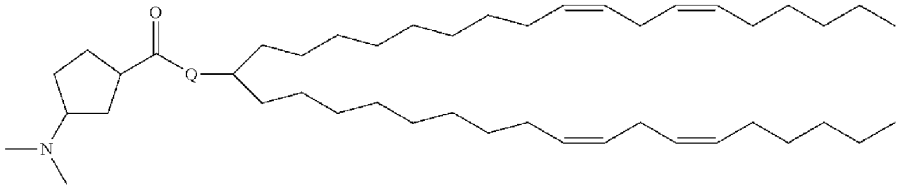
Q es NH, NMe



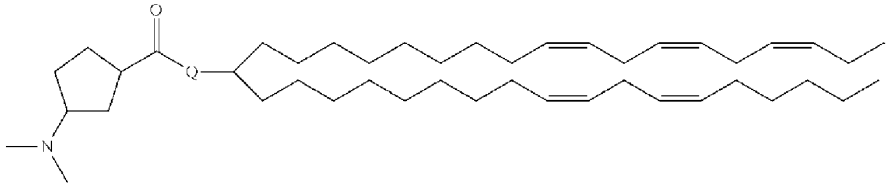
Q es NH, NMe



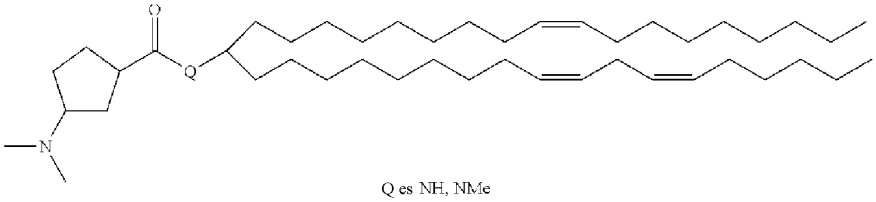
Q es NH, NMe



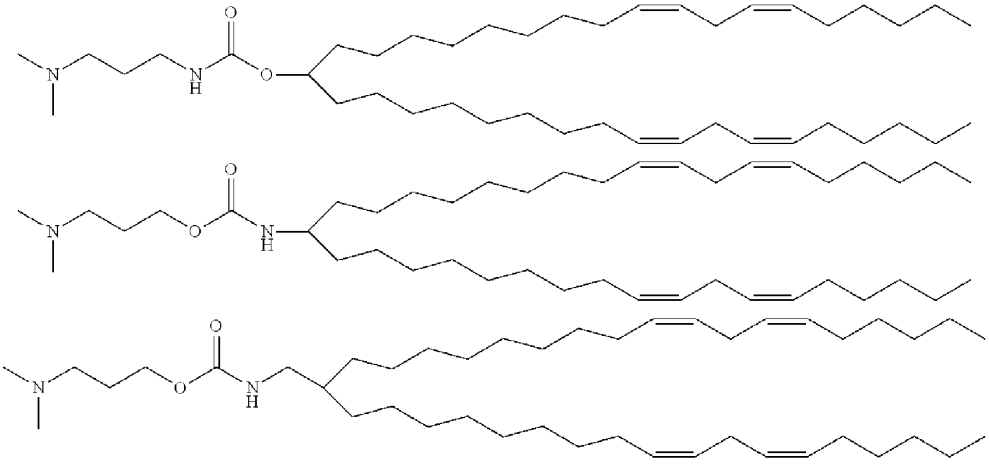
Q es NH, NMe

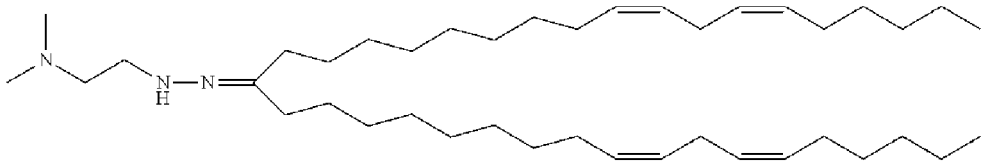


Q es NH, NMe

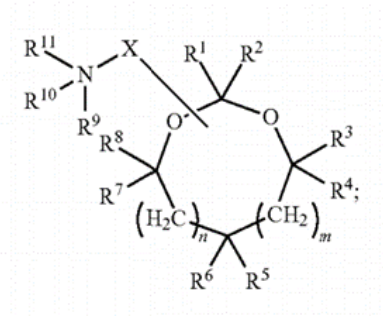


Q es NH, NMe





En otra modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_7-C_{30} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_7-C_{30} opcionalmente sustituido y alquinilo de C_7-C_{30} opcionalmente sustituido:

siempre que (a) al menos dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 no sean hidrógeno, y (b) dos de al menos dos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 que no sean hidrógeno estén presentes en una disposición 1,3, una disposición 1,4 o una disposición 1,5 entre sí;

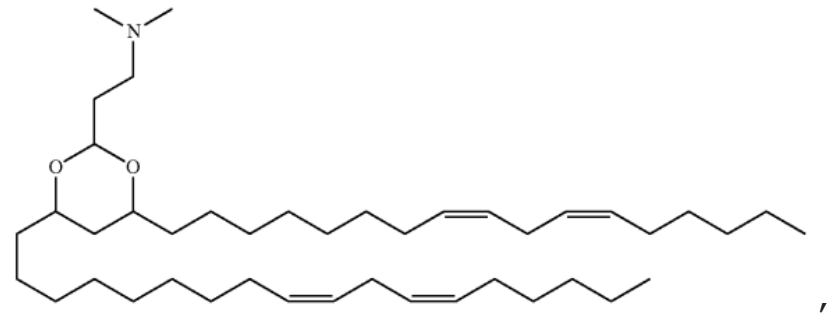
X se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 y alquinilo de C_2-C_6;

R^9, R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente

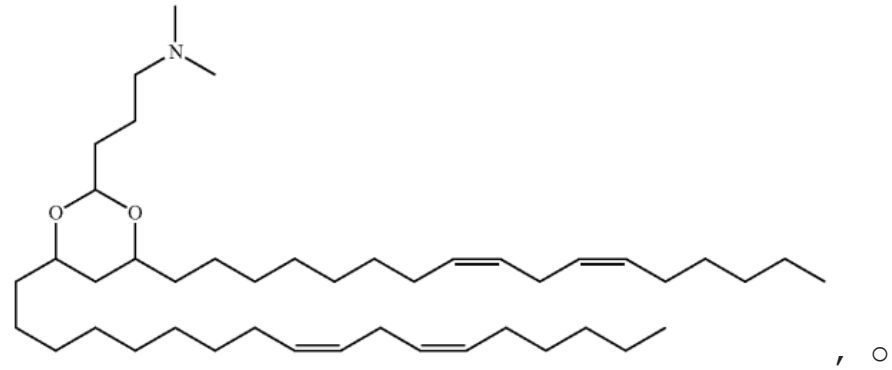
del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C_1-C_7 opcionalmente sustituido, alquenilo de C_2-C_7 opcionalmente sustituido y alquinilo de C_2-C_7 opcionalmente sustituido, siempre que uno de R^9, R^{10} y R^{11} puede estar ausente; y

n y m son cada uno independientemente 0 o 1.

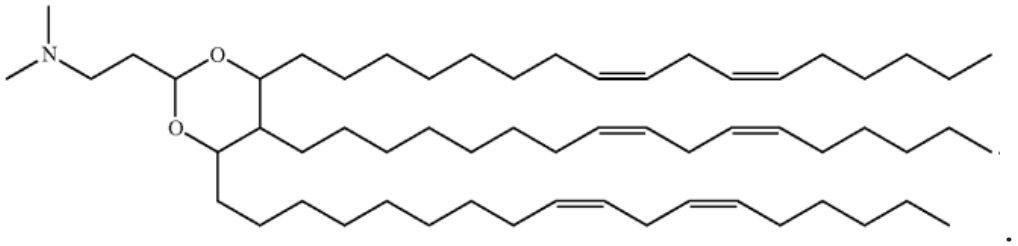
En una modalidad específica, el lípido catiónico tiene la estructura:



,



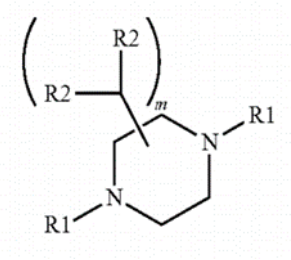
, o



.

En una modalidad, el lípido catiónico es un lípido

cíclico que tiene la siguiente estructura:



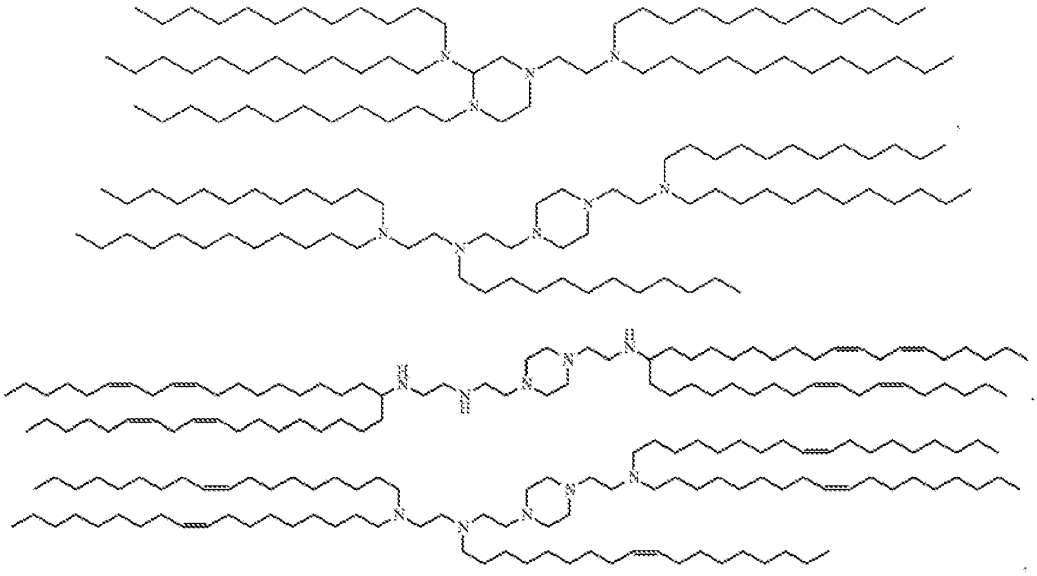
o una de sus sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

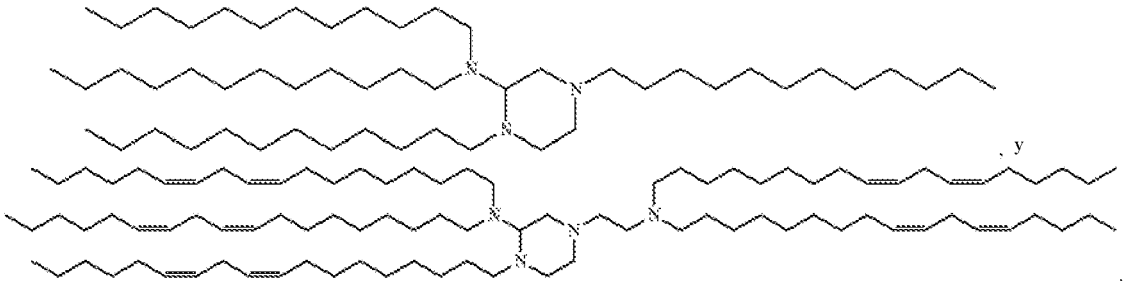
R^1 se selecciona independientemente de $-(CH_2)_2-N(R)_2$, $-(CH_2)_2-N(R)-(CH_2)_2-N(R)_2$, en donde R se selecciona independientemente de -H, alquilo de C_{6-40}, alquenilo de C_{6-40} y alquinilo de C_{6-40}, siempre que $-N(R)_2$ no sea NH_2;

R^2 es alquilo de C_{6-40}, alquenilo de C_{6-40} o alquinilo de C_{6-40}; y

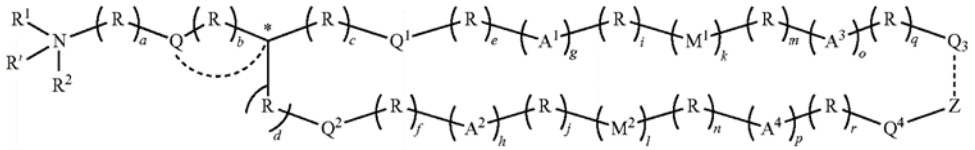
m es 0 o 1.

En una modalidad más específica, el lípido catiónico tiene una estructura seleccionada de:





En otra modalidad, el lípido catiónico tiene la estructura:



o una de sus sales; en donde

R' está ausente, hidrógeno o alquilo;

con respecto a R^1 y R^2,

(i) R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

(ii) R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; o

(iii) uno de R^1 y R^2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, y el otro forma un anillo heterocíclico de 4-10 miembros o heteroarilo con (a) el átomo de nitrógeno adyacente y (b) el (R) un grupo adyacente al átomo de nitrógeno;

cada caso de R es, independientemente, $-(CR^3R^4)-$;

cada aparición de R^3 y R^4 es, independientemente, H, OH, alquilo, alcoxi, $-NH_2$, alquilamino o dialquilamino;

o R^3 y R^4, junto con el átomo de carbono al que están directamente unidos, forman un grupo cicloalquilo, en donde no más de tres grupos R en cada cadena unida al carbono C* son cicloalquilo;

la línea discontinua a Q está ausente o es un enlace;

cuando la línea discontinua a Q está ausente, entonces Q está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-C(O)N(R^4)$ -, $-N(R^5)C(O)-$, -S-S-, -OC(O)O-, $-ON{=}C(R^5)-$, $-C(R^5){=}NO-$, $-OC(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-N(R^5)C(O)O-$, -C(O)S-, -C(S)O- o $-C(R^5)=NOC(O)-$; o

cuando la línea discontinua a Q es un enlace, entonces (i) b es 0 y (ii) Q y el carbono terciario adyacente a él (C*) forman un grupo heterocíclico mono o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

Q^1 y Q^2 están cada uno, independientemente, ausentes, -O-, -S-, -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC (S)-, -C(S)O-, -S-S-, $-C(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(S)(NR^5)-$, $-N (R^5)C(O)-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, o -OC(O)O-;

Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente, H, $-(CR^3R^4)-$, arilo o un resto de colesterol;

cada aparición de A^1, A^2, A^3 y A^4 es,

independientemente, $-(CR^5R^5-CR^5=CR^5)-$;

cada aparición de R^5 es, independientemente, H o alquilo;

M^1 y M^2 son cada uno, independientemente, un grupo biodegradable; en donde

el grupo biodegradable se selecciona de $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-SC(O)-$, $-C(O)S-$, $-OC(S)-$, $-C(S)O-$, $-S-S-$, $-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^5)-$, $-C(R^5)=NO-$, $-ON=C(R^5)-$, $-C(O)(NR^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-C(S)(NR^5)-$, $-N(R^5)C(O)-$, $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$, $-OC(O)O-$, $-OSi(R^5)_2O-$, $-C(O)(CR^3R^4)C(O)O-$ y $-OC(O)(CR^3R^4)C(O)-$;

Z está ausente, alquileno o $-O-P(O)(OH)-O-$;

cada ------ unido a Z es un enlace opcional, de modo que cuando Z está ausente, Q^3 y Q^4 no están unidos directamente de forma covalente;

a es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

b es 0, 1, 2 ó 3;

c, d, e, f, i, j, m, n, q y r son cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

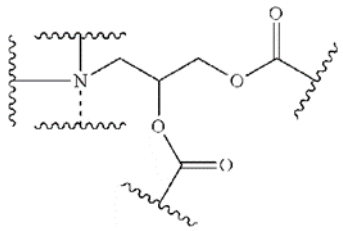
g y h son cada uno, independientemente, 0, 1 ó 2;

k y l son cada uno, independientemente, 0 o 1, en donde al menos uno de k y l es 1; y

o y p son cada uno, independientemente, 0, 1 o 2,

en donde

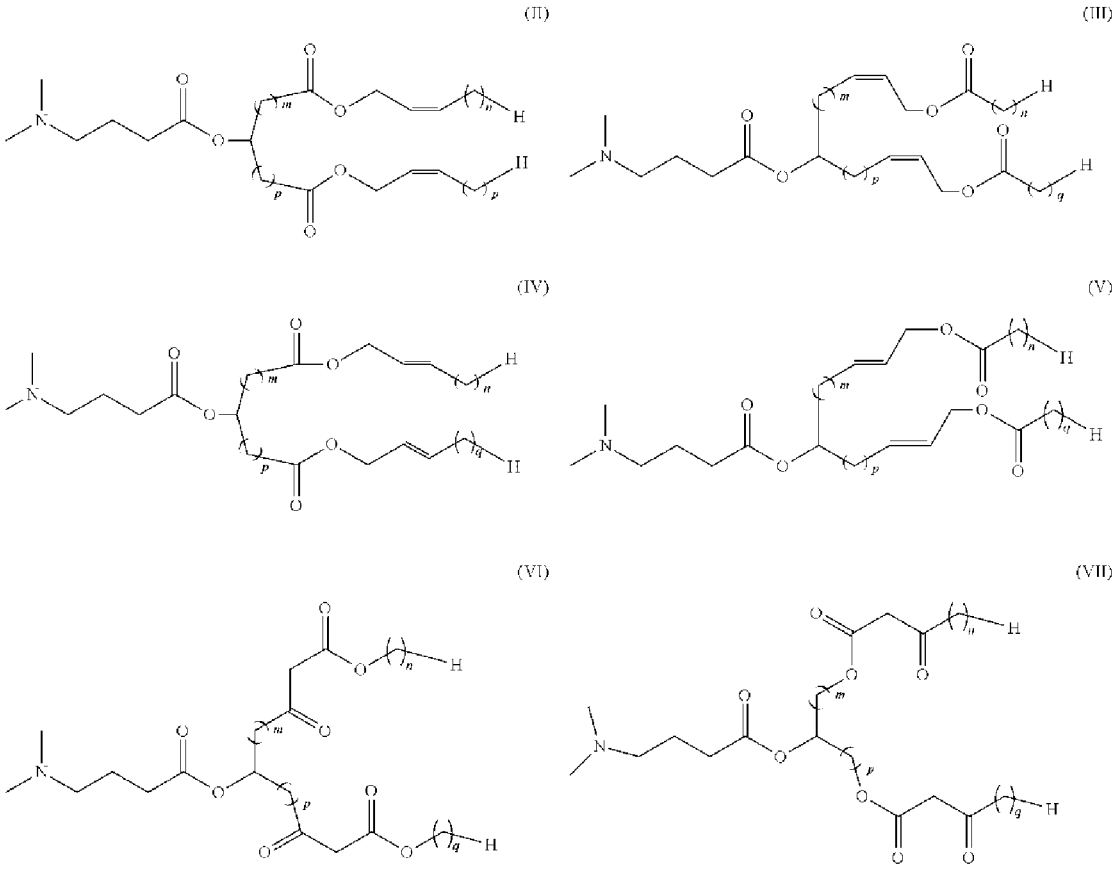
(i) el compuesto no contiene el resto siguiente:



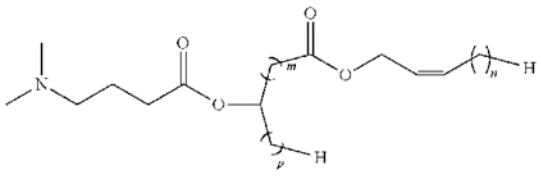
en donde ---- es un enlace opcional; y

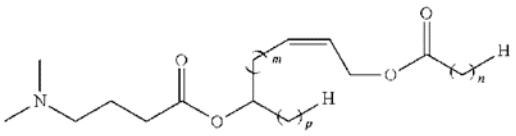
Q^3 y Q^4 están cada uno, independientemente, separados del átomo de carbono terciario marcado con un asterisco (*) por una cadena de 8 o más átomos.

En una modalidad más específica, el lípido catiónico se selecciona de los siguientes compuestos:

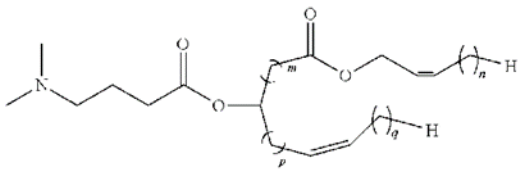


(VIII)

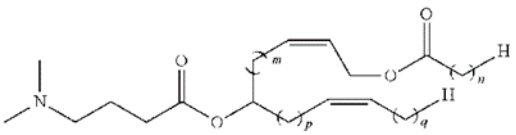




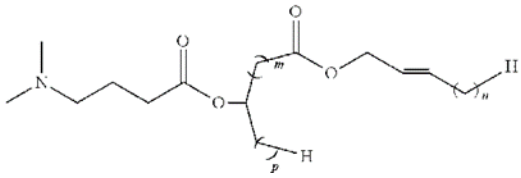
(X)



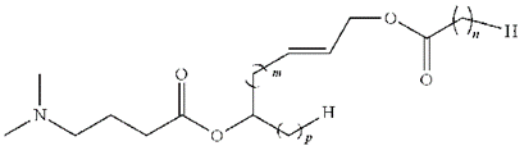
(XI)



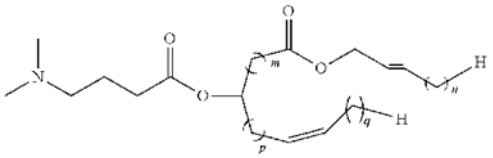
(XII)



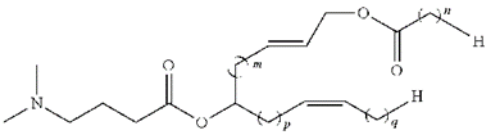
(XIII)



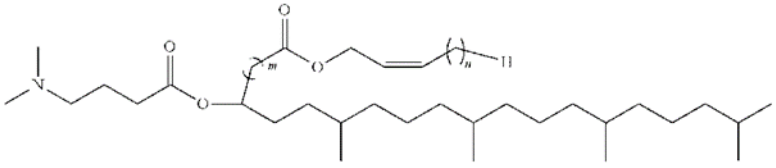
(XIV)



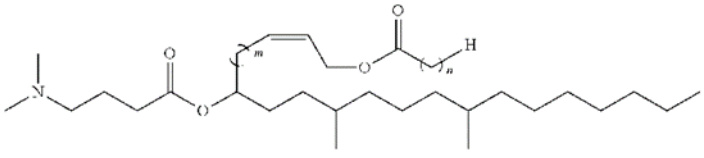
(XV)



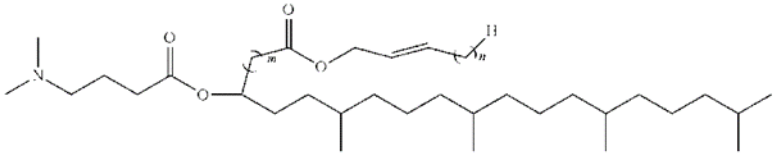
(XVI)



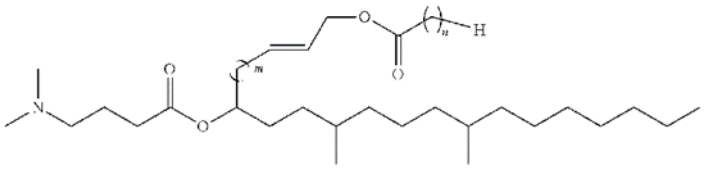
(XVII)



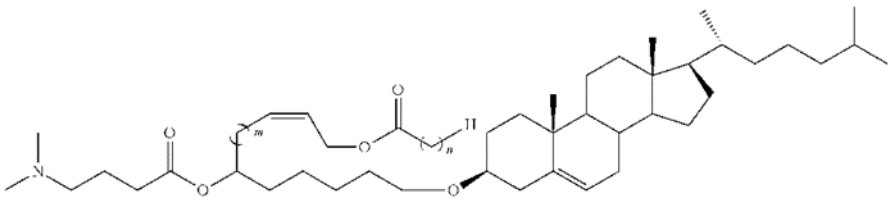
(XVIII)



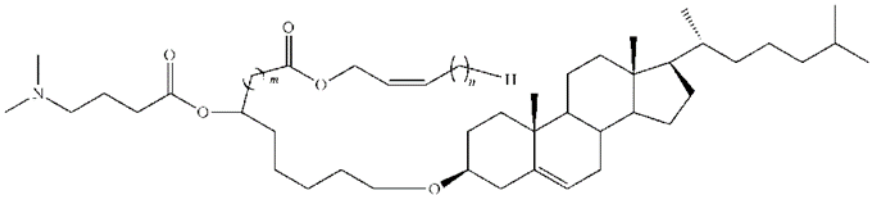
(XIX)



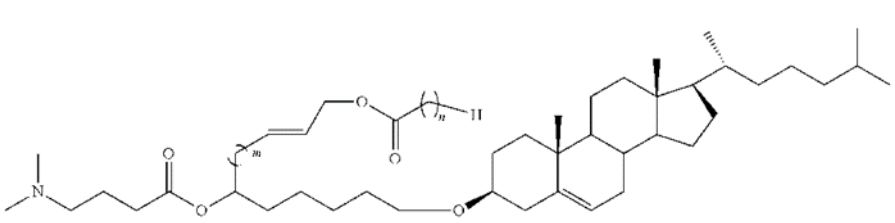
(XX)



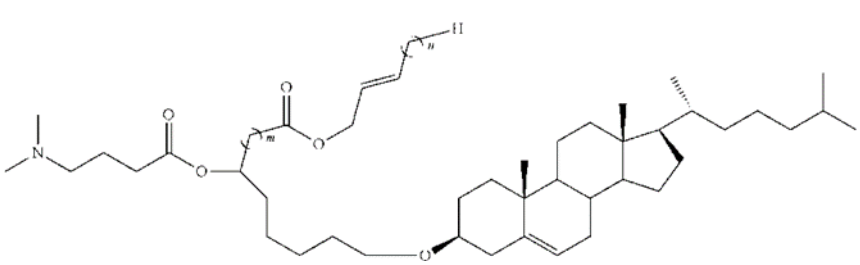
(XXI)



(XXII)



(XXIII)



y sales de los mismos (por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos),

en donde

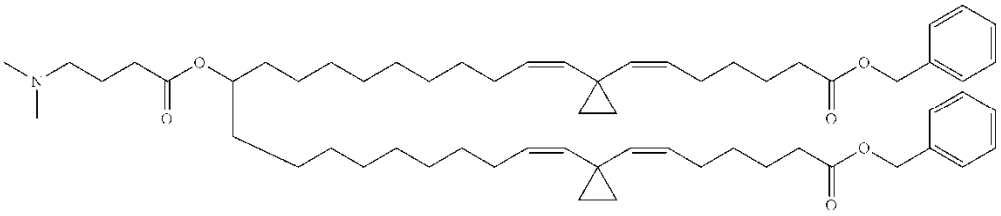
m, n, o y p son cada uno, individualmente, 1-25, con la condición de que:

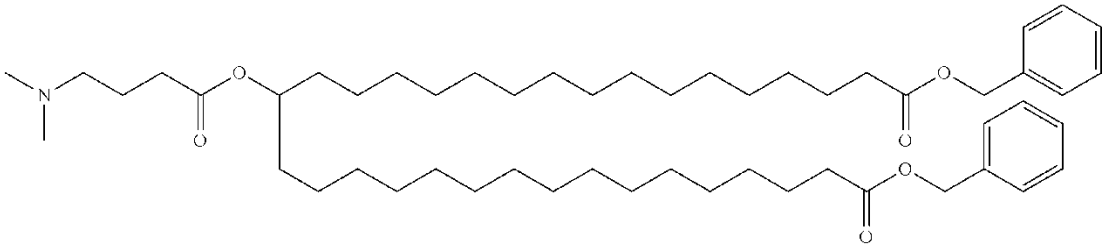
(i) en la estructura (II), (IV), (VI) y (VII), m y p son ambos 4 o más;

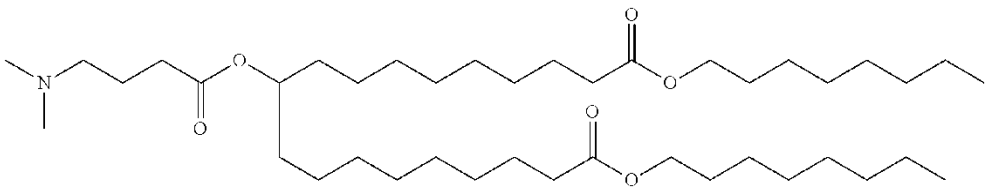
(ii) en la estructura (VIII), (X), (XII), (XIV), (XVI), (XVIII), (XXI) y (XXIII), m es 4 o mayor; y

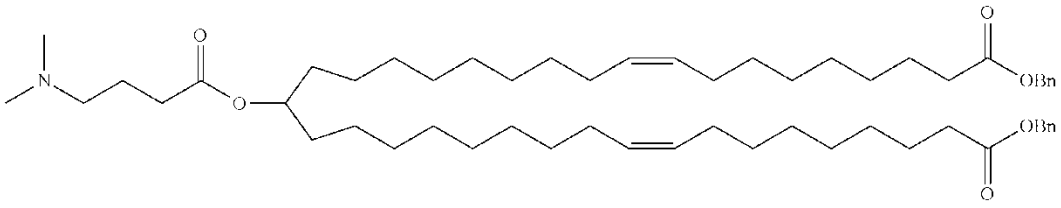
(iii) en la estructura (VIII), (IX), (XII) y (XIII), p es 8 o mayor (por ejemplo, 12 o 14 o mayor).

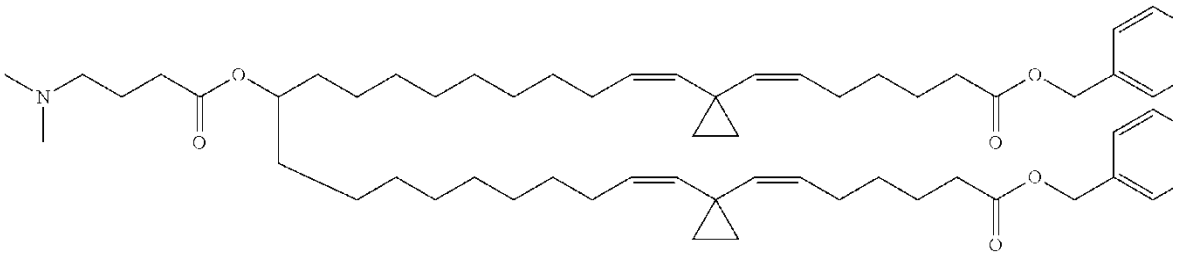
En otra modalidad más específica, el lípido catiónico tiene la estructura de:

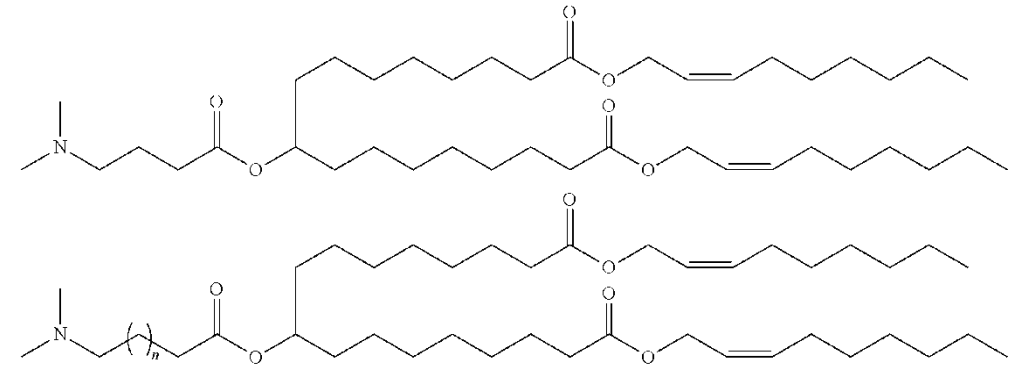




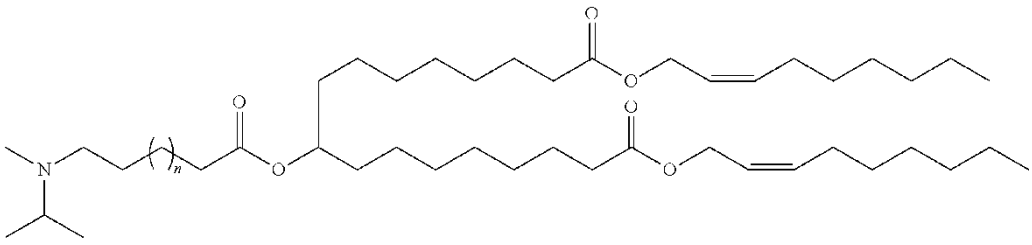




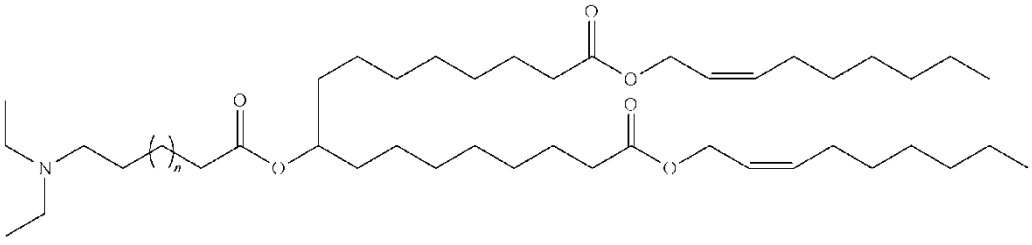




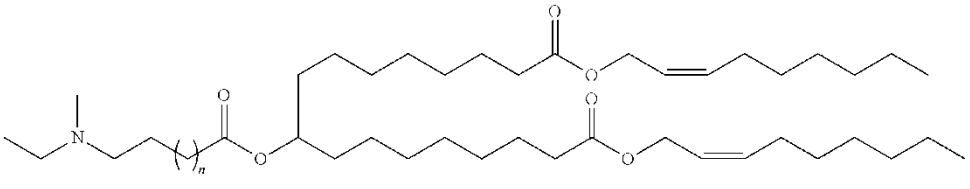
n = 0-2



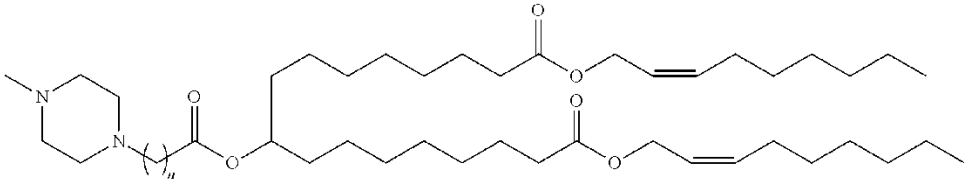
n = 0-2



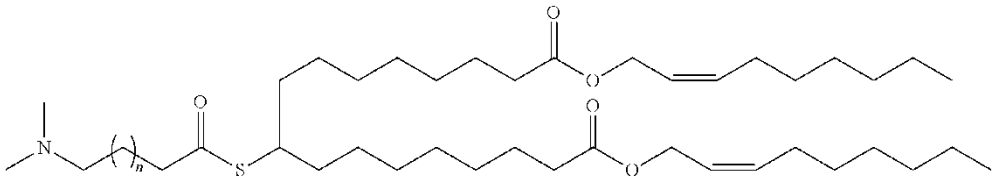
n = 0-2



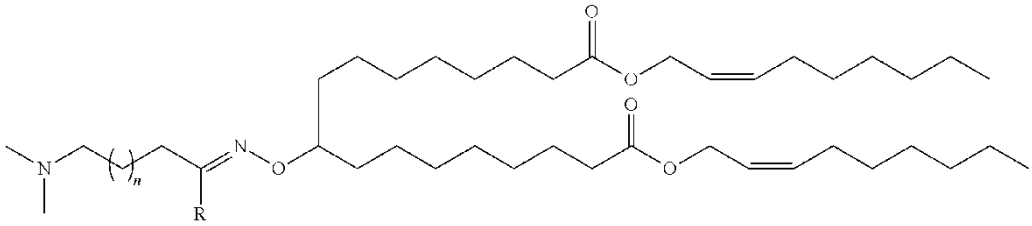
n = 0-2



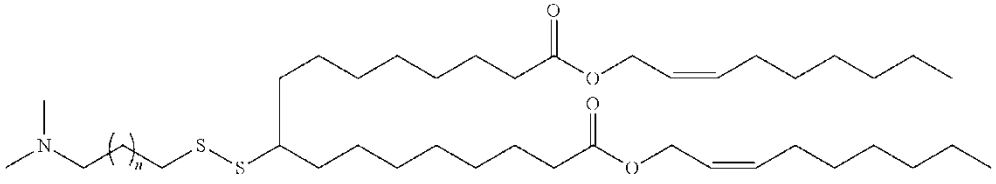
n = 1-3



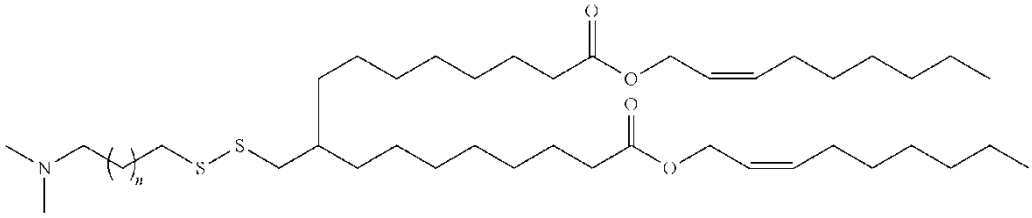
n 0-2



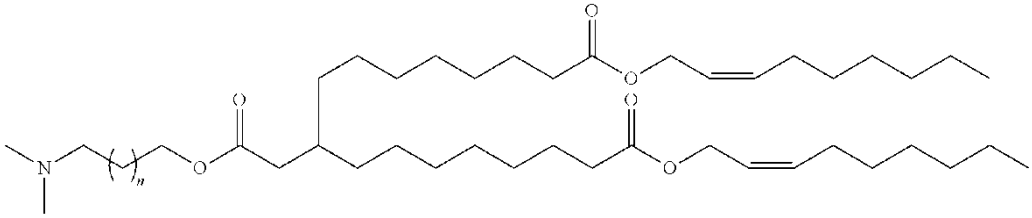
n 0-2
R = H, Me



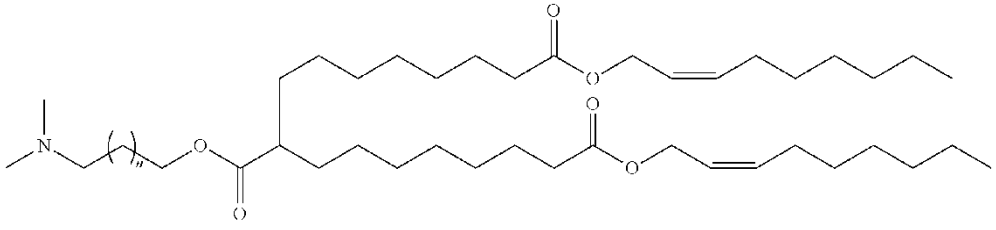
n 0-2



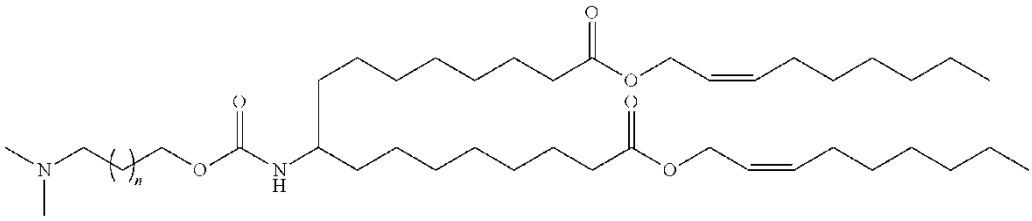
n = 0-2



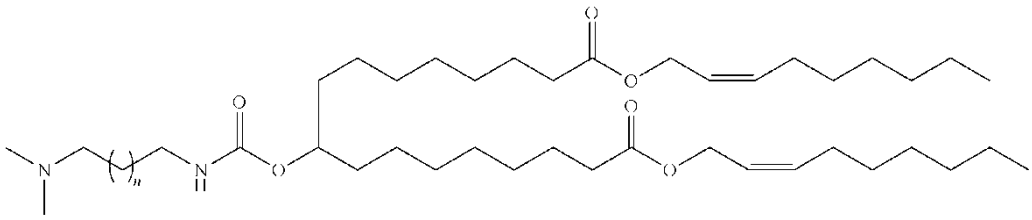
n 0-2



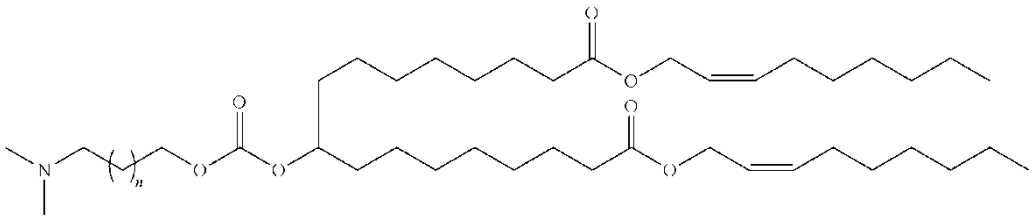
n = 0-2



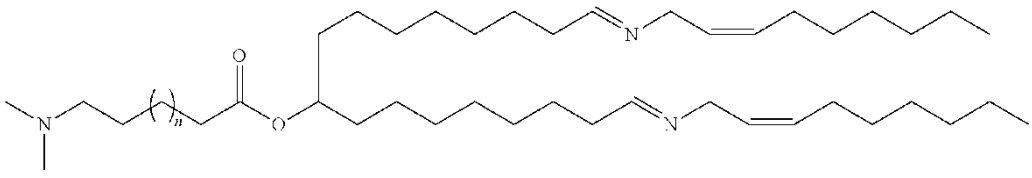
n 0-2



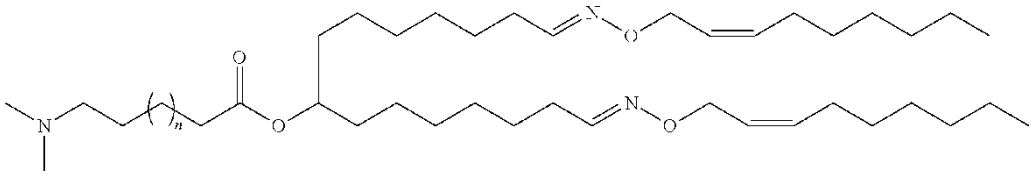
n = 0-2



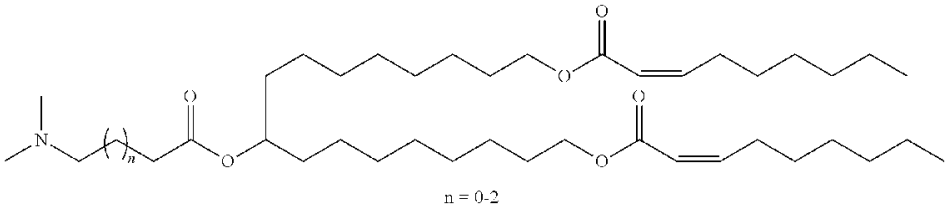
n = 0-2



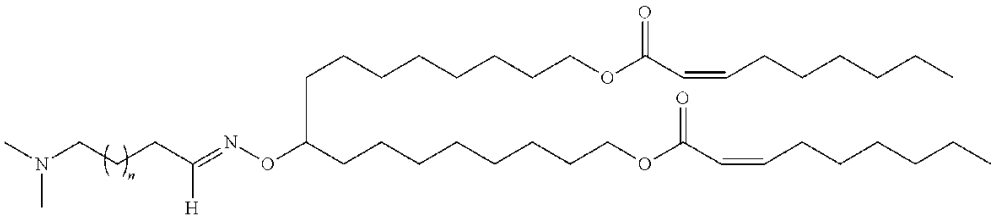
n = 0-2



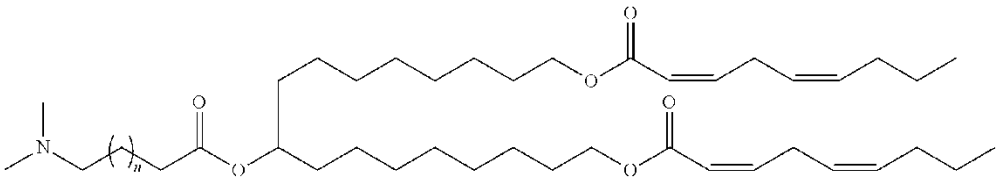
n 0-2



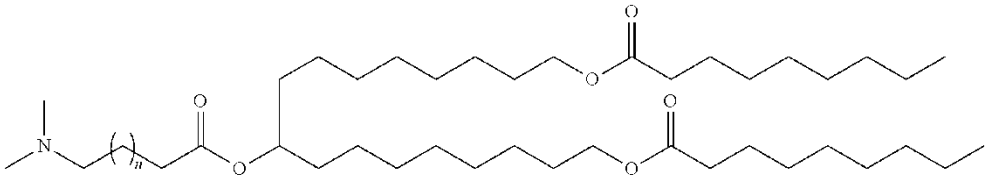
n = 0-2



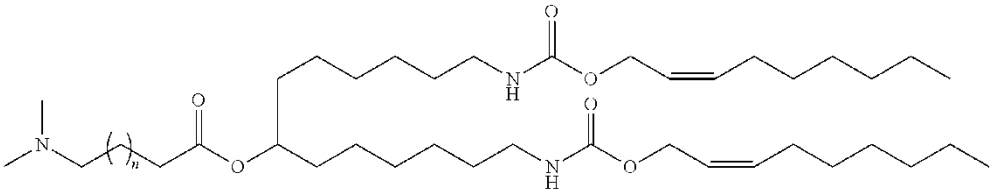
n = 0-2



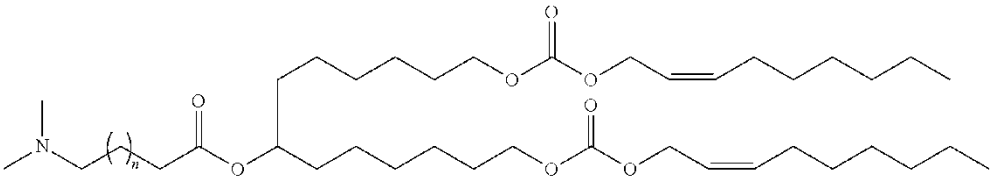
n = 0-2



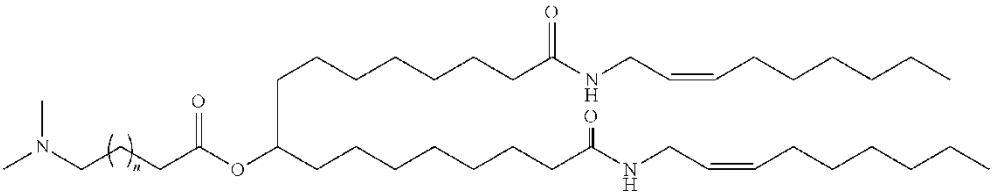
n = 0-2



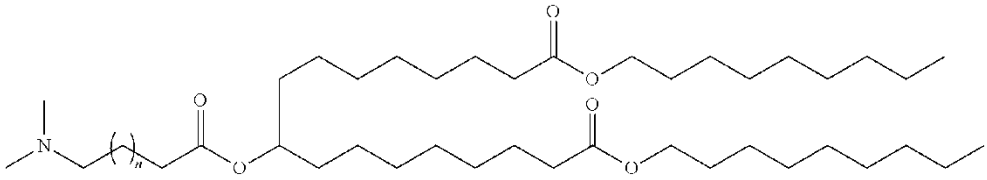
n = 0-2



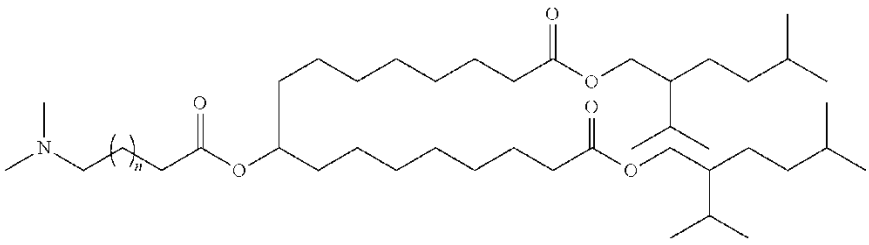
n = 0-2



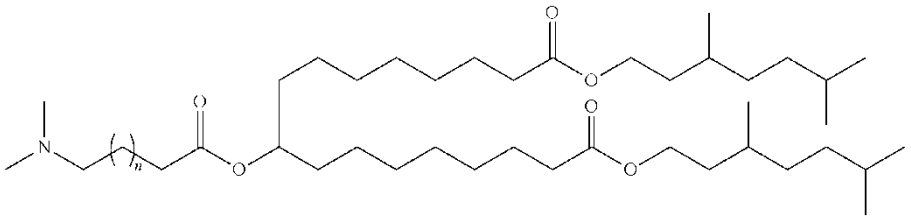
n 0-2



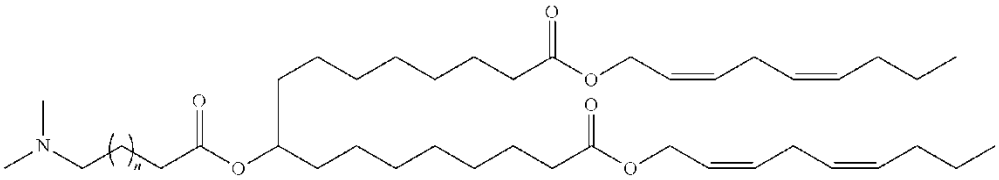
n = 0-2



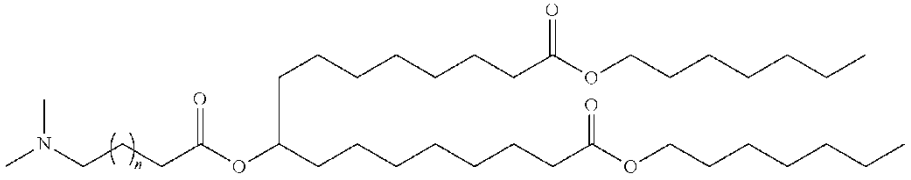
n = 0-2



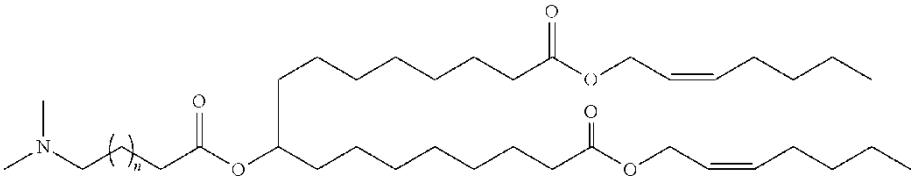
n = 0-2



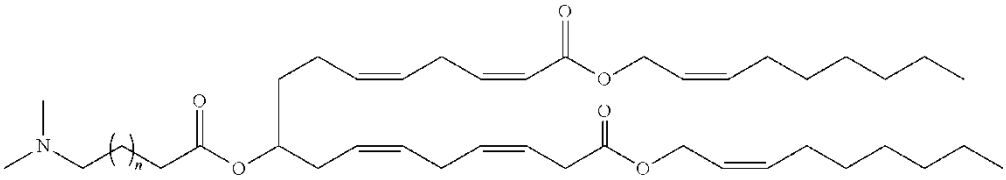
n = 0-2



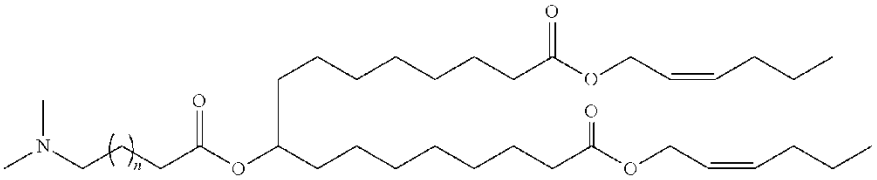
n = 0-2



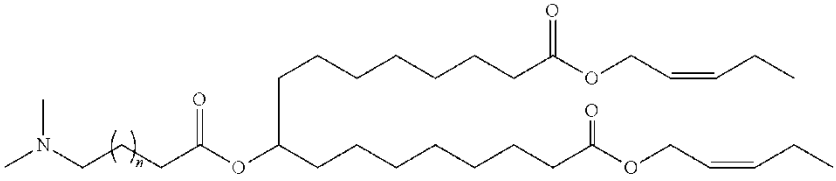
n 0-2



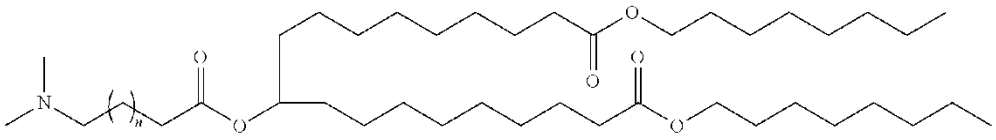
n = 0-2



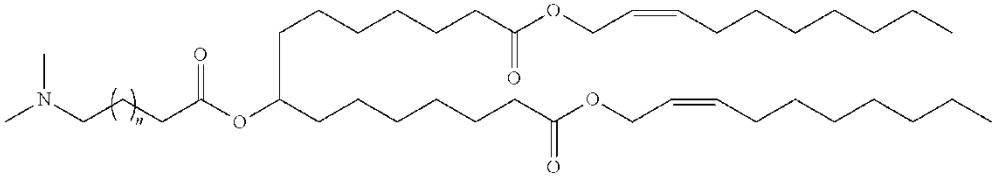
n 0-2



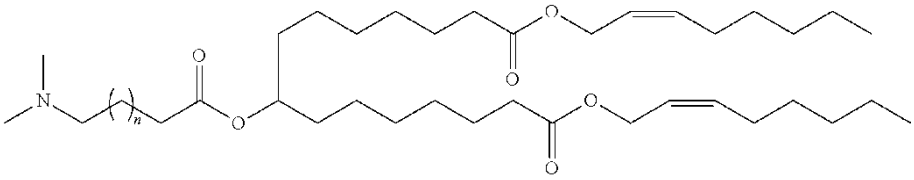
n 0-2



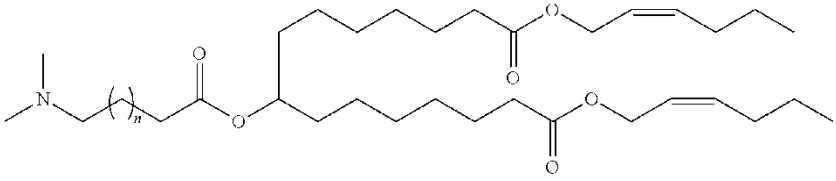
n = 0-2



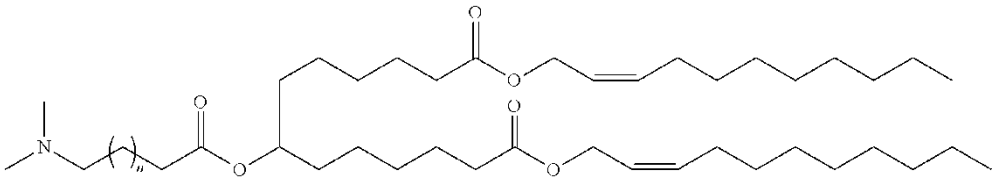
n = 0-2



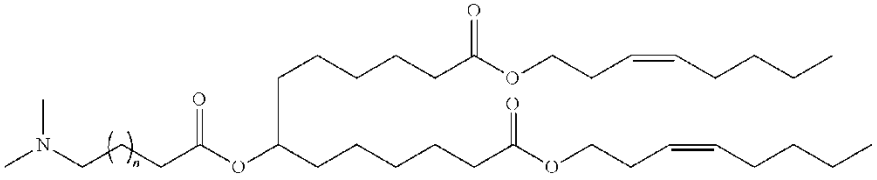
n = 0-2



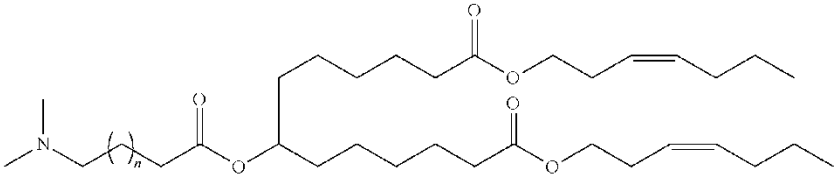
n = 0-2



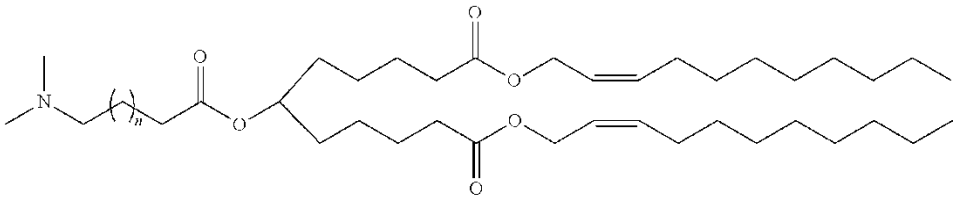
n = 0-2



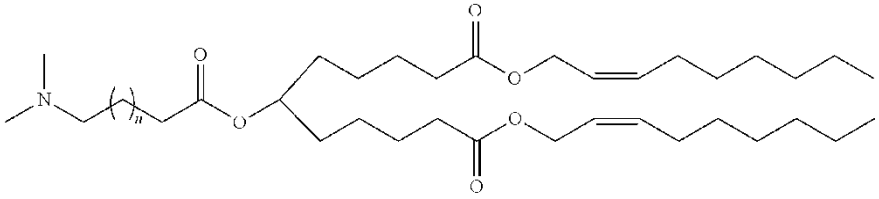
n = 0-2



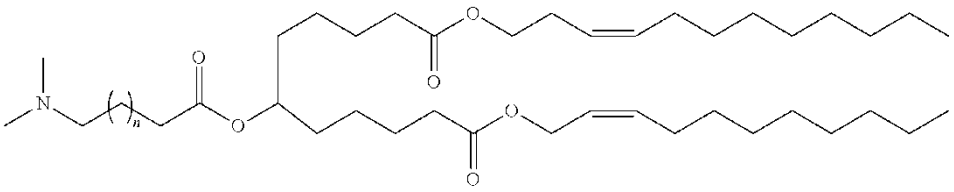
n = 0-2



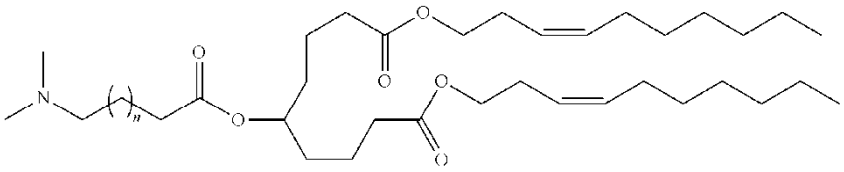
n = 0-2



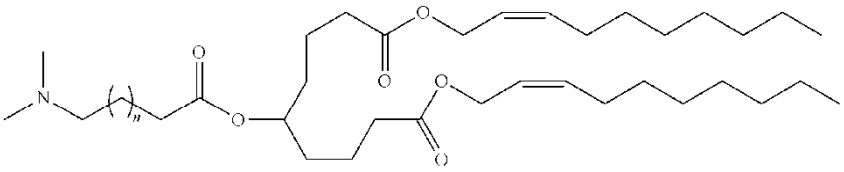
n = 0-2



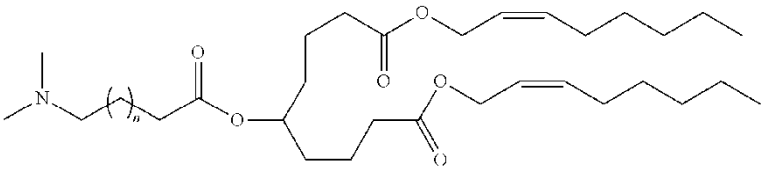
n = 0-2



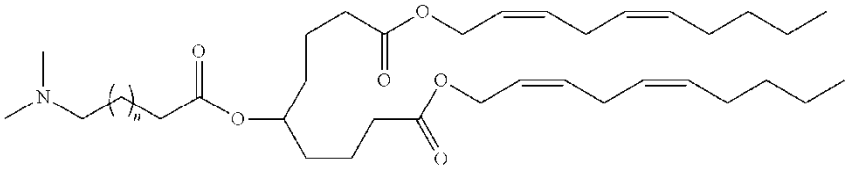
n = 0-2



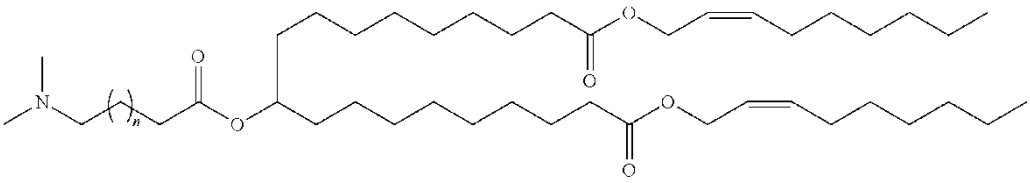
n = 0-2



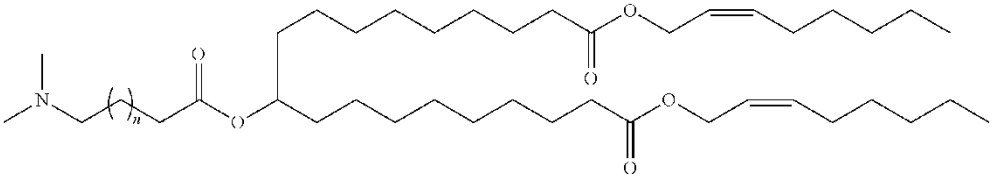
n = 0-2



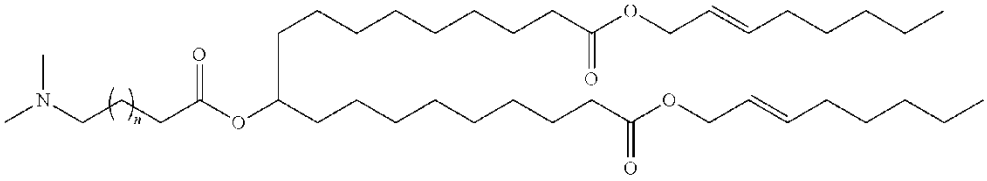
n = 0-2



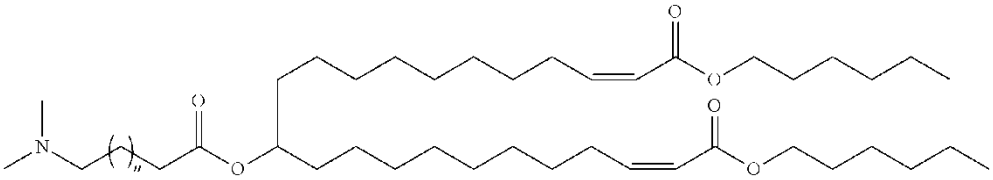
n = 0-2



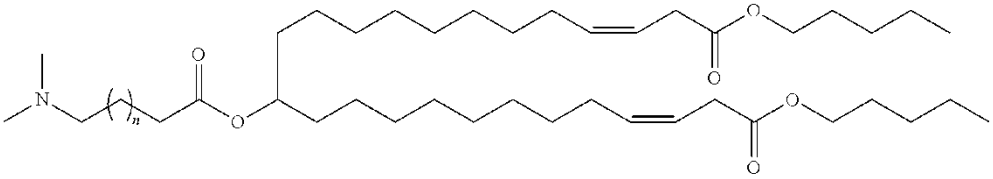
n = 0-2



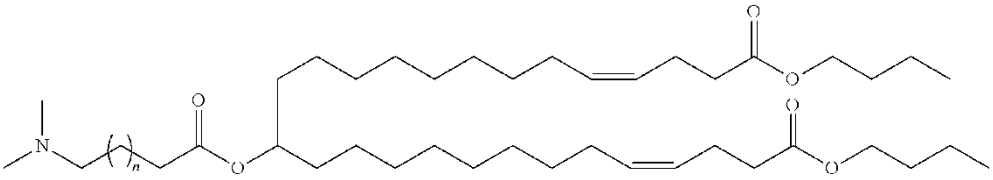
n = 0-2



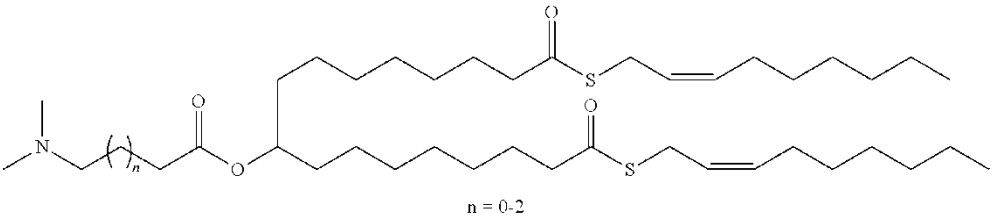
n = 0-2



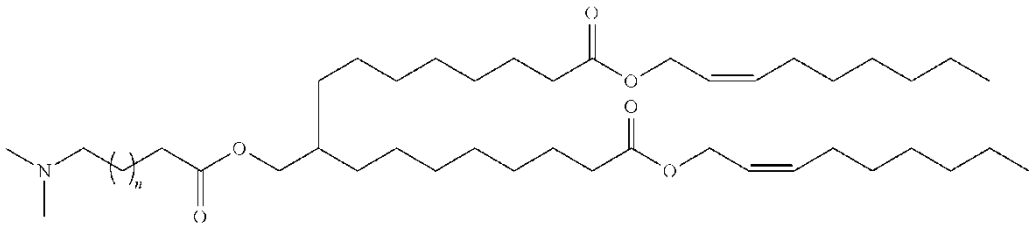
n = 0-2



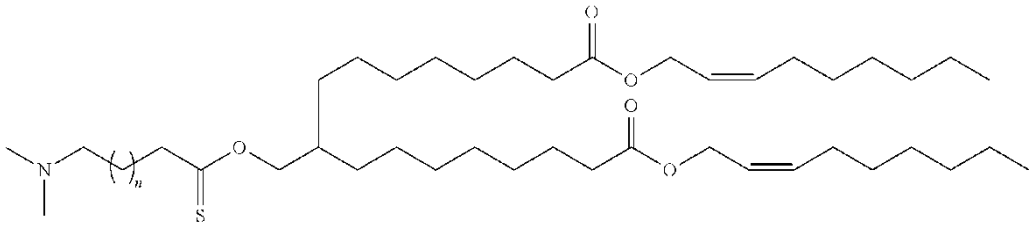
n = 0-2



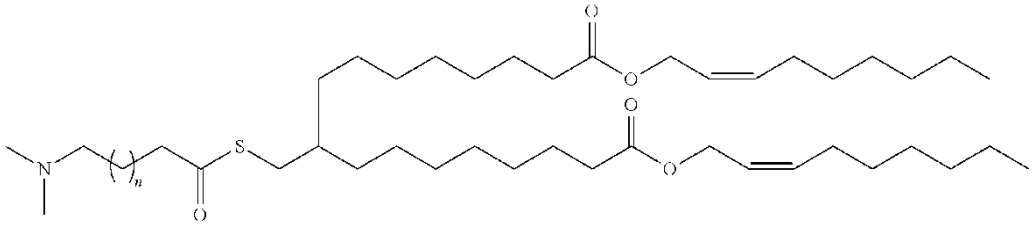
n = 0-2



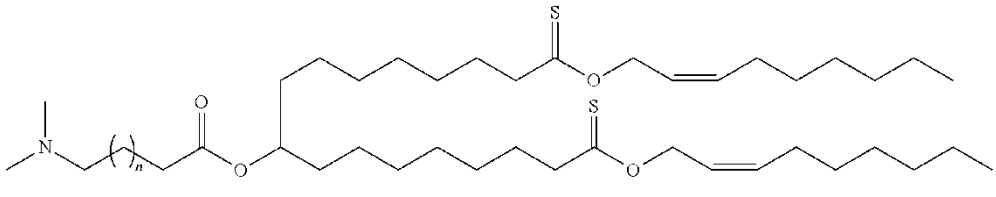
n 0-2



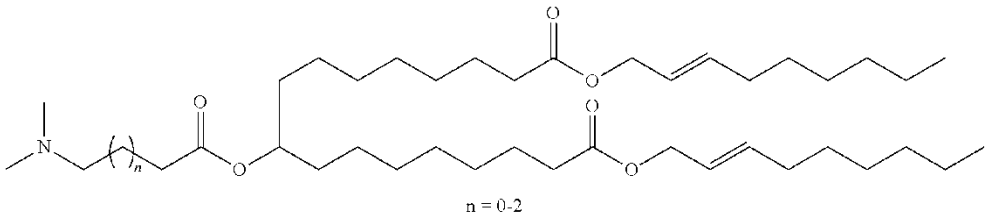
n 0-2



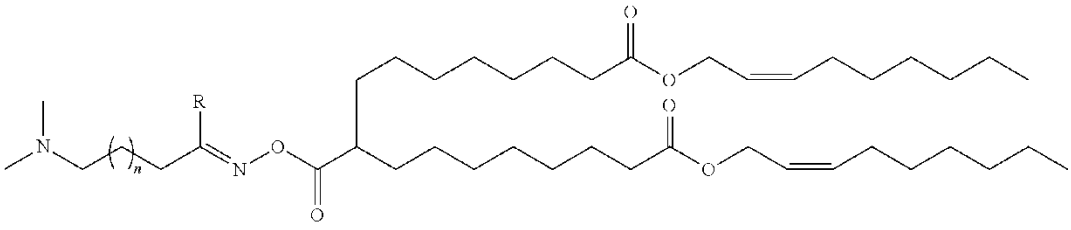
n 0-2



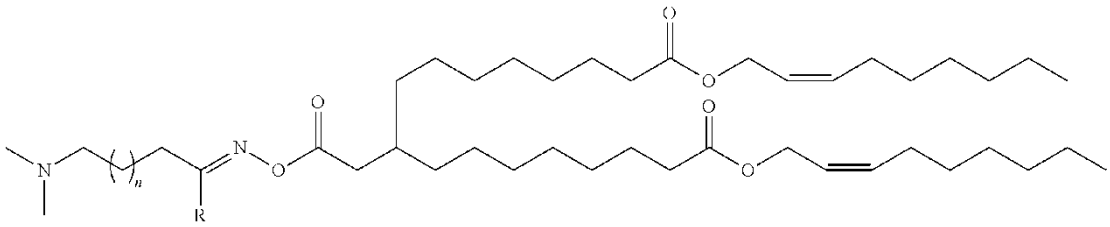
n 0-2



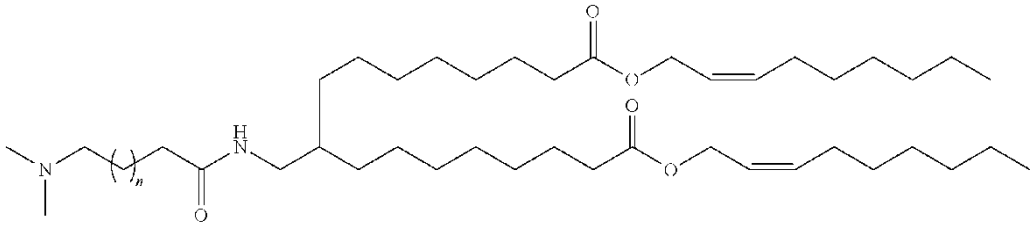
n = 0-2



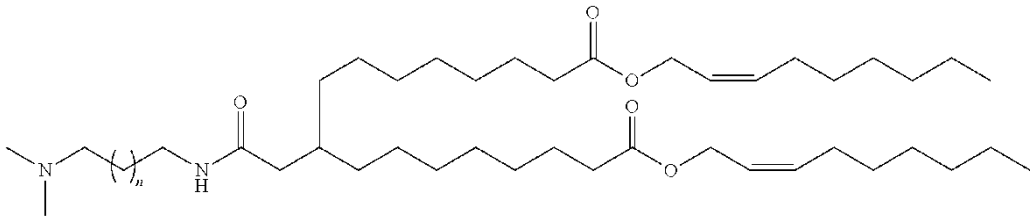
R = H, Me
n = 0-2



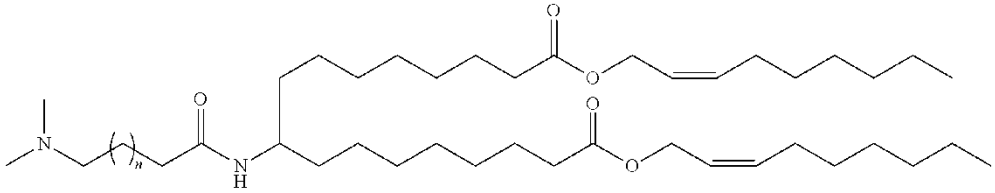
R H, Me
n = 0-2



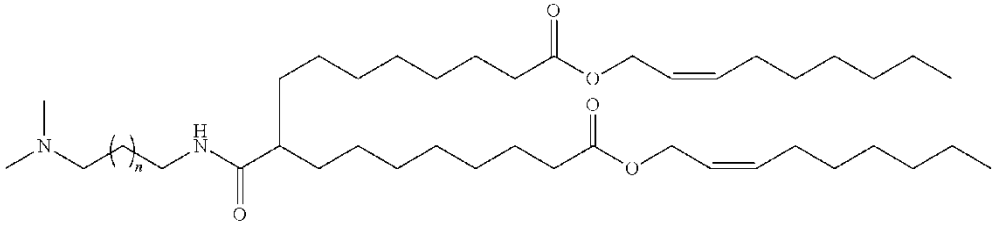
n 0-2



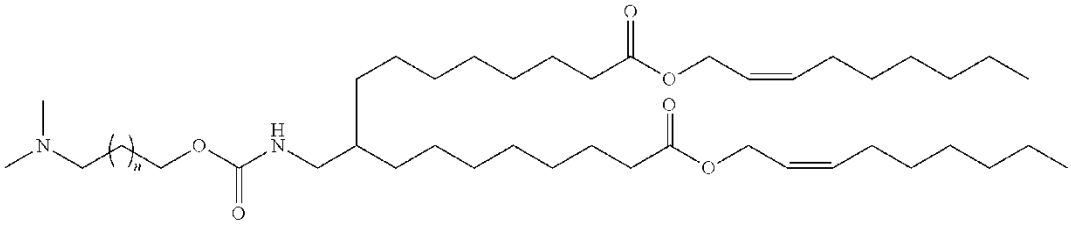
n = 0-2



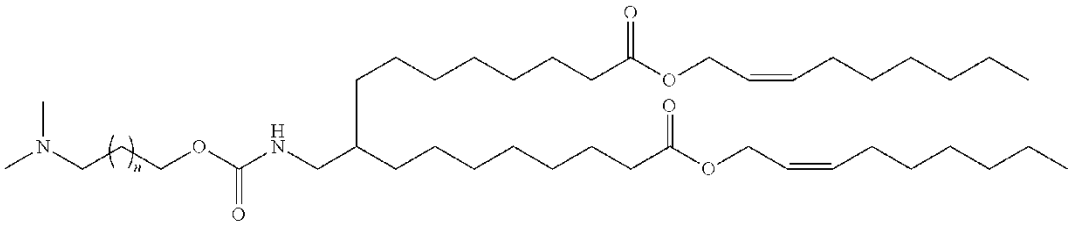
n = 0-2



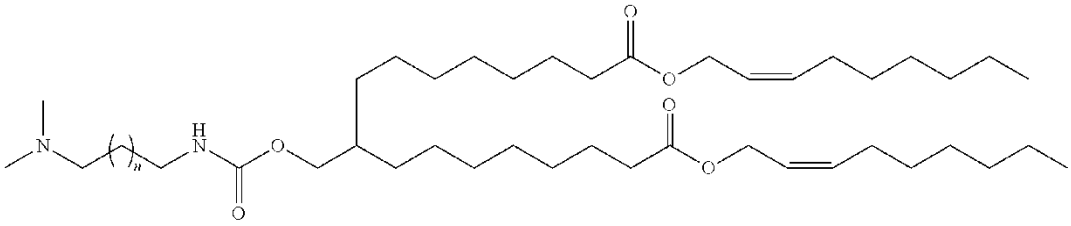
n 0-2



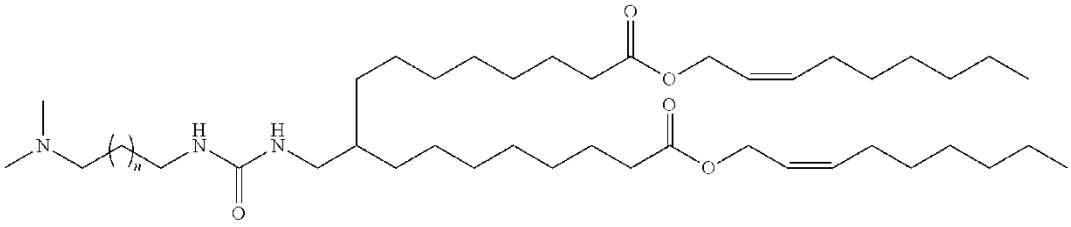
n = 0-2



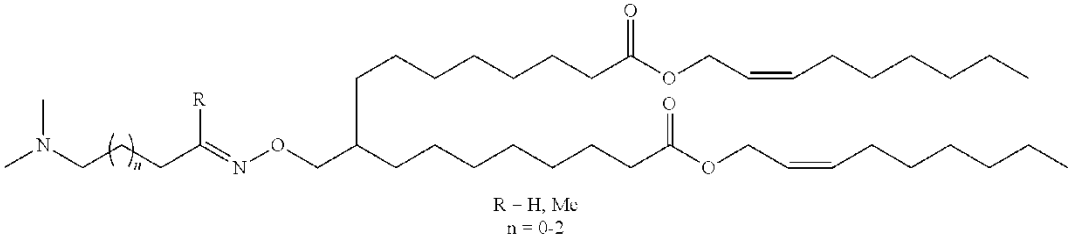
n = 0-2



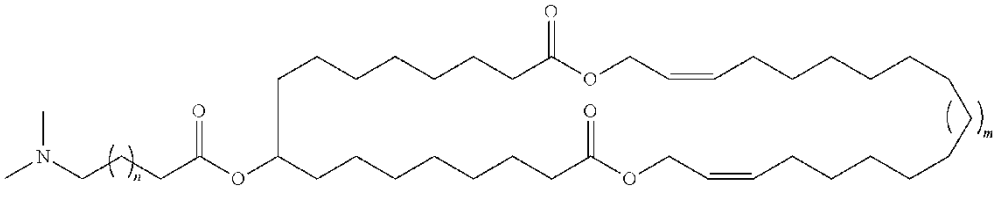
n = 0-2



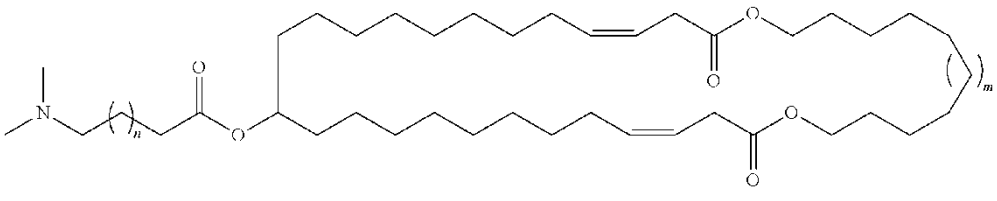
n = 0-2



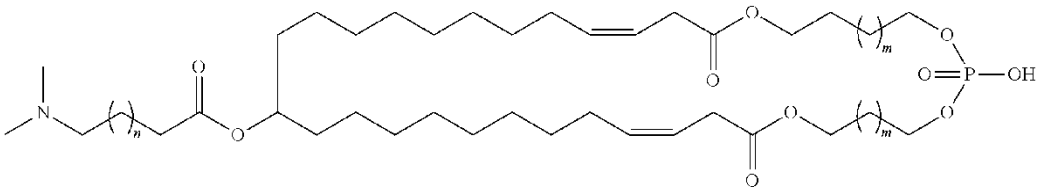
R – H, Me
n = 0-2



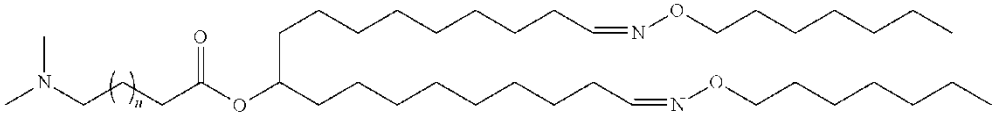
n = 0-2
m = 0-12



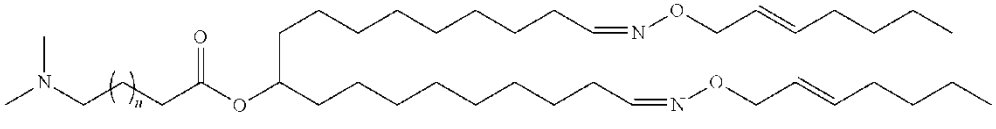
n = 0-2
m = 0-12



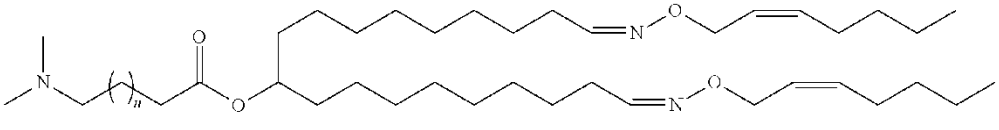
n 0-2
m = 0-12



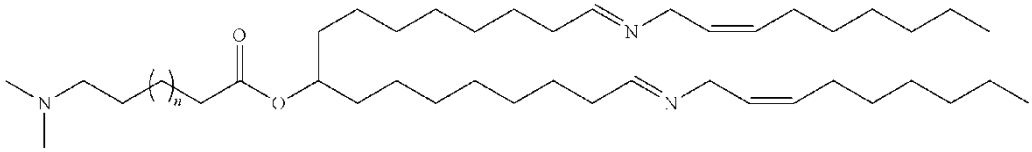
n = 0-2



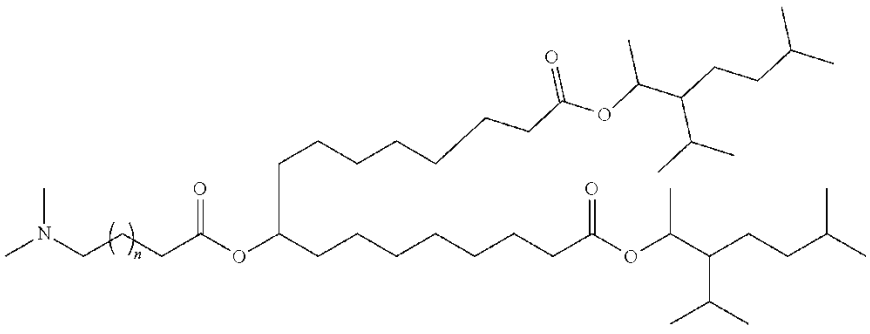
n = 0-2



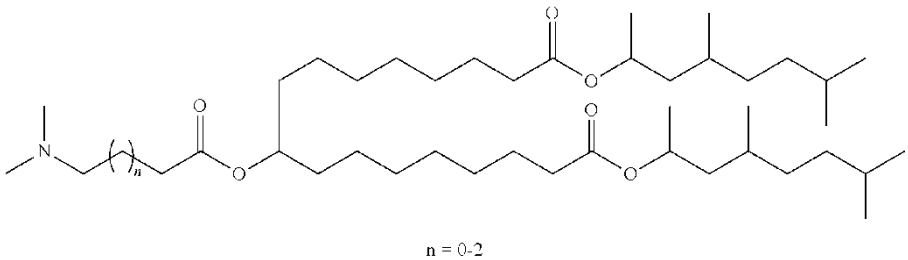
n = 0-2



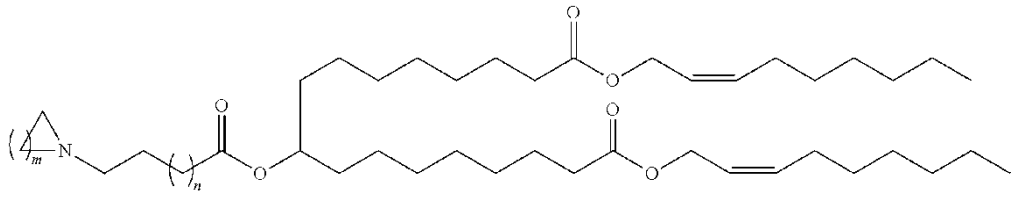
n = 0-2



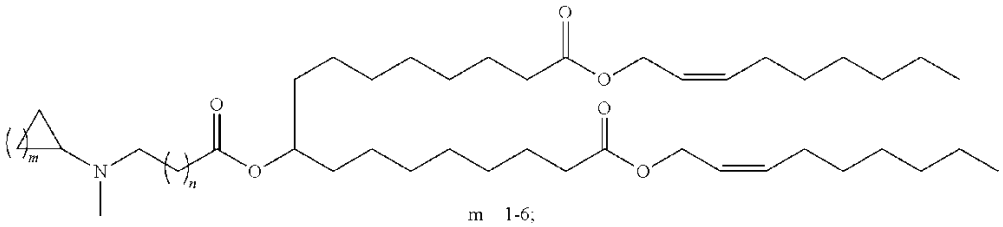
n = 0-2



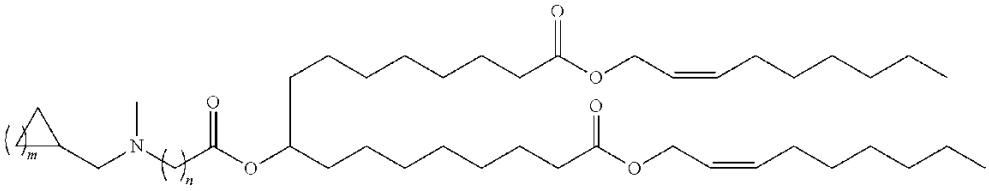
n = 0-2



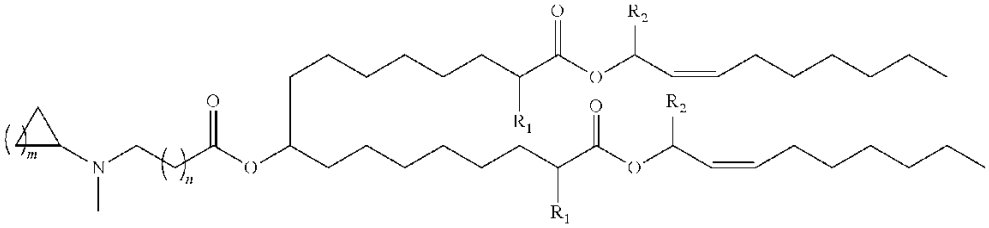
m 1-6;
n = 0-3



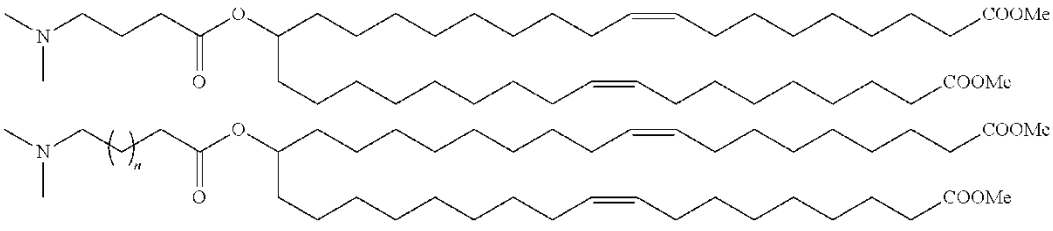
m 1-6;
n = 0-5



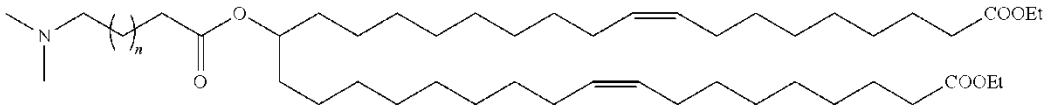
m 1-6;
n = 0-5



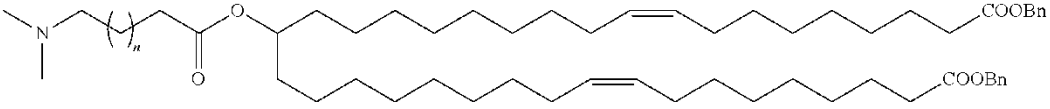
m = 1-6; n = 0-3
$R_1 = R_2$ = Me, Et, iPr etc.



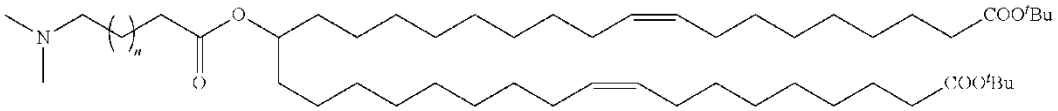
n = 0-2
(n = 1; ALNY-322



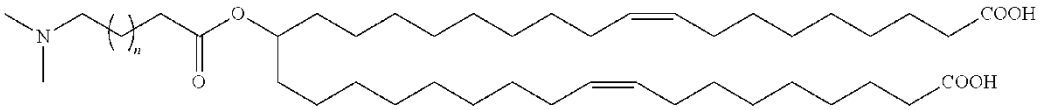
n = 0-2



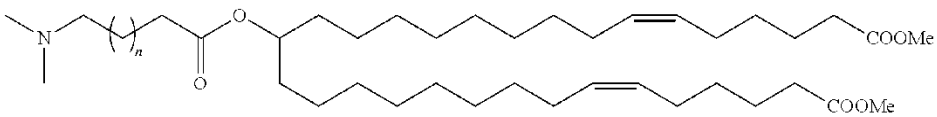
n = 0-2



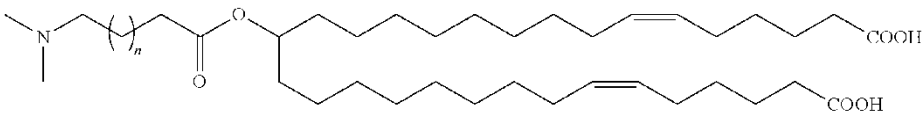
n 0-2



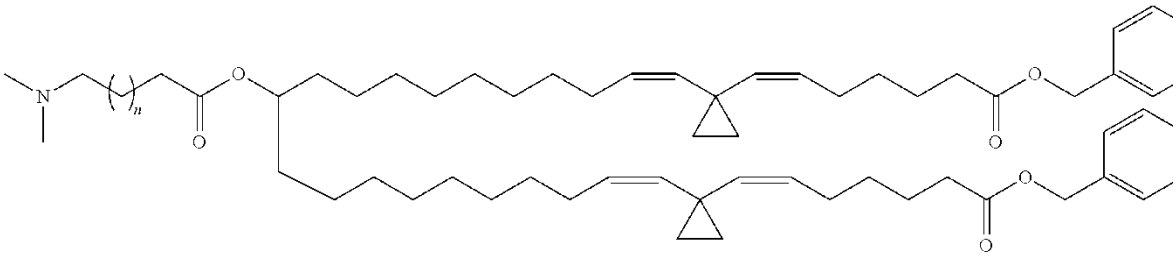
n = 0-2



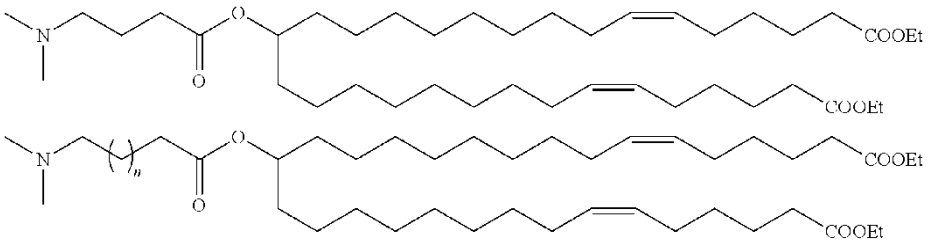
n = 0-2



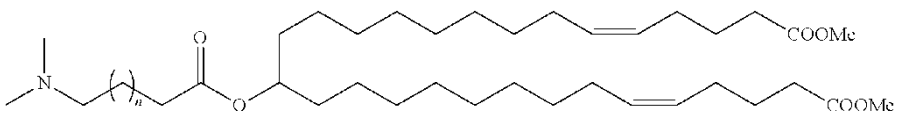
n = 0-2



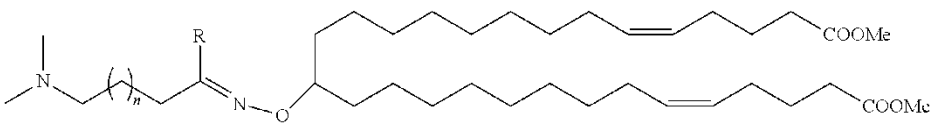
n = 0-2



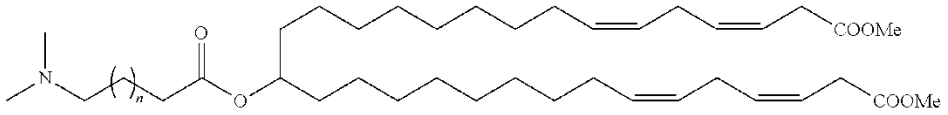
n = 0-2
(n = 1; ALNY-320



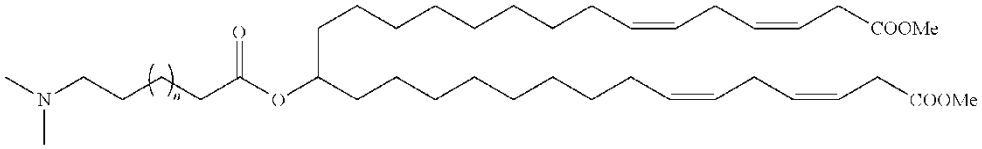
n = 0-2



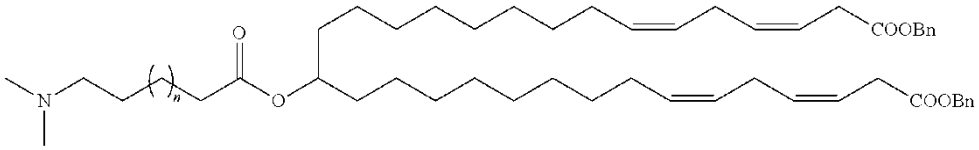
n 0-2
R = H, Me



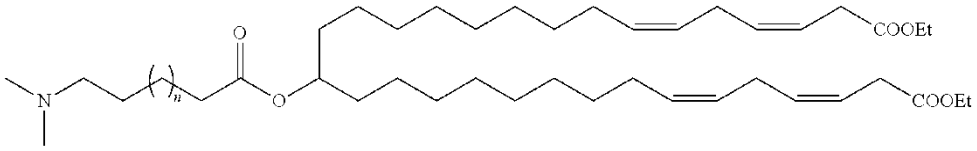
n = 0-2



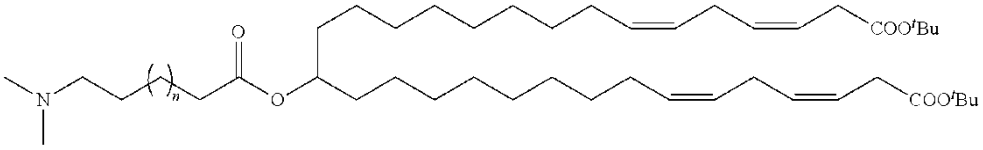
n = 0-2



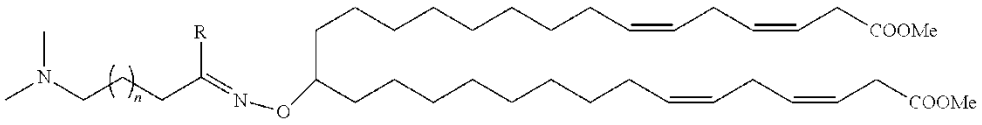
n = 0-2



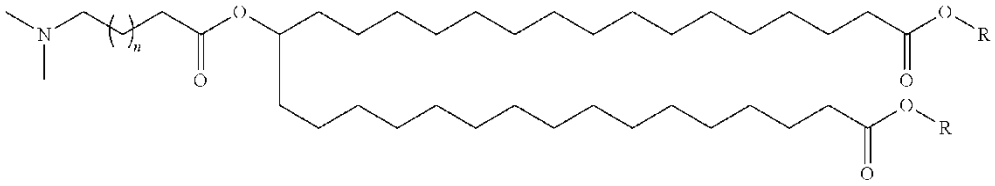
n = 0-2



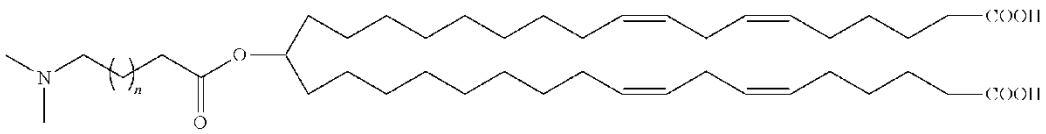
n = 0-2



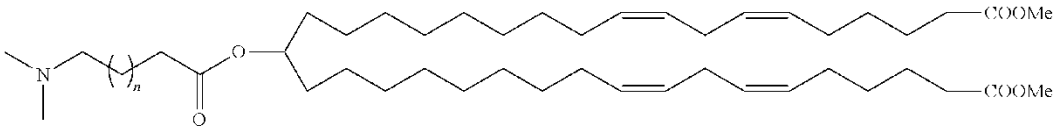
n = 0-2
R H, Me



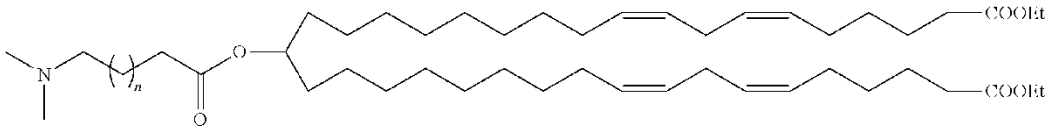
n = 0-2
R = Me, Et, Pr, Bn, t-Bu, Ph, alquilo, arilo



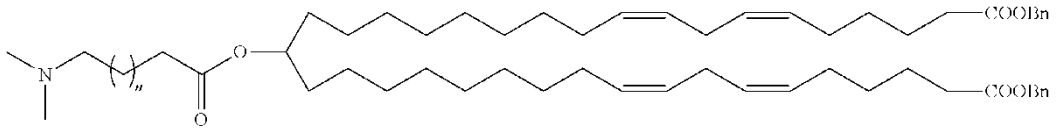
n = 0-2



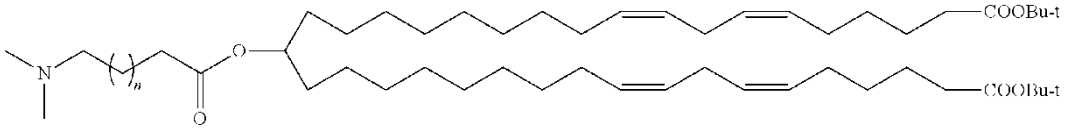
n = 0-2



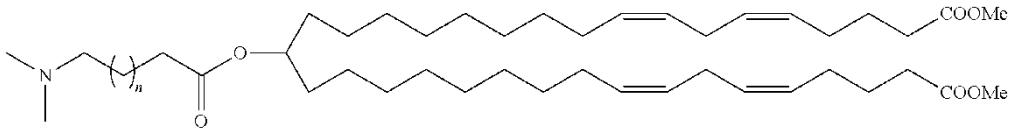
n = 0-2



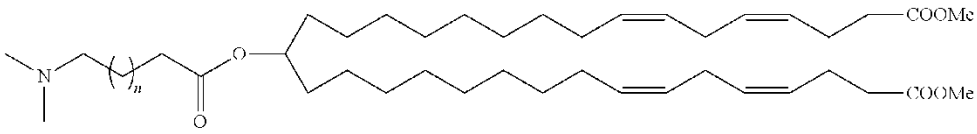
n = 0-2



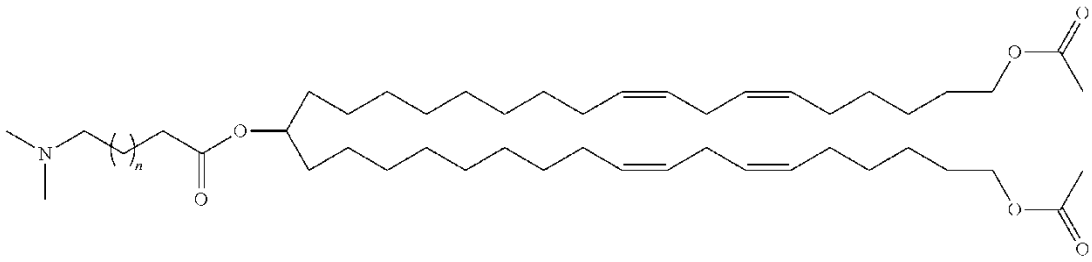
n = 0-2



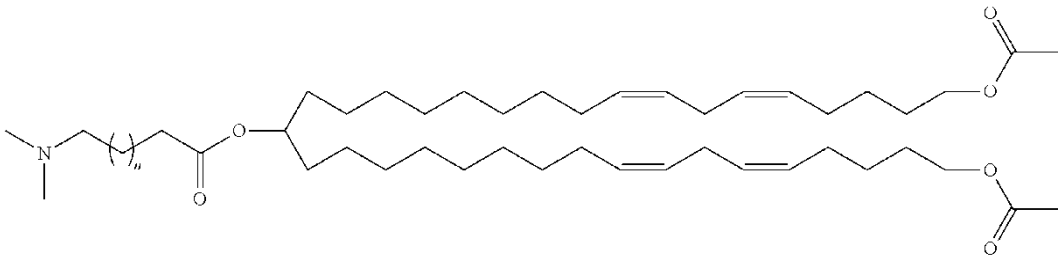
n 0-2



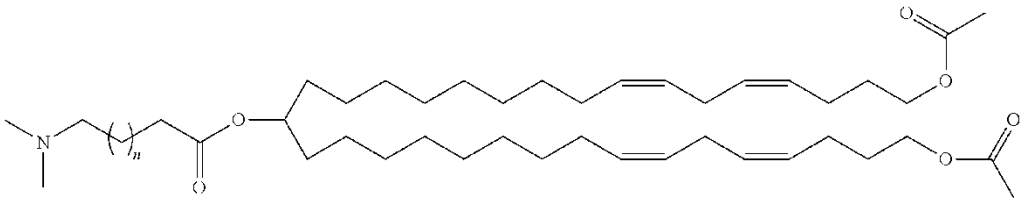
n = 0-2



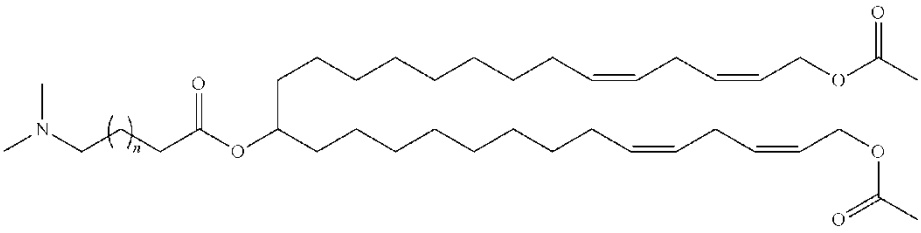
n = 0-2



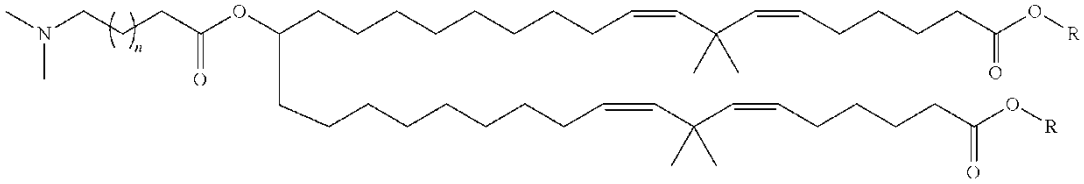
n = 0-2



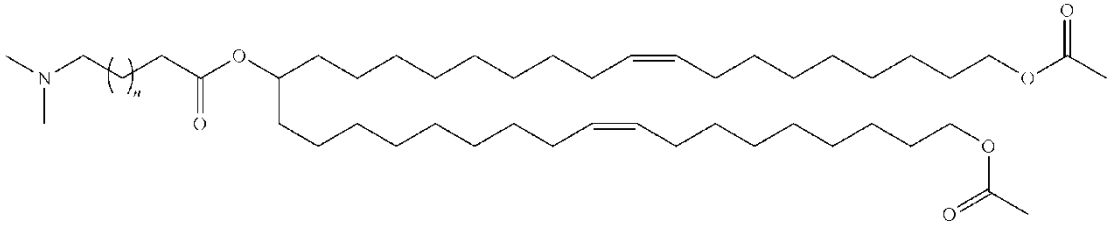
n = 0-2



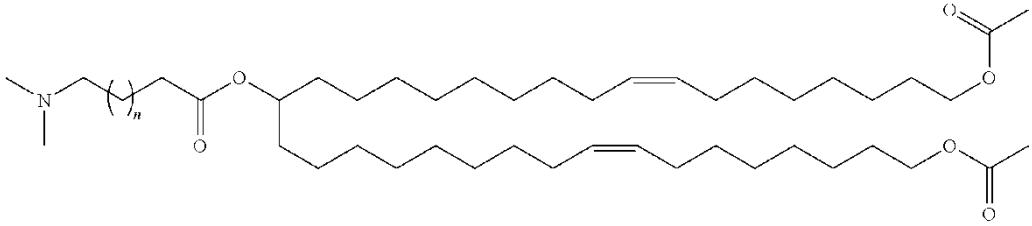
n = 0-2



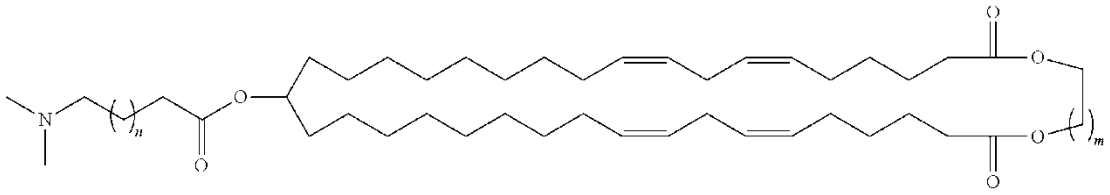
n = 0-2
R = Me, Et, Pr, Bn, t-Bu, Ph, a alquilo, arilo



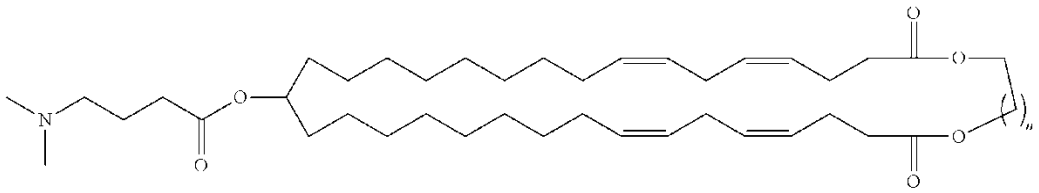
n = 0-2



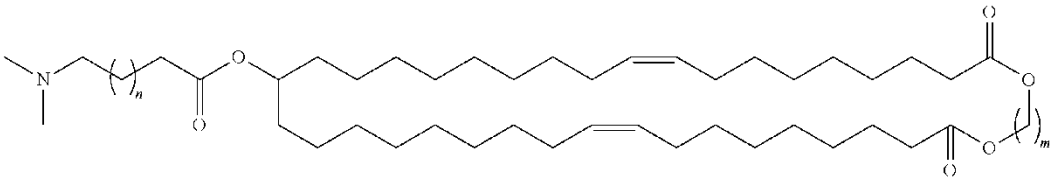
n = 0-2



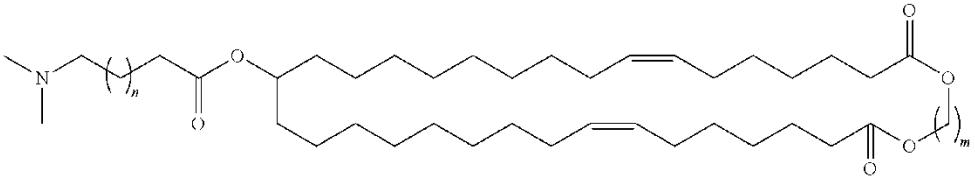
n = 0-2
m = 1-12



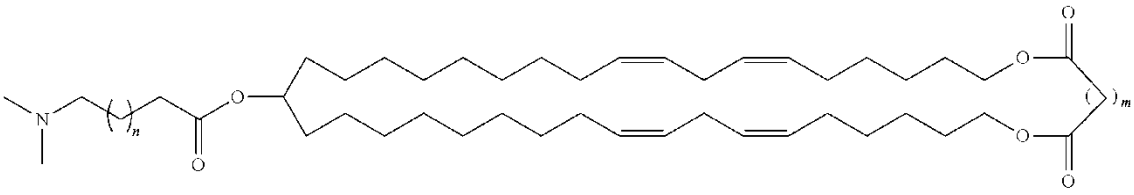
n = 1-12



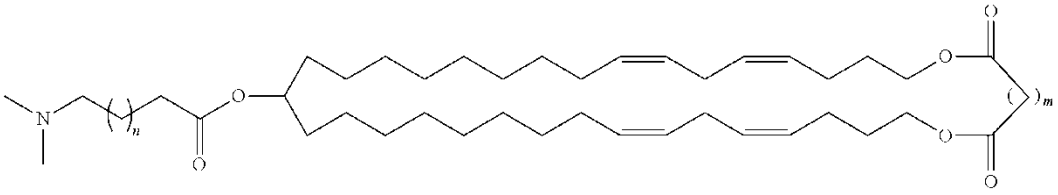
n = 0-2
m = 2-12



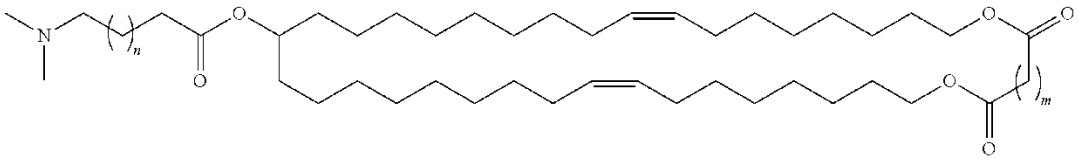
n = 0-2
m = 2-12



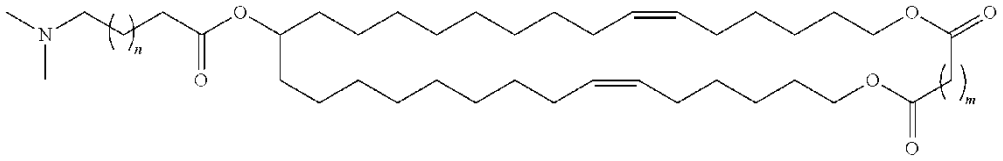
n = 0-2
m = 1-12



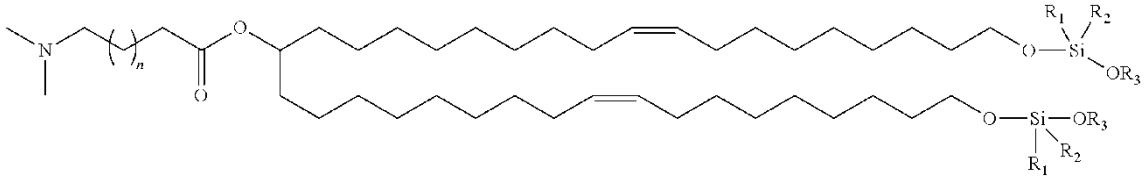
n = 0-2
m = 1-12



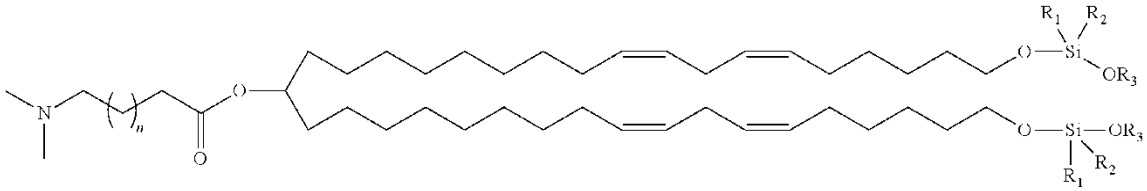
n = 0-2
m = 1-12



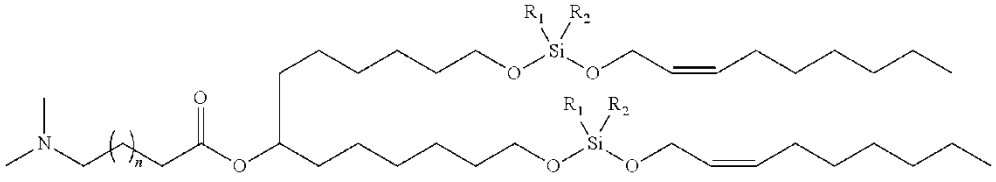
n = 0-2
m = 1-12



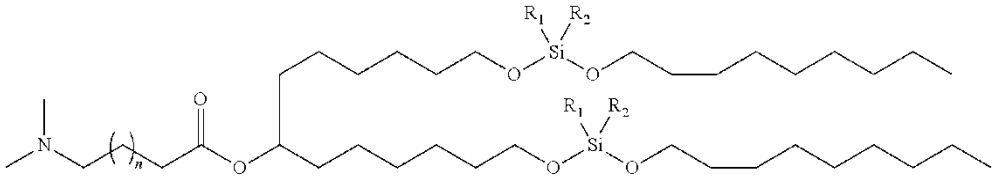
n = 0-2
$R_1 = R_2 = R_3$ = Me, Et, iPr



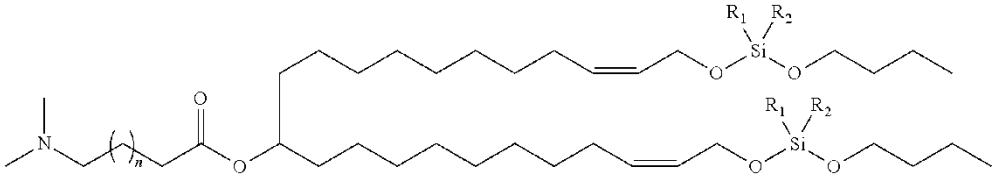
n = 0-2
$R_1 = R_2 = R_3$ = Me, Et, iPr



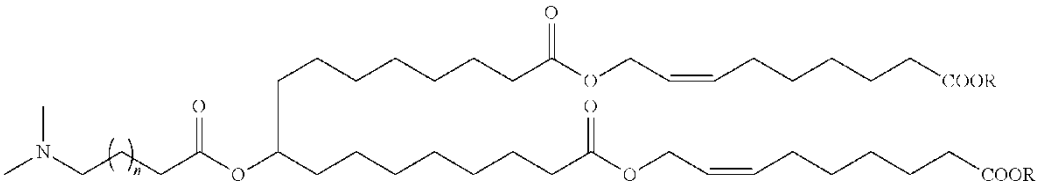
n = 0-2
$R_1 = R_2$ = Me, Et, iPr



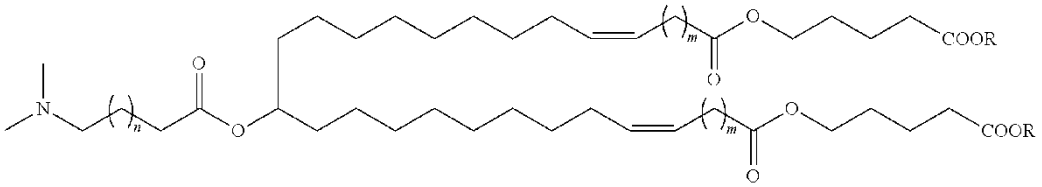
n = 0-2
$R_1 = R_2$ = Me, Et, iPr



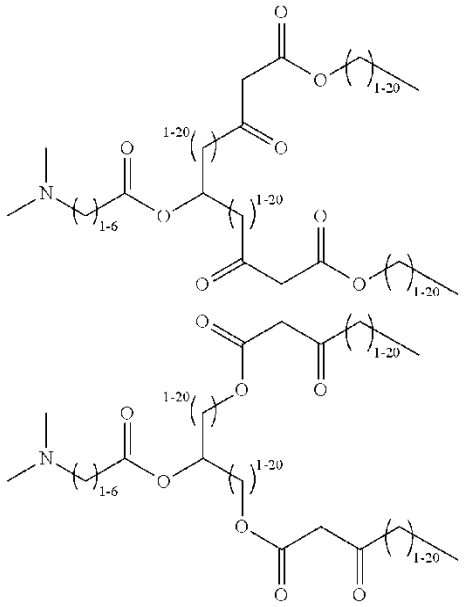
n = 0-2
$R_1 = R_2$ = Me, Et, iPr

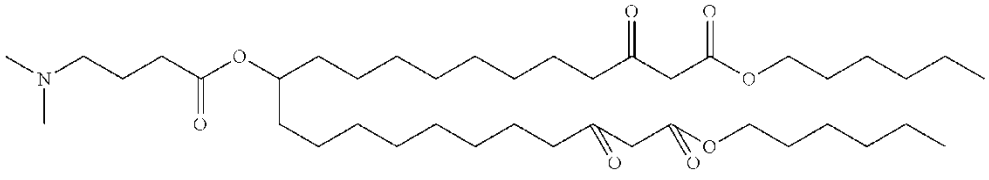


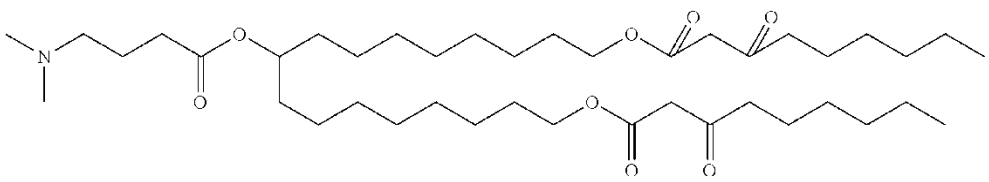
n = 0-2
R Me, Et, Pr, iPr, t-Bu, Bn, Ph, alquilo, arilo

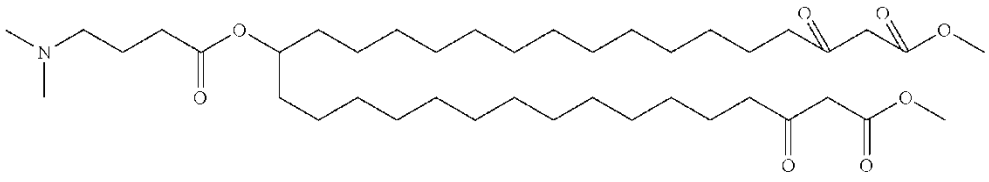


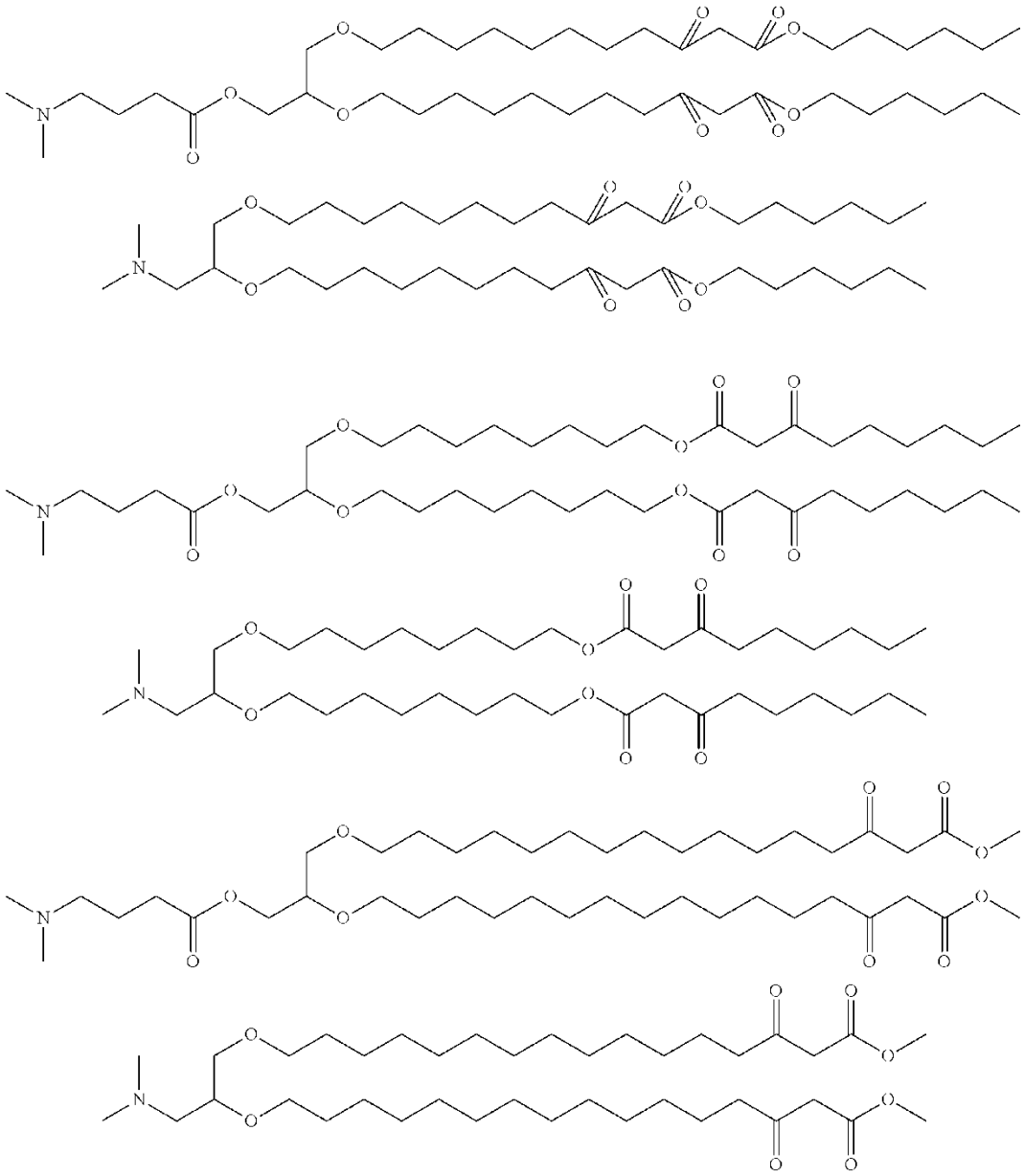
n = 0-2
m = 0-2
R = Me, Et, Pr, iPr, t-Bu, Bn, Ph, alquilo, arilo



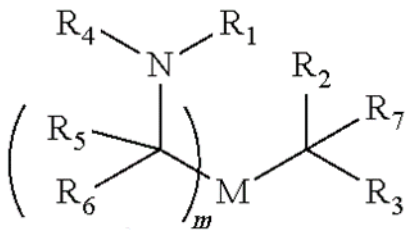








En una modalidad, el lípido catiónico tiene la estructura:



o una de sus sales o isómeros, en donde:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{5-30}, alquenilo de C_{5-20}, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-14}, alquenilo de C_{2-14}, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R_2 y R_3, junto con el átomo a que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en un carbociclo de C_{3-6}, $-(CH_2)nQ$, $-(CH_2)nCHQR$, -CHQR, $-CQ(R)_2$ y alquilo de C_{1-6} no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo, heterociclo, -OR, $-O(CH_2)nN(R)_2$, $-C(O)OR$, $-OC(O)R$, $-CX_3$, $-CX_2H$, $-CXH_2$, -CN, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, $-N(R)R_8$, $O(CH_2)nOR$, $-N(R)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(R)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, $-N(R)C(O)O$, $-N(O)C(O)R$, $-N(O)S(O)_2R$, $-N(O)C(O)O$, $-N(O)C(O)N(R)_2$, $-N(O)C(S)N(R)_2$, $-N(O)C(=NR_9)N(R)_2$, $-N(O)C(=CHR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)N(R)_2$, $-C(=NR_9)R$, -C(O)N(R)OR y $-C(R)N(R)_2C(O)OR$, y cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C2-3 y H;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(O)O-

, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, $-S(O)_2-$, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-3} y H;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo de C_{3-6};

R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO_2, alquilo de C_{1-6}, -OR, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2N(R)_2$, alquenilo de C_{2-6}, carbociclo de C_{3-6} y heterociclo;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-3} y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-18}, alquenilo de C_{2-18}, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{3-14} y alquenilo de C_{3-14};

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-12} y alquenilo de C_{2-12};

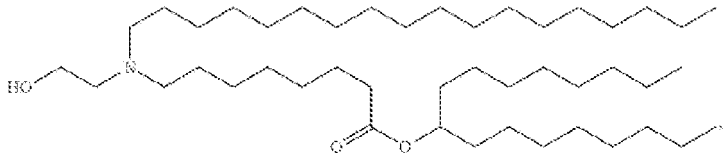
cada Y es independientemente un carbociclo de C_{3-6};

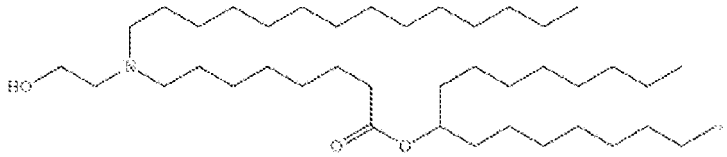
cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y

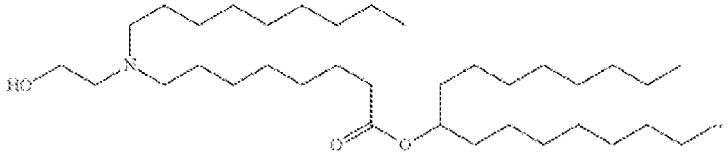
m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

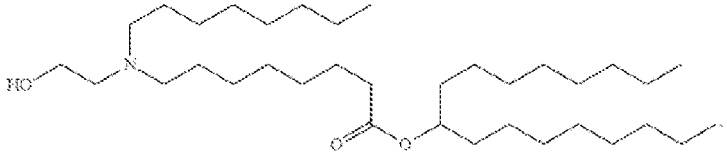
En otra modalidad más, el lípido catiónico se

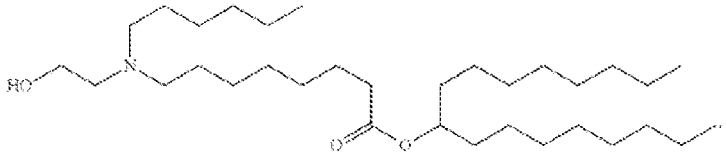
selecciona de los compuestos:

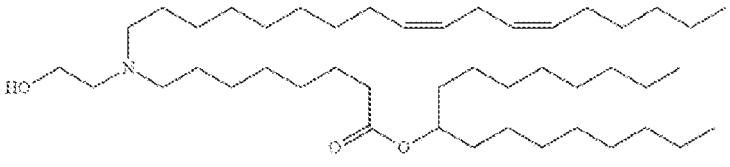


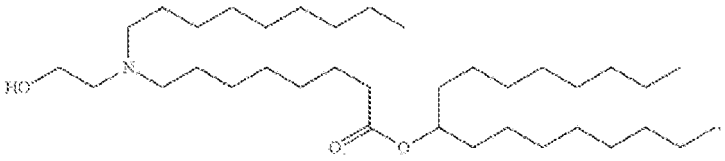


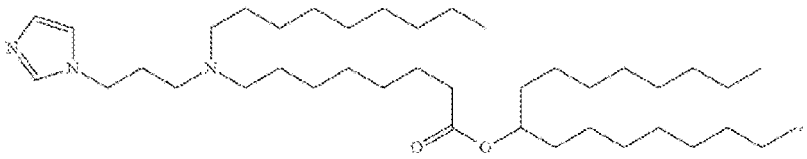


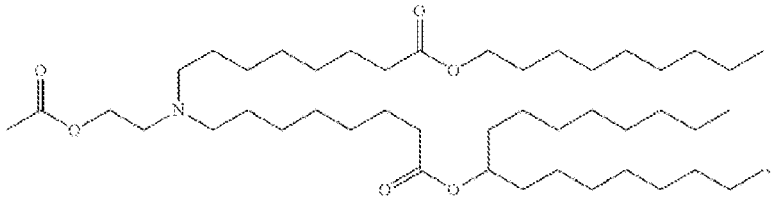


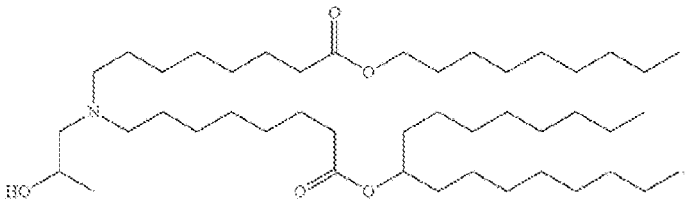


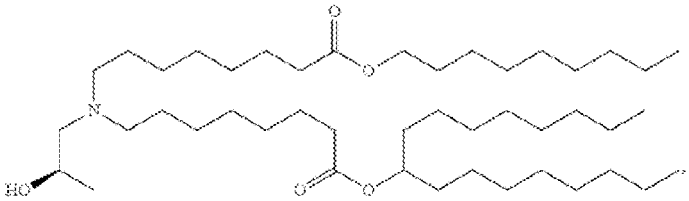


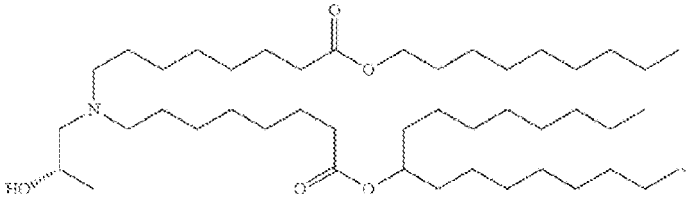


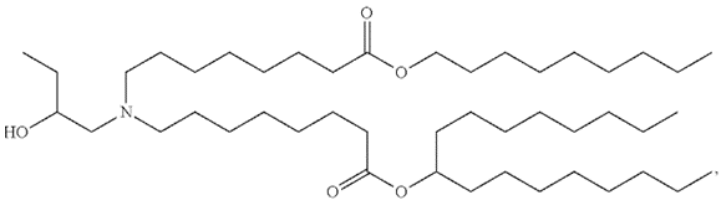


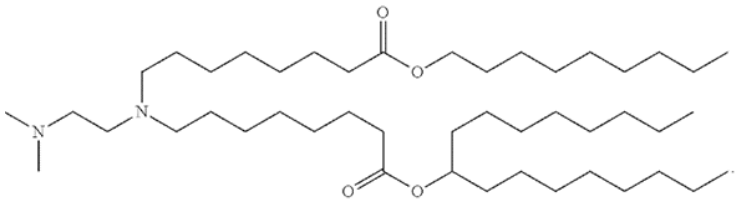


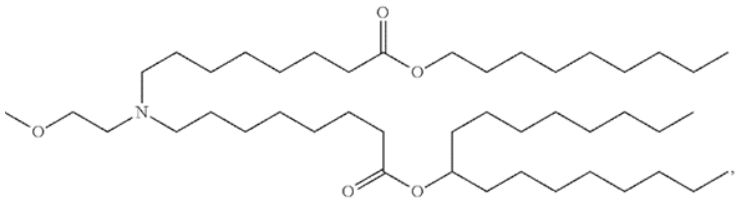


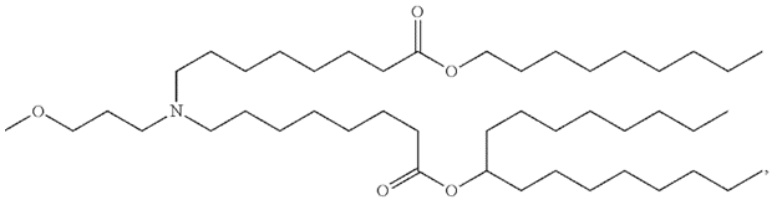


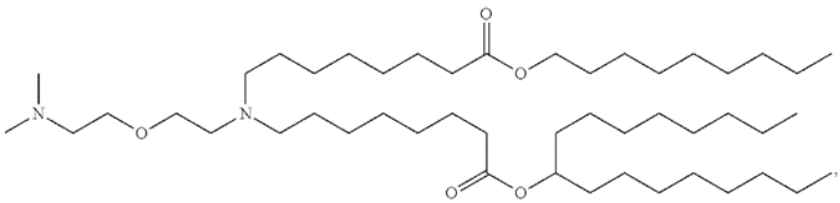


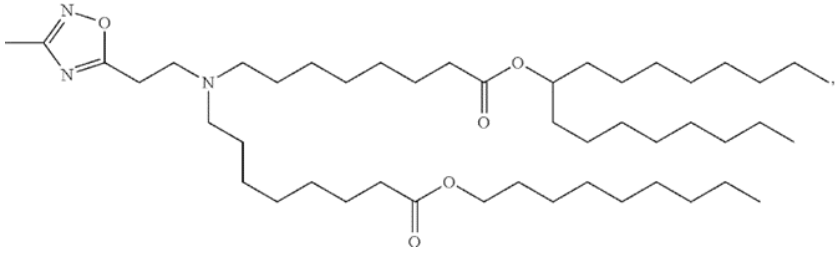


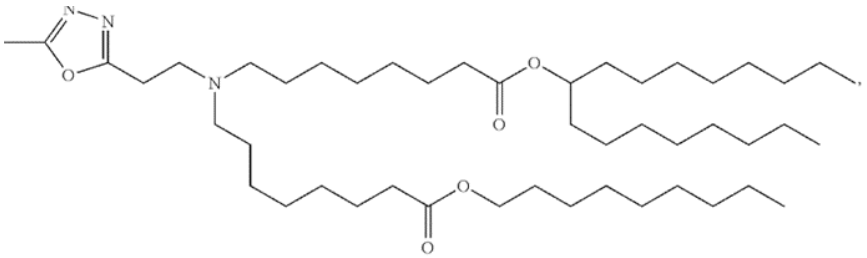


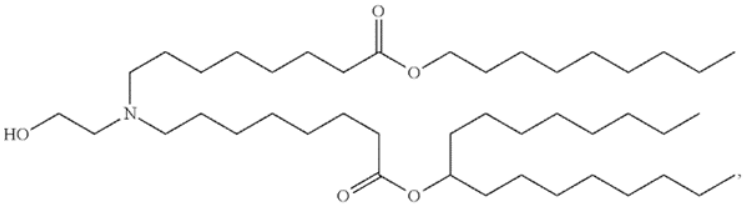


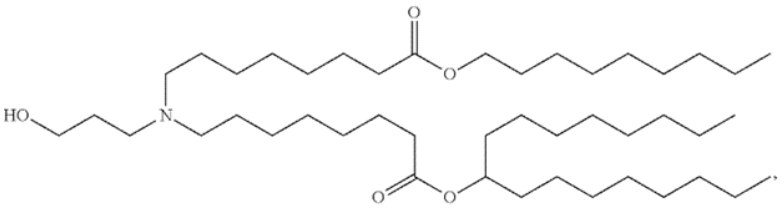


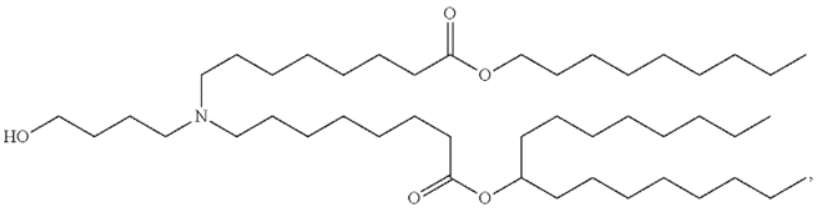


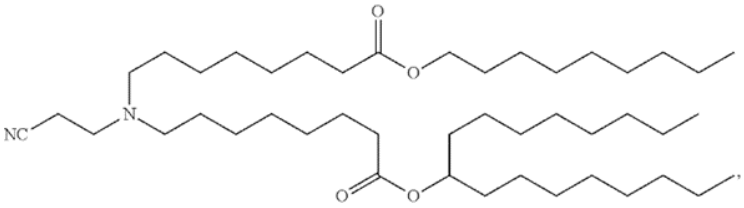


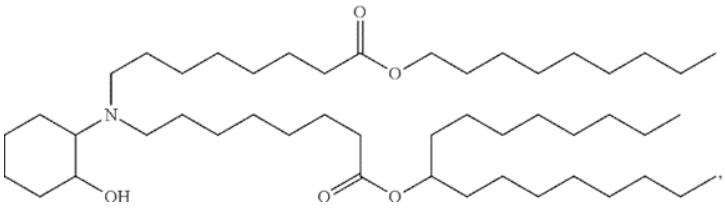


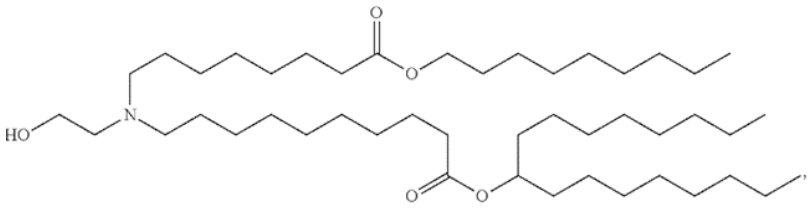


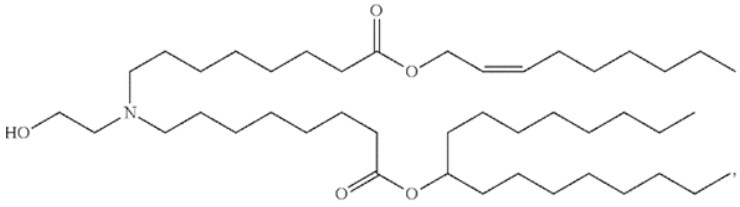


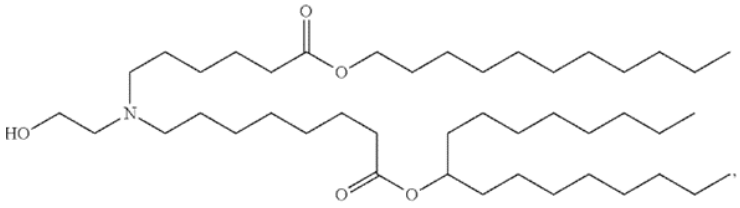


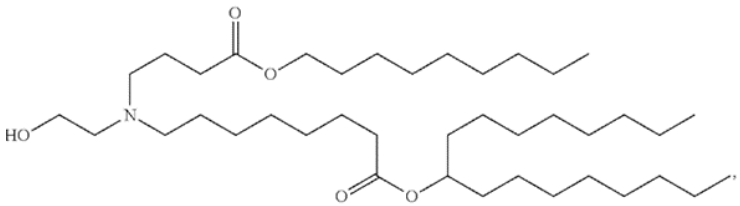


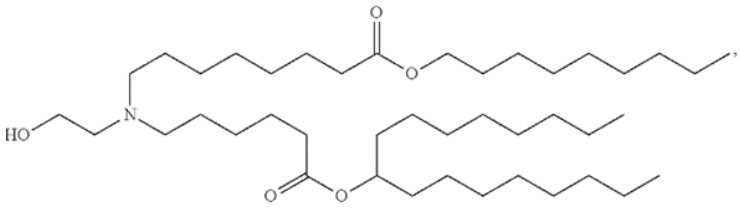


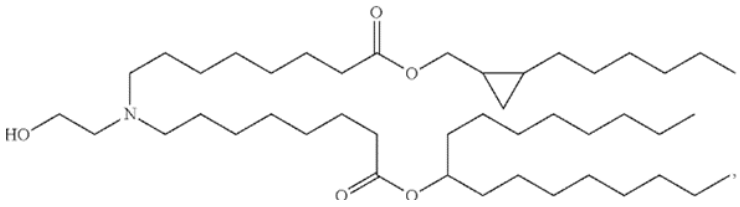


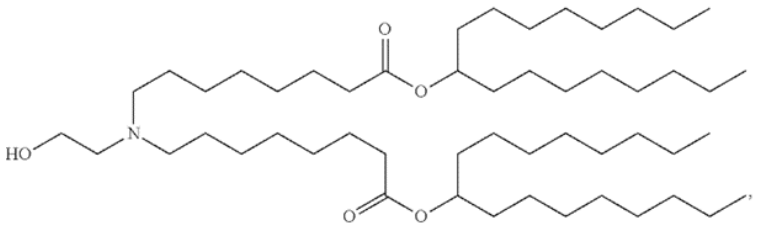


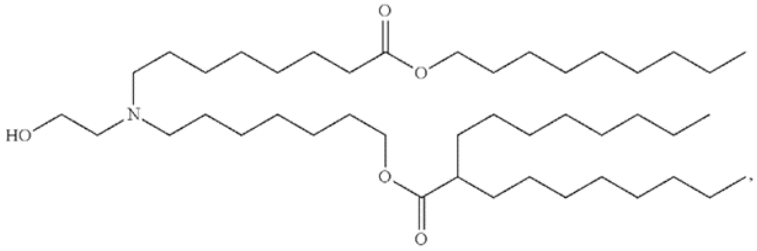


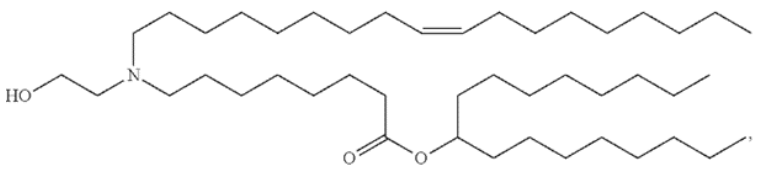


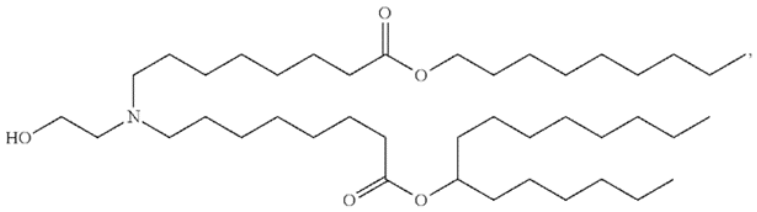


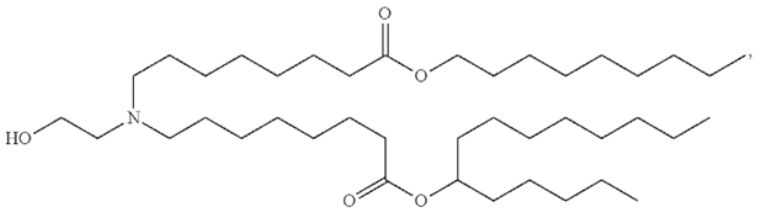


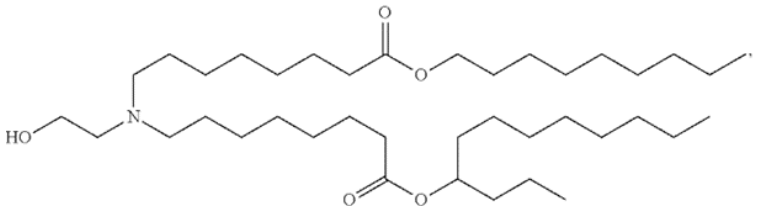


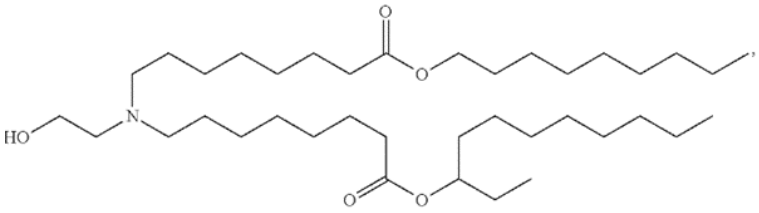


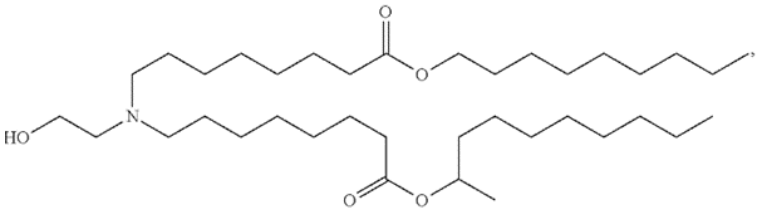


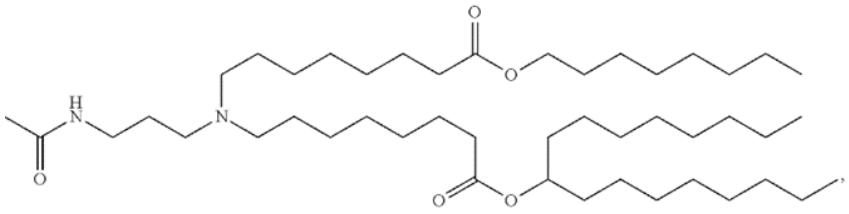


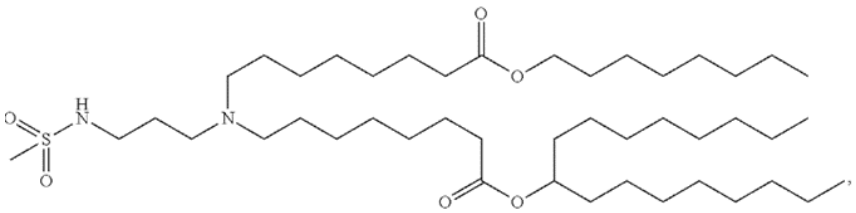


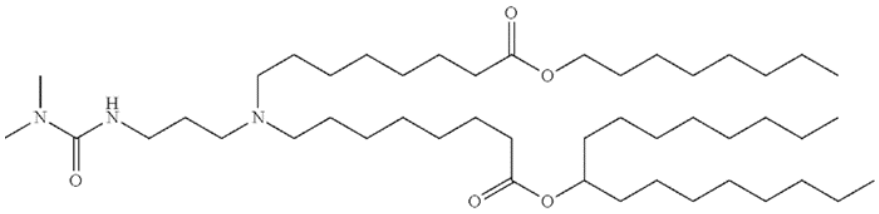


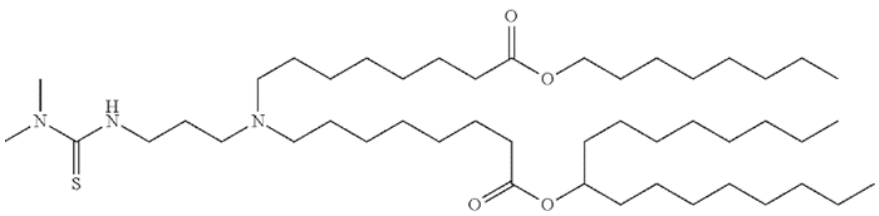


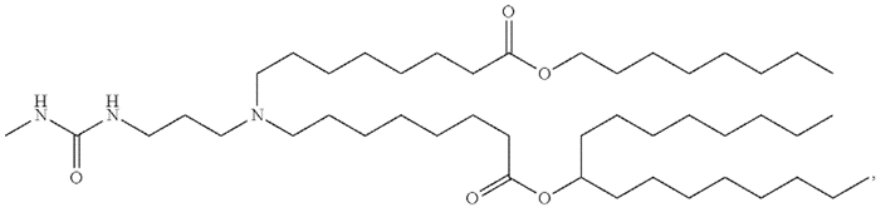


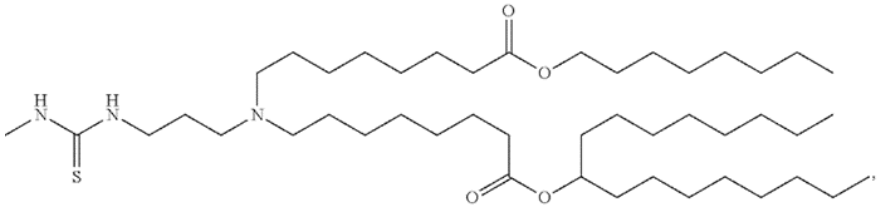


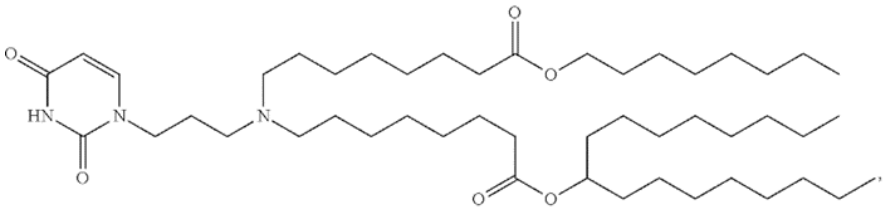


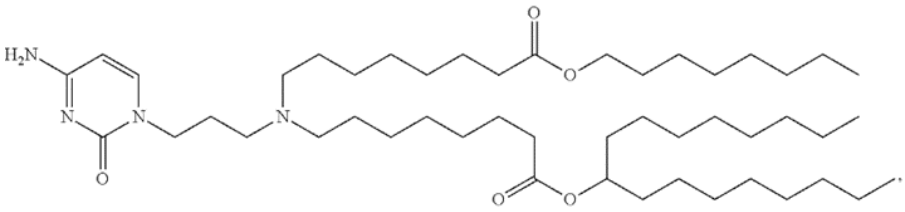


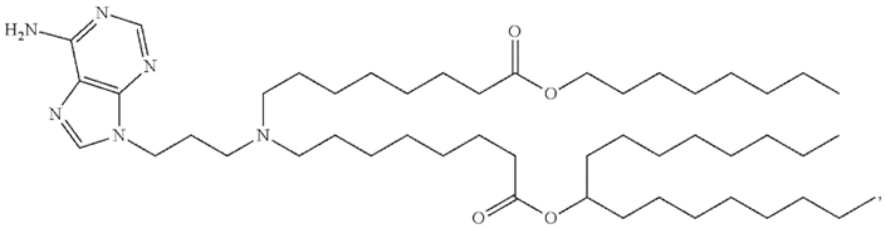


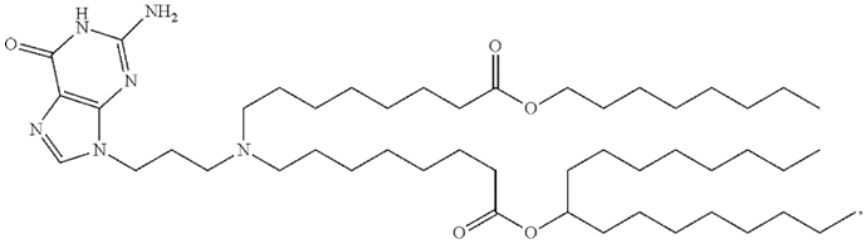


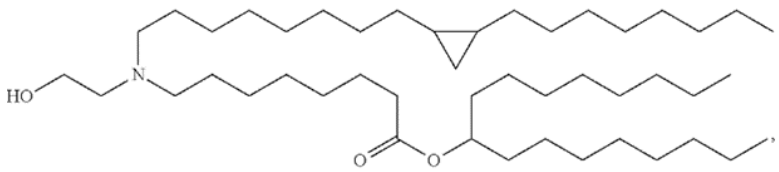


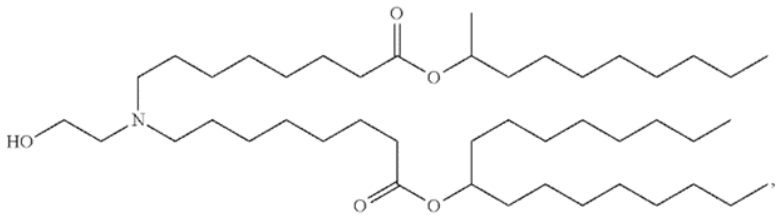


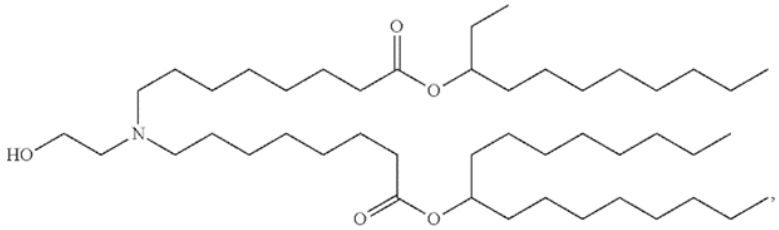


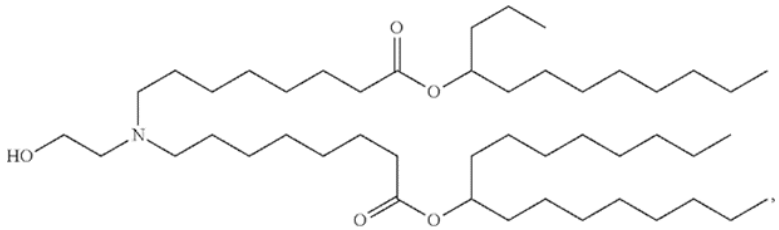


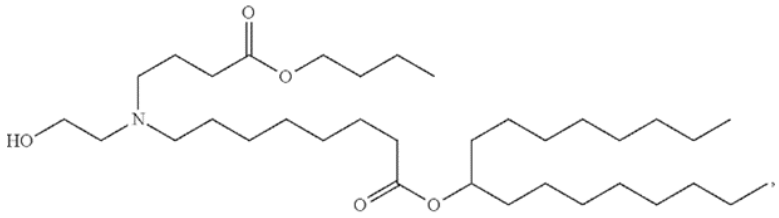


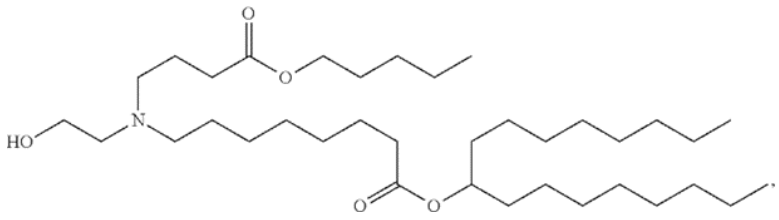


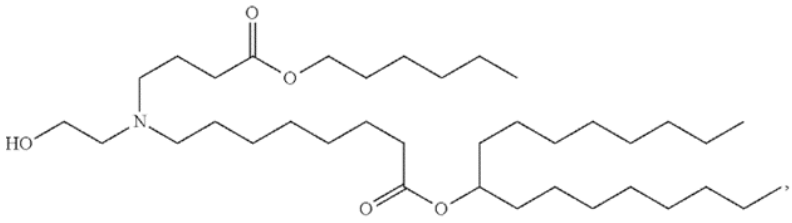


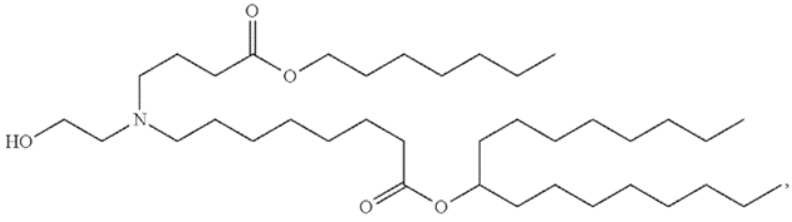


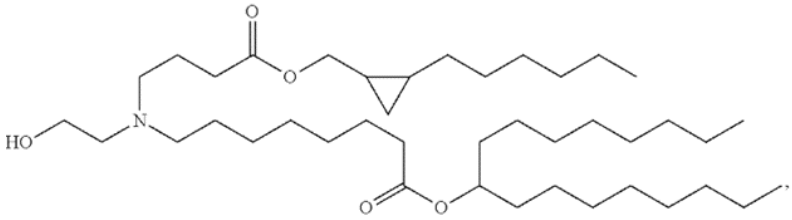


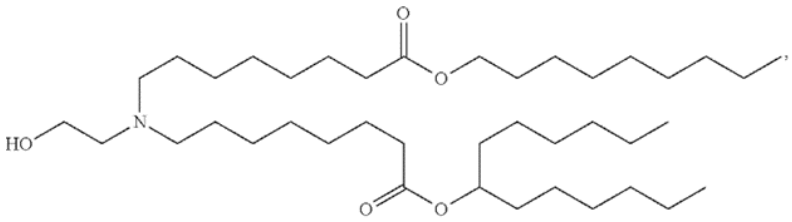


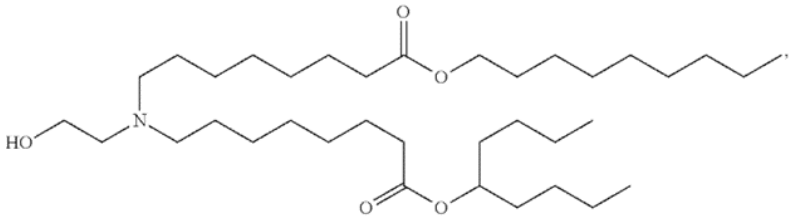


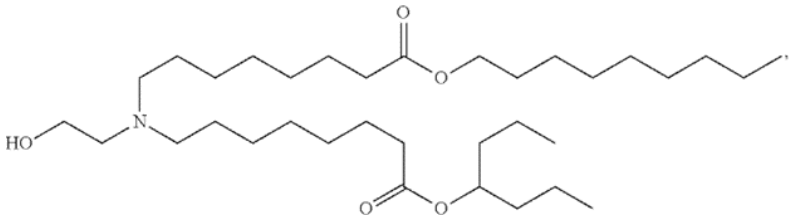


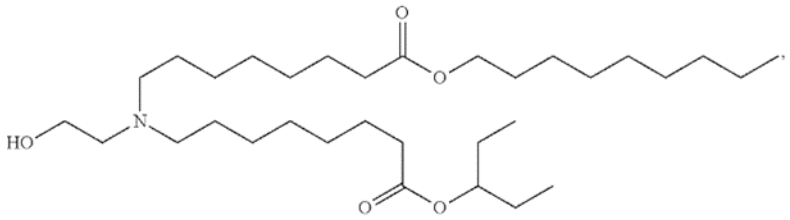


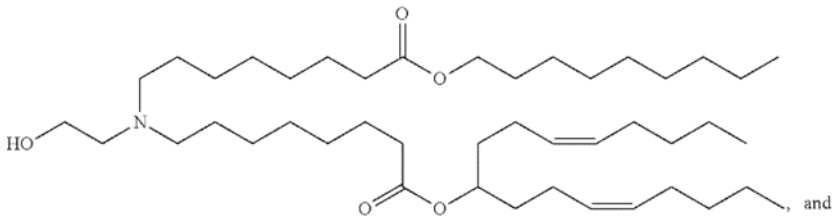


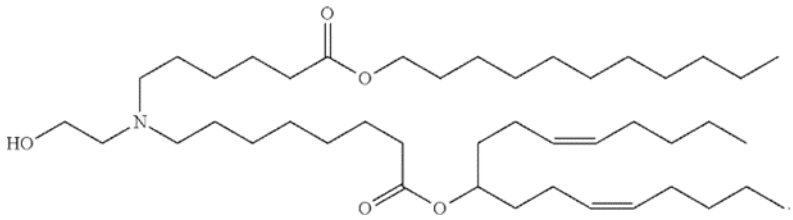




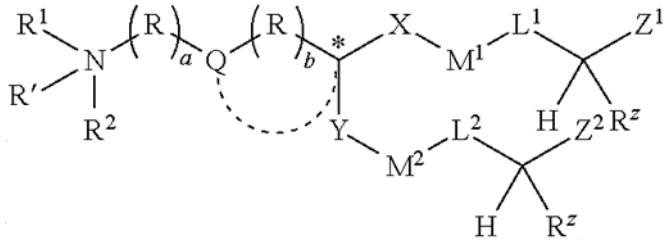








En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, en donde

R' está ausente, hidrógeno o alquilo de C_1-C_4;

con respecto a R^1 y R^2,

(i) R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilalquilo, heterociclo o R^{10}

opcionalmente sustituidos;

(ii) R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; o

(iii) uno de R^1 y R^2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, y el otro forma un anillo heterocíclico de 4-10 miembros o heteroarilo con (a) el átomo de nitrógeno adyacente y (b) el (R) un grupo adyacente al átomo de nitrógeno;

cada instancia de R es, independientemente, $-(CR^3R^4)-$;

cada aparición de R^3 y R^4 es, independientemente, H, halógeno, OH, alquilo, alcoxi, $-NH_2$, R^{10}, alquilamino o dialquilamino;

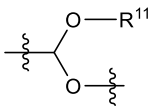
cada aparición de R^{10} se selecciona independientemente de PEG y polímeros a base de poli(oxazolina), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(glicerol), poli(N-vinilpirrolidona), poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida] y poli(aminoácidos), en donde (i) el PEG o polímero es lineal o ramificado, (ii) el PEG o polímero está polimerizado por subunidades n, (iii) n es un grado de polimerización promediado en número entre 10 y 200 unidades, y (iv) el compuesto de la fórmula tiene como máximo dos grupos R^{10};

la línea discontinua a Q está ausente o es un enlace;

cuando la línea discontinua a Q está ausente, entonces Q está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C (O)N(R^4)-, -N(R5)C(O)-, -S-S-, -OC(O)O-, -ON=C(R^5)-, -C(R^5)=NO-, -OC(O)N(R^5)-, -N(R^5)C(O)N(R^5)-, -N(R^5)C(O)O-, -C(O)S-, -C(S)O- o -C(R^5)=NOC(O)-; o

cuando la línea discontinua a Q es un enlace, entonces (i) b es 0 y (ii) Q y el carbono terciario adyacente a él (C*) forman un grupo heterocíclico mono o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

cada aparición de R^5 es, independientemente, H o alquilo de C_1-C_4;

M^1 y M^2 son cada uno, independientemente, un grupo biodegradable seleccionado de -OC(O)-, -C(O)O-, -SC(O)-, -C(O)S-, -OC(S)-, -C(S)O-, -S-S-, -C(R^5)=N-, -N=C(R^5)-, -C(R^5)=NO-, -ON=C(R^5)-, -C (O)(NR^5)-, -N(R^5)C(O)-, -C(S)(NR^5)-, -N(R^5)C(O)-, -N(R^5)C(O)N (R^5)-, -OC(O)O-, -OSi(R^5)$_2$O-, -C(O)(CR^3R^4)C(O)O- y -OC(O)(CR^3R^4)C(O)-, o  en donde R^{11} es un alquilo o alquenilo de C_2-C_8;

cada aparición de R^z es, independientemente, alquilo de C_1-C_8;

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

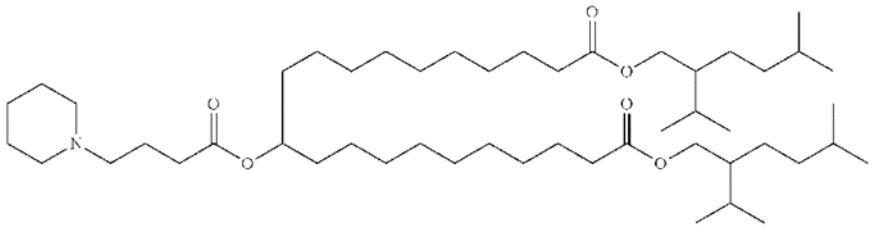
b es 0, 1, 2 o 3;

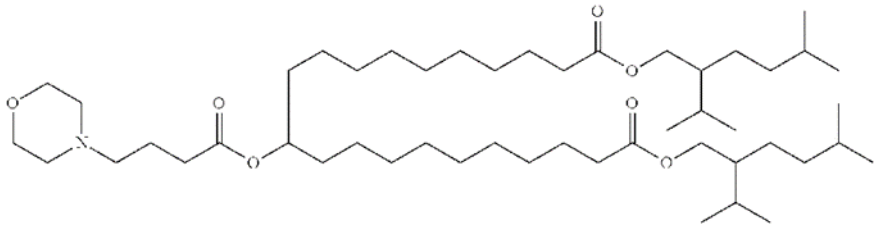
L^1 y L^2 son cada uno, independientemente, alquileno de C_1-C_5 o alquenileno de C_2-C_5;

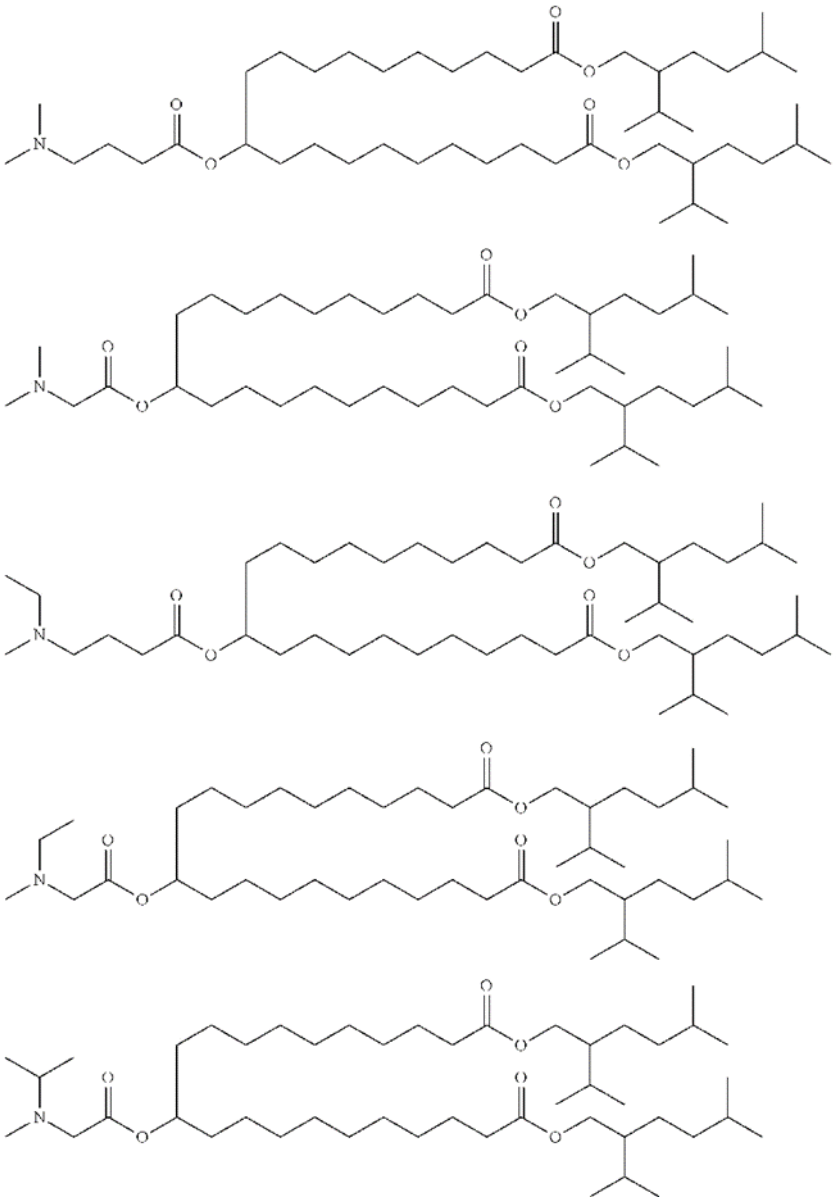
X e Y son cada uno, independientemente, alquileno o alquenileno; y

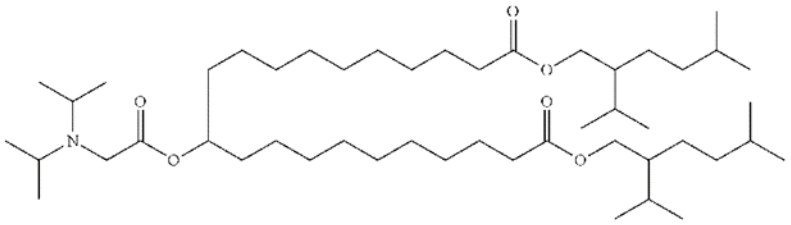
Z^1 y Z^2 son cada uno, independientemente, alquilo de C_8-C_{14} o alquenilo de C_8-C_{14}, en donde el grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor en la posición alfa en un doble enlace que está entre el doble enlace y el extremo de Z^1 o Z^2, y con la condición de que el extremo de al menos uno de Z^1 y Z^2 esté separado del grupo M^1 o M^2 por al menos 8 átomos de carbono.

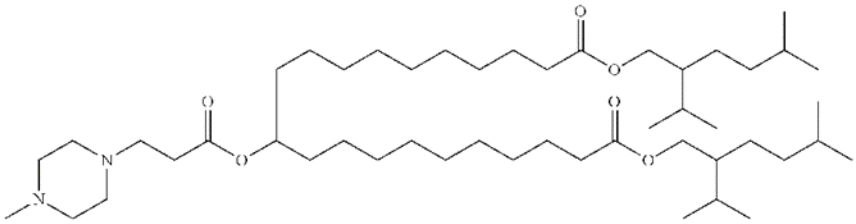
En otra modalidad más, el lípido catiónico seleccionado de los compuestos:

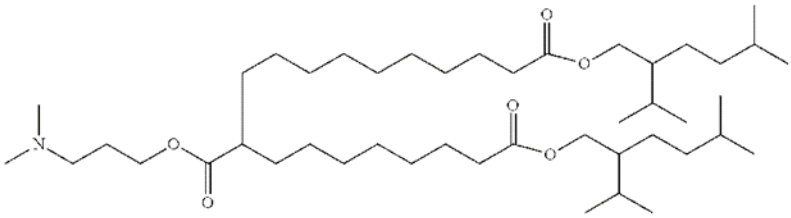


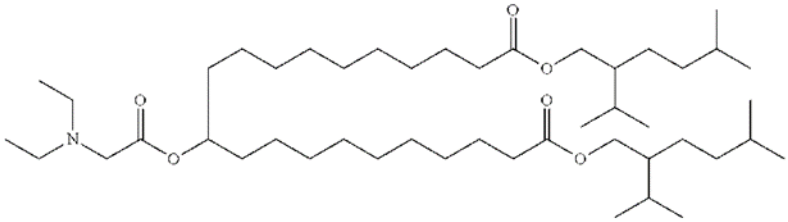


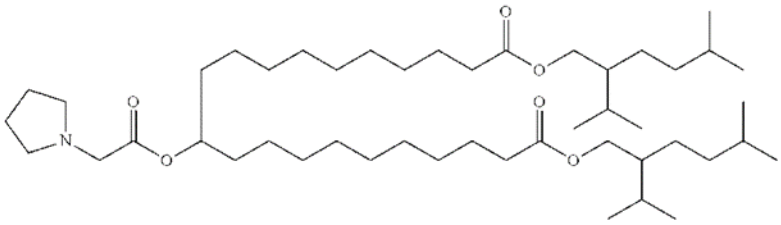


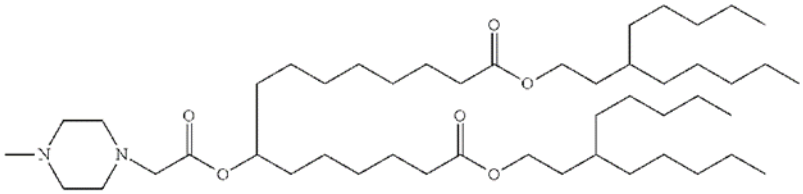


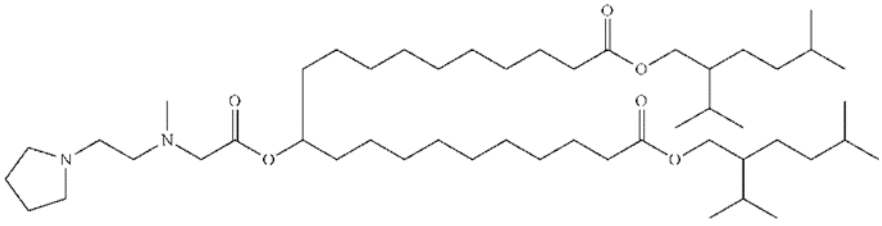


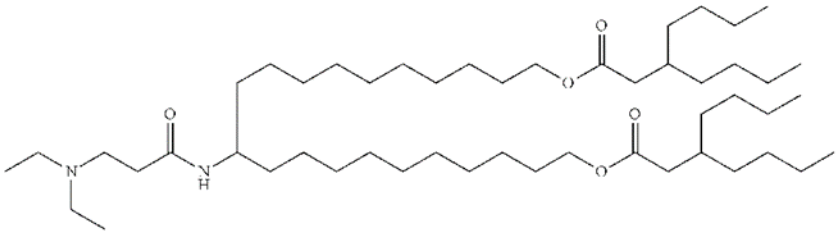


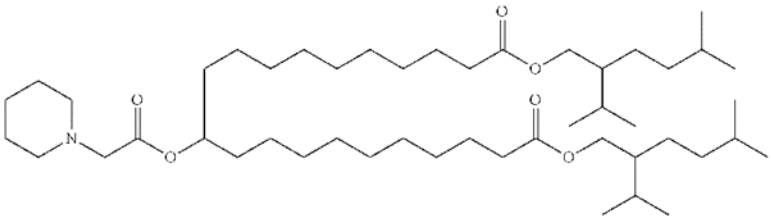


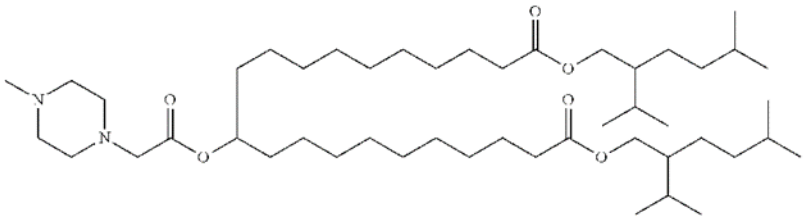


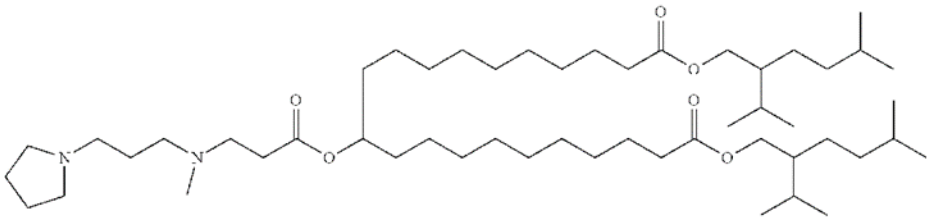


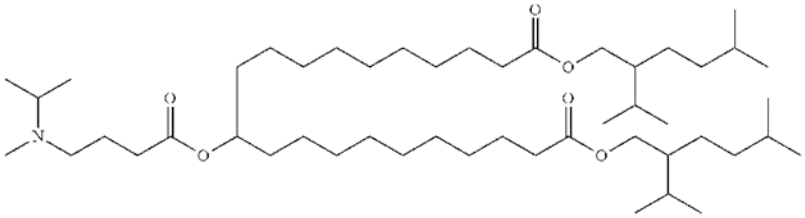


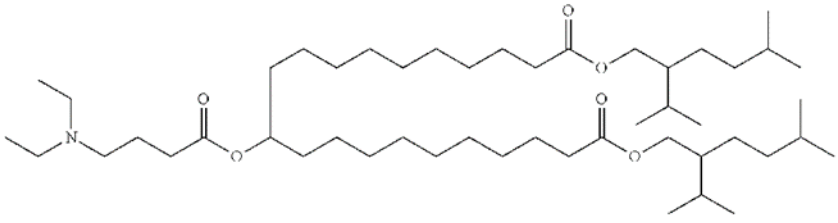


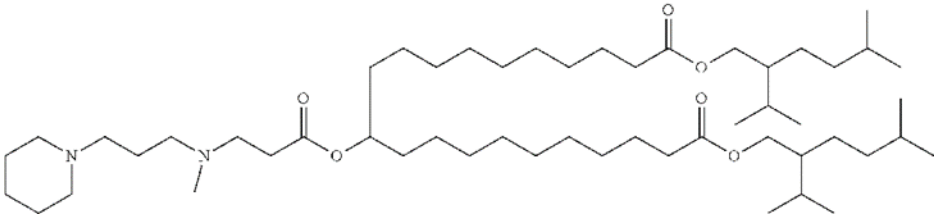


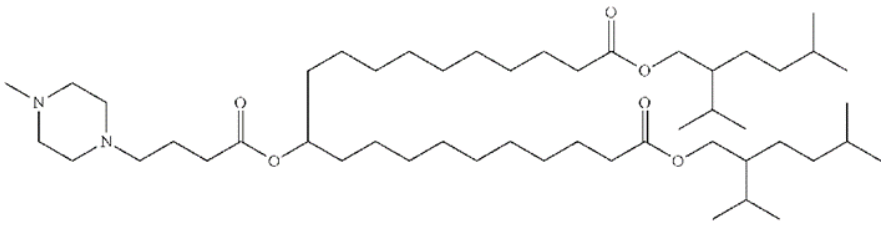


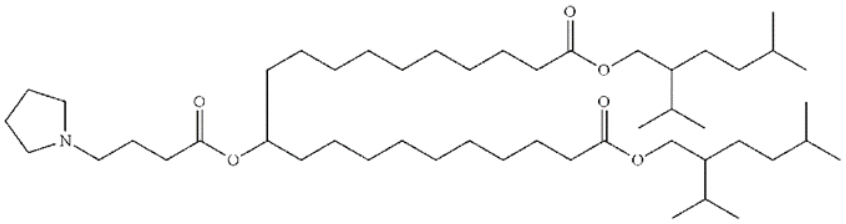


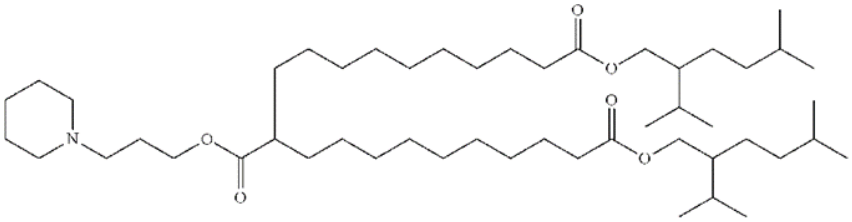


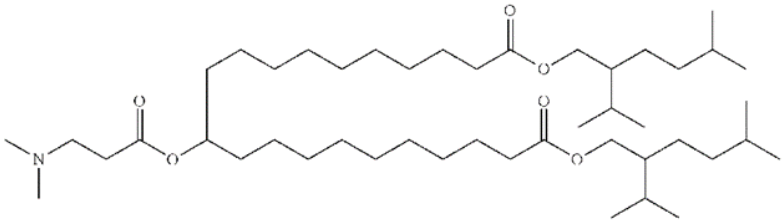


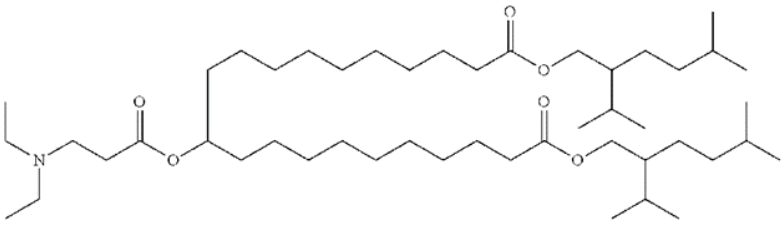


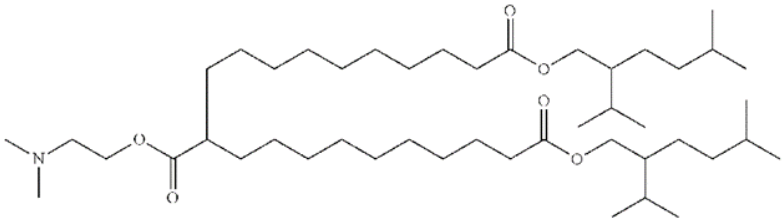


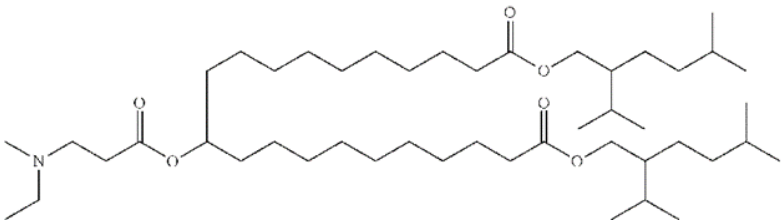


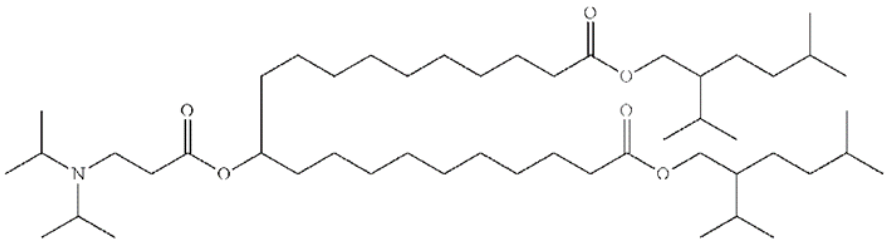


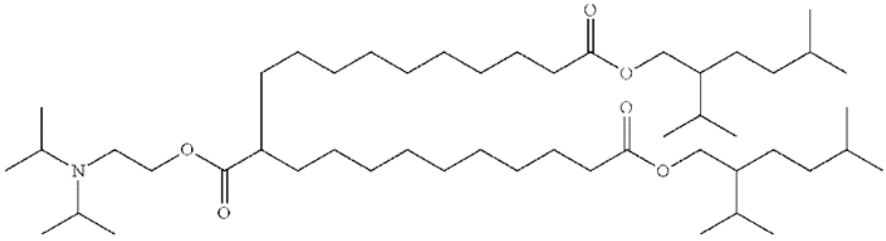


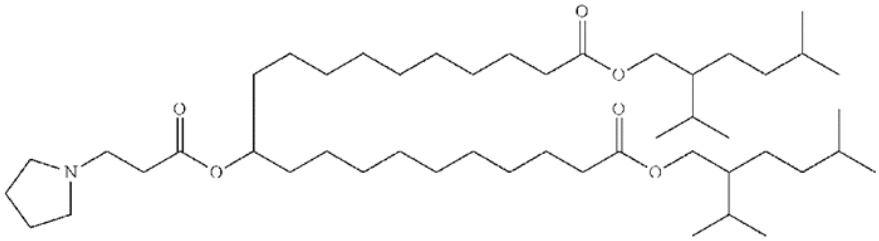


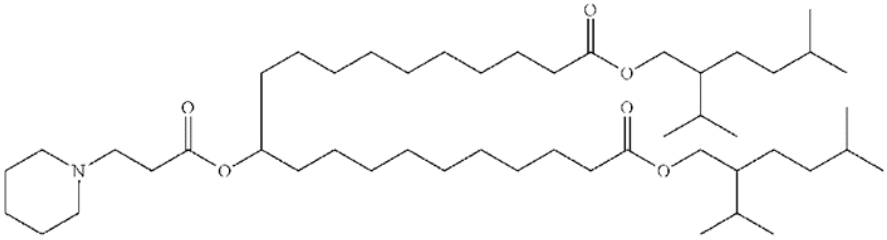


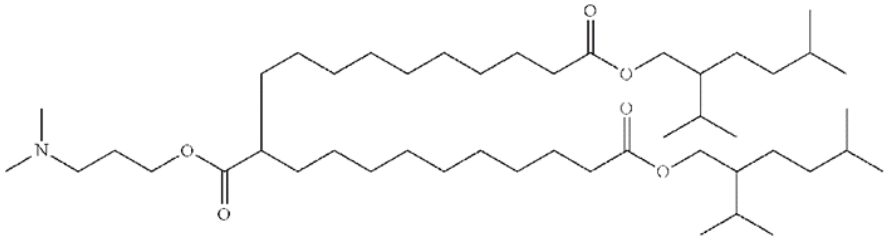


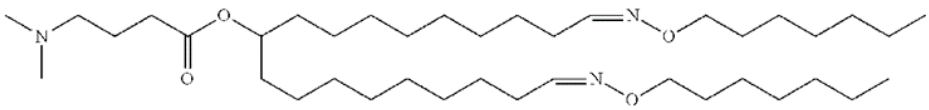


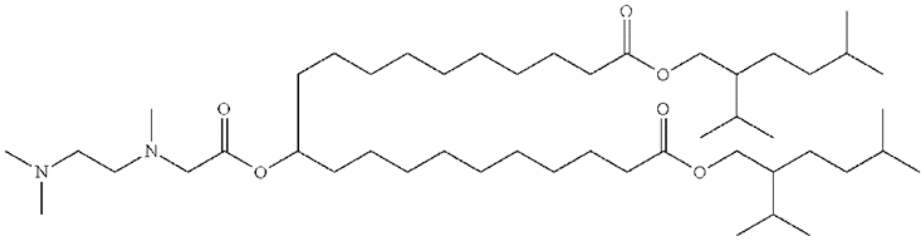


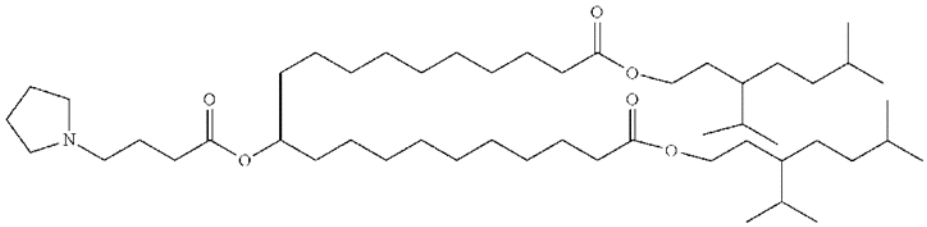


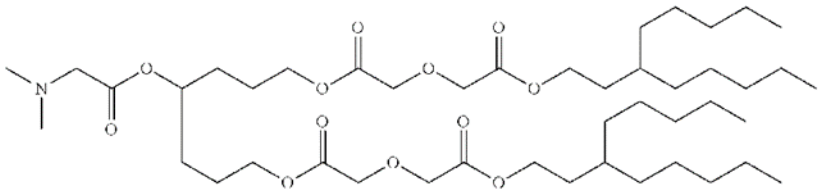


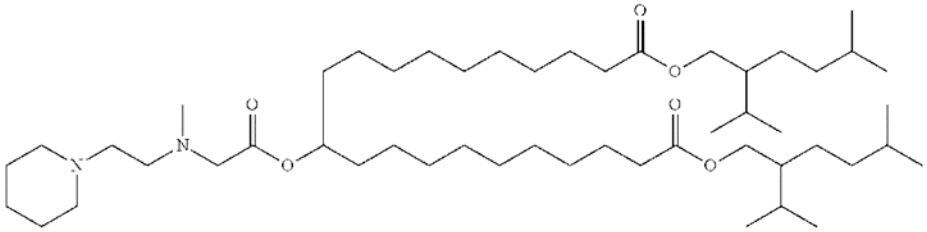


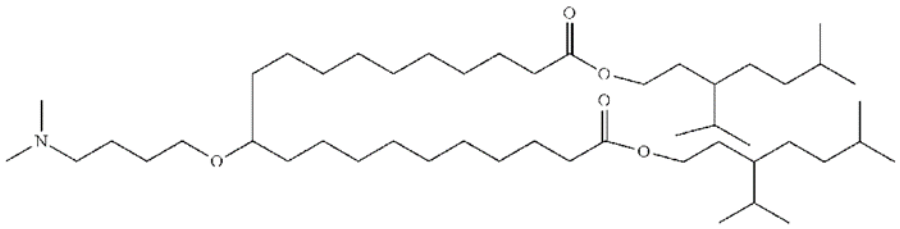


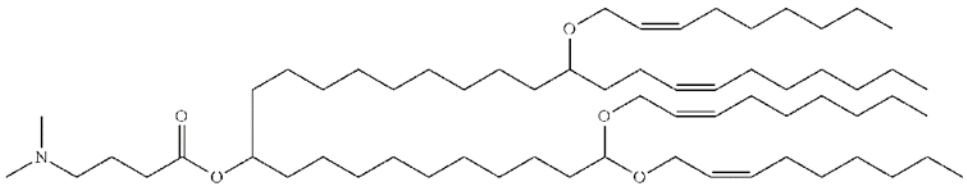


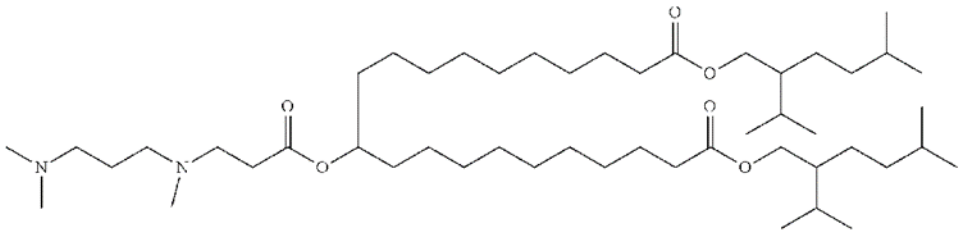


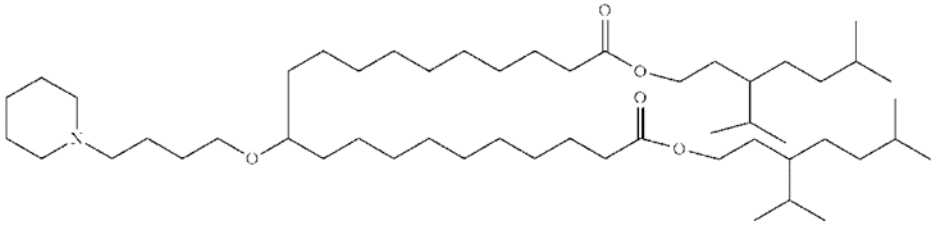


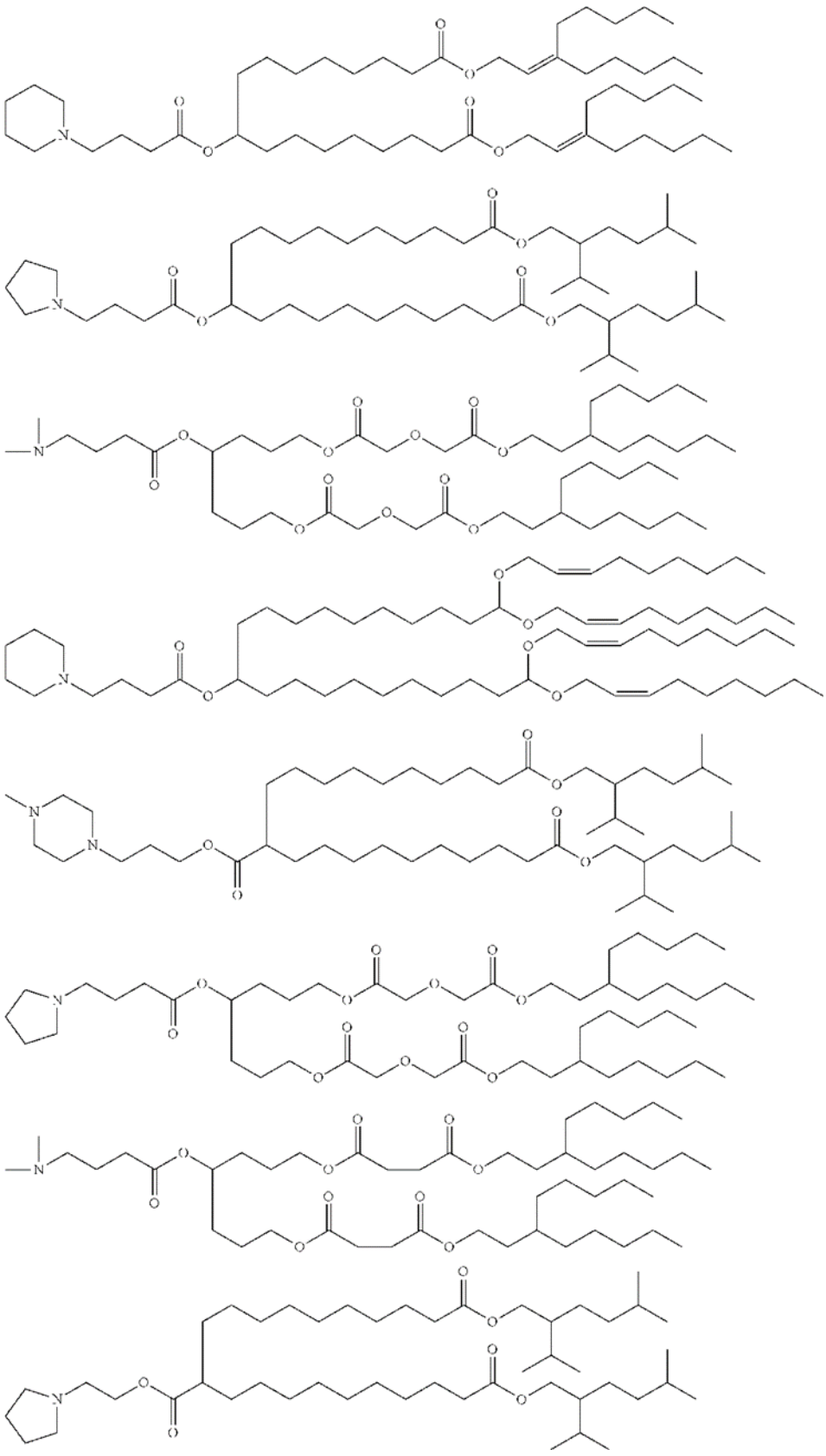


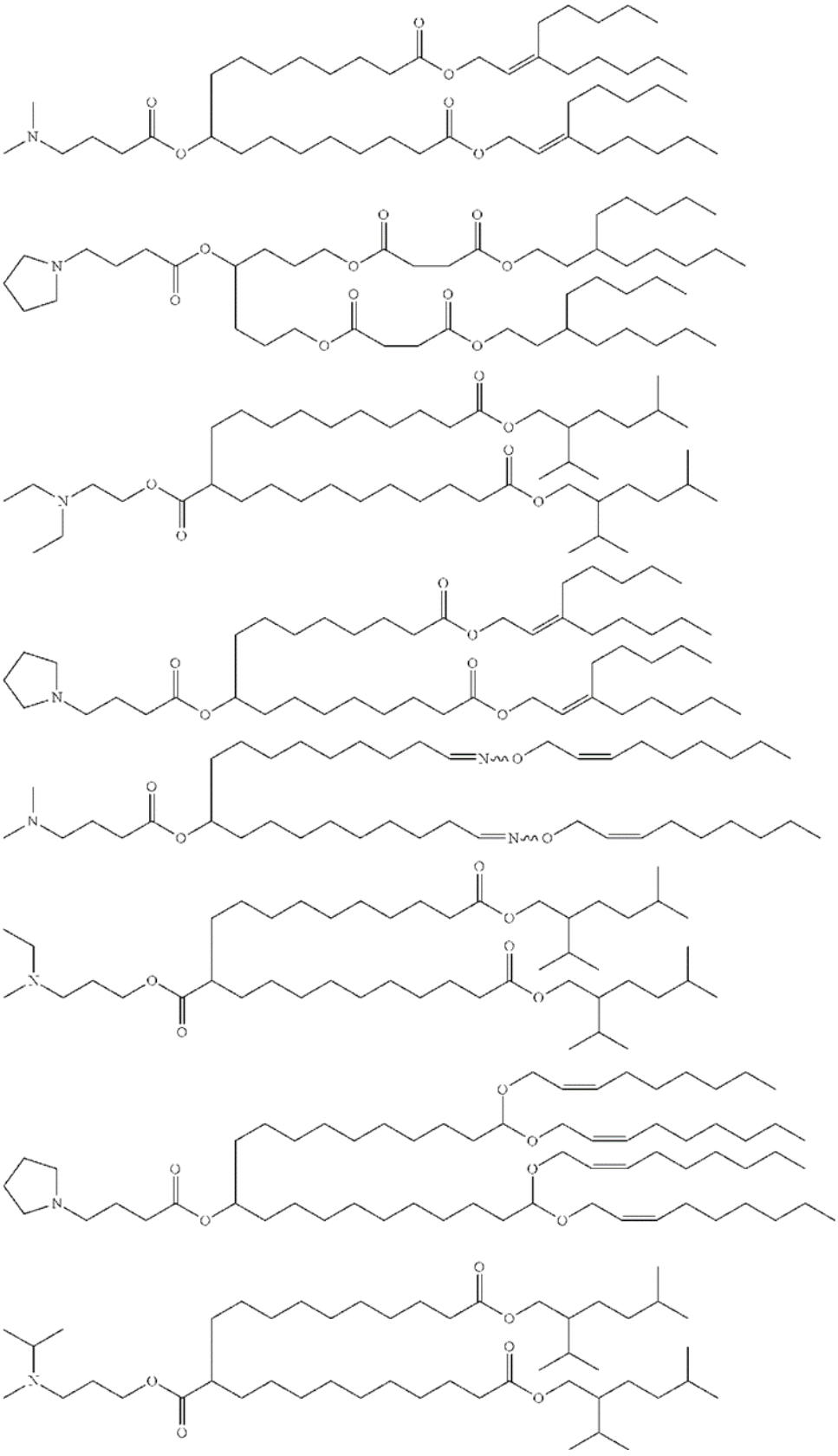


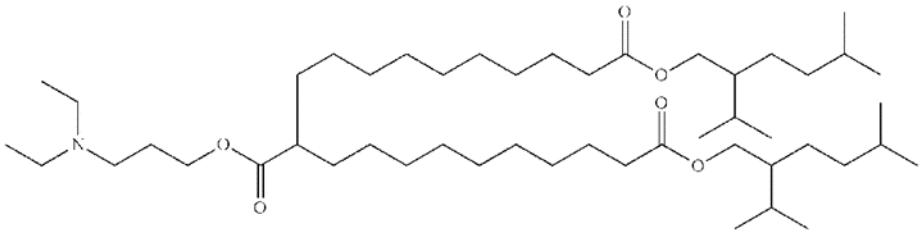


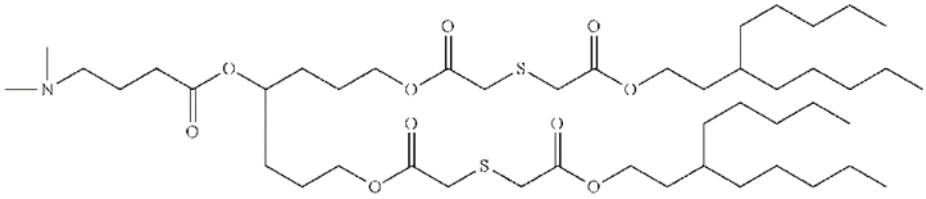


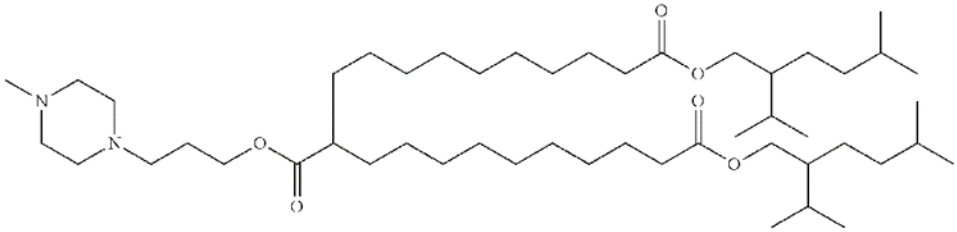


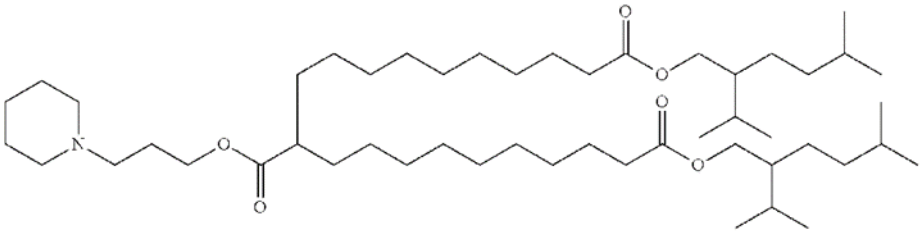


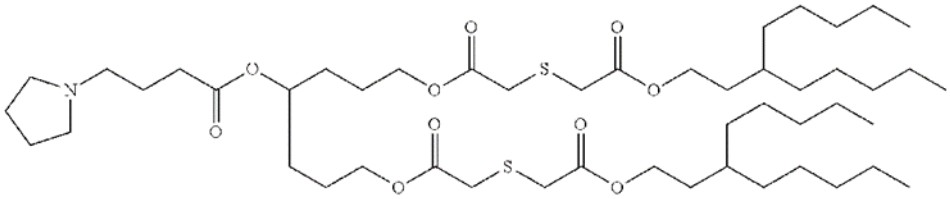


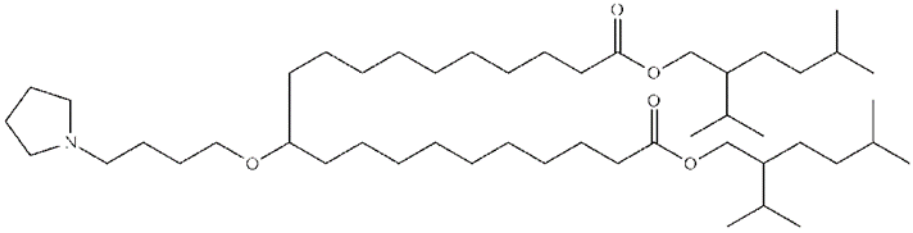


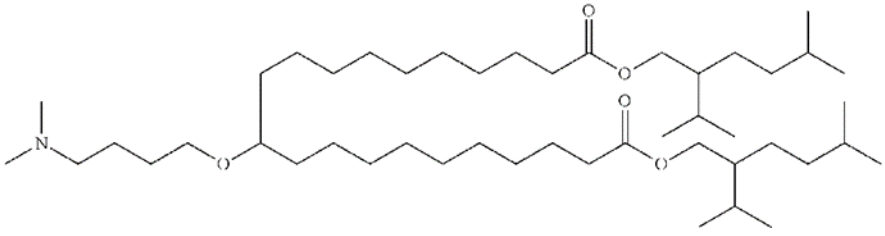


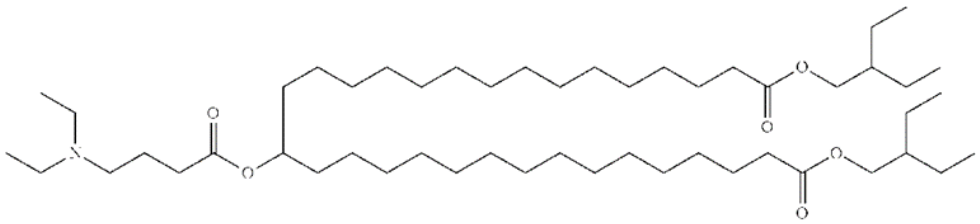


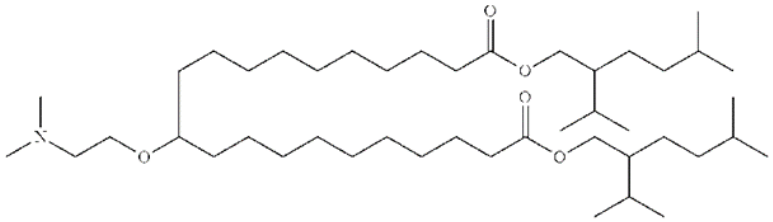


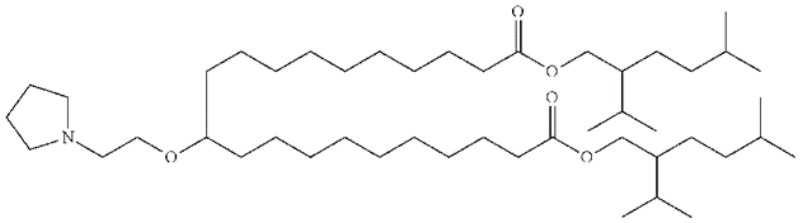


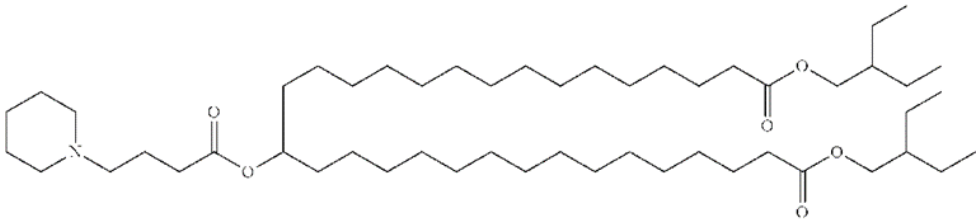


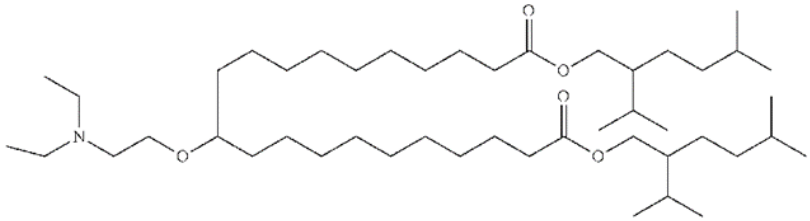


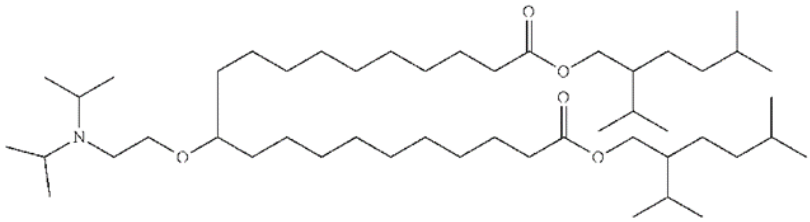


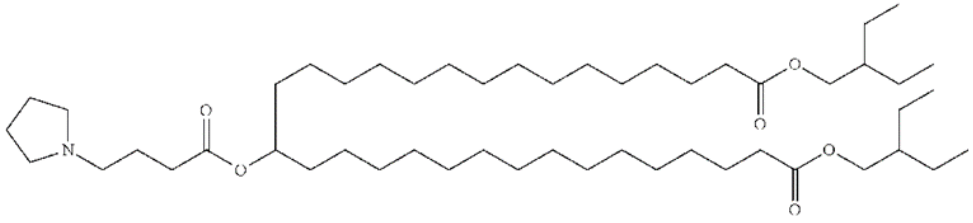


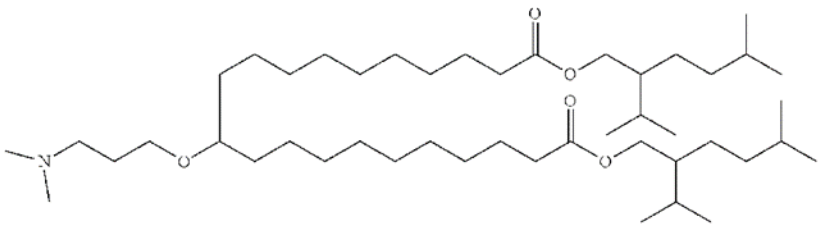


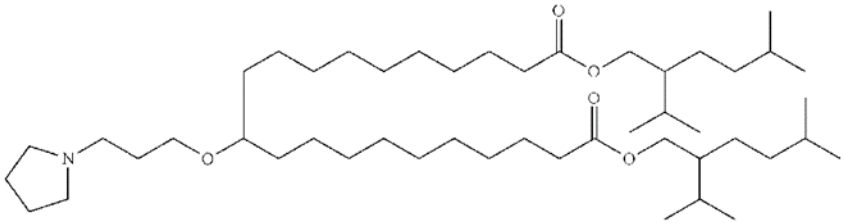


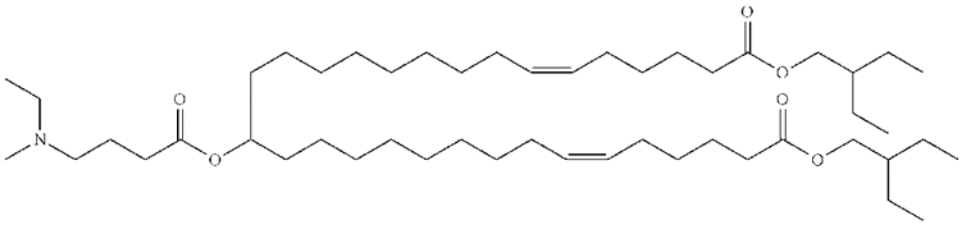


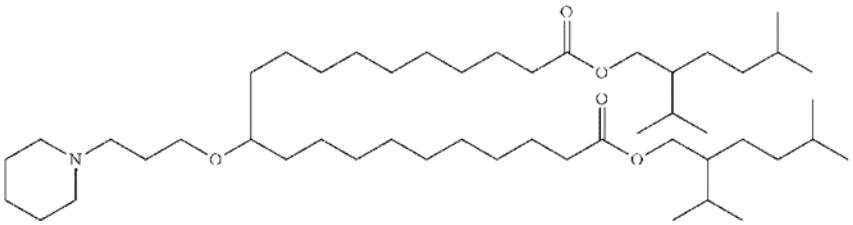


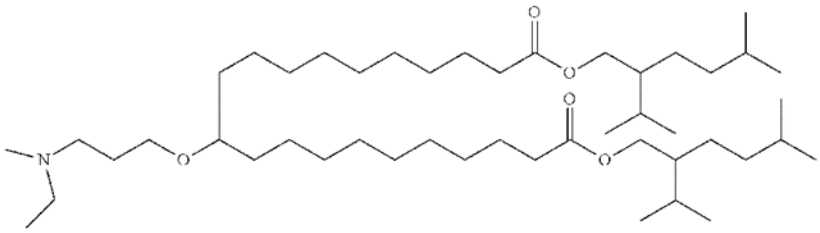


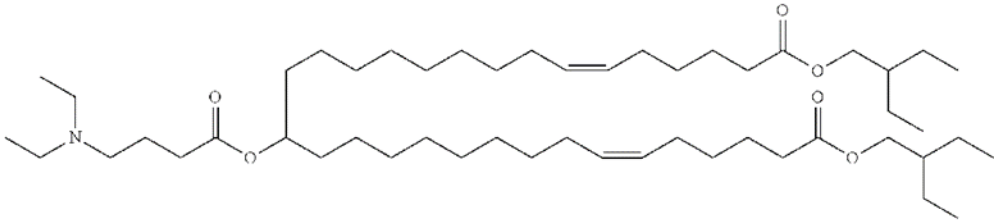


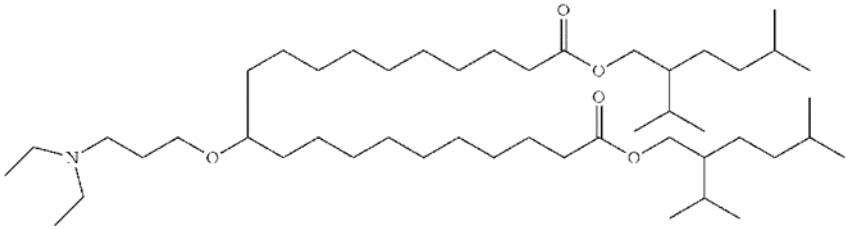


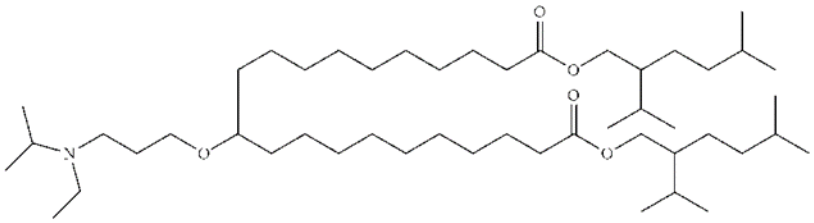


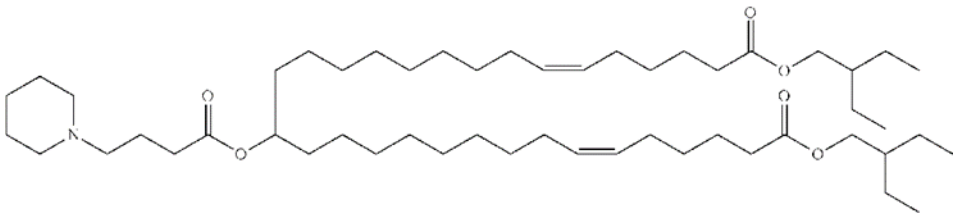


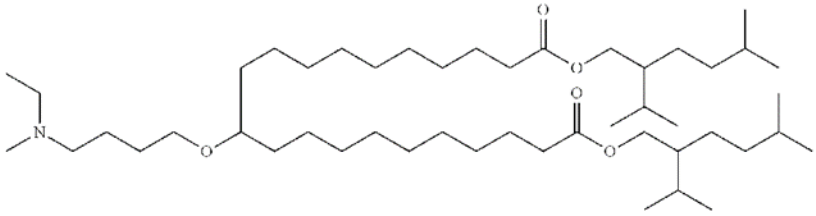


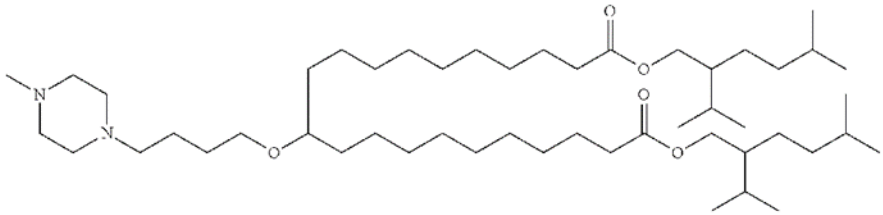


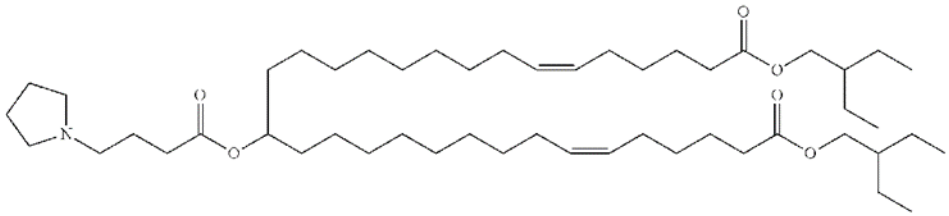


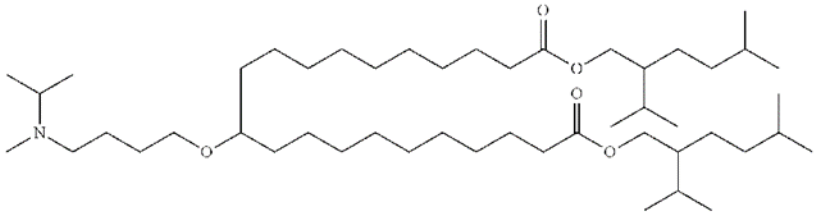


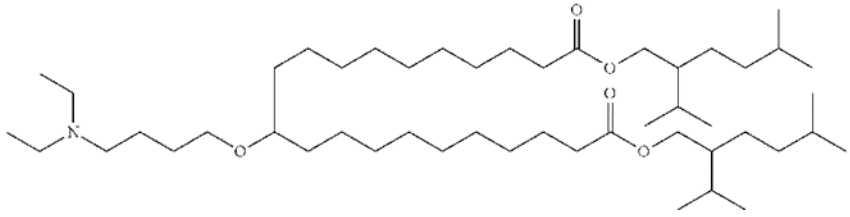


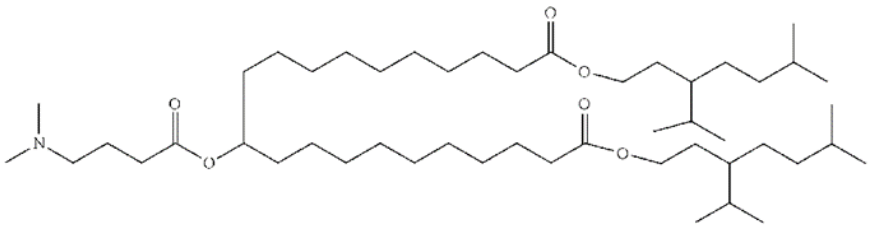


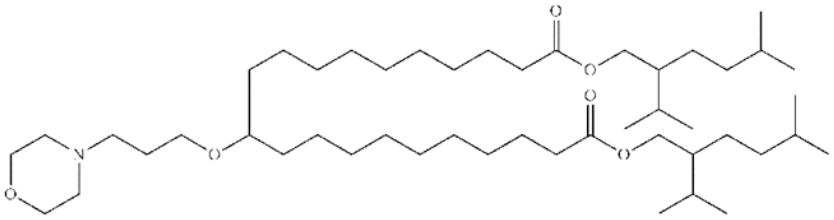


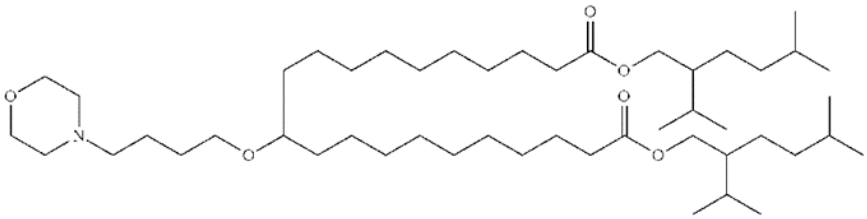


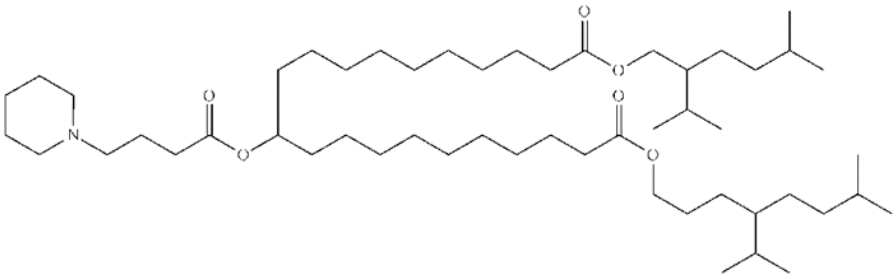


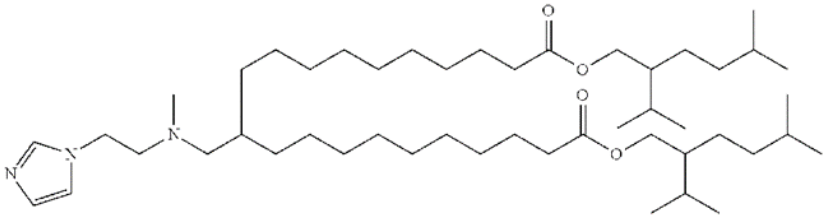


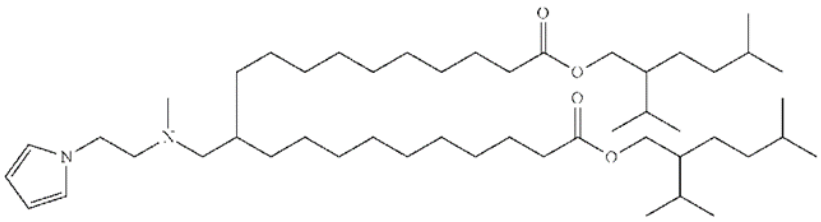


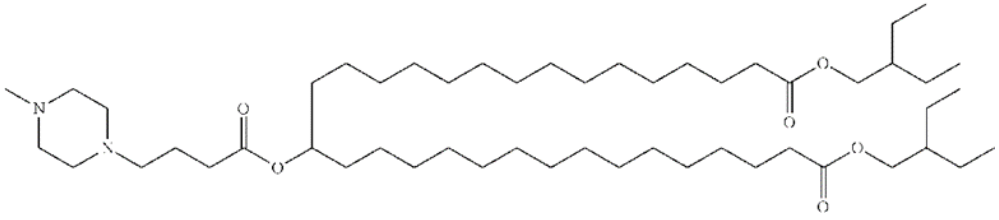


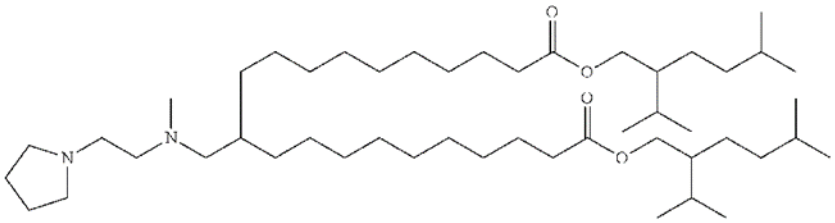


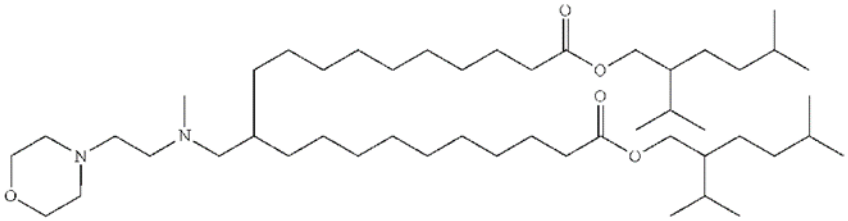


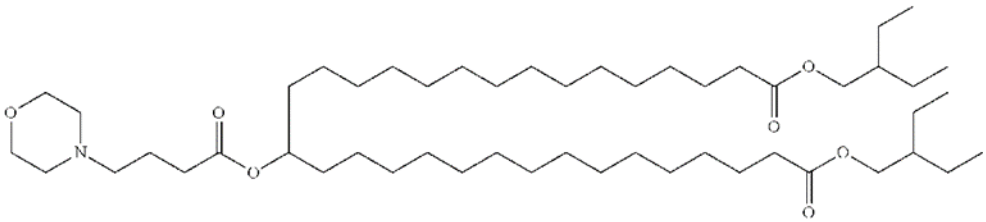


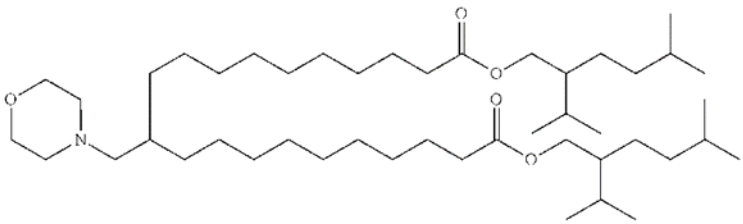


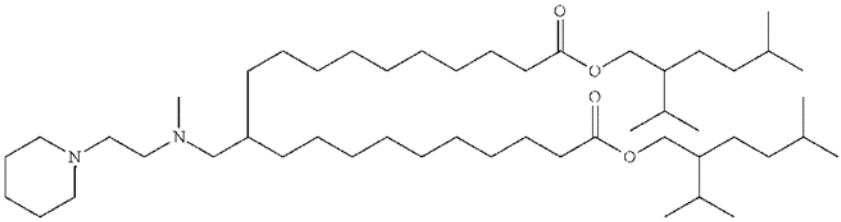


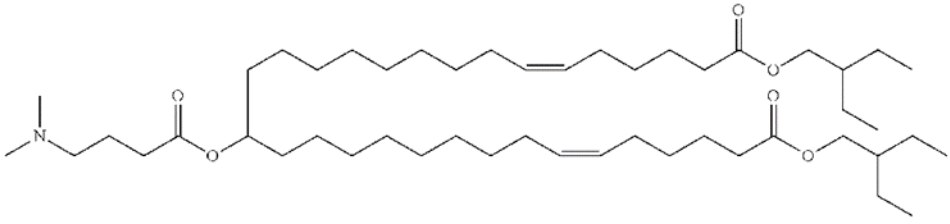


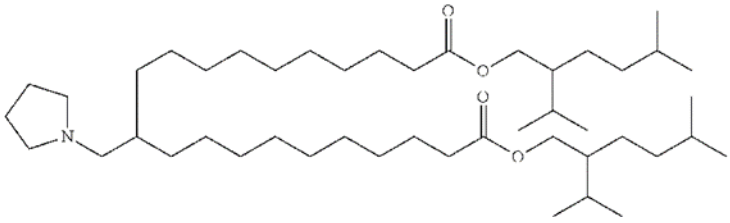


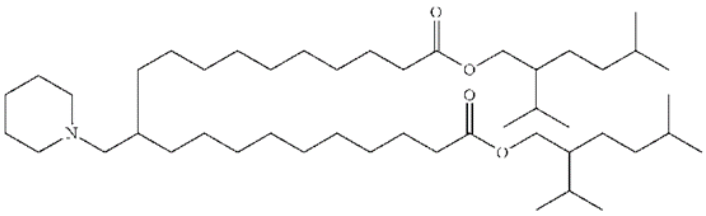


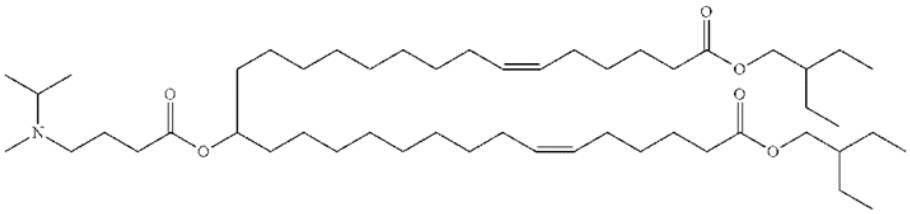


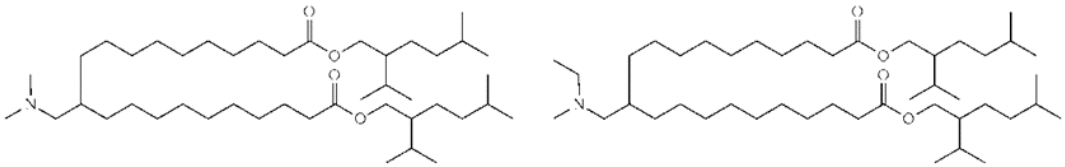


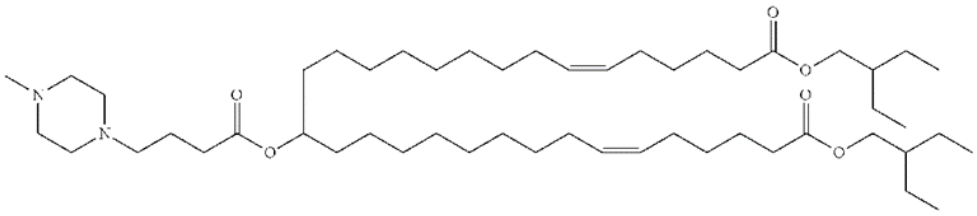


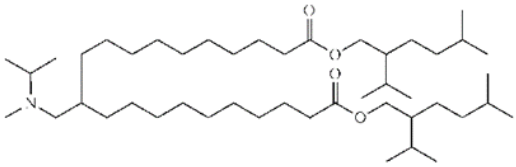


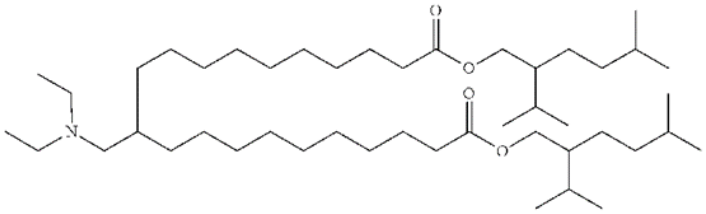


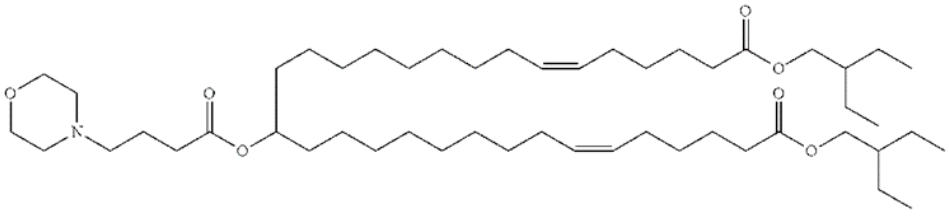


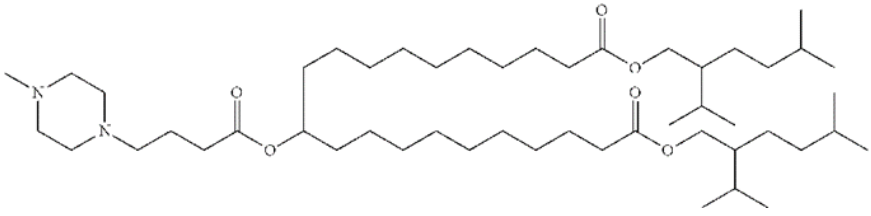


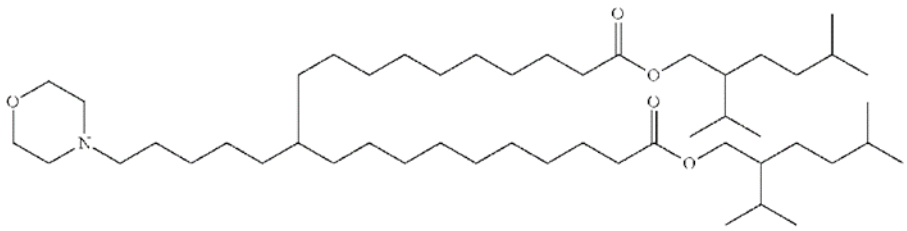


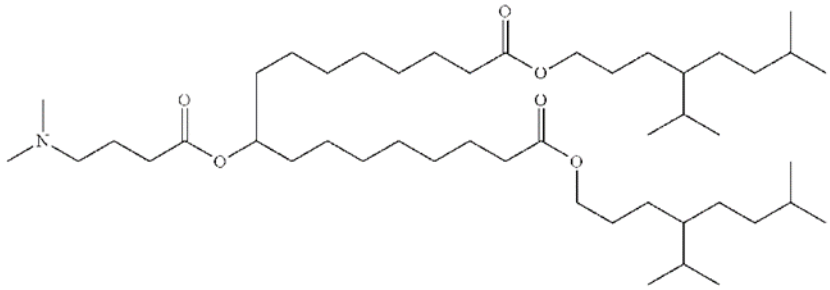


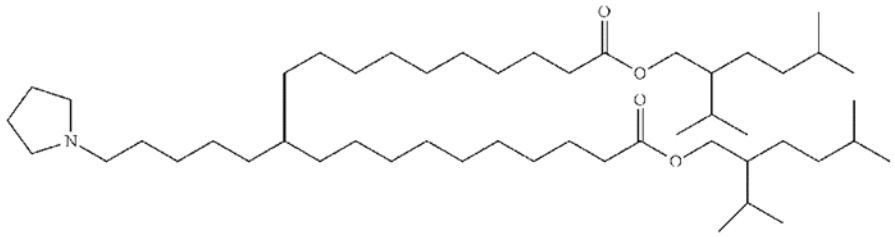


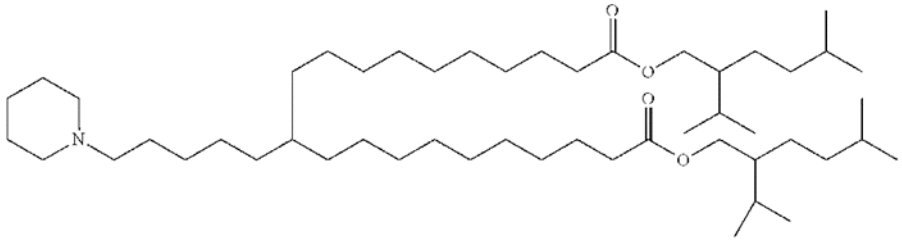


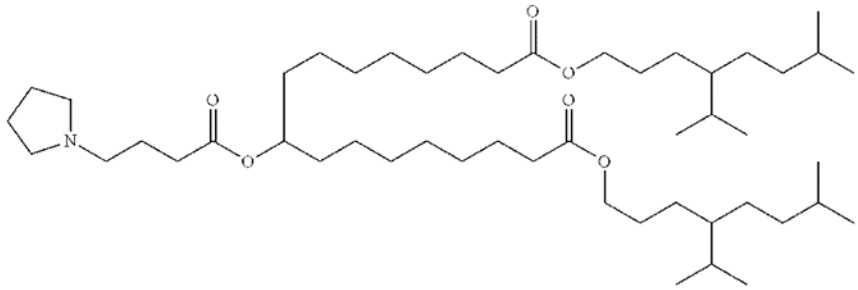


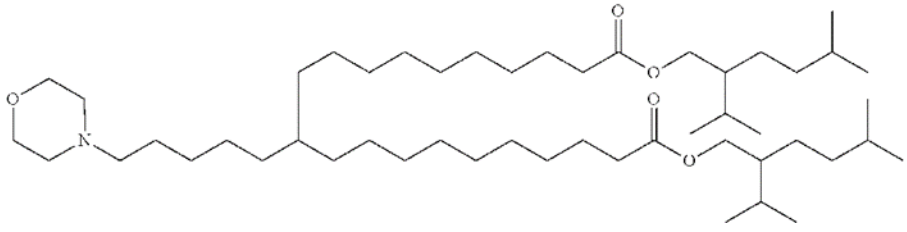


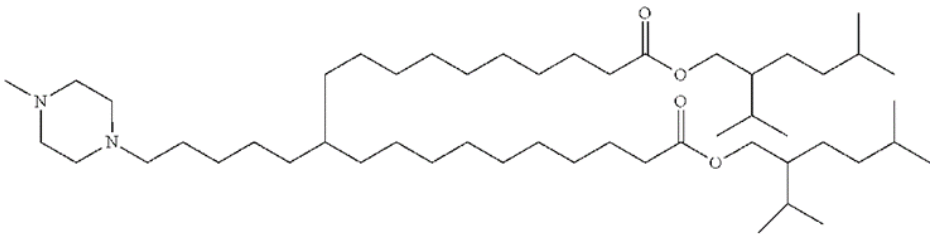


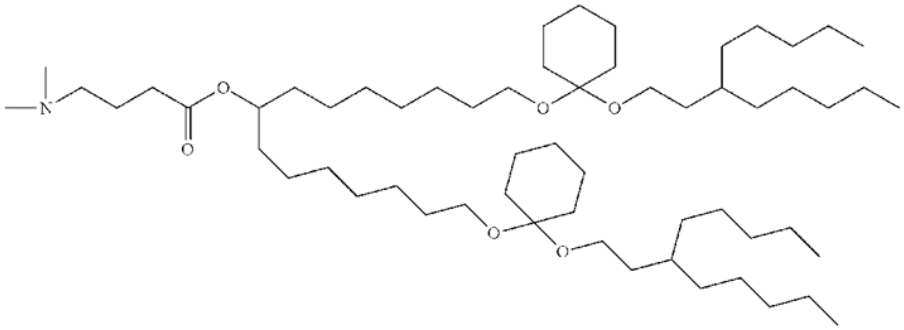


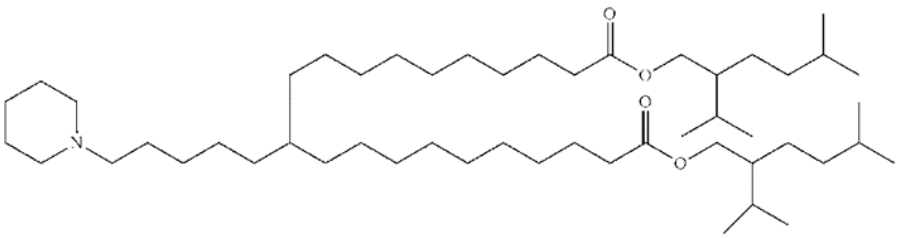


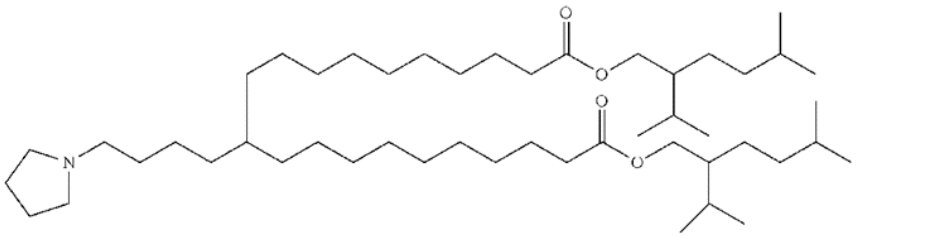


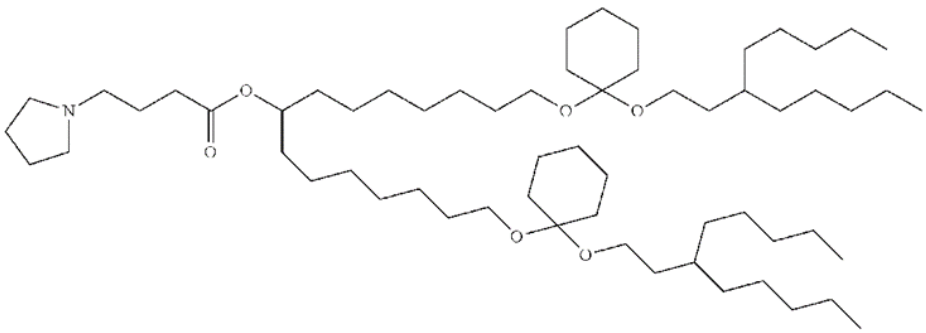


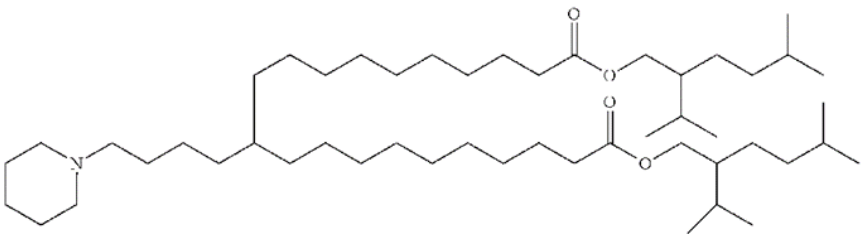


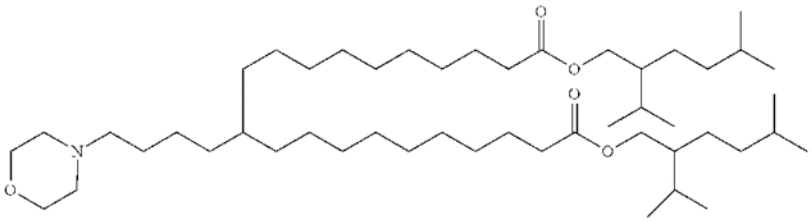


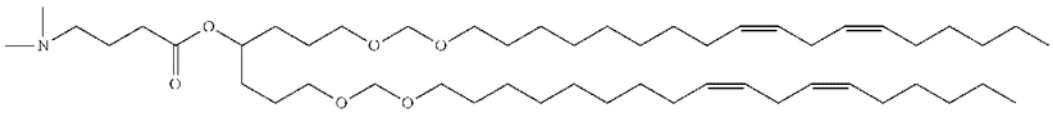


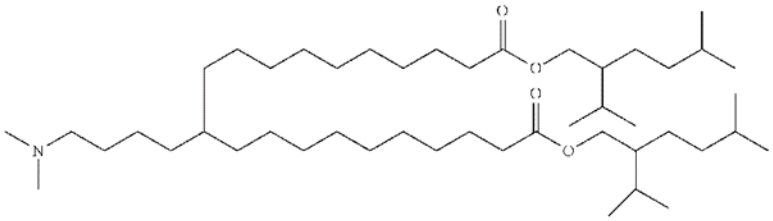


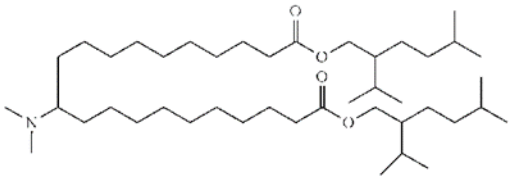


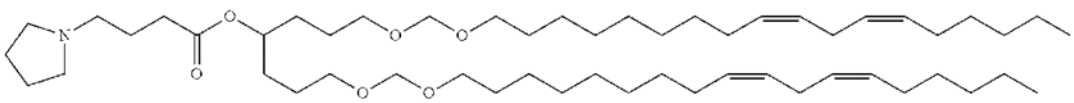


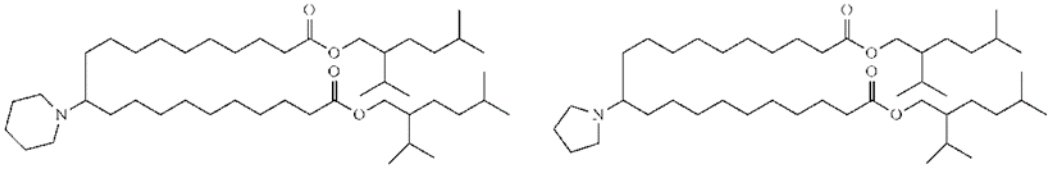


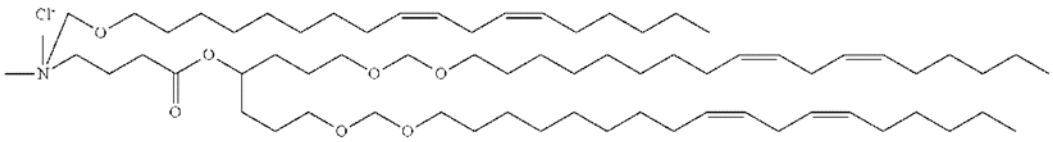


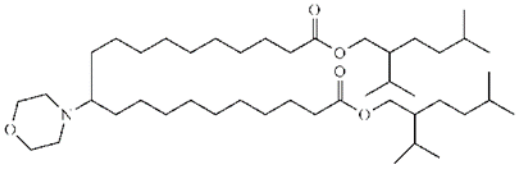


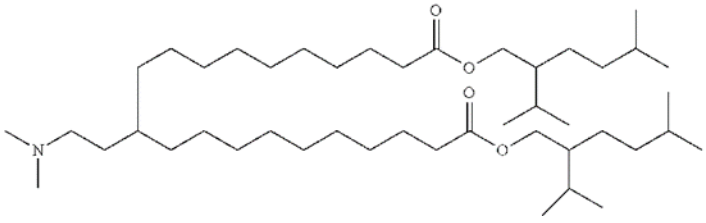


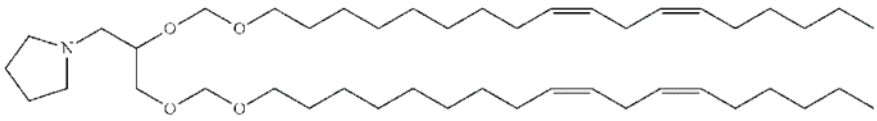


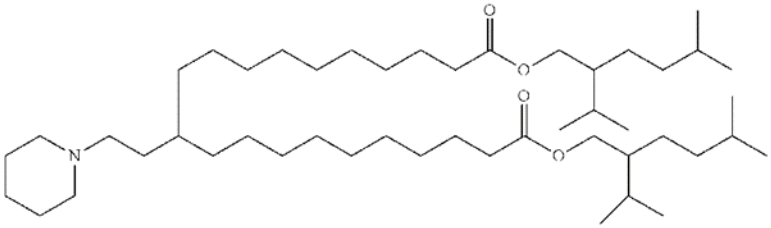


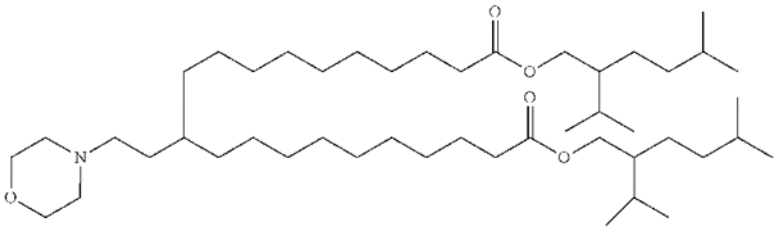


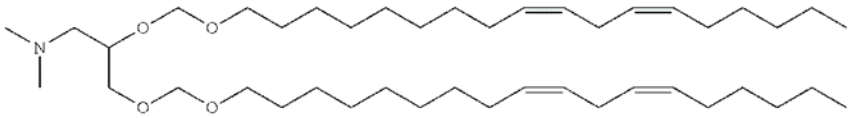


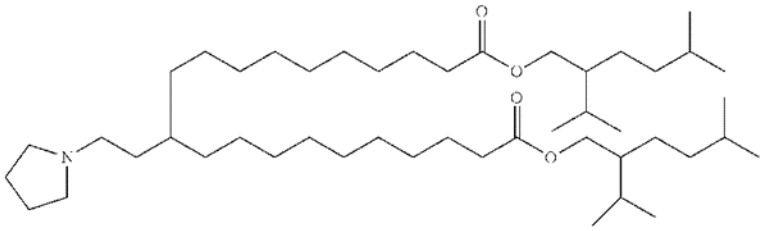


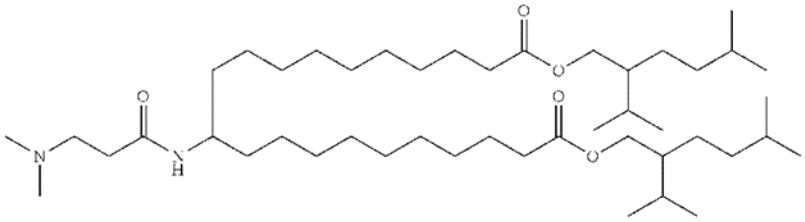


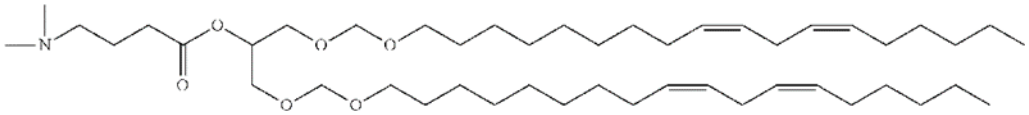


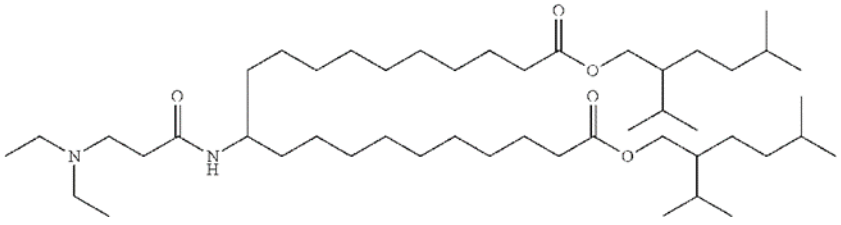


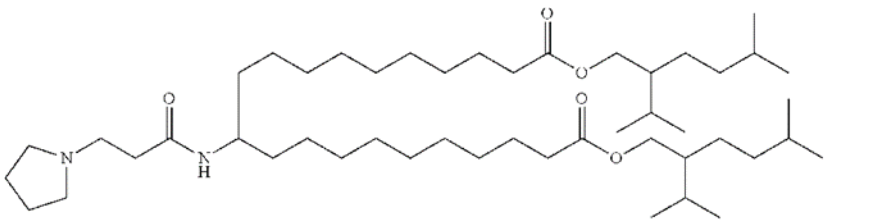


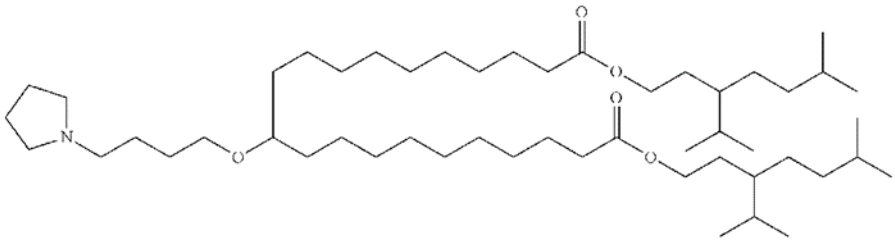


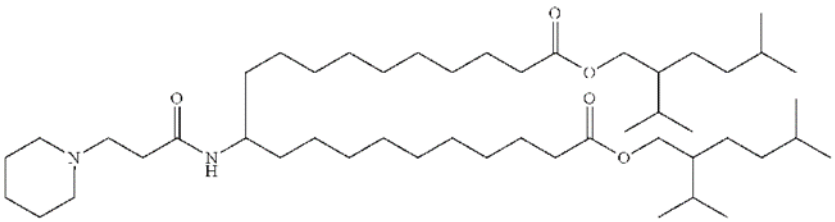


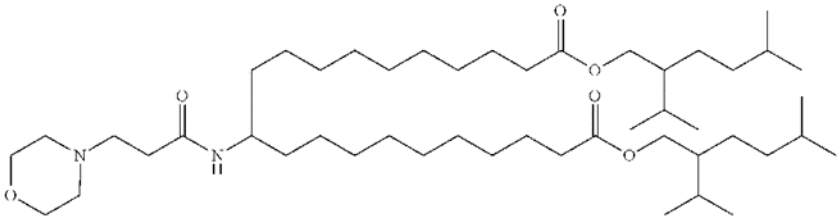


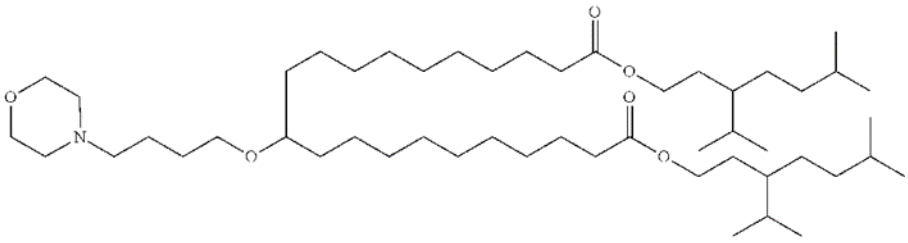


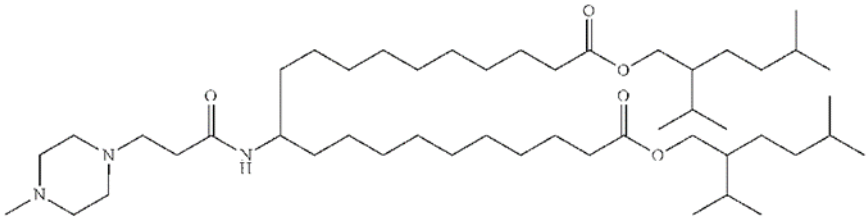


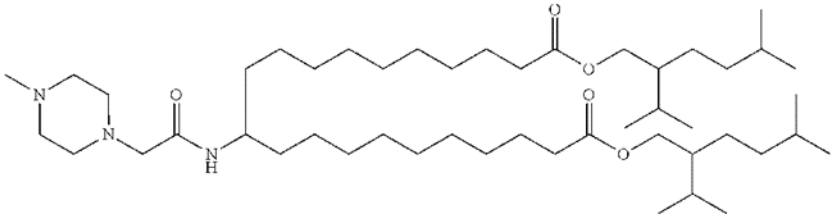


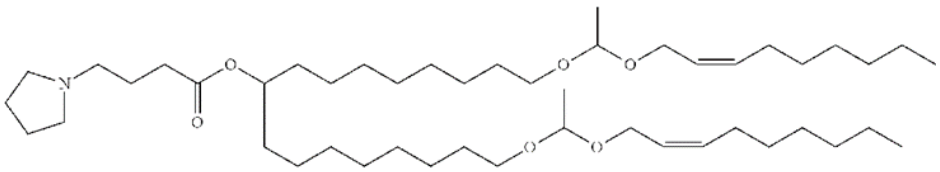


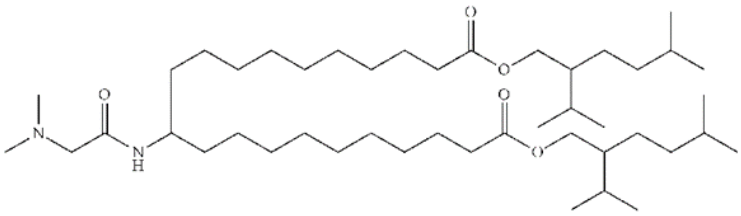


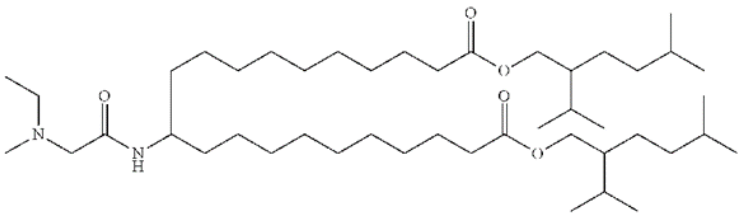


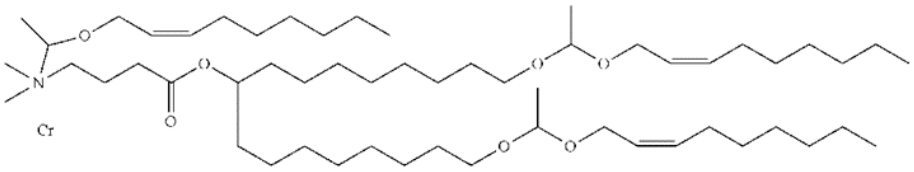


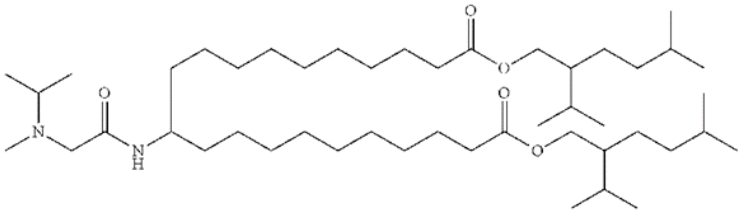


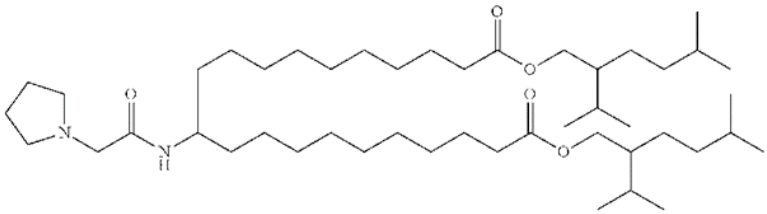


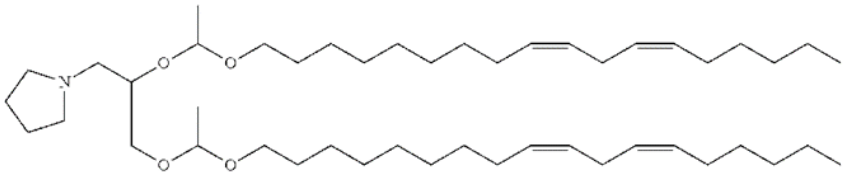


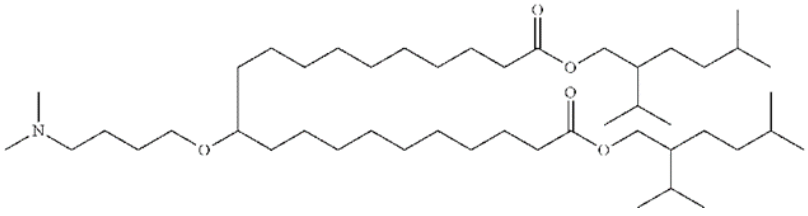


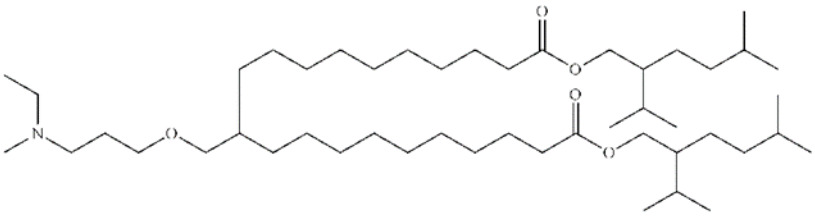

Cr

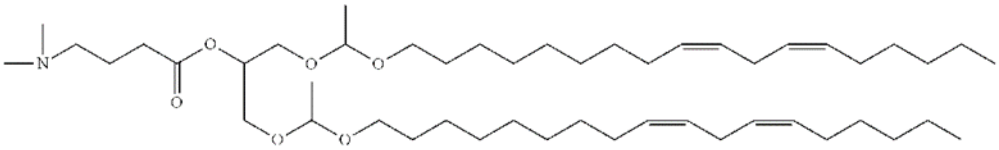


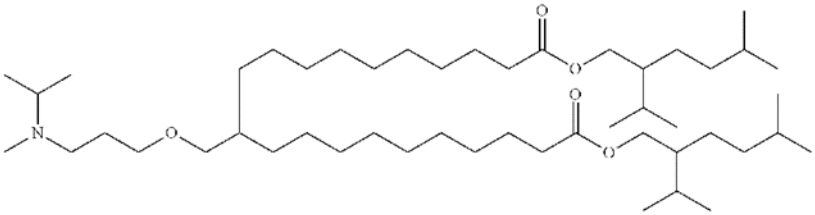


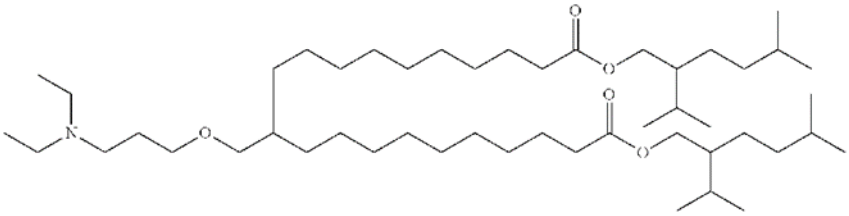


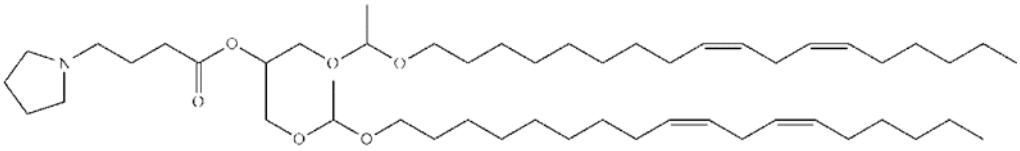


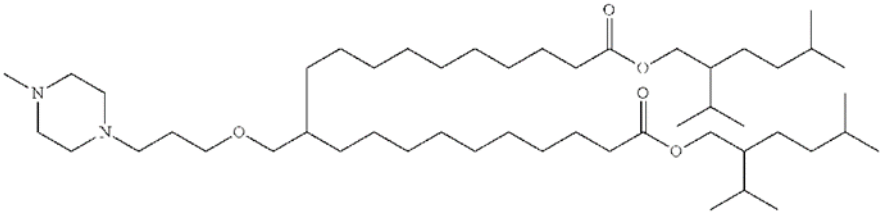


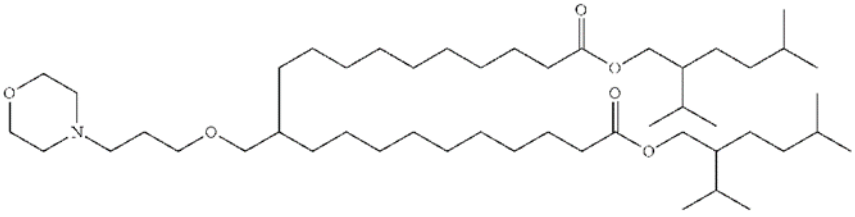


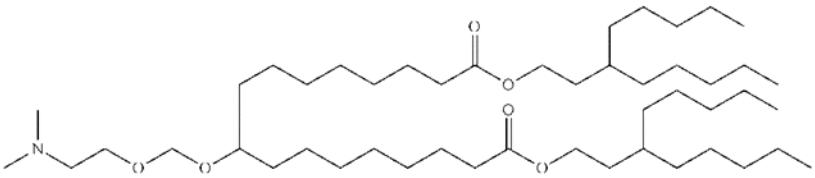


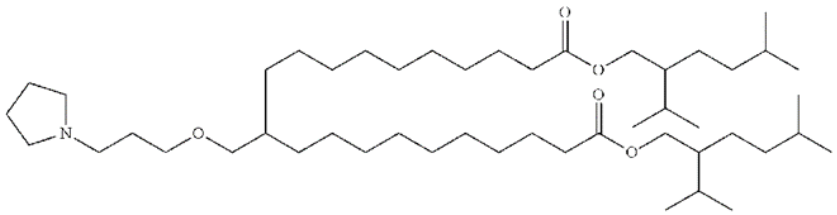


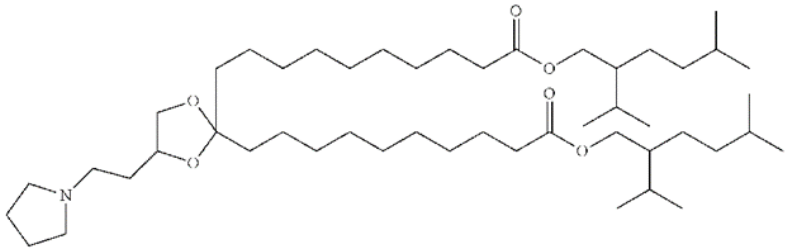


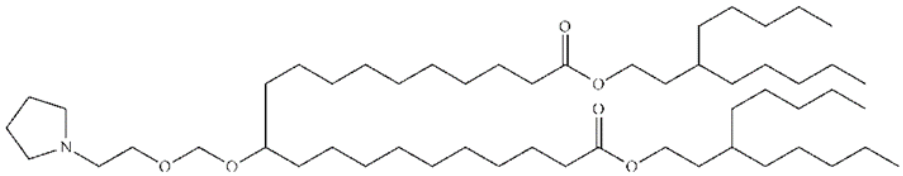


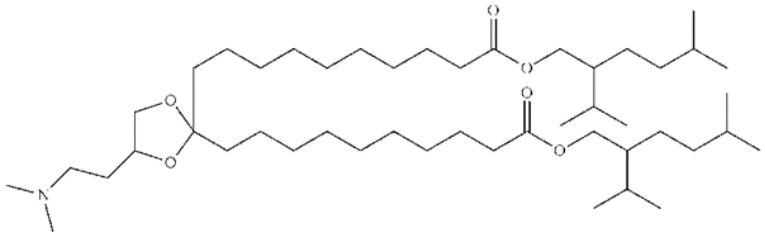


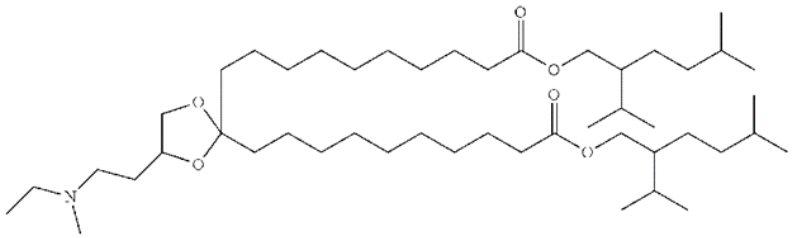


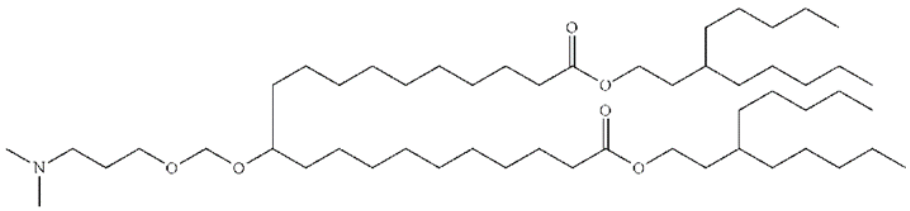


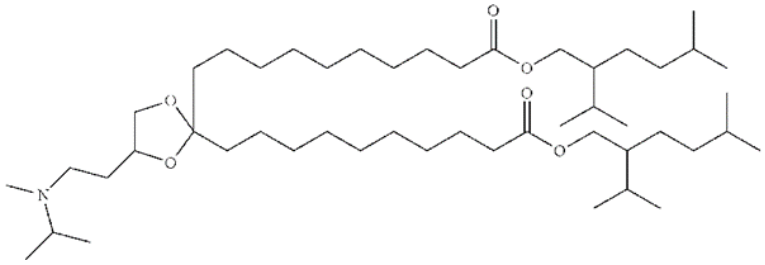


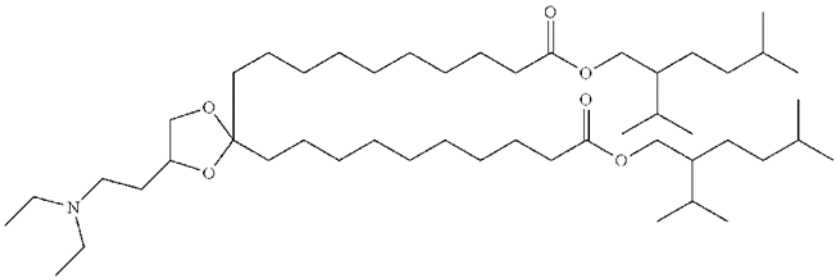


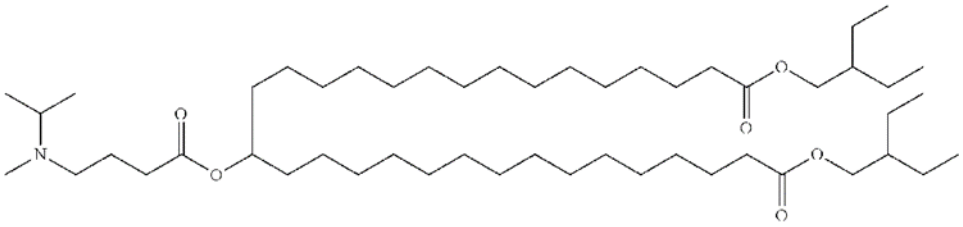


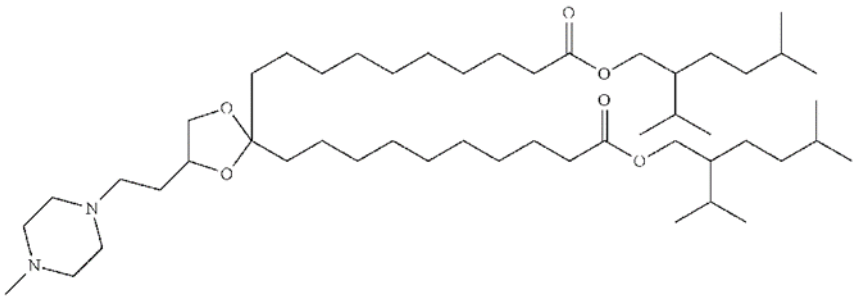


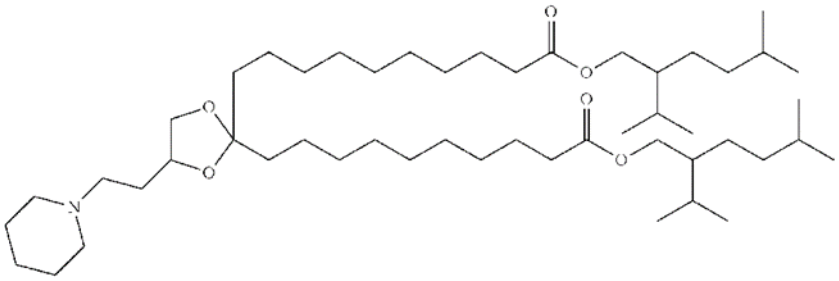


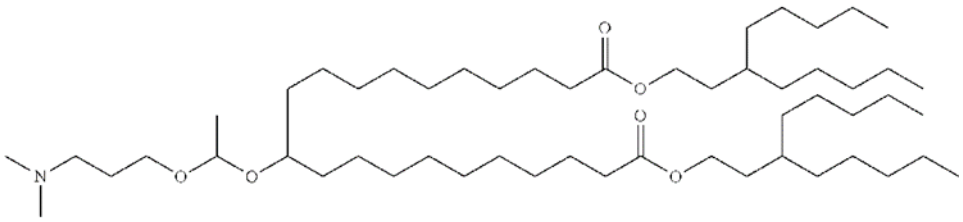


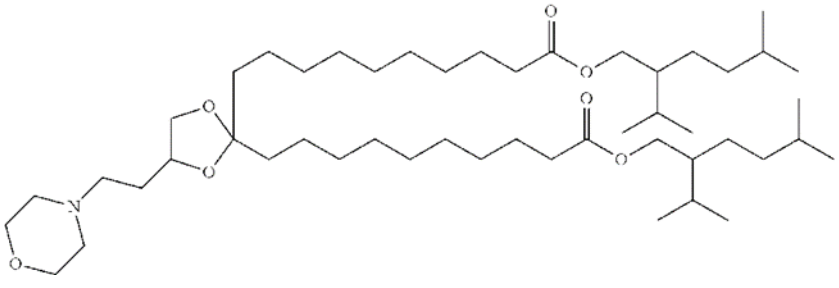


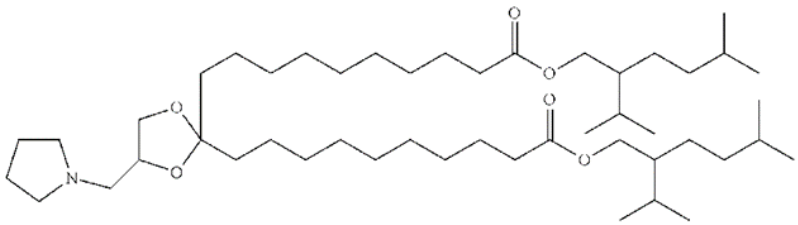


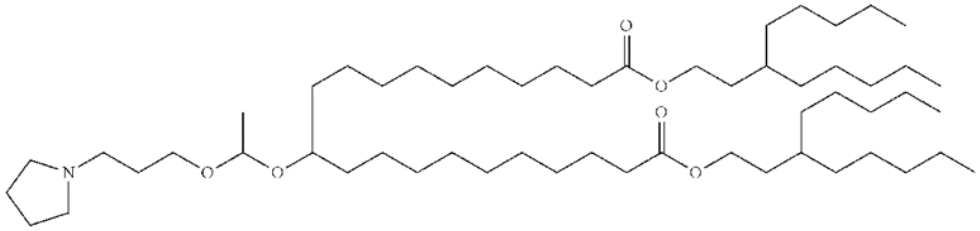


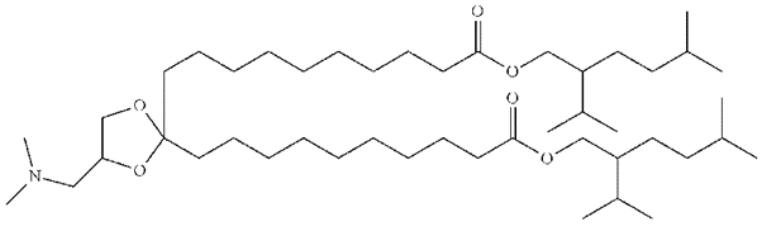


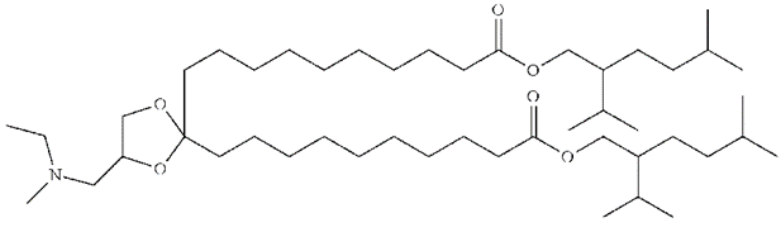


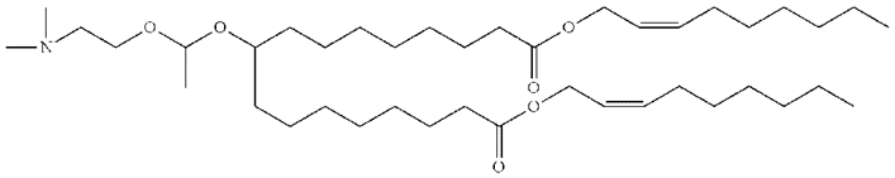


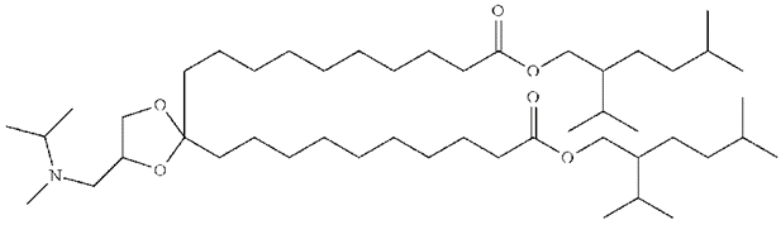


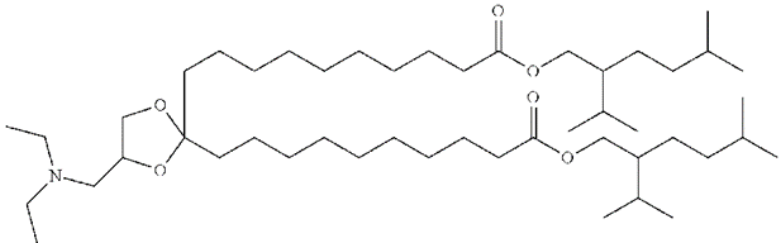


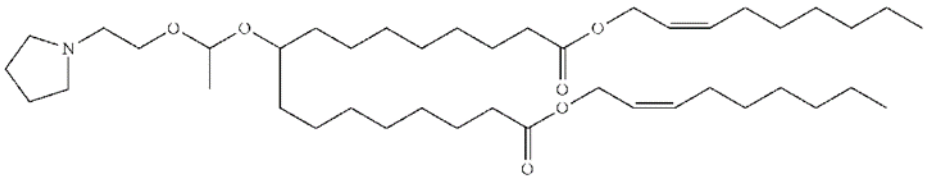


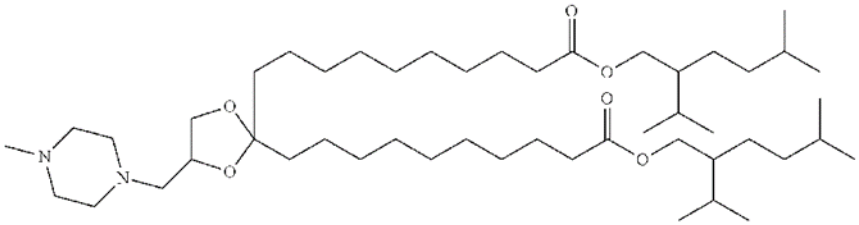


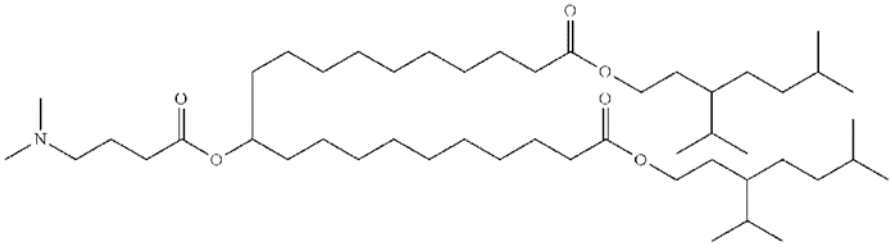


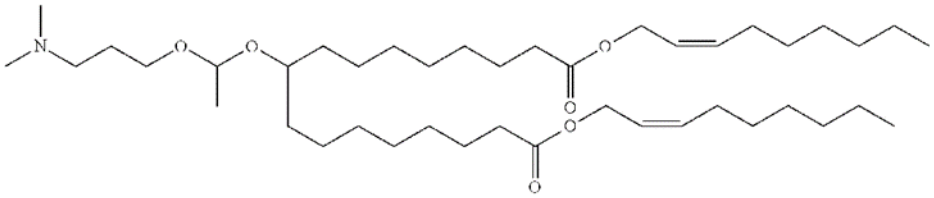


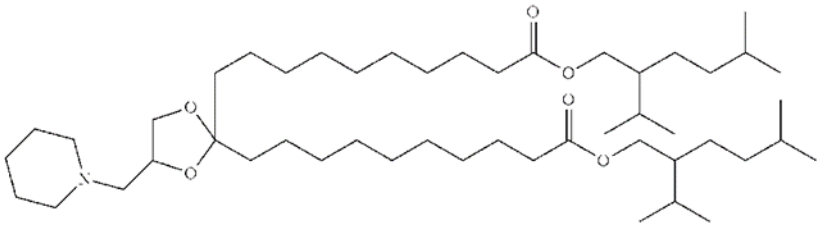


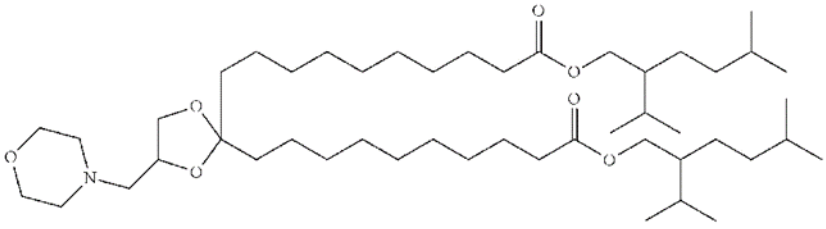


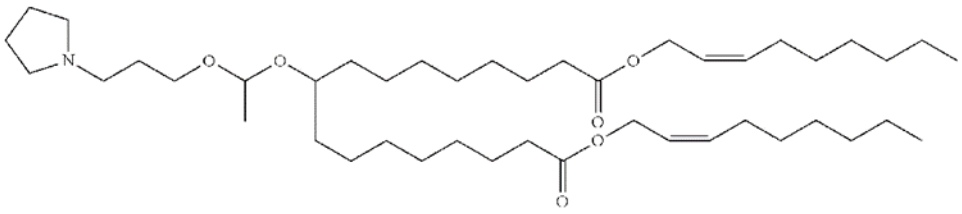


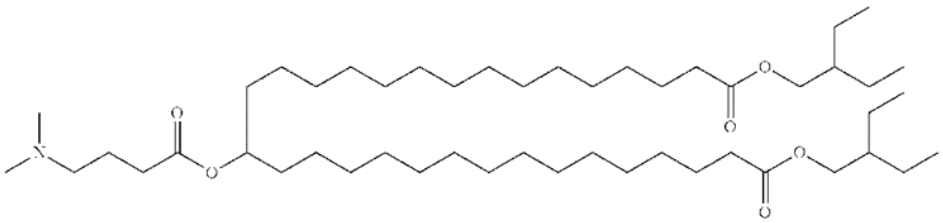


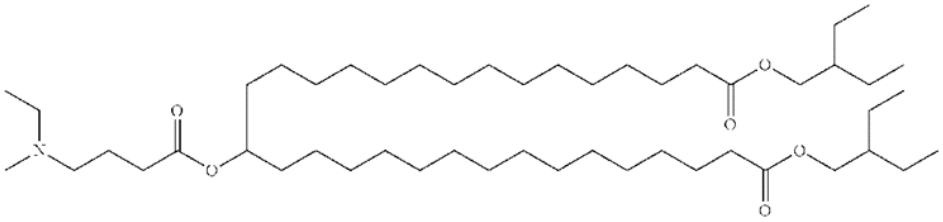


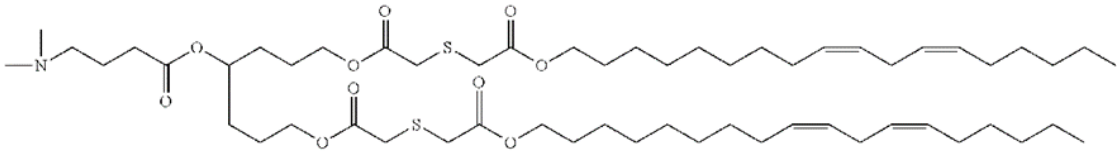


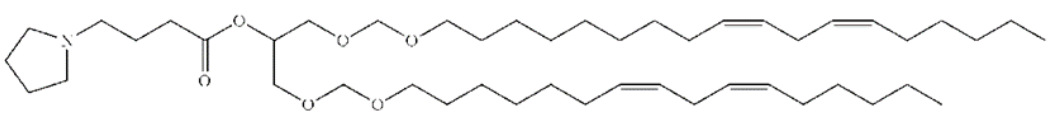


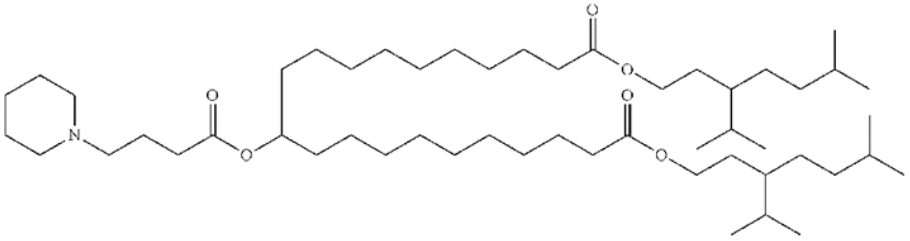


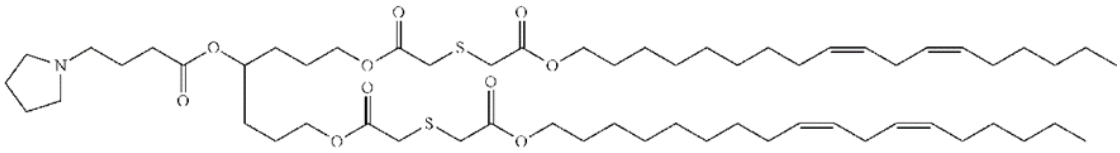


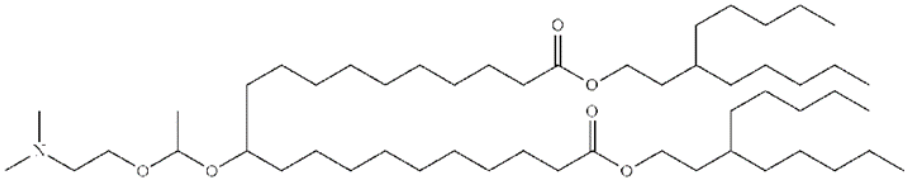


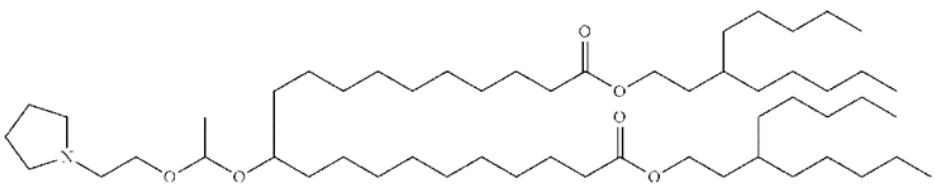


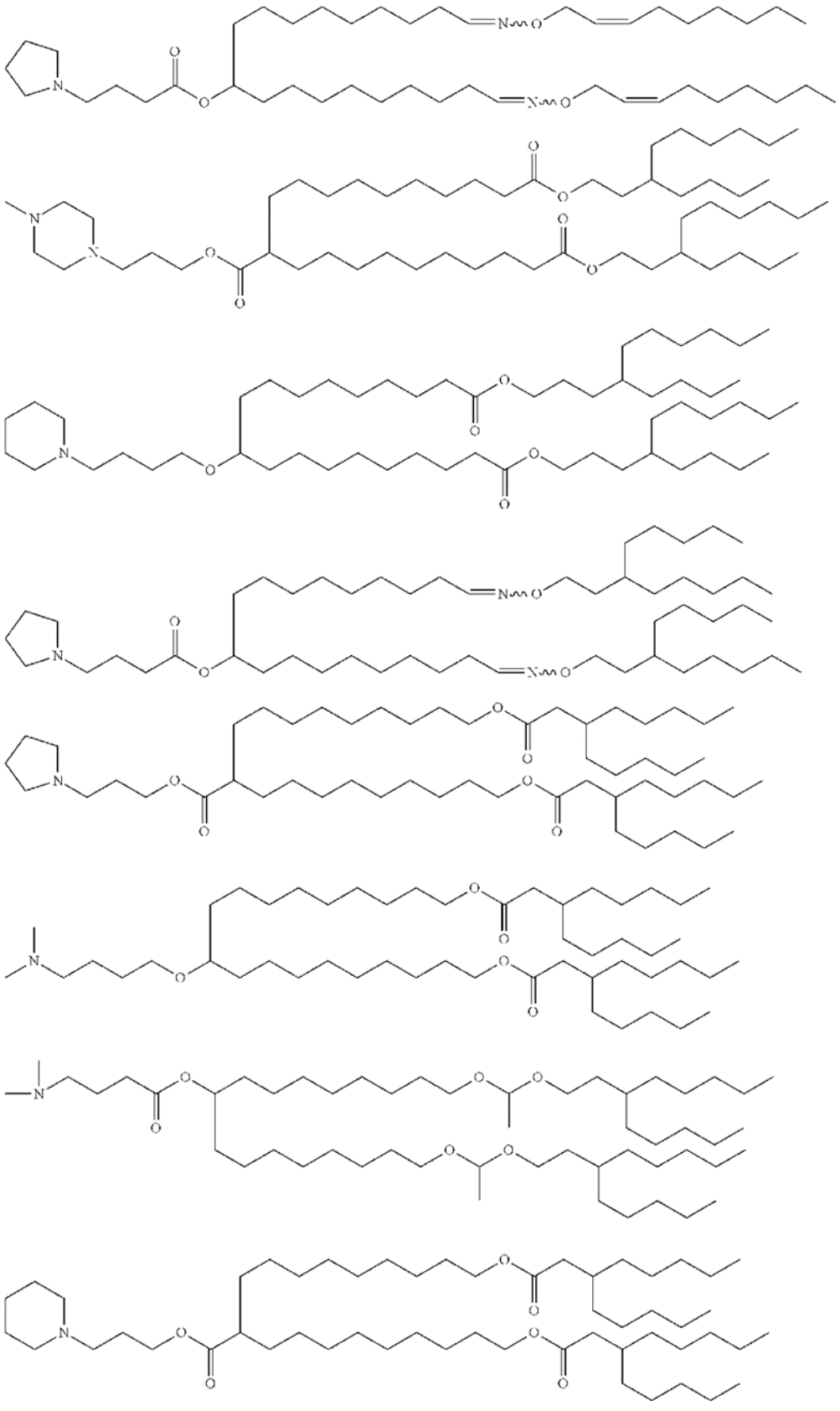


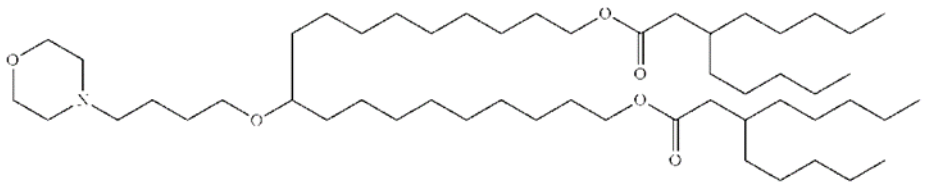


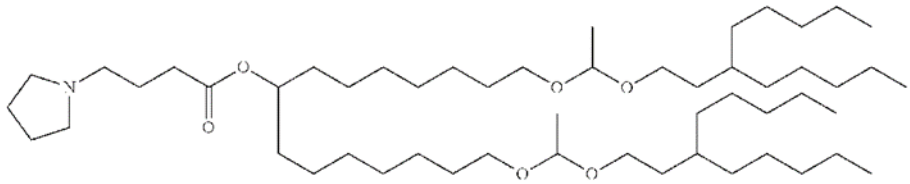


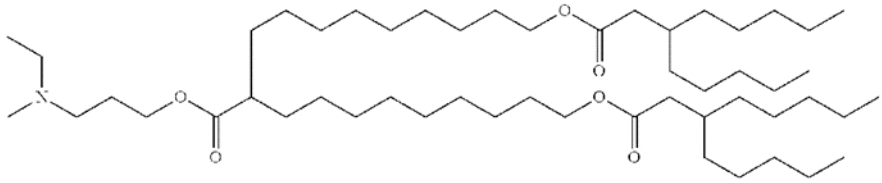


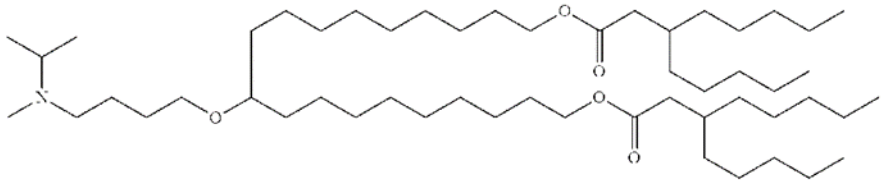


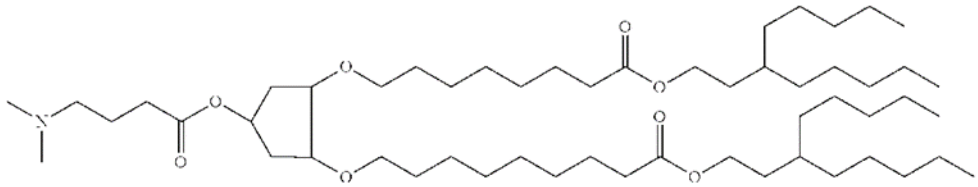


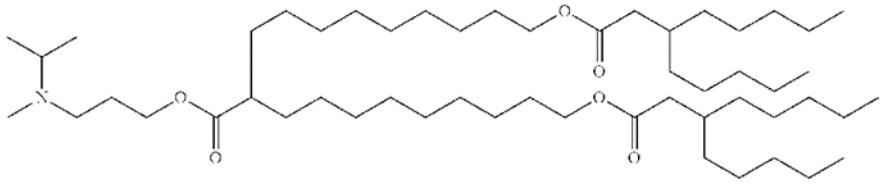


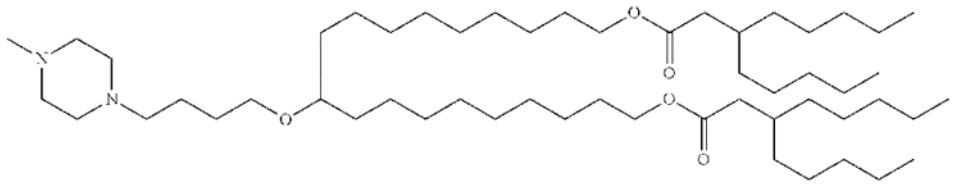


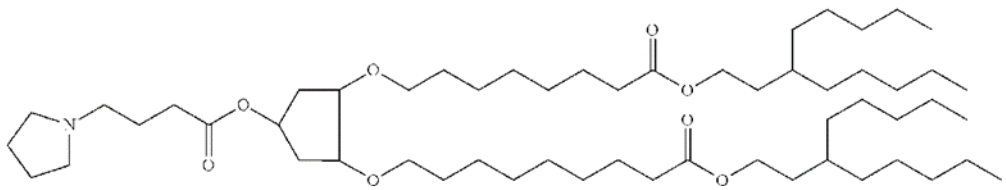


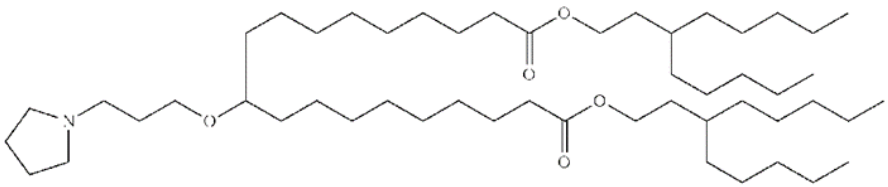


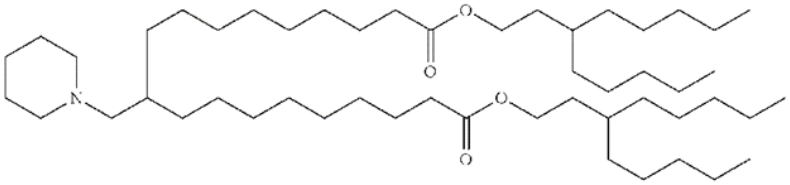


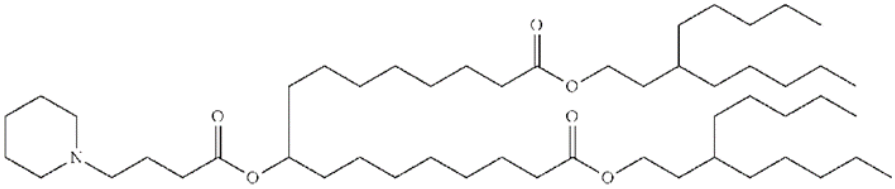


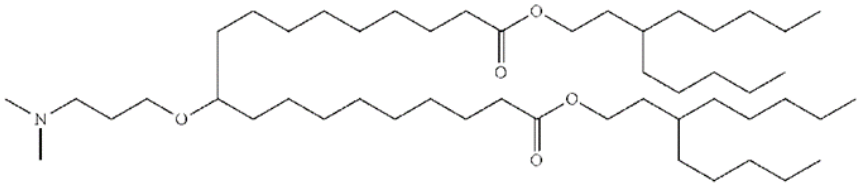


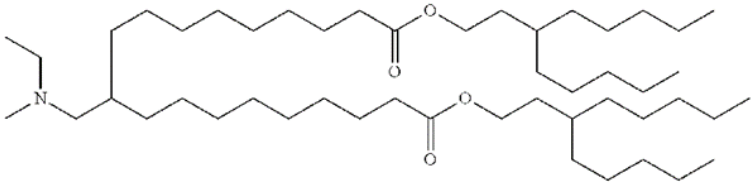


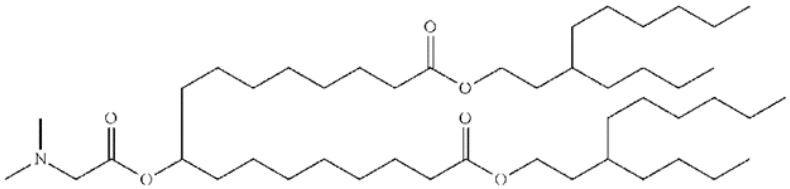


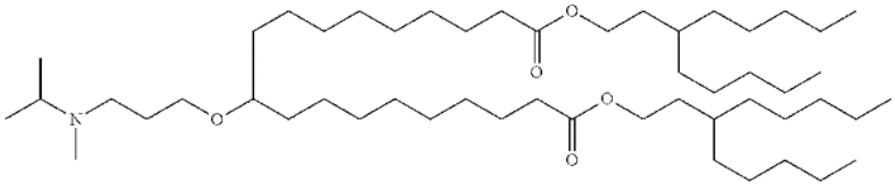


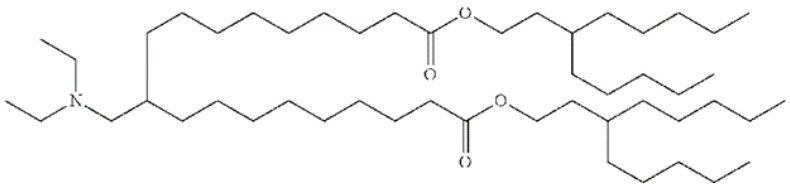


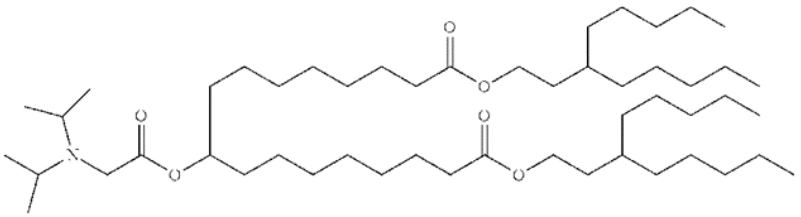


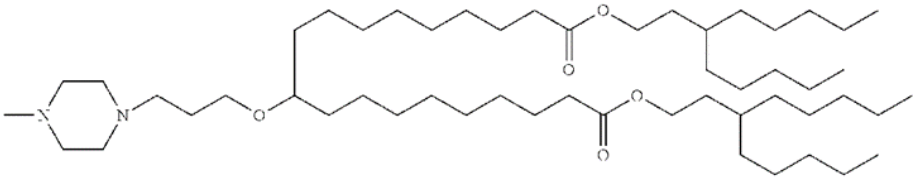


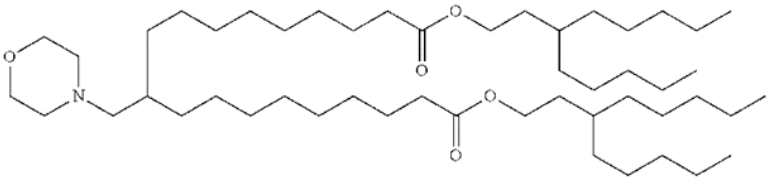


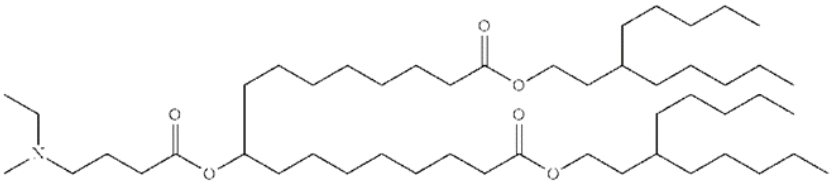


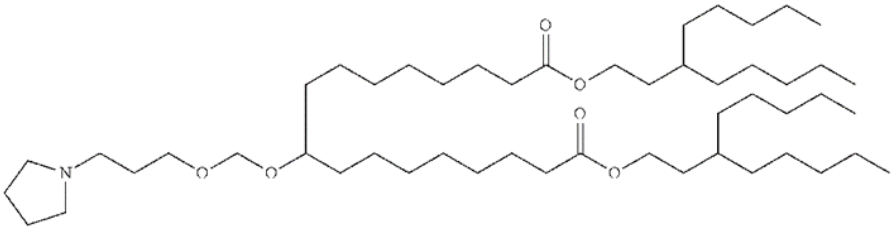


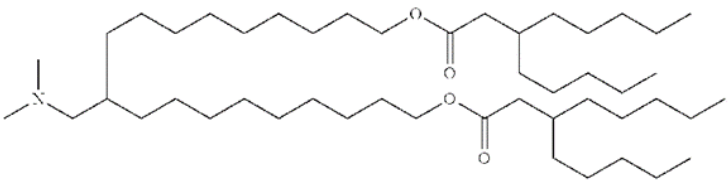


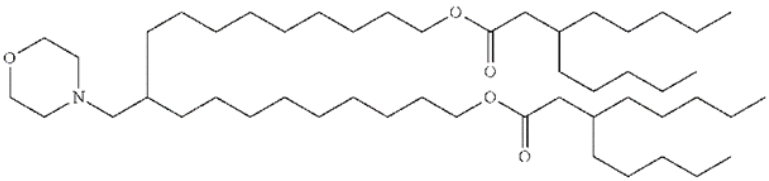


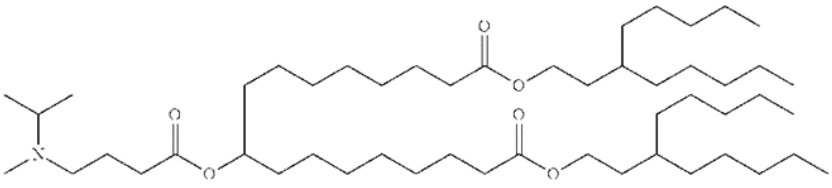


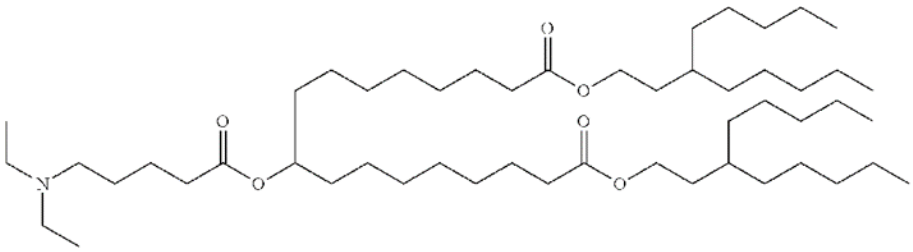


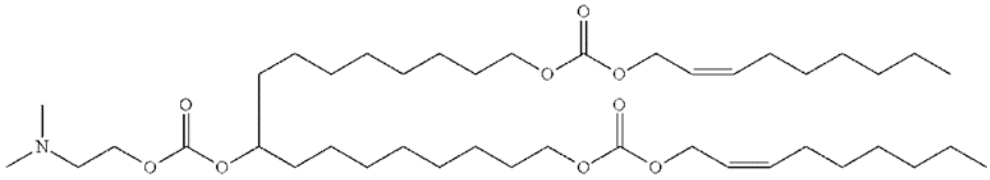


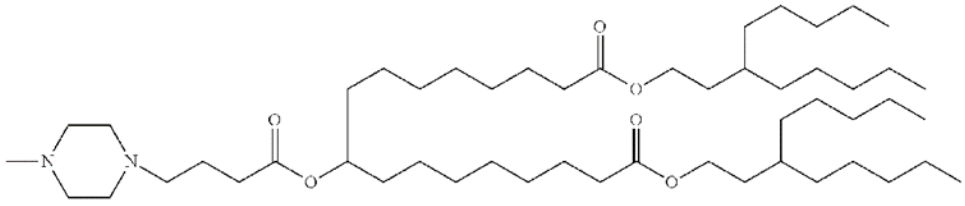


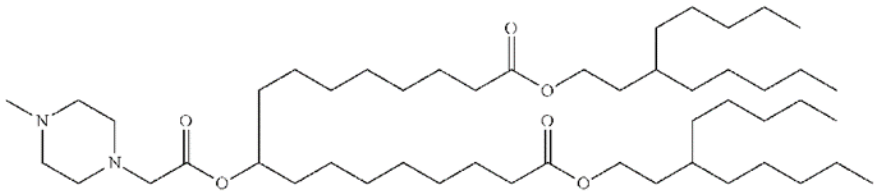


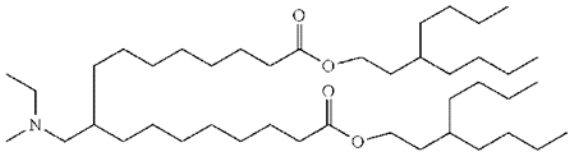


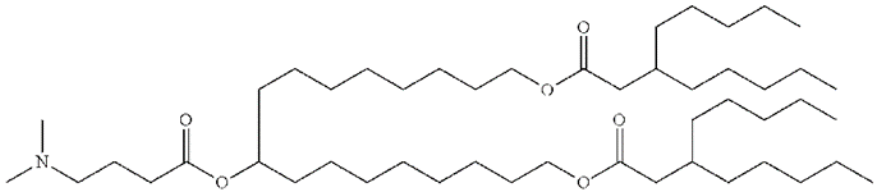


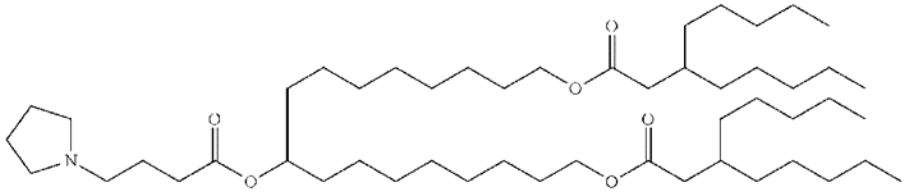


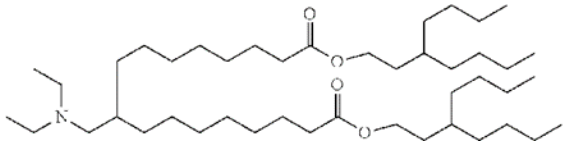


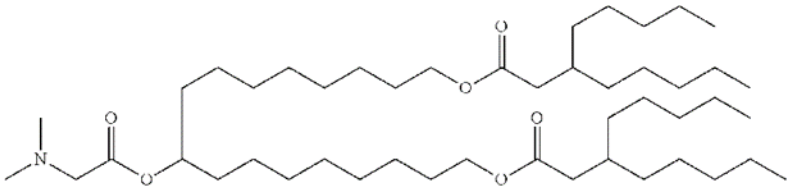


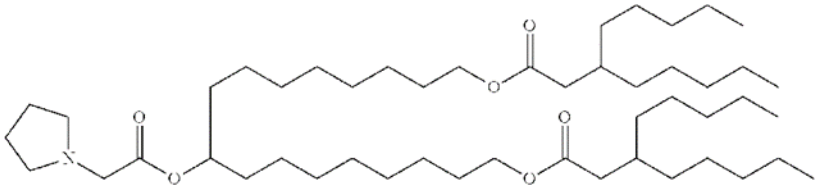


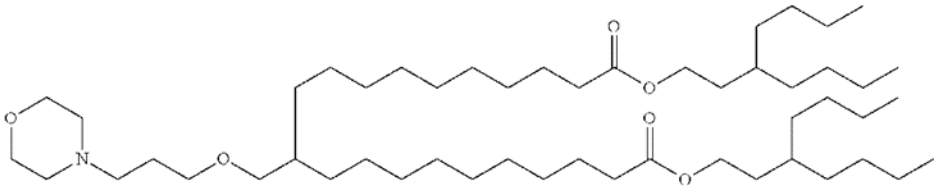


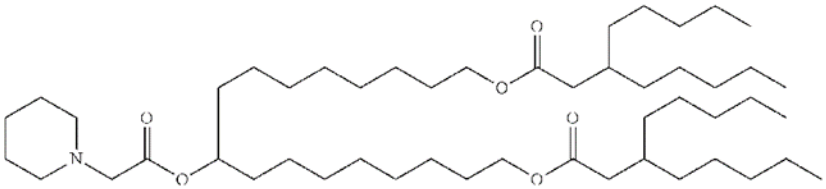


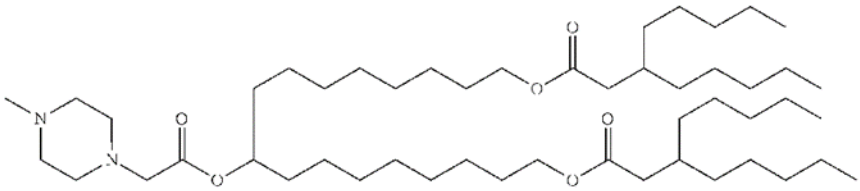


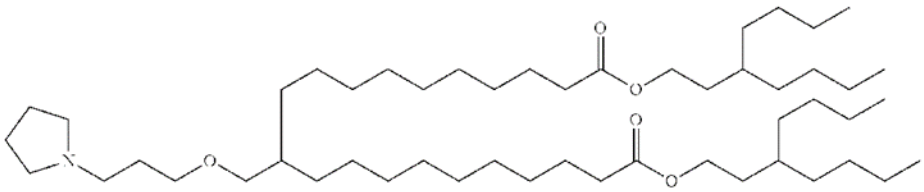


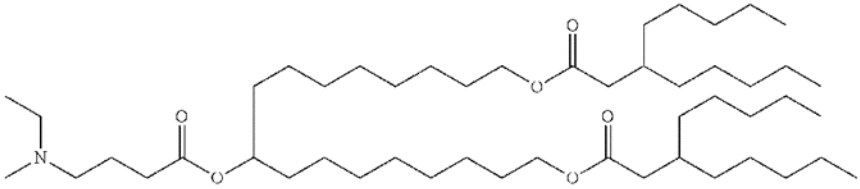


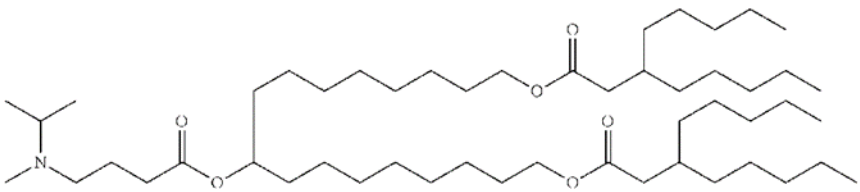


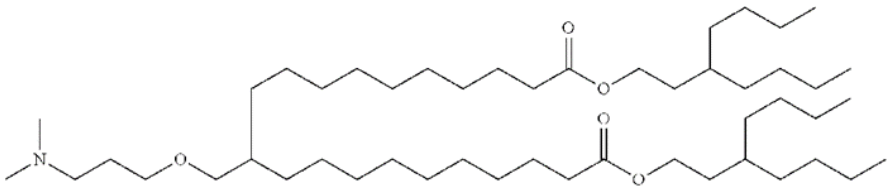


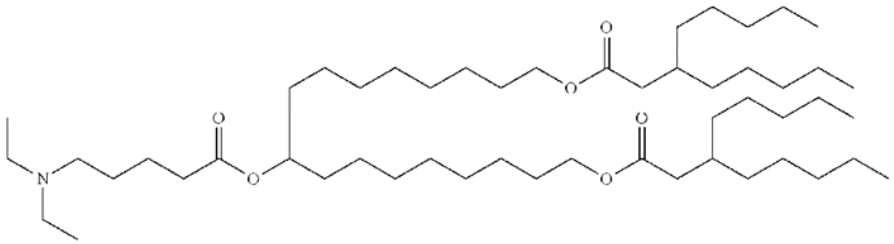


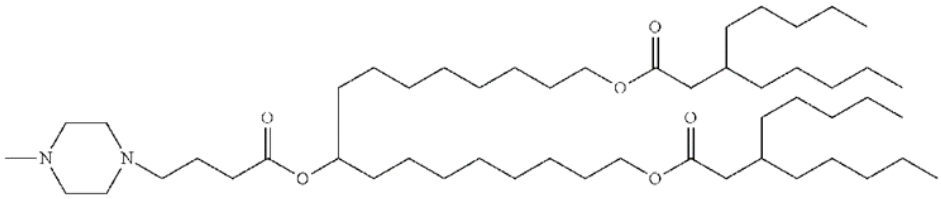


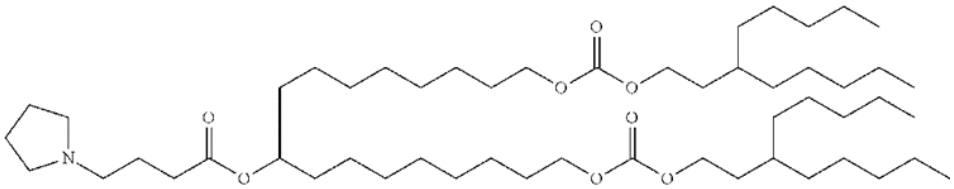


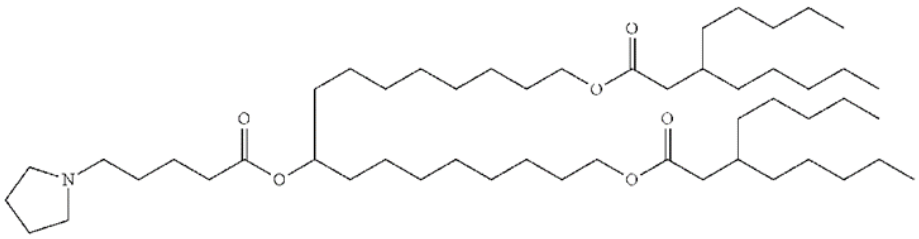


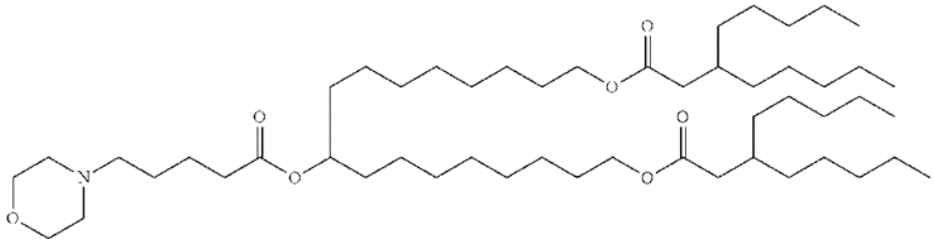


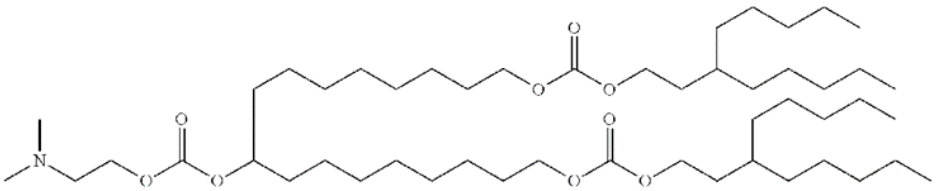


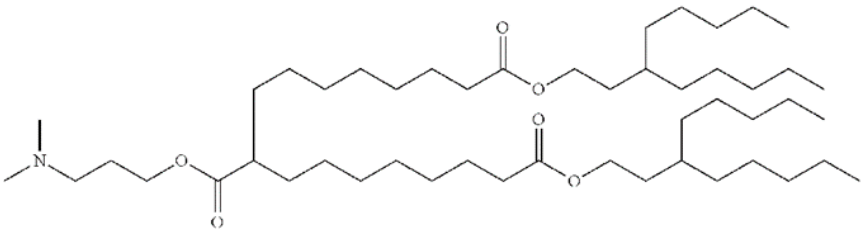


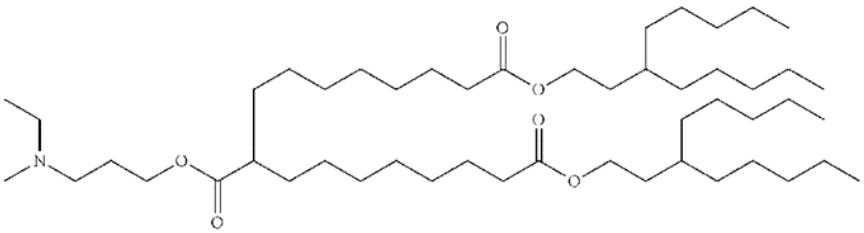


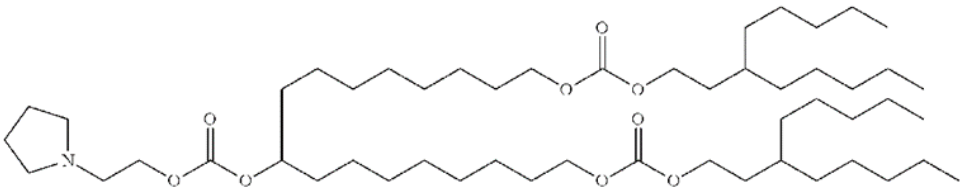


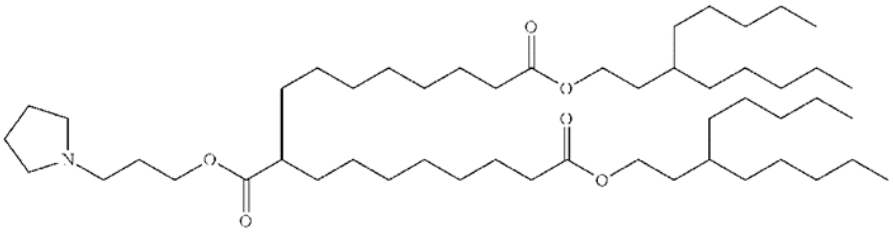


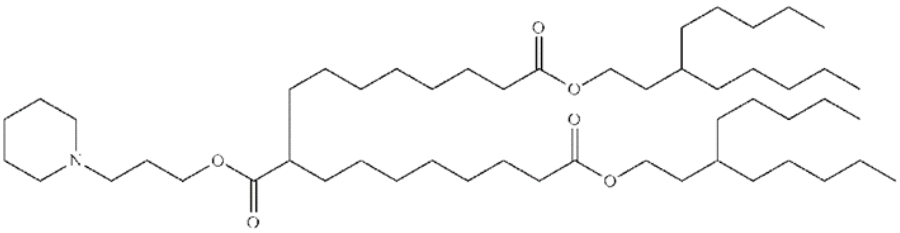


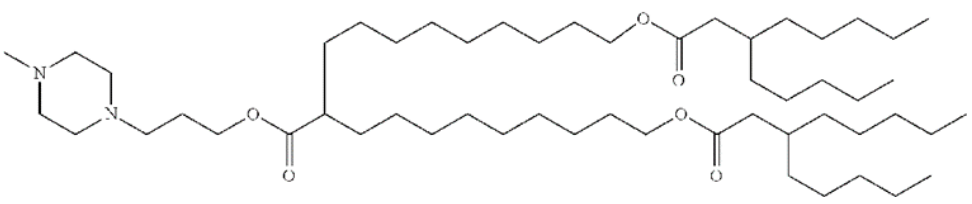


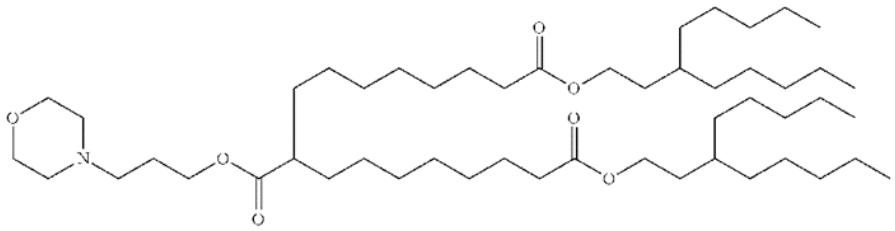


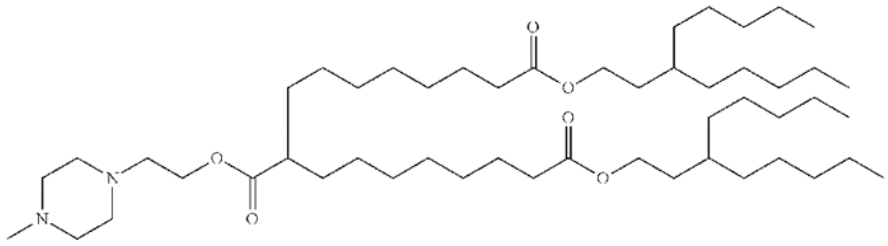


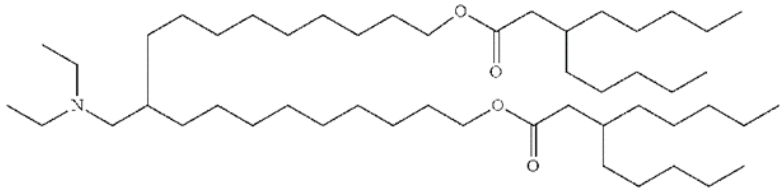


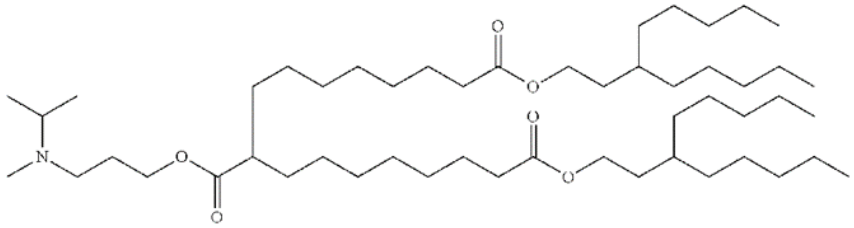


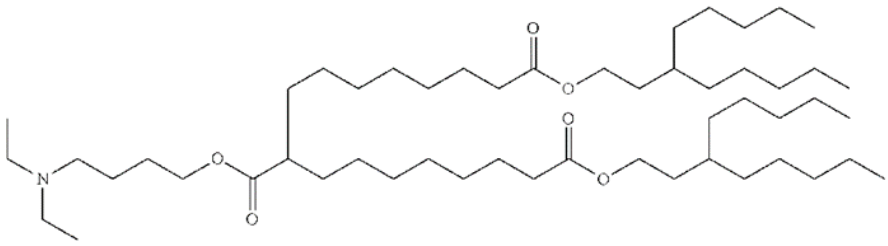


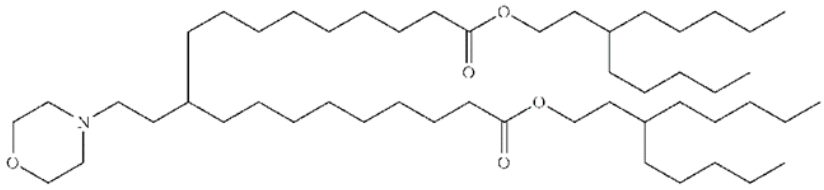


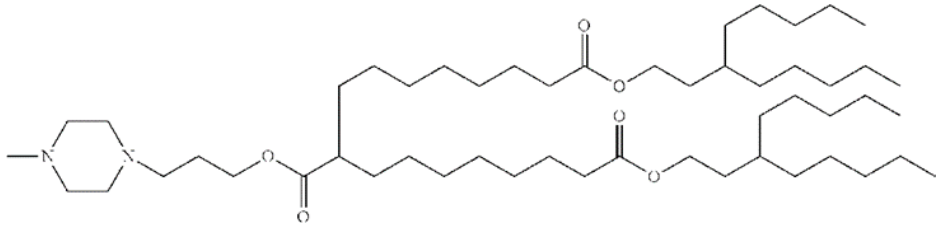


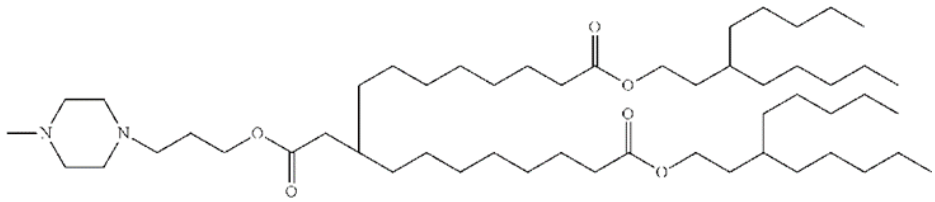


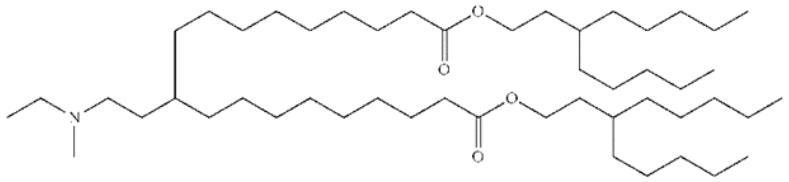


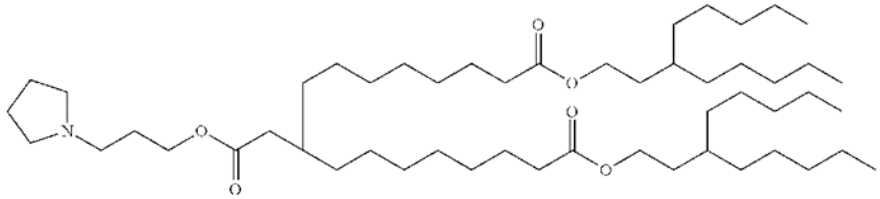


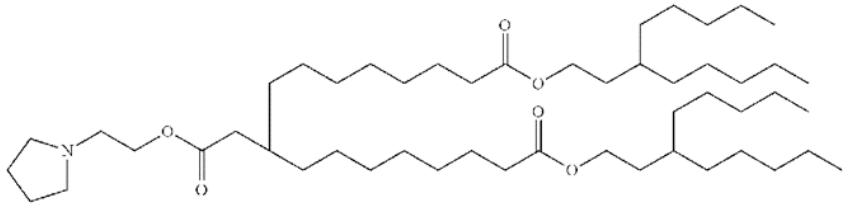


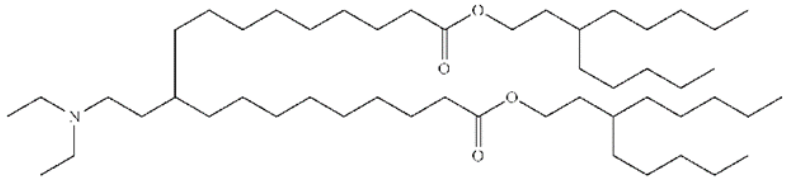


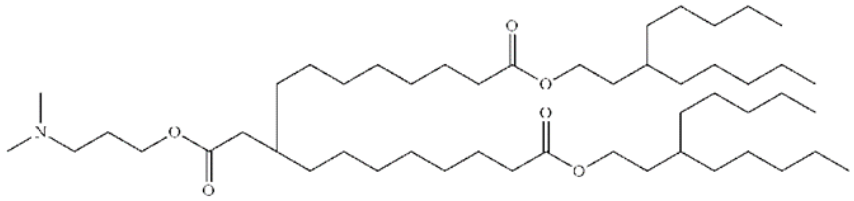


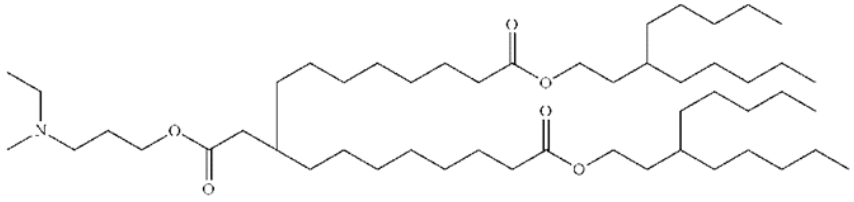


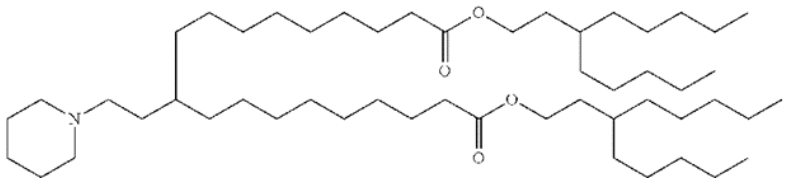


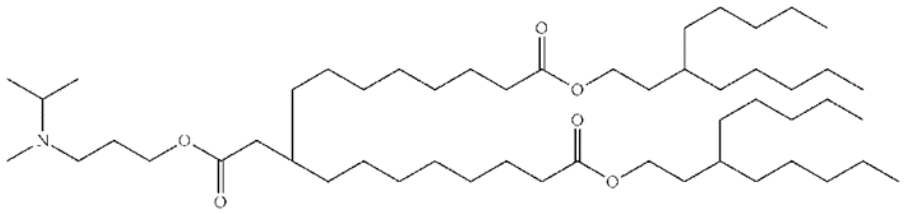


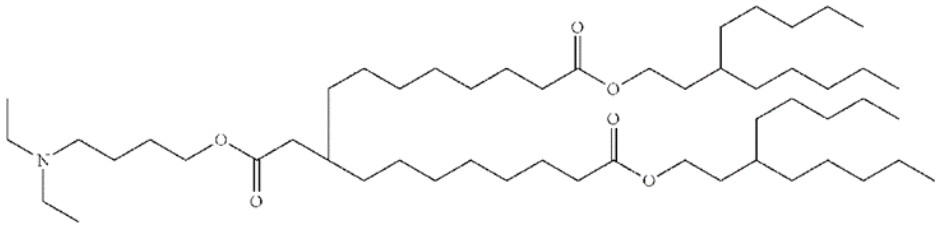


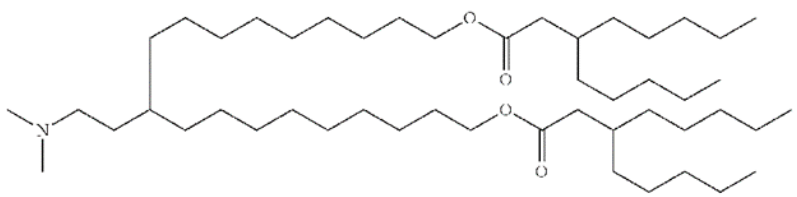


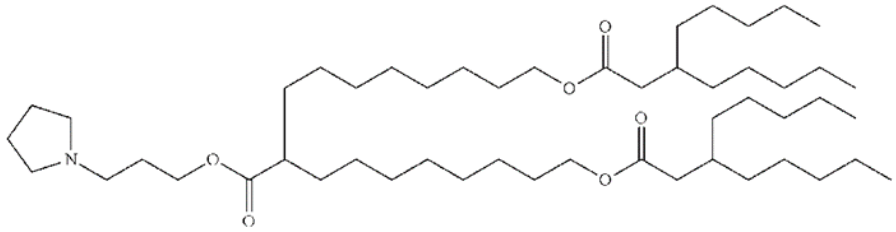


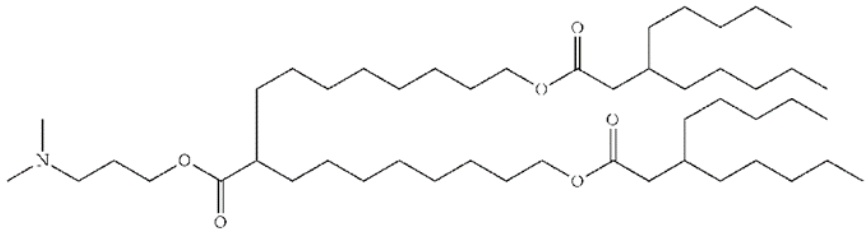


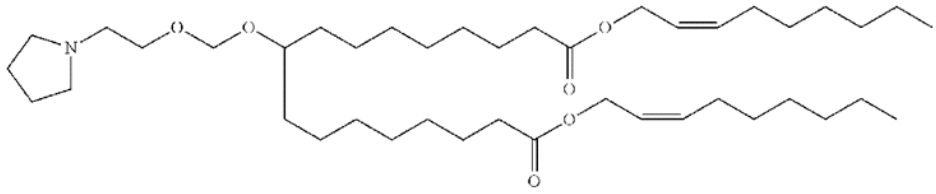


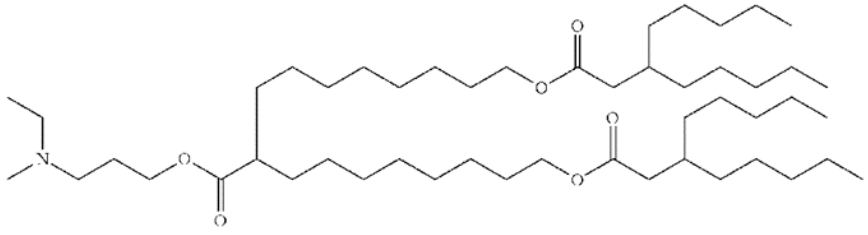


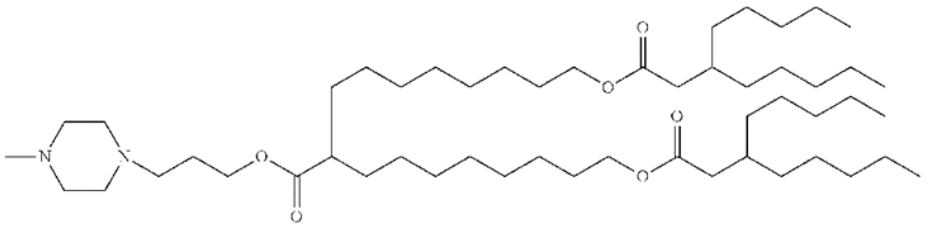


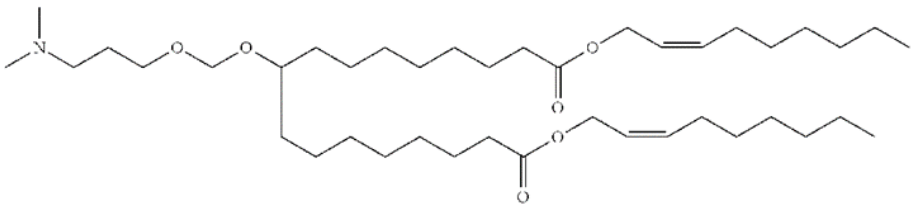


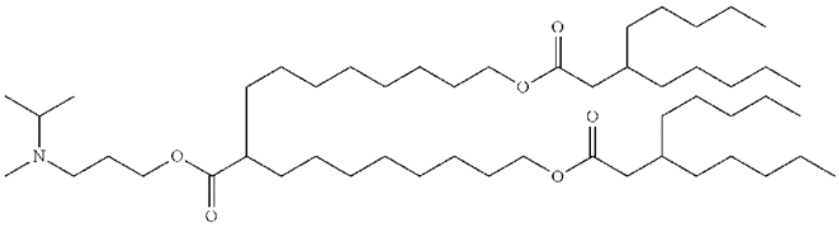


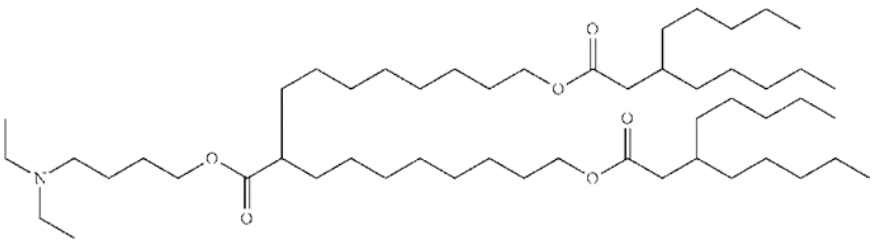


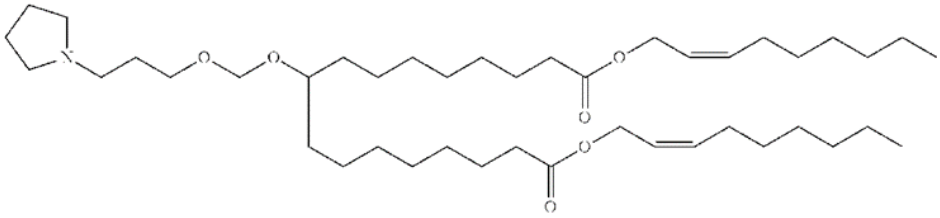


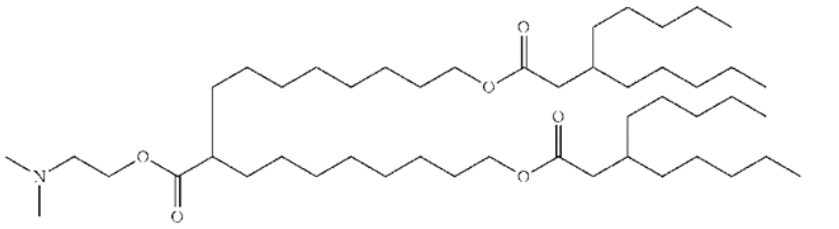


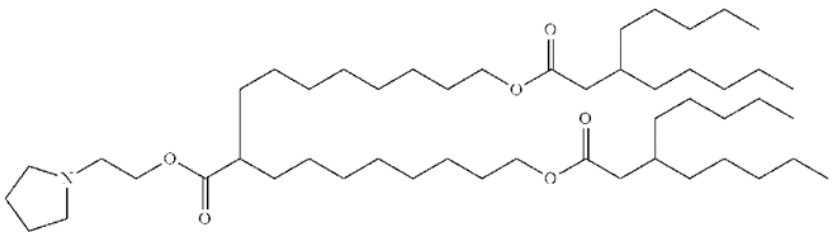


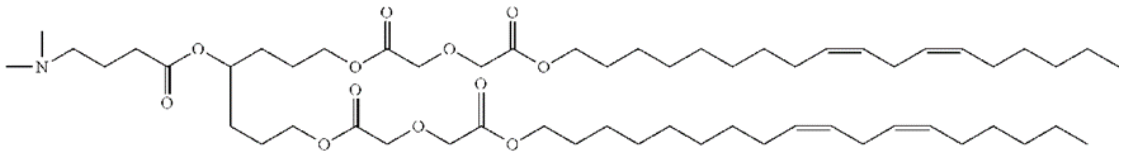


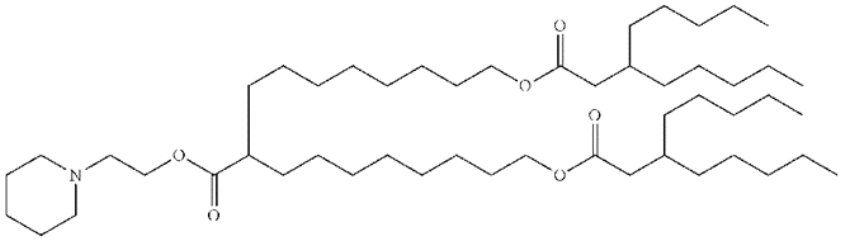


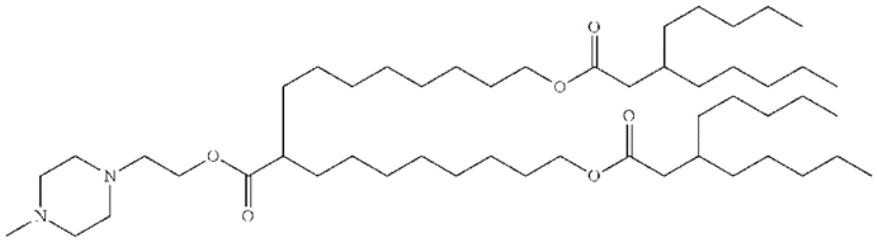


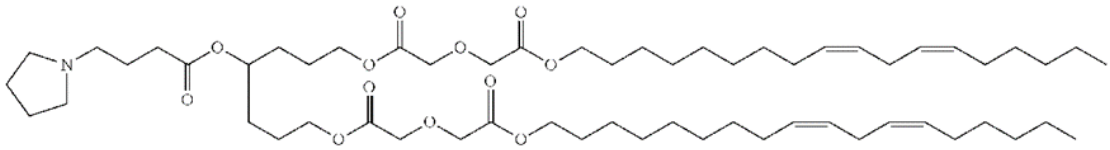


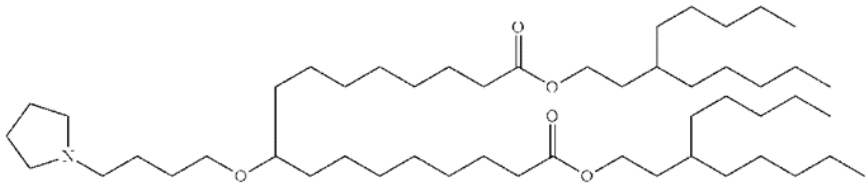


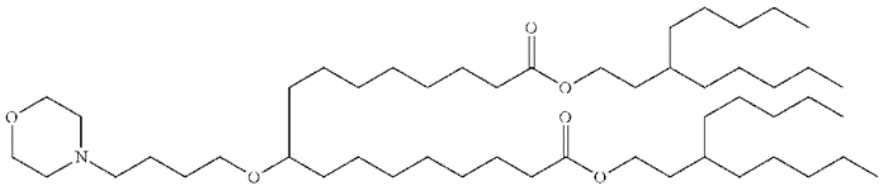


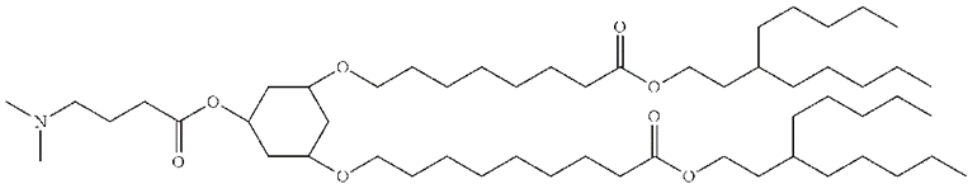


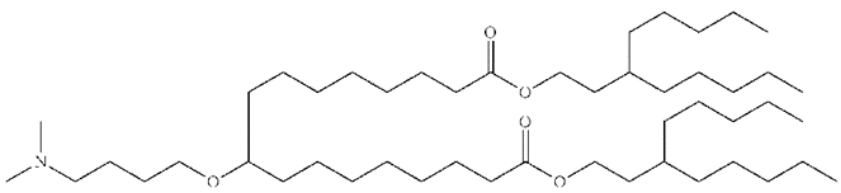


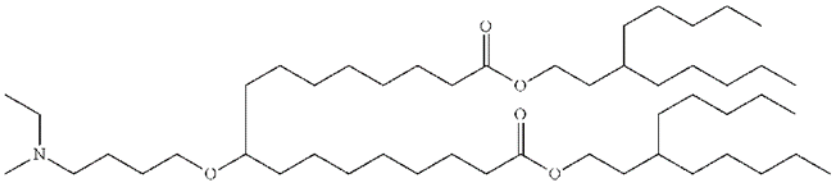


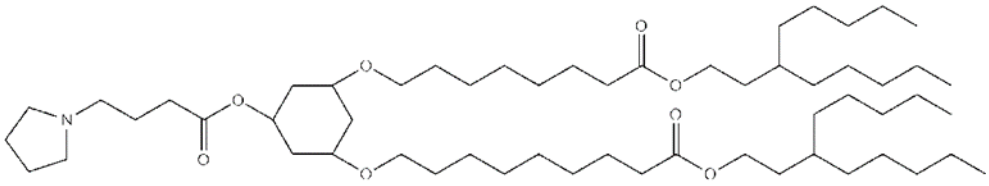


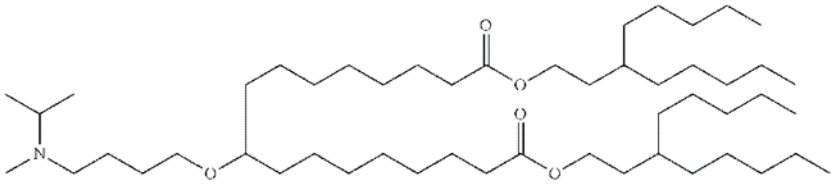


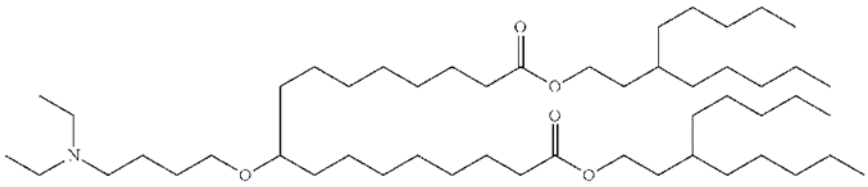


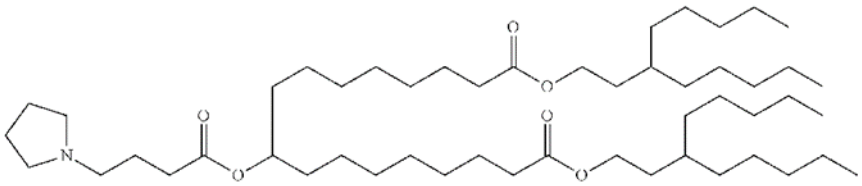


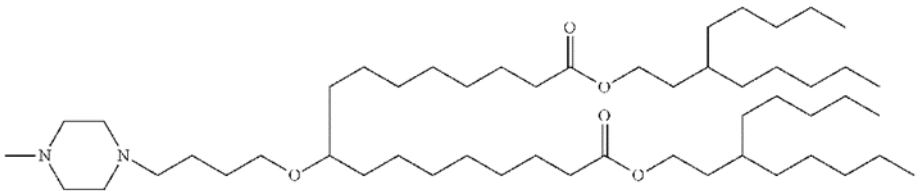


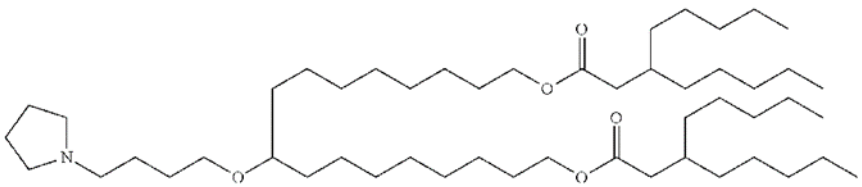


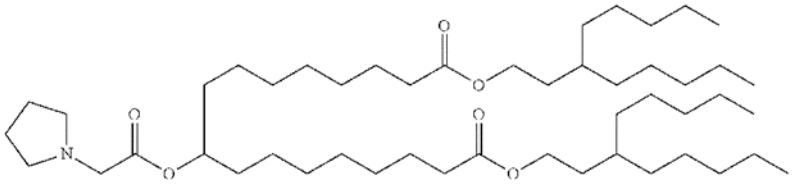


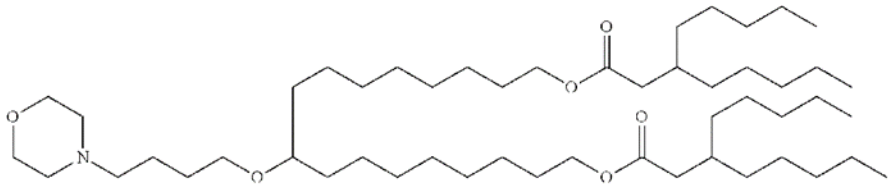


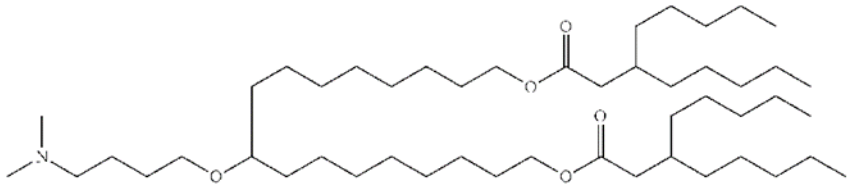


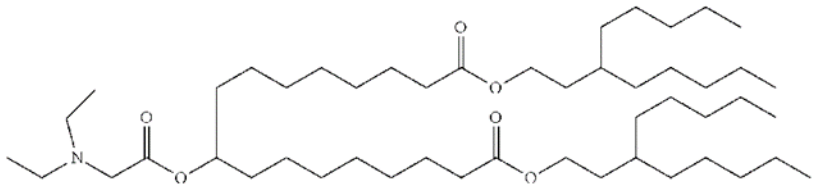


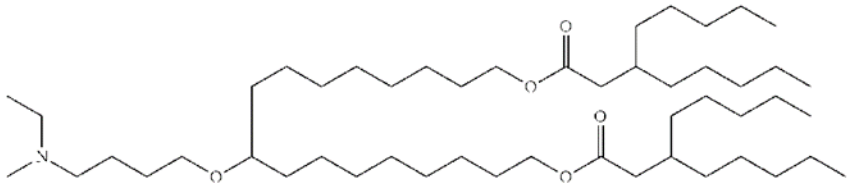


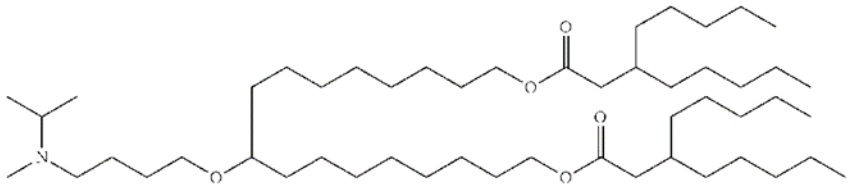


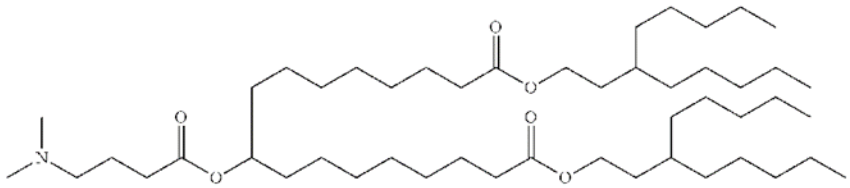


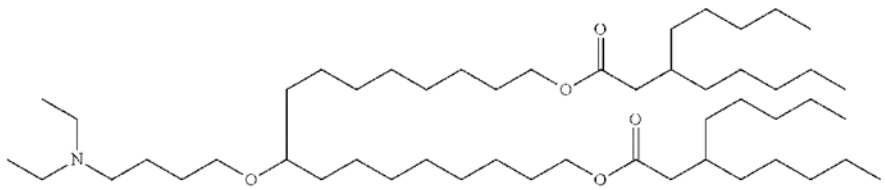


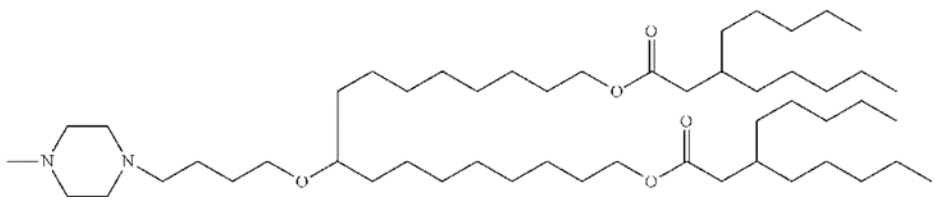


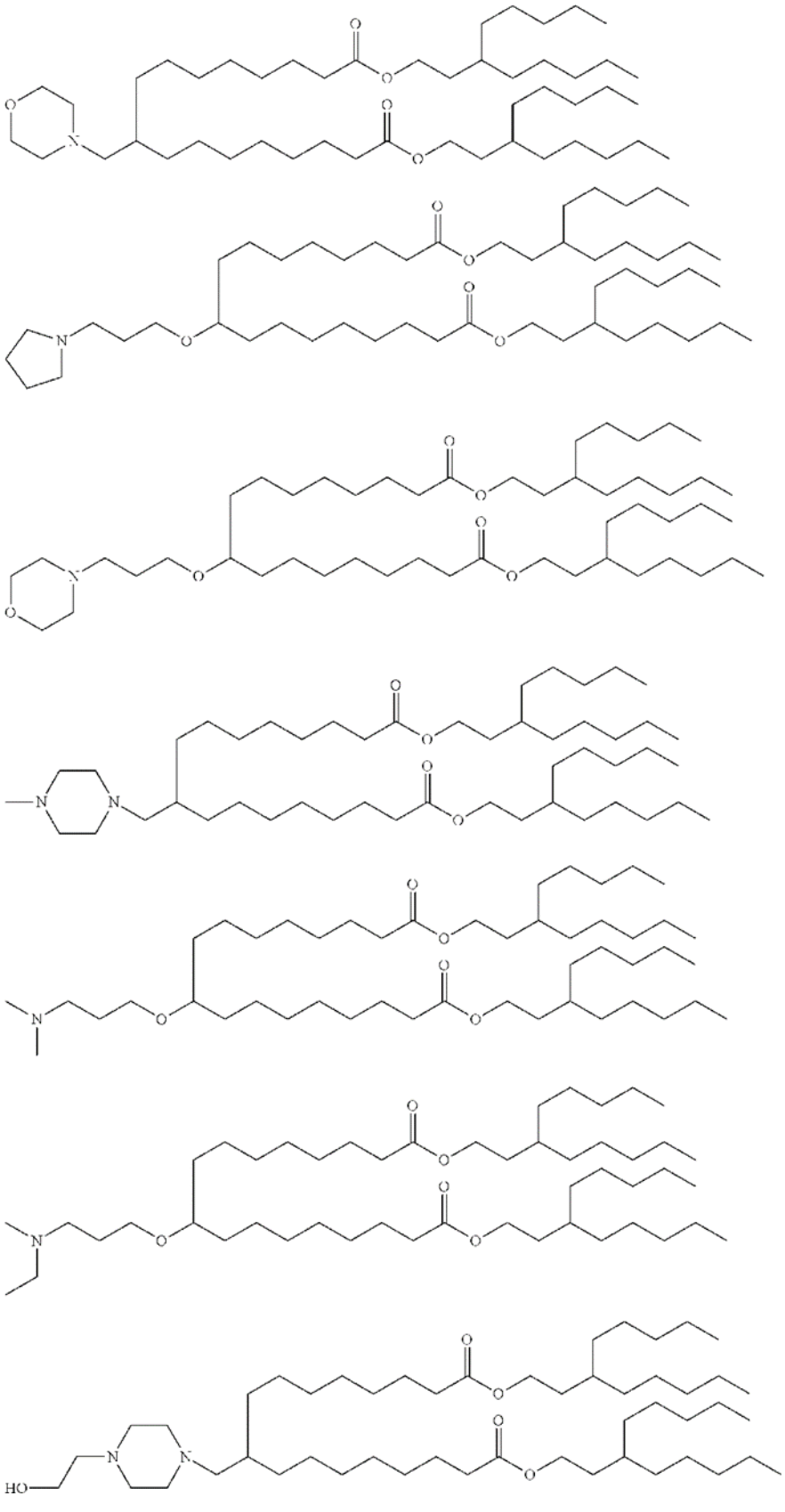


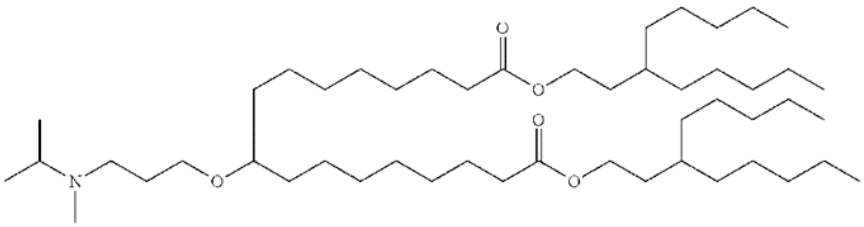


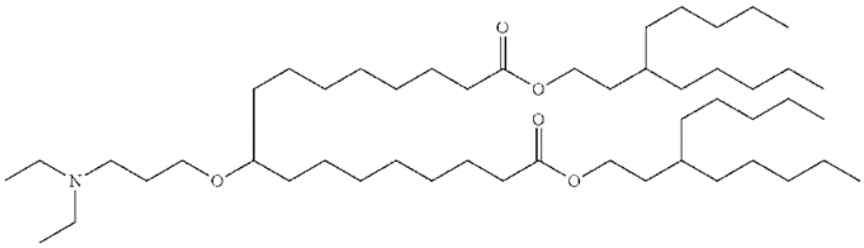


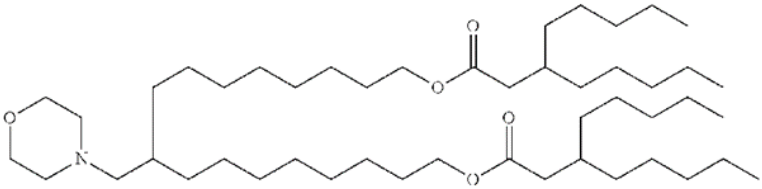


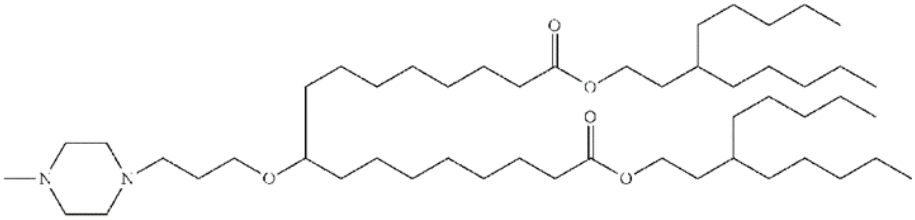


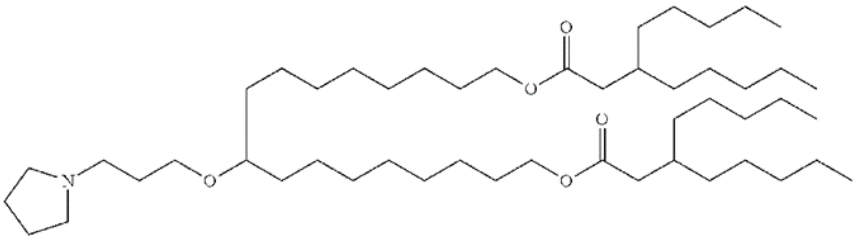


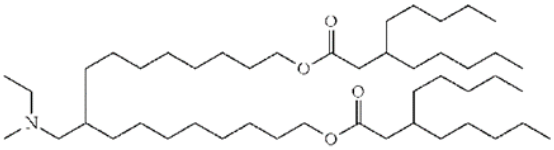


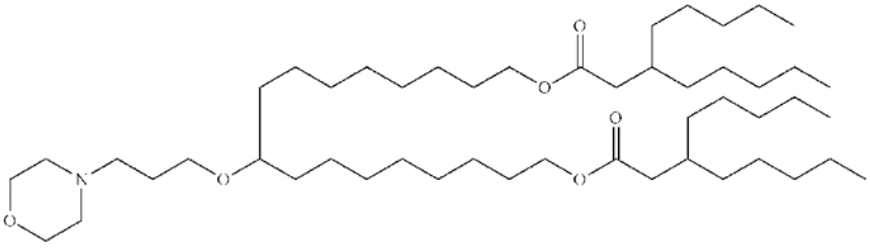


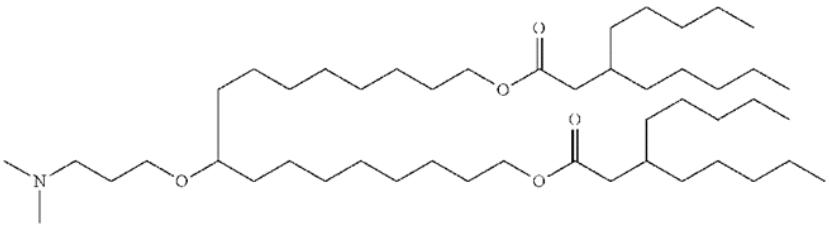


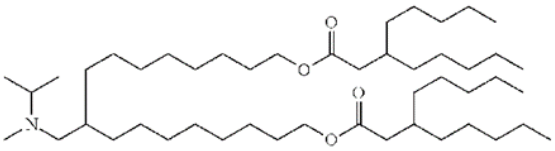


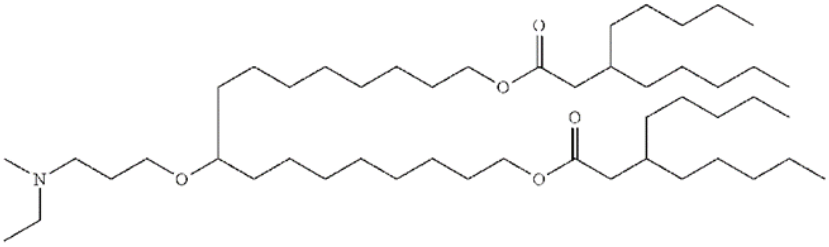


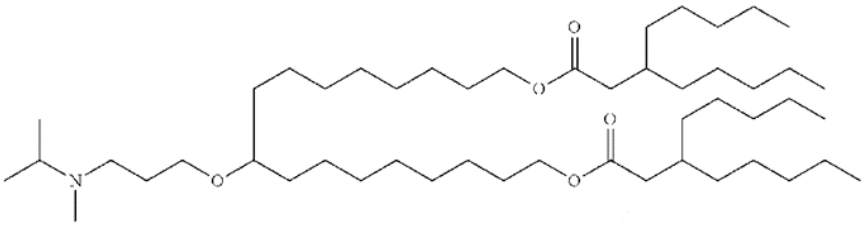


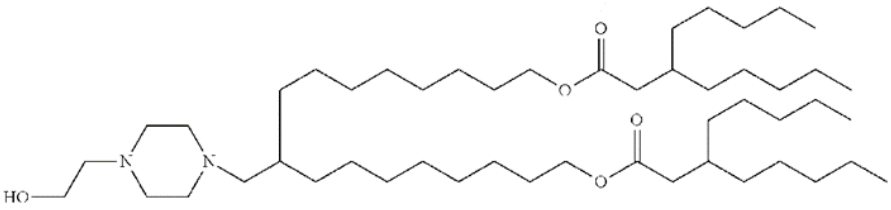


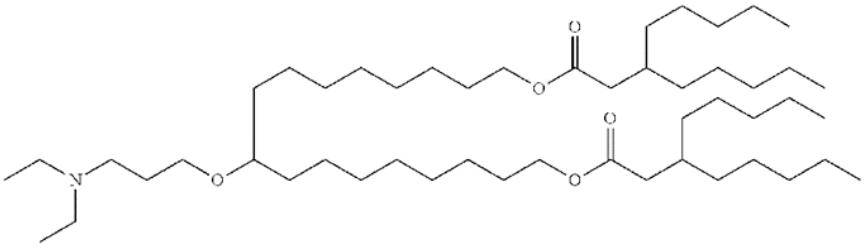


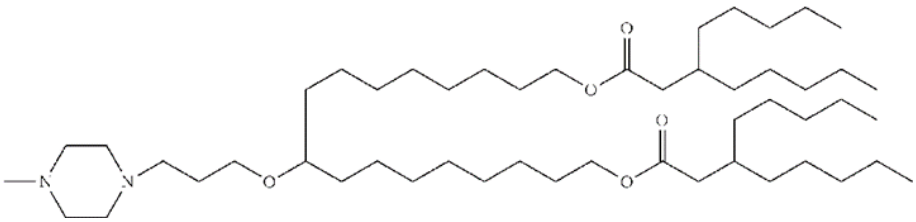


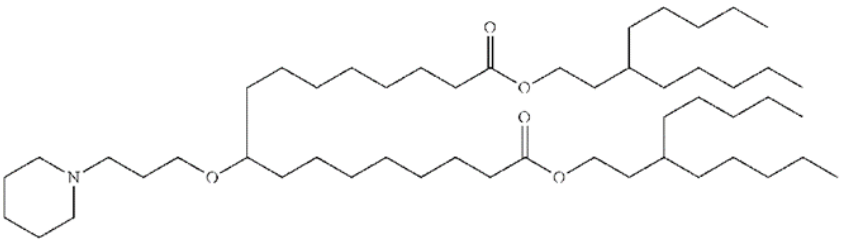


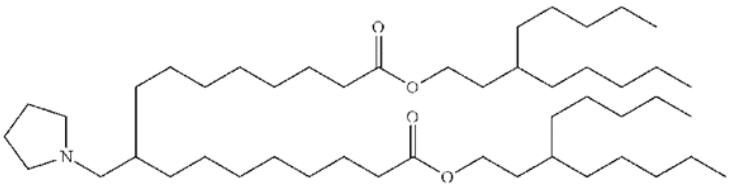


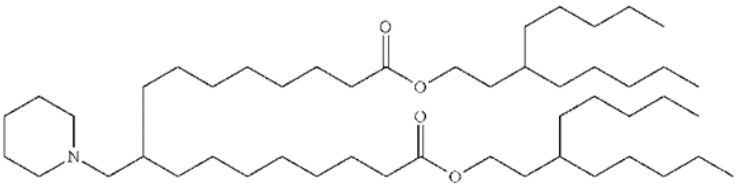


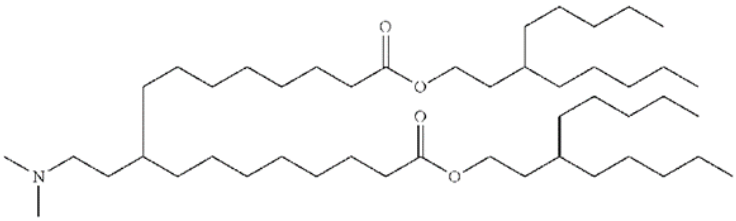


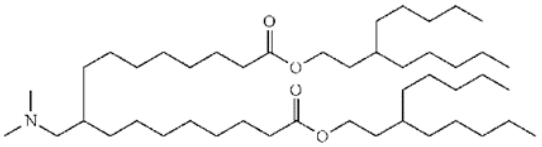


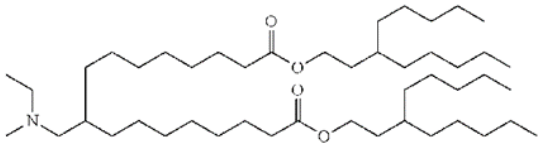


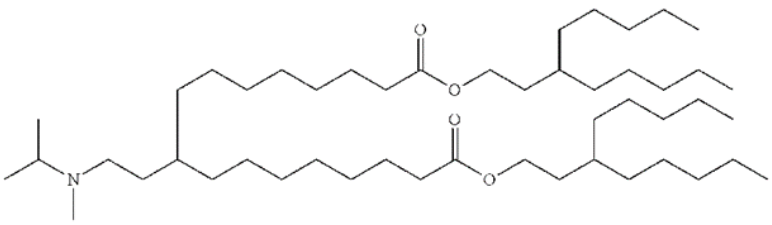


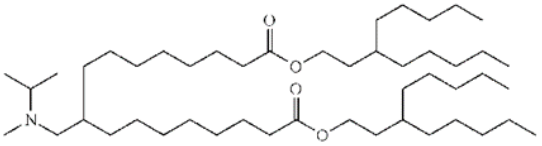


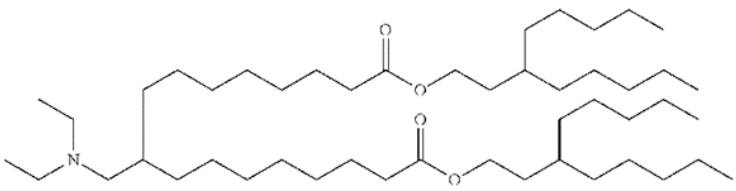


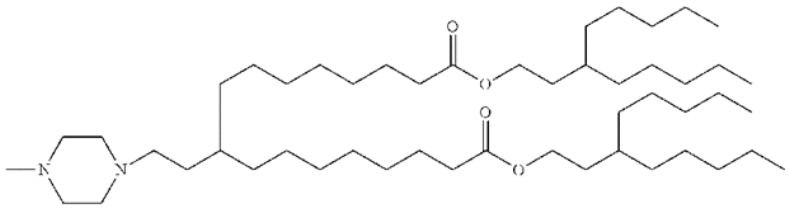


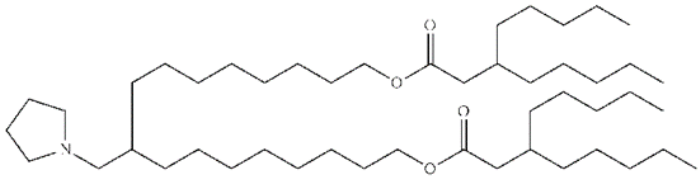


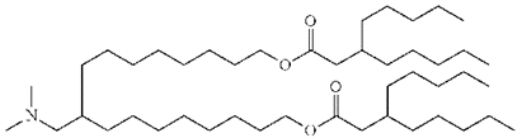


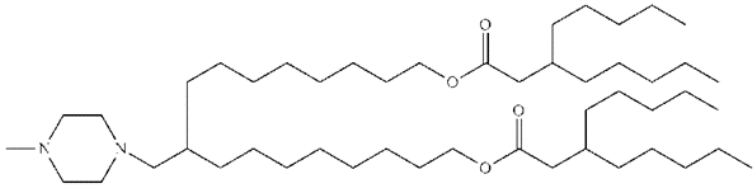


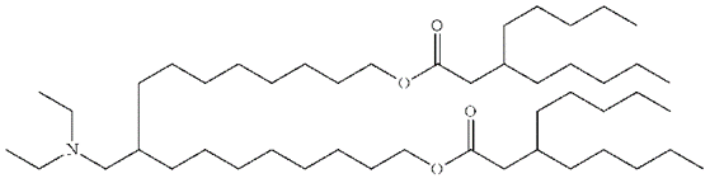


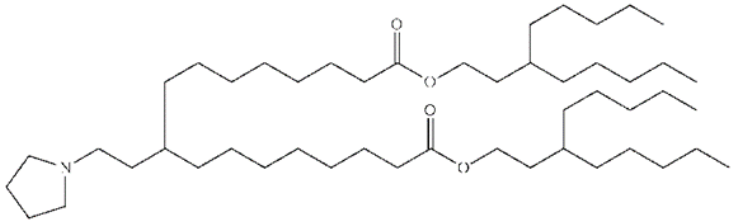


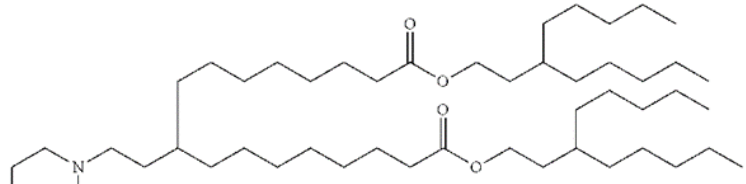


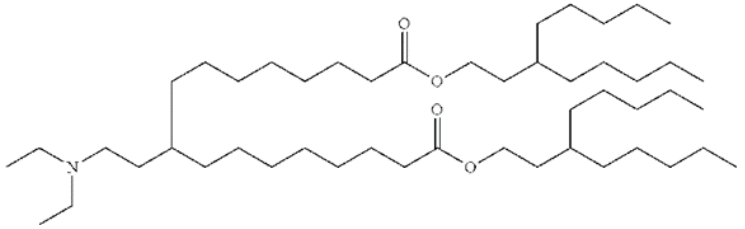


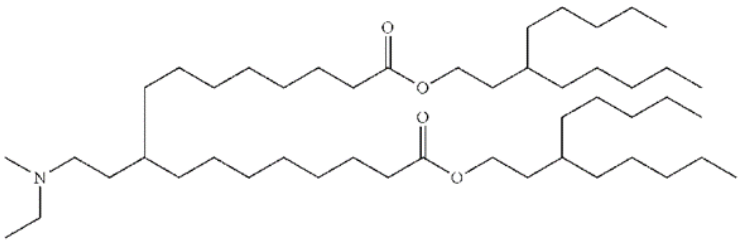


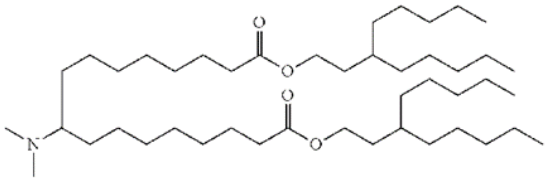


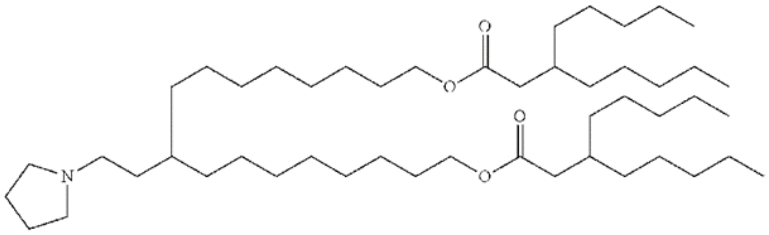


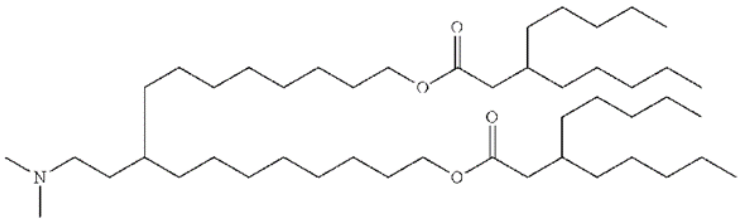


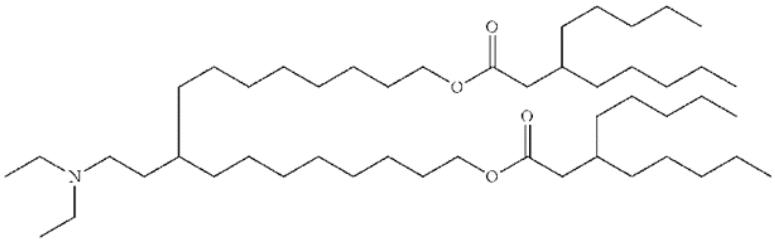


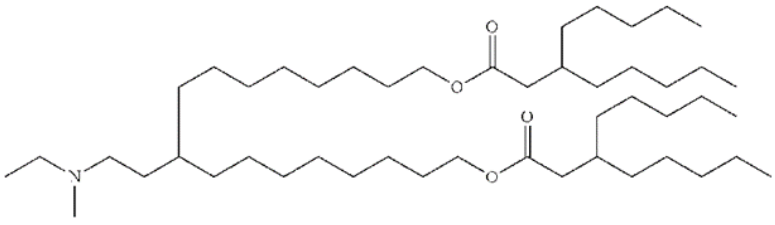


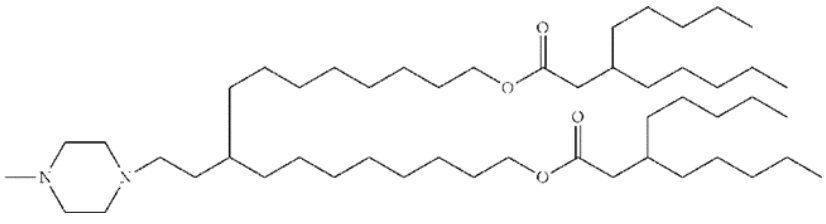


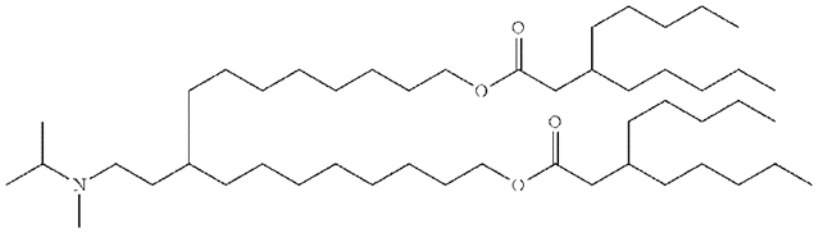


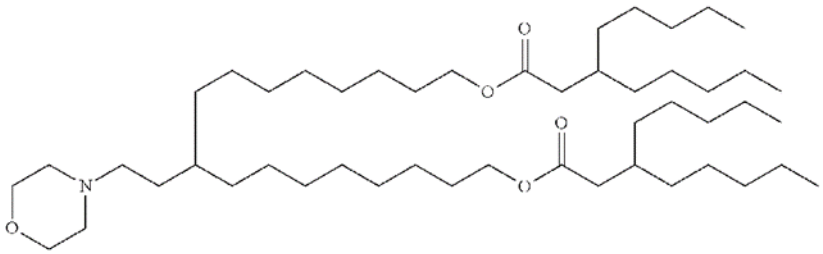


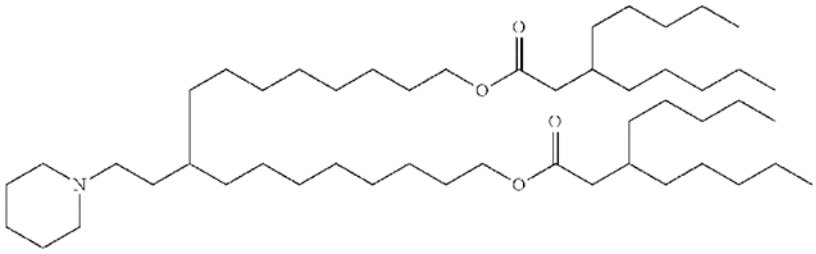


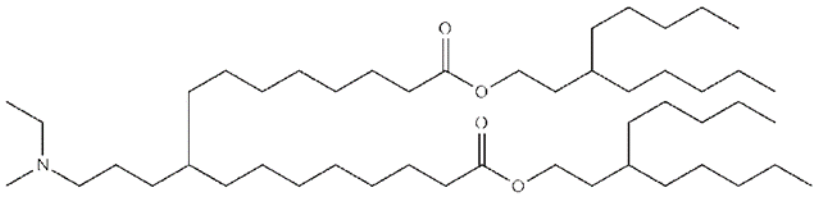


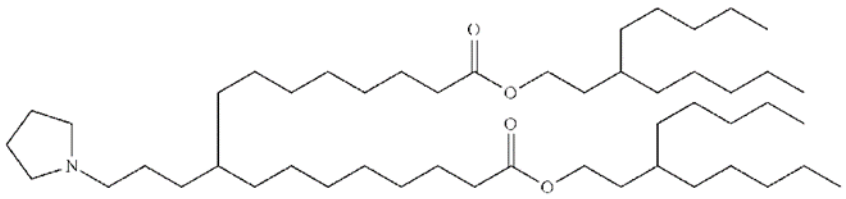


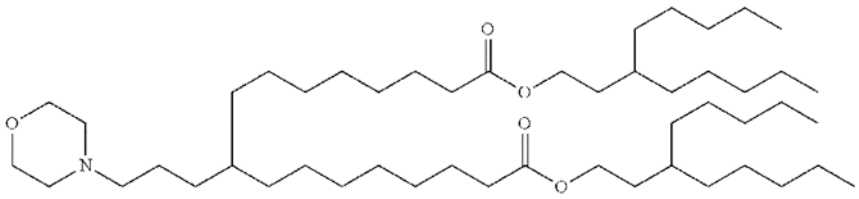


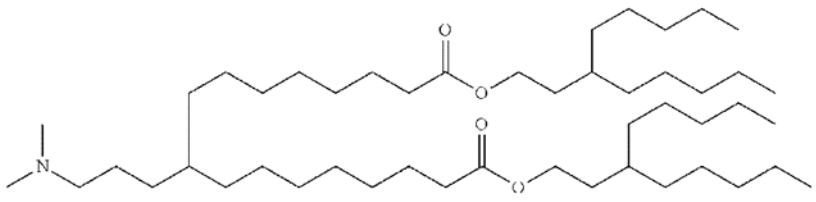


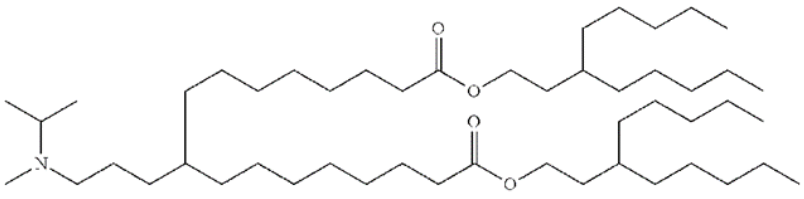


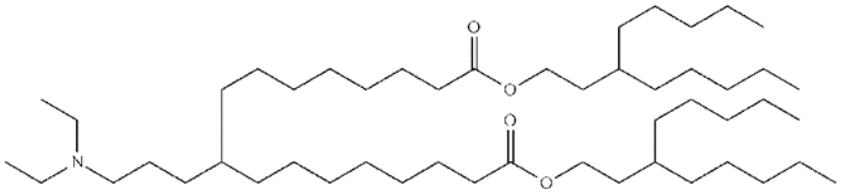


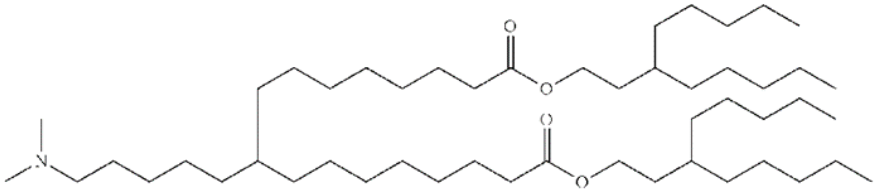


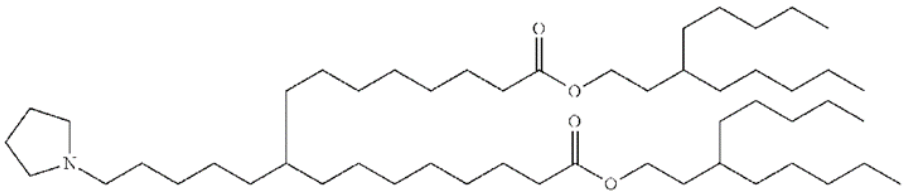


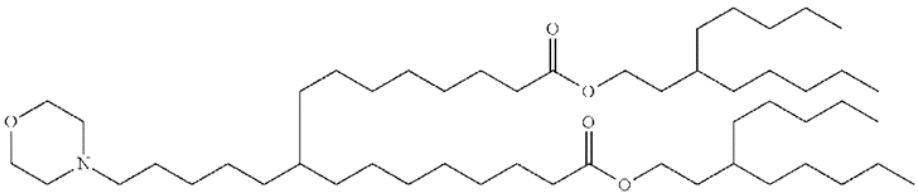


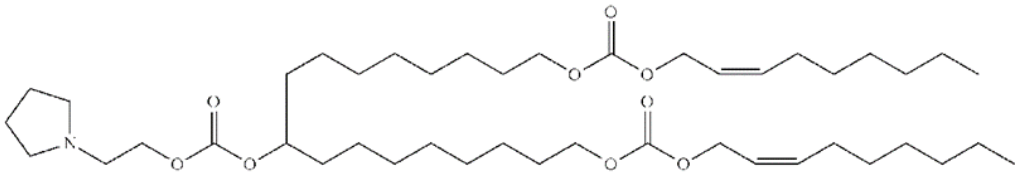


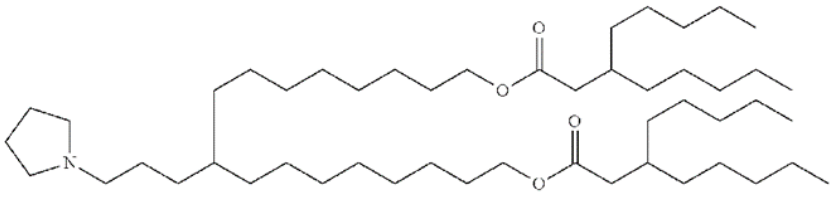


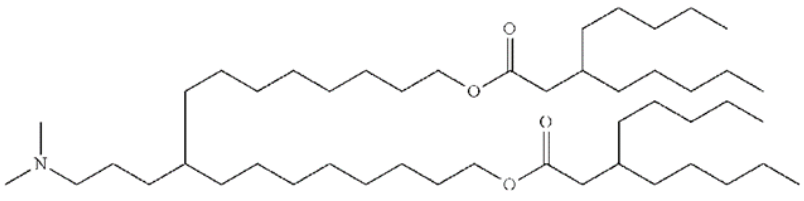


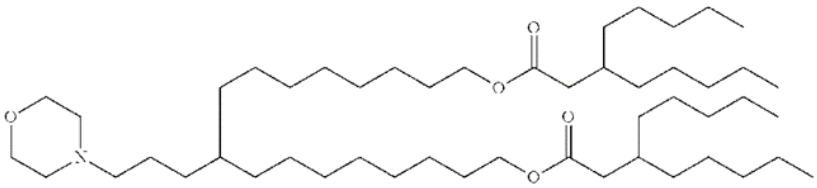


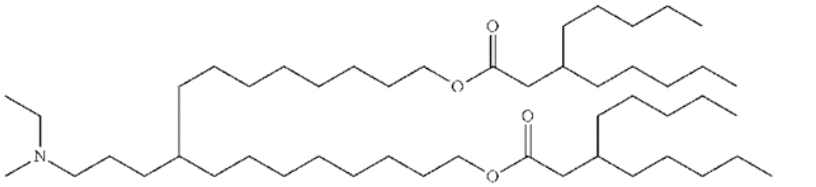


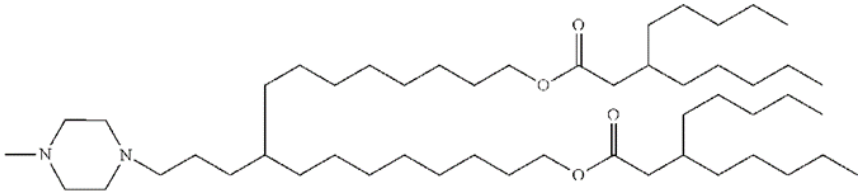


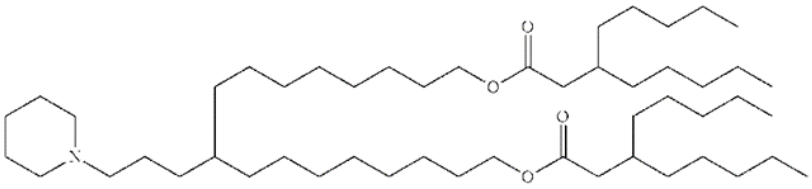


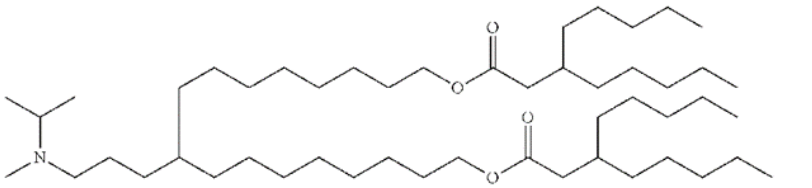


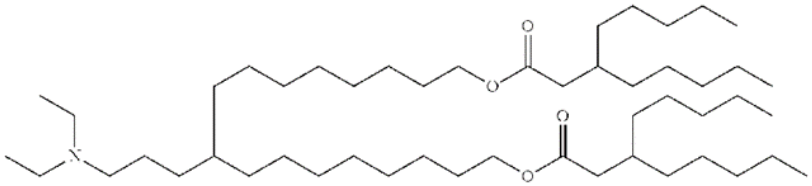


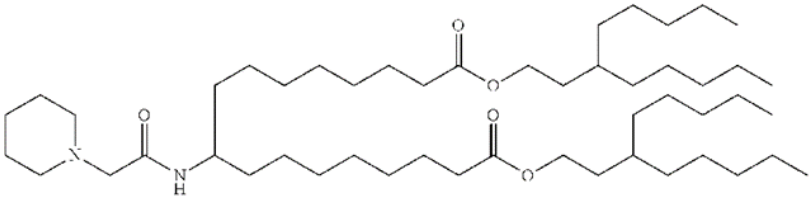


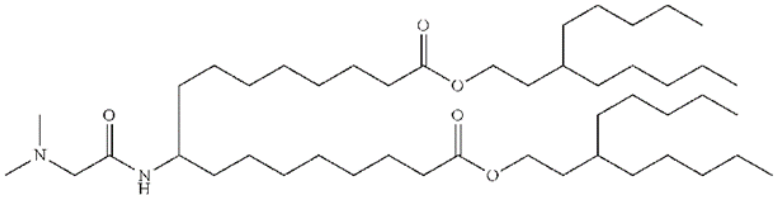


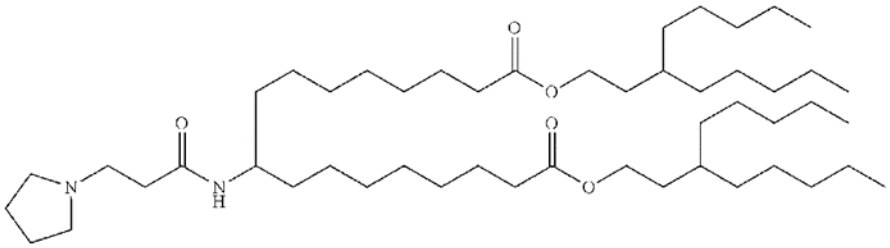


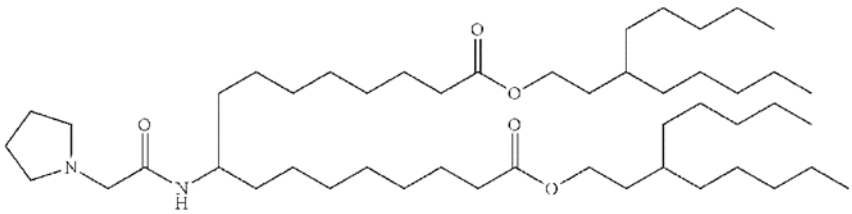


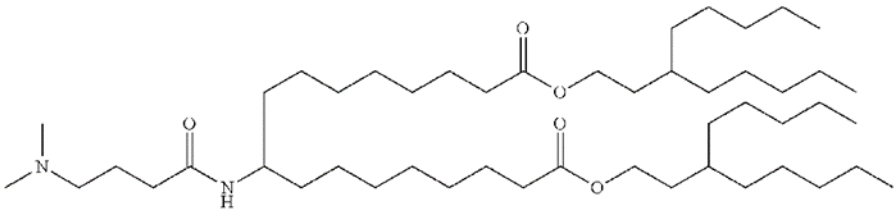


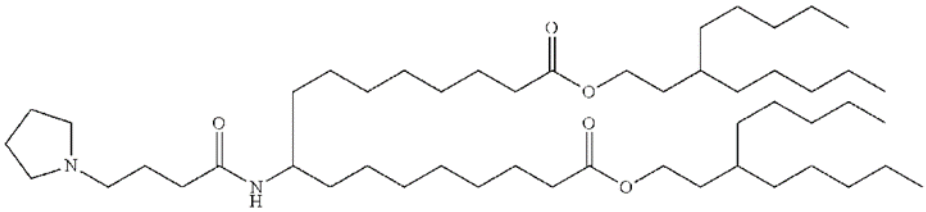


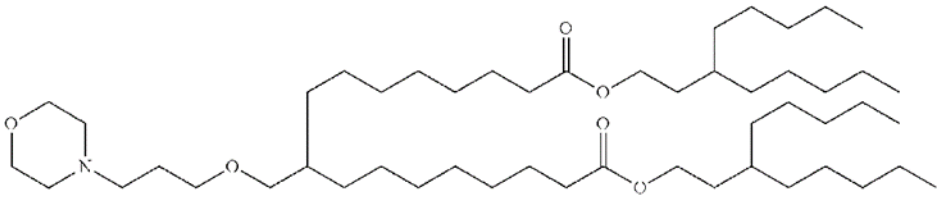


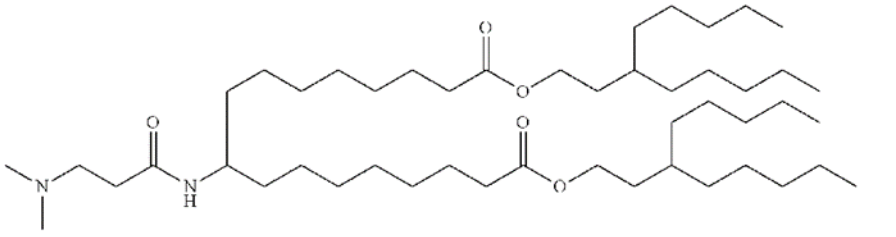


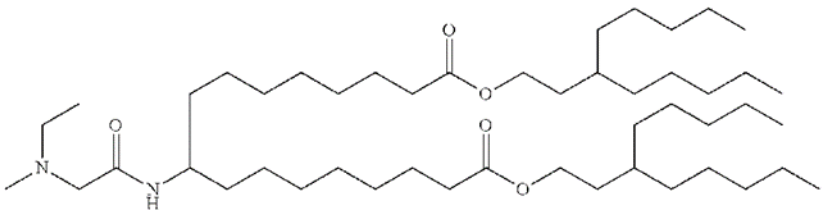


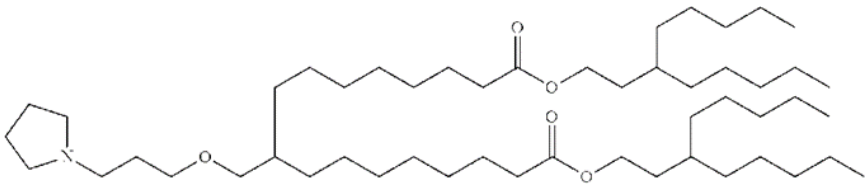


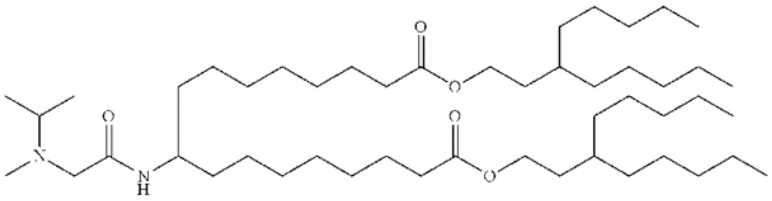


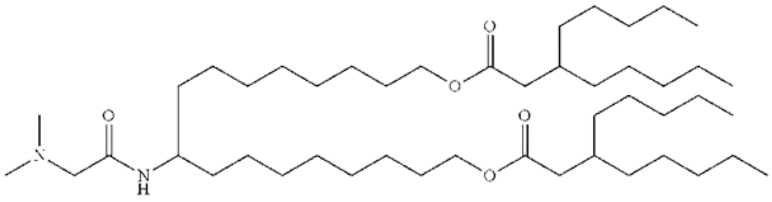


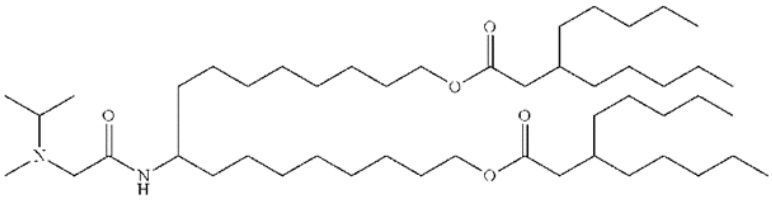


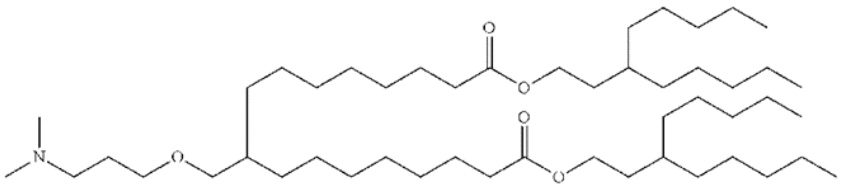


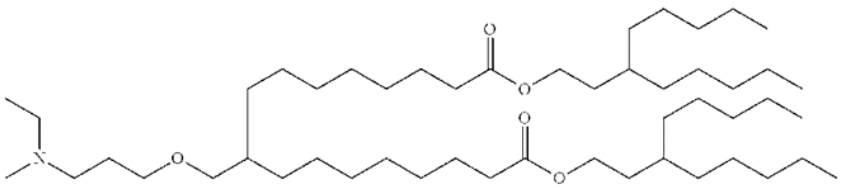


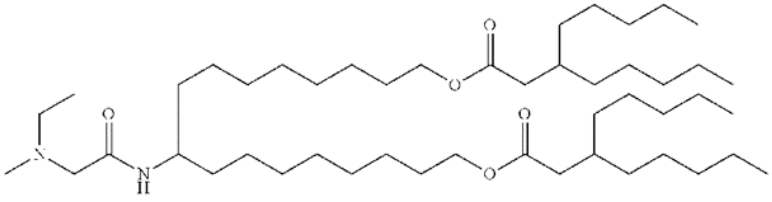


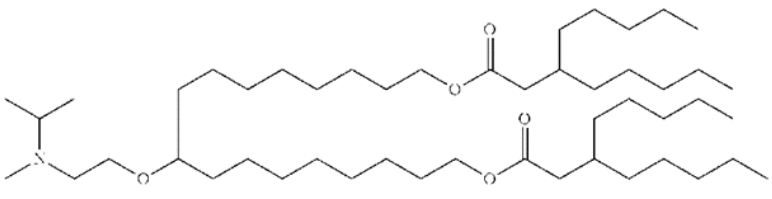


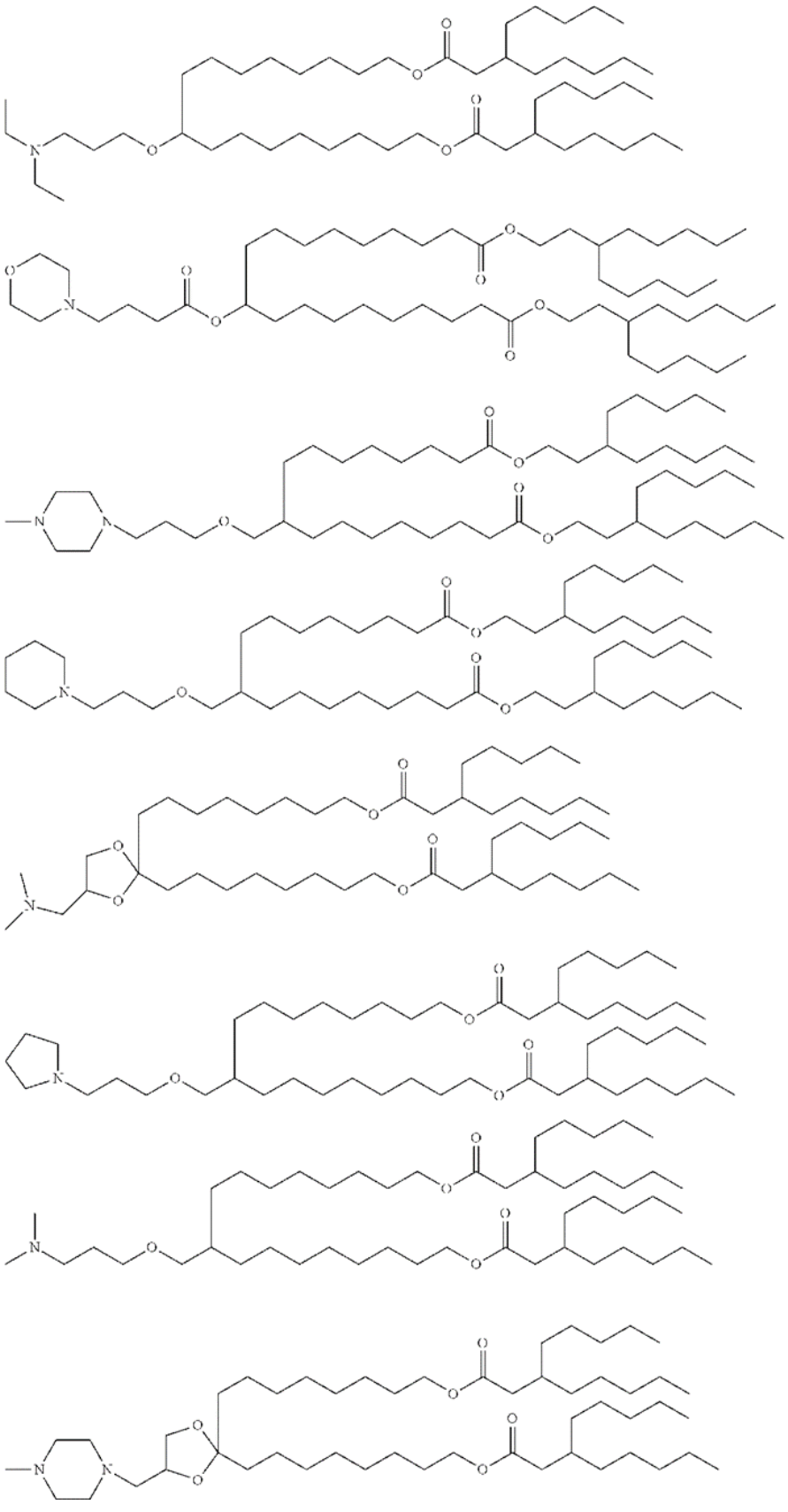


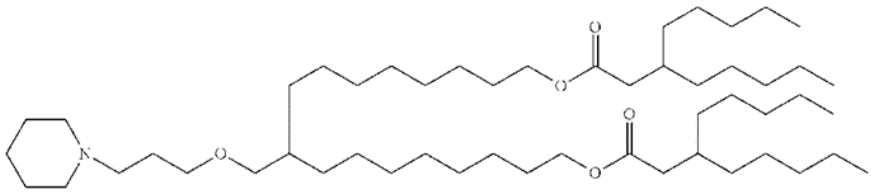


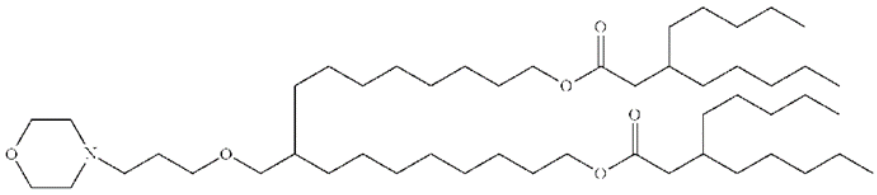


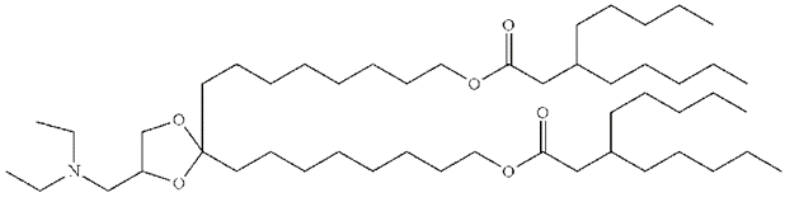


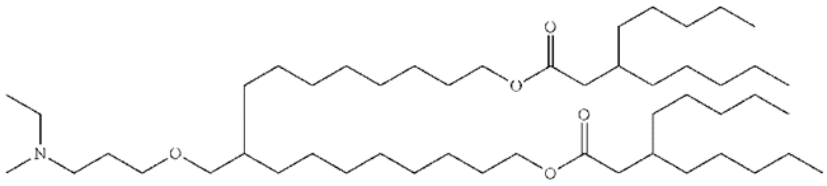


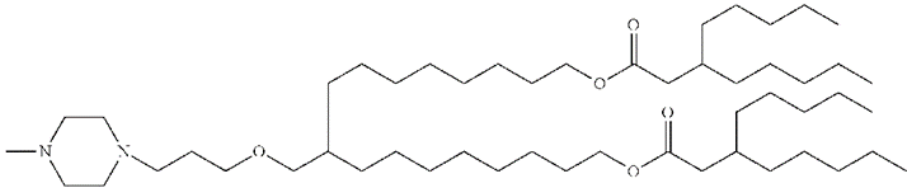


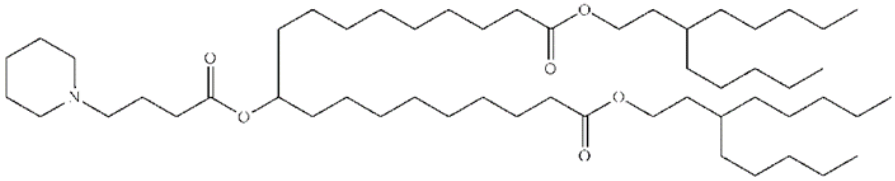


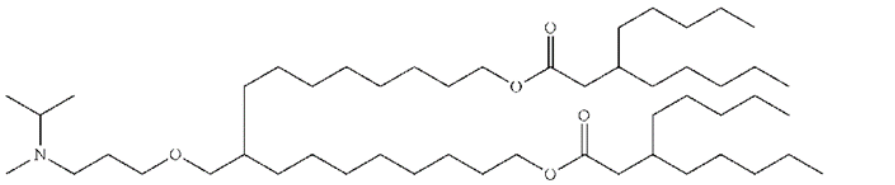


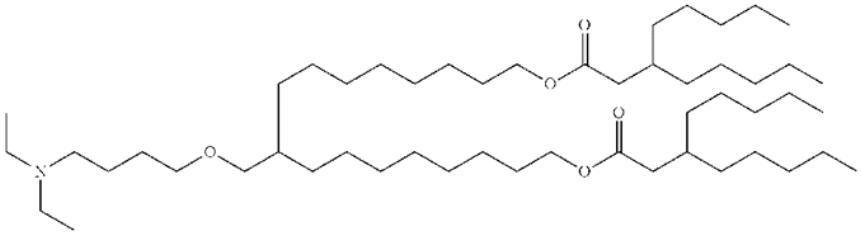


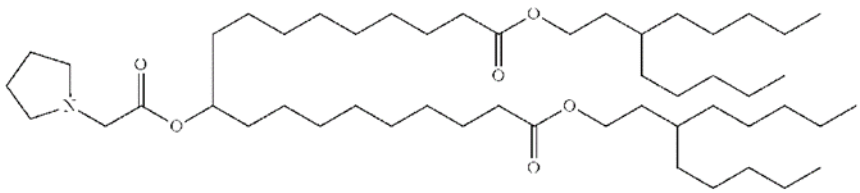


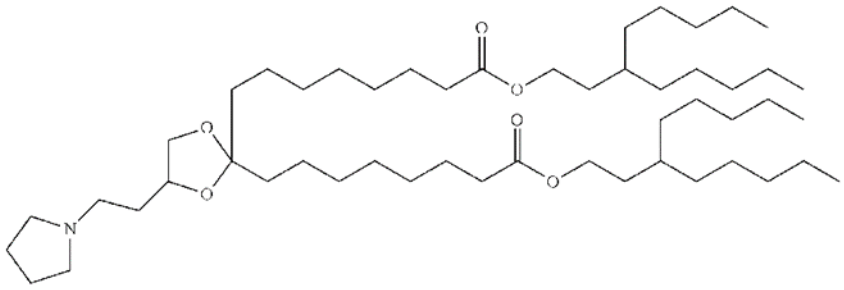


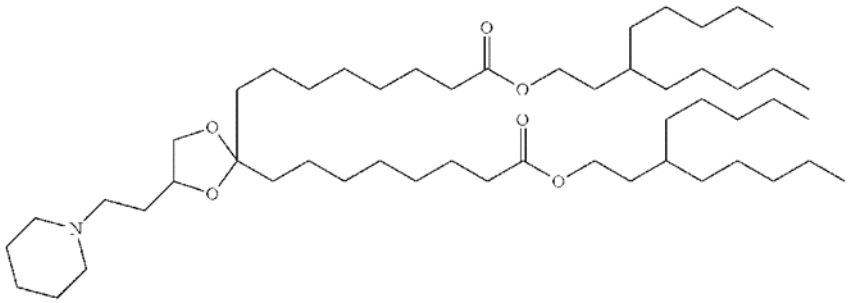


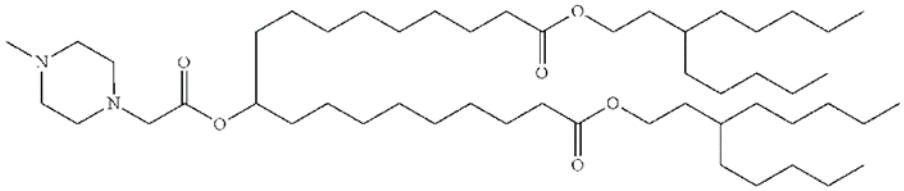


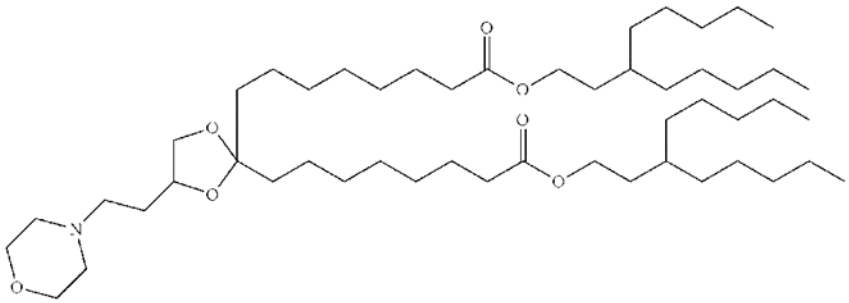


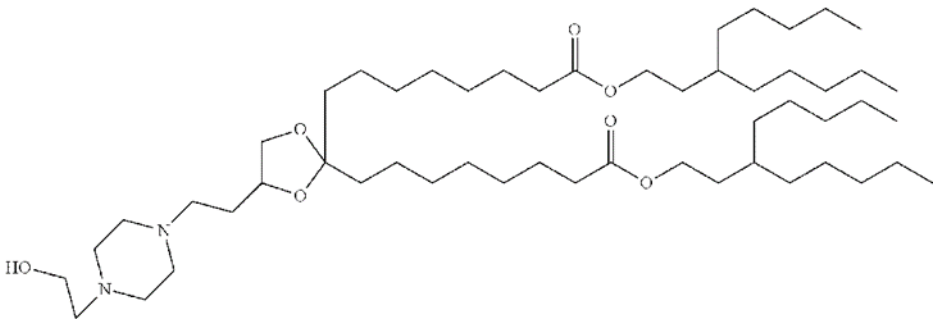


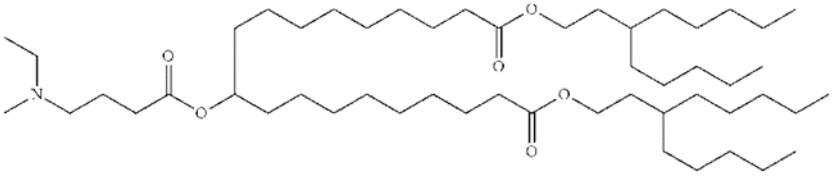


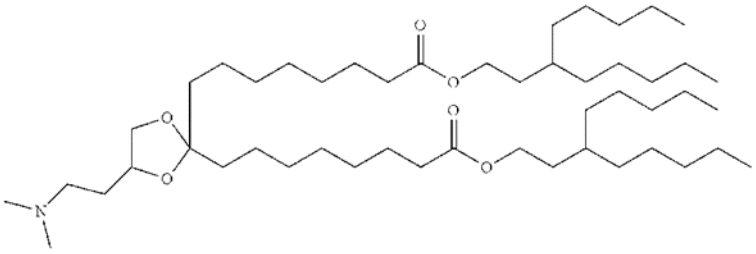


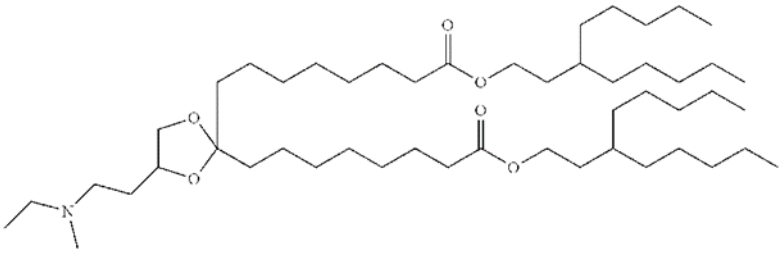


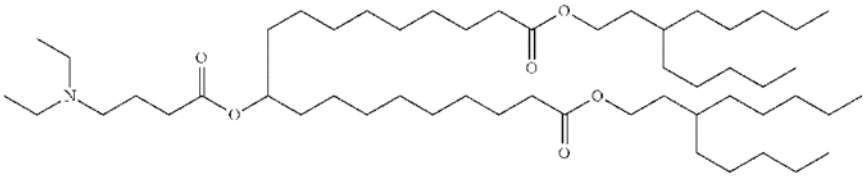


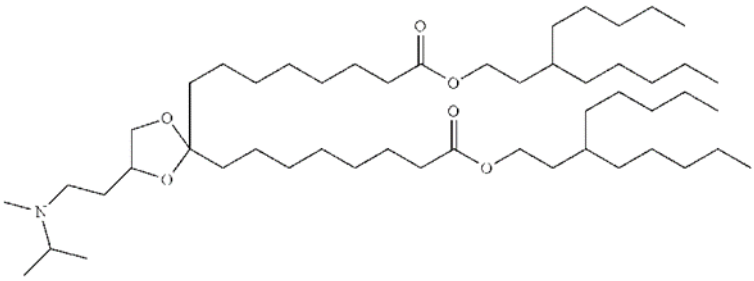


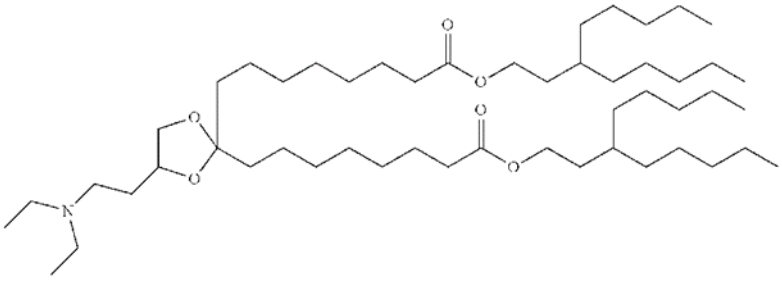


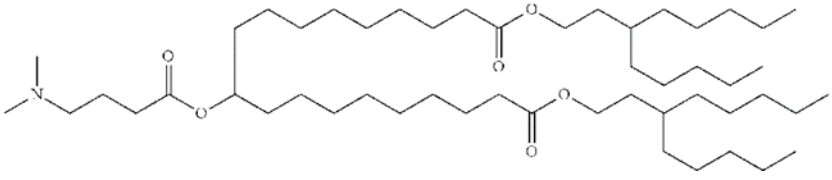


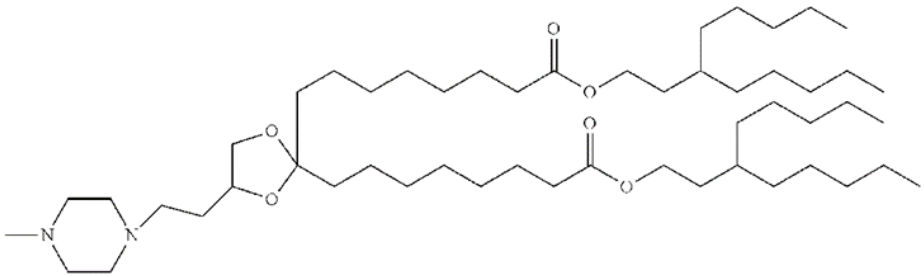


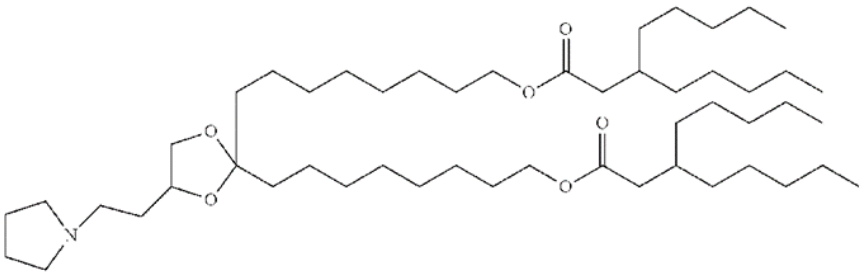


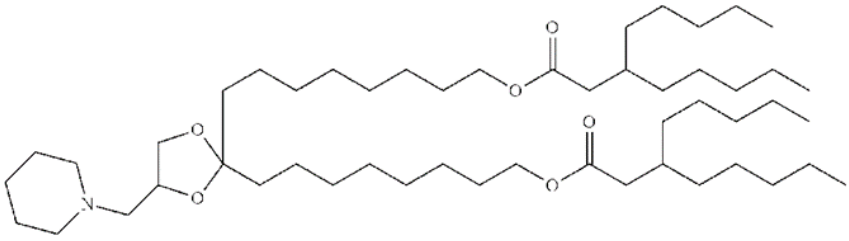


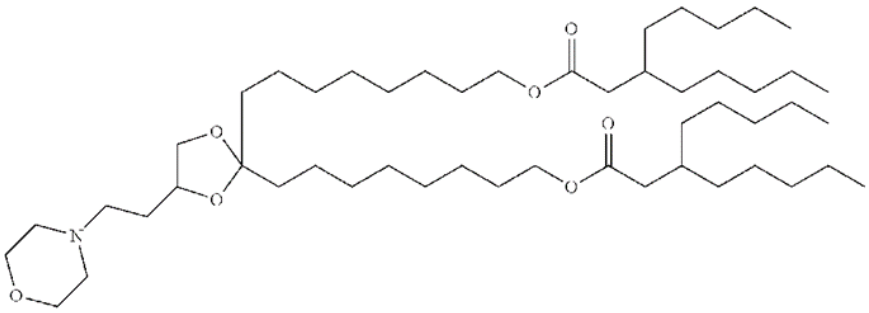


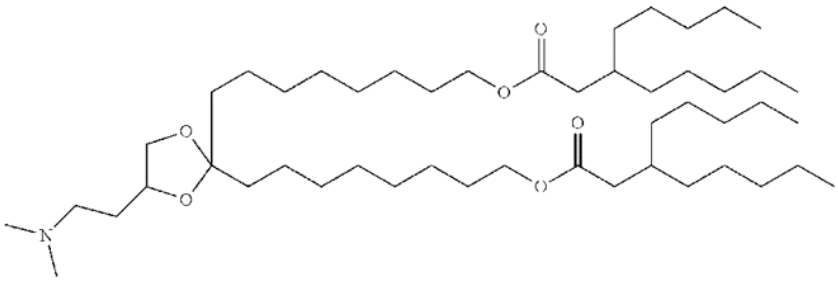


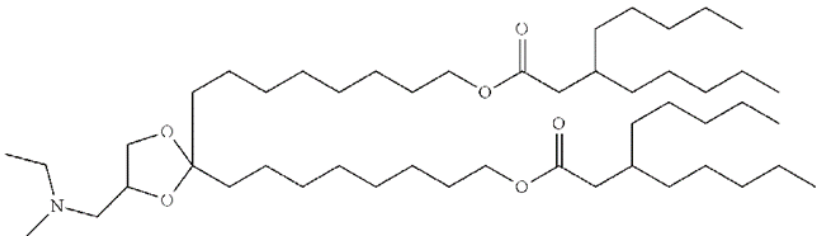


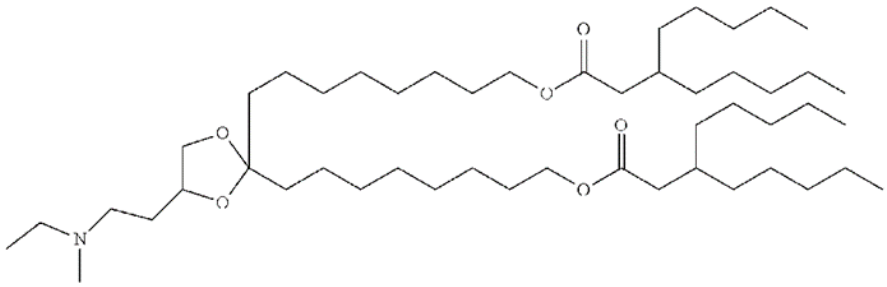


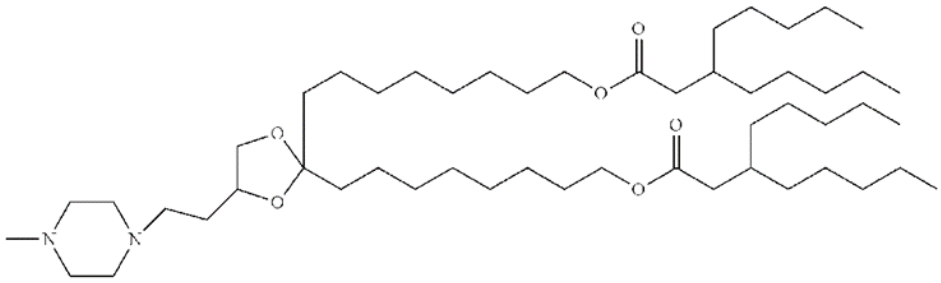


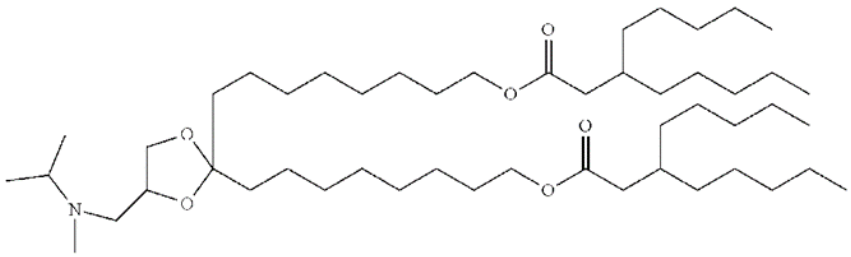


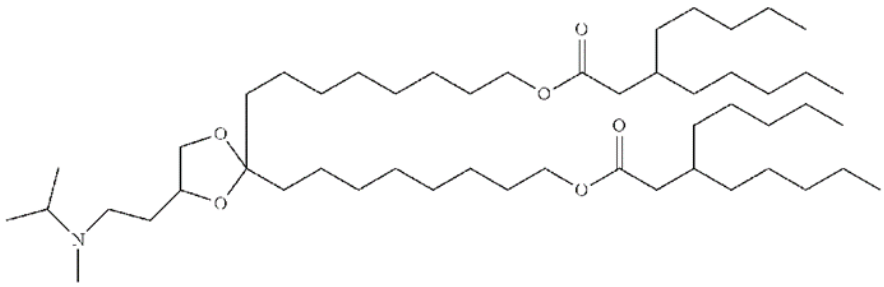


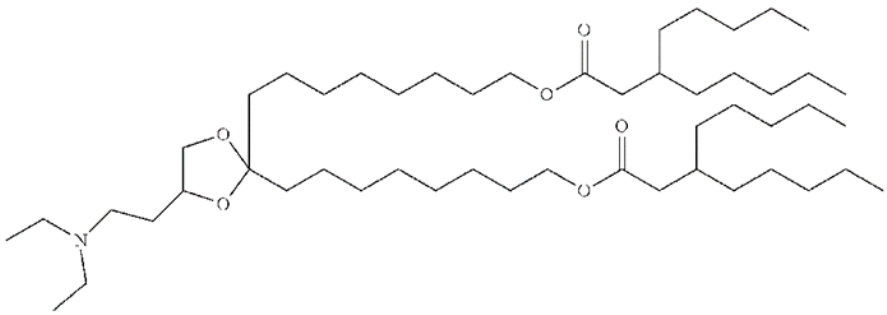


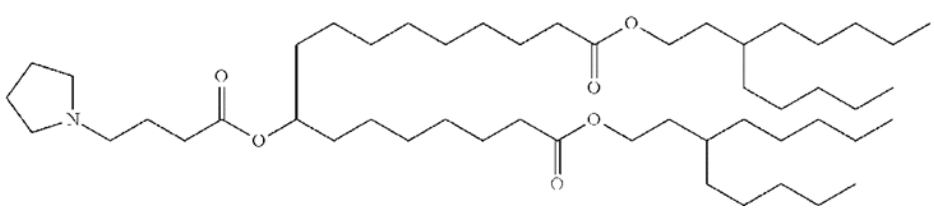


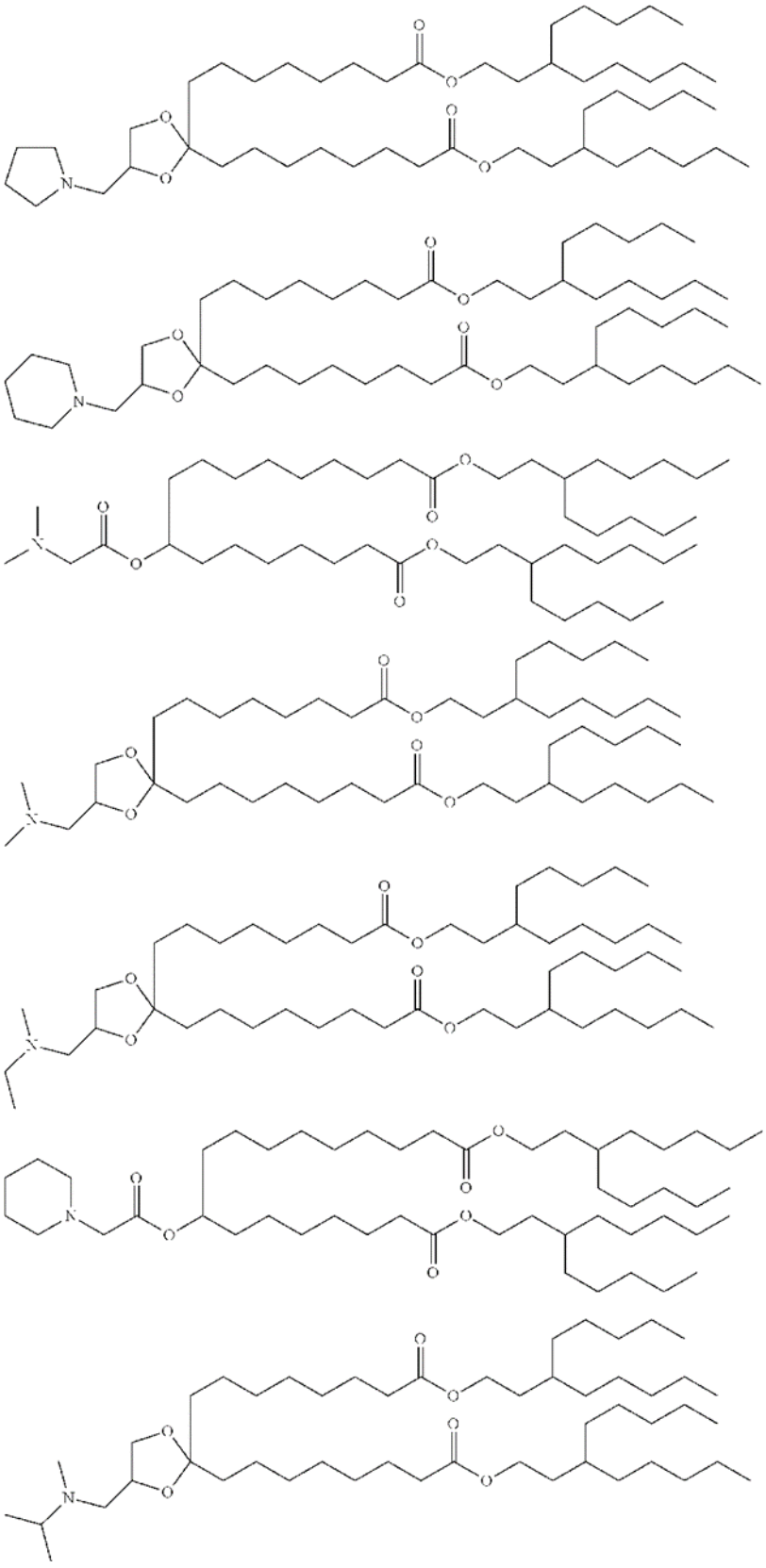


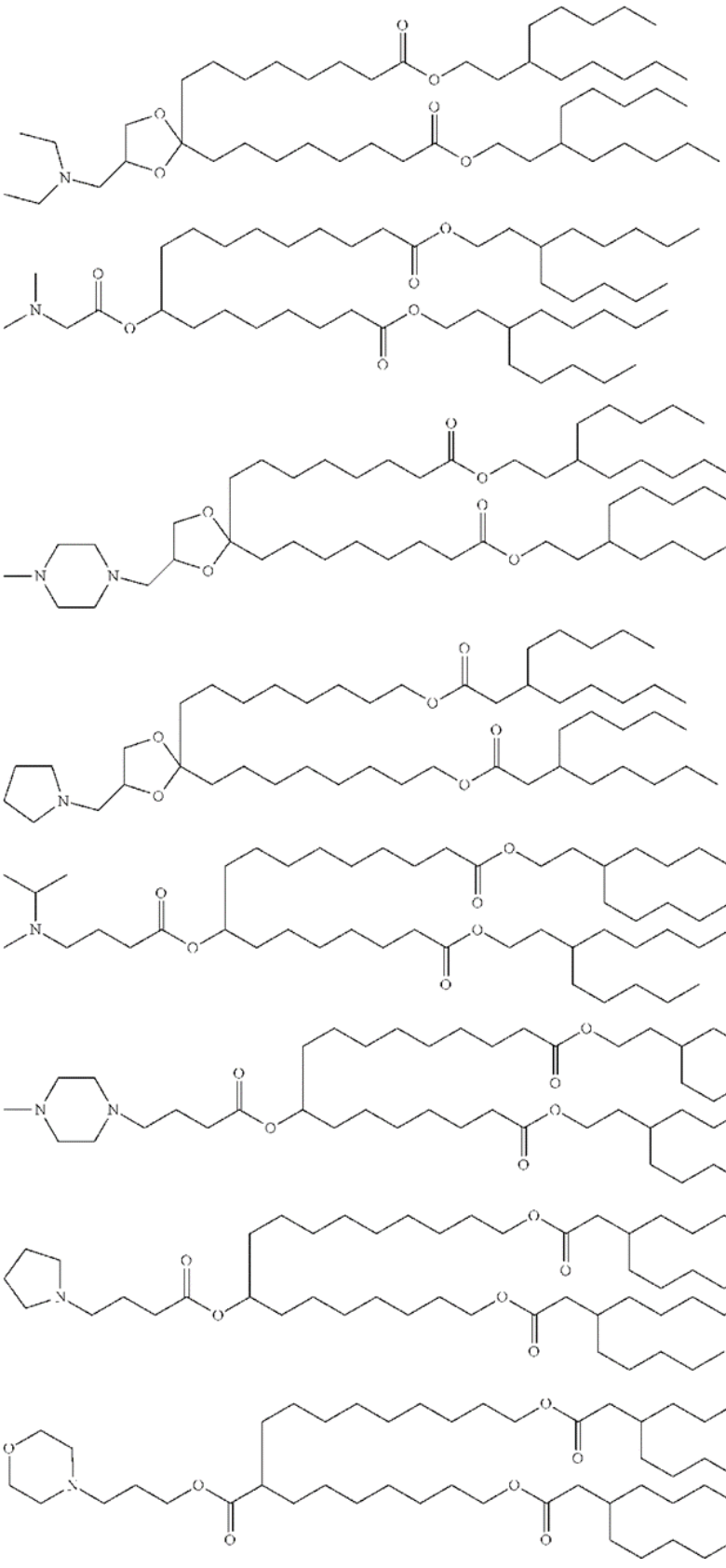


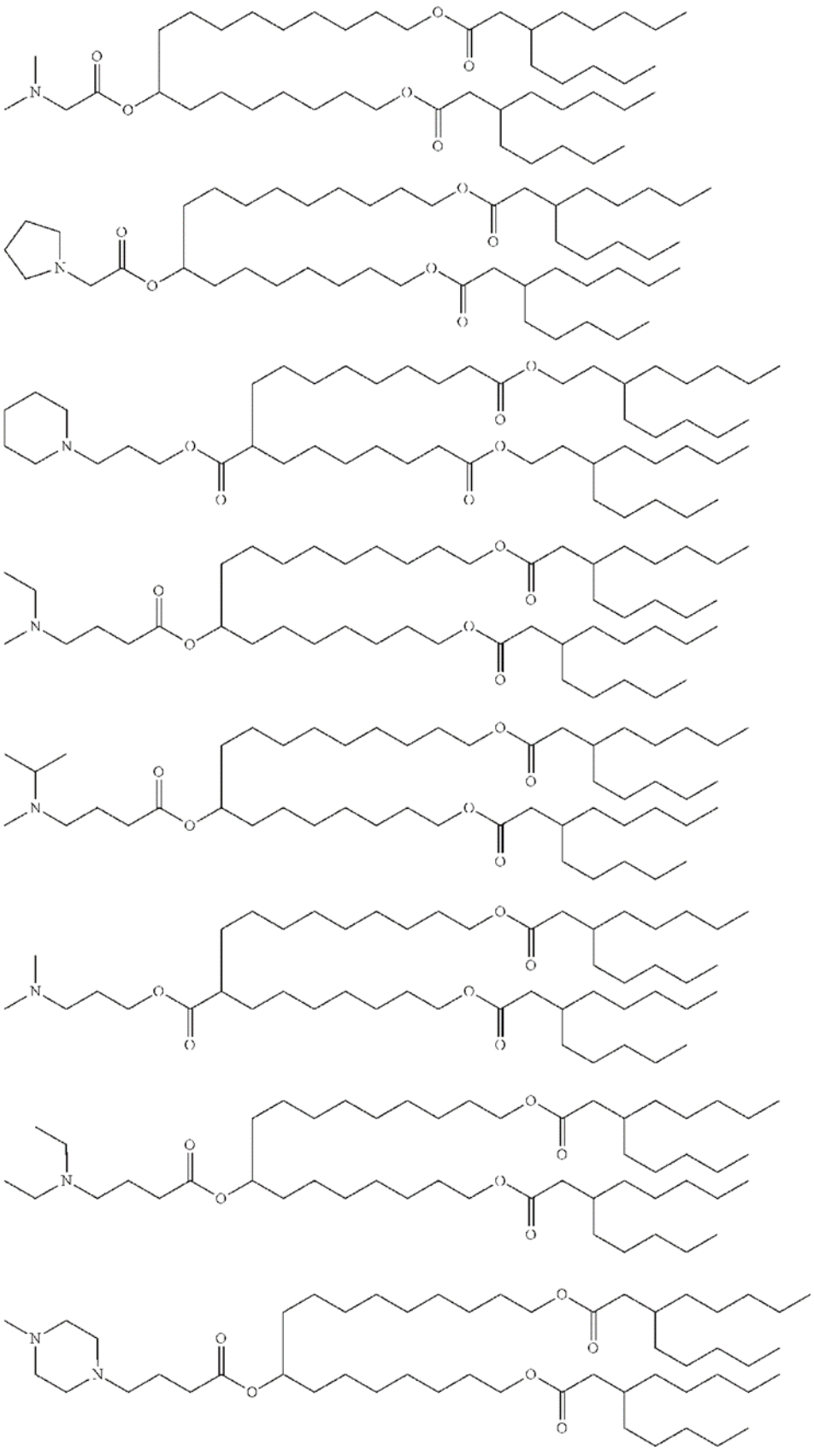


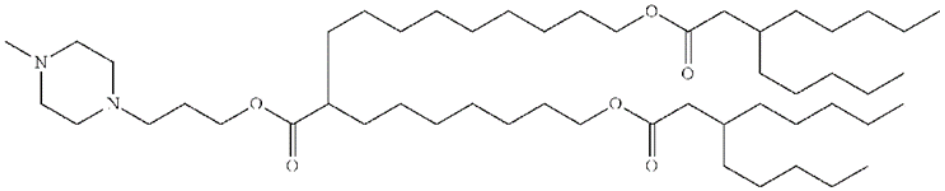


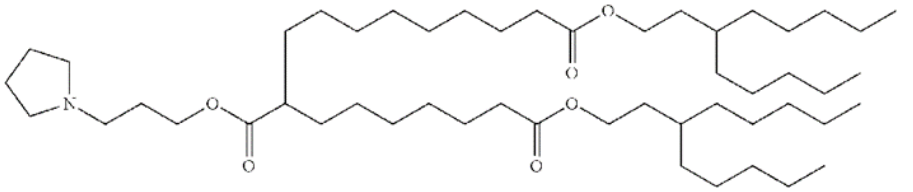


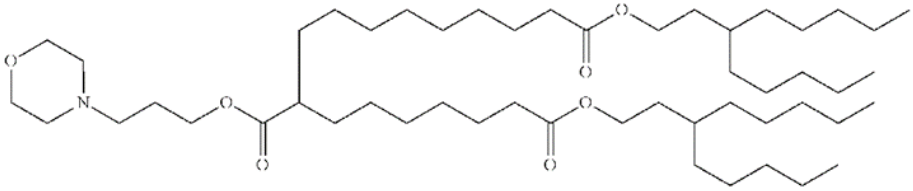


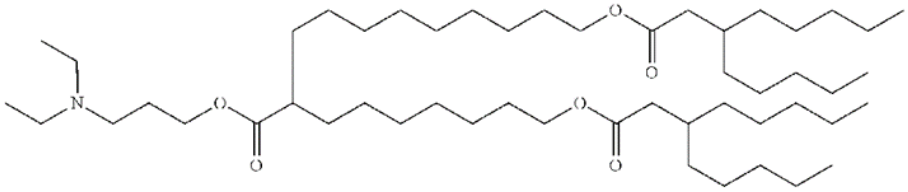


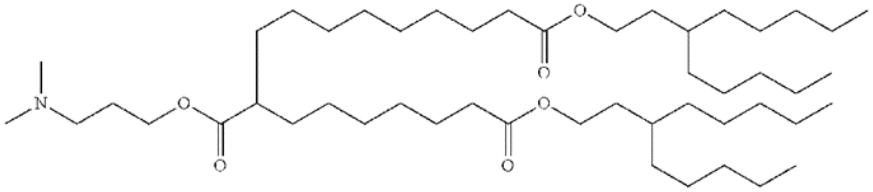


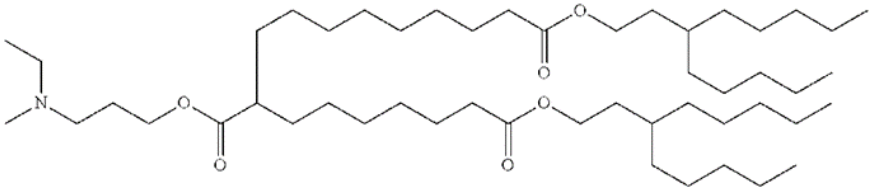


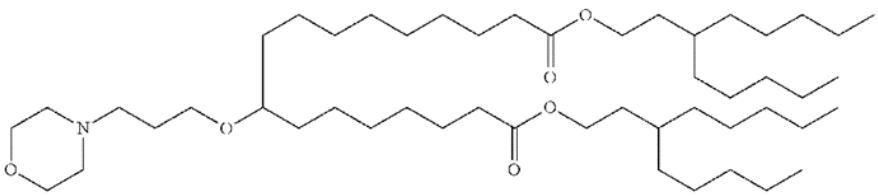


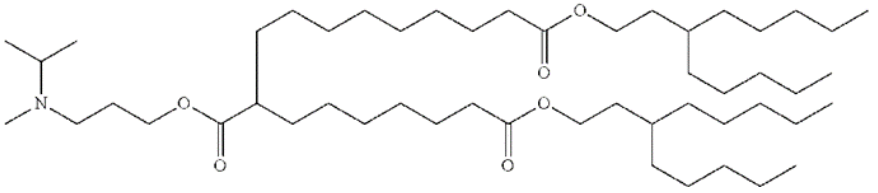


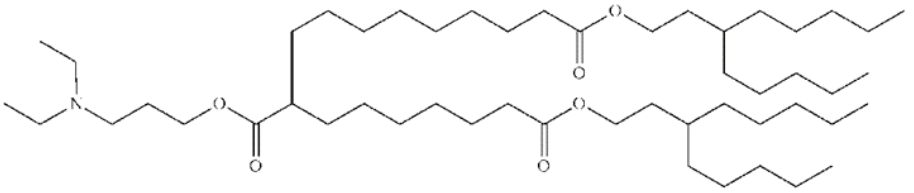


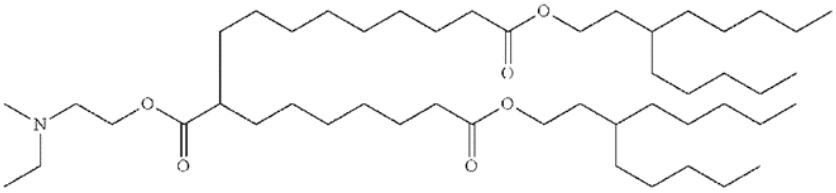


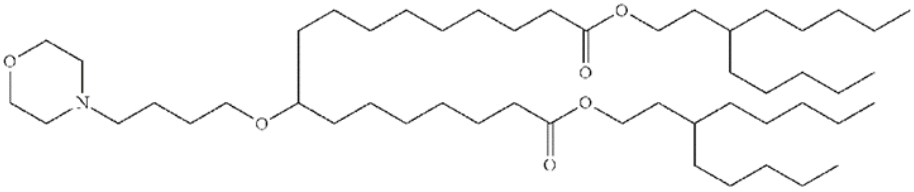


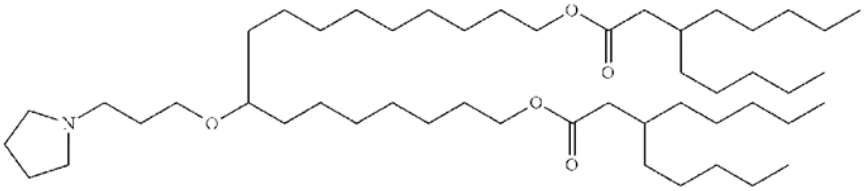


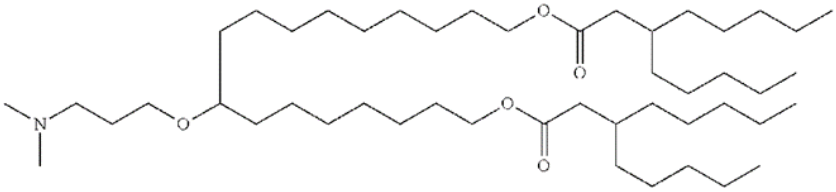


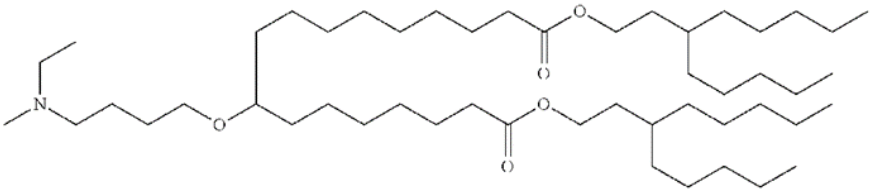


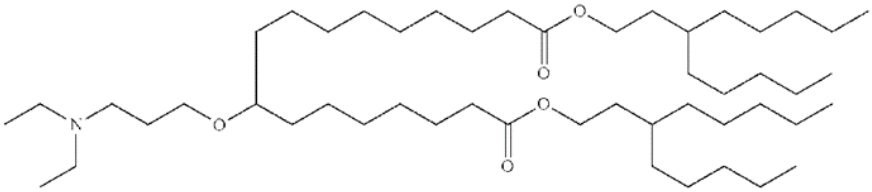


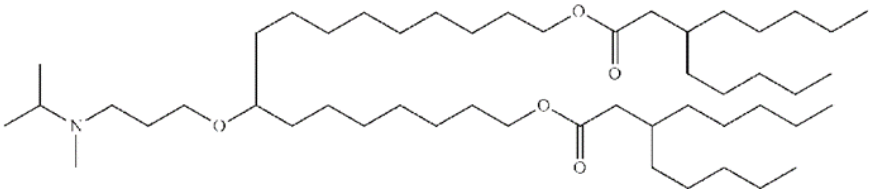


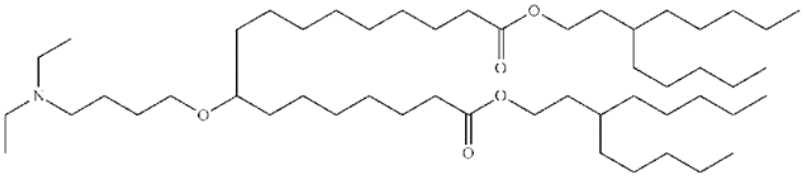


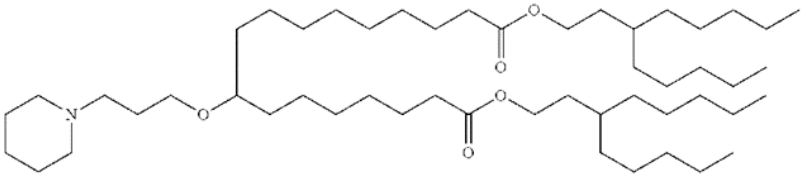


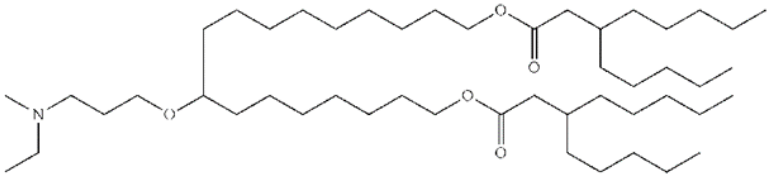


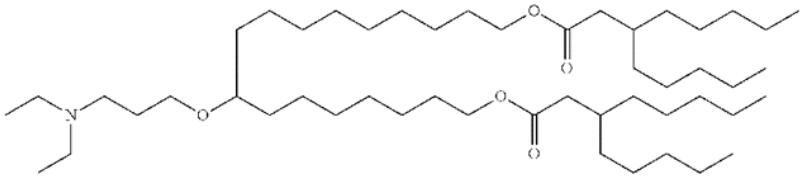


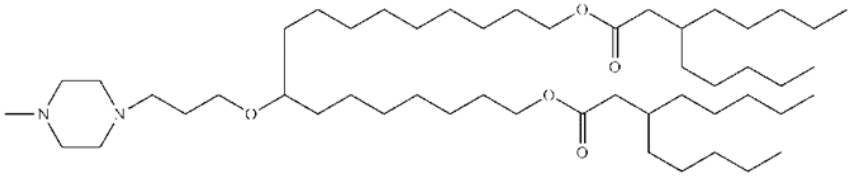


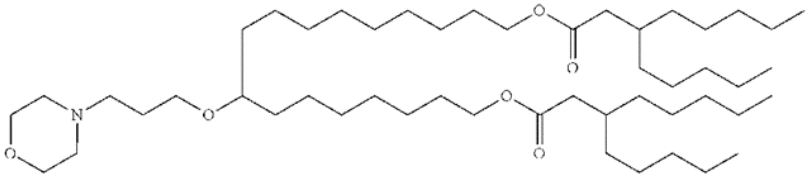


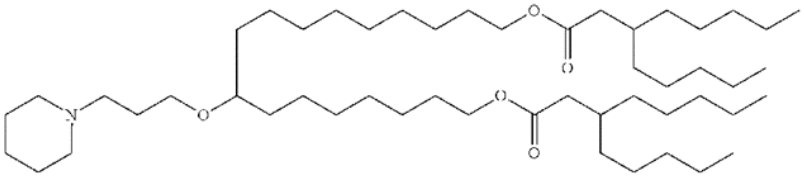


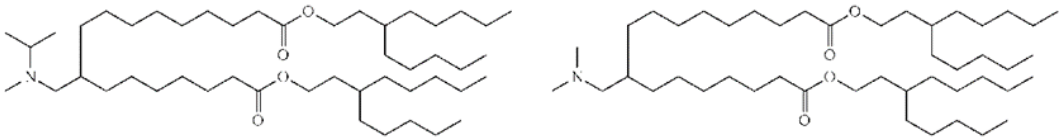


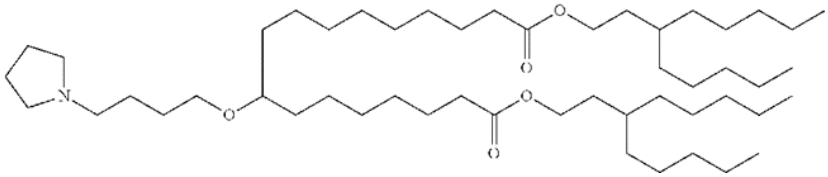


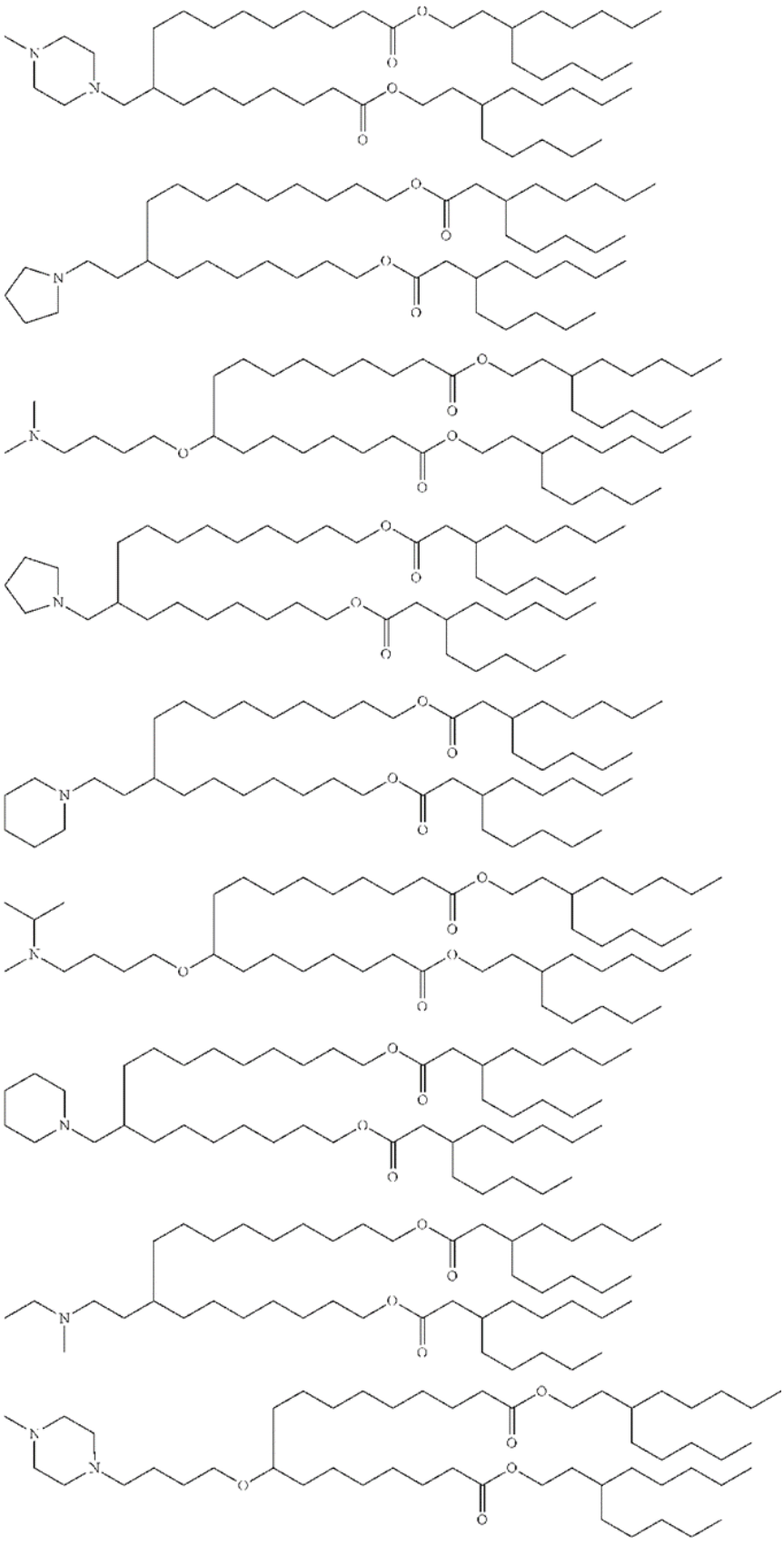


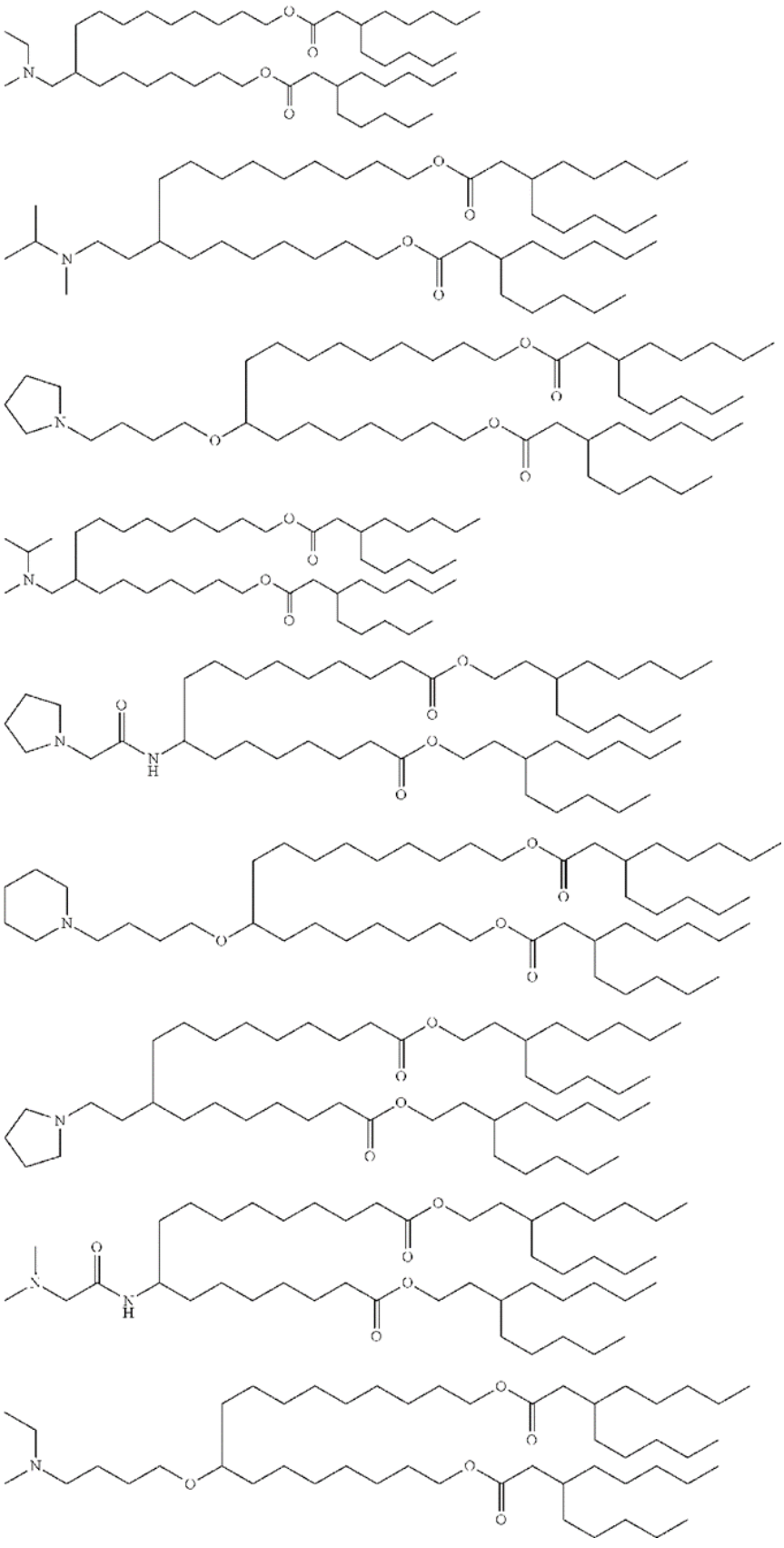


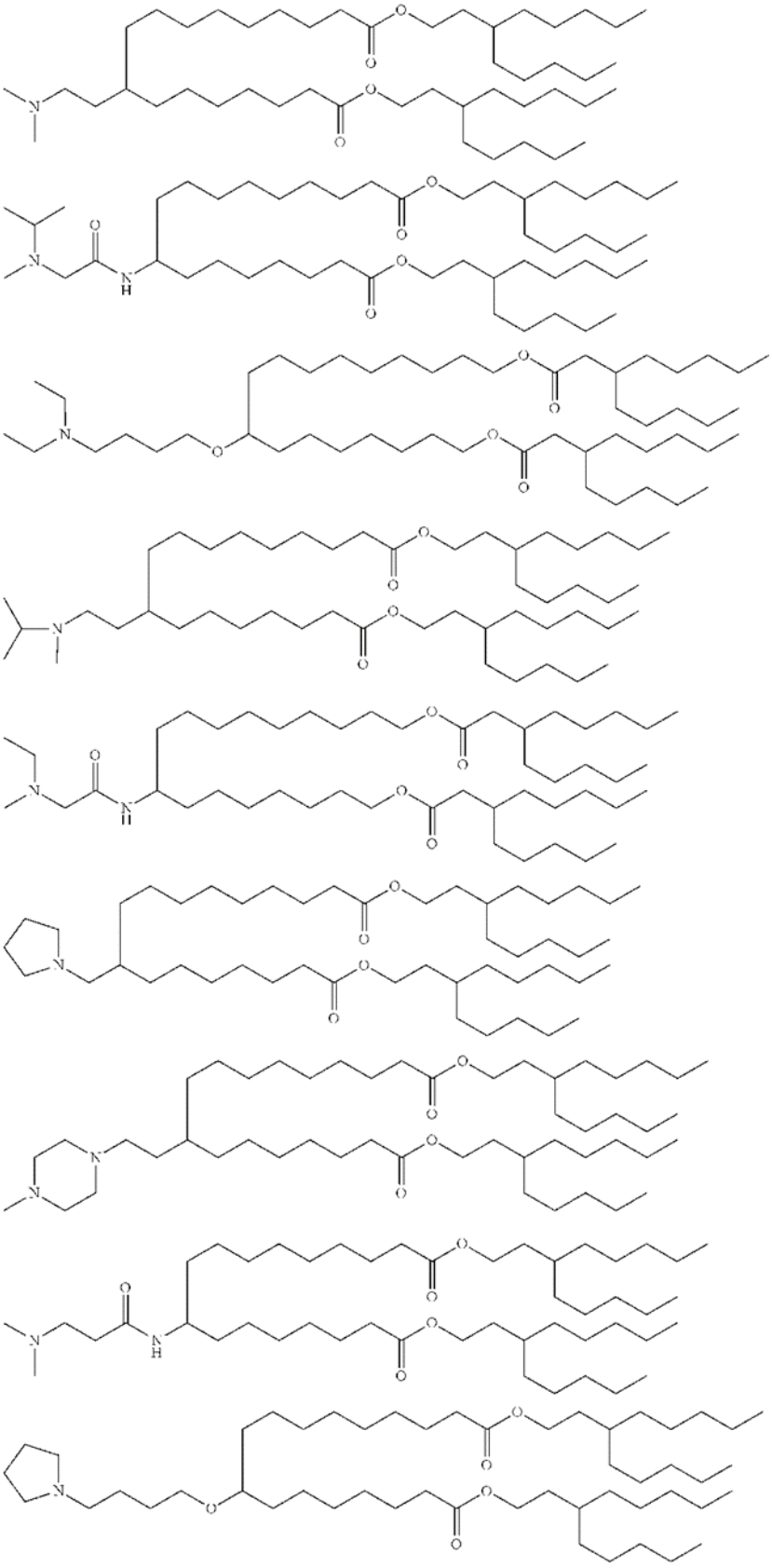


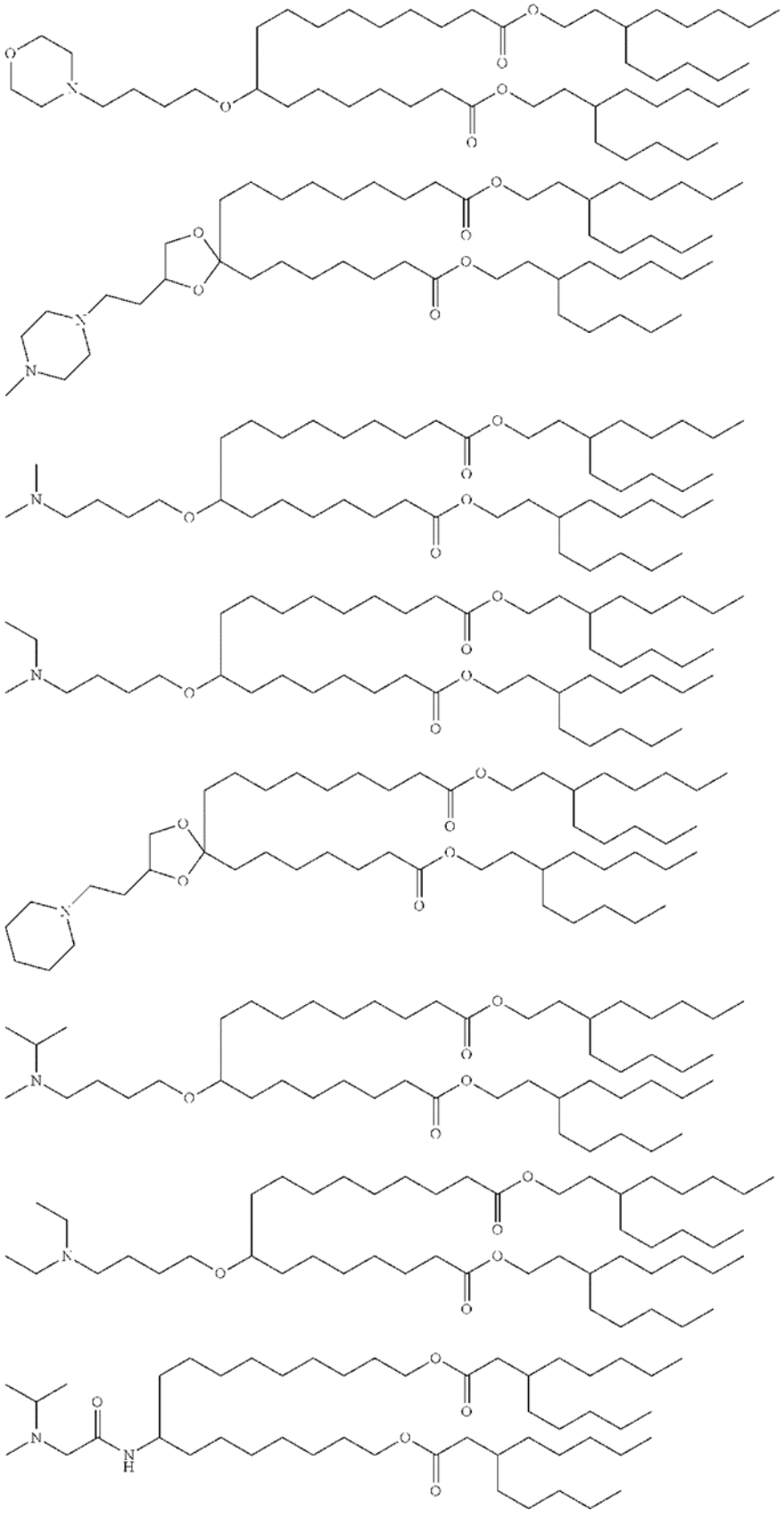


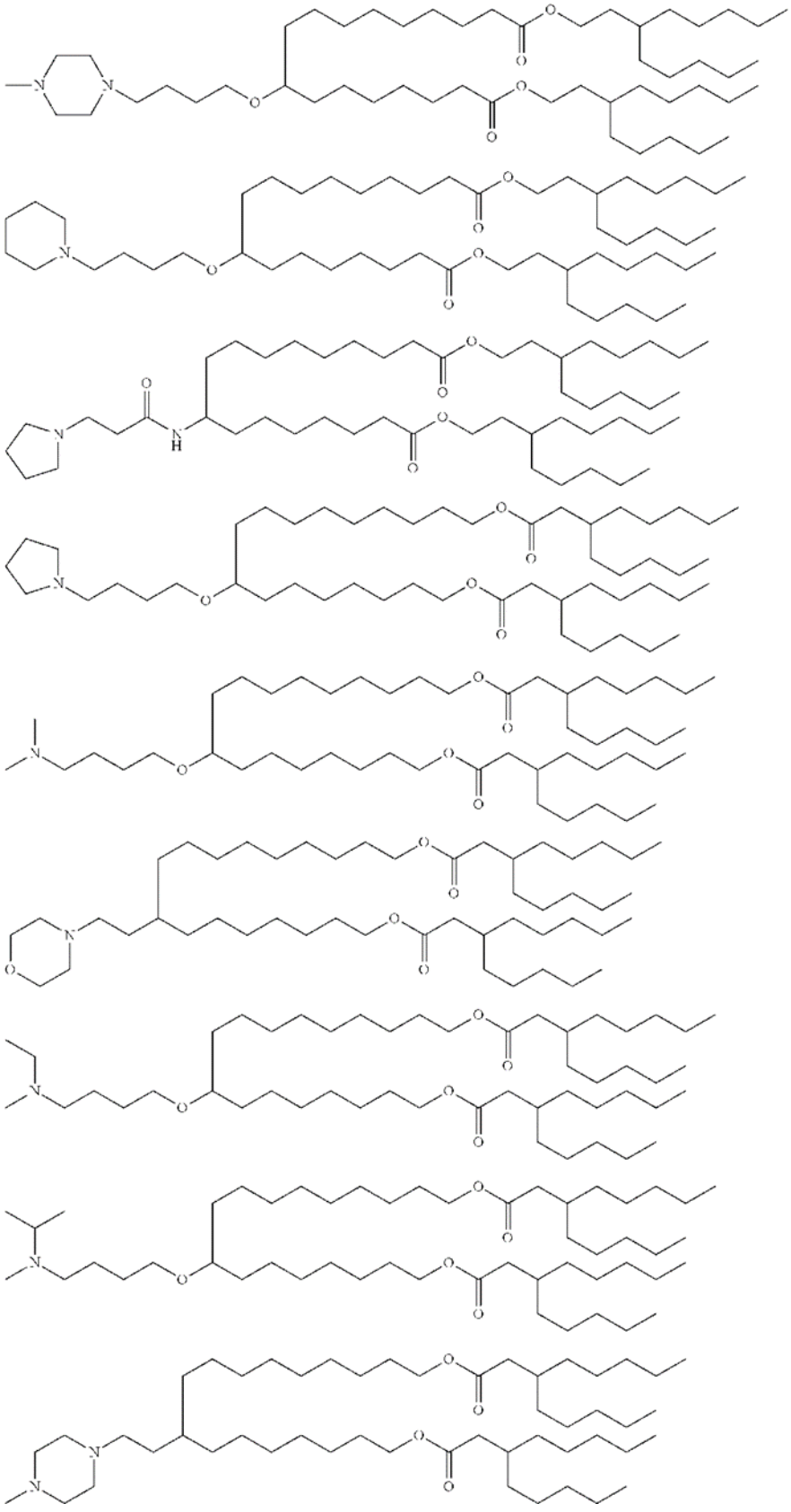


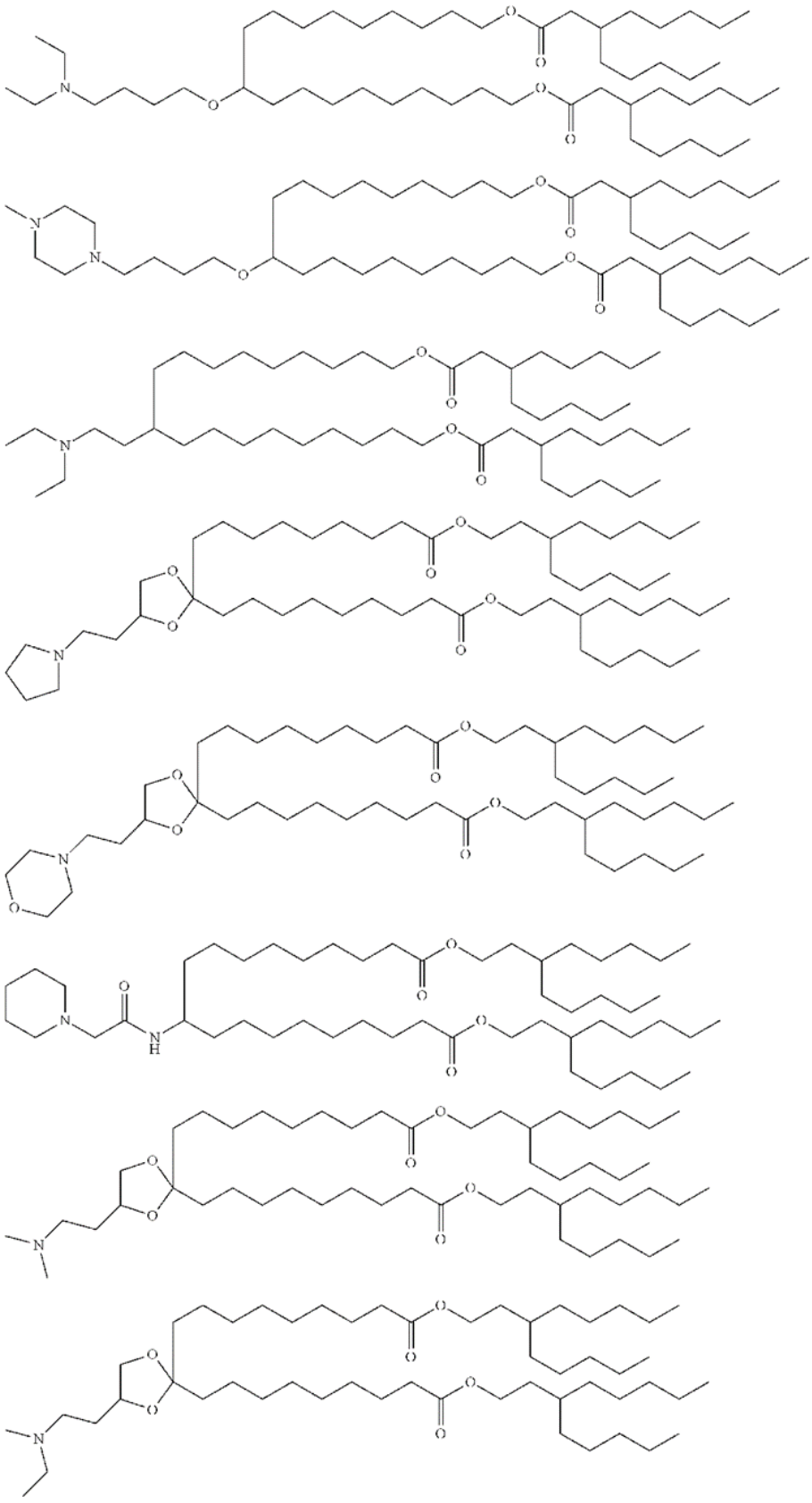


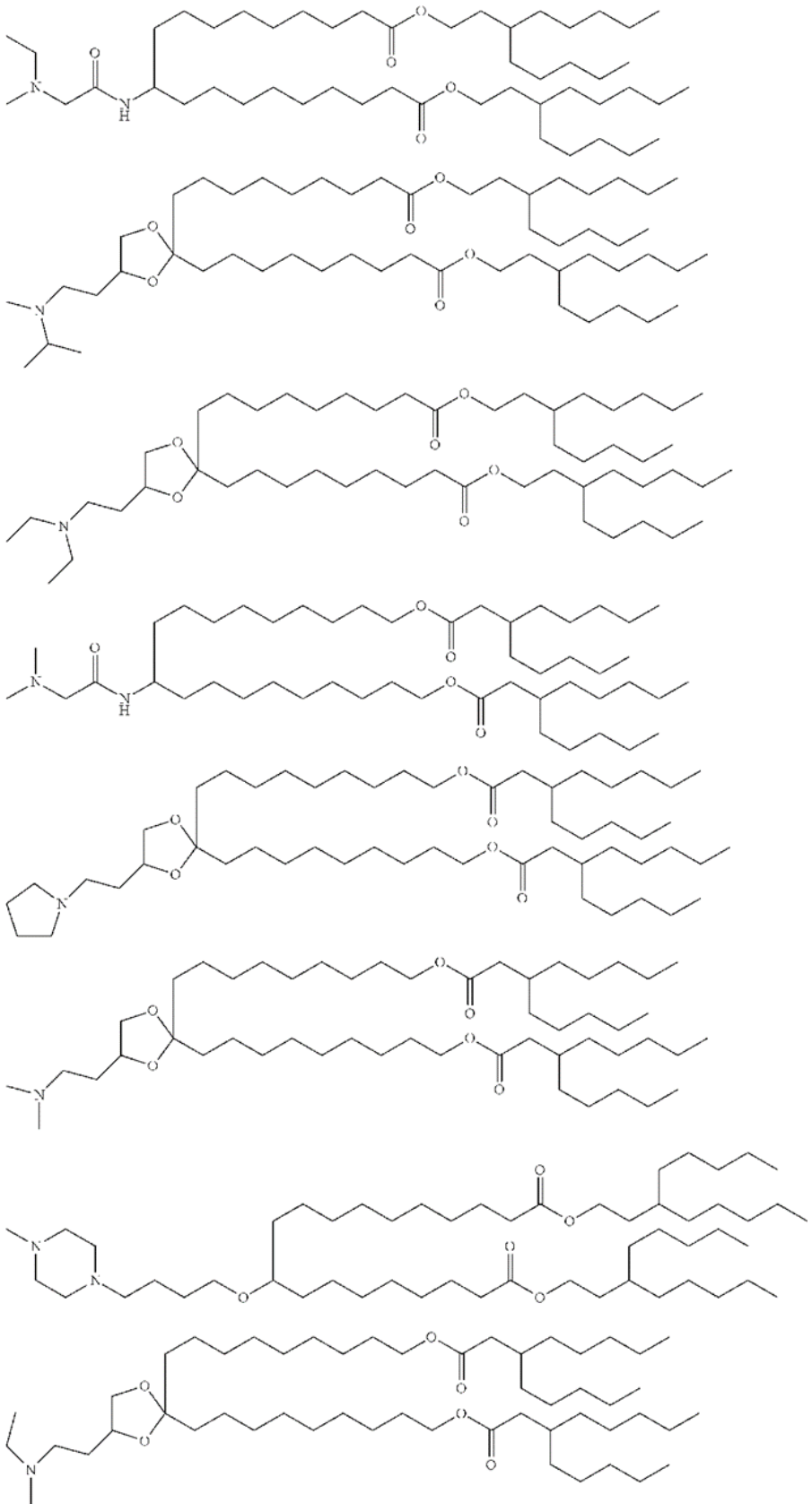


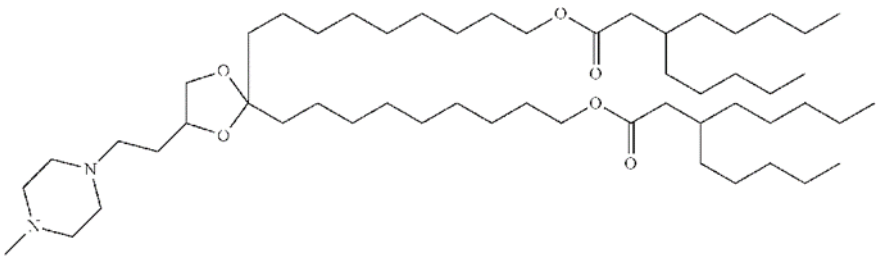


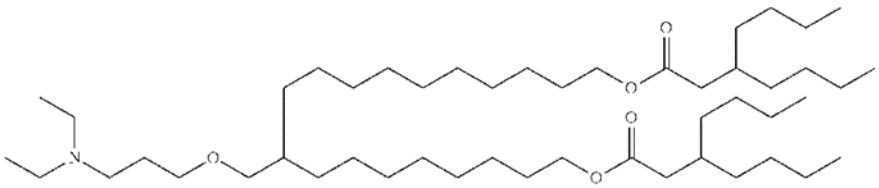


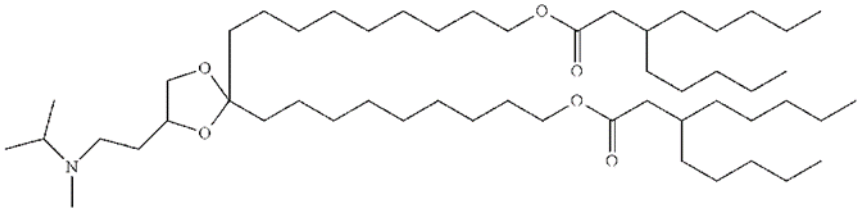


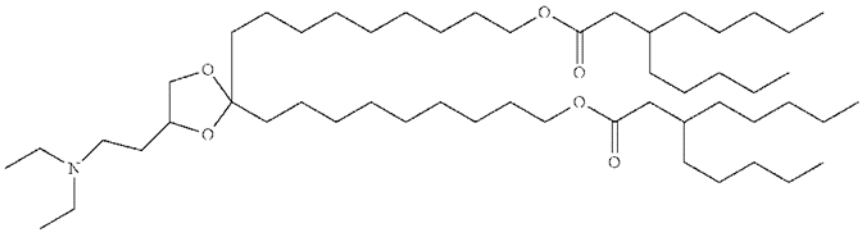


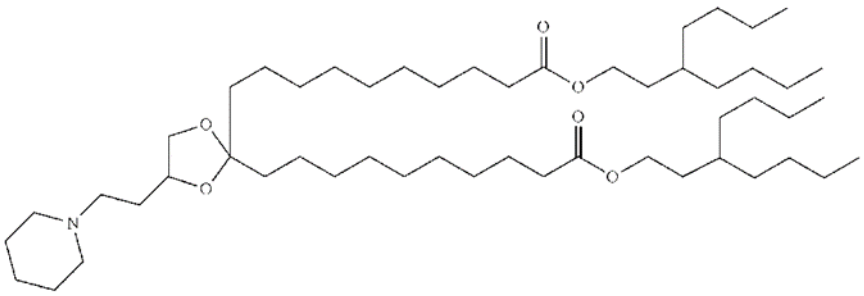


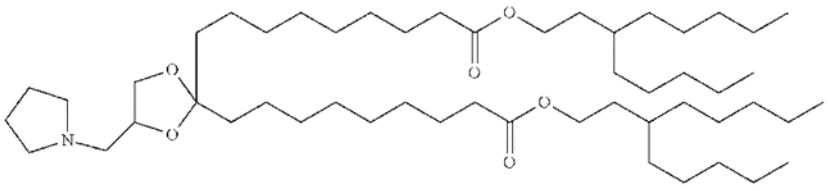


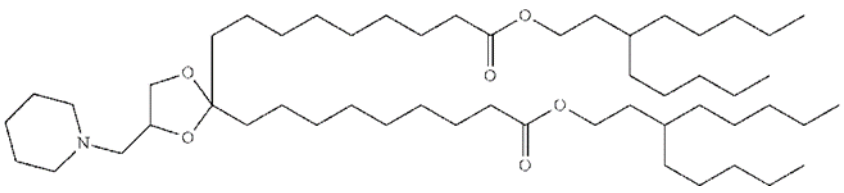


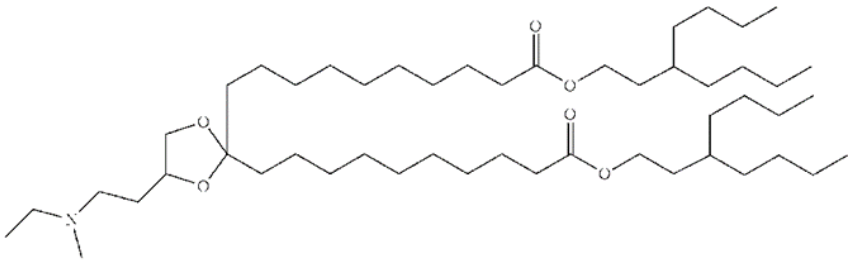


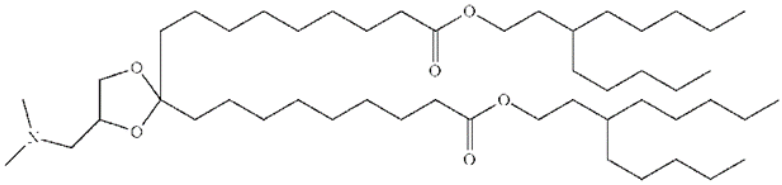


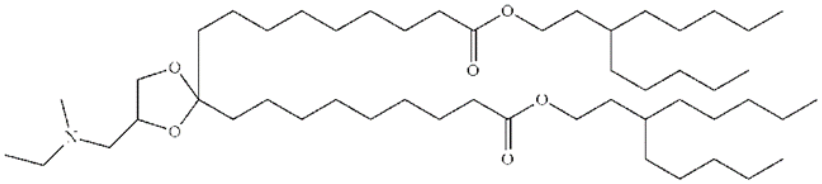


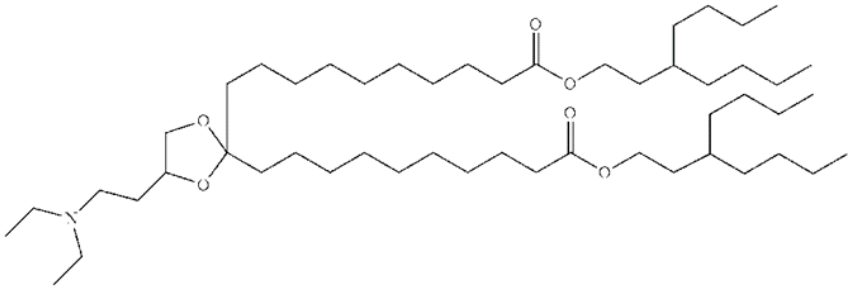


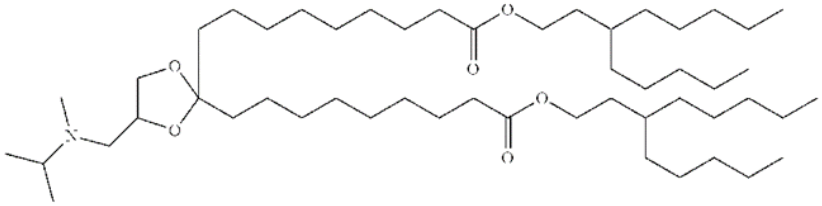


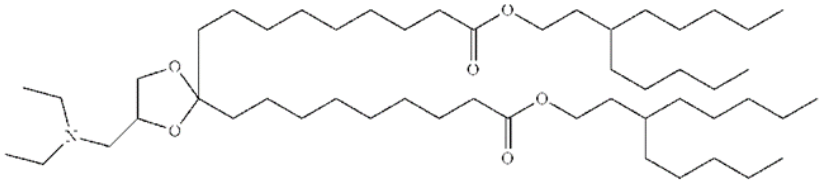


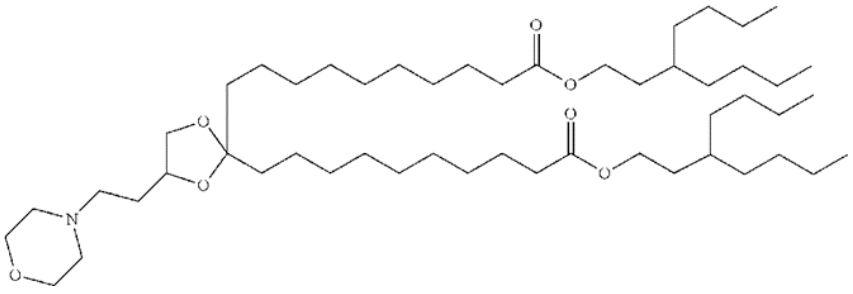


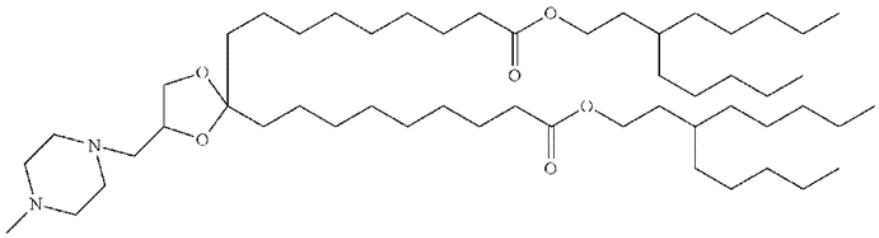


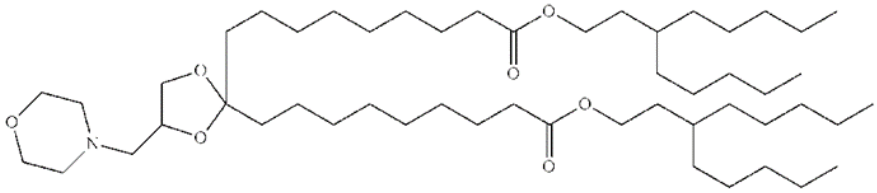


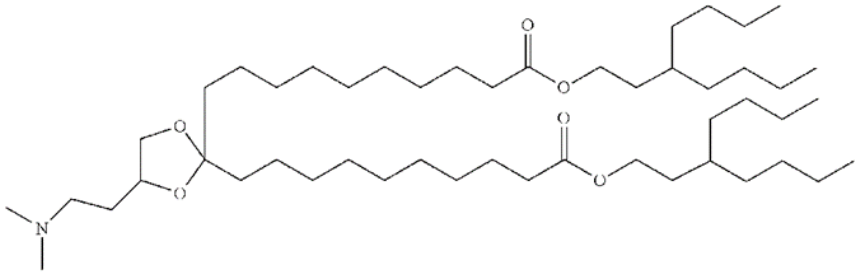


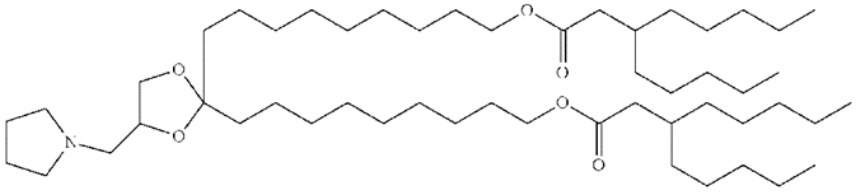


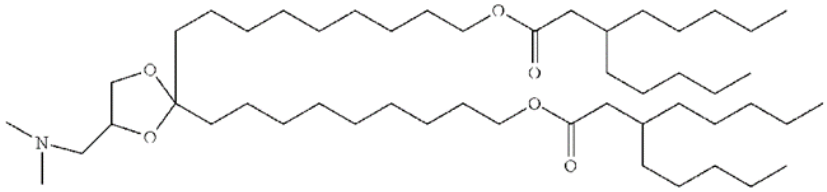


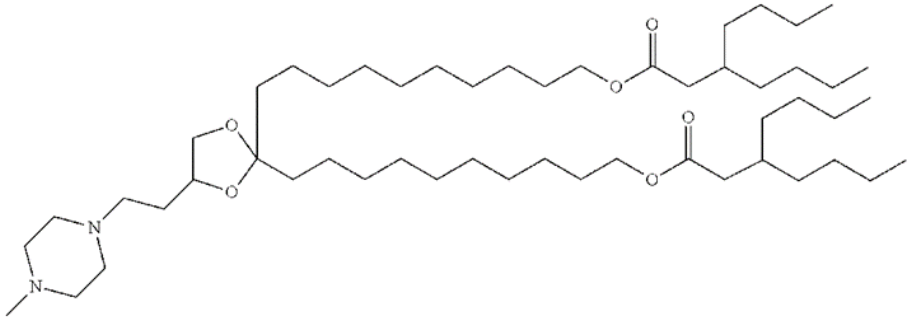


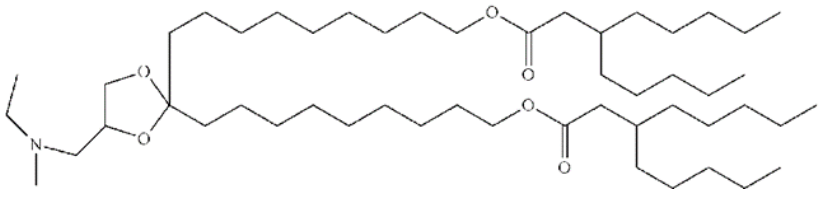


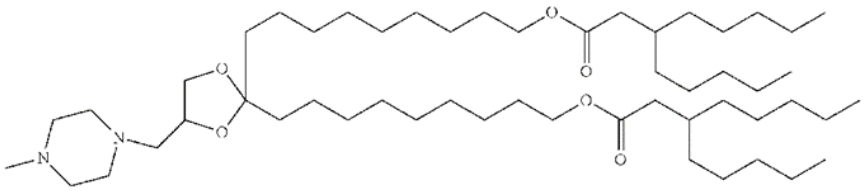


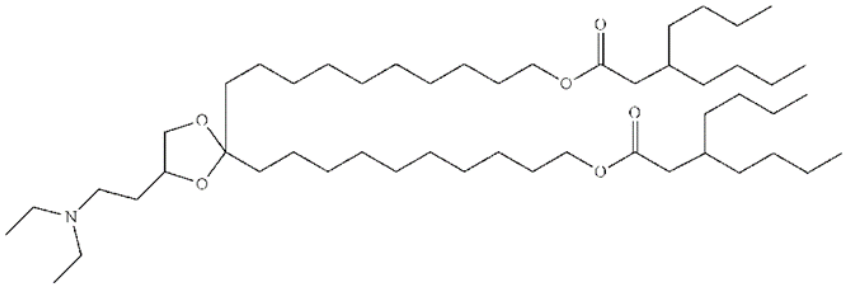


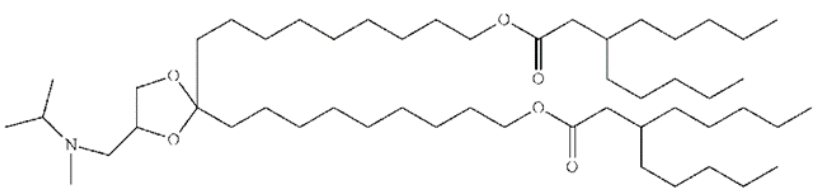


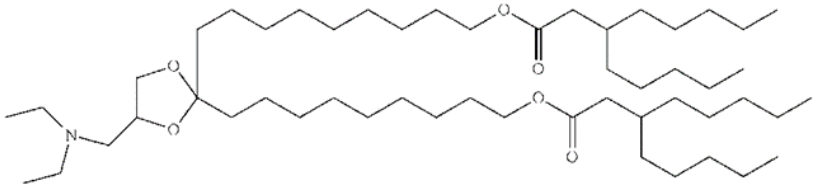


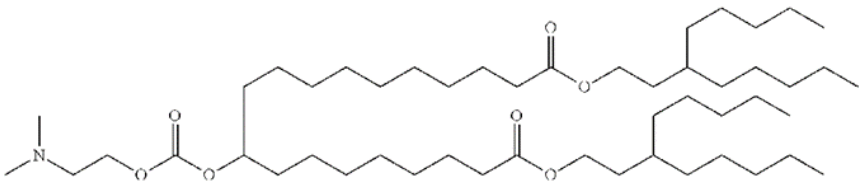


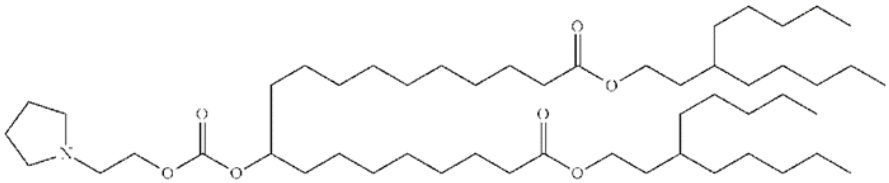


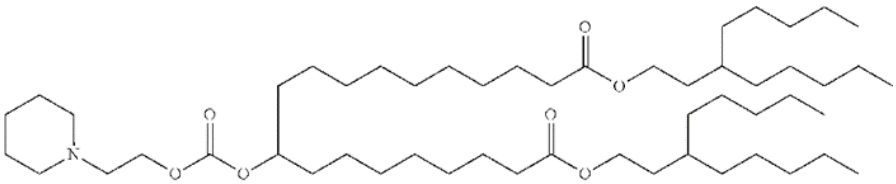


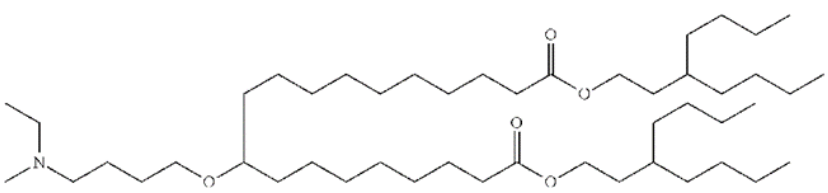


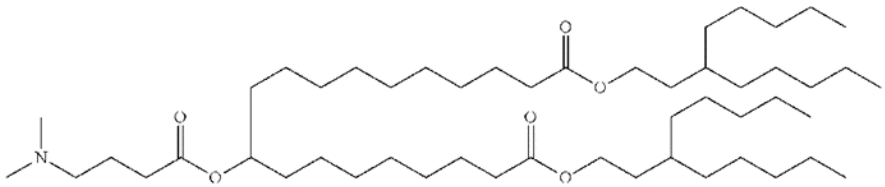


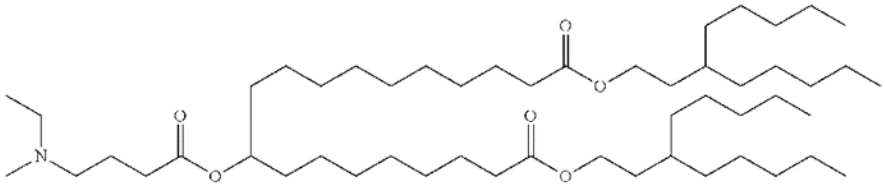


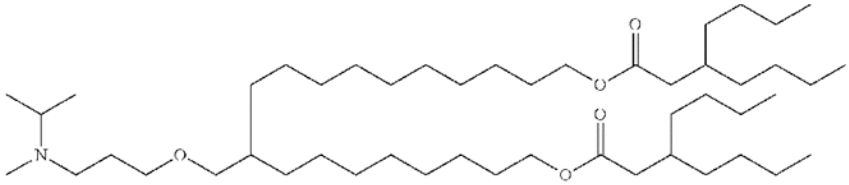


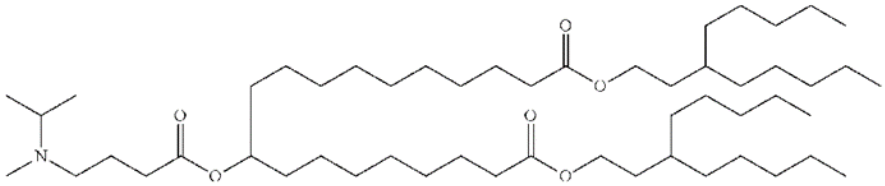


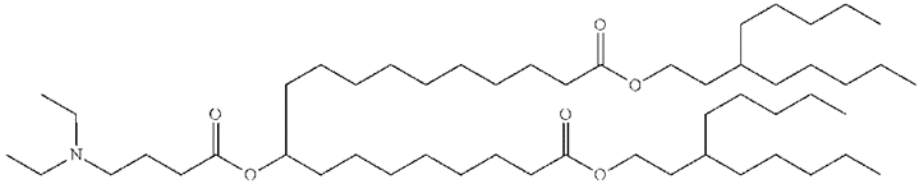


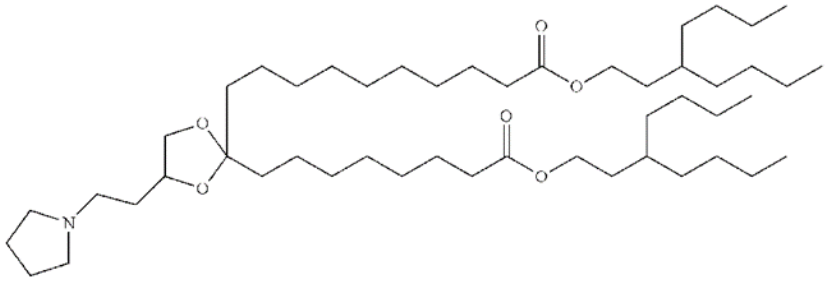


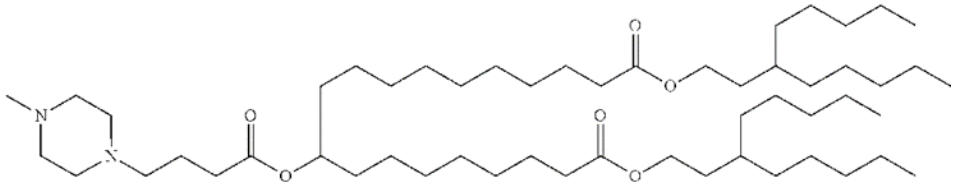


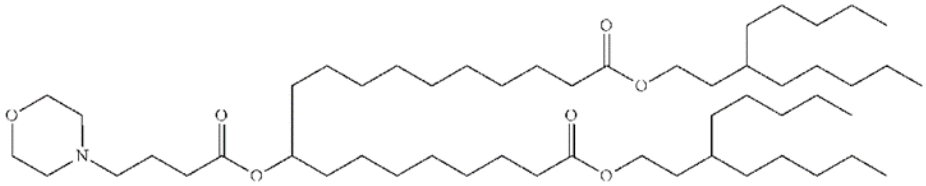


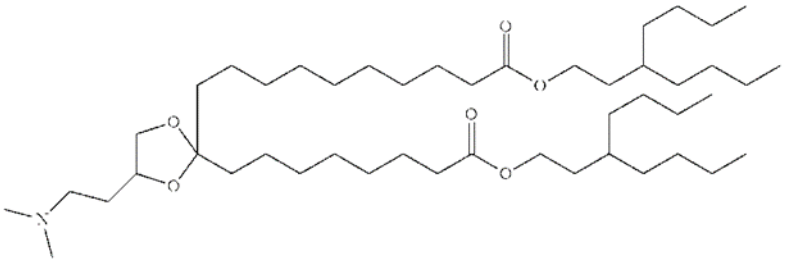


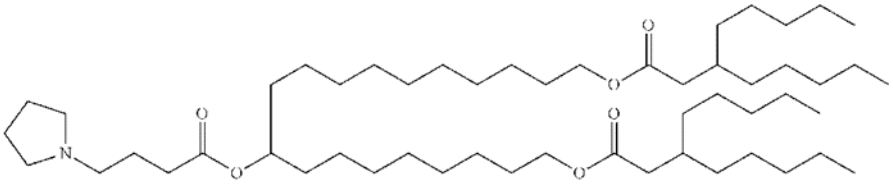


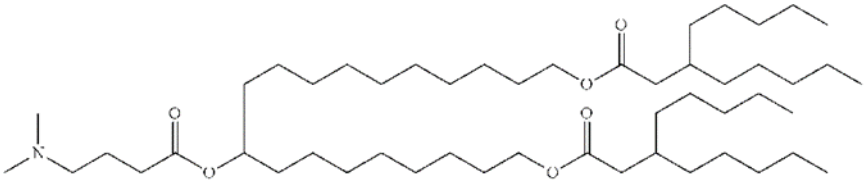


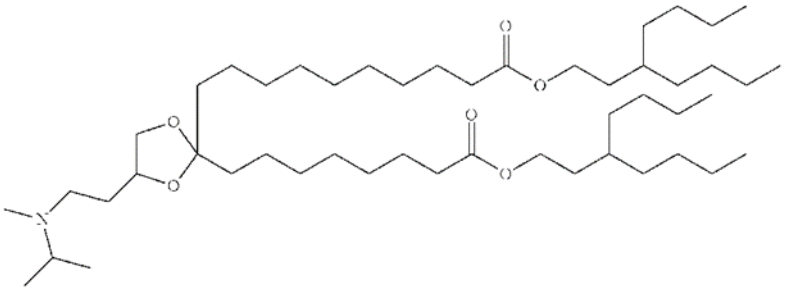


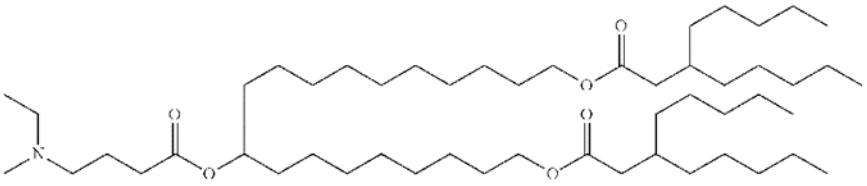


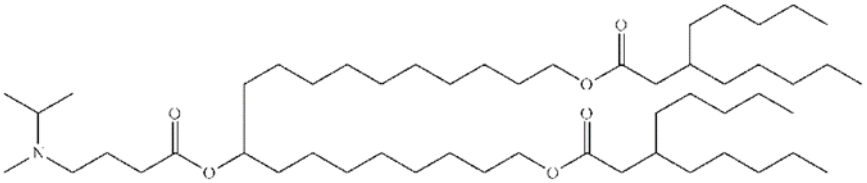


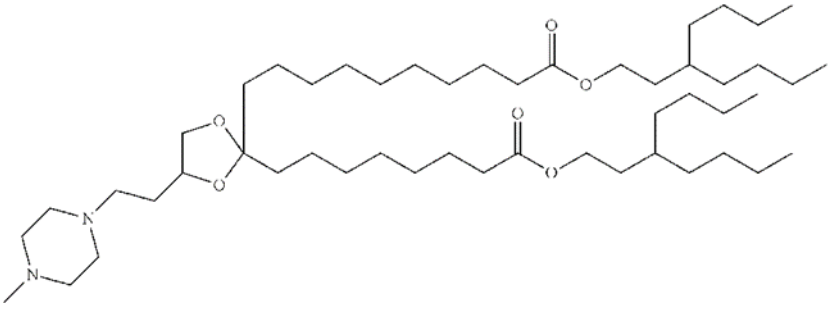


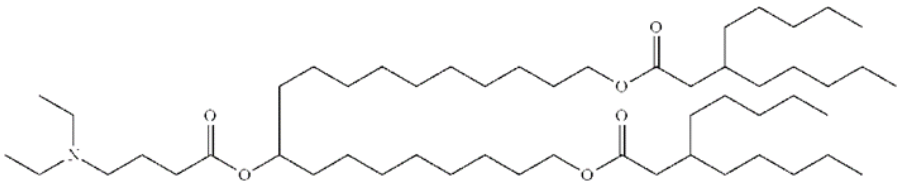


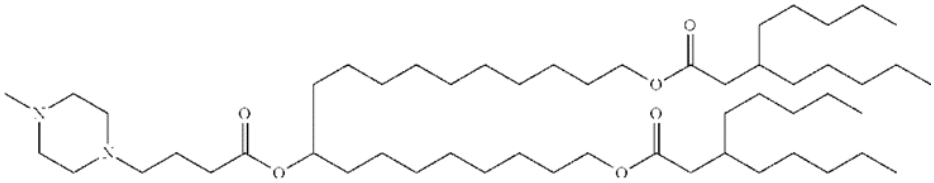


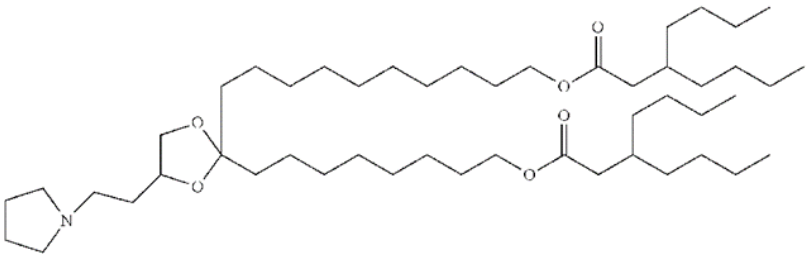


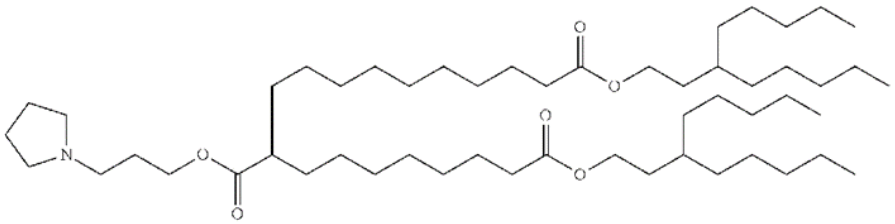


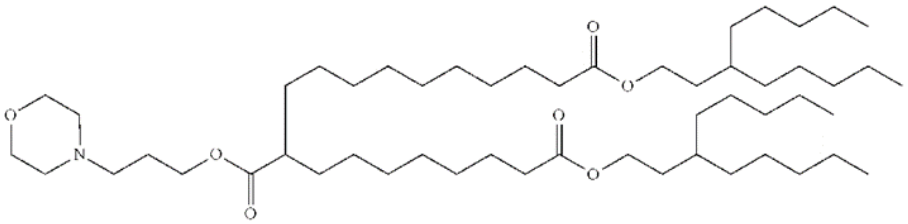


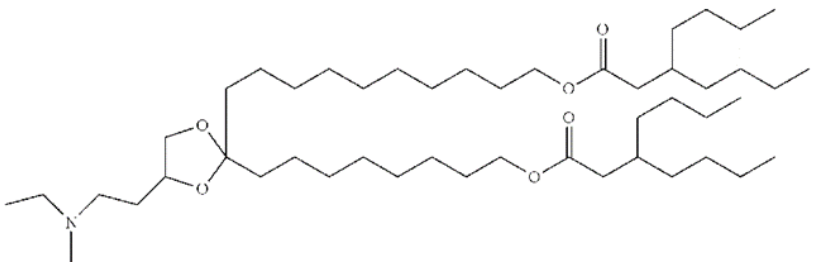


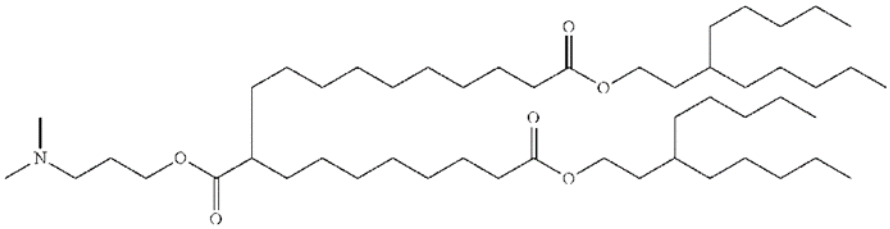


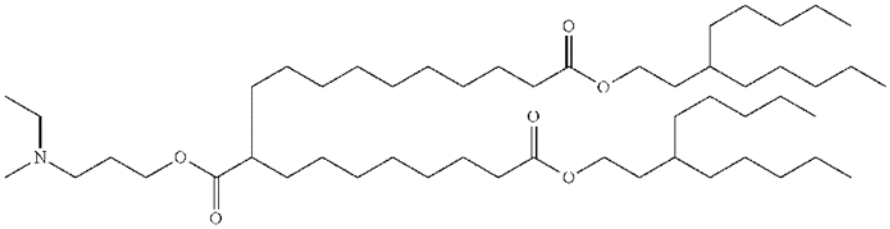


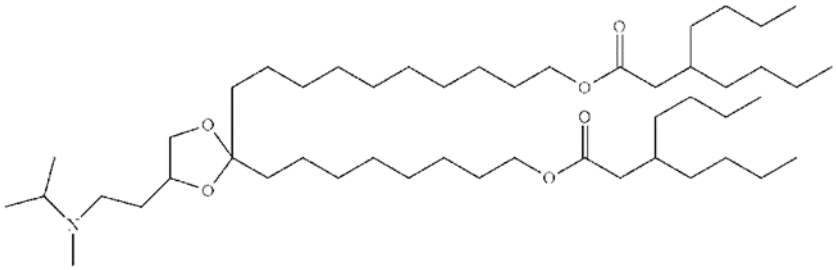


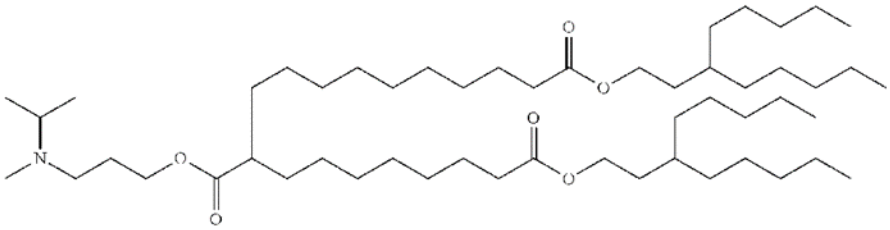


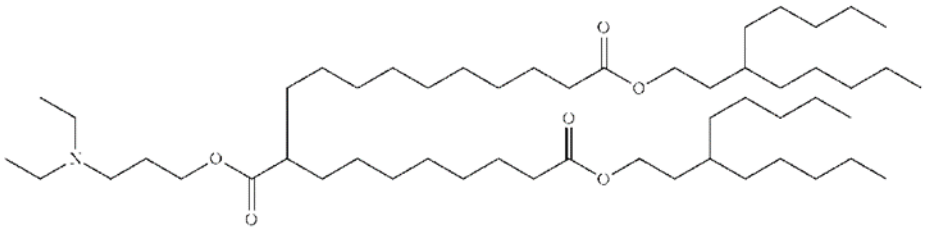


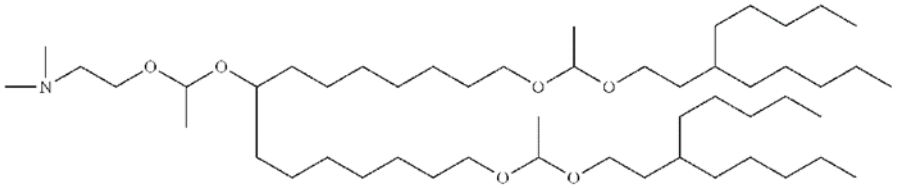


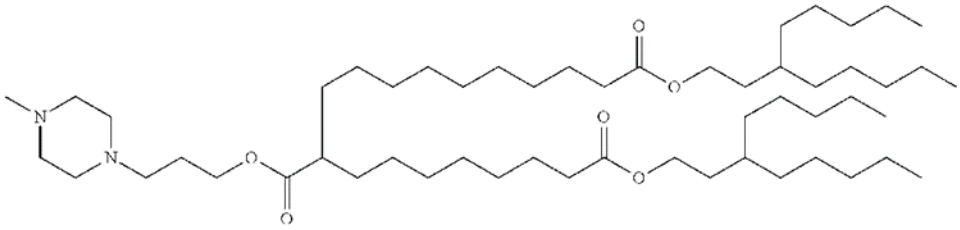


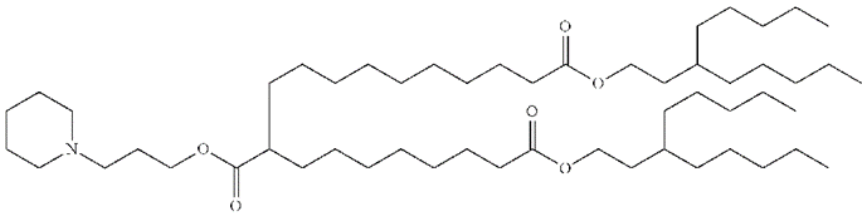


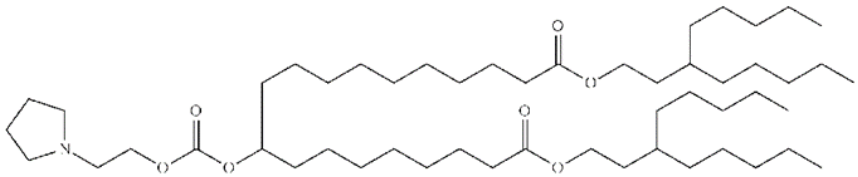


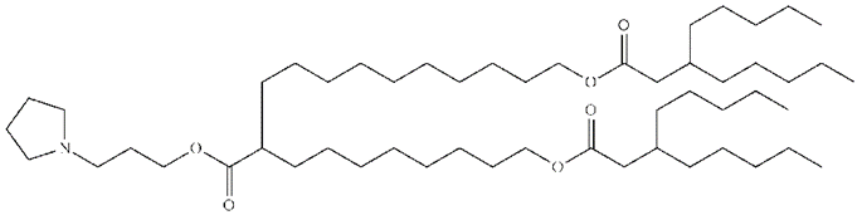


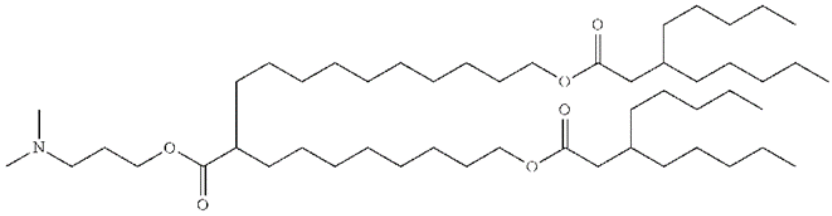


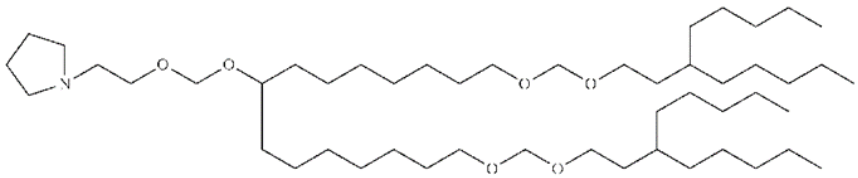


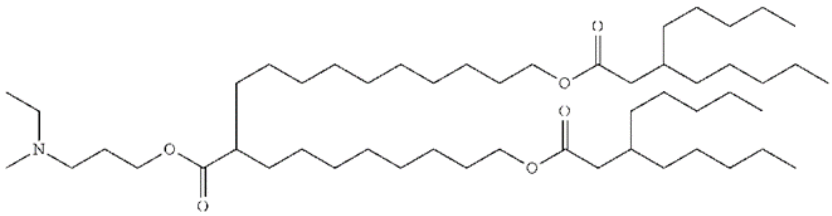


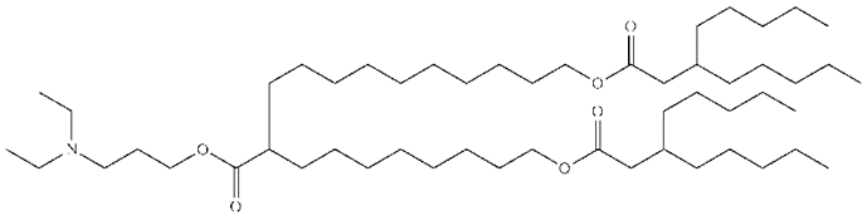


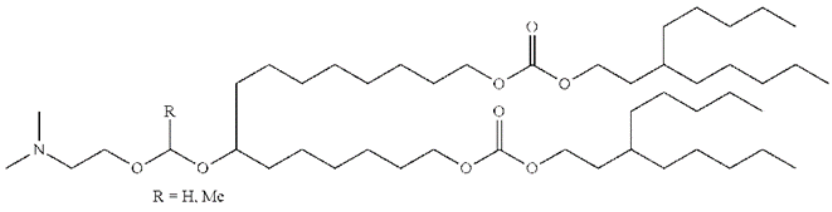


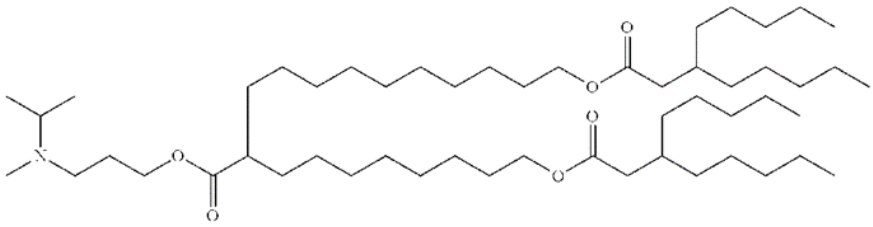


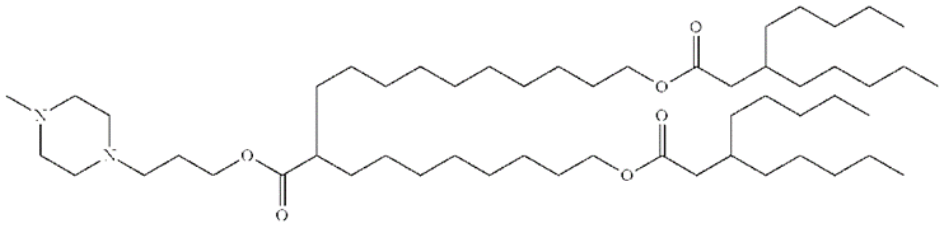


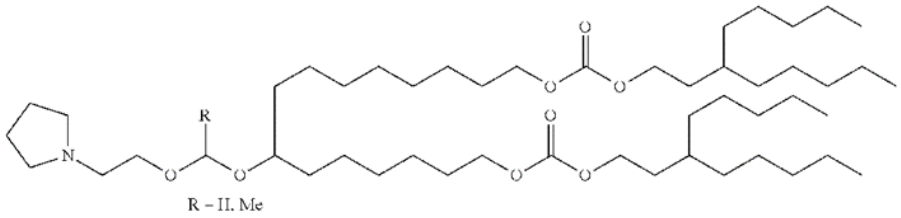


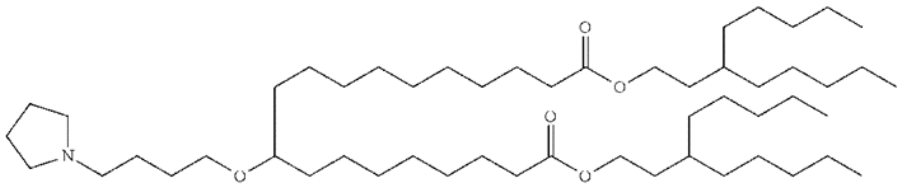


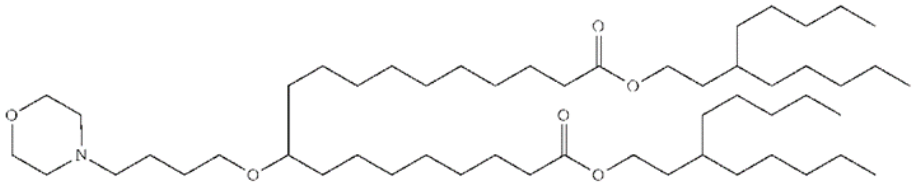

R
R = H, Me

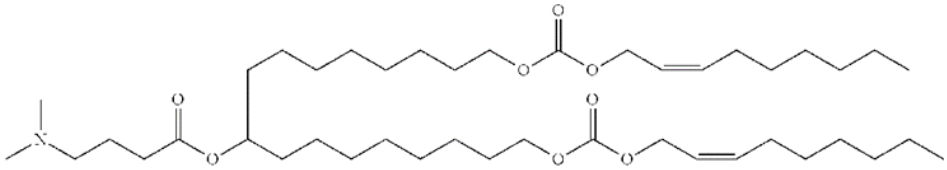


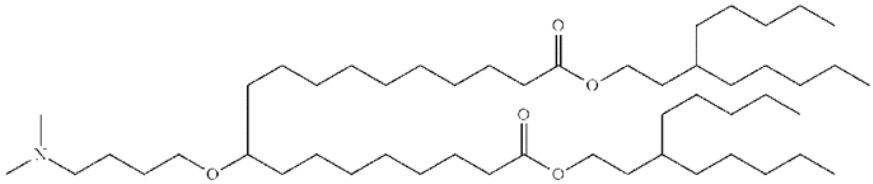


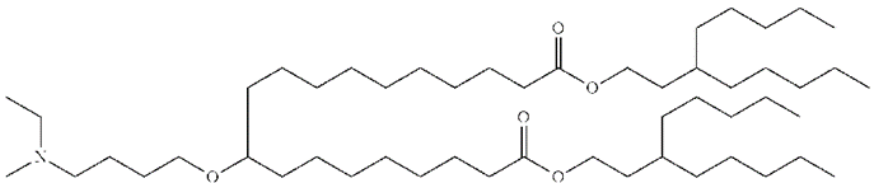

R
R – II. Me

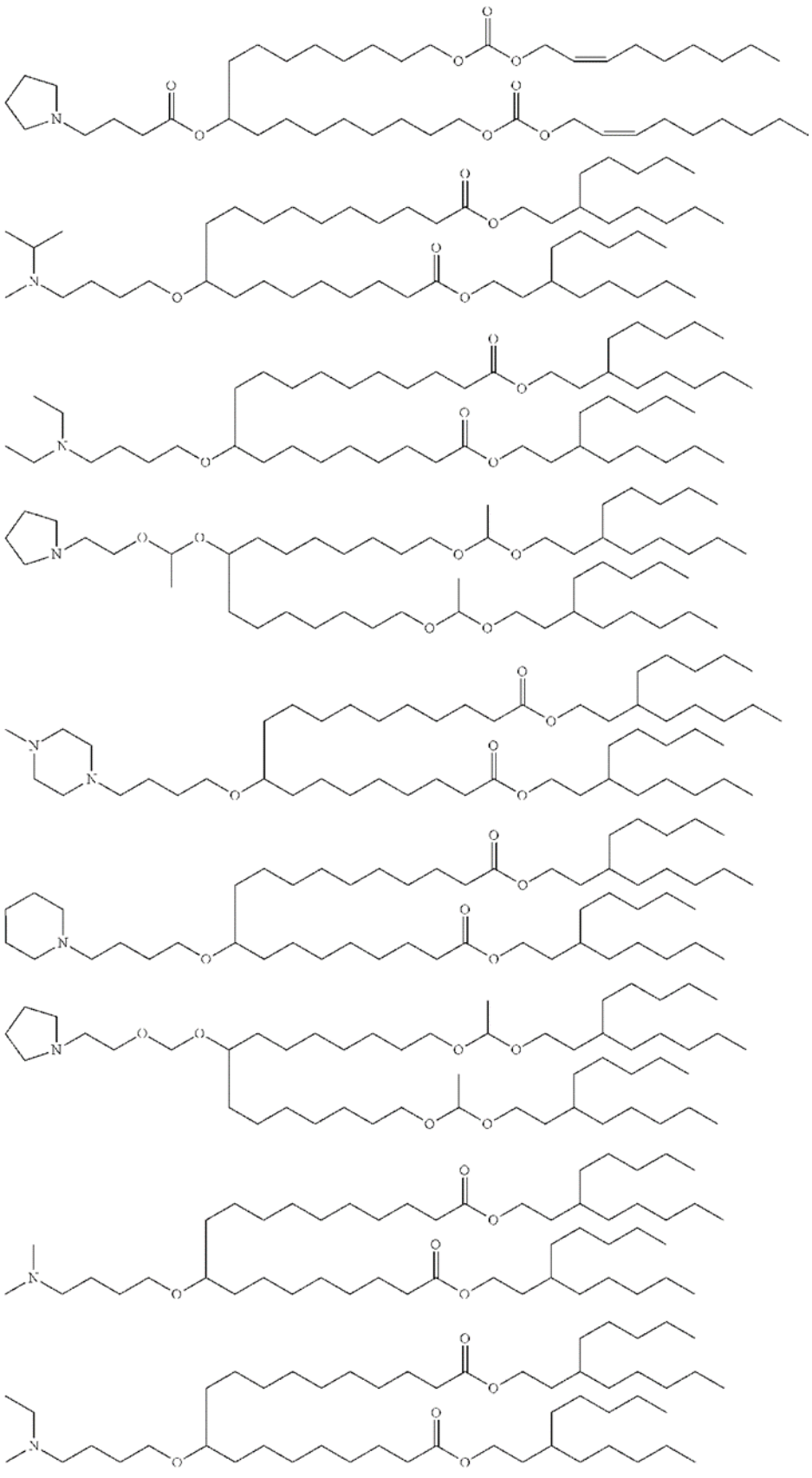


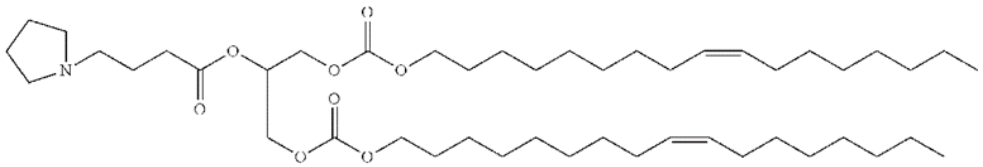


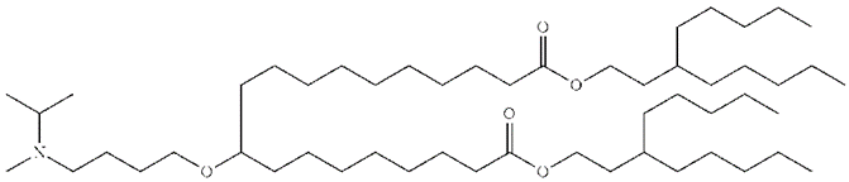


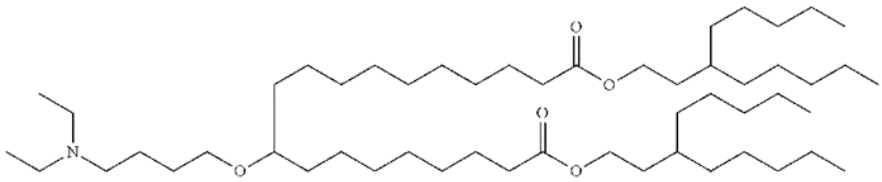


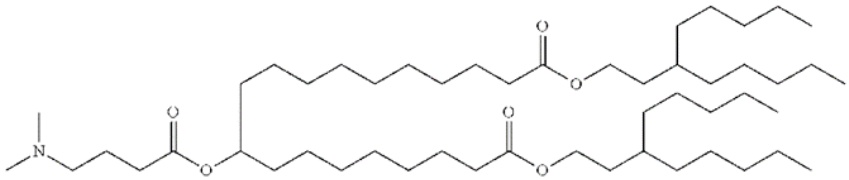


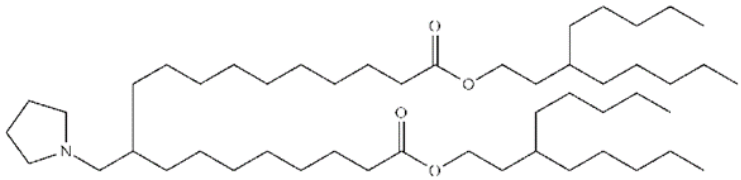


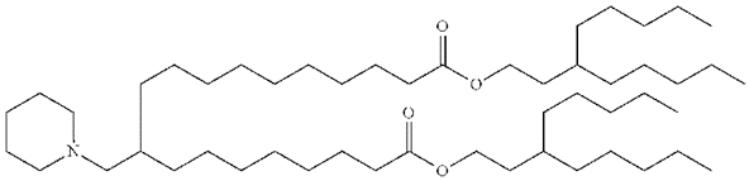


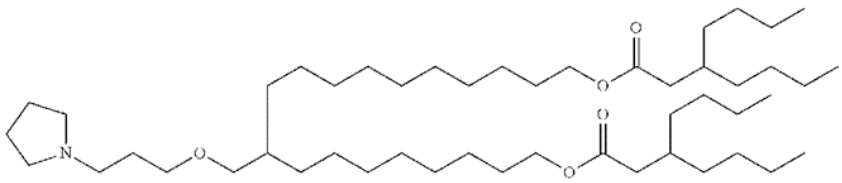


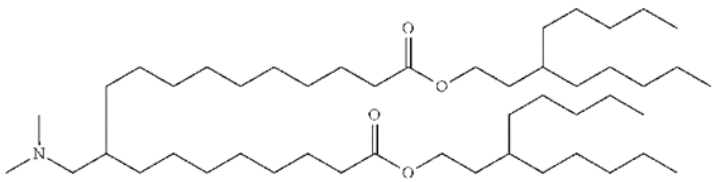


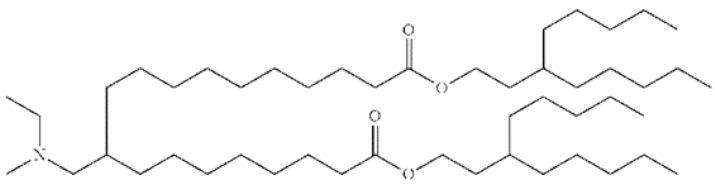


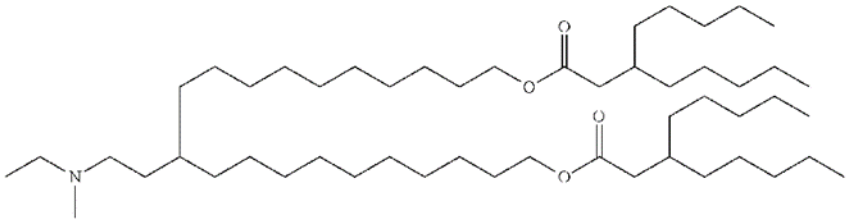


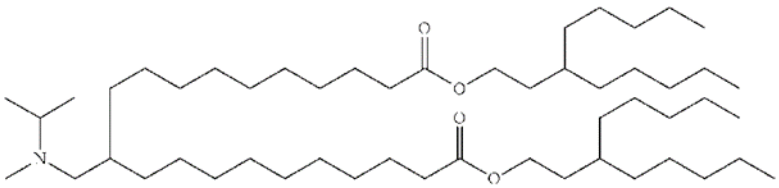


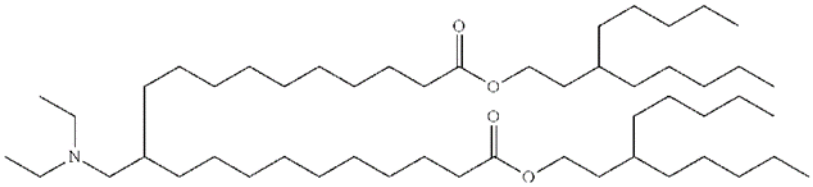


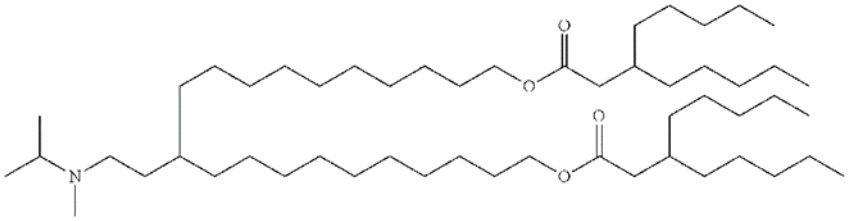


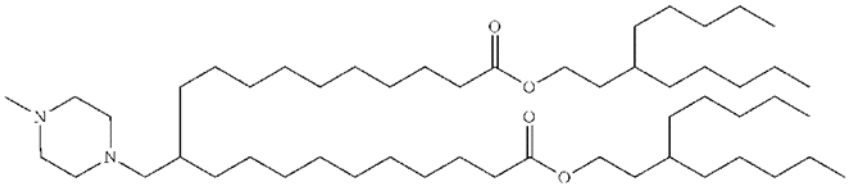


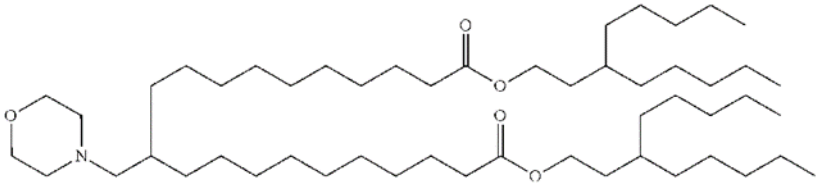


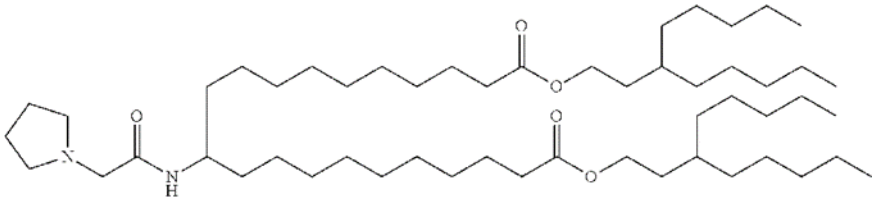


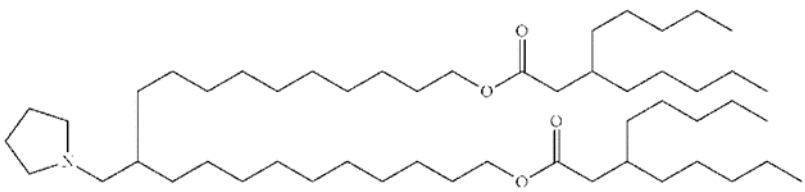


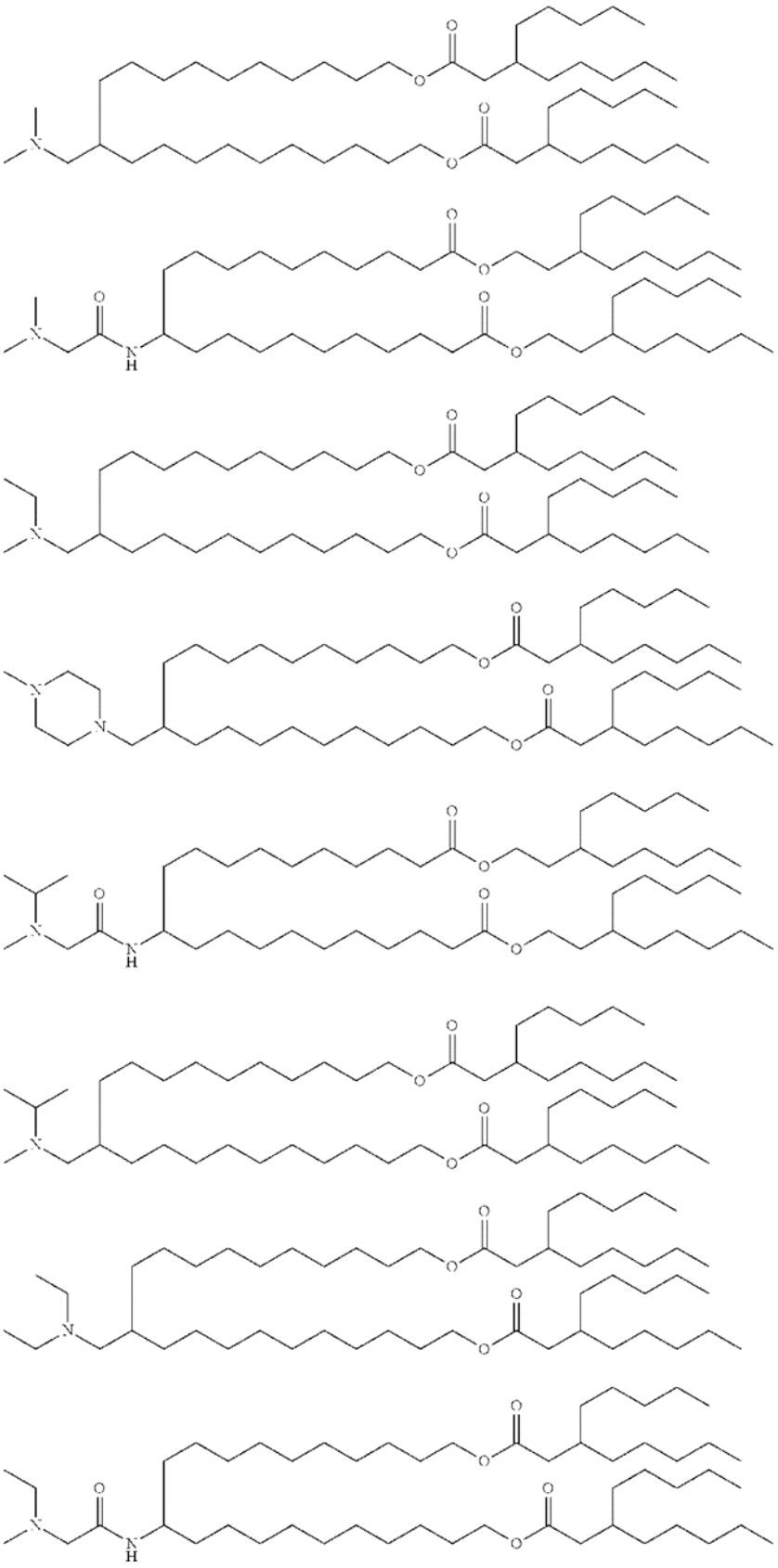


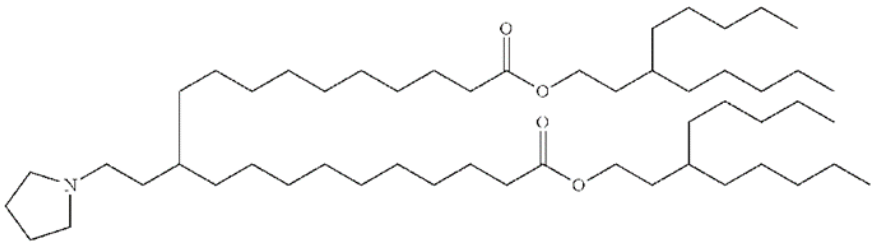


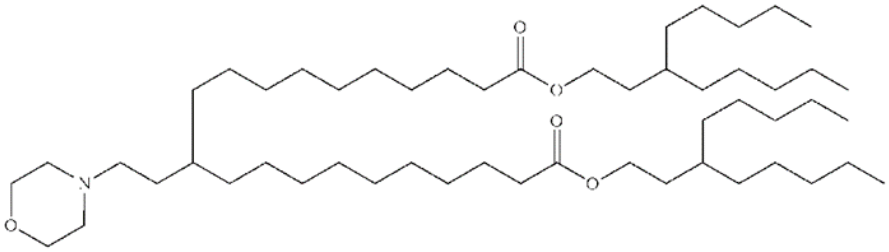


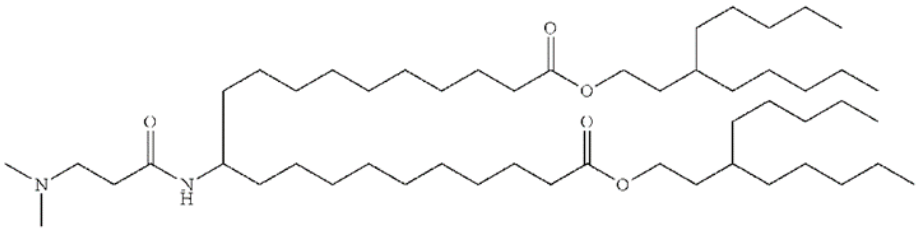


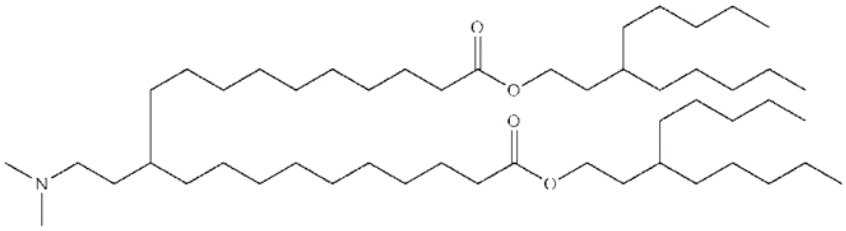


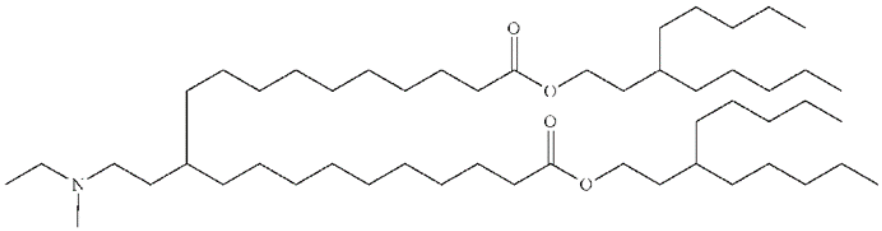


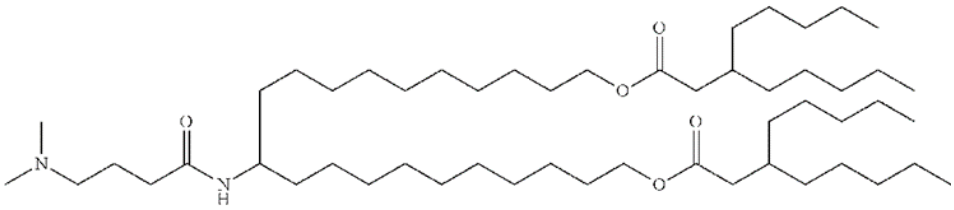


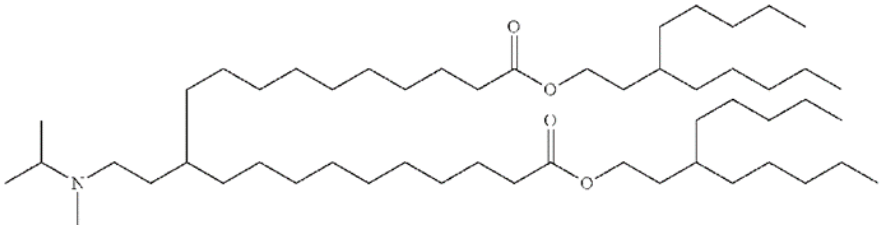


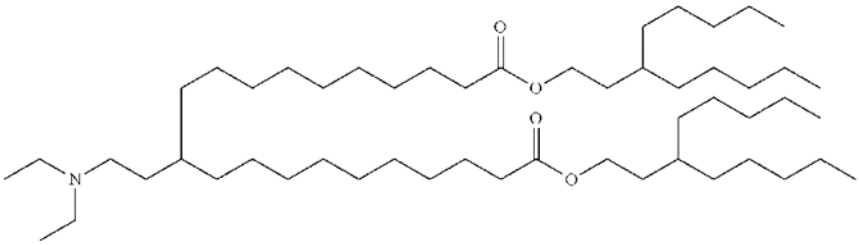


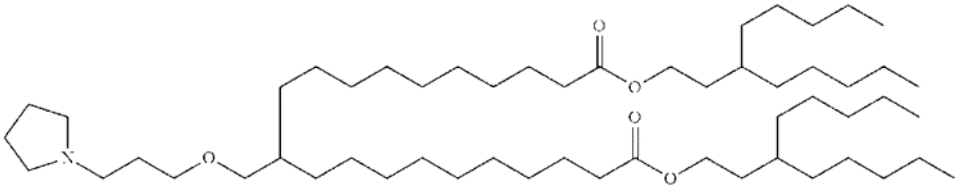


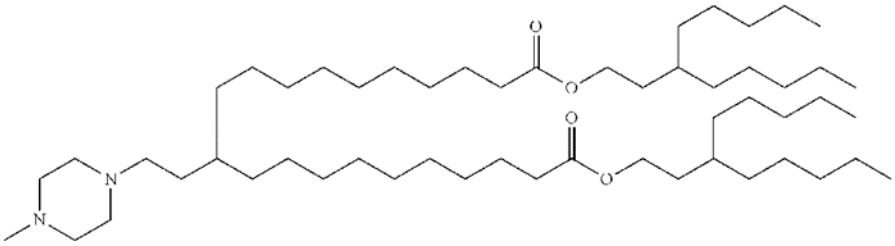


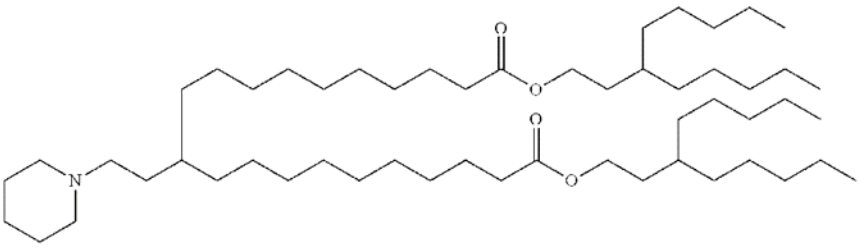


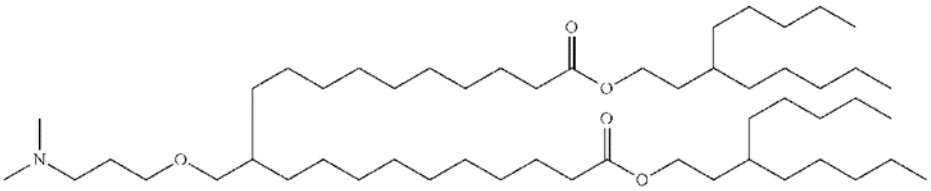


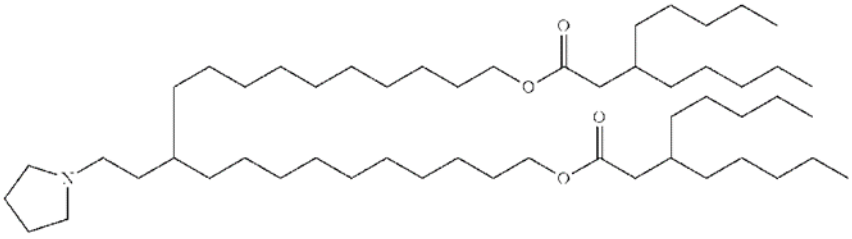


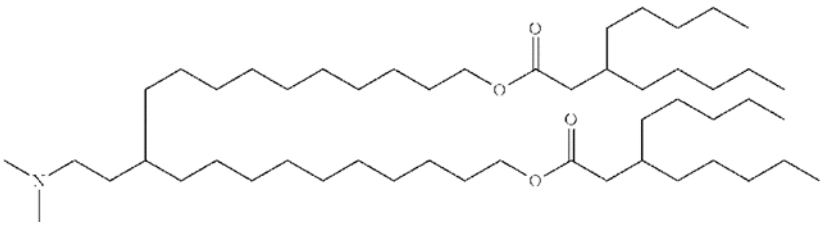


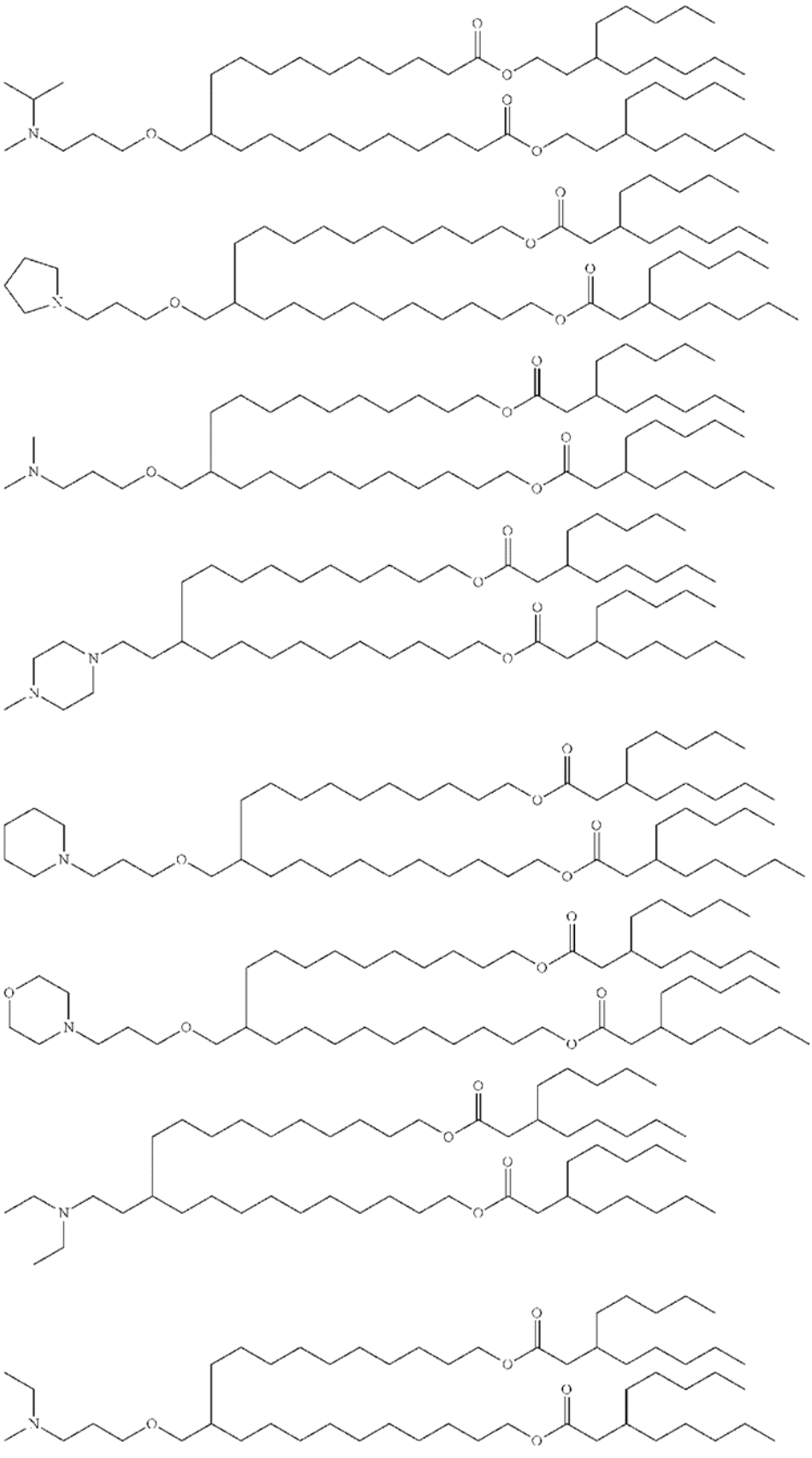


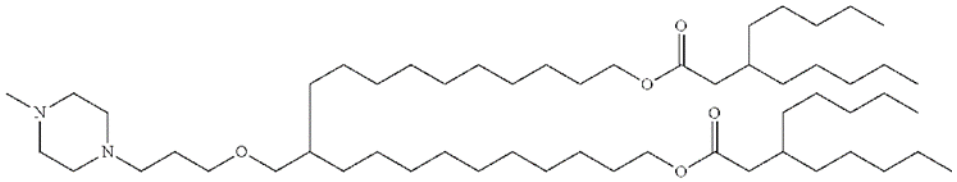


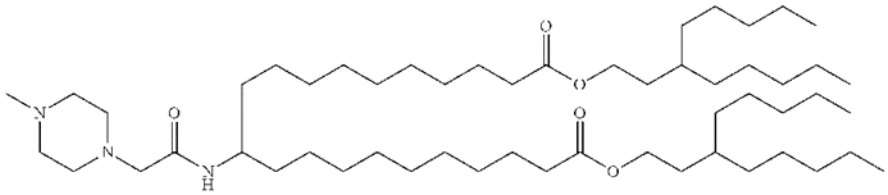


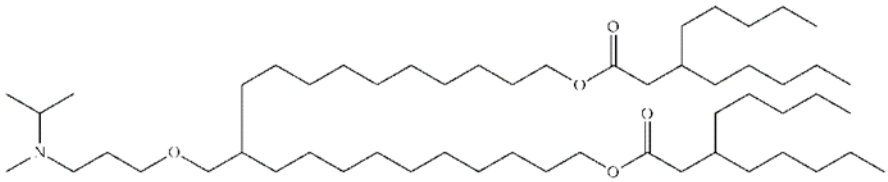


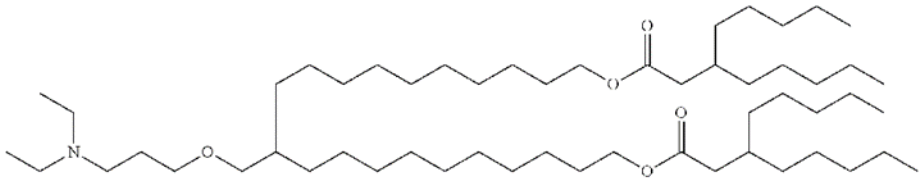


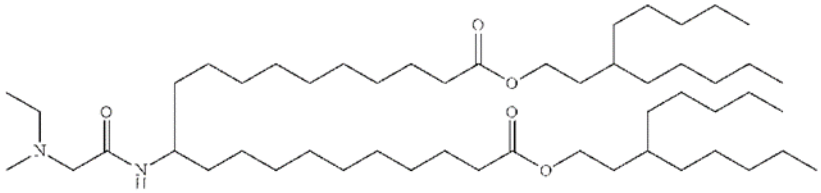


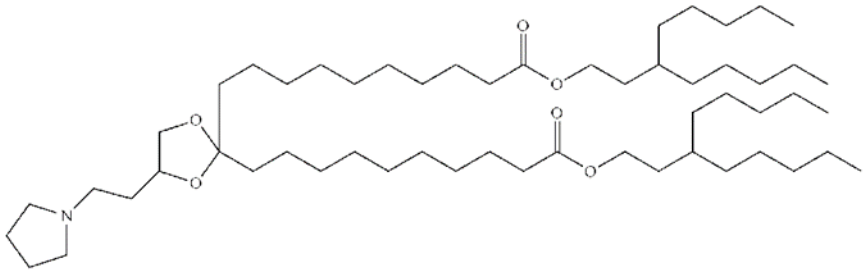


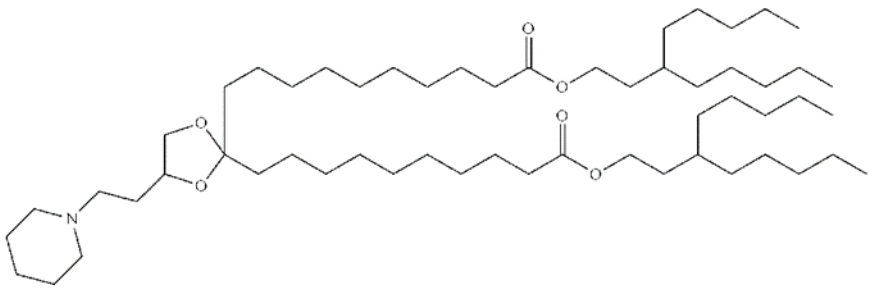


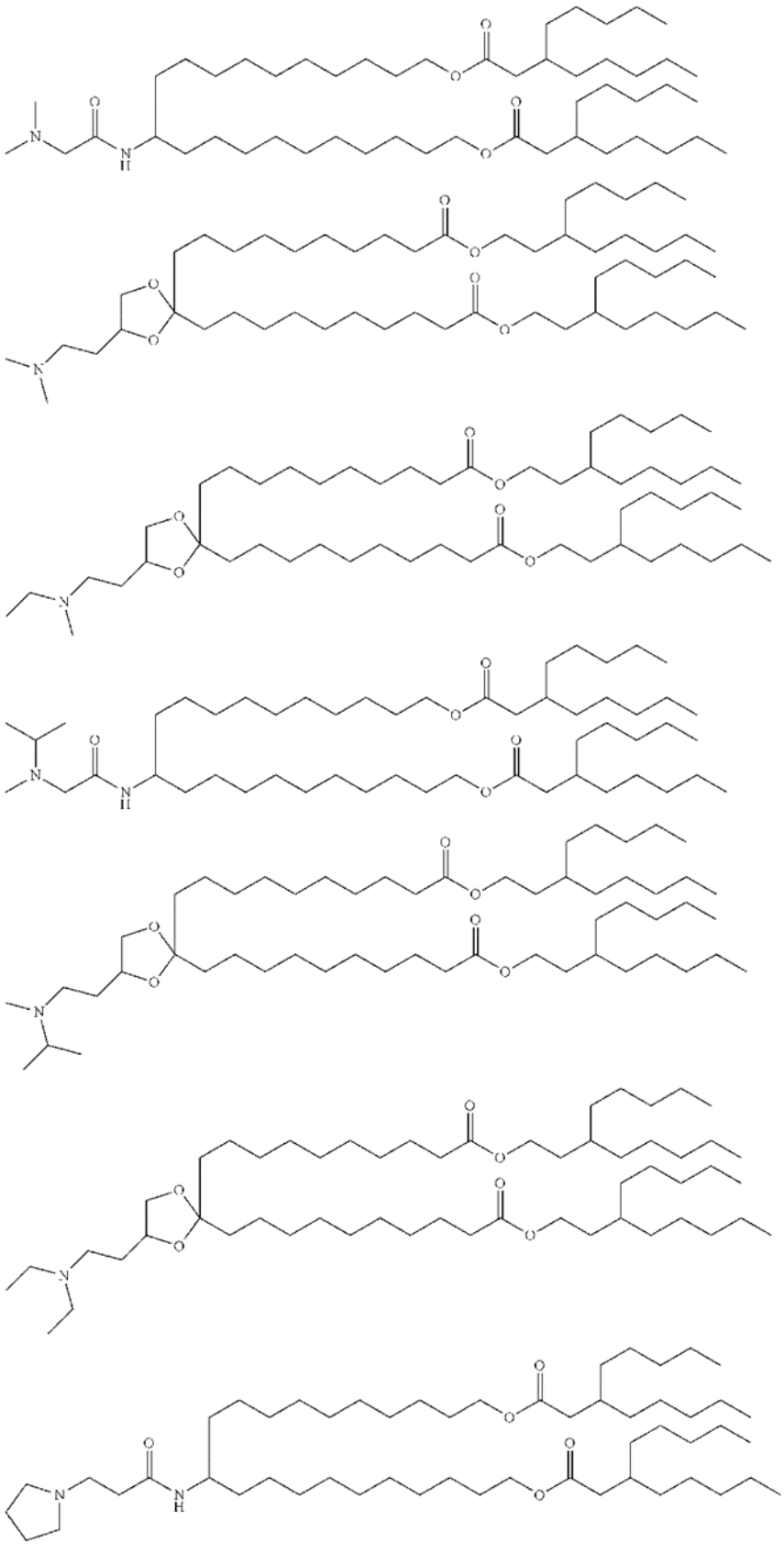


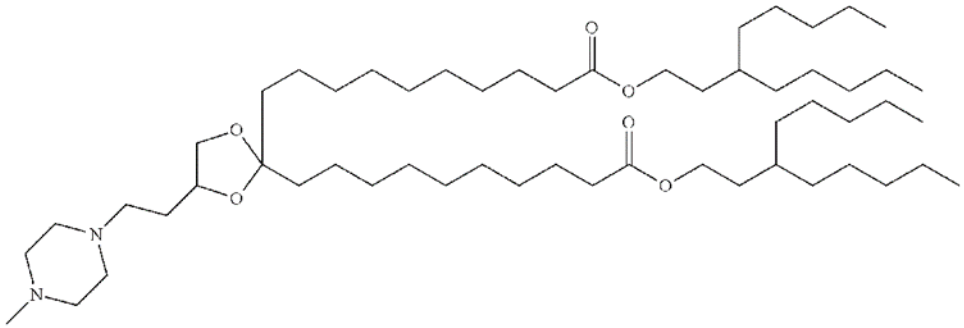


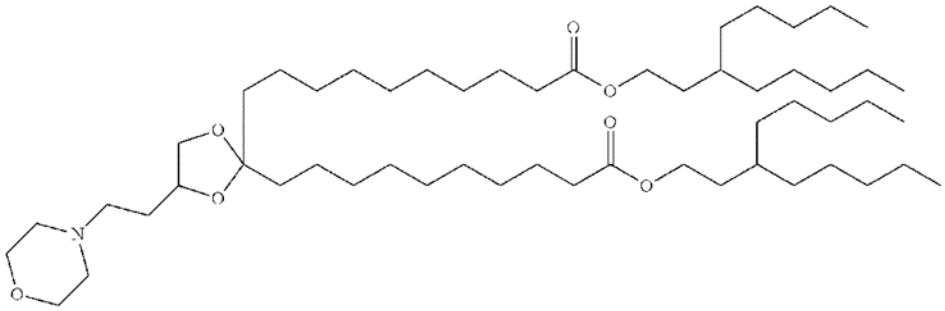


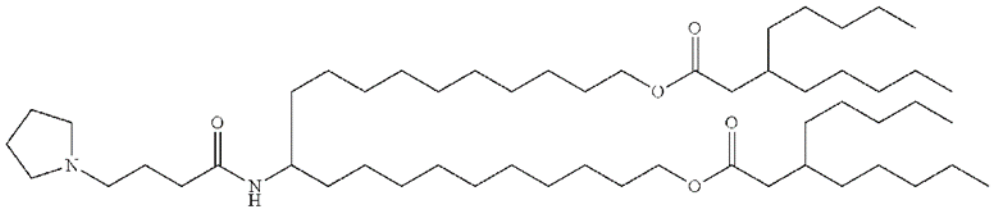


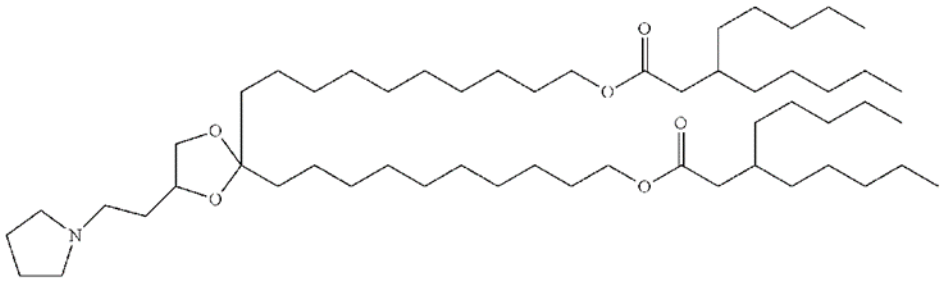


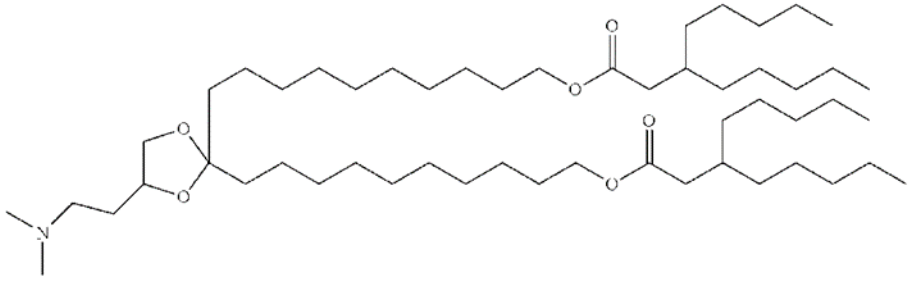


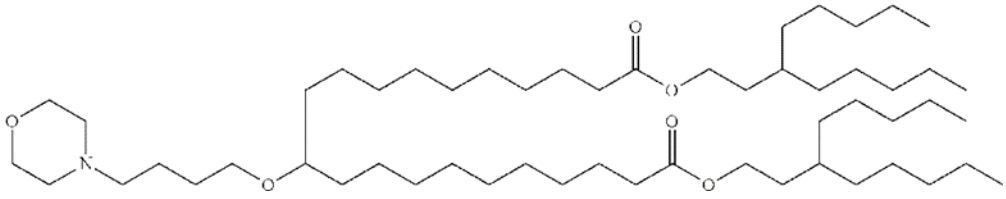


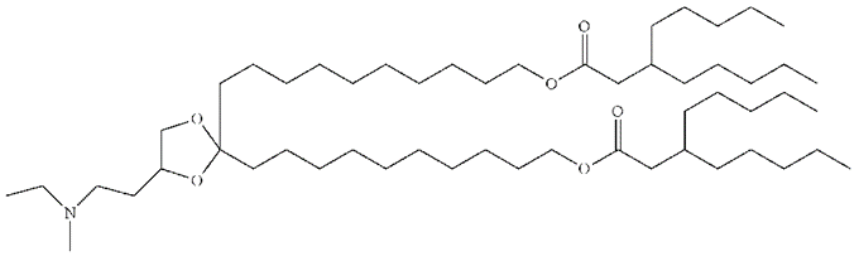


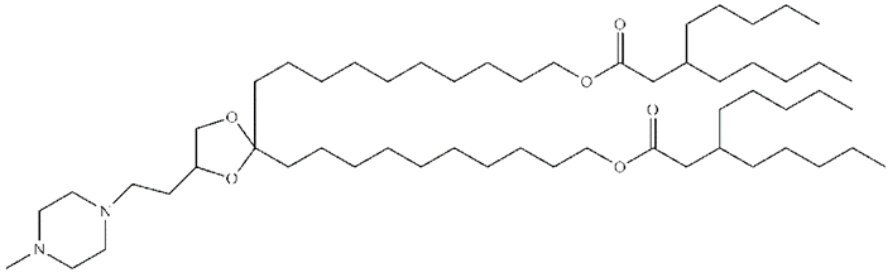


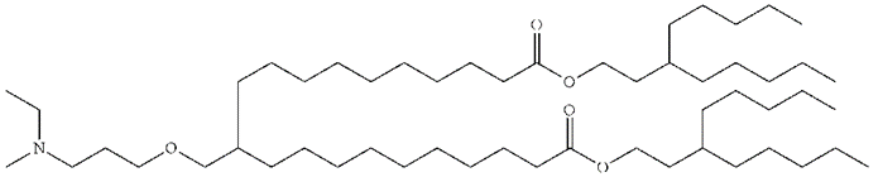


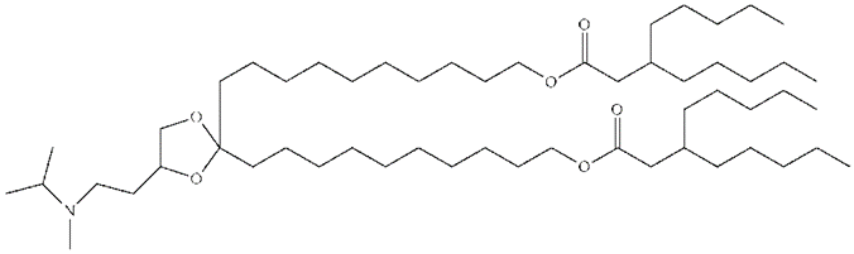


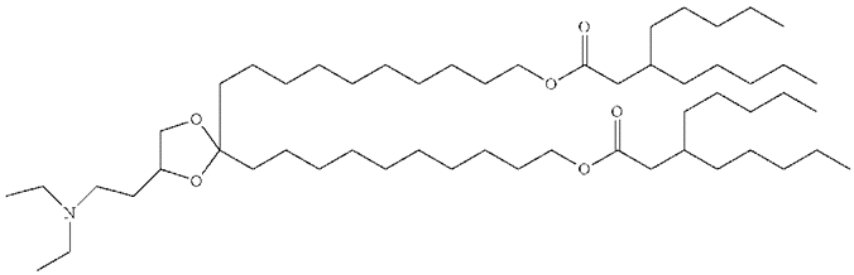


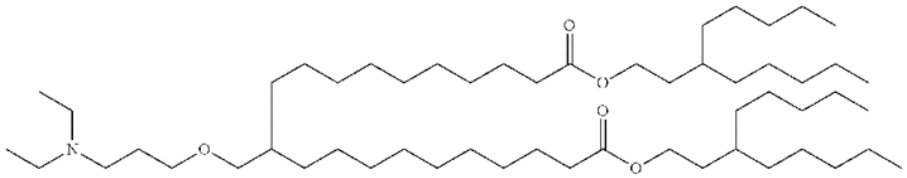


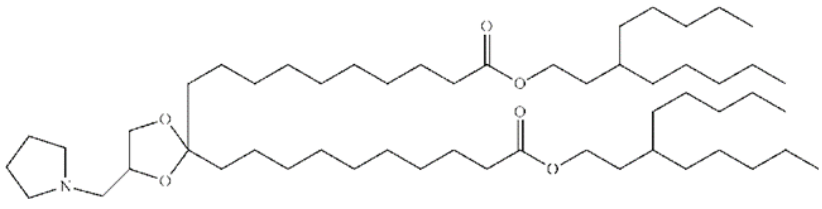


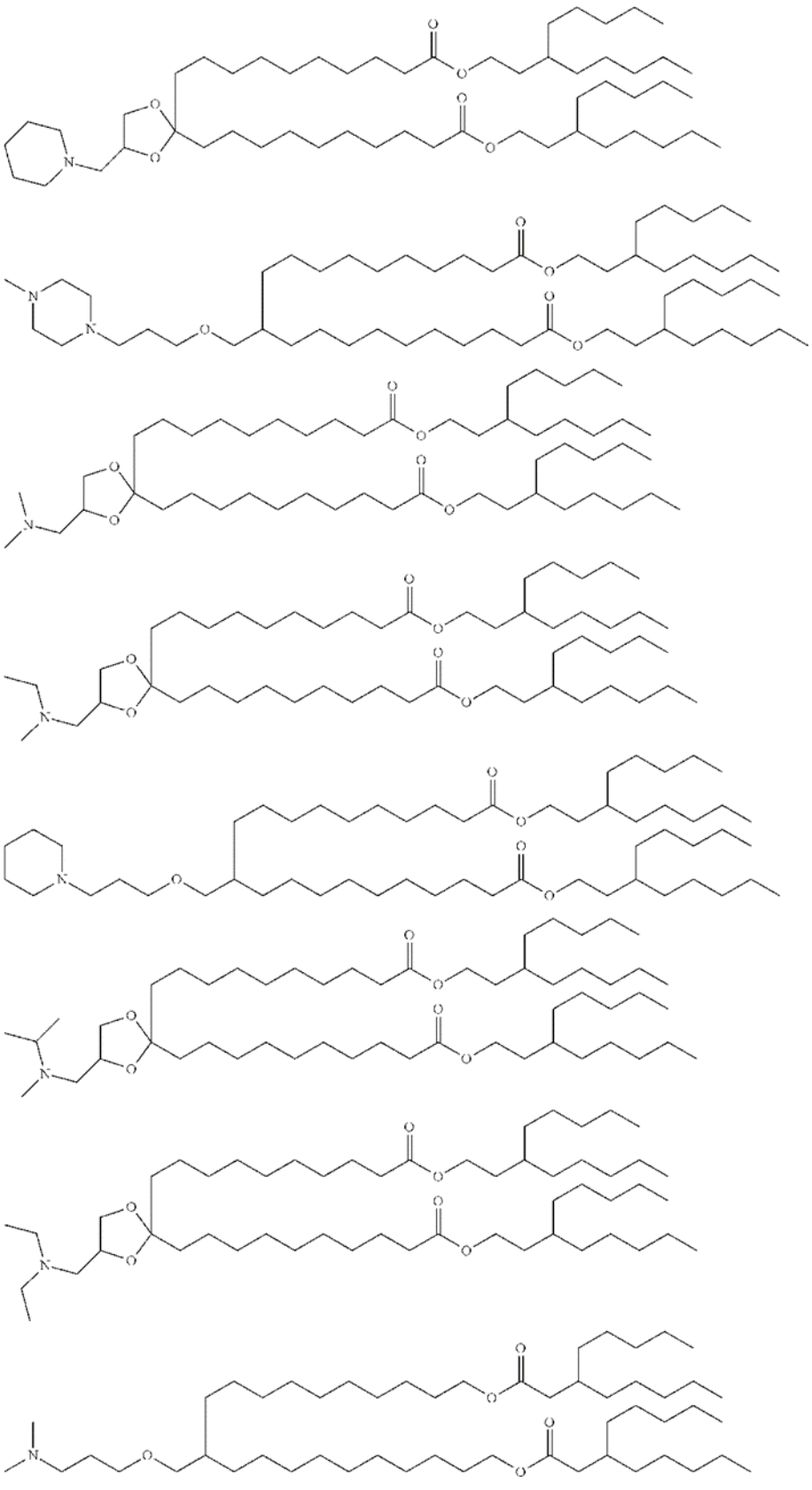


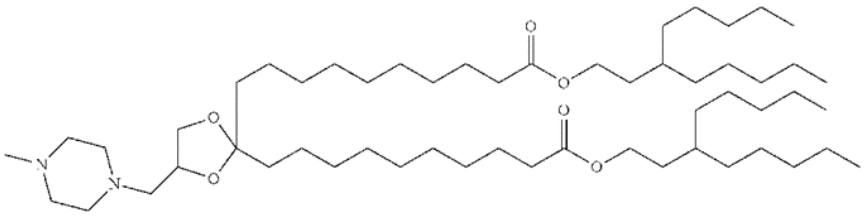


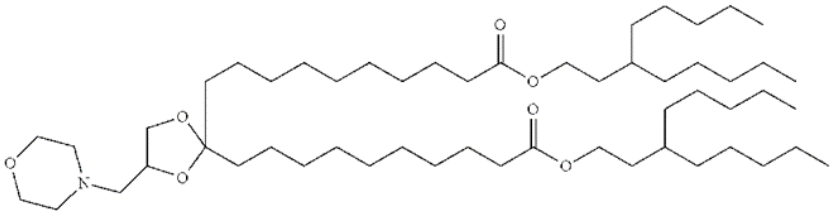


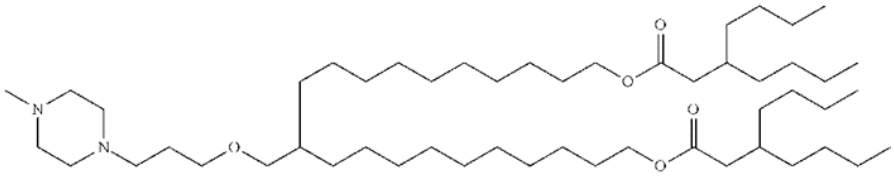


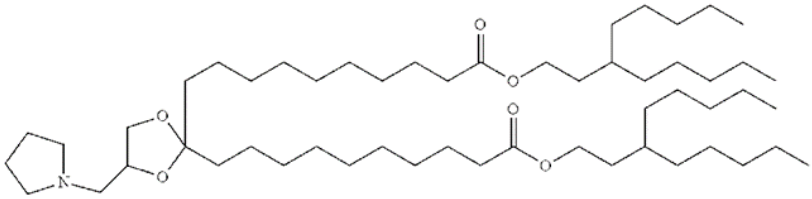


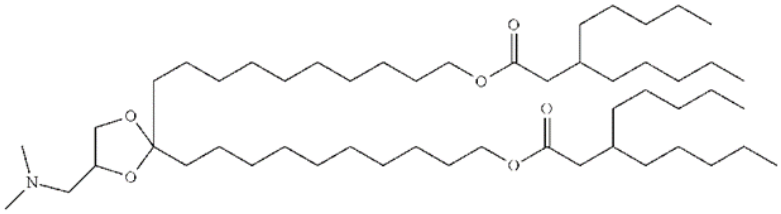


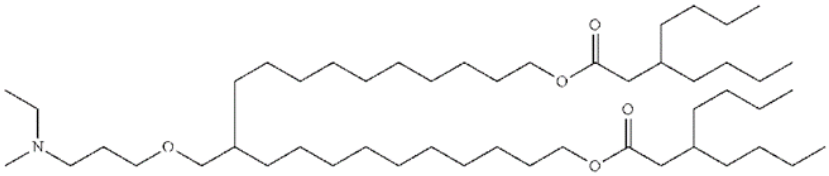


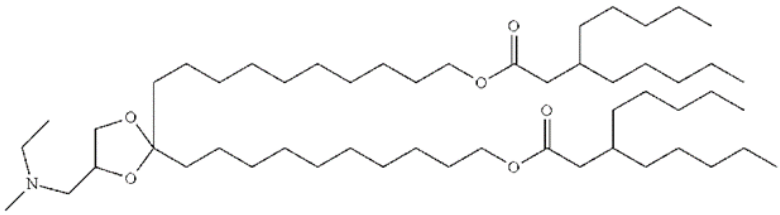


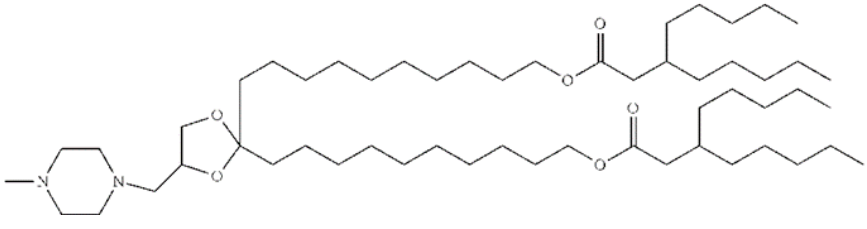


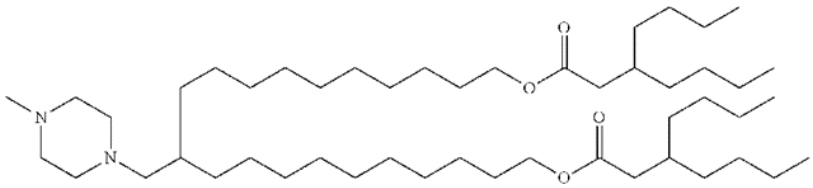


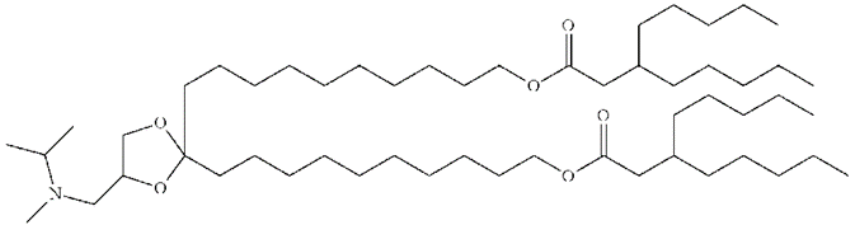


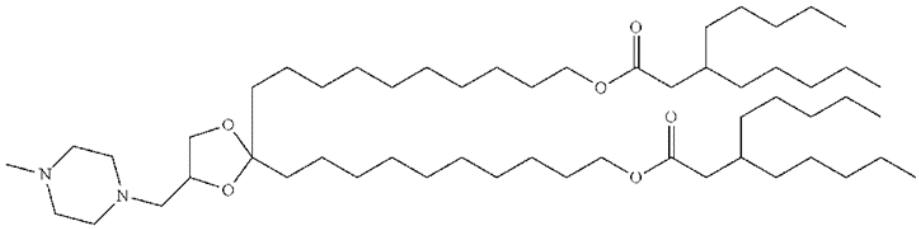


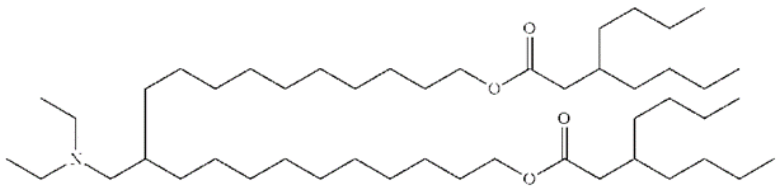


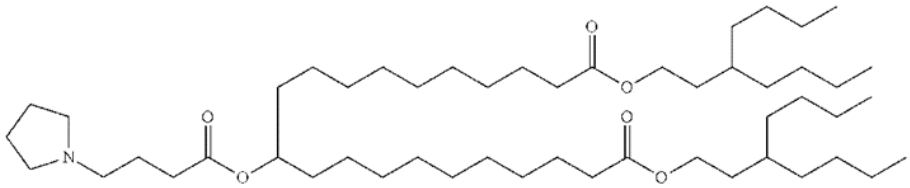


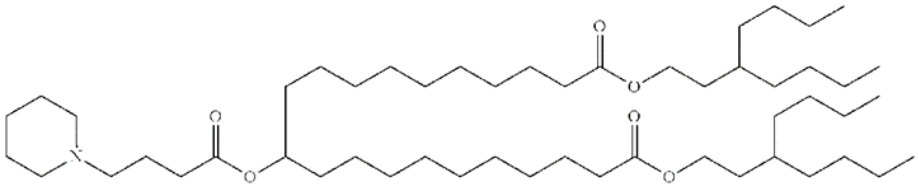


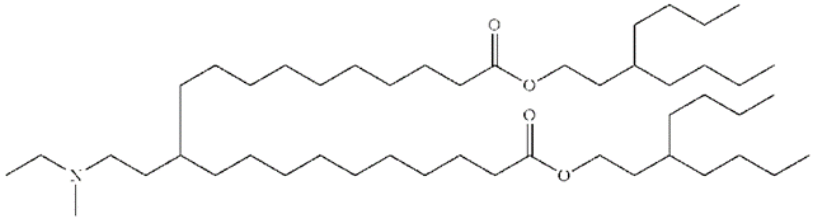


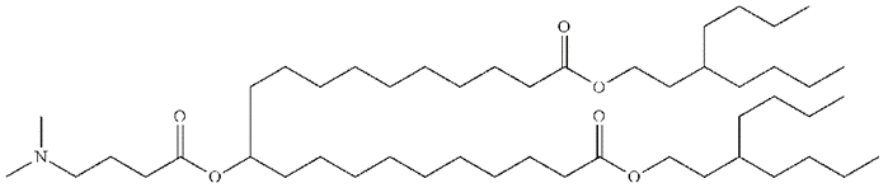


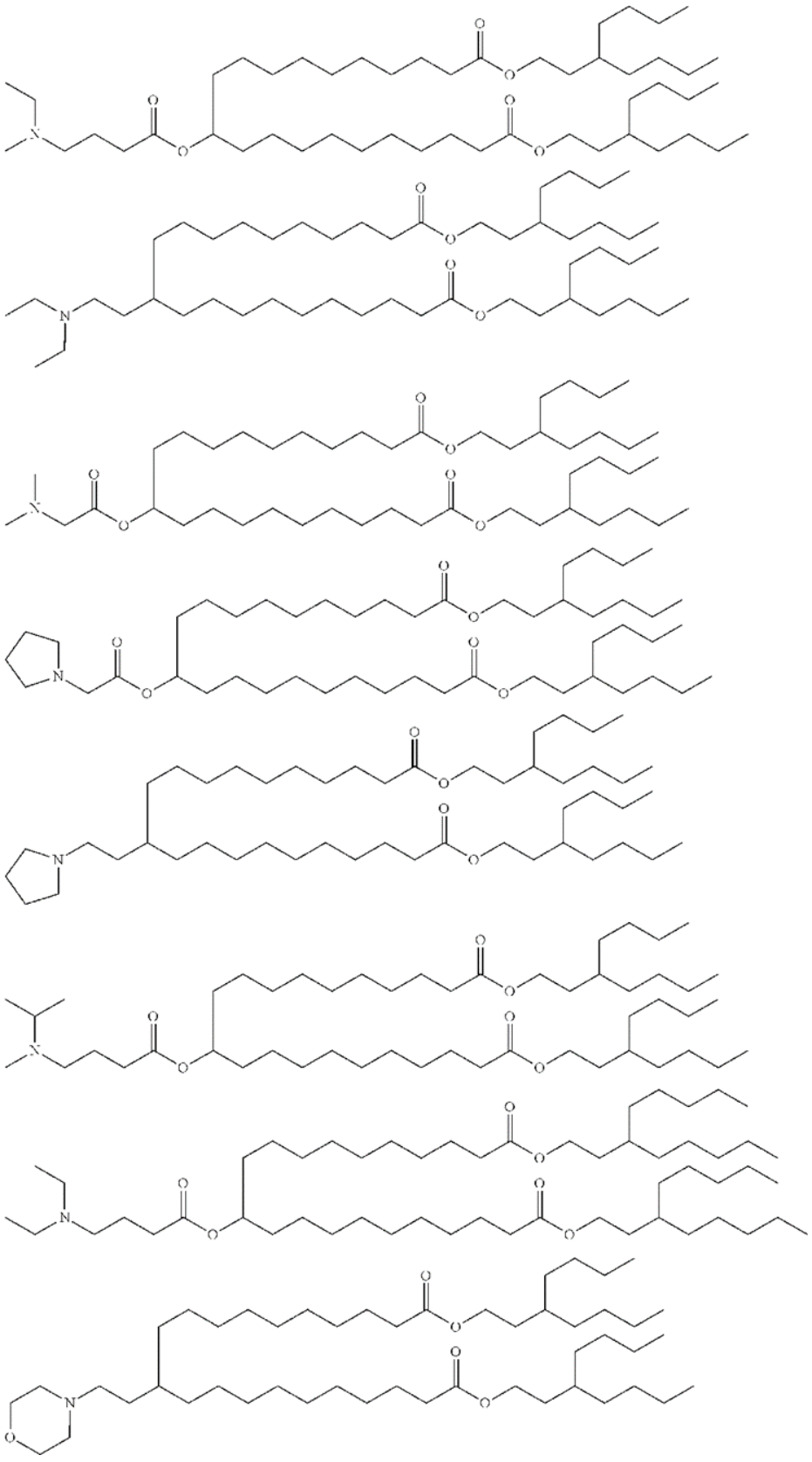


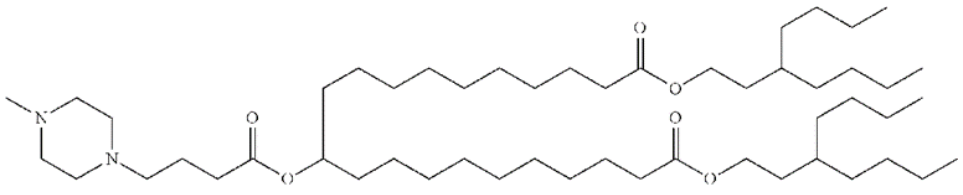


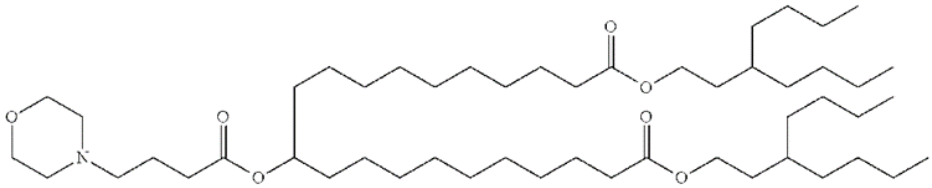


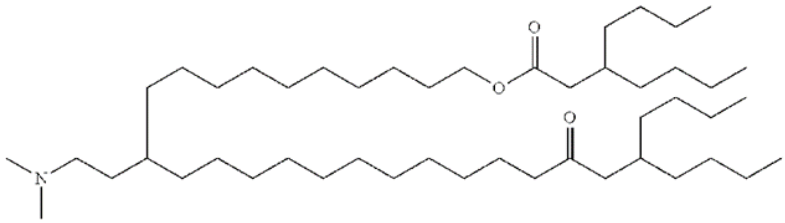


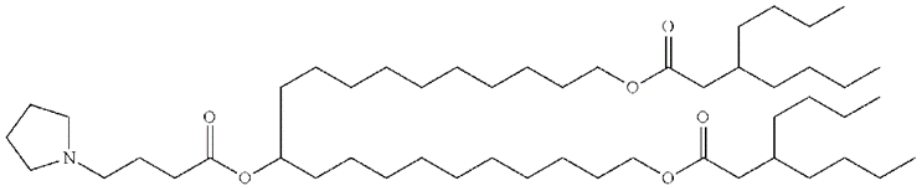


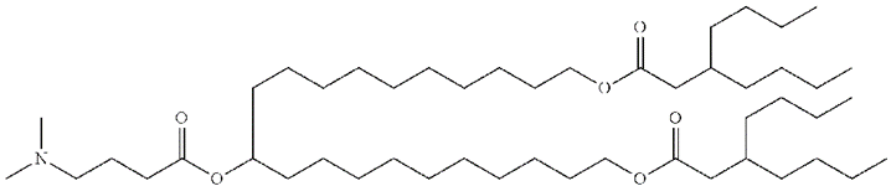


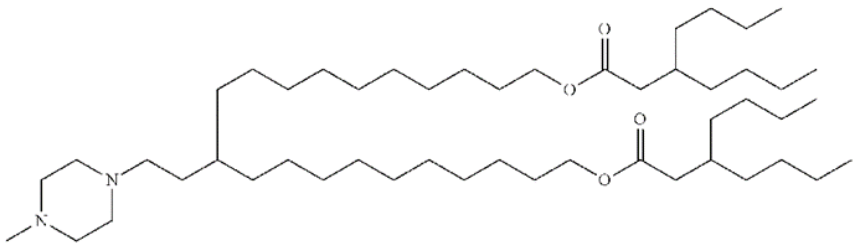


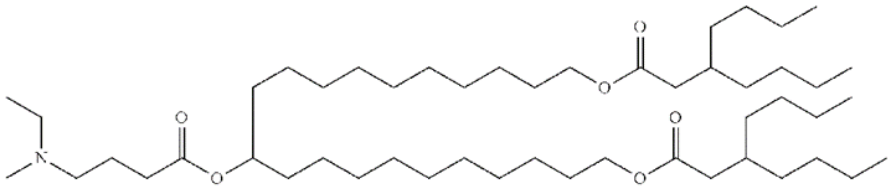


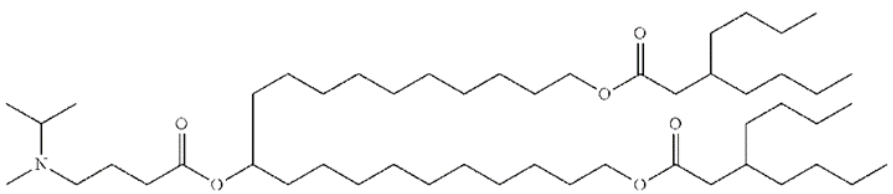


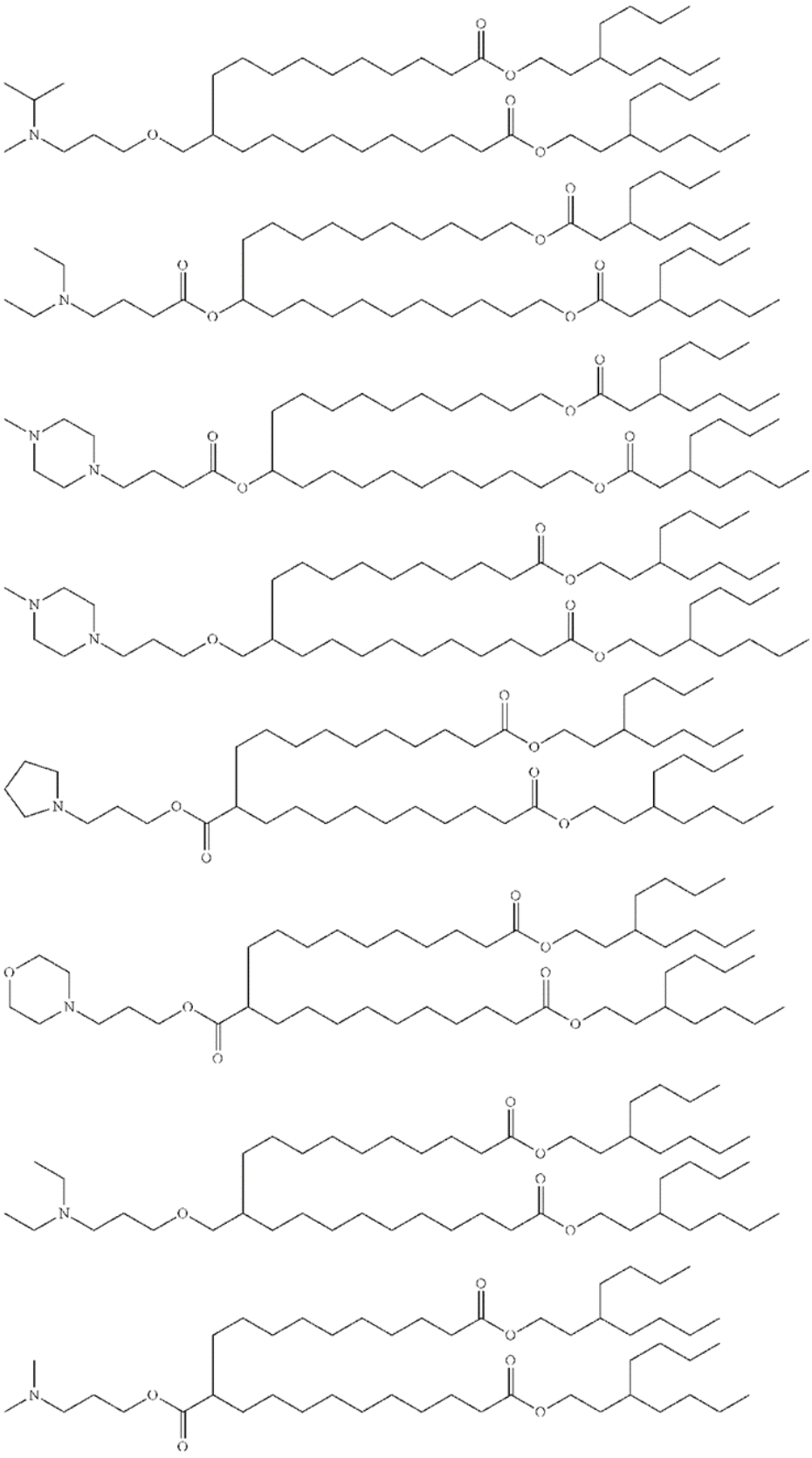


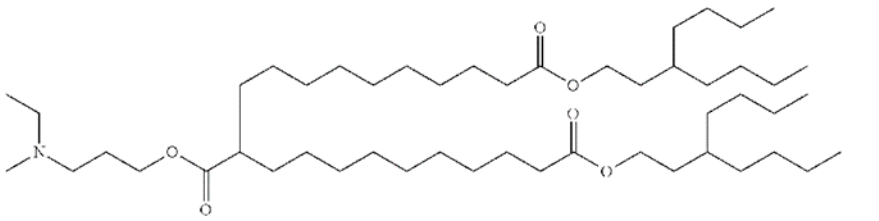


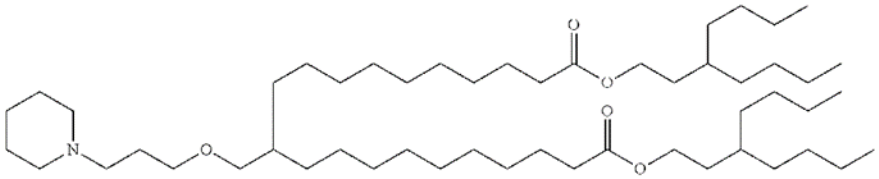


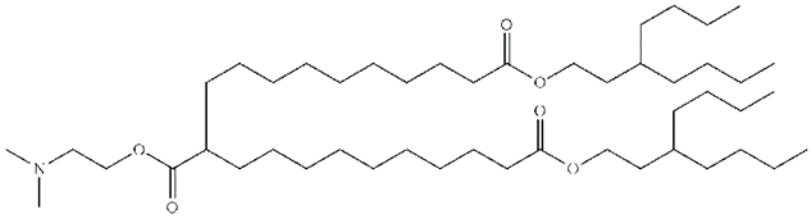


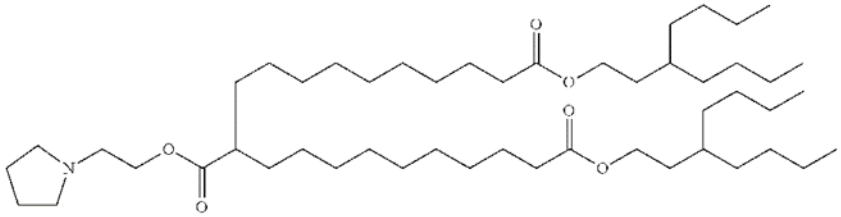


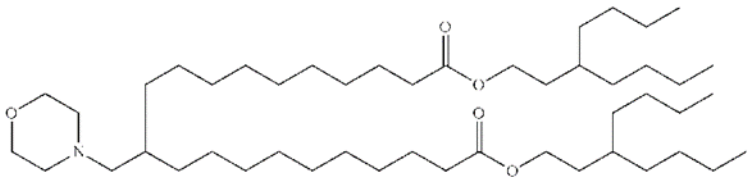


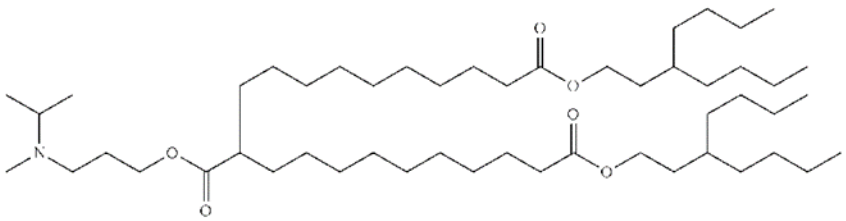


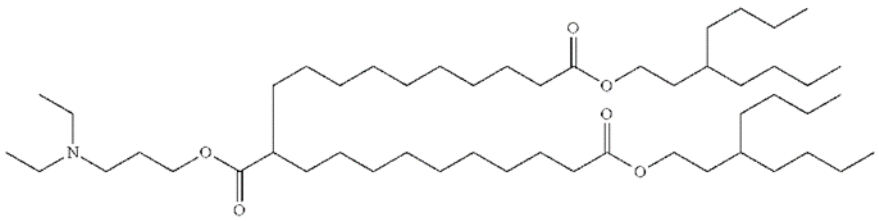


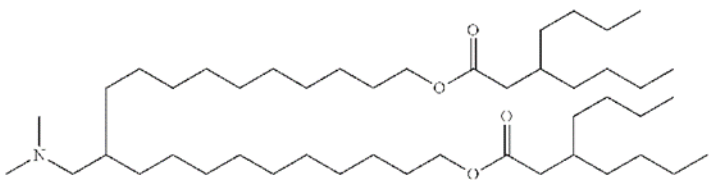


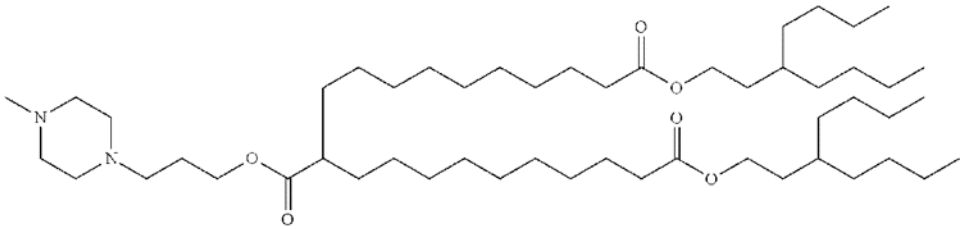


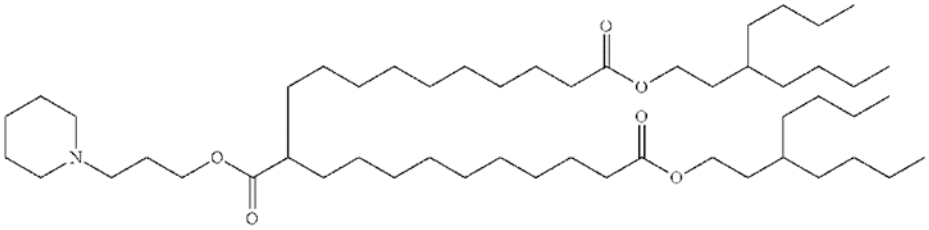


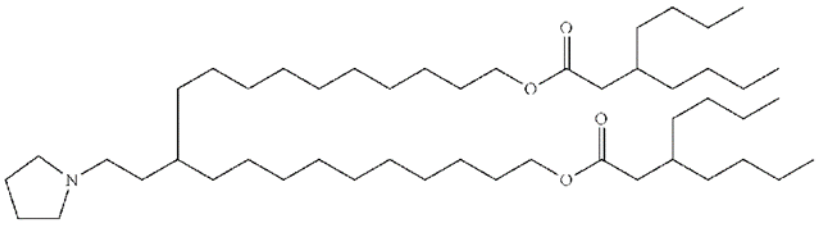


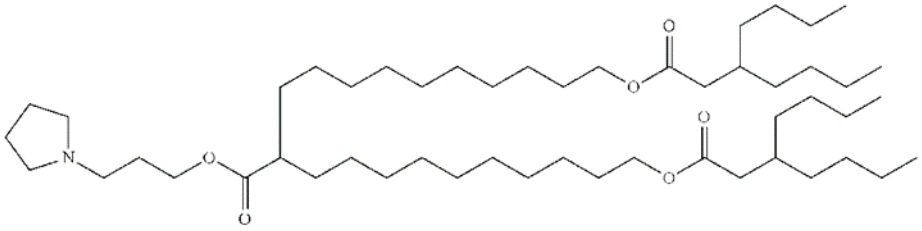


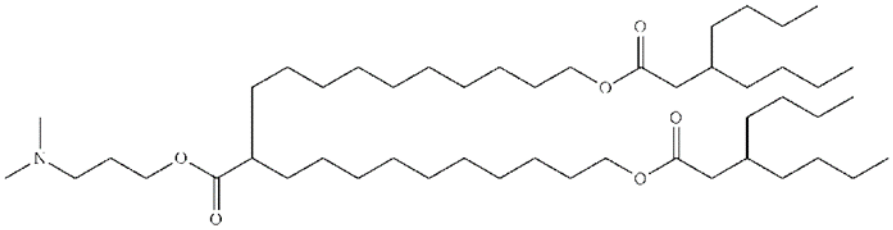


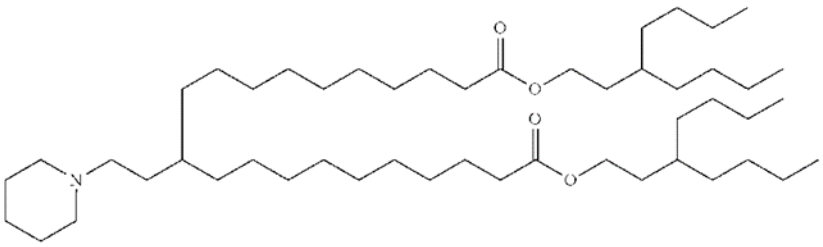


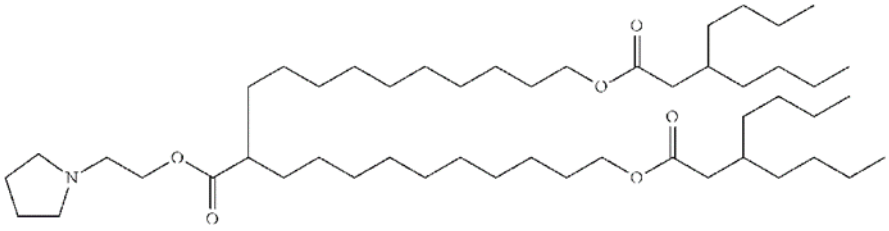


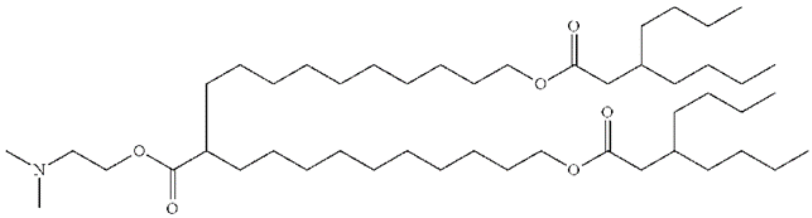


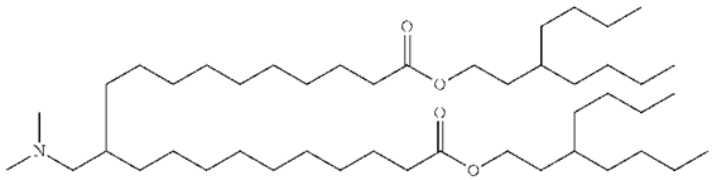


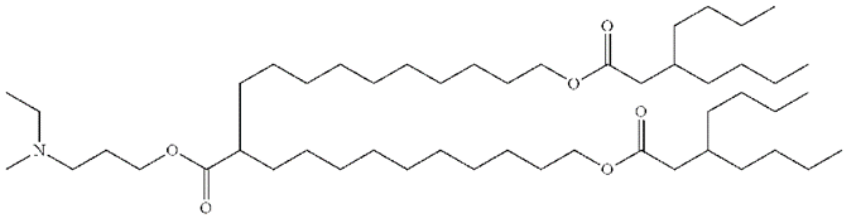


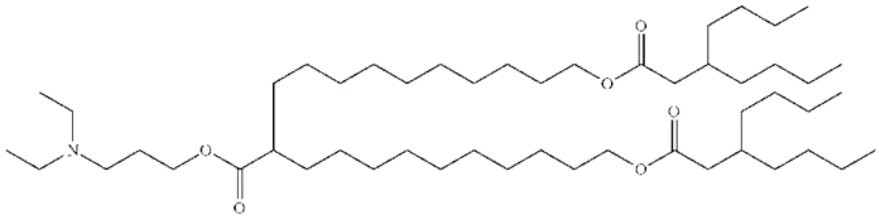


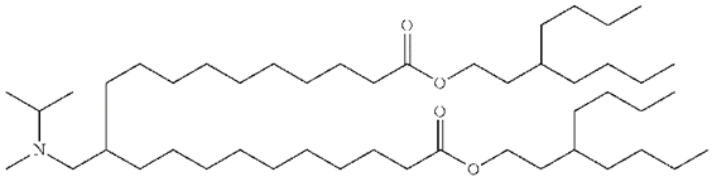


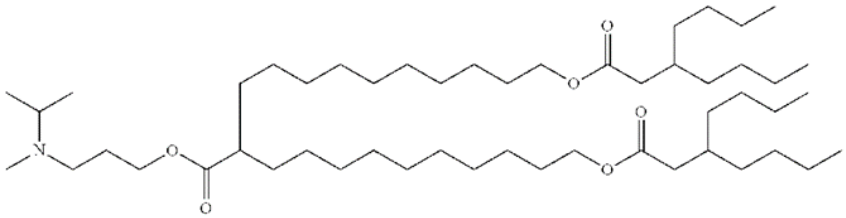


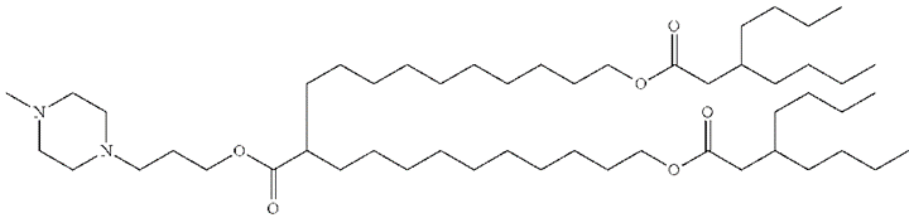


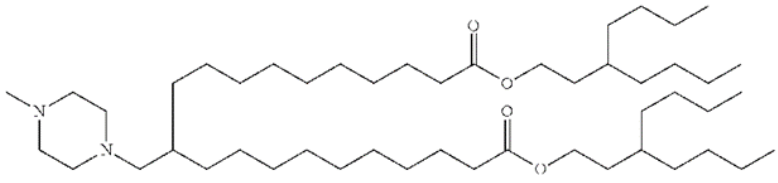


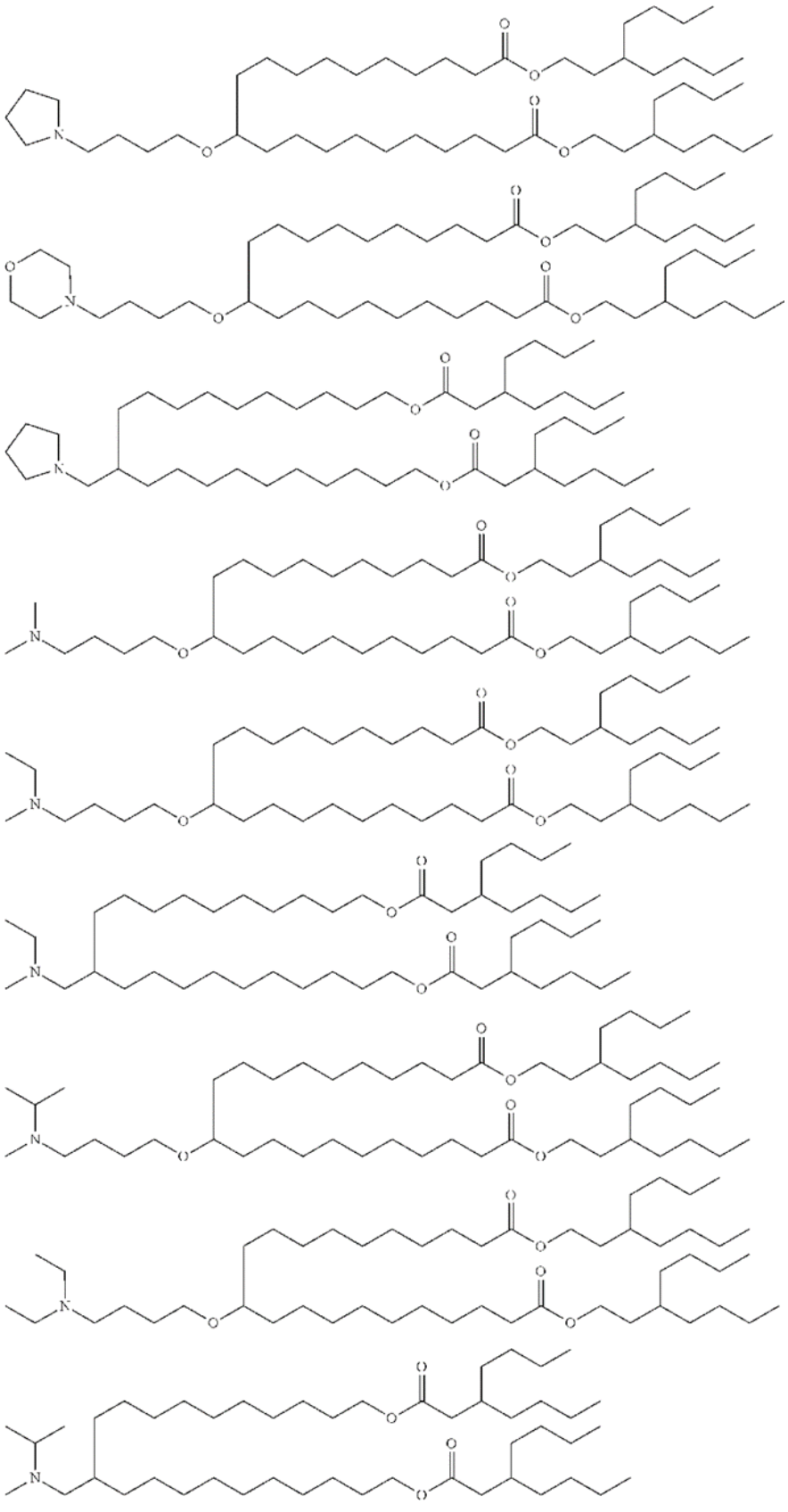


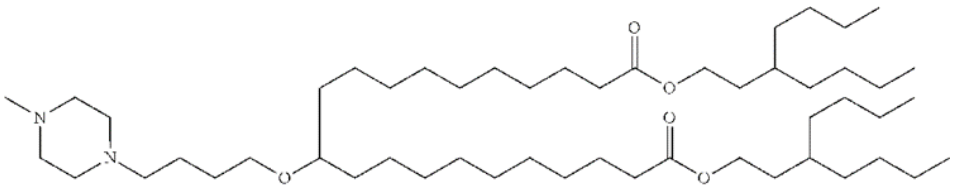


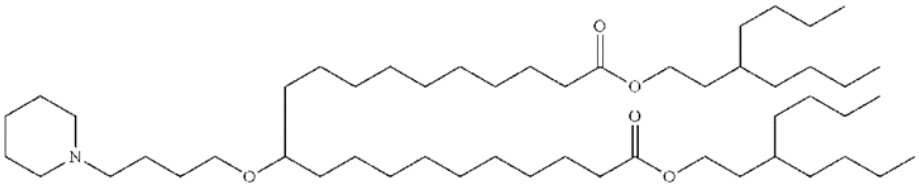


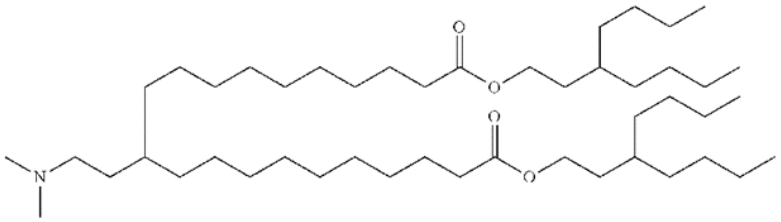


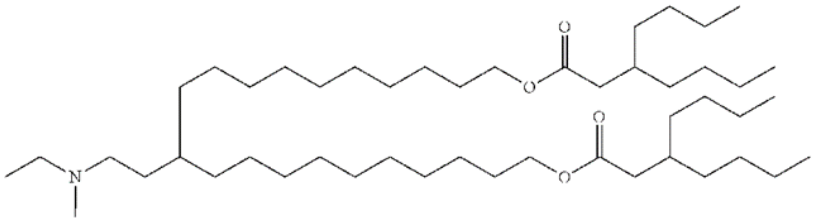


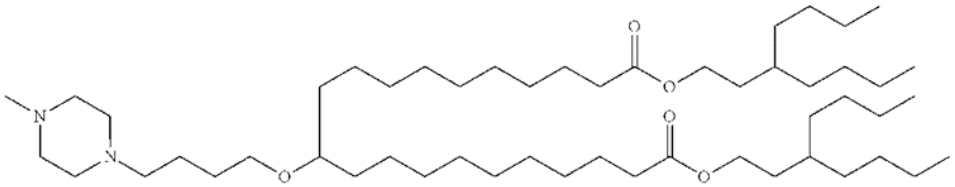


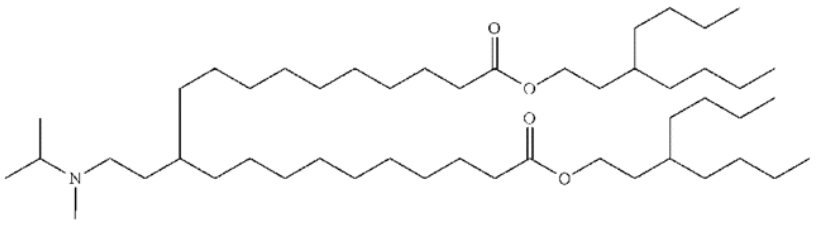


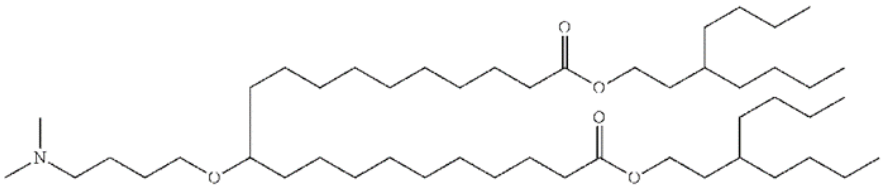


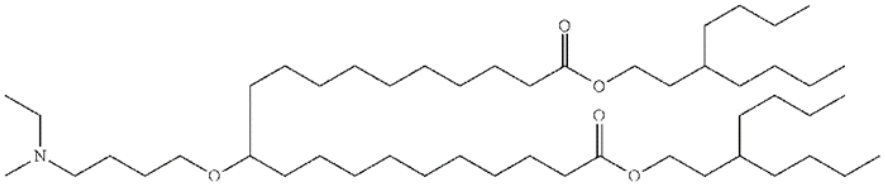


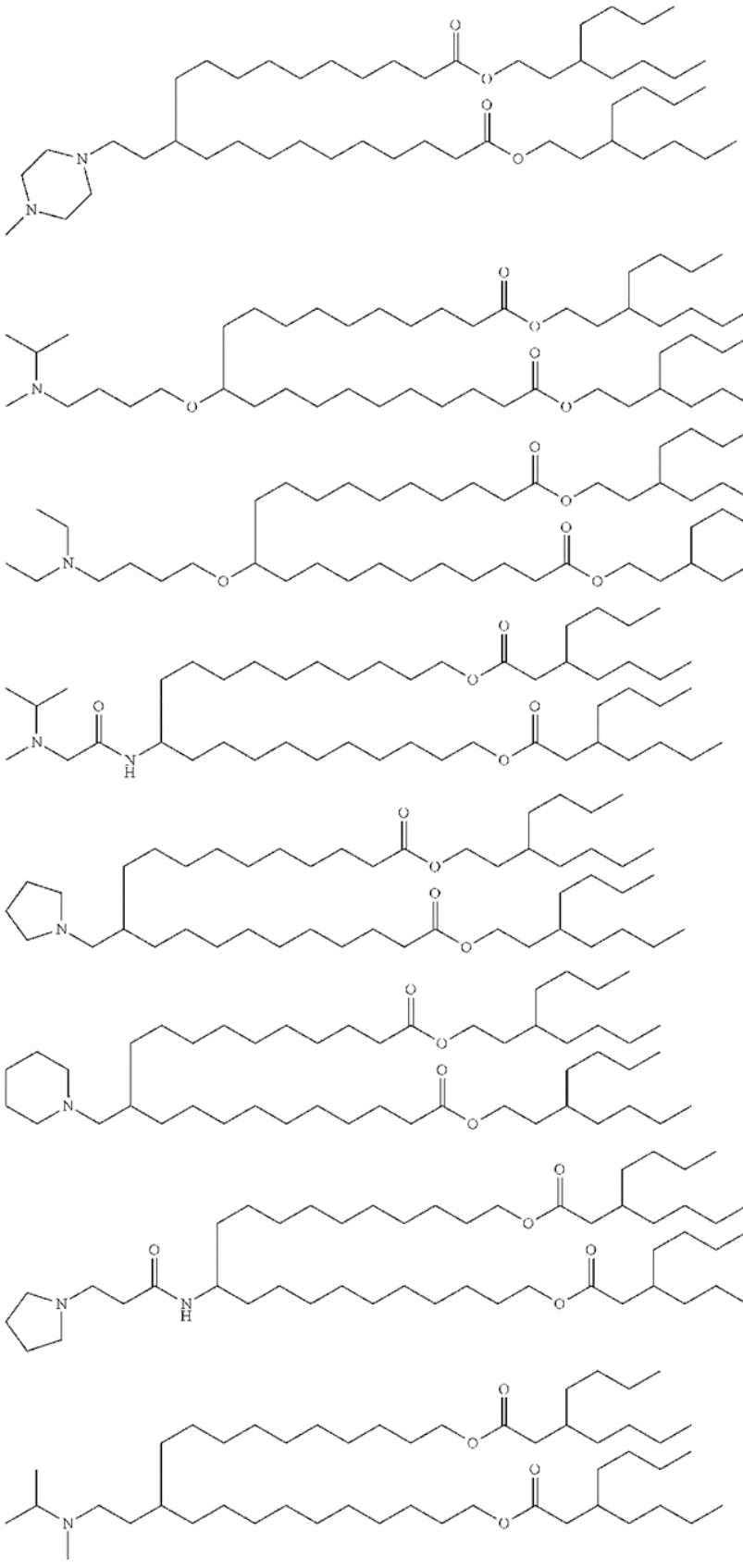


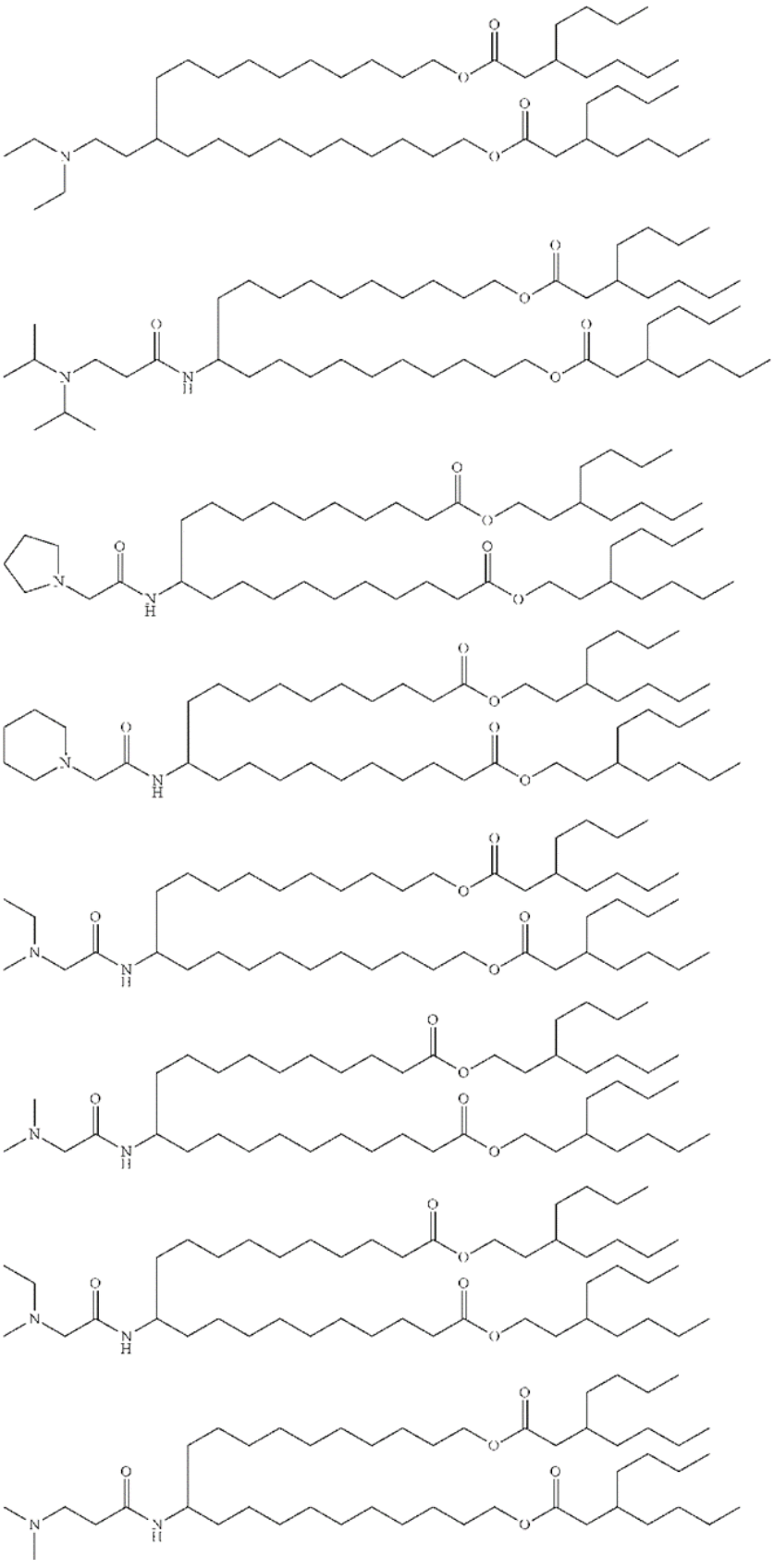


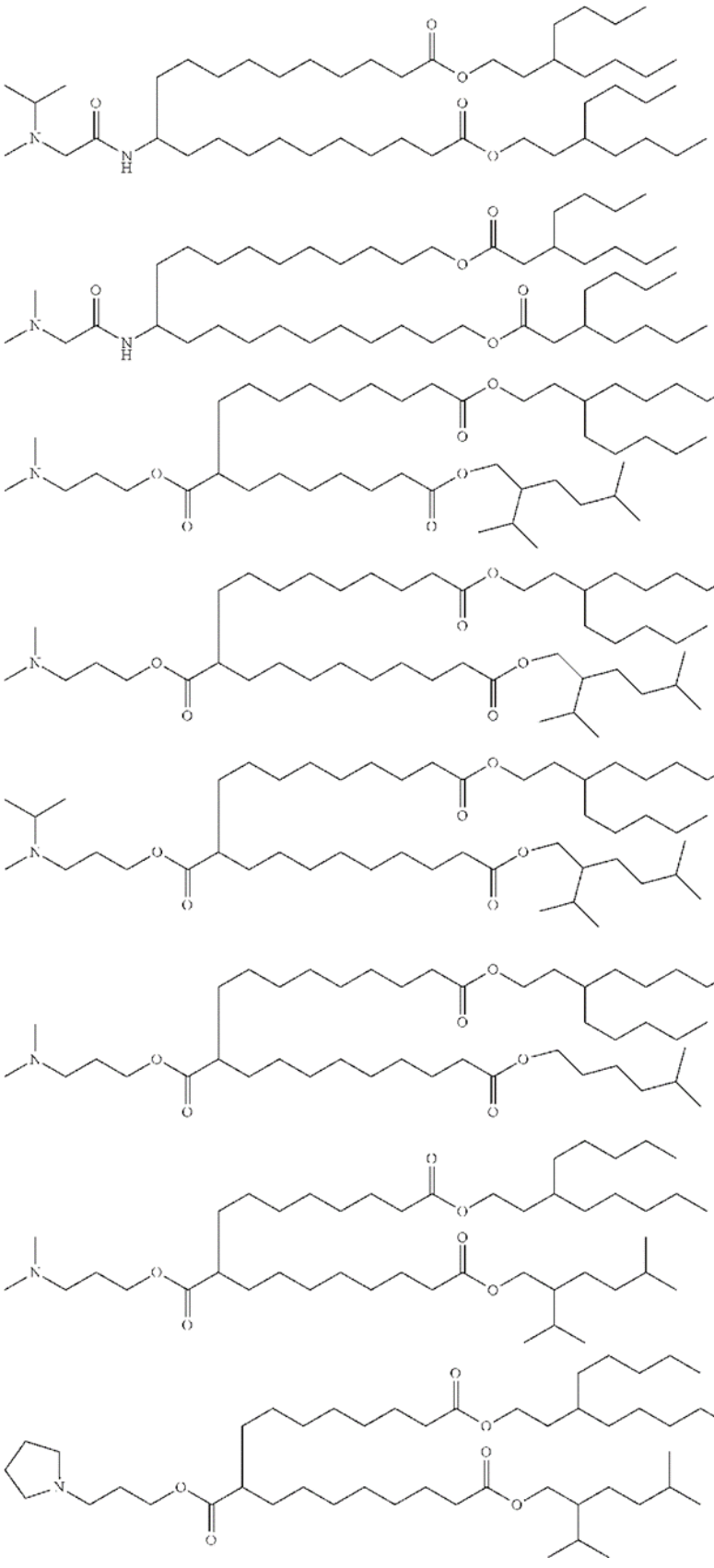


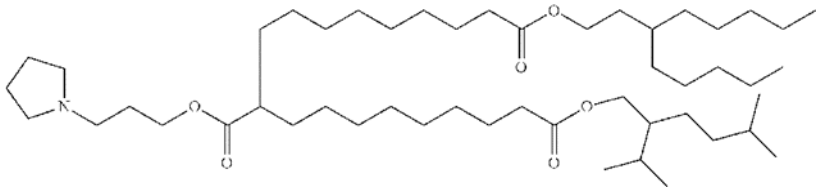




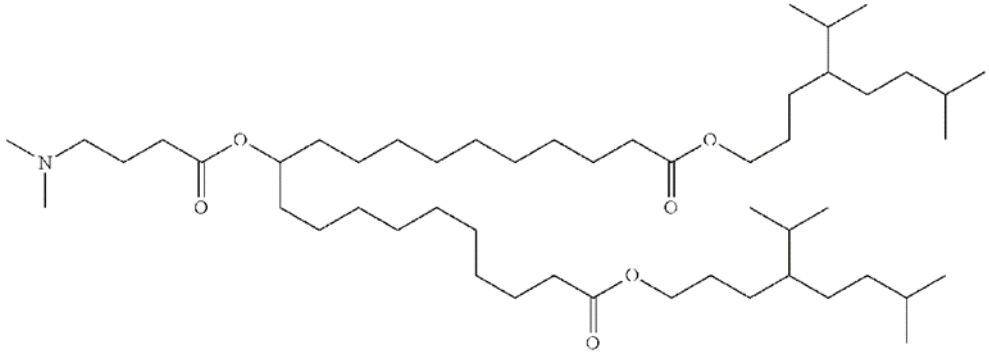


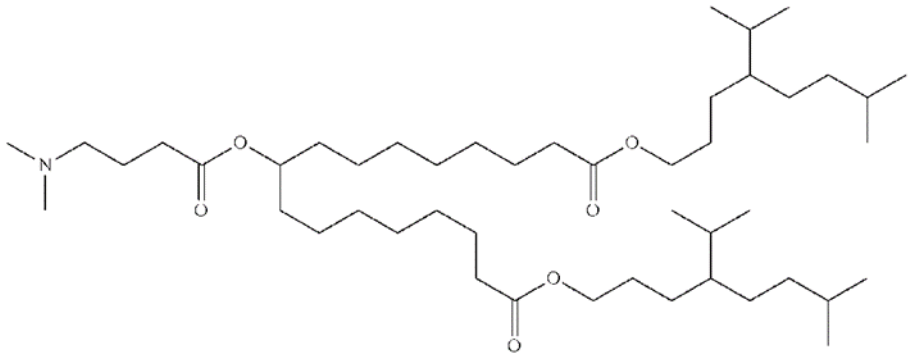


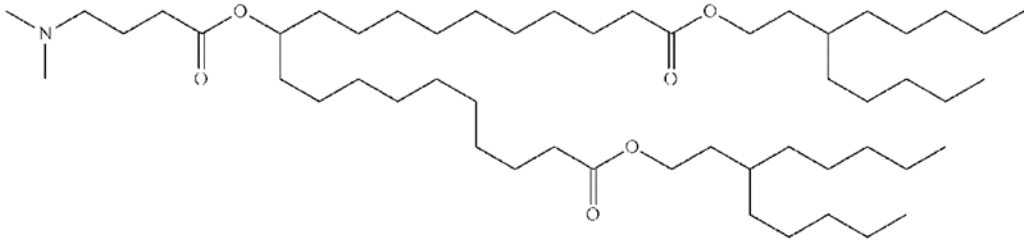


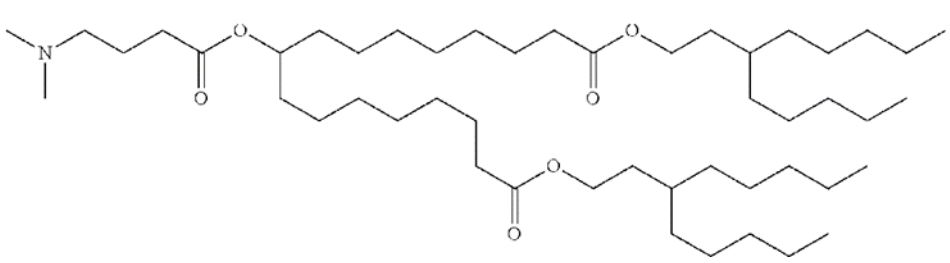


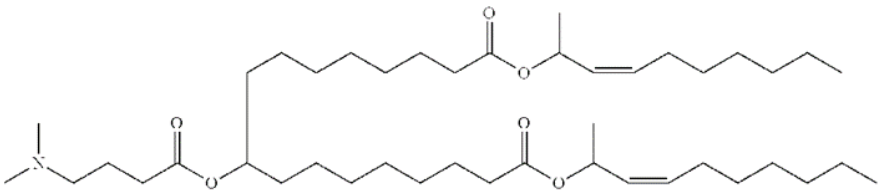
En una modalidad, el lípido catiónico tiene una estructura de uno de los siguientes compuestos y sus sales:

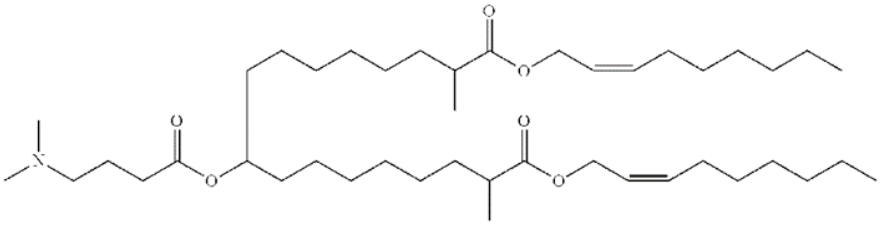


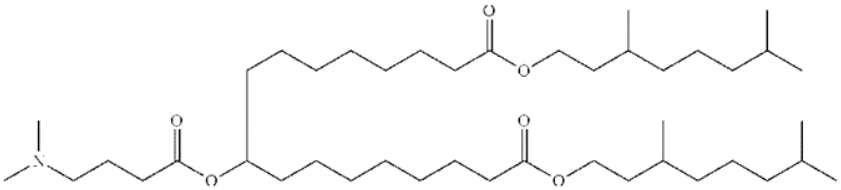


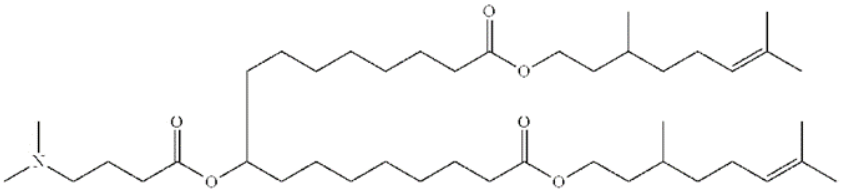


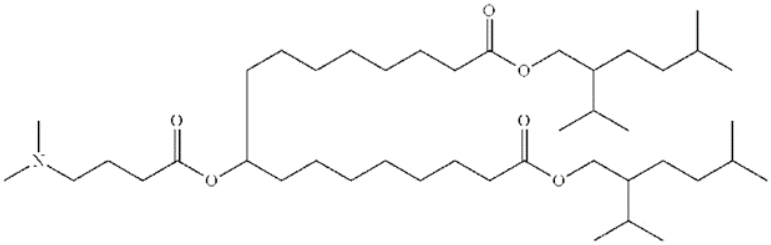


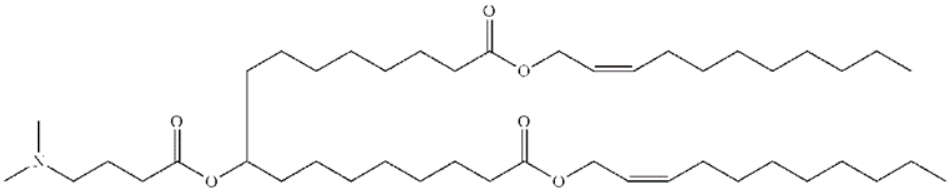


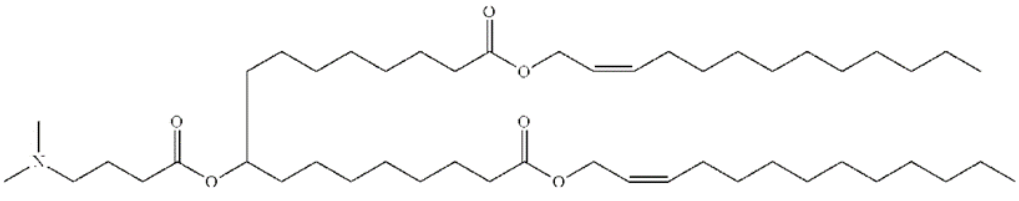


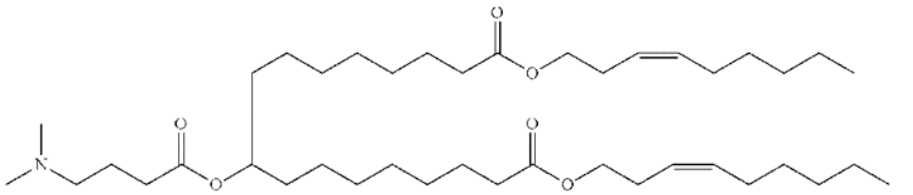


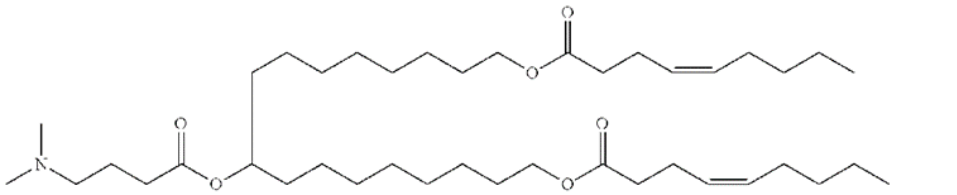


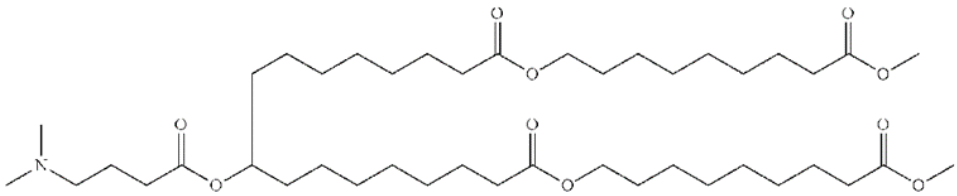


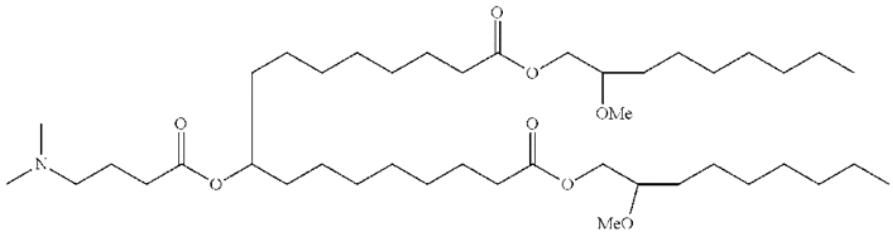


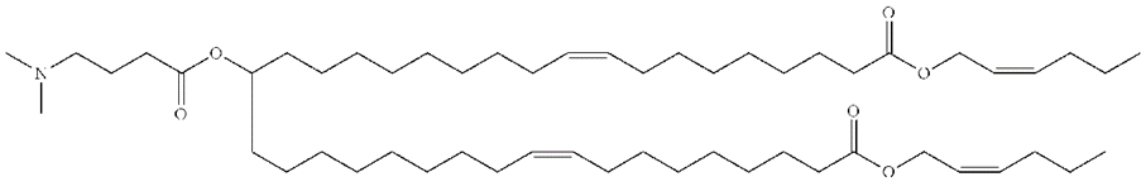


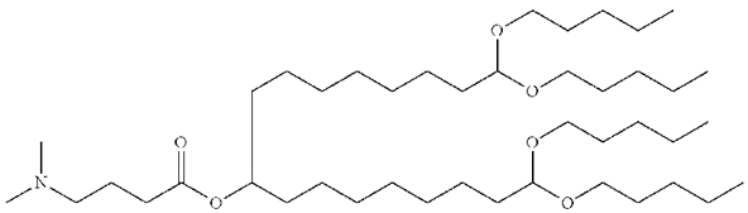


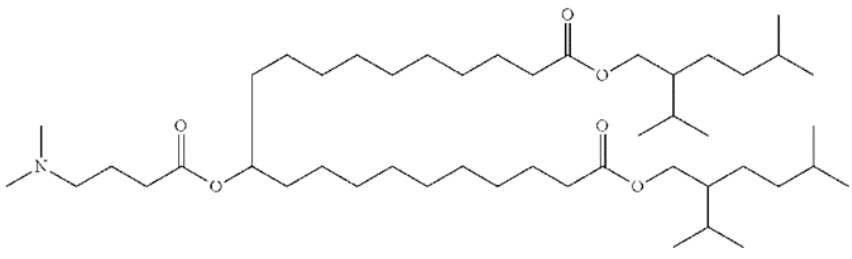


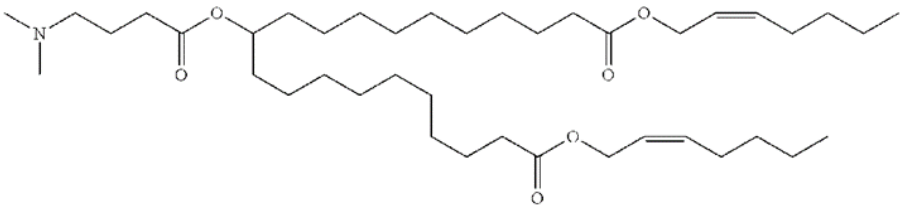


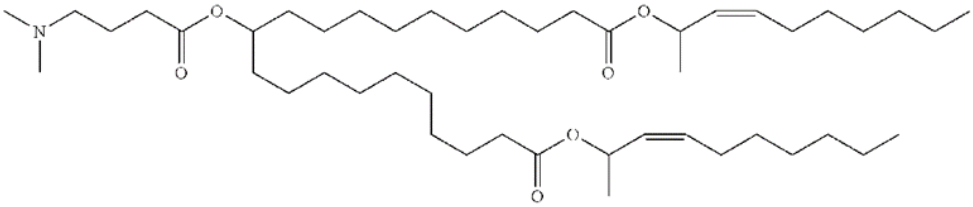

OMe
MeO

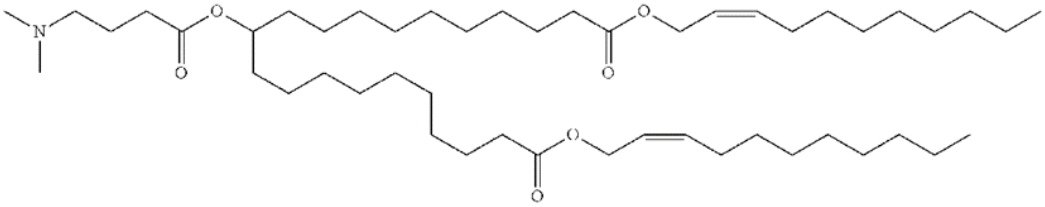


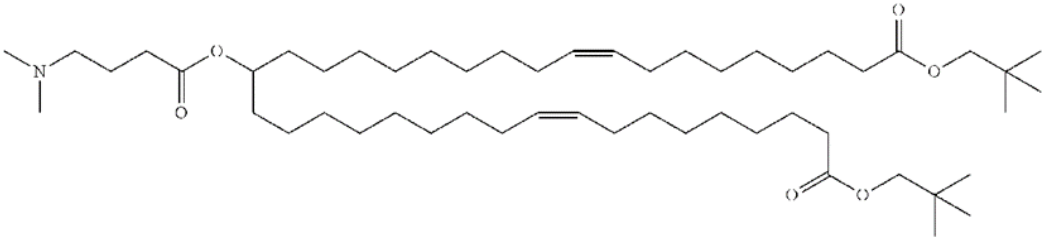


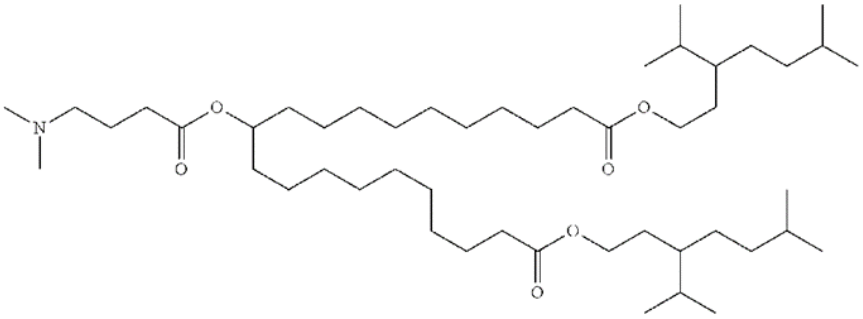


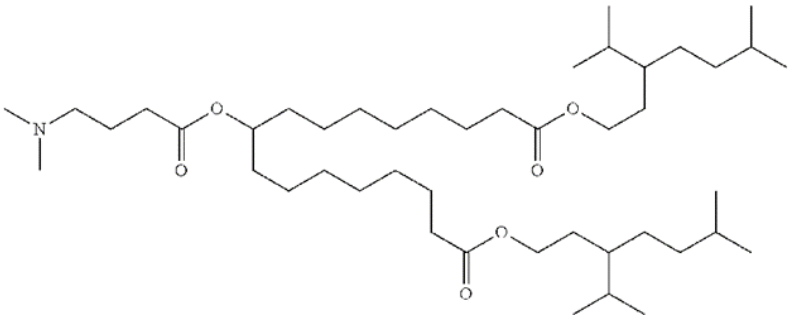




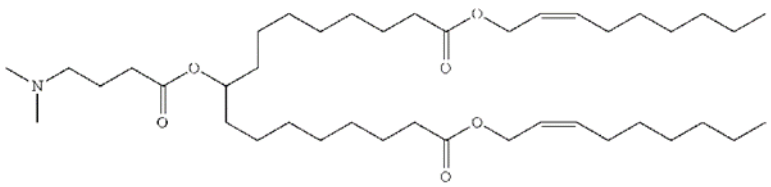


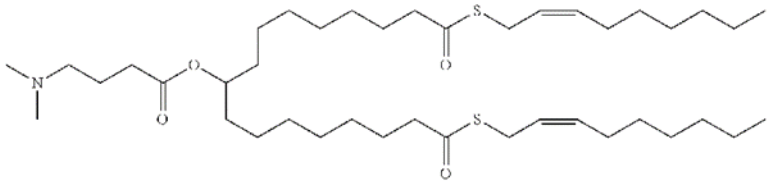


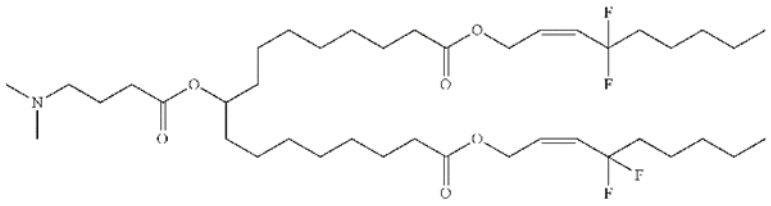


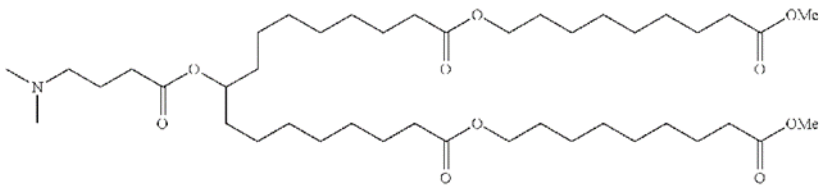


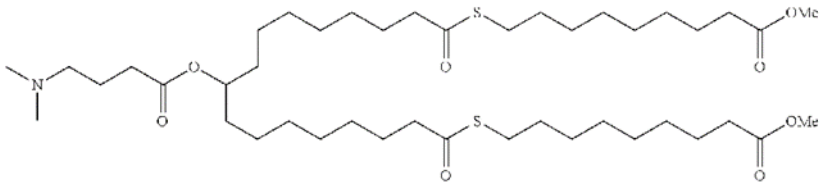
En una modalidad, el lípido catiónico tiene una estructura de uno de los siguientes compuestos y sus sales:

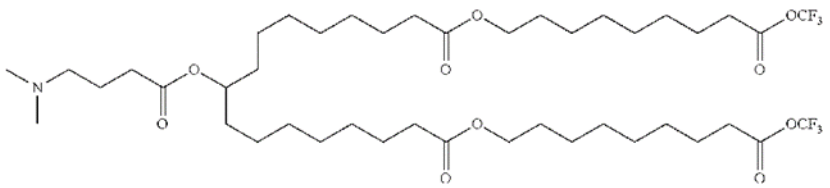


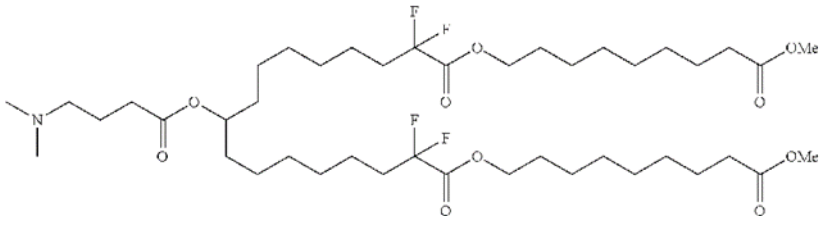


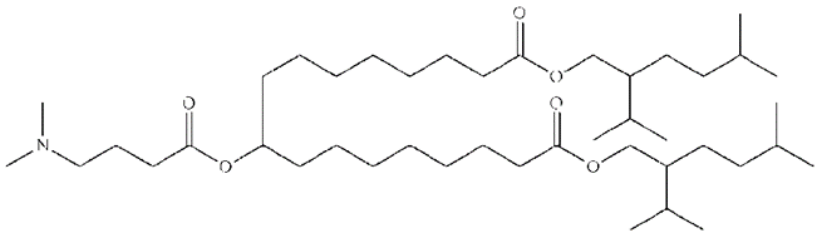


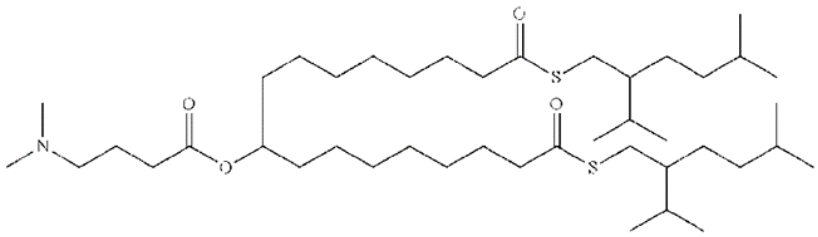


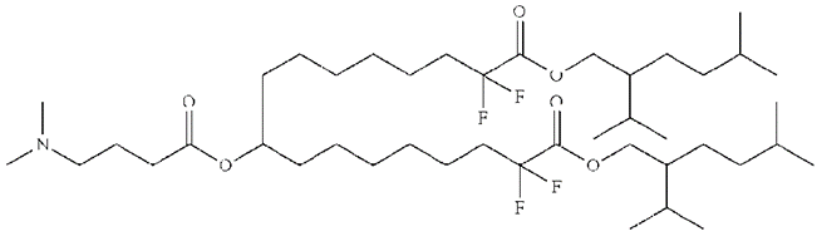


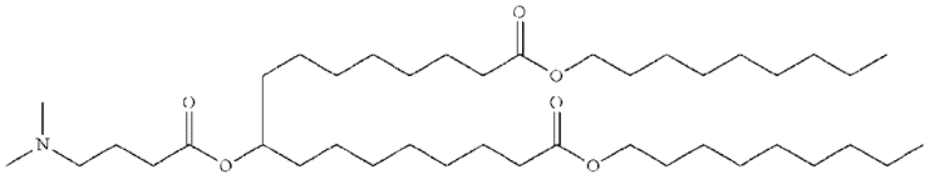


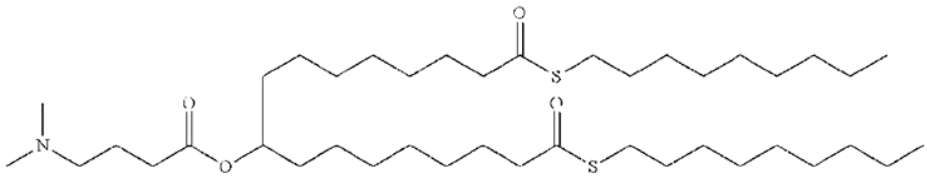


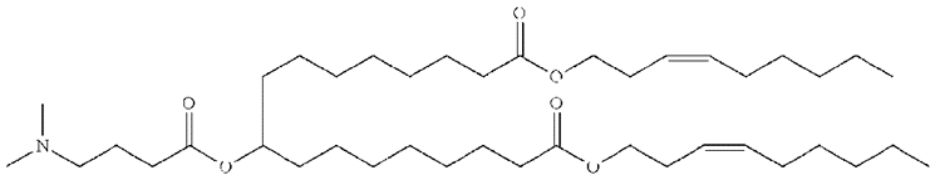


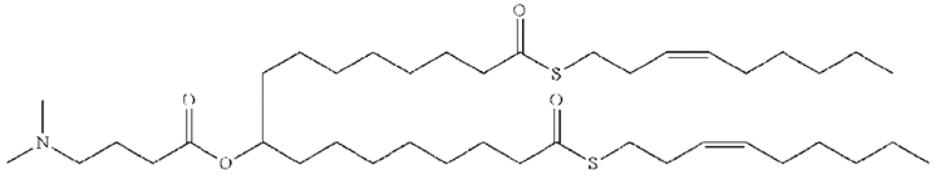


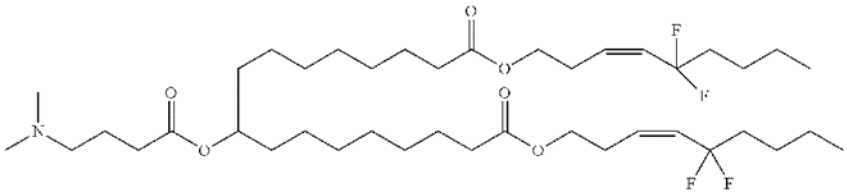


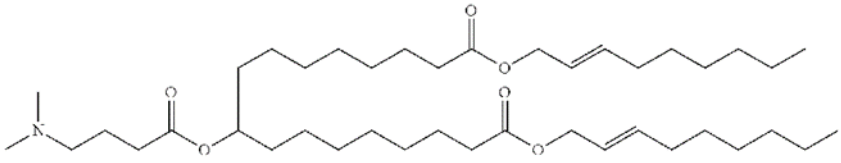


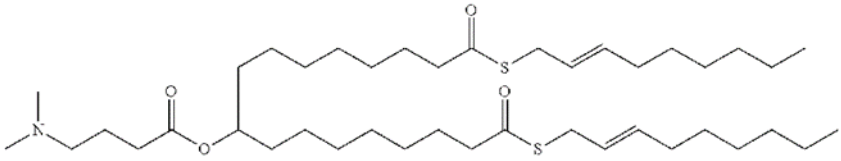


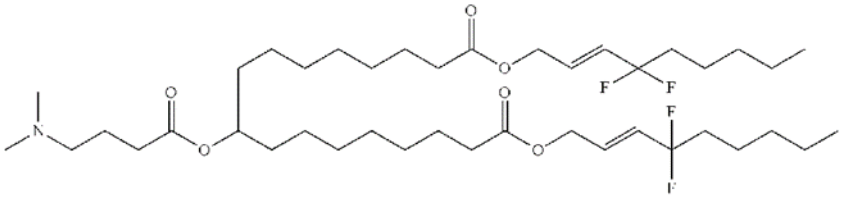


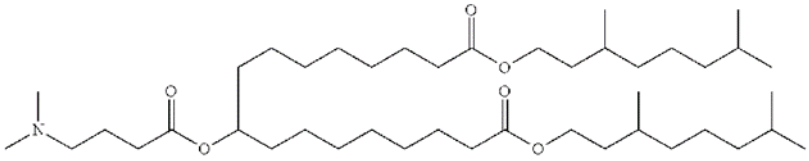


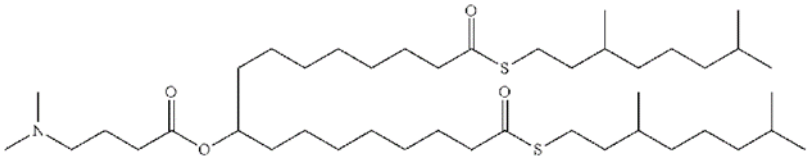


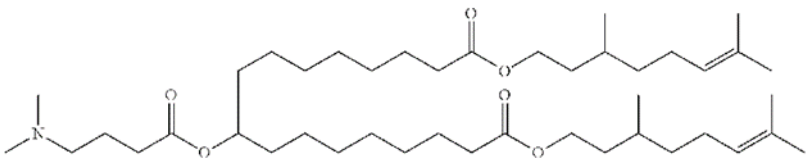


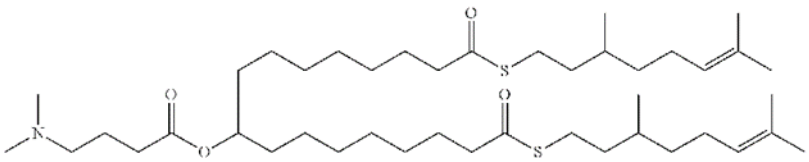


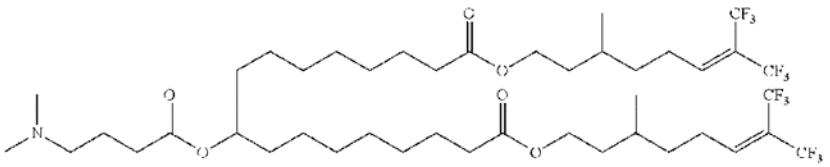


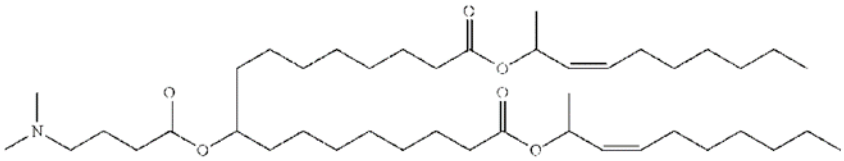


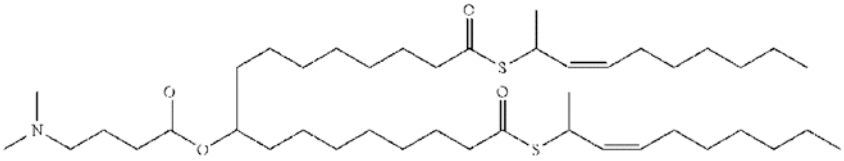


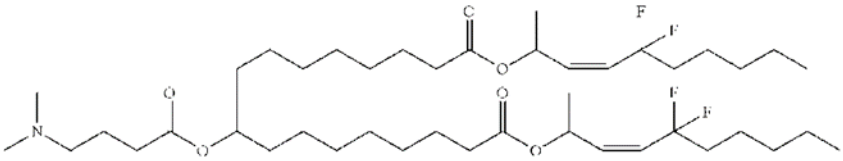


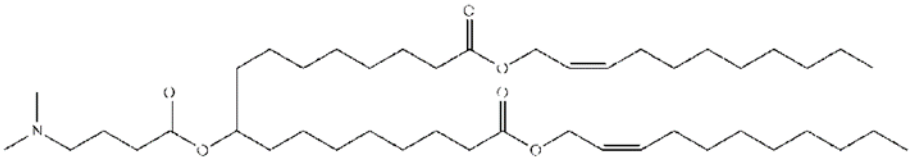


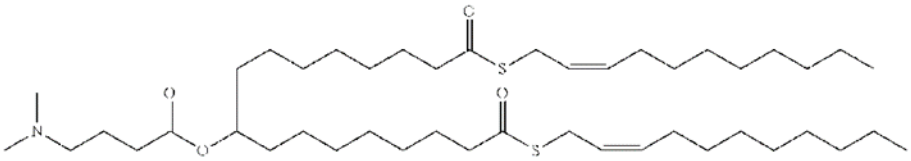


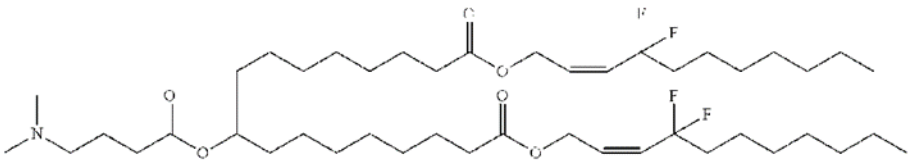


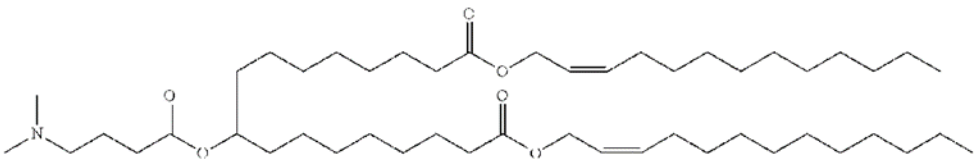


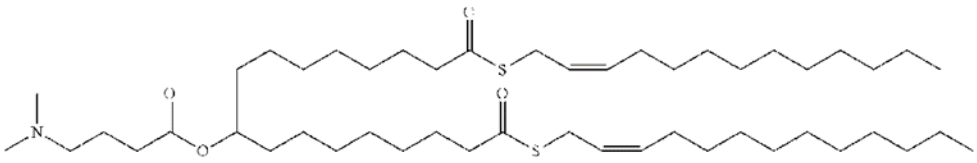


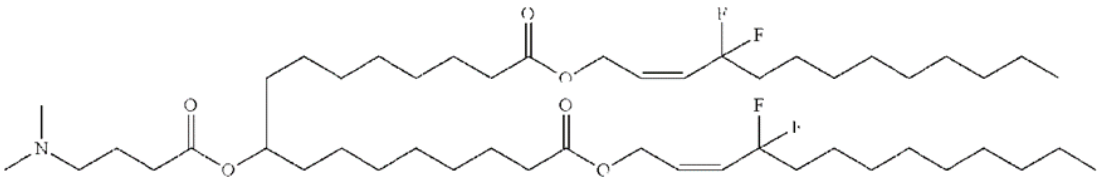


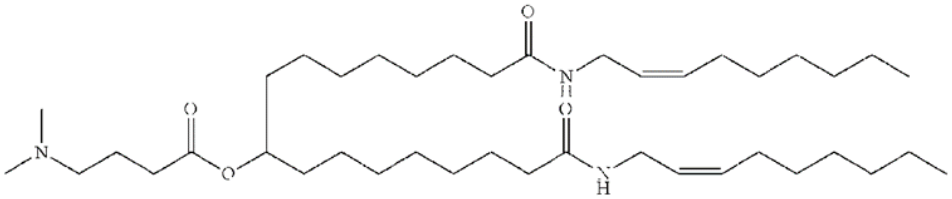


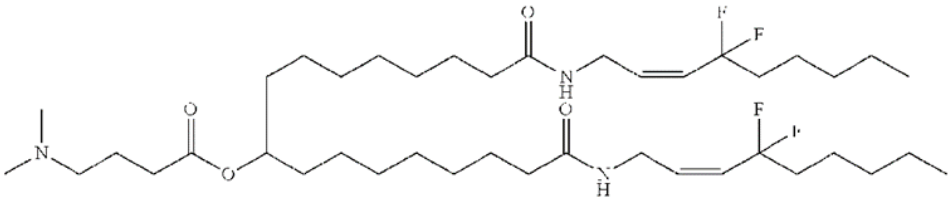


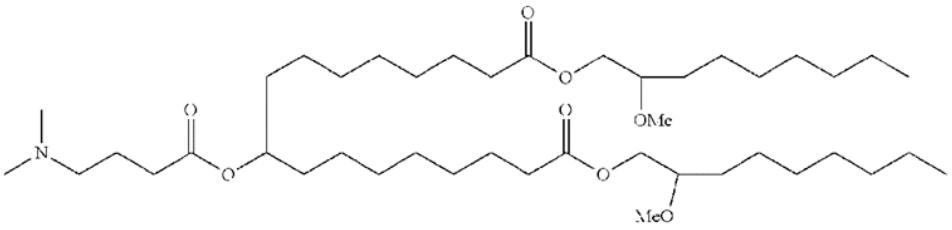


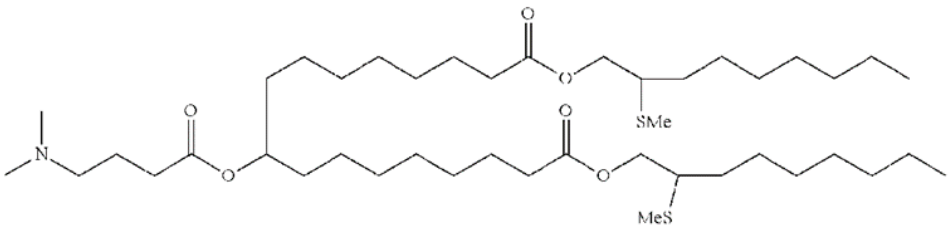


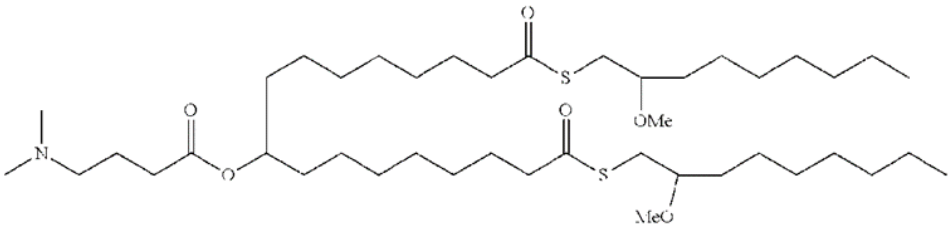


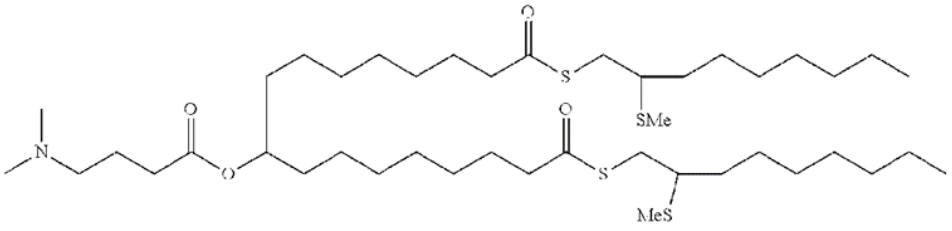


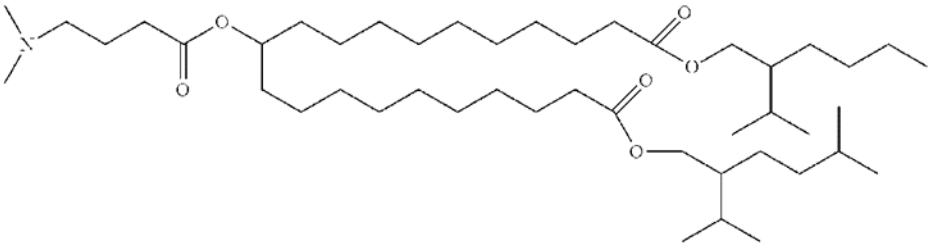


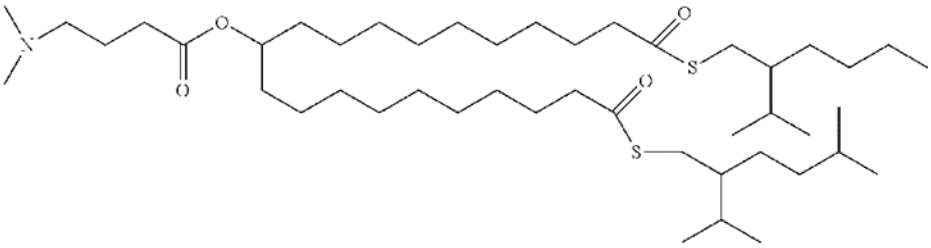


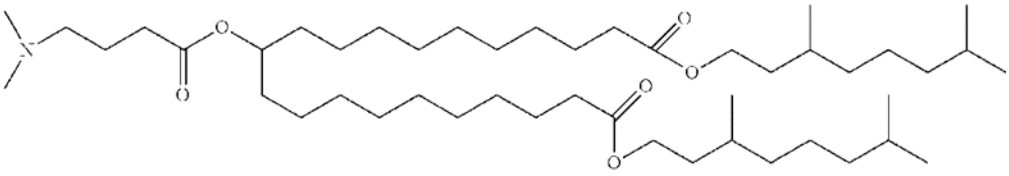


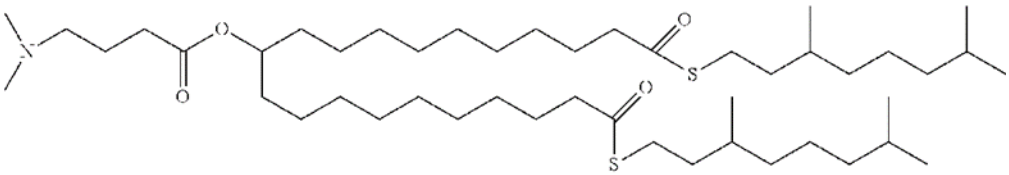


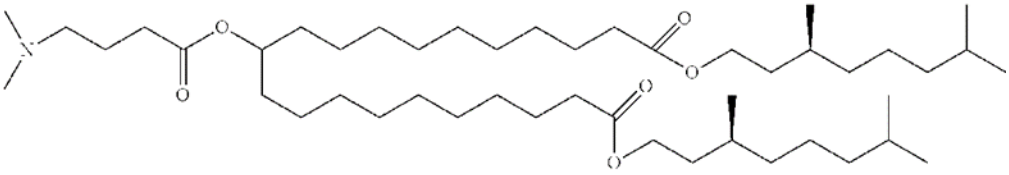


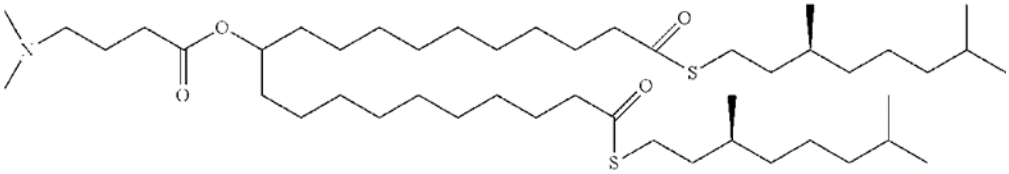




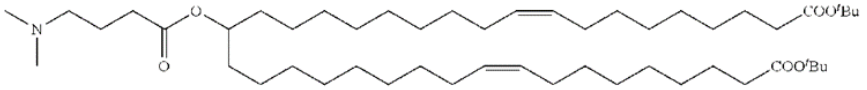


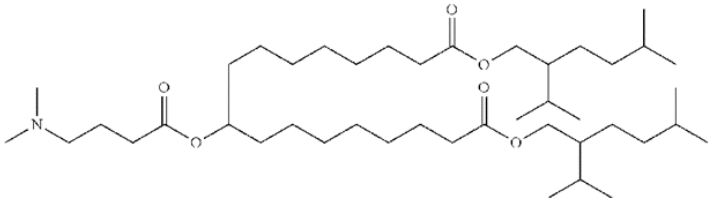


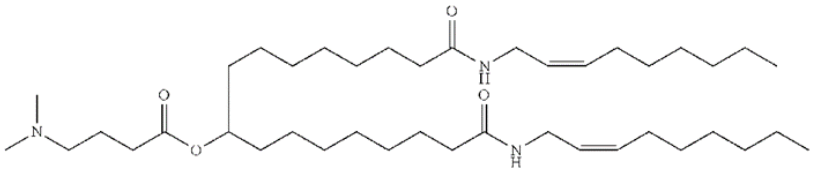


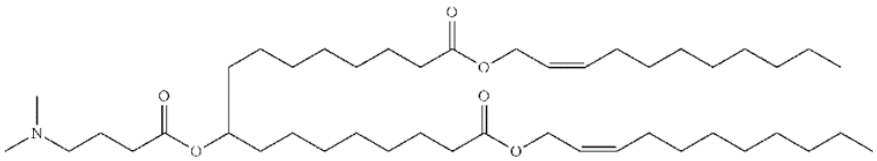


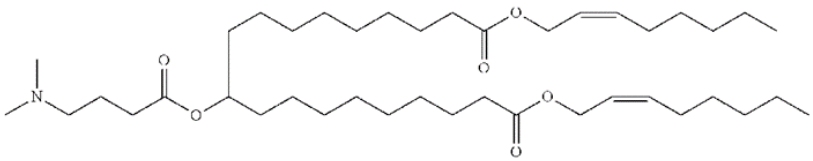
En una modalidad, el lípido catiónico tiene una estructura de uno de los siguientes compuestos y sus sales:

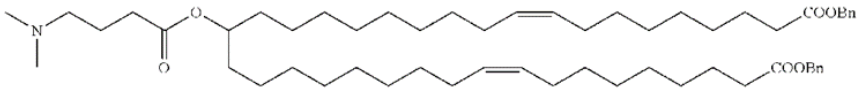


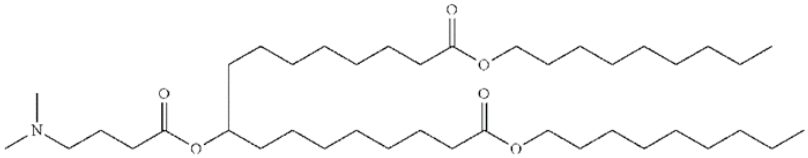


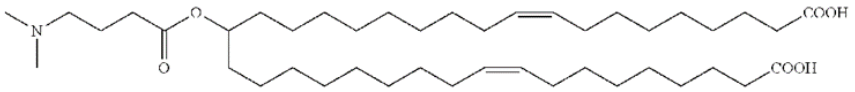


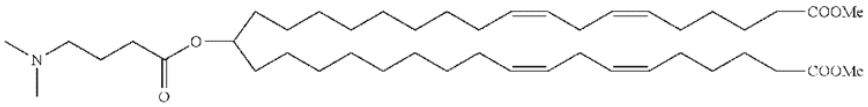


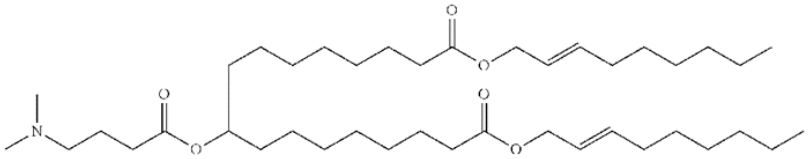




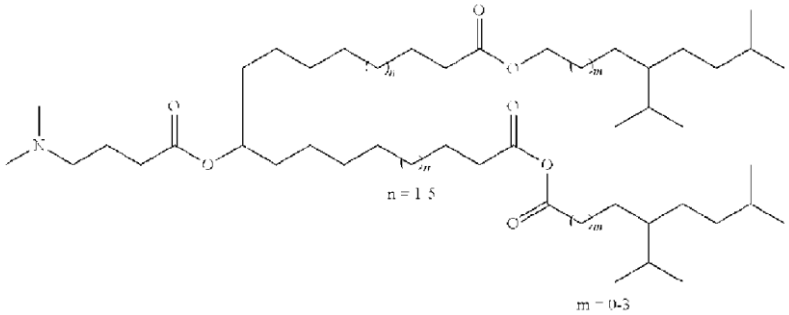


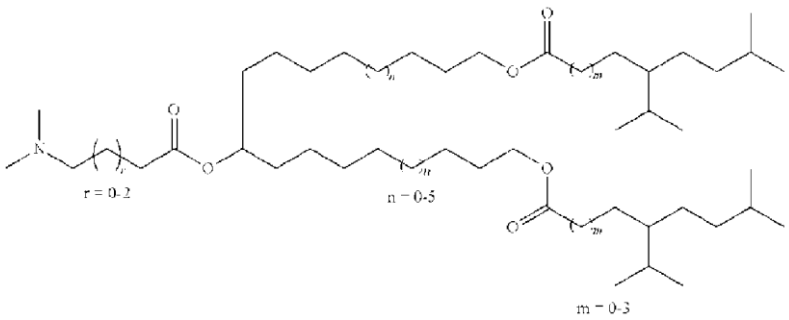


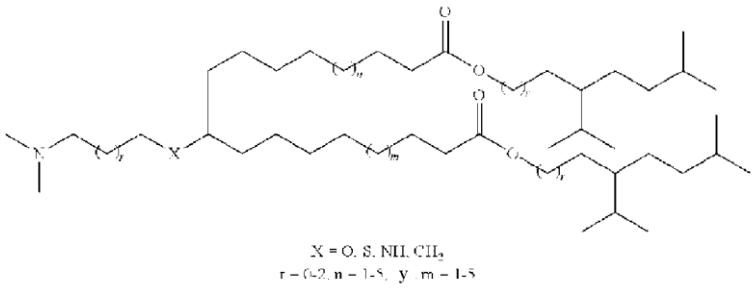


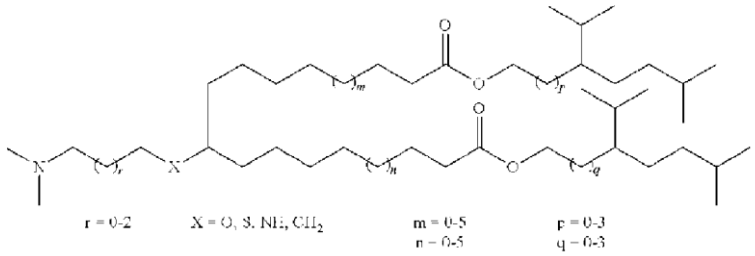


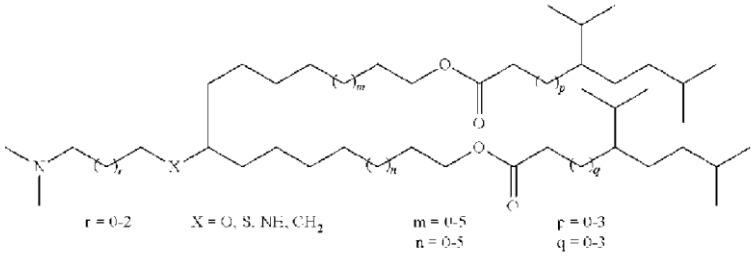
Lípidos catiónicos representativos adicionales incluye, pero no están limitados a:

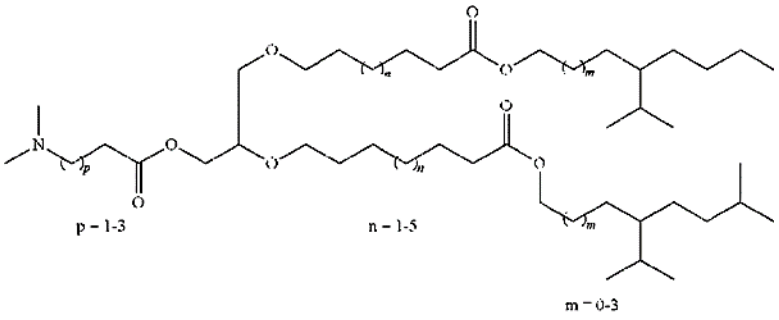


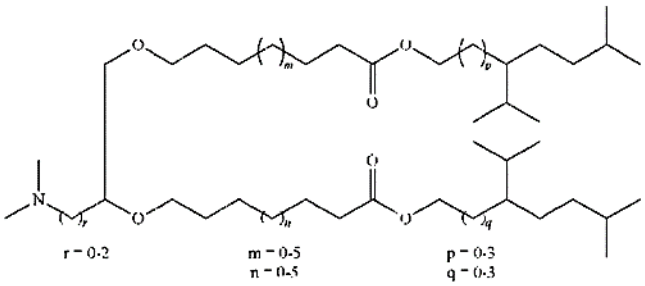


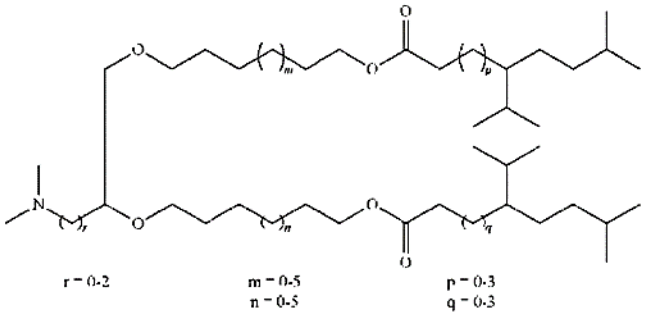


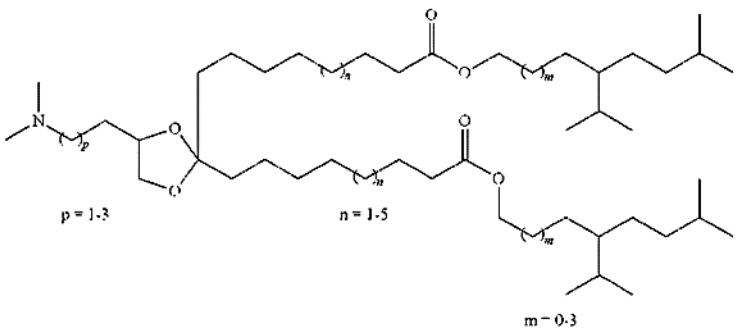


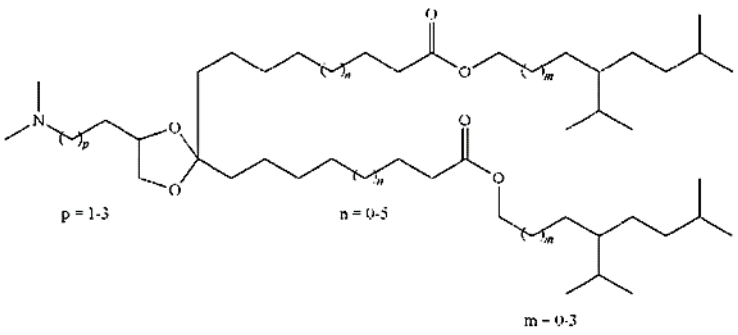


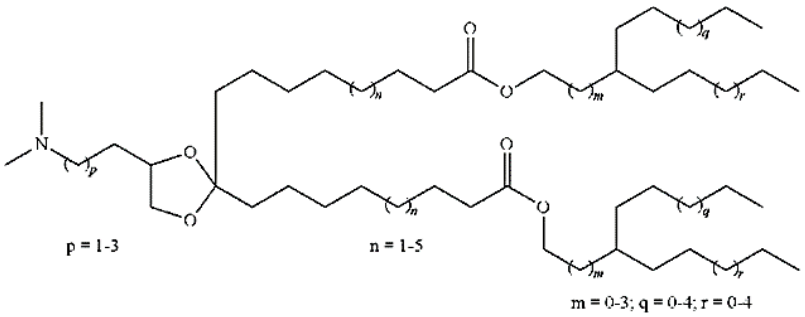

p = 1-3
n = 1-5
m = 0-3

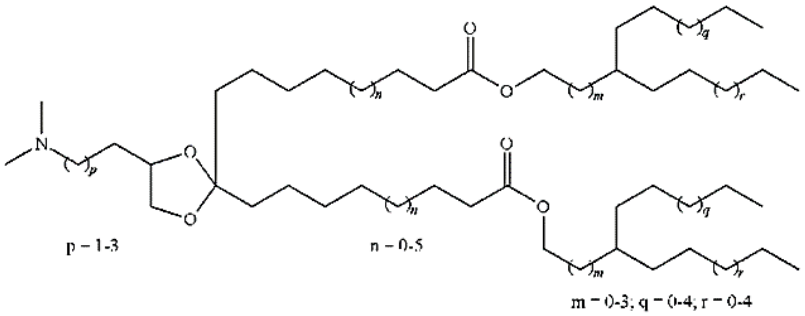

r = 0-2
m = 0-5
n = 0-5
p = 0-3
q = 0-3

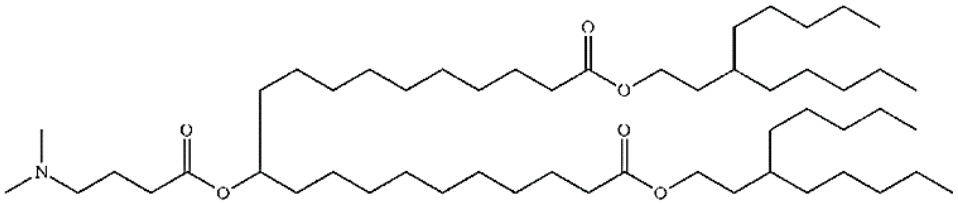

r = 0-2
m = 0-5
n = 0-5
p = 0-3
q = 0-3

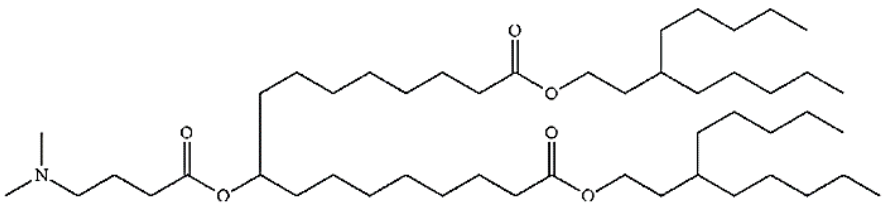

p = 1-3
n = 1-5
m = 0-3

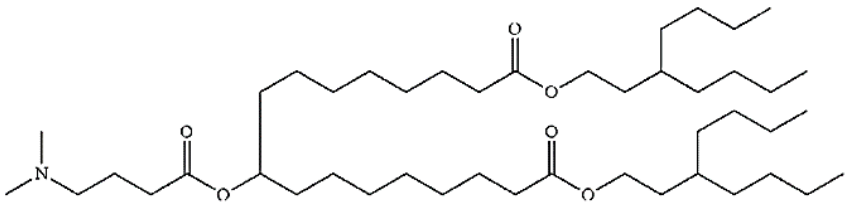

p = 1-3
n = 0-5
m = 0-3

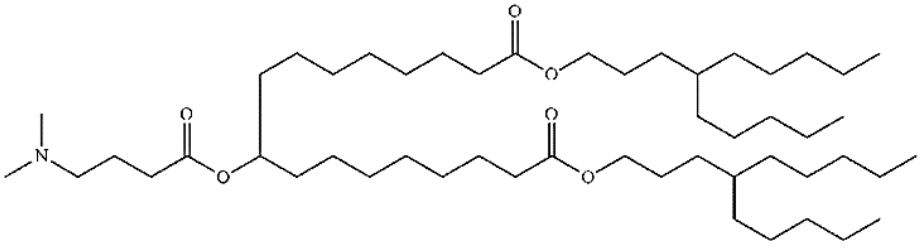

p = 1-3
n = 1-5
m = 0-3; q = 0-4; r = 0-4

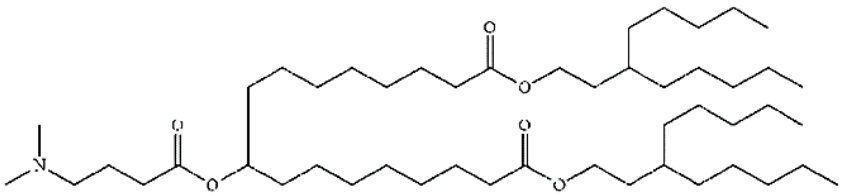

p = 1-3
n = 0-5
m = 0-3; q = 0-4; r = 0-4

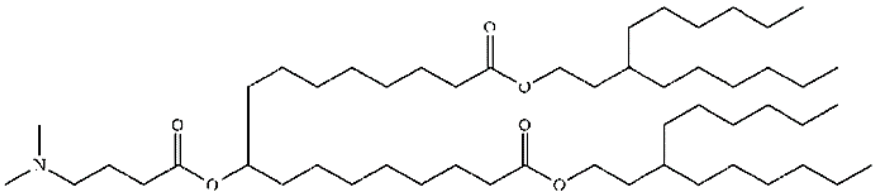


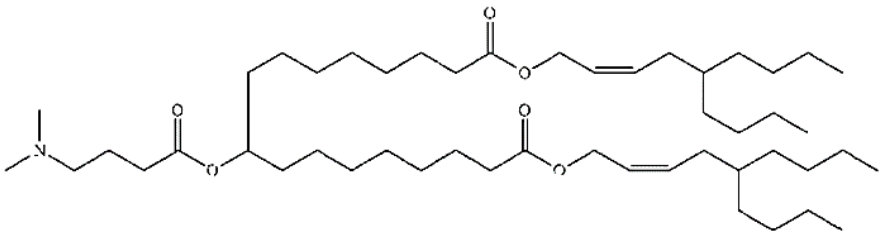


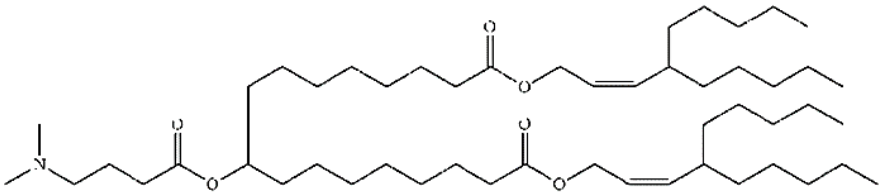


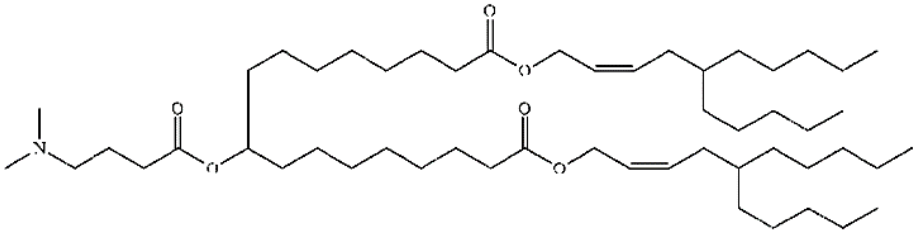


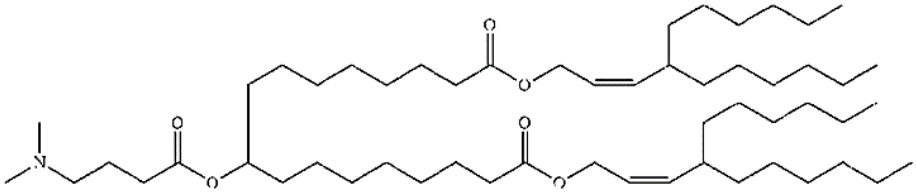


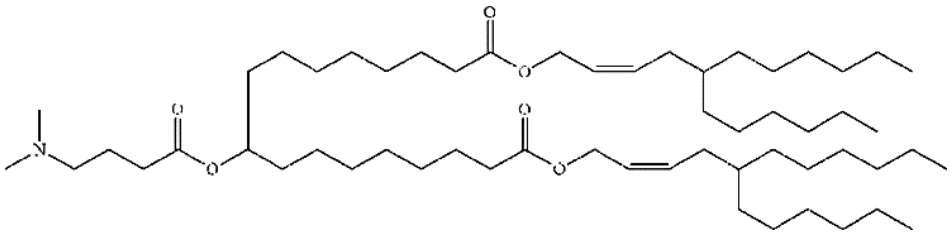


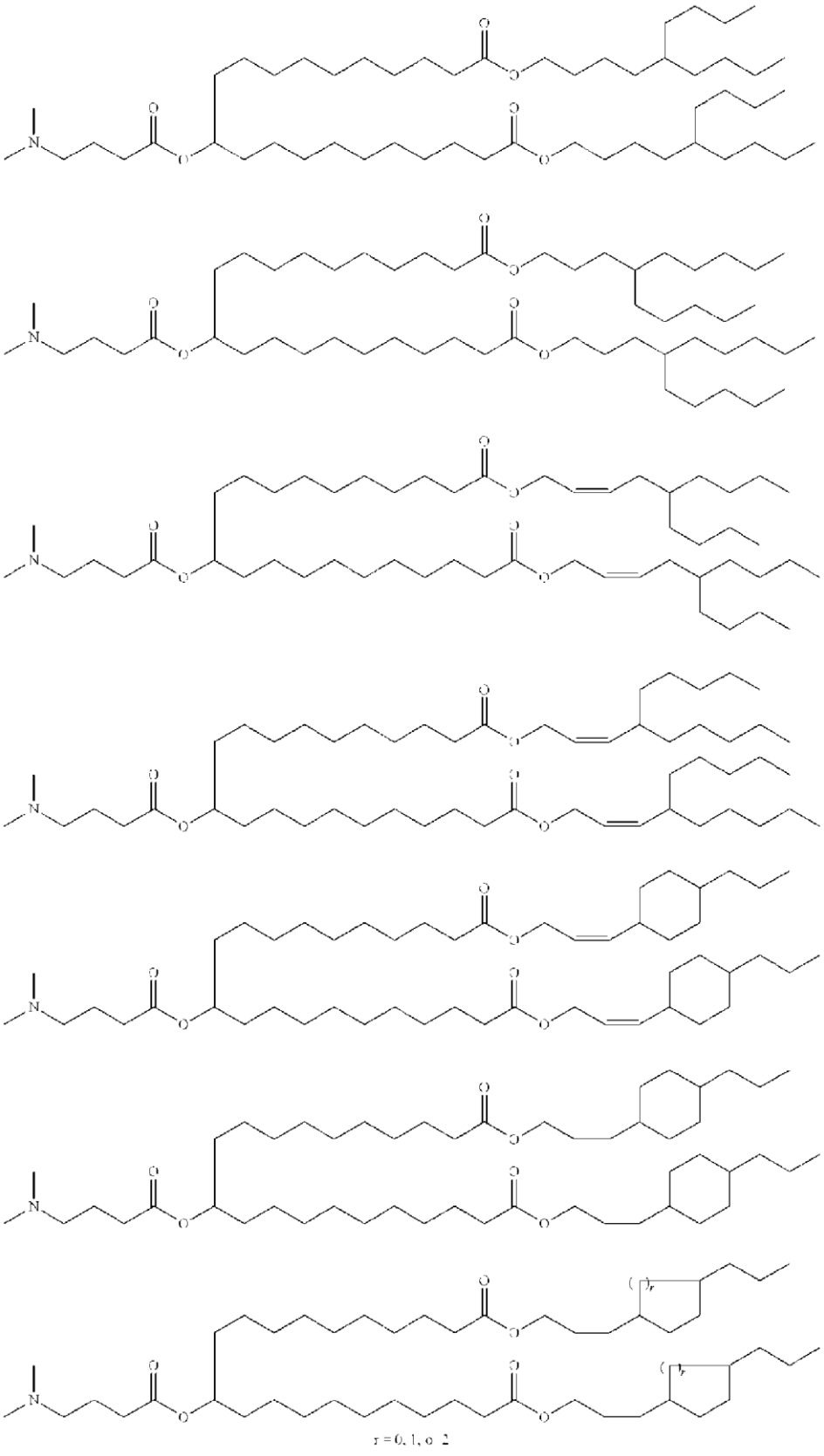


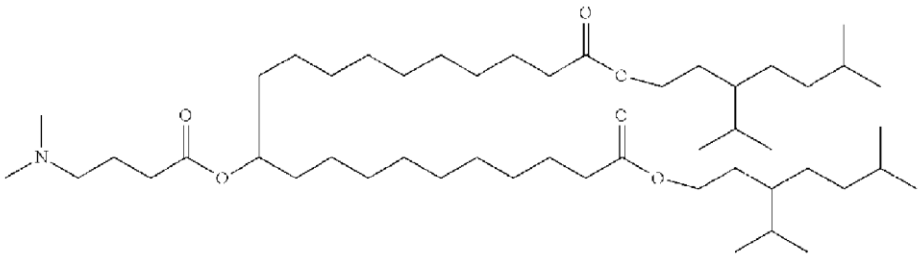




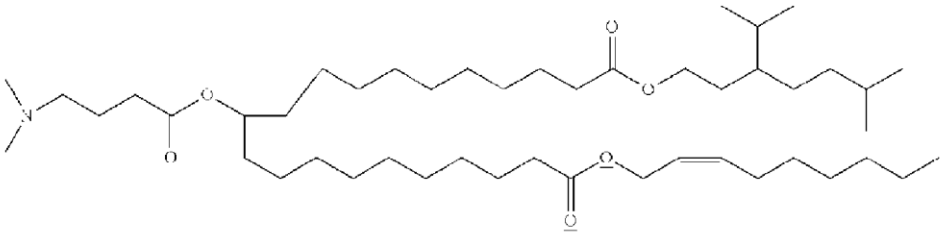


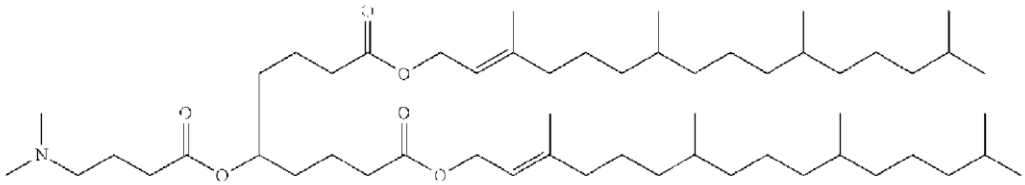


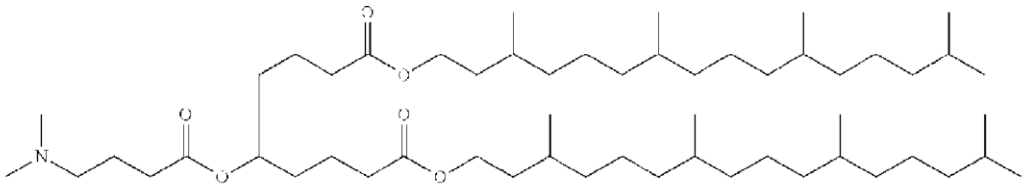

r = 0, 1, o 2

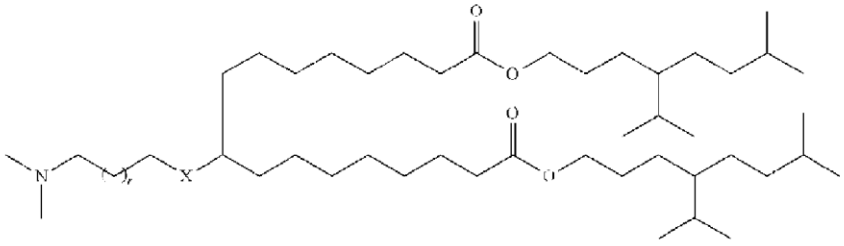


z

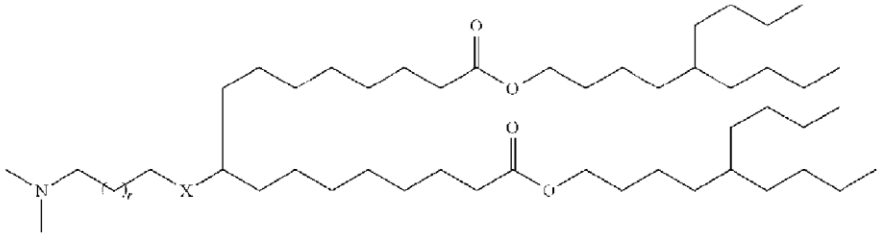




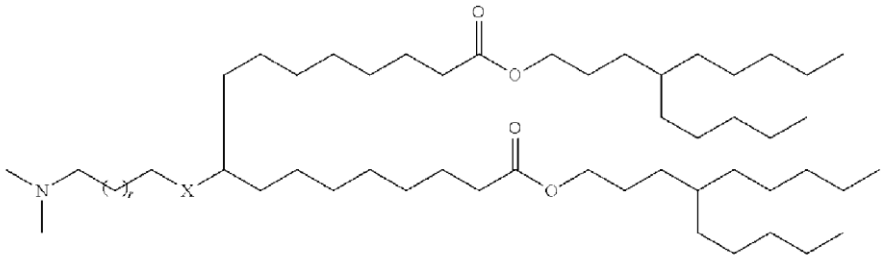




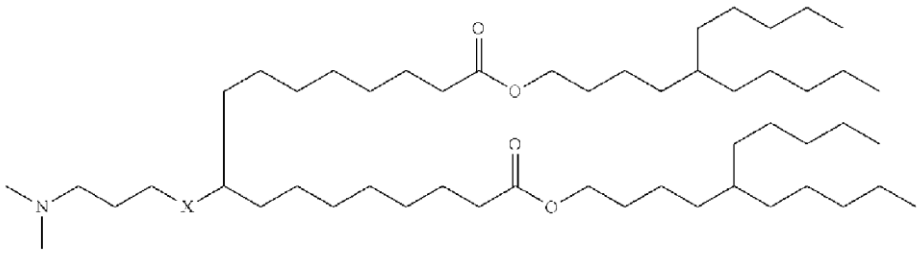
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, o 2



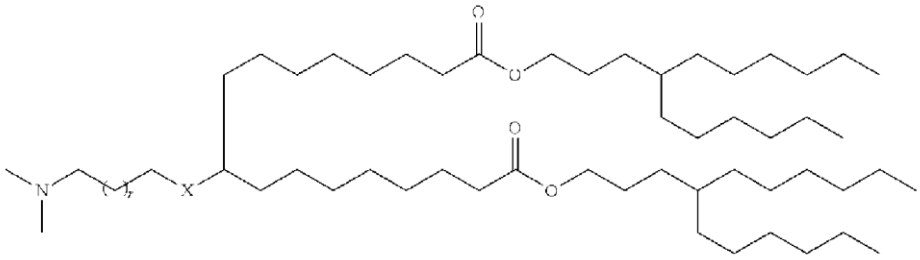
X = O, S. NH. CH_2
r = 0, 1. o 2



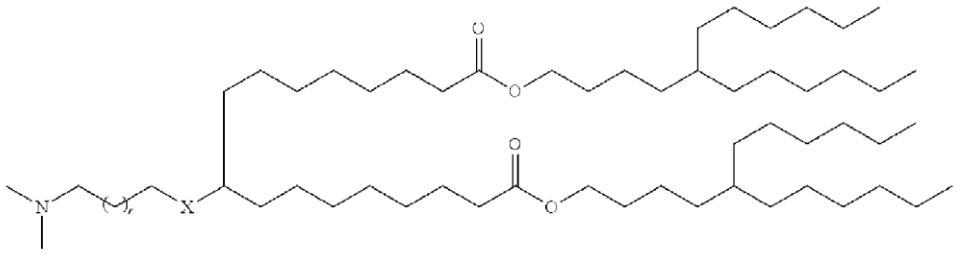
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



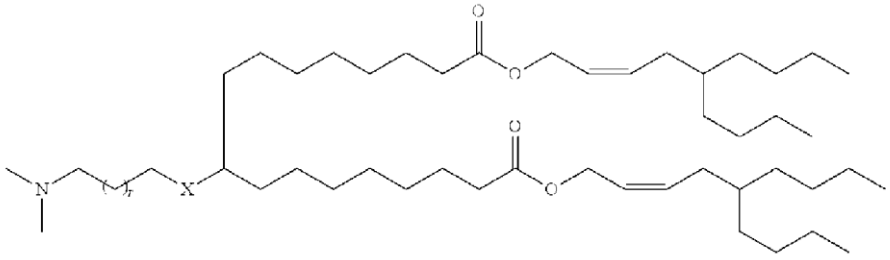
X = O, S, NH, CH_2



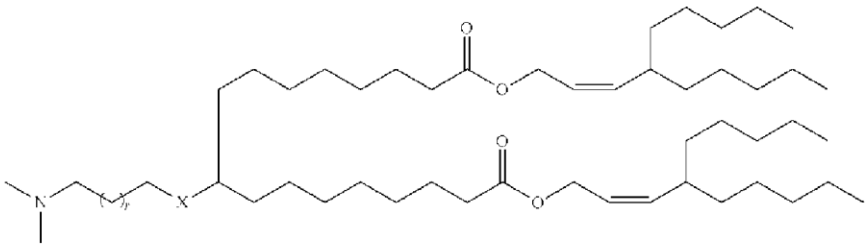
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, or 2



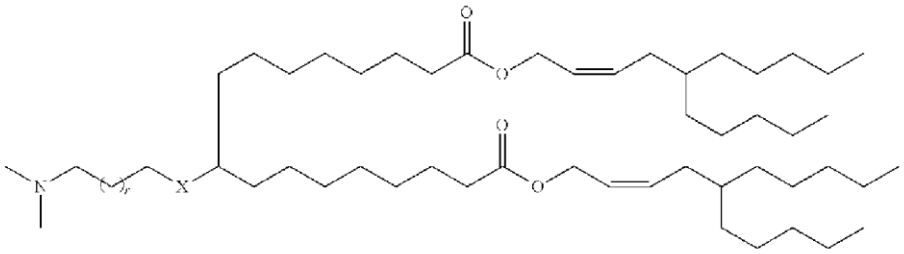
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



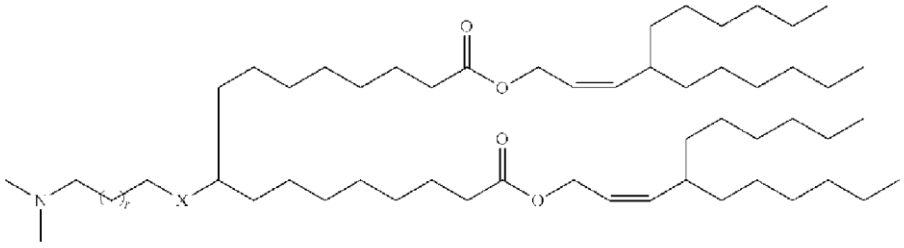
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



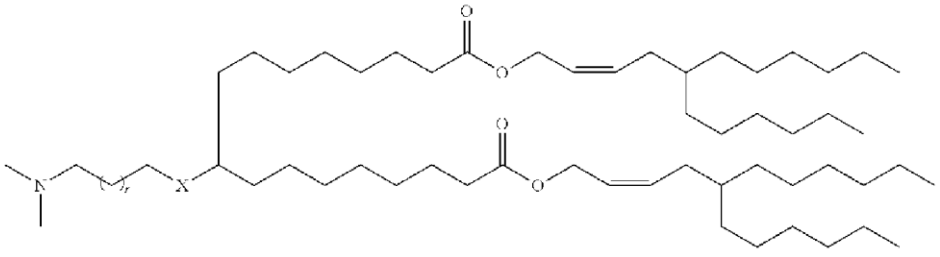
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



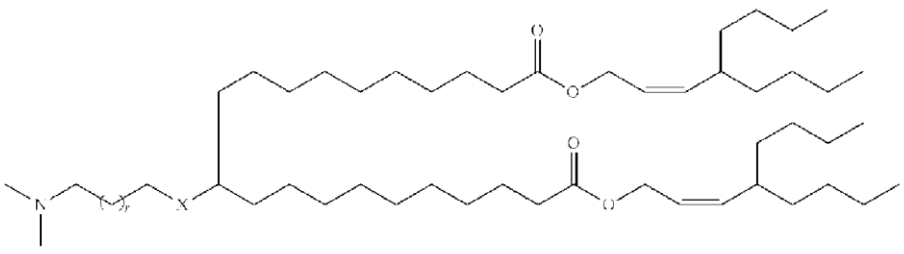
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



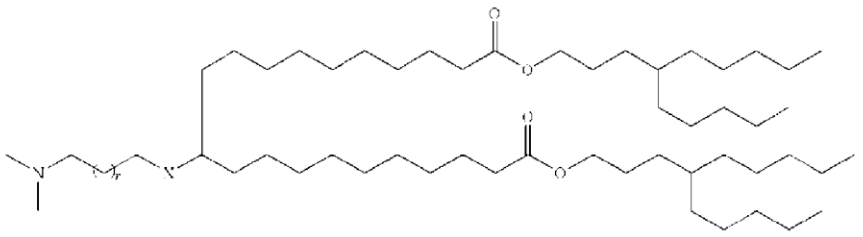
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



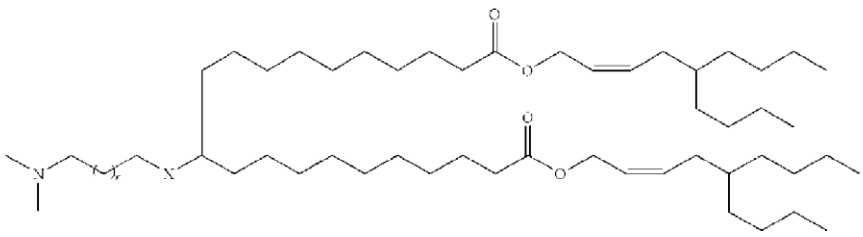
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



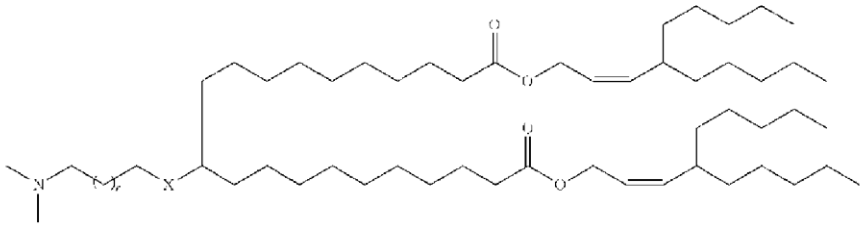
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



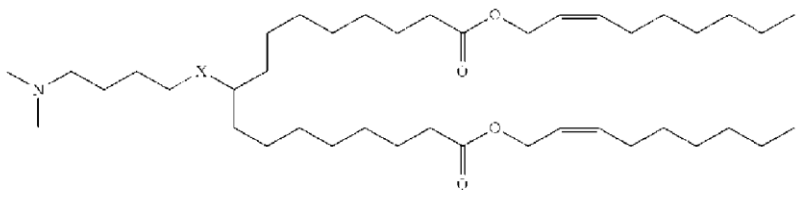
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



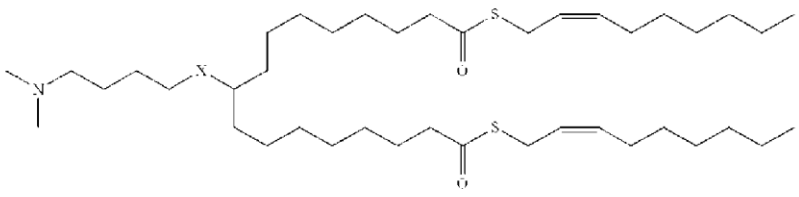
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



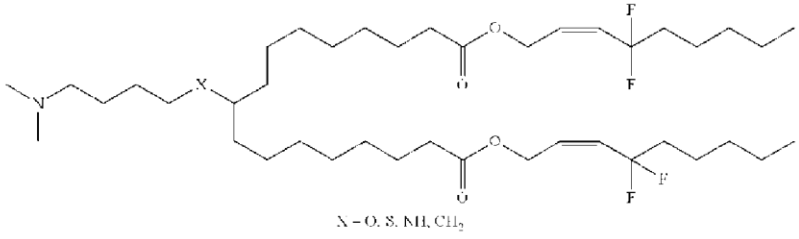
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, or 2



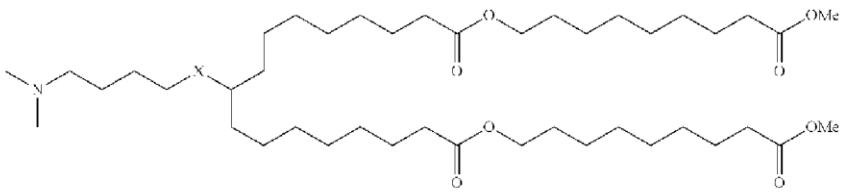
X = O, S, NH, CH_2



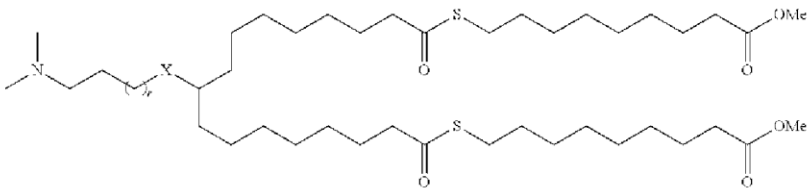
X = O, S, NH, CH_2



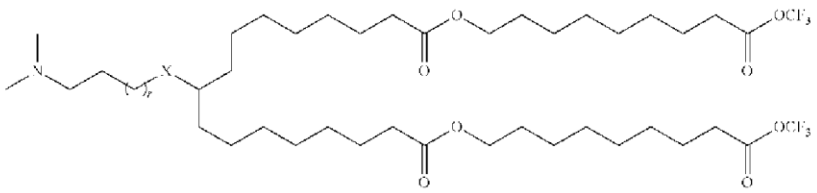
X = O, S, NH, CH_2



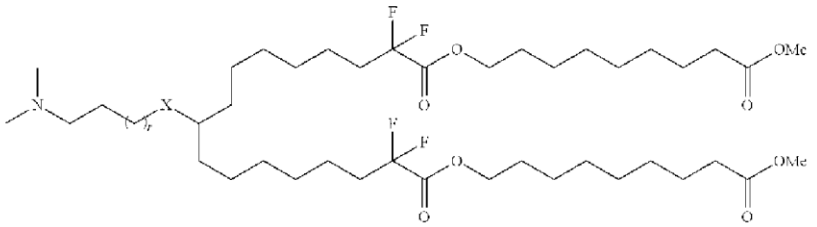
X = O, S, NH, CH2



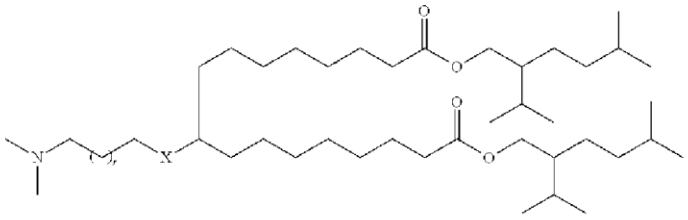
X = O, S, NH, CH_2
r = 0, 1, o 2



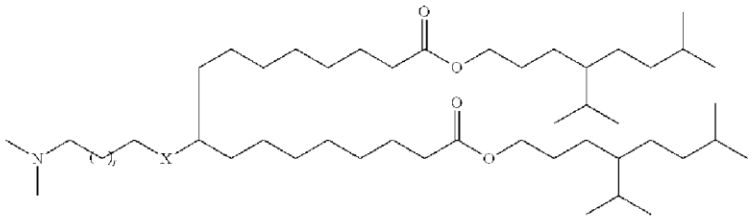
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, o 2



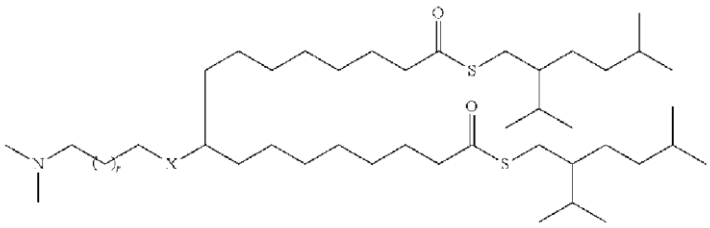
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, o 2



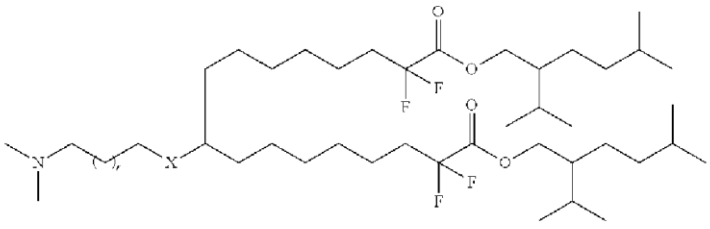
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, o 2



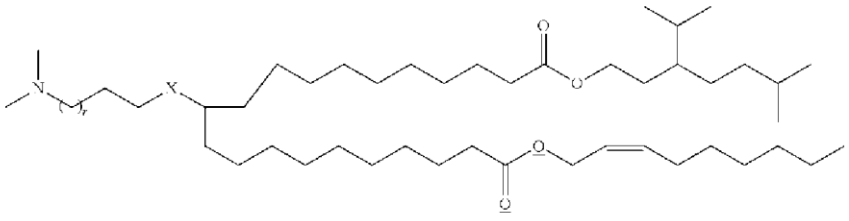
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, o 2



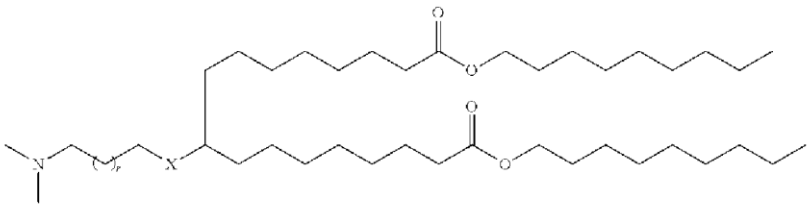
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, or 2



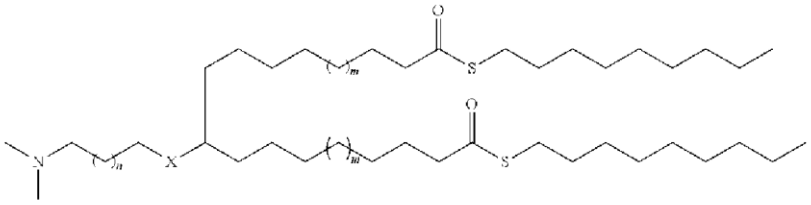
r = 0, 1, or 2



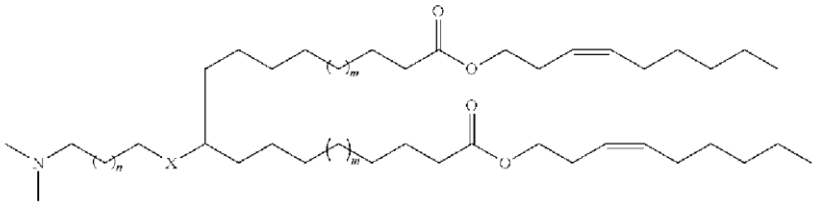
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, or 2



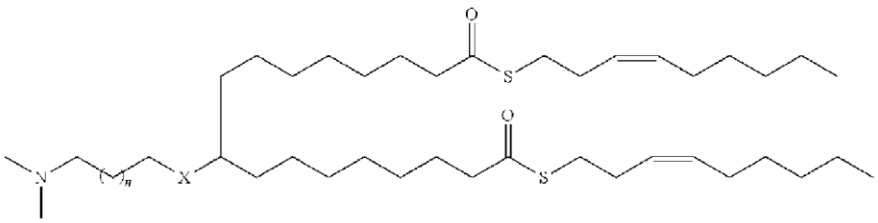
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, or 2



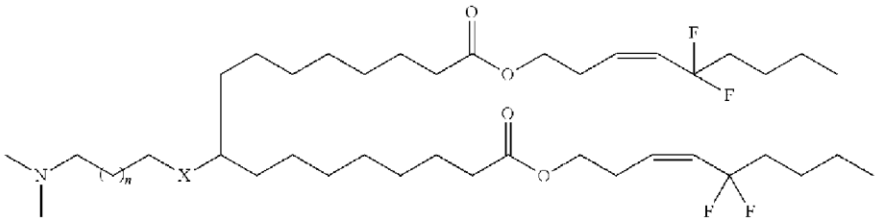
m = 0-5, n = 0, 1, or 2



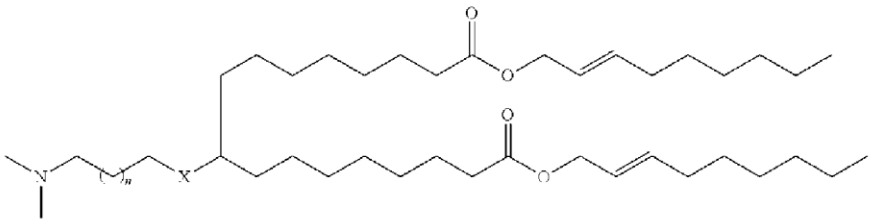
X = O, S, NR, CH_2
m = 0-5, n = 0, 1, or 2



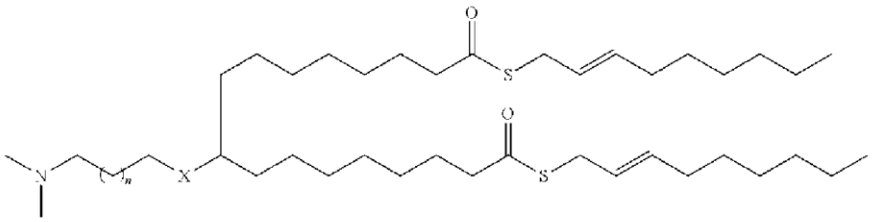
n = 0, 1, o 2



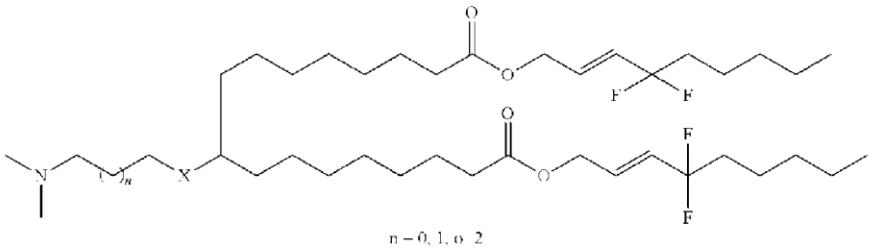
n = 0, 1, o 2



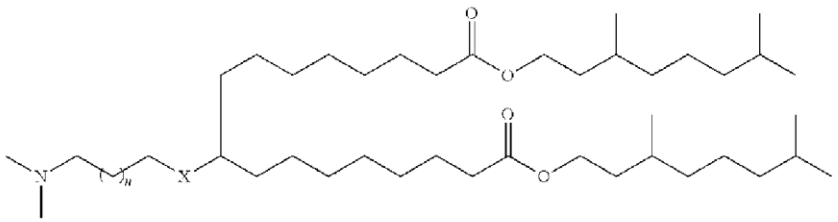
n = 0, 1, o 2



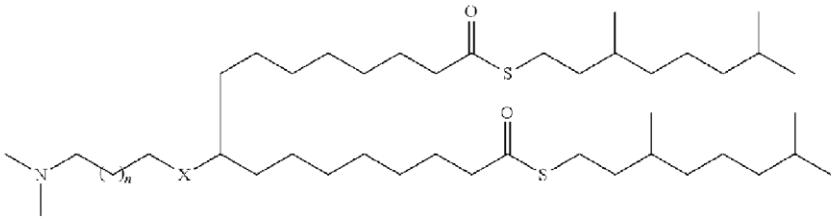
n = 0, 1, o 2



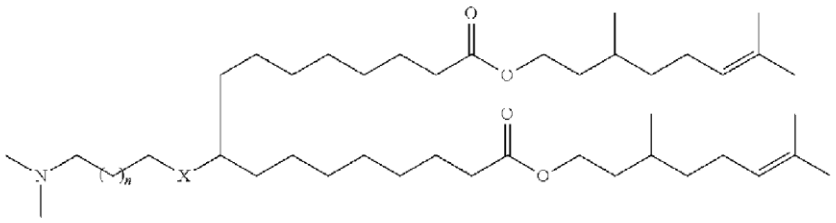
n = 0, 1, o 2



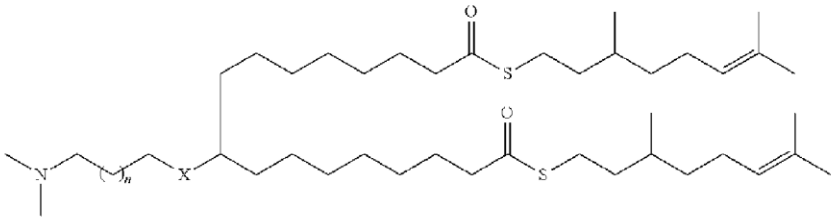
n = 0, 1, o 2



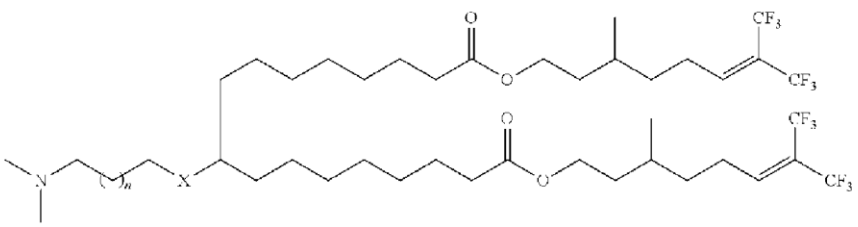
n = 0, 1, o 2



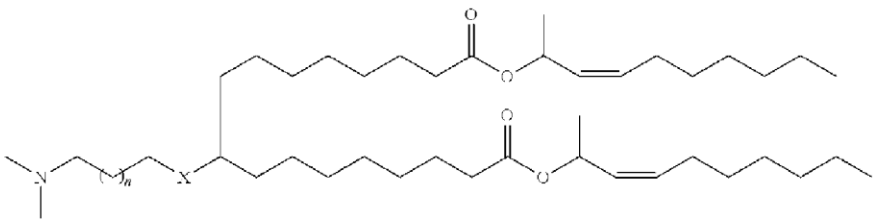
n = 0, 1, o 2



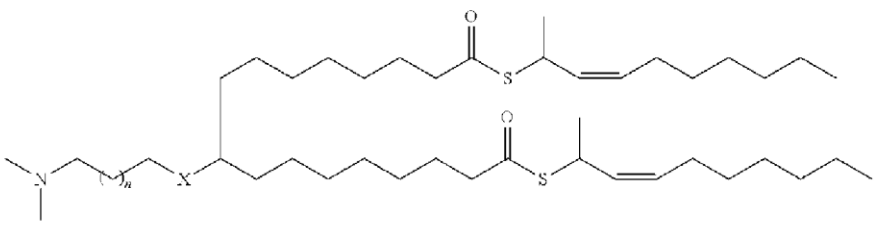
n = 0, 1, o 2



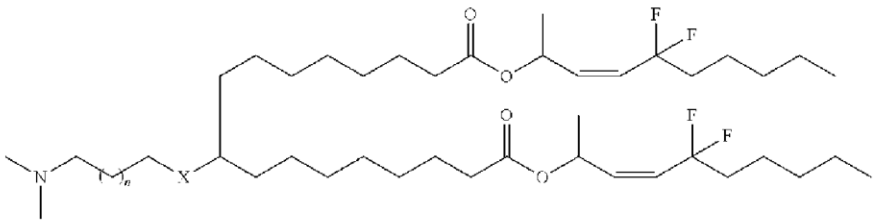
n = 0, 1, o 2



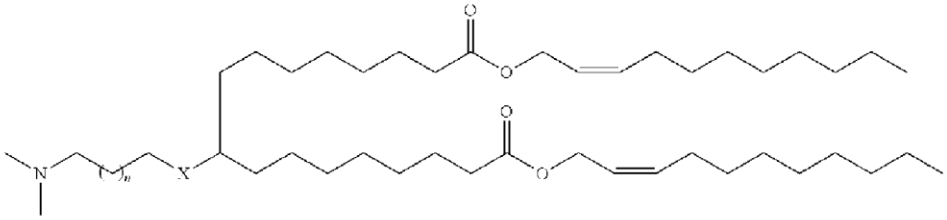
n = 0, 1, o 2



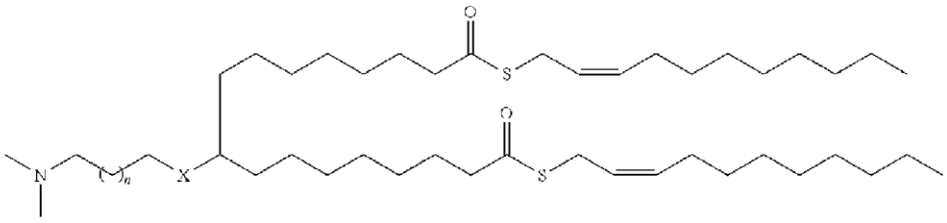
n = 0, 1, o 2



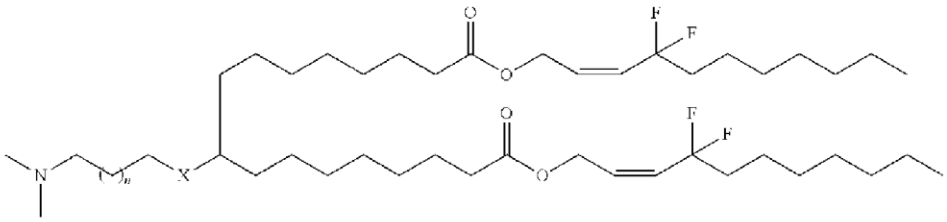
n = 0, 1, o 2



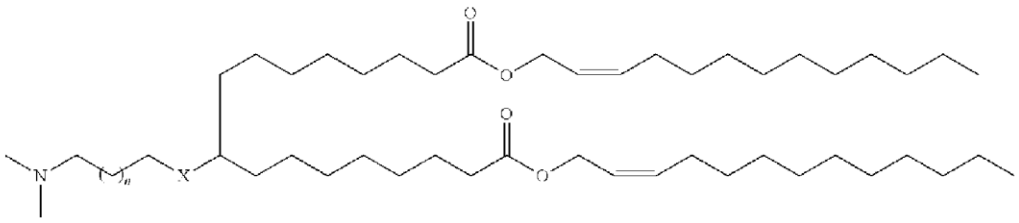
n = 0, 1, o 2



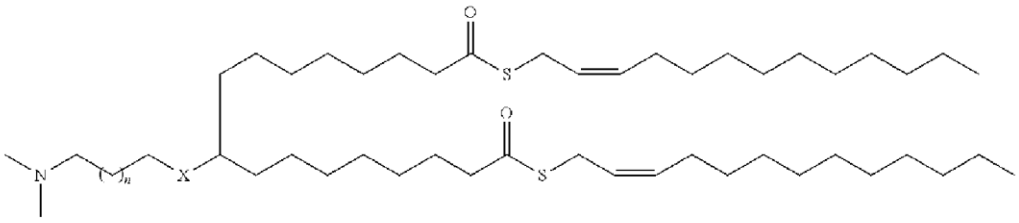
n = 0, 1, o 2



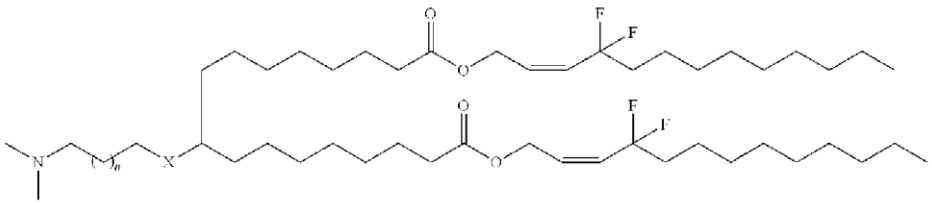
n = 0, 1, o 2



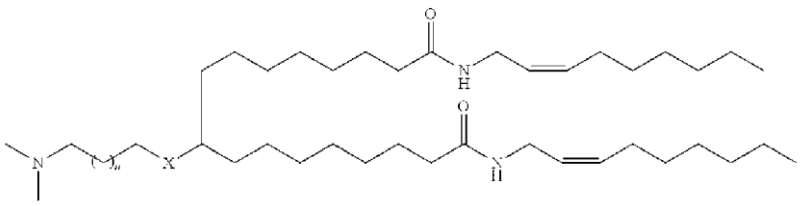
n = 0, 1, o 2



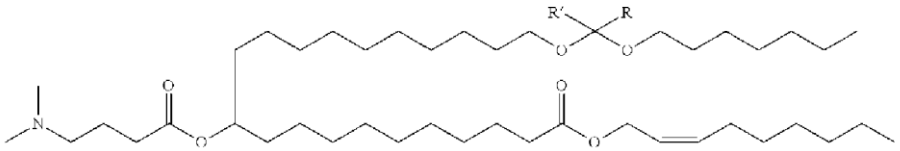
n = 0, 1, o 2



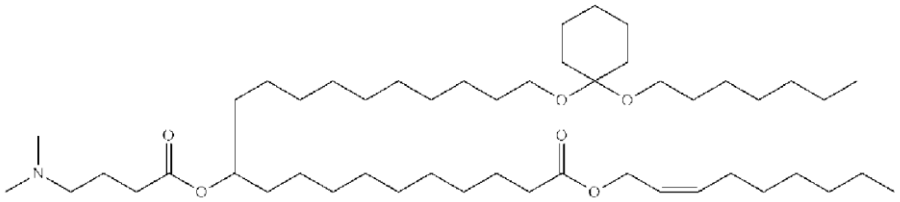
n = 0, 1, o 2

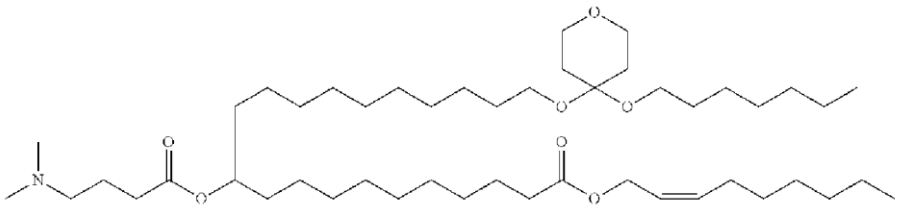


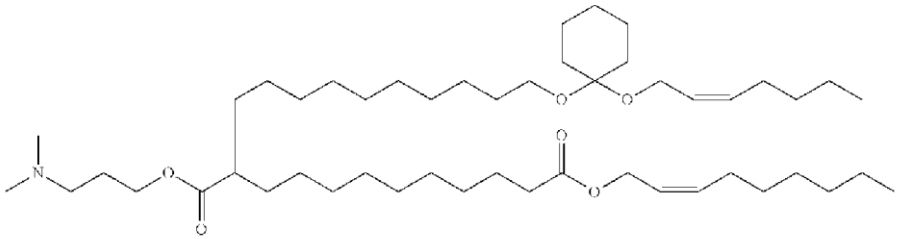
n = 0, 1, o 2

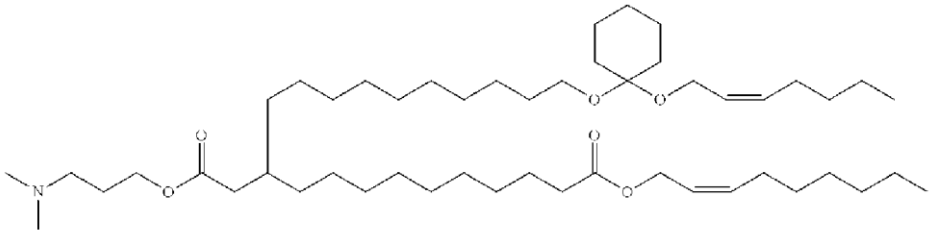


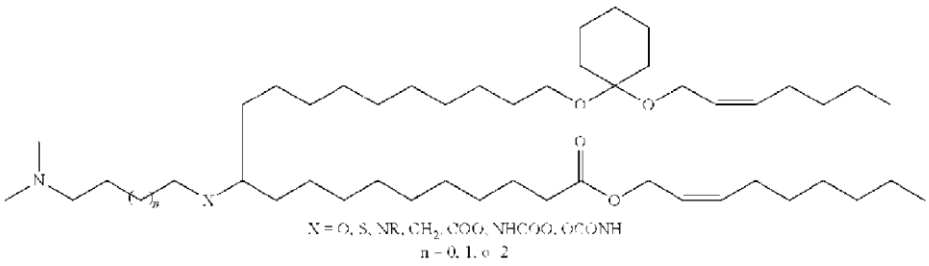
R, R' = CH_3, Ciclopentilo, etc.

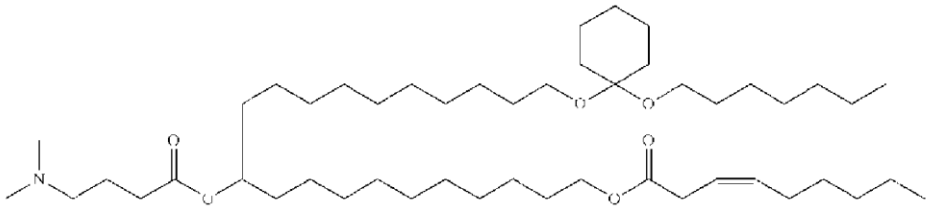


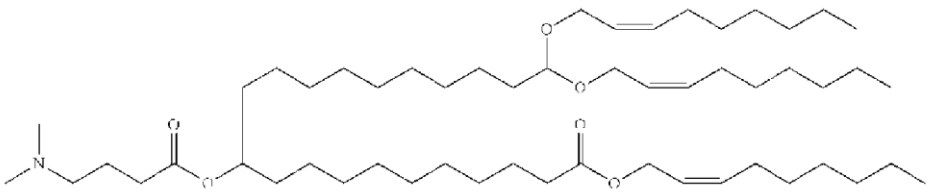


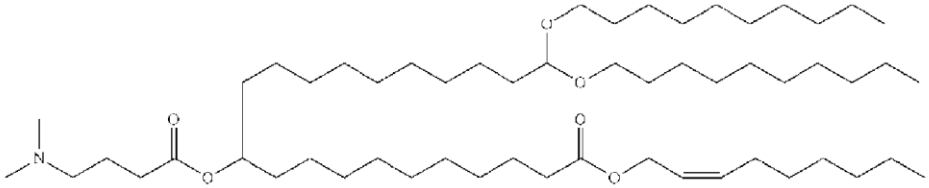


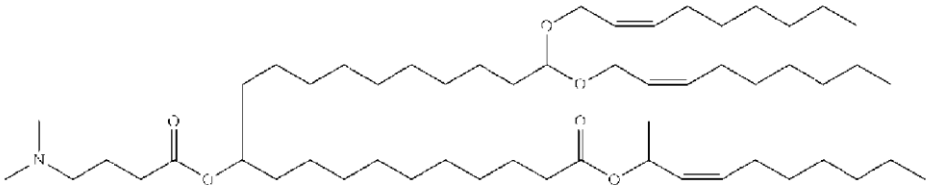


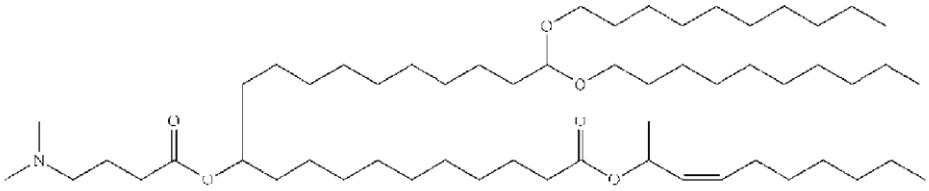

X = O, S, NR, CH2, COO, NHCOO, OCONH
n = 0, 1, o 2

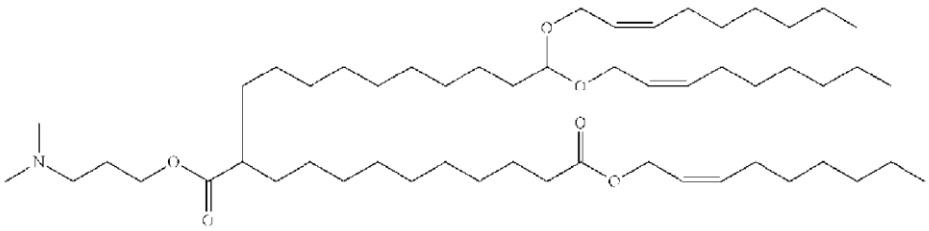


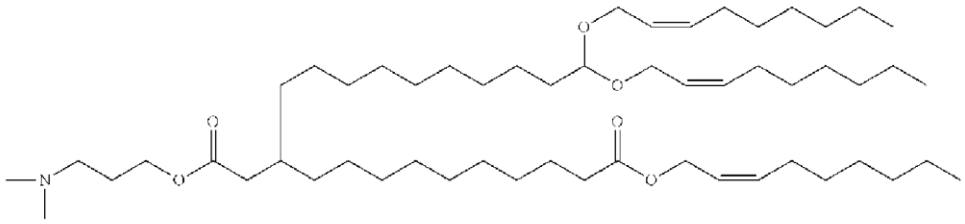


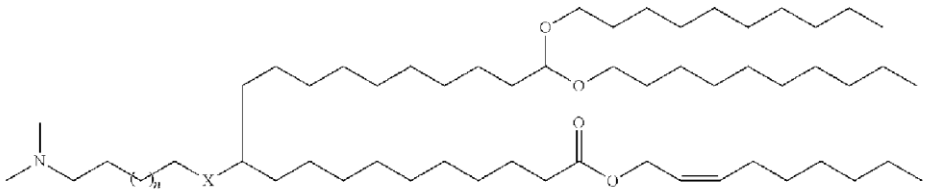




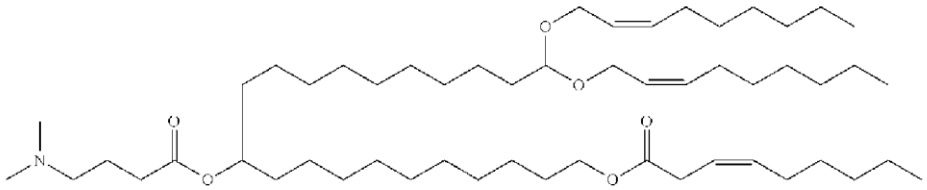


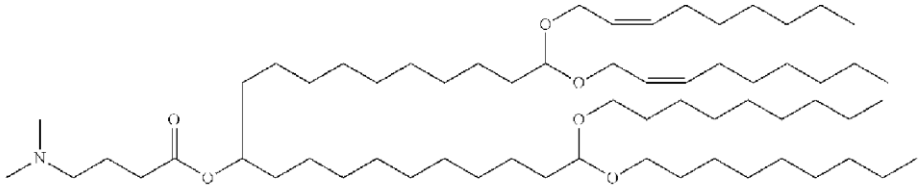


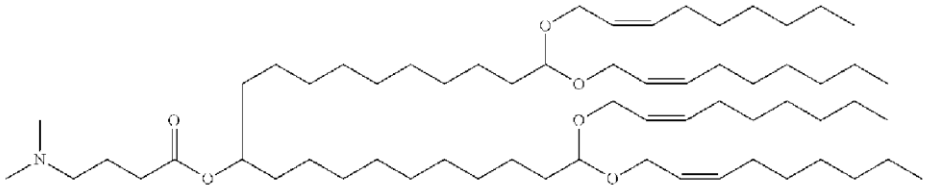


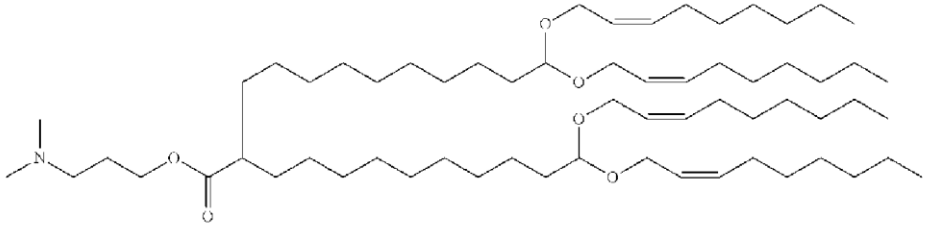


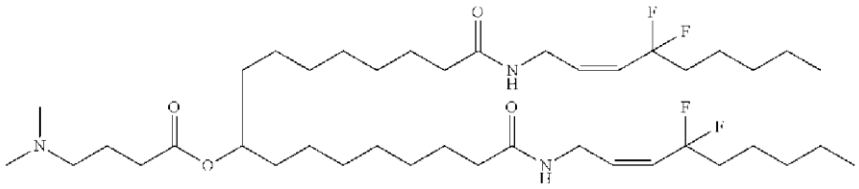
X = O, S, NR, CH_2, COO, NHCOO, OCONH
n = 0, 1, o 2

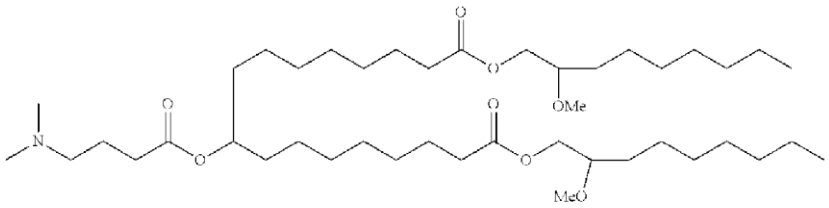


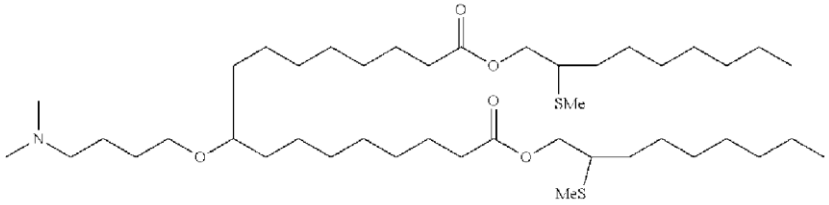


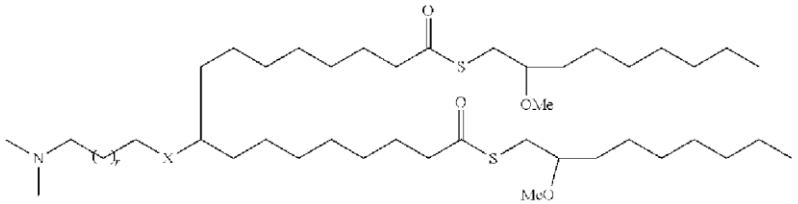




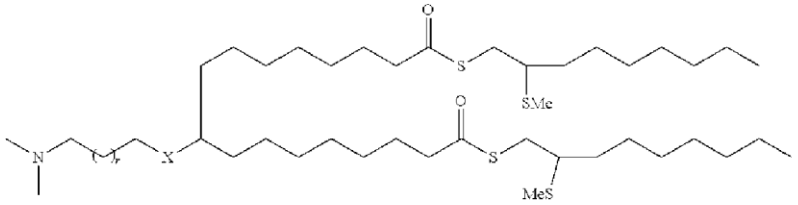




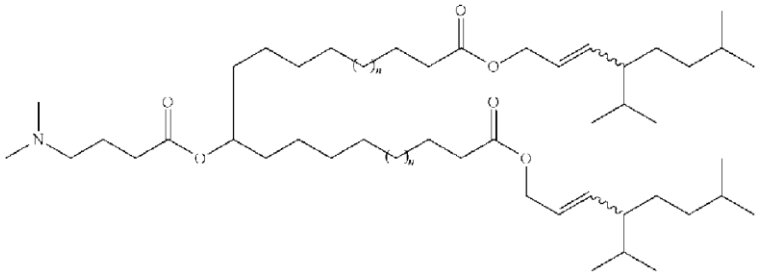




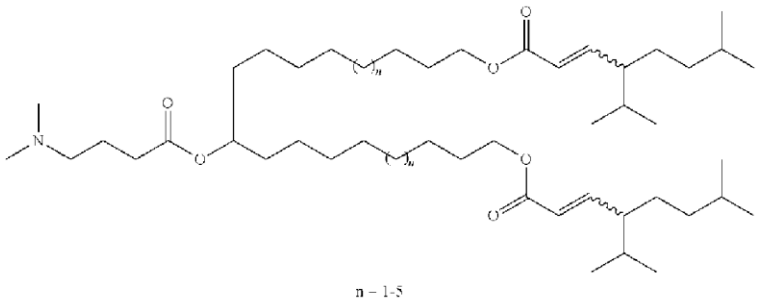
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, or 2



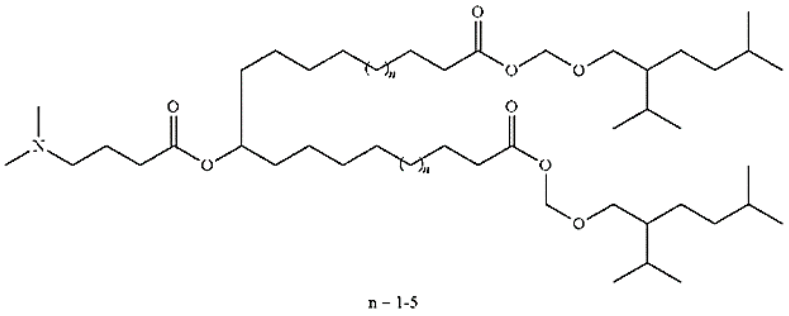
X = O, S, NR, CH_2
r = 0, 1, or 2

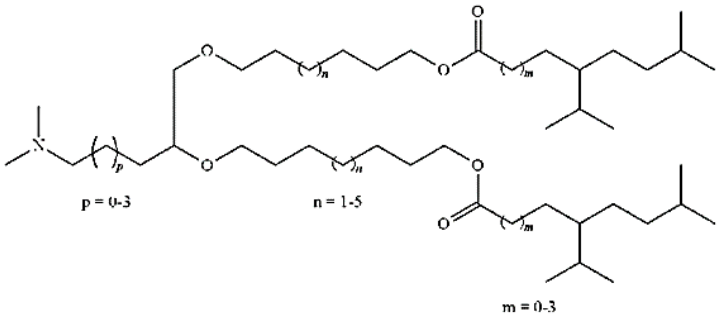


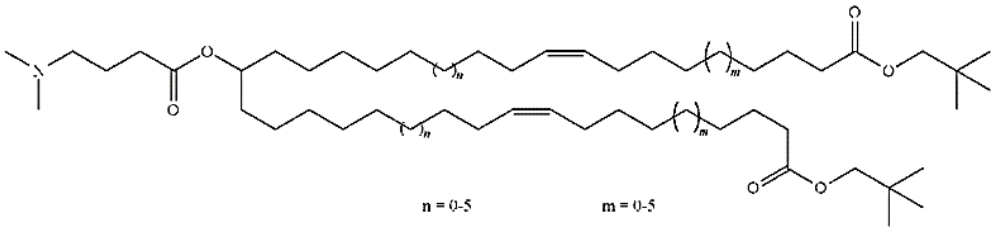
n = 1-5

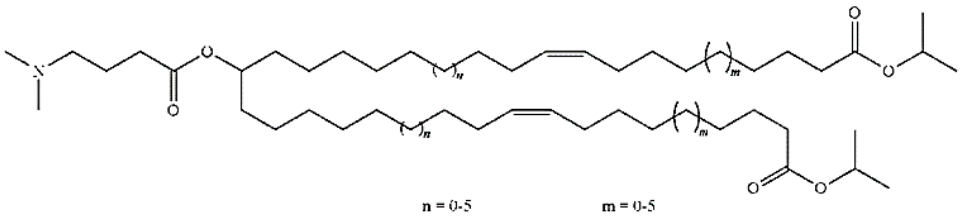


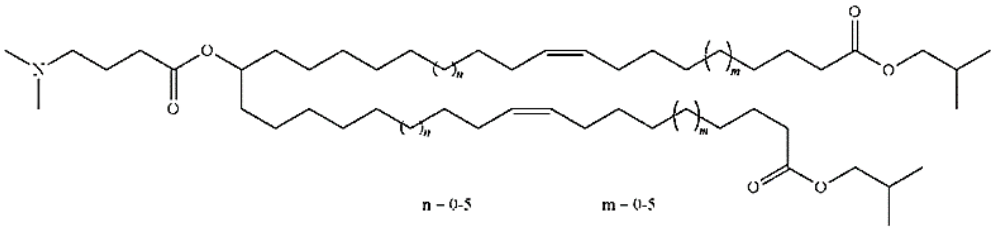
n = 1-5

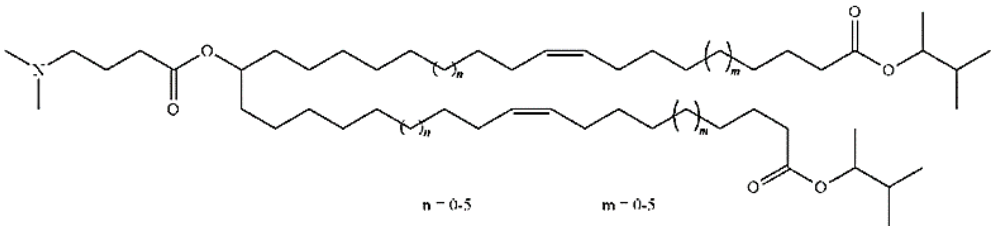

n = 1-5

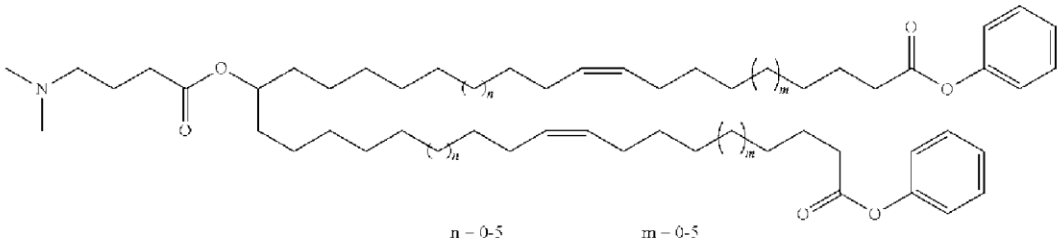

p = 0-3
n = 1-5
m = 0-3


n = 0-5
m = 0-5

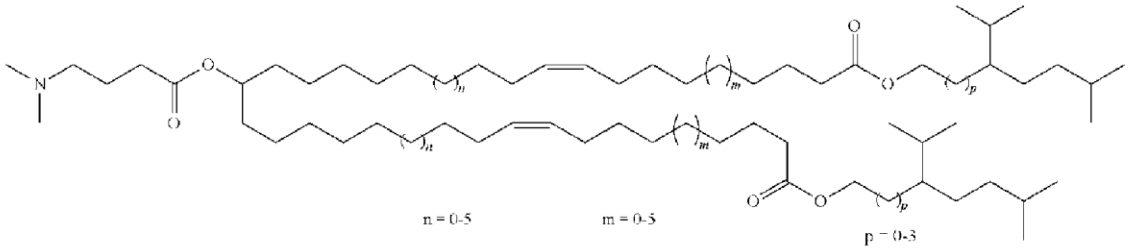

n = 0-5
m = 0-5


n = 0-5
m = 0-5

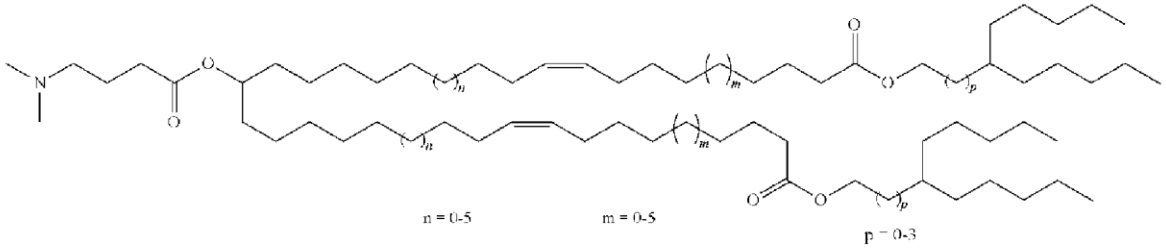

n = 0-5
m = 0-5



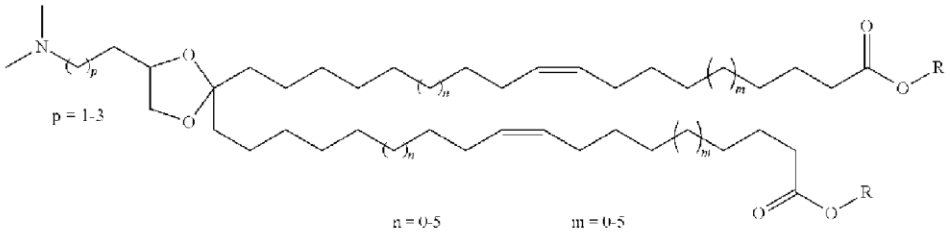
n = 0-5 m = 0-5



n = 0-5 m = 0-5 p = 0-3



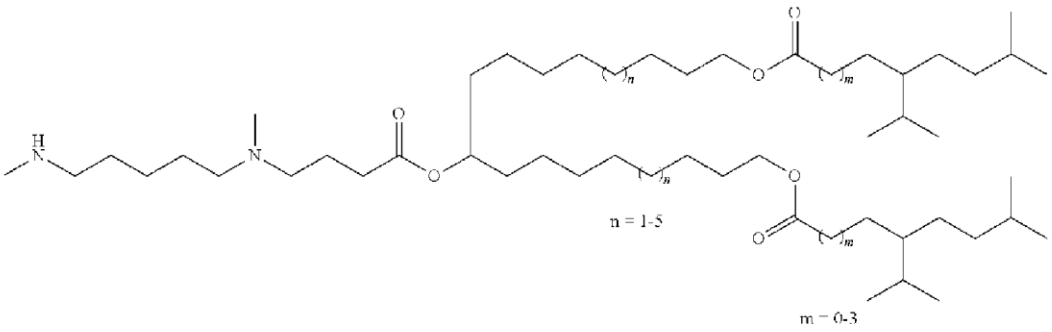
n = 0-5 m = 0-5 p = 0-3



p = 1-3

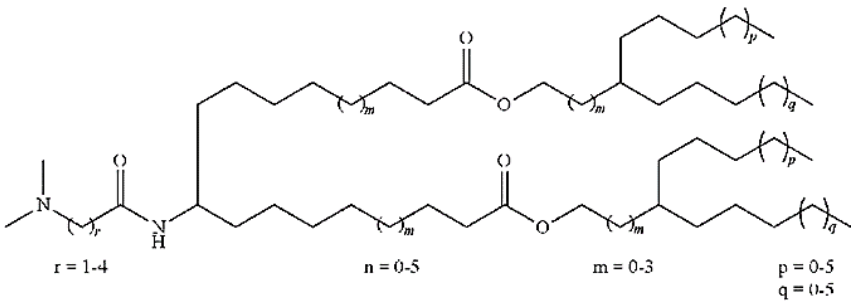
n = 0-5 m = 0-5

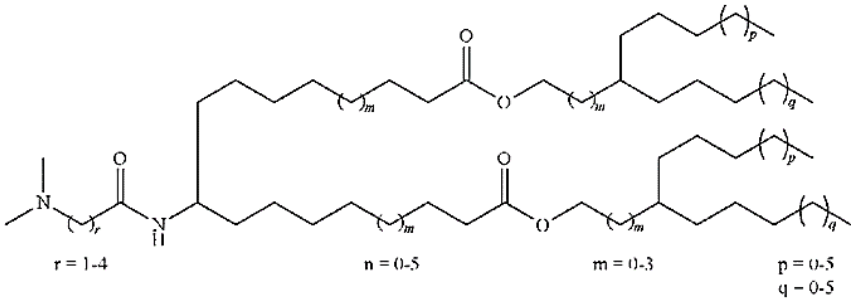
R = alquilo sustituido, alquilo, arilo

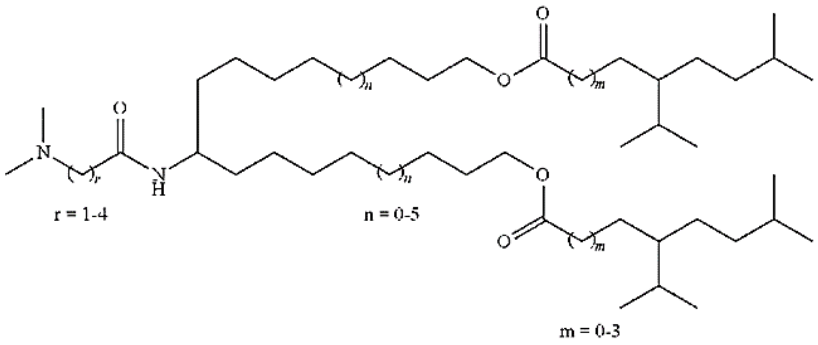


n = 1-5 m = 0-3

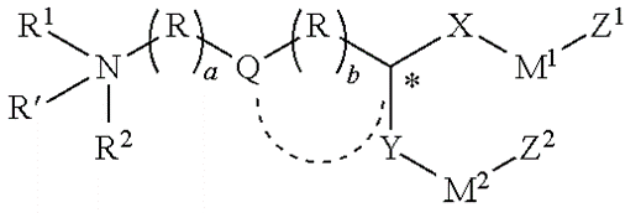
= Bodipy, Alexa-647 u otro marcador (por ejemplo, otro marcador fluorescente)







En otra modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, en donde

R' está ausente, hidrógeno o alquilo de C_1-C_4;

con respecto a R^1 y R^2,

R' está ausente, hidrógeno o alquilo;

con respecto a R^1 y R^2,

(i) R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo o R^{10} opcionalmente sustituidos;

(ii) R^1 y R^2, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido; o

(iii) uno de R^1 y R^2 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o heterociclo opcionalmente sustituido, y el otro forma un anillo heterocíclico de 4-10 miembros o heteroarilo con (a) el átomo de nitrógeno adyacente y (b) el (R) un grupo adyacente al átomo de nitrógeno;

cada aparición de R es, independientemente, $-(CR^3R^4)-$;

cada aparición de R^3 y R^4 es, independientemente, hidrógeno, OH, alquilo, alcoxi, $-NH_2$, R^{10}, alquilamino o dialquilamino;

cada aparición de R^{10} se selecciona independientemente de PEG y polímeros a base de poli(oxazolina), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(glicerol), poli(N-vinilpirrolidona), poli[N-(2-hidroxipropil)metacrilamida] y poli(aminoácidos), en donde (i) el PEG o polímero es lineal o ramificado, (ii) el PEG o polímero está polimerizado por n subunidades, (iii) n es un grado de polimerización promediado en número entre 10 y 200

unidades, y (iv) donde el compuesto de la fórmula tiene como máximo dos grupos R^{10};

la línea discontinua a Q está ausente o es un enlace;

cuando la línea discontinua a Q está ausente, entonces Q está ausente o es -O-, -NH-, -S-, -C(O)-, -C(O)O, -OC(O)-, -C(O)N(R^4)-, -N(R^5)C(O)-, -S-S-, -OC(O)O-, -ON=C(R^5)-, -C(R^5)=NO-, -OC(O)N(R^5)-, -N(R^5)C(O)N(R^5)-, -N(R^5)C(O)O-, -C(O)S-, -C(S) O- o -C(R^5)=NOC(O)-; o

cuando la línea discontinua a Q es un enlace, entonces (i) b es 0 y (ii) Q y el carbono terciario adyacente a él (C*) forman un grupo heterocíclico mono o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 5 a 10 átomos en el anillo;

cada aparición de R^5 es, independientemente, hidrógeno o alquilo;

X e Y son cada uno, independientemente, -(CR^6R^7)c-;

cada aparición de R^6 y R^7 es, independientemente, hidrógeno, OH, alquilo, alcoxi, -NH_2, alquilamino o dialquilamino;

M^1 y M^2 son cada uno, independientemente, un grupo biodegradable;

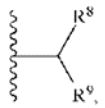
a es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

b es 0, 1, 2 o 3;

cada aparición de c es, independientemente, 2-10; y

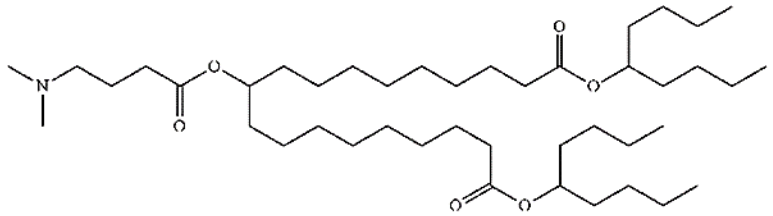
Z^1 y Z^2 son cada uno, independientemente (i)

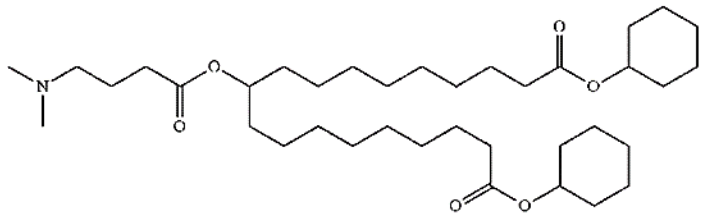
cicloalquilo de C_3-C_{10}, (ii) cicloalquilo de C_3-C_{10} (alquilo de C_1-C_6), o (iii)

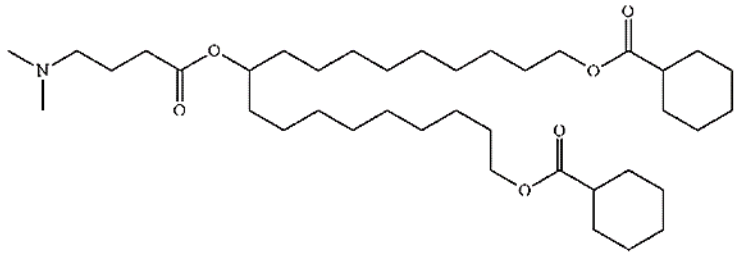


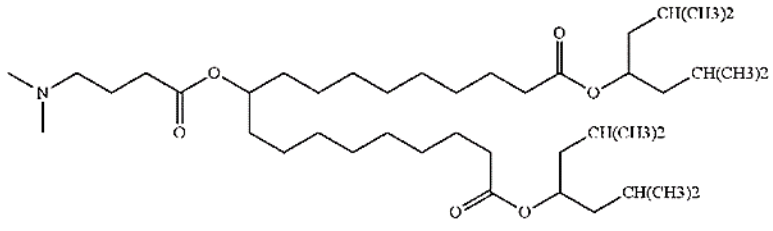
en donde cada uno de R^8 y R^9 es un alquilo de C_2-C_8.

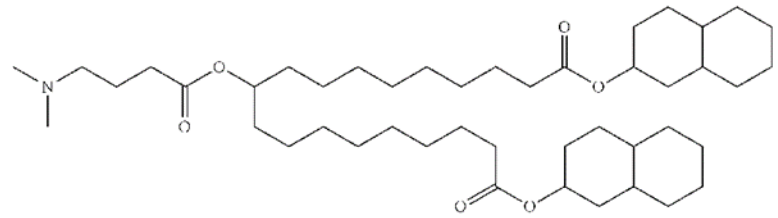
En otra modalidad más, el lípido catiónico se selecciona de los compuestos:

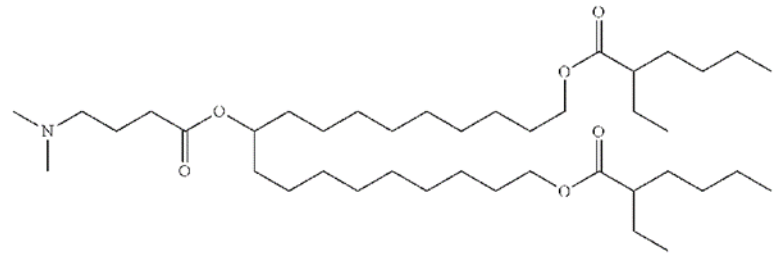


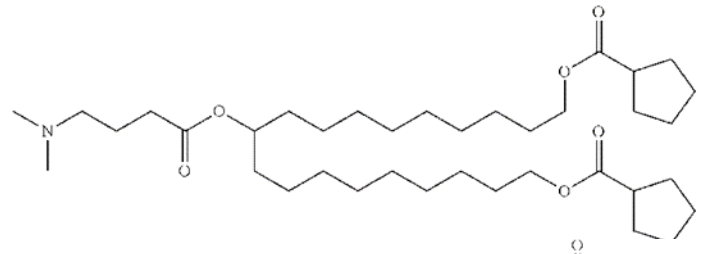


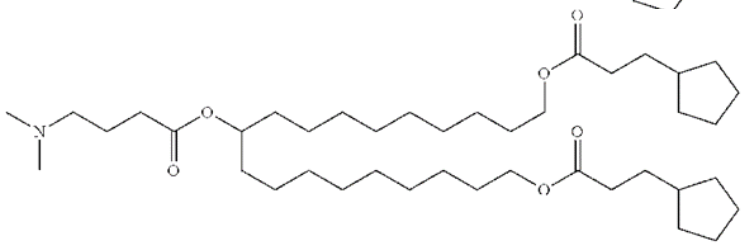


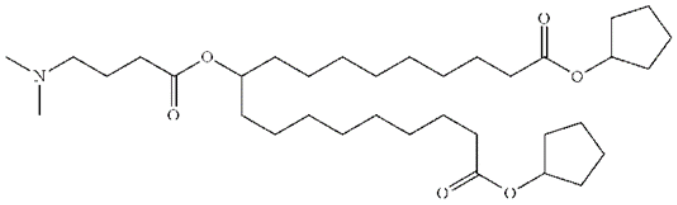


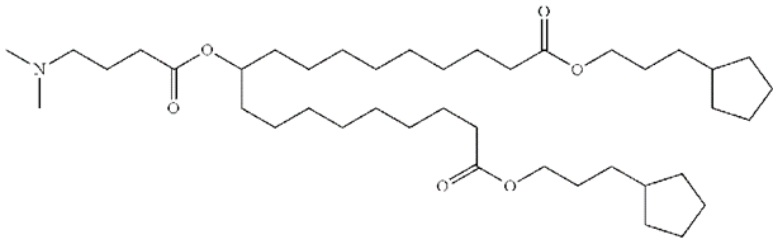


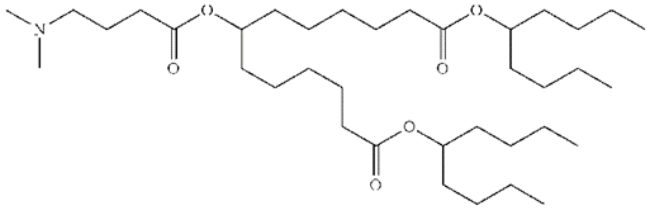


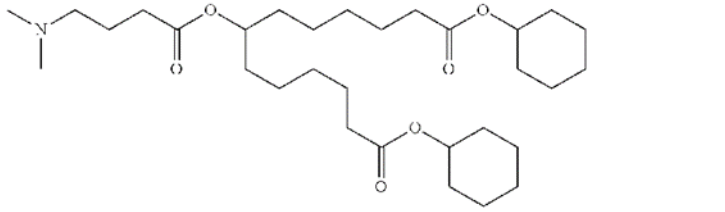


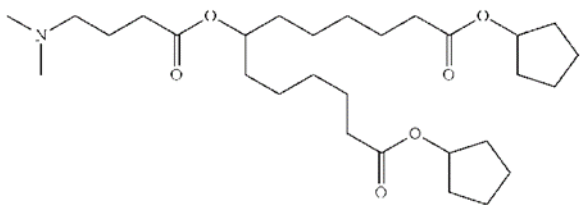


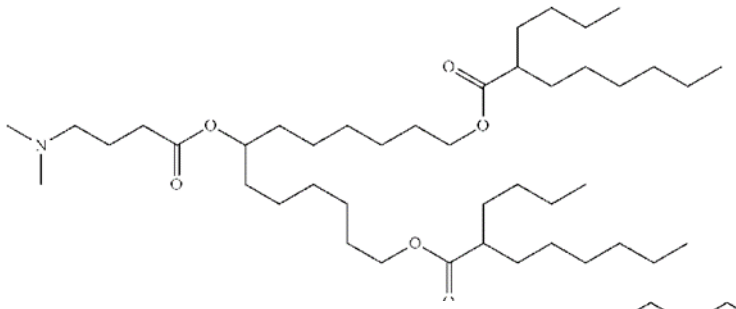


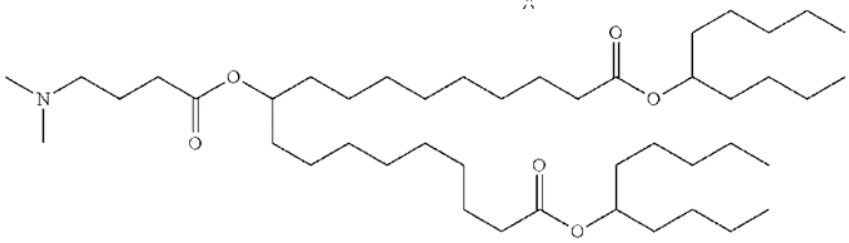


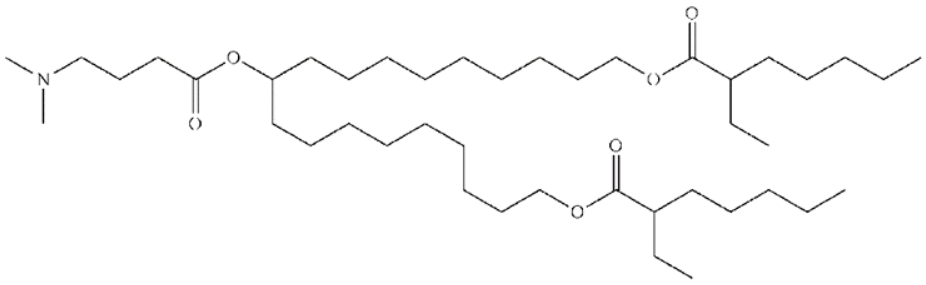


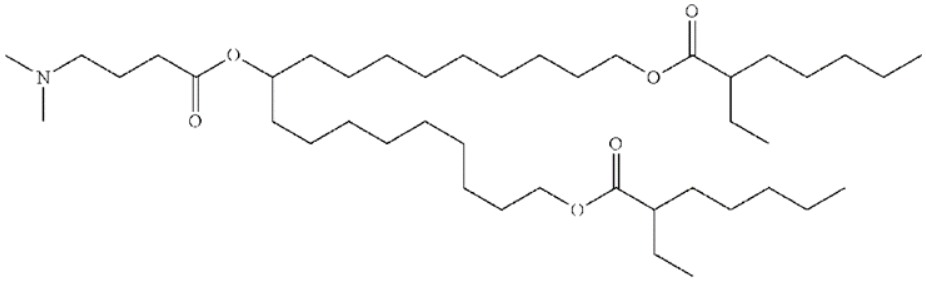


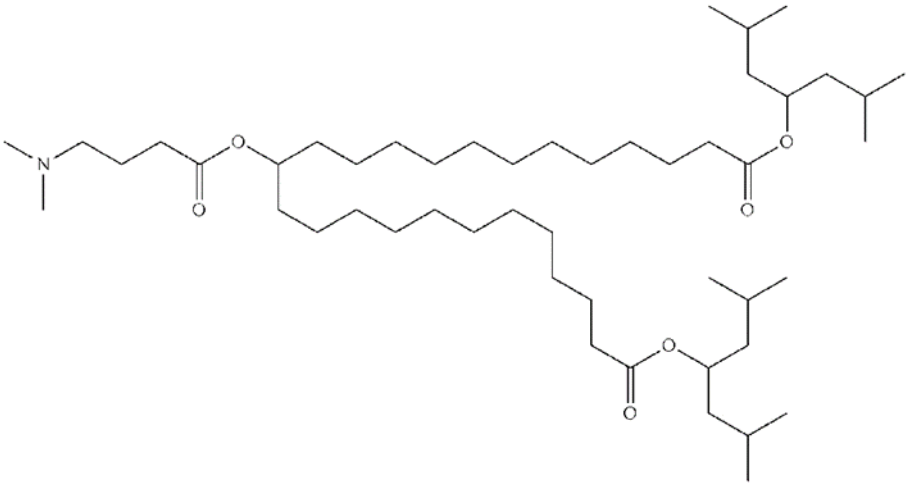


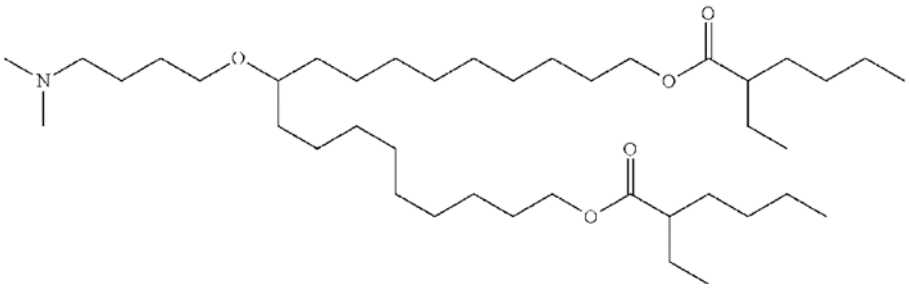


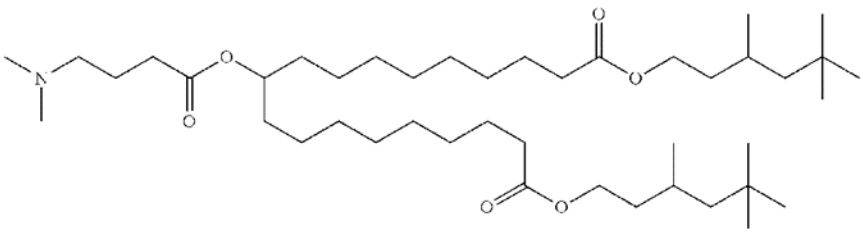


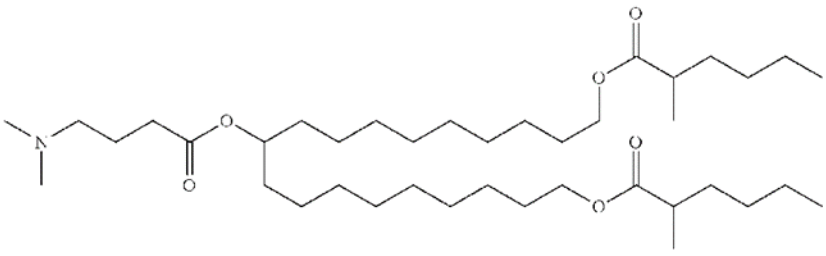


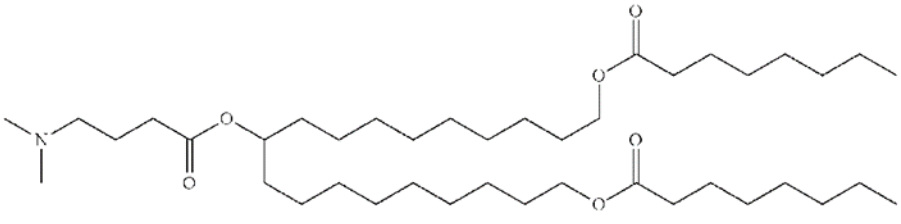


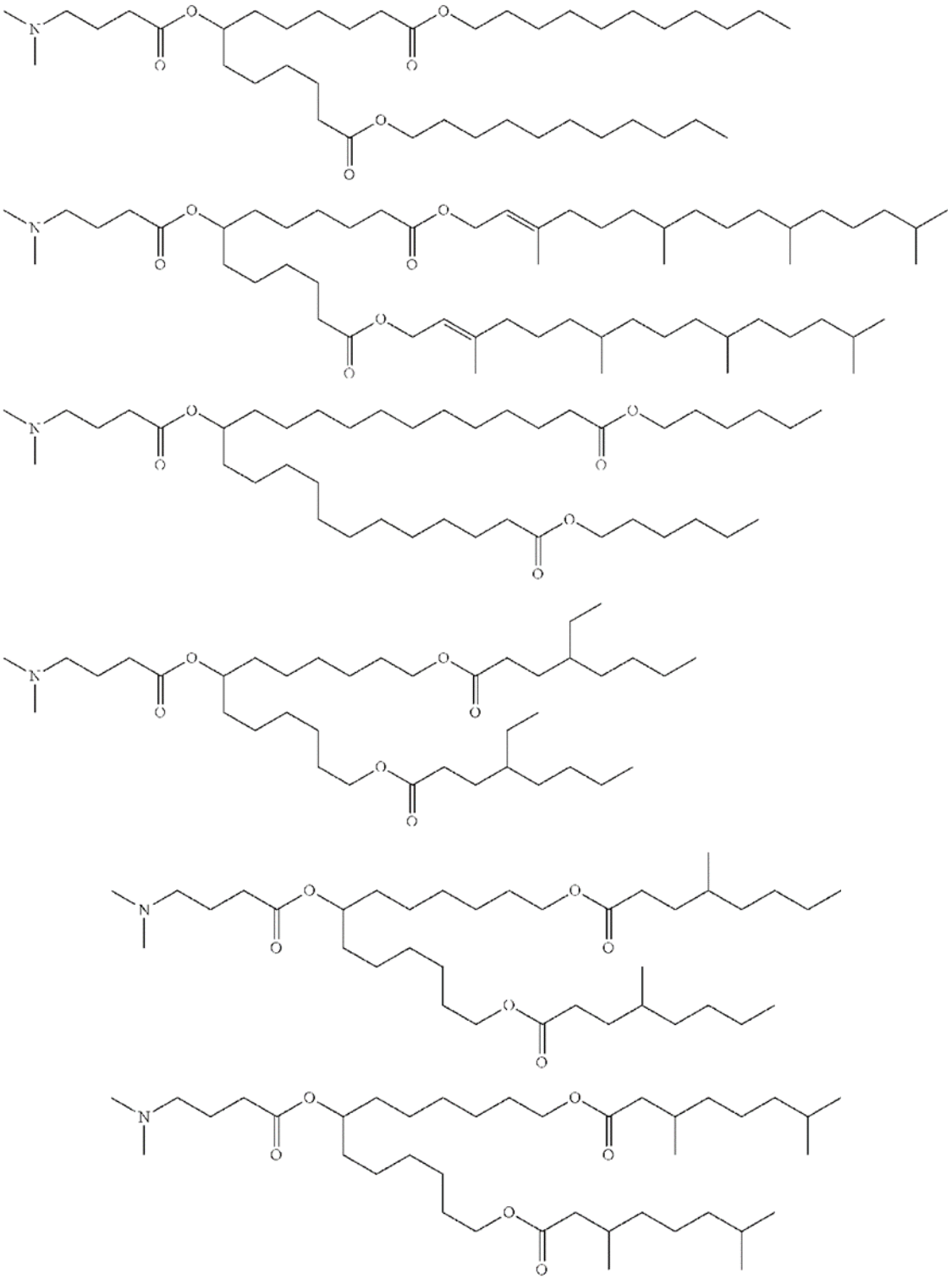


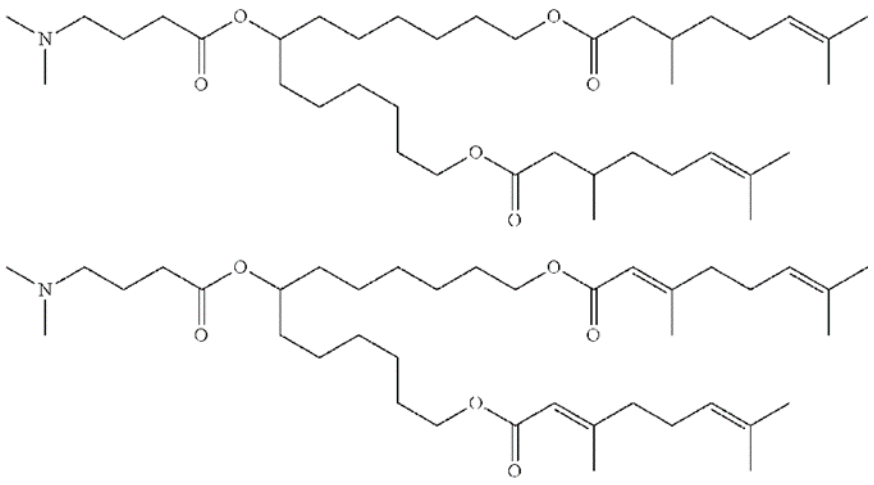




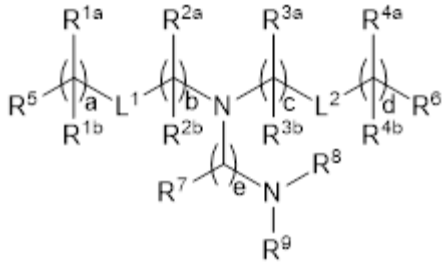








En una modalidad, el lípido catiónico tiene la estructura de la Fórmula I:



(I)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$, y el otro de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12};

R^{1a} y R^{1b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12}, o (b) R^{1a} es H o

alquilo de C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12}, o (b) R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12}, o (b) R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a) H o alquilo de C_1-C_{12}, o (b) R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

cada uno de R^5 y R^6 es independientemente metilo o cicloalquilo;

R^7 es, cada vez que aparece, independientemente H o

alquilo de C_1-C_{12};

cada uno de R^8 y R^9 es alquilo de C_1-C_{12} independientemente no sustituido; o R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno;

a y d son cada uno independientemente un número entero de 0 a 24;

b y c son cada uno independientemente un número entero de 1 a 24;

e es 1 o 2; y

x es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), L^1 y L^2 son independientemente -O(C=O)- o -(C=O)O-.

En ciertas modalidades de la Fórmula (I), al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es alquilo de C_1-C_{12}, o al menos uno de L^1 o L^2 es –O(C=O)- o -(C=O) O-. En otras modalidades, R^{1a} y R^{1b} no son isopropilo cuando a es 6 o n-butilo cuando a es 8.

En aún otras modalidades de la Fórmula (I), al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es alquilo de C_1-C_{12}, o al menos uno de L^1 o L^2 es -O(C=O)- o -(C=O))O-; y

R^{1a} y R^{1b} no son isopropilo cuando a es 6 ni n-butilo cuando a es 8.

En otras modalidades de la Fórmula (I), R^8 y R^9 son cada uno de ellos, independientemente, alquilo de C_1-

C_{12} no sustituido; o R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que comprende un átomo de nitrógeno;

En ciertas modalidades de la Fórmula (I), cualquiera de L^1 o L^2 puede ser -O(C=O)- o un doble enlace carbono-carbono. L^1 y L^2 pueden ser cada uno -O(C=O)- o pueden ser cada uno un doble enlace carbono-carbono.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), uno de L^1 o L^2 es -O(C=O)-. En otras modalidades, tanto L^1 como L^2 son -O(C=O)-.

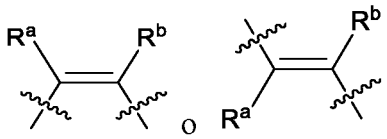
En algunas modalidades de la Fórmula (I), uno de L^1 o L^2 es -(C=O)O-. En otras modalidades, tanto L^1 como L^2 son -(C=O)O-.

En algunas otras modalidades de la Fórmula (I), uno de L^1 o L^2 es un doble enlace carbono-carbono. En otras modalidades, tanto L^1 como L^2 son un doble enlace carbono-carbono.

En aún otras modalidades de fórmula (I), uno de L^1 o L^2 es -O(C=O)- y el otro de L^1 o L^2 es -(C=O)O-. En más modalidades, uno de L^1 o L^2 es -O(C=O)- y el otro de L^1 o L^2 es un doble enlace carbono-carbono. En aún más modalidades, uno de L^1 o L^2 es -(C=O)O- y el otro de L^1 o L^2 es un doble enlace carbono-carbono.

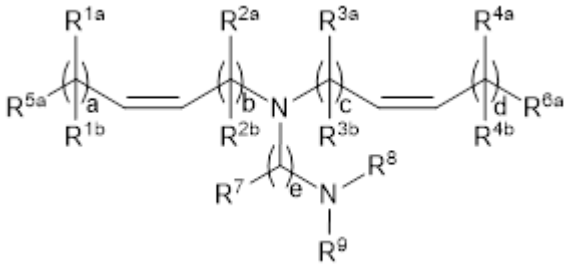
Se entiende que el doble enlace “carbono-carbono”,

tal como se usa en toda la descripción, se refiere a una de las siguientes estructuras:



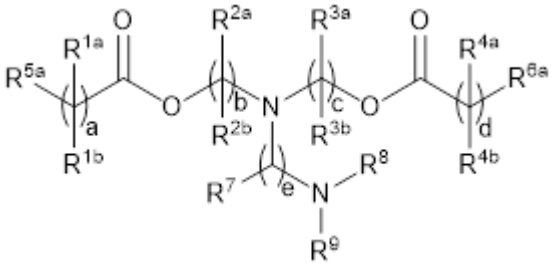
en donde R^a y R^b son, cada vez que aparecen, independientemente H o un sustituyente. Por ejemplo, en algunas modalidades R^a y R^b son, cada vez que aparecen, independientemente H, alquilo de C_1-C_{12} o cicloalquilo, por ejemplo H o alquilo de C_1-C_{12}.

En otras modalidades, los compuestos lipídicos de la Fórmula (I) tienen la siguiente Fórmula (Ia):



(Ia)

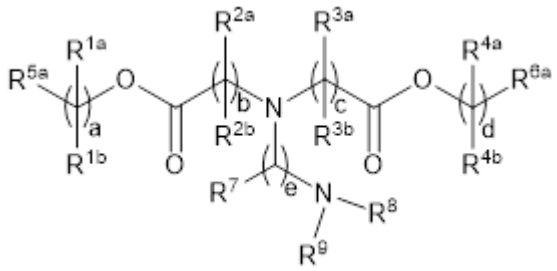
En otras modalidades, los compuestos lipídicos de la Fórmula (I) tienen la siguiente Fórmula (Ib):



(Ib)

En aún otras modalidades, los compuestos lipídicos

de la Fórmula (I) tienen la siguiente Fórmula (Ic):



(Ic)

En ciertas modalidades del compuesto lipídico de la Fórmula (I), a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 2 a 12 o un número entero de 4 a 12. En otras modalidades, a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 8 a 12 o de 5 a 9. En algunas modalidades determinadas, a es 0. En algunas modalidades, a es 1. En otras modalidades, a es 2. En más modalidades, a es 3. En otras modalidades más, a es 4. En algunas modalidades, a es 5. En otras modalidades, a es 6. En más modalidades, a es 7. En otras modalidades, a es 8. En algunas modalidades, a es 9. En otras modalidades, a es 10. En más modalidades, a es 11. En otras modalidades, a es 12. En algunas modalidades, a es 13. En otras modalidades, a es 14. En más modalidades, a es 15. En otras modalidades, a es 16.

En algunas otras modalidades de fórmula (I), b es 1. En otras modalidades, b es 2. En más modalidades, b es 3. En otras modalidades, b es 4. En algunas modalidades, b es 5. En otras modalidades, b es 6. En

más modalidades, b es 7. En aún otras modalidades, b es 8. En algunas modalidades, b es 9. En otras modalidades, b es 10. En más modalidades, b es 11. En aún otras modalidades, b es 12. En algunas modalidades, b es 13. En otras modalidades, b es 14. En más modalidades, b es 15. En otras modalidades, b es 16.

En algunas modalidades más de fórmula (I), c es 1. En otras modalidades, c es 2. En más modalidades, c es 3. En otras modalidades, c es 4. En algunas modalidades, c es 5. En otras modalidades, c es 6. En más modalidades, c es 7. En aún otras modalidades, c es 8. En algunas modalidades, c es 9. En otras modalidades, c es 10. En más modalidades, c es 11. En aún otras modalidades, c es 12. En algunas modalidades, c es 13. En otras modalidades, c es 14. En más modalidades, c es 15. En otras modalidades, c es 16.

En algunas otras modalidades de la Fórmula (I), d es 0. En algunas modalidades, d es 1. En otras modalidades, d es 2. En más modalidades, d es 3. En otras modalidades, d es 4. En algunas En otras modalidades, d es 5. En otras modalidades, d es 6. En más modalidades, d es 7. En otras modalidades, d es 8. En algunas modalidades, d es 9. En otras modalidades, d es 10. En más modalidades, d es 11. En aún otras modalidades, d es 12. En algunas modalidades, d es 13. En otras modalidades,

d es 14. En más modalidades, d es 15. En aún otras modalidades, d es 16.

En algunas otras diversas modalidades de la Fórmula (I), a y d son iguales. En algunas otras modalidades, b y c son iguales. En algunas otras modalidades específicas, a y d son iguales y b y c son iguales.

La suma de a y b y la suma de c y d en la Fórmula (I) son factores que se pueden variar para obtener un lípido de la Fórmula (I) que tenga las propiedades deseadas. En una modalidad, a y b se eligen de manera que su suma sea un número entero que va de 14 a 24. En otras modalidades, c y d se eligen de modo que su suma sea un número entero que va de 14 a 24. En otra modalidad, la suma de a y b y la suma de c y d son iguales. Por ejemplo, en algunas modalidades, la suma de a y b y la suma de c y d son ambas el mismo número entero que puede oscilar entre 14 y 24. En aún más modalidades, a, b, c y d se seleccionan de manera que la suma de a y b y la suma de c y d sea 12 o mayor.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), e es 1. En otras modalidades, e es 2.

Los sustituyentes en R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} de la Fórmula (I) no están particularmente limitados. En determinadas modalidades, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} son H cada vez

que aparecen. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_{12}. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_8. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_6. En algunas de las modalidades anteriores, el alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} son alquilo de C_1-C_{12} en cada aparición.

En modalidades adicionales de la Fórmula (I), al menos uno de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} es H o R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} son H en cada caso.

En ciertas modalidades de fórmula (I), R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono. En otras modalidades del R^{4b} anterior junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

Los sustituyentes en R^5 y R^6 de la Fórmula (I) no están particularmente limitados en las modalidades anteriores. En ciertas modalidades, uno o ambos de R^5 o R^6 es metilo. En ciertas otras modalidades, uno o ambos

de R^5 o R^6 es cicloalquilo, por ejemplo, ciclohexilo. En estas modalidades, el cicloalquilo puede estar sustituido o no estar sustituido. En ciertas otras modalidades, el cicloalquilo está sustituido con alquilo de C_1-C_{12}, por ejemplo, terc-butilo.

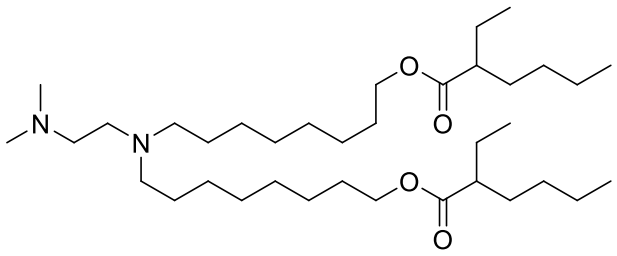
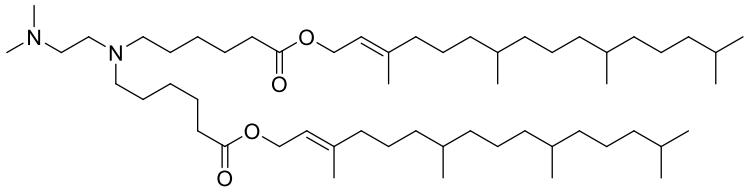
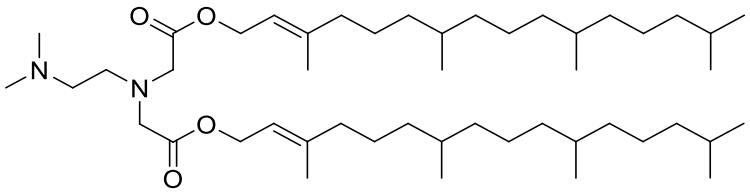
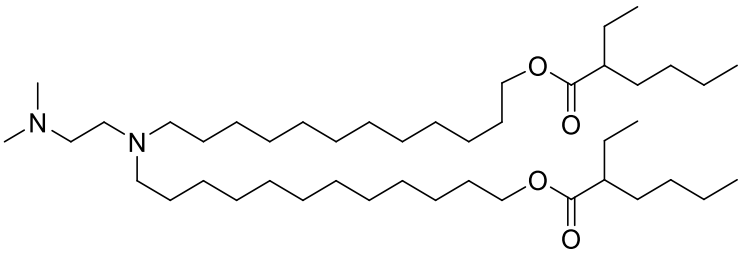
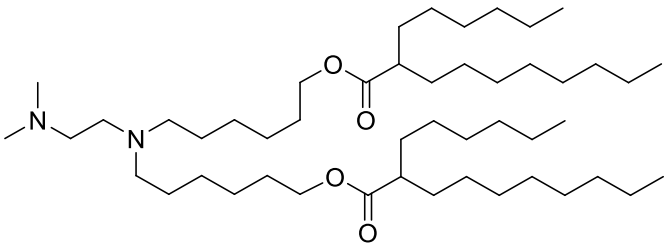
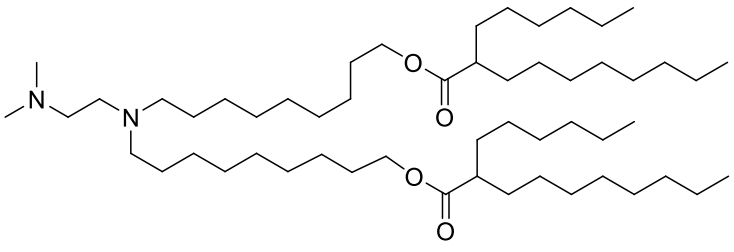
Los sustituyentes en R^7 no están particularmente limitados en las modalidades anteriores de la Fórmula I. En ciertas modalidades, al menos un R^7 es H. En algunas otras modalidades, R^7 es H cada vez que aparece. En ciertas otras modalidades, R^7 es alquilo de C_1-C_{12}.

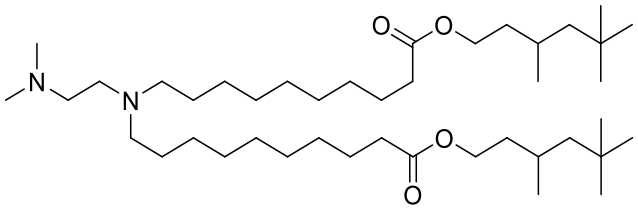
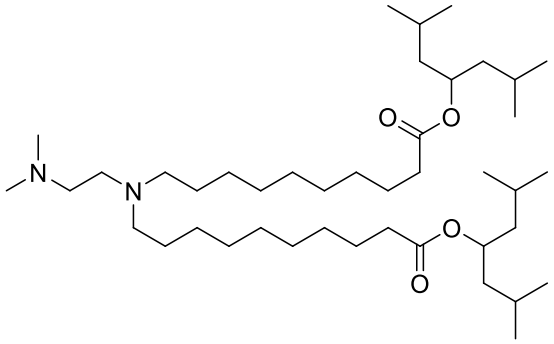
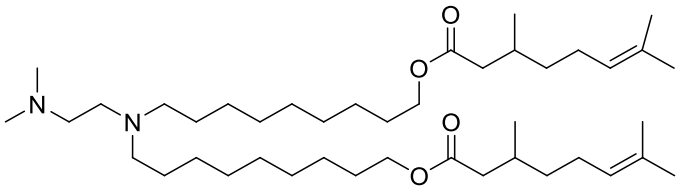
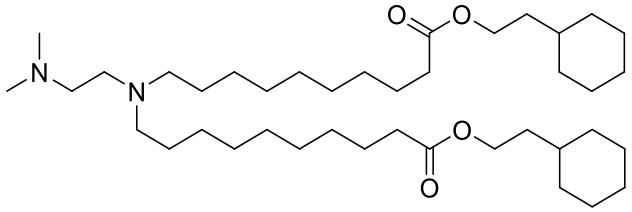
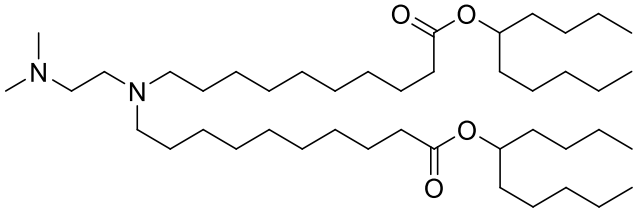
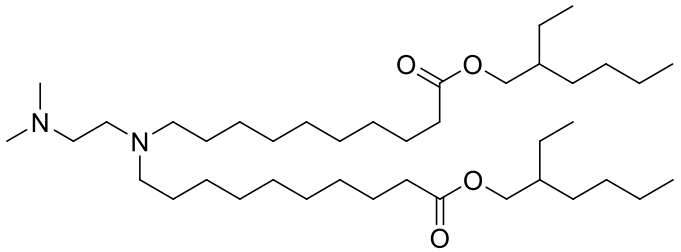
En algunas otras de las modalidades anteriores de la Fórmula (I), uno de R^8 o R^9 es metilo. En otras modalidades, tanto R^8 como R^9 son metilo.

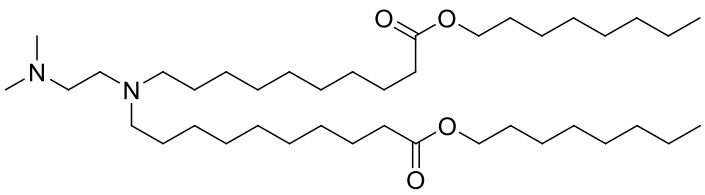
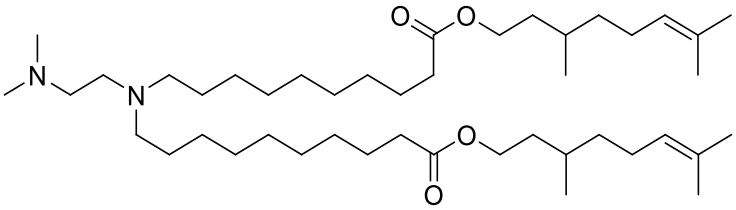
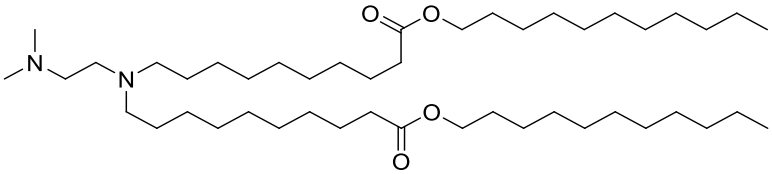
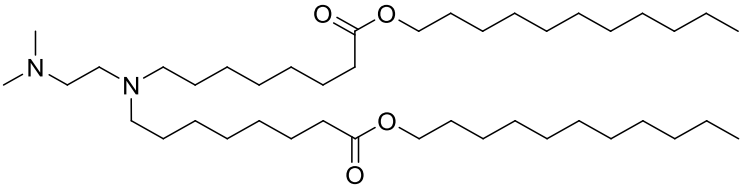
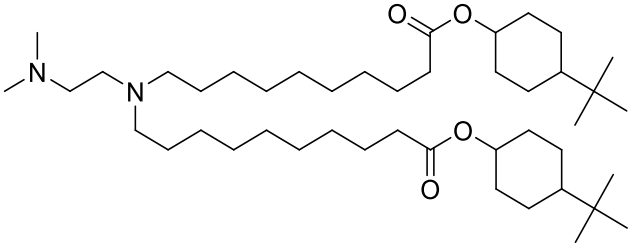
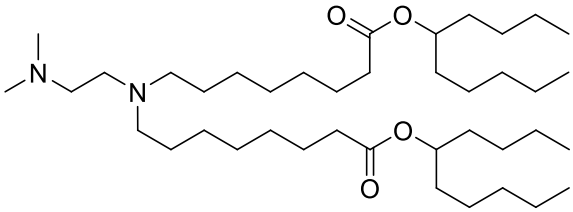
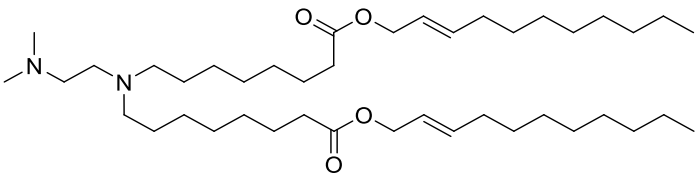
En algunas modalidades diferentes de la Fórmula (I), R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros. En algunas modalidades de lo anterior, R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, por ejemplo, un anillo de pirrolidinilo.

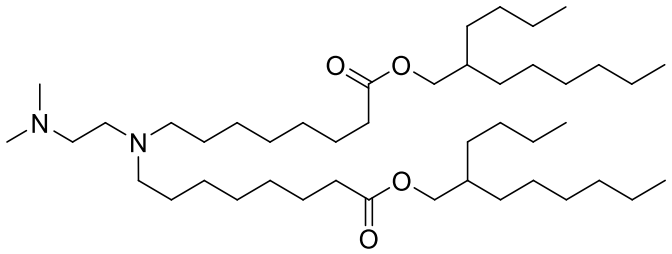
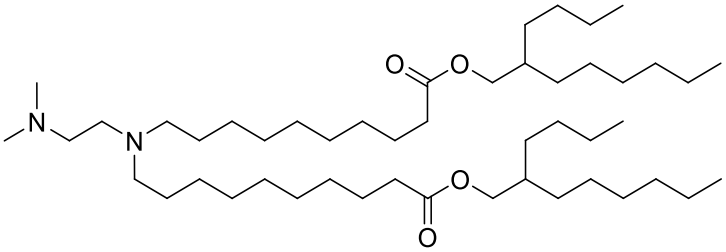
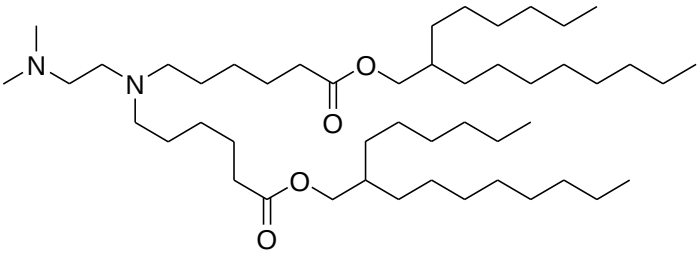
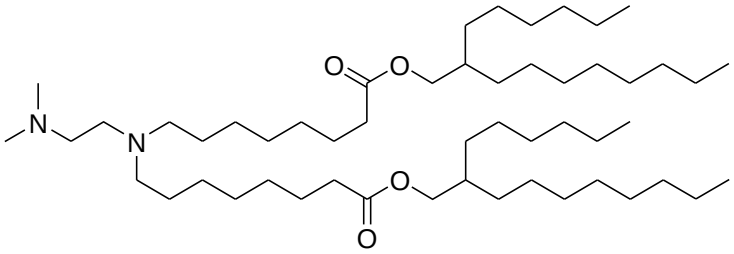
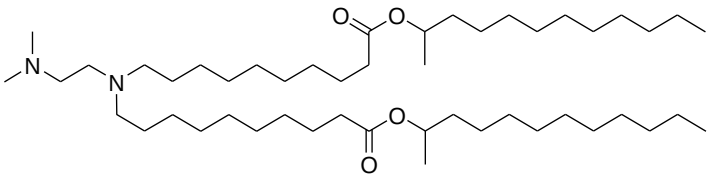
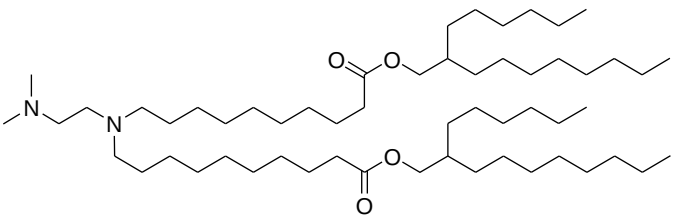
En varias modalidades diferentes, el lípido de la Fórmula (I) tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 1 a continuación.

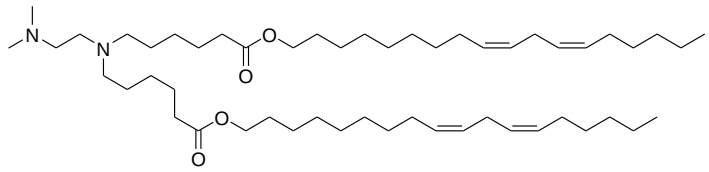
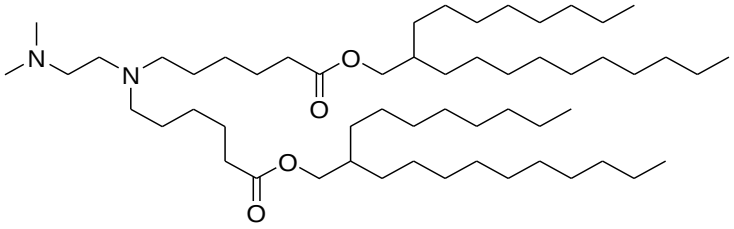
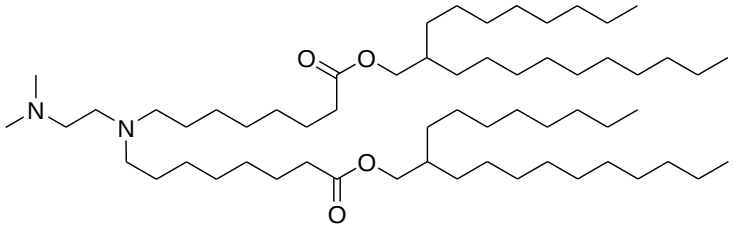
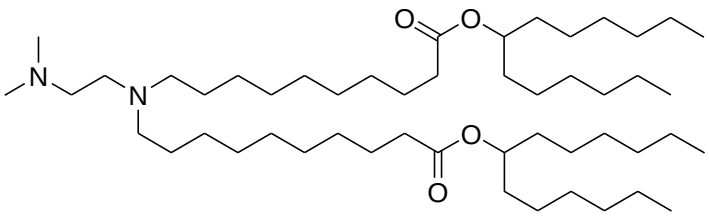
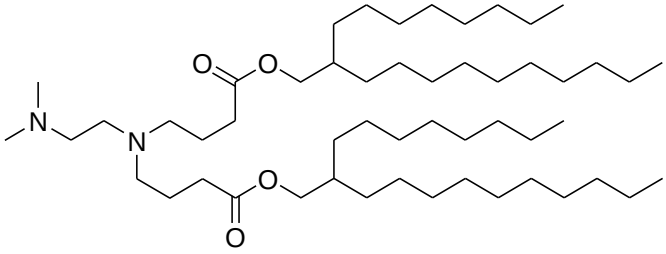
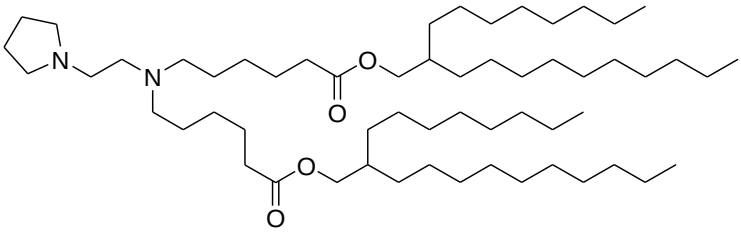
Tabla 1: Lípidos de la Fórmula (I) representativos

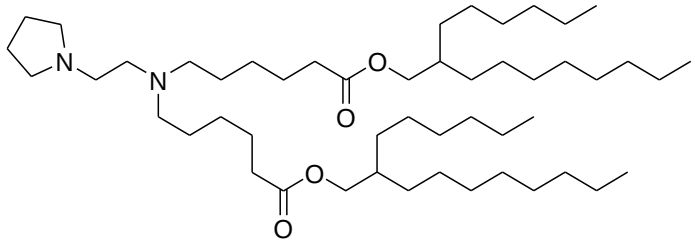
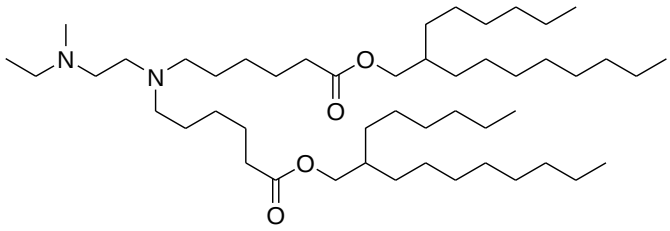
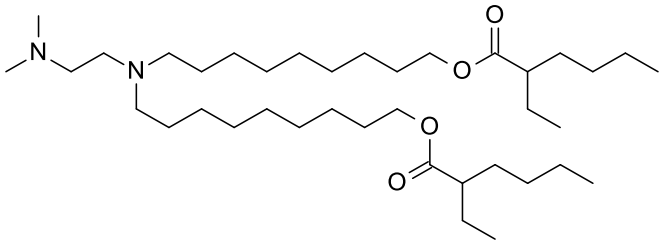
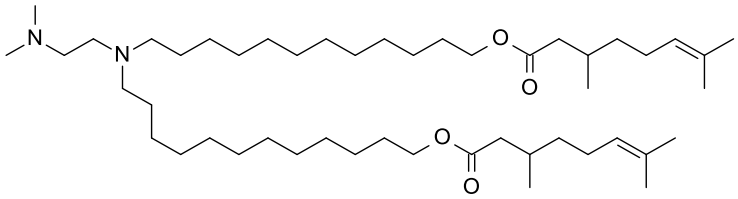
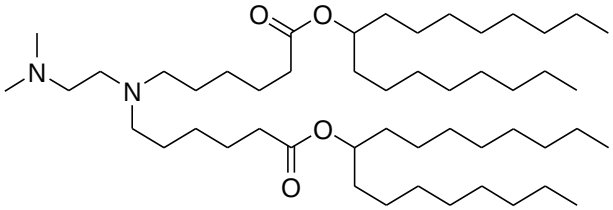
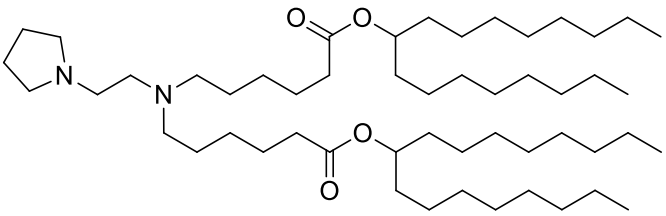
No.	Estructura	pKa
I-1		-
I-2		5.64
I-3		7.15
I-4		6.43
I-5		6.28
I-6		6.12

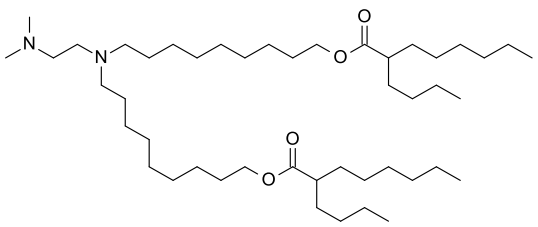
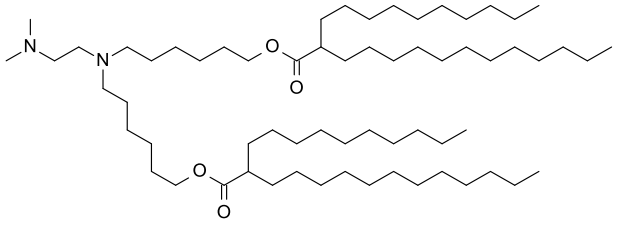
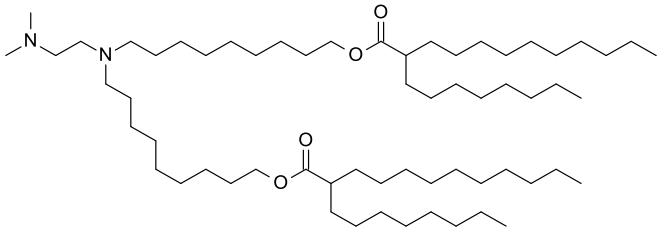
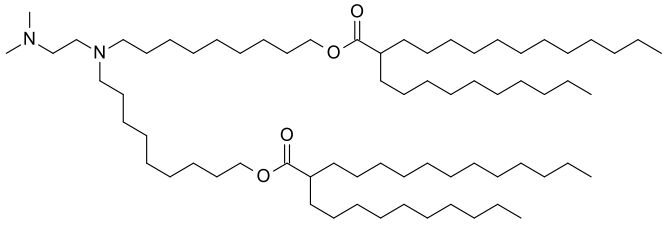
No.	Estructura	pKa
I-7		-
I-8		-
I-9		-
I-10		-
I-11		6.36
I-12		-

No.	Estructura	pKa
I-13		6.51
I-14		-
I-15		6.30
I-16		6.63
I-17		-
I-18		-
I-19		6.72

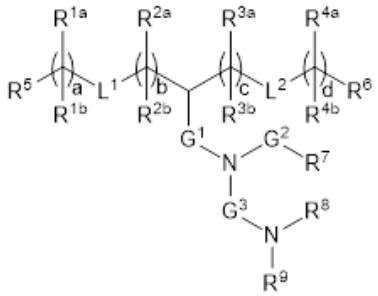
No.	Estructura	pKa
I-20		6.44
I-21		6.28
I-22		6.53
I-23		6.24
I-24		6.28
I-25		6.20

No.	Estructura	pKa
I-26		6.89
I-27		6.30
I-28		6.20
I-29		6.22
I-30		-
I-31		6.33

No.	Estructura	pKa
I-32		6.47
I-33		6.27
I-34		-
I-35		6.21
I-36		-
I-37		-

No.	Estructura	pKa
I-38		6.24
I-39		5.82
I-40		6.38
I-41		5.91

En algunas modalidades, el lípido catiónico tiene una estructura de la Fórmula II:



(II)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros

farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$, y el otro de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

G^1 es alquileno de C_1-C_2, (C=O), O(C=O), SC(=O), $NR^aC(=O)$ o un enlace directo;

G^2 es $-C(=O)$, (C=O)O, C(=O)S, $C(=O)NR^a$ o un enlace directo;

G^3 es alquileno de C_1-C_6;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12};

R^{1a} y R^{1b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a): H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H o metilo;

R^7 es alquilo de C_4-C_{20};

R^8 y R^9 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12}; o R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 1 a 24; y

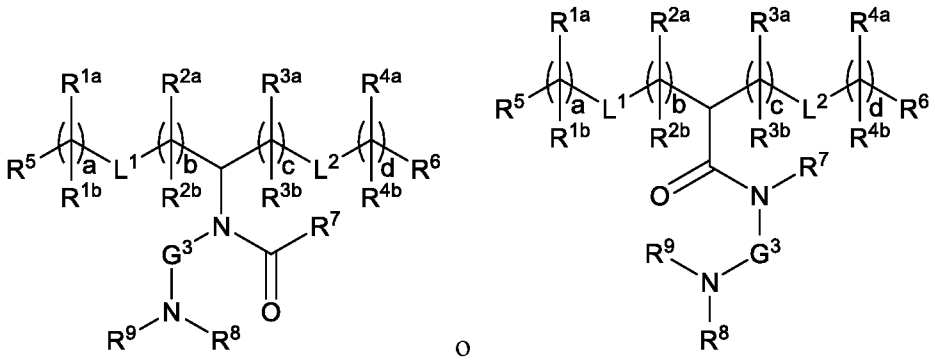
x es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), L^1 y L^2 son cada uno independientemente –O(C=O), (C=O)O o un enlace directo. En otras modalidades, G^1 y G^2 son cada uno independientemente (C=O) o un enlace directo. En algunas modalidades diferentes, L^1 y L^2 son cada uno independientemente

-O(C=O), (C=O)O o un enlace directo; y G^1 y G^2 son cada uno independientemente -(C=O) o un enlace directo.

En algunas modalidades diferentes de fórmula (II), L^1 y L^2 son cada uno independientemente C(=O), O, $S(O)_x$, SS, C(=O)S, SC(=O), NR^a, $NR^aC(=O)$, $C(=O)NR^a$, $NR^aC(=O)NR^a$, $OC(=O)NR^a$, $NR^aC(=O)O$, $NR^aS(O)_xNR^a$, $NR^aS(O)_x$ o $S(O)_xNR^a$.

En otra de las modalidades anteriores de la Fórmula (II), el compuesto lipídico tiene una de las siguientes Fórmulas (IIA) o (IIB):



(IIA) o (IIB)

En algunas modalidades de la Fórmula (II), el compuesto lipídico tiene la fórmula (IIA). En otras modalidades, el compuesto lipídico tiene la fórmula (IIB).

En cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (II), uno de L^1 o L^2 es O(C=O). Por ejemplo, en algunas modalidades cada uno de L^1 y L^2 son O(C=O).

En algunas modalidades diferentes de la Fórmula (II), uno de L^1 o L^2 es (C=O)O. Por ejemplo, en algunas modalidades cada uno de L^1 y L^2 es (C=O)O.

En diferentes modalidades de la Fórmula (II), uno de L^1 o L^2 es un enlace directo. Como se usa aquí, un "enlace directo" significa que el grupo (por ejemplo, L^1 o L^2) está ausente. Por ejemplo, en algunas modalidades, cada uno de L^1 y L^2 es un enlace directo.

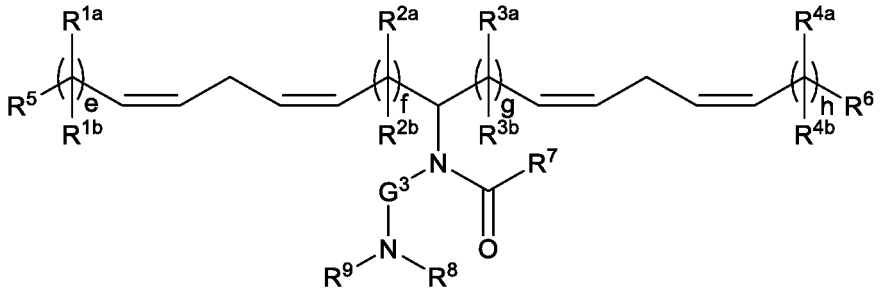
En otras modalidades diferentes de la Fórmula (II), para al menos una aparición de R^{1a} y R^{1b}, R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

Todavía en otras modalidades diferentes de la Fórmula (II), para al menos una aparición de R^{4a} y R^{4b}, R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

En más modalidades de la Fórmula (II), para al menos una aparición de R^{2a} y R^{2b}, R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el carbono átomo al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

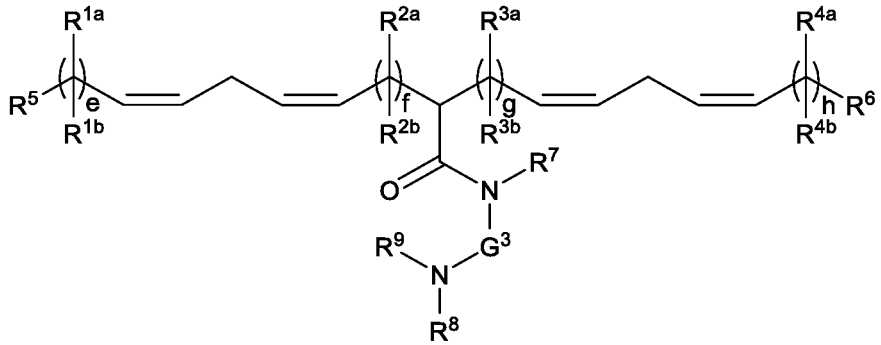
En otras modalidades diferentes de la Fórmula (II), para al menos una aparición de R^{3a} y R^{3b}, R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

En varias otras modalidades de la Fórmula (II), el compuesto lipídico tiene una de las siguientes fórmulas (IIC) o (IID):



o

(IIC)



,

(IID)

en donde e, f, g y h son cada uno independientemente un número entero de 1 a 12.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), el compuesto lipídico tiene la fórmula (IIC). En otras modalidades, el compuesto lipídico tiene la Fórmula (IID).

En varias modalidades de fórmulas (IIC) o (IID), e, f, g y h son cada uno independientemente un número entero de 4 a 10.

En ciertas modalidades de la Fórmula (II), a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 2 a 12 o un número entero de 4 a 12. En otras modalidades, a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 8 a 12 o 5 a 9. En algunas modalidades determinadas, a es 0. En algunas modalidades, a es 1. En otras modalidades, a es 2. En más modalidades, a es 3. En otras modalidades, a es 4. En algunas modalidades, a es 5. En otras modalidades, a es 6. En más modalidades, a es 7. En otras modalidades, a es 8. En algunas modalidades, a es 9. En otras modalidades, a es 10. En más modalidades, a es 11. En aún otras modalidades, a es 12. En algunas modalidades, a es 13. En otras modalidades, a es 14. En más modalidades, a es 15. En aún otras modalidades, a es 16.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), b es 1. En otras modalidades, b es 2. En más modalidades, b es 3. En otras modalidades, b es 4. En algunas modalidades, b es 5. En otras modalidades, b es 6. En más modalidades, b es 7. En otras modalidades, b es 8. En algunas modalidades, b es 9. En otras modalidades, b es 10. En más modalidades, b es 11. En otras modalidades, b es 12. En algunas modalidades, b es 13. En otras modalidades, b es 14. En más modalidades, b es 15. En otras modalidades, b es 16.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), c es 1. En otras modalidades, c es 2. En más modalidades, c es 3. En

otras modalidades, c es 4. En algunas modalidades, c es 5. En otras modalidades, c es 6. En más modalidades, c es 7. En otras modalidades, c es 8. En algunas modalidades, c es 9. En otras modalidades, c es 10. En más modalidades, c es 11. En otras modalidades, c es 12. En algunas modalidades, c es 13. En otras modalidades, c es 14. En más modalidades, c es 15. En otras modalidades, c es 16.

En algunas modalidades determinadas de la Fórmula (II), d es 0. En algunas modalidades, d es 1. En otras modalidades, d es 2. En más modalidades, d es 3. En otras modalidades, d es 4. En algunas modalidades, d es 5. En otras modalidades, d es 6. En más modalidades, d es 7. En otras modalidades, d es 8. En algunas modalidades, d es 9. En otras modalidades, d es 10. En más modalidades, d es 11. En aún otras modalidades, d es 12. En algunas modalidades, d es 13. En otras modalidades, d es 14. En más modalidades, d es 15. En aún otras modalidades, d es 16.

En algunas modalidades de la Fórmula (II), e es 1. En otras modalidades, e es 2. En más modalidades, e es 3. En otras modalidades, e es 4. En algunas modalidades, e es 5. En otras modalidades, e es 6. En más modalidades, e es 7. En aún otras modalidades, e es 8. En algunas modalidades, e es 9. En otras modalidades, e es 10. En más modalidades, e es 11. En aún otras modalidades, e es 12

En algunas modalidades de la Fórmula (II), f es 1.

En otras modalidades, f es 2. En más modalidades, f es 3. En otras modalidades, f es 4. En algunas modalidades, f es 5. En otras modalidades, f es 6. En más modalidades, f es 7. En otras modalidades, f es 8. En algunas modalidades, f es 9. En otras modalidades, f es 10. En más modalidades, f es 11. En otras modalidades, f es 12

En algunas modalidades de la Fórmula (II), g es 1. En otras modalidades, g es 2. En más modalidades, g es 3. En otras modalidades, g es 4. En algunas modalidades, g es 5. En otras modalidades, g es 6. En más modalidades, g es 7. En otras modalidades, g es 8. En algunas modalidades, g es 9. En otras modalidades, g es 10. En más modalidades, g es 11. En otras modalidades, g es 12

En algunas modalidades de la Fórmula (II), h es 1. En otras modalidades, e es 2. En más modalidades, h es 3. En otras modalidades, h es 4. En algunas modalidades, e es 5. En otras modalidades, h es 6. En más modalidades, h es 7. En otras modalidades, h es 8. En algunas modalidades, h es 9. En otras modalidades, h es 10. En más modalidades, h es 11. En otras modalidades, h es 12

En algunas otras diversas modalidades de la Fórmula (II), a y d son iguales. En algunas otras modalidades, b y c son iguales. En algunas otras modalidades específicas, a y d son iguales y b y c son iguales.

La suma de a y b y la suma de c y d de la Fórmula

(II) son factores que pueden variarse para obtener un lípido que tenga las propiedades deseadas. En una modalidad, a y b se eligen de manera que su suma sea un número entero que va de 14 a 24. En otras modalidades, c y d se eligen de modo que su suma sea un número entero que va de 14 a 24. En otra modalidad, la suma de a y b y la suma de c y d son iguales. Por ejemplo, en algunas modalidades, la suma de a y b y la suma de c y d son ambas el mismo número entero que puede oscilar entre 14 y 24. En aún más modalidades, a, b, c y d se seleccionan de manera que la suma de a y b y la suma de c y d sea 12 o mayor.

Los sustituyentes en R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} de la Fórmula (II) no están particularmente limitados. En algunas modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es H. En ciertas modalidades, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} son H en cada aparición. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_{12}. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_8. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_6. En algunas de las modalidades anteriores, el alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En ciertas modalidades de la Fórmula (II), R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} son alquilo de C_1-C_{12} en cada aparición.

En modalidades adicionales de la Fórmula (II), al menos uno de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} es H o R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} son H

en cada aparición.

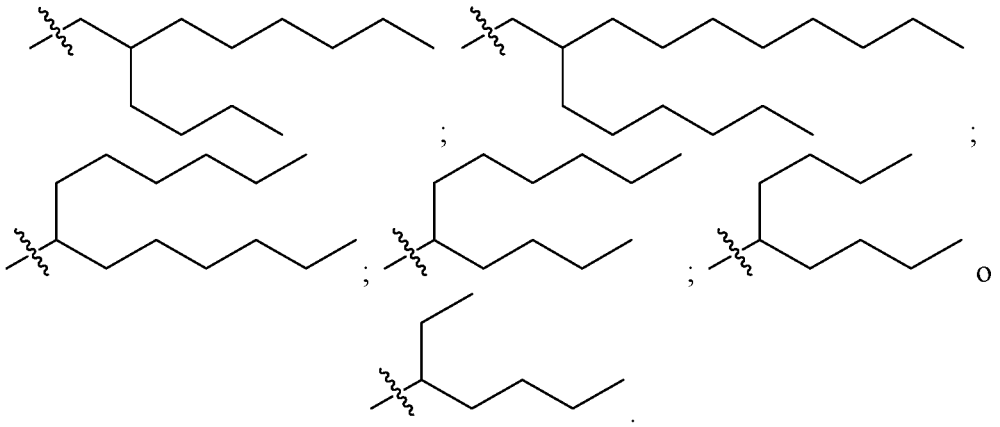
En ciertas modalidades de la Fórmula (II), R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono. En otras modalidades del R^{4b} anterior junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

Los sustituyentes en R^5 y R^6 de la Fórmula (II) no están particularmente limitados en las modalidades anteriores. En determinadas modalidades, uno de R^5 o R^6 es metilo. En otras modalidades, cada uno de R^5 o R^6 es metilo.

Los sustituyentes en R^7 de la Fórmula (II) no están particularmente limitados en las modalidades anteriores. En determinadas modalidades, R^7 es alquilo de C_6-C_{16}. En algunas otras modalidades, R^7 es alquilo de C_6-C_9. En algunas de estas modalidades, R^7 está sustituido con $(C=O)OR^b$, $-O(C=O)R^b$, $C(=O)R^b$, OR^b, $S(O)_xR^b$, $S\ SR^b$, $C(=O)SR^b$, $SC(=O)R^b$, NR^aR^b, $NR^aC(=O)R^b$, $C(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)NR^aR^b$, $OC(=O)NR^aR^b$, $NR^aC(=O)OR^b$, $NR^aS(O)_xNR^aR^b$, $NR^aS(O)_xR^b$ o $S(O)_xNR^aR^b$, en donde: R^a es H o alquilo de C_1-C_{12}; R^b es alquilo de C_1-C_{15}; y x es 0, 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^7 está sustituido con $(C=O)OR^b$ o $-O(C=O)R^b$.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (II), R^b es alquilo de C_1-C_{16} ramificado. Por ejemplo,

en algunas modalidades R^b tiene una de las siguientes estructuras:



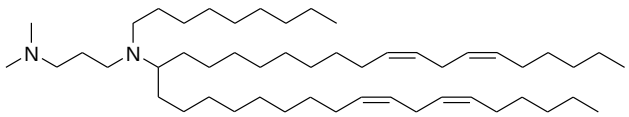
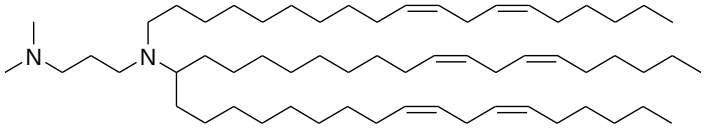
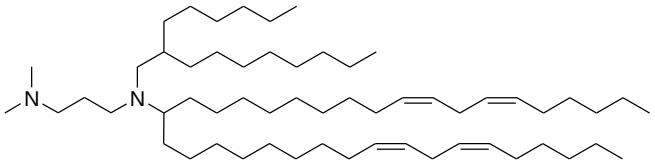
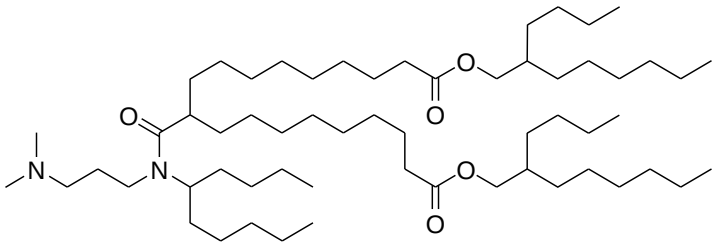
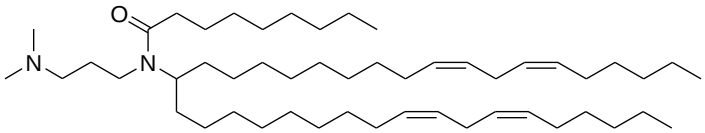
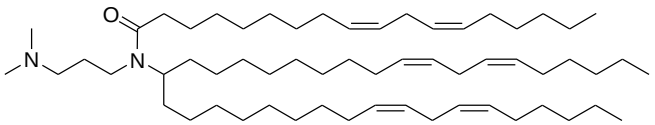
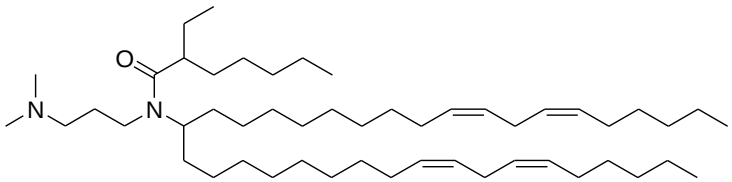
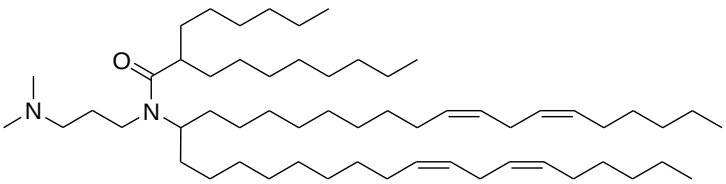
En algunas otras de las modalidades anteriores de la Fórmula (II), uno de R^8 o R^9 es metilo. En otras modalidades, tanto R^8 como R^9 son metilo.

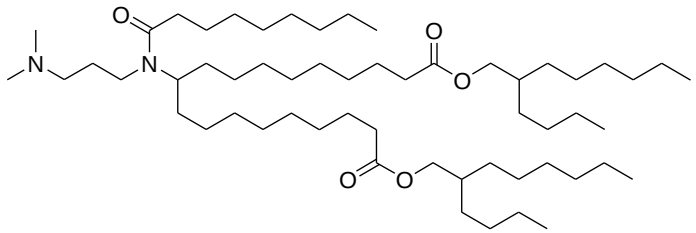
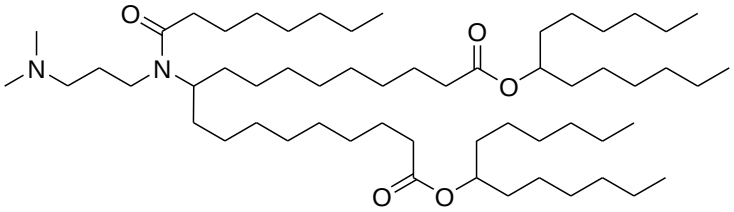
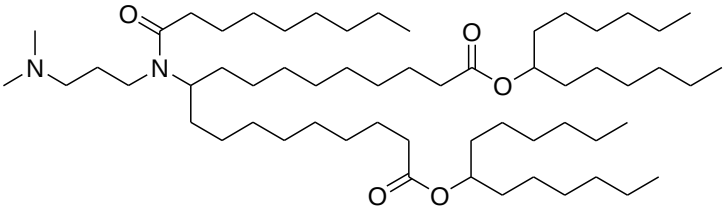
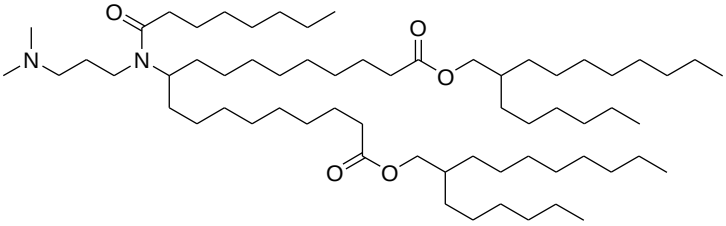
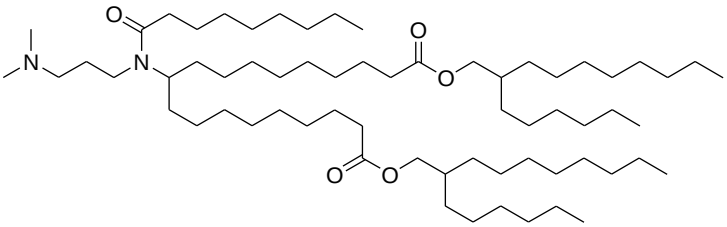
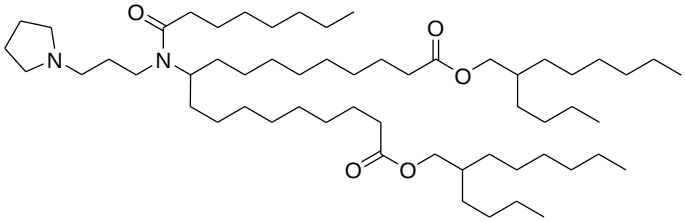
En algunas modalidades diferentes de la Fórmula (II), R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros. En algunas modalidades de lo anterior, R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, por ejemplo, un anillo de pirrolidinilo. En algunas modalidades diferentes de lo anterior, R^8 y R^9, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros, por ejemplo, un anillo de piperazinilo.

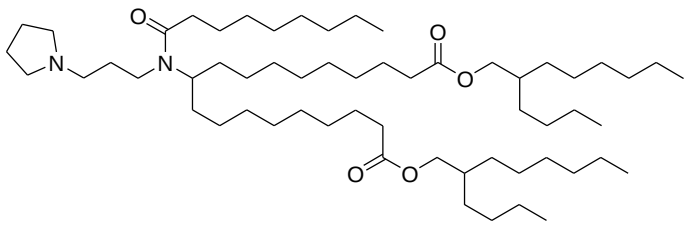
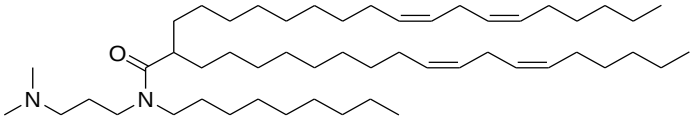
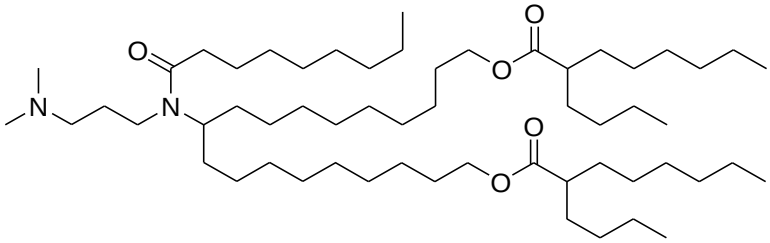
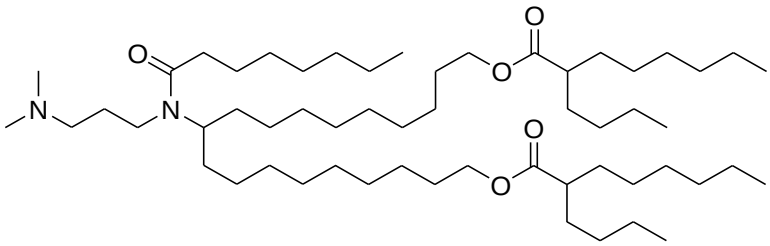
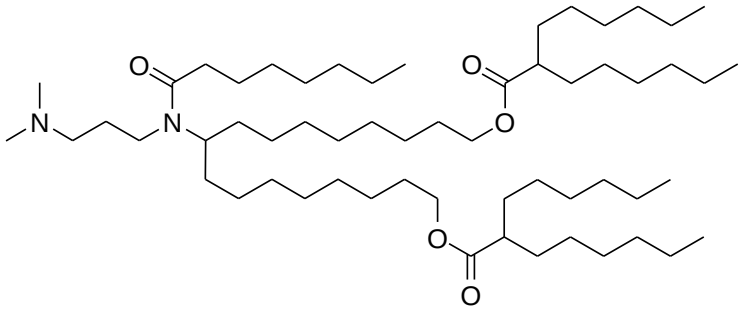
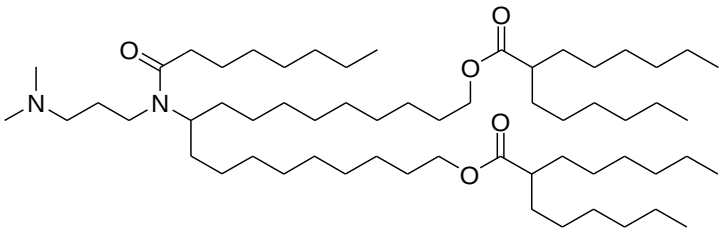
En aún otras modalidades de los lípidos anteriores de la Fórmula (II), G3 es alquileno de C_2-C_4, por ejemplo, alquileno de C_3. En varias modalidades diferentes, el

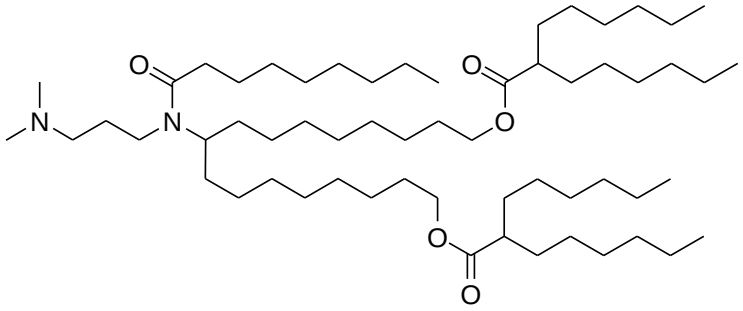
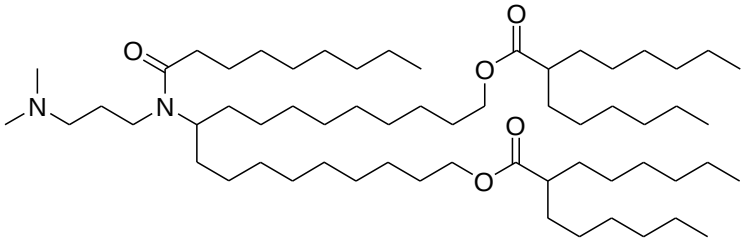
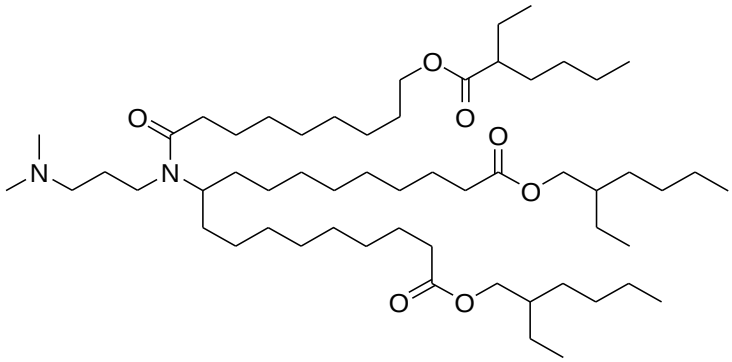
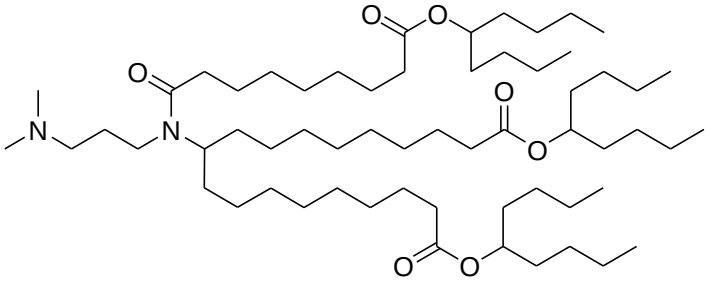
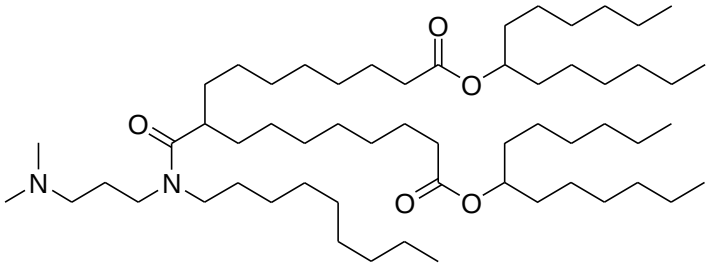
compuesto lipídico tiene una de las estructuras establecidas en la Tabla 2 a continuación.

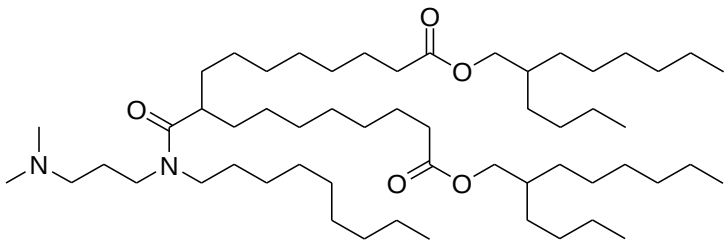
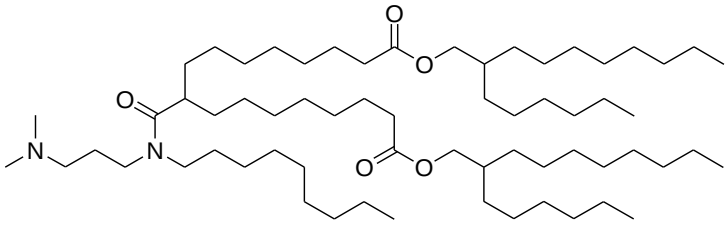
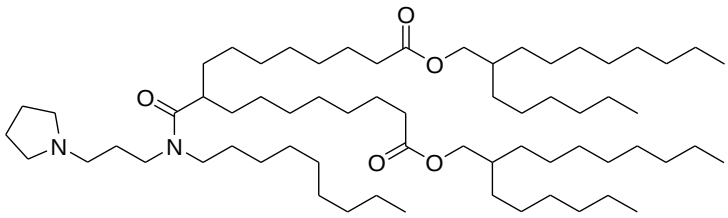
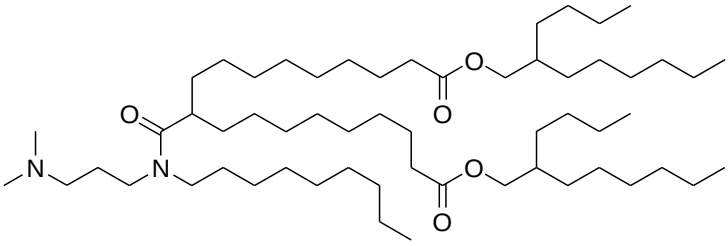
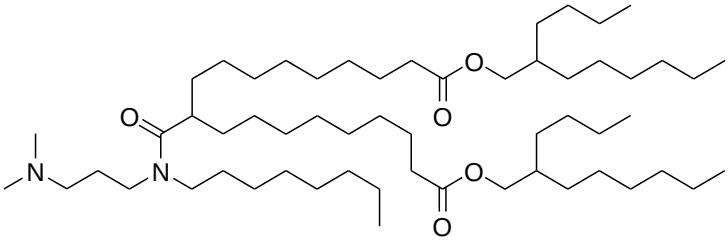
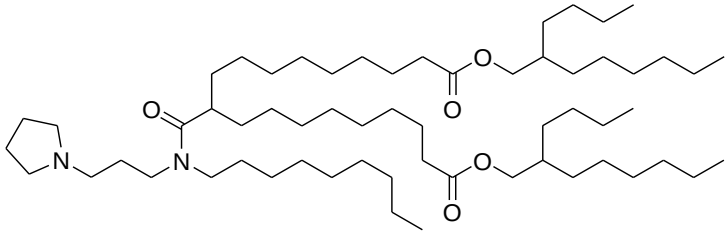
Tabla 2: Lípidos de la Fórmula (II) representativos

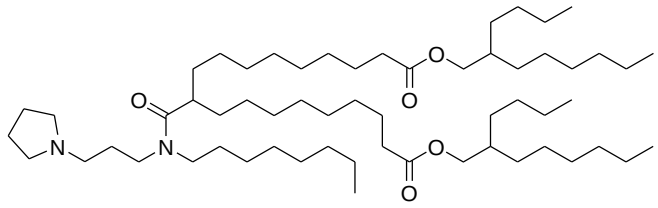
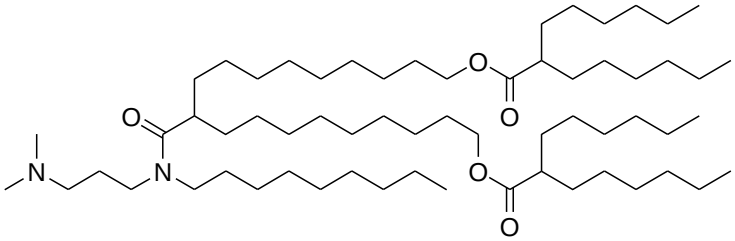
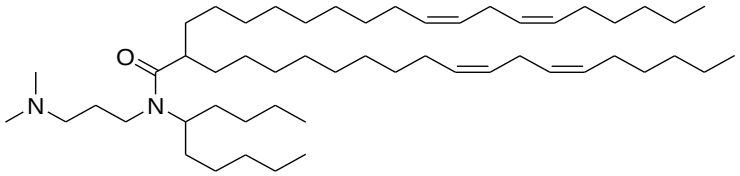
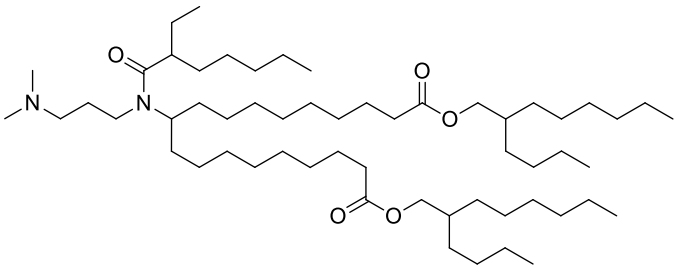
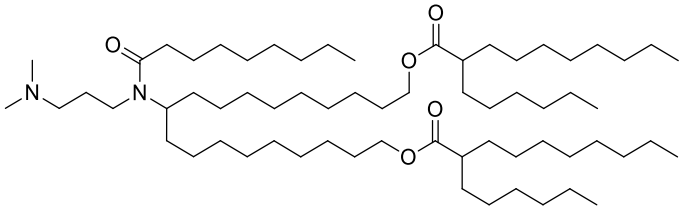
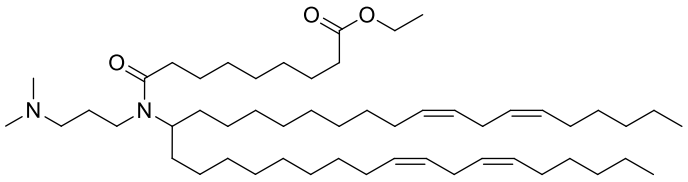
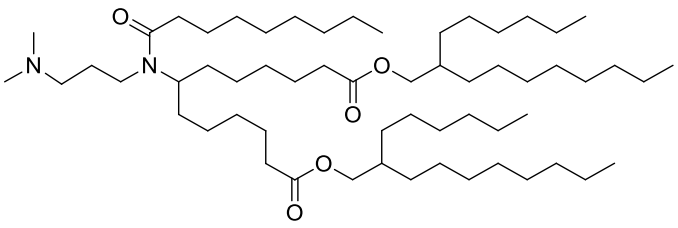
No.	Estructura	pKa
II-1		5.64
II-2		-
II-3		-
II-4		-
II-5		6.27
II-6		6.14
II-7		5.93
II-8		5.35

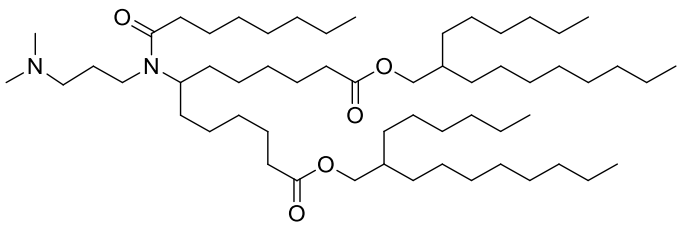
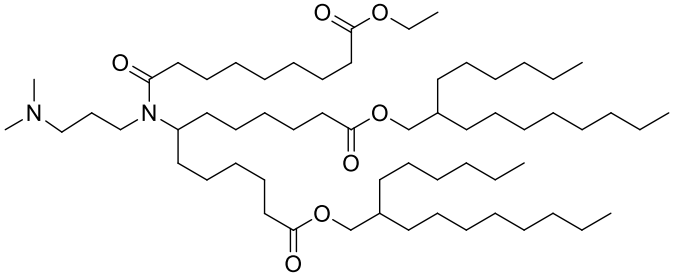
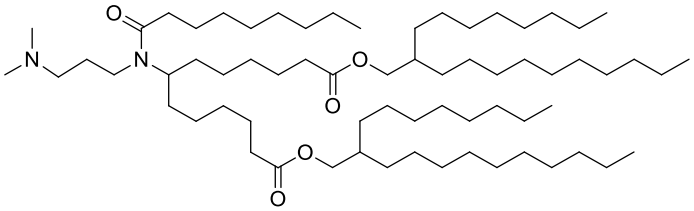
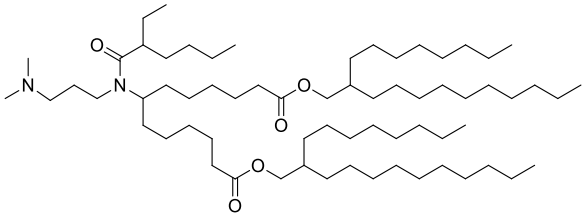
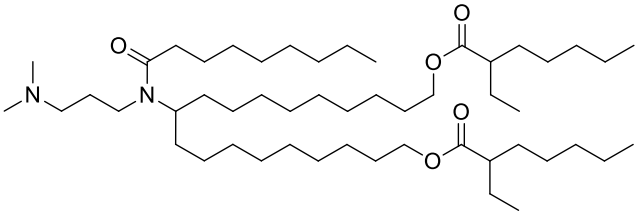
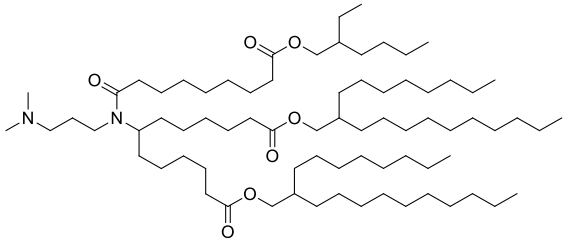
No.	Estructura	pKa
II-9		6.27
II-10		6.16
II-11		6.13
II-12		6.21
II-13		6.22
II-14		6.33

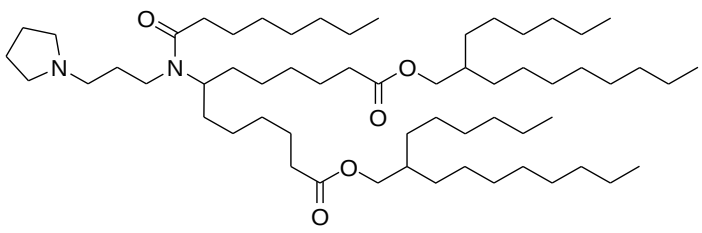
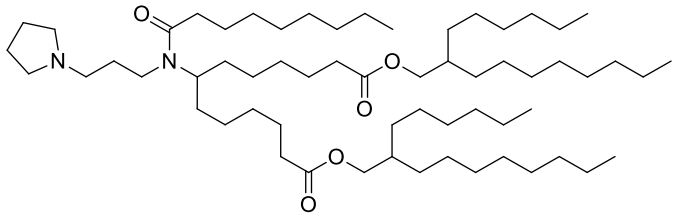
No.	Estructura	pKa
II-15		6.32
II-16		6.37
II-17		6.27
II-18		-
II-19		-
II-20		-

No.	Estructura	pKa
II-21		-
II-22		-
II-23		-
II-24		6.14
II-25		-

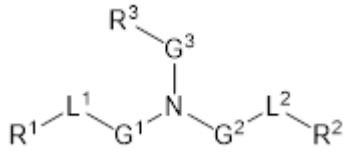
No.	Estructura	pKa
II-26		-
II-27		-
II-28		-
II-29		-
II-30		-
II-31		-

No.	Estructura	pKa
II-32		-
II-33		-
II-34		-
II-35		5.97
II-36		6.13
II-37		5.61
II-38		6.45

No.	Estructura	pKa
II-39		6.45
II-40		6.57
II-41		-
II-42		-
II-43		-
II-44		-

No.	Estructura	pKa
II-45		-
II-46		-

En algunas otras modalidades, el lípido catiónico tiene una estructura de la Fórmula (III):



(III)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$, y el otro de L^1 o L^2 es $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S(O)_x-$, $-S-S-$, $-C(=O)S-$, $SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$ o $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno de C_1-C_{12} o alquenileno de C_1-C_{12} no sustituido;

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_1-C_{24}, cicloalquileno de C_3-C_8, cicloalquenileno de C_3-C_8;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12};

cada uno de R^1 y R^2 es independientemente alquilo de C_6-C_{24} o alquenilo de C_6-C_{24};

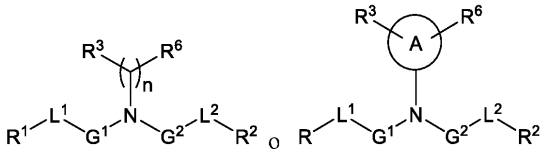
R^3 es H, OR^5, CN, $C(=O)OR^4$, $OC(=O)R^4$ o $-NR^{5C}(=O)R^4$;

R^4 es alquilo de C_1-C_{12};

R^5 es H o alquilo de C_1-C_6; y

x es 0, 1 o 2.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), el lípido tiene una de las siguientes fórmulas (IIIA) o (IIIB):



(IIIA) (IIIB)

en donde:

A es un anillo cicloalquilo o cicloalquileno de 3 a 8 miembros;

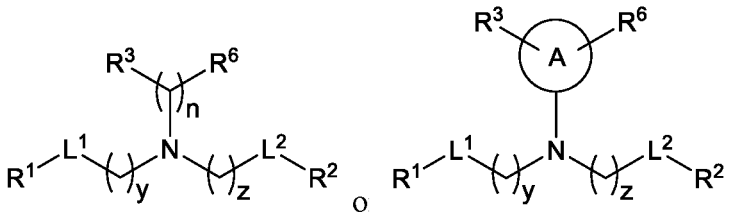
R^6 es, cada vez que aparece, independientemente H, OH o alquilo de C_1-C_{24};

n es un número entero que va de 1 a 15.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), el lípido tiene la Fórmula (IIIA), y en otras modalidades, el lípido tiene la Fórmula (IIIB).

En otras modalidades de la Fórmula (III), el lípido

tiene una de las siguientes fórmulas (IIIC) o (IIID):

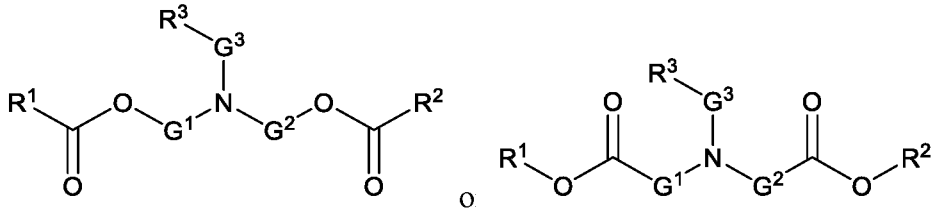


(IIIC) (IIID)

en donde y y z son cada uno independientemente números enteros que van de 1 a 12.

En cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), uno de L^1 o L^2 es O(C=O). Por ejemplo, en algunas modalidades cada uno de L^1 y L^2 son O(C=O). En algunas modalidades diferentes de cualquiera de los anteriores, L^1 y L^2 son cada uno independientemente (C=O)O u O(C=O)-. Por ejemplo, en algunas modalidades cada uno de L^1 y L^2 es (C=O)O.

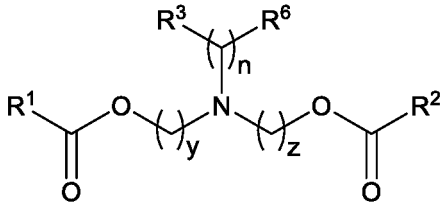
En algunas modalidades diferentes de la Fórmula (III), el lípido tiene una de las siguientes fórmulas (IIIE) o (IIIF):



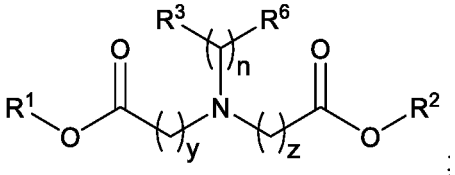
(IIIE) (IIIF)

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), el lípido tiene una de las siguientes fórmulas

(IIIG), (IIIH), (IIII) o (IIIJ):

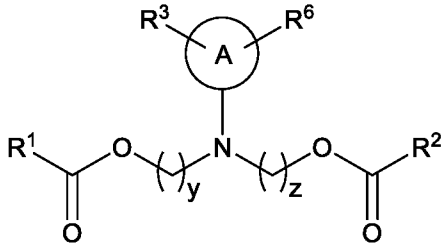


;

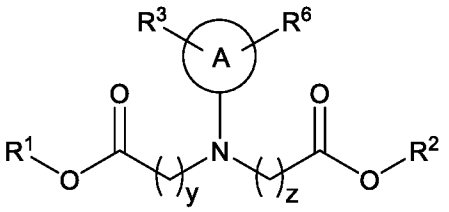


;

(IIIG) (IIIH)



o



.

(IIII) (IIIJ)

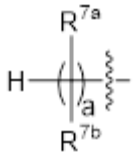
En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), n es un número entero que varía entre 2 y 12, por ejemplo, entre 2 y 8 o entre 2 y 4. Por ejemplo, en algunas modalidades, n es 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades, n es 3. En algunas modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5. En algunas modalidades, n es 6.

En algunas otras de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), y y z son cada uno independientemente un número entero que va de 2 a 10. Por ejemplo, en algunas modalidades, y y z son cada uno independientemente un número entero que va de 4 a 9 o de 4 a 6

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), R^6 es H. En otras de las modalidades anteriores, R^6 es alquilo de C_1-C_{24}. En otras modalidades, R^6 es OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (III), G3 no está sustituido. En otras modalidades, G^3 está sustituido. En varias modalidades diferentes, G^3 es alquileno de C_1-C_{24} lineal o alquenileno de C_1-C_{24} lineal.

En algunas otras modalidades anteriores de la Fórmula (III), R^1 o R^2, o ambos, es alquenilo de C_6-C_{24}. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^1 y R^2 tienen cada uno independientemente la siguiente estructura:



,

en donde:

R^{7a} y R^{7b} son, cada vez que aparecen, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}; y

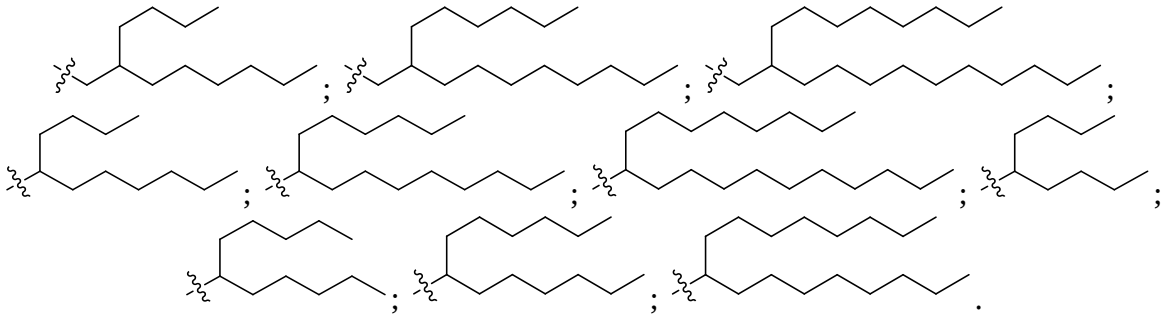
a es un número entero de 2 a 12,

en donde R^{7a}, R^{7b} y a se seleccionan cada uno de manera que R^1 y R^2 comprendan cada uno independientemente de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, a es un número entero que varía entre 5 y 9 o entre 8 y 12.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), al menos una aparición de R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{7a} es H en cada aparición. En otras modalidades diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo de C_1-C_8. Por ejemplo, en algunas modalidades, alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-

butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

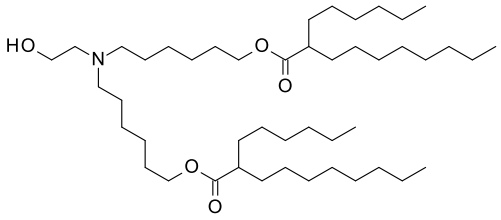
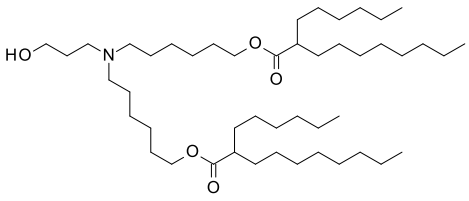
En diferentes modalidades de la Fórmula (III), R^1 o R^2, o ambos, tiene una de las siguientes estructuras:

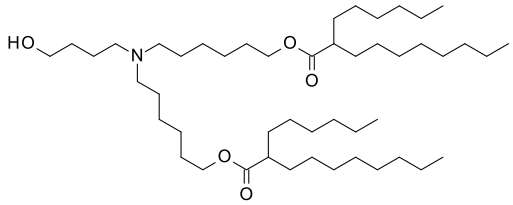
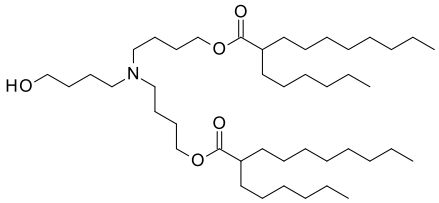
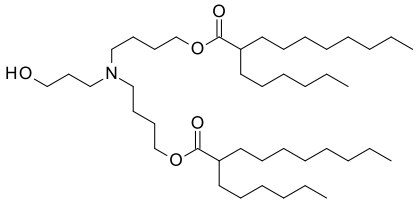
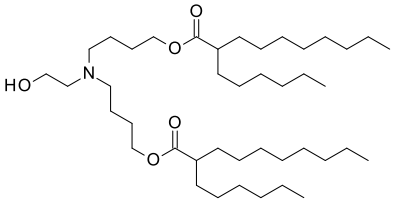
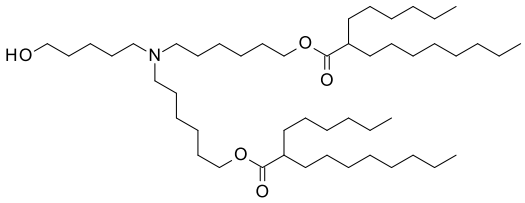
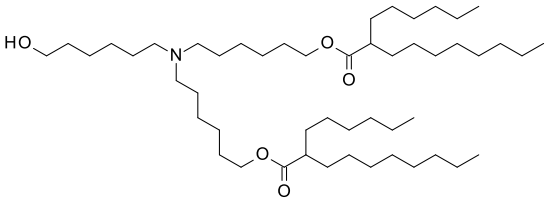
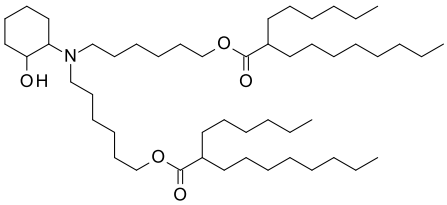


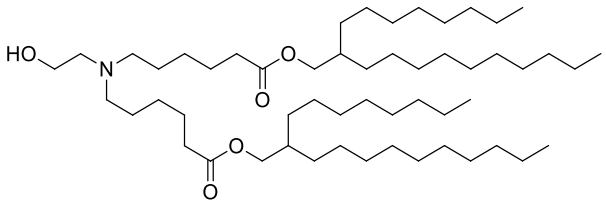
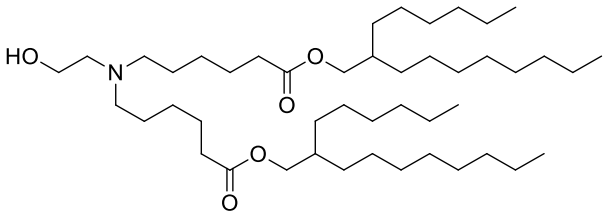
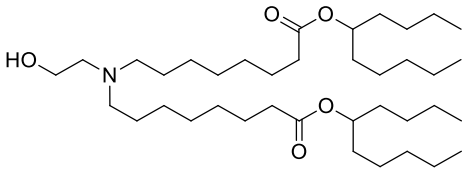
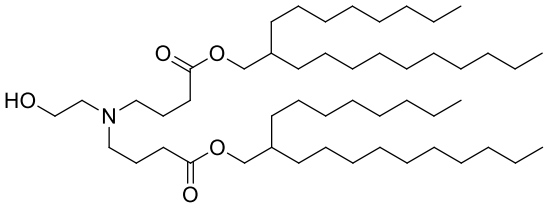
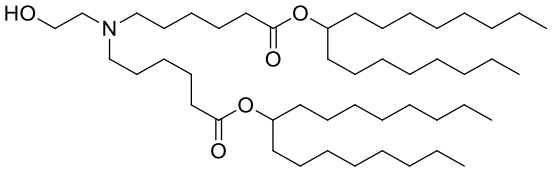
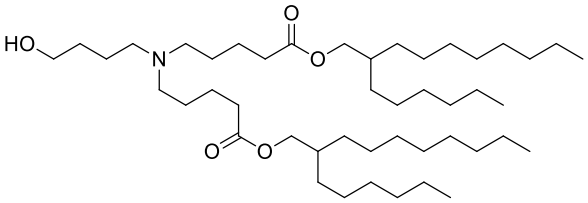
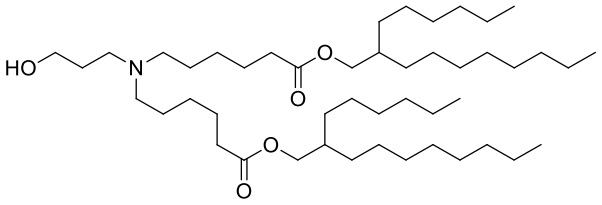
En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (III), R^3 es OH, CN, $C(=O)OR^4$, $OC(=O)R^4$ o $-NHC(=O)R^4$. En algunas modalidades, R^4 es metilo o etilo.

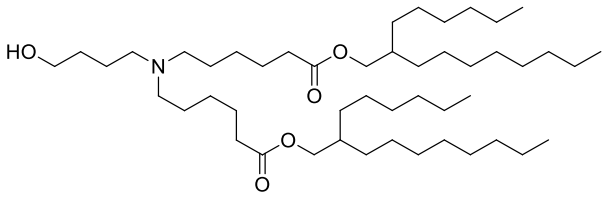
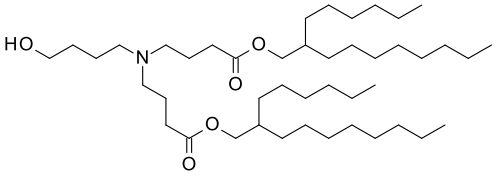
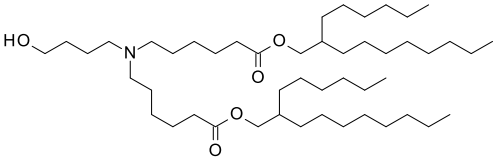
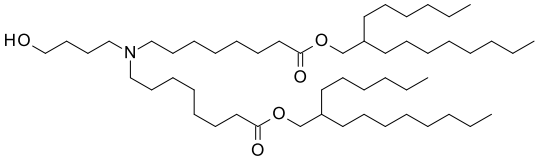
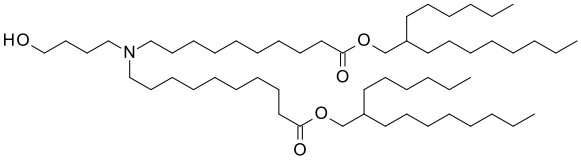
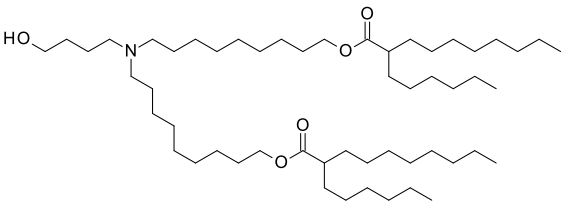
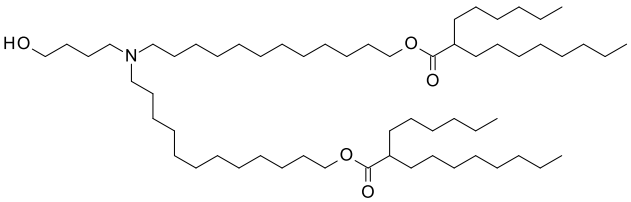
En varias modalidades diferentes, un lípido catiónico tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 3 a continuación.

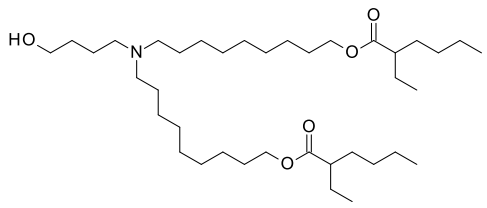
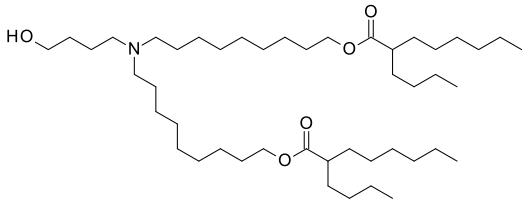
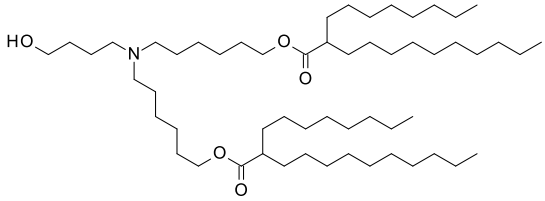
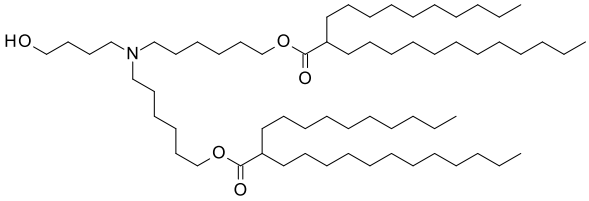
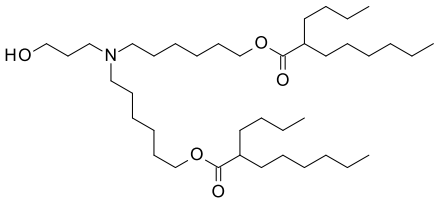
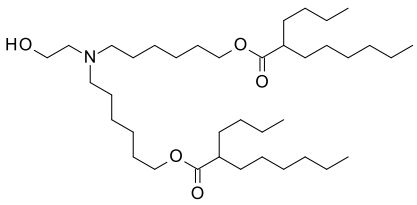
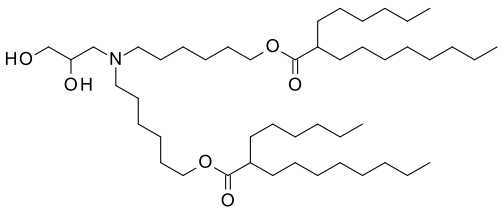
Tabla 3: Compuestos de la Fórmula (III) representativos

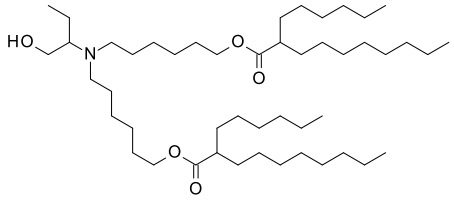
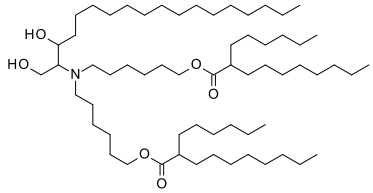
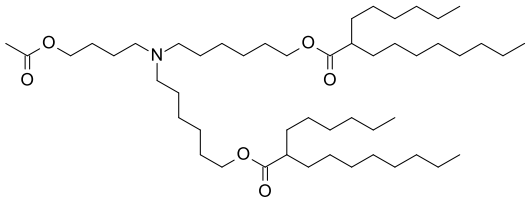
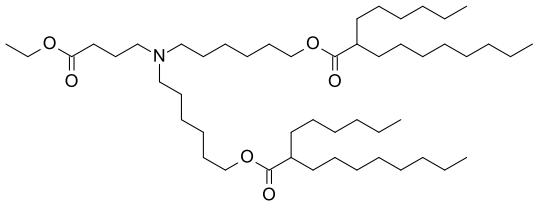
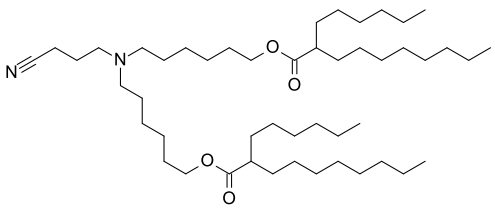
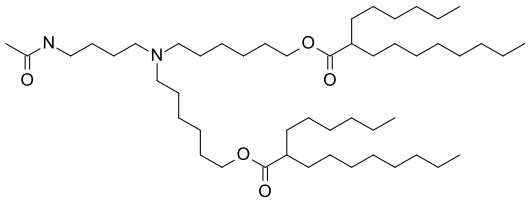
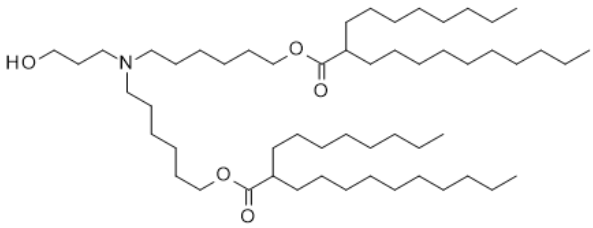
No.	Estructura	pKa
III-1		5.89
III-2		6.05

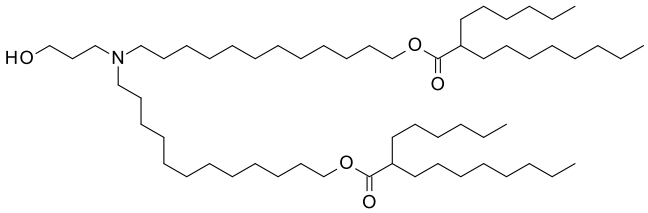
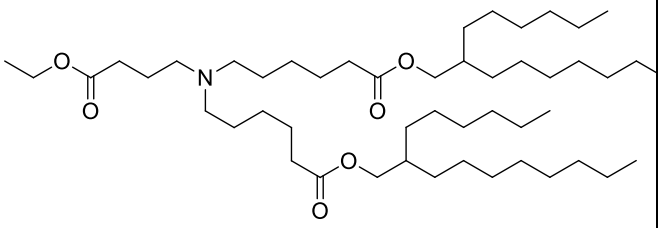
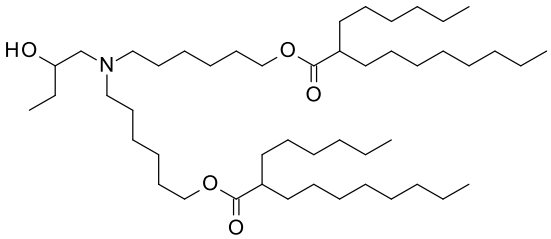
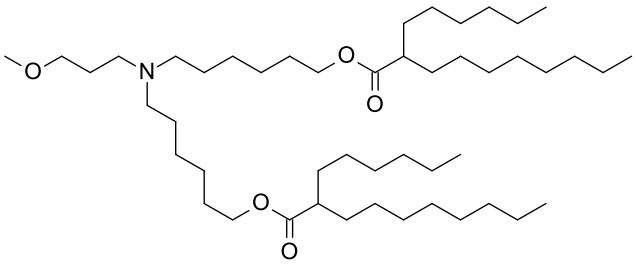
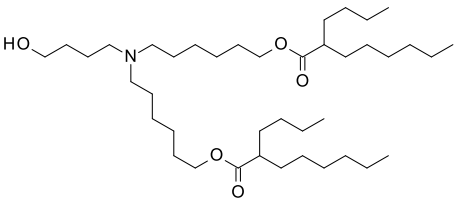
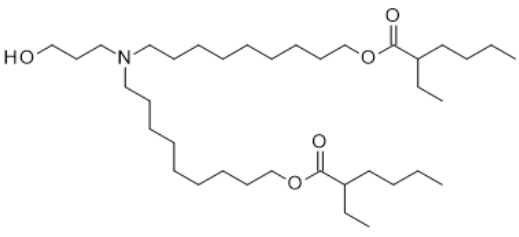
No.	Estructura	pKa
III-3		6.09
III-4		5.60
III-5		5.59
III-6		5.42
III-7		6.11
III-8		5.84
III-9		-

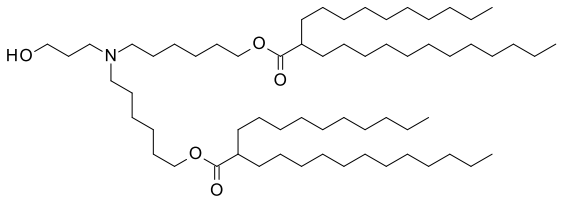
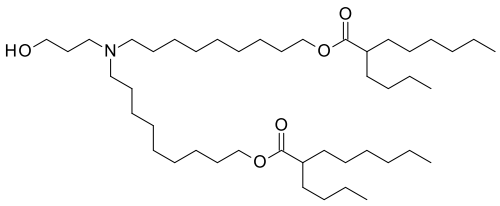
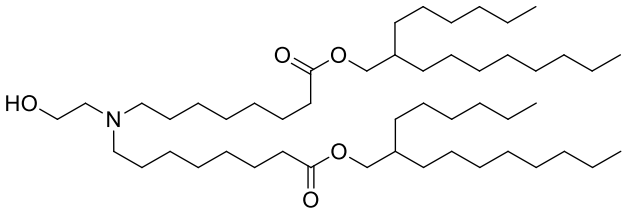
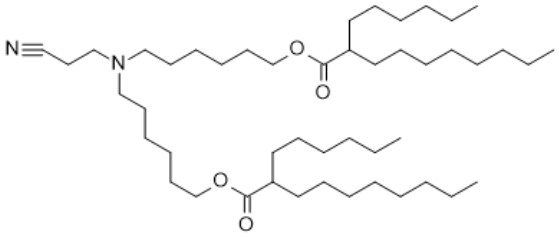
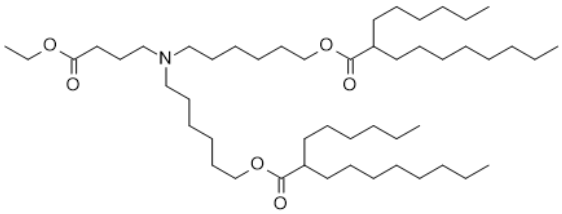
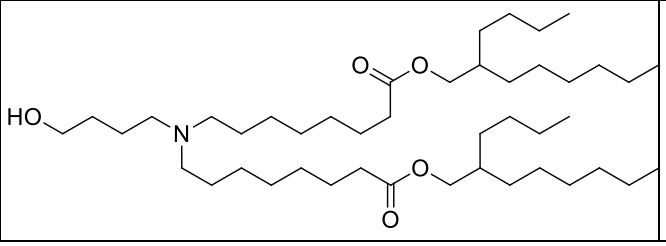
No.	Estructura	pKa
III-10		-
III-11		-
III-12		-
III-13		-
III-14		-
III-15		6.14
III-16		6.31

No.	Estructura	pKa
III-17		6.28
III-18		-
III-19		-
III-20		6.36
III-21		-
III-22		6.10
III-23		5.98

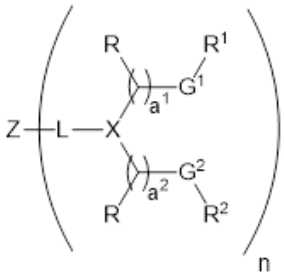
No.	Estructura	pKa
III-24		-
III-25		6.22
III-26		5.84
III-27		5.77
III-28		-
III-29		-
III-30		6.09

No.	Estructura	pKa
III-31		-
III-32		-
III-33		-
III-34		-
III-35		-
III-36		-
III-37		-

No.	Estructura	pKa
III-38		-
III-39		-
III-40		-
III-41		-
III-42		-
III-43		-

No.	Estructura	pKa
III-44		-
III-45		-
III-46		-
III-47		-
III-48		-
III-49		-

En una modalidad, el lípido catiónico tiene una estructura de la Fórmula (IV):



(IV)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de G^1 o G^2 es, cada vez que se presenta, –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, $-S(O)_y-$, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, $-N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)$, $-OC(=O)N(R^a)-$ o $N(R^a)C(=O)O$, y el otro de G^1 o G^2 es, en cada aparición, –O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, $-S(O)_y-$, SS, C(=O)S-, SC(=O), $N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)$, $-OC(=O)N(R^a)-$ o $-N(R^a)C(=O)O-$ o un enlace directo;

L es, cada vez que aparece, ~O(C=O)-, en donde ~ representa un enlace covalente con X;

X es CR^a;

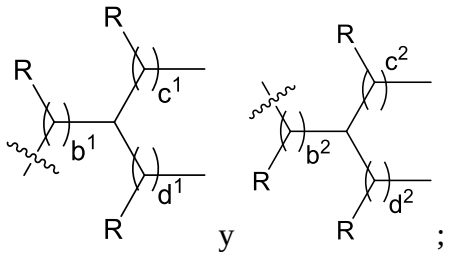
Z es alquilo, cicloalquilo o un resto monovalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1; o Z es alquileno, cicloalquileno o un resto polivalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es mayor que 1;

R^a es, cada vez que aparece, independientemente H,

alquilo de C_1-C_{12}, hidroxialquilo de C_1-C_{12}, aminoalquilo de C_1-C_{12}, alquilaminilalquilo de C_1-C_{12}, alcoxialquilo de C_1-C_{12}, alcoxicarbonilo de C_1-C_{12}, alquilcarboniloxi C_1-C_{12}, alquilcarboniloxialquilo de C_1-C_{12} o alquilcarbonilo de C_1-C_{12};

R es, cada vez que aparece, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R junto con el átomo de carbono al que está unido se toman junto con un R adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^1 y R^2 tienen, en cada aparición, la siguiente estructura, respectivamente:



R^1 R^2

a^1 y a^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 3 a 12;

b^1 y b^2 son, cada vez que aparecen, independientemente 0 o 1;

c^1 y c^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 5 a 10;

d^1 y d^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 5 a 10;

y es, cada vez que aparece, independientemente un

número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 1 a 6,

en donde cada alquilo, alquileno, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo y alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En algunas modalidades de la Fórmula (IV), G^1 y G^2 son cada uno independientemente -O(C=O)- o -(C=O)O-.

En otras modalidades de la Fórmula (IV), X es CH.

En diferentes modalidades de la Fórmula (IV), la suma de $a^1 + b^1 + c^1$ o la suma de $a^2 + b^2 + c^2$ es un número entero de 12 a 26.

En aún otras modalidades de la Fórmula (IV), a^1 y a^2 son independientemente un número entero de 3 a 10. Por ejemplo, en algunas modalidades a^1 y a^2 son independientemente un número entero de 4 a 9.

En varias modalidades de la Fórmula (IV), b^1 y b^2 son 0. En diferentes modalidades, b^1 y b^2 son 1.

En más modalidades de la Fórmula (IV), c^1, c^2, d^1 y d^2 son independientemente un número entero de 6 a 8.

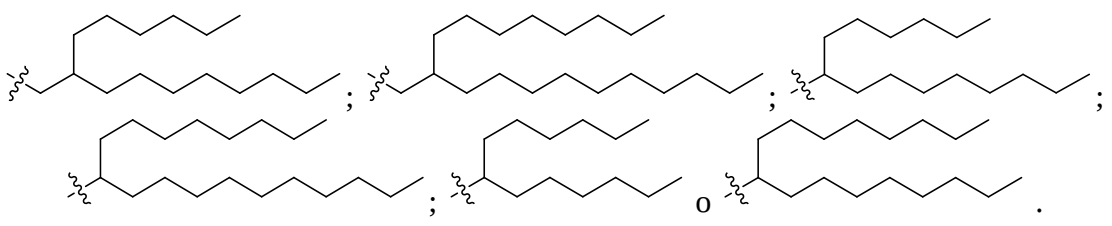
En otras modalidades de la Fórmula (IV), c^1 y c^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 6 a 10, y d^1 y d^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 6 a 10.

En otras modalidades de la Fórmula (IV), c^1 y c^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 5 a 9, y d^1 y d^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 5 a 9.

En más modalidades de la Fórmula (IV), Z es alquilo, cicloalquilo o un resto monovalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1. En otras modalidades, Z es alquilo.

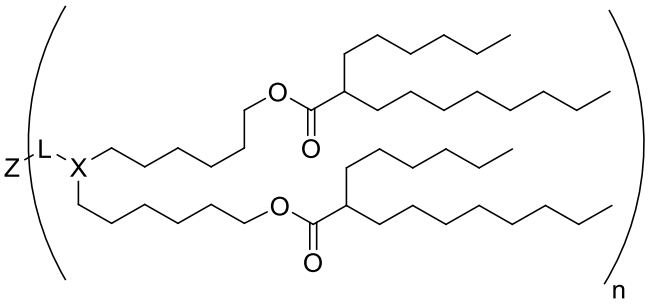
En varias modalidades de la Fórmula (IV) anterior, R es, cada vez que aparece, independientemente: (a) H o metilo; o (b) R junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono. En ciertas modalidades, cada R es H. En otras modalidades, al menos un R junto con el átomo de carbono al que está unido se toman junto con un R adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

En otras modalidades del compuesto de la Fórmula (IV), R^1 y R^2 tienen independientemente una de las siguientes estructuras:

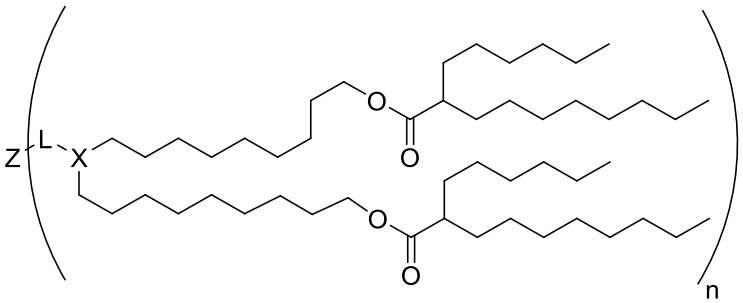


En ciertas modalidades de la Fórmula (IV), el

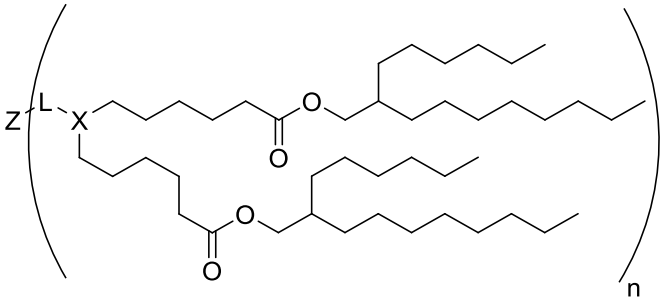
compuesto tiene una de las siguientes estructuras:



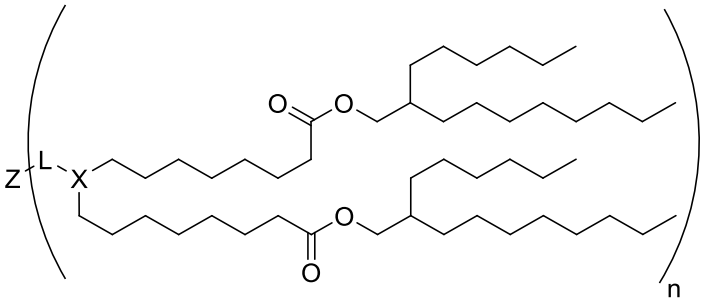
;



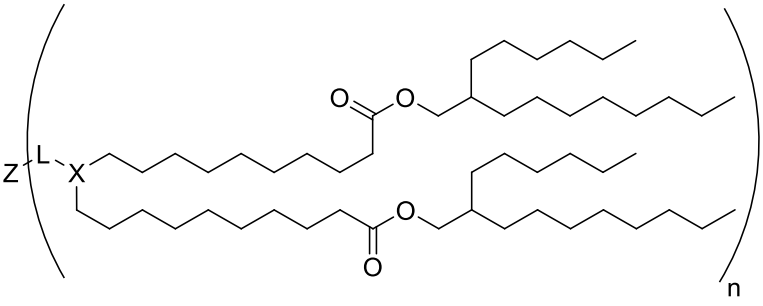
;



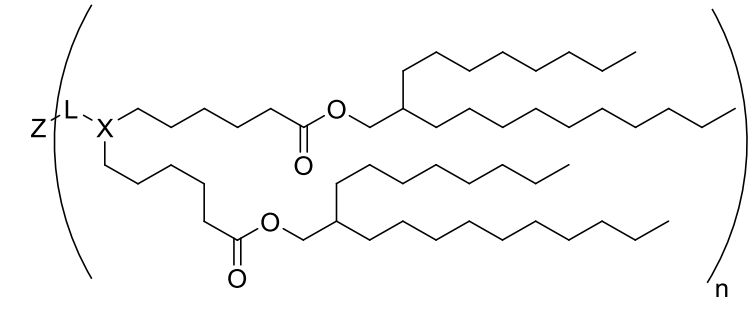
;



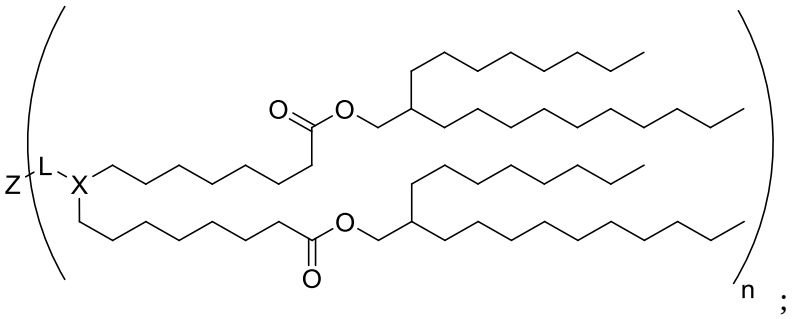
;



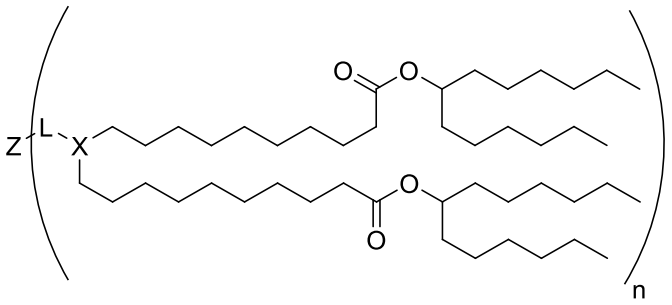
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

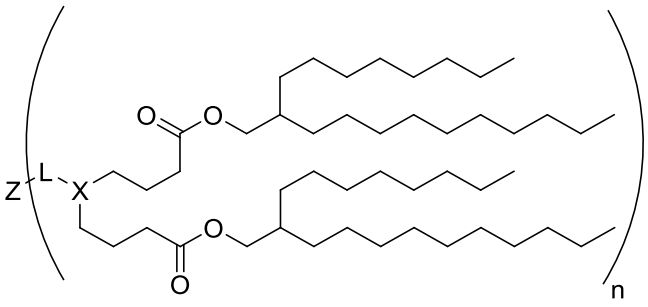
;


O
O
Z
L
X
O
O
n

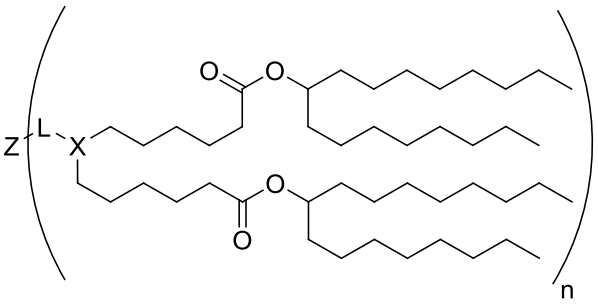
;


O
O
Z
L
X
O
O
n

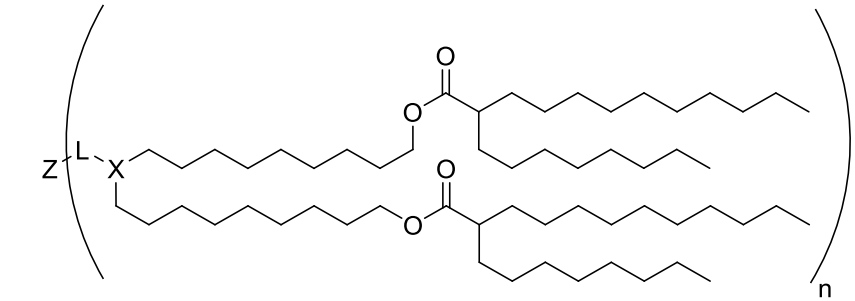
;


O
O
Z
L
X
O
O
n

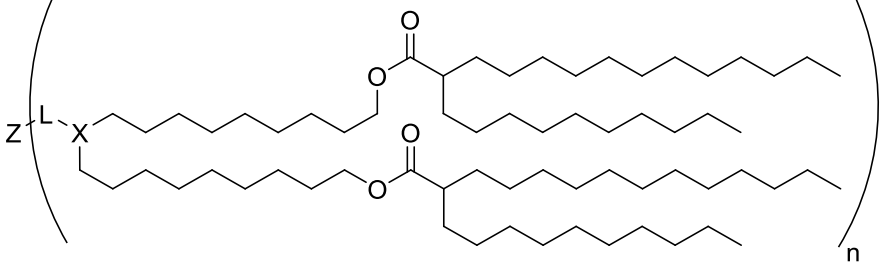
;


O
O
Z
L
X
O
O
n

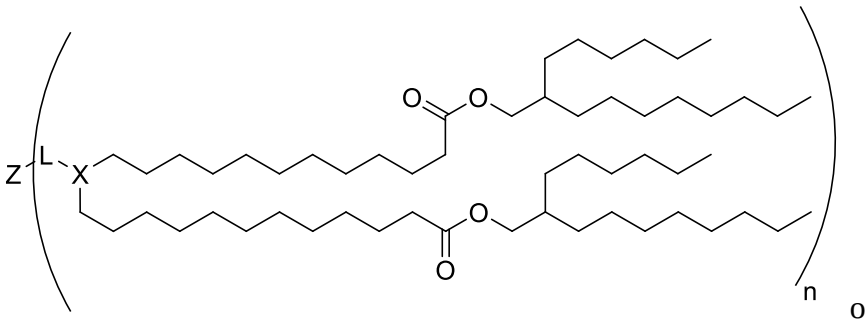
;



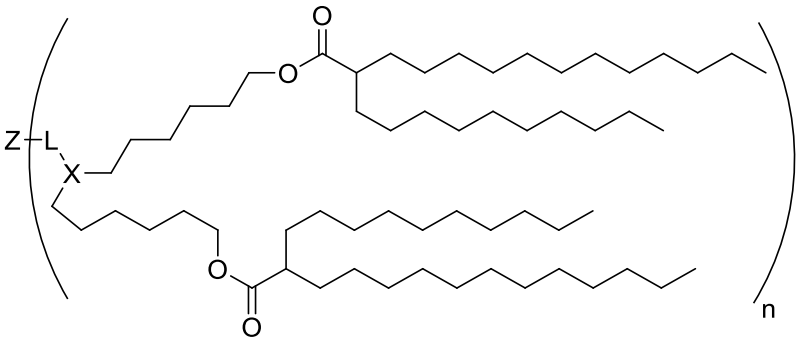
;



;

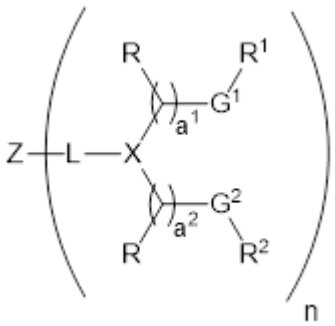


o



.

En modalidades aún diferentes, el lípido catiónico tiene la estructura de la Fórmula (V):



(V)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

uno de G^1 o G^2 es, cada vez que se presenta, -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, $-S(O)_y-$, -S-S-, -C(=O)S-, SC(=O)-, $-N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)$, $-OC(=O)N(R^a)-$ o $N(R^a)C(=O)O$, y el otro de G^1 o G^2 es, en cada aparición, -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, $-S(O)_y-$, SS, C(=O)S-, SC(=O), $N(R^a)C(=O)-$, $-C(=O)N(R^a)-$, $N(R^a)C(=O)N(R^a)$, $-OC(=O)N(R^a)-$ o $-N(R^a)C(=O)O-$ o un enlace directo;

L es, cada vez que aparece, ~O(C=O)-, en donde ~ representa un enlace covalente con X;

X es CR^a;

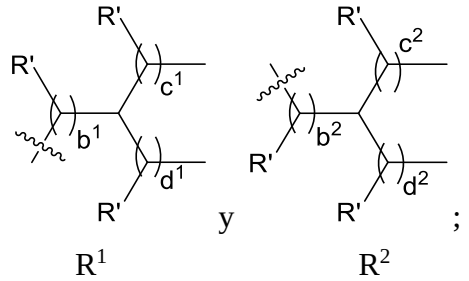
Z es alquilo, cicloalquilo o un resto monovalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1; o Z es alquileno, cicloalquileno o un resto polivalente que comprende al menos un grupo

funcional polar cuando n es mayor que 1;

R^a es, cada vez que aparece, independientemente H, alquilo de C_1-C_{12}, hidroxialquilo de C_1-C_{12}, aminoalquilo de C_1-C_{12}, alquilaminilalquilo de C_1-C_{12}, alcoxialquilo de C_1-C_{12}, alcoxicarbonilo de C_1-C_{12}, alquilcarboniloxi C_1-C_{12}, alquilcarboniloxialquilo de C_1-C_{12} o alquilcarbonilo de C_1-C_{12};

R es, cada vez que aparece, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R junto con el átomo de carbono al que está unido se toman junto con un R adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^1 y R^2 tienen, en cada aparición, la siguiente estructura, respectivamente:



R' es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

a^1 y a^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 3 a 12;

b^1 y b^2 son, cada vez que aparecen, independientemente 0 o 1;

c^1 y c^2 son, cada vez que aparecen, independientemente

un número entero de 2 a 12;

d^1 y d^2 son, cada vez que aparecen, independientemente un número entero de 2 a 12;

y es, cada vez que aparece, independientemente un número entero de 0 a 2; y

n es un número entero de 1 a 6,

en donde a^1, a^2, c^1, c^2, d^1 y d^2 se seleccionan de manera que la suma de $a^1+c^1+d^1$ sea un número entero de 18 a 30, y la suma de $a^2+c^2+d^2$ sea un número entero de 18 a 30, y en donde cada alquilo, alquileno, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilaminilalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo y alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En ciertas modalidades de la Fórmula (V), G^1 y G^2 son cada uno independientemente -O(C=O)- o -(C=O)O-.

En otras modalidades de la Fórmula (V), X es CH.

En algunas modalidades de la Fórmula (V), la suma de $a^1+c^1+d^1$ es un número entero de 20 a 30, y la suma de $a^2+c^2+d^2$ es un número entero de 18 a 30. En otras modalidades, la suma de $a^1+c^1+d^1$ es un número entero de 20 a 30, y la suma de $a^2+c^2+d^2$ es un número entero de 20 a 30. En más modalidades de la Fórmula (V), la suma de $a^1 + b^1 + c^1$ o la suma de $a^2 + b^2 + c^2$ es un número entero de 12 a 26. En otras modalidades, a^1, a^2, c^1, c^2, d^1 y d^2 se seleccionan de modo que la suma de $a^1+c^1+d^1$ sea un número entero de 18 a 28, y la suma de $a^2+c^2+d^2$ es un

número entero de 18 a 28,

En aún otras modalidades de la Fórmula (V), a^1 y a^2 son independientemente un número entero de 3 a 10, por ejemplo, un número entero de 4 a 9.

En otras modalidades más de la fórmula (V), b^1 y b^2 son 0. En diferentes modalidades, b^1 y b^2 son 1.

En ciertas otras modalidades de la Fórmula (V), c^1, c^2, d^1 y d^2 son independientemente un número entero de 6 a 8.

En otras modalidades diferentes de la Fórmula (V), Z es alquilo o un resto monovalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1; o Z es alquileno o un resto polivalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es mayor que 1.

En más modalidades de la Fórmula (V), Z es alquilo, cicloalquilo o un resto monovalente que comprende al menos un grupo funcional polar cuando n es 1. En otras modalidades, Z es alquilo.

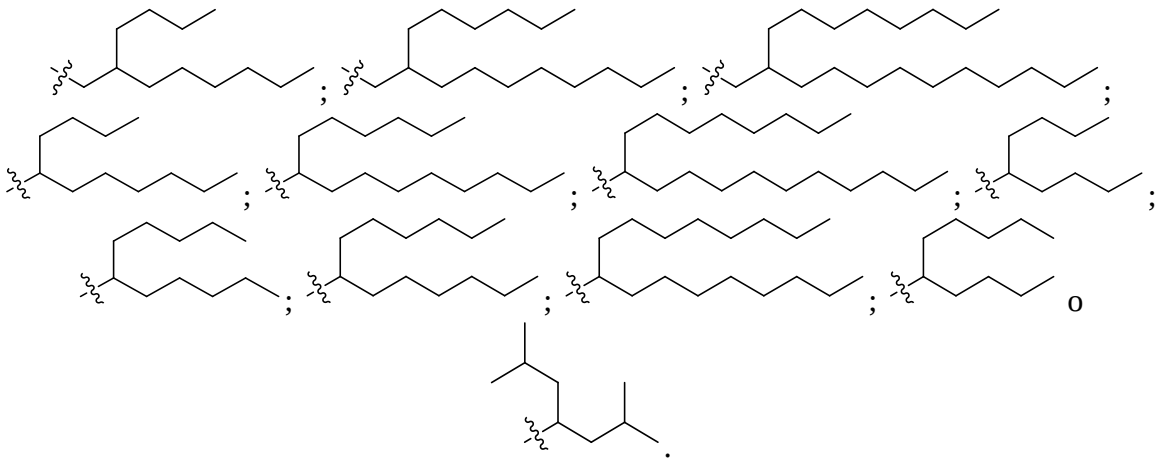
En otras modalidades diferentes de la Fórmula (V), R es, cada vez que aparece, independientemente: (a) H o metilo; o (b) R junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, cada R es H. En otras modalidades, al menos un R junto con el átomo de carbono al que está unido se toman junto con un R adyacente y el átomo de

carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

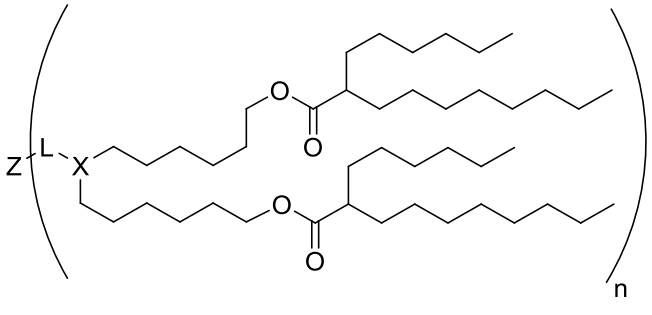
En más modalidades, cada R' es H.

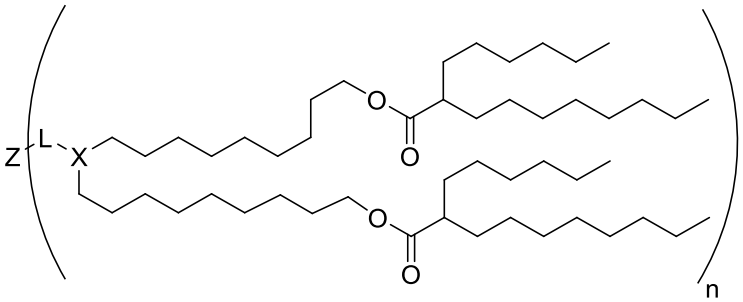
En ciertas modalidades de la Fórmula (V), la suma de $a^1+c^1+d^1$ es un número entero de 20 a 25, y la suma de $a^2+c^2+d^2$ es un número entero de 20 a 25.

En otras modalidades de la Fórmula (V), R^1 y R^2 tienen independientemente una de las siguientes estructuras:

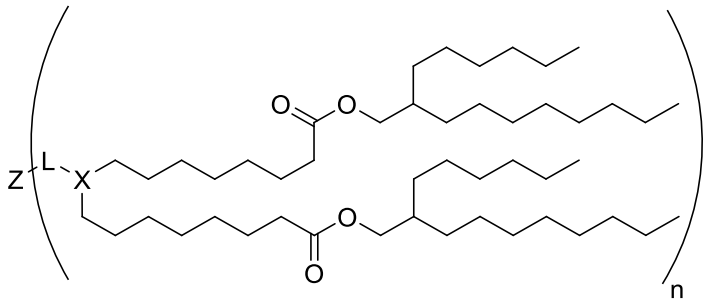


En más modalidades de la Fórmula (V), el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:

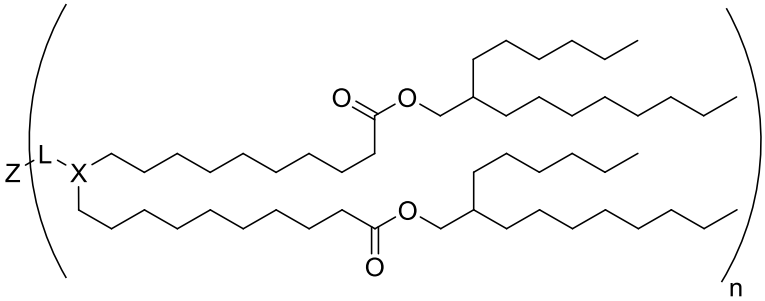



Z
L
X
O
O
O
O
n

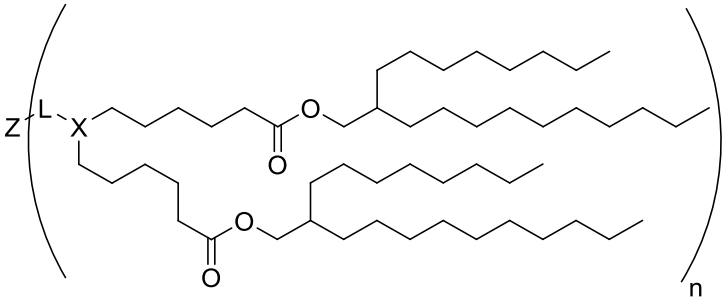
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

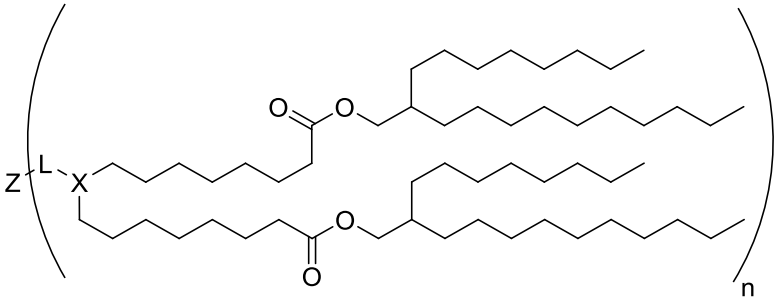
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

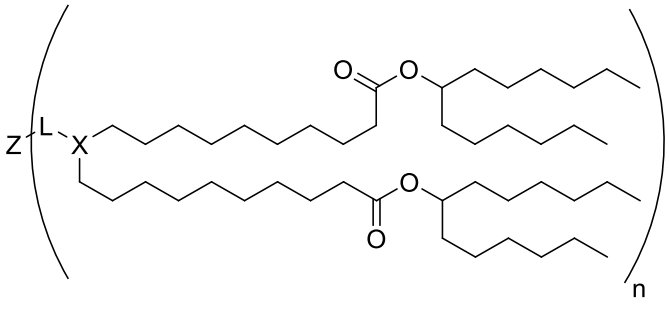
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

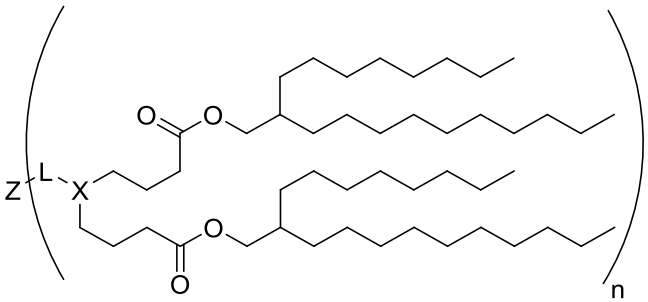
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

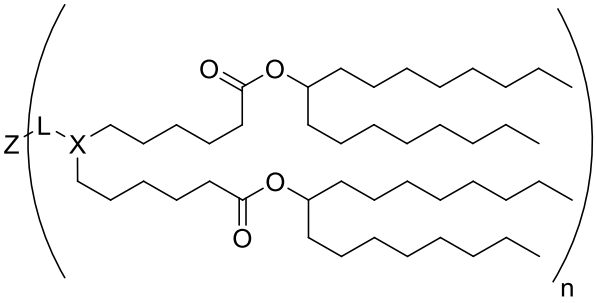
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

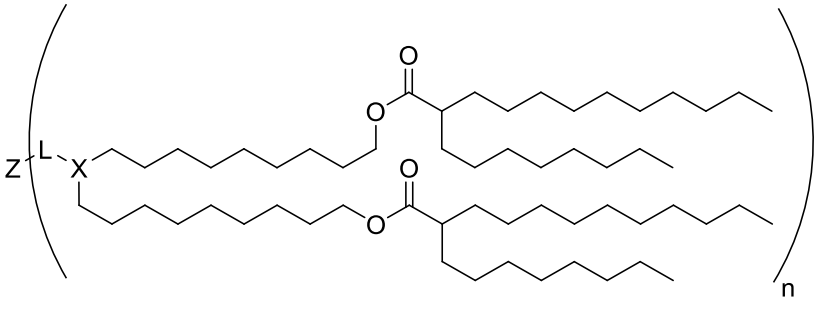
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

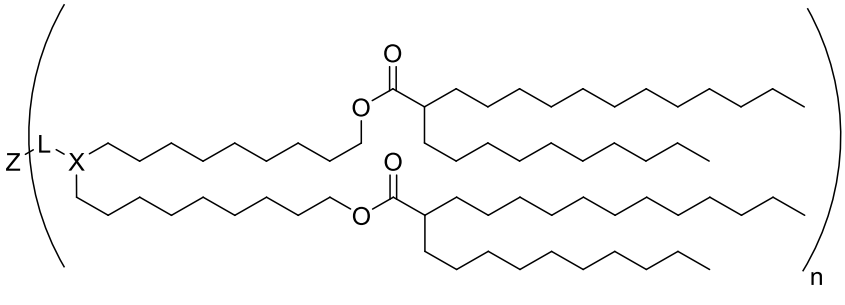
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

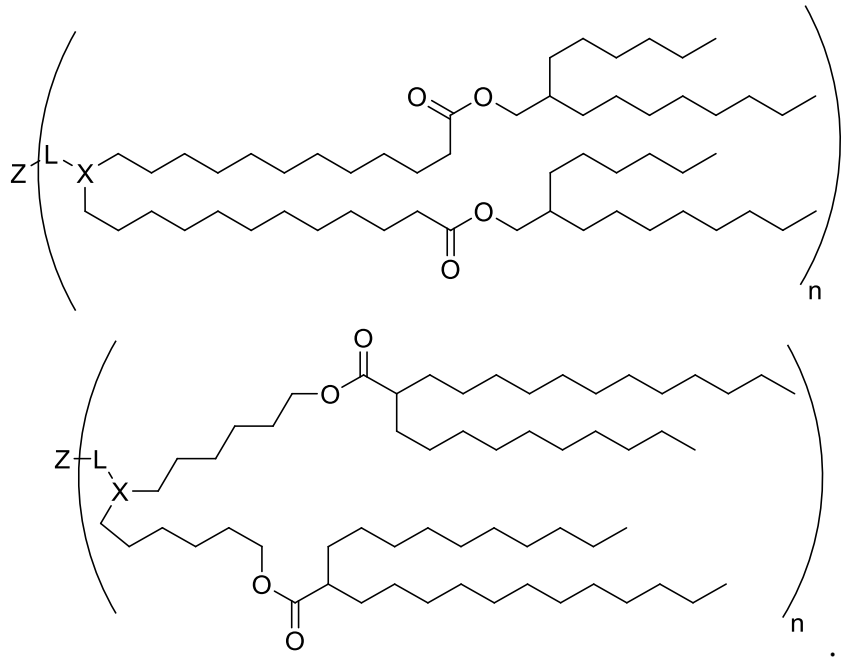
;


Z
L
X
O
O
O
O
n

;


Z
L
X
O
O
O
O
n

;



or

.

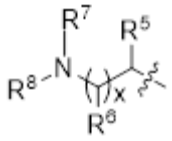
En cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (IV) o (V), n es 1. En otras de las modalidades anteriores de la Fórmula (IV) o (V), n es mayor que 1.

En más de cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (IV) o (V), Z es un resto monovalente o polivalente que comprende al menos un grupo funcional polar. En algunas modalidades, Z es un resto monovalente que comprende al menos un grupo funcional polar. En otras modalidades, Z es un resto polivalente que comprende al menos un grupo funcional polar.

En más de cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (IV) o (V), el grupo funcional polar es un grupo funcional hidroxilo, alcoxi, éster, ciano, amida, amino, alquilaminilo, heterociclilo o heteroarilo.

En cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (IV) o (V), Z es hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, amino, aminoalquilo, alquilaminilo, alquilaminilalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

En algunas otras modalidades de la Fórmula (IV) o (V), Z tiene la siguiente estructura:



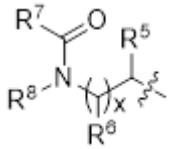
en donde:

R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo de C_1-C_6;

R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo de C_1-C_6 o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 3-7 miembros; y

x es un número entero de 0 a 6.

En modalidades aún diferentes de la Fórmula (IV) o (V), Z tiene la siguiente estructura:



en donde:

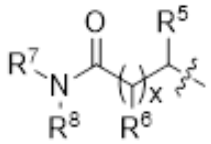
R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo de C_1-C_6;

R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo de C_1-C_6 o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 3-7 miembros; y

x es un número entero de 0 a 6.

En modalidades aún diferentes de la Fórmula (IV) o

(V), Z tiene la siguiente estructura:



en donde:

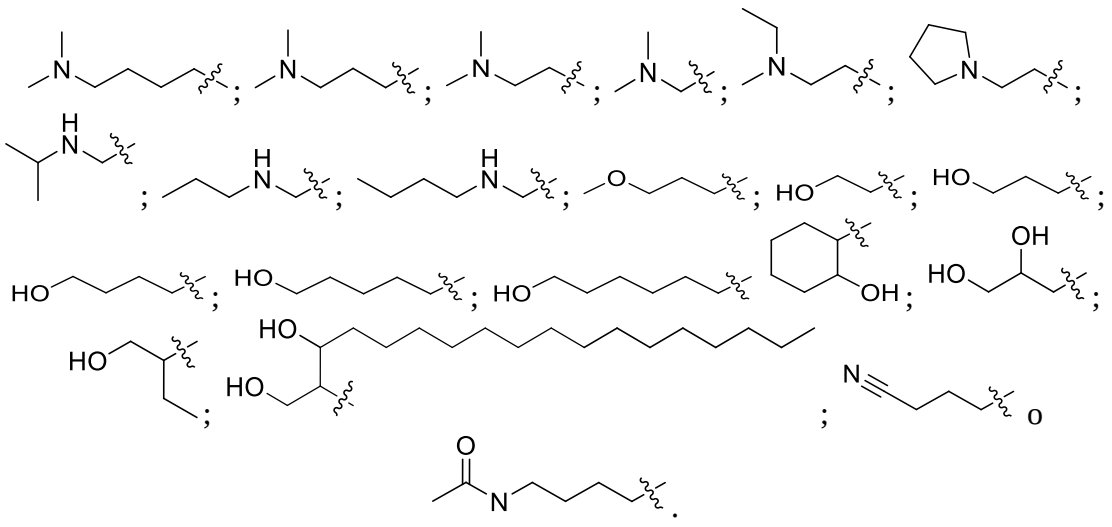
R^5 y R^6 son independientemente H o alquilo de C_1-C_6;

R^7 y R^8 son independientemente H o alquilo de C_1-C_6 o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 3-7 miembros; y

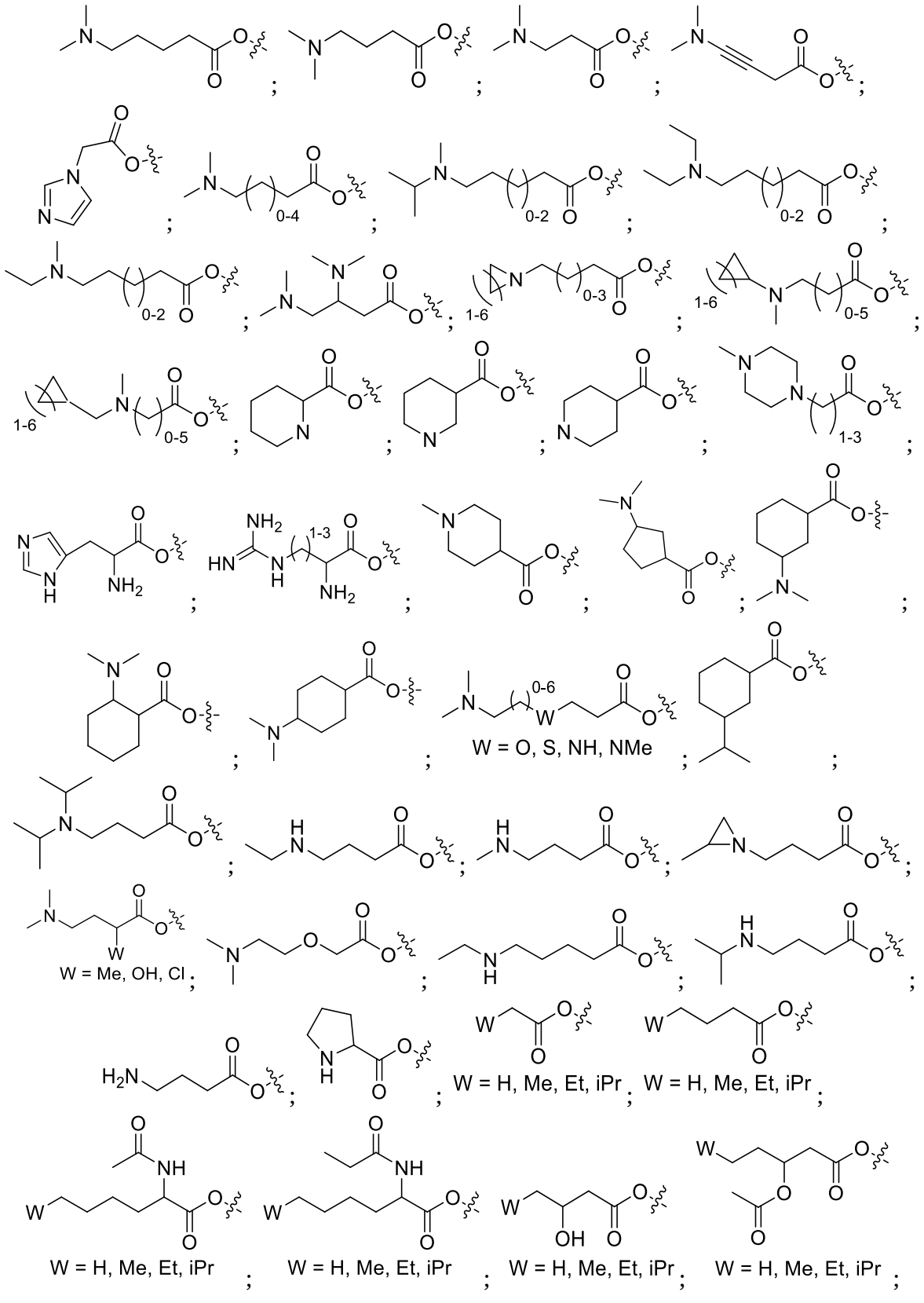
x es un número entero de 0 a 6.

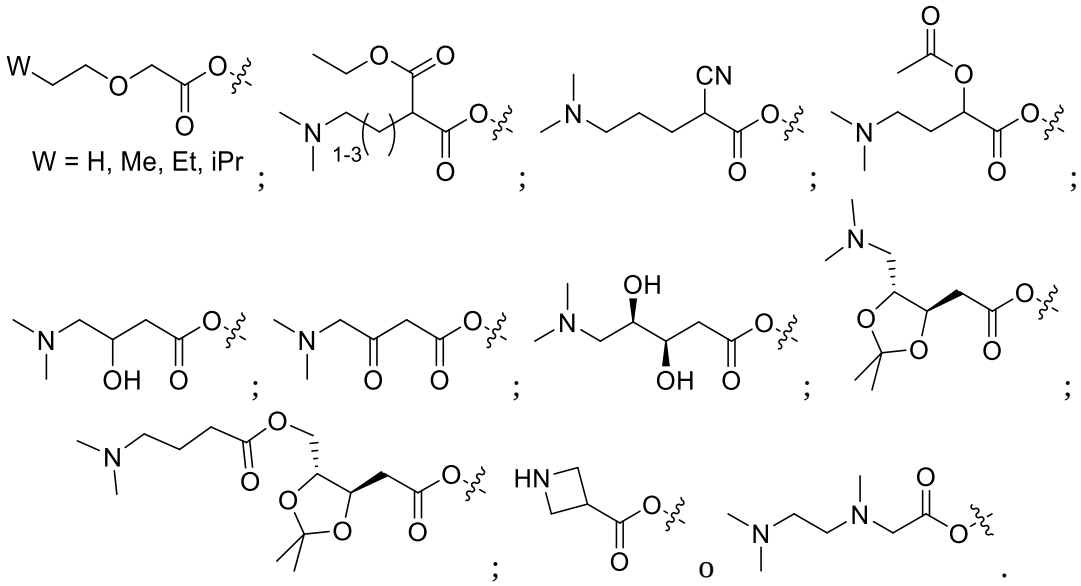
En algunas otras modalidades de la Fórmula (IV) o (V), Z es hidroxialquilo, cianoalquilo o un alquilo sustituido con uno o más grupos éster o amida.

Por ejemplo, en cualquiera de las modalidades anteriores de la Fórmula (IV) o (V), Z tiene una de las siguientes estructuras:

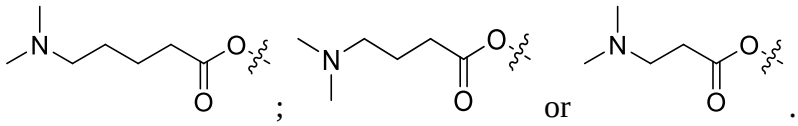


En otras modalidades de la Fórmula (IV) o (V), Z-L tiene una de las siguientes estructuras:

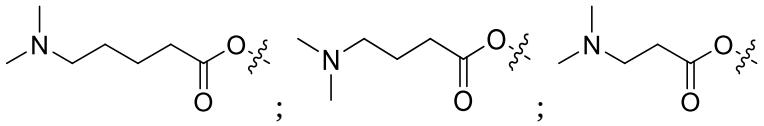

0-4
0-2
1-6
0-5
0-3
1-3
W = O, S, NH, NMe
W = Me, OH, Cl
W = H, Me, Et, iPr



En otras modalidades, Z-L tiene una de las siguientes estructuras:

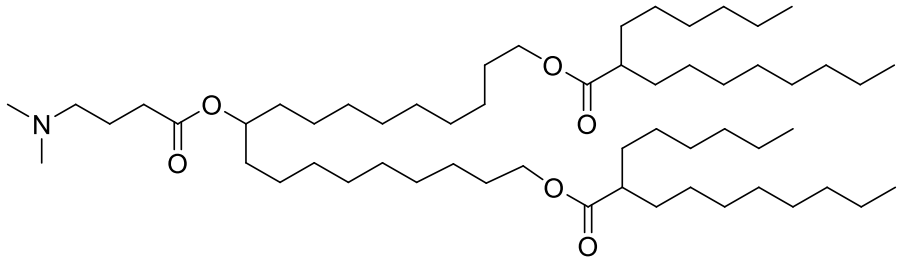
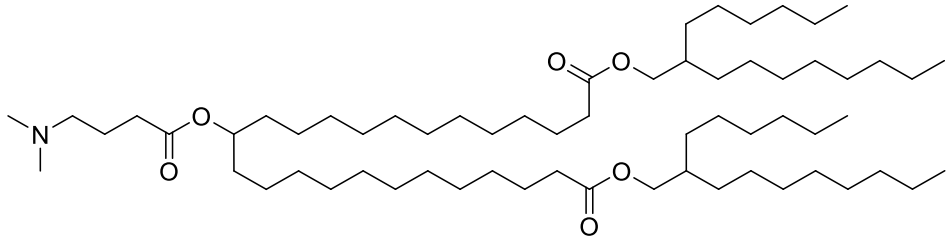
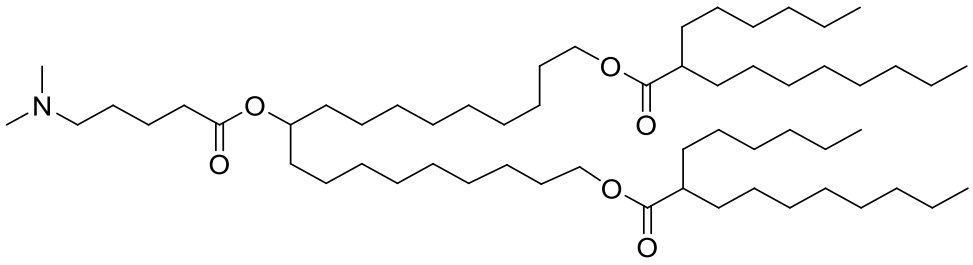


En aún otras modalidades, X es CH y Z-L tiene una de las siguientes estructuras:

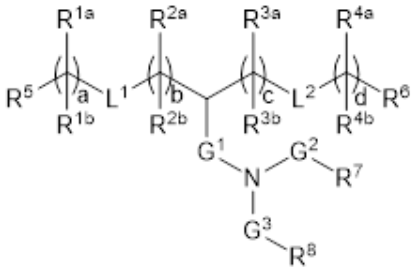


En varias modalidades diferentes, un lípido catiónico tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Compuestos representativos de la Fórmula (IV) o (V)

No.	Estructura
IV-1	
IV-2	
IV-3	

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (VI):



(VI)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

L^1 y L^2 son cada uno independientemente -O(C=O)-, -(C=O)O-, -C(=O)-, -O-, $-S(O)_x-$, -S-S-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, -

$NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a-$,- $OC(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)O-$ o un enlace directo;

G^1 es alquileno de C_1-C_2, $-(C=O)-$, $-O(C=O)-$, $-SC(=O)-$, $-NR^aC(=O)-$ o un enlace directo;

G^2 es $-C(=O)-$, $-(C=O)O-$, $-C(=O)S-$, $-C(=O)NR^a-$ o un enlace directo;

G^3 es alquileno de C_1-C_6;

R^a es H o alquilo de C_1-C_{12};

R^{1a} y R^{1b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{2a} y R^{2b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^{3a} y R^{3b} son, cada vez que aparecen, independientemente (a): H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-

carbono;

R^{4a} y R^{4b} son, cada vez que aparecen, independientemente: (a) H o alquilo de C_1-C_{12}; o (b) R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente H o metilo;

R^7 es H o alquilo de C_1-C_{20};

R^8 es OH, $-N(R^9)(C=O)R^{10}$, $-(C=O)NR^9R^{10}$, $-NR^9R^{10}$, $-(C=O)OR^{11}$ o $-O(C=O)R^{11}$, siempre que G^3 sea alquileno de C_4-C_6 cuando R^8 sea $-NR^9R^{10}$,

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

R^{11} es aralquilo;

a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 1 a 24; y

x es 0, 1 o 2,

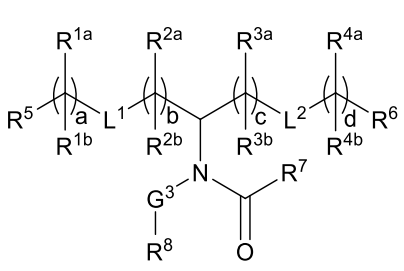
en donde cada alquilo, alquileno y aralquilo está opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, L^1 y L^2 son cada uno independientemente $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$ o un enlace directo. En otras modalidades, G^1 y G^2 son cada uno independientemente $-(C=O)-$ o un enlace directo. En algunas modalidades diferentes, L^1 y L^2 son cada uno independientemente $-O(C=O)-$, $-(C=O)O-$ o un

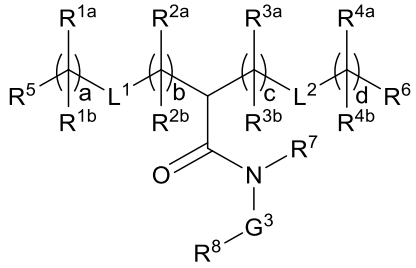
enlace directo; y G^1 y G^2 son cada uno independientemente -(C=O)- o un enlace directo.

En algunas modalidades diferentes, L^1 y L^2 son cada uno independientemente -C(=O)-, -O-, $-S(O)_x-$, -S-S-, -C(=O)S-, -SC(=O)-, $-NR^a-$, $-NR^aC(=O)-$, $-C(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)NR^a$, $-OC(=O)NR^a-$, $-NR^aC(=O)O-$, $-NR^aS(O)_xNR^a-$, $-NR^aS(O)_x-$ o $-S(O)_xNR^a-$.

En otra de las modalidades anteriores, el compuesto tiene una de las siguientes Fórmulas (VIA) o (VIB):



o



(VIA) (VIB)

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (VIA). En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (VIB).

En cualquiera de las modalidades anteriores, uno de L^1 o L^2 es O(C=O). Por ejemplo, en algunas modalidades cada uno de L^1 y L^2 son O(C=O).

En algunas modalidades diferentes de cualquiera de los anteriores, uno de L^1 o L^2 es (C=O)O. Por ejemplo, en algunas modalidades cada uno de L^1 y L^2 es (C=O)O.

En diferentes modalidades, uno de L^1 o L^2 es un enlace directo. Como se usa aquí, un "enlace directo" significa que el

grupo (por ejemplo, L^1 o L^2) está ausente. Por ejemplo, en algunas modalidades, cada uno de L^1 y L^2 es un enlace directo.

En otras modalidades diferentes de lo anterior, para al menos una aparición de R^{1a} y R^{1b}, R^{1a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que se une para formar un doble enlace carbono-carbono.

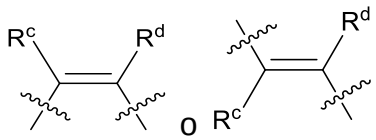
Todavía en otras modalidades diferentes, para al menos una aparición de R^{4a} y R^{4b}, R^{4a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{4b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

En más modalidades, para al menos una aparición de R^{2a} y R^{2b}, R^{2a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{2b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{2b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

En otras modalidades diferentes de cualquiera de los anteriores, para al menos una aparición de R^{3a} y R^{3b}, R^{3a} es H o alquilo de C_1-C_{12}, y R^{3b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{3b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

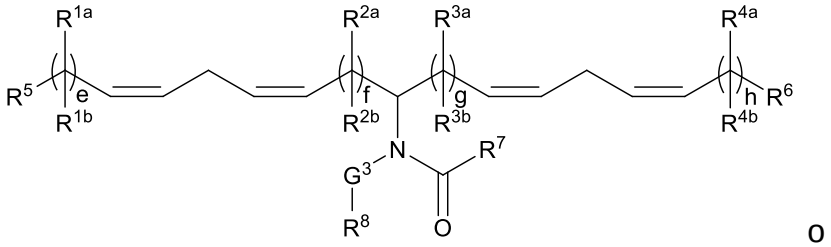
Se entiende que el doble enlace “carbono-carbono” se

refiere a una de las siguientes estructuras:

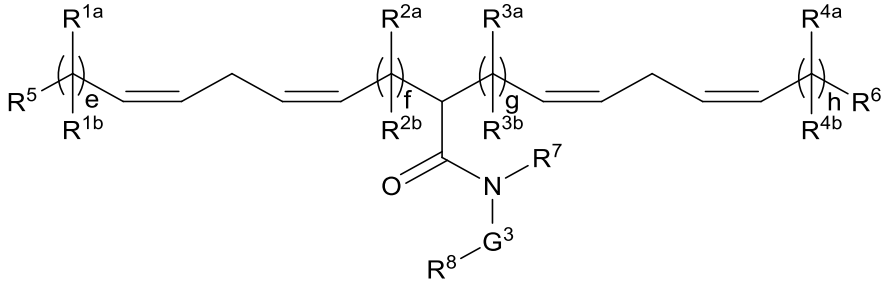


en donde R^c y R^d son, cada vez que aparecen, independientemente H o un sustituyente. Por ejemplo, en algunas modalidades R^c y R^d son, cada vez que aparecen, independientemente H, alquilo de C_1-C_{12} o cicloalquilo, por ejemplo H o alquilo de C_1-C_{12}.

En varias otras modalidades, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (VIC) o (VID):



(VIC)



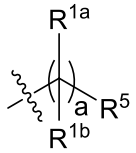
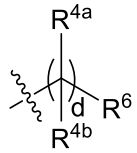
(VID)

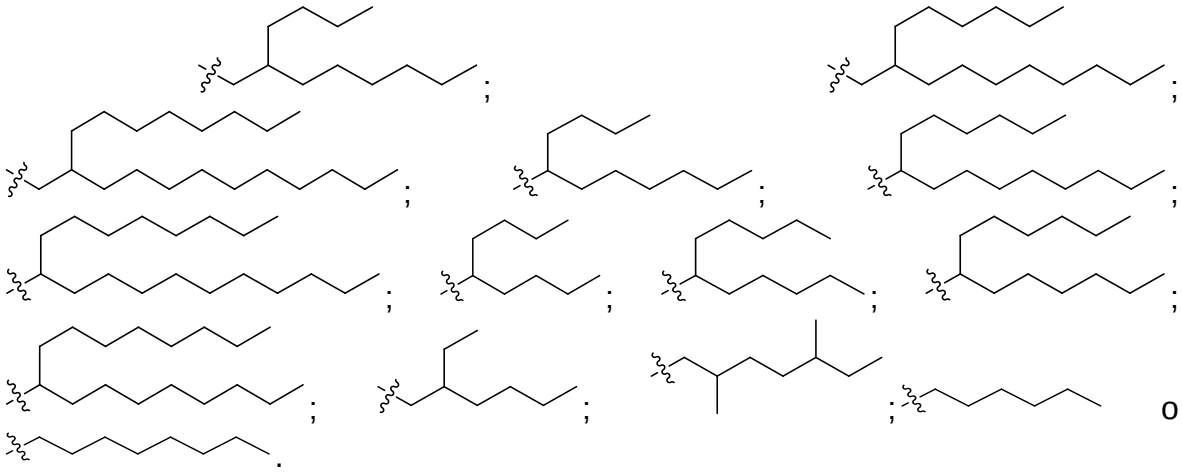
en donde e, f, g y h son cada uno independientemente un número entero de 1 a 12.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (VIC). En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula

(VID).

En varias modalidades de los compuestos de la Fórmulas (VIC) o (VID), e, f, g y h son cada uno independientemente un número entero de 4 a 10.

En otras modalidades diferentes,  o  , o ambas, independientemente tiene una de las siguientes estructuras:



En ciertas modalidades de lo anterior, a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 2 a 12 o un número entero de 4 a 12. En otras modalidades, a, b, c y d son cada uno independientemente un número entero de 8 a 12 o 5 a 9. En algunas modalidades, a es 0. En algunas modalidades, a es 1. En otras modalidades, a es 2. En más modalidades, a es 3. En otras modalidades, a es 4. En algunas En otras modalidades, a es 5. En otras modalidades, a es 6. En más

modalidades, a es 7. En otras modalidades, a es 8. En algunas modalidades, a es 9. En otras modalidades, a es 10. En más modalidades, a es 11. En aún otras modalidades, a es 12. En algunas modalidades, a es 13. En otras modalidades, a es 14. En más modalidades, a es 15. En aún otras modalidades, a es 16.

En algunas modalidades, b es 1. En otras modalidades, b es 2. En más modalidades, b es 3. En otras modalidades, b es 4. En algunas modalidades, b es 5. En otras modalidades, b es 6. En otras modalidades, b es 7. En otras modalidades, b es 8. En algunas modalidades, b es 9. En otras modalidades, b es 10. En más modalidades, b es 11. En otras modalidades, b es 12. En algunas modalidades, b es 13. En otras modalidades, b es 14. En más modalidades, b es 15. En otras modalidades, b es 16.

En algunas modalidades, c es 1. En otras modalidades, c es 2. En más modalidades, c es 3. En otras modalidades, c es 4. En algunas modalidades, c es 5. En otras modalidades, c es 6. En más modalidades, c es 7. En otras modalidades, c es 8. En algunas modalidades, c es 9. En otras modalidades, c es 10. En más modalidades, c es 11. En otras modalidades, c es 12. En algunas modalidades, c es 13. En otras modalidades, c es 14. En más modalidades, c es 15. En otras modalidades, c es 16.

En algunas modalidades determinadas, d es 0. En

algunas modalidades, d es 1. En otras modalidades, d es 2. En más modalidades, d es 3. En otras modalidades, d es 4. En algunas modalidades, d es 5. En otras modalidades, d es 6. En más modalidades, d es 7. En otras modalidades, d es 8. En algunas modalidades, d es 9. En otras modalidades, d es 10. En más modalidades, d es 11. En aún otras modalidades, d es 12. En algunas modalidades, d es 13. En otras modalidades, d es 14. En más modalidades, d es 15. En otras modalidades, d es 16.

En algunas modalidades, e es 1. En otras modalidades, e es 2. En más modalidades, e es 3. En otras modalidades, e es 4. En algunas modalidades, e es 5. En otras modalidades, e es 6. En más modalidades, e es 7. En aún otras modalidades, e es 8. En algunas modalidades, e es 9. En otras modalidades, e es 10. En más modalidades, e es 11. En aún otras modalidades, e es 12.

En algunas modalidades, f es 1. En otras modalidades, f es 2. En más modalidades, f es 3. En otras modalidades, f es 4. En algunas modalidades, f es 5. En otras modalidades, f es 6. En más modalidades, f es 7. En otras modalidades, f es 8. En algunas modalidades, f es 9. En otras modalidades, f es 10. En más modalidades, f es 11. En otras modalidades, f es 12.

En algunas modalidades, g es 1. En otras modalidades, g es 2. En más modalidades, g es 3. En otras

modalidades, g es 4. En algunas modalidades, g es 5. En otras modalidades, g es 6. En más modalidades, g es 7. En aún otras modalidades, g es 8. En algunas modalidades, g es 9. En otras modalidades, g es 10. En más modalidades, g es 11. En aún otras modalidades, g es 12.

En algunas modalidades, h es 1. En otras modalidades, e es 2. En más modalidades, h es 3. En otras modalidades, h es 4. En algunas modalidades, e es 5. En otras modalidades, h es 6. En más modalidades, h es 7. En aún otras modalidades, h es 8. En algunas modalidades, h es 9. En otras modalidades, h es 10. En más modalidades, h es 11. En aún otras modalidades, h es 12.

En algunas otras diversas modalidades, a y d son iguales. En algunas otras modalidades, b y c son iguales. En algunas otras modalidades específicas, a y d son iguales y b y c son iguales.

La suma de a y b y la suma de c y d son factores que pueden variarse para obtener un lípido que tenga las propiedades deseadas. En una modalidad, a y b se eligen de manera que su suma sea un número entero que va de 14 a 24. En otras modalidades, c y d se eligen de modo que su suma sea un número entero que va de 14 a 24. En otra modalidad, la suma de a y b y la suma de c y d son iguales. Por ejemplo, en algunas modalidades, la suma de a y b y la suma de c y d son ambas el mismo número entero que puede oscilar entre 14 y 24.

En aún más modalidades, a, b, c y d se seleccionan de manera que la suma de a y b y la suma de c y d sea 12 o mayor.

Los sustituyentes en R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} no están particularmente limitados. En algunas modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es H. En ciertas modalidades, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} son H en cada aparición. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_{12}. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_8. En ciertas otras modalidades, al menos uno de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} es alquilo de C_1-C_6. En algunas de las modalidades anteriores, el alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En ciertas modalidades de lo anterior, R^{1a}, R^{1b}, R^{4a} y R^{4b} son alquilo de C_1-C_{12} en cada aparición.

En modalidades adicionales de lo anterior, al menos uno de R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} es H o R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} son H en cada aparición.

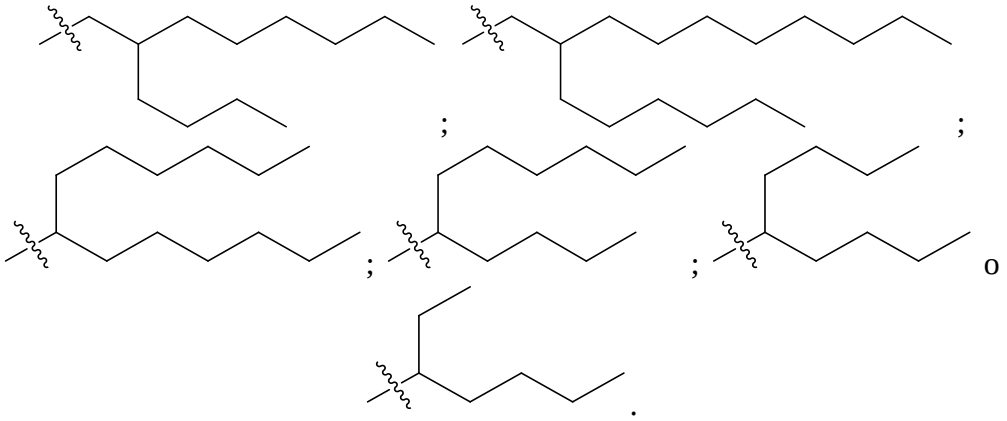
En ciertas modalidades de lo anterior, R^{1b} junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{1b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono. En otras modalidades del R^{4b} anterior junto con el átomo de carbono al que está unido se toma junto con un R^{4b} adyacente y el átomo de carbono al que está unido para formar un doble enlace carbono-carbono.

Los sustituyentes en R^5 y R^6 no están particularmente

limitados en las modalidades anteriores. En determinadas modalidades, uno de R^5 o R^6 es metilo. En otras modalidades, cada uno de R^5 o R^6 es metilo.

Los sustituyentes en R^7 no están particularmente limitados en las modalidades anteriores. En determinadas modalidades, R^7 es alquilo de C_6-C_{16}. En algunas otras modalidades, R^7 es alquilo de C_6-C_9. En algunas de estas modalidades, R^7 está sustituido con $-(C=O)OR^b$, $-O(C=O)R^b$, $-C(=O)R^b$, $-OR^b$, $-S(O)_xR^b$, $-S-SR^b$, $-C(=O)SR^b$, $-SC(=O)R^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)R^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)NR^aR^b$, $-OC(=O)NR^aR^b$, $-NR^aC(=O)OR^b$, $-NR^aS(O)_xNR^aR^b$, $-NR^aS(O)_xR^b$ o $-S(O)_xNR^aR^b$, en donde: R^a es H o alquilo de C_1-C_{12}; R^b es alquilo de C_1-C_{15}; y x es 0, 1 o 2. Por ejemplo, en algunas modalidades R^7 está sustituido con $(C=O)OR^b$ u $O(C=O)R^b$.

En varias de las modalidades anteriores, R^b es alquilo de C_3-C_{15} ramificado. Por ejemplo, en algunas modalidades R^b tiene una de las siguientes estructuras:

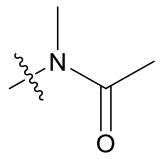
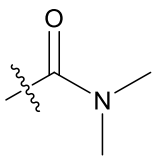
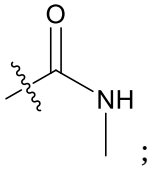
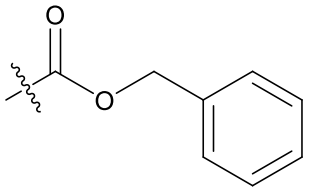
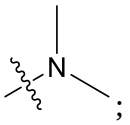


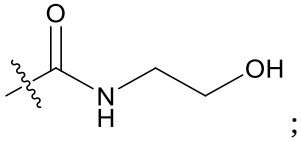
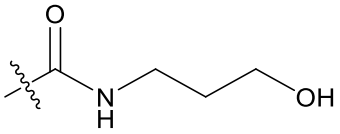
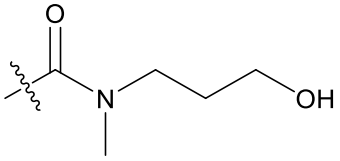
En ciertas modalidades, R^8 es OH.

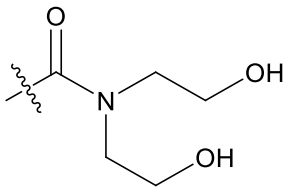
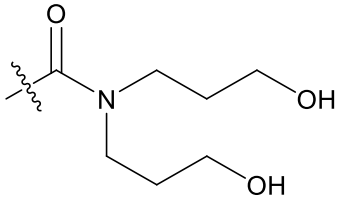
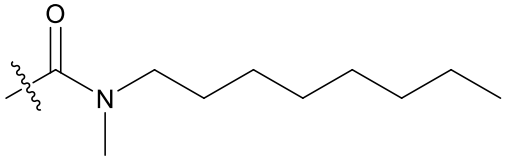
En otras modalidades, R^8 es $-N(R^9)(C=O)R^{10}$. En algunas otras modalidades, R^8 es $-(C=O)NR^9R^{10}$. En aún más modalidades, R^8 es $-NR^9R^{10}$. En algunas de las modalidades anteriores, R^9 y R^{10} son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_8, por ejemplo H o alquilo de C_1-C_3. En una forma más específica de estas modalidades, el alquilo de C_1-C_8 o el alquilo de C_1-C_3 no está sustituido o está sustituido con hidroxilo. En otra de estas modalidades, R^9 y R^{10} son metilo.

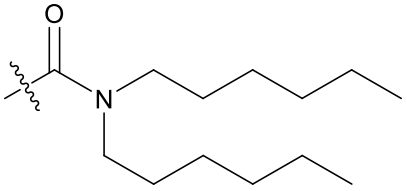
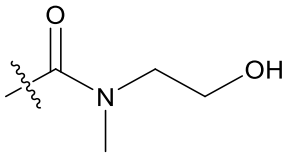
En aún más modalidades, R^8 es $-(C=O)OR^{11}$. En algunas de estas modalidades, R^{11} es bencilo.

En modalidades aún más específicas, R^8 tiene una de las siguientes estructuras:

-OH;  ;  ;  ;  ;  ;

 ;  ;  ;

 ;  ;  ;

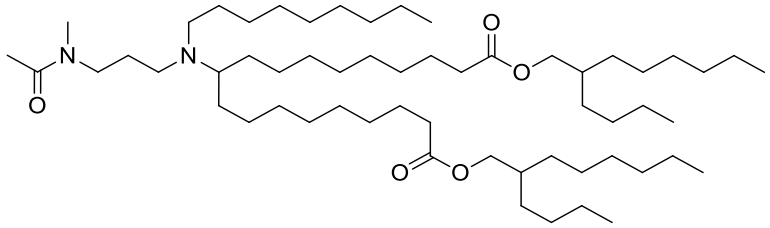
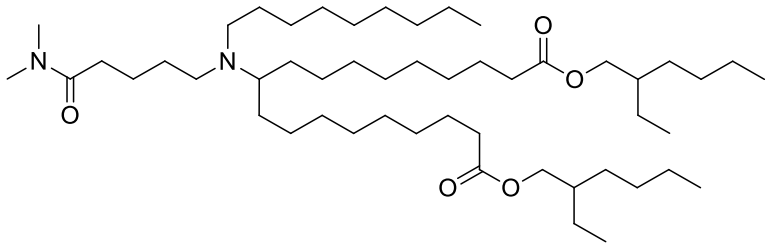
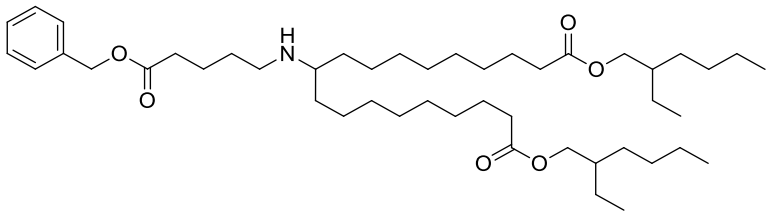
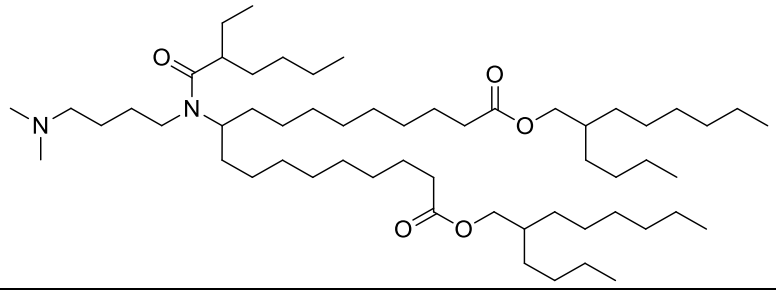
 o  .

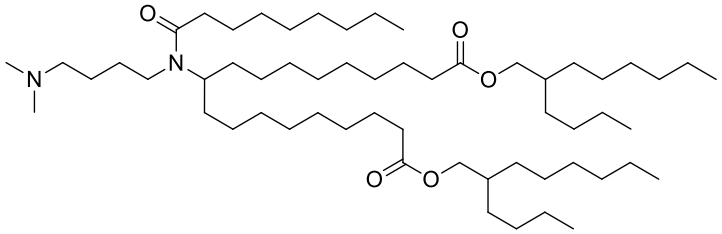
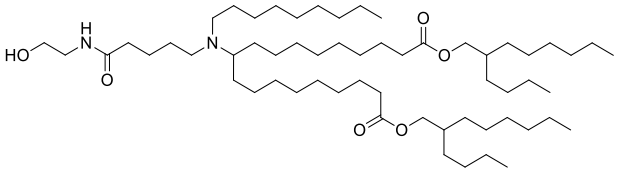
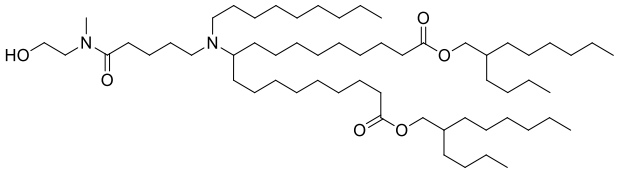
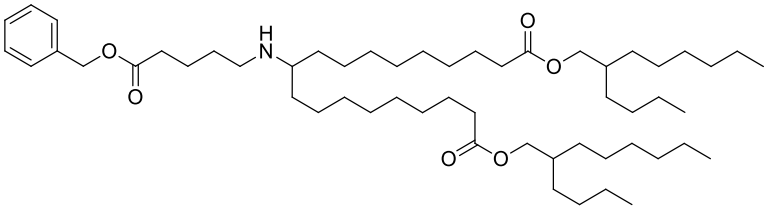
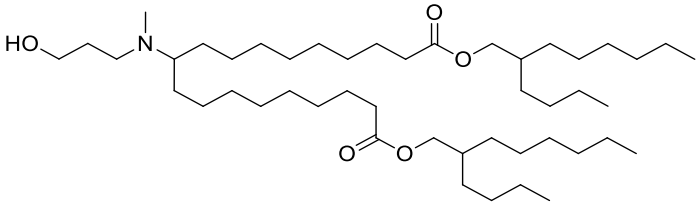
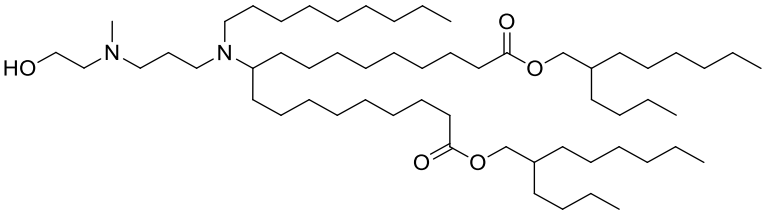
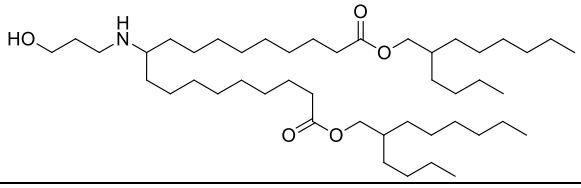
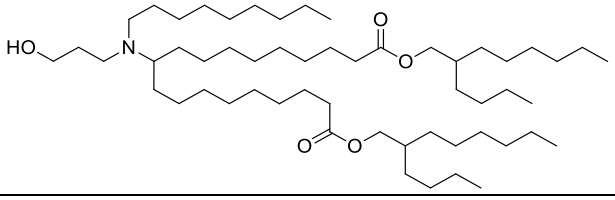
En aún otras modalidades de los compuestos

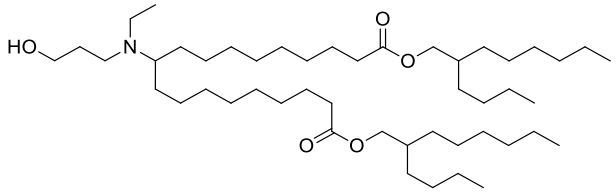
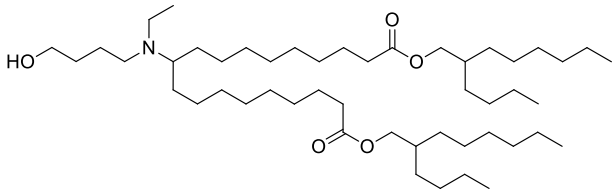
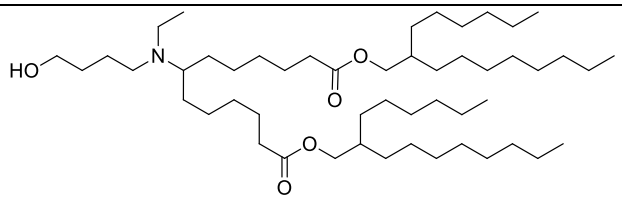
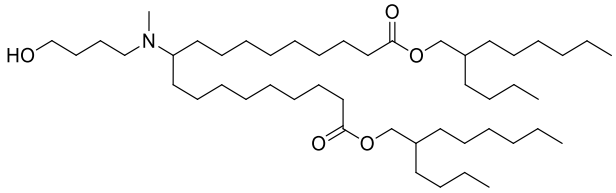
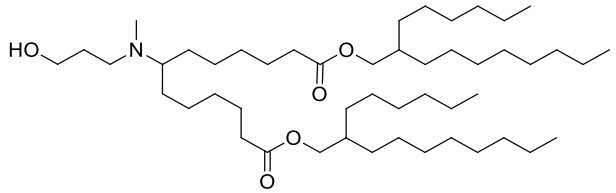
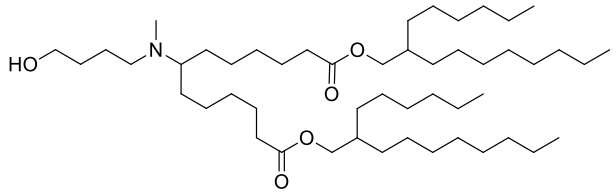
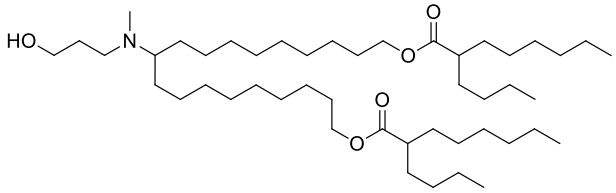
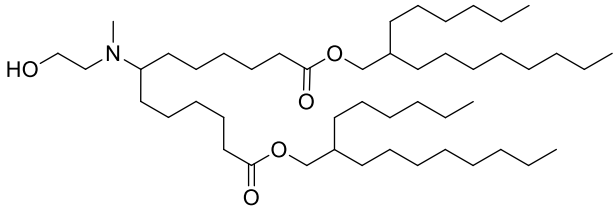
anteriores, G^3 es alquileno de C_2-C_5, por ejemplo, alquileno de C_2-C_4, alquileno de C_3 o alquileno de C_4. En algunas de estas modalidades, R^8 es OH. En otras modalidades, G^2 está ausente y R^7 es alquileno de C_1-C_2, tal como metilo.

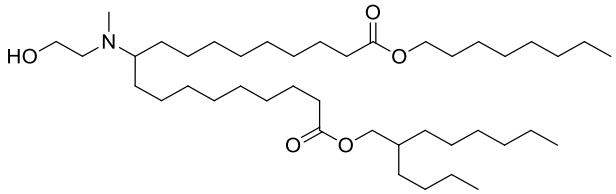
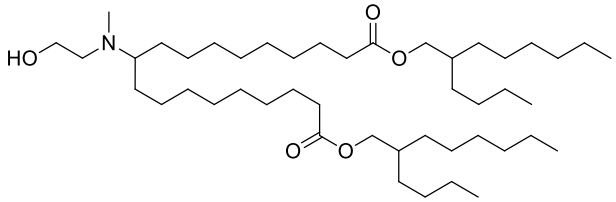
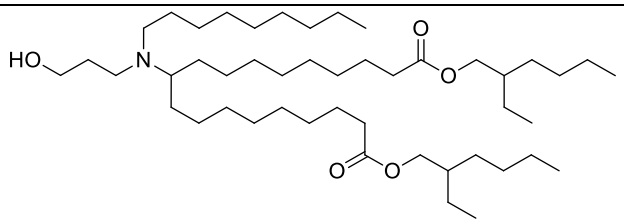
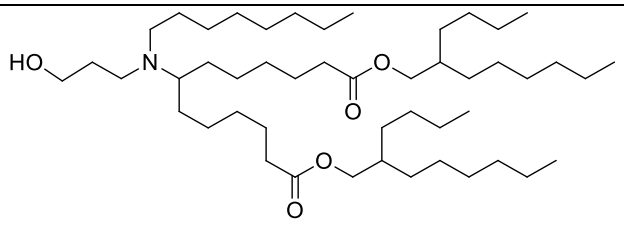
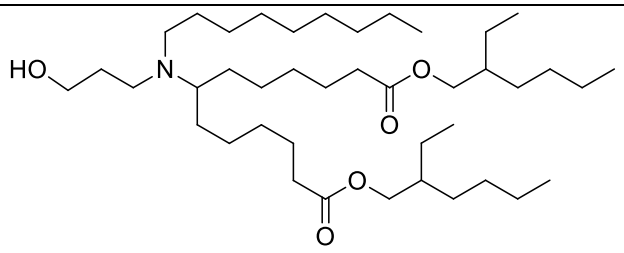
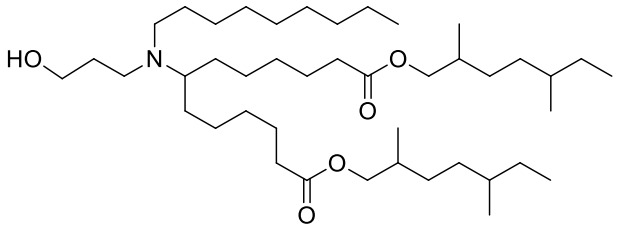
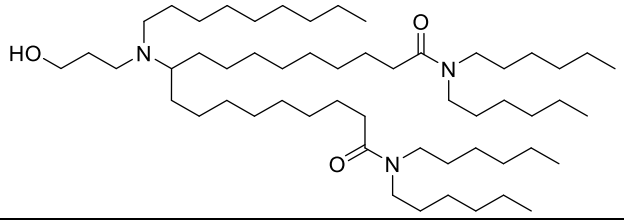
En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 5 a continuación.

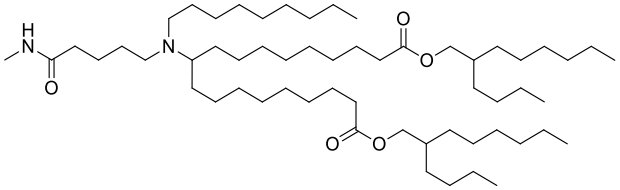
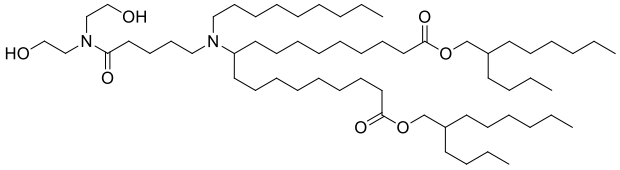
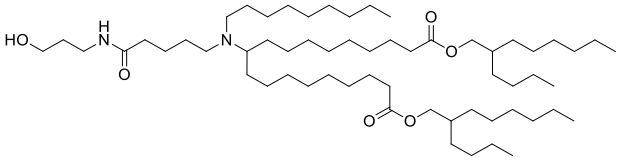
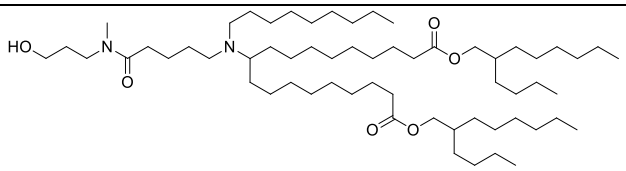
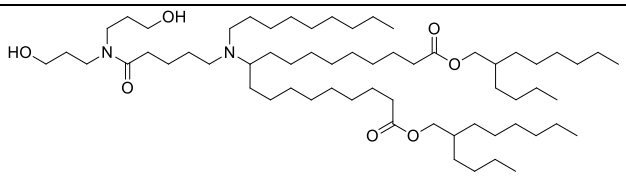
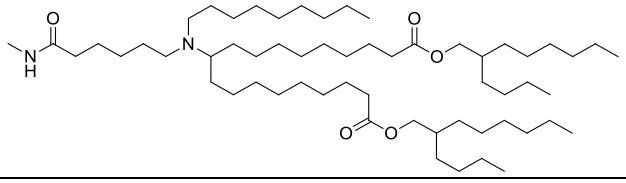
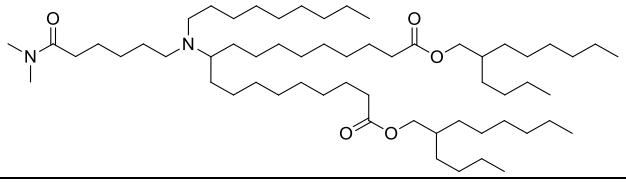
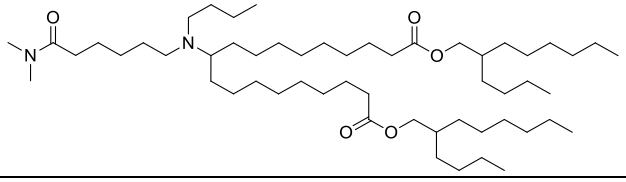
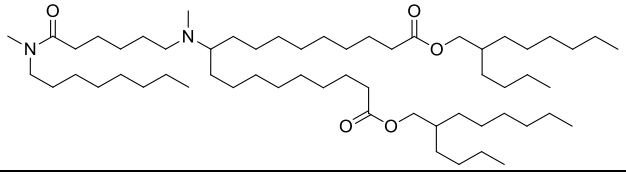
Tabla 5: Compuestos de la Fórmula (VI) representativos

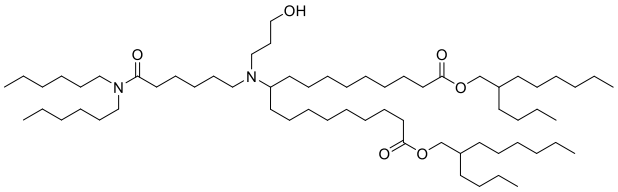
No.	Estructura
VI-1	
VI-2	
VI-3	
VI-4	

No.	Estructura
VI-5	
VI-6	
VI-7	
VI-8	
VI-9	
VI-10	
VI-11	
VI-12	

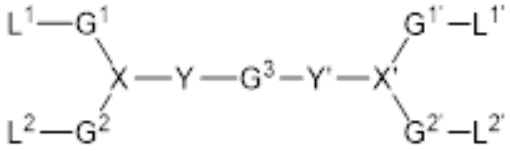
No.	Estructura
VI-13	
VI-14	
VI-15	
VI-16	
VI-17	
VI-18	
VI-19	
VI-20	

No.	Estructura
VI-21	
VI-22	
VI-23	
VI-24	
VI-25	
VI-26	
VI-27	

No.	Estructura
VI-28	
VI-29	
VI-30	
VI-31	
VI-32	
VI-33	
VI-34	
VI-35	
VI-36	

No.	Estructura
VI-37	

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (VII):



(VII)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

X y X' son cada uno independientemente N o CR;

Y e Y' están cada uno independientemente ausente, -O(C=O)-, -(C=O)O- o NR, siempre que:

a) Y esté ausente cuando X sea N;

b) Y' esté ausente cuando X' sea N;

c) Y sea -O(C=O)-, -(C=O)O- o NR cuando X sea CR; y

d) Y' sea -O(C=O)-, -(C=O)O- o NR cuando X' sea CR,

L^1 y $L^{1'}$ son cada uno independientemente $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_zR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 y $L^{2'}$ son cada uno independientemente $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)zR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$;-$NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

G^1, $G^{1'}$, G^2 y $G^{2'}$ son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es heteroalquileno de C_2-C_{24} o heteroalquenileno de C_2-C_{24};

R^a, R^b, R^d y R^e son, cada vez que aparecen, independientemente H, alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^c y R^f son, cada vez que aparecen, independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

R^1 y R^2 son, cada vez que aparecen, alquilo de C_6-C_{24} ramificado independientemente o alquenilo de C_6-C_{24} ramificado;

z es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, heteroalquileno y heteroalquenileno está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

En otras modalidades diferentes de la Fórmula (VII):

X y X' son cada uno independientemente N o CR;

Y e Y' están independientemente ausentes o NR, siempre que:

a) Y esté ausente cuando X sea N;

b) Y' esté ausente cuando X' sea N;

c) Y sea NR cuando X sea CR; y

d) Y' sea NR cuando X' sea CR,

L^1 y $L^{1'}$ son cada uno independientemente $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_zR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 y $L^{2'}$ son cada uno independientemente $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_zR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$;-$NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

G^1, $G^{1'}$, G^2 y $G^{2'}$ son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es óxido de alquileno de C_2-C_{24} o óxido de alquenileno de C_2-C_{24};

R^a, R^b, R^d y R^e son, cada vez que aparecen, independientemente H, alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^c y R^f son, cada vez que aparecen, independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

R^1 y R^2 son, cada vez que aparecen, alquilo de C_6-C_{24} ramificado independientemente o alquenilo de C_6-C_{24} ramificado;

z es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, óxido de alquileno y óxido de alquenileno está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

En algunas modalidades, G^3 es óxido de alquileno de C_2-C_{24} o óxido de alquenileno de C_2-C_{24}. En ciertas modalidades, G^3 no está sustituido. En otras modalidades, G^3 está sustituido, por ejemplo, sustituido con hidroxilo. En modalidades más específicas, G^3 es óxido de alquileno de C_2-C_{12}, por ejemplo, en algunas modalidades G^3 es óxido de alquileno de C_3-C_7 o en otras modalidades G^3 es óxido de alquileno de C_3-C_{12}.

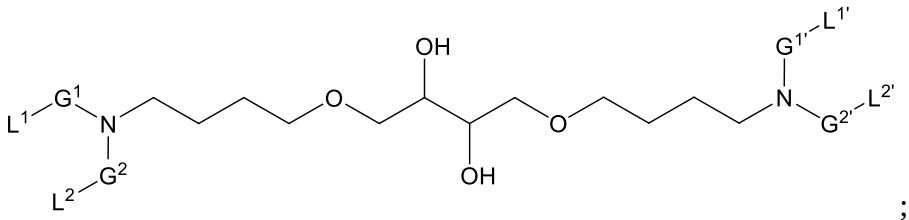
En otras modalidades, G^3 es alquilenaminilo de C_2-C_{24} o alquenilenaminilo de C_2-C_{24}, por ejemplo, alquilenaminilo de C_6-C_{12}. En algunas de estas modalidades, G^3 no está sustituido. En otra de estas modalidades, G^3 está sustituido con alquilo de C_1-C_6.

En algunas modalidades, X y X' son cada uno N, y Y e Y' están ausentes. En otras modalidades, X y X' son cada uno CR e Y e Y' son cada uno NR. En algunas de estas modalidades, R es H.

En ciertas modalidades, X y X' son cada uno CR, e Y e Y' son cada uno independientemente -O(C=O)- o -(C=O)O-.

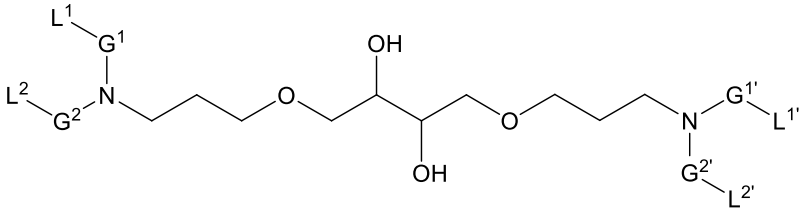
En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (VIIA), (VIIB),

(VIIC), (VIID), (VIIE), (VIIF), (VIIG) o (VIIH):



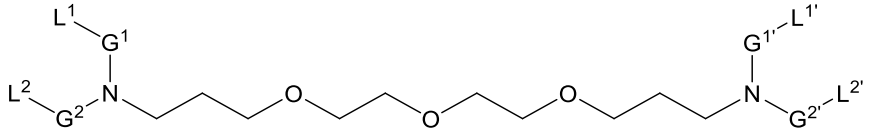
;

(VIIA)



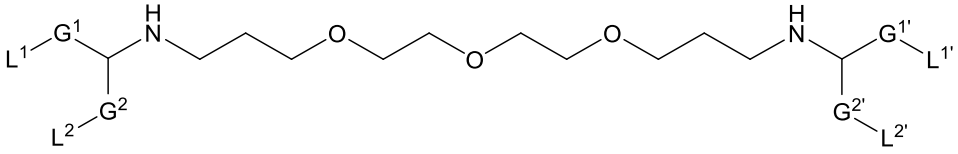
;

(VIIB)



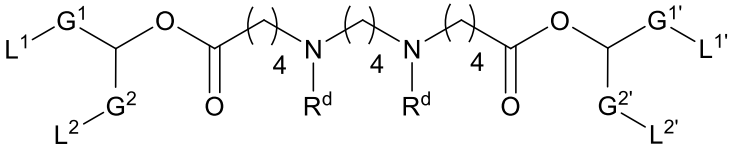
;

(VIIC)



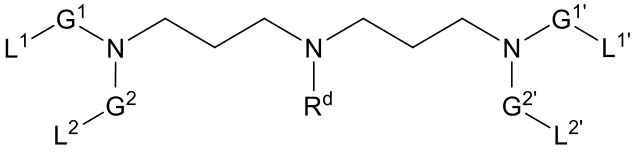
;

(VIID)



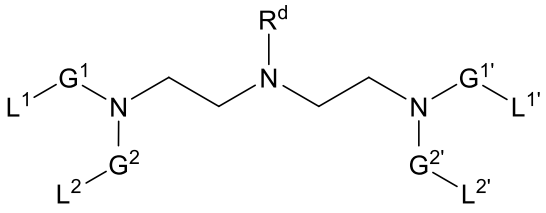
;

(VIIE)



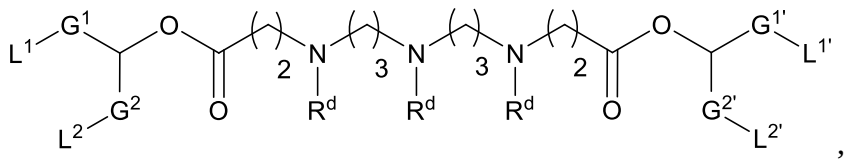
;

(VIIF)



; o

(VIIG)



(VIIH)

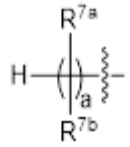
en donde R^d es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^d es H. En otras modalidades, R^d es alquilo de C_1-C_6, tal como metilo. En otras modalidades, R^d es alquilo de C_1-C_6 sustituido, tal como alquilo de C_1-C_6 sustituido con -O(C=O)R, -(C=O)OR, -NRC(=O)R o -C(=O))N(R)$_2$, en donde R es, cada vez que aparece, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}.

En algunas de las modalidades anteriores, L^1 y $L^{1'}$ son cada uno independientemente -O(C=O)R^1, -(C=O)OR^1 o -C(=O)N$R^b R^c$, y L^2 y $L^{2'}$ son cada uno independientemente -O(C=O)R^2, -(C=O)OR^2 o -C(=O)N$R^e R^f$. Por ejemplo, en algunas modalidades, L^1 y $L^{1'}$ son cada uno -(C=O)OR^1, y L^2 y $L^{2'}$ son cada uno -(C=O)OR^2. En otras modalidades, L^1 y $L^{1'}$ son cada uno -(C=O))OR^1, y L^2 y $L^{2'}$ son cada uno -C(=O)N$R^e R^f$. En otras modalidades, L^1 y $L^{1'}$ son cada uno -C(=O)N$R^b R^c$, y L^2 y $L^{2'}$ son cada uno -C(=O)N$R^e R^f$.

En algunas modalidades de lo anterior, G^1, $G^{1'}$, G^2 y $G^{2'}$ son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_8, por ejemplo, alquileno de C_4-C_8.

En algunas de las modalidades anteriores, R^1 o R^2 son

cada uno, en cada caso, alquilo de C_6-C_{24} ramificado independientemente. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^1 y R^2 en cada aparición, tienen independientemente la siguiente estructura:



,

en donde:

R^{7a} y R^{7b} son, cada vez que aparecen, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}; y

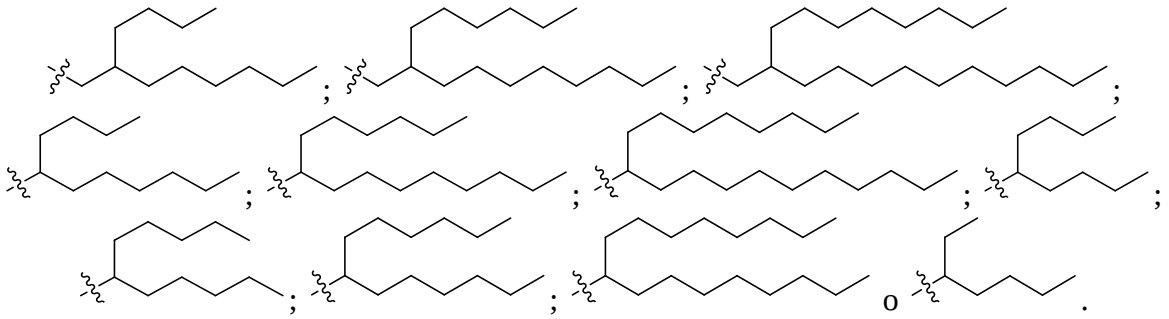
a es un número entero de 2 a 12,

en donde R^{7a}, R^{7b} y a se seleccionan cada uno de manera que R^1 y R^2 comprendan cada uno independientemente de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, a es un número entero que varía entre 5 y 9 o entre 8 y 12.

En algunas de las modalidades anteriores, al menos una aparición de R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{7a} es H en cada aparición. En otras modalidades diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo de C_1-C_8. Por ejemplo, en algunas modalidades, alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En diferentes modalidades, R^1 o R^2, o ambos, en cada aparición tiene independientemente una de las siguientes

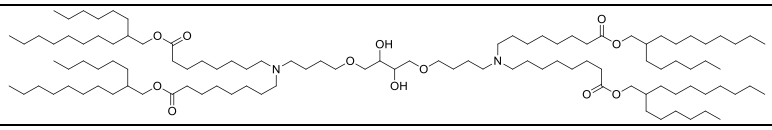
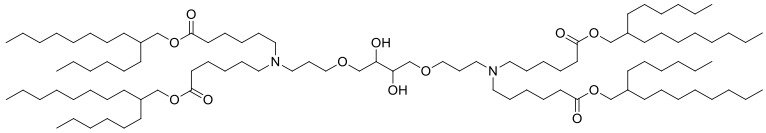
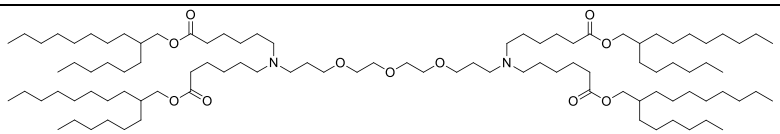
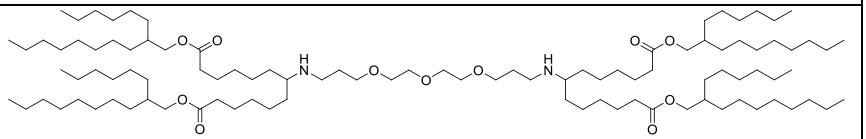
estructuras:

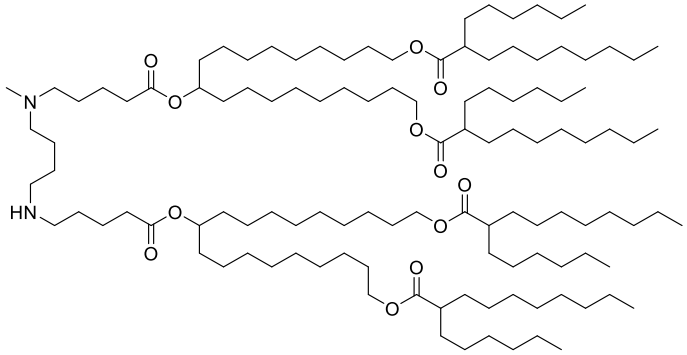
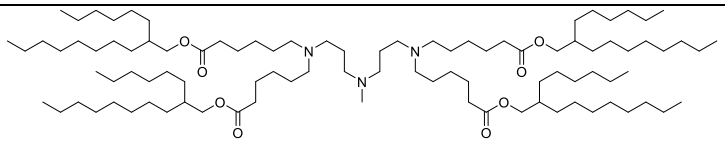
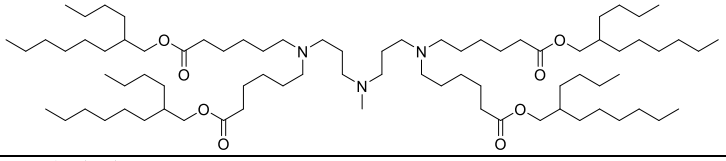
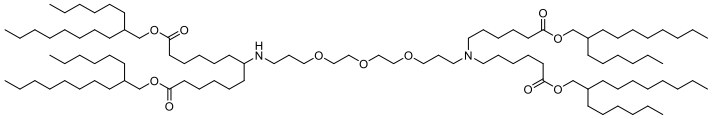
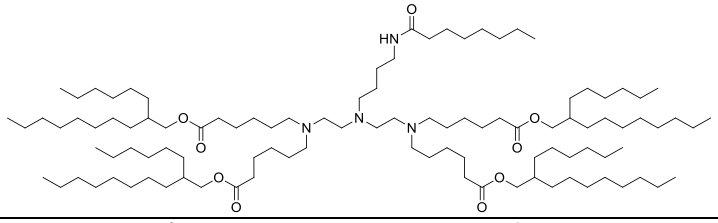
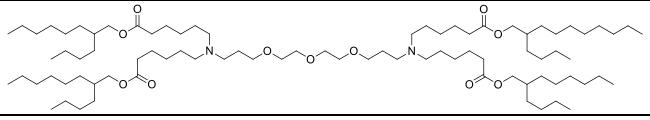
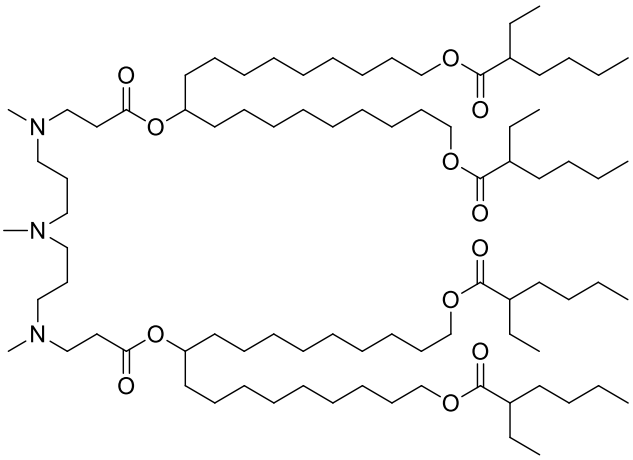


En algunas de las modalidades anteriores, R^b, R^c, R^e y R^f, cuando están presentes, son cada uno independientemente alquilo de C_3-C_{12}. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^b, R^c, R^e y R, cuando están presentes, son n-hexilo y en otras modalidades, R^b, R^c, R^e y R, cuando están presentes, son n-octilo.

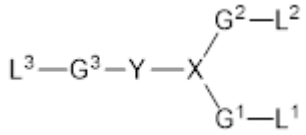
En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6: Compuestos de la Fórmula (VII) representativos

No.	Estructura
VII-1	
VII-2	
VII-3	
VII-4	

No.	Estructura
VII-5	
VII-6	
VII-7	
VII-8	
VII-9	
VII-10	
VII-11	

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (VIII):



(VIII)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

X es N e Y está ausente; o X es CR e Y es NR;

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)\ OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_xR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

L^3 es $-O(C=O)R^3$ o $-(C=O)OR^3$;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_2-C_{24}, heteroalquileno de C_1-C_{24} o heteroalquenileno de C_2-C_{24};

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_1-C_{12};

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

cada R es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente alquilo de C_1-C_{24} o alquenilo de C_2-C_{24}; y

x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, heteroalquileno y heteroalquenileno está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

En más modalidades de la Fórmula (VIII):

X es N e Y está ausente; o X es CR e Y es NR;

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_xR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

L^3 es $-O(C=O)R^3$ o $-(C=O)OR^3$;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_2-C_{24}, heteroalquileno de C_1-C_{24} o heteroalquenileno de C_2-C_{24} cuando X es CR e Y es NR; y G^3 es heteroalquileno de C_1-C_{24} o heteroalquenileno de C_2-C_{24} cuando X es N e Y está ausente;

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_1-C_{12};

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

cada R es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

cada uno de R^1, R^2 y R^3 es independientemente alquilo de C_1-C_{24} o alquenilo de C_2-C_{24}; y

x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, heteroalquileno y heteroalquenileno está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

En otras modalidades de la Fórmula (VIII):

X es N e Y está ausente, o X es CR e Y es NR;

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)xR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

L^3 es $-O(C=O)R^3$ o $-(C=O)OR^3$;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_2-C_{24}, heteroalquileno de C_1-C_{24} o heteroalquenileno de C_2-C_{24};

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_1-C_{12};

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

cada R es independientemente H o alquilo de C_1-C_{12};

R^1, R^2 y R^3 son cada uno independientemente alquilo de C_6-C_{24} ramificado o alquenilo de C_6-C_{24} ramificado; y

x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, heteroalquileno y heteroalquenileno está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

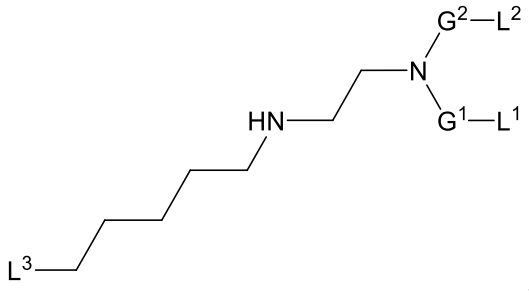
En ciertas modalidades, G^3 no está sustituido. En modalidades más específicas, G^3 es alquileno de C_2-C_{12}, por ejemplo, en algunas modalidades G^3 es alquileno de C_3-C_7 o en otras modalidades G^3 es alquileno de C_3-C_{12}. En algunas modalidades, G^3 es alquileno de C_2 o C_3.

En otras modalidades, G^3 es heteroalquileno de C_1-C_{12}, por ejemplo, aminoalquileno de C_1-C_{12}.

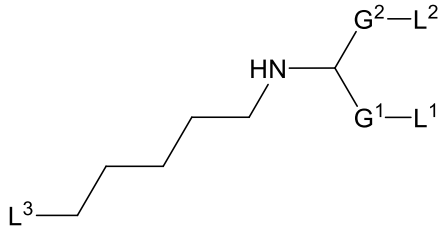
En ciertas modalidades, X es N e Y está ausente. En otras modalidades, X es CR e Y es NR, por ejemplo, en algunas de estas modalidades, R es H.

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (VIIIA),

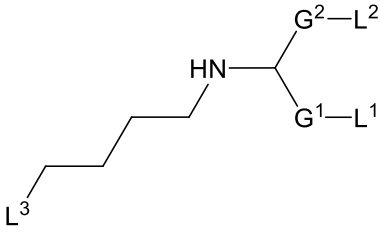
(VIIIB), (VIIIC) o (VIIID):



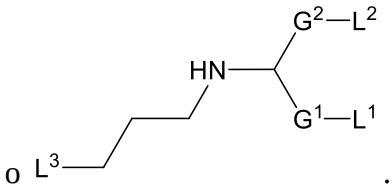
(VIIIA)

; 

(VIIIB)



(VIIIC)

o 

(VIIID)

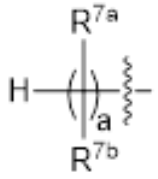
.

En algunas de las modalidades anteriores, L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$ o $-C(=O)NR^bR^c$, y L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$ o $-C(=O)NR^eR^f$. En otras modalidades específicas, L^1 es $-(C=O)OR^1$ y L^2 es $-(C=O)OR^2$. En cualquiera de las modalidades anteriores, L^3 es $-(C=O)OR^3$.

En algunas de las modalidades anteriores, G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12}, por ejemplo, alquileno de C_4-C_{10}.

En algunas de las modalidades anteriores, cada uno de R^1, R^2 y R^3 es alquilo de C_6-C_{24} ramificado independientemente. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^1, R^2 y R^3 tienen cada uno independientemente la siguiente

estructura:



,

en donde:

R^{7a} y R^{7b} son, cada vez que aparecen, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}; y

a es un número entero de 2 a 12,

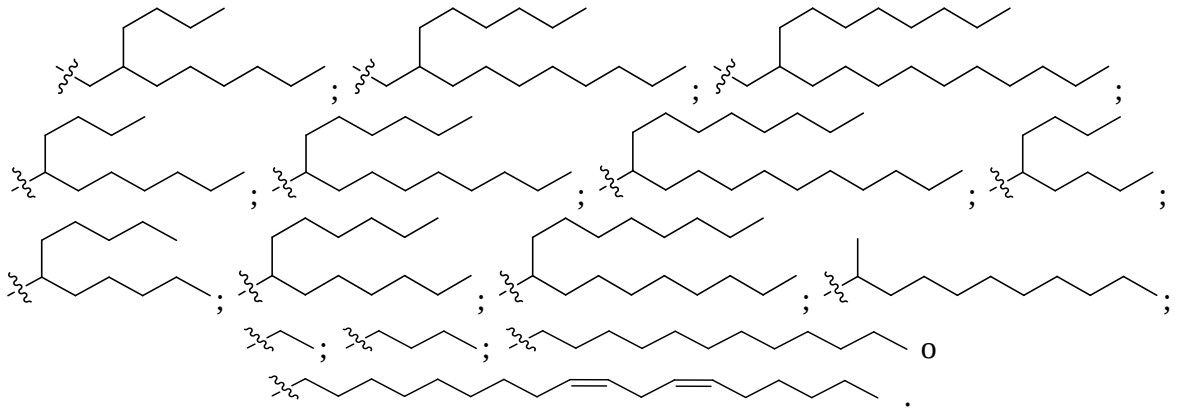
en donde R^{7a}, R^{7b} y a se seleccionan cada uno de manera que R^1 y R^2 comprendan cada uno independientemente de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, a es un número entero que varía entre 5 y 9 o entre 8 y 12.

En algunas de las modalidades anteriores, al menos una aparición de R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{7a} es H en cada aparición. En otras modalidades diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo de C_1-C_8. Por ejemplo, en algunas modalidades, alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En algunas de las modalidades anteriores, X es CR, Y es NR y R^3 es alquilo de C_1-C_{12}, tal como etilo, propilo o butilo. En algunas de estas modalidades, cada uno de R^1 y R^2 es alquilo de C_6-C_{24} ramificado independientemente.

En diferentes modalidades, R^1, R^2 y R^3 tienen cada

uno independientemente una de las siguientes estructuras:

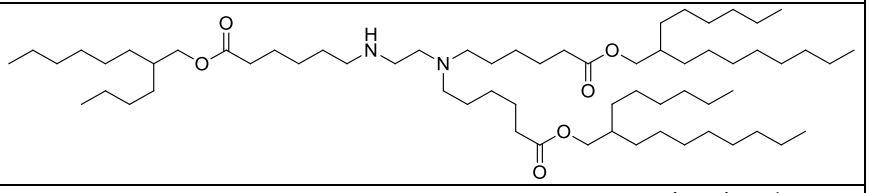
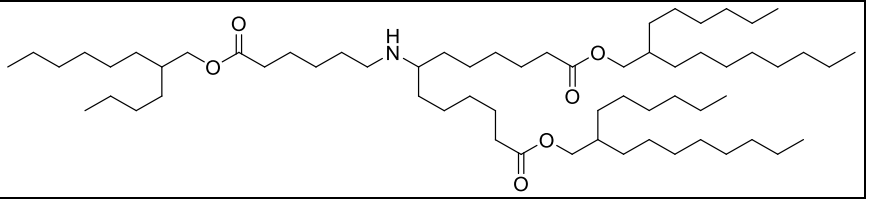


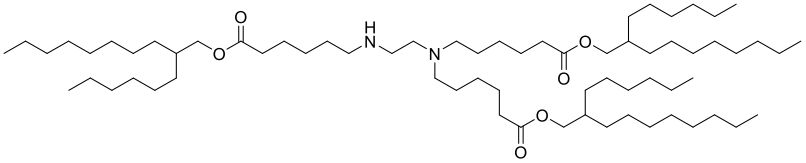
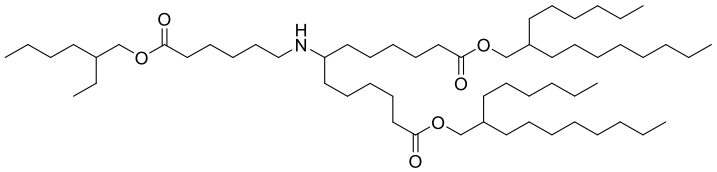
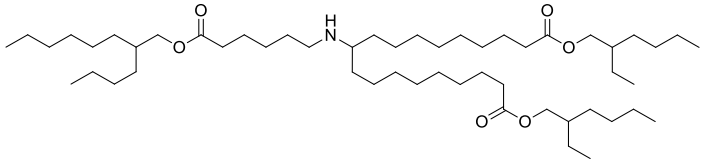
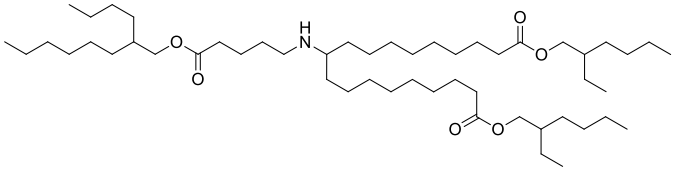
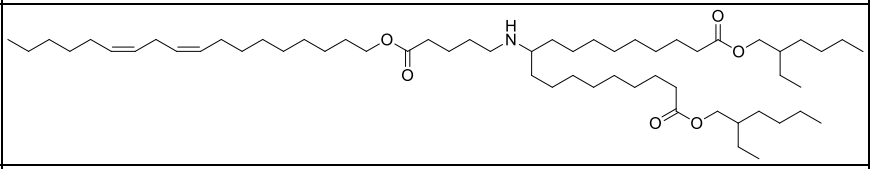
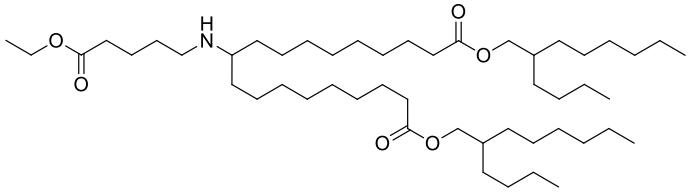
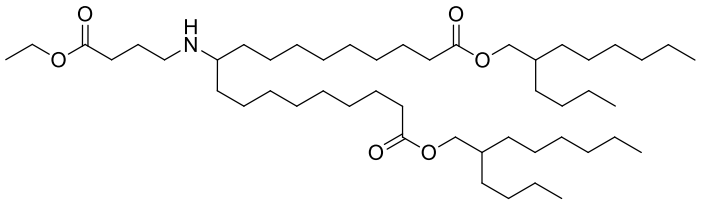
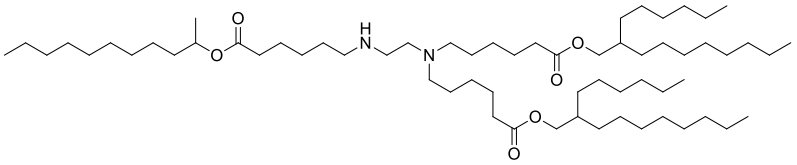
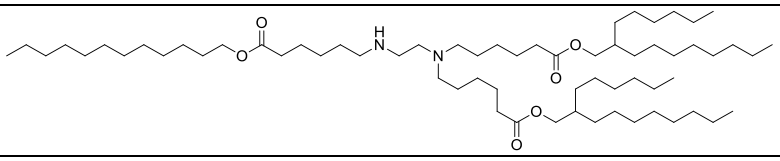
En ciertas modalidades, R^1 y R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, alquilo de C_6-C_{24} ramificado y R^3 es alquilo de C_1-C_{24} o alquenilo de C_2-C_{24}.

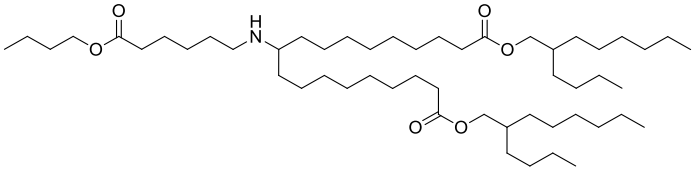
En algunas de las modalidades anteriores, R^b, R^c, R^e y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_3-C_{12}. Por ejemplo, en algunas modalidades R^b, R^c, R^e y R^f son n-hexilo y en otras modalidades R^b, R^c, R^e y R^f son n-octilo.

En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 7 a continuación.

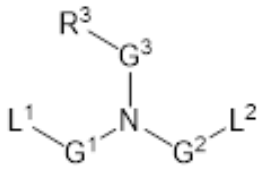
Tabla 7: Compuestos de la Fórmula (VIII) representativos

No.	Estructura
VIII-1	
VIII-2	

No.	Estructura
VIII-3	
VIII-4	
VIII-5	
VIII-6	
VIII-7	
VIII-8	
VIII-9	
VIII-10	
VIII-11	

No.	Estructura
VIII-12	

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (IX):



(IX)

o una de sus sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_xR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^dC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

G^1 y G^2 son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_2-C_{24}, cicloalquileno de C_3-C_8 o cicloalquenileno de C_3-C_8;

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_1-C_{12};

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_6-C_{24} ramificado o alquenilo de C_6-C_{24} ramificado;

R^3 es $N(R^4)R^5$;

R^4 es alquilo de C_1-C_{12};

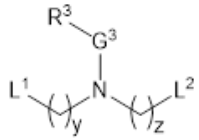
R^5 es alquilo de C_1-C_{12} sustituido; y

x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, arilo y aralquilo está independientemente sustituido o no sustituido a menos que se especifique lo contrario.

En ciertas modalidades, G^3 no está sustituido. En modalidades más específicas, G^3 es alquileno de C_2-C_{12}, por ejemplo, en algunas modalidades G^3 es alquileno de C_3-C_7 o en otras modalidades G^3 es alquileno de C_3-C_{12}. En algunas modalidades, G^3 es alquileno de C_2 o C_3.

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la siguiente fórmula (IXA):



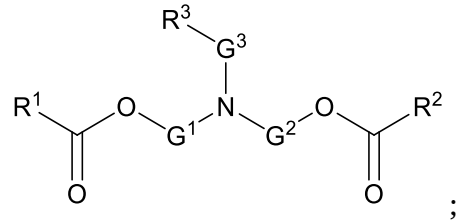
(IXA)

en donde y y z son cada uno independientemente números enteros que van de 2 a 12, por ejemplo un número entero de 2 a 6, de 4 a 10, o por ejemplo 4 o 5. En ciertas

modalidades, y y z son cada uno lo mismo y se seleccionan de 4, 5, 6, 7, 8 y 9.

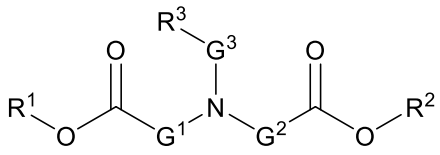
En algunas de las modalidades anteriores, L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$ o $-C(=O)NR^bR^c$, y L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$ o $-C(=O)NR^eR^f$. Por ejemplo, en algunas modalidades, L^1 y L^2 son $-(C=O)OR^1$ y $-(C=O)OR^2$, respectivamente. En otras modalidades, L^1 es $-(C=O)OR^1$ y L^2 es $-C(=O)NR^eR^f$. En otras modalidades, L^1 es $-C(=O)NR^bR^c$ y L^2 es $-C(=O)NR^eR^f$.

En otras modalidades de lo anterior, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (IXB), (IXC), (IXD) o (IXE):

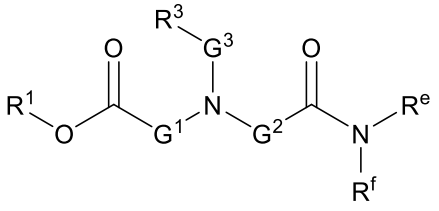


(IXB)

;

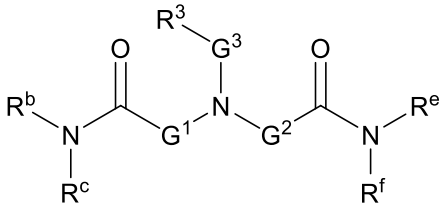


(IXC)



(IXD)

o

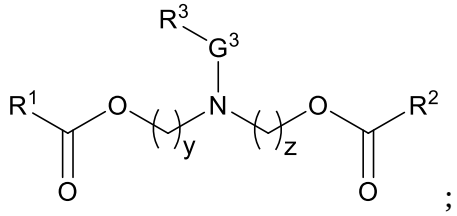


(IXE)

.

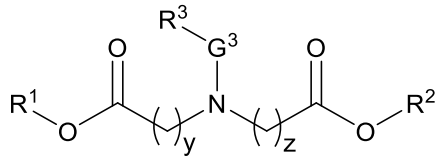
En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la Fórmula (IXB), en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (IXC) y en otras modalidades más, el compuesto tiene la Fórmula (IXD). En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (IXE).

En algunas modalidades diferentes de lo anterior, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (IXF), (IXG), (IXH) o (IXJ):

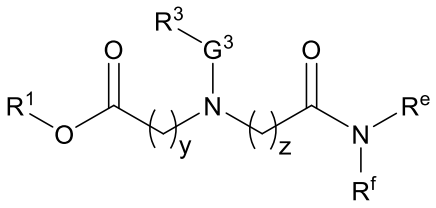


(IXF)

;

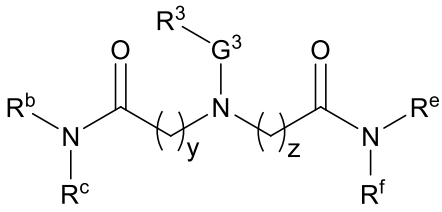


(IXG)



(IXH)

o



(IXJ)

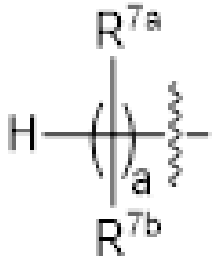
.

en donde y y z son cada uno independientemente números enteros que van de 2 a 12, por ejemplo un número entero de 2 a 6, por ejemplo 4.

En algunas de las modalidades anteriores, y y z son cada uno independientemente un número entero que va de 2 a 10, de 2 a 8, de 4 a 10 o de 4 a 7. Por ejemplo, en algunas modalidades, y es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunas modalidades, z es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunas modalidades, y y z son iguales, mientras que en otras las modalidades y y z son diferentes.

En algunas de las modalidades anteriores, R^1 o R^2, o ambos, es alquilo de C_6-C_{24} ramificado. Por

ejemplo, en algunas modalidades, R^1 y R^2 tienen cada uno independientemente la siguiente estructura:



,

en donde:

R^{7a} y R^{7b} son, cada vez que aparecen, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}; y

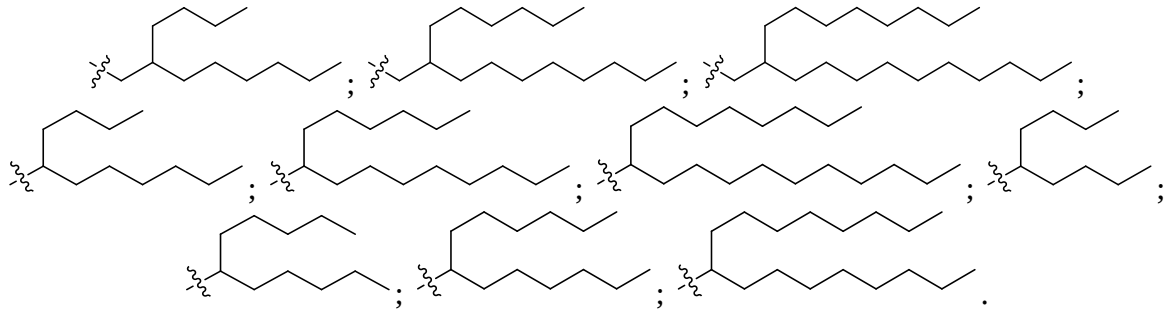
a es un número entero de 2 a 12,

en donde R^{7a}, R^{7b} y a se seleccionan cada uno de manera que R^1 y R^2 comprendan cada uno independientemente de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, a es un número entero que varía entre 5 y 9 o entre 8 y 12.

En algunas de las modalidades anteriores, al menos una aparición de R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^{7a} es H en cada aparición. En otras modalidades diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo de C_1-C_8. Por ejemplo, en algunas modalidades, alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En diferentes modalidades, R^1 o R^2, o ambos, tienen

una de las siguientes estructuras:



En algunas de las modalidades anteriores, R^b, R^c, R^e y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_3-C_{12}. Por ejemplo, en algunas modalidades R^b, R^c, R^e y R^f son n-hexilo y en otras modalidades R^b, R^c, R^e y R^f son n-octilo.

En cualquiera de las modalidades anteriores, R^4 está sustituido o sin sustituir: metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo, n-octilo o n-nonilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^4 no está sustituido. En otro R^4 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^g$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-C(=O)R^h$, $-OC(=O)R^h$, $-C(=O)OR^h$ y $-OR^iOH$, en donde:

R^g es, cada vez que aparece, independientemente, H o alquilo de C_1-C_6;

R^h es cada vez que aparece independientemente alquilo de C_1-C_6; y

R^i es, cada vez que aparece, independientemente, alquileno de C_1-C_6.

En otras de las modalidades anteriores, R^5 está sustituido: metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo, n-

octilo o n-nonilo. En algunas modalidades, R^5 es etilo sustituido o propilo sustituido. En otras modalidades diferentes, R^5 está sustituido con hidroxilo. En aún más modalidades, R^5 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^g$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-C(=O)R^h$, $-OC(=O)R^h$, $-C(=O)OR^h$ y $-OR^iOH$, en donde:

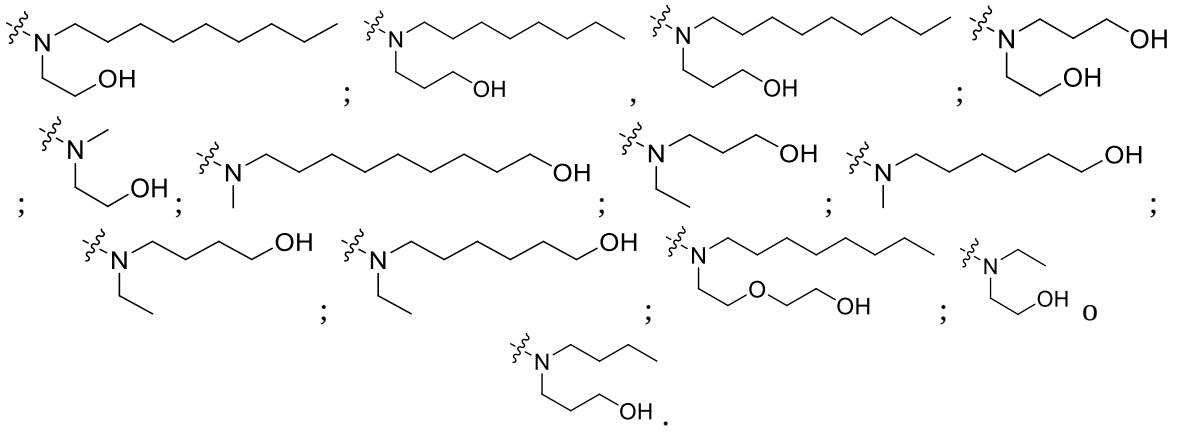
R^g es, cada vez que aparece, independientemente, H o alquilo de C_1-C_6;

R^h es cada vez que aparece independientemente alquilo de C_1-C_6; y

R^i es, cada vez que aparece, independientemente, alquileno de C_1-C_6.

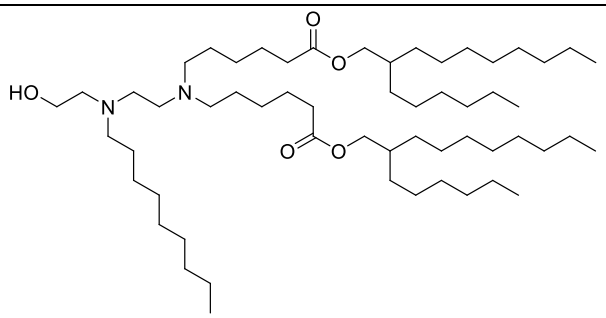
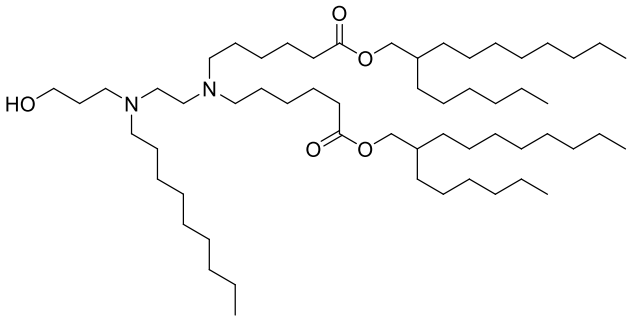
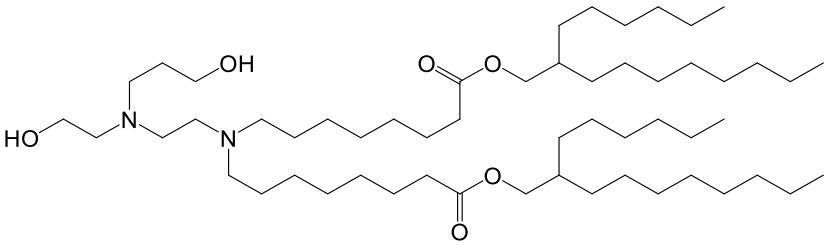
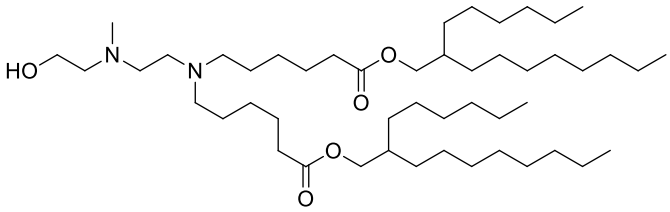
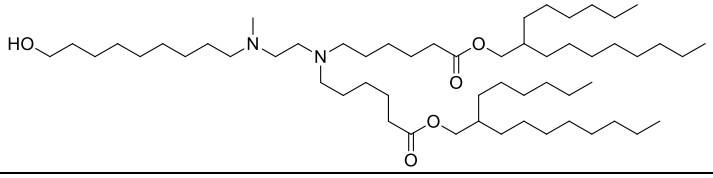
En otras modalidades, R^4 es metilo no sustituido y R^5 está sustituido: metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo, n-octilo o n-nonilo. En algunas de estas modalidades, R^5 está sustituido con hidroxilo.

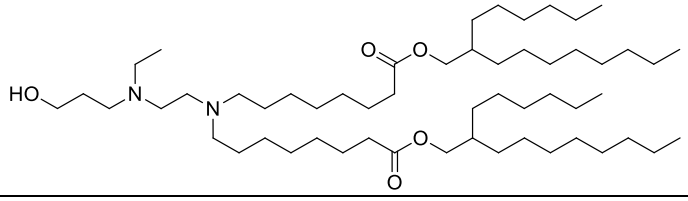
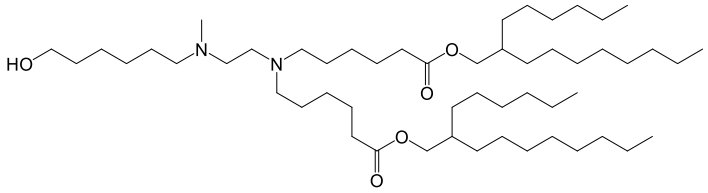
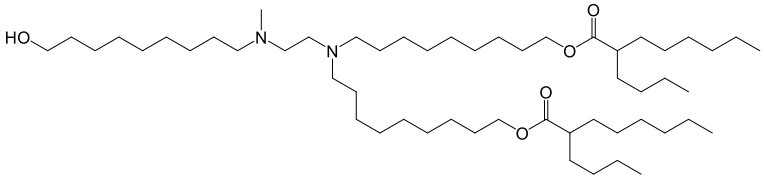
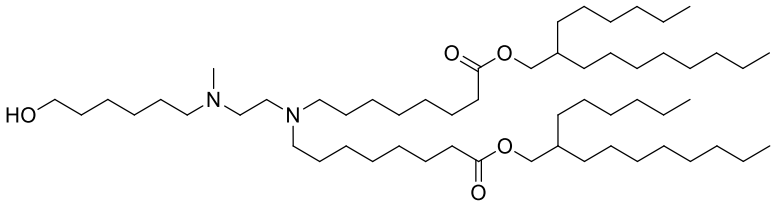
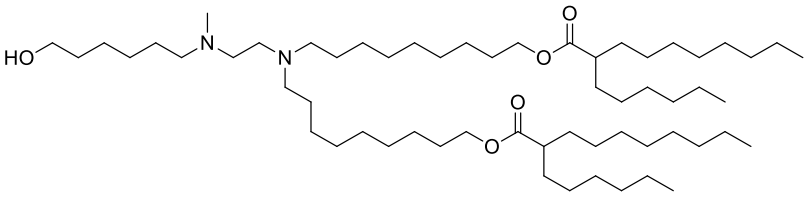
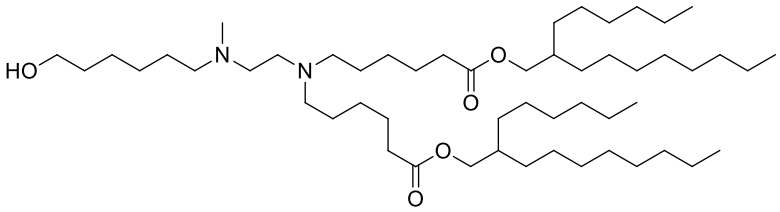
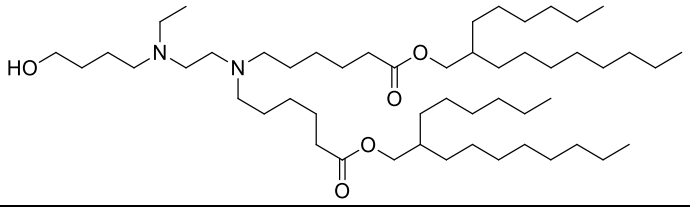
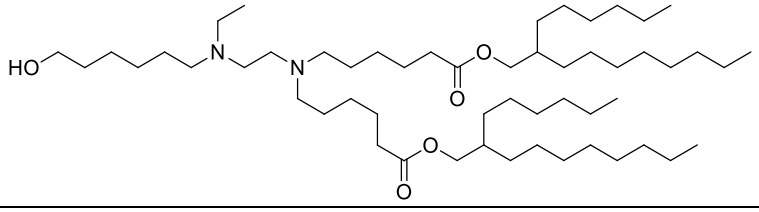
En algunas otras modalidades específicas, R^3 tiene una de las siguientes estructuras:

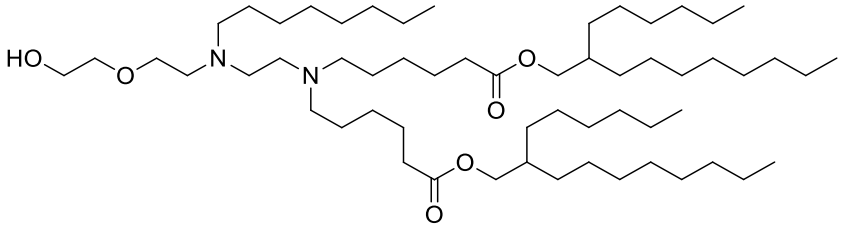
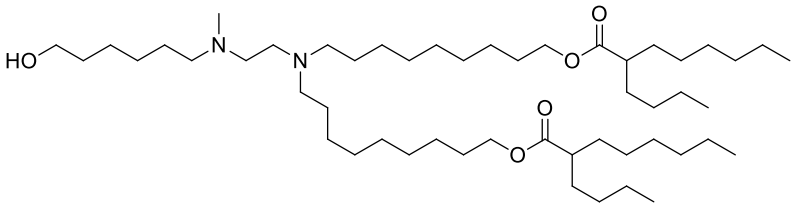
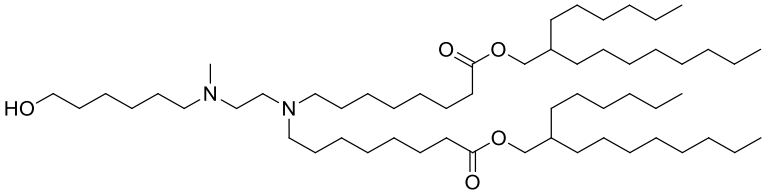
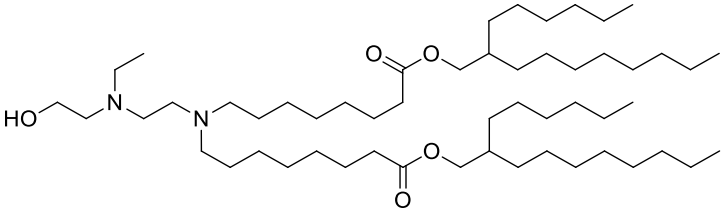
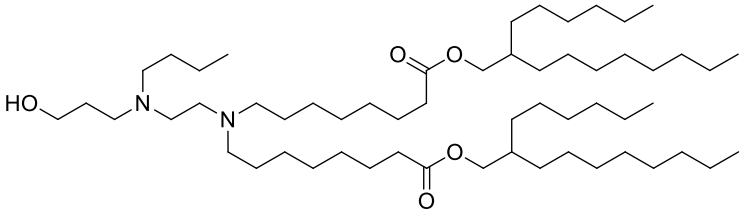


En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 8 a continuación.

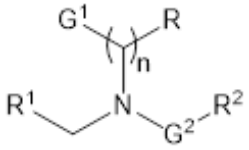
Tabla 8: Compuestos de la Fórmula (IX) representativos

No.	Estructura
IX-1	
IX-2	
IX-3	
IX-4	
IX-5	

No.	Estructura
IX-6	
IX-7	
IX-8	
IX-9	
IX-10	
IX-11	
IX-12	
IX-13	

No.	Estructura
IX-14	
IX-15	
IX-16	
IX-17	
IX-18	

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (X):



(X)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

G^1 es -OH, $-NR^3R^4$, $-(C=O)NR^5$ o $-NR^3(C=O)R^5$;

G^2 es $-CH_2-$ o $-(C=O)-$;

R es, cada vez que aparece, independientemente H u OH;

R^1 y R^2 son cada uno independientemente ramificado, alquilo de C_{12}-C_{36} saturado o insaturado;

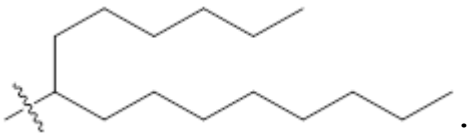
cada uno de R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado o insaturado;

R^5 es alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado o insaturado; y

n es un número entero de 2 a 6.

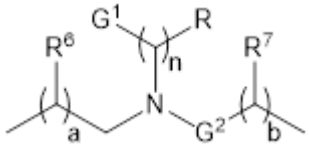
En algunas modalidades, R^1 y R^2 son cada uno independientemente ramificado, alquilo de C_{12}-C_{30} saturado o insaturado, alquilo de C_{12}-C_{20} o alquilo de C_{15}-C_{20}. En algunas modalidades específicas, cada uno de R^1 y R^2 está saturado. En ciertas modalidades, al menos uno de R^1 y R^2 está insaturado.

En algunas de las modalidades anteriores, R^1 y R^2 tienen la siguiente estructura:



.

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la siguiente fórmula (XA):



(XA)

en donde:

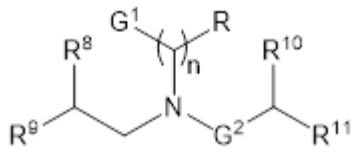
R^6 y R^7 son, cada vez que aparecen, independientemente

H o alquilo de C_1-C_{14} lineal o ramificado, saturado o insaturado;

a y b son cada uno independientemente un número entero que va de 1 a 15,

con la condición de que R^6 y a, y R^7 y b, se seleccionen cada uno independientemente de manera que R^1 y R^2, respectivamente, sean cada uno alquilo de C_{12}-C_{36} ramificado, saturado o insaturado.

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la siguiente fórmula (XB):



(XB)

en donde:

R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente alquilo de C_4-C_{12} lineal o ramificado, saturado o insaturado, siempre que R^8 y R^9, y R^{10} y R^{11}, se seleccionen cada uno independientemente de manera que R^1 y R^2, respectivamente, estén ramificados cada uno independientemente, alquilo de C_{12}-C_{36} saturado o insaturado. En algunas modalidades de (XB), R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente alquilo de C_6-C_{10} lineal o ramificado, saturado o insaturado. En ciertas modalidades de (XB), al menos uno de R^8, R^9, R^{10} y R^{11} está insaturado. En otras modalidades específicas determinadas de (XB), cada uno de R^8, R^9, R^{10} y R^{11} está saturado.

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la Fórmula (XA), y en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (XB).

En algunas de las modalidades anteriores, G^1 es –OH, y en algunas modalidades G^1 es $-NR^3R^4$. Por ejemplo, en algunas modalidades, G^1 es $-NH_2$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$. En ciertas modalidades, G^1 es $-(C=O)NR^5$. En ciertas otras modalidades, G^1 es $-NR^3(C=O)R^5$. Por ejemplo, en algunas modalidades G^1 es $-NH(C=O)CH_3$ o $-NH(C=O)CH_2CH_2CH_3$.

En algunas de las modalidades anteriores, G^2 es $-CH_2-$. En algunas modalidades diferentes, G^2 es $-(C=O)-$.

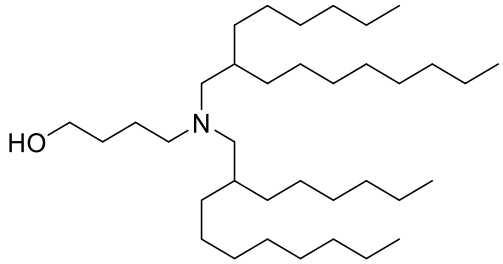
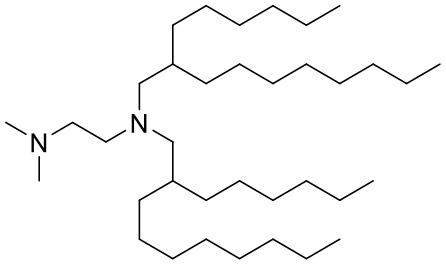
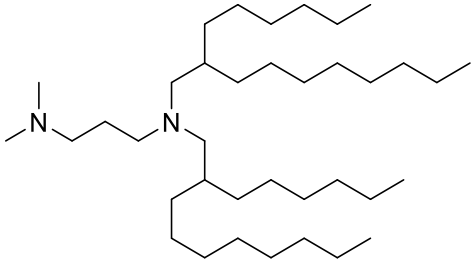
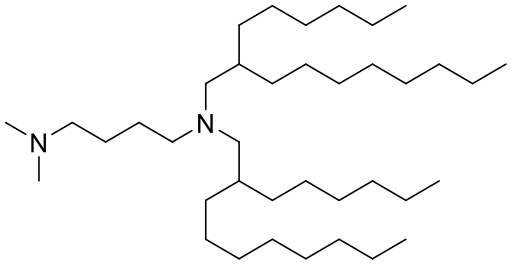
En algunas de las modalidades anteriores, n es un número entero que varía entre 2 y 6, por ejemplo, en algunas modalidades n es 2, 3, 4, 5 o 6. En algunas modalidades, n es 2. En algunas modalidades, n es 3 En algunas modalidades, n es 4.

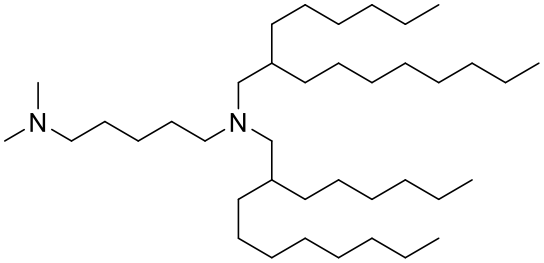
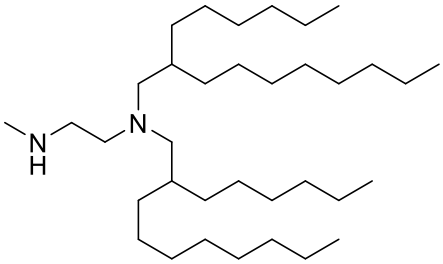
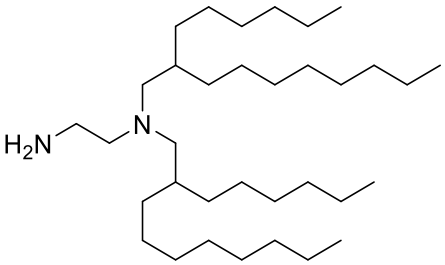
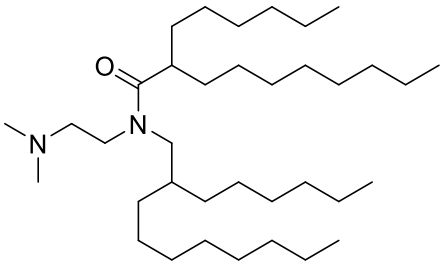
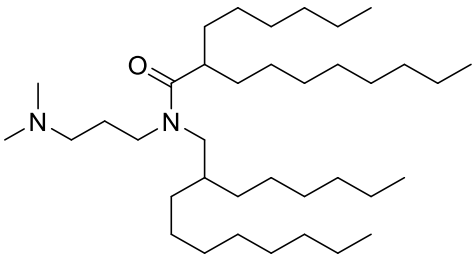
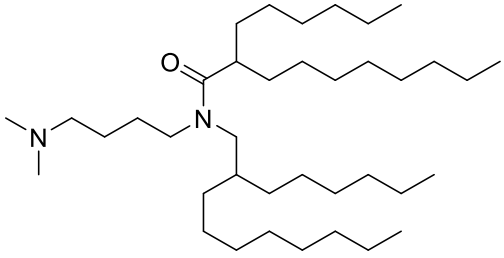
En algunas de las modalidades anteriores, al menos uno de R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 no está sustituido. Por ejemplo, en algunas modalidades, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 no están sustituidos. En algunas modalidades, R^3 está sustituido. En otras modalidades, R^4 está sustituido. En aún más modalidades, R^5 está sustituido. En ciertas modalidades específicas, cada uno de R^3 y R^4 está sustituido. En algunas modalidades, un sustituyente en R^3, R^4 o R^5 es hidroxilo. En ciertas modalidades, cada uno de R^3 y R^4 está sustituido con hidroxilo.

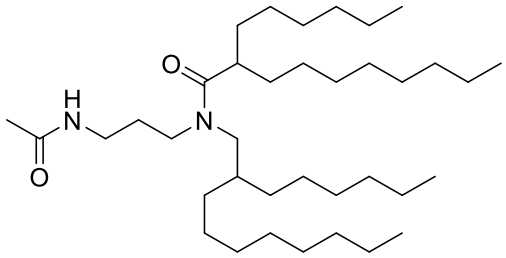
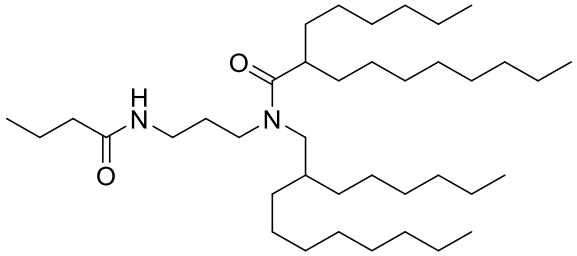
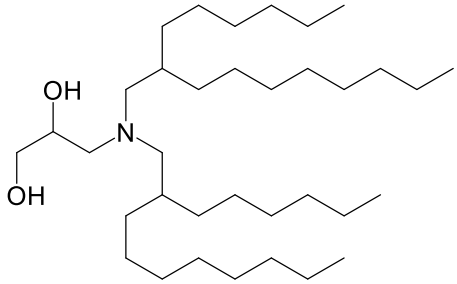
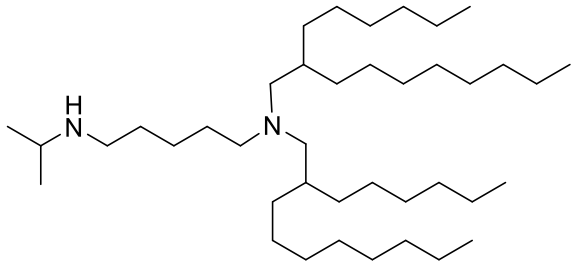
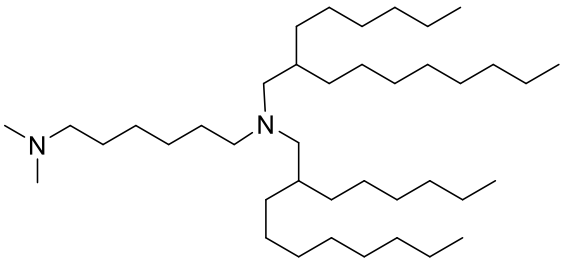
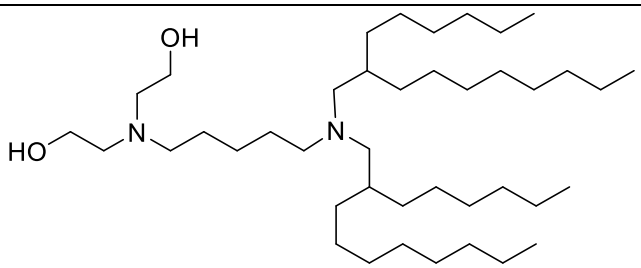
En algunas de las modalidades anteriores, al menos un R es OH. En otras modalidades, cada R es H.

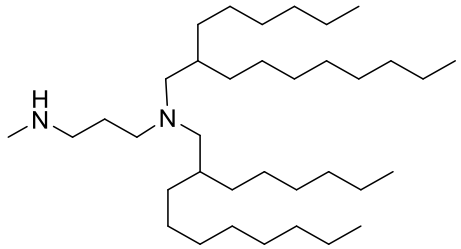
En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Compuestos de la Fórmula (X) representativos

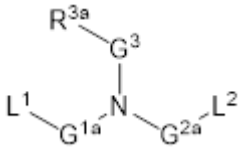
No.	Estructura
X-1	
X-2	
X-3	
X-4	

No.	Estructura
X-5	
X-6	
X-7	
X-8	
X-9	
X-10	

No.	Estructura
X-11	
X-12	
X-13	
X-14	
X-15	
X-16	

No.	Estructura
X-17	

En una modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (XI):



(XI)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_xR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-C(=O)NR^eR^f$, $-NR^cC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo a R^2;

G^{1a} y G^{2a} son cada uno independientemente alquileno de C_2-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_2-C_{24}, cicloalquileno de C_3-C_8 o cicloalquenileno de C_3-C_8;

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_6-C_{24} ramificado o alquenilo de C_6-C_{24} ramificado;

R^{3a} es $-C(=O)N(R^{4a})R^{5a}$ o $C(=O)OR^6$;

R^{4a} es alquilo de C_1-C_{12};

R^{5a} es H o alquilo de C_1-C_8 o alquenilo de C_2-C_8;

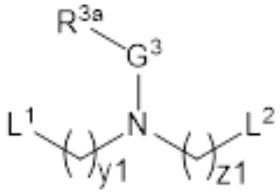
R^6 es H, arilo o aralquilo; y

x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, cicloalquileno, cicloalquenileno, arilo y aralquilo está independientemente sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades de la Fórmula (XI), G^3 no está sustituido. En modalidades más específicas de la Fórmula (XI), G^3 es alquileno de C_3-C_{12}. En algunas modalidades de la Fórmula (XI), G^3 es alquileno de C_2 o C_3.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), el compuesto tiene la siguiente estructura (IA):



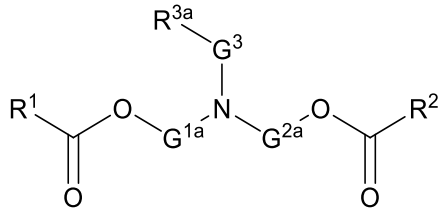
(XIA)

en donde y1 y z1 son cada uno independientemente números

enteros que van de 2 a 12, por ejemplo un número entero de 2 a 6, por ejemplo 4.

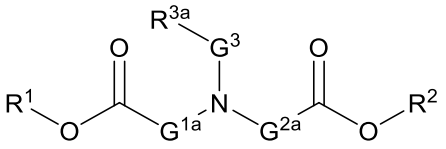
En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$ o $-C(=O)NR^bR^c$, y L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$ o $-C(=O)NR^eR^f$. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XI) L^1 y L^2 son $-(C=O)OR^1$ y $-(C=O)OR^2$, respectivamente. En otras modalidades de la Fórmula (XI), L^1 es $-(C=O)OR^1$ y L^2 es $-C(=O)NR^eR^f$. En otras modalidades de la Fórmula (XI), L^1 es $-C(=O)NR^bR^c$ y L^2 es $-C(=O)NR^eR^f$.

En otras modalidades de lo anterior, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (IB), (IC), (ID) o (IE):

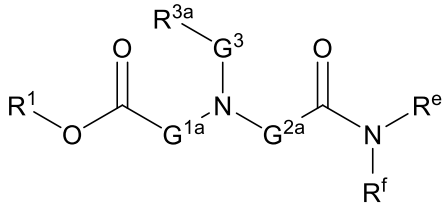


(XIB)

;

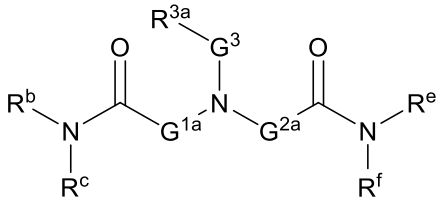


(XIC)



(XID)

o

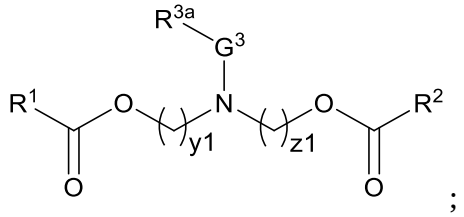


(XIE)

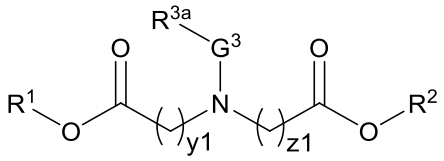
.

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la Fórmula (XIB), en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (XIC) y en otras modalidades más, el compuesto tiene la Fórmula (XID). En otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (XIE).

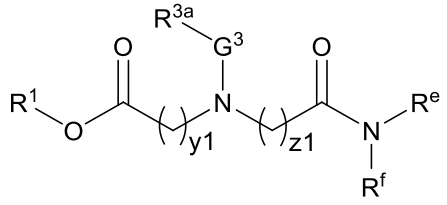
En algunas modalidades diferentes de lo anterior, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (XIF), (XIG), (XIH) o (XIJ):



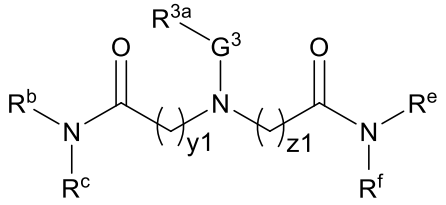
;



(XIF) (XIG)



o



.

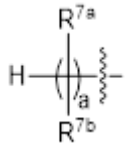
(XIH) (XIJ)

en donde y1 y z1 son cada uno independientemente números enteros que van de 2 a 12, por ejemplo un número entero de 2 a 6, por ejemplo 4.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), y1 y z1 son cada uno independientemente un número entero que varía de 2 a 10, de 2 a 8, de 4 a 10 o de 4 a 7. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XI), y1 es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunas modalidades de la Fórmula (XI), z1 es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 En algunas modalidades de la Fórmula (XI), y1 y z1 son iguales, mientras que en otras modalidades de la Fórmula (XI) y1 y z1 son diferentes.

En algunas de las modalidades anteriores de la

Fórmula (XI), R^1 o R^2, o ambos, es alquilo de C_6-C_{24} ramificado. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XI), cada uno de R^1 y R^2 tiene independientemente la siguiente estructura:



,

en donde:

R^{7a} y R^{7b} son, cada vez que aparecen, independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}; y

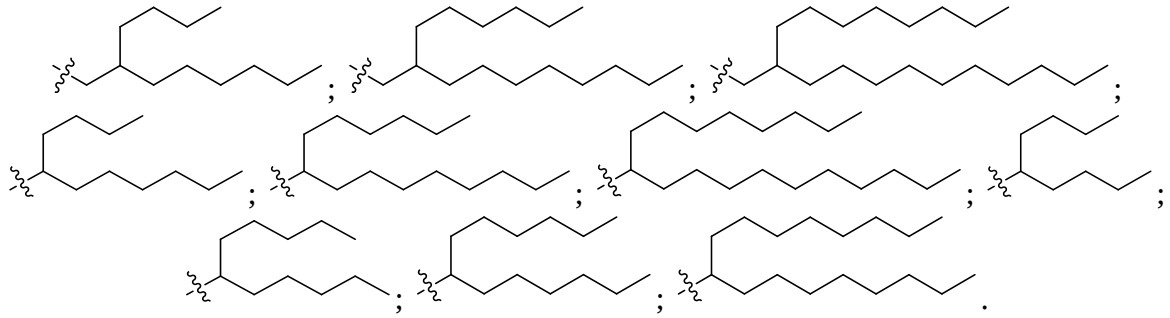
a es un número entero de 2 a 12,

en donde R^{7a}, R^{7b} y a se seleccionan cada uno de manera que R^1 y R^2 comprendan cada uno independientemente de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, a es un número entero que varía entre 5 y 9 o entre 8 y 12.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), al menos una aparición de R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XI), R^{7a} es H en cada aparición. En otras modalidades diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo de C_1-C_8. Por ejemplo, en algunas modalidades, alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En diferentes modalidades de la Fórmula (XI), R^1 o

R^2, o ambos, tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), R^b, R^c, R^e y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_3-C_{12}. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XI) R^b, R^c, R^e y R^f son n-hexilo y en otras modalidades de la Fórmula (XI) R^b, R^c, R^e y R^f son n-octilo.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), R^{3a} es $-C(=O)N(R^{4a})R^{5a}$. En modalidades más específicas de la Fórmula (XI), R^{4a} es etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo, n-octilo o n-nonilo. En ciertas modalidades de la Fórmula (XI), R^{5a} es H, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo o n-octilo. En algunas de estas modalidades de la Fórmula (XI), R^{4a} y/o R^{5a} están opcionalmente sustituidos con un sustituyente, por ejemplo, hidroxilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (XI), R^{3a} es $C(=O)OR^6$. En ciertas modalidades de la Fórmula (XI), R^6 es bencilo y en otras modalidades R^6 es H.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XI), R^{4a}, R^{5a} y R^6 están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados

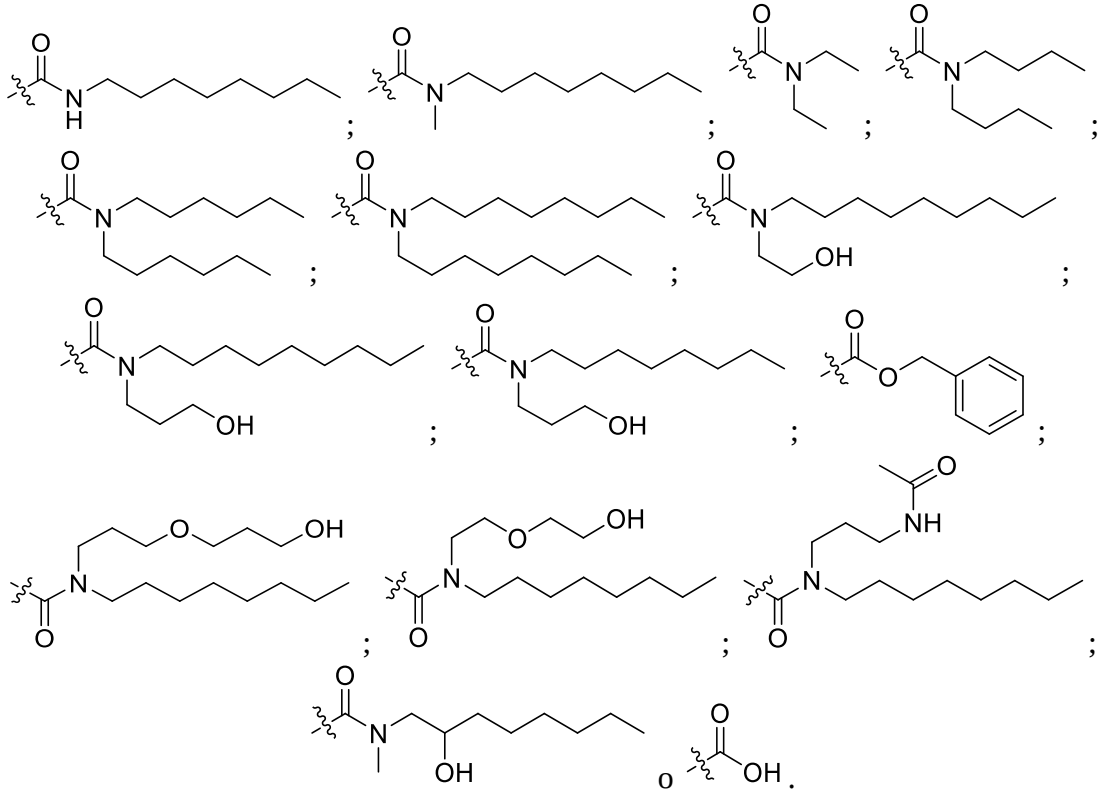
del grupo que consiste en $-OR^g$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-C(=O)R^h$, $-OC(=O)R^h$, $-C(=O)OR^h$ y $-OR^iOH$, en donde:

R^g es, cada vez que aparece, independientemente, H o alquilo de C_1-C_6;

R^h es cada vez que aparece independientemente alquilo de C_1-C_6; y

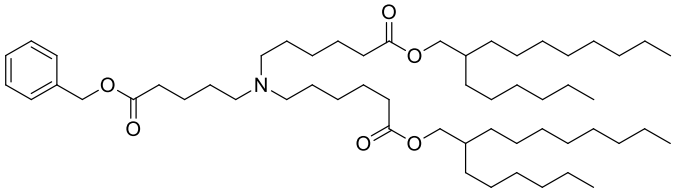
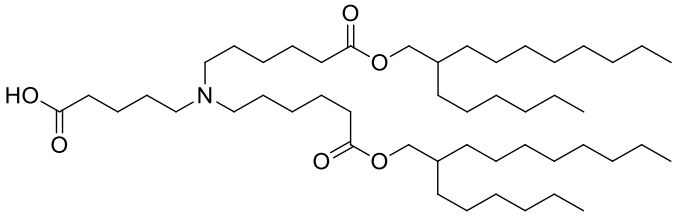
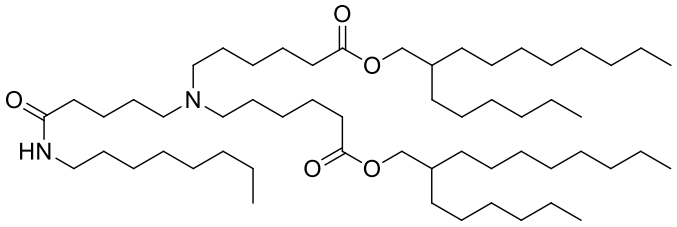
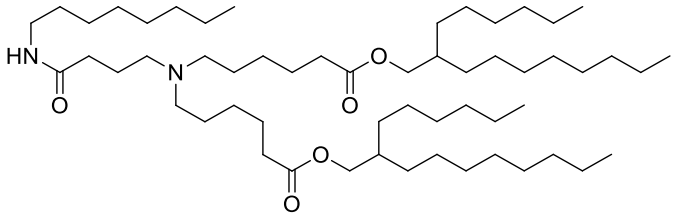
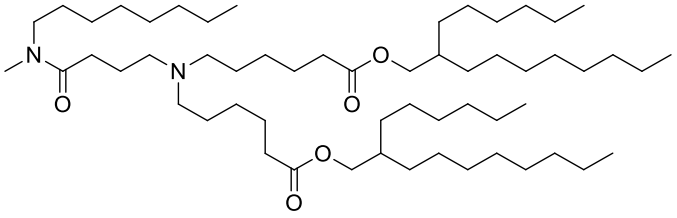
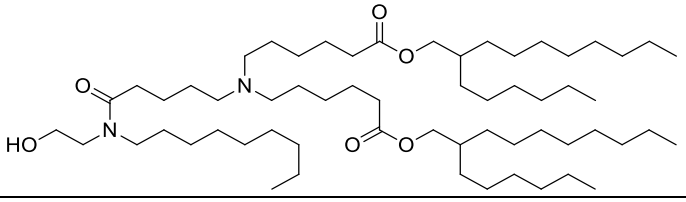
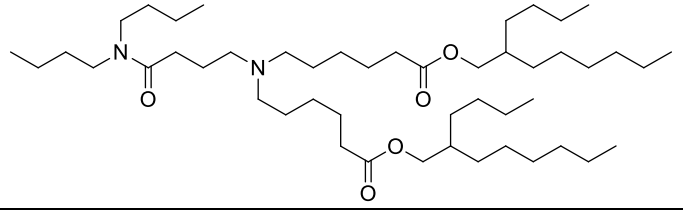
R^i es, cada vez que aparece, independientemente, alquileno de C_1-C_6.

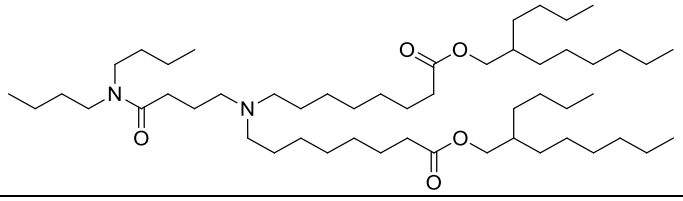
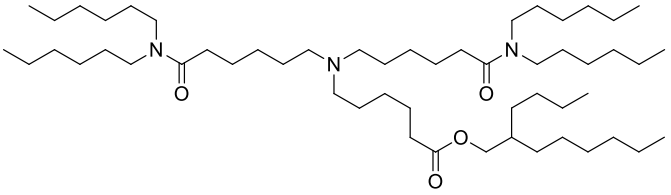
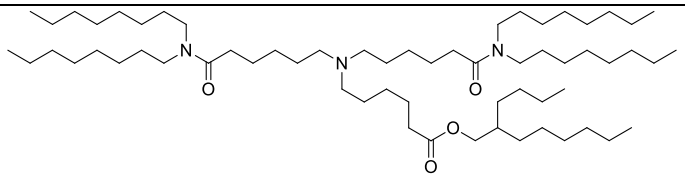
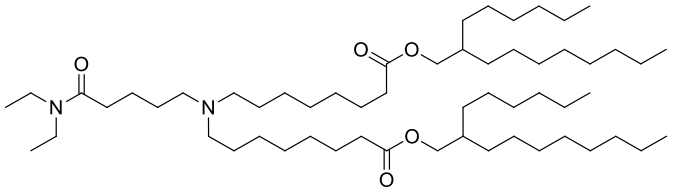
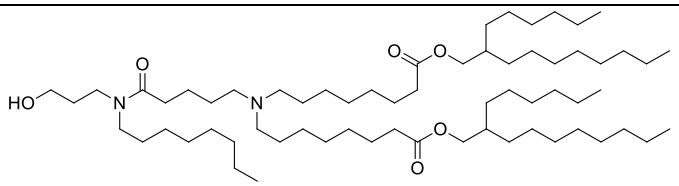
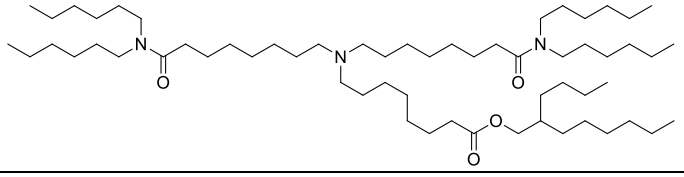
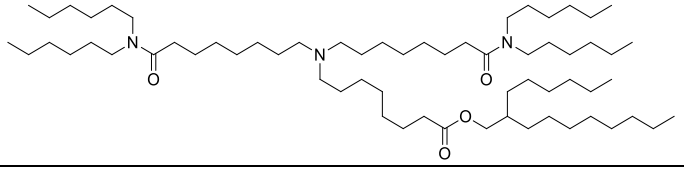
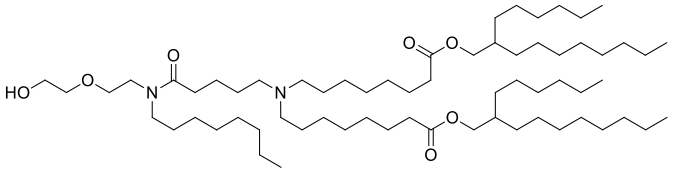
En ciertas modalidades específicas de la Fórmula (XI), R^{3a} tiene una de las siguientes estructuras:

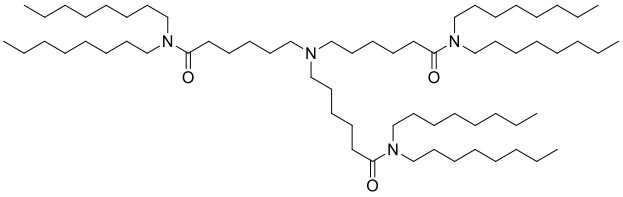
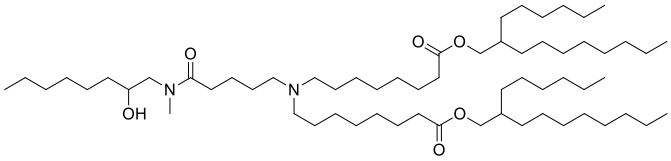
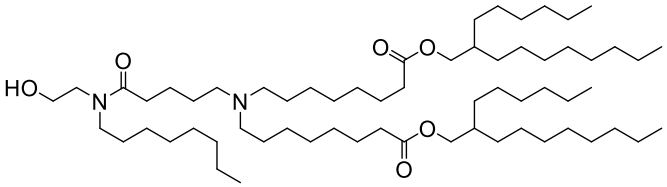
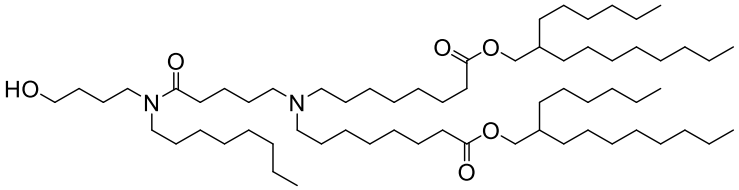


En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 10 a continuación.

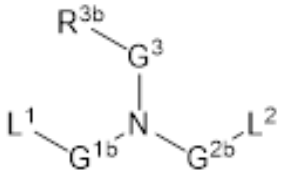
Tabla 10: Compuestos de la Fórmula (XI) representativos

No.	Estructura
XI-1	
XI-2	
XI-3	
XI-4	
XI-5	
XI-6	
XI-7	

No.	Estructura
XI-8	
XI-9	
XI-10	
XI-11	
XI-12	
XI-13	
XI-14	
XI-15	

No.	Estructura
XI-16	
XI-17	
XI-18	
XI-19	

En otra modalidad, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (XII):



(XII)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

L^1 es $-O(C=O)R^1$, $-(C=O)OR^1$, $-C(=O)R^1$, $-OR^1$, $-S(O)_xR^1$, $-S-SR^1$, $-C(=O)SR^1$, $-SC(=O)R^1$, $-NR^aC(=O)R^1$, $-C(=O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=O)NR^bR^c$, $-OC(=O)NR^bR^c$ o $-NR^aC(=O)OR^1$;

L^2 es $-O(C=O)R^2$, $-(C=O)OR^2$, $-C(=O)R^2$, $-OR^2$, $-S(O)_xR^2$, $-S-SR^2$, $-C(=O)SR^2$, $-SC(=O)R^2$, $-NR^dC(=O)R^2$, $-$

$C(=O)NR^eR^f$, $-NRcC(=O)NR^eR^f$, $-OC(=O)NR^eR^f$; $-NR^dC(=O)OR^2$ o un enlace directo;

G^{1b} y G^{2b} son cada uno independientemente alquileno de C_1-C_{12} o alquenileno de C_2-C_{12};

G^3 es alquileno de C_1-C_{24}, alquenileno de C_2-C_{24}, cicloalquileno de C_3-C_8, cicloalquenileno de C_3-C_8;

R^a, R^b, R^d y R^e son cada uno independientemente H o alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^c y R^f son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^1 y R^2 son cada uno independientemente alquilo de C_6-C_{24} ramificado o alquenilo de C_6-C_{24} ramificado;

R^{3b} es $-NR^{4b}C(=O)R^{5b}$;

R^{4b} es H, alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12};

R^{5b} es alquilo de C_2-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12} cuando R^{4b} es H; o R^5 es alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12} cuando R^{4b} es alquilo de C_1-C_{12} o alquenilo de C_2-C_{12}; y

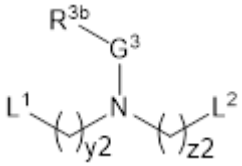
x es 0, 1 o 2, y

en donde cada alquilo, alquenilo, alquileno, alquenileno, cicloalquileno y cicloalquenileno está independientemente sustituido o no sustituido.

En ciertas modalidades de la Fórmula (XII), G^3 no está sustituido. En modalidades más específicas de la Fórmula (XII), G^3 es alquileno de C_1-C_{12}, por ejemplo, G^3

es alquileno de C_3-C_5 o G^3 es alquileno de C_3-C_{12}.

En algunas de las modalidades anteriores, el lípido catiónico tiene la siguiente fórmula (XIIA):

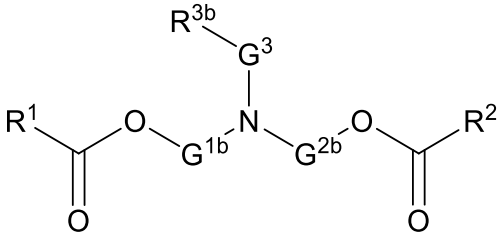


(XIIA)

o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde y2 y z2 son cada uno independientemente números enteros que oscilan entre 1 y 12.

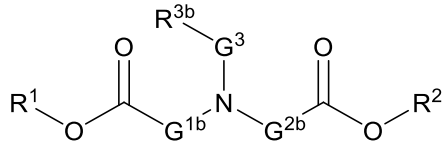
En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XIIA), L^1 y L^2 son cada uno independientemente -O(C=O)R^1 o -(C=O)OR^1.

En otras modalidades de lo anterior, el compuesto tiene una de las siguientes fórmulas (XIIB) o (XIIC):



(XIIB)

o

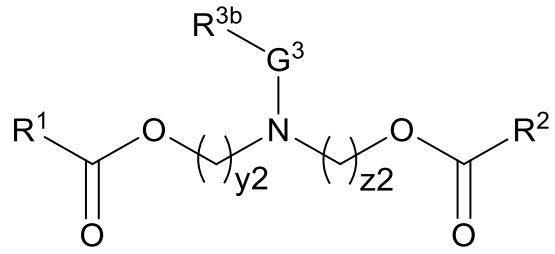


(XIIC).

En algunas de las modalidades anteriores, el compuesto tiene la Fórmula (XIIB), en otras modalidades, el compuesto tiene la Fórmula (XIIC).

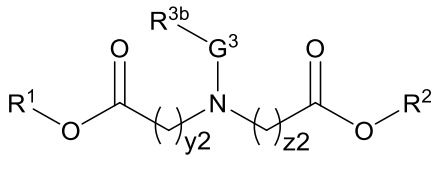
En algunas modalidades, el compuesto tiene una de

las siguientes fórmulas (XIID) o (XIIE):



(XIID)

o



(XIIE)

en donde y2 y z2 son cada uno independientemente números enteros que van de 1 a 12.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XII), y2 y z2 son cada uno independientemente un número entero que varía entre 2 y 12, por ejemplo entre 2 y 10, entre 2 y 8, entre 4 y 7 o entre 4 y 10. Por ejemplo, en algunas modalidades de la estructura (II), y2 es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12. En algunas modalidades de la fórmula (XII), z2 es 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ó 12. En algunas modalidades de la Fórmula (XII), y2 y z2 son iguales, mientras que en otras modalidades de la Fórmula (XII), y2 y z2 son diferentes.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XII), R^1 o R^2, o ambos, es alquilo de C_6-C_{24} ramificado. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XII), cada uno de R^1 y R^2 tiene independientemente la siguiente estructura:



,

en donde:

R^{7a} y R^{7b} son, cada vez que aparecen,

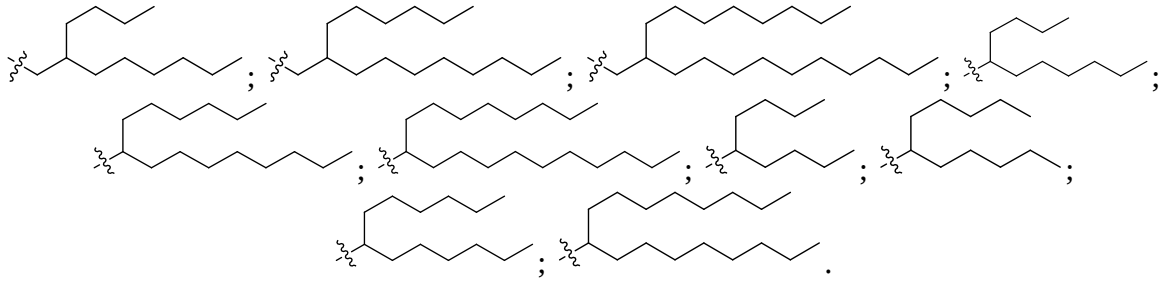
independientemente H o alquilo de C_1-C_{12}; y

a es un número entero de 2 a 12,

en donde R^{7a}, R^{7b} y a se seleccionan cada uno de manera que R^1 y R^2 comprendan cada uno independientemente de 6 a 20 átomos de carbono. Por ejemplo, en algunas modalidades, a es un número entero que varía entre 5 y 9 o entre 8 y 12.

En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XII), al menos una aparición de R^{7a} es H. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XII), R^{7a} es H en cada aparición. En otras modalidades diferentes de lo anterior, al menos una aparición de R^{7b} es alquilo de C_1-C_8. Por ejemplo, en algunas modalidades de la Fórmula (XII), alquilo de C_1-C_8 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo o n-octilo.

En diferentes modalidades de la Fórmula (XII), R^1 o R^2, o ambos, tiene una de las siguientes estructuras:



En algunas de las modalidades anteriores de la Fórmula (XII), R^{4b} es H, metilo, etilo, propilo u octilo. En algunas modalidades de la Fórmula (XII), R^{5b} es metilo, etilo, propilo, heptilo u octilo, por ejemplo, n-heptilo o n-octilo.

En ciertas modalidades relacionadas de la Fórmula (XII), R^{4b} y R^{5b} están opcionalmente sustituidos de forma

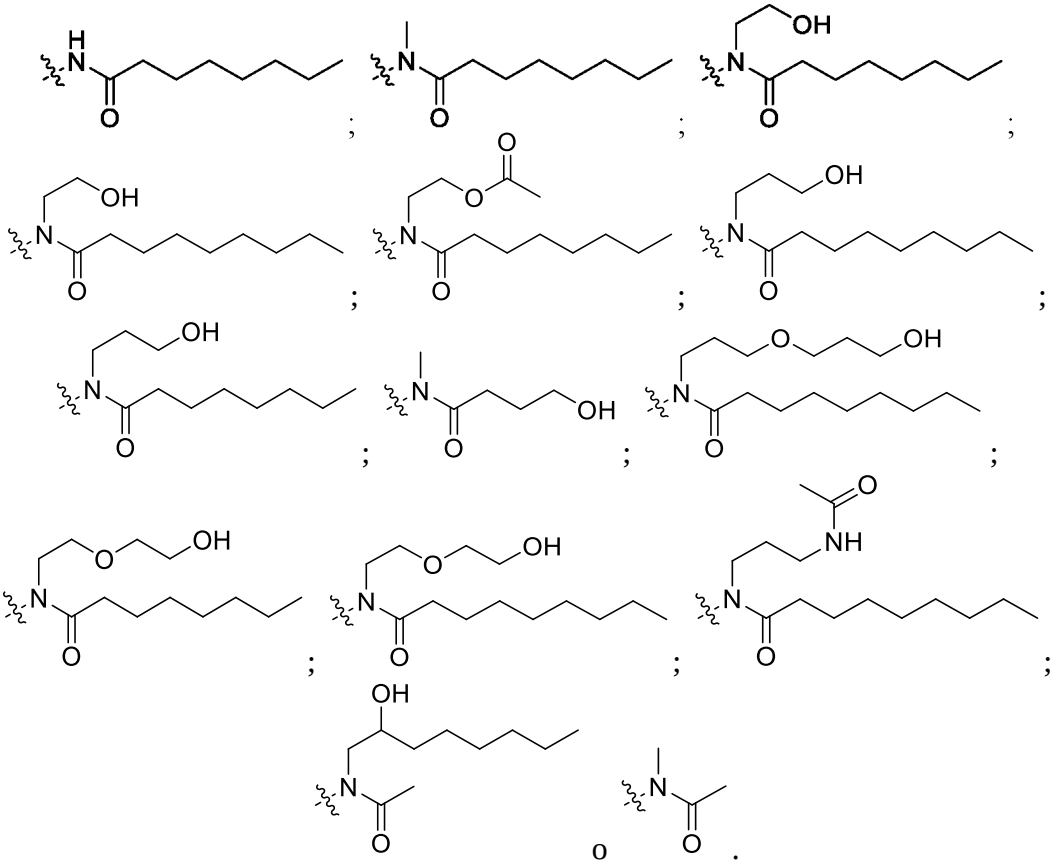
independiente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-OR^g$, $-NR^gC(=O)R^h$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-C(=O)R^h$, $-OC(=O)R^h$, $-C(=O)OR^h$ y $-OR^hOH$, en donde:

R^g es, cada vez que aparece, independientemente, H o alquilo de C_1-C_6;

R^h es cada vez que aparece independientemente alquilo de C_1-C_6; y

R^i es, cada vez que aparece, independientemente, alquileno de C_1-C_6.

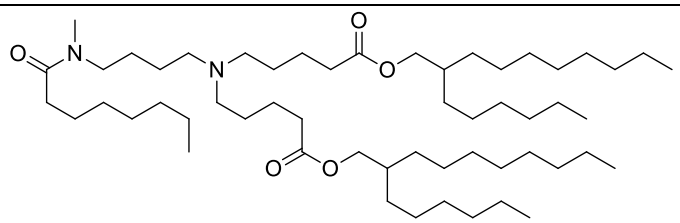
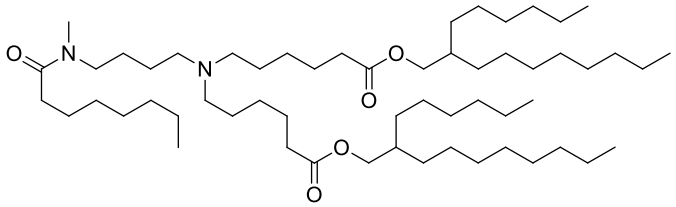
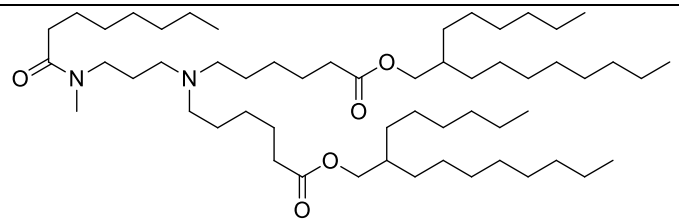
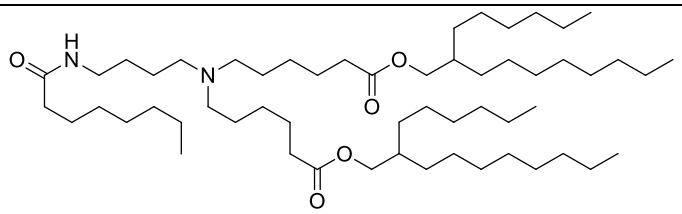
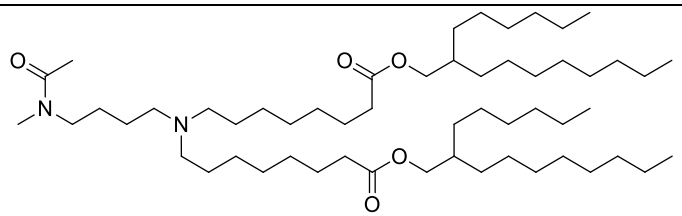
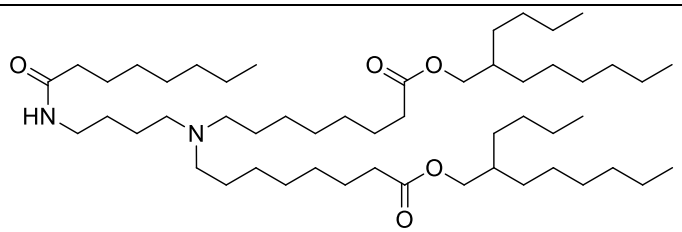
En ciertas modalidades específicas de la Fórmula (XII), R^{3b} tiene una de las siguientes estructuras:

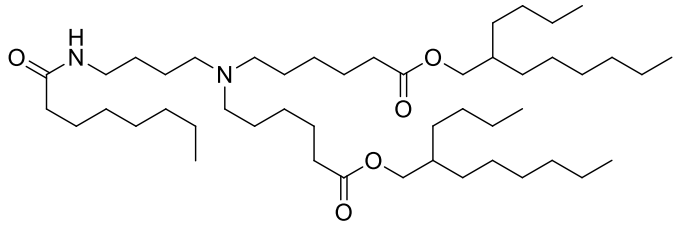
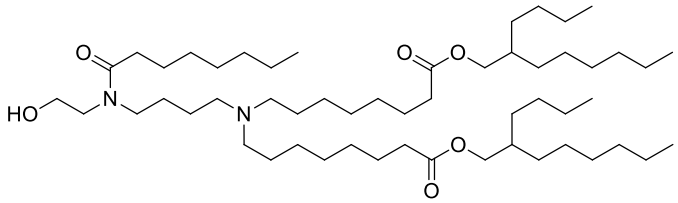
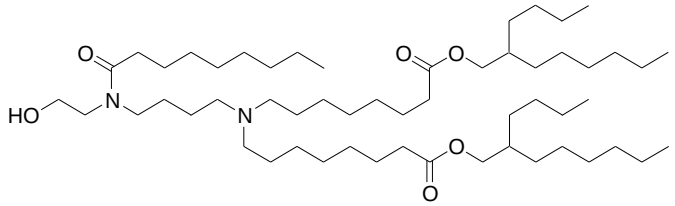
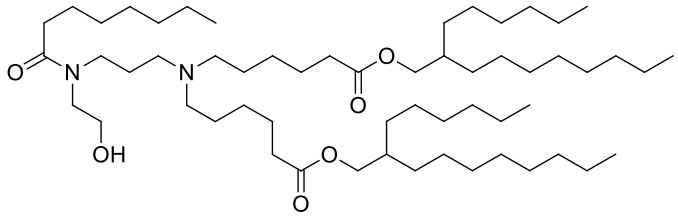
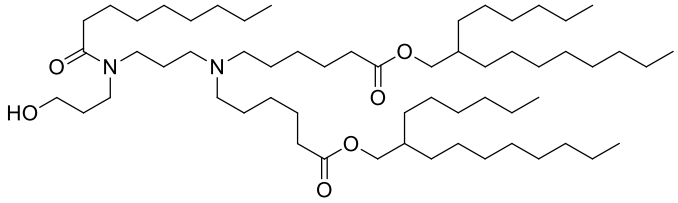
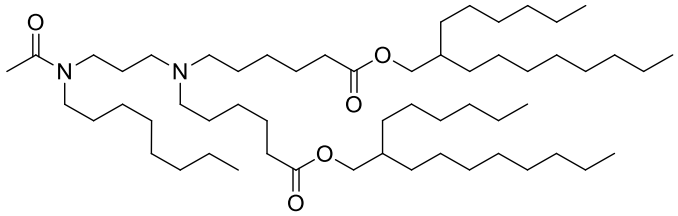
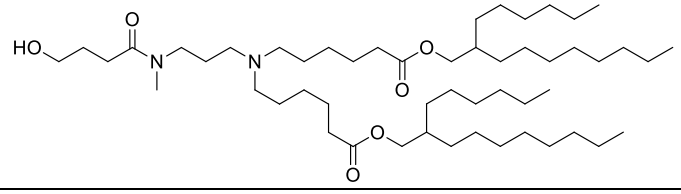


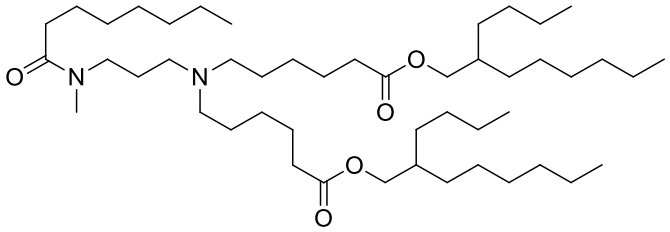
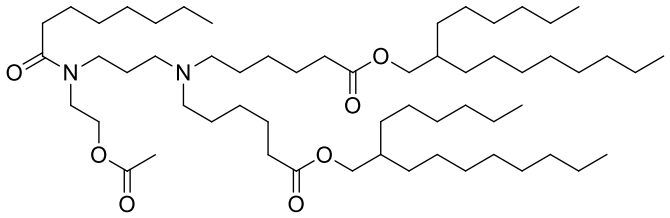
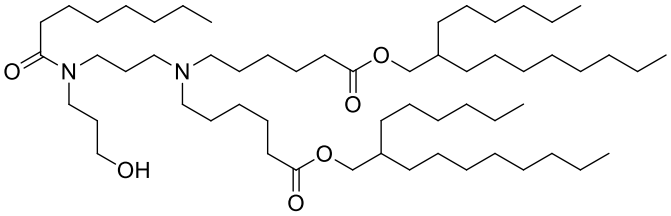
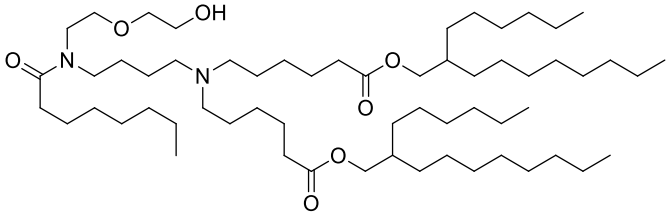
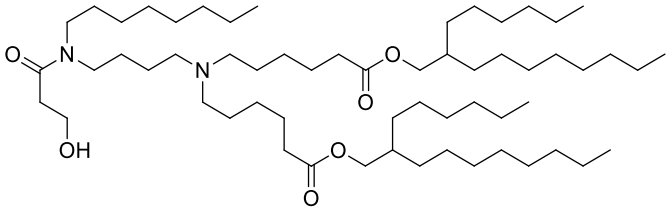
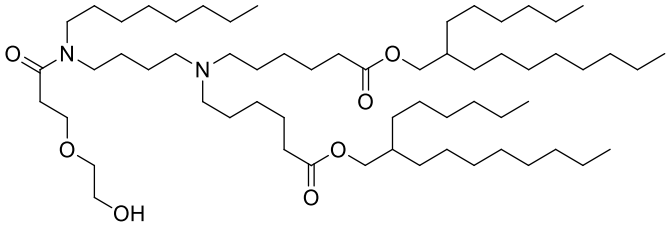
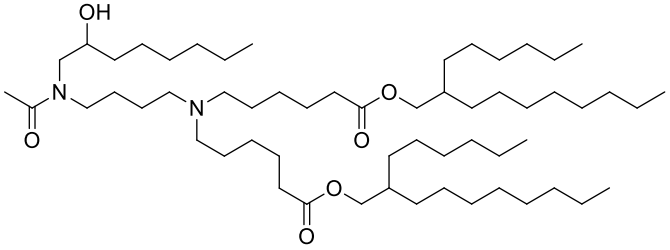
En varias modalidades diferentes, el compuesto de la

Fórmula (XII) tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 11 a continuación.

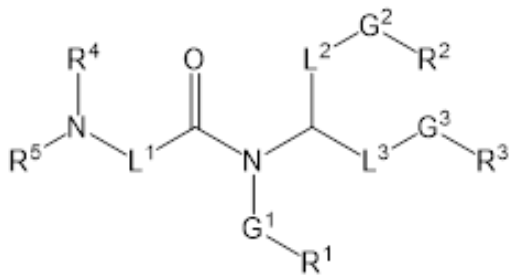
Tabla 11: Compuestos de la Fórmula (XII) representativos

No.	Estructura
XII-1	
XII-2	
XII-3	
XII-4	
XII-5	
XII-6	

No.	Estructura
XII-7	
XII-8	
XII-9	
XII-10	
XII-11	
XII-12	
XII-13	

No.	Estructura
XII-14	
XII-15	
XII-16	
XII-17	
XII-18	
XII-19	
XII-20	

En una modalidad, los lípidos catiónicos tienen la siguiente estructura:



o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 es alquilo de C_1-C_{24} opcionalmente sustituido o alquenilo de C_2-C_{24} opcionalmente sustituido;

cada uno de R^2 y R^3 es alquilo de C_1-C_{36} opcionalmente sustituido de forma independiente;

R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o R^4 y R^5 se unen, junto con el N al que están unidos, para formar un heterociclilo o heteroarilo;

L^1, L^2 y L^3 son cada uno independientemente alquileno de C_1-C_{18} opcionalmente sustituido;

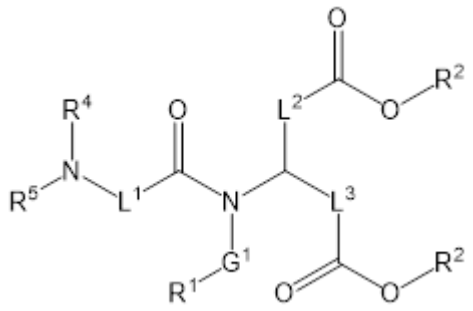
G^1 es un enlace directo, $-(CH_2)_nO(C=O)-$, $-(CH_2)_n(C=O)O-$, o $-(C=O)-$;

G^2 y G^3 son cada uno independientemente $-(C=O)O-$ o $-O(C=O)-$; y

n es un número entero mayor que 0.

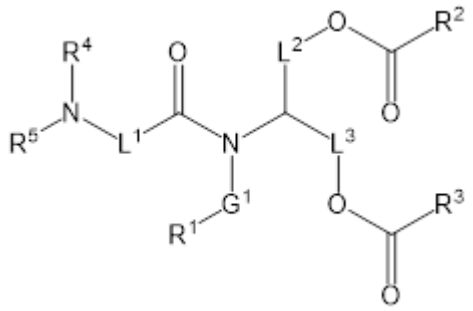
En algunas modalidades, el compuesto tiene la

siguiente estructura:



.

En algunas modalidades, el compuesto tiene la siguiente estructura:



.

En algunas modalidades, R^1 es alquilo de C_6-C_{18} o alquenilo de C_{14}-C_{18} opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R^1 es alquilo de C_8, alquilo de C_9, alquilo de C_{10}, alquilo de C_{12}, alquilo de C_{14} o alquilo de C_{16}. En algunas modalidades más específicas, R^1 es alquenilo de C_{16}. En ciertas modalidades más específicas, R^1 no está ramificado. En algunas modalidades, R^1 está ramificado. En ciertas modalidades, R^1 no está sustituido.

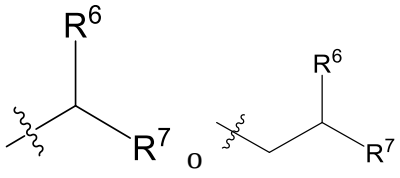
En algunas modalidades, G^1 es un enlace directo, $-(CH_2)_nO(C=O)-$, o $-(CH_2)_n(C=O)O-$. En ciertas modalidades, G^1 es un enlace directo. En algunas

modalidades más específicas, G^1 es $-(CH_2)_n(C=O)O-$ y n es mayor que 1. En algunas modalidades, n es 1-20. En algunas modalidades, n es 1-10. En algunas modalidades, n es 5-11. En algunas modalidades, n es 6-10. En ciertas modalidades más específicas, n es 5, 6, 7, 8, 9 o 10. En algunas modalidades, n es 5. En algunas modalidades, n es 6. En algunas modalidades, n es 7. En ciertas modalidades, n es 8. En algunas modalidades, n es 9. En algunas modalidades, n es 10.

En algunas modalidades, L^1 es alquileno de C_1-C_6. En ciertas modalidades, L^1 es alquileno de C_2, alquileno de C_3 o alquileno de C_4. En algunas modalidades más específicas, L^1 no está ramificado. En ciertas modalidades más específicas, L^1 no está sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es alquilo de C_8-C_{24}. En algunas modalidades, R^3 es alquilo de C_8-C_{24}. En algunas modalidades más específicas, R^2 y R^3 son ambos alquilo de C_8-C_{24}. En algunas modalidades, cada uno de R^2 y R^3 es independientemente alquilo de C_{11}, alquilo de C_{12}, alquilo de C_{13}, alquilo de C_{14}, alquilo de C_{15}, alquilo de C_{16}, alquilo de C_{18} o alquilo de C_{20}. En ciertas modalidades, R^2 está ramificado. En modalidades más específicas, R^3 está ramificado. En algunas modalidades más específicas, R^2 y R^3 tienen cada uno

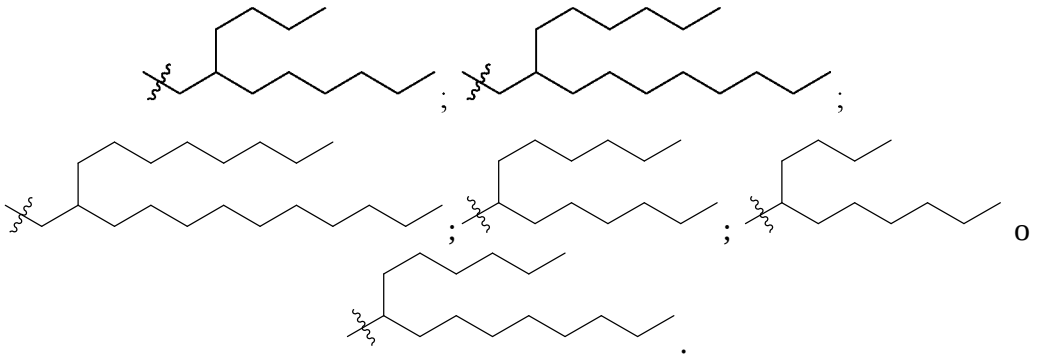
independientemente una de las siguientes estructuras:



en donde:

R^6 y R^7 son cada uno independientemente alquilo de C_2-C_{12}.

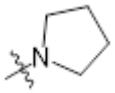
En algunas modalidades, R^2 y R^3 tienen cada uno independientemente una de las siguientes estructuras:



En algunas modalidades, L^2 y L^3 son cada uno independientemente alquileno de C_4-C_{10}. En ciertas modalidades, L^2 y L^3 son ambos alquileno de C_5. En algunas modalidades más específicas, L^2 y L^3 son ambos alquileno de C_6. En ciertas modalidades, L^2 y L^3 son ambos alquileno de C_8. En algunas modalidades más específicas, L^2 y L^3 son ambos alquileno de C_9. En algunas modalidades, L^2 no está ramificado. En algunas modalidades, L^3 no está ramificado. En modalidades más específicas, L^2 no está sustituido. En algunas modalidades, L^2 no está sustituido.

En algunas modalidades, R^4 y R^5 son cada uno independientemente alquilo de C_1-C_6. En modalidades más específicas, R^4 y R^5 son ambos metilo. En ciertas modalidades, R^4 y R^5 son ambos etilo. En ciertas modalidades, R^4 es metilo y R^5 es n-butilo. En algunas modalidades, R^4 y R^5 son ambos n-butilo. En diferentes modalidades, R^4 es metilo y R^5 es n-hexilo.

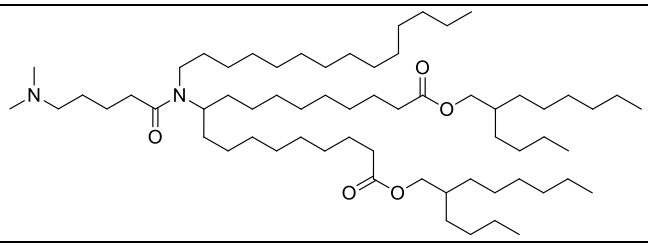
En algunas modalidades, R^4 y R^5 se unen, junto con el N al que están unidos, para formar un heterociclilo. En ciertas modalidades, el heterociclilo es un heterociclilo de 5 miembros. En algunas modalidades, el heterociclilo tiene la siguiente estructura:

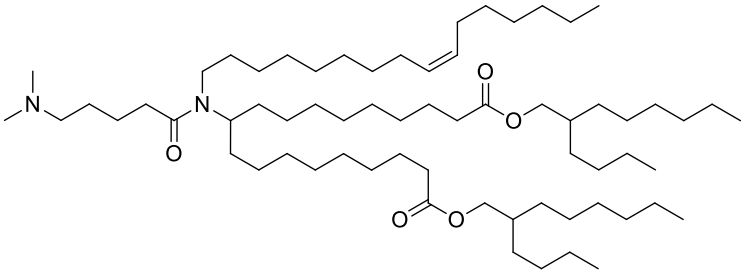
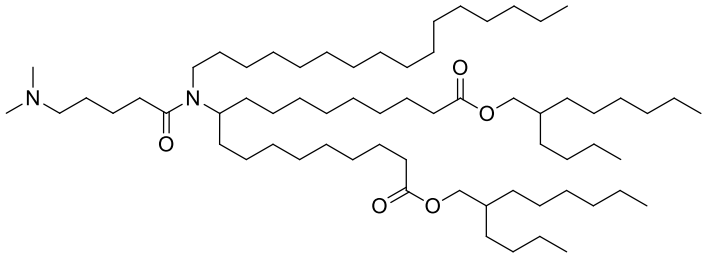
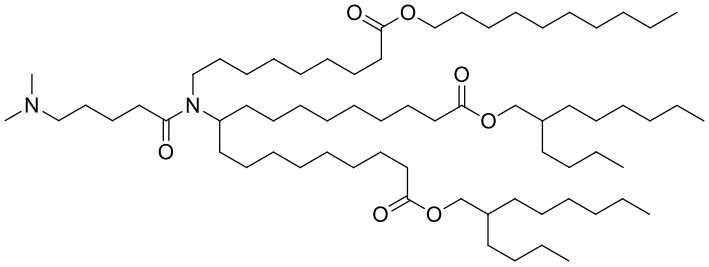
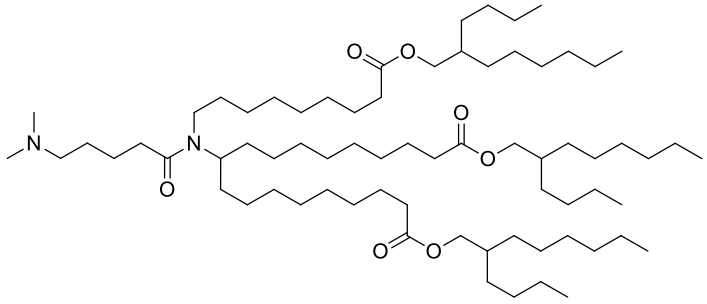
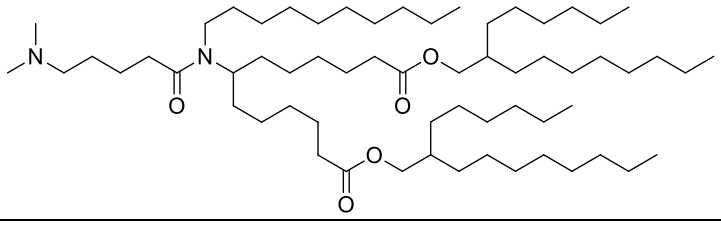
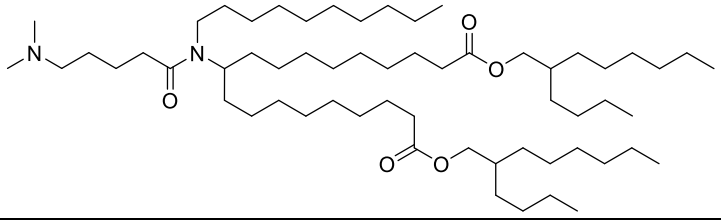


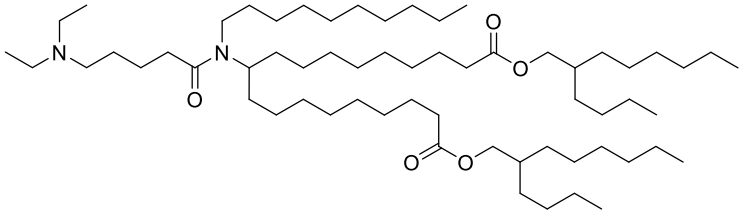
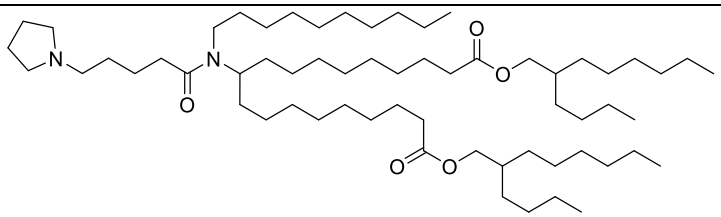
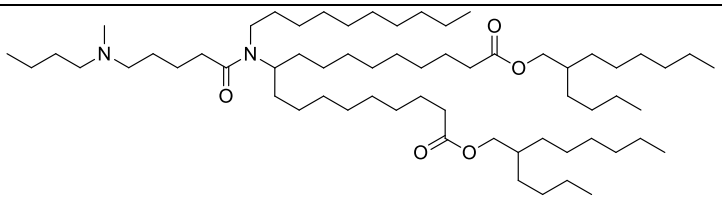
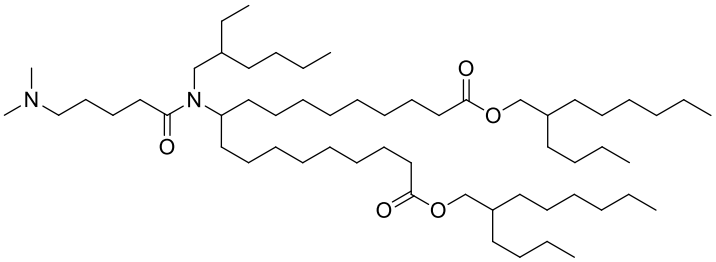
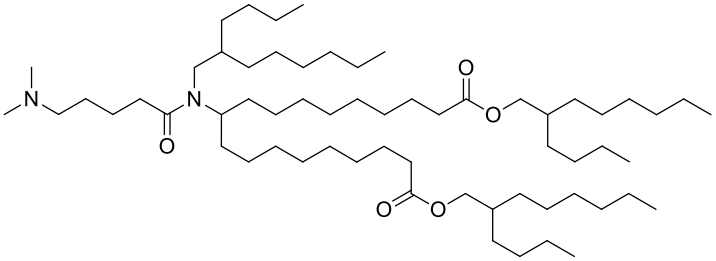
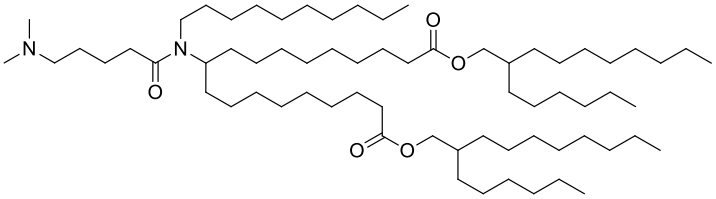
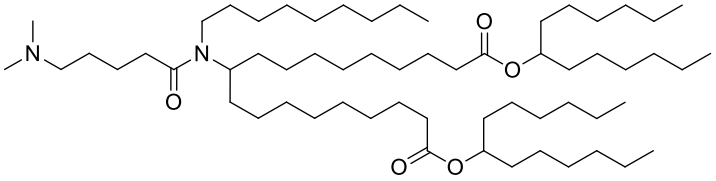
.

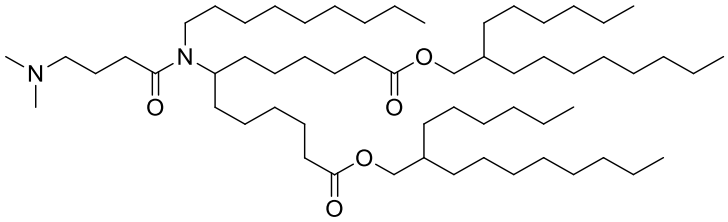
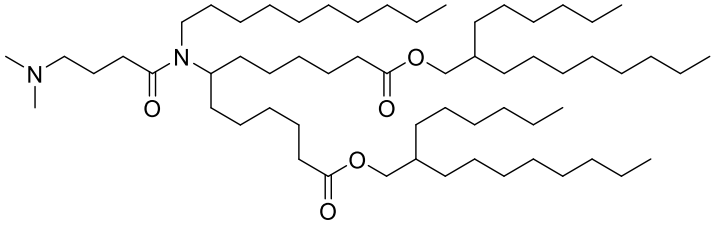
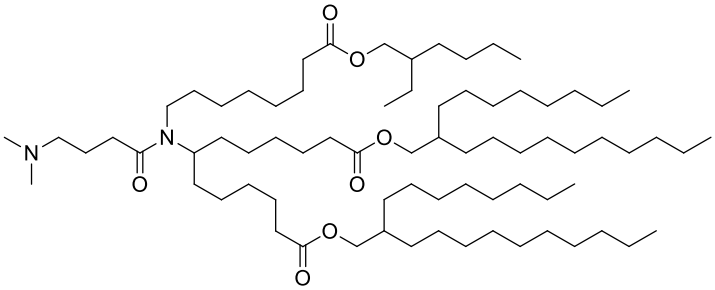
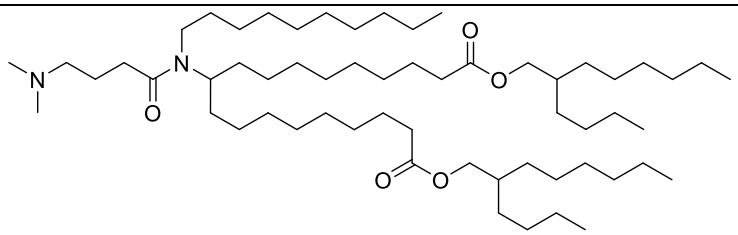
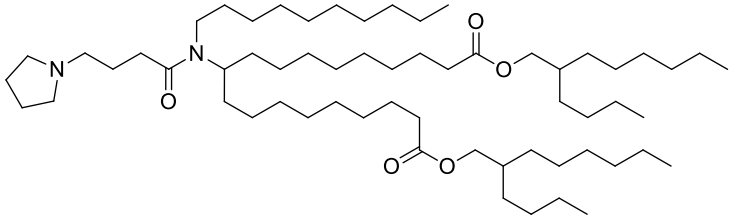
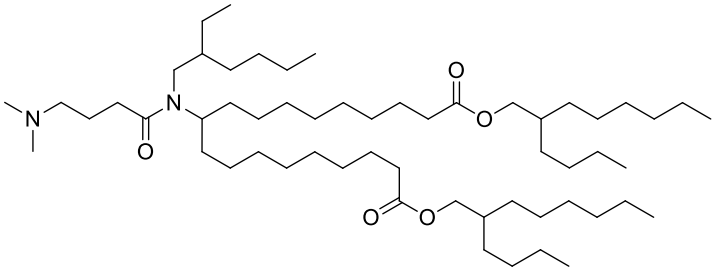
En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 12 a continuación.

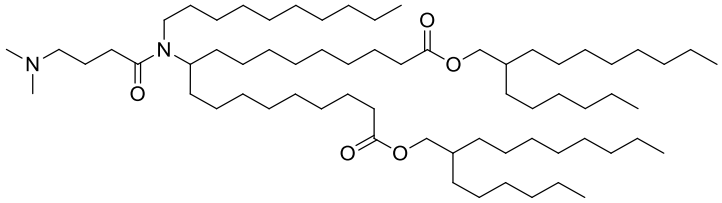
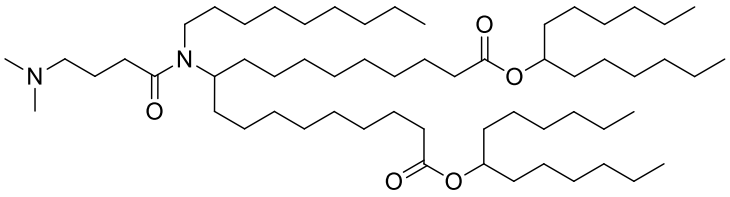
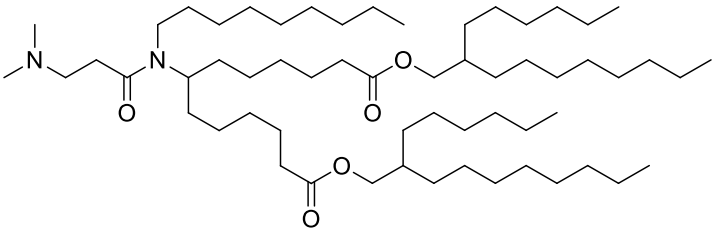
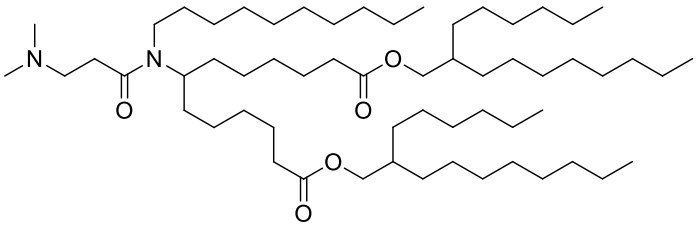
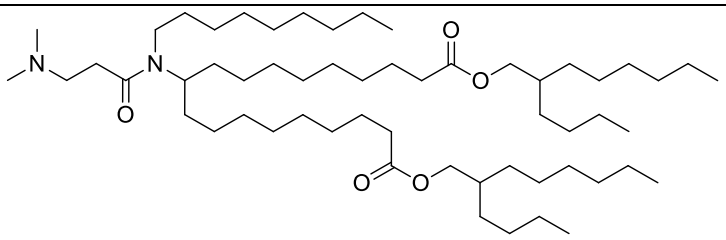
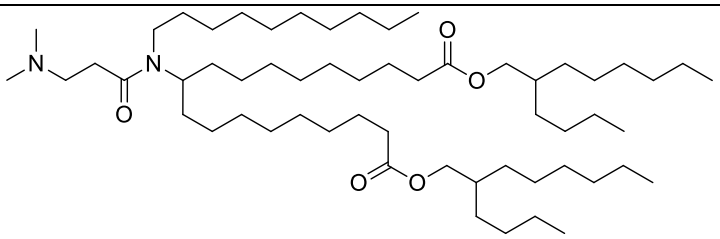
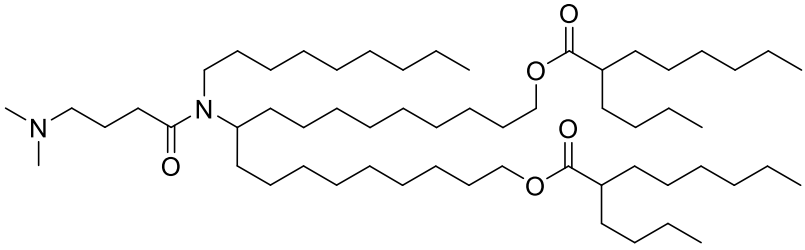
Tabla 12. Compuestos lipídicos representativos

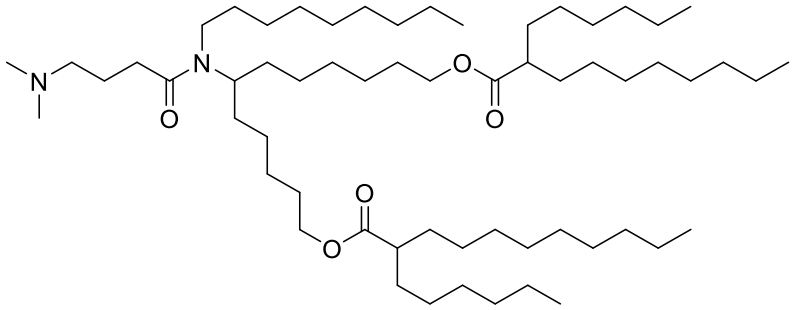
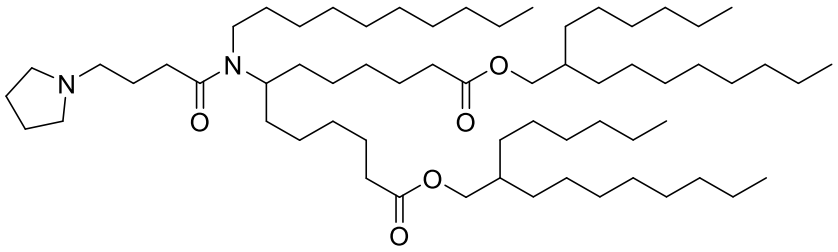
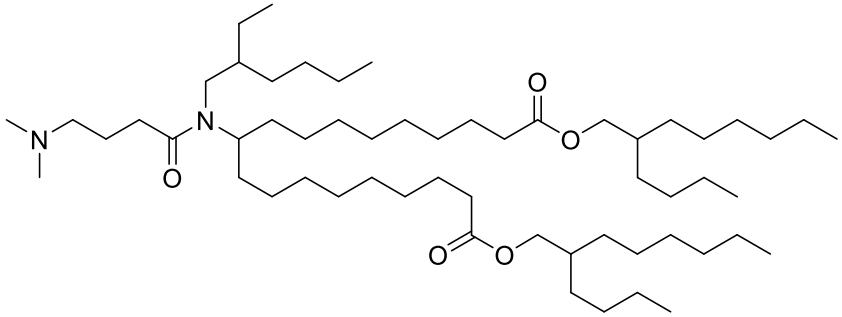
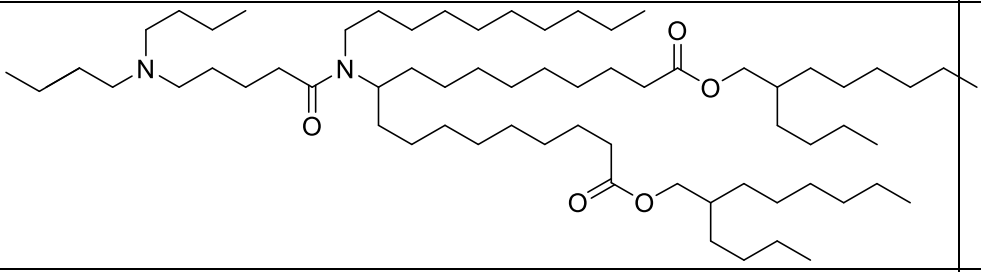
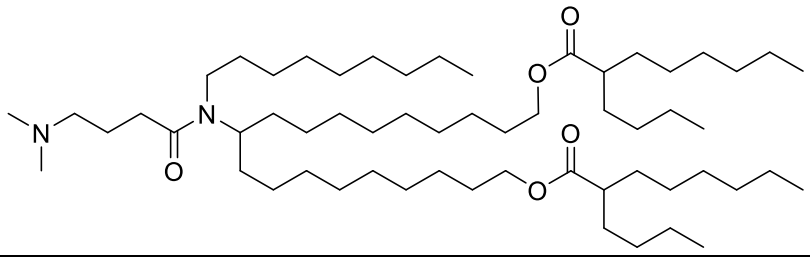
No.	Estructura	pKa
XIII-1		-

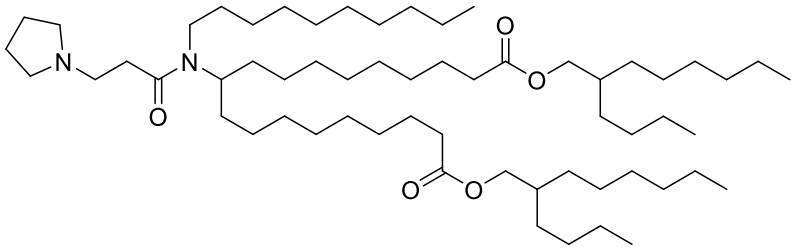
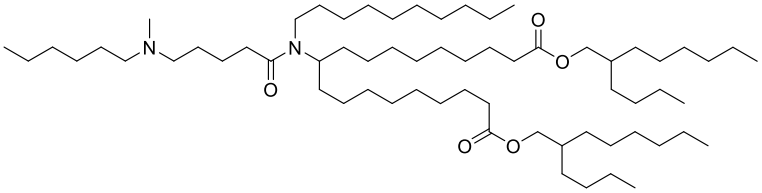
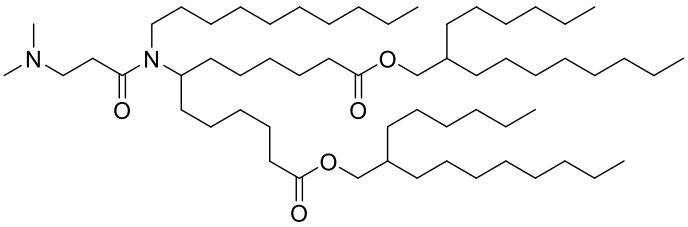
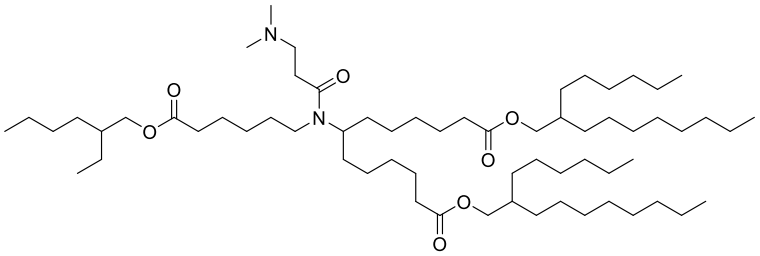
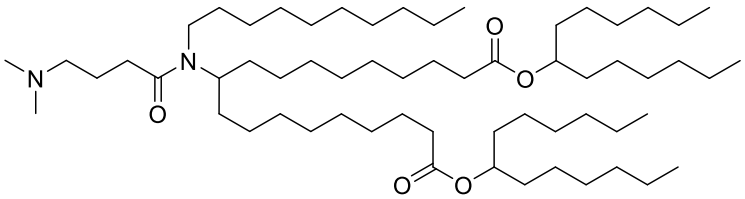
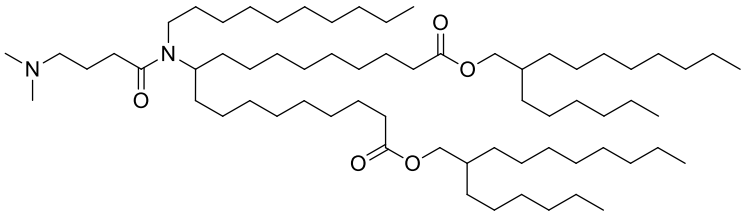
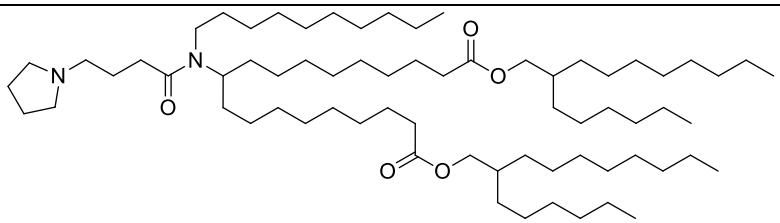
No.	Estructura	pKa
XIII-2		-
XIII-3		-
XIII-4		-
XIII-5		-
XIII-6		-
XIII-7		6.74

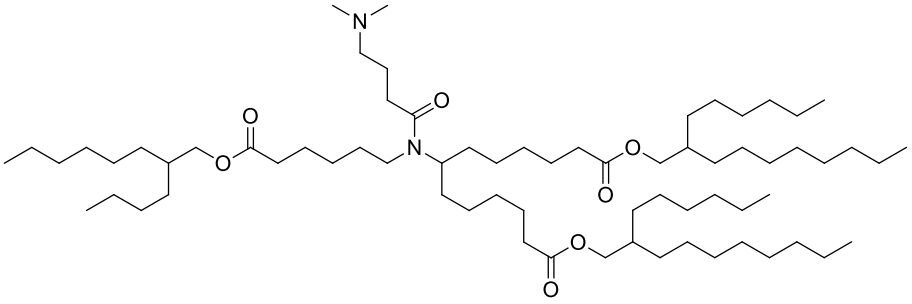
No.	Estructura	pKa
XIII-8		6.68
XIII-9		6.83
XIII-10		-
XIII-11		-
XIII-12		-
XIII-13		-
XIII-14		-

No.	Estructura	pKa
XIII-15		-
XIII-16		6.77
XIII-17		-
XIII-18		6.47
XIII-19		-
XIII-20		6.84

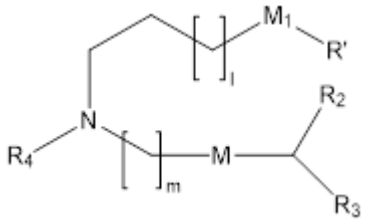
No.	Estructura	pKa
XIII-21		-
XIII-22		-
XIII-23		-
XIII-24		-
XIII-25		6.20
XIII-26		-
XIII-27		-

No.	Estructura	pKa
XIII-28		-
XIII-29		6.81
XIII-30		6.47
XIII-31		5.05
XIII-32		6.41

No.	Estructura	pKa
XIII-33		6.19
XIII-34		-
XIII-35		-
XIII-36		-
XIII-37		-
XIII-38		-
XIII-39		-

No.	Estructura	pKa
XIII-40		-

En una modalidad, el compuesto lipídico tiene la siguiente estructura:



o sales o isómeros del mismo, en donde:

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-14}, alquenilo de C_{2-14}, -R*YR'' e YR'';

R^4 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo de C_{3-6}, $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, -CHQR, $-CQR^2$ y alquilo de C_{1-6} no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo, heterociclo, -OR, $-N(R)_2$, $-C(O)NR_2$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)S(O)_2R$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)C(S)N(R)_2$, y $N(R)R^8$, y cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4 y 5;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C_{3-6};

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3}, alquenilo de C_{2-3} y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-18}, alquenilo de C_{2-18}, -R*YR'', -YR'' y H;

cada R'' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{3-14} y alquenilo de C_{3-14};

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-12} y alquenilo de C_{2-12};

cada Y es independientemente carbociclo de C_{3-6};

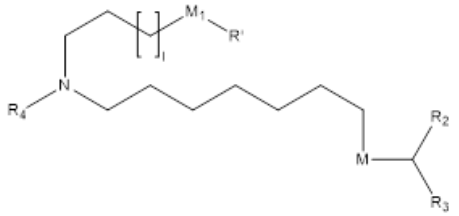
l se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5

m se selecciona de 5, 6, 7, 8 y 9;

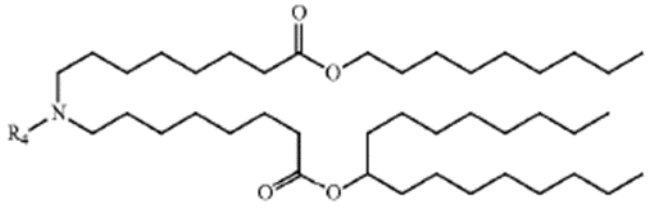
M_1 es un enlace de M'; y

M y M' se seleccionan independientemente de –C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)N(R')-, -P(O)(OR')O-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo.

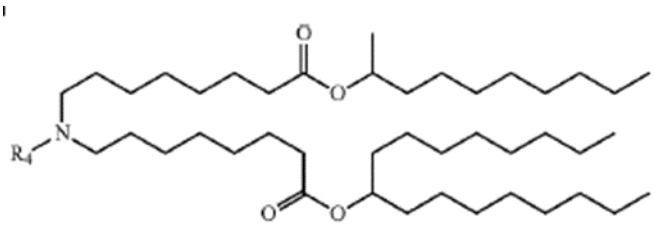
En una modalidad específica, el compuesto lipídico tiene la siguiente estructura:



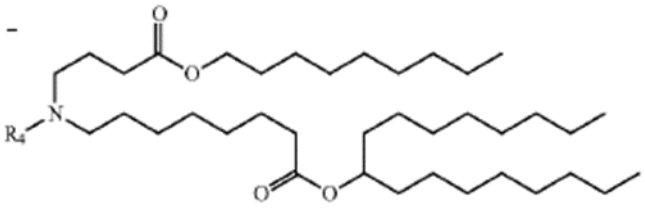
En una modalidad específica, el compuesto lipídico tiene la fórmula:



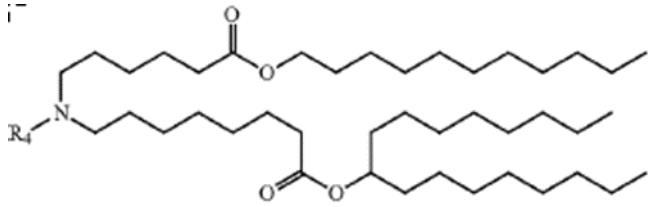
En una modalidad, el compuesto lipídico tiene la fórmula:



En otra modalidad, el compuesto lipídico tiene la fórmula:



En una modalidad específica, el compuesto lipídico tiene la fórmula:

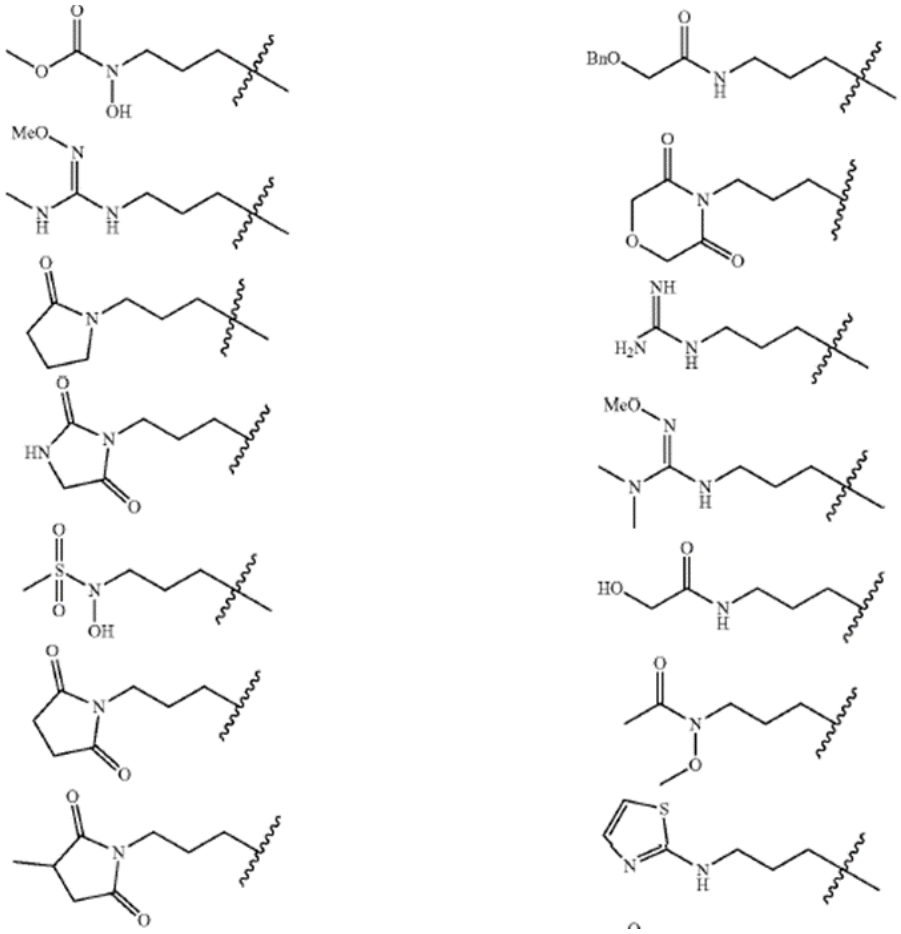


En una determinada modalidad, el compuesto lipídico tiene la fórmula en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_nQ$, $-(CH_2)_nCHQR$, $-CHQR$ y $-CQ(R)_2$, en donde Q es $-N(R)R_8$.

En algunas modalidades, M y M' son independientemente -C(O)O- o -OC(O)-.

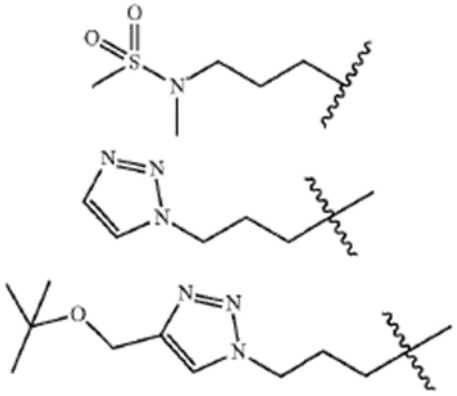
En otras modalidades, R^4 se selecciona de cualquiera

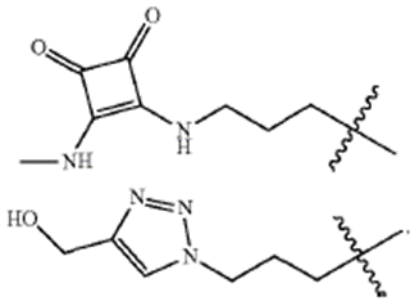
de los siguientes grupos:



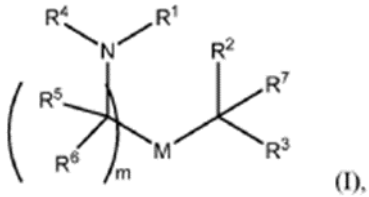
En otras modalidades, R^4 se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:

-





En otras modalidades, el lípido catiónico es un lípido como se describe en el documento WO 2020/0061367, que se incorpora al presente como referencia en su totalidad. Por ejemplo, en algunos aspectos de la invención, los lípidos catiónicos descritos en el presente documento tienen la fórmula (I):



(I),

o sus N-óxidos, o sus sales o isómeros, en donde:

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ, -CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un

carbociclo, heterociclo, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)OR, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -N(R)2, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R))S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -N(R)R8, -N(R)S (0)2R8, -0(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(0)N (R)2, -N(R)C(0)O, -N(O)C(0)R, -N(O)S(0)2R, -N(O)C(0)O, -N(O)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(O)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR, -(CH2)nN(R)2 y -C(R)N(R)2C(0)OR, cada 0 se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M’ se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M”-C(0)0-, -C(0)N(R, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P (0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M” es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

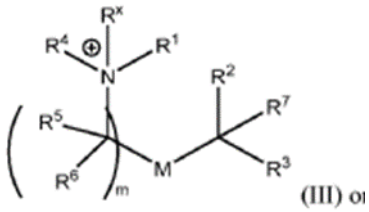
cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13; y en donde cuando R4 es -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR o -CQ(R)2, entonces (i) Q no es -N(R)2 cuando n es 1, 2, 3, 4 o 5, o (ii) Q no es heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros cuando n es 1 o 2.

Otros lípidos catiónicos se relacionan con un

compuesto de la Fórmula (III):



(III) o

su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde

o una de sus sales o isómeros, en donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-i4, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo a que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ, -CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo, heterociclo, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)0R, -0C(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -N(R)2, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R))S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)n0R, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N (R)2, -N(R)C(0)0R, -N(0R)C(0)R, -N(0R)S(0)2R, -N(0R)C(0)0R, -N(0R)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(O)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)0R, -(CH2)nN(R)2 y -C(R)N(R)2C(0)0R, cada 0 se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4, y cada n

se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4 y 5;

Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CH2)vOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

Otros aspectos de la invención se relacionan con un compuesto de la Fórmula (I), en donde R4 se selecciona del grupo que consiste en -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR, -CQ(R)2 y -C(0)NQR, en donde Q es -(CH2)nN(R)2.

Otros aspectos de la invención se relacionan con un compuesto de la Fórmula (III), en donde R4 se selecciona del grupo que consiste en -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR, -CQ(R)2 y -C(0)NQR, en donde Q es -(CH2)nN(R)2.

En algunas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales cuando R4 es

-(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR o -CQ(R)2, entonces (i) Q no es -N(R)2 cuando n es 1, 2, 3, 4 o 5, o (ii) Q no es heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros cuando n es 1 o 2.

Por ejemplo, cuando R4 es -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ, -CHQR o -CQ(R)2, entonces (i) Q no es -N(R)2 cuando n es 1, 2, 3, 4 o 5, o (ii) Q no es heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros cuando n es 1 o 2.

En otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ,-CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -O, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)O, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -CRN(R)2C(0)O, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(0)N(R)2, -N(R)C(0)O,

-N(O)C(0)R, -N(O)S(0)2R, -N(O)C(0)O, -N(O)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(0R)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR, -(CH2)nN(R)2, y un heterocicloalquilo de 5-14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo (=0), OH, amino, mono- o dialquilamino y alquilo de C1-3, cada uno o se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C2-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de Ci-ib, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En otras modalidades más, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-i4, alquenilo de C2-14, -

R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo a que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ,-CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heterociclo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -O, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)0R, -0C(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -CRN(R)2C(0)0R, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)n0R, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N(R)2, -N(R)C(0)0R, -N(0R)C(0)R, -N(0R)S(0)2R, -N(0R)C(0)0R, -N(0R)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(O)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)0R, -(CH2)nN(R)2 y -C(=NR9)N(R)2, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5; y cuando Q es un heterociclo de 5 a 14 miembros y (i) R4 es -(CH2)nQ en donde n es 1 o 2, o (ii) R4 es -(CH2)nCHQR en donde n es 1, o (iii) R4 es -CHQR y -CQ(R)2, entonces Q es un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo

que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En aún otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ,-CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -O, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)O, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -CRN(R)2C(0)O, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(0)N(R)2, -N(R)C(0)O,

-N(O)C(0)R, -N(O)S(0)2R, -N(O)C(0)O, -N(O)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(0R)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR, -(CH2)nN(R)2, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y -C(=NR9)N(R)2, y cada n se selecciona de forma independiente seleccionado de 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3, cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6,

alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR*, y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En aún otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -

(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ, -CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)OR, -OC(0))R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(0)N(R)2, -N(R))C(0)O, -N(O)C(0)R, -N(O)S(0)2R, -N(O)C(0)O, -N(O)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(O)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR, -(CH2)nN(R)2 y -C(R)N(R)2C(0)OR, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C2-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C2-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR", (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; ym se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

En otras modalidades más, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C2-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 es -(CH2)nQ o -(CH2)nCHQR, en donde Q es -N(R)2, y n se selecciona de 3, 4 y 5; cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C1-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En otra modalidad más, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q es -N(R)2 y n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -

S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C1-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En otra modalidad más, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -

R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 es -C(0)NQR, en donde Q se selecciona de un carbociclo, heterociclo, -C(0)OR, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0) N(R)2, -(CH2)nN(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR y -C (R)N(R)2C(0)OR, y cada n se selecciona independientemente entre 1, 2, 3, 4 y 5;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo

que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR", (CH2)qOR* y H, y cada q se selecciona independientemente de 1, 2, y 3;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

En algunas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los que, cuando R4 es -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR o -CQ(R)2, entonces (i) Q es no -N(R)2 cuando n es 1, 2, 3, 4 o 5, o (ii) Q no es heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros cuando n es 1 o 2.

En otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R10)2(CH2)n-oQ,-CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -O, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)O, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -CRN(R)2C(0)O, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(0)N(R)2, -N(R)C(0)O, -N(O)C(0)R, -N(O)S(0)2R, -N(O)C(0)O, -N(O)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(0R)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR, -(CH2)nN(R)2 y un heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo (=0), OH, amino, mono- o dialquilamino y alquilo de C1-3, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5;

Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CfkXOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M”-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R’)0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M” es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR”, -YR” y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R” se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo

que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En otras modalidades más, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-i4, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo a que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ,-CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heterociclo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -O, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)0R, -0C(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -CRN(R)2C(0)0R, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)n0R, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N(R)2, -N(R)C(0)0R, -N(0R)C(0)R, -N(0R)S(0)2R, -N(0R)C(0)0R, -

N(0R)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(O)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)0R, -(CH2)nN(R)2 y -C(=NR9)N(R)2, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5; y cuando Q es un heterociclo de 5 a 14 miembros y (i) R4 es -(CH2)nQ en donde n es 1 o 2, o (ii) R4 es -(CH2)nCHQR en donde n es 1, o (iii) R4 es -CHQR y -CQ(R)2, entonces Q es un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros;

Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CH2)vOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R12 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-ib, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En aún otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo

de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ,-CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -O, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)O, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -CRN(R)2C(0)O, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)nOR, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -OC(0)N(R)2, -N(R)C(0)O, -N(O)C(0)R, -N(O)S(0)2R, -N(O)C(0)O, -N(O)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(0R)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)OR, -(CH2)nN(R)2, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y -C(=NR9)N(R)2, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5;

Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CH2)vOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo

que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R12 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3, (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-is, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R” se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En aún otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR”, -YR” y -R”M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR”, -YR” y -R*OR”, o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR, -CQ(R)2, -C(0)NQR y alquilo de Ci-e no sustituido, en donde Q se selecciona de un carbociclo, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)OR, -OC(0))R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)n0R, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N(R)2, -

N(R)C(0)0R, -N(0R)C(0)R, -N(0R)S(0)2R, -N(0R)C(0)0R, -N(0R)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, -N(O)C(=CHR9)N(R)2, -C(=NR9)N(R)2, -C(=NR9)R, -C(0)N(R)0R, -(CH2)nN(R)2 y -C(R)N(R)2C(0)0R, cada o se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5;

Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CH2)vOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C2-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C2-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

R8 se selecciona del grupo que consiste en carbociclo y heterociclo C3-6;

R9 se selecciona del grupo que consiste en H, CN, NO2, alquilo de C1-6, -OR, -S(0)2R, -S(0)2N(R)2, alquenilo de C2-6, carbociclo de C3-6 y heterociclo;

R12 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de Ci-ib, alquenilo de C2-es decir, -R*YR", -YR", (CH2)qOR* y H,

y cada q se selecciona independientemente de 1, 2 y 3;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de Ci-i2 y alquenilo de C2-i2;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

En otras modalidades más, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C2-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que

están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 es -(CH2)nQ o -(CH2)nCHQR, en donde Q es -N(R)2, yn se selecciona de 3, 4 y 5; Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CH2)vOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-i, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-1;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de Ci-i2 y alquenilo de Ci-i2;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos.

En aún otras modalidades, otro subconjunto de compuestos de la Fórmula (III) incluye aquellos en los cuales

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R"M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q es -N(R)2 y n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

Rx se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquenilo de C2-6, -(CH2)vOH y -(CH2)VN(R)2,

en donde v se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo

que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)-M"-C(O)O-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(O)(OR')O-, -S(O)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-6, alquil-arilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

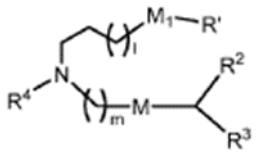
cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C1-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I; y m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13,

o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos. En ciertas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula

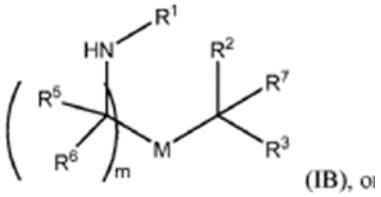
(I) incluye aquellos de la Fórmula (IA):



(IA),

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde 1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5; m se selecciona de 5, 6, 7, 8 y 9; Mi es un enlace o M'; R4 es hidrógeno, alquilo de C1-3 no sustituido, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, -C(0)NQR o -(CH2)nQ, en donde Q es OH, -NHC(S)N(R)2, -NHC(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)R8, -NHC(= NR9)N(R)2, -NHC(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N(R)2, -N(R)C(0)0R, -(CH2)nN(R) 2, heteroarilo o heterocicloalquilo; M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R, -P (0)(0R')0-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, y R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14. Por ejemplo, m es 5, 7 o 9. Por ejemplo, Q es OH, -NHC(S)N(R)2 o -NHC(0)N(R)2. Por ejemplo, Q es -N(R)C(0)R, o -N(R)S(0)2R.

En determinadas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye los de la Fórmula (IB):

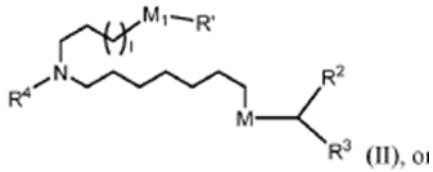


(IB), o

o su N-óxido, o una sal o isómero del mismo en donde todas las variables son como se definen aquí. Por ejemplo, m se

selecciona de 5, 6, 7, 8 y 9; M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R, -P(0)(0R')0-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo; y R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14. Por ejemplo, m es 5, 7 o 9. En ciertas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos de la Fórmula

(II):

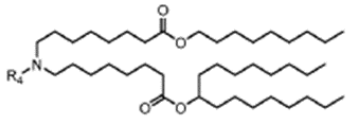


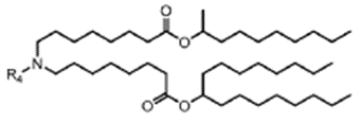
(II), o

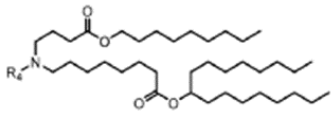
o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde 1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5; Mi es un enlace o M'; R4 es hidrógeno, alquilo de C1-3 no sustituido, -(CH2)0C(R12)2(CH2)n-oQ, -C(0)NQR o -(CH2)nQ, en donde n es 2, 3 o 4, y Q es OH, -NHC(S)N(R)2, -NHC(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)R8, -NHC(=NR9)N(R)2, -NHC(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N(R)2, -N(R)C(0)0R, -(CH2)nN(R)2, heteroarilo o heterocicloalquilo; M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -P(0)(0R')0-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo; y R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-M y alquenilo de C2-M.

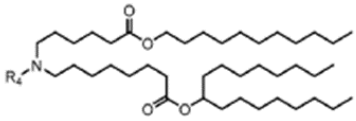
En determinadas modalidades, un subconjunto de

compuestos de la Fórmula (I) incluye los de la Fórmula (Ila), (lib), (lie) o (He):


(IIa),

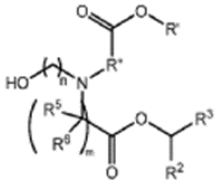

(IIb),


(IIc), or


(IIe),

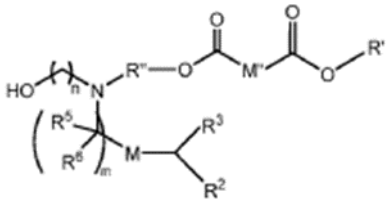
o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde R4 es como se describe en el presente documento.

En determinadas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye los de la Fórmula (Iid):


(IId),

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde n es 2, 3 o 4; ym, R', R", y R2 a R6 son como se describen en este documento. Por ejemplo, cada uno de R2 y R3 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo de C5-14 y alquenilo de C5-14.

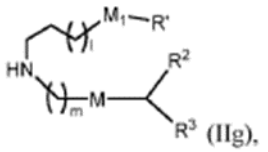
En otra modalidad, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye aquellos de la Fórmula (Ilf):


(IIf),

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde n es 2, 3 o 4; y m, M, M", R', R" y R2 a R6 son como se

describen en este documento. Por ejemplo, cada uno de R2 y R3 puede ser independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C5-14 y alquenilo de C5-14, y n se selecciona de 2, 3 y 4.

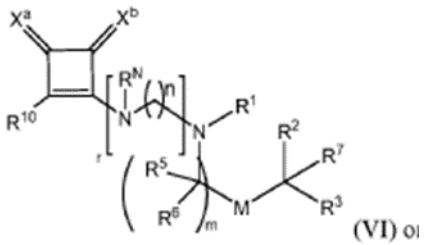
En otra modalidad, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (I) incluye los de la Fórmula (Ilg):



(IIg),

o su N-óxido, o una sal o isómero del mismo, en donde 1, m, M, Mi, R', R2 y R3 son como se describe en el presente documento. Por ejemplo, cada uno de R2 y R3 se puede seleccionar independientemente del grupo que consiste en alquilo de C5-14 y alquenilo de C5-14, 1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5, y m se selecciona de 5, 6, 7, 8 y 9.

Otros aspectos de la invención se relacionan con compuestos de la Fórmula (VI):



(VI) o

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde

R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-30, alquenilo de C5-20, -R*YR", -YR" y -R'M'R';

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -

R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo;

cada R5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-, -C(0)N(R')-, -N(R')C(0)-, -C(O)-, -C(S)-, -C(S)S-, -SC(S)-, -CH(OH)-, -P(0)(0R')0-, -S(0)2-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo, en donde M" es un enlace, alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13;

R7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C1-3, alquenilo de C2-3 y H;

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-3 y alquenilo de C2-3;

RN es H, o alquilo de C1-3;

cada R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-18, alquenilo de C2-18, -R*YR", -YR" y H;

cada R" se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15;

cada R* se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-12 y alquenilo de C2-12;

cada Y es independientemente un carbociclo de C3-6;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl, Br e I;

Xa y Xb son cada uno independientemente O o S;

R10 se selecciona del grupo que consiste en H, halo, -OH, R, -N(R)2, -CN, -N3, -C(0)0H, -C(0)0R, -0C(0)R, -O, -SR, -S(0)R, -S(0)0R, -S(0)20R, -NO2, -S(0)2N(R)2, -N(R)S(0)2R, -NH(CH2)tiN(R)2, -NH(CH2)PiO(CH2)qiN(R)2, -NH(CH2)SIOR, -N((CH2)SIOR)2, -N(R)-carbociclo, -N(R)-heterociclo, -N(R)-arilo, -N(R)-heteroarilo, -N(R)(CH2)ti-carbociclo, -N(R)(CH2)ti-heterociclo, -N(R)(CH2)ti-arilo, -N(R)(CH2)u-heteroarilo, un carbociclo, un heterociclo, arilo y heteroarilo;

m se selecciona de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13;

n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10;

r es 0 o 1;

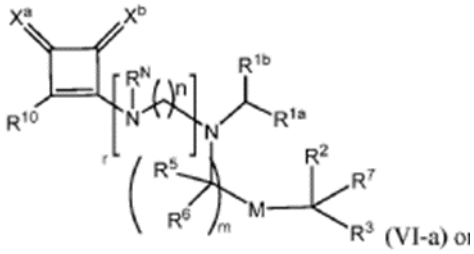
t1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

p1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

q1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5; y

s1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5.

En algunas modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VI-a):



(VI-a) o

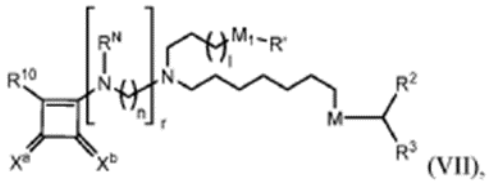
o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde

Rla y Rlb se seleccionan independientemente del grupo

que consiste en alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14; y

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VII):


(VII),

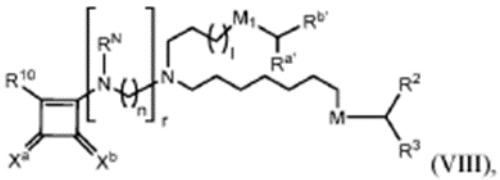
o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde

l se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

Mi es un enlace o M'; y

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VIII):


(VIII),

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros, en donde

l se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5;

Mi es un enlace o M'; y

Ra y Rb se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14; y

R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (IA), (VI), (Vl-a), (VII) o (VIII) incluyen una o más de las siguientes características cuando corresponda.

En algunas modalidades, Mi es M'.

En algunas modalidades, M y M' son independientemente -C(0)0- o -OC(O)-.

En algunas modalidades, al menos uno de M y M' es -C(0)0- o -OC(O)-.

En ciertas modalidades, al menos uno de M y M' es -OC(O)-.

En ciertas modalidades, M es -OC(O)- y M' es -C(0)0-. En algunas modalidades, M es -C(0)0- y M' es -OC(O)-. En ciertas modalidades, M y M' son cada uno -OC(O)-. En algunas modalidades, M y M' son cada uno -C(0)0-.

En ciertas modalidades, al menos uno de M y M' es -0C(0)-M”-C(0)0-.

En algunas modalidades, M y M' son independientemente -S-S-.

En algunas modalidades, al menos uno de M y M' es -S-S.

En algunas modalidades, uno de M y M' es -C(0)0- o -OC(O)- y el otro es -S-S-. Por ejemplo, M es -C(0)0- o -OC(O)- y M' es -SS- o M' es -C(0)0-, o -OC(O)- y M es -S-S-.

En algunas modalidades, uno de M y M' es -0C(0)-M"-C(0)0-, en donde M" es un enlace, alquilo de Ci-i3 o alquenilo de C2-13. En otras modalidades, M" es alquilo de C1-6 o alquenilo de C2-6. En ciertas modalidades, M" es alquilo de C1-4 o alquenilo de C2-4. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquilo de Ci. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquilo de C2. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquilo de C3. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquilo de C4. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquenilo de C2. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquenilo de C3. Por ejemplo, en algunas modalidades, M" es alquenilo de C4.

En algunas modalidades, 1 es 1, 3 o 5.

En algunas modalidades, R4 es hidrógeno.

En algunas modalidades, R4 no es hidrógeno.

En algunas modalidades, R4 es metilo no sustituido o -(CH2)nQ, en donde Q es OH, -NHC(S)N(R)2, -NHC(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, o -N(R)S(0)2R.

En algunas modalidades, Q es OH.

En algunas modalidades, Q es -NHC(S)N(R)2.

En algunas modalidades, Q es -NHC(0)N(R)2.

En algunas modalidades, Q es -N(R)C(0)R.

En algunas modalidades, Q es -N(R)S(0)2R.

En algunas modalidades, Q es -0(CH2)nN(R)2.

En algunas modalidades, Q es -0(CH2)nOR.

En algunas modalidades, Q es -N(R)R8.

En algunas modalidades, Q es -NHC(=NR9)N(R)2.

En algunas modalidades, Q es -NHC(=CHR9)N(R)2.

En algunas modalidades, Q es -OC(0)N(R)2.

En algunas modalidades, Q es -N(R)C(0)OR.

En algunas modalidades, n es 2.

En algunas modalidades, n es 3.

En algunas modalidades, n es 4.

En algunas modalidades, Mi está ausente.

En algunas modalidades, al menos un R5 es hidroxilo. Por ejemplo, un R5 es hidroxilo.

En algunas modalidades, al menos un R6 es hidroxilo. Por ejemplo, un R6 es hidroxilo.

En algunas modalidades, uno de R5 y R6 es hidroxilo. Por ejemplo, un R5 es hidroxilo y cada R6 es hidrógeno. Por ejemplo, un R6 es hidroxilo y cada R5 es hidrógeno.

En algunas modalidades, Rx es alquilo de C1-6. En algunas modalidades, Rx es alquilo de C1-3. Por ejemplo, Rx es metilo. Por ejemplo, Rx es etilo. Por ejemplo, Rx es propilo.

En algunas modalidades, Rx es -(CFkXOFl y v es 1, 2 o 3. Por ejemplo, Rx es metanoilo. Por ejemplo, Rx es etanoilo. Por ejemplo, Rx es propanoilo.

En algunas modalidades, Rx es -(CH2)vN(R)2, v es 1, 2 o 3 y cada R es H o metilo. Por ejemplo, Rx es metanamino,

metilmetanamino o dimetilmetanamino. Por ejemplo, Rx es aminometanilo, metilaminometanilo o dimetilaminometanilo. Por ejemplo, Rx es aminoetanilo, metilaminoetanilo o dimetilaminoetanilo. Por ejemplo, Rx es aminopropanilo, metilaminopropanilo o dimetilaminopropanilo.

En algunas modalidades, R' es alquilo de Ci-ib, alquenilo de C2-18, -R*YR" o -YR".

En algunas modalidades, R2 y R3 son independientemente alquilo de C3-14 o alquenilo de C3-14.

En algunas modalidades, Rlb es alquilo de C1-14. En algunas modalidades, Rlb es alquilo de C2-14. En algunas modalidades, Rlb es alquilo de C3-14. En algunas modalidades, Rlb es alquilo de C1-8. En algunas modalidades, Rlb es alquilo de C1-5. En algunas modalidades, Rlb es alquilo de C1-3. En algunas modalidades, Rlb se selecciona de alquilo de C1, alquilo de C2, alquilo de C3, alquilo de C4 y alquilo de C5. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rlb es alquilo de Ci. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rlb es alquilo de C2. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rlb es alquilo de C3. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rlb es alquilo de C4. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rlb es alquilo de C5.

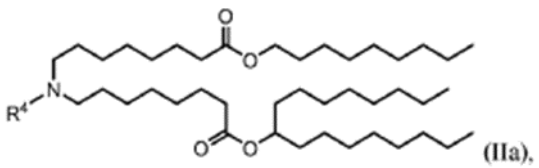
En algunas modalidades, R1 es diferente de -(CHR5R6)m-M-CR2R3R7.

En algunas modalidades, -CHRlaRlb- es diferente de -(CHR5R6)m-M-CR2R3R7.

En algunas modalidades, R7 es H. En algunas modalidades, R7 se selecciona de alquilo de C1-3. Por ejemplo, en algunas modalidades, R7 es alquilo de Ci. Por ejemplo, en algunas modalidades, R7 es alquilo de C2. Por ejemplo, en algunas modalidades, R7 es alquilo de C3. En algunas modalidades, R7 se selecciona de alquilo de C4, alquenilo de C4, alquilo de C5, alquenilo de C5, alquilo de C, alquenilo de C, alquilo de C7, alquenilo de C7, alquilo de C9, alquenilo de C9, alquilo de C11, alquenilo de C11, alquilo de C17, alquenilo de C17, Cie alquilo y Cie alquenilo.

En algunas modalidades, Rb es alquilo de C1-14. En algunas modalidades, Rb es alquilo de C2-14. En algunas modalidades, Rb es alquilo de C3-14. En algunas modalidades, Rb es alquilo de C1-8. En algunas modalidades, Rb es alquilo de C1-5. En algunas modalidades, Rb es alquilo de C1-3. En algunas modalidades, Rb se selecciona de alquilo de C1, alquilo de C2, alquilo de C3, alquilo de C4 y alquilo de C5. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rb es alquilo de Ci. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rb es alquilo de C2. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rb es alquilo de C3. Por ejemplo, en algunas modalidades, Rb es alquilo de C4.

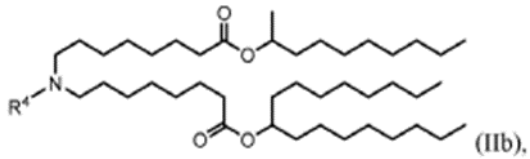
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (Ila):



(IIa),

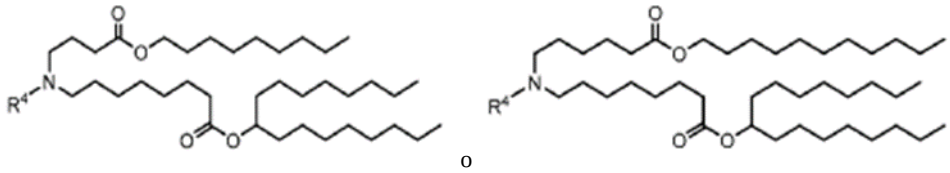
o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos, en donde R4 es como se describe en el presente documento.

En otras modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (lib):


(IIb),

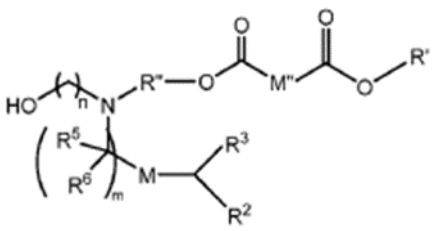
o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos, en donde R4 es como se describe en el presente documento.

En otras modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (lie) o (He):



(lie) (He) o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos, en donde R4 es como se describe en el presente documento.

En otras modalidades, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (Ilf):

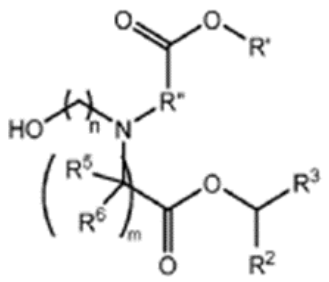


o sus N-óxidos, o sales o isómeros de los mismos,

en donde M es -C(0)0- o -OC(O)-, M" es alquilo de

C1-6 o alquenilo de C2-6, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C5-14 y C5-14 alquenilo y n se selecciona de 2, 3 y 4.

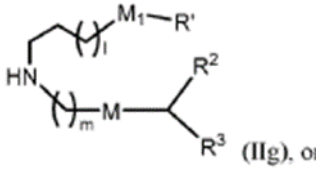
En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (Iid):



(Iid),

o sus N-óxidos, o sus sales o isómeros, en donde n es 2, 3 o 4; y m, R', R", y R2 a R6 son como se describen en este documento. Por ejemplo, cada uno de R2 y R3 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en alquilo de C5-14 y alquenilo de C5-14.

En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula (I) son de la Fórmula (Ilg):

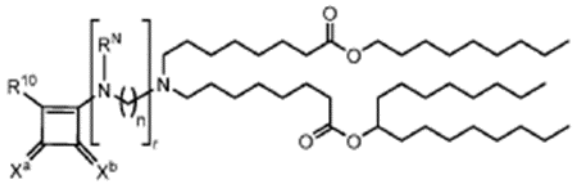


(IIg), o

o sus N-óxidos, o sus sales o isómeros, en donde 1 se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5; m se selecciona de 5, 6, 7, 8 y 9; Mi es un enlace o M'; M y M' se seleccionan independientemente de -C(0)0-, -OC(O)-, -0C(0)-M"-C(0)0-,

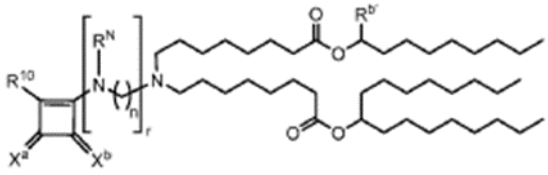
-C(0)N(R')-, -P(0)(0R')0-, -S-S-, un grupo arilo y un grupo heteroarilo; y R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C1-14 y alquenilo de C2-14. Por ejemplo, M" es alquilo de C1-6 (por ejemplo, alquilo de C1-4) o alquenilo de C2-6 (por ejemplo, alquenilo de C2-4). Por ejemplo, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C5-14 y alquenilo de C5-14.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye aquellos de la Fórmula (Vila):



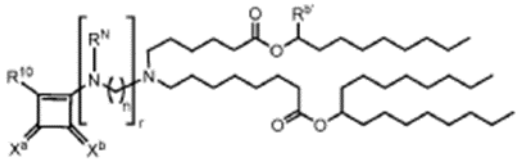
(Vila), o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (Villa):



(Villa), o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

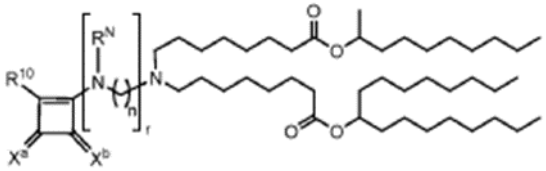
En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye aquellos de la Fórmula (Vllb):



(Vllb), o su N-óxido,

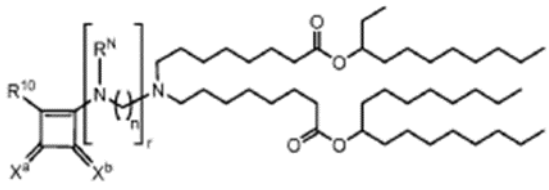
o una de sus sales o isómeros.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye aquellos de la Fórmula (Vllb-1):



(Vllb-l), o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

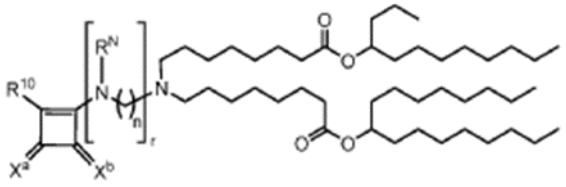
En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye aquellos de la Fórmula (VIIb-2):



(VIIb-2), o

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

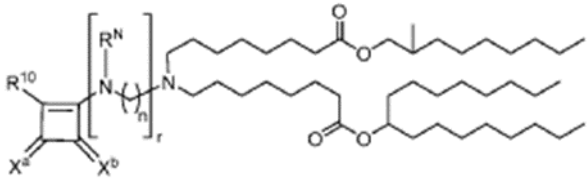
En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VIIb-3):



(VIIb-3), o

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

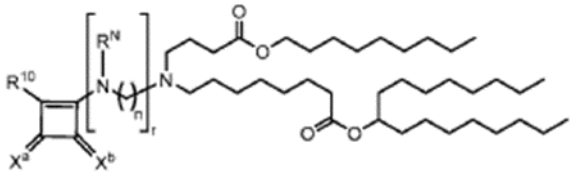
En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VIIb-4):



(VIIb-4), o

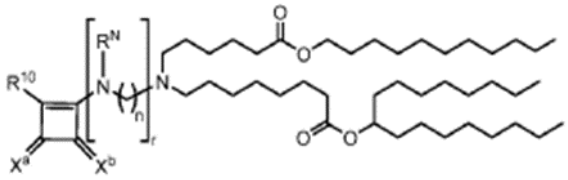
o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye aquellos de la Fórmula (Vile):



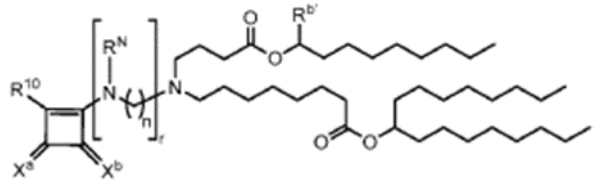
(VIIc).

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VIId):



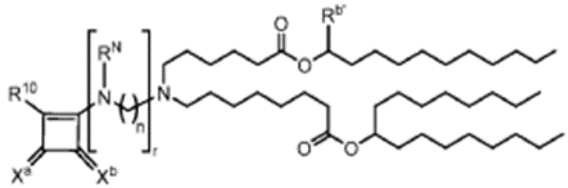
(Vlld), o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye los de la Fórmula (VIIIc):



(VIIIc).

En otras modalidades, un subconjunto de compuestos de la Fórmula (VI) incluye aquellos de la Fórmula (VUId):



(VIIId), o

o su N-óxido, o una de sus sales o isómeros.

Los compuestos de cualquiera de las fórmulas (I), (IA), (IB), (II), (Ila), (lib), (lie), (lid), (He), (Ilf), (Ilg), (III), (VI), (Vl-a), (VII), (VIII), (Vila), (Villa),

(VUIb), (Vllb-l), (VIIb-2), (VIIb- 3), (Vile), (Vlld), (VIIIc) o (VUId) incluyen una o más de las siguientes características cuando corresponda.

En algunas modalidades, R4 se selecciona del grupo que consiste en un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)0C(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, heterociclo aromático o no aromático de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S y P, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)OR, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -N(R)2, -N(R)S(0)2R8, -C(0)N(R)2, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R) 2, -N(R)C(S)N(R)2 y -C(R)N(R)2C(0)OR, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5.

En algunas modalidades, R4 se selecciona del grupo que consiste en un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CHQnCHQR, -(CH2)0C(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -OR, -0(CH2)nN(R) 2, -C(0)OR, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)S(0)2R8, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, - N(R)C(S)N(R) 2, -C(R)N(R)2C(0)OR, y un heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo (=0), OH, amino y

alquilo de C1-3, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5.

En algunas modalidades, R4 se selecciona del grupo que consiste en un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)0C(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heterociclo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)OR, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)S(0)2R8, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -C(R)N(R)2C(0)OR, cada 0 se selecciona independientemente entre 1, 2, 3 y 4, y

cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5; y cuando Q es un heterociclo de 5 a 14 miembros y (i) R4 es -(CH2)nQ en donde n es 1 o 2, o (ii) R4 es -(CH2)nCHQR en donde n es 1, o (iii) R4 es -CHQR y -CQ(R)2, entonces Q es un heteroarilo de 5 a 14 miembros o un heterocicloalquilo de 8 a 14 miembros.

En algunas modalidades, R4 se selecciona del grupo que consiste en un carbociclo de C3-6, -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q se selecciona de un carbociclo de C3-6, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, -OR, -0(CH2)nN(R)2, -C(0)OR, -OC(0)R, -CX3, -CX2H, -CXH2, -CN, -C(0)N(R)2, -N(R)S(0)2R8, -N(R)C(0)R, -N(R)S(0)2R,

-N(R)C(0)N(R)2, -N(R)C(S)N(R)2, -C(R)N(R)2C(0)OR, cada 0 se selecciona independientemente de 1, 2, 3 y 4, y cada n se selecciona independientemente de 1, 2, 3, 4 y 5.

En algunas modalidades, R4 es -(CH2)nQ, en donde Q es -N(R)S(0)2R8 y n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5. En otra modalidad, R4 es -(CH2)nQ, en donde Q es -N(R)S(0)2R8, en donde R8 es un carbociclo de C3-6 como cicloalquilo de C3-6, y n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5.

Por ejemplo, R4 es -(CH2)3NHS(0)2R8 y R8 es ciclopropilo.

En algunas modalidades, R4 es -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, en donde Q es -N(R)C(0)R, n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5, y 0 se selecciona de 1, 2, 3 y 4. En otra modalidad, R4 es -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, en donde Q es -N(R)C(0) R, en donde R es alquilo de C1-C3 y n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5, y 0 se selecciona de 1, 2, 3 y 4. En otra modalidad, R4 es -(CH2)oC(R12)2(CH2)n-oQ, en donde Q es -N(R)C(0)R, en donde R es alquilo de C1-C3, n es 3 y 0 es 1.

En algunas modalidades, R12 es H, OH, alquilo de C1-3 o alquenilo de C2-3. Por ejemplo, R4 es 3-acetamido-2,2-dimetilpropilo.

En algunas modalidades, R4 es -C(0)NQR, en donde Q es -(CH2)nN(R)2. En otras modalidades, R4 es -C(0)NH(CH2)3N(CH3)2, -C(0)NH(CH2)4N(CH3)2, o -C(0)NH(CH2)2N(CH3))2.

En algunas modalidades, un R12 es H y un R12 es alquilo de C1-3 o alquenilo de C2-3. En algunas modalidades, cada R12 es alquilo de C1-3 o alquenilo de C2-3. En algunas modalidades, cada R12 es alquilo de C1-3 (por ejemplo, metilo, etilo o propilo). Por ejemplo, un R12 es metilo y un R12 es etilo o propilo. Por ejemplo, un R12 es etilo y un R12 es metilo o propilo. Por ejemplo, un R12 es propilo y un R12 es metilo o etilo. Por ejemplo, cada R12 es metilo. Por ejemplo, cada R12 es etilo. Por ejemplo, cada R12 es propilo.

En algunas modalidades, un R12 es H y un R12 es OH. En algunas modalidades, cada R12 es OH.

En algunas modalidades, R4 es alquilo de C1-4 no sustituido, por ejemplo, metilo no sustituido.

En algunas modalidades, R4 es hidrógeno.

En ciertas modalidades, la invención proporciona un compuesto que tiene la Fórmula (I), en donde R4 es -(CF JnQ o -(CH2)nCHQR, en donde Q es -N(R)2, y n se selecciona de 3, 4 y 5.

En ciertas modalidades, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), en donde R4 se selecciona del grupo que consiste en -(CH2)nQ, -(CH2)nCHQR, -CHQR y -CQ(R)2, en donde Q es -N(R)2, y n se selecciona de 1, 2, 3, 4 y 5.

En ciertas modalidades, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I), en donde R2 y R3 se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C2-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y - R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo, y R4 es -(CH2)nQ o -(CH2)nCHQR, en donde Q es -N(R)2, y n se selecciona de 3, 4 y 5.

En ciertas modalidades, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C2-14, alquenilo de C2-14, -R*YR", -YR" y -R*OR", o R2 y R3, junto con el átomo al que están unidos, forman un heterociclo o carbociclo. En algunas modalidades, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo de C2-14 y alquenilo de C2-14. En algunas modalidades, R2 y R3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -R*YR", -YR" y -R*OR". En algunas modalidades, R2 y R3 junto con el átomo al que están unidos forman un heterociclo o carbociclo.

En algunas modalidades, R1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C5-20 y alquenilo de C5-20. En algunas modalidades, R1 es alquilo de C5-20 sustituido con hidroxilo.

En otras modalidades, R1 se selecciona del grupo que consiste en -R*YR", -YR" y -R"M'R\

En ciertas modalidades, R1 se selecciona de -R*YR" y -YR". En algunas modalidades, Y es un grupo ciclopropilo. En algunas modalidades, R* es alquilo de

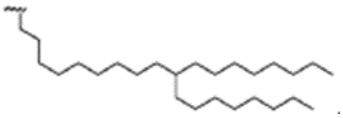
Cx o alquenilo de Cx. En ciertas modalidades, R" es alquilo de C3-12. Por ejemplo, en algunas modalidades, R" es alquilo de C3. Por ejemplo, en algunas modalidades, R" es alquilo de C4-8 (por ejemplo, alquilo de C4, C5, Ce, C7 o Cs).

En algunas modalidades, R es (CH2)qOR*, q se selecciona de 1, 2 y 3, y R* es alquilo de C1-12 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en amino, alquilamino de Ci-Ce, y dialquilamino de C1-C6. Por ejemplo, R es (CFh)qOR*, q se selecciona de 1, 2 y 3 y R* es alquilo de C1-12 sustituido con dialquilamino C1-C6. Por ejemplo, R es (CH2)qOR*, q se selecciona de 1, 2 y 3 y R* es alquilo de C1-3 sustituido con dialquilamino C1-C6. Por ejemplo, R es (CH2)qOR*, q se selecciona de 1, 2 y 3 y R* es alquilo de C1-3 sustituido con dimetilamino (por ejemplo, dimetilaminoetanilo).

En algunas modalidades, R1 es alquilo de C5-20. En algunas modalidades, R1 es G, alquilo. En algunas modalidades, R1 es alquilo de Cs. En otras modalidades, R1 es alquilo de C9. En ciertas modalidades, R1 es alquilo de C14. En otras modalidades, R1 es alquilo de Cie.

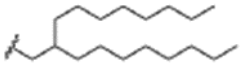
En algunas modalidades, R1 es alquilo de C21-30. En algunas modalidades, R1 es alquilo de C26. En algunas modalidades, R1 es alquilo de C28. En ciertas

modalidades, R1 es

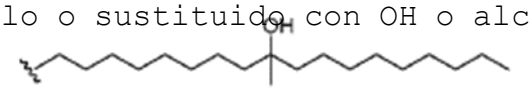


En algunas modalidades, R1 es alquenilo de C5-20. En ciertas modalidades, R1 es Cie alquenilo. En algunas modalidades, R1 es linoleilo.

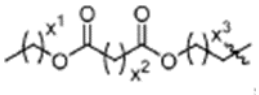
En determinadas modalidades, R1 está ramificado (por ejemplo, decan-2-ilo, undecan-3-ilo, dodecan-4-ilo, tridecan-5-ilo, tetradecan-6-ilo, 2-metilundecan-3-ilo, 2- metildecan-2-ilo, 3-metilundecan-3-ilo, 4-metildodecan-4-ilo o heptadeca-9-ilo). En ciertas modalidades, R1 es



En ciertas modalidades, R1 es alquilo de C5-20 o alquenilo de C5-20 no sustituido. En ciertas modalidades, R' es alquilo de C5-20 o alquenilo de C5-20 sustituido (por ejemplo, sustituido con un carbociclo de C3-6 como 1-ciclopropilnonilo o sustituido con OH o alcoxi). Por ejemplo, R1 es



En otras modalidades, R1 es -R"M'R. En ciertas modalidades, M' es -OC(0)-M"-C(0)0-. Por ejemplo, R1 es



, en donde x1 es un número entero entre 1 y 13 (por ejemplo, seleccionado de 3, 4, 5 y 6), x2 es un número entero entre 1 y 13 (por ejemplo, seleccionado de 1, 2 y 3) y

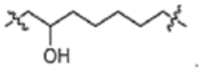
x3 es un número entero entre 2 y 14 (por ejemplo, seleccionado de 4, 5 y 6). Por ejemplo, x1 se selecciona de 3, 4, 5 y 6, x2 se selecciona de 1, 2 y 3, y x3 se selecciona de 4, 5 y 6.

En otras modalidades, R1 es diferente de -(CHR5R6)m-M-CR2R3R7.

En algunas modalidades, R' se selecciona de -R*YR" y -YR". En algunas modalidades, Y es cicloalquilo de C3-8. En algunas modalidades, Y es Ce-io arilo. En algunas modalidades, Y es un grupo ciclopropilo. En algunas modalidades, Y es un grupo ciclohexilo. En ciertas modalidades, R* es alquilo de Ci.

En algunas modalidades, R" se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C3-12 y alquenilo de C3-12. En algunas modalidades, R" es alquilo de Cs. En algunas modalidades, R" adyacente a Y es alquilo de Ci. En algunas modalidades, R" adyacente a Y es alquilo de C4-9 (por ejemplo, alquilo de C4, C5, Ce, Ci o Cs o C9).

En algunas modalidades, R" es alquilo de C3-12 sustituido (por ejemplo, alquilo de C3-12 sustituido con, por ejemplo, un hidroxilo). Por ejemplo, R" es



En algunas modalidades, R' se selecciona de alquilo de C4 y alquenilo de C4. En ciertas modalidades, R' se selecciona de alquilo de C5 y alquenilo de C5. En algunas modalidades, R' se selecciona de alquilo de C6 y alquenilo de C6. En algunas modalidades, R' se selecciona de alquilo de C7

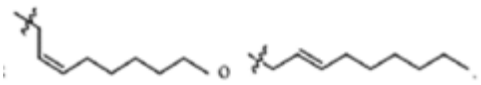
y alquenilo de C7. En algunas modalidades, R' se selecciona de alquilo de C9 y alquenilo de C9.

En algunas modalidades, R' se selecciona de alquilo de C4, alquenilo de C4, alquilo de C5, alquenilo de C5, alquilo de C6, alquenilo de C, alquilo de C7, alquenilo de C7, alquilo de C9, alquenilo de C9, alquilo de C11, alquenilo de C11, alquilo de C17, alquenilo de C17, alquilo de Cie y alquenilo de Cie, cada uno de los cuales es lineal o ramificado.

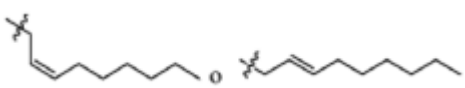
En algunas modalidades, R' es alquilo de C4 o alquenilo de C4. En algunas modalidades, R' es alquilo de C5 o alquenilo de C5. En algunas modalidades, R' es G, alquilo o G, alquenilo. En algunas modalidades, R' es alquilo de C7 o alquenilo de C7. En algunas modalidades, R' es alquilo de Cs o alquenilo de Cs. En algunas modalidades, R' es alquilo de C9 o alquenilo de C9. En algunas modalidades, R' es alquilo de C10 o alquenilo de C10. En algunas modalidades, R' es alquilo de C11 o alquenilo de C11.

En algunas modalidades, R' es lineal. En algunas modalidades, R' está ramificado.

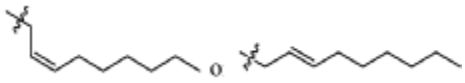
En algunas modalidades, R' es



En algunas modalidades, R’ es

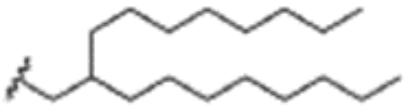


y M' es -OC(O)-. En otras modalidades, R' es



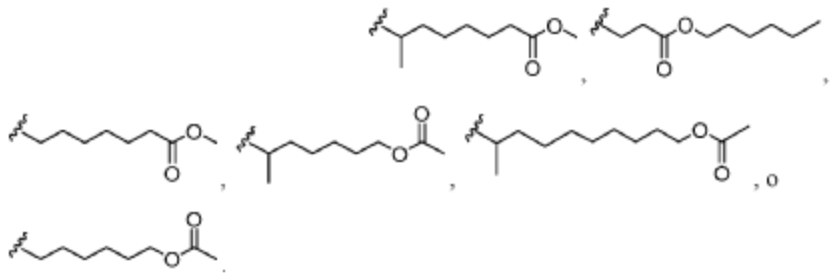
y M' es -OC(O)-.

En otras modalidades, R' se selecciona de alquilo de C11 y alquenilo de C11. En otras modalidades, R' se selecciona de alquilo de C12, alquenilo de C12, alquilo de C13, alquenilo de C13, alquilo de C14, alquenilo de C14, alquilo de C15, alquenilo de C15, alquilo de C16, alquenilo de C16, alquilo de C17, alquenilo de C17, alquilo de Cie y Es decir, alquenilo. En ciertas modalidades, R' es alquilo de C4-18 lineal o alquenilo de C4-18. En ciertas modalidades, R' está ramificado (por ejemplo, decan-2-ilo, undecan-3-ilo, dodecan-4-ilo, tridecan-5-ilo, tetradecan-6-ilo, 2-metilundecan-3-ilo, 2-metildecan -2-ilo, 3-metilundecan-3-ilo, 4-metildodecan-4-ilo o heptadeca-9-ilo). En ciertas modalidades, R' es

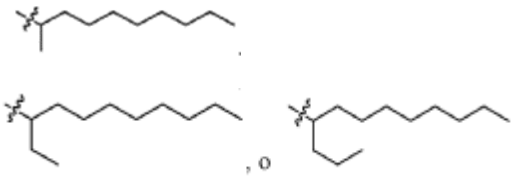


En determinadas modalidades, R' es alquilo de Ci-ie no sustituido. En ciertas modalidades, R' es alquilo de Ci-ie sustituido (por ejemplo, alquilo de C1-15 sustituido con, por ejemplo, un alcoxi como metoxi, o un carbociclo de C3-6 como 1-ciclopropilnonilo, o C(0)0-alquilo o alquilo de C(0) tal como C(0)0CH3 o OC(O)CH_3).

Por ejemplo, R' es



En ciertas modalidades, R' es alquilo de Ci-ib ramificado. Por ejemplo, R' es



En algunas modalidades, R" se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C3-15 y alquenilo de C3-15. En algunas modalidades, R" es alquilo de C3, alquilo de C4, alquilo de C5, alquilo de Ce, alquilo de C7 o alquilo de Cs. En algunas modalidades, R" es alquilo de C9, alquilo de C10, alquilo de C11, alquilo de C12, alquilo de C13, alquilo de C14 o alquilo de C15.

En algunas modalidades, M' es -C(0)0-. En algunas modalidades, M' es -OC(O)-. En algunas modalidades, M' es -0C(0)-M"-C(0)0-. En algunas modalidades, M' es -S-S-.

En algunas modalidades, M' es -C(0)0-, -OC(O)- o -0C(0)-M"-C(0)0-. En algunas modalidades en las que M' es -0C(0)-M"-C(0)0-, M" es alquilo de C1-4 o alquenilo de C2-4.

En otras modalidades, M' es un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, M' se

selecciona del grupo que consiste en fenilo, oxazol y tiazol.

En algunas modalidades, M es -C(0)0-. En algunas modalidades, M es -OC(O)-. En algunas modalidades, M es -C(0)N(R')-. En algunas modalidades, M es -P(0)(0R')0-. En algunas modalidades, M es -0C(0)-M"-C(0)0-. En algunas modalidades, M es -S-S-.

En algunas modalidades, M es -C(O). En algunas modalidades, M es -OC(O)- y M' es -C(0)0-. En algunas modalidades, M es -C(0)0- y M' es -OC(O)-. En algunas modalidades, M y M' son cada uno -OC(O)-. En algunas modalidades, M y M' son cada uno -C(0)0-.

En otras modalidades, M es un grupo arilo o un grupo heteroarilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, M se selecciona del grupo que consiste en fenilo, oxazol y tiazol.

En algunas modalidades, M es lo mismo que M'. En otras modalidades, M es diferente de M'.

En algunas modalidades, M" es un enlace. En algunas modalidades, M" es alquilo de C1-13 o alquenilo de C2-13. En algunas modalidades, M" es alquilo de C1-6 o alquenilo de C2-6. En ciertas modalidades, M" es alquilo o alquenilo lineal. En ciertas modalidades, M" está ramificado, por ejemplo, -CH(CH3)CH2-.

En algunas modalidades, cada R5 es H. En algunas modalidades, cada R6 es H. En ciertas modalidades de este tipo, cada R5 y cada R6 es H.

En algunas modalidades, R7 es H. En otras modalidades, R7 es alquilo de C1-3 (por ejemplo, metilo, etilo, propilo o i-propilo).

En algunas modalidades, R2 y R3 son independientemente alquilo de C5-14 o alquenilo de C5-14.

En algunas modalidades, R2 y R3 son iguales. En algunas modalidades, R2 y R3 son alquilo de C8. En ciertas modalidades, R2 y R3 son alquilo de C2. En otras modalidades, R2 y R3 son alquilo de C3. En algunas modalidades, R2 y R3 son alquilo de C4. En ciertas modalidades, R2 y R3 son alquilo de C5. En otras modalidades, R2 y R3 son alquilo de Ce. En algunas modalidades, R2 y R3 son alquilo de C7.

En otras modalidades, R2 y R3 son diferentes. En ciertas modalidades, R2 es G alquilo. En algunas modalidades, R3 es C1-7 (por ejemplo, alquilo de Ci, C2, C3, C4, C5, Ce o C7) o alquilo de C9.

En algunas modalidades, R3 es alquilo de Ci. En algunas modalidades, R3 es alquilo de C2. En algunas modalidades, R3 es alquilo de C3. En algunas modalidades, R3 es alquilo de C4. En algunas modalidades, R3 es alquilo de C5. En algunas modalidades, R3 es G, alquilo. En algunas modalidades, R3 es alquilo de C7. En algunas modalidades, R3 es alquilo de C9.

En algunas modalidades, R7 y R3 son H.

En ciertas modalidades, R2 es H.

En algunas modalidades, m es 5, 6, 7, 8 o 9. En algunas modalidades, m es 5, 7 o 9.

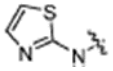
Por ejemplo, en algunas modalidades, m es 5. Por ejemplo, en algunas modalidades, m es 7. Por ejemplo, en algunas modalidades, m es 9.

En algunas modalidades, R4 se selecciona de -(CH2)nQ y -(CH2)nCHQR.

En algunas modalidades, Q se selecciona del grupo que consiste en -OR, -OH, -0(CH2)nN(R)2, -0C(0)R, -CX3, -CN, -N(R)C(0)R, -N(H)C(0)R, -N(R)S(0)2R, -N(H)S(0)2R, -N(R)C(0)N(R)2, -N(H)C(0)N(R)2, -N(H)C(0) N(H)(R), -N(R)C(S)N(R)2, -N(H)C(S)N(R)2, -N(H)C(S)N(H)(R), -C(R)N(R)2C(0)0R, -N(R)S(0)2R8, un carbociclo y un heterociclo.

En ciertas modalidades, Q es -N(R)R8, -N(R)S(0)2R8, -0(CH2)n0R, -N(R)C(=NR9)N(R)2, -N(R)C(=CHR9)N(R)2, -0C(0)N(R)2 o -N(R)C(0)0R.

En ciertas modalidades, Q es -N(0R)C(0)R, -N(0R)S(0)2R, -N(0R)C(0)0R, -N(0R)C(0)N(R)2, -N(O)C(S)N(R)2, -N(O)C(=NR9)N(R)2, o -N(O)C(=CHR9)N(R)2



En ciertas modalidades, Q es tiourea o un isóstero de la misma, por ejemplo, H o -NHC(=NR9)N(R)2.

En ciertas modalidades, Q es -C(=NR9)N(R)2. Por ejemplo, cuando Q es -C(=NR9)N(R)2, n es 4 o 5. Por ejemplo, R9 es -S(0)2N(R)2.

En ciertas modalidades, Q es -C(=NR9)R o -C(0)N(R)OR, por ejemplo, -CH(=N-OCH3), -C(0)NH-OH, -C(0)NH-OCH3, -C(0)N(CH3)-OH, o -C(0)N(CH3)-0CH3.

En ciertas modalidades, Q es -OH.

En determinadas modalidades, Q es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido, por ejemplo, Q es un triazol, un imidazol, una pirimidina, una purina, 2-amino-19-dihidro-6*H*-purin-6-on-9-ilo (o guanin-9-ilo), adenin-9-ilo, citosin-1-ilo o uracil-1-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, OH, alcoxi, -alquil-OH, -alquil-O-alquilo, y el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente. En determinadas modalidades, Q es un heterocicloalquilo de 5 a 14 miembros sustituido, por ejemplo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo (=0), OH, amino, mono- o dialquilamino y alquilo de C1-3. Por ejemplo, Q es 4-metilpiperazinilo, 4-(4-metoxibencil)piperazinilo, isoindolin-2-il-1,3-diona, pirrolidin-1-il-2,5-diona o imidazolidin-3-il-2,4-diona.

En determinadas modalidades, Q es -NHR8, en donde R8 es un cicloalquilo de C3-6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo (=0), amino (NH2), mono- o dialquilamino, alquilo de C3-3 y aureola. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo, por ejemplo, 3-(dimetilamino)-ciclobut-3-eno-4-il-1,2-diona. En modalidades adicionales, R8 es un

cicloalquilo de C3-6 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo (=0), tio (=S), amino (NH2), mono- o dialquilamino, alquilo de C3-3, heterocicloalquilo y halo, en donde el mono- o dialquilamino, el alquilo de C1-3 y el heterocicloalquilo están además sustituidos. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo, amino y alquilamino, en donde el alquilamino está además sustituido, por ejemplo, con uno o más de alcoxi de C1-3, amino, mono- o dialquilamino y halo. Por ejemplo, R8 es 3-(((dimetilamino)etil)amino)ciclobut-3-enil-1,2-diona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo y alquilamino.

Por ejemplo, R8 es 3-(etilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo, tio y alquilamino. Por ejemplo, R8 es 3-(etilamino)-4-tioxociclobut-2-en-1-ona o 2-(etilamino)-4-tioxociclobut-2-en-1-ona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de tio y alquilamino. Por ejemplo, R8 es 3-(etilamino)ciclobut-3-eno-1,2-ditiona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo y dialquilamino. Por ejemplo, R8 es 3-(dietilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo, tio y dialquilamino.

Por ejemplo, R8 es 2-(dietilamino)-4-tioxociclobut-2-en-1-ona o 3-(dietilamino)-4-tioxociclobut-2-en-1-ona. Por

ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de tio y dialquilamino. Por ejemplo, R8 es 3-(dietilamino)ciclobut-3-eno-1,2-ditiona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo y alquilamino o dialquilamino, en donde alquilamino o dialquilamino está sustituido adicionalmente, por ejemplo, con uno o más alcoxi. Por ejemplo, R8 es 3-(bis(2-metoxietil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo y heterocicloalquilo. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo y piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo y heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo está además sustituido, por ejemplo, con uno o más alquilo de C1-3. Por ejemplo, R8 es ciclobutenilo sustituido con uno o más de oxo, y heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo) está además sustituido con metilo.

En determinadas modalidades, Q es -NHR8, en donde R8 es un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino (NH2), mono- o dialquilamino, alquilo de C1-3 y halo. Por ejemplo, R8 es tiazol o imidazol.

En ciertas modalidades, Q es -NHR8 y R8 es purina.

En determinadas modalidades, Q es -NHC(=NR9)N(R)2 en donde R9 es CN, alquilo de Ci-6, NO2, -S(0)2N(R)2, -OR, -S(0)2R

o H. Por ejemplo, Q es -NHC(=NR9)N(CH3)2, -NHC(=NR9)NHCH3, -NHC(=NR9)NH2. En algunas modalidades, Q es -NHC(=NR9)N(R)2 en donde R9 es CN y R es alquilo de C1-3 sustituido con mono- o dialquilamino, por ejemplo, R es ((dimetilamino)etil)amino. En algunas modalidades, Q es -NHC(=NR9)N(R)2 en donde R9 es alquilo de C1-6, NO2, -S(0)2N(R)2, -OR, -S(0)2R, o H y R es alquilo de C1-3 sustituido con mono- o dialquilamino, por ejemplo, R es ((dimetilamino)etil)amino.

En determinadas modalidades, Q es -NHC(=CHR9)N(R)2, en donde R9 es NO2, CN, alquilo de Ci-6, -S(0)2N(R)2, -OR, -S(0)2R o H. Por ejemplo, Q es -NHC(=CHR9)N(CH3)2, -NHC(=CHR9)NHCH3 o -NHC(=CHR9)NH2.

En ciertas modalidades, Q es -OC(0)N(R)2, -N(R)C(0)OR, -N(OR)C(0)OR, tal como -OC(0)NHCH3, -N(OH)C(0)OCH3, -N(OH)C(0)CH3, -N(0CH3)C(0)0CH3, -N(0CH3)C(0)CH3, -N(0H)S(0)2CH3 o -NHC(0)OCH3.

En determinadas modalidades, Q es -N(R)C(0)R, en donde R es alquilo opcionalmente sustituido con alcoxilo de C1-3 o S(0)zalquilo de C1-3, en donde z es 0, 1 o 2.

En ciertas modalidades, Q es un arilo de C6-10 sustituido o no sustituido (tal como fenilo) o cicloalquilo de C3-6.

En algunas modalidades, n es 1. En otras modalidades, n es 2. En otras modalidades, n es 3. En algunas otras modalidades, n es 4. En algunas modalidades, n es 5.

Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es -(Cth^OH. Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es -(CFh^OFl.

Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es -(CFh^OFl. Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es -(CH2)5OH. Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es bencilo. Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 puede ser 4-metoxibencilo.

En algunas modalidades, R4 es un carbociclo de C3-6. En algunas modalidades, R4 es un cicloalquilo de C3-6. Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, OH, halo, alquilo de C1-6, etc. Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es 2-hidroxi ciclohexilo.

En algunas modalidades, R es H.

En algunas modalidades, R es alquilo de C1-3 sustituido con mono- o dialquilamino, por ejemplo, R es ((dimetilamino)etil)amino.

En algunas modalidades, R es alquilo de C1-6 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo de C1-3, amino y dialquilamino C1-C3.

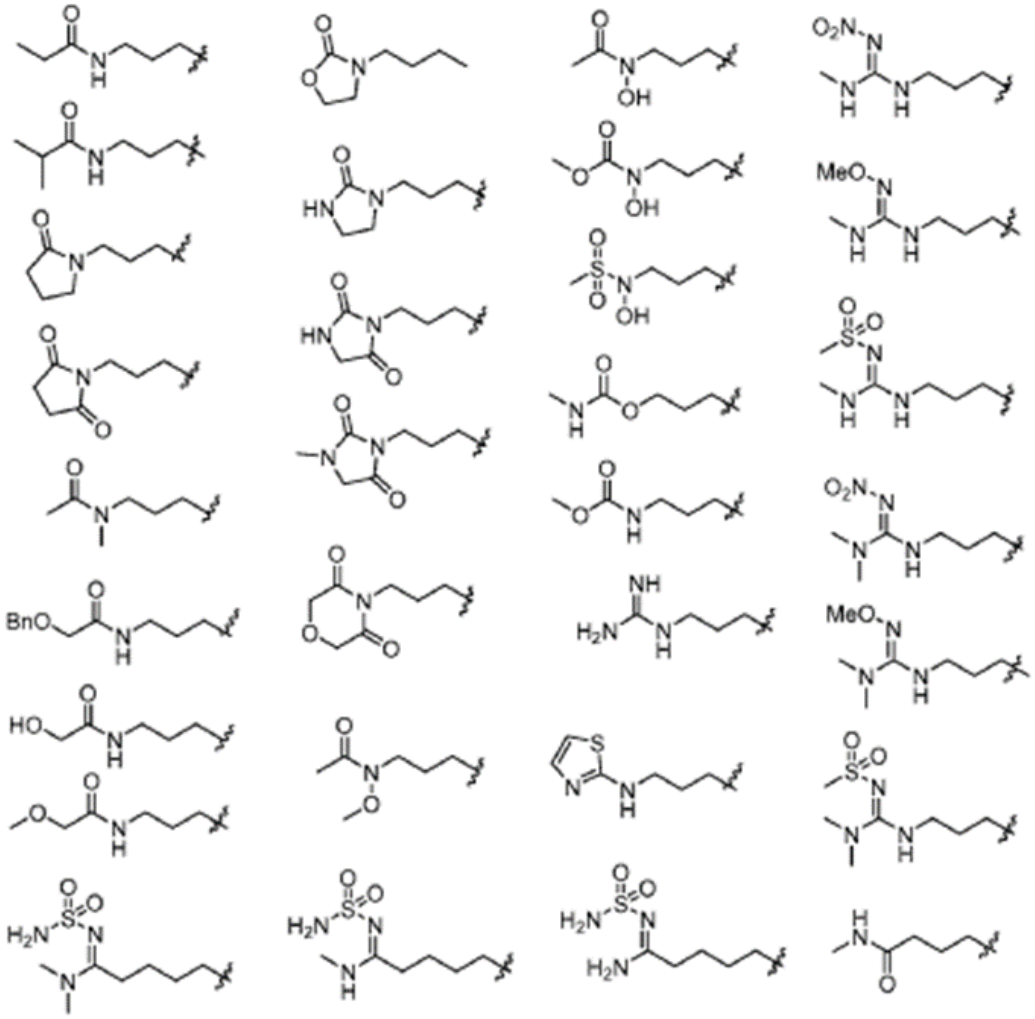
En algunas modalidades, R es alquilo de C1-3 no sustituido o alquenilo de C2-3 no sustituido.

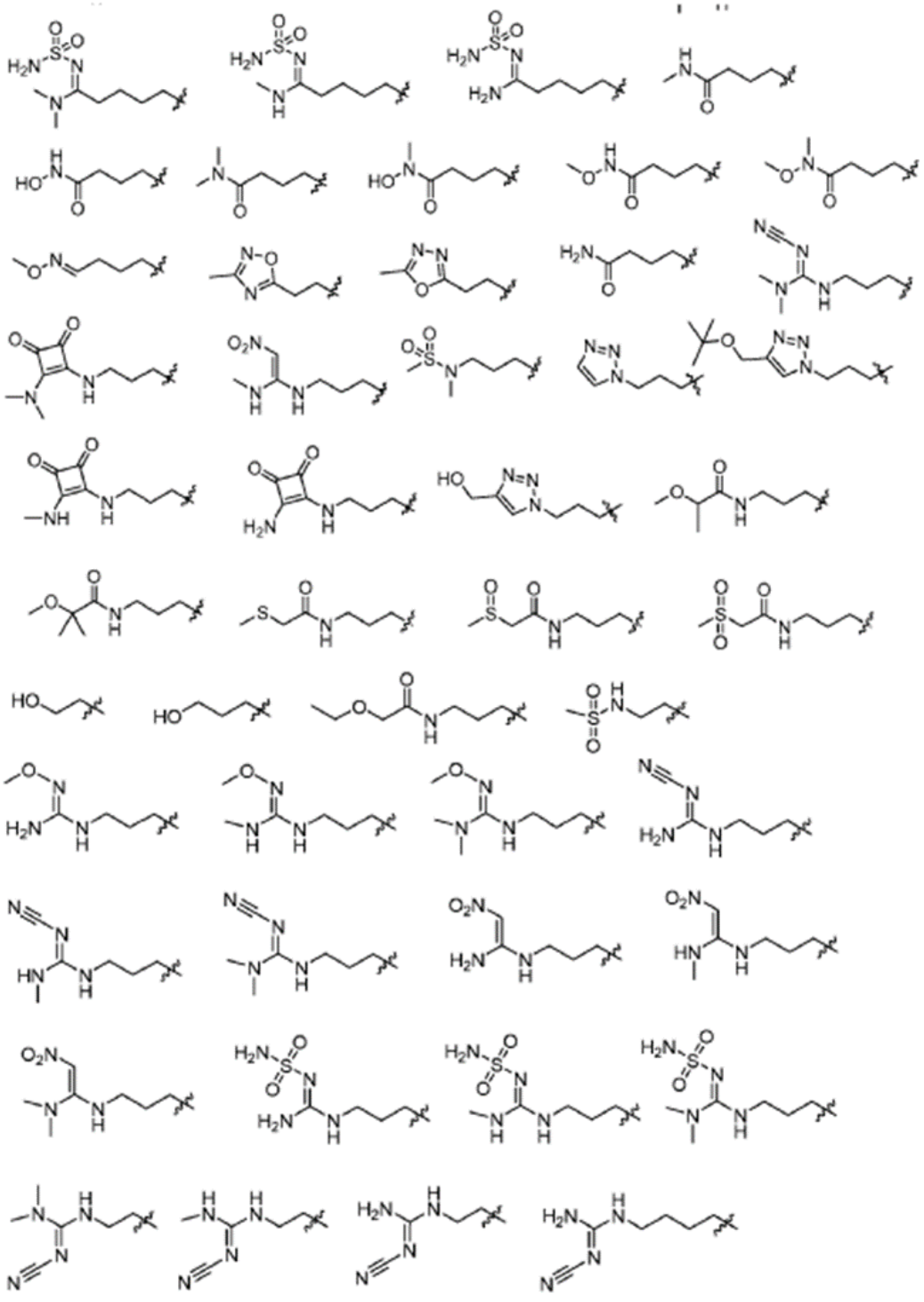
Por ejemplo, en algunas modalidades, R4 es -CH2CH(OH)CH3, -CH(CH3)CH20H o -CH2CH(OH)CH2CH3.

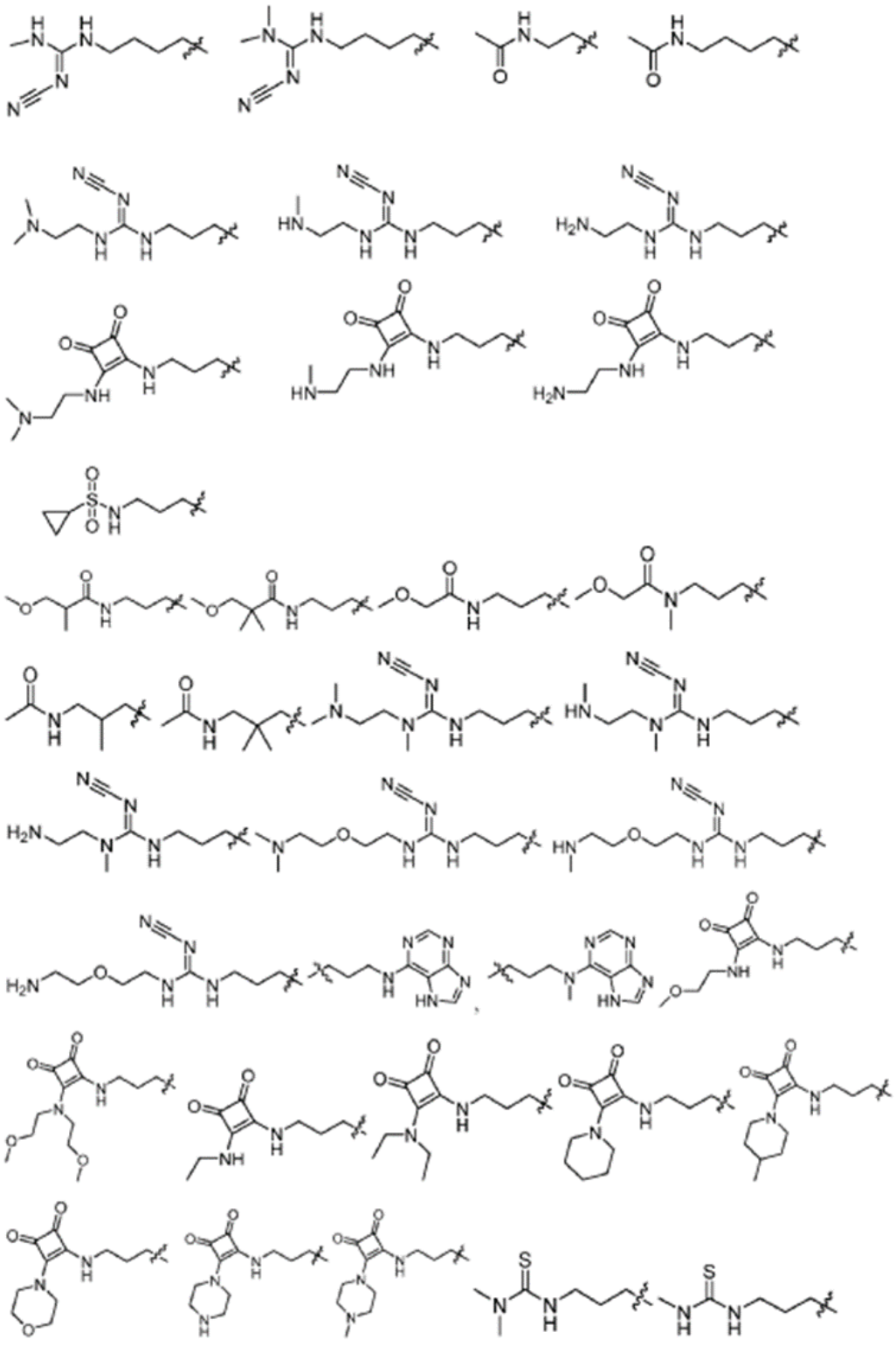
En algunas modalidades, R es alquilo de C1-3 sustituido, por ejemplo, CH2OH. Por ejemplo, en algunas

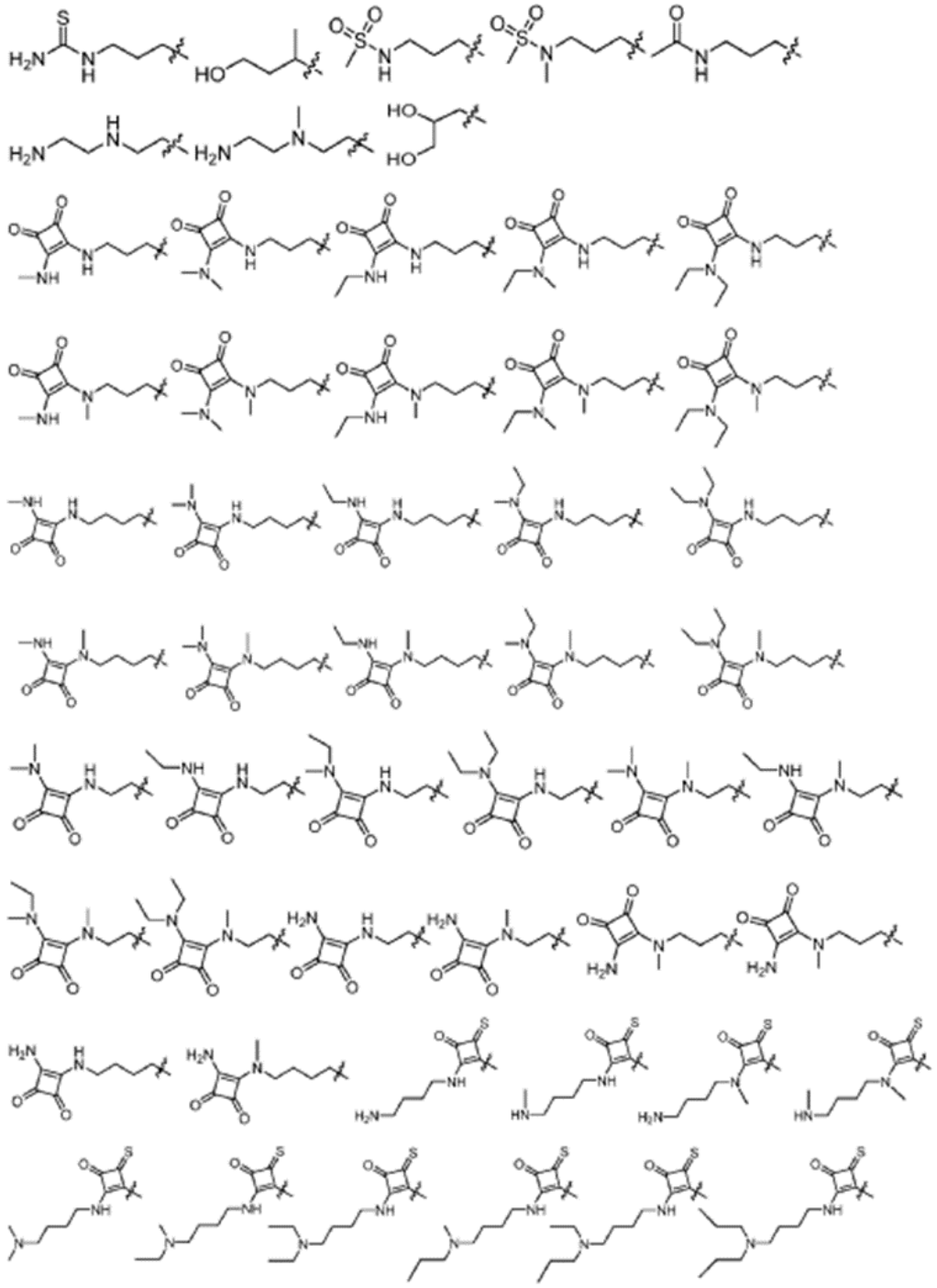
modalidades, R4 es -CH2CH(OH)CH2OH, -(CH2)3NHC(0)CH20H, -(CH2)3NHC(0)CH20Bn, -(CH2)20(CH2)20H, -(CTH^ NHCTBOCTB, -(Ca^NHCTBOCTBCTB, CH2SCH3, CH2S(0)CH3, CH2S(0)2CH3 o -CH(CH2OH)2.

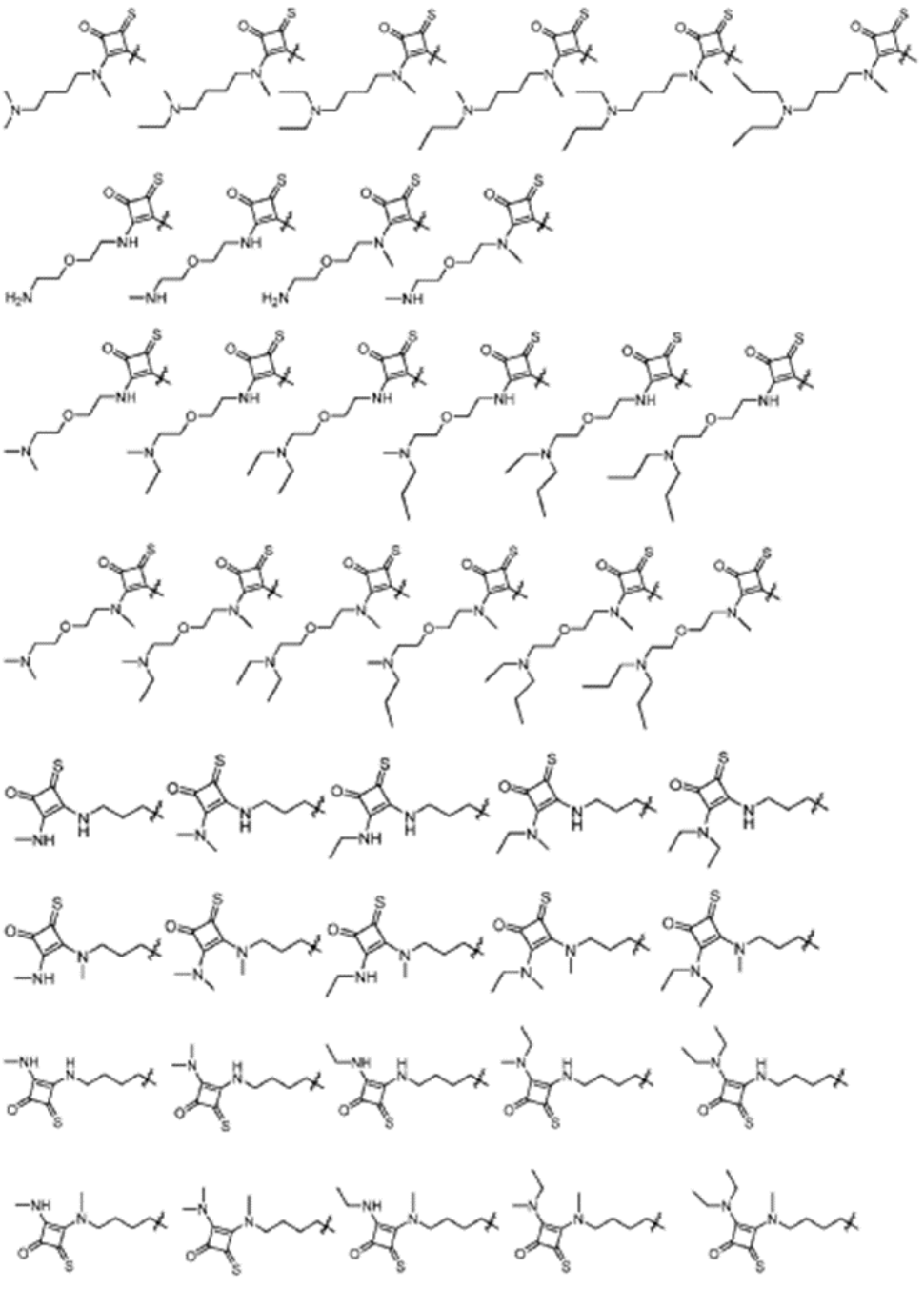
En algunas modalidades, R4 se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:

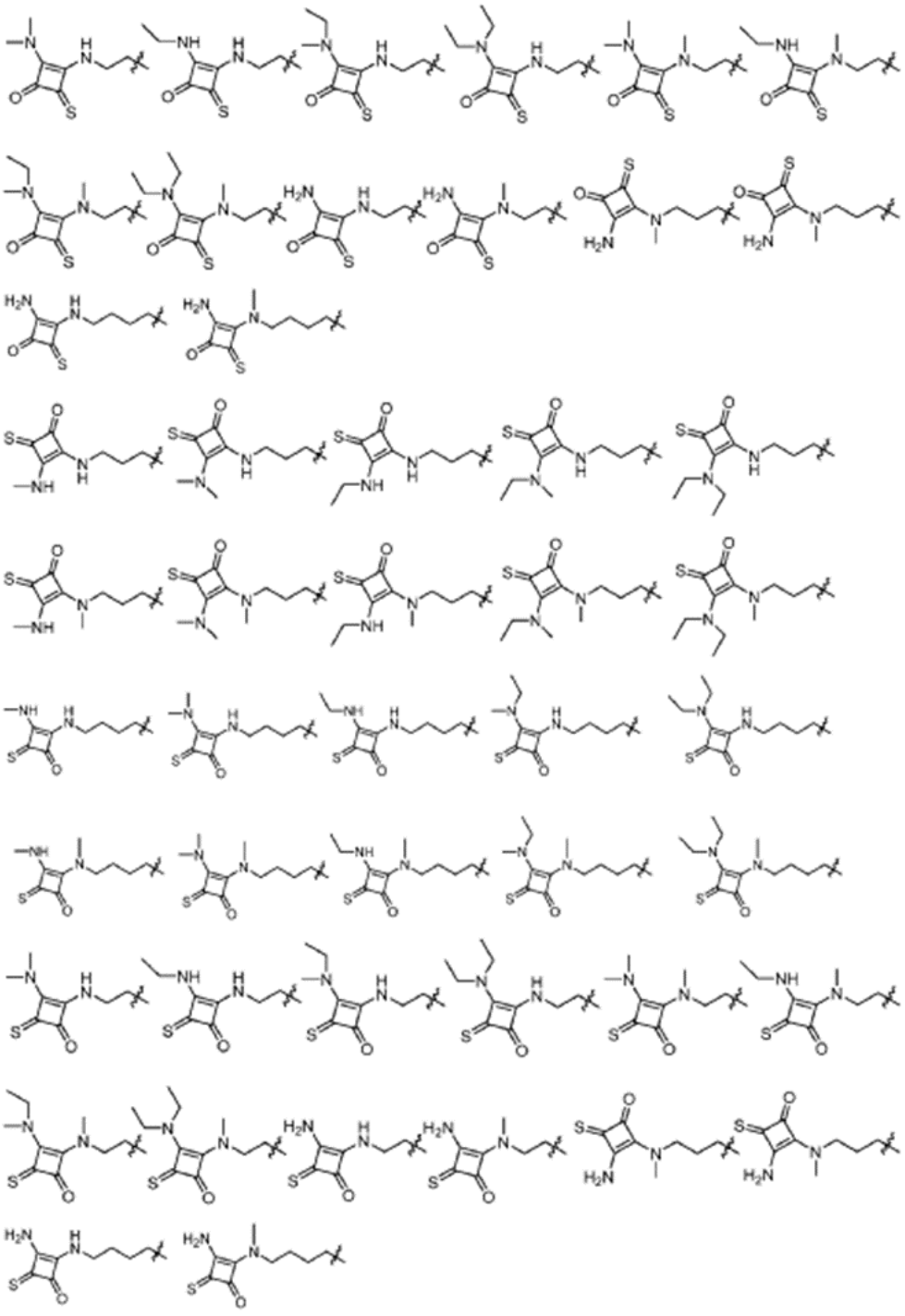


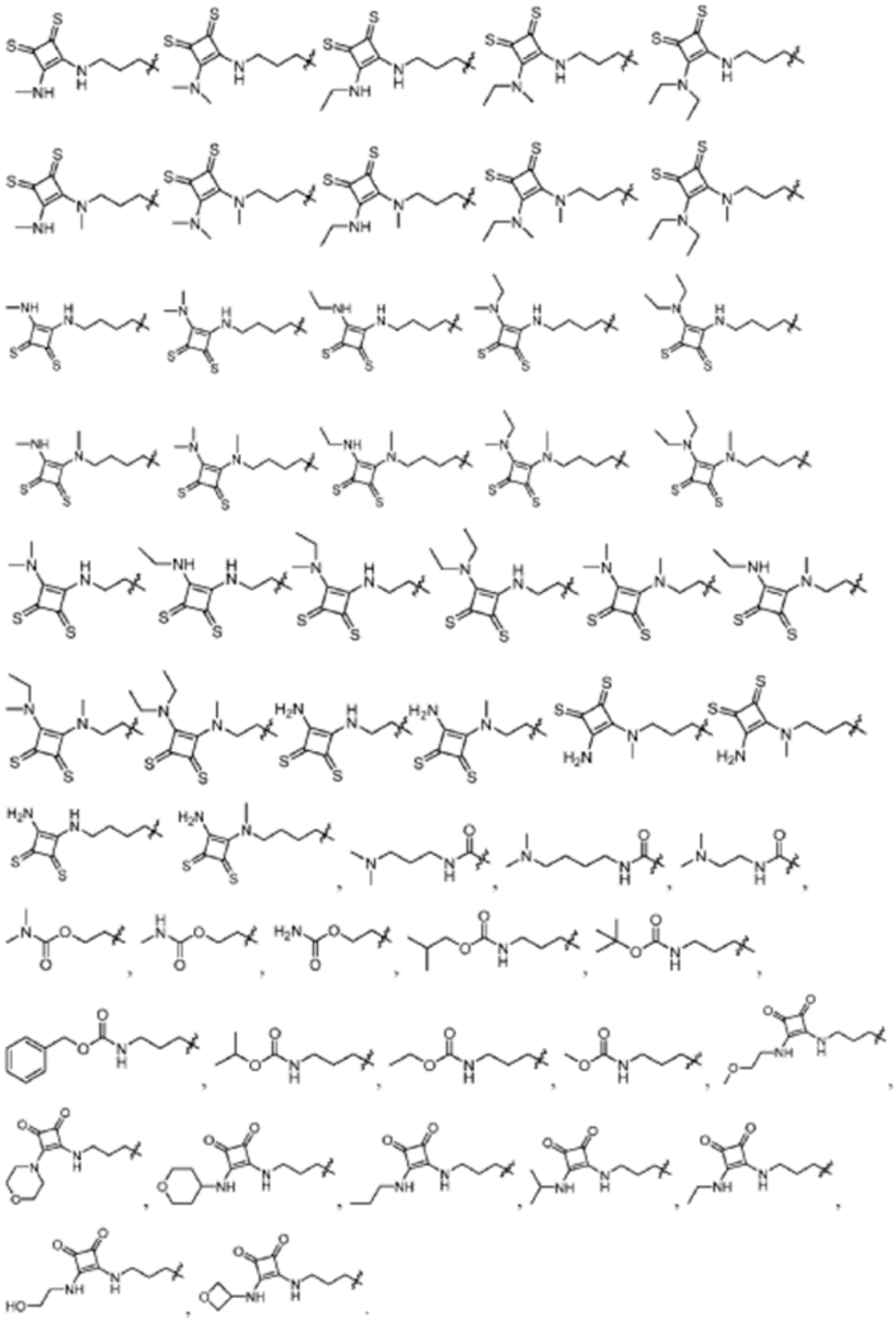


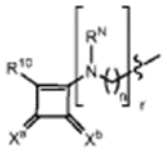


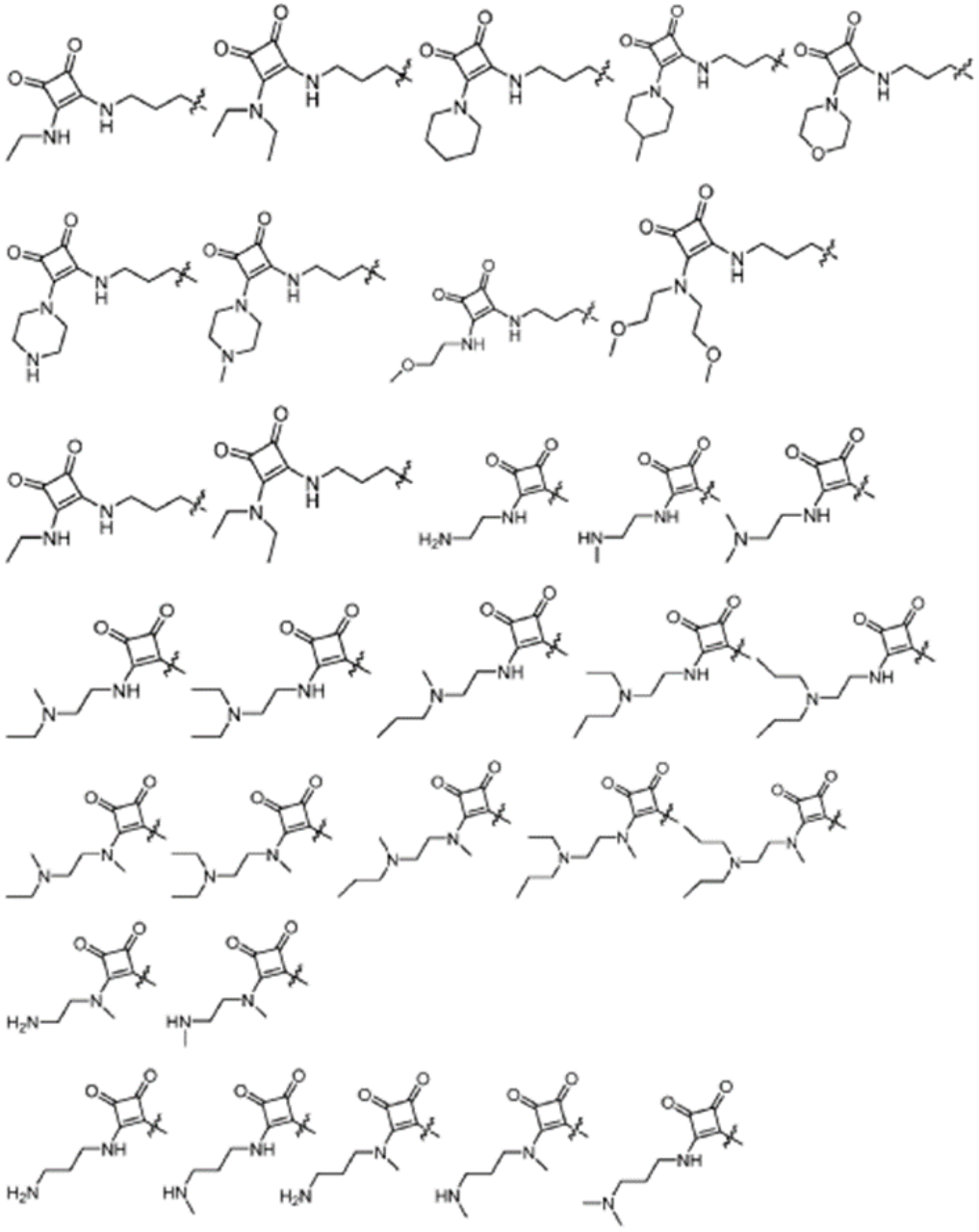


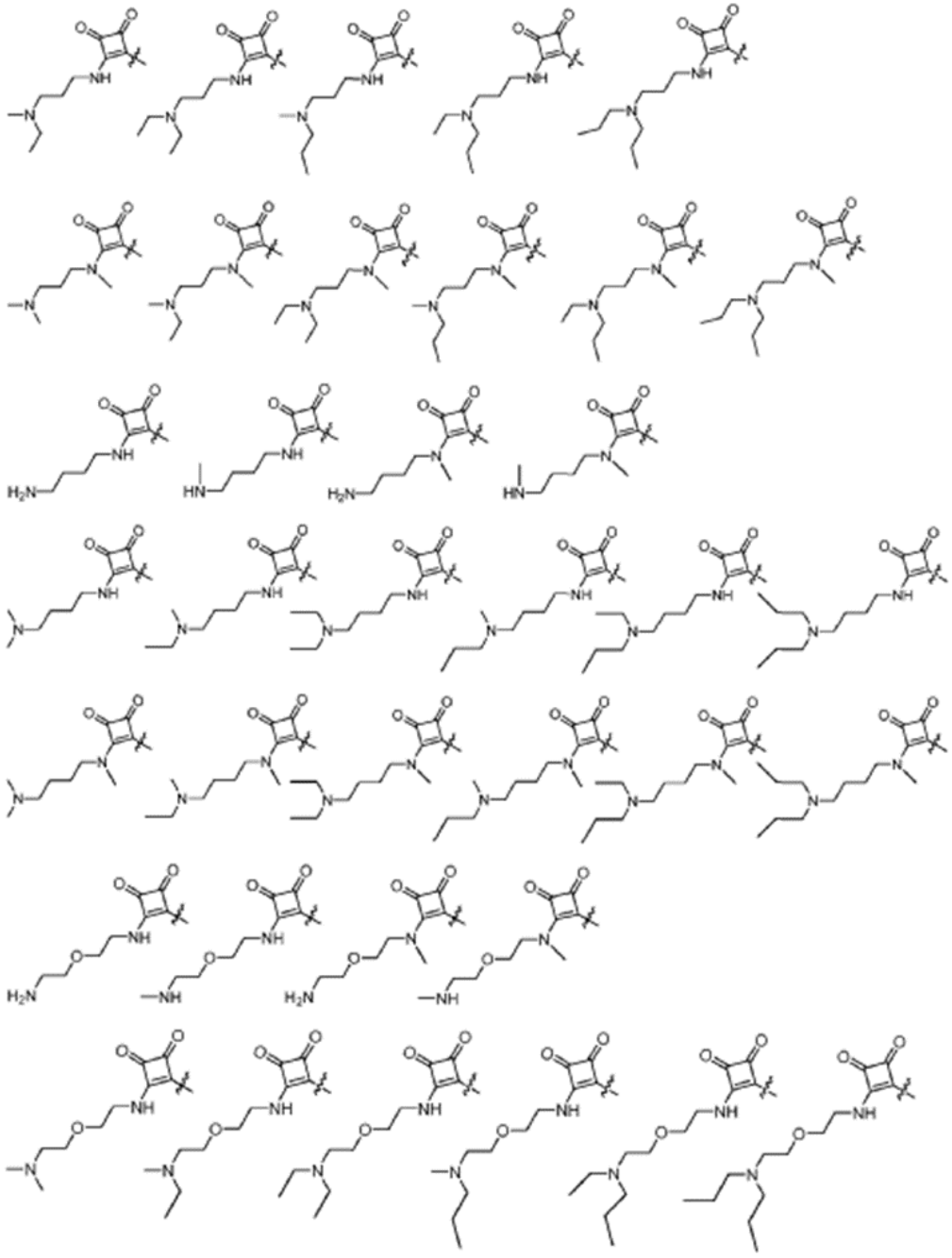


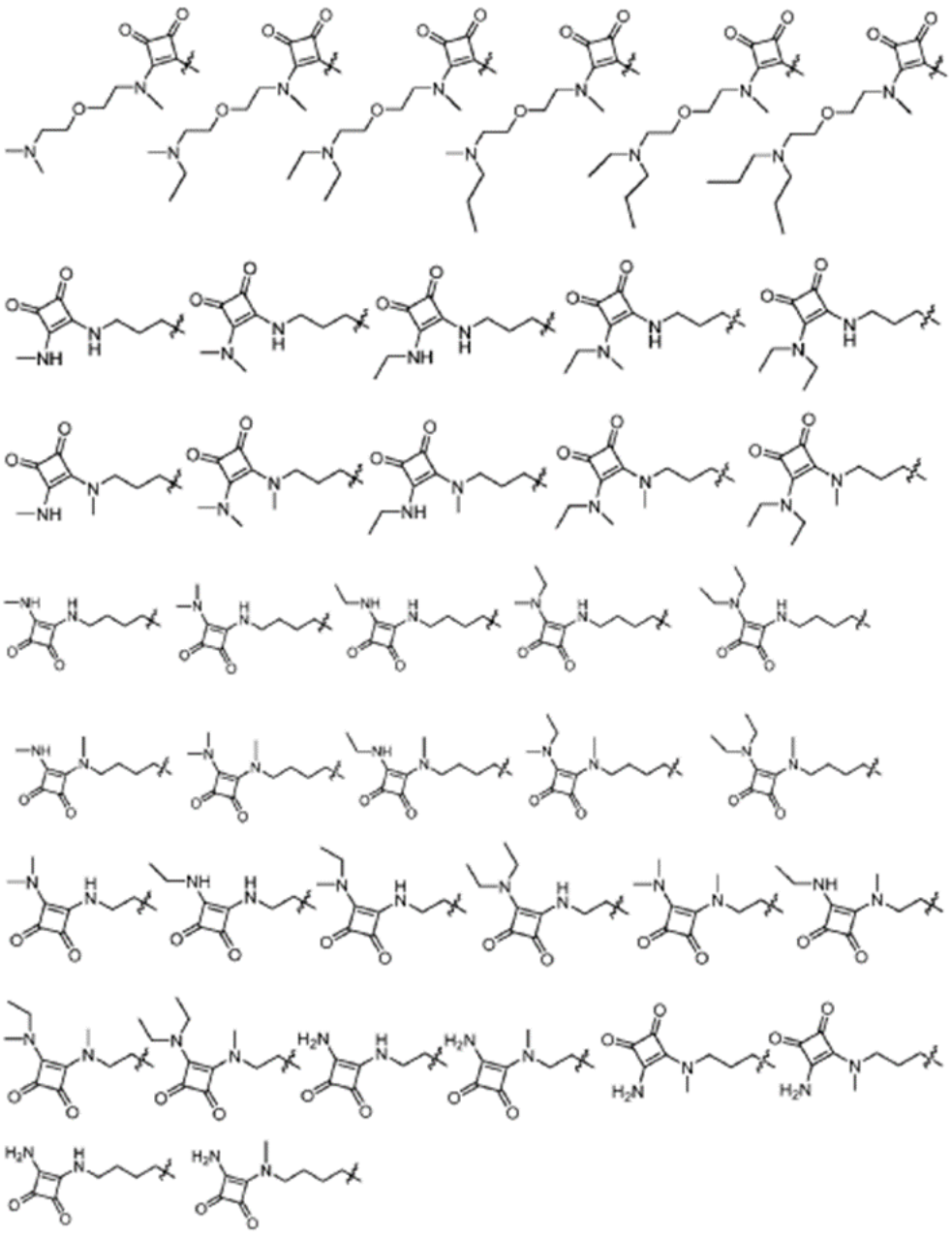


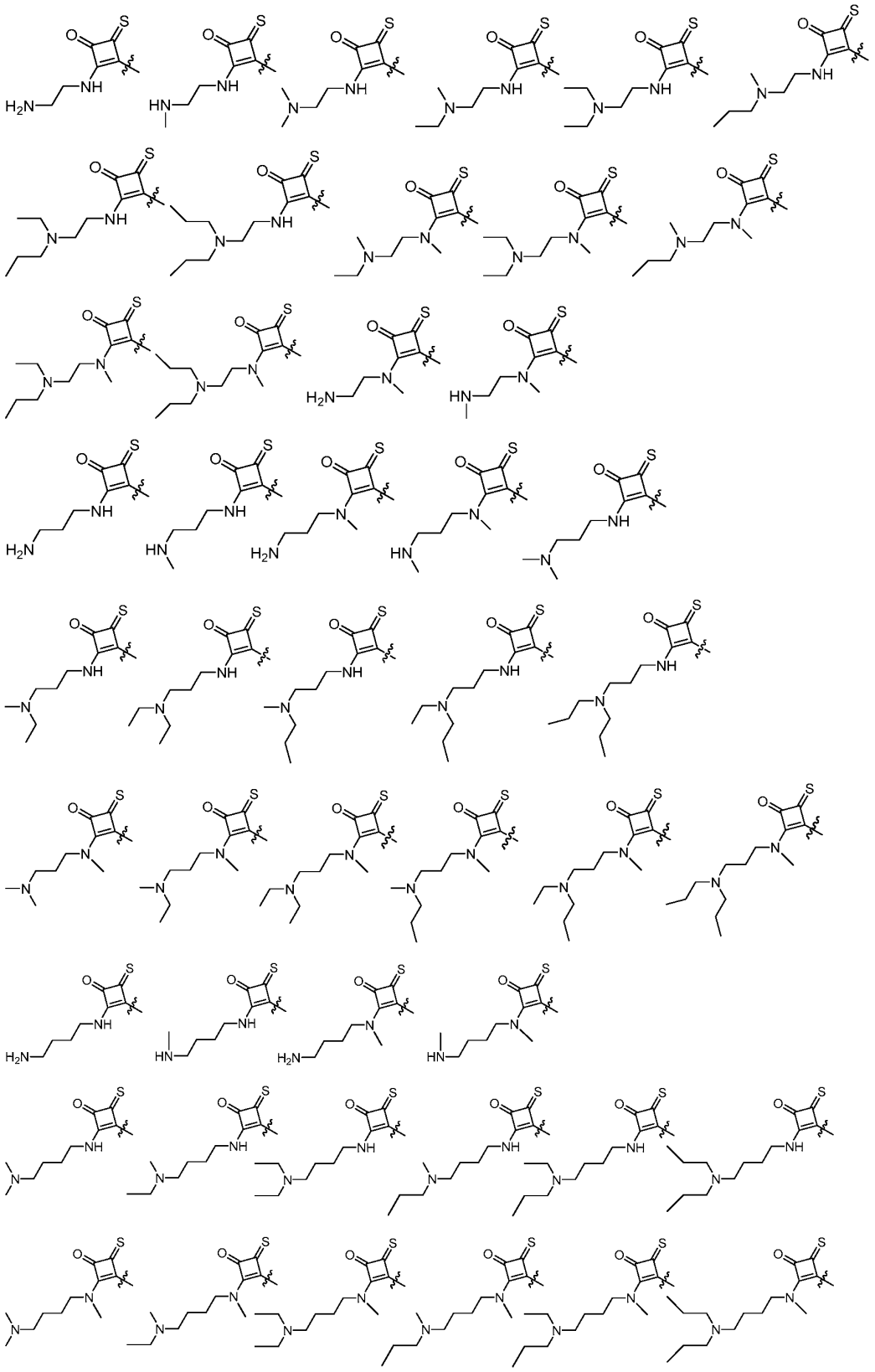


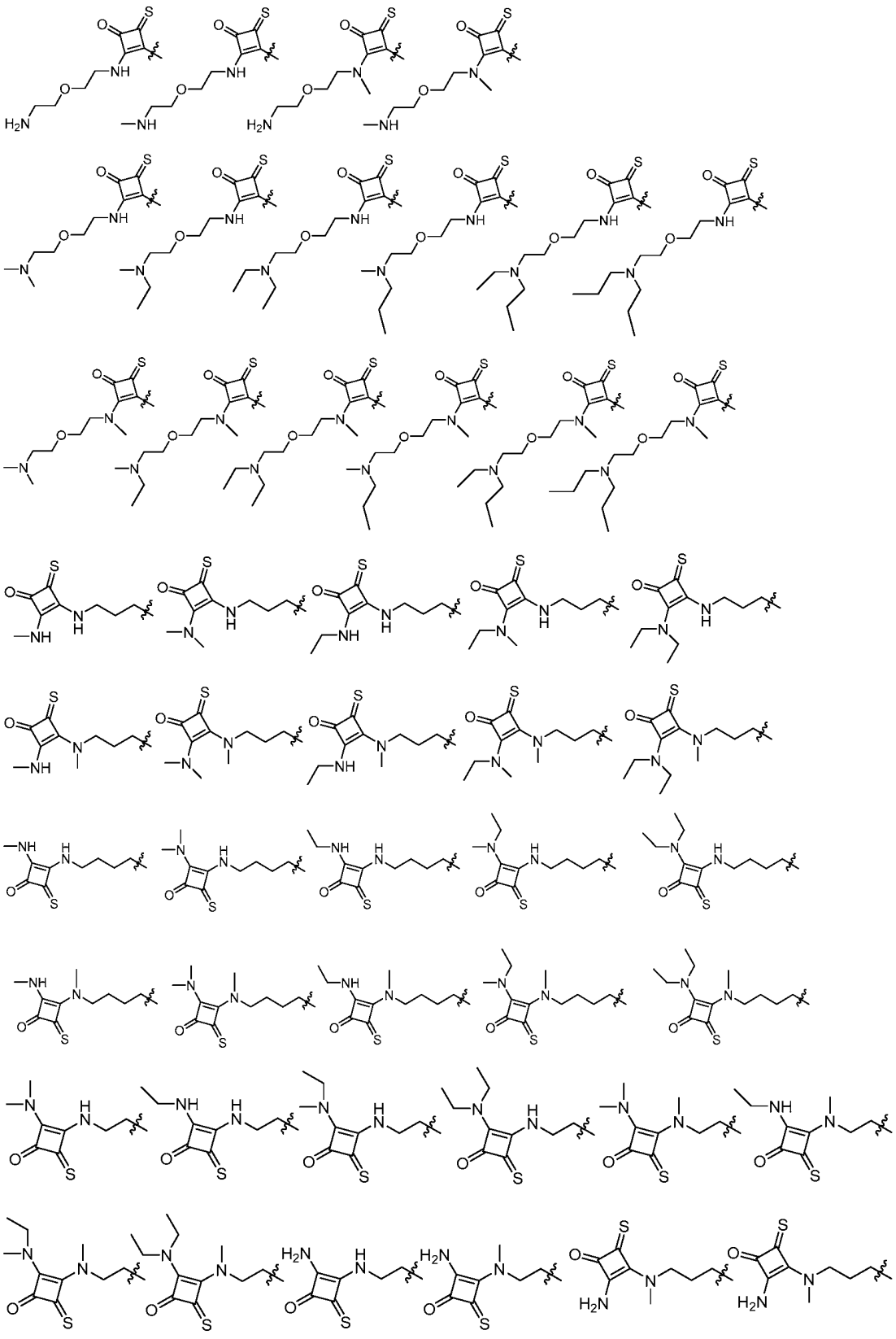
En algunas modalidades,  es seleccionado de cualquiera de los siguientes grupos

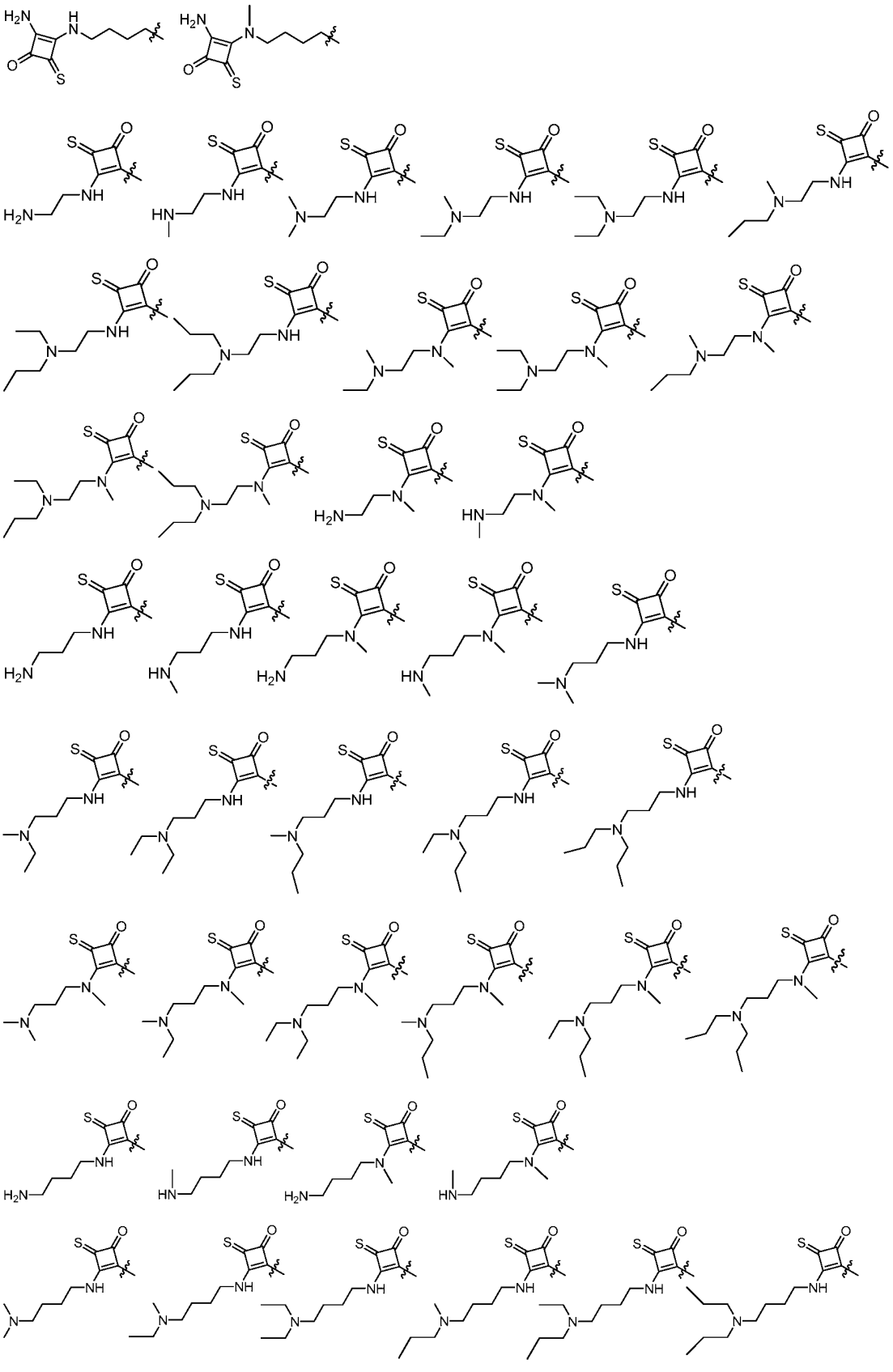


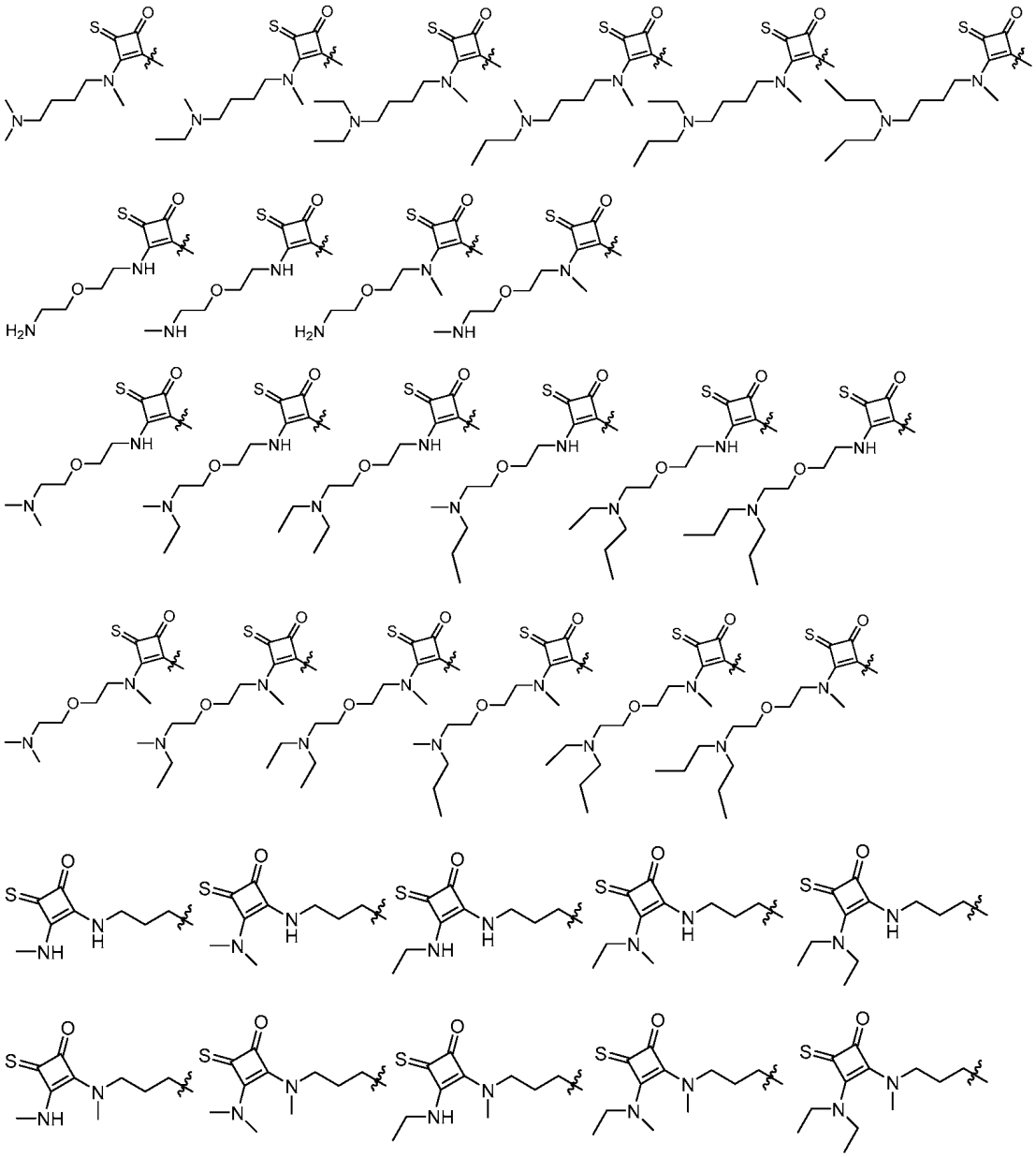


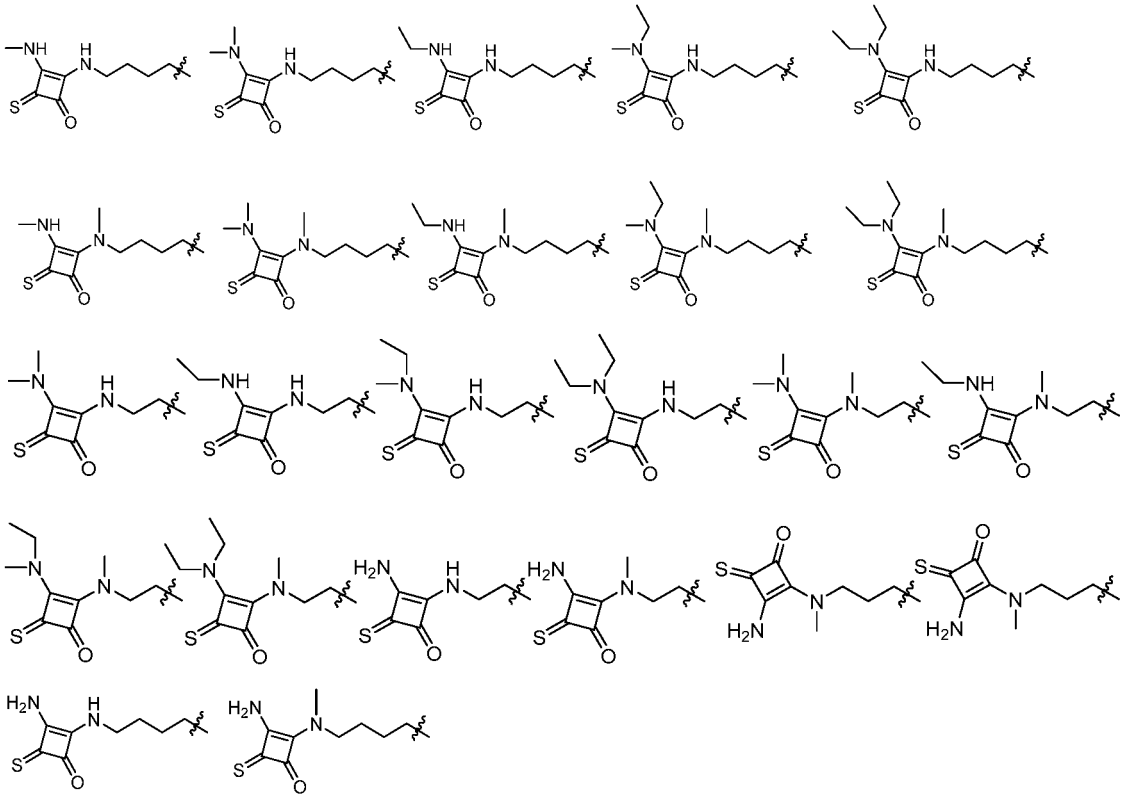


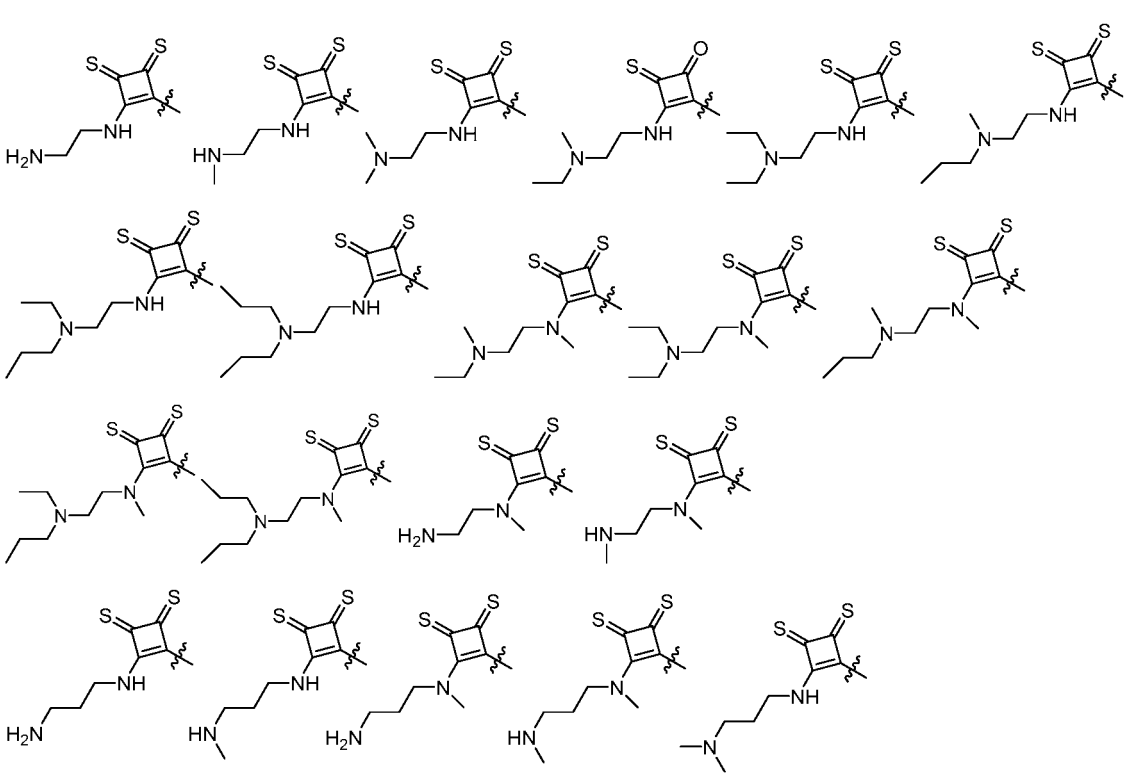


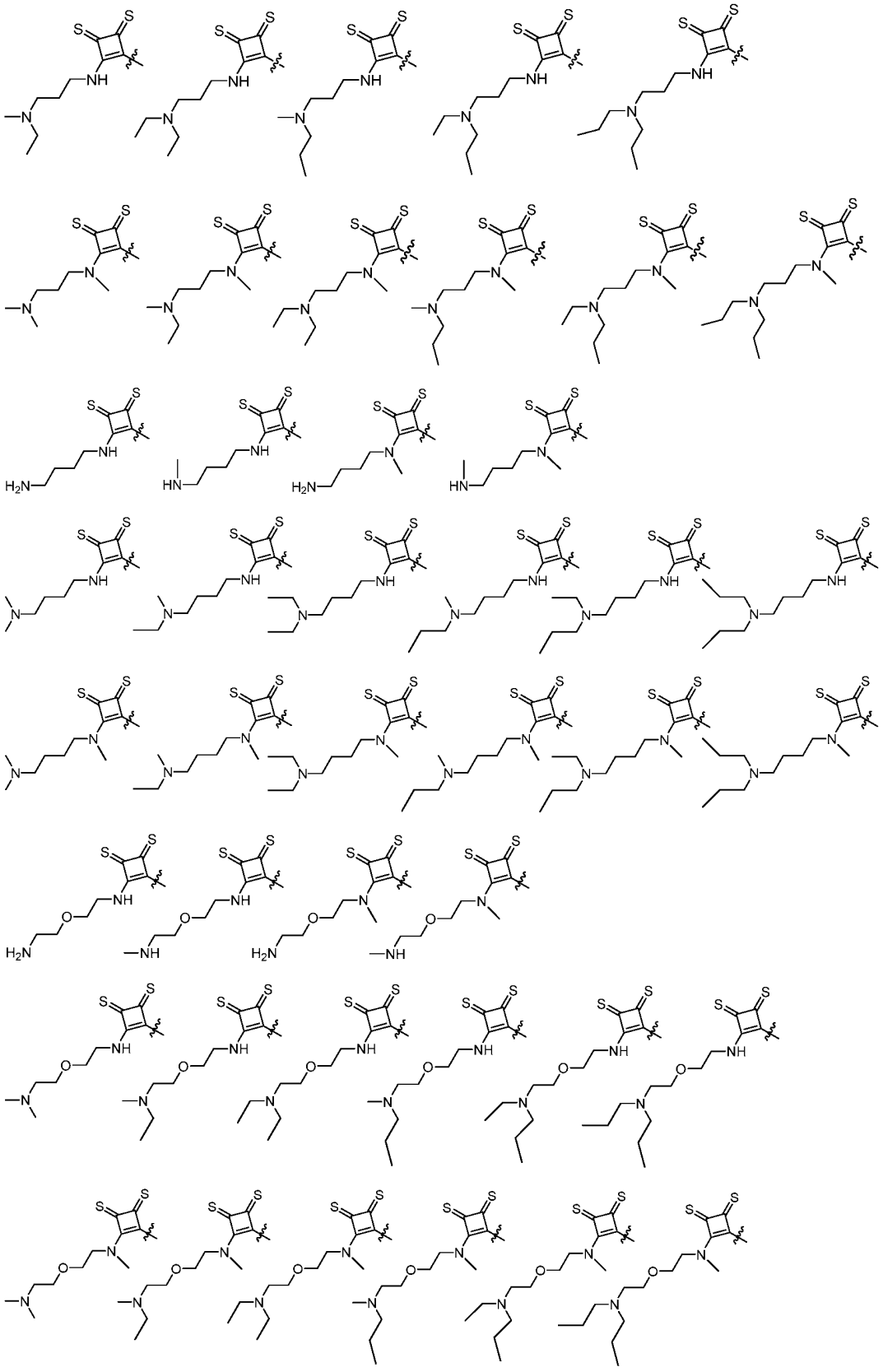


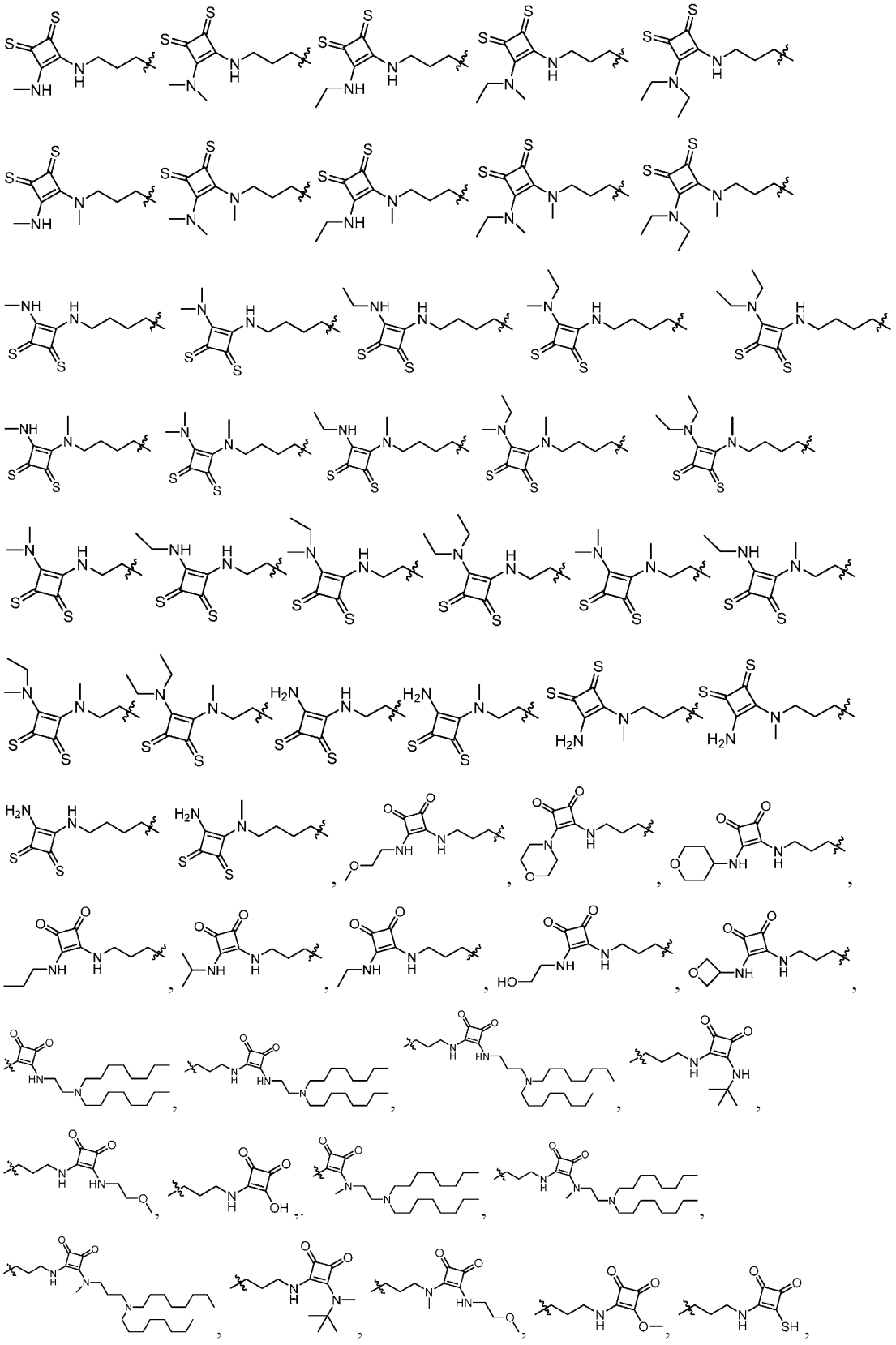


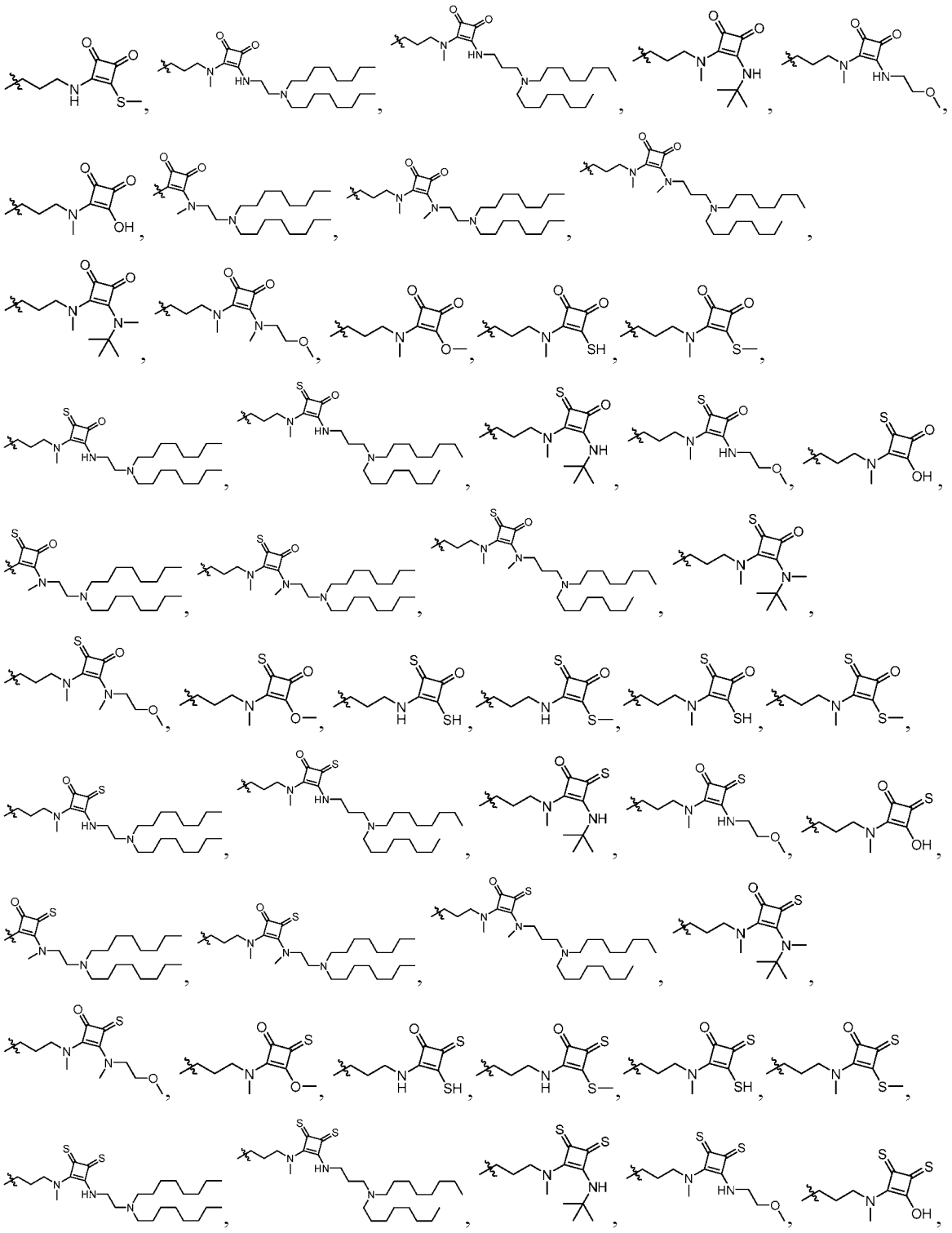


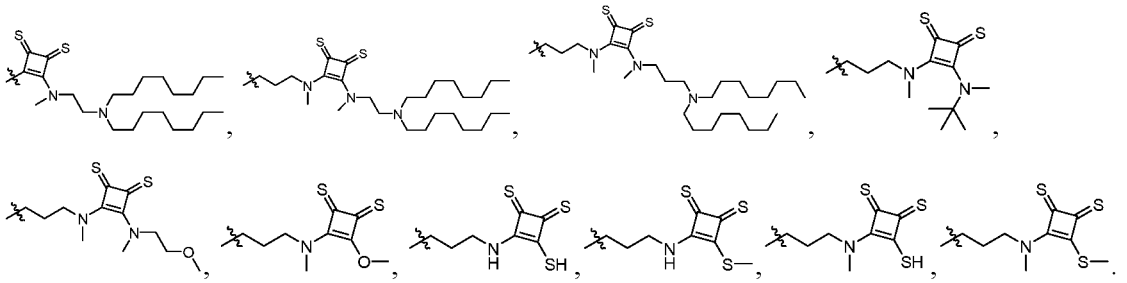




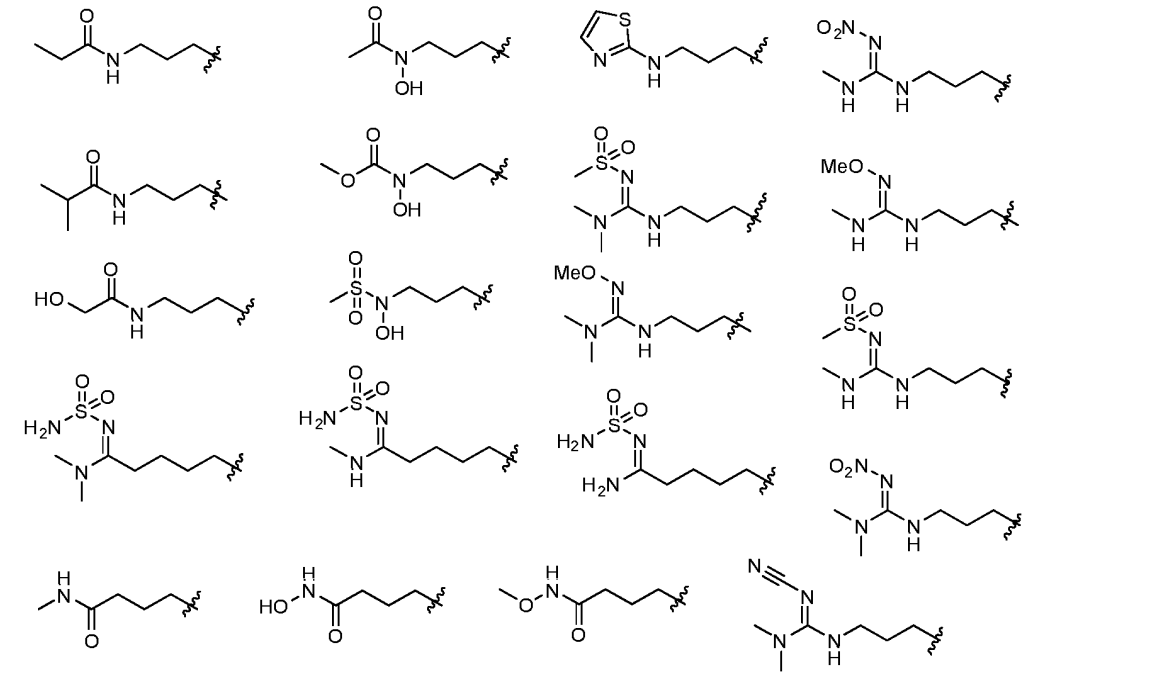


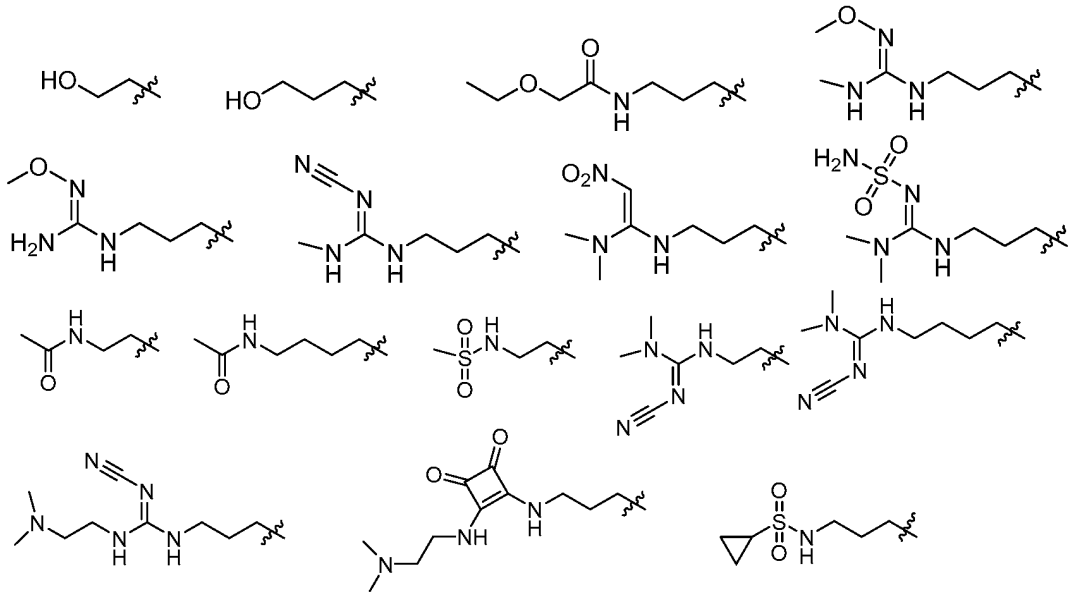


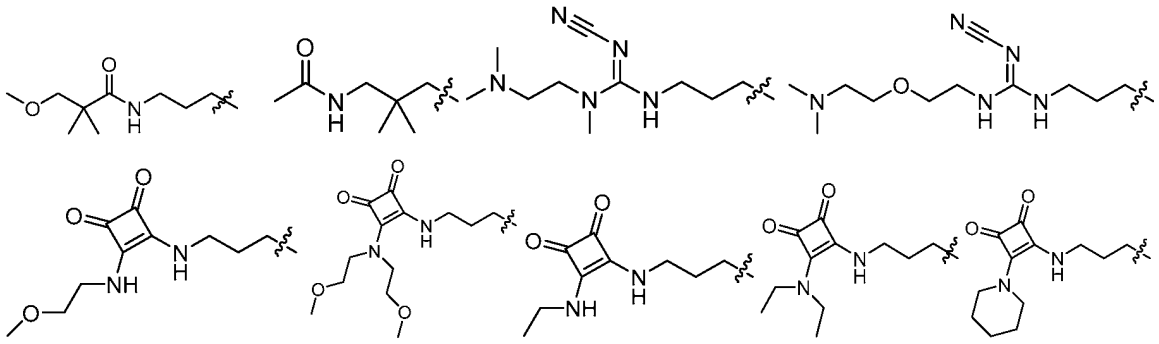


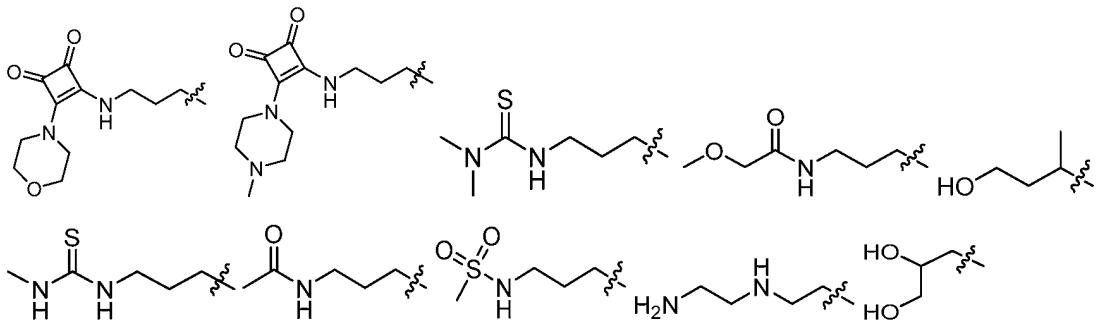


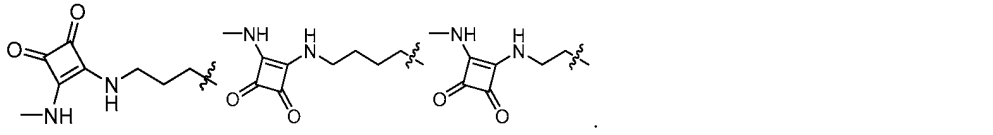
En algunas modalidades, R4 se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:

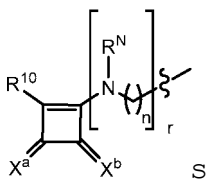




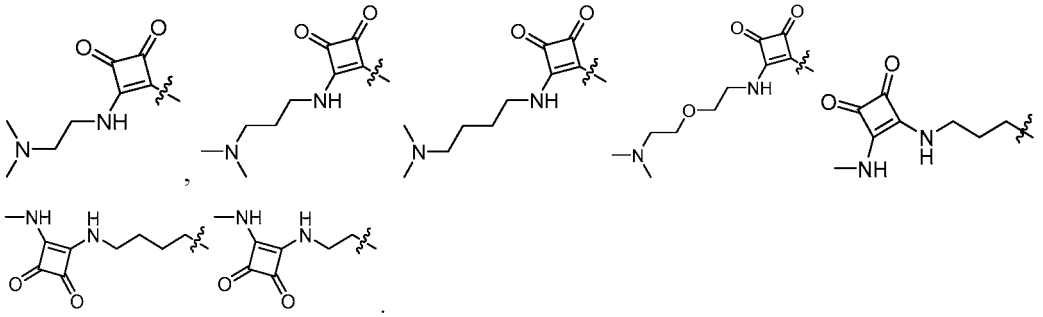




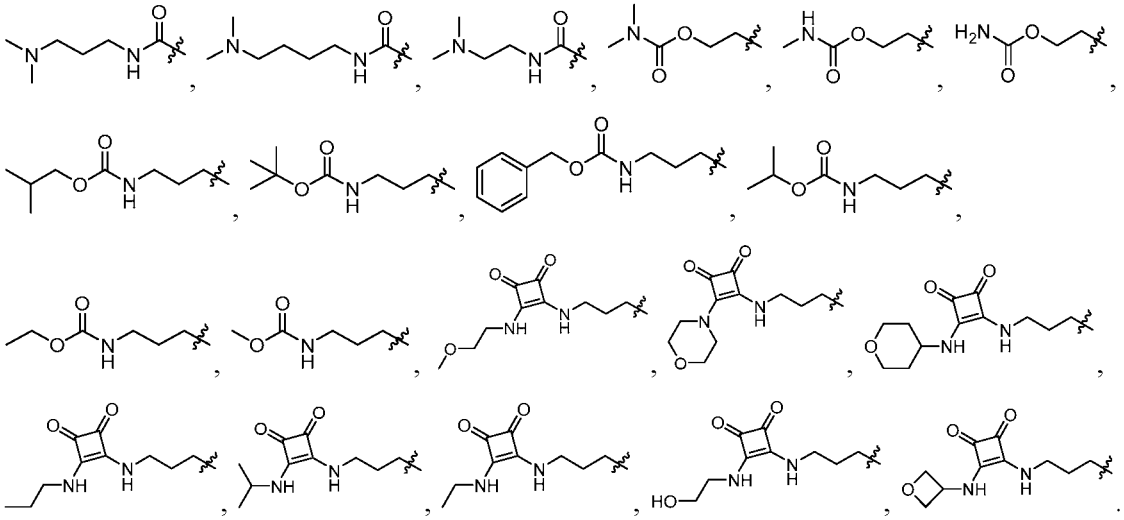


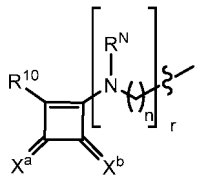
En algunas modalidades,  se selecciona de

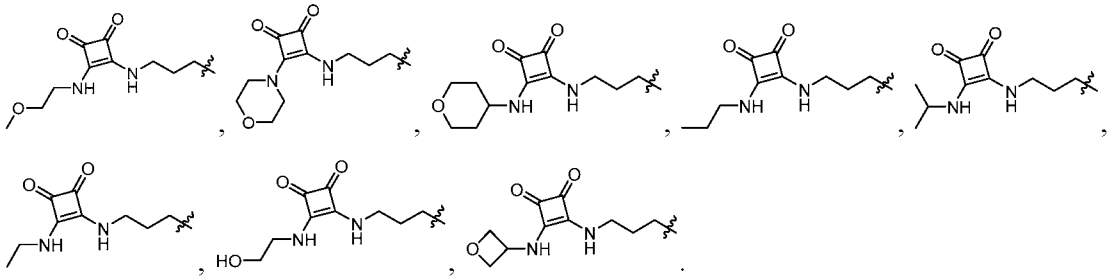
cualquiera de los siguientes grupos:

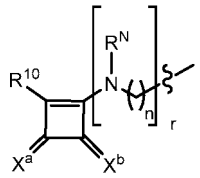


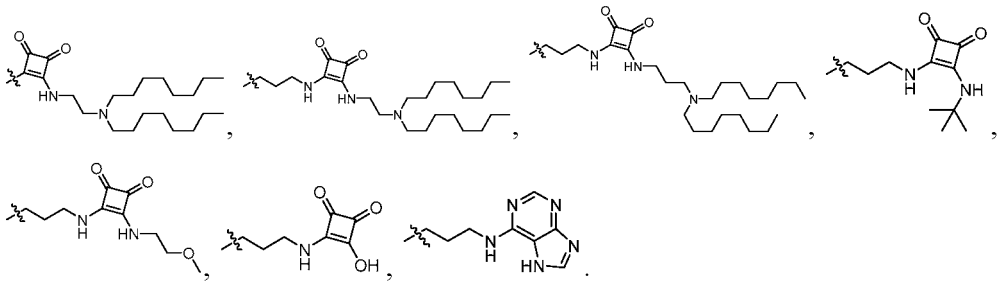
En algunas modalidades, R4 se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:



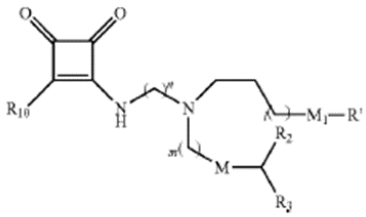
algunas modalidades,  se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:



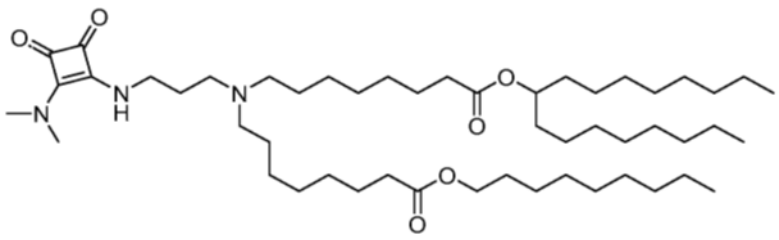
En algunas modalidades,  se selecciona de cualquiera de los siguientes grupos:



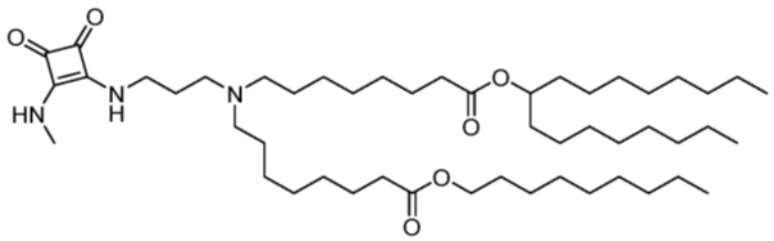
En una modalidad específica, el compuesto lipídico tiene la siguiente estructura:



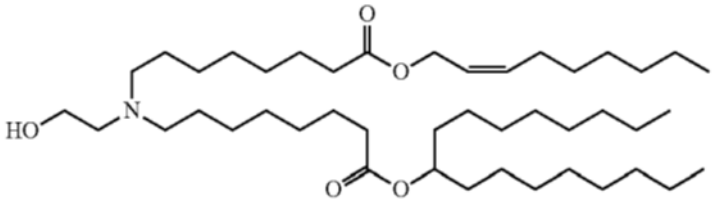
En una modalidad, R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, NH-heterociclilo y heterociclilo, en donde la porción alquílica del alquilamino y dialquilamino está opcionalmente sustituida con hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino y/o dialquilamino.En una modalidad, el compuesto lipídico catiónico tiene la siguiente estructura:



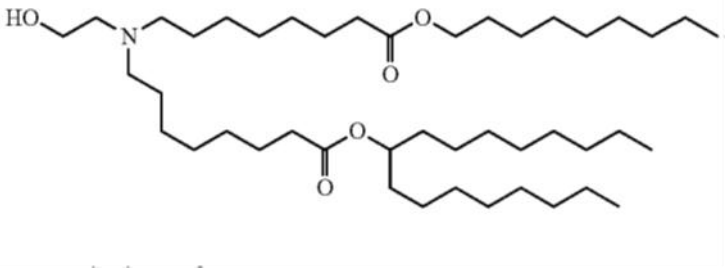
En otra modalidad, el compuesto lipídico catiónico tiene la siguiente estructura:



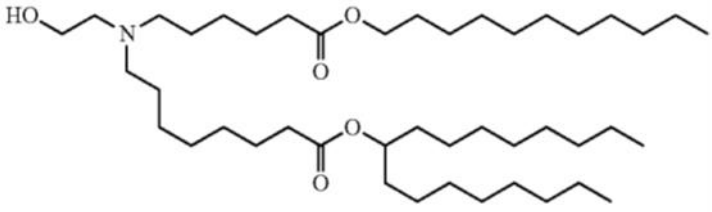
En otra modalidad más, el compuesto lipídico catiónico tiene la siguiente estructura:



En una modalidad, el compuesto lipídico catiónico tiene la siguiente estructura:

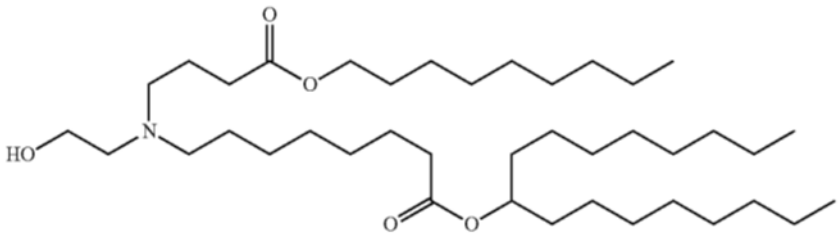


En otra modalidad, el compuesto lipídico catiónico tiene la siguiente estructura:

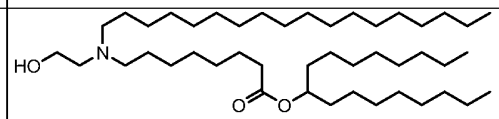
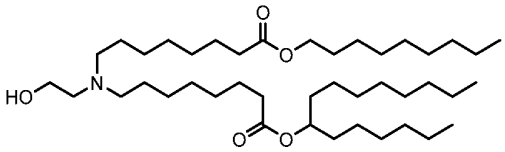
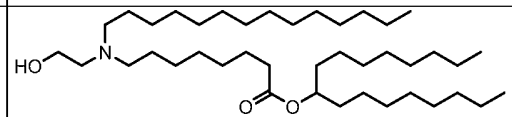
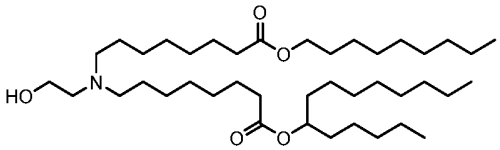
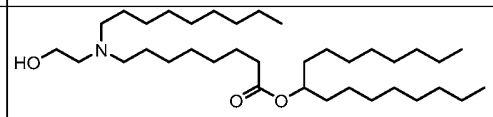
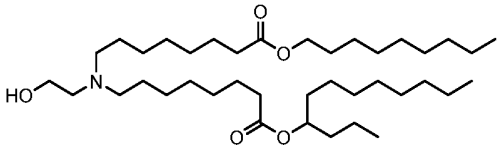


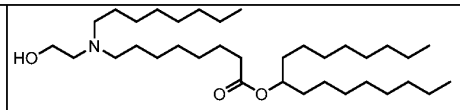
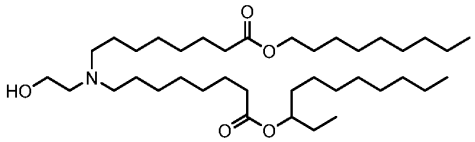
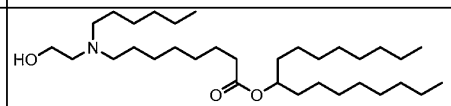
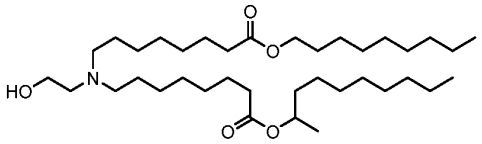
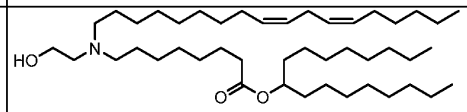
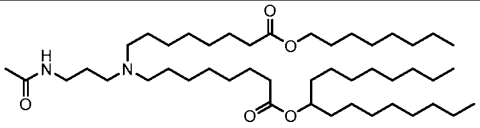
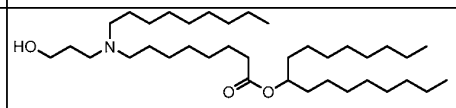
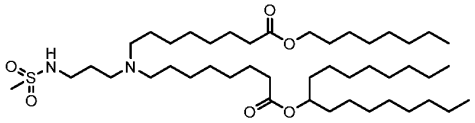
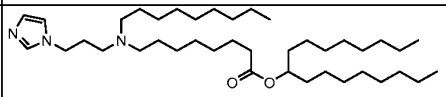
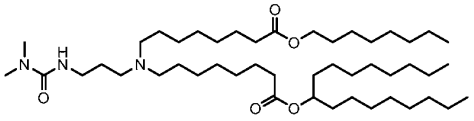
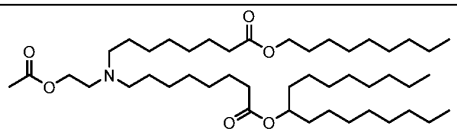
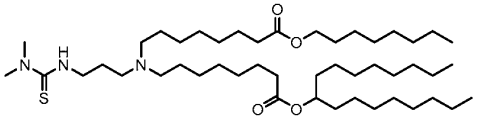
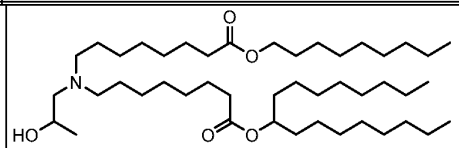
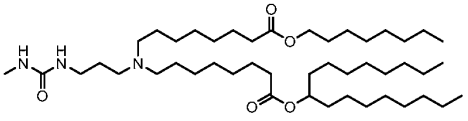
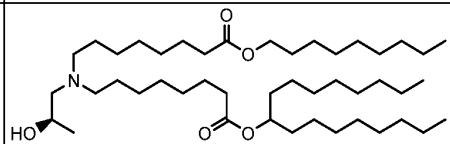
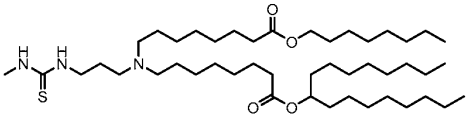
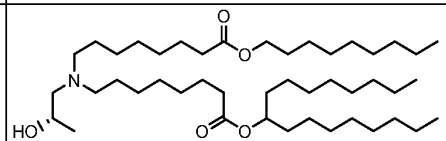
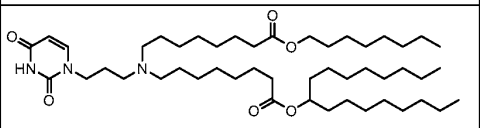
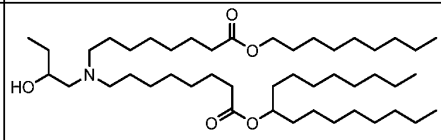
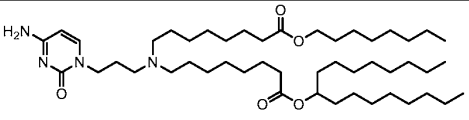
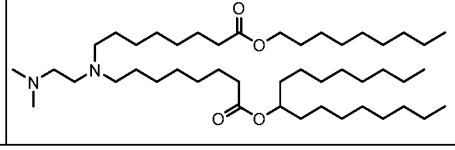
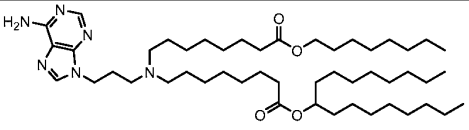
En otra modalidad más, el compuesto lipídico

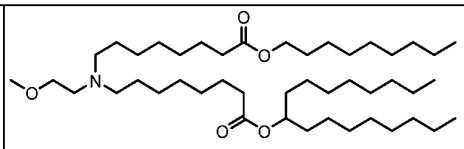
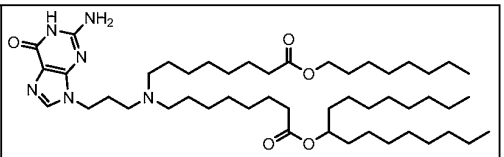
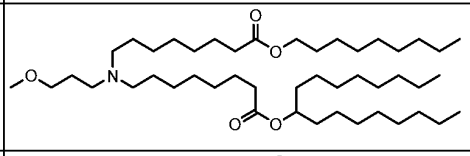
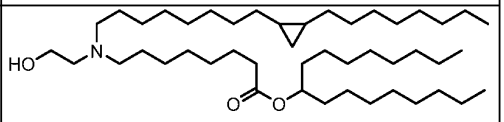
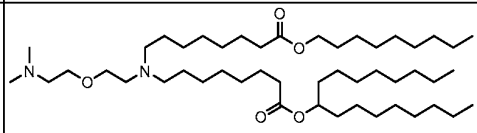
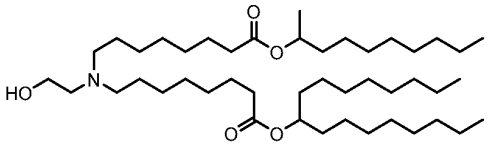
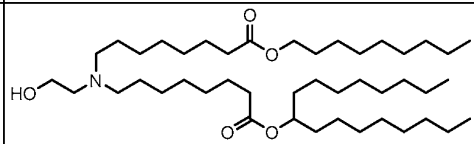
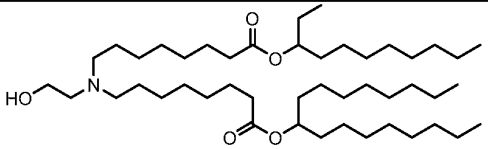
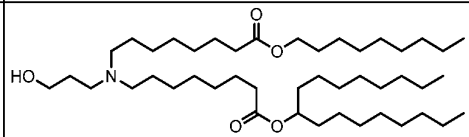
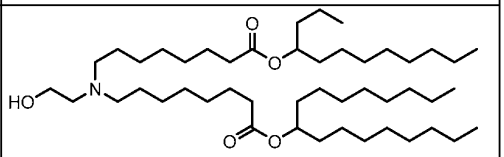
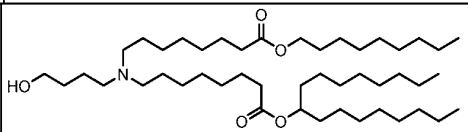
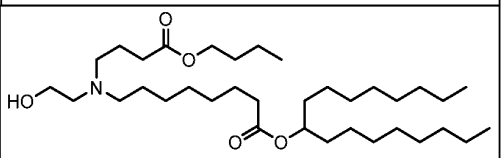
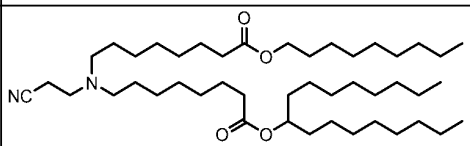
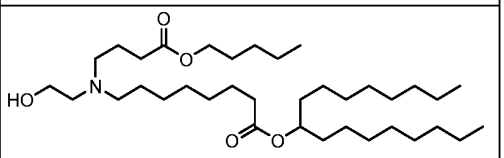
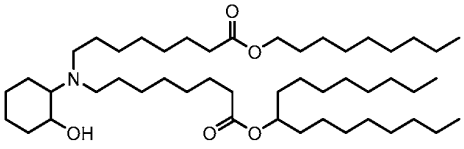
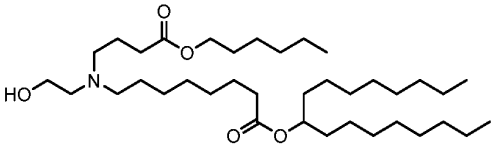
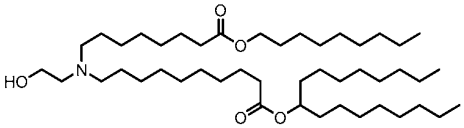
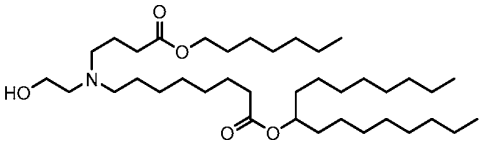
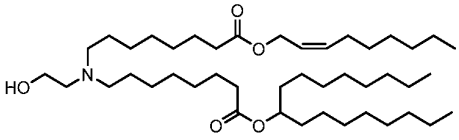
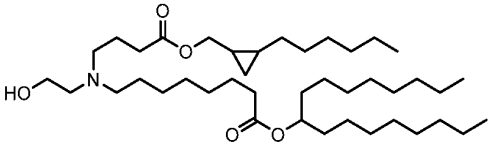
catiónico tiene la siguiente estructura:

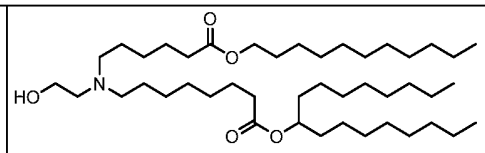
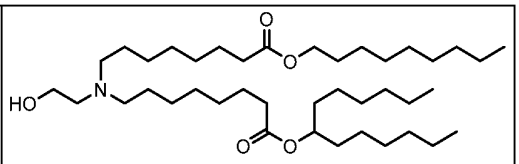
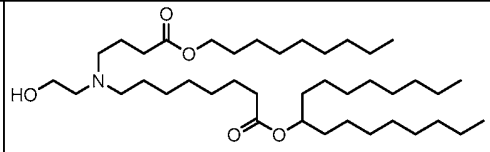
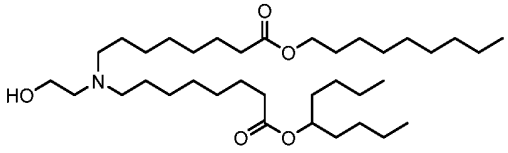
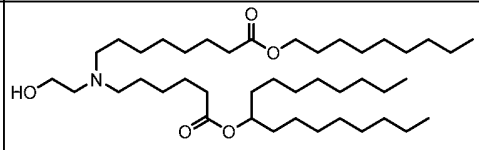
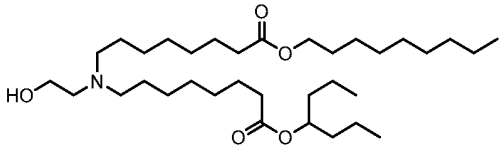
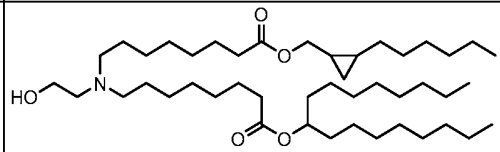
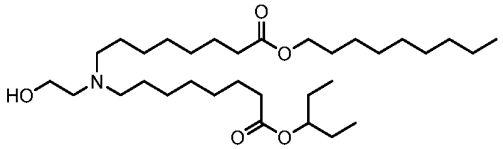
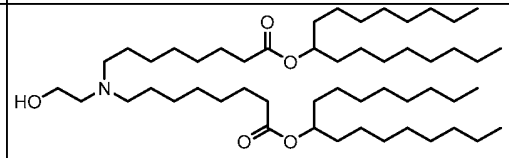
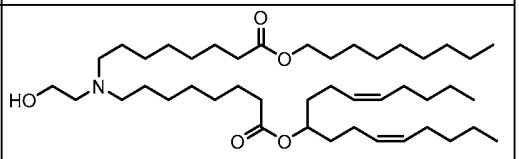
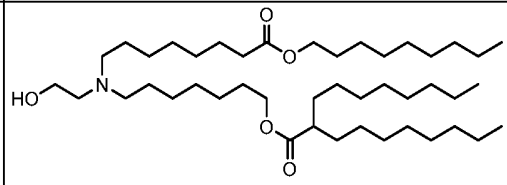
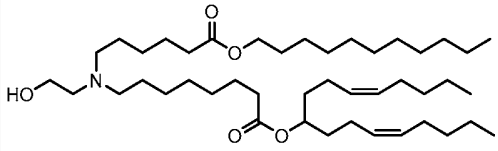
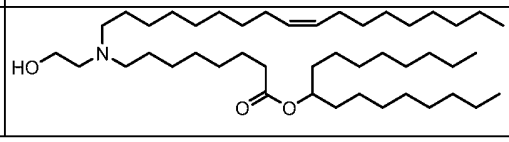


En algunas modalidades, el lípido catiónico tiene una de las siguientes estructuras:

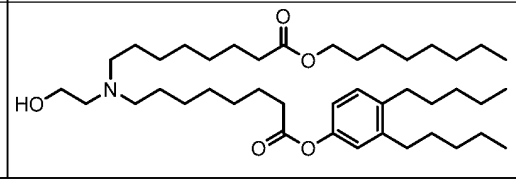
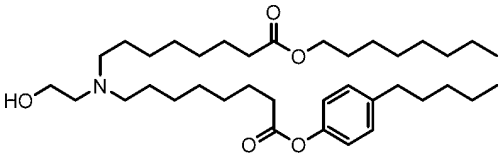
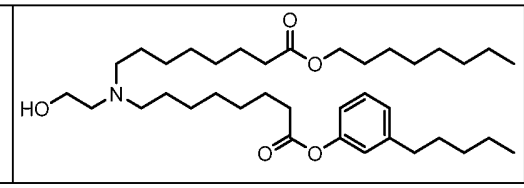
Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
1		32	
2		33	
3		34	

4		35	
5		36	
6		37	
7		38	
8		39	
9		40	
10		41	
11		42	
12		43	
13		44	
14		45	

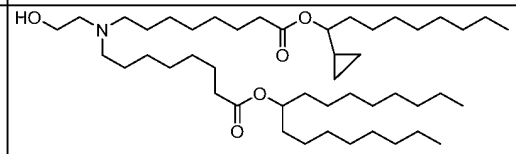
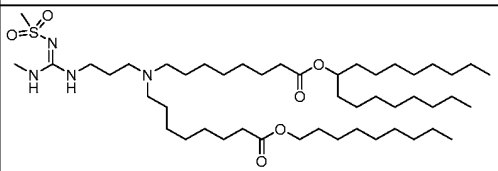
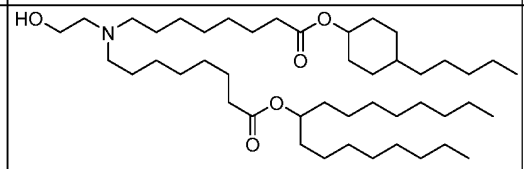
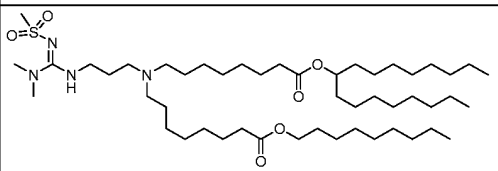
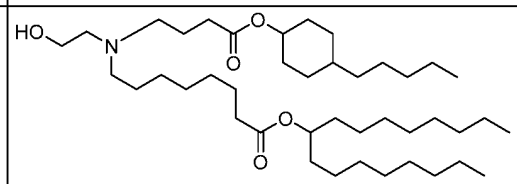
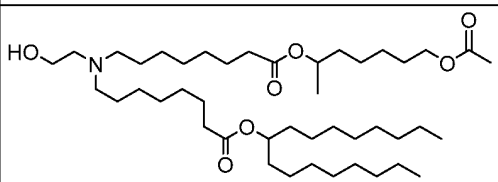
15		46	
16		47	
17		48	
18		49	
19		50	
20		51	
21		52	
22		53	
23		54	
24		55	

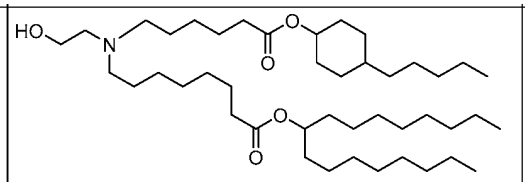
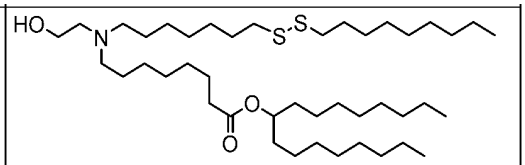
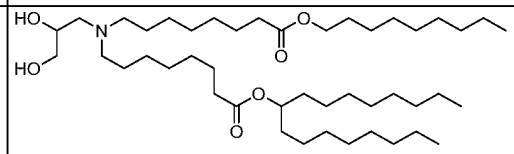
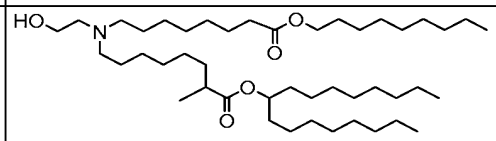
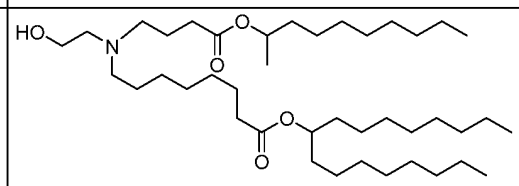
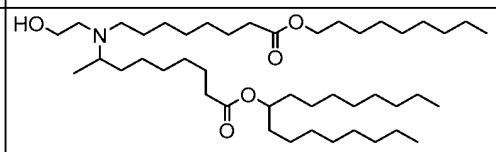
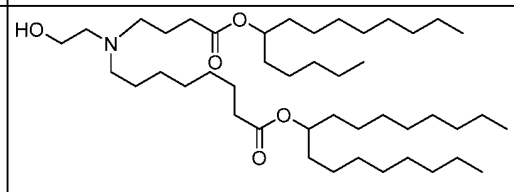
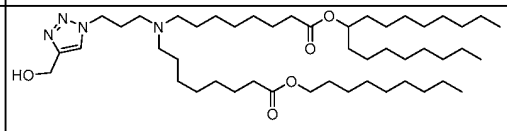
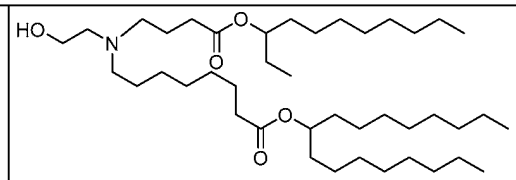
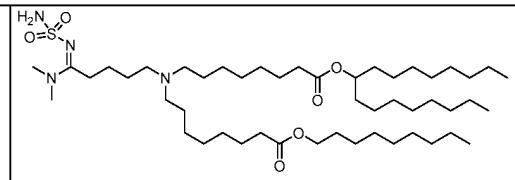
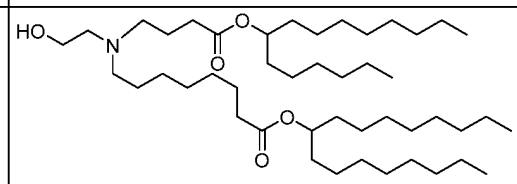
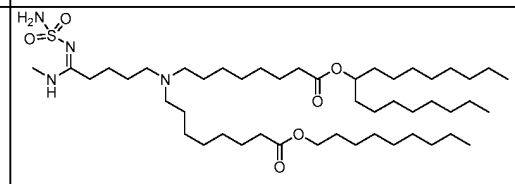
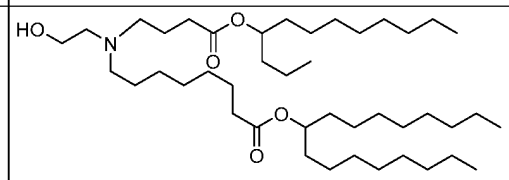
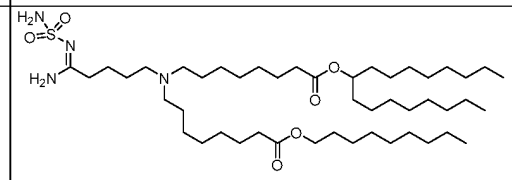
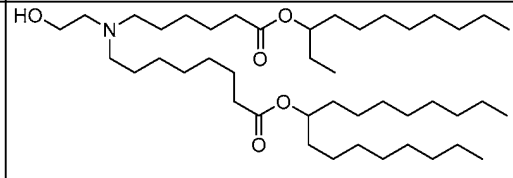
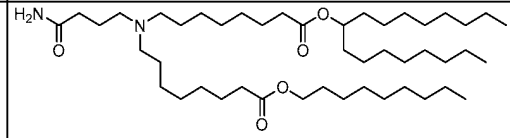
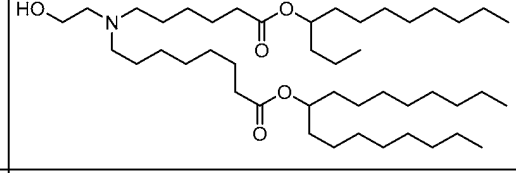
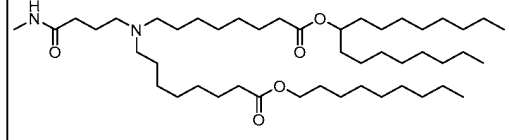
25		56	
26		57	
27		58	
28		59	
29		60	
30		61	
31			

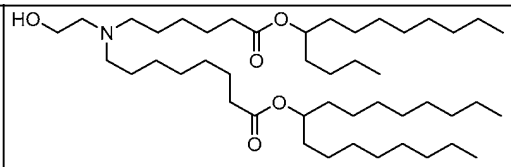
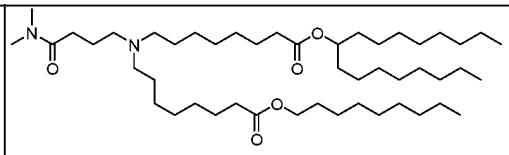
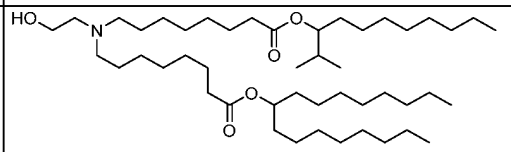
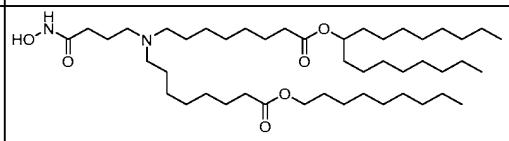
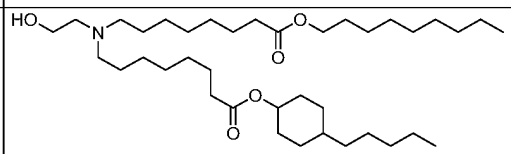
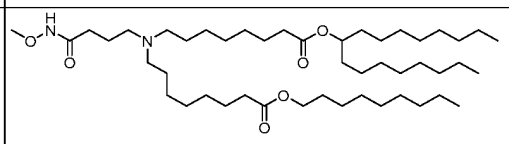
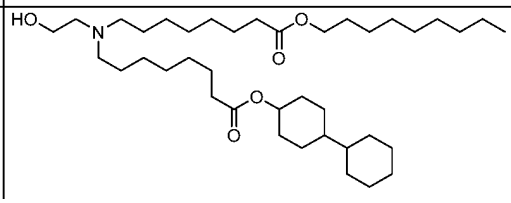
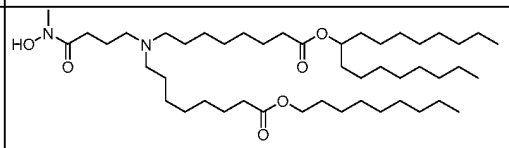
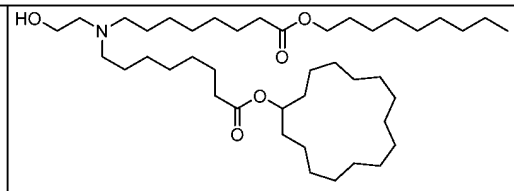
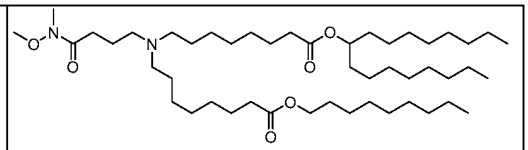
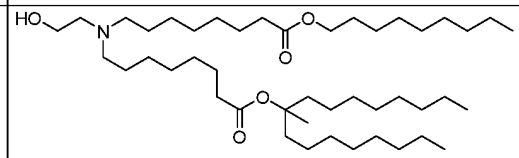
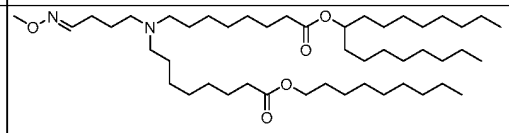
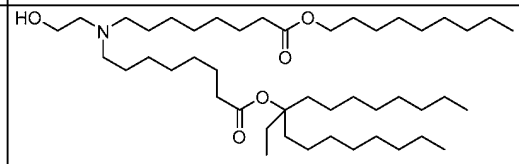
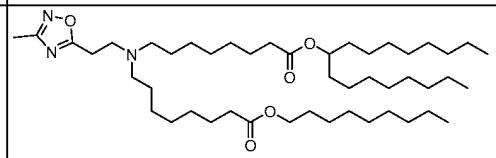
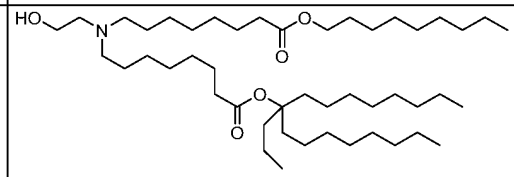
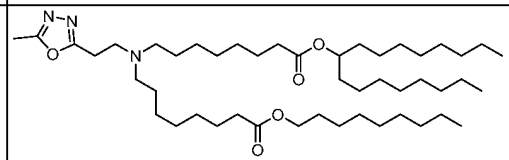
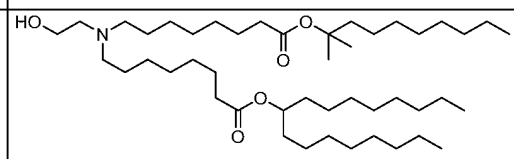
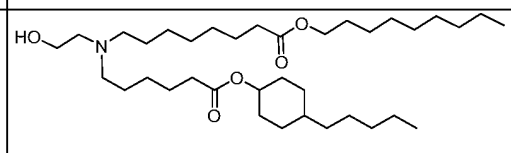
En modalidades adicionales, el lípido catiónico tiene una de las siguientes estructuras:

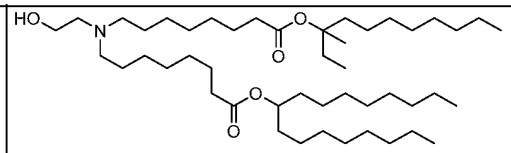
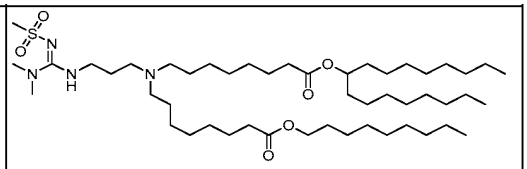
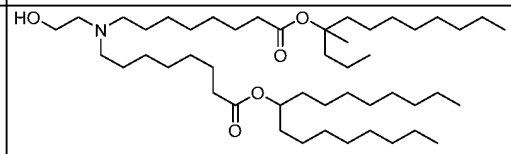
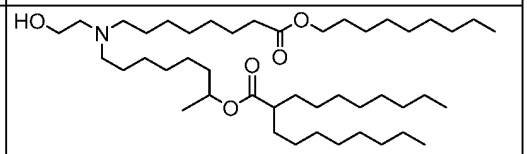
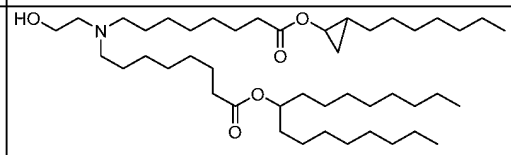
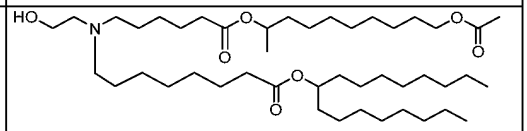
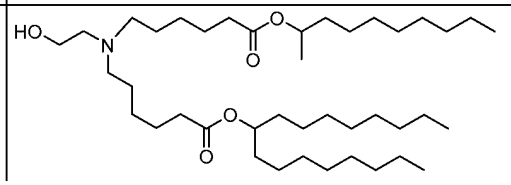
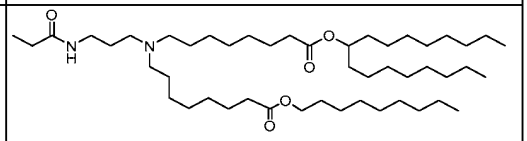
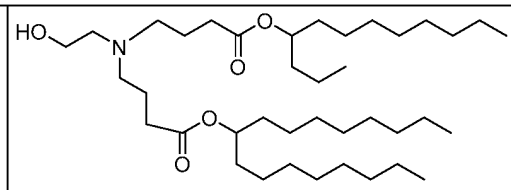
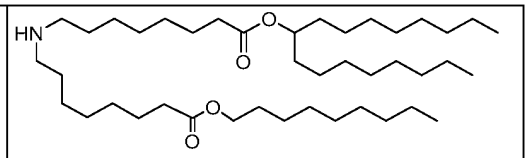
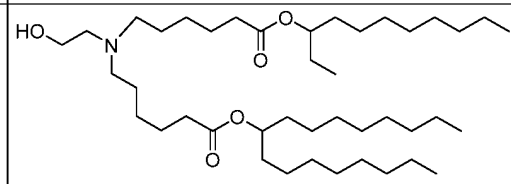
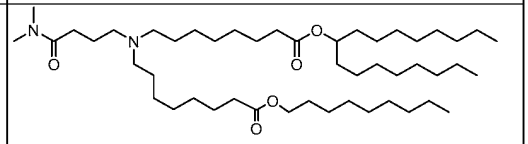
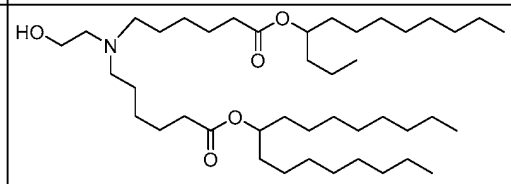
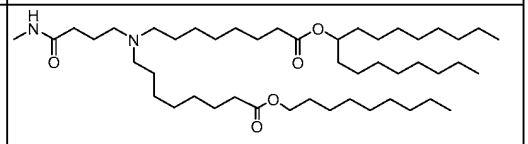
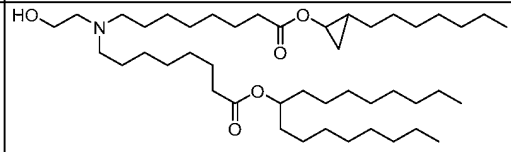
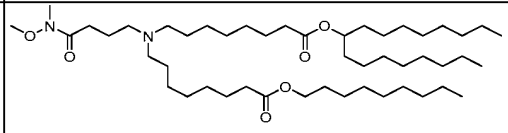
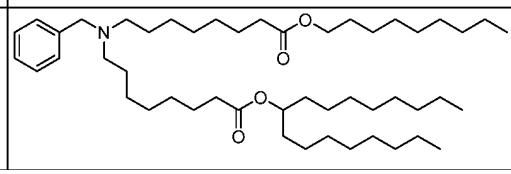
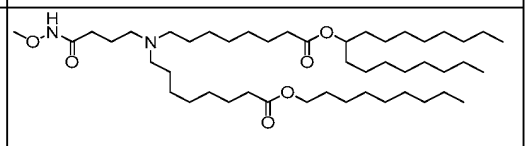
Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
62		64	
63			

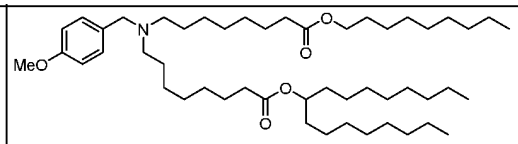
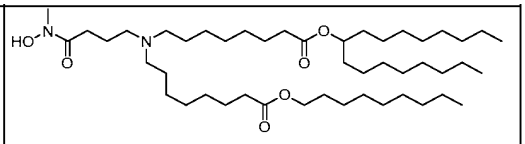
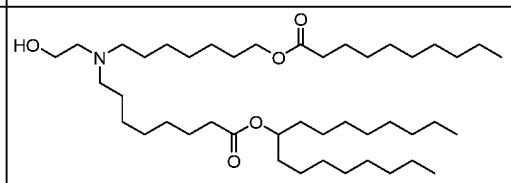
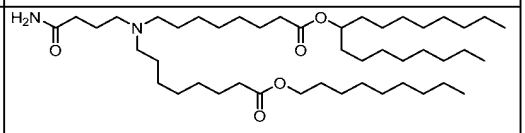
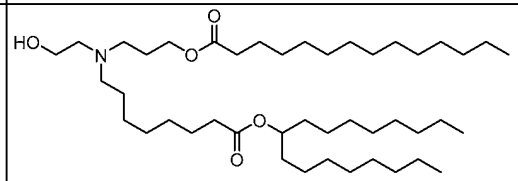
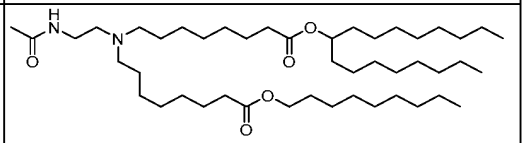
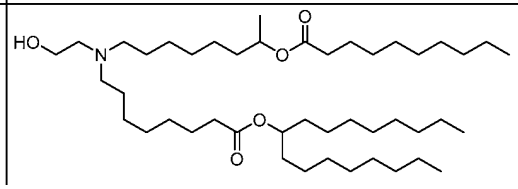
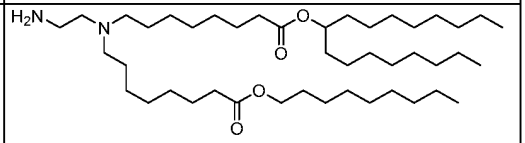
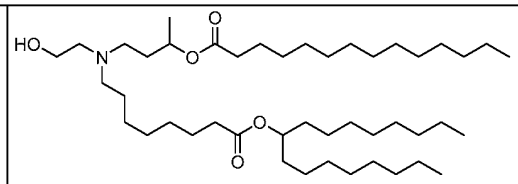
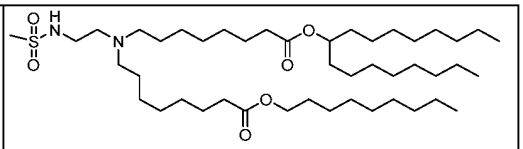
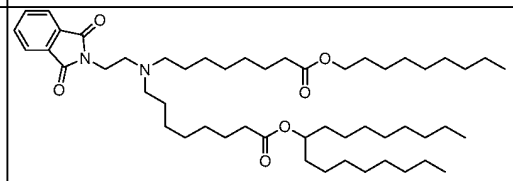
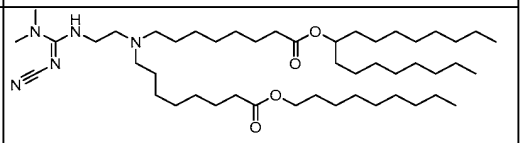
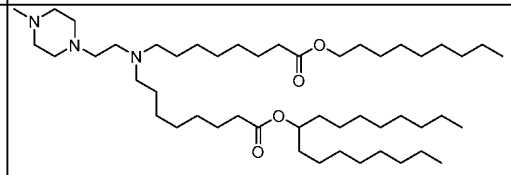
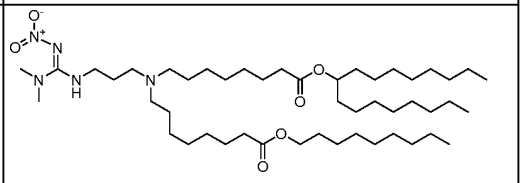
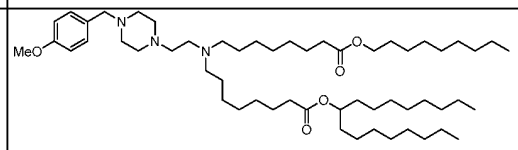
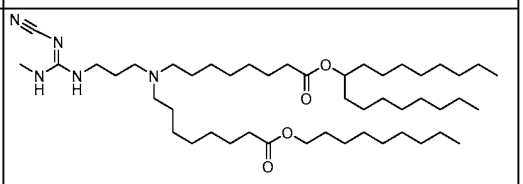
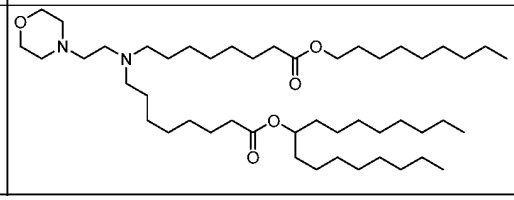
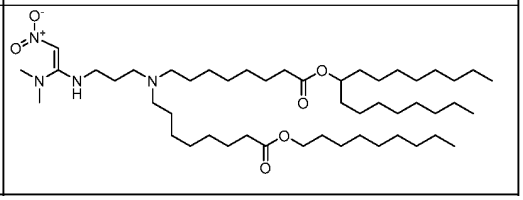
En algunas modalidades, el lípido catiónico tiene una de las siguientes estructuras:

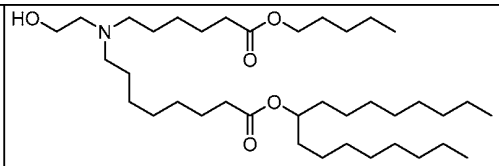
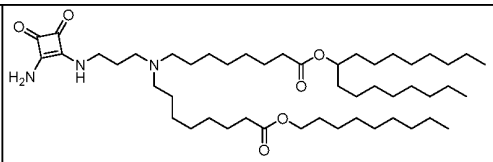
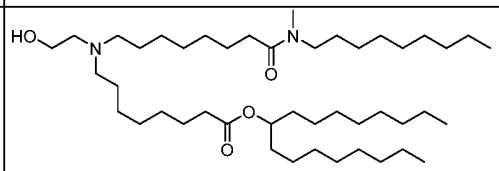
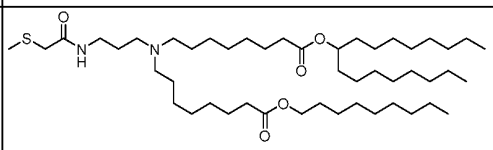
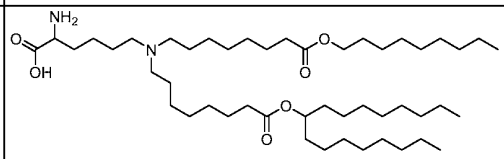
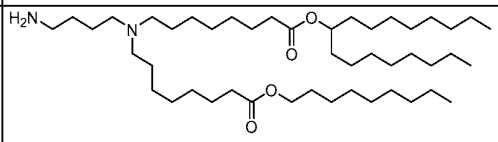
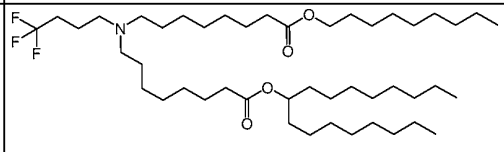
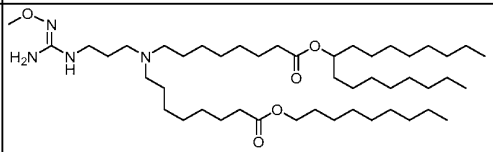
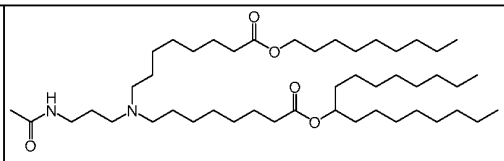
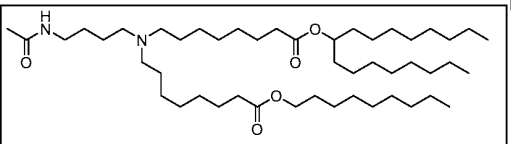
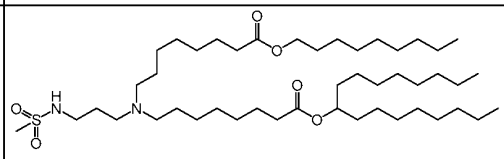
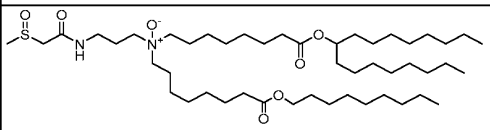
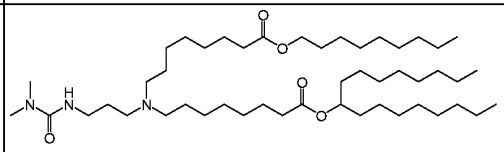
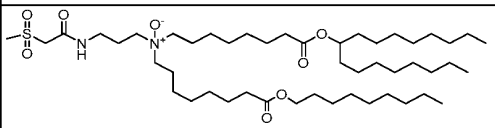
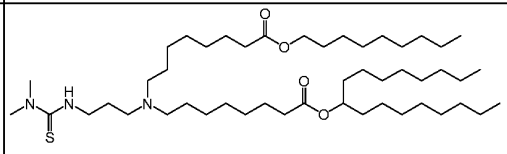
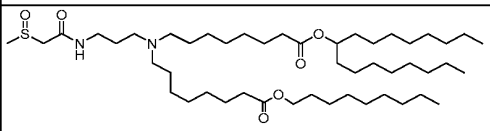
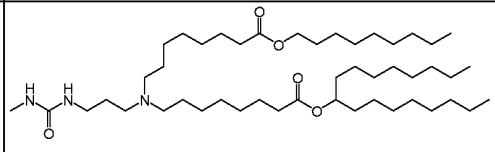
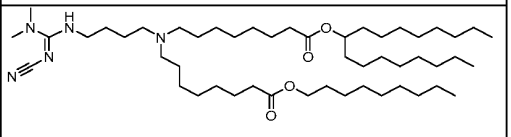
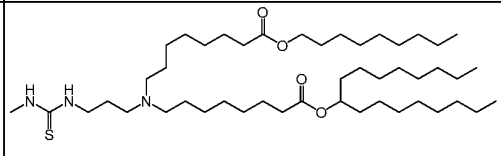
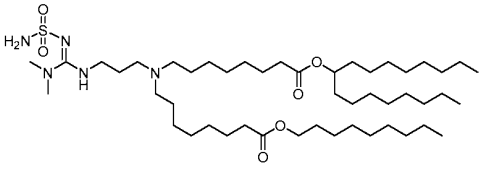
Cpd	Estructura	Cpd	Estructura
65		212	
66		213	
67		214	

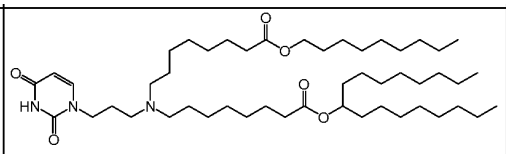
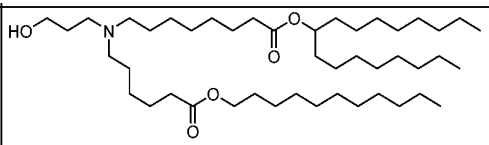
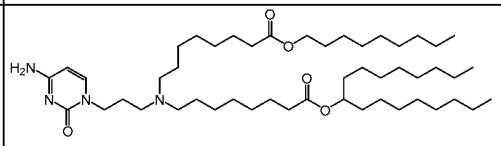
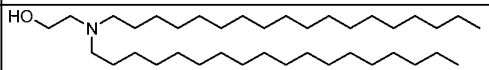
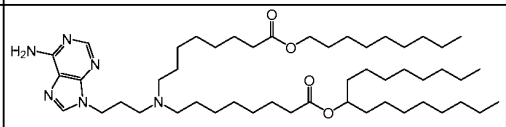
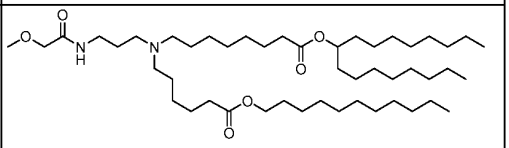
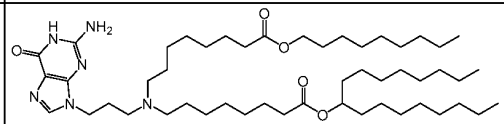
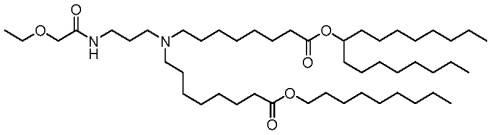
68		215	
69		216	
70		217	
71		218	
72		219	
73		220	
74		221	
75		222	
76		223	

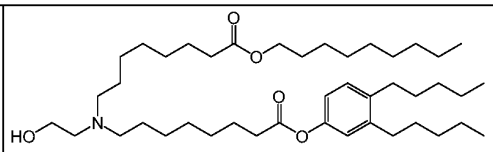
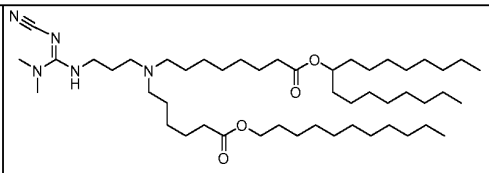
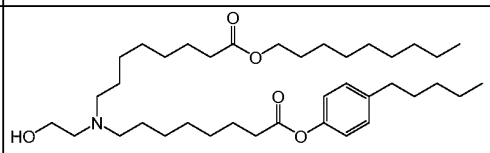
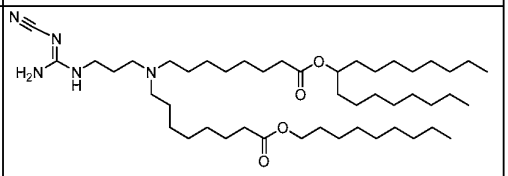
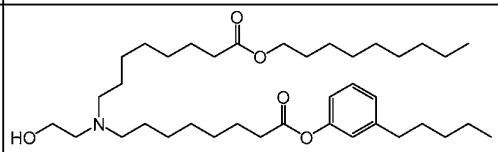
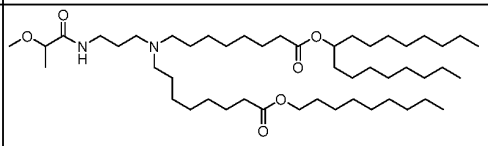
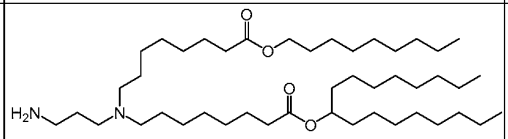
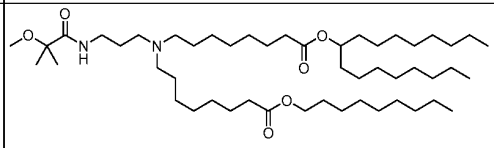
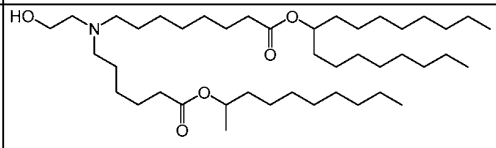
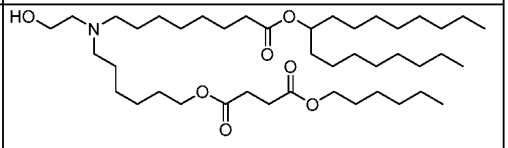
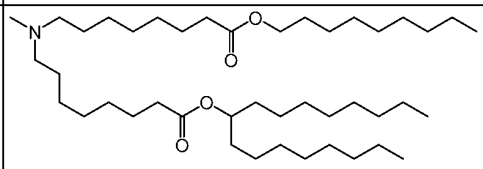
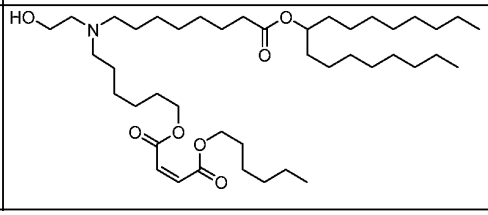
77		224	
78		225	
79		226	
80		227	
81		228	
82		229	
83		230	
84		231	
85		232	

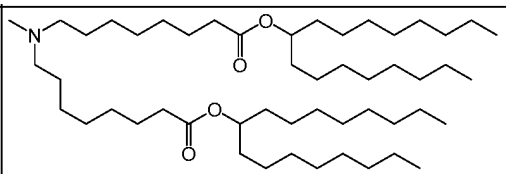
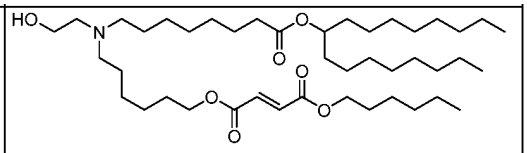
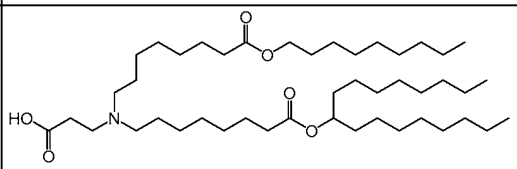
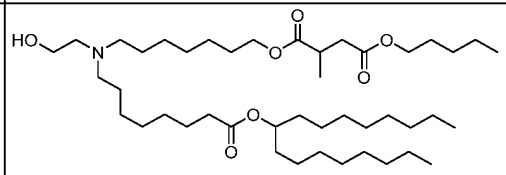
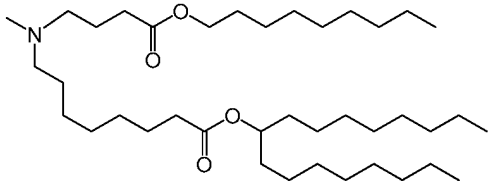
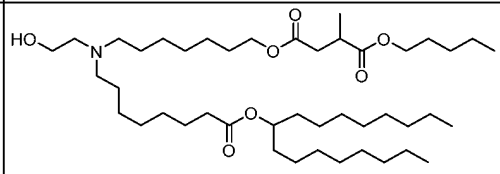
86		233	
87		234	
88		235	
89		236	
90		237	
91		238	
92		239	
93		240	
94		241	

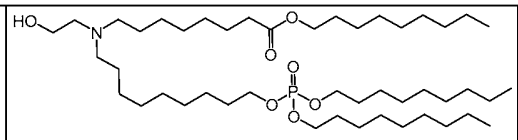
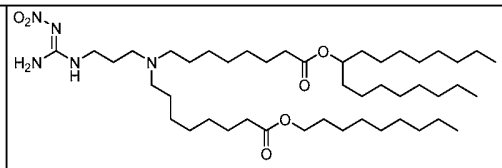
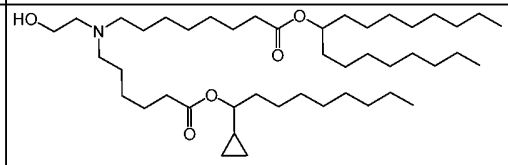
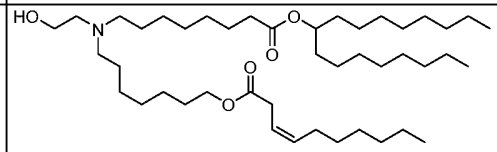
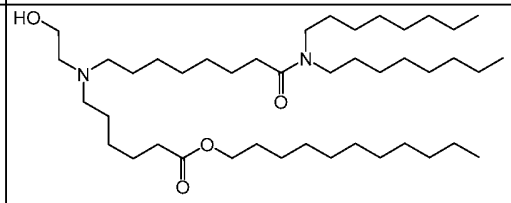
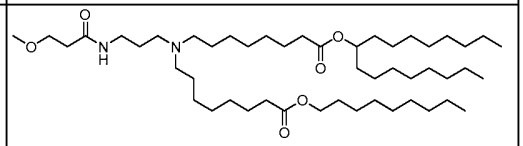
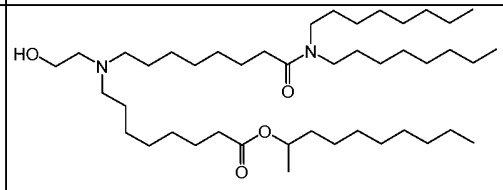
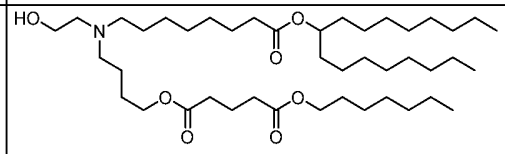
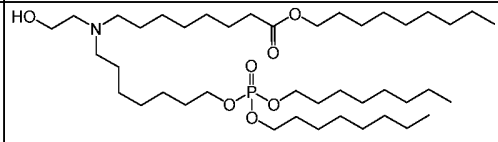
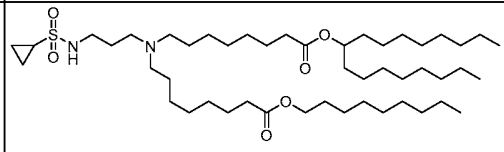
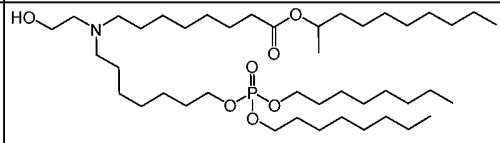
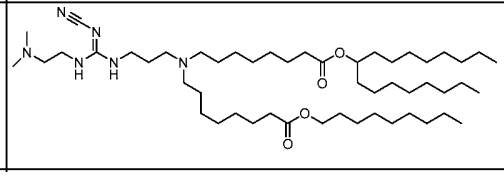
95		242	
96		243	
97		244	
98		245	
99		246	
100		247	
101		248	
102		249	
103		250	

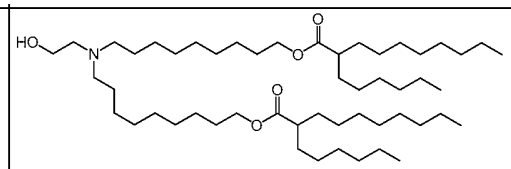
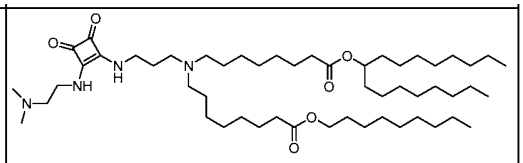
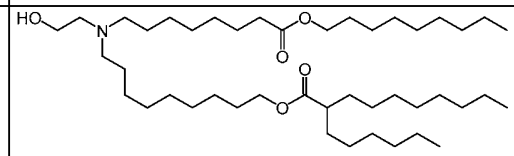
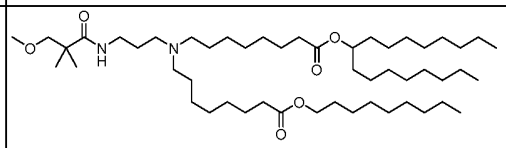
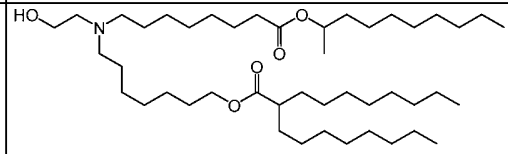
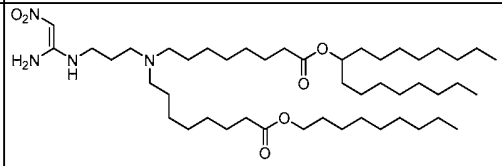
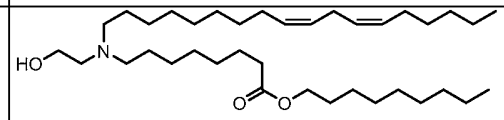
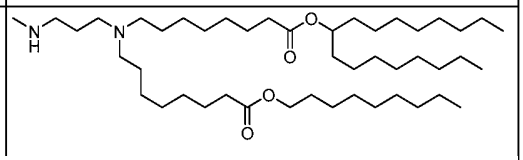
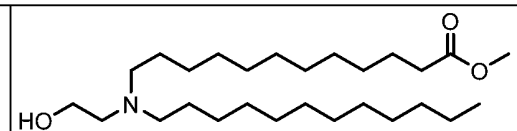
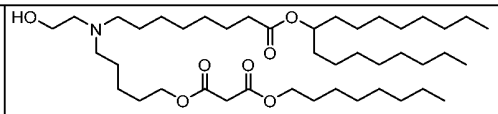
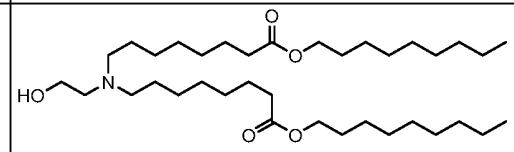
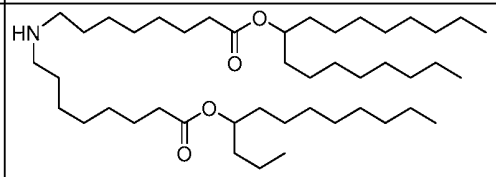
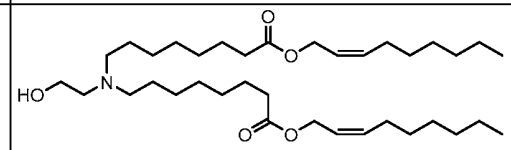
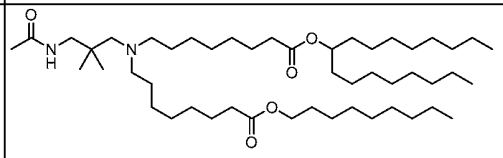
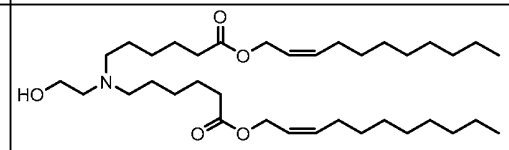
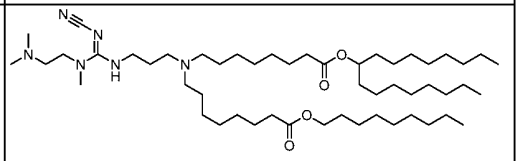
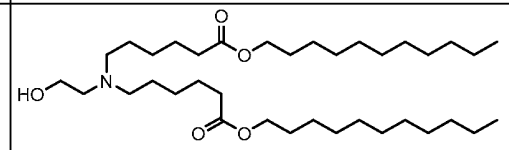
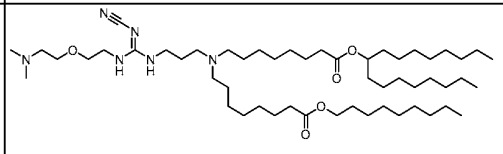
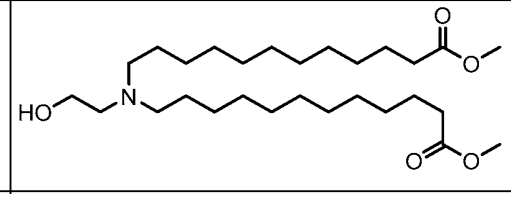
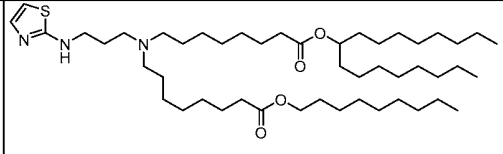
104		251	
105		252	
106		253	
107		254	
108		255	
109		256	
110		257	
111		258	
112		259	
113		260	

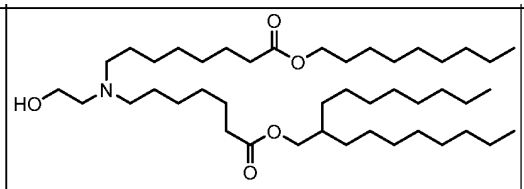
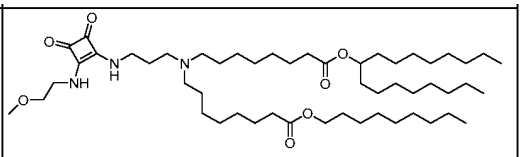
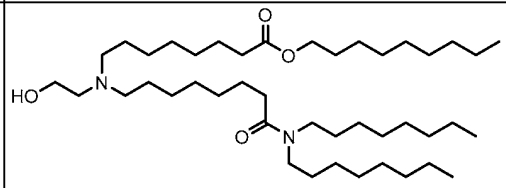
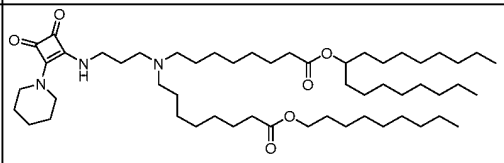
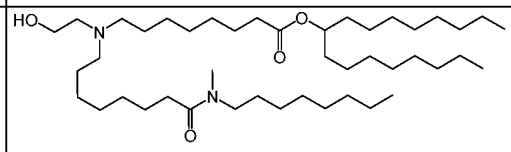
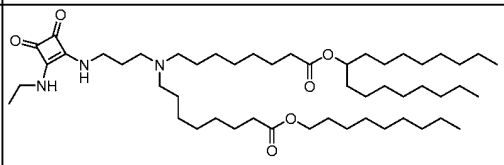
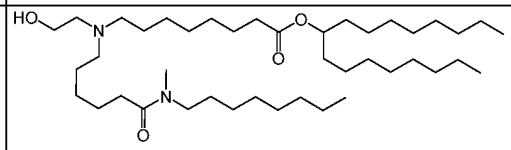
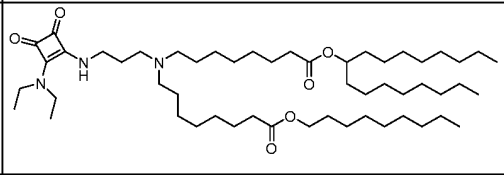
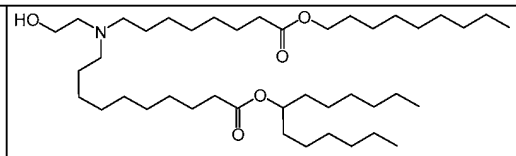
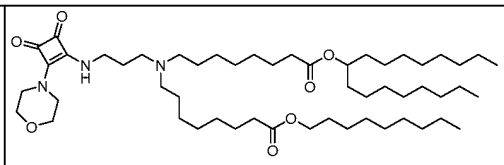
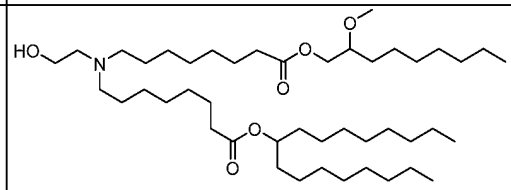
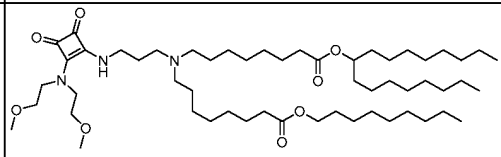
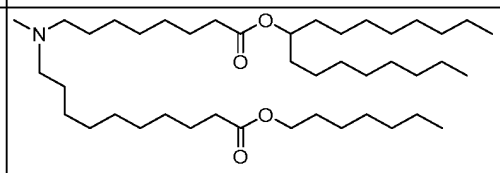
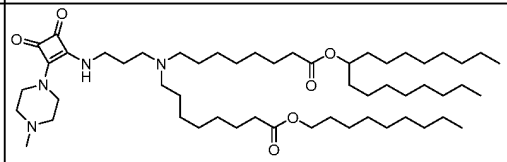
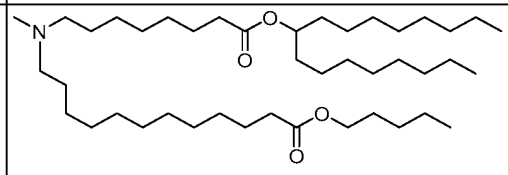
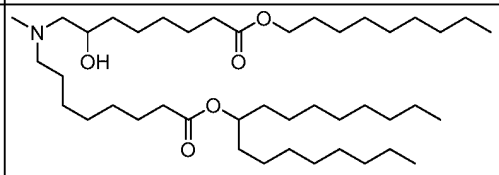
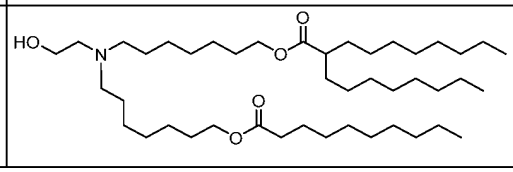
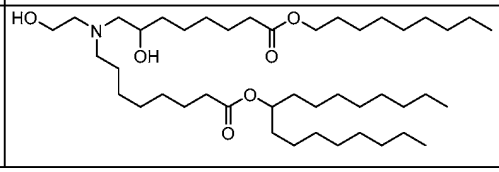
114		261	
115		262	
116		263	
117		264	

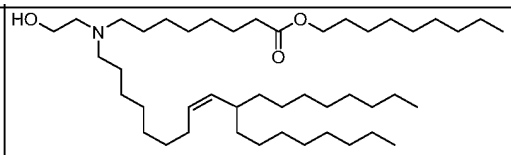
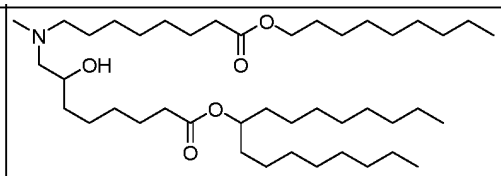
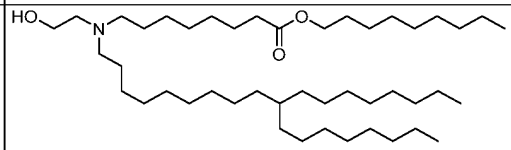
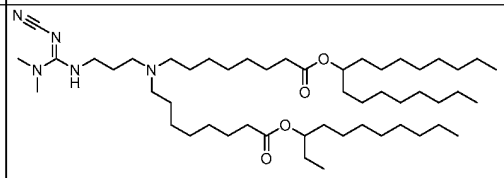
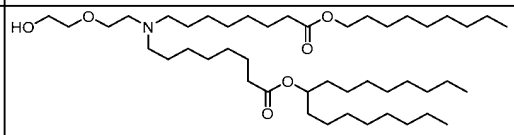
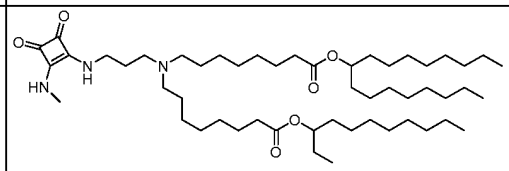
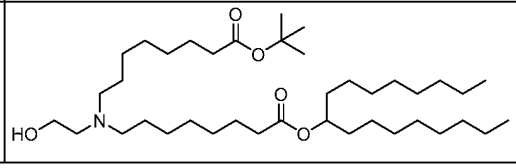
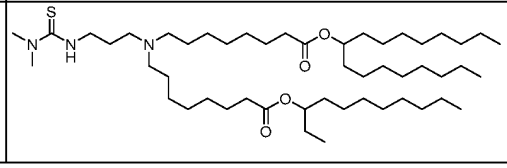
118		265	
119		266	
120		267	
121		268	
122		269	
123		270	

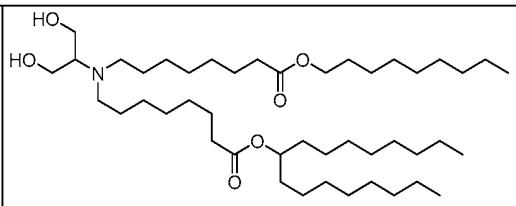
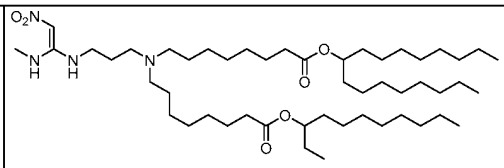
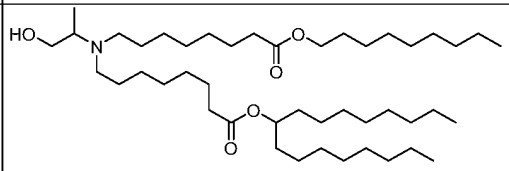
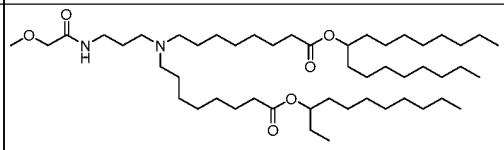
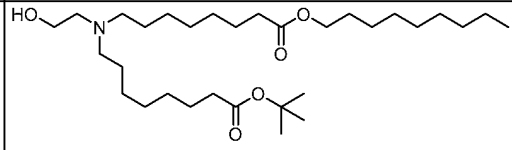
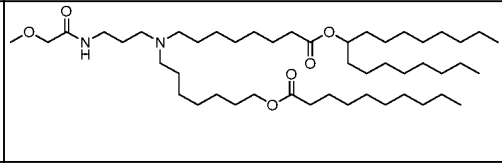
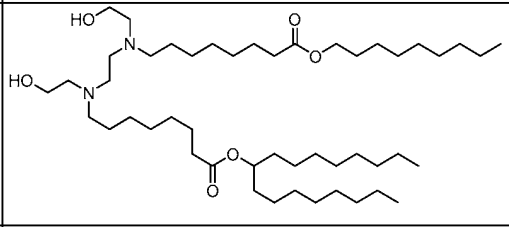
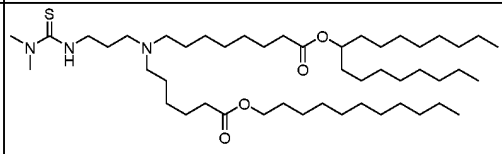
124		271	
125		272	
126		273	

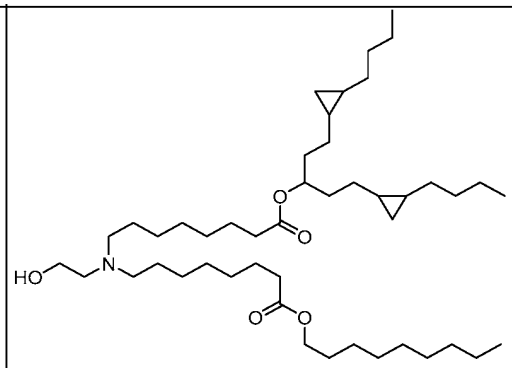
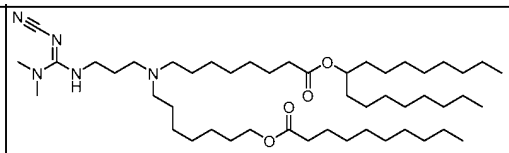
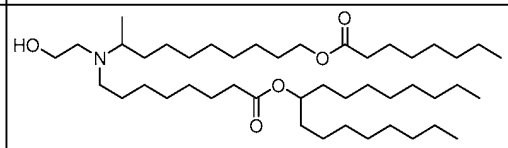
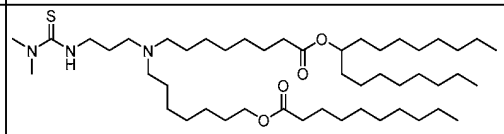
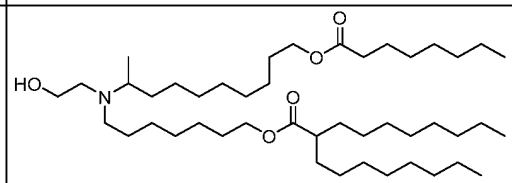
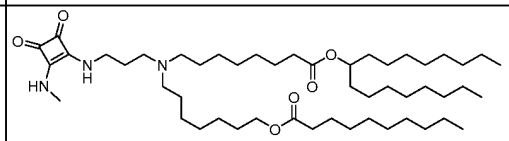
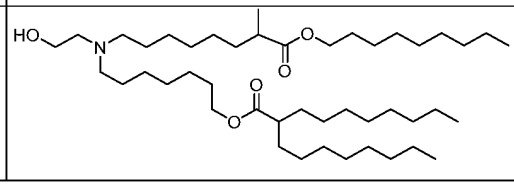
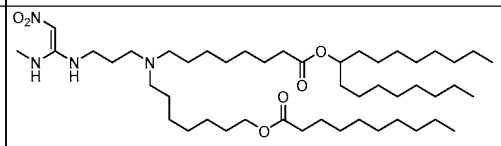
127		274	
128		275	
129		276	
130		277	
131		278	
132		279	

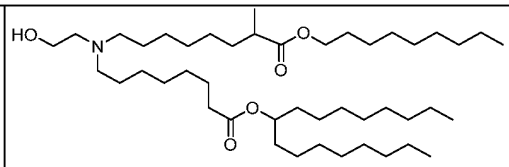
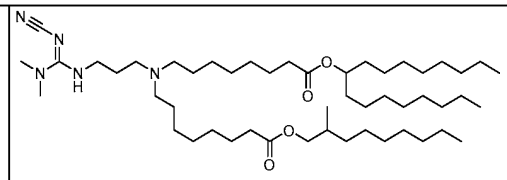
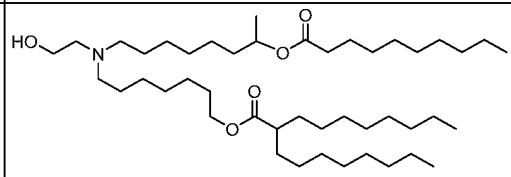
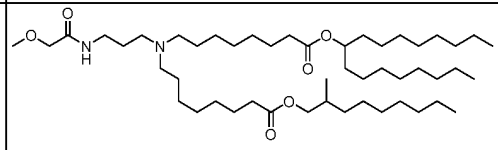
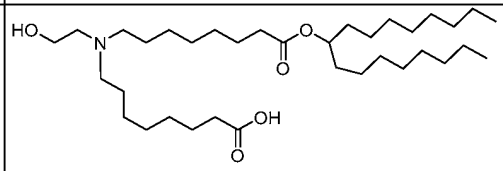
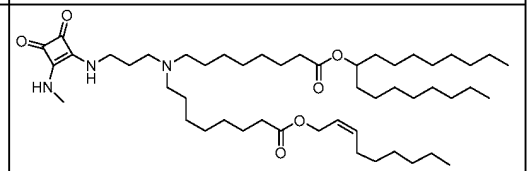
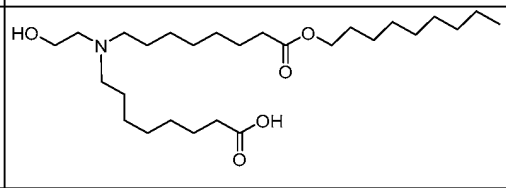
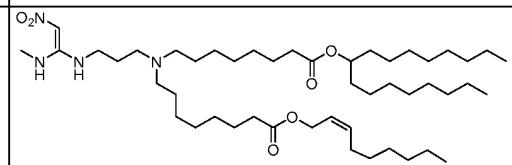
133		280	
134		281	
135		282	
136		283	
137		284	
138		285	
139		286	
140		287	
141		288	
142		289	

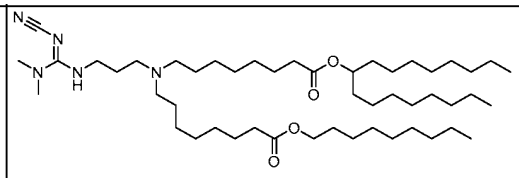
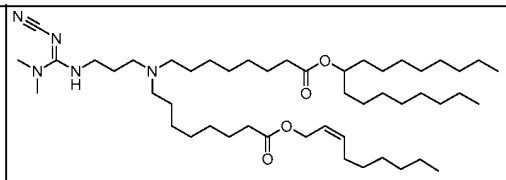
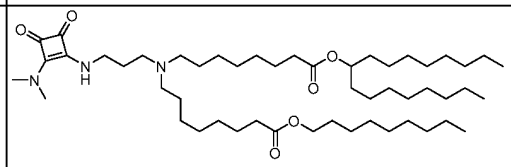
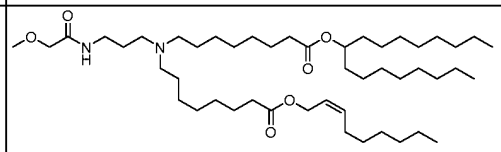
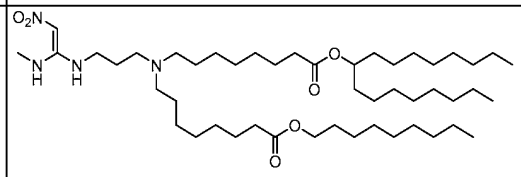
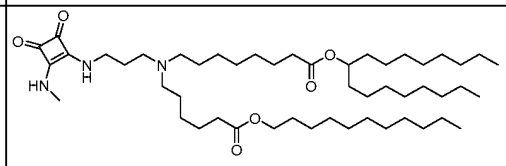
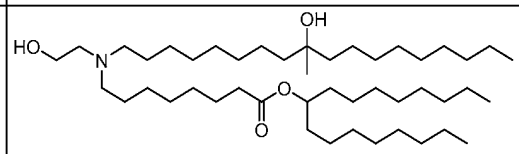
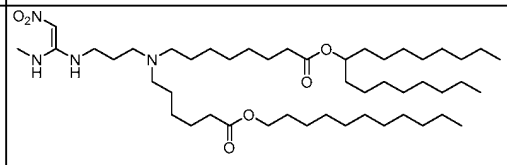
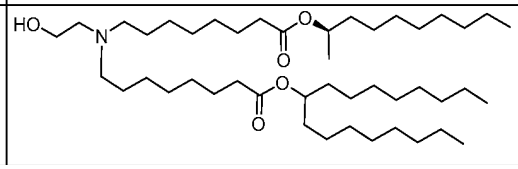
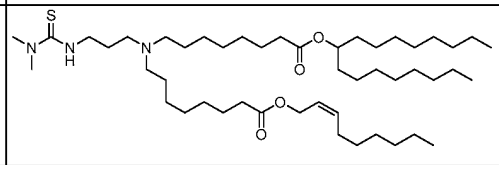
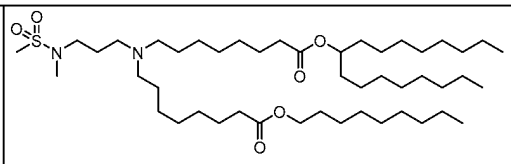
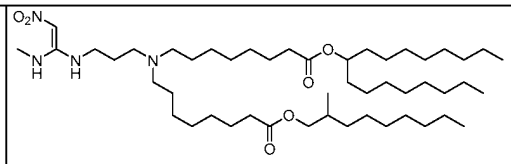
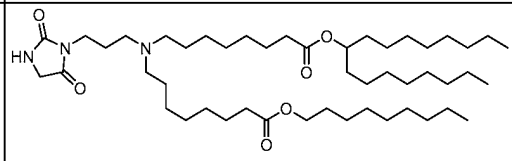
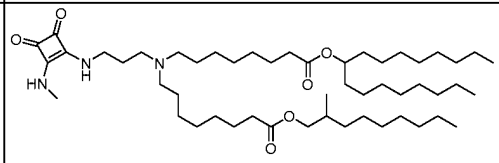
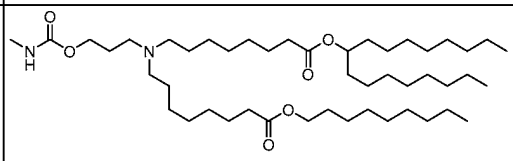
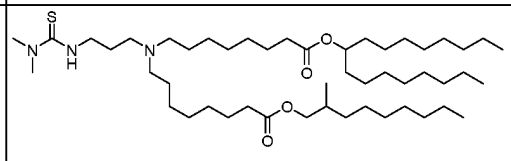
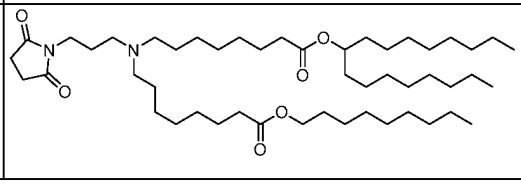
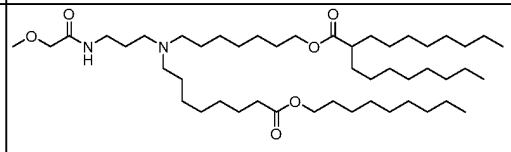
143		290	
144		291	
145		292	
146		293	
147		294	
148		295	
149		296	
150		297	
151		298	

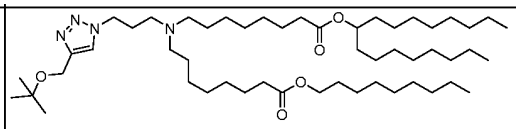
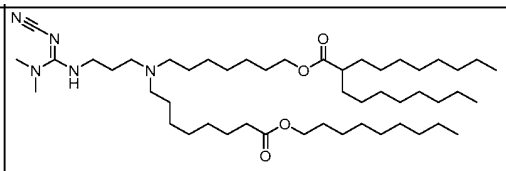
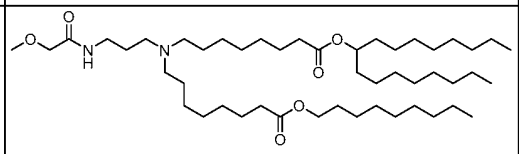
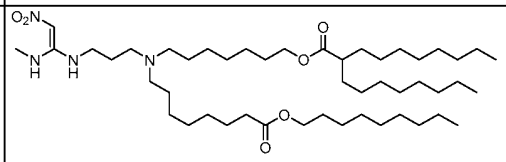
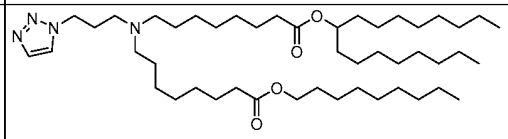
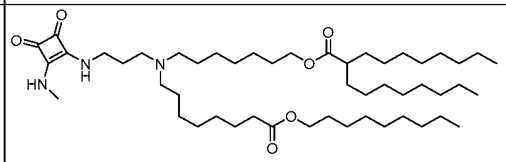
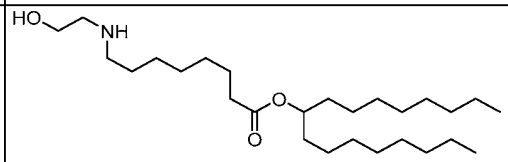
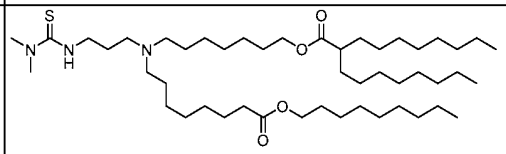
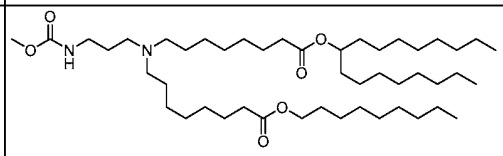
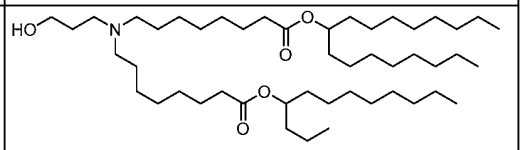
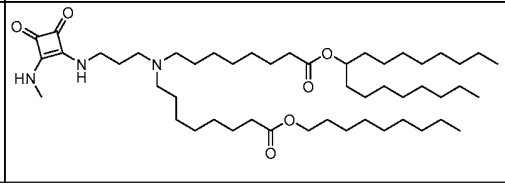
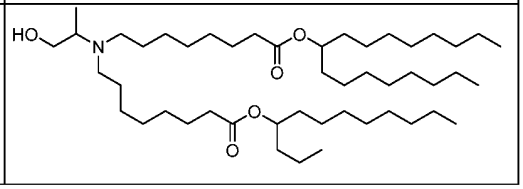
152		299	
153		300	
154		301	
155		302	

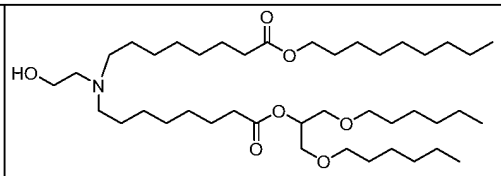
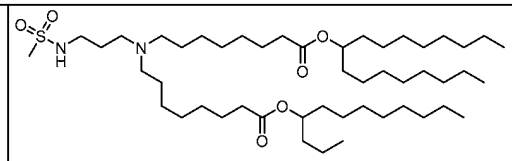
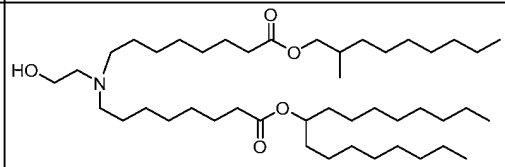
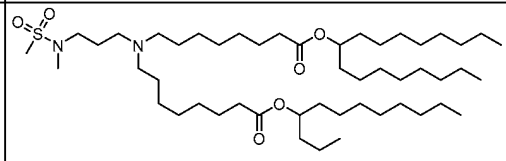
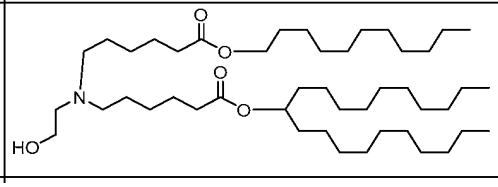
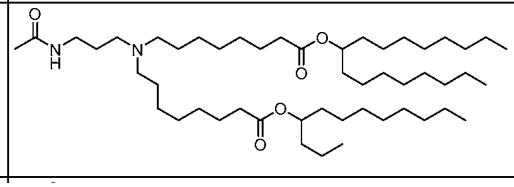
156		303	
157		304	
158		305	
159		306	

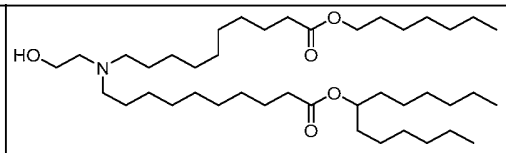
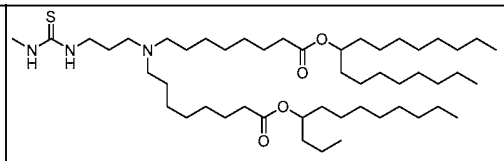
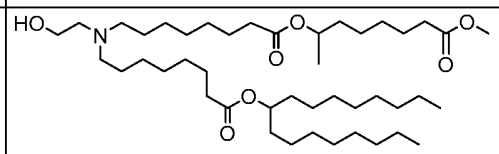
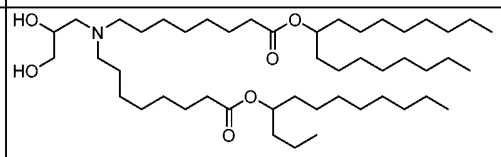
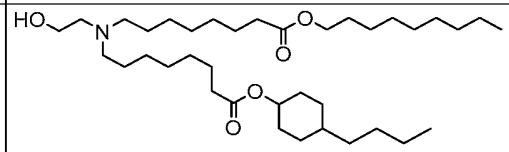
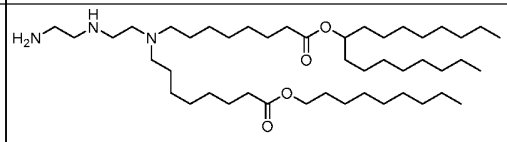
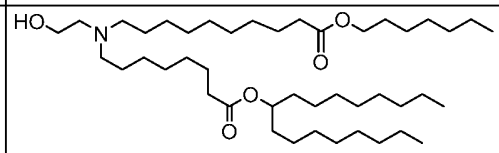
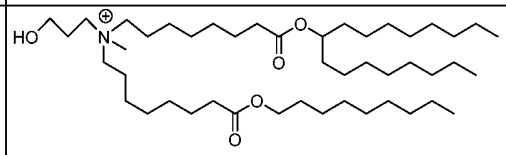
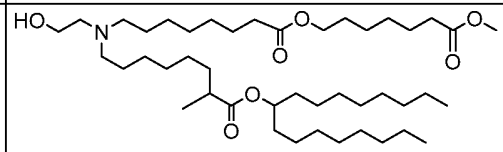
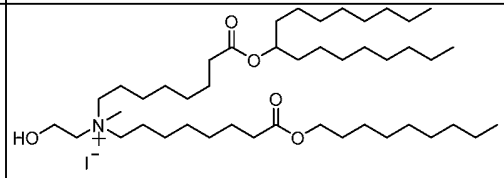
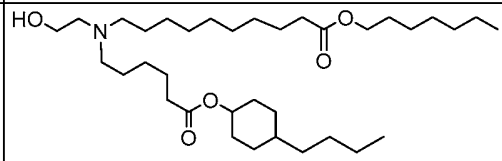
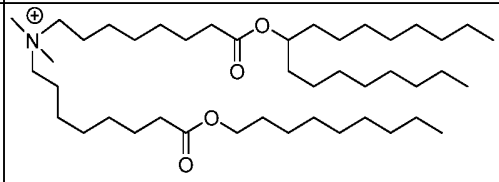
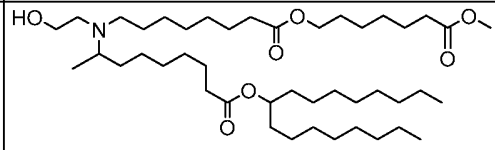
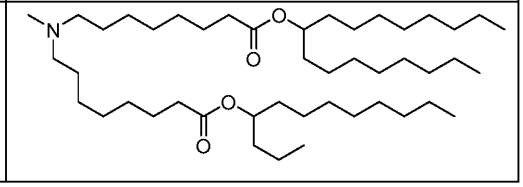
160		307	
161		308	
162		309	
163		310	

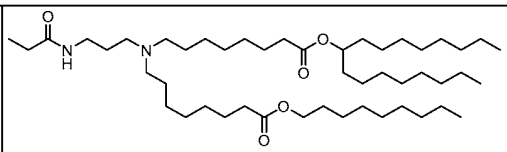
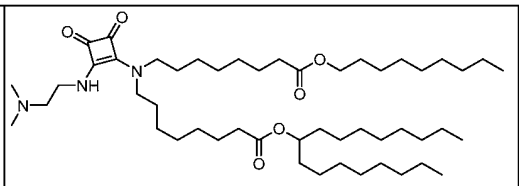
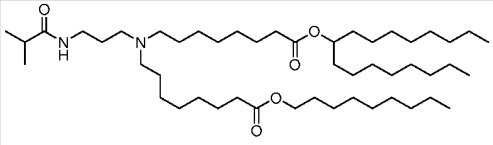
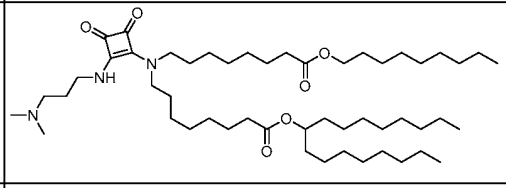
164		311	
165		312	
166		313	
167		314	

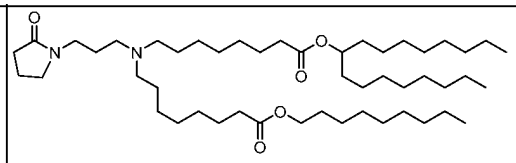
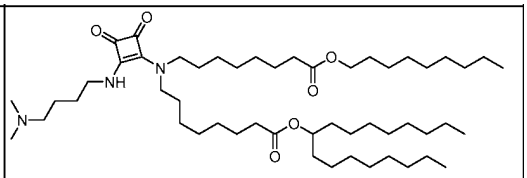
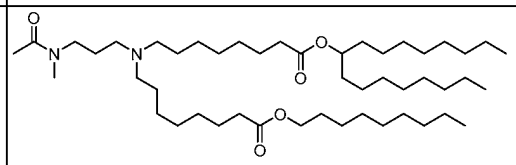
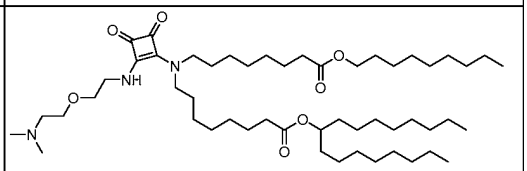
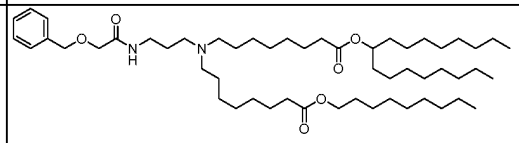
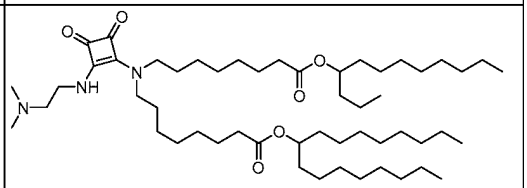
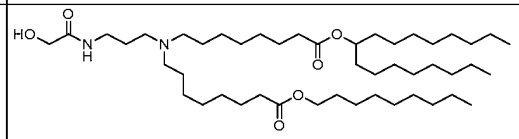
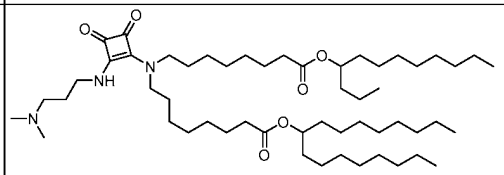
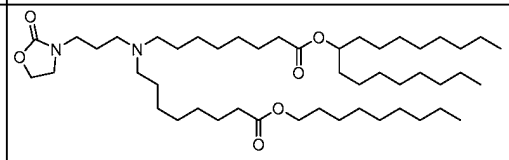
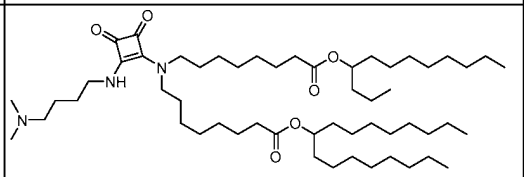
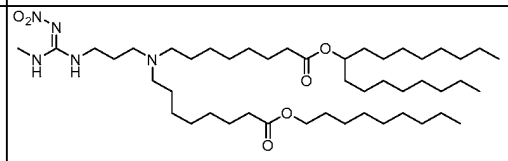
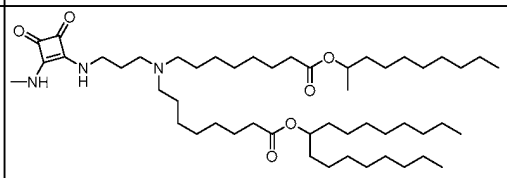
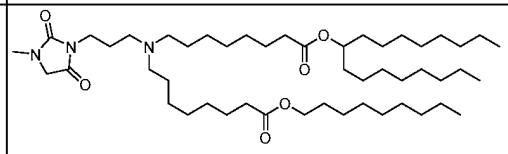
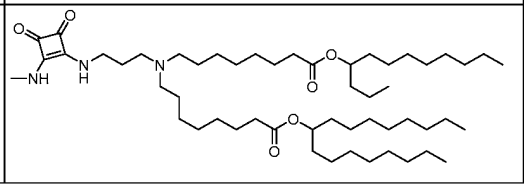
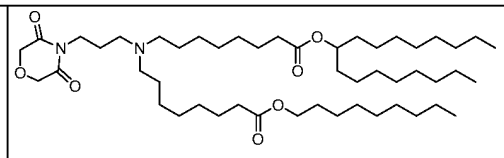
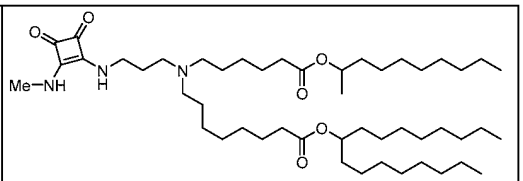
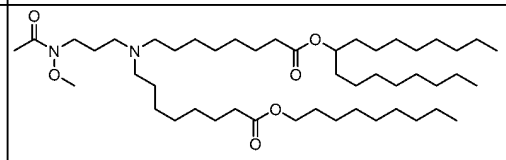
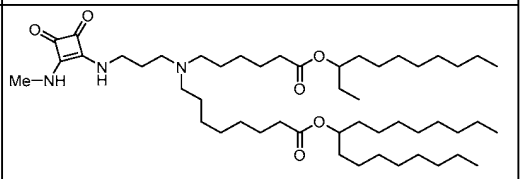
168		315	
169		316	
170		317	
171		318	
172		319	
173		320	
174		321	
175		322	
176		323	

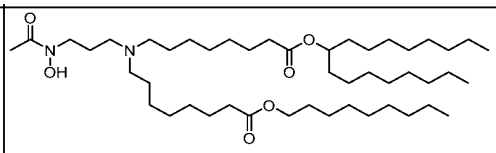
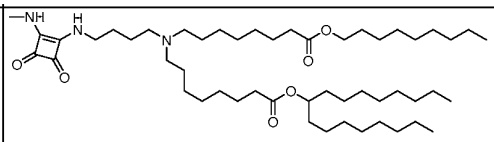
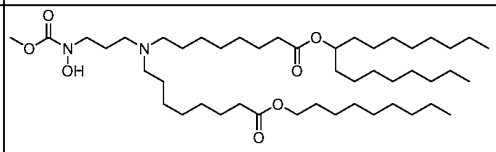
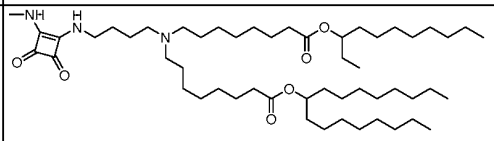
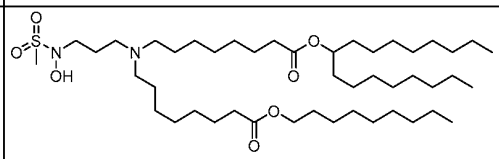
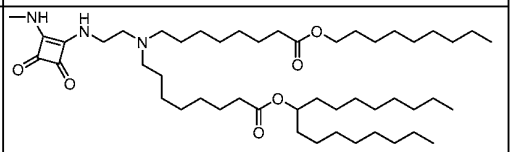
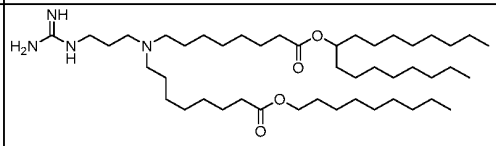
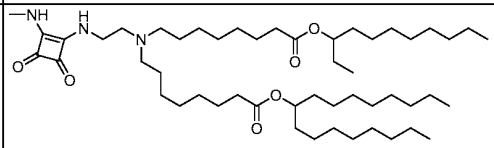
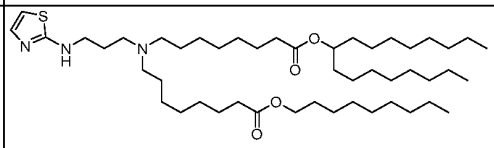
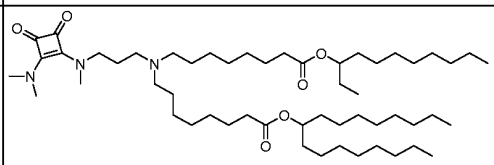
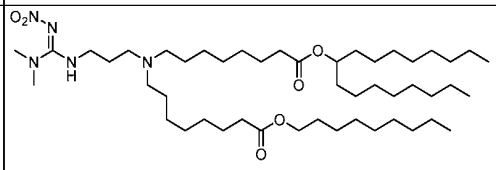
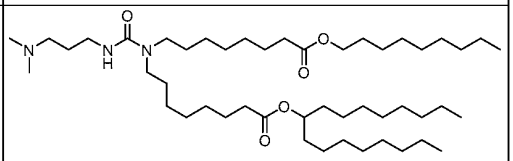
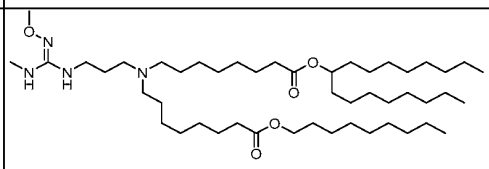
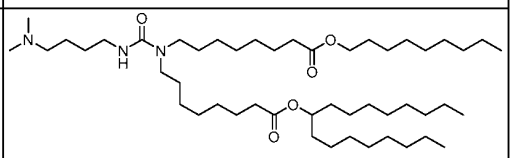
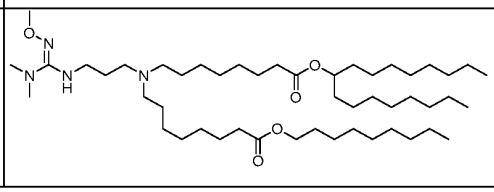
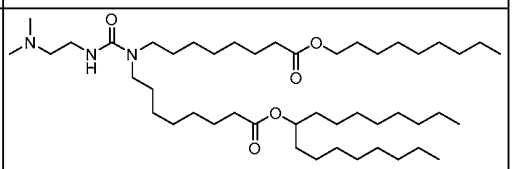
177		324	
178		325	
179		326	
180		327	
181		328	
182		329	

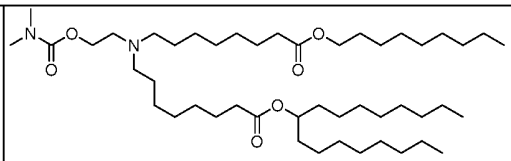
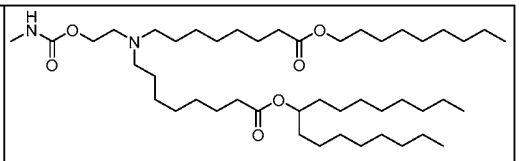
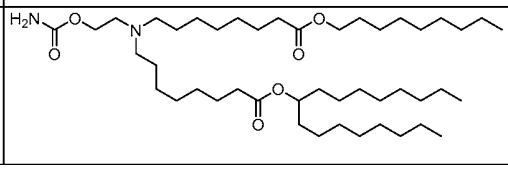
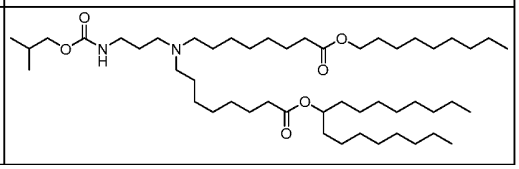
183		330	
184		331	
185		332	

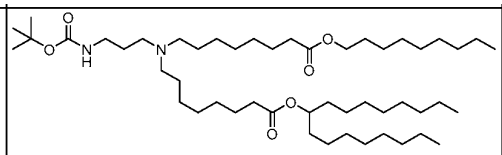
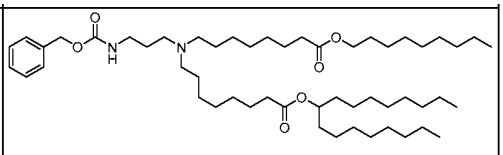
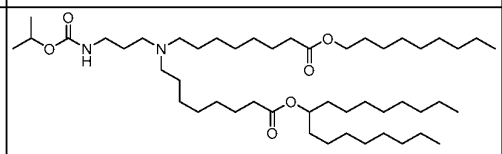
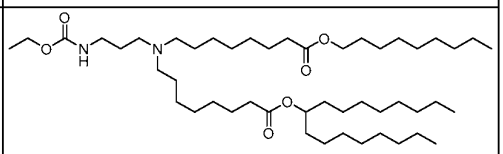
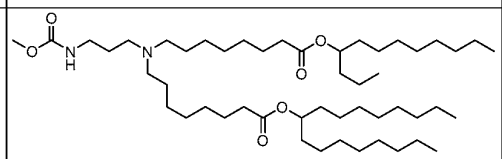
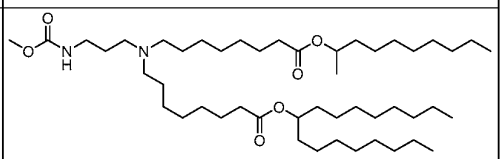
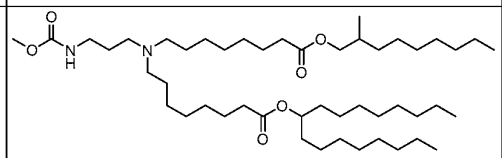
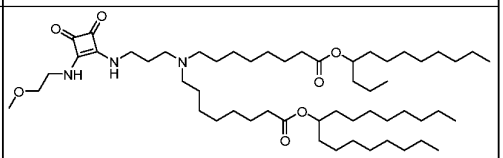
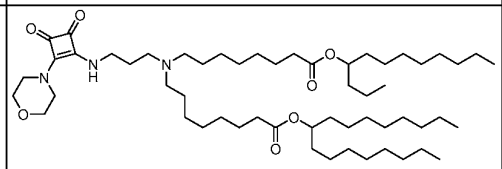
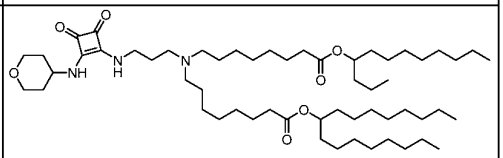
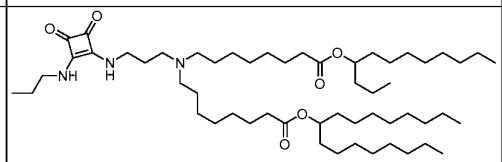
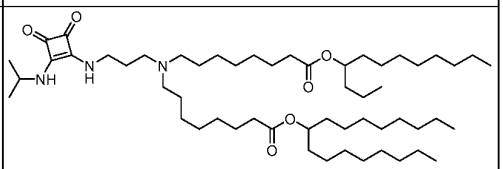
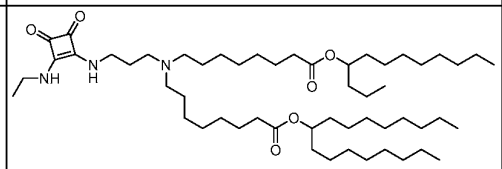
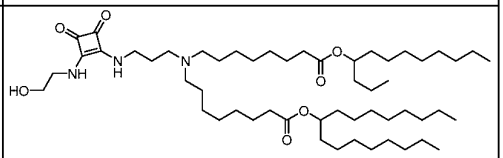
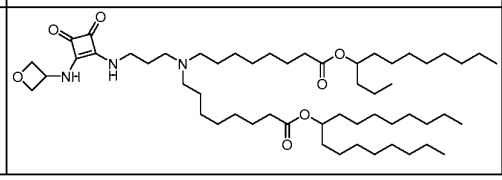
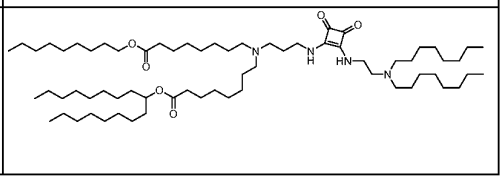
186		333	
187		334	
188		335	
189		336	
190		337	
191		338	
192		339	

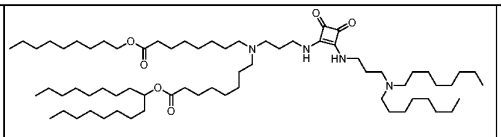
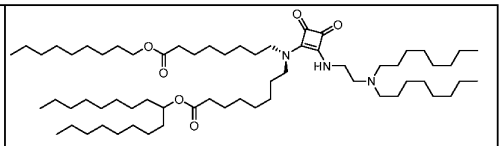
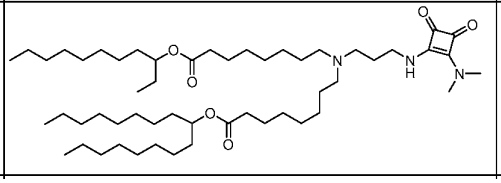
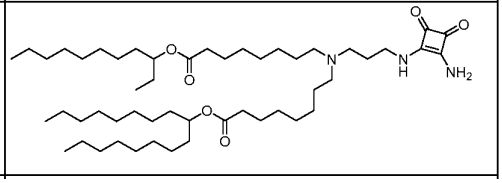
193		340	
194		341	

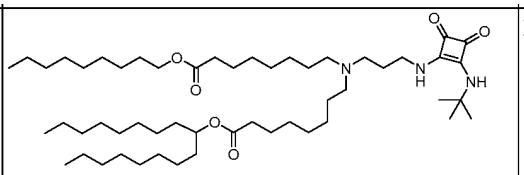
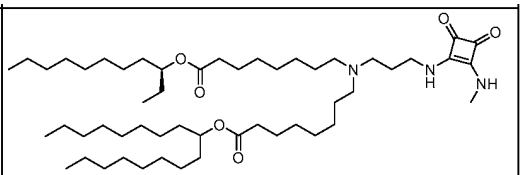
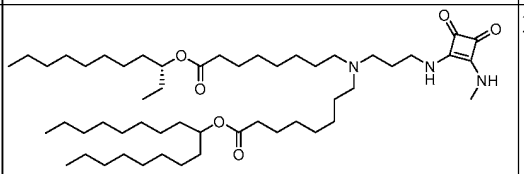
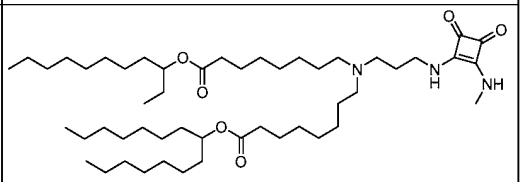
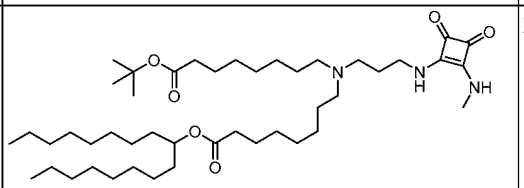
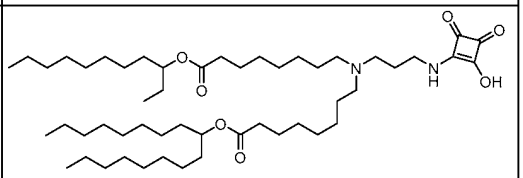
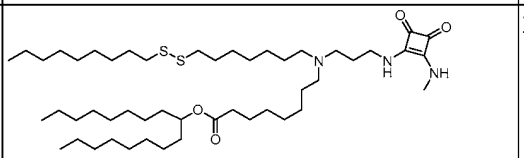
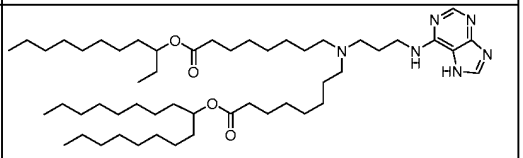
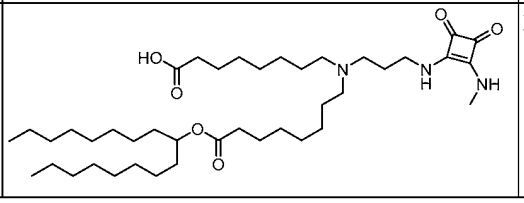
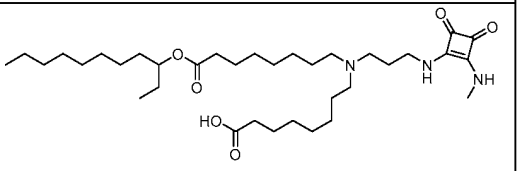
195		342	
196		343	
197		344	
198		345	
199		346	
200		347	
201		348	
202		349	
203		350	

204		351	
205		352	
206		353	
207		354	
208		355	
209		356	
210		357	
211		358	

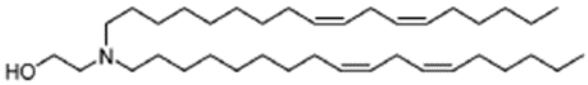
359		360	
361		362	

363		364	
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	
377		378	

379		380	
381		382	

383		384	
385		386	
387		388	
389		390	
391		392	

En algunas modalidades, el lípido catiónico tiene la siguiente estructura:



Lípidos neutros/no catiónicos

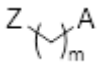
En diversas modalidades, las LNPs comprenden un lípido neutro. En diversas modalidades, la relación molar del lípido catiónico al lípido neutro varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1. En determinadas modalidades, el lípido neutro está presente en cualquiera de las LNPs anteriores en una concentración que varía entre 5 y 10 por ciento en mol, entre 5 y 15 por ciento en mol, entre 7 y 13 por ciento en mol

o entre 9 y 11 por ciento en mol. En determinadas modalidades específicas, el lípido neutro está presente en una concentración de aproximadamente 9.5, 10 o 10.5 por ciento en mol. En algunas modalidades, la relación molar de lípido catiónico a lípido neutro varía entre 4.1:1.0 y 4.9:1.0, entre 4.5:1.0 y 4.8:1.0 o entre 4.7:1.0 y 4.8:1.0. En algunas modalidades, la proporción molar de lípido catiónico total a lípido neutro varía entre aproximadamente 4.1:1.0 y aproximadamente 4.9:1.0, entre aproximadamente 4.5:1.0 y aproximadamente 4.8:1.0 o entre aproximadamente 4.7:1.0 y 4.8:1.0.

Los lípidos neutros ejemplares incluyen, por ejemplo, diestearoilfosfatidilcolina (DSPC), dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG), dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC),) y dioleoil-fosfatidiletanolamina 4-(N-maleimidometil)-ciclohexano-1-carboxilato (DOPE-mal), dipalmitoil fosfatidil etanolamina (DPPE), dimiristoilfosfoetanolamina (DMPE), diestearoil-fosfatidiletanolamina (DSPE), 16-O-monometil PE, 16-O-dimetil PE, 18-1-trans PE, 1-estearioil-2-oleoilfosfatidietanolamina (SOPE) y 1,2-dielaidoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina

(transDOPE). En una modalidad, el lípido neutro es 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC). En algunas modalidades, el lípido neutro se selecciona de DSPC, DPPC, DMPC, DOPC, POPC, DOPE y SM. En algunas modalidades, el lípido neutro es DSPC.

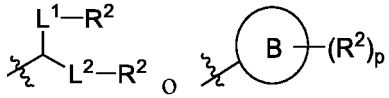
En ciertas modalidades, los lípidos neutros útiles en la presente invención son análogos de DSPC en donde el resto de fosfocolina se reemplaza por un grupo zwitteriónico diferente. En ciertas modalidades, el grupo zwitteriónico diferente no es un grupo de fosfocolina. En determinadas modalidades, un lípido neutro útil en la presente invención es un compuesto de la fórmula:



o una de sus sales, en donde:

Z es un resto zwitteriónico,

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

A es de la fórmula:  o

cada instancia de L^2 es independientemente un enlace o alquileno de C_1-6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquileno de C_1-6 opcionalmente sustituido se reemplaza opcionalmente con -O-, -N(RN)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R^N)-, -NR^NC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^N)-, -NRC(O)O-, o -NR^NC(O)N(R^N)-;

cada instancia de R^2 es independientemente

alquilo de C_{1-30} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{1-30} opcionalmente sustituido o alquinilo de C_{1-30} opcionalmente sustituido; opcionalmente en donde una o más unidades de metileno de R^2 se reemplazan independientemente con carbociclileno opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)-$, $-NR^NC(O)N(R^N)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(=NR^N)-$, $-C(=NR^N)N(R^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$, $-C(S)-$, $C(S)N(R^N)-$, $-NR^NC(S)-$, $-NR^NC(S)N(R^N)-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2O-$, $-N(R^N)S(O)-$, $-S(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$, $-OS(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)O-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$, $-OS(O)_2N(R^N)-$, o $-N(R^N)S(O)_2O-$;

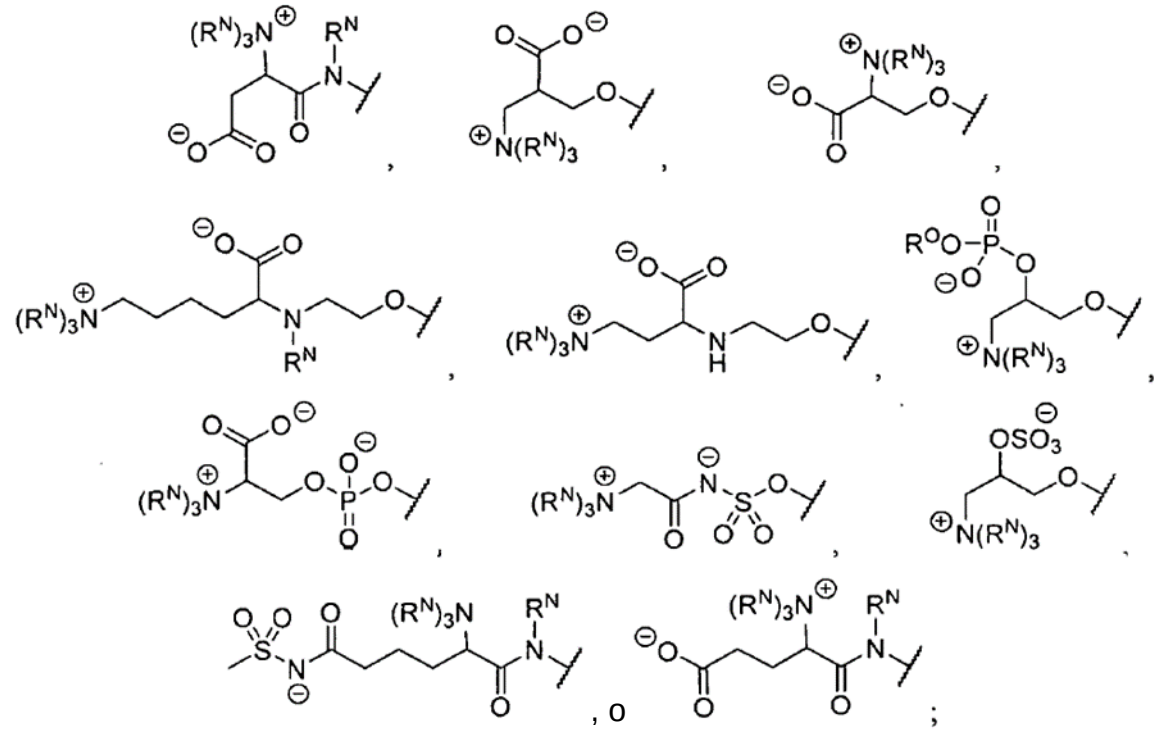
cada instancia de R^N es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de nitrógeno;

el anillo B es carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

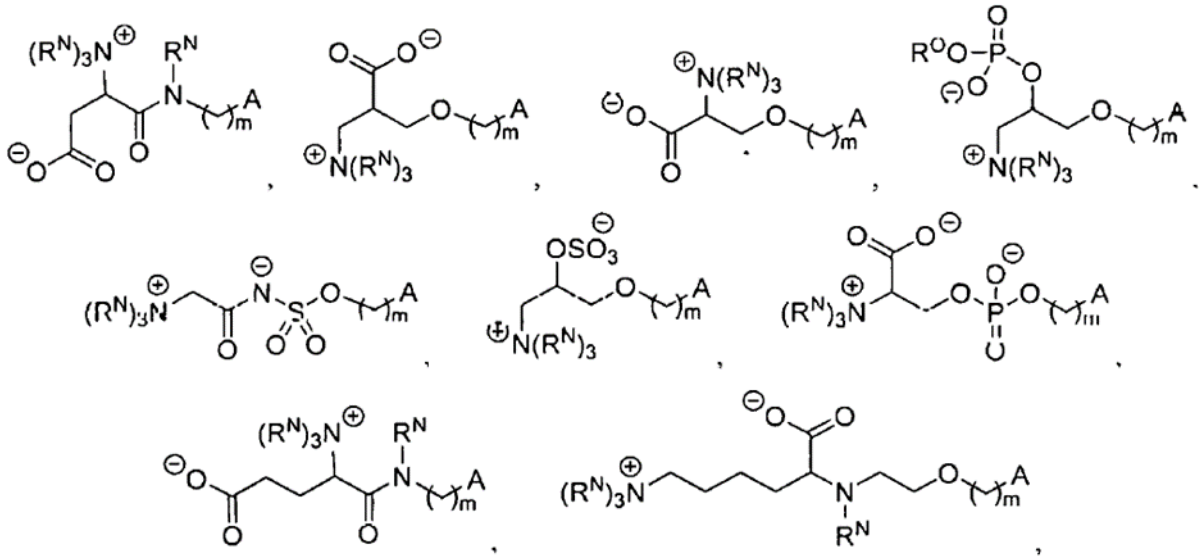
p es 1 o 2.

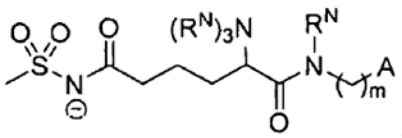
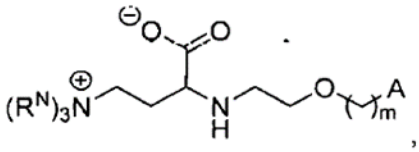
En ciertas modalidades, Z es un aminoácido o un derivado del mismo. En ciertas modalidades, Z tiene una de

las siguientes fórmulas:



en donde R^O es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno. En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula es uno de los siguientes:



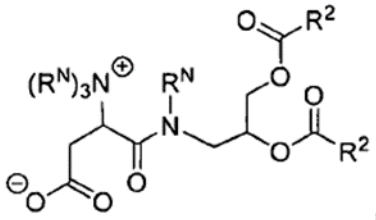
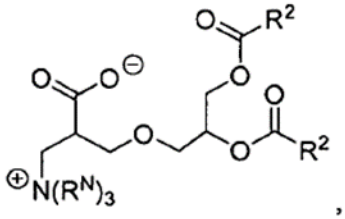
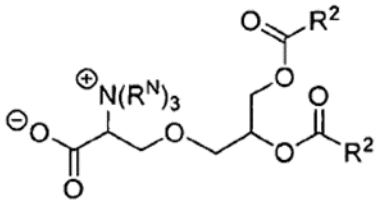
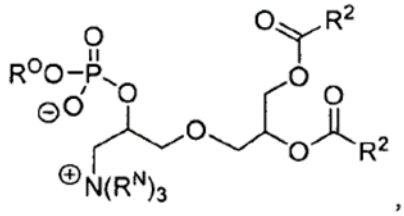
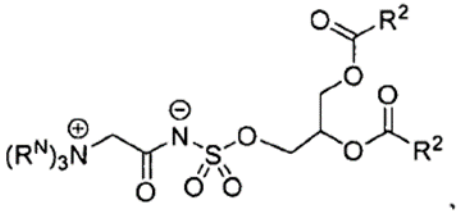
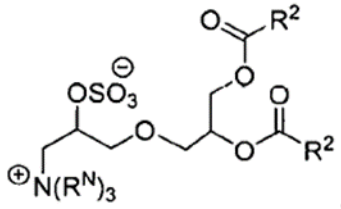
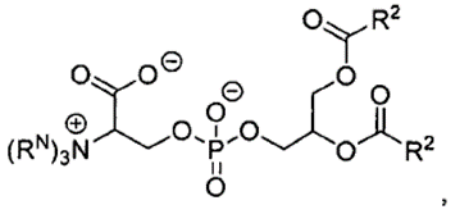
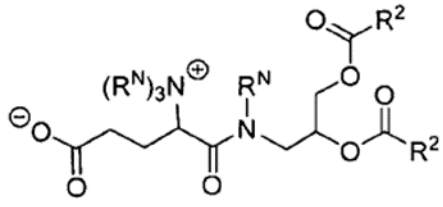
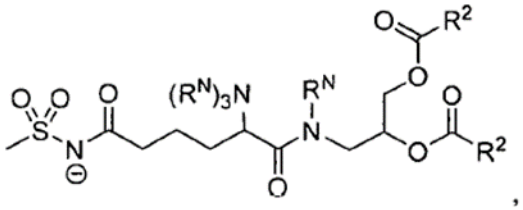
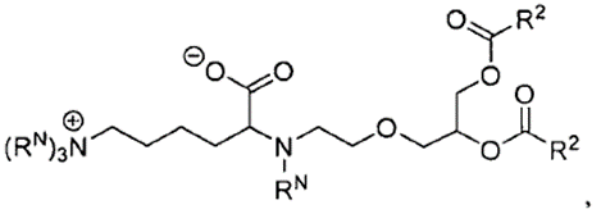

,

,

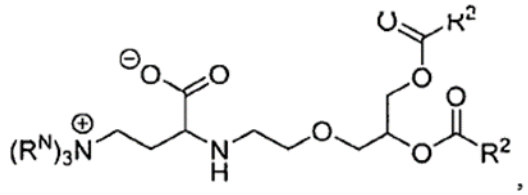
o una sal del mismo.

En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula

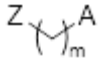


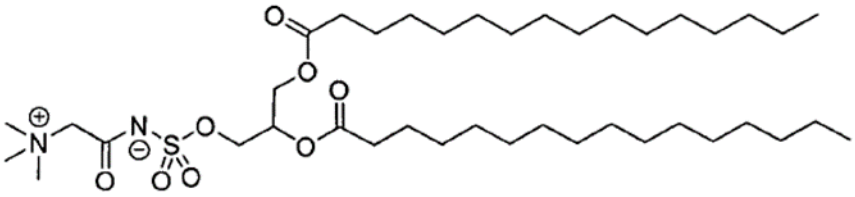
es una de las siguientes fórmulas:

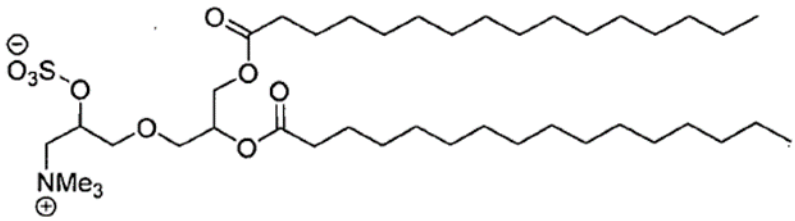

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

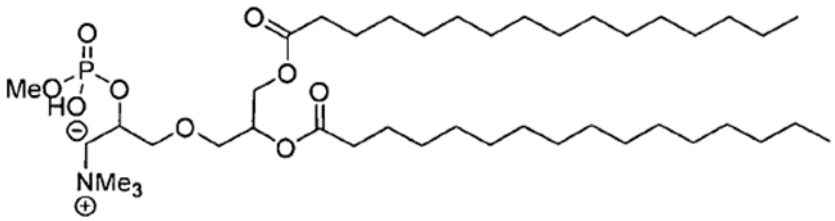


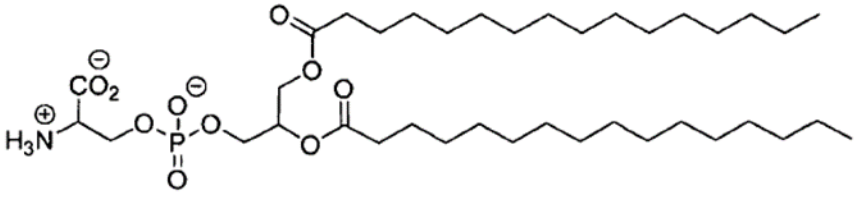
o una sal del mismo.

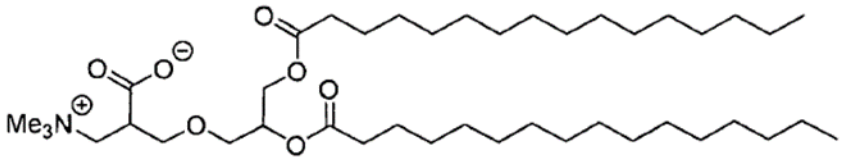
Por ejemplo, en ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula  es uno de los siguientes:

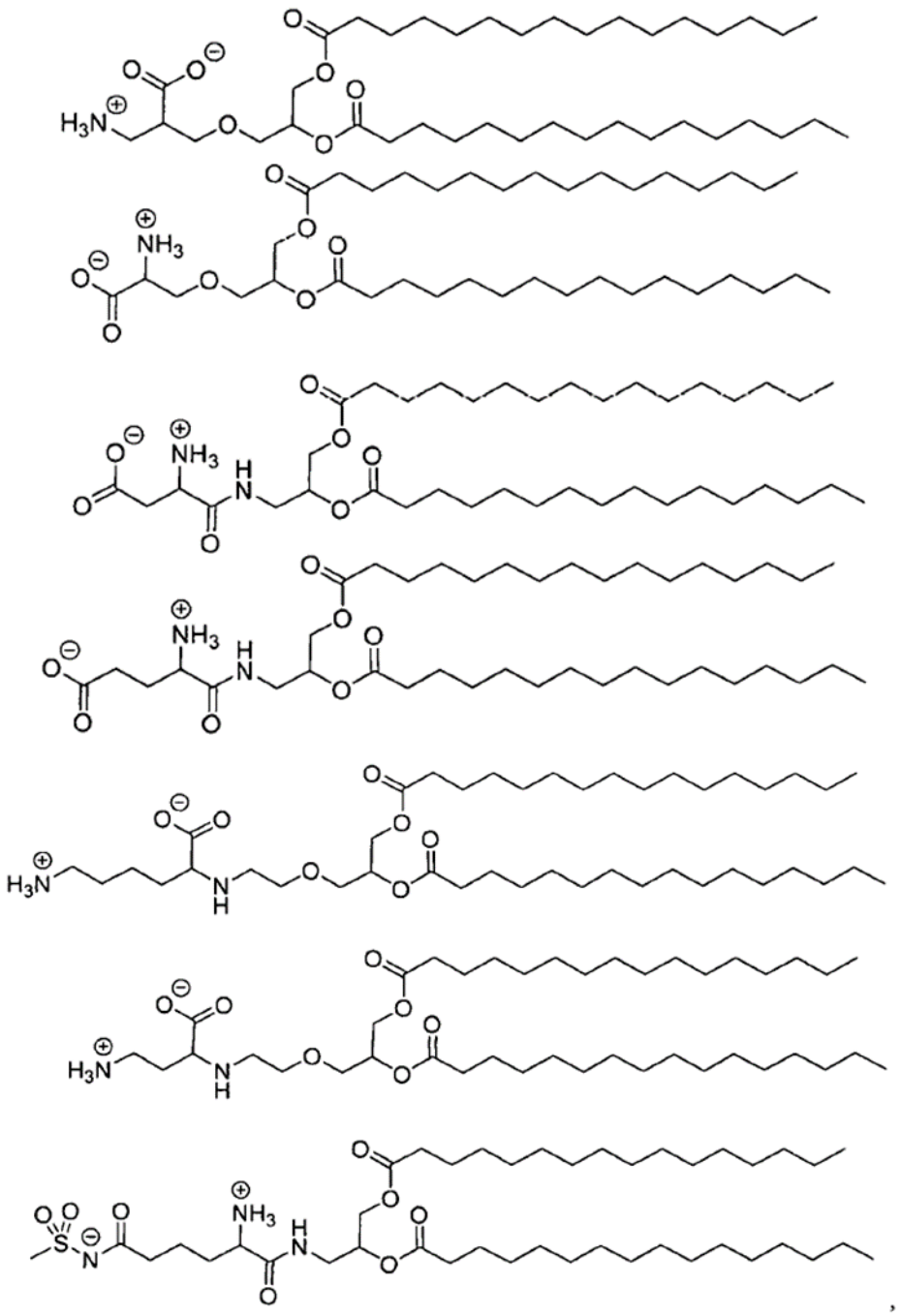








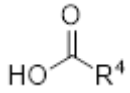




o sales de los mismos.

Otros lípidos neutros útiles en la presente invención incluyen análogos de ácido oleico. Como se describe en el presente documento, un análogo de ácido oleico puede comprender una cola de ácido oleico modificado, un resto de ácido

carboxílico modificado o ambos. En determinadas modalidades, un análogo del ácido oleico es un compuesto de la fórmula:



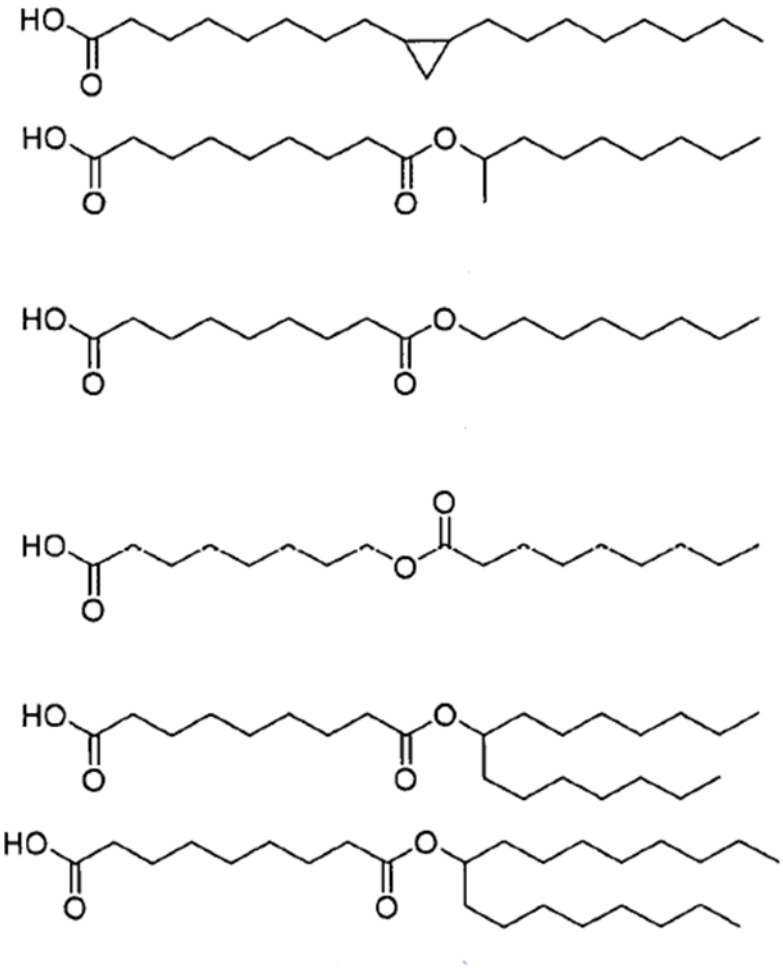
o una de sus sales, en donde:

R^4 es alquilo de C_{1-40} opcionalmente sustituido; alquenilo de C_{2-20} opcionalmente sustituido; alquinilo de C_{2-40} opcionalmente sustituido; en donde al menos un grupo metileno de R^4 se reemplaza independientemente con carbociclileno opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)-$, $-NR^NC(O)N(R^N)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(=NR^N)-$, $-C(=NR^N)N(R^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$, $-C(S)-$, $C(S)N(R^N)-$, $-NR^NC(S)-$, $-NR^NC(S)N(R^N)-$, $-S(O)-$, $OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2O-$, $-N(R^N)S(O)-$, $-S(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$, $-OS(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)O-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$, $-OS(O)_2N(R^N)-$, o $-N(R^N)S(O)_2O-$; y

cada instancia de R es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de nitrógeno.

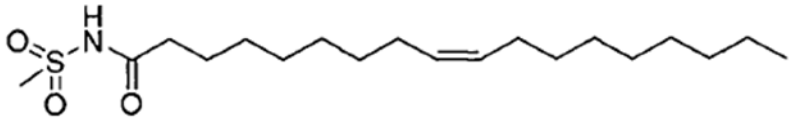
En ciertas modalidades, el compuesto de la fórmula

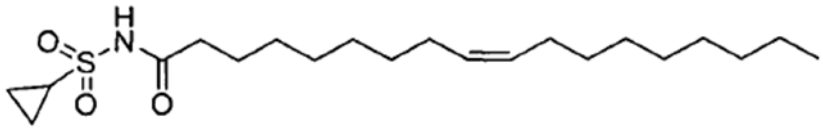
es uno de los siguientes:

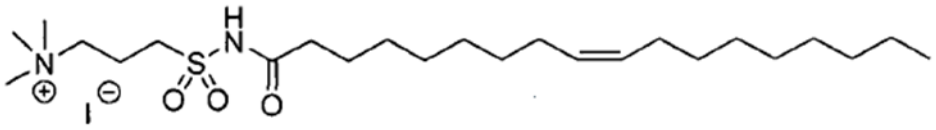


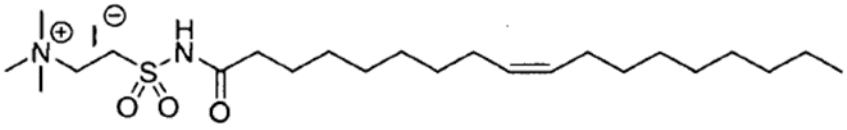
o sales de los mismos.

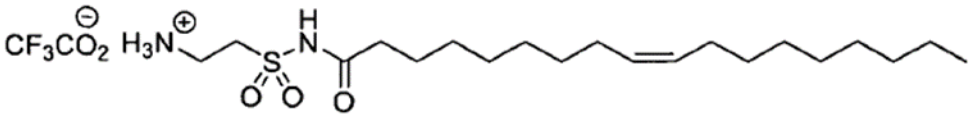
En ciertas modalidades, un análogo de ácido oleico es un compuesto en donde el resto de ácido carboxílico del ácido oleico se reemplaza por un grupo diferente. En ciertas modalidades, un análogo de ácido oleico útil en la presente invención es uno de los siguientes:

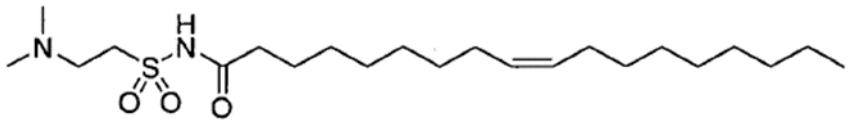


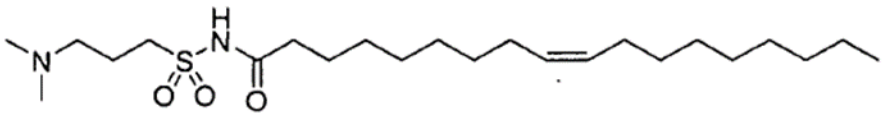


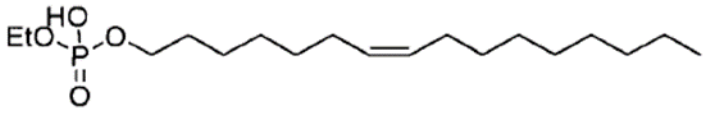


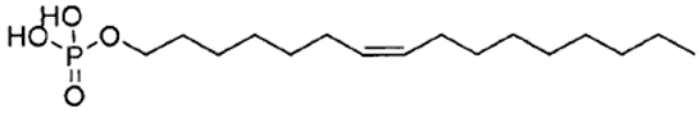


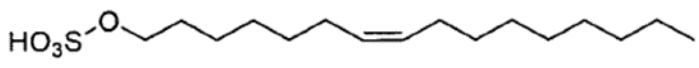


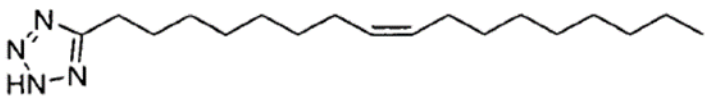












o sales de los mismos.

Los fosfolípidos, tal como se definen aquí, son

cualquier lípido que comprende un grupo fosfato. Los fosfolípidos son un subconjunto de los lípidos neutros. El componente lipídico de una composición de nanopartículas puede incluir uno o más fosfolípidos, tal como uno o más lípidos (poli)insaturados. Los fosfolípidos pueden ensamblarse en una o más bicapas lipídicas. En general, los fosfolípidos pueden incluir un resto de fosfolípido y uno o más restos de ácidos grasos. Un resto de fosfolípido puede seleccionarse del grupo no limitante que consiste en fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, 2-lisofosfatidilcolina y una esfingomielina. Un resto de ácido graso se puede seleccionar del grupo no limitativo que consiste en ácido láurico, ácido mirístico, ácido miristoleico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido erúcico, ácido fitanoico, ácido araquídico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido behénico, ácido docosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. También se contemplan especies no naturales que incluyen especies naturales con modificaciones y sustituciones que incluyen ramificación, oxidación, ciclación y alquinos. Por ejemplo, un fosfolípido puede funcionalizarse o entrecruzarse con uno o más alquinos (por ejemplo, un grupo alquenilo en donde uno o más dobles enlaces se sustituyen por un triple enlace). En condiciones de reacción apropiadas, un grupo

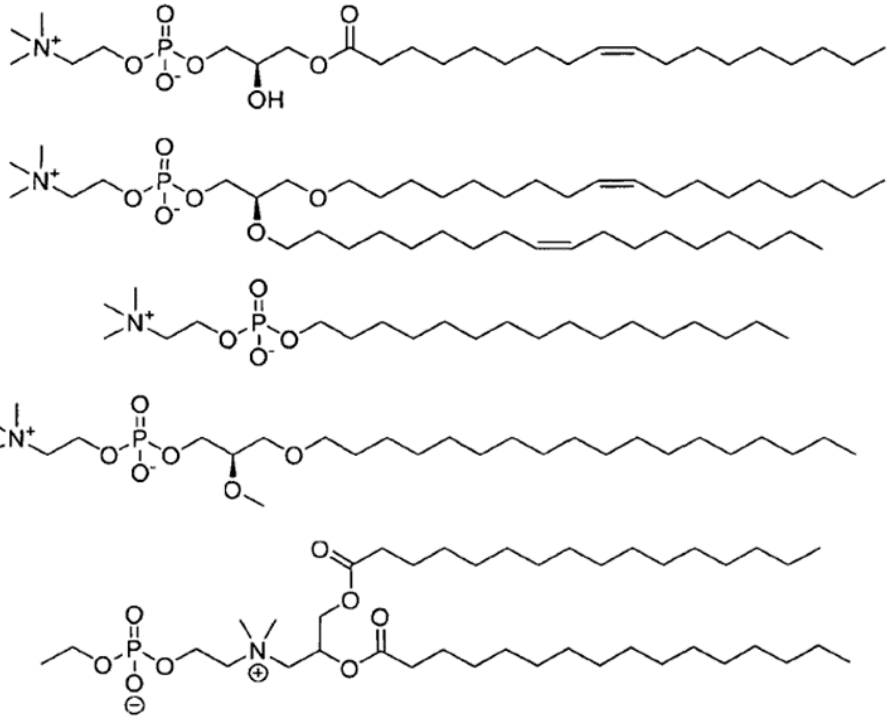
alquino puede sufrir una cicloadición catalizada por cobre al exponerse a una azida. Tales reacciones pueden ser útiles en la funcionalización de una bicapa lipídica de una composición de nanopartículas para facilitar la permeación de la membrana o el reconocimiento celular o en la conjugación de una composición de nanopartículas con un componente útil como un resto de orientación o formación de imágenes (por ejemplo, un tinte). Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

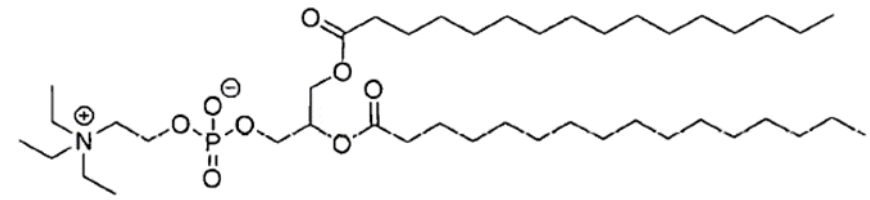
Los fosfolípidos útiles en las composiciones y métodos pueden seleccionarse del grupo no limitante que consiste en 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE); 1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DLPC); 1,2-dimiristoil-sn-glicero-fosfocolina (DMPC); 1,2 dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DOPC); 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC); 1,2-diundecanoil-sn-glicero-fosfocolina (DUPC); 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC); 1,2-di-O-octadecenil-sn-glicero-3-fosfocolina (18:0 Diéter PC); 1-oleoil-2-colesterilhemisuccinoil-sn-glicero-3-fosfocolina (OChemsPC); 1-hexadecil-sn-glicero-3-fosfocolina (CI 6 Lyso PC); 1,2-dilinolenoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1,2-diaraquidonoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1,2-didocosahexaenoil-sn-glicero-3-fosfocolina; 1,2-difitanoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (ME 16.0 PE); 1,2-diestearoil-

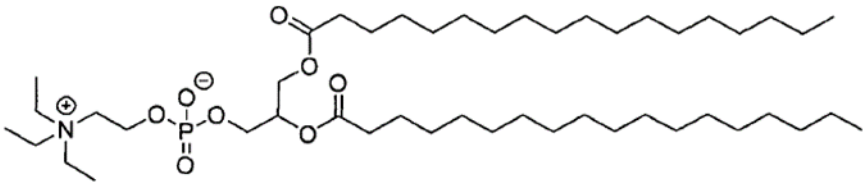
sn-glicero-3-fosfoetanolamina; 1,2-dilinoleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; 1,2-dilinolenoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; 1,2-diaraquidonoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; 1,2-didocosahexaenoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina; o sal sódica de 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-rac-(1-glicerol) (DOPG), y esfingomielina.

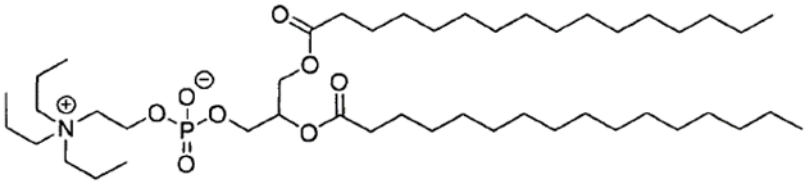
En algunas modalidades, una composición de nanopartículas incluye DSPC. En ciertas modalidades, una composición de nanopartículas incluye DOPE. En algunas modalidades, una composición de nanopartículas incluye tanto DSPC como DOPE.

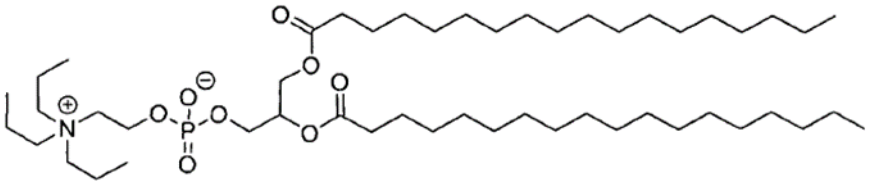
Los ejemplos de fosfolípidos incluyen, entre otros, los siguientes:

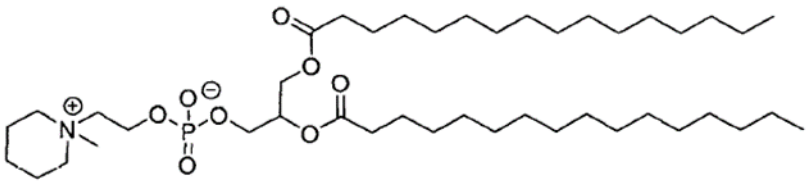


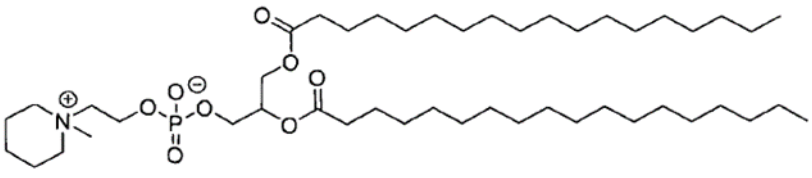


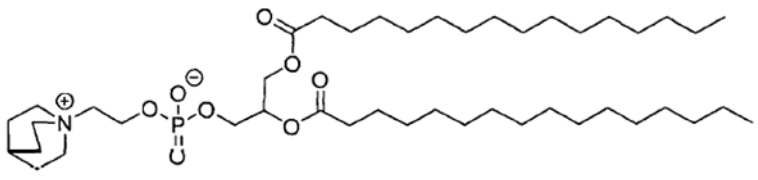


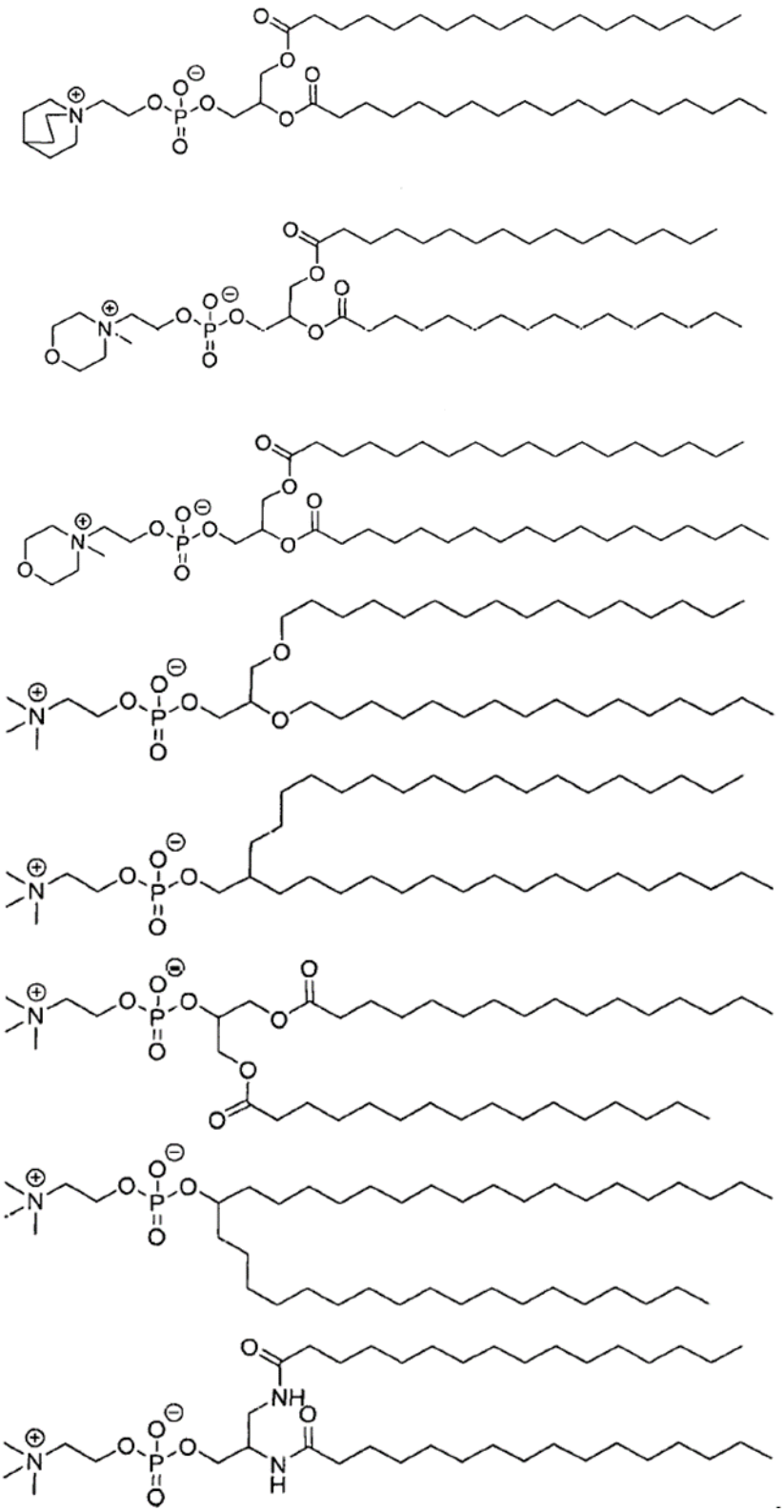


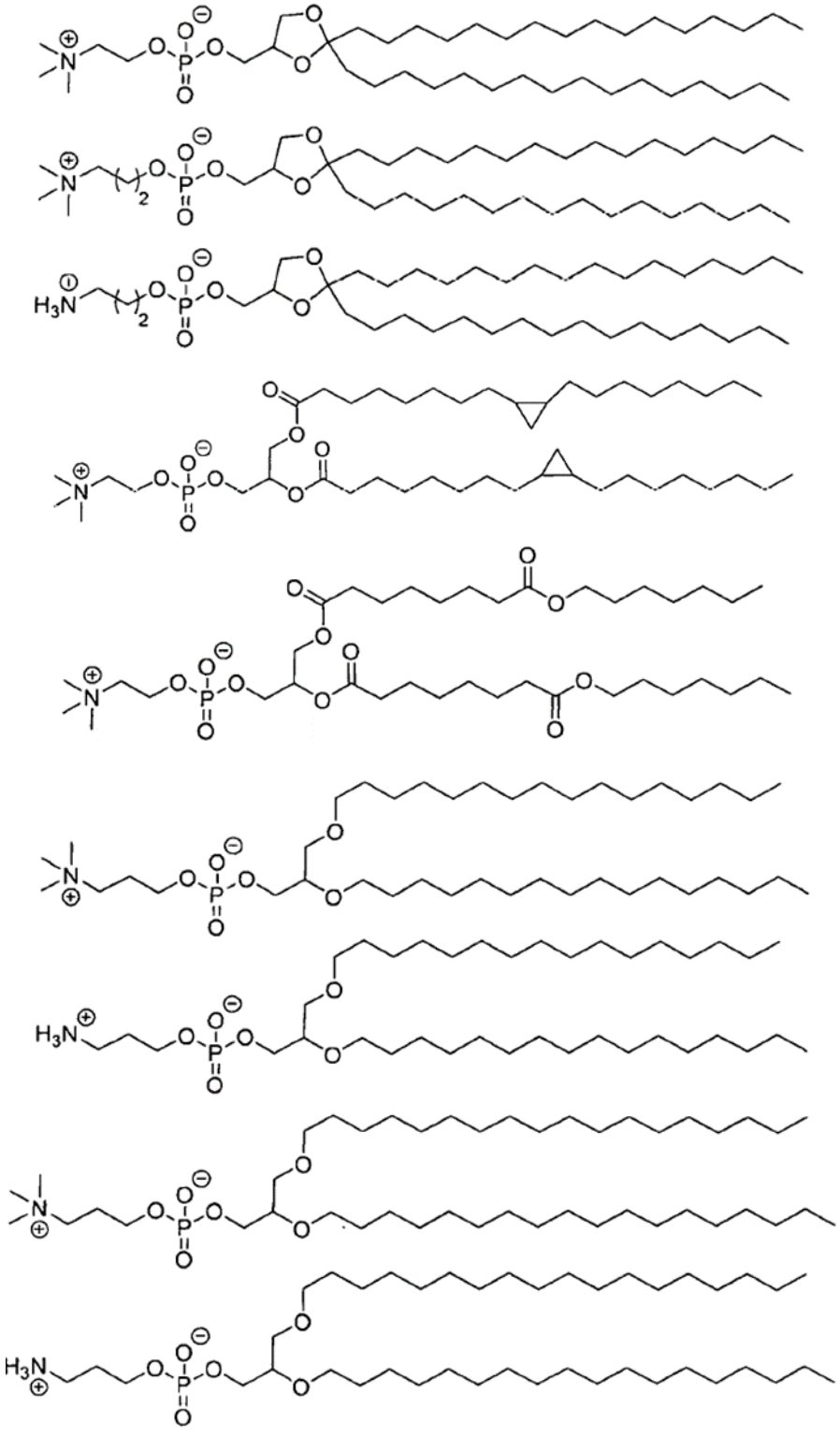


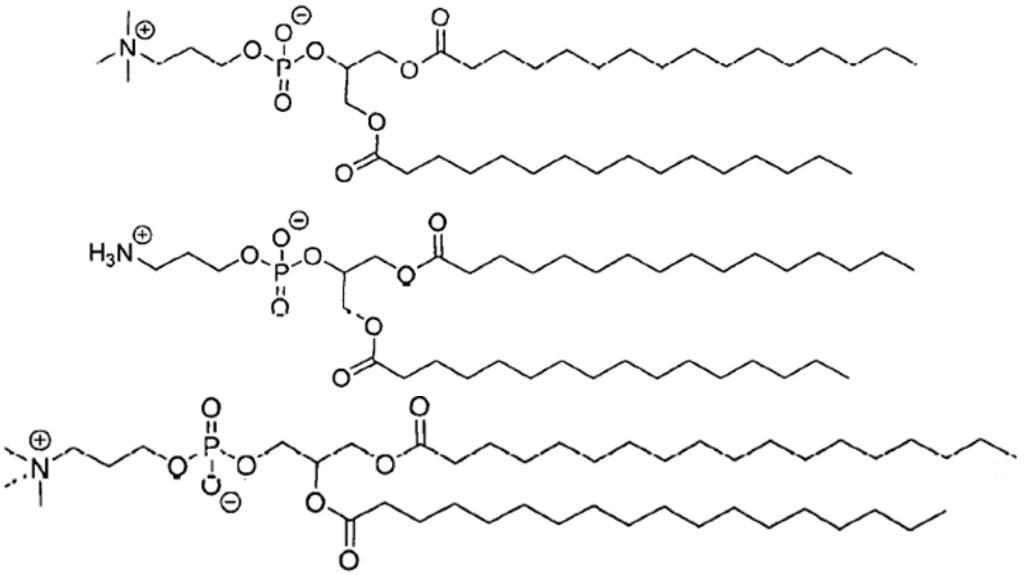


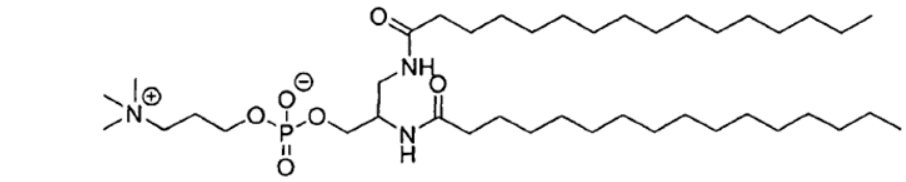


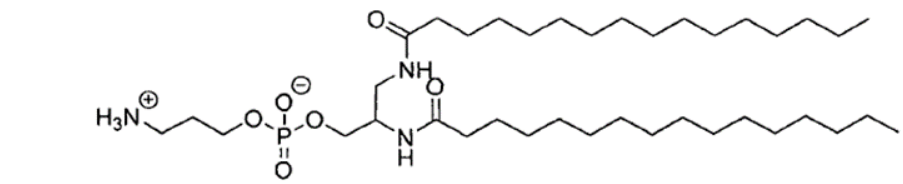


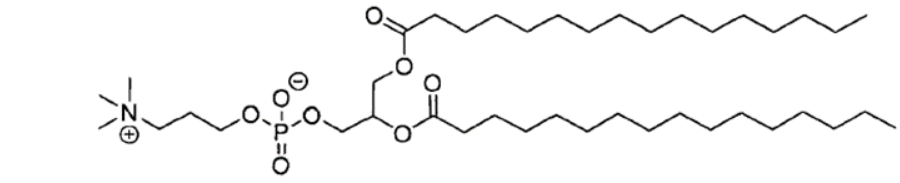


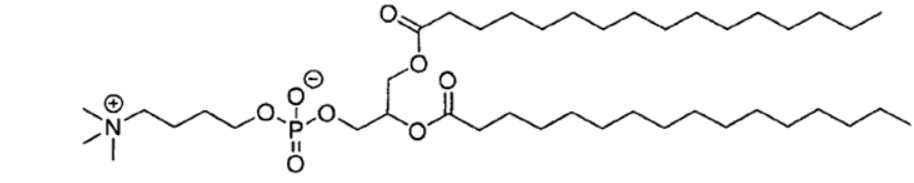


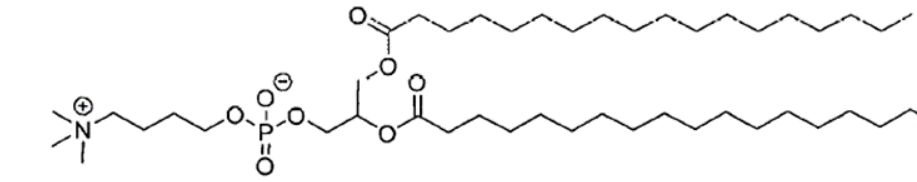






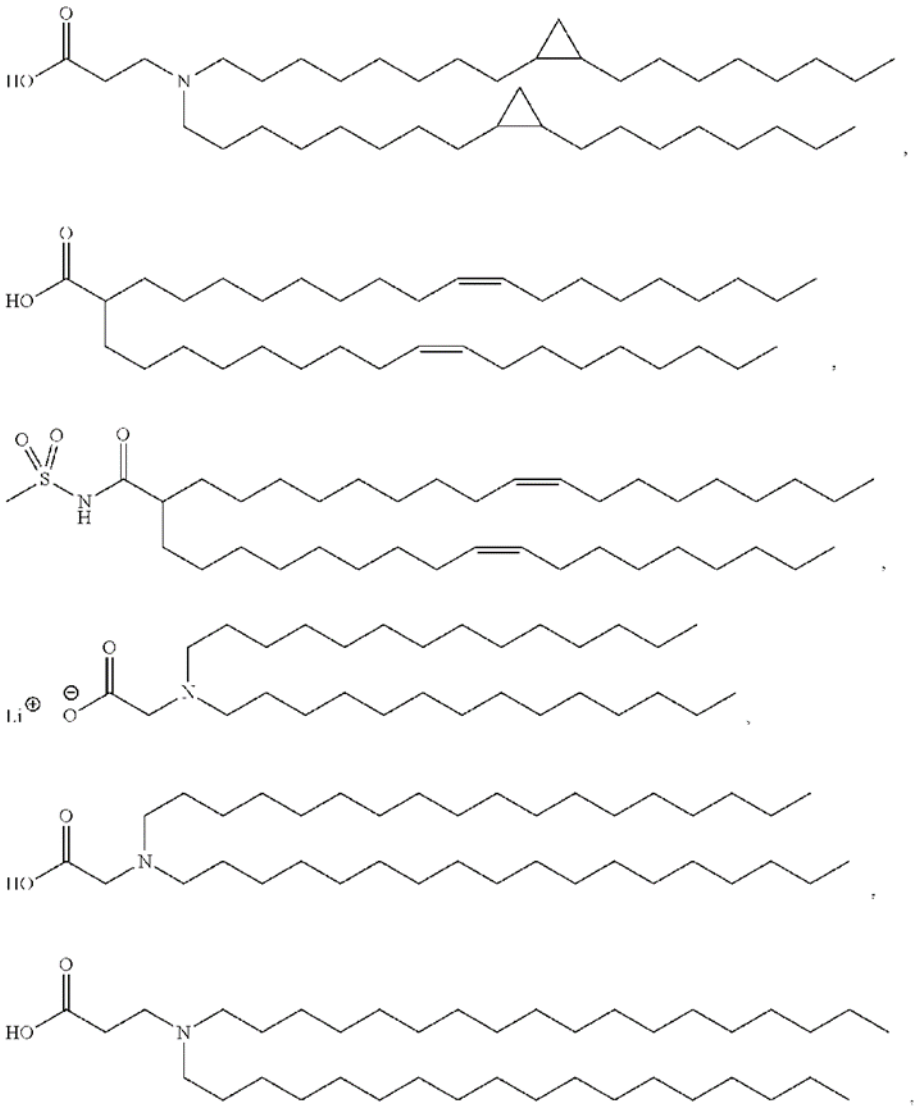


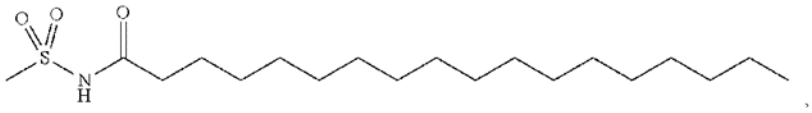


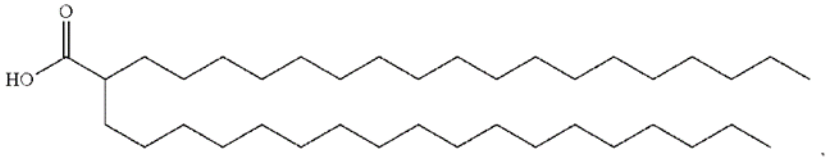


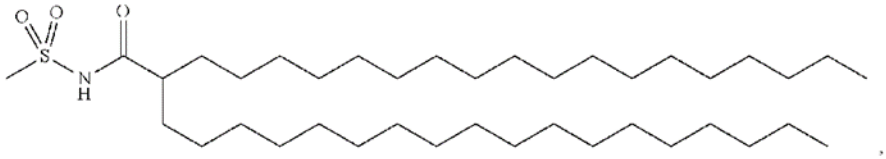
o sales de los mismos.

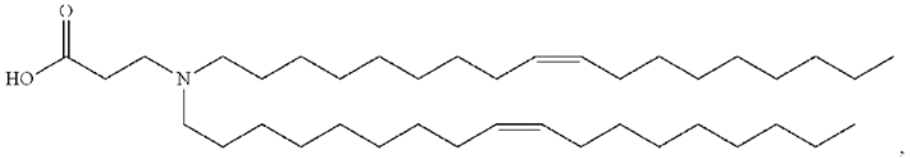
Los ejemplos de lípidos neutros/no catiónicos incluyen, entre otros, los siguientes:

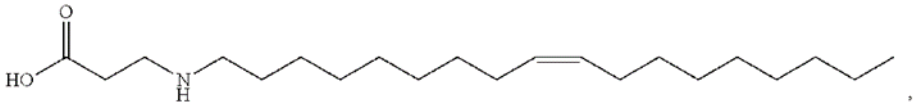


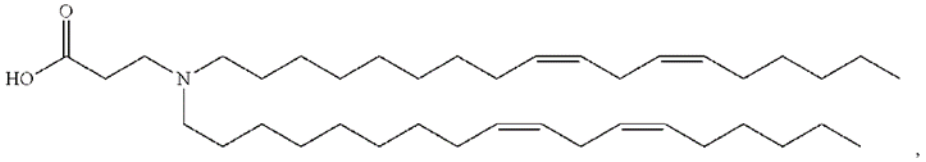


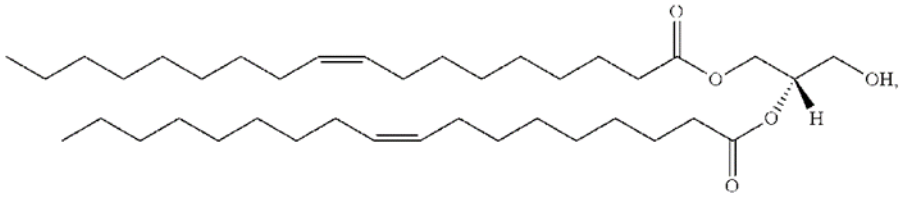


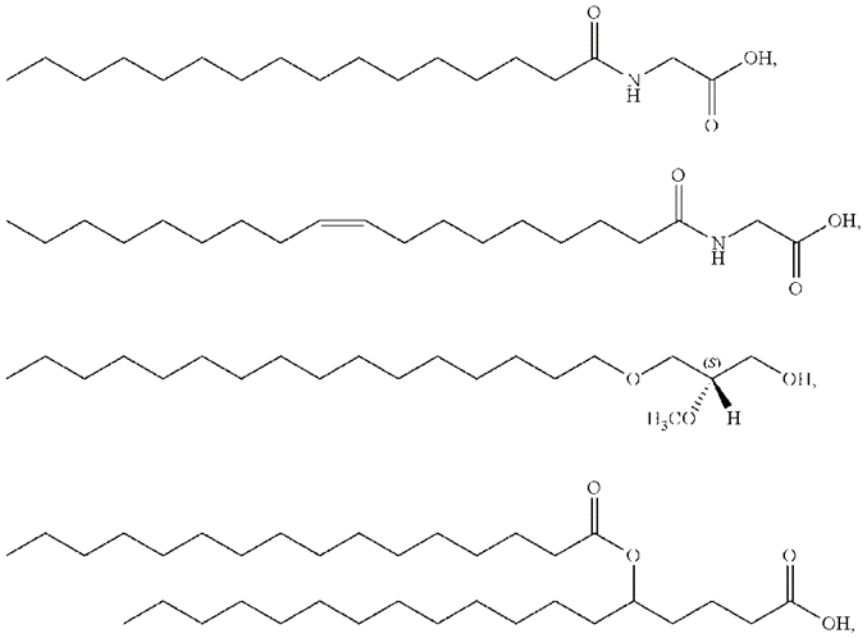


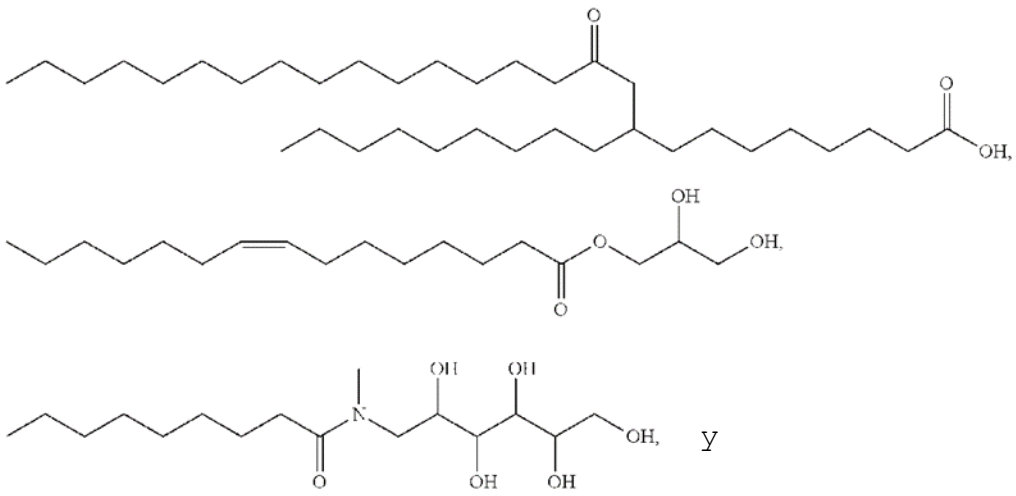




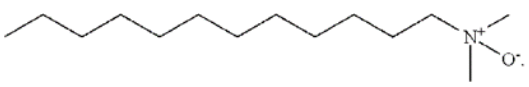


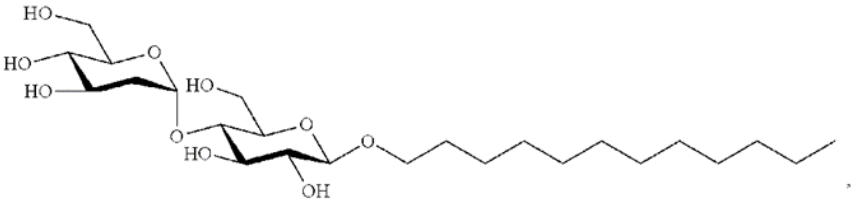


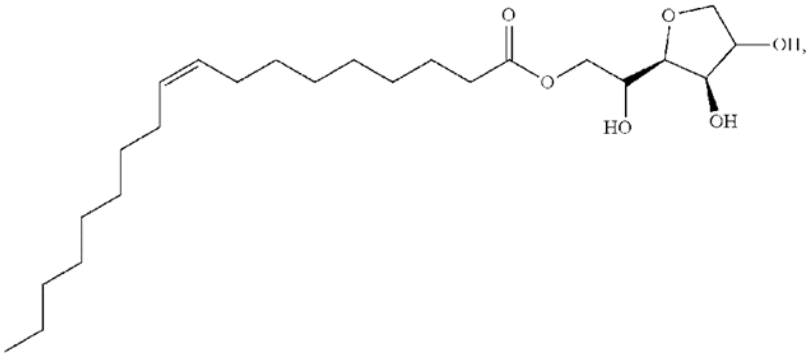


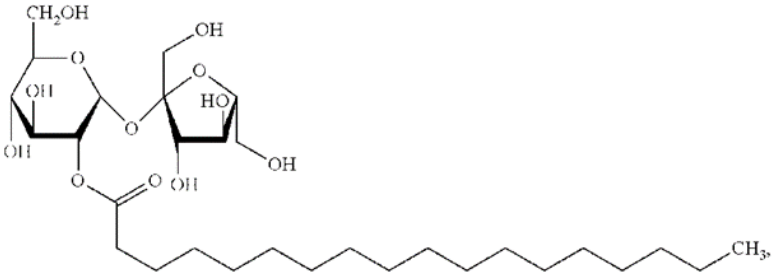


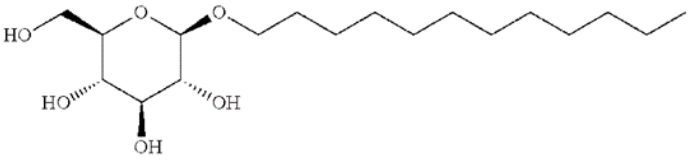
y



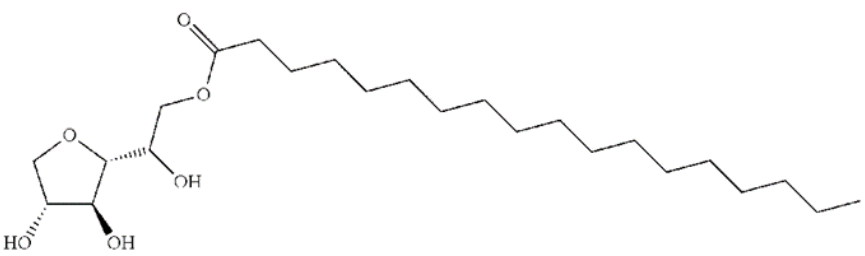








y



Esteroides

En diversas modalidades, cualquiera de las nanopartículas lipídicas descritas comprende un esteroide o un análogo de esteroide. En ciertas modalidades, el esteroide o análogo de esteroide es colesterol. En algunas modalidades, el esteroide está presente en una concentración que varía de 35 a 49 por ciento molar, de 37 a 46 por ciento molar, de 38 a 44 por ciento molar, de 38 a 40 por ciento molar, de 40 a 42 por ciento molar, de 42 a 44 por ciento por ciento molar, o de 44 a 46 por ciento molar. En ciertas modalidades específicas, el esteroide está presente en una concentración de 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 o 46 por ciento molar.

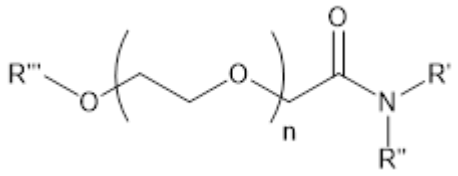
En ciertas modalidades, la relación molar de lípido catiónico a esteroide varía de 1.0:0.9 a 1.0:1.2, o de 1.0:1.0 a 1.0:1.2. En algunas de estas modalidades, la proporción molar de lípido catiónico a colesterol varía entre aproximadamente 5:1 y 1:1. En determinadas modalidades, el esteroide está presente en una concentración que varía entre 35 y 45 por ciento en mol del esteroide.

En ciertas modalidades, la relación molar de catiónico total a esteroide varía de 1.0:0.9 a 1.0:1.2, o de 1.0:1.0 a 1.0:1.2. En algunas de estas modalidades, la relación molar de lípido catiónico total a colesterol varía entre aproximadamente 5:1 y 1:1. En determinadas modalidades, el esteroide está presente en una concentración que varía entre

35 y 45 por ciento en mol del esteroide.

Lípidos conjugados con polímeros

En determinadas modalidades, se proporcionan lípidos conjugados con polímeros útiles en varios métodos, tal como la administración de un ácido nucleico terapéutico a un primate. Uno de estos lípidos conjugados con polímeros es un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, en donde:

cada uno de R' y R'' es independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 12 átomos de carbono, siempre que el número total de átomos de carbono colectivamente en R' y R'' no sea mayor de 23;

R''' es H o alquilo de C_1-C_6; y

n es un número entero que va de 30 a 60.

Como se usa en el presente documento, los restos R' y R'' se denominan colectivamente cadenas de diacilo de un lípido conjugado con polímero. Por ejemplo, un lípido conjugado con polímero de cadena de diacilo de C12 se refiere a un lípido conjugado con polímero, tal como la estructura anterior, que tiene dos cadenas de acilo de C12 (por ejemplo, los restos R' y R''). De manera similar, un lípido conjugado con polímero de cadena de diacilo de C12/14 se refiere a un

lípido conjugado con polímero, tal como la estructura anterior, que tiene una cadena de acilo de C12 y una cadena de acilo de C14 (por ejemplo, los restos R' y R''). Otros lípidos conjugados con polímeros se identifican de manera similar.

En algunas modalidades, n es un número entero de 40 a 50.

En otras modalidades, R''' es H o CH_3.

En varias modalidades diferentes, el número total de átomos de carbono en conjunto tanto en R' como en R'' varía de 16 a 22, de 16 a 21, de 16 a 20, de 18 a 23, de 18 a 22, de 18 a 21, de 19 a 23, 19 a 22, 19 a 21, 20 a 23 o 20 a 22.

En aún más modalidades:

a) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 8 átomos de carbono;

b) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 9 átomos de carbono;

c) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 10 átomos de carbono; o

d) R' y R'' son cada uno un alquilo saturado que tiene 11 átomos de carbono.

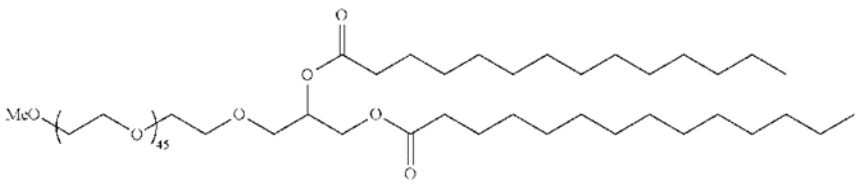
También se proporcionan LNPs que comprenden el lípido conjugado con polímero anterior.

En algunas modalidades, las LNPs comprenden un lípido conjugado con polímero. En varias otras modalidades, el lípido conjugado con polímero es un lípido pegilado. Por ejemplo,

algunas modalidades incluyen un diacilglicerol pegilado (PEG-DAG) tal como 1-(monometoxi polietilenglicol)-2,3-dimiristoilglicerol (PEG-DMG), una fosfatidiletanolamina pegilada (PEG-PE), un diacilglicerol succinato de PEG (PEG-S-DAG) tal como 4-O-(2',3'-di(tetradecanoiloxi)propil-1-O-(ω-metoxi(polietoxi)etil)butanodioato (PEG-S-DMG), una ceramida pegilada (PEG-cer), o un dialcoxipropilcarbamato de PEG tal como ω-metoxi(polietoxi)etil-N-(2,3-di(tetradecanoxi)propil)carbamato o 2,3-di(tetradecanoxi)propil-N-(ω-metoxi(polietoxi)etilo)carbamato.

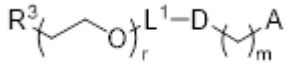
En aún más modalidades, un lípido conjugado con polímero puede seleccionarse del grupo no limitante que consiste en fosfatidiletanolaminas PEGiladas, ácidos fosfatídicos modificados con PEG, ceramidas PEGiladas, dialquilaminas PEGiladas, diacilgliceroles PEGilados, dialquilgliceroles PEGilados y mezclas de los mismos. Por ejemplo, un lípido PEG puede ser PEG-c-DOMG, PEG-DLPE, PEG-DMPE, PEG-DPPC o un lípido PEG-DSPE.

En algunas modalidades, los lípidos PEGilados son una forma modificada de PEG DMG. PEG-DMG tiene la siguiente estructura:



En una modalidad, los lípidos PEG útiles en la presente invención pueden ser lípidos PEGilados descritos en la publicación internacional No. WO2012/099755, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Cualquiera de estos lípidos de PEG ejemplares descritos en el presente documento puede modificarse para comprender un grupo hidroxilo en la cadena de PEG. En ciertas modalidades, el lípido PEG es un lípido de PEG-OH. Como se define en general en el presente documento, un "lípido de PEG-OH" (también denominado en el presente documento como "lípido hidroxi-PEGilado") es un lípido PEGilado que tiene uno o más grupos hidroxilo (-OH) en el lípido. En ciertas modalidades, el lípido de PEG-OH incluye uno o más grupos hidroxilo en la cadena de PEG. En ciertas modalidades, un PEG-OH o un lípido hidroxi-PEGilado comprende un grupo -OH en el extremo de la cadena de PEG. Cada posibilidad representa una modalidad separada de la presente invención.

En ciertas modalidades, un lípido de PEG útil en la presente invención es un compuesto de la fórmula:



o sales del mismo, en donde:

R^3 es $-OR^O$;

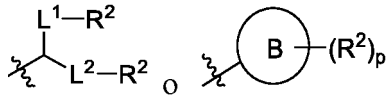
R^O es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno;

r es un número entero entre 1 y 150, inclusive;

L^1 es alquileno de C_{1-10} opcionalmente sustituido, en donde al menos un metileno del alquileno de C_{1-10} opcionalmente sustituido se reemplaza independientemente con carbociclicleno opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, -O-, -N(RN)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R^N)-, -NR^NC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^N)-, -NR^NC(O)O-, o -NR^NC(O)N(R^N)-;

D es un resto obtenido por química clic o un resto escindible en condiciones fisiológicas;

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

A es de la fórmula:  o

cada instancia de L^2 es independientemente un enlace o alquileno de C_{1-6} opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquileno de C_{1-6} opcionalmente sustituido se reemplaza opcionalmente con -O-, -N(R^N)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R^N)-, -NR^NC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^N)-, -NRC(O)O-, o -NR^NC(O)N(R^N)-;

cada instancia de R^2 es independientemente alquilo de C_{1-30} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{1-30} opcionalmente sustituido o alquinilo de C_{1-30} opcionalmente sustituido; opcionalmente en donde una o más unidades de metileno de R^2 se reemplazan independientemente con carbociclileno opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido, arileno

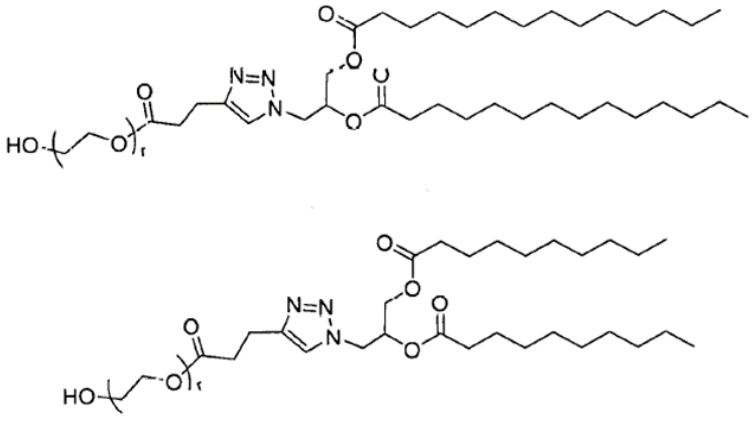
opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)-$, $-NR^NC(O)N(R^N)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)\ O-$, $-OC(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(=NR^N)-$, $-C(=NR^N)N(R^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$, $-C(S)-$, $C(S)N(R^N)-$, $-NR^NC(S)-$, $-NR^NC(S)N(R^N)-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2O-$, $-N(R^N)S(O)-$, $-S(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)N(R^N))-$, $-OS(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)O-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$, $-OS(O)_2N(R^N)-$, o $-N(R^N)S(O)_2O-$;

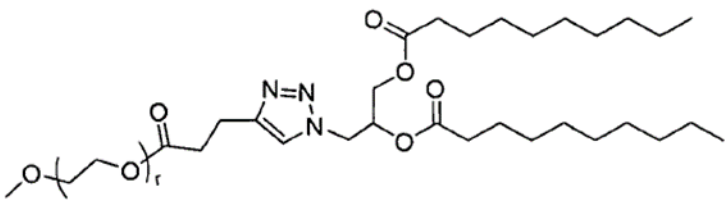
cada instancia de R^N es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de nitrógeno;

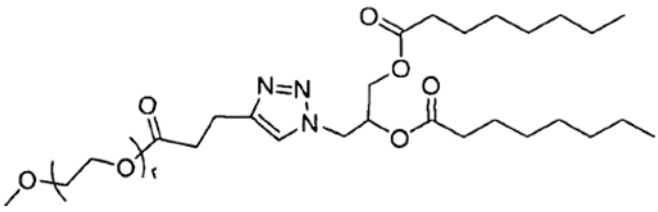
el anillo B es carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

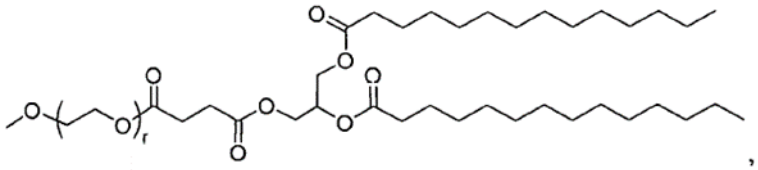
p es 1 o 2.

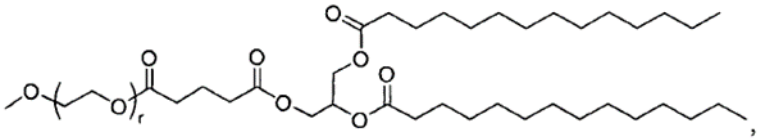
En ciertas modalidades, el lípido PEGilado tiene una de las siguientes fórmulas:



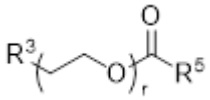








En ciertas modalidades, un lípido de PEG útil en las modalidades de la presente invención es un ácido graso PEGilado. En ciertas modalidades, un lípido de PEG útil en las modalidades de la presente invención es un compuesto de la fórmula:



o sales del mismo, en donde:

R^3 es $-OR^O$;

R^O es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de oxígeno;

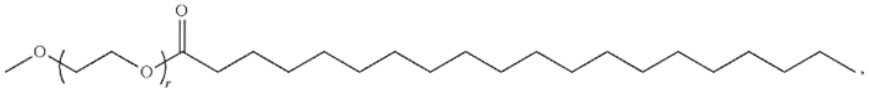
r es un número entero entre 1 y 100, ambos inclusive;

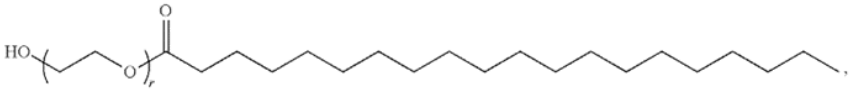
R^5 es alquilo de C_{10-40} opcionalmente sustituido, alquenilo de C_{10-40} opcionalmente sustituido o alquinilo de C_{10-40} opcionalmente

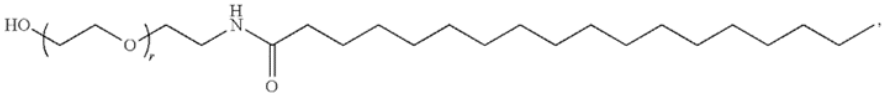
sustituido; y opcionalmente uno o más grupos metileno de R^5 se reemplazan con carbociclileno opcionalmente sustituido, heterociclileno opcionalmente sustituido, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido, $-N(R^N)-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)-$, $-NR^NC(O)N(R^N)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^N)-$, $-NR^NC(O)O-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(=NR^N)-$, $-C(=NR^N)N(R^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)-$, $-NR^NC(=NR^N)N(R^N)-$, $-C(S)-$, $C(S)N(R^N)-$, $-NR^NC(S)-$, $-NR^NC(S)N(R^N)-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-S(O)O-$, $-OS(O)O-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-OS(O)_2O-$, $-N(R^N)S(O)-$, $-S(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)N(R^N)-$, $-OS(O)N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)O-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^N)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^N)-$, $-N(R^N)S(O)_2N(R^N)-$, $-OS(O)_2N(R^N)-$, o $-N(R^N)S(O)_2O-$; y

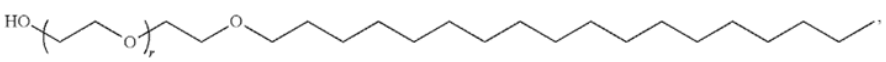
cada instancia de R^N es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o un grupo protector de nitrógeno.

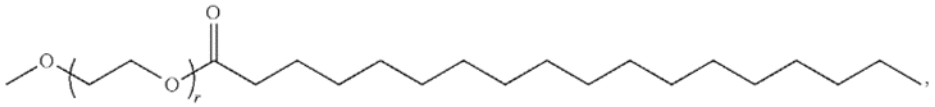
En ciertas modalidades, un compuesto de la fórmula es uno de los siguientes compuestos:

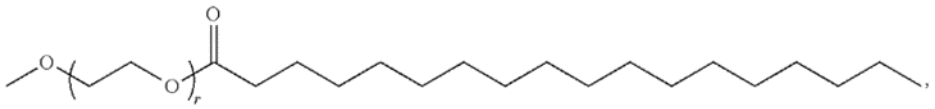


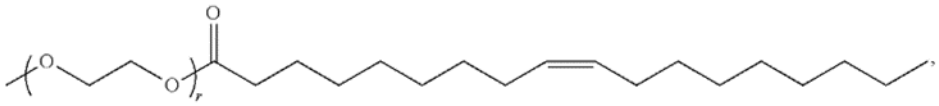


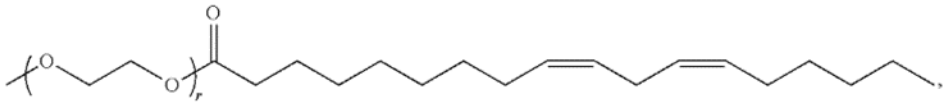








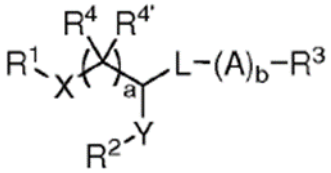




o una sal del mismo,

en donde r es un número entero entre 1 y 100.

En otras modalidades más, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

cada uno de R^1 y R^2, independientemente, es un grupo alifático C_{10} a C_{30}, en donde el grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos, cada uno seleccionado independientemente de R^a; y en donde el grupo alifático está opcionalmente interrumpido por cicloalquileno, -

O-, -S-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -N(R^c)-, -C(O)N(R^c)-, o -N(R^c)C(O)-;

X es -(CR^aR^b)$_i$-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R^c)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -OC(O))O-, -C(O)N(R^c)-, -N(R^c)C(O)-, -OC(O)N(R^c)-, -N(R^c)C(O)O-, -N(R^c)C(O)N(R^c)-, -SC(O)N(R^c)-, o -N(R^c)C(O)S-;

Y es -(CR^aR^b)$_i$-, -O-, -S-, -C(O)-, -N(R^c)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -OC(O))O-, -C(O)N(R^c)-, -N(R^c)C(O)-, -OC(O)N(R^c)-, -N(R^c)C(O)O-, - N(R^c)C(O)N(R^c)-, -SC(O)N(R^c)-, o -N(R^c)C(O)S-;

L es -L'-Z'-(L^2-Z^2) -L^3-;

L^1 es un enlace, -($CR^5R^{5'}$)$_i$-, o -($CR^5R^{5'}$)$_i$-(C(R^a)=C(R^b))$_k$-(C≡C)$_k$, -(CR^aR^b)$_j$-;

Z^1 es -O-, -S-, -N(R^c)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^c)-, -N(R^c)C(O)O-, -N(R^c)C(O)-, -C(O)N(R^c)-, -N=C(R^a)-, -C(R^a)=N-, -ON=C(R^a)-, o -ON(R^c)-;

L^2 es -(CR^aR^b)$_p$- o -(CR^aR^b)$_j$-(C(R^a)=C(R^b))$_k$-(C≡C)$_k$-(CR^aR)$_j$;

Z^2 es -O-, -S-, -N(R^c)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R^c)-, -N(R^c)C(O)O-, -N(R^c)C(O)-, -C(O)N(R^c)-, -N=C(R^a)-, -C(R^a)=N-, -ON=C(R^a)-, o -ON(R^c)-;

L^3 es -(CR^aR^b)$_i$-;

cada A, independientemente, es -L^4-, -NH-(L^4)$_q$-(CR^aR^b)$_r$-C(O)- o -C(O)-(CR^aR^b)$_r$-(L^4)$_q$-NH-; en donde cada q, independientemente, es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada r, independientemente, es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada L^4, independientemente, es -(CR^aR^b)$_s$O- o -

$O(CR^aR^b)_s$-; en donde cada s, independientemente, es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^3 es -H, -R o -OR;

cada uno de R^4 y $R^{4'}$, independientemente, es -H, halo, ciano, hidroxi, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi o cicloalcoxi;

cada R^5 y cada $R^{5'}$, independientemente, es -H, halo, ciano, hidroxi, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

o R^4 y un R^5, tomados juntos, pueden formar un anillo cicloalquilo o heterocíclico de 5 a 8 miembros;

cada R^a, independientemente, es -H, halo, ciano, hidroxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^b, independientemente, es -H, halo, ciano, hidroxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^c es -H, alquilo, acilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

a es 0 o 1;

b es un número entero de 1 a 1000;

c es 0 o 1;

cada aparición de i, independientemente, es 1, 2, 3,

4, 5 o 6;

cada aparición de j, independientemente, es 0, 1, 2 o 3;

cada aparición de k, independientemente, es 0, 1, 2 o 3; y

p es de 1 a 10; con la condición de que

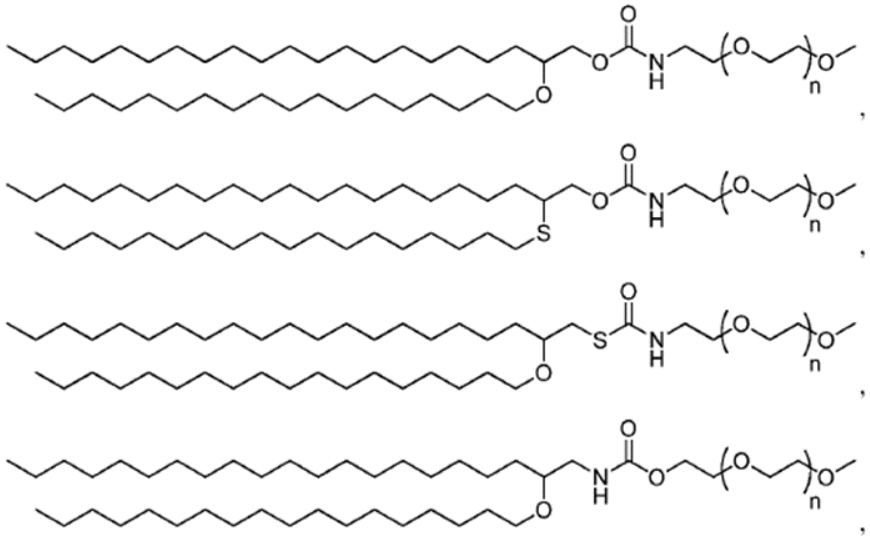
(i) X e Y no son simultáneamente $-CH_2-$; y

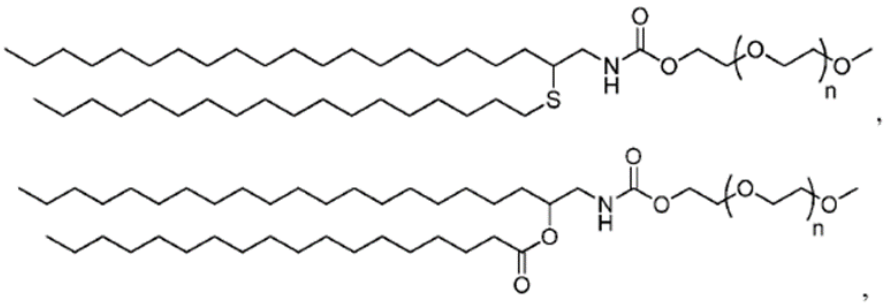
(ii) cuando a es 1 y L^1 es $-CH_2-$, entonces

(a) X e Y no son simultáneamente -O-; y

(b) X e Y no son simultáneamente -C(O)O-.

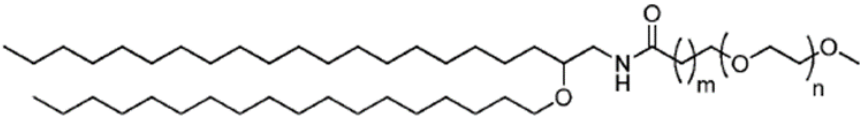
En una modalidad, el lípido conjugado con polímero se selecciona de:



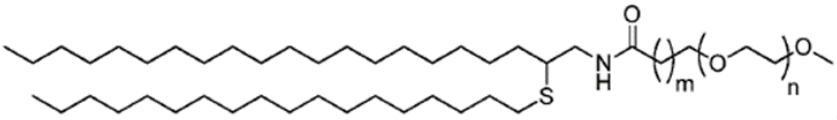


,

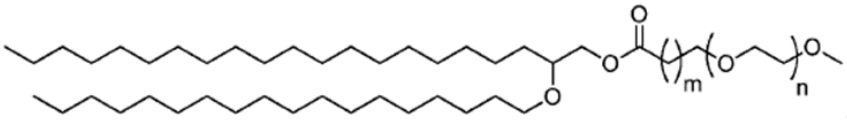
,



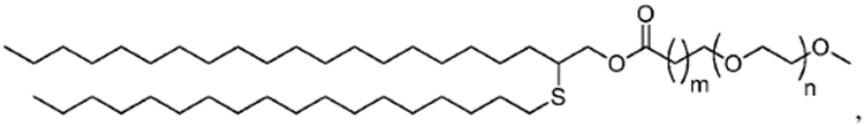
,



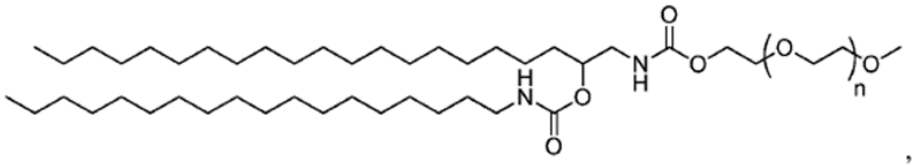
,



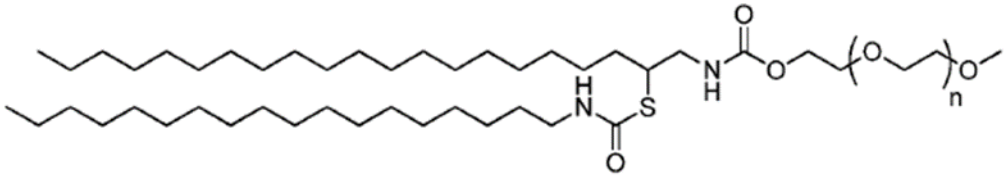
,



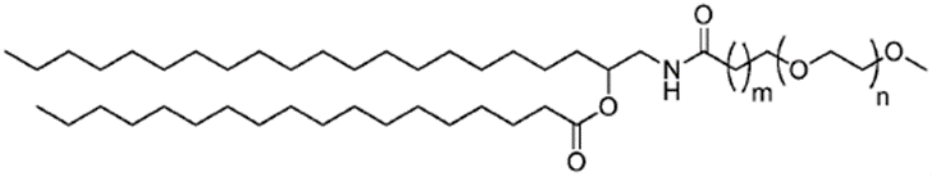
,



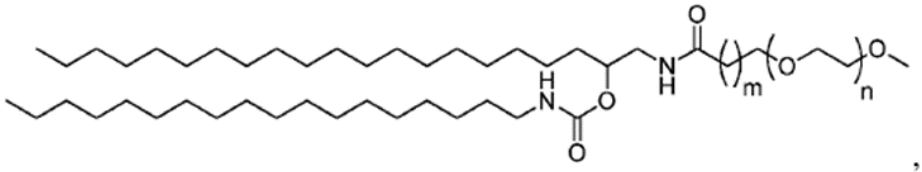
,



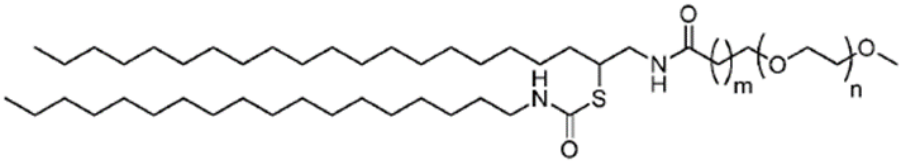
,



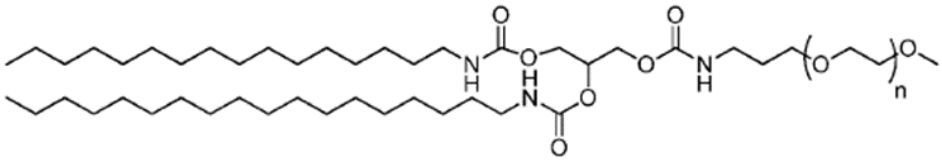
,



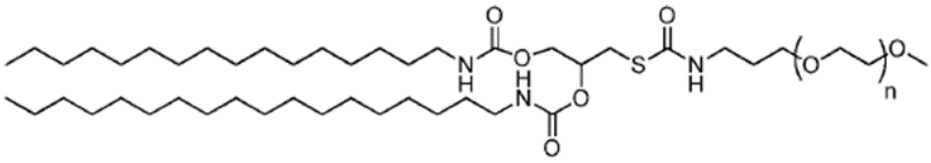
,



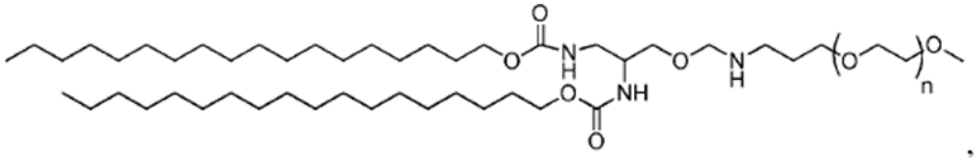
,



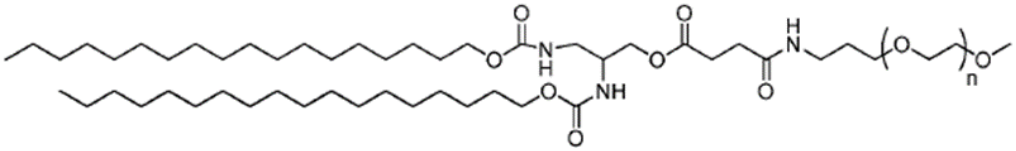
,



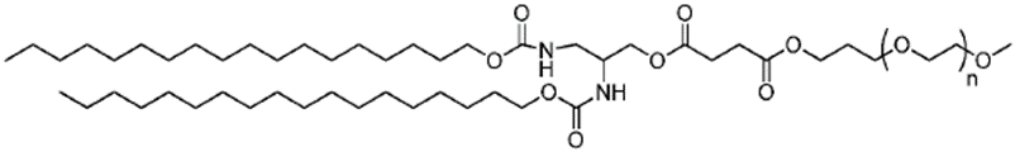
,



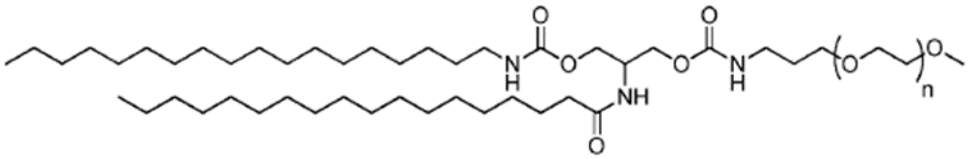
,



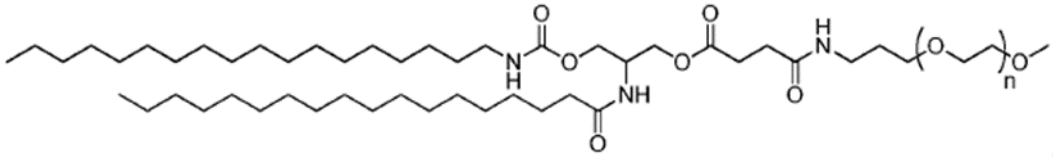
,



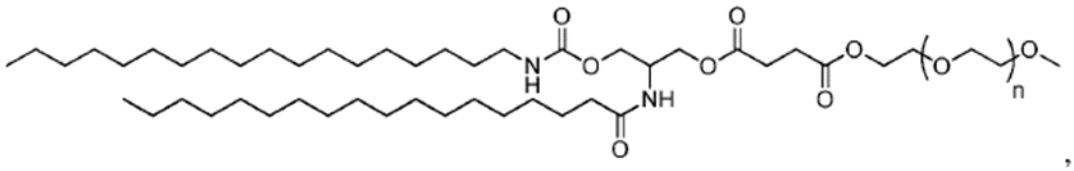
,



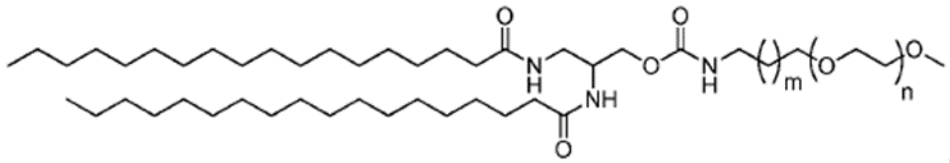
,



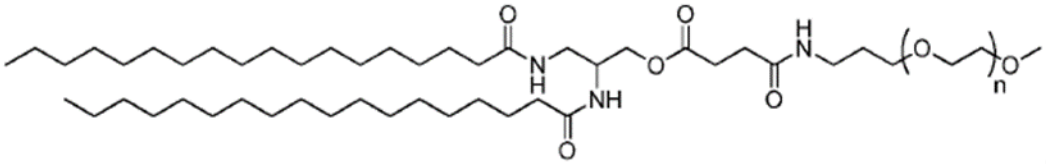
,



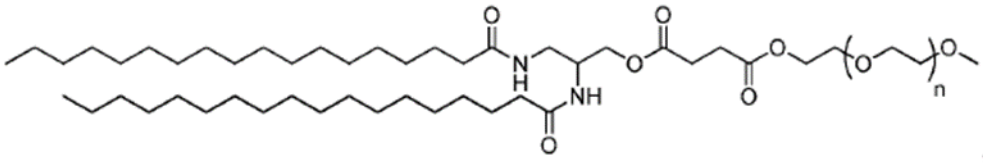
,



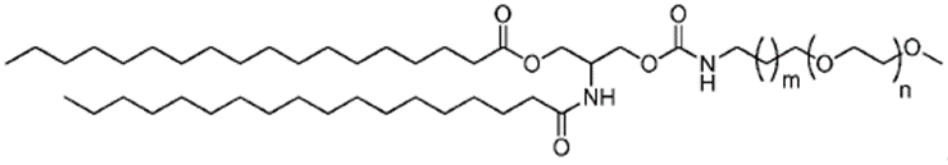
,



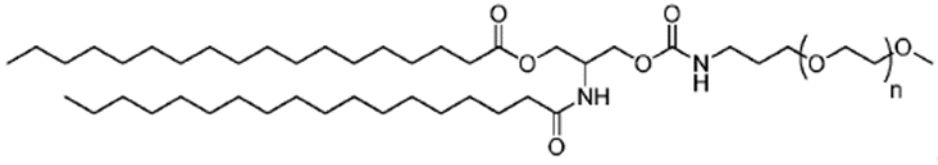
,



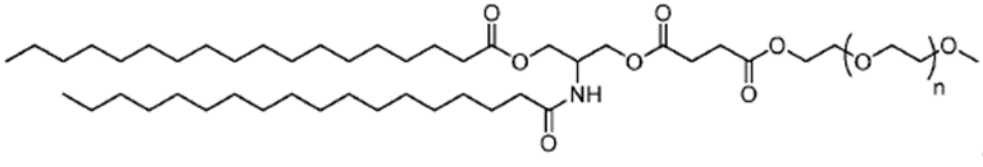
,



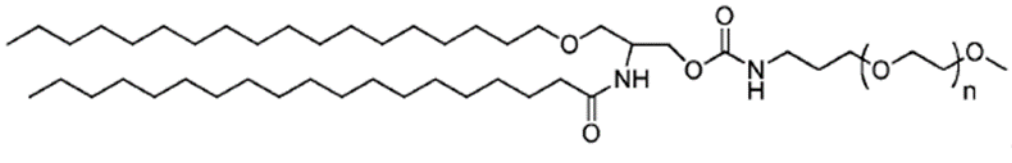
,



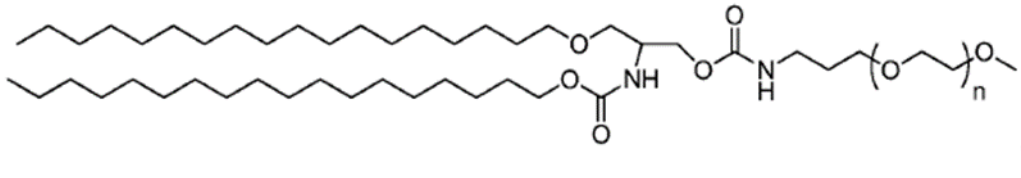
,



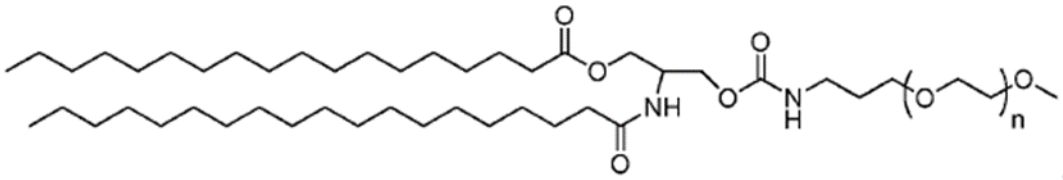
,

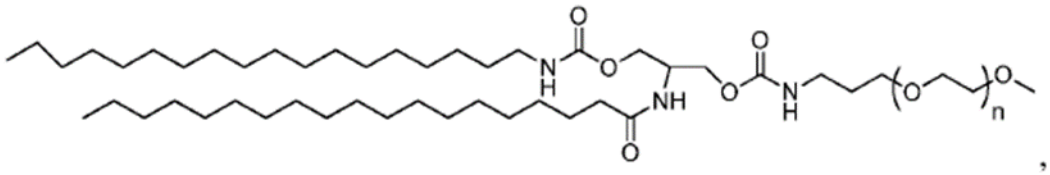


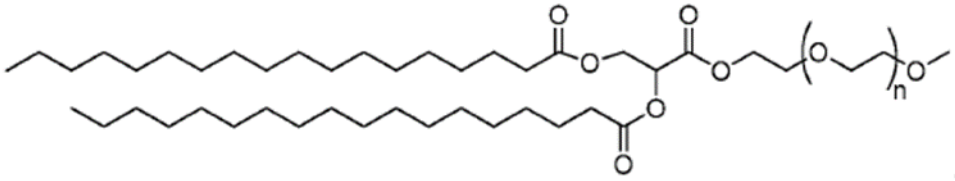
,

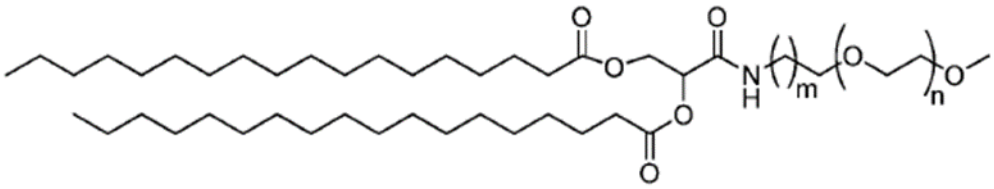


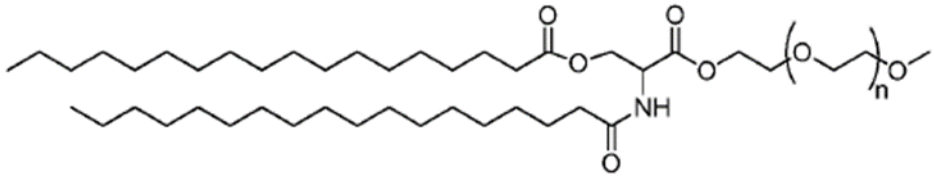
,

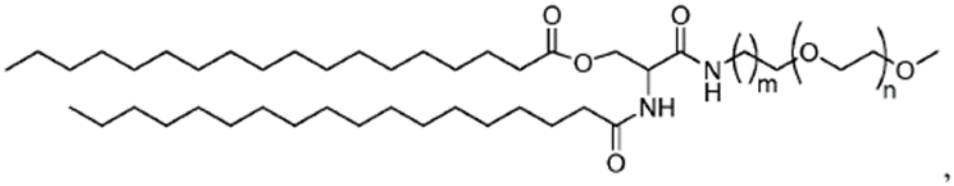


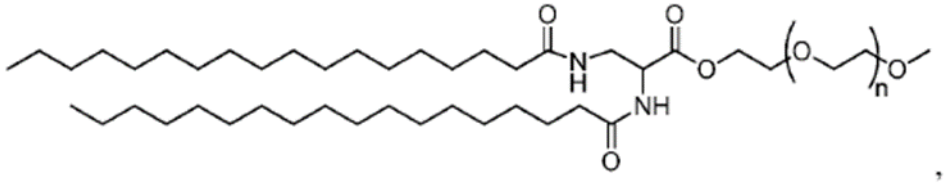


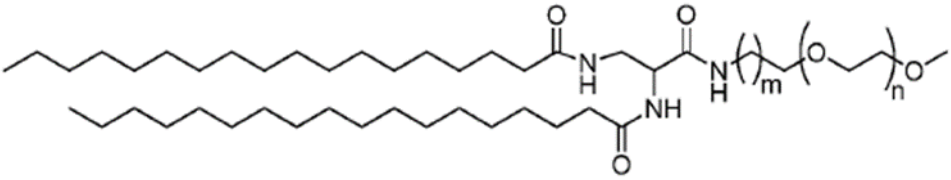


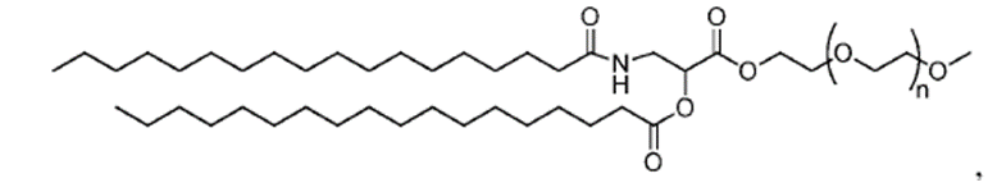




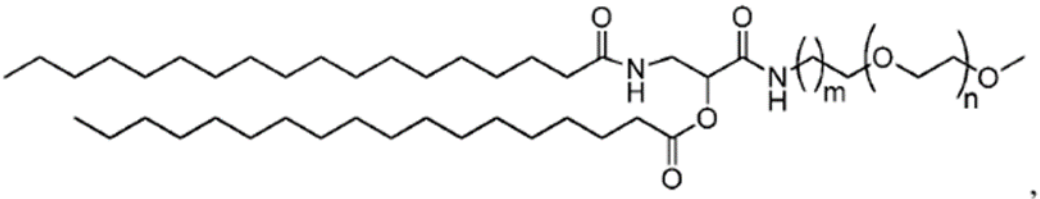




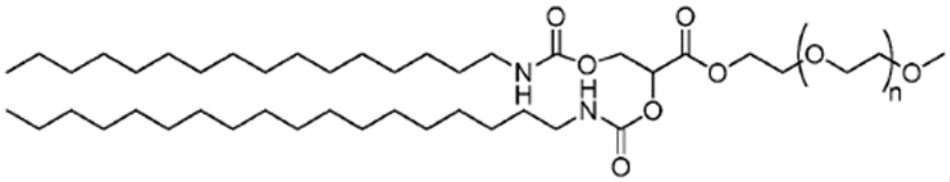




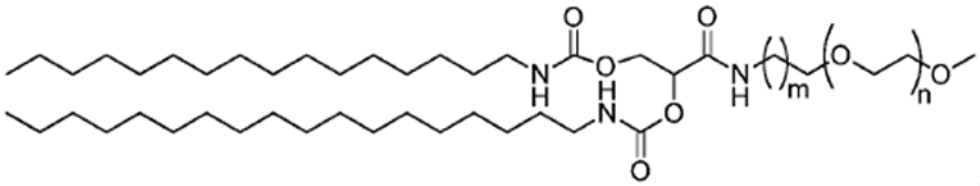
,



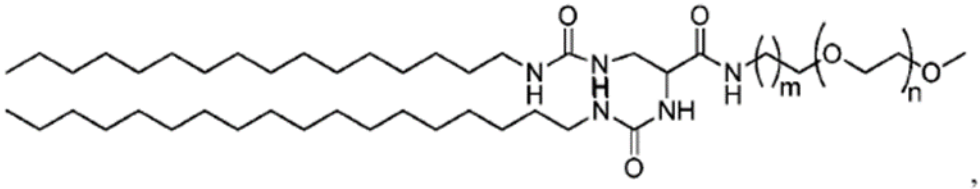
,



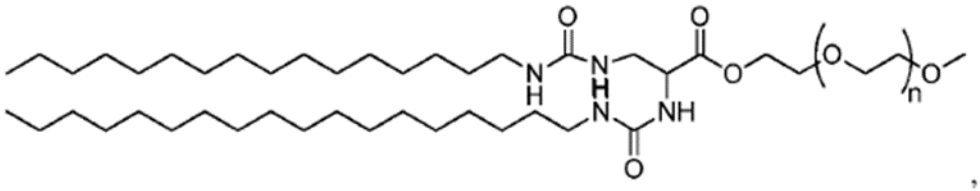
,



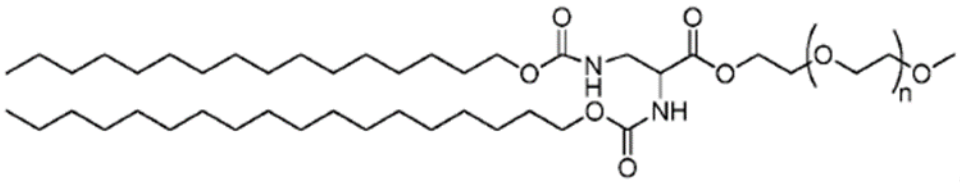
,



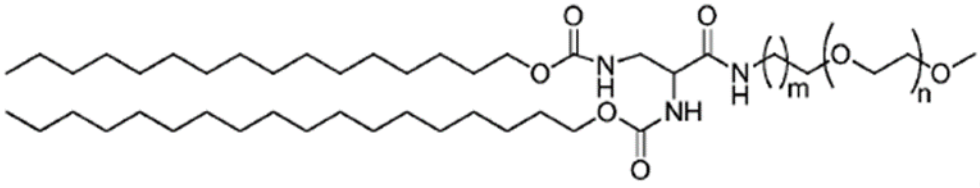
,



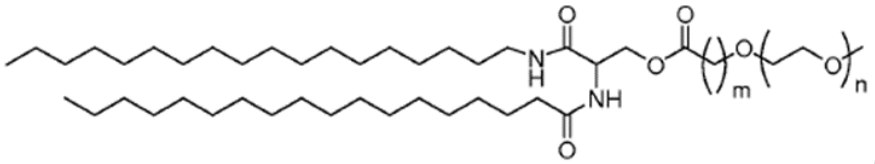
,



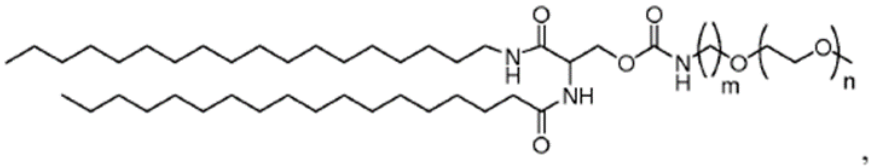
,



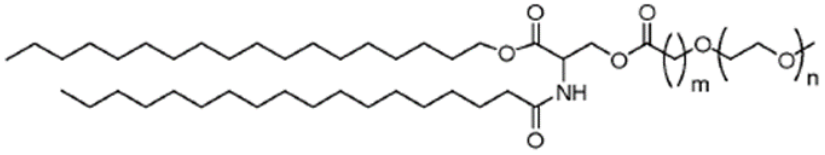
,



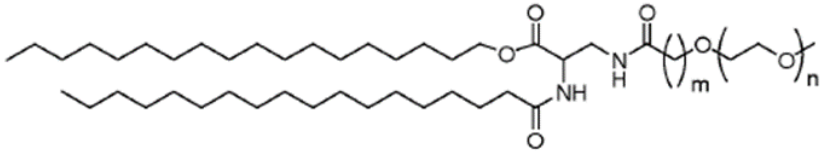
,



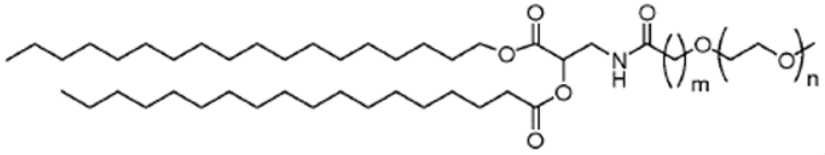
,



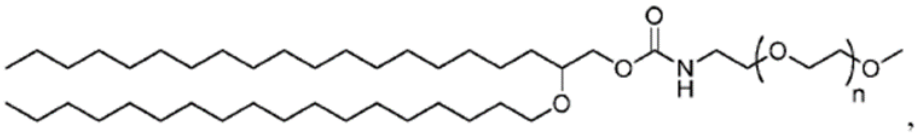
,



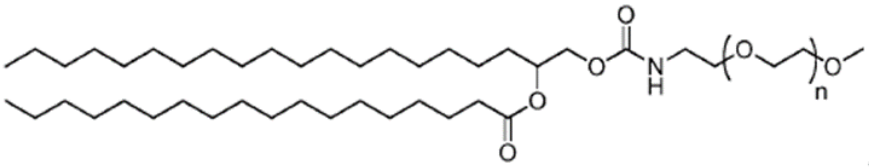
,



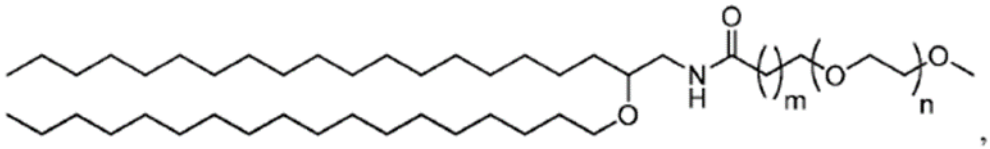
,



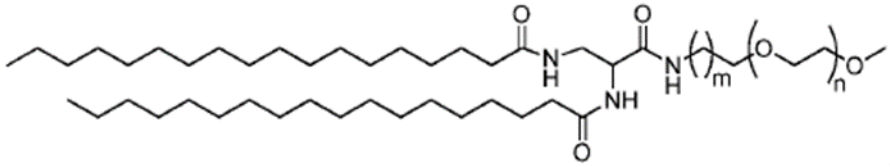
,



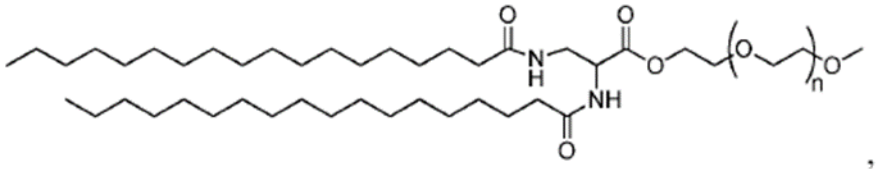
,



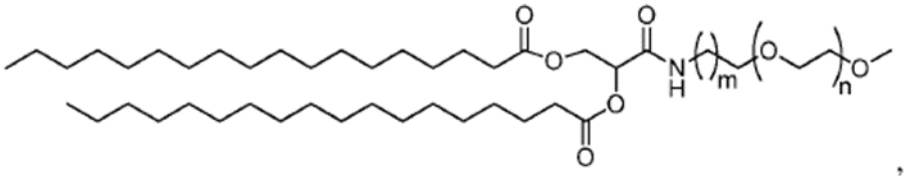
,



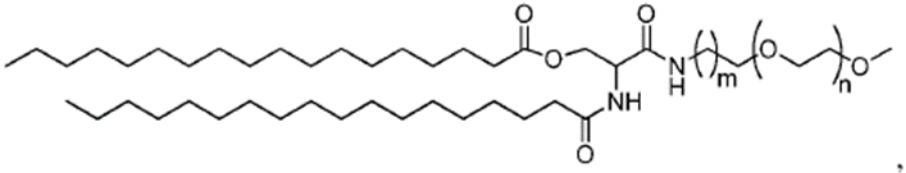
,



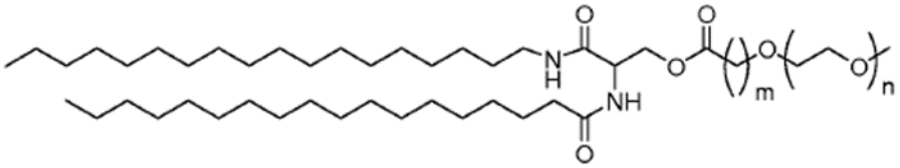
,



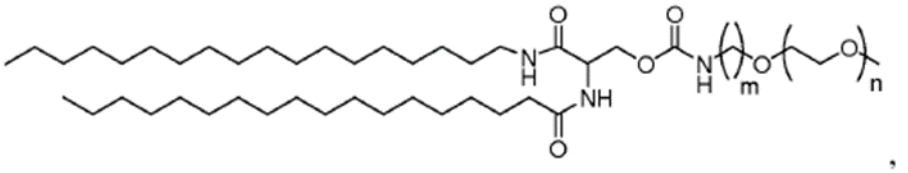
,



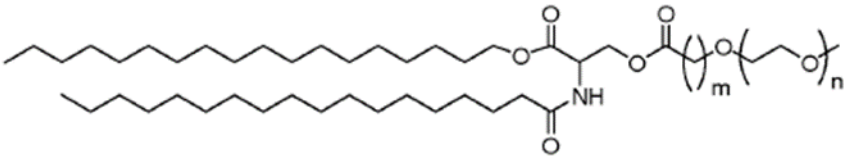
,



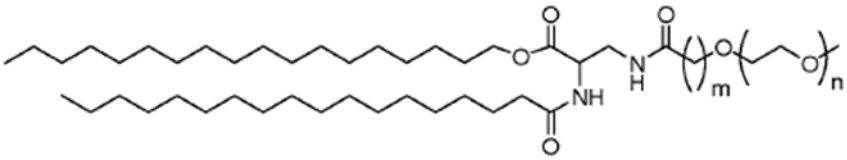
,



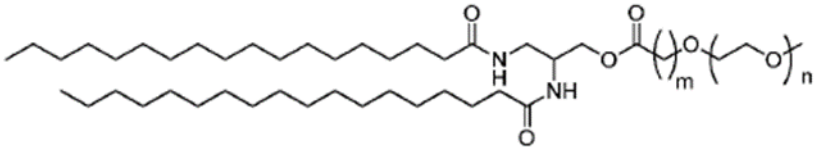
,



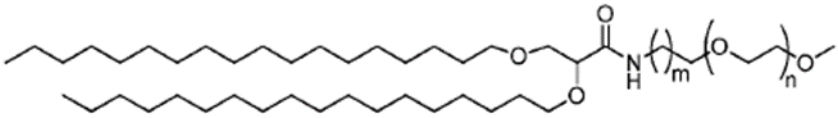
,



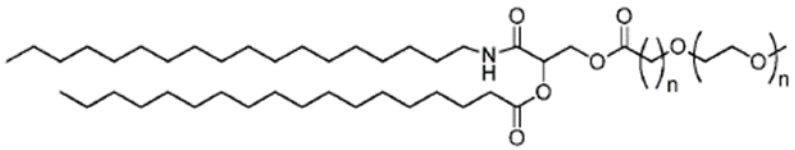
,



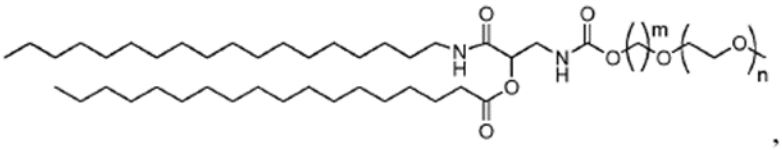
,



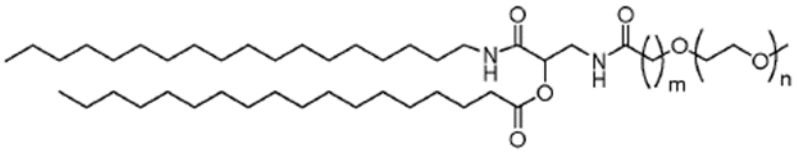
,



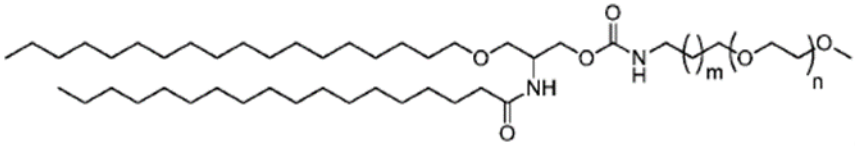
,



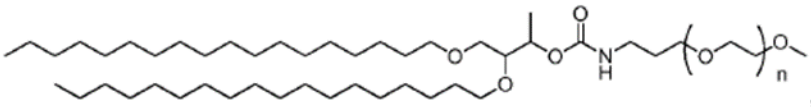
,



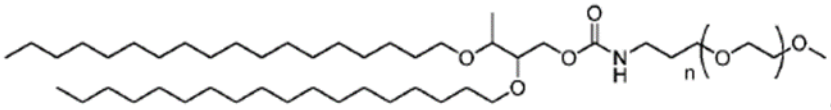
,



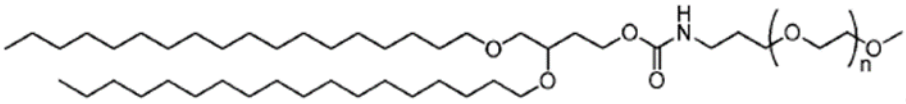
,



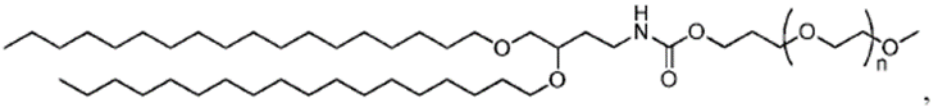
,



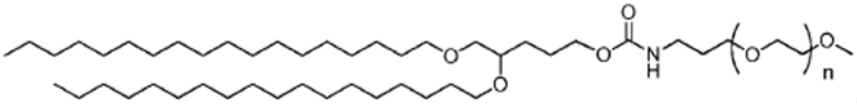
,



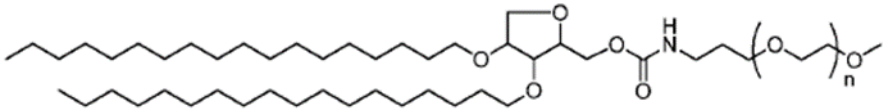
,



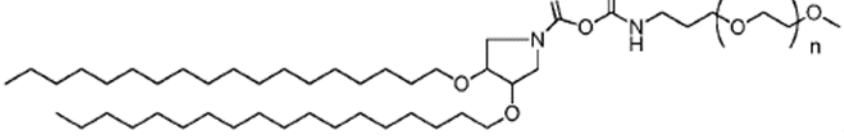
,



,



,



,

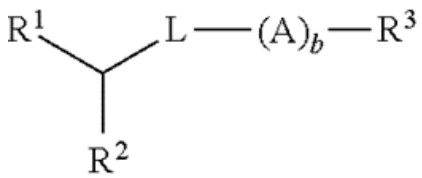
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

n es un número entero de 1 a 1000; y

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

En algunas otras modalidades, las LNPs comprenden además un compuesto lipídico conjugado con polímero de la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, un grupo alifático C_{10} a C_{30}, en donde cada grupo alifático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados cada uno independientemente de R^a;

L es $-L^1-Z^1-(L^2-Z^2)_c-L^3-$;

L^1 es un enlace, $-(CR^5R^{5'})_i-$, o $-(CR^5R^{5'})_i-(C(R^a)=C(R^b))_k-(C\equiv C)_k-(CR^aR^b)_j-$;

Z^1 es $-O-$, $-S-$, $-N(R^c)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)O-$, $-N(R^c)C(O)O-$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)-$, $-N(R^c)C(O)-$, $-C(O)N(R^c)-$, $-N=C(R^a)-$, $-C(R^a)=N-$, $-ON=C(R^a)-$, $-ON(R^c)-$; heteroarilo o heterociclilo;

L^2 es $-(CR^aR^b)_p-$ o $-(CR^aR^b)_j-(C(R^a)=C(R^b))_k-(C\equiv C)_k-(CR^aR^b)_j-$;

Z^2 es $-O-$, $-S-$, $-N(R^c)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)O-$,

$-OC(O)N(R^c)-$, $-N(R^c)C(O)O-$, $-N(R^c)C(O)-$, $-C(O)N(R^c)-$, $-N=C(R^a)-$, $-C(R^a)=N-$, $-ON=C(R^a)-$, $-ON(R^c)-$, heteroarilo o heterociclilo;

L^3 es $-(CR^aR^b)_i-$;

cada A, independientemente, es $-L^4-$, $-NH-(L^4)_q-(CR^aR^b)_r-C(O)-$, o $-C(O)-(CR^aR^b)_r-(L^4)_q-NH-$; en donde cada q, independientemente, es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada r, independientemente, es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada L^4, independientemente, es $-(CR^aR^b)_sO-$ o $-O(CR^aR^b)_s-$, en donde cada s, independientemente, es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^3 es H, $-R^c$ o $-OR^c$;

cada aparición de R^5 y $R^{5'}$ es, independientemente, H, halo, ciano, hidroxi, nitro, alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo;

cada aparición de R^a y R^b es, independientemente, H, halo, ciano, hidroxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^c es, independientemente, H, alquilo, acilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

b varía entre 5 y aproximadamente 500;

c es 0 o 1;

cada i es, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9;

cada aparición de j y k, independientemente, es 0, 1, 2 o 3; y

p es un número entero de 1 a 10;

o

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, un grupo alifático C_{10} a C_{30};

L es $-L^1-Z^1-L^3-$;

L^1 es un enlace o $-(CR^5R^{5'})_i-$;

Z^1 es $-N(R^c)-$, $-N(R^c)C(O)O-$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)-$, $-N(R^c)C(O)-$, o $-N=C(R^a)-$, en donde el átomo de nitrógeno más a la izquierda en Z^1 está unido a L^1 o si L^1 es un enlace, entonces al átomo de carbono terciario central de la Fórmula (II)), o

Z^1 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno, en donde el átomo de nitrógeno del heteroarilo o heterociclilo está unido a L^1 o, si L^1 es un enlace, entonces al átomo de carbono terciario central de la Fórmula (II));

L^3 es $-(CR^aR^b)_i-$;

cada A es, independientemente, $-L^4-$;

b varía entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500;

cada L^4, independientemente, es $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-OCH(CH_3)CH_2-$ o $-OCH_2CH(CH_3)-$;

R^3 es $-OR^c$;

cada aparición de R^a, R^c, R^5 y $R^{5'}$ es, independientemente, H o alquilo; y

i es 2, 3, 4 o 5;

o

R^1 y R^2 son cada uno, independientemente, alquilo de C_{12} a C_{20} o alquenilo de C_{12} a C_{20};

L es $-L^1-Z^1-L^2-Z^2-L^3-$;

L^1 es un enlace o $-(CR^5R^{5'})_i-$;

Z^1 es $-N(R^c)-$, $-N(R^c)C(O)O-$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)-$, $-N(R^c)C(O)-$, o $-N=C(R^a)-$, en donde el átomo de nitrógeno más a la izquierda en Z^1 está unido a L^1 o si L^1 es un enlace, entonces al átomo de carbono terciario central de la Fórmula (II)), o

Z^1 es un heteroarilo o heterociclilo que contiene nitrógeno, en donde el átomo de nitrógeno del heteroarilo o heterociclilo está unido a L^1 o, si L^1 es un enlace, entonces al átomo de carbono terciario central de la Fórmula (II);

L^2 es $-(CR^aR^b)_p$;

Z^2 es $-O-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^c)-$, o heteroarilo;

L^3 es $-(CR^aR^b)_i-$;

cada A es, independientemente, $-L^4-$;

b varía entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500;

cada L^4, independientemente, es $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-OCH(CH_3)CH_2-$ o $-OCH_2CH(CH_3)-$;

R^3 es $-OR^c$;

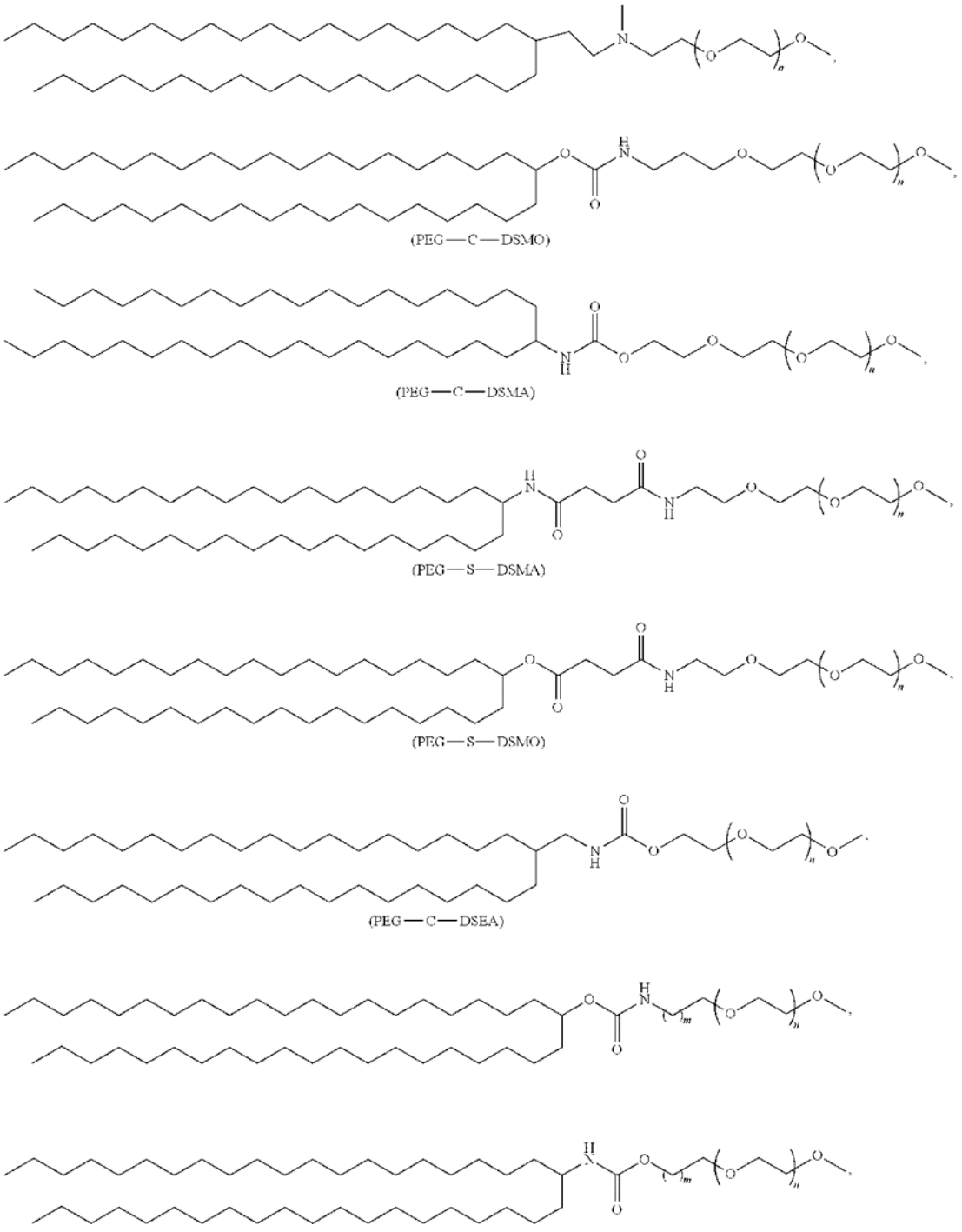
cada aparición de R^a, R^b, R^c, R^5 y $R^{5'}$ es, independientemente, H o alquilo;

i es 2, 3, 4 o 5; y

p es de 1 a 10.

En otras modalidades, las LNPs comprenden un

compuesto lipídico conjugado con polímero seleccionado de:



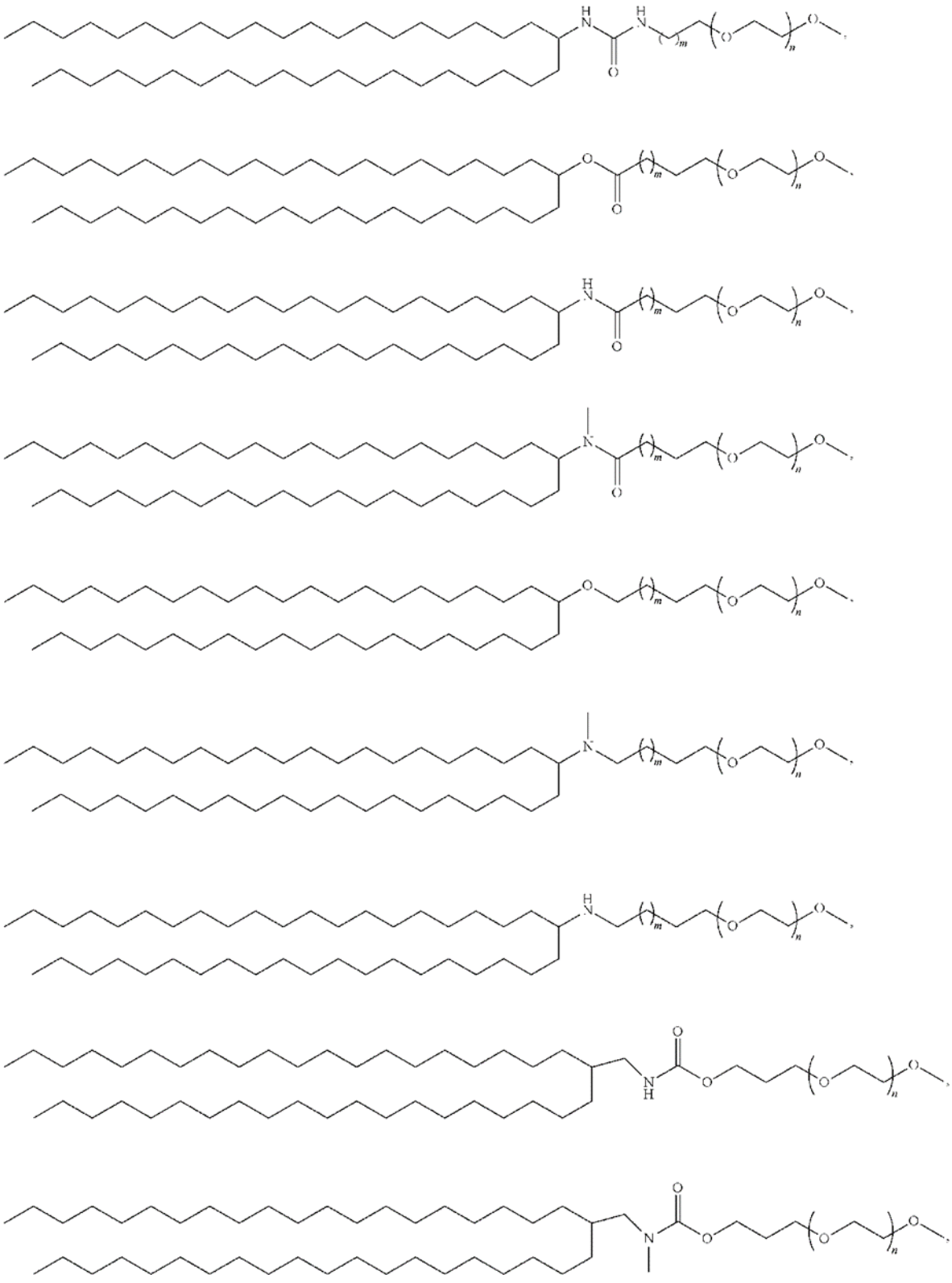
(PEG—C—DSMO)

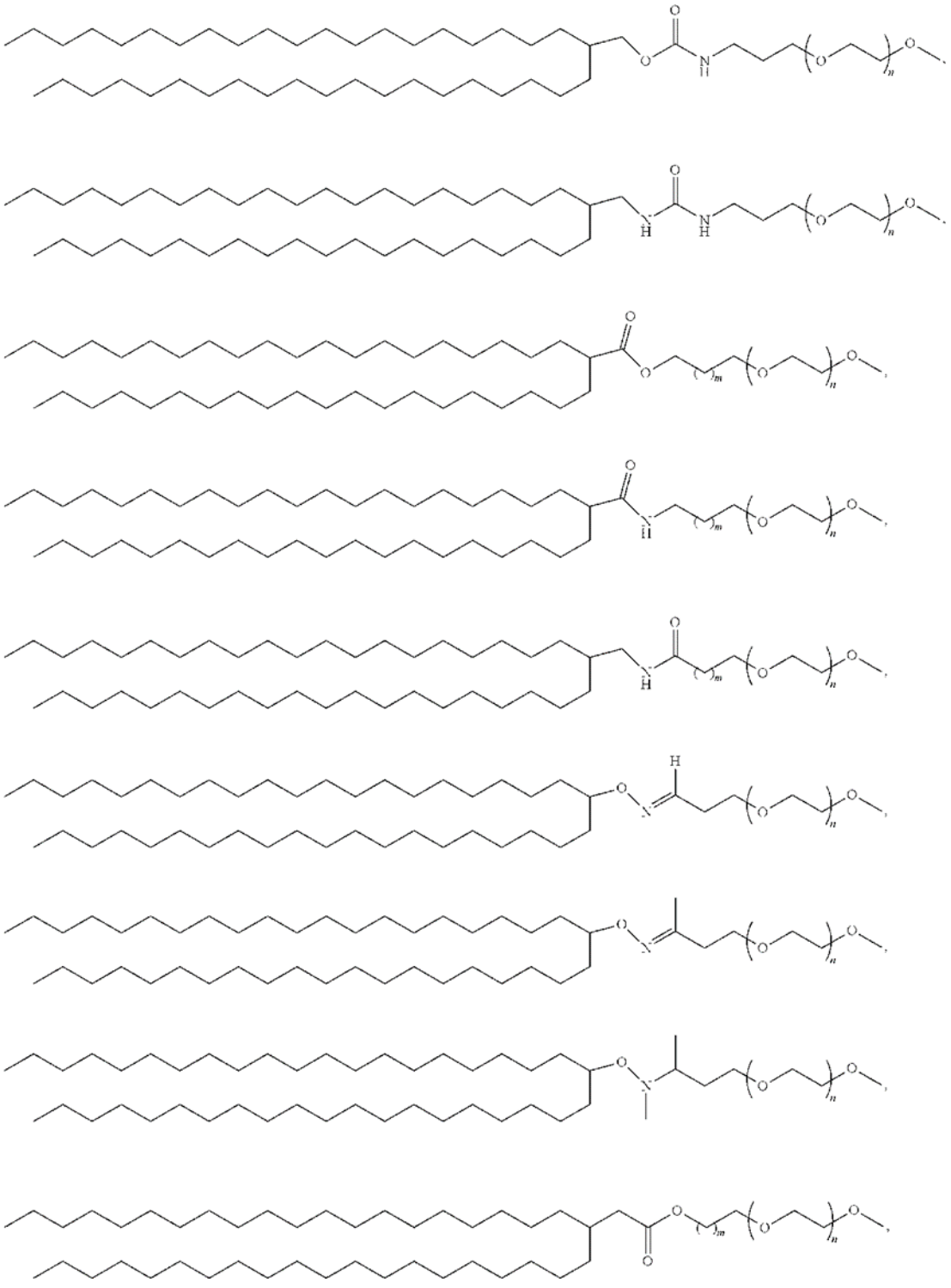
(PEG—C—DSMA)

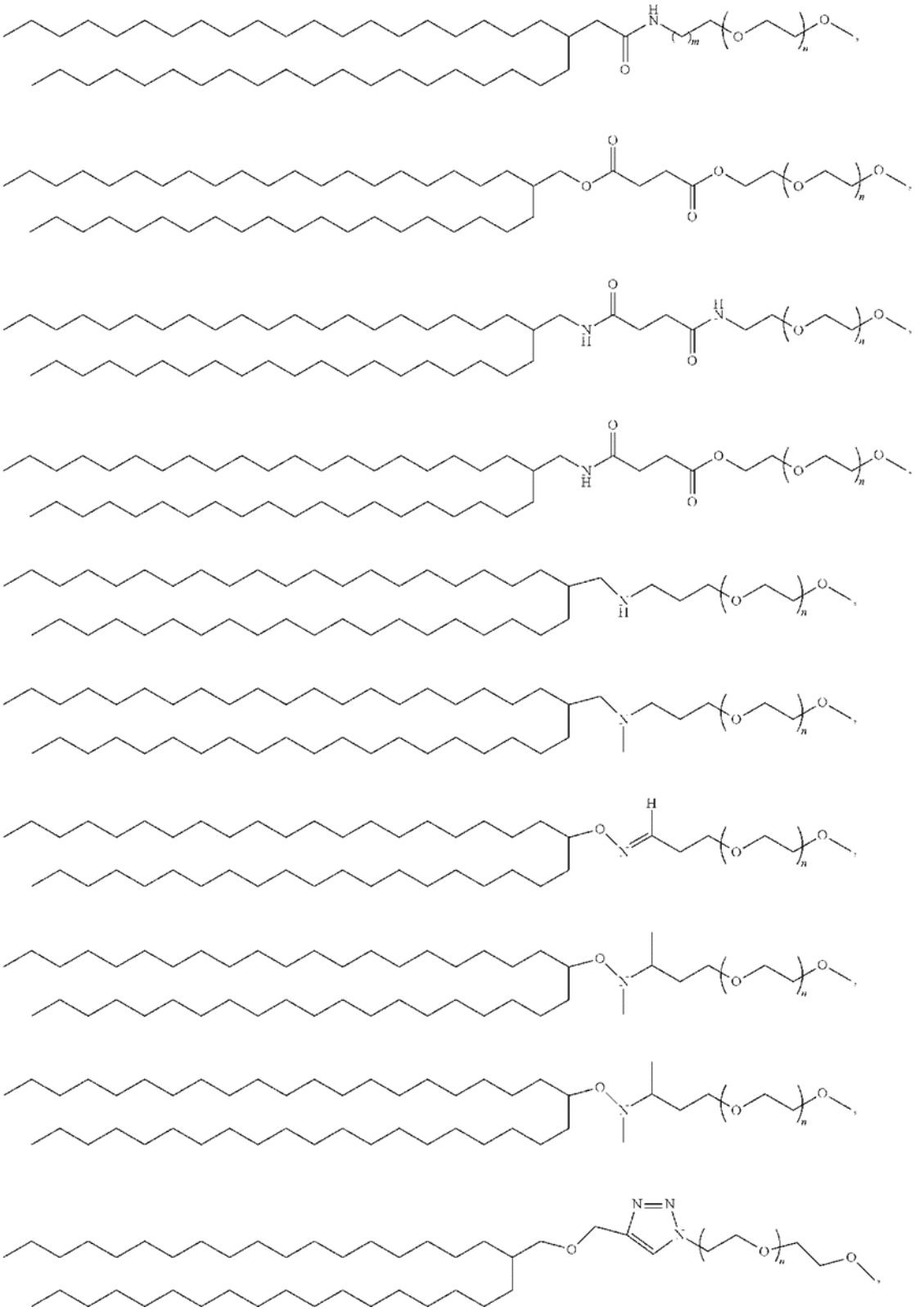
(PEG—S—DSMA)

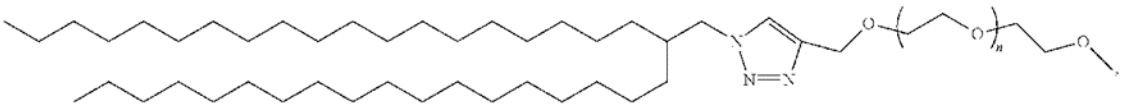
(PEG—S—DSMO)

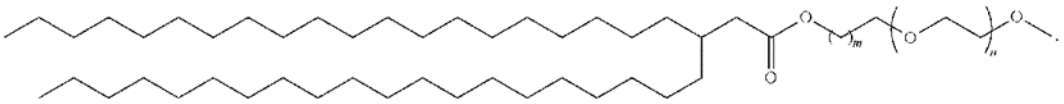
(PEG—C—DSEA)

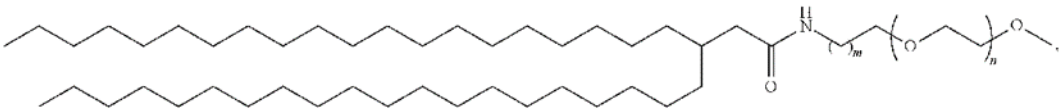


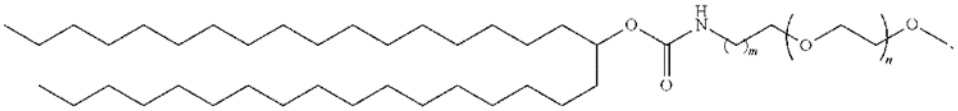


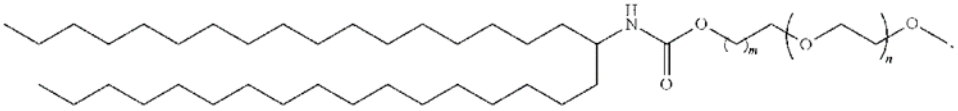


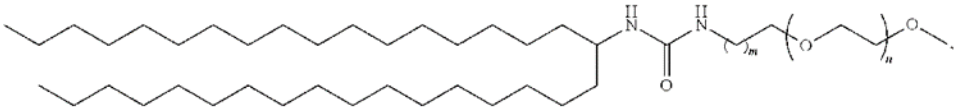


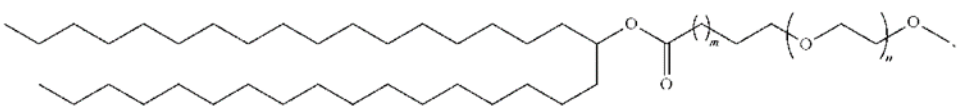


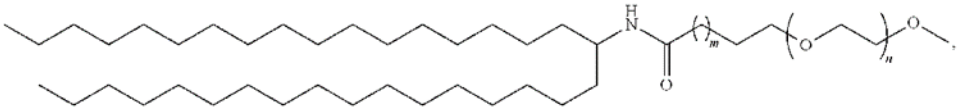


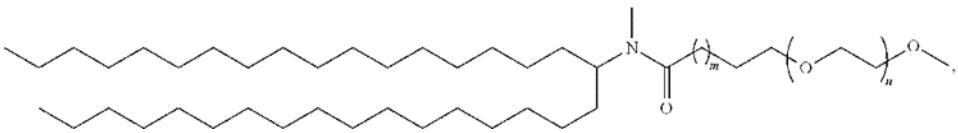


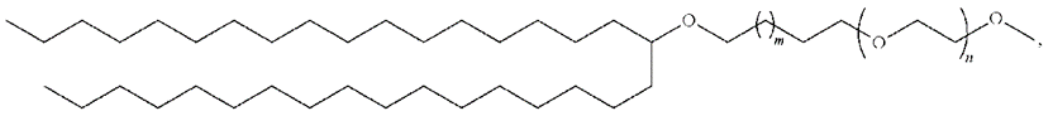


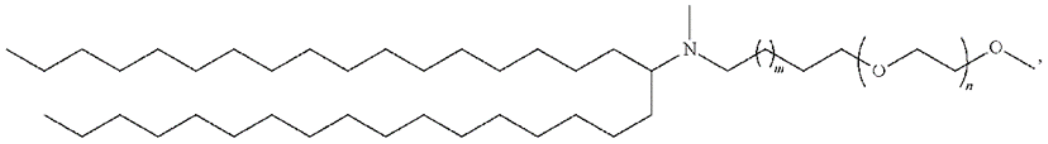


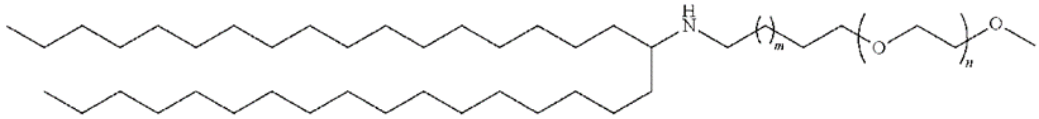


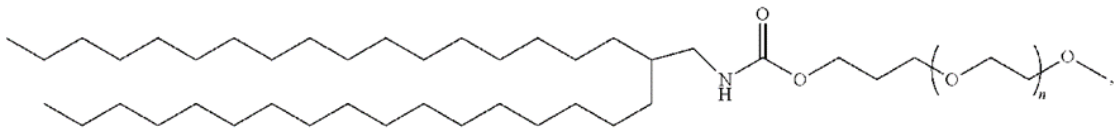


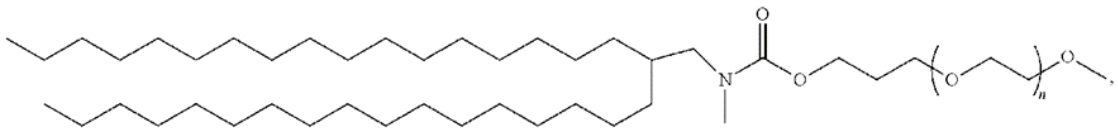


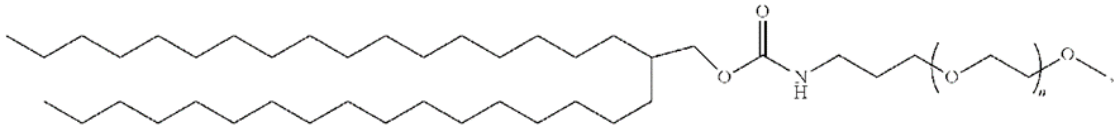


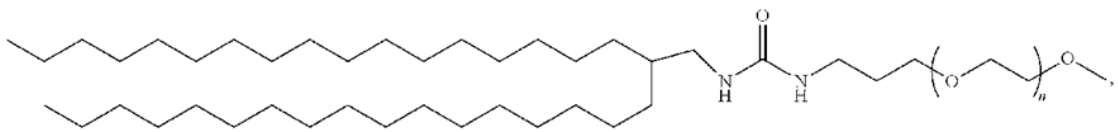


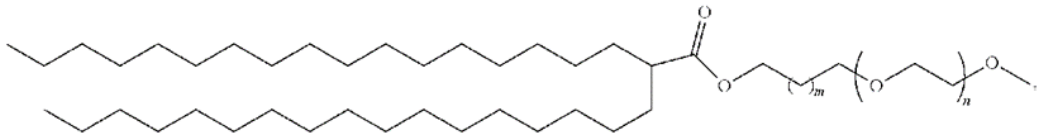


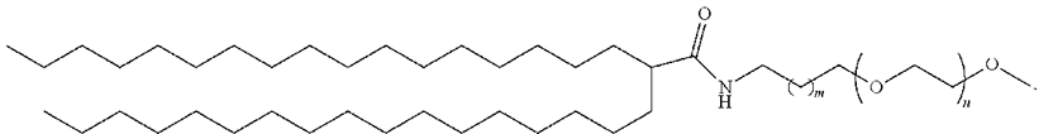


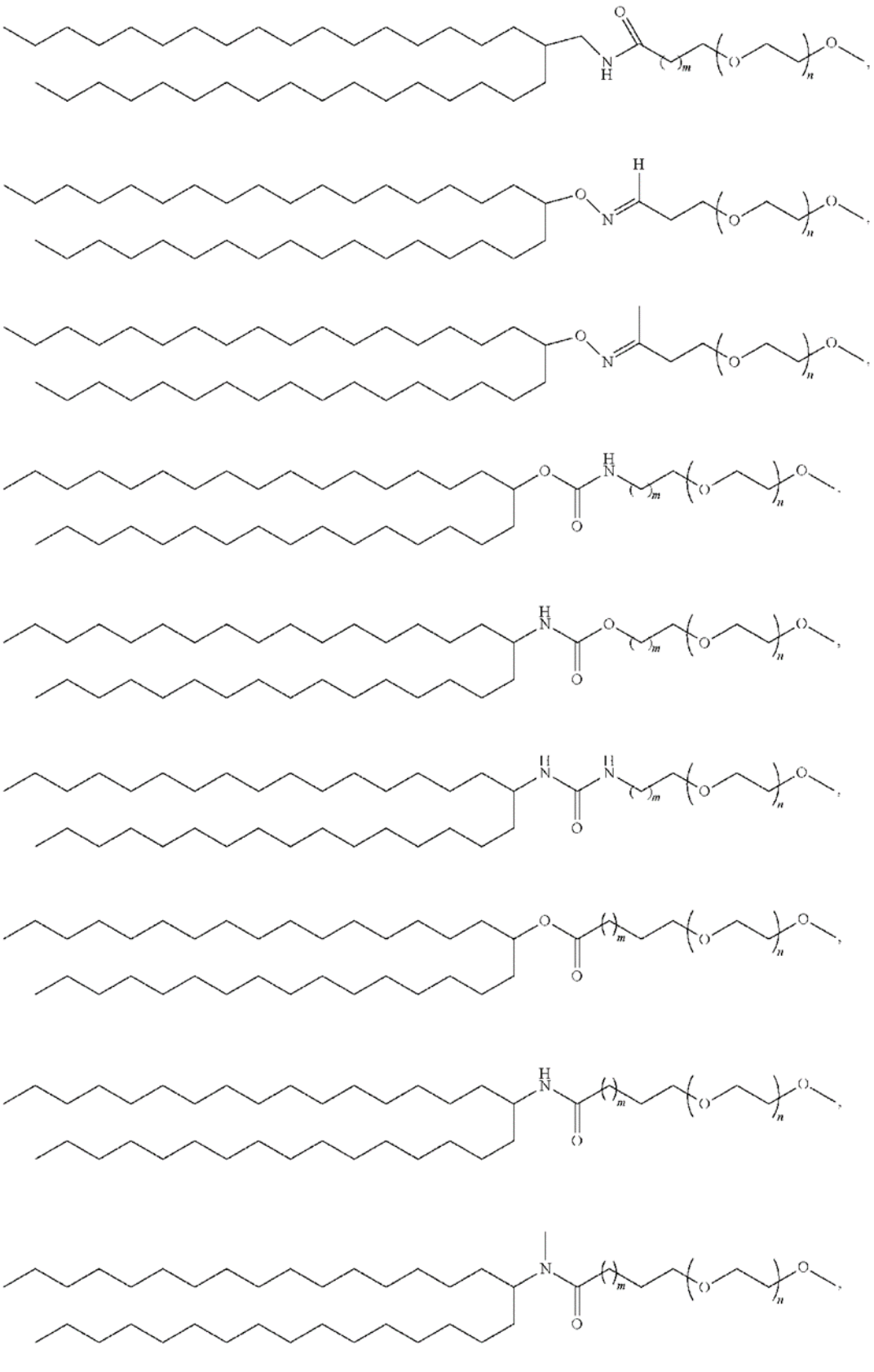


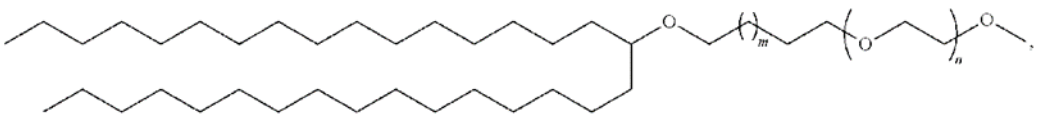


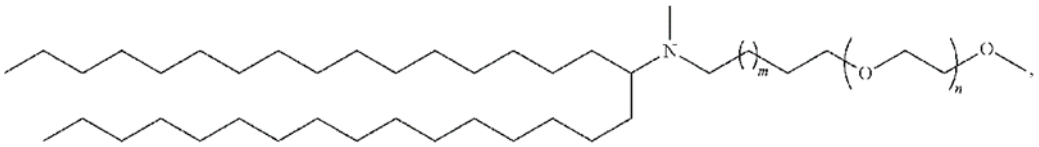


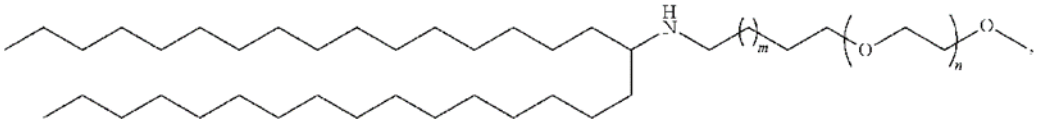


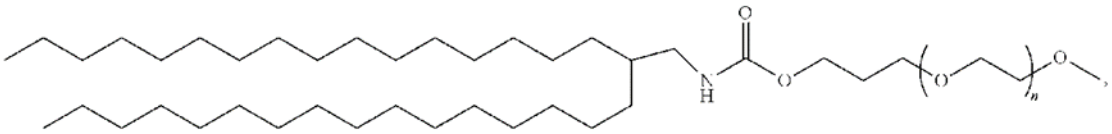


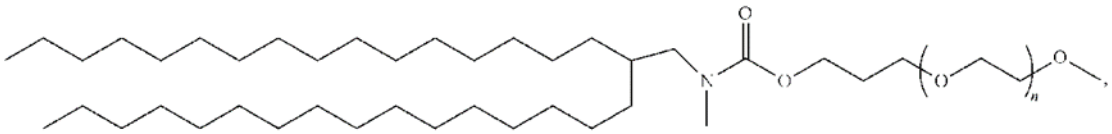


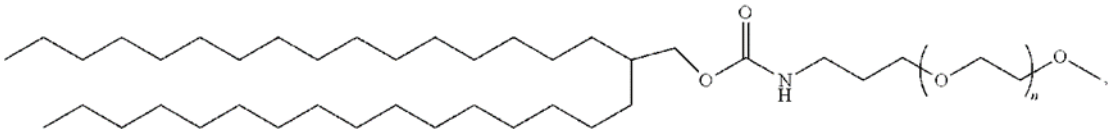


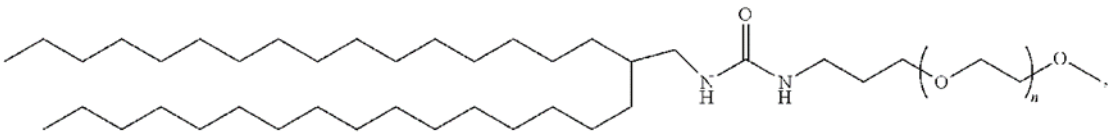


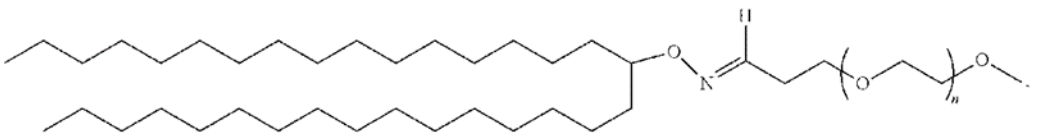


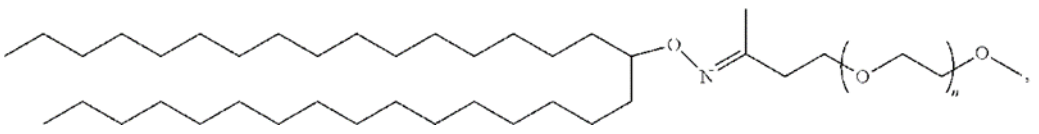


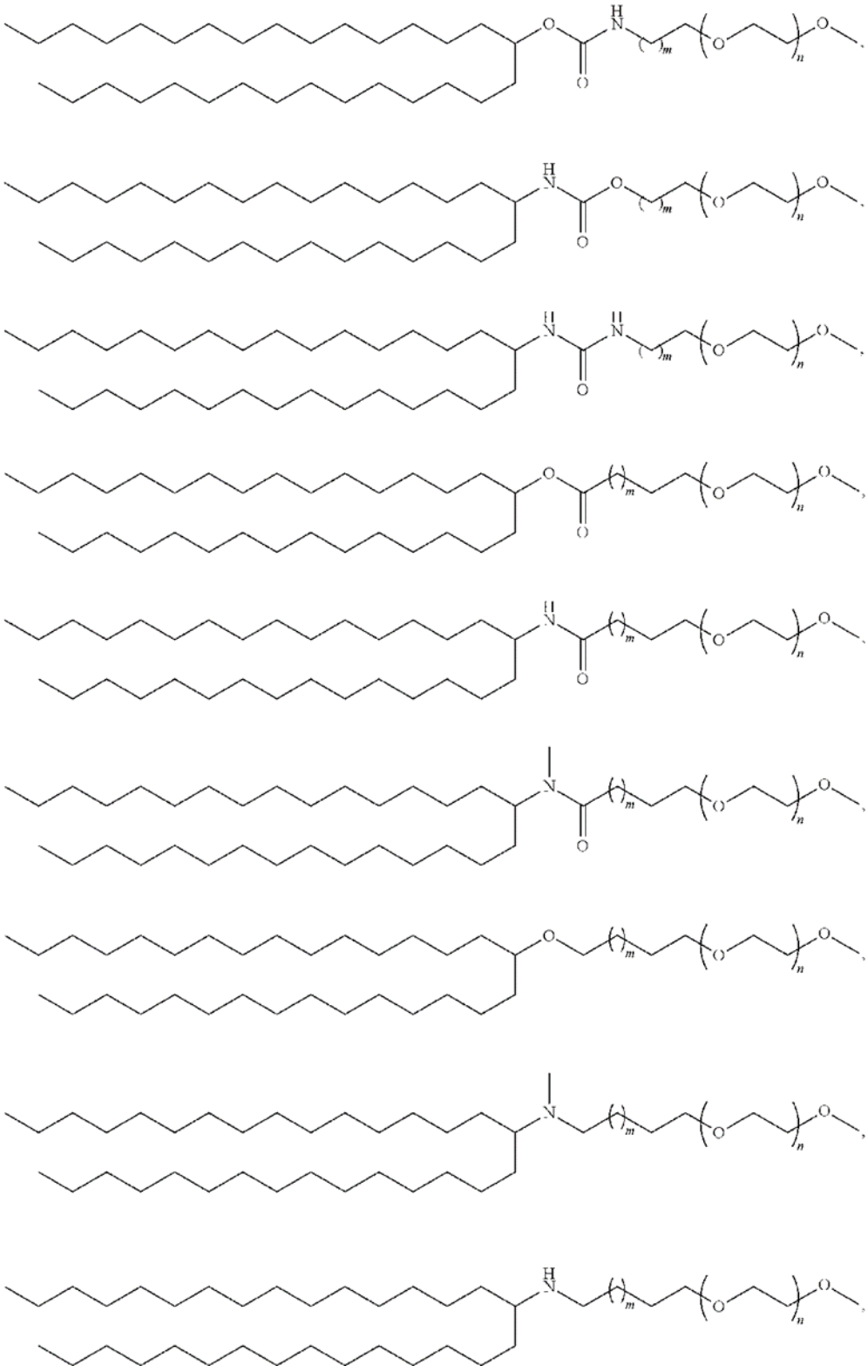


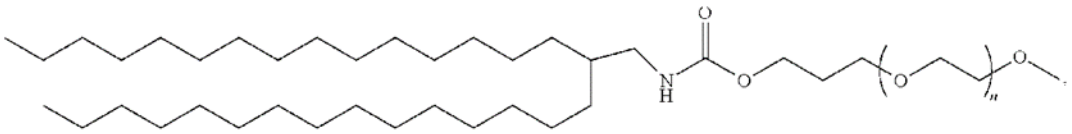


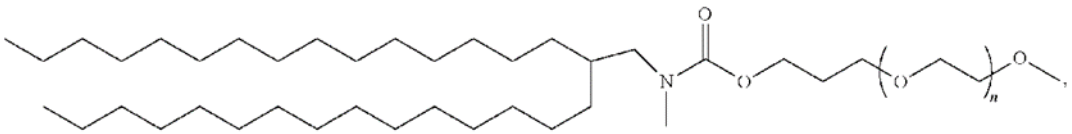


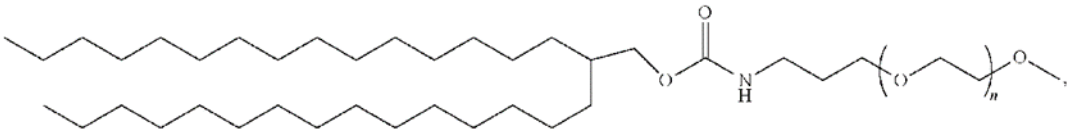


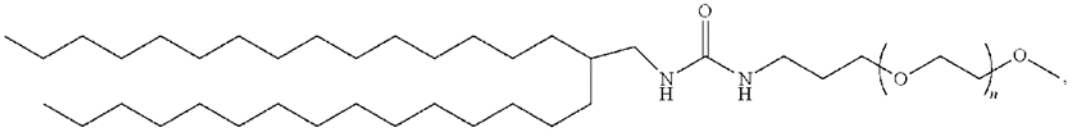


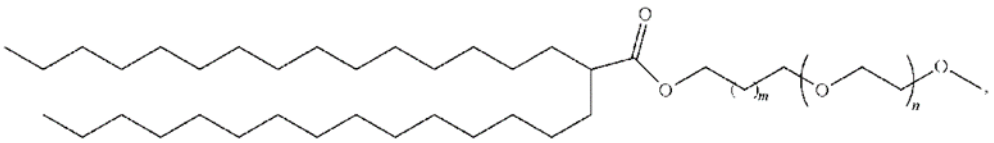


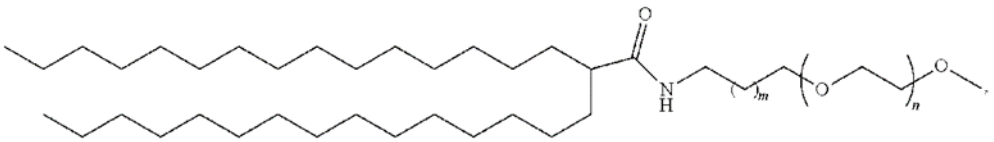


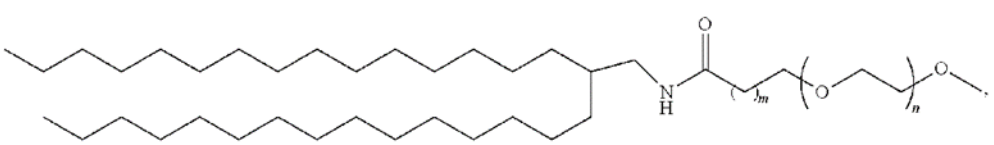


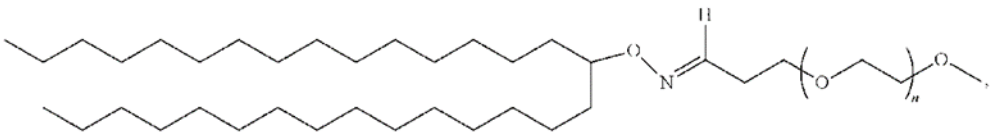


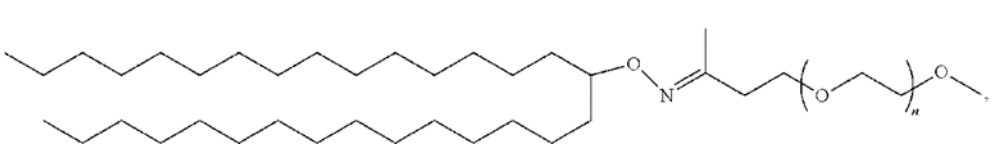


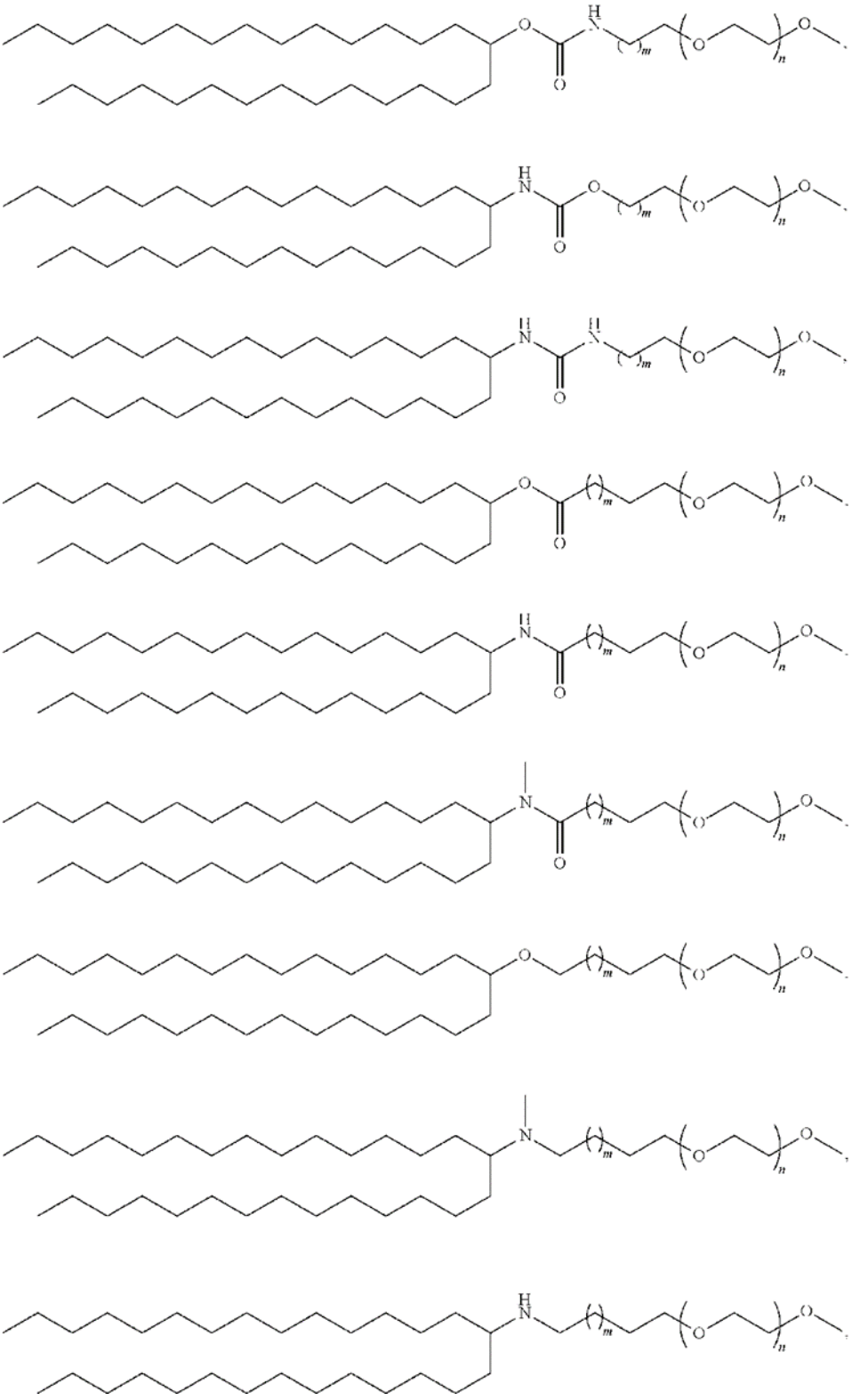


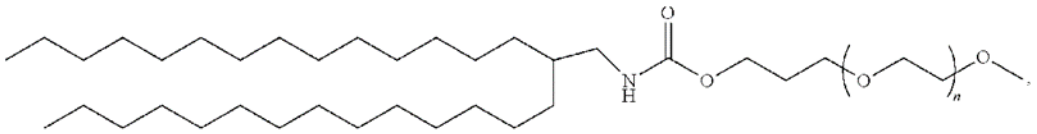


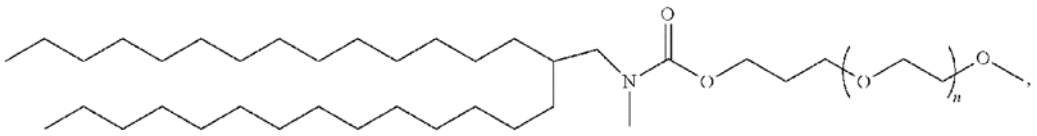


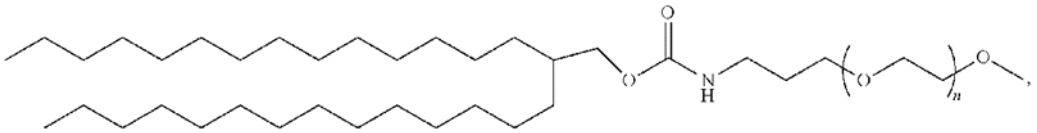


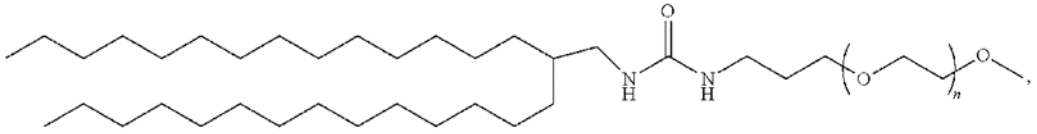


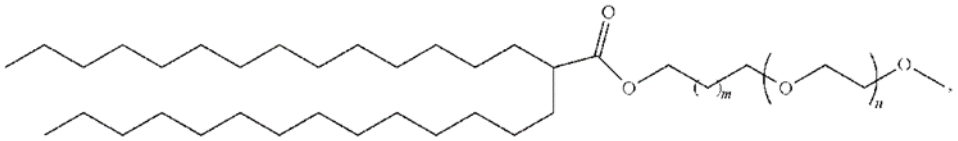


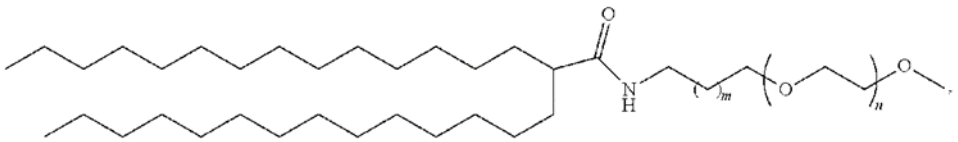


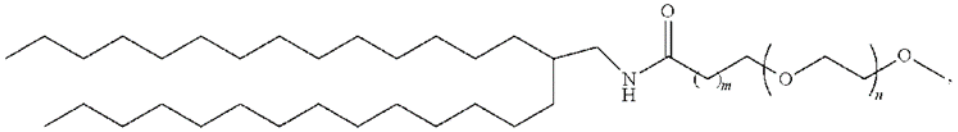


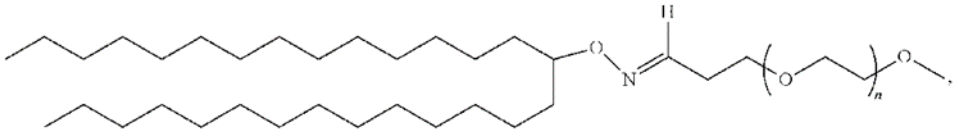


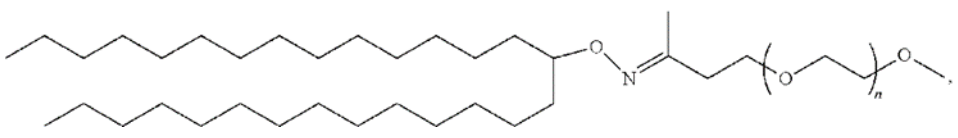


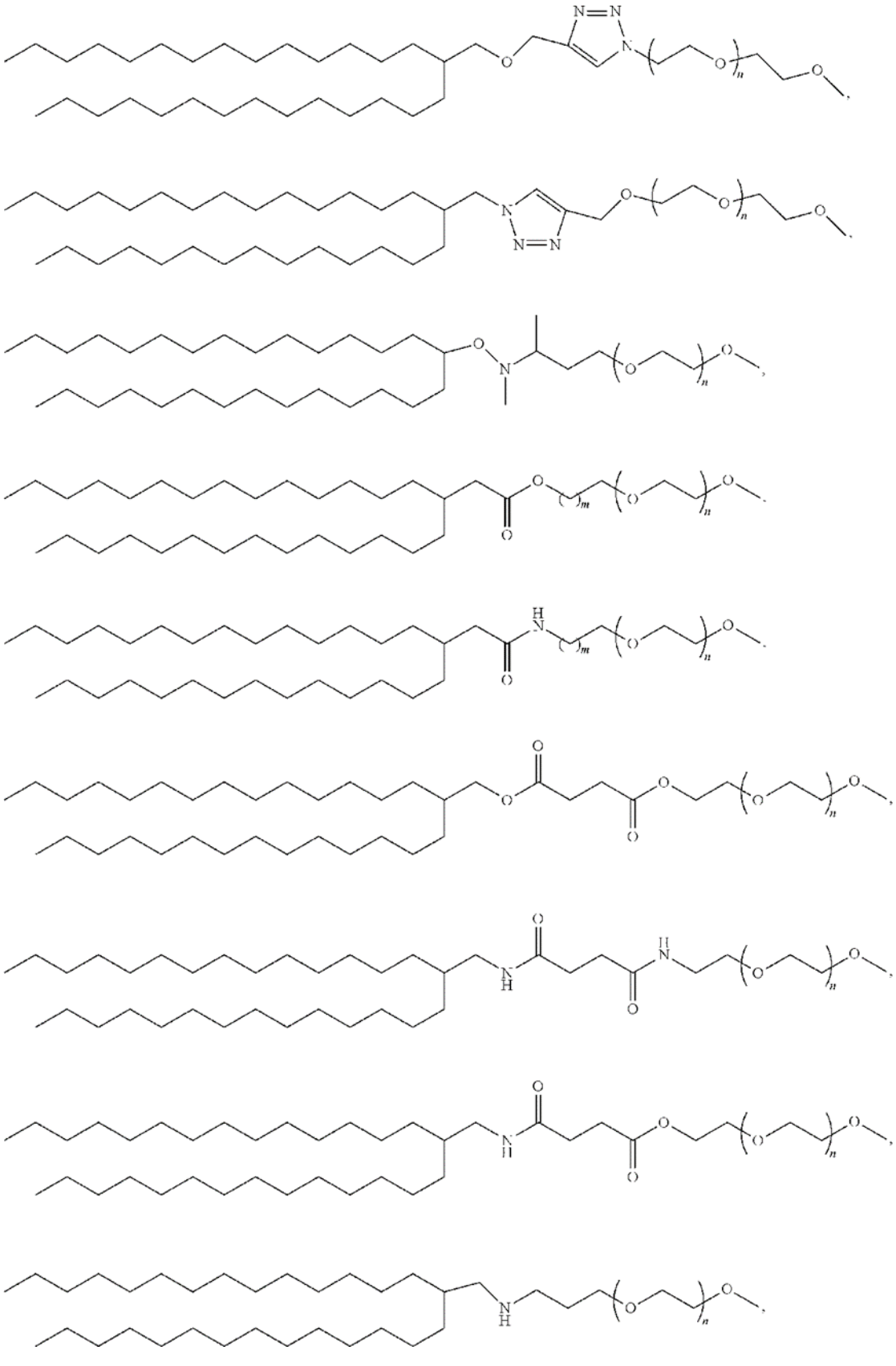


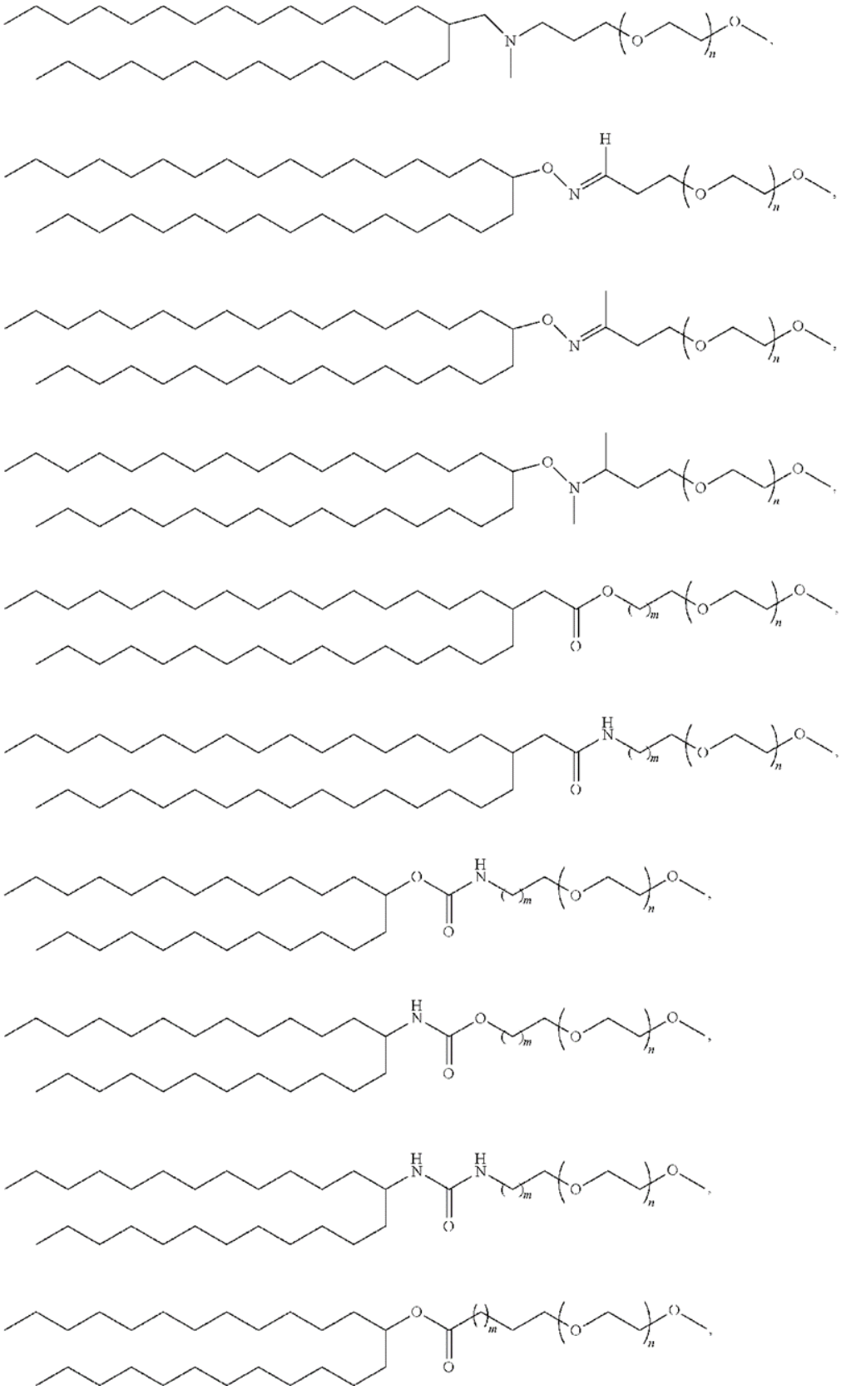


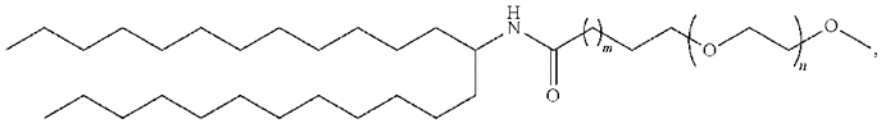


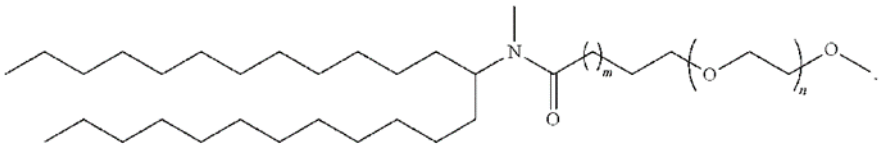


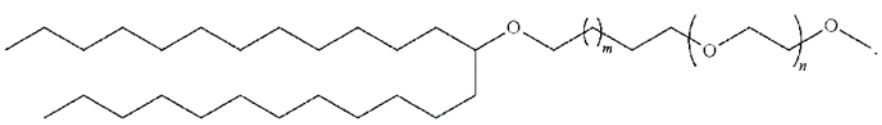


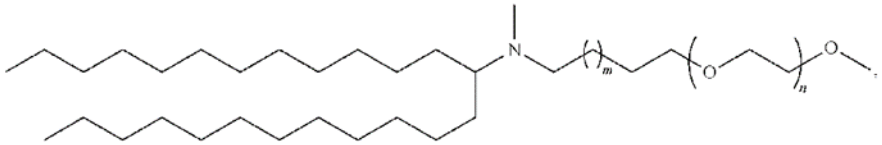


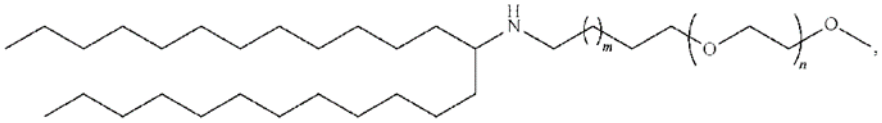


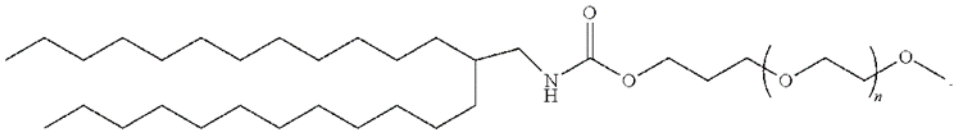


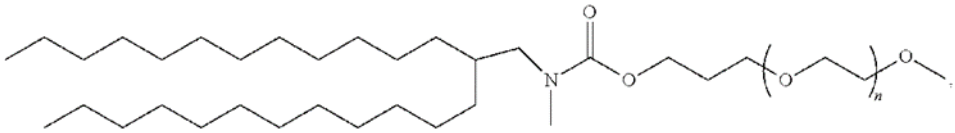


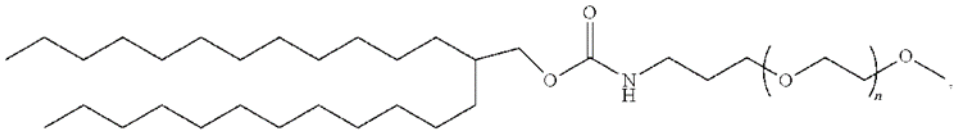


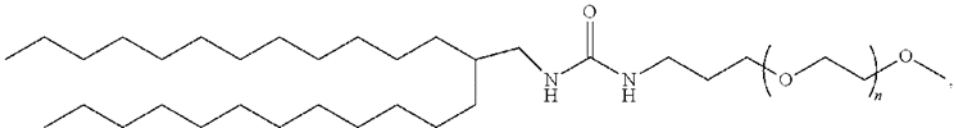


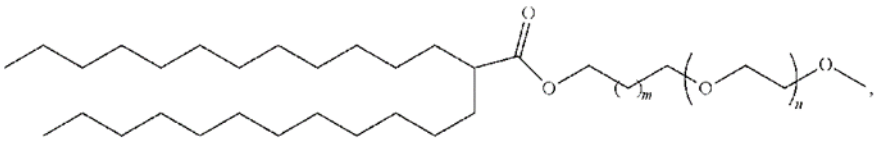


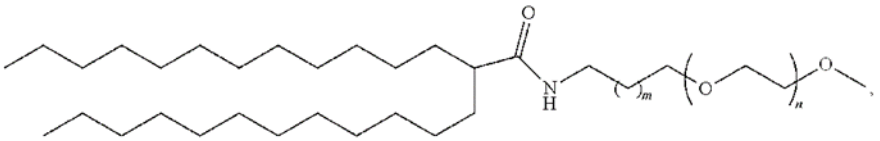


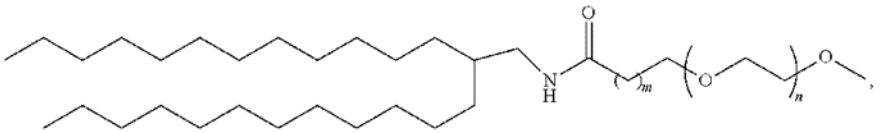


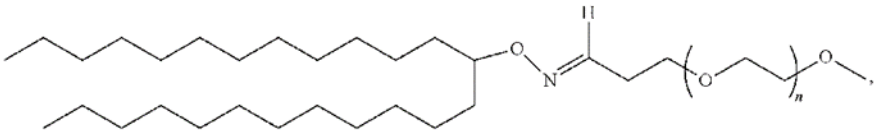


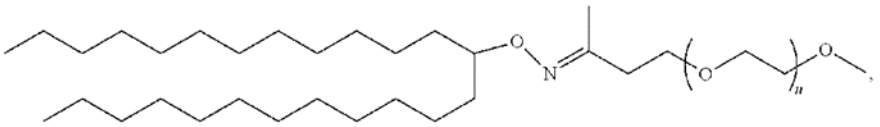


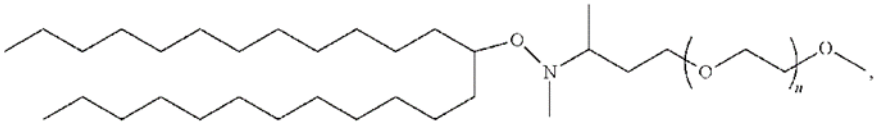


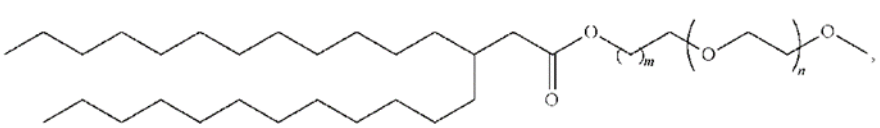


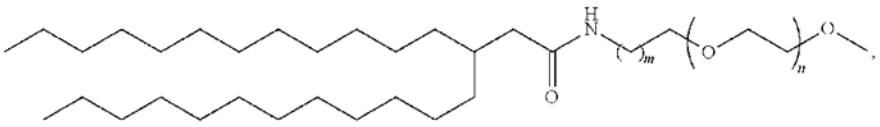


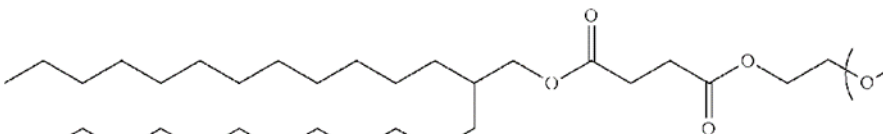


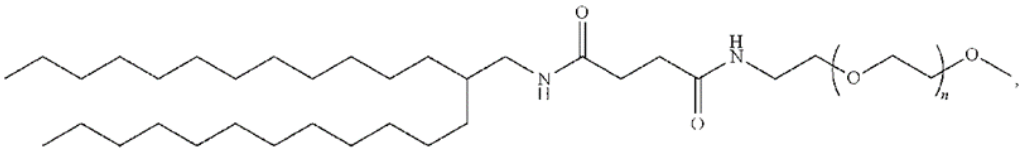


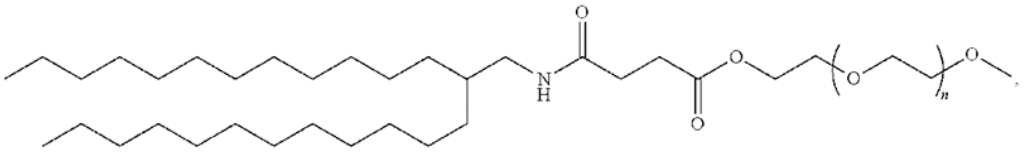


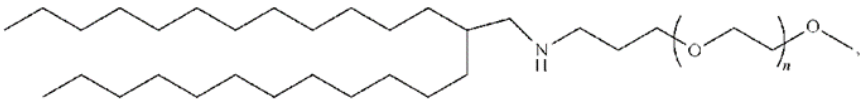


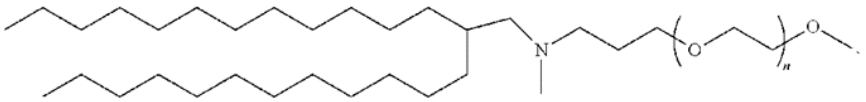


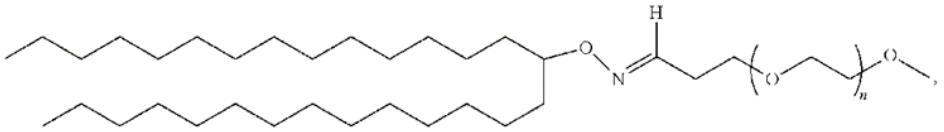


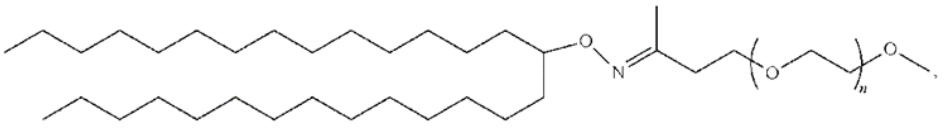


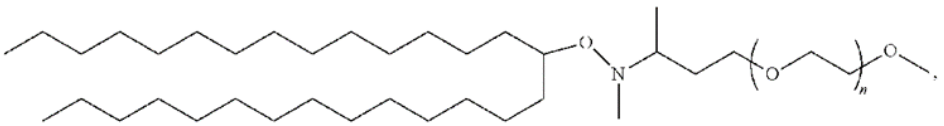


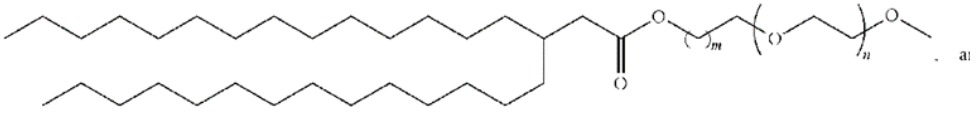




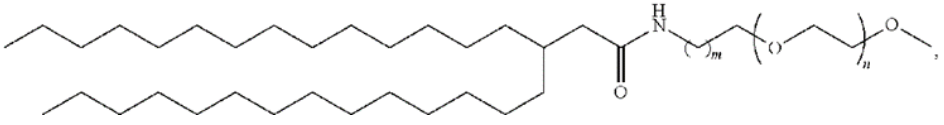








y



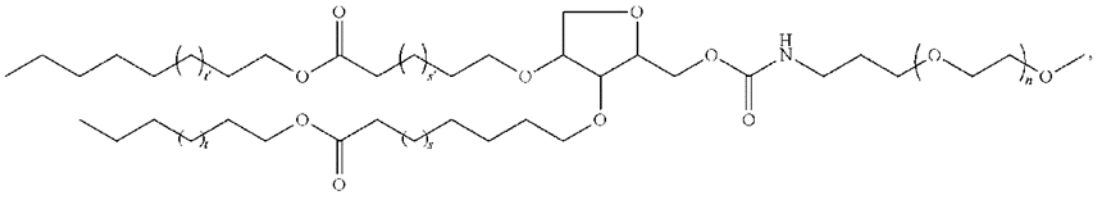
en donde

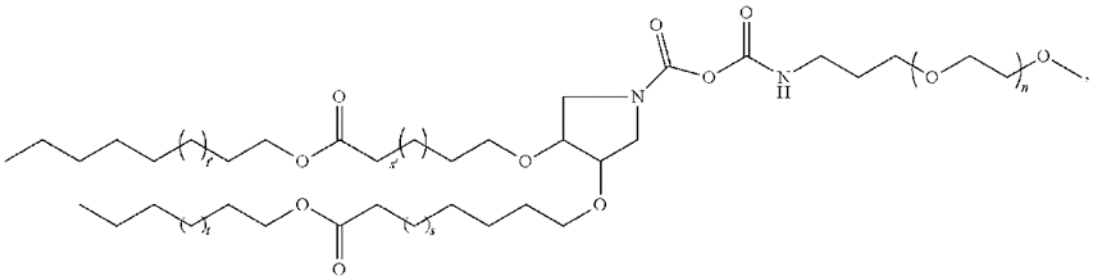
n es un número entero de 1 a 1,000;

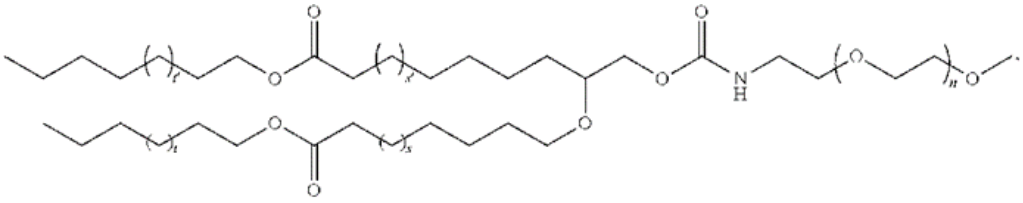
m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

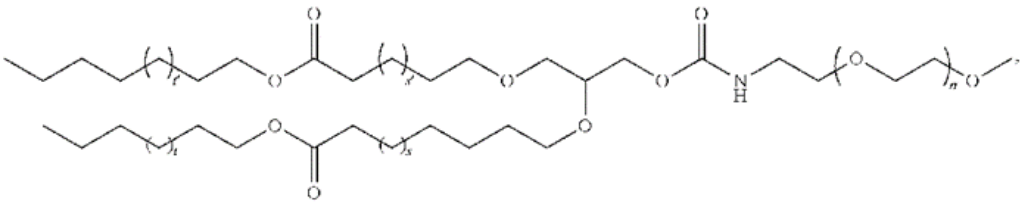
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

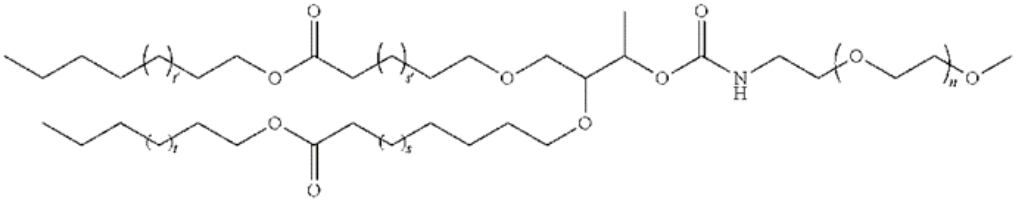
En algunas otras modalidades, las LNPs comprenden además un lípido conjugado con polímero seleccionado de lípidos PEG representativos que incluyen, pero no se limitan a:

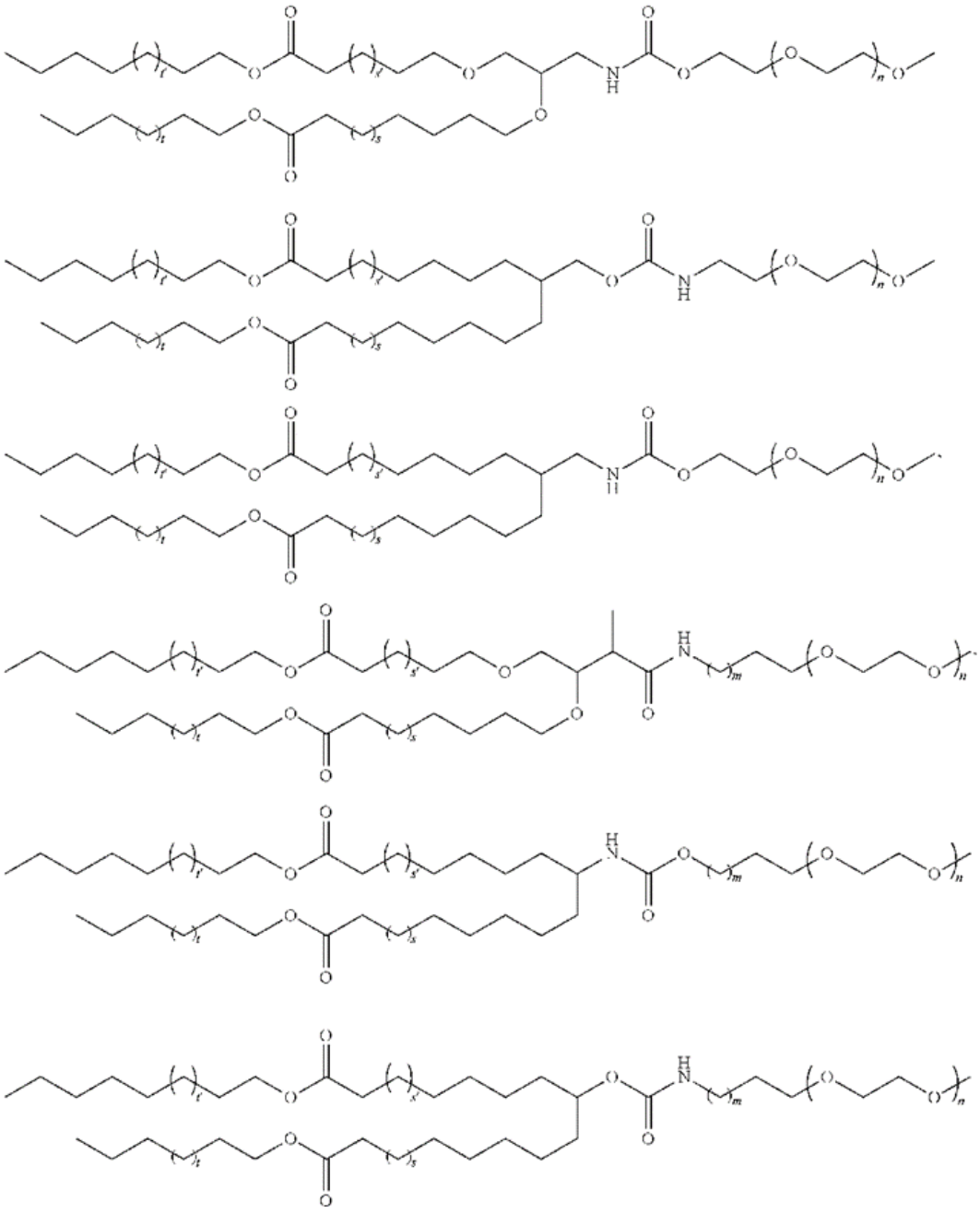












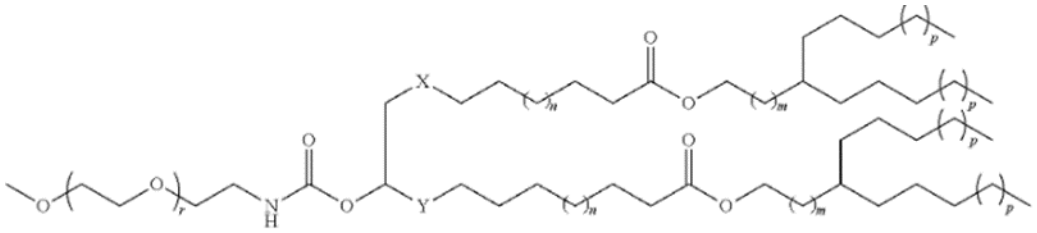
en donde

n es un número entero de 10 a 100 (por ejemplo, 20-50 o 40-50);

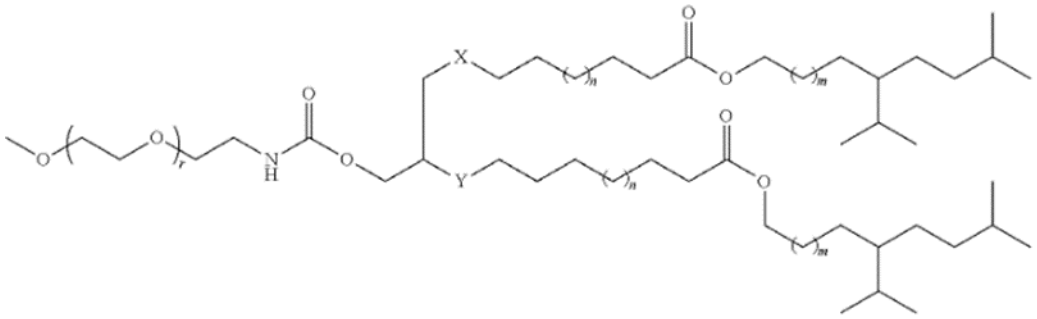
s, s', t y t' son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7; y m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Otros lípidos PEG representativos incluyen, pero no

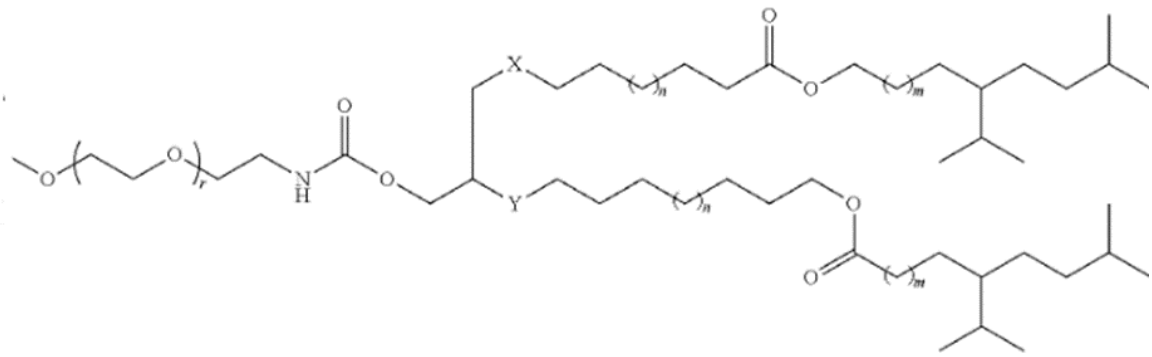
se limitan a:



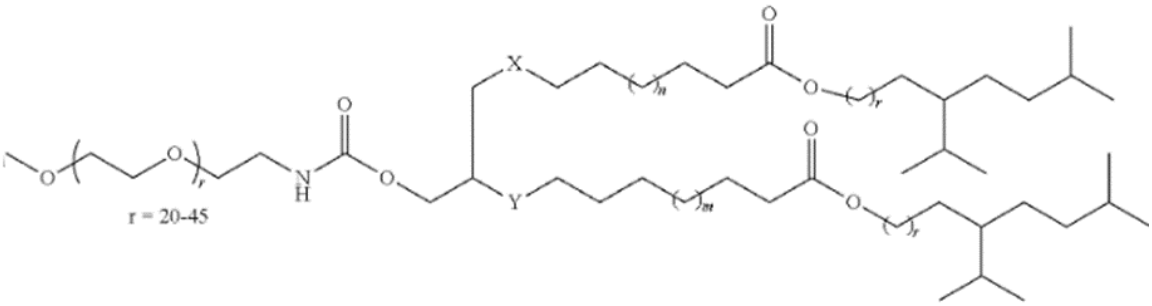
X = Y = CH_2, O, S
r = 20-45
n = 1-5
m = 1-3
p = 1-5



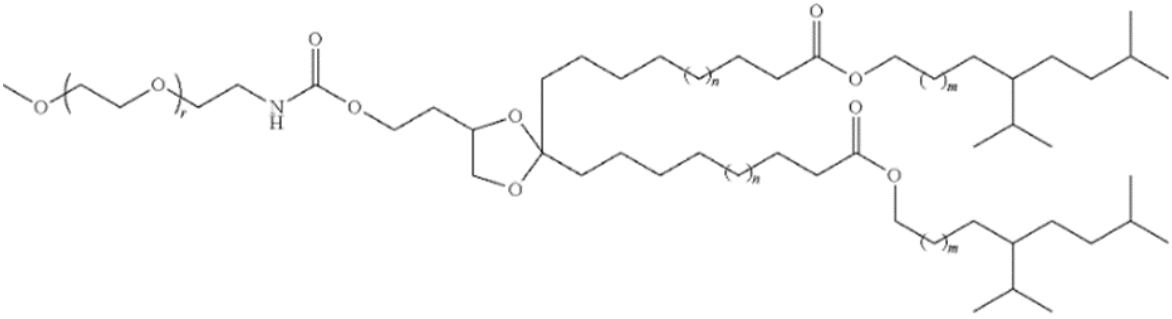
X = Y = CH_2, O, S
r = 20-45
n = 1-5
m = 0-3



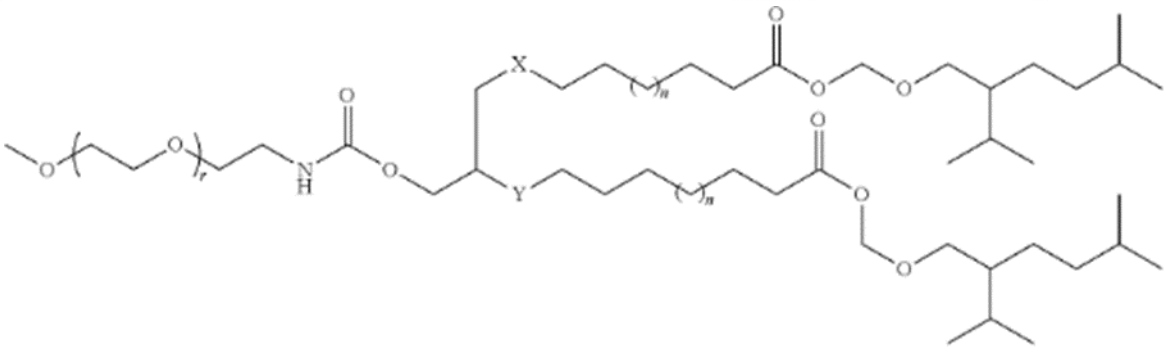
X = Y = CH_2, O, S
r = 20-45
n = 1-5
m = 0-3



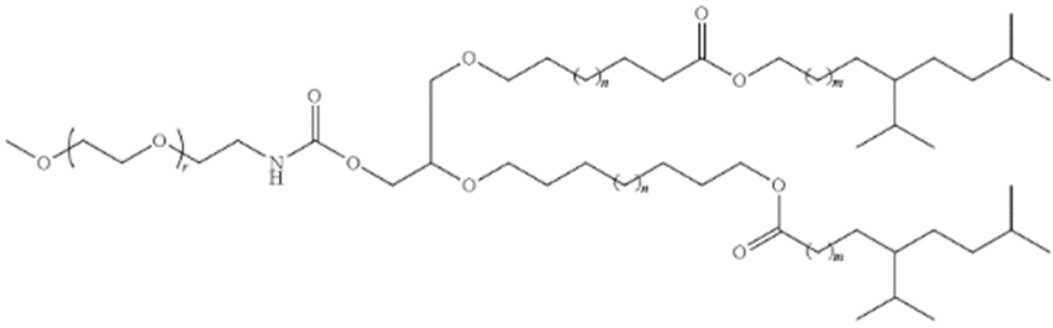
X = Y = CH_2, O, S
m = n = r = 0-10



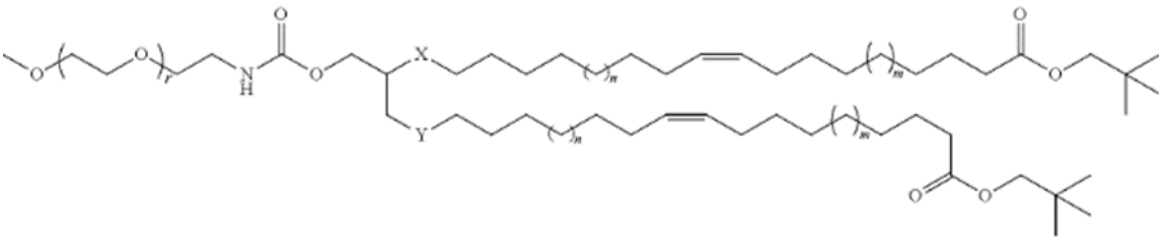
r = 20-45
n = 1-5
m = 0-3



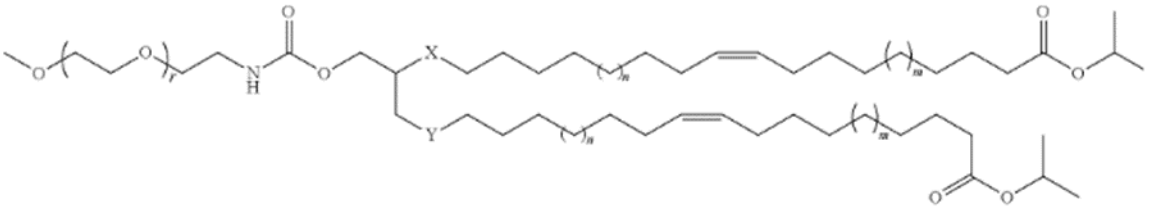
r = 20-45
n = 1-5



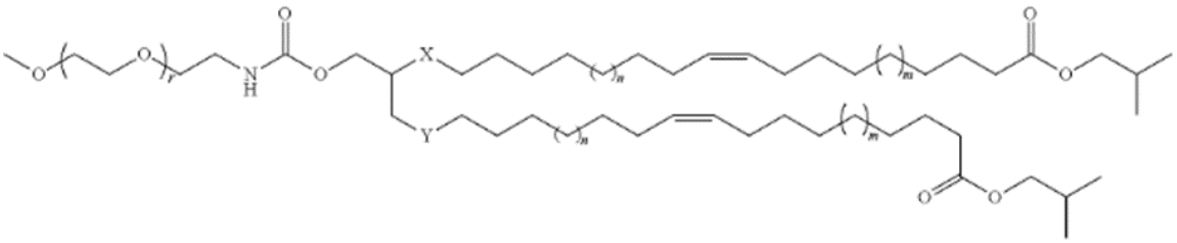
r = 20-45
n = 1-5
m = 0-3



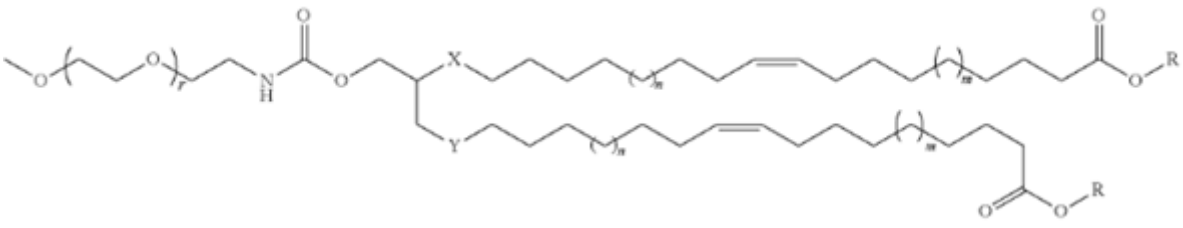
X = Y = O, S, NH, CH_2
r = 20-45
n = 0-5



X = Y = O, S, NH, CH_2
r = 20-45
n = 0-5
m = 0-5



X = Y = O, S, NH, CH_2
r = 20-45
n = 0-5
m = 0-5



X = Y = O, S, NH, CH_2
R = alquilo sustituido, arilo, bencilo
r = 20-45
n = 0-5
m = 0-5

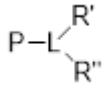
En algunas modalidades, la proporción de lípido conjugado con polímero en las LNPs se puede aumentar o

disminuir para alterar la farmacocinética y/o la biodistribución de las LNPs. En determinadas modalidades, las LNPs pueden contener de 0.1 a 5.0, de 1.0 a 3.5, de 1.5 a 4.0, de 2.0 a 4.5, de 0.0 a 3.0, de 2.5 a 5.0 y/o de 3.0 a 6.0 por ciento molar del lípido conjugado con polímero a los otros componentes. En varias modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración que varía entre 1.0 y 3.0 por ciento molar. En determinadas modalidades específicas, la LNP comprende de 2.2 a 3.3, de 2.3 a 2.8, de 2.1 a 2.5 o de 2.5 a 2.9 por ciento molar de lípido conjugado con polímero. En modalidades aún más específicas, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 2.0 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 2.3 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 2.4 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 2.5 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 2.6 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente

en una concentración de aproximadamente 2.7 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 2.8 por ciento molar. En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero está presente en una concentración de aproximadamente 3.0 por ciento molar.

En determinadas modalidades, la relación molar de lípido catiónico a lípido conjugado con polímero varía entre aproximadamente 35:1 y aproximadamente 15:1. En algunas modalidades, la relación molar de lípido catiónico a lípido conjugado con polímero varía entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 10:1.

En una modalidad, el lípido conjugado con polímero tiene la estructura:



,

en donde:

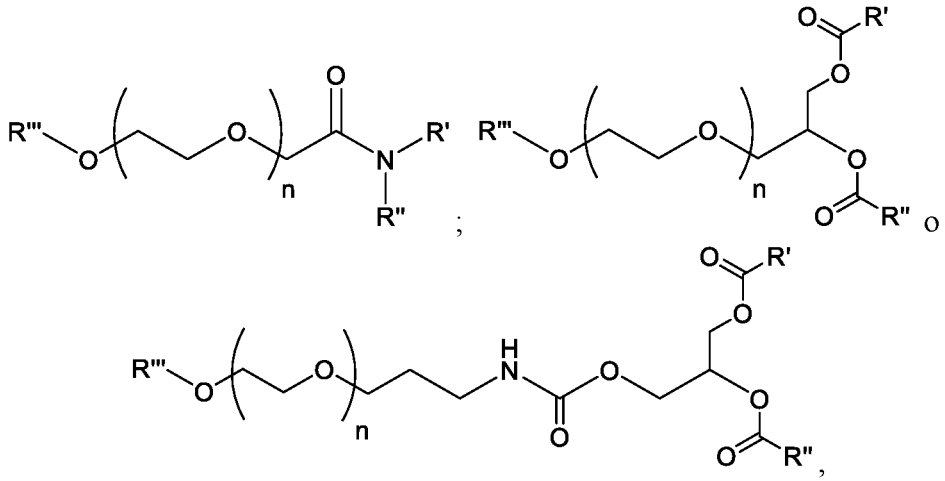
P es un polímero;

L es un enlazador trivalente de 1 a 15 átomos de longitud; y

R' y R'' son cada uno independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono.

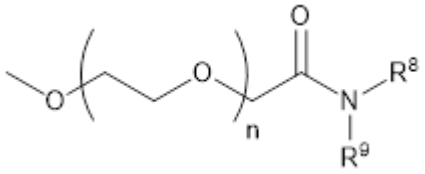
En una modalidad más específica, el lípido conjugado

con polímero tiene una de las siguientes estructuras:



en donde n es un número entero que varía de 30 a 60.

En algunas modalidades, el lípido conjugado con polímero, cuando está presente, tiene la siguiente estructura:



o una de sus sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

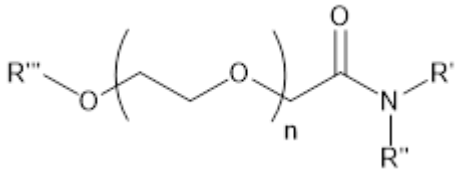
cada uno de R^8 y R^9 es independientemente una cadena de alquilo lineal o ramificada, saturada o insaturada que contiene de 8 a 30 átomos de carbono, en donde la cadena de alquilo está opcionalmente interrumpida por uno o más enlaces éster; y

n tiene un valor medio que varía entre 30 y 60, o entre 15 y 25, o entre 100 y 125.

En algunas modalidades, cada uno de R^8 y R^9 son cadenas de alquilo saturadas lineales independientes que

contienen de 8 a 16 átomos de carbono. En otras modalidades, el n promedio varía entre 42 y 55, por ejemplo, el w promedio es 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 o 55. En algunas modalidades específicas, el w promedio es de aproximadamente 49.

En otras modalidades específicas, el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



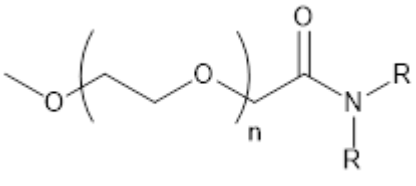
o una de sus sales, en donde:

cada uno de R' y R'' es independientemente un alquilo saturado que tiene de 8 a 12 átomos de carbono;

R''' es H o alquilo de C_1-C_6; y

n es un número entero que va de 30 a 60.

En otras modalidades específicas más, el lípido conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:

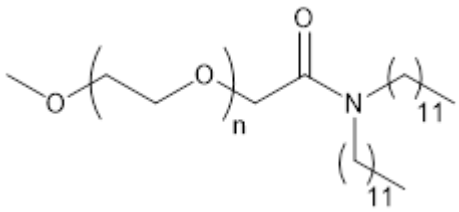


,

en donde n es un número entero que va de 40 a 50, y cada R es un alquilo saturado que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, o de 8 a 12 átomos de carbono, o de 8 átomos de carbono, o de 10 átomos de carbono, o de 12 átomos de carbono.

En algunas modalidades preferidas, el lípido

conjugado con polímero tiene la siguiente estructura:



en donde el n promedio es alrededor de 49.

Ácidos nucleicos

En determinadas modalidades, las nanopartículas de lípidos se asocian con un ácido nucleico, lo que da como resultado una nanopartícula de ácido nucleico-lípido. En modalidades particulares, el ácido nucleico está completamente encapsulado en la nanopartícula lipídica. Como se usa en el presente documento, el término "ácido nucleico" pretende incluir cualquier oligonucleótido o polinucleótido. Los fragmentos que contienen hasta 50 nucleótidos generalmente se denominan oligonucleótidos y los fragmentos más largos se denominan polinucleótidos. En modalidades particulares, los oligonucleótidos tienen una longitud de 15-50 nucleótidos.

Los términos "polinucleótido" y "oligonucleótido" se refieren a un polímero u oligómero de monómeros de nucleótidos o nucleósidos que consisten en bases naturales, azúcares y enlaces entre azúcares (esqueleto). Los términos "polinucleótido" y "oligonucleótido" también incluyen polímeros u oligómeros que comprenden monómeros no naturales, o porciones de los mismos, que funcionan de manera similar. Los oligonucleótidos modificados o sustituidos se prefieren a

menudo a las formas nativas debido a propiedades tales como, por ejemplo, mayor captación celular y mayor estabilidad en presencia de nucleasas.

En algunas modalidades, el ácido nucleico se selecciona de ARN antisentido, autoamplificador y ARN mensajero. Por ejemplo, el ARN mensajero se puede usar para inducir una respuesta inmunitaria (por ejemplo, tal como una vacuna), por ejemplo mediante la traducción de proteínas inmunogénicas.

En otras modalidades, el ácido nucleico es ARNm y la proporción de ARNm a lípidos en la LNP (es decir, N/P, en donde N representa los mol de lípido catiónico y P representa los mol de fosfato presentes como parte del esqueleto del ácido nucleico) intervalo de 2:1 a 30:1, por ejemplo 3:1 a 22:1. En otras modalidades, N/P varía de 6:1 a 20:1 o de 2:1 a 12:1. Los intervalos ejemplares de N/P incluyen aproximadamente 3:1. Aproximadamente 6:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 12:1 y aproximadamente 22:1.

El ácido nucleico que está presente en una partícula de lípido-ácido nucleico incluye cualquier forma de ácido nucleico que se conozca. Los ácidos nucleicos usados en el presente documento pueden ser ADN o ARN de cadena sencilla, o ADN o ARN de doble cadena, o híbridos de ADN-ARN. Los ejemplos de ADN de doble cadena incluyen genes estructurales, genes que incluyen regiones de control y terminación, y sistemas de

autorreplicación tales como ADN viral o plásmido. Los ejemplos de ARN de doble cadena incluyen siARN y otros reactivos de interferencia de ARN. Los ácidos nucleicos monocatenarios incluyen, por ejemplo, ARN mensajero, oligonucleótidos antisentido, ribozimas, microARN y oligonucleótidos formadores de tríplex. El ácido nucleico que está presente en una partícula de lípido-ácido nucleico puede incluir una o más de las modificaciones de oligonucleótidos que se describen a continuación.

Los ácidos nucleicos pueden tener varias longitudes, dependiendo generalmente de la forma particular del ácido nucleico. Por ejemplo, en modalidades particulares, los plásmidos o genes pueden tener una longitud de aproximadamente 1,000 a 100,000 residuos de nucleótidos. En modalidades particulares, los oligonucleótidos pueden variar de aproximadamente 10 a 100 nucleótidos de longitud. En varias modalidades relacionadas, los oligonucleótidos, de cadena sencilla, cadena doble y cadena triple, pueden variar en longitud de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nucleótidos, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 nucleótidos, de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos, de aproximadamente 20 a aproximadamente 30 nucleótidos de longitud.

En modalidades particulares, el oligonucleótido (o una de sus cadenas) se hibrida específicamente o es

complementario a un polinucleótido objetivo. "Específicamente hibridable" y "complementario" son términos que se usan para indicar un grado suficiente de complementariedad de modo que se produzca una unión estable y específica entre el objetivo de ADN o ARN y el oligonucleótido. Se entiende que un oligonucleótido no necesita ser 100% complementario a su secuencia de ácido nucleico objetivo para ser específicamente hibridable. Un oligonucleótido es hibridable específicamente cuando la unión del oligonucleótido al objetivo interfiere con la función normal de la molécula objetivo para causar una pérdida de utilidad o expresión de la misma, y hay un grado suficiente de complementariedad para evitar la unión no específica del oligonucleótido las secuencias no objetivo en condiciones en las que se desea la unión específica, es decir, en condiciones fisiológicas en el caso de ensayos *in vivo* o tratamiento terapéutico o, en el caso de ensayos *in vitro*, en las condiciones en las que se realizan los ensayos. Por lo tanto, en otras modalidades, este oligonucleótido incluye sustituciones de 1, 2 o 3 bases, por ejemplo, desajustes, en comparación con la región de un gen o secuencia de ARNm a la que se dirige o con la que se hibrida específicamente.

Ácidos nucleicos de interferencia de ARN

En modalidades particulares, las nanopartículas de ácido nucleico-lípido están asociadas con moléculas de ARN de interferencia (ARNi). Los métodos de interferencia de ARN que

usan moléculas de ARNi pueden usarse para interrumpir la expresión de un gen o polinucleótido de interés. El ARN de interferencia pequeño (siARN) ha reemplazado esencialmente a los ODN antisentido y las ribozimas como la próxima generación de fármacos de oligonucleótidos dirigidos en desarrollo.

Los siARN son dúplex de ARN normalmente de 16 a 30 nucleótidos de largo que pueden asociarse con un complejo multiproteico citoplásmico conocido como complejo de silenciamiento inducido por ARNi (RISC). RISC cargado con siARN media la degradación de transcritos de mRNA homólogos, por lo tanto, siARN puede diseñarse para eliminar la expresión de proteínas con alta especificidad. A diferencia de otras tecnologías antisentido, la función de siARN a través de un mecanismo natural evolucionó para controlar la expresión génica a través de ARN no codificante. En general, se considera que esta es la razón por la que su actividad es más potente *in vitro* e *in vivo* que el ODN antisentido o las ribozimas. Una variedad de reactivos de ARNi, incluidos los siARN dirigidos a objetivos clínicamente relevantes, se encuentran actualmente en desarrollo farmacéutico, tal como se describe, por ejemplo, en de Fougerolles, A. *et al.*, Nature Reviews 6: 443-453 (2007), que se incorpora como referencia en su totalidad.

Si bien las primeras moléculas de ARNi descritas fueron híbridos de ARN:ARN que comprendían tanto una cadena con sentido de ARN como una hebra antisentido de ARN, ahora se

ha demostrado que los híbridos con sentido de ADN:antisentido de ARN, los híbridos con sentido de ARN:antisentido de ADN y los híbridos de ADN:ADN son capaces de mediando RNAi (Lamberton, J. S. y Christian, A. T., (2003) Molecular Biotechnology 24: 111-119). Por lo tanto, se contempla el uso de moléculas de ARNi que comprenden cualquiera de estos diferentes tipos de moléculas de doble cadena. Además, se entiende que las moléculas de ARNi pueden usarse e introducirse en las células en una variedad de formas. En consecuencia, tal como se usa en este documento, las moléculas de ARNi abarcan todas y cada una de las moléculas capaces de inducir una respuesta de ARNi en las células, incluidos, entre otros, oligonucleótidos de doble cadena que comprenden dos cadenas separadas, es decir, una cadena con sentido y una cadena antisentido, por ejemplo, ARNs de interferencia (siARNs) pequeños; oligonucleótido de doble cadena que comprende dos cadenas separadas que están unidas entre sí por un enlazador no nucleotidílico; oligonucleótidos que comprenden un bucle en horquilla de secuencias complementarias, que forma una región de doble cadena, por ejemplo, moléculas de shARNi, y vectores de expresión que expresan uno o más polinucleótidos capaces de formar un polinucleótido de doble cadena solo o en combinación con otro polinucleótido.

Un "compuesto de siARN de cadena sencilla" como se usa en el presente documento, es un compuesto de siARN que se

compone de una sola molécula. Puede incluir una región duplicada, formada por emparejamiento intracatenario, por ejemplo, puede ser, o incluir, una estructura de horquilla o de asa de sartén. Los compuestos de siARN de cadena sencilla pueden ser antisentido con respecto a la molécula objetivo.

Un compuesto de siARN monocatenario puede ser lo suficientemente largo como para entrar en el RISC y participar en la escisión mediada por RISC de un ARNm objetivo. Un compuesto de siARN monocatenario tiene al menos 14, y en otras modalidades al menos 15, 20, 25, 29, 35, 40 o 50 nucleótidos de longitud. En ciertas modalidades, tiene menos de 200, 100 o 60 nucleótidos de longitud.

Los compuestos de siARN de horquilla tendrán una región dúplex igual o al menos 17, 18, 19, 29, 21, 22, 23, 24 o 25 pares de nucleótidos. La región dúplex puede tener una longitud igual o inferior a 200, 100 o 50. En determinadas modalidades, los intervalos para la región dúplex son de 15 a 30, de 17 a 23, de 19 a 23 y de 19 a 2 pares de 1 nucleótidos de longitud. La horquilla puede tener una saliente de una sola hebra o una región terminal no apareada. En determinadas modalidades, las salientes tienen una longitud de 2-3 nucleótidos. En algunas modalidades, la saliente está en el lado sentido de la horquilla y en algunas modalidades en el lado opuesto de la horquilla.

Un "compuesto de siARN de doble cadena" como se usa

en el presente documento, es un compuesto de siARN que incluye más de una, y en algunos casos dos, cadenas en las que la hibridación entre cadenas puede formar una región de estructura dúplex.

La hebra antisentido de un compuesto de siARN de doble hebra puede tener una longitud igual o al menos de 14, 15, 16, 17, 18, 19, 25, 29, 40 o 60 nucleótidos. Puede tener una longitud igual o inferior a 200, 100 o 50 nucleótidos. Los intervalos pueden ser de 17 a 25, de 19 a 23 y de 19 a 21 nucleótidos de longitud. Como se usa en el presente documento, el término "hebra antisentido" significa la hebra de un compuesto de siARN que es suficientemente complementaria a una molécula objetivo, por ejemplo, un ARN objetivo.

La hebra con sentido de un compuesto de siARN de doble hebra puede tener una longitud de al menos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 25, 29, 40 o 60 nucleótidos. Puede tener una longitud igual o inferior a 200, 100 o 50 nucleótidos. Los intervalos pueden ser de 17 a 25, de 19 a 23 y de 19 a 21 nucleótidos de longitud.

La porción de doble cadena de un compuesto de siARN de doble cadena puede ser igual o al menos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 29, 40 o 60 pares de nucleótidos en longitud. Puede tener una longitud igual o inferior a 200, 100 o 50 pares de nucleótidos. Los intervalos pueden ser de 15 a 30, de 17 a 23, de 19 a 23 y de 19 a 2 pares de 1

nucleótidos de longitud.

En muchas modalidades, el compuesto de siARN es lo suficientemente grande como para que una molécula endógena, por ejemplo, Dicer, pueda escindirlo para producir compuestos de siARN más pequeños, por ejemplo, agentes de siARN.

Las hebras con sentido y antisentido pueden elegirse de modo que el compuesto de siARN de doble hebra incluya una hebra sencilla o una región desapareada en uno o ambos extremos de la molécula. Por lo tanto, un compuesto de siARN de doble cadena puede contener cadenas con sentido y antisentido, emparejadas para contener una saliente, por ejemplo, uno o dos salientes en 5' o 3', o un saliente en 3' de 1 - 3 nucleótidos. Las salientes pueden ser el resultado de que una hebra sea más larga que la otra, o el resultado de que dos hebras de la misma longitud estén al tresbolillo. Algunas modalidades tendrán al menos una saliente de 3'. En una modalidad, ambos extremos de una molécula de siARN tendrán una saliente 3'. En algunas modalidades, la saliente es de 2 nucleótidos.

En ciertas modalidades, la longitud de la región duplicada está entre 15 y 30, o 18, 19, 20, 21, 22 y 23 nucleótidos de longitud, por ejemplo, en el intervalo de compuestos de ssiARN discutido anteriormente. Los compuestos de ssiARN pueden parecerse en longitud y estructura a los productos naturales procesados por Dicer a partir de dsiARN largos. También se incluyen modalidades en las que las dos

hebras del compuesto de ssiARN están unidas, por ejemplo, unidas covalentemente. También se contemplan estructuras de horquilla u otras estructuras monocatenarias que proporcionan la región de doble cadena requerida y una saliente de 3'.

Los compuestos de siARN descritos en el presente documento, incluidos los compuestos de siARN de doble cadena y los compuestos de siARN de cadena sencilla, pueden mediar en el silenciamiento de un ARN objetivo, por ejemplo, ARNm, por ejemplo, una transcripción de un gen que codifica para una proteína. Por conveniencia, el mRNA también se denomina aquí mRNA a silenciar. El gen también se denomina gen objetivo. En general, el ARN a silenciar es un gen endógeno o un gen patógeno. Además, también pueden ser objetivo los ARN distintos del ARNm, por ejemplo, los ARNt y los ARN virales.

Como se usa en el presente documento, la frase "media el ARNi" se refiere a la capacidad de silenciar, de una manera específica de secuencia, un ARN objetivo. Si bien no se desea ceñirse a la teoría, se cree que el silenciamiento usa la maquinaria o el proceso de ARNi y un ARN guía, por ejemplo, un compuesto de siARN de 21 a 23 nucleótidos.

En una modalidad, un compuesto de siARN es "suficientemente complementario" a un ARN objetivo, por ejemplo, un ARNm objetivo, de manera que el compuesto de siARN silencia la producción de proteína codificada por el ARNm objetivo. En otra modalidad, el compuesto de siARN es

"exactamente complementario" a un ARN objetivo, por ejemplo, el ARN objetivo y el compuesto de siARN se hibridan, por ejemplo, para formar un híbrido formado exclusivamente por pares de bases de Watson-Crick en la región de complementariedad exacta. Un ARN objetivo "suficientemente complementario" puede incluir una región interna (por ejemplo, de al menos 10 nucleótidos) que es exactamente complementaria a un ARN objetivo. Además, en ciertas modalidades, el compuesto de siARN discrimina específicamente una diferencia de un solo nucleótido. En este caso, el compuesto de siARN solo media la iARN si se encuentra un complemento exacto en la región (por ejemplo, dentro de los 7 nucleótidos de) la diferencia de un solo nucleótido.

microARNs

Los micro ARNs (miARNs) son una clase altamente conservada de pequeñas moléculas de ARN que se transcriben a partir del ADN en los genomas de plantas y animales, pero que no se traducen en proteínas. Los miARNs procesados son moléculas de ARN monocatenario de ~17-25 nucleótidos (nt) que se incorporan al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) y se han identificado como reguladores clave del desarrollo, la proliferación celular, la apoptosis y la diferenciación. Se cree que desempeñan un papel en la regulación de la expresión génica al unirse a la región 3' no traducida de ARNm específicos. RISC media en la regulación a

la baja de la expresión génica a través de la inhibición de la traducción, la escisión de la transcripción o ambas. RISC también está implicado en el silenciamiento transcripcional en el núcleo de una amplia gama de eucariotas.

Oligonucleótidos antisentido

En una modalidad, un ácido nucleico es un oligonucleótido antisentido dirigido a un polinucleótido objetivo. El término "oligonucleótido antisentido" o simplemente "antisentido" pretende incluir oligonucleótidos que son complementarios a una secuencia de polinucleótidos objetivo. Los oligonucleótidos antisentido son cadenas sencillas de ADN o ARN que son complementarias a una secuencia elegida, por ejemplo, ARNm de un gen objetivo. Se cree que los oligonucleótidos antisentido inhiben la expresión génica al unirse a un ARNm complementario. La unión al ARNm objetivo puede conducir a la inhibición de la expresión génica, ya sea al evitar la traducción de cadenas de ARNm complementarias al unirse a él, o al conducir a la degradación del ARNm objetivo. El ADN antisentido se puede usar para apuntar a un ARN complementario (codificante o no codificante) específico. Si tiene lugar la unión, este híbrido de ADN/ARN puede ser degradado por la enzima RNasa H. En modalidades particulares, los oligonucleótidos antisentido contienen de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 nucleótidos, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 nucleótidos. El

término también abarca oligonucleótidos antisentido que pueden no ser exactamente complementarios al gen objetivo deseado. Por lo tanto, se contemplan los casos en donde se encuentran actividades específicas no objetivo con antisentido, o en donde una secuencia antisentido que contiene uno o más desajustes con la secuencia objetivo es la más preferida para un uso particular.

Se ha demostrado que los oligonucleótidos antisentido son inhibidores efectivos y dirigidos de la síntesis de proteínas y, en consecuencia, pueden usarse para inhibir específicamente la síntesis de proteínas por un gen objetivo. La eficacia de los oligonucleótidos antisentido para inhibir la síntesis de proteínas está bien establecida. Por ejemplo, la síntesis de poligalactauronasa y el receptor de acetilcolina tipo 2 de muscarina se inhiben mediante oligonucleótidos antisentido dirigidos a sus respectivas secuencias de ARNm (Patente Estadounidense 5,739,119 y Patente Estadounidense 5,759,829, cada una de las cuales se incorpora como referencia). Además, se han demostrado ejemplos de inhibición antisentido con la proteína nuclear ciclina, el gen de resistencia a múltiples fármacos (MDG1), ICAM-1, E-selectina, STK-1, receptor GABA A estriatal y EGF humano (Jaskulski *et al.*, Science 10 de junio de 1988; 240 (4858): 1544-6; Vasanthakumar y Ahmed, Cancer Commun. 1989; 1 (4): 225-32; Peris *et al.*, Brain Res Mol Brain Res. 15 de junio de 1998; 57

(2) :310-20; Patente Estadounidense 5,801,154; Patente Estadounidense 5,789,573; Patente Estadounidense 5,718,709 y Patente Estadounidense 5,610,288, cada una de las cuales se incorpora como referencia). Además, también se han descrito construcciones antisentido que inhiben y pueden usarse para tratar una variedad de proliferaciones celulares anormales, por ejemplo, cáncer (Patente Estadounidense 5,747,470; Patente Estadounidense 5,591,317 y Patente Estadounidense 5,783,683, cada una de las cuales se incorpora como referencia).

Los métodos para producir oligonucleótidos antisentido se conocen en la técnica y se pueden adaptar fácilmente para producir un oligonucleótido antisentido que se dirija a cualquier secuencia de polinucleótidos. La selección de secuencias de oligonucleótidos antisentido específicas para una secuencia objetivo dada se basa en el análisis de la secuencia objetivo elegida y la determinación de la estructura secundaria, la T_m, la energía de unión y la estabilidad relativa. Los oligonucleótidos antisentido pueden seleccionarse en función de su incapacidad relativa para formar dímeros, horquillas u otras estructuras secundarias que reducirían o prohibirían la unión específica al miARN objetivo en una célula hospedera. Las regiones objetivo altamente preferidas del ARNm incluyen aquellas regiones en o cerca del codón de iniciación de la traducción AUG y aquellas secuencias que son sustancialmente complementarias a las regiones 5' del

ARNm. Estos análisis de estructura secundaria y las consideraciones de selección del sitio objetivo se pueden llevar a cabo, por ejemplo, usando la versión 4 del software de análisis de cebadores OLIGO (Molecular Biology Insights) y/o el software de algoritmo BLASTN 2.0.5 (Altschul *et al.*, Nucleic Acids Res. 1997, 25(17):3389-402).

Antagómiros

Los antagómiros son oligonucleótidos similares al ARN que albergan diversas modificaciones para la protección de la ARNasa y propiedades farmacológicas, tal como una mayor captación tisular y celular. Se diferencian del ARN normal por, por ejemplo, la 2'-O-metilación completa del azúcar, el esqueleto de fosforotioato y, por ejemplo, un resto de colesterol en el extremo 3'. Los antagómiros se pueden usar para silenciar de forma eficiente los miARNs endógenos mediante la formación de dúplex que comprenden el antagómiro y el miARN endógeno, evitando así el silenciamiento génico inducido por miARN. Un ejemplo de silenciamiento de miARN mediado por antagómiro es el silenciamiento de miR-122, descrito en Krutzfeldt *et al.*, Nature, 2005, 438: 685-689, que se incorpora expresamente como referencia aquí en su totalidad. Los ARNs de antagómiro se pueden sintetizar usando protocolos estándar de síntesis de oligonucleótidos en fase sólida. Véanse las Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidense Nos. 2007/0123482 y 2007/0213292 (cada una de las cuales se

incorpora aquí como referencia).

Un antagómiro puede incluir subunidades monoméricas conjugadas con ligando y monómeros para la síntesis de oligonucleótidos. Los monómeros ejemplares se describen en la publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2005/0107325, que se incorpora como referencia en su totalidad. Un antagómiro puede tener una estructura ZXY, tal como se describe en el documento WO 2004/080406, que se incorpora como referencia en su totalidad. Un antagómiro puede formar complejos con un resto anfipático. En el documento WO 2004/080406, que se incorpora como referencia en su totalidad, se describen restos anfipáticos ejemplares para su uso con agentes oligonucleotídicos.

Aptámeros

Los aptámeros son moléculas de ácido nucleico o péptido que se unen a una molécula particular de interés con alta afinidad y especificidad (Tuerk y Gold, Science 249:505 (1990); Ellington y Szostak, Nature 346:818 (1990), cada uno de los cuales está incorporado por referencia en su totalidad). Se han producido con éxito aptámeros de ADN o ARN que se unen a muchas entidades diferentes, desde proteínas grandes hasta moléculas orgánicas pequeñas. Véase Eaton, Curr. Opin. Chem. Biol. 1:10-16 (1997), Famulok, Curr. Opin. Struct. Biol. 9:324-9 (1999), y Hermann y Patel, Science 287:820-5 (2000), cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su

totalidad. Los aptámeros pueden ser a base de ARN o ADN y pueden incluir un ribointerruptor. Un ribointerruptor es una parte de una molécula de ARNm que puede unirse directamente a una pequeña molécula objetivo, y cuya unión al objetivo afecta la actividad del gen. Así, un mRNA que contiene un ribointerruptor está directamente involucrado en la regulación de su propia actividad, dependiendo de la presencia o ausencia de su molécula objetivo. En general, los aptámeros se modifican a través de rondas repetidas de selección *in vitro* o, de manera equivalente, SELEX (evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial) para unirse a varios objetivos moleculares, tal como moléculas pequeñas, proteínas, ácidos nucleicos e incluso células, tejidos y organismos. El aptámero se puede preparar mediante cualquier método conocido, incluidos los métodos sintéticos, recombinantes y de purificación, y se puede usar solo o en combinación con otros aptámeros específicos para el mismo objetivo.

Además, como se describe más completamente en este documento, el término "aptámero" incluye específicamente "aptámeros secundarios" que contienen una secuencia de consenso derivada de la comparación de dos o más aptámeros conocidos con un objetivo dado.

Ribozimas

De acuerdo con otra modalidad, las nanopartículas de ácido nucleico-lípido están asociadas con ribozimas. Las

ribozimas son complejos de moléculas de ARN que tienen dominios catalíticos específicos que poseen actividad de endonucleasa (Kim y Cech, Proc Natl Acad Sci USA. 1987 Dec;84(24):8788-92; Forster and Symons, Cell. 1987 Abr 24;49(2) :211-20). Por ejemplo, una gran cantidad de ribozimas aceleran las reacciones de transferencia de fosfoésteres con un alto grado de especificidad, a menudo escindiendo solo uno de varios fosfoésteres en un sustrato de oligonucleótidos (Cech *et al.*, Cell. 1981 Dec; 27(3 Pt 2):487-96, Michel y Westhof, J Mol Biol. 5 de diciembre de 1990; 216(3):585-610; Reinhold-Hurek y Shub, Nature. 14 de mayo de 1992;357 (6374): 173-6). Esta especificidad se ha atribuido al requisito de que el sustrato se una mediante interacciones de apareamiento de bases específicas a la secuencia guía interna ("IGS") de la ribozima antes de la reacción química.

Actualmente se conocen al menos seis variedades básicas de ARN enzimáticos de origen natural. Cada uno puede catalizar la hidrólisis de los enlaces fosfodiéster del ARN en trans (y, por lo tanto, puede escindir otras moléculas de ARN) en condiciones fisiológicas. En general, los ácidos nucleicos enzimáticos actúan uniéndose primero a un ARN objetivo. Tal unión se produce a través de la porción de unión al objetivo de un ácido nucleico enzimático que se mantiene muy cerca de una porción enzimática de la molécula que actúa para escindir el ARN objetivo. Por lo tanto, el ácido nucleico enzimático

primero reconoce y luego se une a un ARN objetivo a través del apareamiento de bases complementarias y, una vez unido al sitio correcto, actúa enzimáticamente para cortar el ARN objetivo. La escisión estratégica del ARN objetivo destruirá su capacidad para dirigir la síntesis de una proteína codificada. Después de que un ácido nucleico enzimático se ha unido y escindido su objetivo de ARN, se libera de ese ARN para buscar otro objetivo y puede unirse y escindir repetidamente nuevos objetivos.

La molécula de ácido nucleico enzimático puede formarse en un cabeza de martillo, horquilla, virus de la hepatitis d, intrón del grupo I o ARN RNaseP (en asociación con una secuencia guía de ARN) o motivo de ARN de Neurospora VS, por ejemplo. Ejemplos específicos de motivos de cabeza de martillo se describned por Rossi *et al.*, Nucleic Acids Res. 1992 Sep 11; 20(17):4559-65. Hampel *et al.* describen ejemplos de motivos de horquilla. (publicación de solicitud de patente europea No. EP 0360257), Hampel y Tritz, Biochemistry 1989 Jun 13; 28(12):4929-33; Hampel *et al.*, Nucleic Acids Res. 25 de enero de 1990; 18(2):299-304 y patente estadounidense 5,631,359. Un ejemplo del motivo del virus de la hepatitis d se describe por Perrotta y Been, Biochemistry, 1 de diciembre de 1992; 3 1(47): 1 1843-52; Guerrier-Takada *et al.*, Cell. 1983 diciembre; 35 (3 Pt 2): 849-57; el motivo de ribozima de ARN de Neurospora VS está descrito por Collins (Saville y Collins, Cell. 1990 mayo 18;61(4):685-96; Saville y Collins, Proc Natl

Acad Sci USA. 1991 Oct 1;88(19):8826-30; Collins y Olive, Biochemistry, 23 de marzo de 1993; 32(ll):2795-9); y un ejemplo del intrón del Grupo I se describe en la patente estadounidense 4,987,071. Las características importantes de las moléculas de ácido nucleico enzimático usadas son que tienen un sitio de unión al sustrato específico que es complementario a una o más de las regiones de ADN o ARN del gen objetivo, y que tienen secuencias de nucleótidos dentro o alrededor de ese sitio de unión al sustrato que imparten una actividad de escisión de ARN a la molécula. Por lo tanto, las construcciones de ribozima no necesitan limitarse a motivos específicos mencionados en este documento.

Los métodos para producir una ribozima dirigida a cualquier secuencia de polinucleótidos son conocidos en la técnica. Las ribozimas pueden diseñarse como se describe en publicaciones de solicitud de patente internacional Nos. WO 93/23569 y WO 94/02595, cada una incorporada específicamente aquí por referencia, y sintetizado para ser probado *in vitro* e *in vivo*, tal como se describe allí.

La actividad de la ribozima se puede optimizar alterando la longitud de los brazos de unión de la ribozima o sintetizando químicamente las ribozimas con modificaciones que evitan su degradación por las ribonucleasas séricas (ver, por ejemplo, publicaciones de solicitud de patente internacional Nos. WO 92/07065, WO 93/15187 y WO 91/03162; publicación de

solicitud de patente europea No. 92110298.4; patente estadounidense 5,334,711; y publicación de solicitud de patente internacional No. WO 94/13688, que describen diversas modificaciones químicas que se pueden restos de azúcar de moléculas de ARN enzimático), modificaciones que mejoran su eficacia en las células, y eliminación de bases de tallo II para acortar los tiempos de síntesis de ARN y reducir los requisitos químicos.

Oligonucleótidos inmunoestimuladores

Los ácidos nucleicos asociados con nanopartículas lipídicas pueden ser inmunoestimuladores, incluidos los oligonucleótidos inmunoestimuladores (ISS; monocatenario o bicatenario) capaces de inducir una respuesta inmunitaria cuando se administran a un sujeto, que puede ser un mamífero u otro paciente. Los ISS incluyen, por ejemplo, ciertos palíndromos que conducen a estructuras secundarias en horquilla (ver Yamamoto S., *et al.* (1992) J. Immunol. 148: 4072-4076, que se incorpora como referencia en su totalidad), o motivos CpG, así como como otras características conocidas de ISS (tales como dominios multi-G, véase el documento WO 96/1 1266, que se incorpora como referencia en su totalidad).

La respuesta inmunitaria puede ser una respuesta inmunitaria innata o adaptativa. El sistema inmunitario se divide en un sistema inmunitario más innato y un sistema inmunitario adaptativo adquirido de los vertebrados, el último

de los cuales se divide a su vez en componentes celulares humorales. En modalidades particulares, la respuesta inmunitaria puede ser mucosal.

En modalidades particulares, un ácido nucleico inmunoestimulador solo es inmunoestimulador cuando se administra en combinación con una nanopartícula lipídica, y no es inmunoestimulador cuando se administra en su "forma libre". El oligonucleótido se considera inmunoestimulador.

Los ácidos nucleicos inmunoestimuladores se consideran no específicos de secuencia cuando no se requiere que se unan específicamente y reduzcan la expresión de un polinucleótido objetivo para provocar una respuesta inmunitaria. Por lo tanto, ciertos ácidos nucleicos inmunoestimuladores pueden comprender una secuencia correspondiente a una región de un gen o ARNm de origen natural, pero aún pueden considerarse ácidos nucleicos inmunoestimuladores no específicos de secuencia.

En una modalidad, el ácido nucleico inmunoestimulador u oligonucleótido comprende al menos un dinucleótido CpG. El oligonucleótido o dinucleótido CpG puede estar metilado o no metilado. En otra modalidad, el ácido nucleico inmunoestimulador comprende al menos un dinucleótido CpG que tiene una citosina metilada. En una modalidad, el ácido nucleico comprende un solo dinucleótido CpG, en donde la citosina en el dinucleótido CpG está metilada. En una

modalidad específica, el ácido nucleico comprende la secuencia 5' TAACGTTGAGGGGCAT 3' (SEC ID NO: 1). En una modalidad alternativa, el ácido nucleico comprende al menos dos dinucleótidos CpG, en donde al menos una citosina en los dinucleótidos CpG está metilada. En una modalidad adicional, cada citosina en los dinucleótidos CpG presentes en la secuencia está metilada. En otra modalidad, el ácido nucleico comprende una pluralidad de dinucleótidos CpG, en donde al menos uno de esos dinucleótidos CpG comprende una citosina metilada.

Oligonucleótidos señuelo

Debido a que los factores de transcripción reconocen sus secuencias de unión relativamente cortas, incluso en ausencia de ADN genómico circundante, los oligonucleótidos cortos que llevan la secuencia de unión consenso de un factor de transcripción específico pueden usarse como herramientas para manipular la expresión génica en células vivas. Esta estrategia implica el suministro intracelular de los "oligonucleótidos señuelo", que luego son reconocidos y unidos por el factor objetivo. La ocupación del sitio de unión al ADN del factor de transcripción por parte del señuelo hace que el factor de transcripción sea incapaz de unirse posteriormente a las regiones promotoras de los genes objetivo. Los señuelos pueden usarse como agentes terapéuticos, ya sea para inhibir la expresión de genes que son activados por un factor de

transcripción, o para regular al alza genes que son suprimidos por la unión de un factor de transcripción. Pueden encontrarse ejemplos del uso de oligonucleótidos señuelo en Mann *et al.*, J. Clin. Invest., 2000, 106: 1071-1075, que se incorpora expresamente por referencia en este documento, en su totalidad.

Supérmiro

Un supérmiro se refiere a un oligómero o polímero monocatenario, bicatenario o parcialmente bicatenario de ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN) o ambos o modificaciones de los mismos, que tiene una secuencia de nucleótidos que es sustancialmente idéntica a un miARN y que es antisentido con respecto a su objetivo. Este término incluye oligonucleótidos compuestos de nucleobases naturales, azúcares y enlaces internucleósidos covalentes (esqueleto) y que contienen al menos una porción no natural que funciona de manera similar. Los oligonucleótidos modificados o sustituidos se prefieren a las formas nativas debido a propiedades deseables tales como, por ejemplo, captación celular mejorada, afinidad mejorada por el ácido nucleico objetivo y estabilidad incrementada en presencia de nucleasas. En una modalidad preferida, el supérmiro no incluye una hebra con sentido, y en otra modalidad preferida, el supérmiro no se autohibrida en un grado significativo. Un supérmiro puede tener una estructura secundaria, pero es sustancialmente monocatenario en condiciones fisiológicas. Un supérmiro que es sustancialmente

monocatenario es monocatenario en la medida en que menos del 50% (por ejemplo, menos del 40%, 30%, 20%, 10% o 5%) del supérmiro está duplicado consigo mismo. El supérmiro puede incluir un segmento de horquilla, por ejemplo, una secuencia, preferiblemente en el extremo 3', puede autohibridarse y formar una región dúplex, por ejemplo, una región dúplex de al menos 1, 2, 3 o 4 y preferiblemente menos de 8, 7, 6 o n nucleótidos, por ejemplo, 5 nucleótidos. La región duplicada se puede conectar mediante un enlazador, por ejemplo, un enlazador de nucleótidos, por ejemplo, 3, 4, 5 o 6 dT, por ejemplo, dT modificado. En otra modalidad, el supérmiro se duplica con un oligo más corto, por ejemplo, de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 nucleótidos de longitud, por ejemplo, en uno o ambos extremos 3' y 5' o en un extremo y en el no terminal o medio del supérmiro.

Miméticos de miARN

Los miméticos de miARN representan una clase de moléculas que se pueden usar para imitar la capacidad de silenciamiento génico de uno o más miARN. Por lo tanto, el término "mimético de microARN" se refiere a los ARN sintéticos no codificantes (es decir, el miARN no se obtiene por purificación a partir de una fuente de miARN endógeno) que son capaces de entrar en la vía del ARNi y regular la expresión génica. Los miméticos de miARN pueden diseñarse como moléculas maduras (por ejemplo, monocatenarios) o imitar precursores (por ejemplo, pre-miARN o pre-miARN). Los miméticos de miARN pueden

estar compuestos de ácido nucleico (ácidos nucleicos modificados o modificados) que incluyen oligonucleótidos que comprenden, entre otros, ARN, ARN modificado, ADN, ADN modificado, ácidos nucleicos bloqueados o ácidos nucleicos con puentes 2'-O,4'-C-etileno (ENA), o cualquier combinación de los anteriores (incluidos los híbridos de ADN-ARN). Además, los miméticos de miARN pueden comprender conjugados que pueden afectar el suministro, la compartimentación intracelular, la estabilidad, la especificidad, la funcionalidad, el uso de cadenas y/o la potencia. En un diseño, los miméticos de miARN son moléculas de doble cadena (por ejemplo, con una región dúplex de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 31 nucleótidos de longitud) y contienen una o más secuencias que tienen identidad con la cadena madura de un miARN dado. Las modificaciones pueden comprender modificaciones 2' (incluidas modificaciones 2'-O metilo y modificaciones 2' F) en una o ambas cadenas de la molécula y modificaciones internucleotídicas (por ejemplo, modificaciones de fosforotioato) que mejoran la estabilidad y/o especificidad del ácido nucleico. Además, los miméticos de miARN pueden incluir salientes. Los salientes pueden constar de 1 a 6 nucleótidos en el extremo 3' o 5' de cualquiera de las cadenas y pueden modificarse para mejorar la estabilidad o la funcionalidad. En una modalidad, un mimético de miARN comprende una región dúplex de entre 16 y 3 1 nucleótidos y

uno o más de los siguientes patrones de modificación química: la cadena sentido contiene modificaciones 2'-O-metil de los nucleótidos 1 y 2 (contando desde el extremo 5' del oligonucleótido en sentido), y todos los Cs y Us; las modificaciones de la cadena antisentido pueden comprender la modificación 2'F de todos los Cs y Us, la fosforilación del extremo 5' del oligonucleótido y enlaces internucleotídicos estabilizados asociados con una saliente 3' de 2 nucleótidos.

Inhibidor de antímiro o miARN

Los términos "antímiro", "inhibidor de microARN", "inhibidor de miR" o "inhibidor" son sinónimos y se refieren a oligonucleótidos u oligonucleótidos modificados que interfieren con la capacidad de miARN específicos. En general, los inhibidores son de naturaleza ácido nucleico o ácidos nucleicos modificados que incluyen oligonucleótidos que comprenden ARN, ARN modificado, ADN, ADN modificado, ácidos nucleicos bloqueados (LNA, por sus siglas en inglés) o cualquier combinación de los anteriores. Las modificaciones incluyen modificaciones de 2' (incluidas modificaciones de 2'-O alquilo y modificaciones de 2' F) y modificaciones de internucleótidos (por ejemplo, modificaciones de fosforotioato) que pueden afectar el suministro, la estabilidad, la especificidad, la compartimentación intracelular o la potencia. Además, los inhibidores de miARN pueden comprender conjugados que pueden afectar el suministro,

la compartimentación intracelular, la estabilidad y/o la potencia. Los inhibidores pueden adoptar una variedad de configuraciones que incluyen diseños monocatenarios, bicatenarios (dúplex de ARN/ARN o ARN/ADN) y en horquilla; en general, los inhibidores de microARN contienen una o más secuencias o porciones de secuencias que son complementarias o parcialmente complementarias con la hebra (o hebras) madura del miARN a la que se dirige, además, el inhibidor de miARN también puede comprender secuencias adicionales ubicadas en 5' y 3' de la secuencia que es el complemento inverso del miARN maduro. Las secuencias adicionales pueden ser complementos inversos de las secuencias adyacentes al miARN maduro en el miARN principal del que se deriva el miARN maduro, o las secuencias adicionales pueden ser secuencias arbitrarias (con una mezcla de A, G, C, o U). En algunas modalidades, una o ambas secuencias adicionales son secuencias arbitrarias capaces de formar horquillas. Así, en algunas modalidades, la secuencia que es el complemento inverso del miARN está flanqueada en el lado 5' y en el lado 3' por estructuras de horquilla. Los inhibidores de micro-ARN, cuando son de doble cadena, pueden incluir desajustes entre nucleótidos en cadenas opuestas. Además, los inhibidores de micro-ARN pueden unirse a fracciones conjugadas para facilitar la absorción del inhibidor en una célula. Por ejemplo, un inhibidor de micro-ARN puede unirse a 5-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-

hidroxipentilcarbamato de colesterilo) que permite la captación pasiva de un inhibidor de micro-ARN en una célula. Los inhibidores de micro-ARN, incluidos los inhibidores de miARN en horquilla, se describen en detalle en Vermeulen *et al.*, "Double-Stranded Regions Are Essential Design Components Of Potent Inhibitors of RISC Function", RNA 13: 723-730 (2007) y en WO2007/ 095387 y WO 2008/036825, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Un experto en la técnica puede seleccionar una secuencia de la base de datos para un miARN deseado y diseñar un inhibidor útil para los métodos descritos en el presente documento.

Adaptador UI

El adaptador Ul inhibe los sitios poliA y son oligonucleótidos bifuncionales con un dominio objetivo complementario a un sitio en el exón terminal del gen objetivo y un 'dominio Ul' que se une al componente de ARN nuclear más pequeño Ul de la snRNP Ul (Goraczniak, *et al.*, 2008, Nature Biotechnology, 27(3), 257-263, que se incorpora expresamente como referencia en este documento, en su totalidad). Ul snRNP es un complejo de ribonucleoproteína que funciona principalmente para dirigir los primeros pasos en la formación de spliceosomas uniéndose al límite exon-intrón pre-mRNA (Brown y Simpson, 1998, Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol 49:77-95). Los nucleótidos 2-11 del extremo 5' del par de bases del snRNA Ul se unen con los 5'ss del premRNA. En una modalidad,

los oligonucleótidos son adaptadores de Ul. En una modalidad, el adaptador de UI se puede administrar en combinación con al menos otro agente de ARNi.

Composiciones farmacéuticas

En otras modalidades diferentes, la invención se refiere a un método para administrar un agente terapéutico a un paciente que lo necesita, comprendiendo el método preparar o proporcionar cualquiera de las LNPs anteriores y/o administrar una composición que los comprende al paciente. En algunas modalidades, el agente terapéutico es efectivo para tratar la enfermedad.

Para los fines de la administración, las nanopartículas lipídicas de las modalidades de la presente invención se pueden administrar solas o se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de ciertas modalidades comprenden una nanopartícula lipídica de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La nanopartícula lipídica puede estar presente en una cantidad que sea eficaz para administrar el agente terapéutico, por ejemplo, para tratar una enfermedad o afección particular de interés. Las concentraciones y dosis apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

La administración de las nanopartículas lipídicas de

algunas modalidades se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de algunas modalidades pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, suspensiones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraesternal. Las composiciones farmacéuticas de algunas modalidades se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles luego de la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se pueden administrar a un sujeto o paciente pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación, en donde, por ejemplo, una tableta puede ser una sola unidad de dosificación y un recipiente que comprende LNPs en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar las formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los

expertos en esta técnica; por ejemplo, véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20a Edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar normalmente contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de una nanopartícula lipídica de cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento, que comprende un agente terapéutico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés.

Una composición farmacéutica de algunas modalidades puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el(los) portador(es) son partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tabletas o polvo. El o los portadores pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica se encuentra preferentemente en forma sólida o líquida, en donde las formas semisólida, semilíquida, en suspensión y en gel se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en forma de polvo, gránulos, tabletas comprimidas, píldoras, cápsulas,

chicles, obleas o similares. Una composición sólida de este tipo contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para suministro por inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservadores, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser

administrada por inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservador, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, amortiguador, estabilizador y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de algunas modalidades, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa; agentes que actúen como crioprotectores tales como sacarosa o trehalosa. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de ciertas modalidades destinadas a la administración parenteral u oral debe contener una cantidad de una nanopartícula lipídica de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada.

La composición farmacéutica de las modalidades de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, ungüento o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinada a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis.

La composición farmacéutica de algunas modalidades puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de otras modalidades puede incluir diversos materiales, que modifican la forma

física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que formen una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son normalmente inertes y pueden seleccionarse, por ejemplo, entre azúcar, goma laca y otros agentes de recubrimiento entérico. Como alternativa, los ingredientes activos pueden encerrarse en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de las modalidades en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une a la LNP o al agente terapéutico y, por tanto, ayude en la administración de la LNP o al agente terapéutico. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, o una proteína.

En otras modalidades, la composición farmacéutica puede comprender o consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse en forma de aerosol. El término aerosol se usa para denotar una variedad de sistemas que van desde aquellos de naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten en paquetes presurizados. El suministro puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos para administrar los ingredientes activos. El suministro del aerosol incluye el

contenedor, los activadores, las válvulas, los subcontenedores y similares necesarios, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada por inyección se puede preparar combinando las nanopartículas lipídicas de la invención con agua destilada estéril u otro portador para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Las composiciones farmacéuticas de algunas modalidades se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del agente terapéutico específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de la acción del agente terapéutico; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de medicamentos; la gravedad del trastorno o

condición en particular; y el sujeto sometido a terapia.

Las composiciones farmacéuticas de diversas modalidades también se pueden administrar simultáneamente, antes o después de la administración de uno o más agentes terapéuticos. Tal terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica única de una composición de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de la composición de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, una composición farmacéutica de una modalidad y el otro agente activo pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosificación oral única tal como una tableta o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente, o en momentos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no limitativos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

Los lípidos catiónicos y los lípidos conjugados con polímeros (PEG-lípido) se prepararon y analizaron de acuerdo con los procedimientos generales descritos en PCT Pub. Nos. WO 2020/061426, WO 2015/199952, WO 2017/004143, WO 2017/075531 y WO 2017/117528, cuyos contenidos completos se incorporan aquí como referencia, o se prepararon como se describe aquí. Las LNPs se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento ejemplar.

El lípido catiónico indicado (por ejemplo, III-45), DSPC, colesterol y PEG-lípido se solubilizaron en etanol en la relación molar indicada, por ejemplo, 47.5:10:40.7:1.8. Las nanopartículas de lípidos (LNP) se prepararon con una proporción en peso de lípidos totales a ARNm de aproximadamente 10:1 a 30:1. Brevemente, el ARNm se diluyó a 0.2 mg/ml en amortiguador de citrato o acetato de 10 a 50 mM, pH 4 a pH 6. Se usaron bombas de jeringa o bombas de pistón para mezclar la solución etanólica de lípidos con la solución acuosa de ARNm en una proporción de aproximadamente 1:5 a 1:3 (vol/vol) con caudales totales por encima de 15 ml/min, por ejemplo de 20 ml/min a 40 ml/min o por encima de 100 ml/min o alrededor de 500 ml/min o alrededor de 1000 ml/ mín. A continuación, se eliminó el etanol y se reemplazó el amortiguador externo con

PBS mediante diálisis. Finalmente, las nanopartículas lipídicas se filtraron a través de un filtro estéril con tamaño de poro de 0.2 µm. El tamaño de las partículas de nanopartículas de lípidos era de aproximadamente 45-105 nm, 55-95 nm de diámetro, 50-65 nm, 65-80 nm y, en algunos casos, de aproximadamente 70-90 nm de diámetro, de acuerdo con lo determinado por dispersión de luz cuasi elástica usando un Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, Reino Unido).

EJEMPLO 2

EVALUACIÓN *IN VIVO* DE ARNM DE LUCIFERASA USANDO LAS COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

Los estudios de evaluación *in vivo* del ARNm de luciferasa se llevan a cabo en ratones hembra C57BL/6 de 6 a 8 semanas de edad (Charles River) y ratones CD-1 (Harlan) de 8 a 10 semanas de edad (Charles River) de acuerdo con las pautas establecidas por un comité institucional de cuidado de animales (ACC) y el Consejo Canadiense de Cuidado Animal (CCAC). Se administran sistémicamente dosis variables de ARNm-nanopartículas lipídicas mediante inyección en la vena de la cola y se sacrifica a los animales en un momento específico (por ejemplo, 4 horas) después de la administración. El hígado y el bazo se recogen en tubos previamente pesados, se determinan los pesos, se congelan inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenan a -80 °C hasta su procesamiento para el análisis.

Para el hígado, se diseccionan aproximadamente 50 mg para análisis en tubos FastPrep de 2 mL (MP Biomedicals, Solon OH). Se agrega una esfera de cerámica de ¼" (MP Biomedicals) a cada tubo y se agregan 500 µL de Glo Lysis Buffer – GLB (Promega, Madison WI) equilibrado a temperatura ambiente al tejido hepático. Los tejidos hepáticos se homogeneizan con el instrumento FastPrep24 (MP Biomedicals) a 2 × 6.0 m/s durante 15 segundos. El homogeneizado se incuba a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de una dilución 1:4 en GLB y se evalúa usando el sistema de ensayo SteadyGlo Luciferase (Promega). Específicamente, se hacen reaccionar 50 µL de homogeneizado de tejido diluido con 50 µL de sustrato SteadyGlo, se agita durante 10 segundos seguido de 5 minutos de incubación y luego se cuantifica usando un luminómetro CentroXS^3 LB 960 (Berthold Technologies, Alemania). La cantidad de proteína ensayada se determina usando el kit de ensayo de proteínas BCA (Pierce, Rockford IL). Las unidades relativas de luminiscencia (RLU) luego se normalizan al total de µg de proteína ensayada. Para convertir RLU en ng de luciferasa, se genera una curva estándar con QuantiLum Recombinant Luciferase (Promega). Para una formulación representativa, se elige un punto de tiempo de cuatro horas para una evaluación de la eficacia de la formulación lipídica.

El ARNm de FLuc (por ejemplo, L-6107 o L-7202 de Trilink Biotechnologies) expresará una proteína luciferasa,

aislada originalmente de la luciérnaga, *Photinus pyralis*. FLuc se usa comúnmente en cultivos de células de mamíferos para medir tanto la expresión génica como la viabilidad celular. Emite bioluminiscencia en presencia del sustrato, luciferina. Este ARNm rematado y poliadenilado está completamente sustituido con 5-metilcitidina y pseudouridina (L-6107) o 5-metoxiuridina (L-7202).

EJEMPLO 3

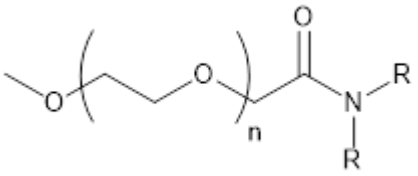
EXPRESIÓN DE LUCIFERASA EN RATONES

Se evaluó la expresión de la proteína exógena luciferasa en un modelo de animal pequeño murino en función de la longitud de la cadena de acilo del componente lipídico PEG de la formulación de nanopartículas líquidas (LNP).

Brevemente, a los ratones se les administró una inyección en la vena de la cola de una formulación de nanopartículas lipídicas que comprendía un lípido polimérico PEG al 1.5% o al 2.5% y que contenía un vector de expresión de ARNm para la enzima luciferasa. Las proporciones molares del lípido catiónico (compuesto I-6), DSPC, colesterol y lípido pegilado fueron 50:10:38.5:1.5 y 50:10:37.5:2.5, respectivamente. Las LNPs se formularon de acuerdo con métodos estándar como se describe aquí en el Ejemplo 1, usando lípidos PEG con longitudes variadas de sus cadenas de acilo; a saber, di-C12, di-C13, di-C14, C12/14 (combinación de cola asimétrica) y di-C15. Los animales recibieron una dosis de 0.3 o 0.5 mg/kg

de ARN y la cuantificación de la expresión de luciferasa en el hígado se logró usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica o como se describe en el Ejemplo 2.

El lípido pegilado usado en los estudios descritos en este documento era un compuesto que tenía la siguiente estructura:



,

en donde n es un número entero de aproximadamente 45 de tal forma que la porción de PEG tiene un peso molecular de aproximadamente 2000 g/mol, y cada R es un alquilo saturado que tiene de 8 a 16 átomos de carbono. di-C12, di-C13, di-C14, di-C15, di-C16 y C12/14 se refiere al compuesto anterior, en donde cada R es C12 de cadena lineal, cada R es C13 de cadena lineal, cada R es lineal -C14 de cadena lineal, cada R es C15 de cadena lineal, cada R es C16 de cadena lineal, o una R es C12 de cadena lineal y una R es C14 de cadena lineal, respectivamente.

Los datos de expresión de luciferasa para las diversas formulaciones de LNP presentadas en las figuras 1 y 2 se muestran como una proporción relativa a la cantidad observada para la LNP que tiene una formulación lipídica de di-C14 PEG al 1.5%. La expresión de luciferasa fue más alta para las cadenas de acilo de longitud C14 y las modalidades

que contenían 2.5% de lípido de polímero de PEG demostraron una expresión reducida o equivalente de la enzima.

Un estudio murino relacionado investigó modalidades adicionales de LNP en las que las cantidades de lípidos de PEG variaron de 0.5 a 5.0%. Los datos de expresión de luciferasa para las diversas formulaciones de LNP presentadas en las figuras 3 y 4 se muestran como una proporción relativa a la cantidad observada para la LNP que tiene una formulación lipídica de di-C14 PEG al 1.5%. No se observa ningún beneficio significativo para las modalidades de LNP en las que la cantidad de lípidos de PEG es superior al 1.5% y las tendencias en ratones generalmente indican un rendimiento mejorado para LNP más bajos con concentraciones de lípidos pegilados más bajas.

EJEMPLO 4

ESTUDIO *IN VIVO* DE FORMULACIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN PRIMATES NO HUMANOS

Se administraron dosis de control (solución salina) o de prueba de formulaciones de LNP a monos cynomolgus macho (*Macaca fascicularis*, macaco) experimentalmente ingenuos mediante una infusión intravenosa (IV) de 1 hora en grupos de tres animales. La formulación de LNP contenía un vector de expresión para la inmunoglobulina G humana, tipo 1 (IgG1). Las LNPs se sintetizaron de acuerdo con métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o como se describe aquí en el

Ejemplo 1, usando lípidos catiónicos III-45 y lípidos PEG con longitudes variadas de sus cadenas de diacilo; a saber, C12, C13, C14, C15 y C16 como se ha descrito anteriormente. Un grupo de prueba de LNP adicional incluyó una formulación de di-C14 con un diámetro de LNP más pequeña (~60 nm). A los animales que no eran de control se les administró una dosis de 1.0 mg/kg de ARN con un volumen de dosis de 5 ml/kg. Se usaron un control y siete grupos de prueba.

Las muestras farmacodinámicas para evaluar las concentraciones plasmáticas de IgG1 se obtuvieron mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 0.5 ml) antes de la infusión; 3 y 9 horas después de la infusión y en los días 2, 5, 8 y 15. La cuantificación de IgG1 humana expresada en plasma sanguíneo se logró usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. La figura 5 muestra los niveles de concentración plasmática de IgG1 determinados el Día 2, lo que demuestra que IgG1 se expresó más en las modalidades de LNP con lípidos de PEG que contenían cadenas de diacilo más cortas que C14.

Los niveles de lípidos amino en plasma se verificaron mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 1 mL) al final de la infusión (EOI) y en las horas 1, 3, 6, 9, 12, 24 y 48 posteriores al EOI. Los niveles relativos más bajos de lípidos amino en el plasma sanguíneo son un indicador de que las LNPs han limpiado la circulación sistémica y se han acumulado en los tejidos de interés. La figura 6 representa gráficamente

la concentración en plasma del compuesto III-45 en función del tiempo para ciertas modalidades de LNP. Los resultados de este análisis, que se muestran como una concentración promedio máxima (Cmax, ug/mL), se dan en la Tabla 12 (no se muestra el grupo de control).

Tabla 12: Concentraciones de amino lípidos en plasma sanguíneo

No.	Longitud de la cadena de di-acilo	Diámetro de partícula	Cmax (ug/mL)
1	C12	77	187 ± 87
2	C13	68	152 ± 56
3	C14	71	300 ± 57
4	C15	77	532 ± 85
5	C16	79	541 ± 26
6	C14 (pequeño)	61	230 ± 28

En el presente estudio, los niveles más bajos de Cmax de aminolípidos correspondieron a LNP que tenían lípidos PEG que comprenden cadenas de acilo más cortas (di-C12 y di-C13). Sin pretender limitarse a la teoría, los solicitantes creen que las cualidades lipófilas específicas impartidas por las cadenas de di-C12 y di-C13 acilo promueven su distribución fuera de la LNP a una velocidad que permite el suministro de la LNP a los tejidos objetivo en un primate en una forma que no está indicada por los datos análogos en un modelo murino.

Además, la comparación de las modalidades de di-C14

de las entradas 3 y 6 demuestra un aumento en la eliminación para la modalidad con una LNP de menor diámetro (60 nm, entrada 6) que se correlaciona con una mayor expresión de proteína. Las preparaciones típicas de LNP tienen diámetros de LNP de aproximadamente 70-80 nm, tal como se demuestra para las formulaciones 1-5 en la Tabla 12.

Nuevamente, sin desear limitarse a la teoría, el solicitante cree que el tamaño más pequeño de LNP para la formulación de C14 de 60 nm permite una eliminación más rápida de la sangre y hacia los hepatocitos, en relación con la preparación estándar de di-C14, lo que promueve el suministro de LNPs a los tejidos objetivo y resultando en una mayor expresión. En consecuencia, se puede lograr un aumento sinérgico en el suministro de LNPs al combinar lípidos de PEG de cadena diacilo corta con tamaños de LNP de aproximadamente 60 nm.

Los niveles de lípidos amino en el hígado se comprobaron mediante la obtención de una muestra de hígado a través de una biopsia hepática a las 4, 12 y 24 horas después del EOI. Los niveles relativos más altos de lípidos amino en el tejido hepático son un indicador de que las LNPs se han acumulado en este tejido de interés. La figura 7 representa gráficamente la concentración en tejido hepático del compuesto III-45 en función del tiempo para ciertas modalidades de LNP. Los resultados de este análisis, mostrados como una concentración promedio máxima (Cmax, ng/g) se dan en la Tabla

13 (no se muestra el grupo de control).

Tabla 13: Concentraciones de lípidos amino en tejido hepático

No.	Longitud de la cadena de acilo	Diámetro de partícula	Cmax (ug/mL)
1	C12	77	352
2	C13	68	300
3	C14	71	246
4	C15	77	260
5	C16	79	177
6	C14 (pequeño)	61	370

Para las LNPs que comprenden diferencias solo en la longitud de la cadena de diacilo (No. 1-5 en la Tabla 13), los niveles más altos de Cmax de aminolípidos observados en el tejido hepático correspondieron a la modalidad que tenía lípidos PEG con una cadena de di-C12 acilo. Sin desear limitarse a la teoría, los solicitantes creen que las cualidades lipófilas específicas impartidas por la cadena de diacilo más corta promueven una mayor acumulación de LNP en el tejido hepático de los primates. Esta mayor acumulación promueve una mayor expresión relativa del ARNm encapsulado, lo que da como resultado las concentraciones de IgG1 más altas observadas anteriormente (figura 5).

Además, la comparación de las modalidades de di-C14 de las entradas 3 y 6 demuestra un aumento significativo en la concentración de lípidos amino en el hígado para la modalidad con una LNP de menor diámetro (60 nm, entrada 6), lo que nuevamente se correlaciona con niveles de expresión más altos en

el hígado de primate. Las preparaciones típicas de LNP tienen diámetros de LNP de ~70-80 nm, tal como se demuestra para las formulaciones 1-5 que se muestran en la Tabla 13.

Además, los niveles de citocinas en plasma para las LNPs del Ejemplo 4 se determinaron como se muestra en la figura 12. La cuantificación de citocinas en el plasma sanguíneo se logró usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Las mediciones se llevaron a cabo antes de la dosis, EOI y 6 y 24 horas después de EOI. Estos datos muestran una inducción máxima más baja (es decir, a las 6 horas) de IL-6, MCP-1 y MIP-1a para la modalidad con una formulación de LNP de diámetro más pequeño (60 nm, entrada 6) en comparación con las formulaciones 1-5 que se muestran en la Tabla 13 que tienen diámetros de ~70-80 nm.

EJEMPLO 5

HIBRIDACIÓN *IN SITU* - ENTREGA DE LNP EN HEPATOCITOS

Se administraron dosis de control (solución salina) o de prueba de formulaciones de LNP a monos cynomolgus macho (*Macaca fascicularis*, macaco) experimentalmente ingenuos mediante una infusión intravenosa (IV) de 1 hora en grupos de tres animales. Se recolectaron muestras de biopsias de hígado a las 4 horas y 12 horas después del final de la infusión. Las muestras se congelaron instantáneamente y se almacenaron hasta que se pudo llevar a cabo el análisis histológico. Los detalles adicionales sobre el protocolo experimental para el estudio

NHP se encuentran en el Ejemplo 4.

Las muestras de hígado de macaco se cortaron en rodajas finas para el análisis histológico y se llevó a cabo un análisis de hibridación *in situ* de acuerdo con métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

El ARN de la secuencia objetivo se puede identificar como puntos punteados oscurecidos dentro de los hepatocitos y como amplias regiones de color oscuro dentro del espacio sinusoidal.

Las figuras 8A–9F se proporcionan para demostrar la diferencia en la distribución de LNP a lo largo del tiempo en los hepatocitos y el espacio sinusoidal para LNP de diferentes tamaños (60 nm frente a 70-80 nm) de la misma composición. Ambas partículas muestran una distribución significativa en los hepatocitos a las 4 horas, así como una acumulación significativa en los espacios sinusoidales. A las 12 horas, ambas LNPs muestran relativamente poco ARNm dentro de los hepatocitos, lo que es consistente con el marco de tiempo para la captación, expresión y degradación natural del ARNm dentro de las células. Sin embargo, la LNP de mayor tamaño todavía muestra una señal relativamente alta en los espacios sinusoidales (figuras 9A-9F), mientras que el ARNm está relativamente ausente de los espacios sinusoidales para la LNP pequeña a las 12 horas (figuras 8A-8F). Sin desear imponer ninguna teoría, la mayor expresión de la LNP más pequeña es coherente con el hecho de que se impide que la

LNP más grande acceda a los hepatocitos para expresarse productivamente, mientras que la LNP más pequeña cruza la pared sinusoidal más fácilmente para una captación rápida en los hepatocitos.

Las figuras 10 y 11 proporcionan una vista ampliada de la muestra de tejido de 12 horas, lo que demuestra mejor la diferencia en la densidad de LNP en el espacio sinusoidal.

Sin querer limitarse a la teoría, el solicitante cree que las nanopartículas lipídicas de menor diámetro (60 nm) permiten una mayor absorción en los hepatocitos, lo que da como resultado una menor incidencia de LNP en el espacio sinusoidal en el punto de tiempo de 12 horas. Un aumento de la captación de LNP en los hepatocitos promueve aumentos concomitantes en la expresión de la carga útil administrada.

EJEMPLO 6

ESTUDIO EN PRIMATES NO HUMANOS: CANTIDAD ELEVADA DE LÍPIDOS DE POLÍMERO EN LNP

Se administran dosis de control (solución salina) o de prueba de composiciones de LNP a monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*, macaco) machos y hembras sin experiencia experimental mediante una infusión intravenosa (IV) de 1 hora en grupos de tres. Las composiciones de LNP de prueba se componen de cinco grupos; cuatro de ellos usan una formulación de LNP que comprende un lípido PEG con una cadena di-acilo de C12, usando cada grupo una proporción diferente del lípido

(1.8%, 2.3%, 2.5% y 2.8% respectivamente). El quinto grupo usa una formulación de LNP que comprende un lípido PEG con una cadena de di-acilo de C13. Todas las formulaciones de LNP de prueba contienen un vector de expresión para la inmunoglobulina G humana, tipo 1 (IgG1). Las LNPs se formularon de acuerdo con métodos estándar como se describe aquí en el Ejemplo 1. Los sujetos de control reciben una inyección de solución salina de 5 mL/kg. A los animales que no son de control se les administra una dosis nominal de 1.0 mg/kg de ARN con un volumen de dosis de 5 mL/kg.

Las muestras farmacodinámicas para evaluar las concentraciones plasmáticas de IgG1 se obtienen mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 0.5 mL) antes de la infusión; 6 horas post infusión y los días 2, 3, 5, 8 y 15.

Los niveles de lípidos amino en plasma se comprueban mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 1 mL) al final de la infusión (EOI) y en las horas 1, 3, 6, 9, 12, 24, 48 y 168 horas después del EOI. Los niveles relativos más bajos de lípidos amino en el plasma sanguíneo son un indicador de que las LNPs se han acumulado en otras regiones de interés.

Los niveles de lípidos amino en el hígado se comprueban mediante la obtención de una muestra de hígado a través de una biopsia hepática 4 horas después del EOI. Los niveles relativos más altos de lípidos amino en el hígado son un indicador de que las LNPs se han acumulado en estas regiones de interés.

EJEMPLO 7

ESTUDIO *IN VIVO* DE FORMULACIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN PRIMATES NO HUMANOS

Se administraron dosis de control (solución salina) o de prueba de formulaciones de LNP a monos cynomolgus macho (*Macaca fascicularis*, macaco) experimentalmente ingenuos mediante una infusión intravenosa (IV) de 1 hora en grupos de cuatro animales. La formulación de LNP contenía un vector de expresión de ARNm para inmunoglobulina G humana, tipo 1 (IgG1). Las LNPs se sintetizaron de acuerdo con métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o como se describe aquí en el Ejemplo 1, usando lípido catiónico III-45 y lípido PEG con cadenas de diacilo de C14 como se describió anteriormente y un tamaño de 70 nm (LNP 8-1). Otro grupo de prueba de LNP tenía la misma composición, pero un diámetro de LNP más pequeña de 52 nm (LNP 8-2). A los animales que no eran de control se les administró una dosis de 1.0 mg/kg de ARN con un volumen de dosis de 5 mL/kg.

Las muestras farmacodinámicas para evaluar las concentraciones plasmáticas de IgG1 se obtuvieron mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 0.5 mL) antes de la infusión; 6 horas después de la infusión y en los días 1, 2, 4, 7 y 14. La cuantificación de IgG1 humana expresada en plasma sanguíneo se logró usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. La figura 13 muestra los niveles de concentración

de IgG1 en plasma que demuestran que IgG1 se expresó más para las modalidades de LNP con un tamaño de ~50 nm (LNP8-2) que con un tamaño de ~70 nm (LNP 8-1). Se administraron las mismas preparaciones en un modelo murino como se describe en el Ejemplo 1 y los resultados se proporcionan en la figura 14. Estos datos demuestran que la formulación de LNP de 50 nm más pequeña (LNP 8-2) funciona peor en comparación con la formulación de 70 nm más grande (LNP 8-1), que está en marcado contraste con los resultados en NHP.

Los niveles de citocinas en plasma se determinaron como se muestra en la figura 15. La cuantificación de citocinas en el plasma sanguíneo se logró usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Las mediciones se realizaron antes de la dosis, EOI y 6 y 24 horas después de EOI. Estos datos muestran una inducción máxima más baja (es decir, a las 6 horas) de IL-6 y MCP-1 a las 6 horas después de la EOI para la modalidad con una formulación LNP de 50 nm de diámetro más pequeña (LNP8-2) en comparación con la formulación más grande de 70 nm (LNP 8-1).

La distribución de la LNP a los hepatocitos se caracterizó por hibridación *in situ* como se describe en el Ejemplo 5. Las figuras 16A y 16B se proporcionan para demostrar la distribución diferencial a las 4 horas después de la administración de LNP en los hepatocitos y el espacio sinusoidal para LNP de diferentes tamaños (~ 50 nm frente a ~70 nm) de la

misma composición. La LNP de ~50 nm más pequeña muestra una mayor distribución en los hepatocitos a las 4 horas, así como una menor acumulación en los espacios sinusoidales que la LNP de ~70 nm más grande. Sin desear imponer ninguna teoría, la mayor expresión de la LNP más pequeña es coherente con el hecho de que se impide que la LNP más grande acceda a los hepatocitos para expresarse productivamente, mientras que la LNP más pequeña cruza la pared sinusoidal más fácilmente para una captación rápida en los hepatocitos.

EJEMPLO 8

ESTUDIO *IN VIVO* DE FORMULACIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN PRIMATES NO HUMANOS

Se administraron dosis de control (solución salina) o de prueba de formulaciones de LNP a monos cynomolgus macho (*Macaca fascicularis*, macaco) experimentalmente ingenuos mediante una infusión intravenosa (IV) de 1 hora en grupos de cuatro animales. La formulación de LNP contenía un vector de expresión de ARNm para inmunoglobulina G humana, tipo 1 (IgG1). Las LNPs se sintetizaron de acuerdo con métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o como se describe aquí en el Ejemplo 1, usando lípido catiónico III-45 y lípido PEG con cadenas de diacilo de C14 como se describió anteriormente y un tamaño de 70 nm (LNP 9-1). Otro grupo de prueba de LNP tenía la misma composición, pero un diámetro de LNP más pequeña de 54 nm (LNP 9-2). Los animales que no eran

de control recibieron dosis de 0.5 mg/kg o 2.0 mg/kg de ARN con un volumen de dosis de 5 mL/kg.

Las muestras farmacodinámicas para evaluar las concentraciones plasmáticas de IgG1 se obtuvieron mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 0.5 mL) antes de la infusión; 6 horas después de la infusión y en los días 1, 2, 4, 7 y 14. La cuantificación de IgG1 humana expresada en plasma sanguíneo se logró usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. La figura 17 muestra los niveles de concentración de IgG1 en plasma que demuestran que IgG1 se expresó más para las modalidades de LNP con un tamaño de ~54 nm (LNP 9-2) que con un tamaño de ~70 nm (LNP 9-1) en el NHP. Se administraron las mismas preparaciones en un modelo murino como se describe en el Ejemplo 1 y los resultados se proporcionan en la figura 18. Estos datos demuestran que la formulación de LNP de 54 nm más pequeña (LNP 9-2) funciona peor en comparación con la formulación de 70 nm más grande (LNP 9-1), que está en marcado contraste con los resultados en NHP.

EJEMPLO 9

ESTUDIO *IN VIVO* DE FORMULACIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS EN PRIMATES NO HUMANOS

Se administraron dosis de control (solución salina) o de prueba de formulaciones de LNP a monos cynomolgus macho (*Macaca fascicularis*, macaco) experimentalmente ingenuos mediante una infusión intravenosa (IV) de 1 hora en grupos de

tres animales. La formulación de LNP contenía un vector de expresión de ARNm para inmunoglobulina G humana, tipo 1 (IgG1). Las LNPs se sintetizaron de acuerdo con métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, o como se describe aquí en el Ejemplo 1, usando lípido catiónico II-15 y lípido PEG con cadenas de diacilo de C14 como se describió anteriormente y un tamaño de 67 nm (LNP 10-1). Otro grupo de prueba de LNP tenía la misma composición, pero un diámetro de LNP más pequeña de 59 nm (LNP 10-2). A los animales que no eran de control se les administró una dosis de 3.0 mg/kg de ARN con un volumen de dosis de 5 mL/kg.

Las muestras farmacodinámicas para evaluar las concentraciones plasmáticas de IgG1 se obtuvieron mediante extracción de sangre (K_3EDTA, 0.5 mL) antes de la infusión; 6 horas después de la infusión y en los días 1, 2, 3 y 4. La cuantificación de IgG1 humana expresada en plasma sanguíneo se llevó a cabo usando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. La figura 19 muestra los niveles de concentración de IgG1 en plasma que demuestran que IgG1 se expresó más para las modalidades de LNP con un tamaño de ~59 nm (LNP 10-2) que con un tamaño de ~67 nm (LNP 10-1).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2022/0002685
Recibo: 25-187671
Fecha: 24/09/2025

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 1165657
CUS: 1799624242

Patente PCT
NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS MEJORADAS PARA EL SUMINISTRO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	$ 225,000	$ 225,000
		TOTAL			$ 225,000

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia
Web: www.sic.gov.co e-mail:contactenos@sic.gov.co Conmutador:(571)5870000 Contact Center: (571)5920400