

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 742**

51 Int. Cl.:

A61K 9/127 (2006.01)

C07C 237/08 (2006.01)

C07C 237/10 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2013 PCT/EP2013/000699**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13135360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2013 E 13710787 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2825157**

54 Título: **Lípidos aminoácidos**

30 Prioridad:

16.03.2012 EP 12001793

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.02.2019

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**PLATSCHER, MICHAEL WILHELM;
BEHRENDT, RAYMOND;
GROEHN, VIOLA;
HOERTNER, SIMONE RACHEL;
PASSAFARO, MARCO SILVIO y
BAUER, FINN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 700 742 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Lípidos aminoácidos

Ámbito de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de lípidos, más específicamente éter-lípidos que tienen un grupo de cabeza polar y a vesículas que comprenden estos lípidos, los métodos para su preparación, así como sus usos en aplicaciones médicas.

Antecedentes de la invención

10 El reconocimiento molecular, como por ejemplo entre ligando-receptor, antígeno-anticuerpo, ADN-proteína, azúcar-lectina, ARN-ribosoma, etc. es un importante principio que subyace a muchos sistemas biológicos y se está aplicando a muchos sistemas biológicos creados artificialmente para su uso en aplicaciones médicas, como en sistemas de (micro o nano) partículas artificiales que incluyen microesferas poliméricas, lípidos vesiculares, microemulsiones y similares.

15 Un importante ejemplo de aplicación basada en el reconocimiento molecular es el uso de la administración dirigida de compuestos diagnósticos o terapéuticos, como agentes antivirales, quimioterapéuticos o para estudios por imagen, a sitios específicos, lo que permite superar las limitaciones asociadas con la administración inespecífica (como por ejemplo, el tiempo de aclaramiento *in vivo*, la posible toxicidad, los problemas asociados con el transporte de membrana de un agente y similares) e incrementa así, en gran medida, su eficacia. Se han utilizado diversas estrategias basadas en el reconocimiento para mejorar la administración de compuestos dentro del entorno intracelular (es decir, a compartimentos celulares específicos) de una célula diana para ejercer su actividad biológica, en particular, la administración a través de transportadores específicos que incluye el uso de vehículos biológicos o artificiales tales como vectores víricos, polímeros catiónicos tales como polilisina, poliarginina y similares (véanse, por ejemplo, los documentos WO 79/00515 y WO 98/52614), vehículos lipídicos y otros diversos sistemas conjugados.

25 Una estrategia muy utilizada implica el uso de vesículas lipídicas como vehículos artificiales, por ejemplo, liposomas, micelas y nanopartículas, que se han desarrollado y analizado ampliamente como vehículos de administración de fármacos debido a su capacidad para reducir la exposición sistémica de un agente biológicamente activo, solventando así los problemas asociados con la degradación, solubilidad, etc. y proporcionando un aumento del tiempo en la circulación sanguínea. La administración dirigida de forma activa de un agente biológicamente activo implica la derivatización de los lípidos de la vesícula lipídica (ya sea antes o después de la formación de la vesícula) con un ligando diana que sirva para dirigir (o llevar al objetivo) la vesícula a tipos específicos de células, como células cancerosas o células específicas de tejidos y órganos en particular, como hepatocitos, tras la administración *in vivo* (véanse, por ejemplo, los documentos US 6 316 024 y US 6 214 388; Allen y cols., Biochim. Biophys. Acta, 1237:99-108 (1995); Blume y cols., Biochim. Biophys. Acta, 1149:180-184 (1993)). Esto puede realizarse mediante la utilización de receptores que se sobreexpresan en tipos celulares específicos, lo que incluye, por ejemplo, el receptor de ácido fólico (sobreexpresado en diversos tejidos neoplásicos, como tumores de mama, ovario, cuello uterino, colorrectal, renal y nasofaríngeo), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (sobreexpresado en cáncer anaplásico de tiroides y tumores de mama y pulmón), receptor de metastina (sobreexpresado en cáncer papilar de tiroides), familia ErbB de receptores tirosina quinasa (sobreexpresados en un subgrupo significativo de cánceres de mama), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (Her2/neu) (sobreexpresado en cánceres de mama), receptor tirosina quinasa-18 (c-Kit) (sobreexpresado en carcinomas renales sarcomatoides), receptor de HGF c-Met (sobreexpresado en adenocarcinoma esofágico), CXCR4 y CCR7 (sobreexpresados en cáncer de mama), receptor de endotelina A (sobreexpresado en cáncer de próstata), receptor activado por proliferadores de peroxisomas delta (PPAR-delta) (sobreexpresado en la mayoría de los cánceres colorrectales), PDGFR A (sobreexpresado en carcinomas de ovario), BAG-1 (sobreexpresado en diversos cánceres de pulmón), receptor de TGF-beta de tipo II soluble (sobreexpresado en cáncer pancreático), receptor de asialoglicoproteína (sobreexpresado en hepatocitos), receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ (sobreexpresado en la vasculatura tumoral en crecimiento), etc.

45 Cualquier agente que se una selectivamente a dicho receptor específico de la célula o tejido que se desee tratar o analizar puede unirse a una vesícula lipídica y actuar como ligando receptor o diana. Normalmente, dichos ligandos diana se han unido a un lípido o a la superficie de una vesícula lipídica por medio de un enlazador de cadena larga (p. ej., polimérico). Por ejemplo, se han utilizado conjugados a base de ácido fólico para proporcionar una estrategia de administración dirigida de un compuesto terapéutico útil para el tratamiento y/o diagnóstico de una enfermedad, permitiendo una reducción de la dosis necesaria de compuestos terapéuticos (véanse, por ejemplo, los documentos WO 02/094185, US 6 335 434, WO 99/66063 y US 5 416 016). Del mismo modo, el uso de conjugados a base de galactosa y galactosamina para transportar compuestos exógenos a través de las membranas celulares puede proporcionar una estrategia de administración dirigida para el tratamiento de enfermedades hepáticas como la

infección por VHB y VHC o el carcinoma hepatocelular a la vez que permite una reducción en la dosis necesaria de compuestos terapéuticos necesarios para el tratamiento (véase, por ejemplo, el documento US 6 030 954).

Otro ejemplo importante de aplicación basada en el reconocimiento molecular es el uso de sistemas de despliegue de antígenos que suponen la presentación tanto de proteínas «propias» como «extrañas» (antígenos) al sistema inmunitario para generar la activación, modulación o tolerancia de las células T. Las interacciones receptor-ligando en los sistemas de presentación antigénica que contribuyen a la respuesta inmunitaria deseada o a su ausencia son complejas y difíciles de evaluar, estando influenciadas por diversos parámetros como las densidades de ligando, la presencia de correceptores, las afinidades receptor-ligando y las condiciones de la superficie. De este modo, una estrategia ampliamente usada implicaba el uso de células humanas naturales (o partes de ellas) cuya función principal es el procesamiento y presentación de antígenos. Pero, mientras que los sistemas basados en células vivas pueden ser óptimos para mimetizar la interacción célula-célula para lograr la inducción deseada de tolerancia o respuesta inmunitaria, estos dependen de una expresión regulada de las moléculas de la superficie, lo que incluye la posible expresión de moléculas de adhesión y/o «coestimuladoras» adicionales sobre la superficie de su membrana a un nivel terapéutico suficiente. Los sistemas artificiales conocidos actualmente incluyen desde vesículas presentadoras de antígeno subcelulares modificadas genéticamente, que portan las moléculas necesarias para la presentación antigénica y la activación o inhibición de linfocitos T en su superficie (documento WO 03/039594), hasta sistemas basados en el sistema de presentación antigénica a base de microesferas biodegradables de tamaño celular (documento WO 07/087341).

En el documento EP 1420010 A1 se muestran compuestos de lípidos zwitteriónicos que contienen grupos éster.

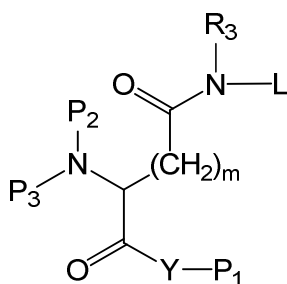
Claramente, las tecnologías anteriores basadas en el reconocimiento molecular siguen presentando inconvenientes, por lo que sigue habiendo una necesidad en la técnica de un sistema transportador artificial versátil y eficiente para su uso en aplicaciones basadas en el reconocimiento molecular, como la presentación antigénica o la administración dirigida, incluyendo métodos simples y económicos para su preparación.

La presente solicitud proporciona una nueva clase de lípidos y vesículas que comprende estos lípidos para su uso como vehículo y sistema de administración, lo que permite superar las limitaciones descritas anteriormente.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una nueva clase de lípidos y vesículas que comprenden estos lípidos para su uso en diversas aplicaciones médicas. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos éter-lípido que se caracterizan por al menos dos cadenas de hidrocarburo unidas a éter y un grupo de cabeza que comprende un aminoácido de cadena lineal corta que tiene hasta 6 átomos de carbono, en forma libre, protegida o activada u opcionalmente derivatizada con al menos un grupo espaciador.

Específicamente, en una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I



I

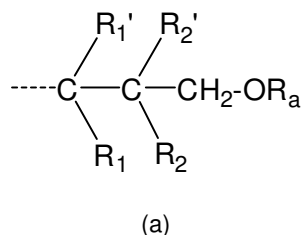
35 donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente

P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

L es un grupo de fórmula (a)



donde la línea discontinua representa el enlace a N,

- 5 R_1 representa H o un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_2\text{-OR}_{b1}$,
 R'_1 representa H o un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_2\text{-OR}_{b2}$,
 R_2 representa H o un grupo de fórmula $-\text{CH}_2\text{-OR}_c$,
 R'_2 representa H o un grupo de fórmula $-\text{OR}_d$ o $-\text{CH}_2\text{-OR}_d$,
 R_3 representa H o un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_2\text{-OR}_e$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{-OR}_e$,
- 10 $\text{R}_a, \text{R}_{b1}, \text{R}_{b2}, \text{R}_c, \text{R}_d, \text{R}_e$ representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,
- m es 1, 2 o 3,
- con la condición de que al menos uno de $\text{R}_1, \text{R}'_1, \text{R}_2, \text{R}'_2, \text{R}_3$ no sea H.

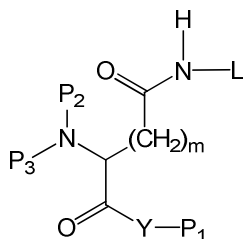
15 Los compuestos de la invención incluyen todos los posibles estereoisómeros de los compuestos, como isómeros geométricos, por ejemplo, isómeros Z y E (isómeros cis y trans) e isómeros ópticos, por ejemplo, diastereoisómeros y enantiómeros, en forma pura o en mezclas de los mismos.

20 En una realización, la invención va dirigida a compuestos lipídicos no derivatizados, donde ninguno de $\text{P}_1, \text{P}_2, \text{P}_3$ es un grupo espaciador. Más específicamente, los compuestos lipídicos no derivatizados incluyen (i) compuestos lipídicos en forma libre, donde ninguno de $\text{P}_1, \text{P}_2, \text{P}_3$ es un grupo activador o protector, (ii) compuestos lipídicos protegidos, donde al menos uno de $\text{P}_1, \text{P}_2, \text{P}_3$ es un grupo protector y (iii) compuestos lipídicos activados, donde P_1 es un grupo activador.

En otra realización, la invención va dirigida a derivados lípido-espaciador, donde al menos uno de $\text{P}_1, \text{P}_2, \text{P}_3$ es un grupo espaciador.

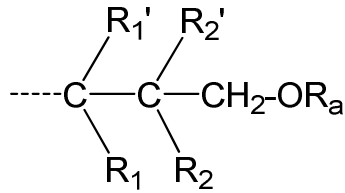
25 Los compuestos de la presente invención comprenden todas las permutaciones posibles de los grupos $\text{R}_1, \text{R}'_1, \text{R}_2, \text{R}'_2, \text{R}_3$ y las estructuras $\text{R}_a, \text{R}_{b1}, \text{R}_{b2}, \text{R}_c, \text{R}_d, \text{R}_e$ de los mismos.

En una primera realización de un compuesto de fórmula I, el grupo R_3 es H. Más específicamente, (i) R_3 es H y ambos R_1 y R'_1 son H, o (ii) R_3 es H y ambos R_2 y R'_2 son H. Por tanto, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia,



Ia

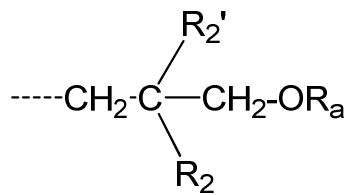
donde L es un grupo de fórmula (a)



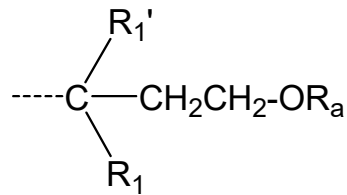
(a)

y donde P₁, P₂, P₃, Y, R₁, R₁', R₂, R₂', R_a y m son como se define anteriormente para un compuesto de fórmula I.

5 Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia, donde L es un grupo de fórmulas (b) o (c)



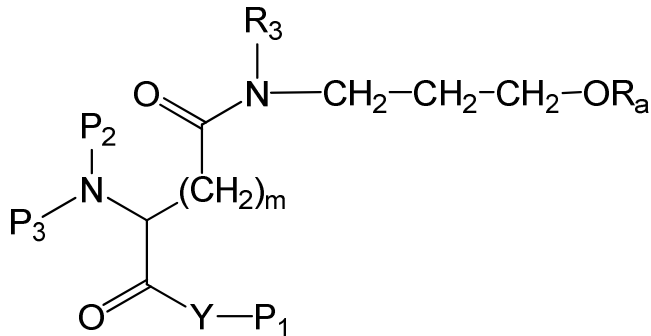
(b)



(c)

donde P₁, P₂, P₃, Y, R₁, R₁', R₂, R₂', R_a, y m son como se define anteriormente, con la condición de que en la fórmula (b) uno de R₂ y R₂' no sea H, y en la fórmula (c) uno de R₁ y R₁' no sea H.

10 En una segunda realización, R₁, R₁', R₂, R₂' son H y R₃ es un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_e o -(CH₂)₃-OR_e. Por tanto, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ib,



Ib

donde R₃ es un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_e o -(CH₂)₃-OR_e, y

P₁, P₂, P₃, Y, R_a, R_e y m son como se define anteriormente para un grupo de fórmula I.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones en forma de vesículas (presentes composiciones), por ejemplo, liposomas, micelas, nanopartículas y similares. Las vesículas de la invención comprenden al menos un compuesto de la invención o una mezcla de diversos compuestos de la invención, opcionalmente mezclados con uno o más compuestos de formación de vesículas diferentes.

20 En otro aspecto la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto o una composición de la invención.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende un compuesto o una composición de la invención, preferiblemente en forma liofilizada.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención encuentran su uso como vehículo de administración, por ejemplo, para la administración dirigida de uno o más agentes bioactivos o para su uso como sistema de despliegue de antígenos. Este aspecto de los presentes compuestos y composiciones es parte de una solicitud internacional presentada de forma concurrente. Estos y otros aspectos de la invención serán más aparentes a partir de la siguiente memoria descriptiva y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Según se emplea anteriormente y a lo largo de la memoria descriptiva, determinados términos, a menos que se indique lo contrario, se entenderá que tienen los siguientes significados:

el término «compuesto» según se usa en este documento (solo o en combinación con «presente» o «de la invención» o «lipídico») se refiere a un compuesto de la invención, que comprende un aminoácido lineal bifuncional en el grupo de cabeza, más específicamente un ácido 2-amino-alcanodioico (con hasta seis átomos de carbono), como ácido aspártico, ácido glutámico y similares. Los compuestos de la invención incluyen tanto «compuestos (lipídicos) no derivatizados», que están en forma libre («compuesto (lipídico) libre»), en forma protegida («compuesto (lipídico) protegido») o en forma activada («compuesto (lipídico) activado») y por tanto, no llevan grupos espaciadores unidos covalentemente, así como «compuestos (lipídicos) derivatizados» (o «derivado lipídico espaciador»), que son conjugados de compuestos (lipídicos) no derivatizados con uno o más grupos espaciadores.

Un compuesto (lipídico) protegido o activado se refiere a un compuesto de la invención que se ha modificado específicamente en sitio para contener un grupo protector o activador, respectivamente. La modificación tiene lugar en el grupo de cabeza, más específicamente en los centros reactivos del aminoácido, más preferiblemente en los grupos N y/o Y con grupos protectores o activadores adecuados (p. ej., en forma de P₁, P₂, P₃), respectivamente, conocidos en la técnica.

Un «derivado lipídico espaciador» se refiere a un compuesto de la invención que se ha modificado específicamente en sitio para contener un grupo espaciador. La modificación tiene lugar en el grupo de cabeza, más específicamente en los sitios reactivos del aminoácido, más preferiblemente en el grupo N y/o Y (o grupo CO si Y es un enlace covalente) con grupos espaciadores adecuados (p. ej., en forma de P₁, P₂, P₃) conocidos en la técnica usando técnicas de acoplamiento conocidas.

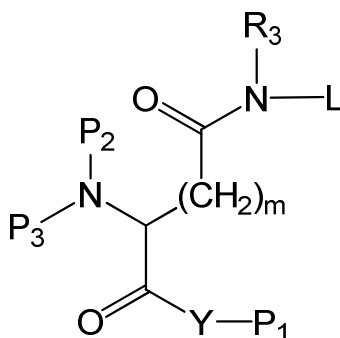
El término «composición» o «presente composición» se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de composiciones se incluyen vesículas o composiciones vesiculares, que en su interpretación más amplia incluye cualquier asociación de al menos un compuesto lipídico de la invención con otros materiales y estructuras. Por tanto, las composiciones vesiculares adecuadas incluyen, pero sin limitaciones, liposomas, micelas, microesferas, nanopartículas y similares. En una realización en particular, una composición vesicular se refiere a una entidad esférica que tiene un espacio interno o un núcleo sólido. Las vesículas pueden formularse a partir de lípidos sintéticos o naturales, que incluyen uno o más compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos. En cualquier vehículo dado, los lípidos pueden estar en forma de monocapa o bicapa. En el caso de más de una mono o bicapa, las mono o bicapas son generalmente concéntricas. Las vesículas lipídicas incluyen ese tipo de entidades normalmente denominadas liposomas (es decir, una vesícula que incluye una o más bicapas lipídicas ordenadas concéntricamente con un espacio interno), micelas (es decir, vesícula que incluye una única monocapa lipídica con un espacio interno), nanoesferas y similares. Por tanto, los lípidos pueden utilizarse para formar una vesícula unilamelar (compuesta por una monocapa o una bicapa), una vesícula oligolamelar (compuesta por aproximadamente dos o aproximadamente tres monocapas o bicapas) o una vesícula multilamelar (compuesta por más de aproximadamente tres monocapas o bicapas). Alternativamente, pueden utilizarse para recubrir una vesícula preexistente como una nanopartícula, por ejemplo, una nanoesfera. El espacio interno de las vesículas puede estar relleno de un líquido incluido, por ejemplo, un líquido acuoso, un gas, un precursor gaseoso y/o un material sólido, incluidos, por ejemplo, uno o más agentes biológicamente activos. En otra realización en particular, una composición vesicular se refiere a composiciones en forma de agrupaciones, tubos y similares.

Las composiciones de la invención pueden comprender uno o más agentes biológicamente activos, que están embebidos o incluidos en las mismas o unidas a ellas (covalente o no covalentemente). Más específicamente, las composiciones vesiculares de la invención pueden comprender en el espacio interno uno o más agentes biológicamente activos (para las funciones de administración) y/o pueden estar derivatizadas en su superficie con uno o más agentes biológicamente activos (para las funciones de direccionamiento o despliegue). Esta es parte de una solicitud presentada de forma concurrente. El término «colípido» o «(co)lipido que forma vesículas» según se usa en este documento se refiere a lípidos que opcionalmente pueden estar presentes como lípidos adicionales en las composiciones lipídicas de la invención y pueden incluir lípidos acíclicos y cíclicos, saturados o insaturados de origen natural o sintético. Según se usa en este documento, un colípido puede ser un lípido neutro, un lípido catiónico o un

lípido aniónico. Un lípido catiónico tiene una carga neta positiva y puede incluir lípidos como sales de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetil amonio, por ejemplo metilsulfato (DOTAP), DDAB, bromuro de dimetildioctadecilamonio; 1,2-diaciloxi-3-trimetilamonio propanos, (incluidos, pero sin limitaciones: dioleoilo, dimiristoilo, dilauroilo, dipalmitoilo y diestearoilo; también dos cadenas de acilo diferentes pueden unirse al esqueleto de glicerol); N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N-dimetil amina (DODAP); 1,2-diaciloxi-3-dimetilamonio propanos, (incluidos, pero sin limitaciones: dioleoilo, dimiristoilo, dilauroilo, dipalmitoilo y diestearoilo; también dos cadenas de acilo diferentes pueden unirse al esqueleto de glicerol); cloruro de N-[1-(2,3-dioleiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTMA); 1,2-dialquiloxi-3-dimetilamonio propanos, (incluidos, pero sin limitaciones: dioleoilo, dimiristilo, dilaurilo, dipalmitilo y diestearilo; también dos cadenas de alquilo diferentes pueden unirse al esqueleto de glicerol); dioctadecilamidoglicilespermina (DOGS); 3β -[N-(N',N'-dimetilamino-etano)carbamoil]colesterol (DC-Col); trifluoroacetato de 2,3-dioleiloxi-N-(2-(espermincarboxamido)-etil)-N,N-dimetil-1-propanam-inio (DOSPA); β -alanil colesterol; bromuro de cetil trimetil amonio (CTAB); diC14-amidina; N-*terc*-butil-N'-tetradecil-3-tetradecilamino-propionamidina; 14Dea2; cloruro de N-(alfa-trimetilamonioacetil)didodecil-D-glutamato (TMAG); cloruro de O,O'-ditetradecanoil-N-(trimetilamonio-acetil)dietanolamina; 1,3-dioleiloxi-2-(6-carboxi-espermil)-propilamida (DOSPER); yoduro de N,N,N',N'-tetrametil-N,N'-bis(2-hidroxi)etil)-2,3-dioleiloxi-1,4-butan-ediamonio; derivados de cloruro de 1-[2-(aciloxi)etil]2-alquil(alqueni)-3-(2-hidroxi)etil)-imidazolinio (como se describe en Solodin y cols. (1995) Biochem. 43:13537-13544), como cloruro de 1-[2-(9(Z)-octadecenoiloxi)etil]-2-(8(Z)-heptadecenil-3-(2-hidroxi)etil)imidazolinio (DOTIM), cloruro de 1-[2-(hexadecanoiloxi)etil]-2-pentadecil-3-(2-hidroxi)etil)imidazolinio (DPTIM), derivados de compuestos amonio cuaternario 2,3-dialquiloxi)propilo, que contiene un resto hidroxialquilo en la amina cuaternaria (véase, por ejemplo, Felgner y cols. J. Biol. Chem. 1994, 269, 2550-2561), tales como: bromuro de 1,2-dioleoil-3-dimetil-hidroxi)etil amonio (DORI), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etil amonio (DORIE), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)propil amonio (DORIE-HP), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)butil amonio (DORIE-HB), bromuro de 1,2-dioleiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)pentil amonio (DORIE-Hpe), bromuro de 1,2-dimiristiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etil amonio (DMRIE), bromuro de 1,2-dipalmitiloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etil amonio (DPRIE), bromuro de 1,2-diesteriloxipropil-3-dimetil-hidroxi)etil amonio (DSRIE); ésteres catiónicos de acilcarnitinas (como se recoge en la patente de EE. UU. N.º 5 498 633 de Santaniello y cols.); triésteres catiónicos de fosfatidilcolina; es decir, 1,2-diacil-sn-glicerol-3-etilfosfocolinas, donde las cadenas de hidrocarburos pueden estar saturadas o insaturadas y ramificadas o no ramificadas con una longitud de cadenas de C₁₂ a C₂₄, no siendo las dos cadenas acilo necesariamente idénticas. Los lípidos neutros o aniónicos tienen carga neta neutra o aniónica, respectivamente. Estos pueden seleccionarse a partir de esteroides o lípidos como colesterol, fosfolípidos, lisolípidos, lisofosfolípidos, esfingolípidos o lípidos pegilados con carga neta neutra o negativa. Los lípidos neutros y aniónicos útiles incluyen por tanto: fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol (sin limitarse a un azúcar específico), ácidos grasos, esteroides, que contienen un grupo ácido carboxílico, por ejemplo, colesterol, sulfato de colesterol y hemisuccinato de colesterol, 1,2-diacil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina, incluyendo, pero sin limitaciones, DOPE, 1,2-diacil-glicero-3-fosfocolinas y esfingomiolina. Los ácidos grasos unidos al esqueleto de glicerol no se limitan a una longitud o número de enlaces dobles específico. Los fosfolípidos también pueden tener dos ácidos grasos diferentes.

La presente invención se refiere a una nueva clase de lípidos y vesículas que comprenden estos lípidos para su uso en diversas aplicaciones médicas. Más específicamente, la presente invención se refiere a compuestos éter-lípido H-L, donde L es un grupo lipídico que comprende al menos dos cadenas de hidrocarburo unidas por éter y H es un grupo de cabeza que contiene un aminoácido corto de cadena lineal (α -aminoácido) con hasta 6 átomos de carbono y derivados del mismo.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I



I

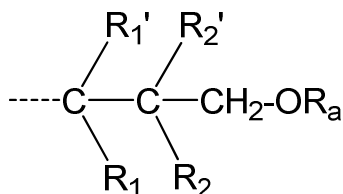
45 donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

5 L es un grupo de fórmula (a)



(a)

donde la línea discontinua representa el enlace a N,

R₁ representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_{b1},

10 R_{1'} representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_{b2},

R₂ representa H o un grupo de fórmula -CH₂-OR_c,

R_{2'} representa H o un grupo de fórmula -OR_d o -CH₂-OR_d,

R₃ representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_e o -(CH₂)₃-OR_e,

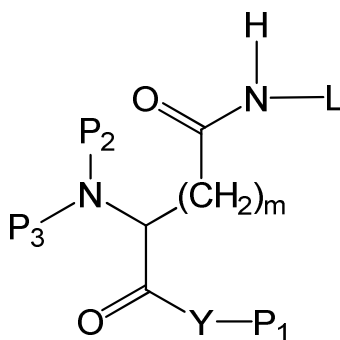
15 R_a, R_{b1}, R_{b2}, R_c, R_d, R_e representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

m es 1, 2 o 3,

con la condición de que al menos uno de R₁, R_{1'}, R₂, R_{2'}, R₃ no sea H.

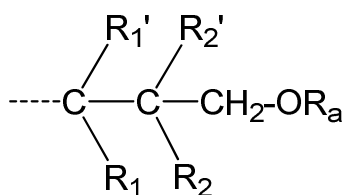
En una primera realización de un compuesto de fórmula I, el grupo R₃ es H. Más específicamente, (i) R₃ es H y R₁ y R_{1'} son H, o (ii) R₃ es H y R₂ y R_{2'} son H.

20 Por tanto, en esta primera realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula Ia,



Ia

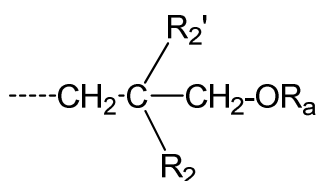
donde L es un grupo de fórmula (a)



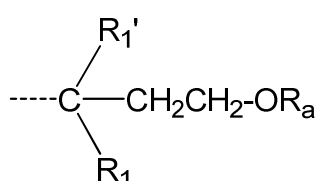
(a)

y donde P₁, P₂, P₃, Y, R₁, R₁', R₂, R₂', R_a y m son como se define anteriormente para un compuesto de fórmula I.

Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula la, donde L es un grupo de fórmulas (b) o (c)



(b)



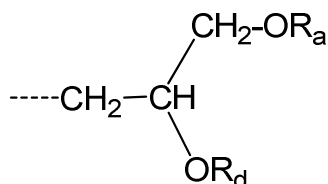
(c)

5

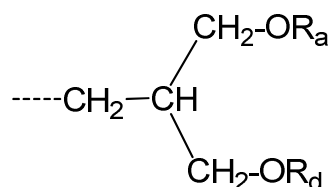
donde P₁, P₂, P₃, Y, R₁, R₁', R₂, R₂', R_a son como se define anteriormente, con la condición de que en la fórmula (b) uno de R₂ y R₂' no sea H, y en la fórmula (c) uno de R₁ y R₁' no sea H.

En una realización preferida del grupo (b) R₂ es H y R₂' es -OR_d o -CH₂-OR_d. En otra realización preferida del grupo (b) R₂ es -CH₂-OR_c y R₂' es -OR_d o R₂' es -CH₂-OR_d.

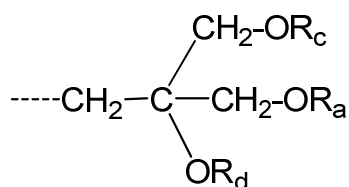
10 Por tanto, la invención se refiere preferiblemente a compuestos de fórmula la, donde L es un grupo de fórmula (b1), (b2), (b3) o (b4):



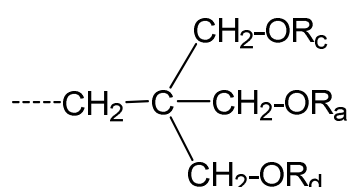
(b1)



(b2)



(b3)



(b4)

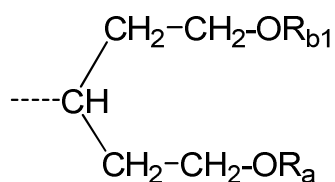
donde la línea discontinua representa el enlace a N, y

donde R_a, R_c y R_d son independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada.

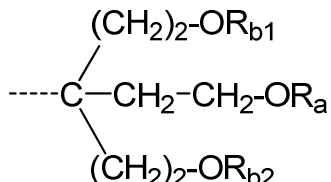
15

En una realización preferida del grupo (c), uno de R_1 y R_1' es H. En otra realización preferida del grupo (c) ni R_1 ni R_1' es H.

Por tanto, la invención se refiere preferiblemente también a compuestos donde L es un grupo de fórmula (c1) o (c2):



(c1)

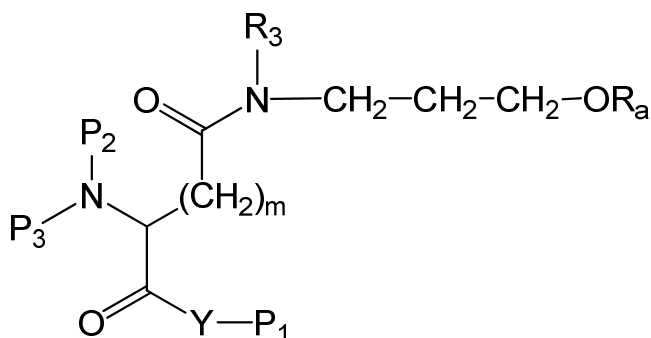


(c2)

5 donde R_a , R_{b1} , R_{b2} son como se define anteriormente.

En una segunda realización de un compuesto de fórmula I, los grupos R_1 , R_1' , R_2 , R_2' son H y R_3 es un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_2\text{-OR}_e$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{-OR}_e$.

Por tanto, en esta segunda realización la invención se refiere a compuestos de fórmula Ib,



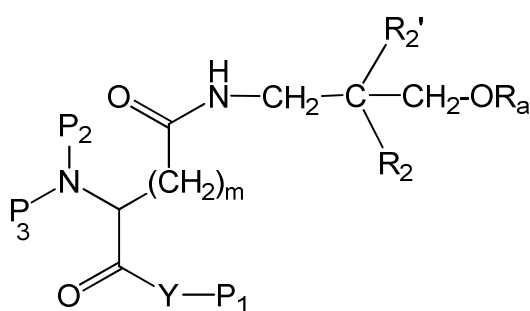
10

Ib

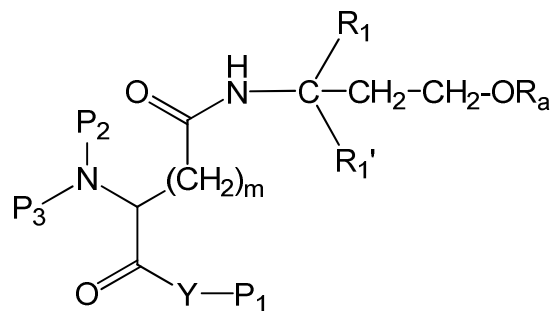
donde R_3 es un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2)_2\text{-OR}_e$ o $-(\text{CH}_2)_3\text{-OR}_e$, y

P_1 , P_2 , P_3 , Y , R_a , R_e y m son como se define anteriormente para un grupo de fórmula I.

Por tanto, las realizaciones preferidas de la invención son compuestos de fórmula I (o fórmula Ia) representados por compuestos de fórmula II o III.



II



III

15

donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

5 P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

R₁ representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_{b1},

R_{1'} representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_{b2},

R₂ representa H o un grupo de fórmula -CH₂-OR_c,

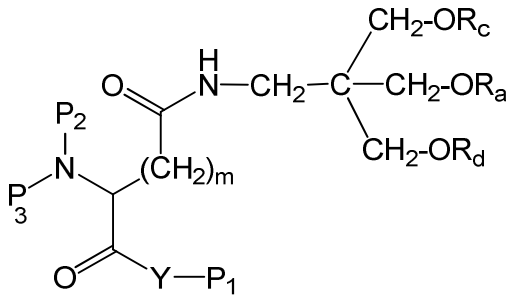
R_{2'} representa H o un grupo de fórmula -OR_d o -CH₂-OR_d,

10 R_a, R_{b1}, R_{b2}, R_c, R_d representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

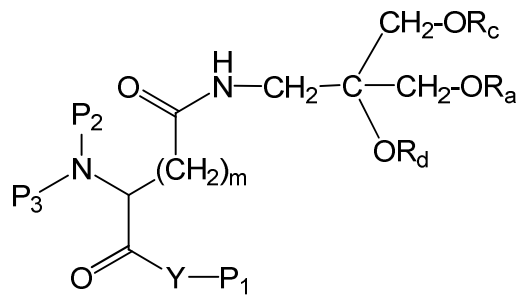
m es 1, 2 o 3,

con la condición de que en la fórmula II uno de R₂ y R_{2'} no sea H y en la fórmula III uno de R₁ y R_{1'} no sea H.

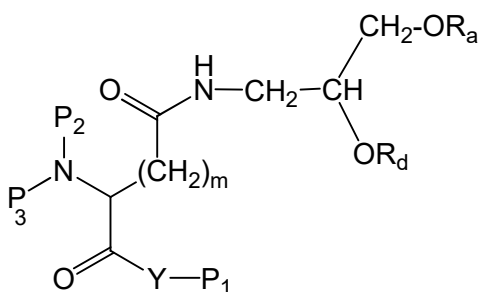
Realizaciones más específicas de compuestos de fórmula II son compuestos de fórmula IIa, IIb, IIc o IId,



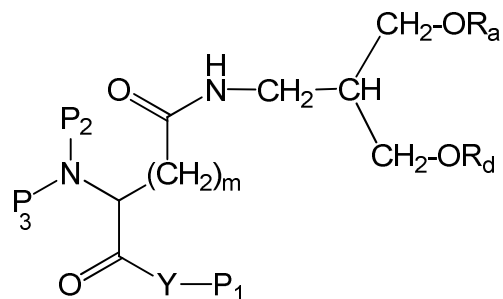
IIa



IIb



IIc



IId

donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

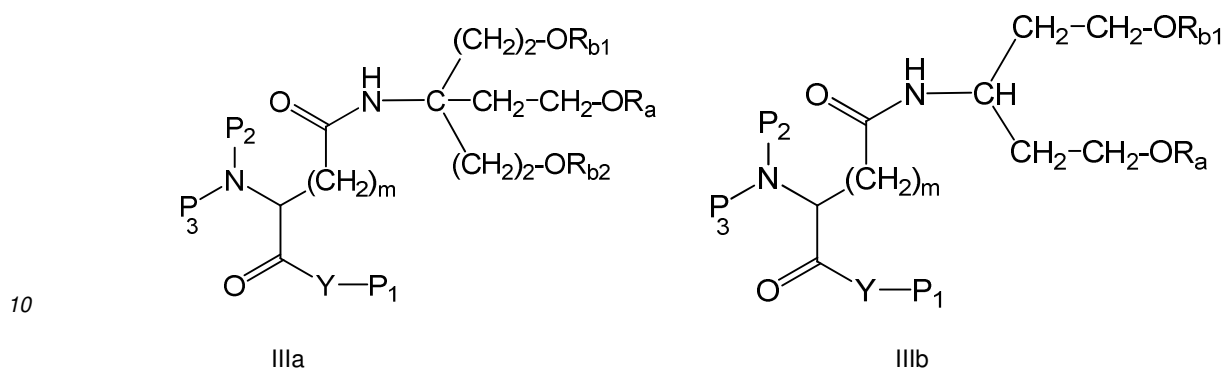
P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

5 P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

R_a, R_c, R_d representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

m es 1, 2 o 3.

Realizaciones más específicas de compuestos de fórmula III son compuestos de fórmula IIIa o IIIb,



donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

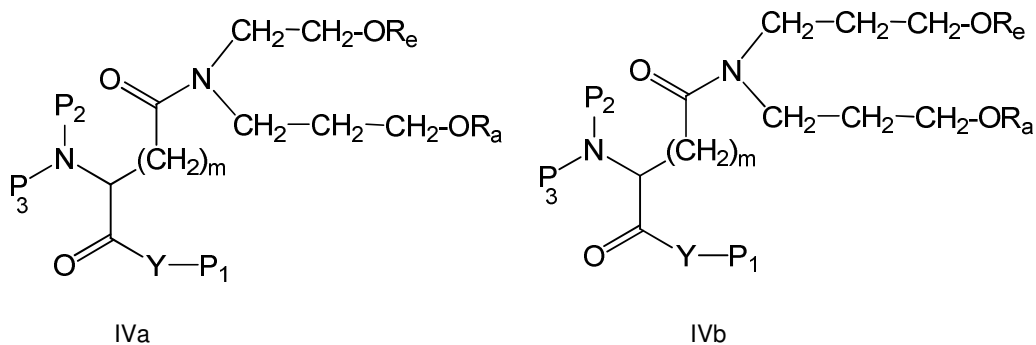
P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

15 P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

R_a, R_{b1}, R_{b2} representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

m es 1, 2 o 3.

20 Otras realizaciones preferidas de compuestos de fórmula I (o fórmula Ib) están representadas por compuestos de fórmulas IVa y IVb,



donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

5 R_a, R_e representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, y

m es 1, 2 o 3.

10 Un experto en la materia apreciará que los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden encontrarse como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (es decir, isómeros geométricos, por ejemplo, isómeros Z/E o isómeros cis/trans), enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, cuando no se especifica la estereoquímica de los centros quirales, las estructuras químicas mostradas en este documento abarcan todas las posibles configuraciones en esos centros quirales incluida la forma estereoisoméricamente pura (p. ej., geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura), la forma enriquecida (p. ej., geométricamente enriquecida, enantioméricamente enriquecida o diastereoméricamente enriquecida) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Los isómeros individuales pueden obtenerse usando las correspondientes formas isoméricas del material de partida. Alternativamente, las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden separar en sus componentes enantioméricos o estereoisoméricos usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la materia. Los compuestos de la invención descritos en este documento también pueden aparecer en varias formas tautoméricas incluida la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras mostradas en este documento abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos mostrados.

El término «cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada» según se usa en este documento se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada con 6 a 30, preferiblemente 10 a 22 átomos de carbono.

25 El término «saturada» en combinación con cadena de hidrocarburo se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada, que contiene de 6 a 30, preferiblemente de 10 a 22 átomos de carbono. Entre los ejemplos se incluyen, pero sin limitaciones, caprilo (decilo), undecilo, laurilo (dodecilo), miristilo (tetradecilo), cetilo (hexadecilo), estearilo (octadecilo), nonadecilo, araquidilo (eicosilo), heneicosilo, behenilo (docosilo), tricosilo, tetracosilo, pentacosilo, incluidos isómeros ramificados de los mismos, por ejemplo, isolaurilo, anteisolaurilo, isomiristilo, anteisomiristilo, isopalmitilo, anteisopalmitilo, isoestearilo, anteisoestearilo o (3,7,11,15-tetrametil-hexadecanil) fitanilo.

El término «insaturada» en combinación con cadena de hidrocarburo indica que un número menor que el número máximo posible de átomos de hidrógeno está unido a cada carbono en la cadena, dando lugar a uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. En realizaciones preferidas, el número de enlaces insaturados en una cadena de hidrocarburo insaturada es 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2.

35 Entre los ejemplos de grupos alqueno se incluyen, pero sin limitaciones, alquenos monoinsaturados, como decenilo, undecenilo, dodecenilo, palmitoleilo, heptadecenilo, octadecenilo (elaidilo, oleilo, ricinolenilo), nonadecenilo, eicosenilo, heneicosenilo, docosenilo (erucilo), tricosenilo, tetracosenilo, pentacosenilo y sus isómeros de cadena ramificada, así como alquenos poliinsaturados como octadeca-9,12-dienilo (linoleílo, elaidolinoleílo), octadeca-9,12,15-trienilo (linolenilo, elaidolinolenilo, 9(Z),11(E),13(E)-octadecatrienilo (eleostearilo) y eicosa-5,8,11,14-tetraenilo.

40 Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, pero sin limitaciones, hexadeca-7-inilo y octadeca-9-inilo.

El término «ramificado» en combinación con hidrocarburo se refiere a una cadena de hidrocarburo con una serie lineal de átomos de carbono como cadena principal con al menos un sustituyente de uno o más átomos de carbono como cadena subordinada (o grupos ramificados). Entre los ejemplos de cadenas subordinadas se incluyen uno o más grupos alquilo(C1-6), como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, grupo sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares, uno o más grupos alqueno(C1-6), como vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, 2-butenilo y similares, o uno o más grupos alquilo(C1-6) como etinilo, propinilo, butinilo y similares. Las cadenas subordinadas preferidas son grupos alquilo(C1-6), los más preferidos son metilo y etilo.

Los compuestos de la invención comprenden preferiblemente al menos dos cadenas de hidrocarburo, preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 cadenas de hidrocarburo, más preferiblemente 2 o 3 cadenas de hidrocarburo, donde la cadena principal de las cadenas de hidrocarburo es la misma o diferente, preferiblemente la misma, y se selecciona a partir de una cadena alquilo, una cadena alqueno y una cadena alquilo, preferiblemente una cadena alquilo y alqueno. En una

realización preferida, los compuestos de la invención llevan dos cadenas alquilo, que pueden ser la misma o diferente, preferiblemente la misma.

En una realización específica de un compuesto de la invención las cadenas de hidrocarburo R_a , R_{b1} , R_{b2} , R_c , R_d , R_e se seleccionan preferiblemente a partir de miristilo, palmitilo, estearilo, oleílo, linoleílo y fitanoílo.

- 5 Los términos «alquilo», «alcoxi», «alqueniilo», «alquinilo» según se usa en este documento en referencia a los grupos P_1 , P_2 , P_3 , tienen los siguientes significados:

El término «alquilo» se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada, que contiene de 1 a 12, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, pero sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. El término «alcoxi» se refiere a un radical -O-alquilo. Entre los ejemplos de grupos
10 alcoxi se incluyen, pero sin limitaciones, metoxi, etoxi y butoxi. El término «alqueniilo» se refiere a un grupo alquilo insaturado lineal o ramificado que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los grupos alquilo, alqueniilo y alcoxi anteriores pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adicionales. Entre los ejemplos de sustituyentes se incluyen, pero sin limitaciones, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, mercapto, alcoxicarbonilo, amido, carboxi, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureído, tiocianato, sulfonamido, arilo, heteroarilo, cicilo y heterocicilo.
15

El término «arilo» se refiere a un radical carbocíclico aromático que contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, preferiblemente de 5 a 7 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de grupo arilo, que pueden ser el mismo o diferentes, donde el «sustituyente de grupo arilo» incluye alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, aralquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, carboxi, aroílo, halo, nitro, trihalometilo, ciano, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, aciloxilo, acilamino, aroilamino, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, ariltio, alquiltio, alquilenilo y -NRR', donde R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo. Entre los ejemplos de grupos arilo se incluyen fenilo, naftilo, pirenilo, antrilo y fenantrilo sustituidos o no sustituidos.
20

El término «heteroarilo» se refiere a un resto arilo como se define anteriormente que tiene al menos un heteroátomo (p. ej., N, O o S). Entre los ejemplos de resto heteroarilo se incluyen furilo, furileno, fluorenilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo.
25

El término «(hetero)ariloxi» se refiere a un grupo (hetero)-O-arilo donde el grupo (hetero)arilo es como se describe previamente. Entre los ejemplos de grupos ariloxi se incluyen fenoxi y naftoxi. El término «(hetero)aralquilo» se refiere a un grupo (hetero)aril-alquilo donde (hetero)arilo y alquilo son como se describe anteriormente. Entre los ejemplos de grupos aralquilo se incluyen bencilo, feniletilo y naftilmetilo. El término «(hetero)aralquilo» se refiere a un grupo (hetero)-O-aralquilo donde el grupo (hetero)aralquilo es como se describe anteriormente. Un ejemplo de grupo aralquilo es benciloxi.
30

El término «cicloalquilo» se refiere a un resto de hidrocarburo cíclico, no aromático saturado o insaturado con 6 a 10 átomos de carbono, como ciclohexilo o ciclohexen-3-ilo. El término «heterocicloalquilo» se refiere a un cicloalquilo como se define en este documento que tiene al menos un heteroátomo en el anillo (p. ej., N, O o S) como 4-tetrahidropirranilo o 4-pirranilo.
35

Arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo como se menciona en este documento incluyen restos tanto sustituidos como no sustituidos, siempre que no se especifique otra cosa. Entre los posibles sustituyentes de cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se incluyen alquilo(C1-C10), alqueniilo(C2-C10), alquinilo(C2-C10), cicloalquilo(C3-C8), cicloalqueniilo(C5-C8), alcoxi(C1-C10), arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino(C1-C10), dialquilamino(C1-C20), arilamino, diarilamino, hidroxilo, halógeno, tio, alquiltio(C1-C10), ariltio, alquilsulfonilo(C1-C10), arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, aciloxi, carboxilo y éster carboxílico. Cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden también estar fusionados entre sí.
40

El grupo Y es O, N, S o un enlace covalente, preferiblemente O o N, más preferiblemente N. Se entiende que si el grupo Y es un enlace covalente, $-S_1-X_1$ está unido directamente al grupo CO.
45

Un «grupo protector» es un resto que puede unirse y eliminarse de manera selectiva de un grupo funcional en concreto químicamente reactivo de una molécula para impedir que participe en reacciones químicas no deseadas. El grupo protector variará dependiendo del tipo de grupo químicamente reactivo que se vaya a proteger, así como de las condiciones de reacción que se empleen y de la presencia de grupos reactivos y protectores adicionales en la molécula. Se entiende que el término «grupo protector», si se utiliza en relación con un grupo N (como P_1 , definiéndose Y como N, P_2 o P_3) en uno de los compuestos, es un grupo protector de amino; si se usa en relación con un grupo COO (como P_1 , definiéndose Y como O) en uno de los compuestos, es un grupo protector de carboxilo; si se utiliza
50

en relación con un grupo CO (como P₁, definiéndose Y como un enlace covalente) en uno de los compuestos, es un grupo protector de carbonilo; y si se utiliza en relación con un grupo S (como P₁, definiéndose Y como S) en uno de los compuestos, es un grupo protector de sulfuro.

5 Los grupos protectores representativos para diversos grupos funcionales, como por ejemplo, grupos ácido carboxílico, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo y similares, son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en T. W. Greene y G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Wiley, N.Y., 1999, y las referencias citadas en él.

10 Para los compuestos de la presente invención, un «grupo protector de carboxilo» (p. ej., un grupo P₁ con Y siendo O) incluye, pero sin limitaciones, bencilo, ésteres de bencilo, como bencilo y o- o p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, ésteres de alquilo, como metilo, t-butilo, 4-piridimetilo, 2-naftilmetilo, 2,2-tricloroetilo, ésteres de sililo, como 2-trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, 2-(trimetilsilil)etilo; ortoésteres, como ortoacetato de trimetilo o trietilo, oxazolona, alilo, 2-cloroalilo, fenacilo, acetnilo, p-metoxifenilo. Entre los grupos preferidos se incluyen bencilo, t-butilo.

Un grupo protector de amida (p. ej., grupo P₁ con Y siendo N) incluye, pero sin limitaciones, un grupo protector de ftalimida o trifluoroacetamida.

15 Un «grupo protector de amino» incluye grupos protectores tanto acíclicos como cíclicos (P₂ y P₃), por ejemplo cada uno de los grupos P₂ y P₃ pueden representar un grupo protector que puede ser el mismo o diferente o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, un grupo protector cíclico. Los grupos típicos incluyen, pero sin limitaciones, carbamatos, como Boc (t-butiloxicarbonilo), Cbz (carboxibencilo), Fmoc (fluorenilmetiloxicarbonilo), aloc (aliloxicarbonilo), carbamatos de metilo y etilo; tritilo, bencilo, bencilideno, tosilo y similares; derivados imida cíclicos, como succinimida y ftalimida; amidas, como formilo, acetilo (no) sustituido y benzoilo; y grupos trialkil sililo, como t-butildimetilsililo y triisopropilsililo. Entre los grupos protectores de amino preferidos se incluyen Boc, Cbz, Fmoc, bencilo, acetilo, benzoilo, tritilo y similares.

25 Los términos «activado» o «activador», por ejemplo, según se usa en conexión con alguno de los términos «grupo», «grupo amino», «grupo carboxilo», «grupo espaciador», se refieren a un resto químico que aporta una funcionalidad química más sensible a la modificación en determinadas condiciones de reacción, de modo que la funcionalidad química activada puede reaccionar en condiciones apropiadas con un segundo grupo químico formando de este modo un enlace covalente.

Por ejemplo, un grupo activador puede convertir un mal grupo saliente en un buen grupo saliente o aumentar (o disminuir) su susceptibilidad al ataque nucleofílico u otras transformaciones químicas.

30 Por consiguiente, un «grupo activador de carboxilo» hace referencia a un resto que sustituye el hidrógeno o hidroxilo de un grupo carboxilo, alterando de este modo las propiedades químicas y electrónicas del grupo carboxilo de modo que el grupo carboxilo es más susceptible al ataque o sustitución nucleofila.

35 En realizaciones en las que el hidrógeno del grupo carboxilo está sustituido, entre los ejemplos de grupos activadores de carboxilo se incluyen, por ejemplo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, C(S)O-arilo, C(S)O-alquilo, sililo o alquiolcarbonilo sustituido. Un ejemplo de grupo activador de carboxilo arilo es pentahalofenilo, como pentafluorofenilo, y un ejemplo de grupo activador de carboxilo alquilcarbonilo es acetilo o trifluoroacetilo. Los grupos activadores de carboxilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Un ejemplo de un grupo activador de carboxilo sustituido es alquilcarbonilo sustituido, por ejemplo, alquilcarbonilo sustituido con carboxilo, como succinil(3-carboxilpropionilo).

40 La activación del carboxilo en el que el hidrógeno del grupo -C(=O)-OH está sustituido también puede implicar el uso de agentes de acoplamiento, que son restos que promueven reacciones de adición nucleofila, es decir, sustituyentes que tienen un efecto de atracción de electrón neto en el carbonilo. Estos grupos actúan ayudando o promoviendo el acoplamiento de grupos carboxilato, o mejorando su tasa de acoplamiento, con compuestos que tienen funcionalidades reactivas, por ejemplo, nucleófilos, que incluyen grupos amino como en la formación de una funcionalidad amido. Los agentes de acoplamiento son bien conocidos por un experto en la materia y se describen, por ejemplo, en Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., NY (1989), y Carey, F. A., y Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Edición, Plenum Press, NY (1990). La activación del carboxilo en el que se sustituye el grupo hidroxilo del grupo -C(=O)-OH incluye, por ejemplo, sustituir el hidroxilo por un resto como un grupo halo, como flúor, cloro, bromo o yodo, proporcionando un haluro de ácido carboxílico que es más susceptible de ataque o sustitución nucleofila.

Por tanto, entre los grupos de activación o acoplamiento típicos se incluyen, aunque sin limitaciones, ésteres y amidas como hidroxibenzotriazol, imidazol, un nitrofenol, pentaclorofenol, N-hidroxisuccinimida, dicitclohexilcarbodiimida, N-hidroxi-N-metoxiamina, y similares; anhídridos de ácido como anhídrido de ácido acético, fórmico, sulfónico,

metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-tolilsulfónico, y similares; y haluros de ácido como cloruro, bromuro o yoduro de ácido.

5 El compuesto carbonilo activado se obtiene mediante la reacción de un resto reactivo de elección con el compuesto carbonilo utilizando procedimientos convencionales. El compuesto carbonilo activado puede generarse *in situ*, o puede proporcionarse en forma aislada, según convenga. Entre los ejemplos de restos reactivos para obtener los compuestos activados citados anteriormente se incluyen los grupos respectivos que contienen isotiocianato, isocianato, monoclorotriazina, diclorotriazina, piridina mono o dihalógeno sustituida, diazina mono o dihalo sustituida, maleimida, aziridina, haluro de sulfonilo, haluro de ácido, éster de hidroxisuccinimida, éster de hidroxisulfosuccinimida, imidoéster, hidrazina, azidonitrofenilo, azida, 3-(2-piridil-ditio)propionamida, glioxal y aldehído.

10 El término «espaciador» o «grupo espaciador» junto con grupos P₁, P₂, P₃ se utiliza en este documento para referirse a un grupo químico bivalente ramificado o no ramificado que permite unir el compuesto de la invención a un resto adicional, es decir, un grupo bioactivo con una distancia suficiente para eliminar cualquier interacción no deseada entre el compuesto y el resto adicional y/o reducir cualquier impedimento estérico (causado por el propio compuesto o cualquier otra molécula vecina) que pueda afectar a la actividad biológica del resto adicional (como unión por afinidad de los ligandos a su receptor). Dependiendo del uso previsto de un conjugado de éter-lípido y ligando bioactivo, los grupos espaciadores pueden ser de longitudes diferentes y pueden ser estables (hidrolítica, enzimática y químicamente) o pueden incluir un enlace escindible. Los enlaces escindibles de la invención pueden seleccionarse para su escisión a través de cualquier forma de reacción química escindibles; por ejemplo, química, enzimática, hidrolítica y similares. Entre los ejemplos de enlazadores escindibles se incluyen, pero sin limitaciones, enlazadores peptídicos escindibles por proteasas, enlazadores de ácidos nucleicos sensibles a nucleasas, enlazadores lipídicos sensibles a lipasas, enlazadores de hidratos de carbono sensibles a glucosidasas, enlazadores sensibles al pH, enlazadores sensibles a hipoxia, enlazadores fotoescindibles, enlazadores termolábiles, enlazadores escindibles por enzimas, enlazadores sensibles a ultrasonidos, enlazadores escindibles por rayos X, etc. Los grupos P₁, P₂, P₃ pueden representar independientemente entre sí H, un grupo protector o un grupo espaciador. Más específicamente P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador S₁; P₂ representa H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador S₂; y P₃ representa H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador S₃; o P₂ y P₃ forman junto con el N al que están unidos una estructura de anillo.

Se entiende que los espaciadores pueden o no tener un grupo terminal activado que permita el enlace del compuesto modificado por el espaciador de la invención a un resto adicional, como el grupo bioactivo.

30 En realizaciones específicas, un «grupo espaciador» (también denominados grupos S₁, S₂, S₃) representa un grupo espaciador corto o un grupo espaciador de cadena larga a partir de una cadena alquilo que opcionalmente comprende uno o más de los grupos seleccionados a partir de funciones cetona, éster, éter, amino, amida, amidina, imida, carbamato o tiocarbamato, glicerol, urea, tiourea, dobles enlaces o anillos aromáticos.

35 Más específicamente, puede elegirse un grupo espaciador corto (o grupos S₁, S₂, S₃) entre alquilo(C1-C12), alqueno(C2-C12), arilo, aralquilo, heteroarilo.

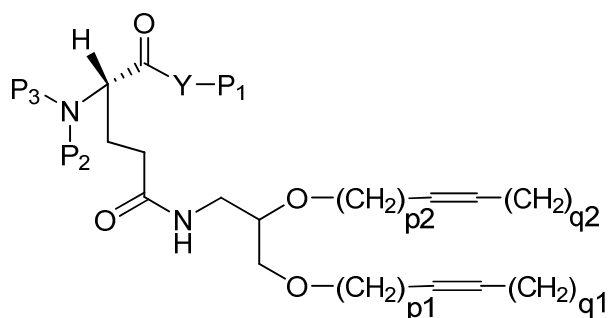
40 Puede elegirse un grupo espaciador de cadena larga (o grupos S₁, S₂, S₃) a partir de radicales poliméricos de fórmula -W-(CH₂)_k-W', donde k es un número entero entre 13 y 3000, y W y W' son grupos reactivos capaces de reaccionar con amino, carboxilo, hidroxilo o tio, y donde uno o más de los grupos CH₂ no adyacentes pueden independientemente estar sustituidos por arilo, heteroarilo, -CH=CH-, -C≡C- o un grupo hidrófilo (o polar) seleccionado a partir de -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -NR'-CO-, -CO-NR', -NR'-CO-O-, -O-CO-NR', -NR'-CO-NR' y -O-CO-O-, donde R' representa hidrógeno o alquilo(C1-C12). Se entiende que sustituyendo más de un grupo CH₂ no adyacente por el mismo grupo puede dar lugar a una cadena polimérica con una unidad de repetición específica (p. ej., un poliéster, poliéter, poliimida, etc.).

45 Los grupos espaciadores preferidos incluyen radicales poliméricos hidrófilos (con un aumento de la afinidad por las soluciones acuosas), es decir, polímeros que contienen unidades estructurales de repetición que comprenden uno o más de los grupos hidrófilos (o polares) anteriores en su esqueleto de alquilo. Entre los ejemplos típicos de radicales poliméricos hidrófilos se incluyen polioxialquilenos(C₂-C₃) (p. ej., polietilenglicol [PEG] o polipropilenglicol [PPG]), polisacáridos (p. ej., dextrano, pululano, quitosano, ácido hialurónico), poliamidas (p. ej., ácidos poliamino, péptidos semisintéticos y polinucleótidos); ácido polislálico, poliésteres (p. ej., polilactida [PLA], polilactida-co-glicolida [PLGA]), policarbonatos, polietileneiminas (PEI), poliimididas de acetato de polivinilo (PVA).

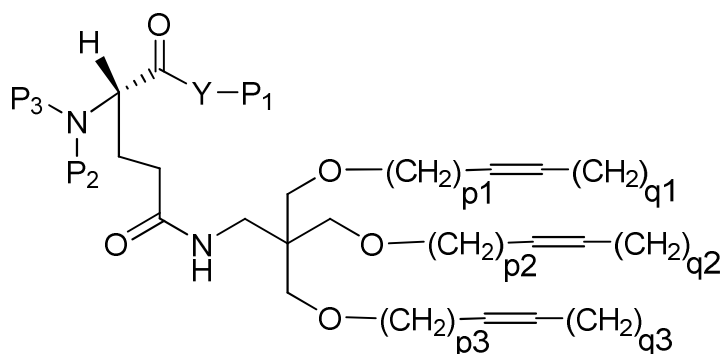
55 Un espaciador preferido es «PEG» o «polietilenglicol», que abarca cualquier poli (óxido de etileno) hidrosoluble. Típicamente, «PEG» significa un polímero que contiene una mayoría, por ejemplo >50 %, de subunidades que son -CH₂CH₂O-. Las diferentes formas de PEG pueden diferir en pesos moleculares, estructuras o geometrías (p. ej., PEG ramificados, lineales, en horquilla, multifuncionales y similares). Los PEG de uso en la presente invención pueden comprender preferiblemente una de las dos siguientes estructuras: «-O(CH₂CH₂O)_m-» o «-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_m-»

- CH₂CH₂-» donde m es de 3 a 3000, y los grupos terminales y la arquitectura del PEG total pueden variar. Como se indicó anteriormente, dependiendo de su uso, PEG puede estar en forma de extremo terminal protegido. Cuando PEG se define como «-O(CH₂CH₂O)_m-» el grupo terminal protector generalmente es un grupo que contiene carbono compuesto típicamente de 1 a 20 carbonos y preferiblemente es alquilo (p. ej., metilo, etilo o bencilo) aunque también se consideran formas saturadas e insaturadas del mismo, así como arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y formas sustituidas de cualquiera de las anteriores. Cuando PEG se define como «-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-», el grupo terminal protector generalmente es un grupo que contiene carbono y típicamente comprende de 1 a 20 átomos de carbono y un átomo de oxígeno que está unido covalentemente al grupo y está disponible para unirse covalentemente a un extremo terminal del PEG. En este caso, el grupo es típicamente alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi o benciloxi) y con respecto al grupo que contiene carbono puede opcionalmente estar saturado e insaturado, así como arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclilo y formas sustituidas de cualquiera de los anteriores. El otro extremo («terminal no protegido») típicamente es un hidroxilo, amina o un grupo activado que puede someterse a una modificación química adicional cuando PEG se define como «-CH₂CH₂O(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂-». Además, el grupo terminal protector también puede ser un silano.
- En la técnica se conoce una revisión de la preparación de diversos PEG con grupo terminal funcionalizado o activado (véase por ejemplo Zalipsky S., Bioconjug. Chem., 6, 150-165 (1995)).

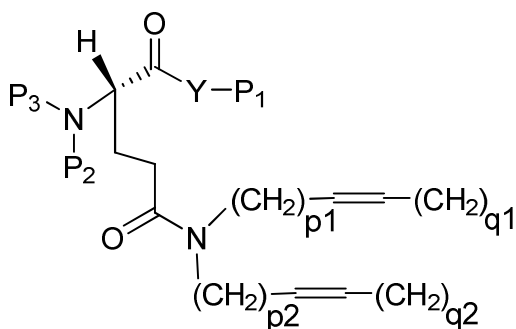
En realizaciones preferidas la invención se refiere a compuestos de las siguientes fórmulas V, VI y VII:



V



VI



VII

donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

5 P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

p₁, q₁, p₂, q₂, p₃, q₃ son independientemente entre sí de 1 a 23, con la condición de que la suma de p₁ y q₁, p₂ y q₂, p₃ y q₃ sea de 12 a 24.

10 En este documento también se describe un método para preparar un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son especialmente adecuados para su uso en la preparación de composiciones vesiculares, como liposomas, micelas y nanopartículas (recubiertas de lípidos).

15 Por tanto, en otro aspecto la presente invención se refiere a composiciones vesiculares que están compuestas de al menos un compuesto de la invención. Estas vesículas comprenden compuestos no derivatizados o compuestos derivatizados que comprenden un grupo espaciador o mezclas de los mismos. Opcionalmente, las composiciones vesiculares pueden comprender uno o más lípidos formadores de vesículas diferentes.

En una realización, una vesícula lipídica puede comprender derivados lípido-espaciador de la invención y otros lípidos formadores de vesículas (colípidos), preferiblemente en una proporción de 1:200 a 200:1.

20 Como reconocerán los expertos en la materia, una vez en posesión de la presente invención, las composiciones vesiculares en forma de nanopartículas, liposomas, micelas u otras vesículas recubiertas de lípidos, pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos de la invención usando condiciones convencionales conocidas en la técnica.

25 Dependiendo de las propiedades físicas deseadas, las composiciones vesiculares pueden prepararse a partir de compuestos de la invención opcionalmente en combinación con uno o más colípidos que incluyen lípidos estabilizantes. Los compuestos estabilizantes en particular que finalmente se combinan con los presentes compuestos pueden seleccionarse si se desea para optimizar las propiedades de las composiciones resultantes (y son fácilmente identificables por un experto en la materia sin necesidad de experimentación).

Las composiciones vesiculares de la invención son especialmente eficaces como vehículos para la administración de agentes bioactivos o como vehículos presentadores de antígeno.

30 El término «agente bioactivo» según se usa en este documento se refiere a cualquier compuesto sintético o natural (en forma libre, en forma de sal o en forma solvatada o hidratada) que tiene una actividad biológica, como por ejemplo un agente dirigido a diana, un agente antigénico, un agente terapéutico o un agente diagnóstico, preferiblemente un agente terapéutico o un agente diagnóstico.

35 El término «sistema de presentación antigénica» (también denominado «sistema de despliegue de antígenos») según se usa en este documento se refiere a un sistema natural o sintético que (i) puede presentar al menos un antígeno (o

parte del mismo) de modo que al menos un antígeno (o parte del mismo) pueda ser reconocido o unirse a una molécula inmunitaria efectora, por ejemplo, un receptor de antígeno de células T en la superficie de una célula T o (ii) es capaz de presentar al menos un antígeno (o parte del mismo) en forma de complejo antígeno-MHC reconocible por células efectoras específicas del sistema inmunitario e inducir de este modo una respuesta inmunitaria celular eficaz frente al antígeno (o parte del mismo) que se está presentando.

Las composiciones vesiculares micelares según la invención pueden prepararse usando uno cualquiera de los diversos métodos de preparación micelar convencionales que serán aparentes para los expertos en la materia. Estos métodos típicamente implican la suspensión del compuesto lipídico en un solvente orgánico, la evaporación del solvente, la resuspensión en un medio acuoso, la sonicación y la centrifugación. Los métodos mencionados anteriormente, además de otros, se discuten, por ejemplo, en Canfield y cols., *Methods in Enzymology*, Vol. 189, págs. 418-422 (1990); El-Gorab y cols., *Biochem. Biophys. Acta*, Vol. 306, págs. 58-66 (1973); *Colloidal Surfactant*, Shinoda, y cols., Academic Press, N.Y. (1963) (especialmente «The Formation of Micelles», Shinoda, capítulo 1, págs. 1-88); *Catalysis in Micellar and Macromolecular Systems*, Fendler and Fendler, Academic Press, N.Y. (1975).

Los materiales estabilizantes opcionales que se combinan con los compuestos de la invención para estabilizar las composiciones micelares producidas a partir de los mismos incluyen bromuro de lauriltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio, bromuro de miristiltrimetilamonio, cloruro de alquil(C12-C16)dimetilbencilamonio, bromuro y cloruro de cetilpiridinio, laurilsulfato y similares. Otros materiales para estabilizar las composiciones micelares, además de los ejemplos anteriores, podrían ser fácilmente aparentes para un experto en la materia en función de la presente descripción. Las composiciones vesiculares liposomales pueden comprender uno o más compuestos no derivatizados y/o uno o más compuestos derivatizados (que portan un grupo espaciador) opcionalmente en combinación con uno o más colípidos adicionales y/o uno o más compuestos estabilizantes. Los presentes compuestos (opcionalmente en combinación con los colípidos) pueden estar en forma de monocapa o bicapa. En el caso de más de una mono o bicapa, las mono o bicapas son generalmente concéntricas. Por tanto, los presentes compuestos (y opcionalmente colípidos) pueden utilizarse para formar un liposoma unilamelar (compuesto por una monocapa o una bicapa), un liposoma oligolamelar (compuesto por dos o tres monocapas o bicapas) o un liposoma multilamelar (compuesto por más de tres monocapas o bicapas). Los (co)lípidos, que pueden utilizarse en combinación con los presentes compuestos y en la formación de composiciones vesiculares liposomales de la invención incluyen preferiblemente lípidos catiónicos, fosfatidilcolina (FC), fosfatidil-DL-glicerol (FG), L- α -fosfatidiletanolamina (FE), colesterol, sal tris de hemisuccinato de colesterol (CHEMS), 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano (DOTAP).

Otros materiales para su uso en la preparación de composiciones vesiculares liposomales de la invención, además de los ejemplos anteriores, podrían ser fácilmente aparentes para un experto en la materia en función de la presente memoria descriptiva.

La cantidad de material estabilizante, como por ejemplo, un compuesto anfipático adicional, que se combina con lo presentes compuestos, puede variar dependiendo de diversos factores, incluida la estructura específica de los presentes compuestos de la invención seleccionados, los materiales estabilizantes específicos seleccionados, el uso particular para el cual se está empleando, el modo de administración y similares. La cantidad de material estabilizante que se combina con los presentes compuestos y la proporción de material estabilizante con respecto al presente compuesto variarán y es fácilmente determinable por un experto en la materia en función de la presente memoria descriptiva. Típicamente, se prefieren las relaciones mayores de aproximadamente 4:1, 3:1 o 2:1 del presente compuesto con respecto al lípido estabilizante.

La selección de colípidos y compuestos estabilizantes adecuados en la preparación de composiciones vesiculares liposomales de la invención será aparente para un experto en la materia y puede conseguirse sin necesidad de experimentación, en función de la presente memoria descriptiva.

Hay disponible una amplia variedad de métodos en conexión con la preparación de composiciones vesiculares liposomales de la invención. Por consiguiente, los liposomas pueden prepararse usando una cualquiera de las diversas técnicas convencionales de preparación de liposomas que serán aparentes para los expertos en la materia. Estas técnicas incluyen inyección de etanol, técnica de película fina, homogeneización, diálisis en solvente, hidratación forzada, evaporación en fase inversa, microemulsificación y congelación-descongelación simple, usando por ejemplo, un equipo de microemulsificación convencional. Entre los métodos adicionales para la preparación de composiciones vesiculares liposomales de la invención a partir de los compuestos de la presente invención se incluyen, por ejemplo, sonicación, diálisis con quelante, homogeneización, infusión de solvente, formación espontánea, evaporación de solvente, diálisis con detergente controlada y otros, implicando cada uno la preparación de liposomas de diversas formas. Típicamente, se prefieren los métodos que implican la inyección de etanol, la técnica de película fina, la homogeneización y la extrusión en conexión con la preparación de composiciones liposomales de la invención a partir de los compuestos de la presente invención.

El tamaño de los liposomas puede ajustarse, si se desea, mediante diversas técnicas, que incluyen extrusión, filtración, sonicación y homogeneización. Otros métodos para ajustar el tamaño de los liposomas y modular la biodistribución

liposomal resultante y el aclaramiento de los liposomas podrían ser aparentes para un experto en la materia en función de la presente invención. Preferiblemente, el tamaño de los liposomas se ajusta mediante extrusión bajo presión a través de poros de un tamaño definido. Las composiciones liposomales de la invención pueden ser de cualquier tamaño, preferiblemente de menos de aproximadamente 200 nanómetros (nm) de diámetro externo.

- 5 Las composiciones vesiculares nanoparticuladas o nanopartículas típicamente son partículas pequeñas con un diámetro típico de menos de 1 micrómetro, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25-1000 nm, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 50-300 nm, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 60-200 nm. Una nanopartícula puede tener cualquier forma y cualquier morfología. Entre los ejemplos de nanopartículas se incluyen nanopulvos, nanoagregados, nanocristales, nanoesferas, nanofibras, y otras formas geométricas. Un nanopolímero se refiere a un polímero que tras la polimerización se ensambla para formar una nanopartícula, como por ejemplo, una nanovarilla, nanofibra o nanoesfera. Una nanoesfera se refiere a un tipo de nanopartícula que tiene una forma aproximadamente esférica y puede tener un núcleo hueco o sólido.

15 En una realización, las nanopartículas tienen una estructura central de matriz que puede formarse usando todos los tipos de materiales y estructuras, incluyendo materiales inorgánicos, como metales, y materiales orgánicos, como polímeros incluyendo polímeros fisiológicamente aceptables. Entre los ejemplos no limitantes de dichos polímeros se incluyen, por ejemplo, poliésteres [como poli(ácido láctico), poli(L-lisina), poli(ácido glicólico) y poli(ácido láctico-co-glicólico)], poli(ácido láctico-co-lisina), poli(ácido láctico-injerto de lisina), polianhídridos [como poli(dímero de ácido graso), poli(ácido fumárico), poli(ácido sebácico), poli(carboxifenoxi propano), poli(carboxifenoxi hexano), copolímeros de estos monómeros y similares], poli(anhídrido-co-imidas), poli(amidas), poli(ortoésteres), poli(iminocarbonatos), poli(uretanos), poli(organofosfacenos), poli(fosfatos), poli(acetato de etilenvinilo) y otros acetatos de celulosa sustituidos con acilo y sus derivados, poli(caprolactona), poli(carbonatos), poli(aminoácidos), poli(acrilatos), poli(acetales), poli(cianoacrilatos), poli(estirenos), poli(vinil cloruro), poli(vinil fluoruro), poli(vinil imidazol), poliolefinas clorosulfonadas, óxido de polietileno, copolímeros, poliestireno y mezclas o copolímeros de los mismos. Las nanopartículas también pueden incluir hidroxipropilcelulosa (HPC), N-isopropilacrilamida (NIPA), polietilenglicol, polivinilalcohol (PVA), polietilenimina, quitosano, quitina, sulfato de dextrano, heparina, sulfato de condroitina, gelatina, etc., así como sus derivados, copolímeros y mezclas de los mismos. En la publicación de EE. UU. 2003/0138490 se describe un método no limitante para la fabricación de nanopartículas. En otra realización el material del núcleo puede seleccionarse a partir de metales, aleaciones, metaloides, compuestos metálicos como óxidos metálicos, compuestos inorgánicos y materiales a base de carbono, en especial nanotubos de carbono, nanopartículas de carbono unidimensionales de fullereno C₆₀, y nanopartículas tridimensionales de fullereno C₇₀.

Entre los ejemplos de metales adecuados se incluyen, pero sin limitaciones, metales nobles o de platino como Ag, Au, Pd, Pt, Rh, Ir, Ru y Os, metales de transición como Ti, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Zr, Nb, Mo, Ta, W, Re, y metales de grupos principales como Al, Ga, In, Si, Ge, Sn, Sb, Bi, Te. Se apreciará que algunos de los metales de los grupos principales, en especial Si y Ge, también se denominan normalmente metaloides. Entre los ejemplos de aleaciones adecuadas se incluyen, pero sin limitaciones, aleaciones de metales nobles o de platino y metales de transición, en especial aleaciones de plata y metales de transición como Ag/Ni, Ag/Cu, Ag/Co, y platino y metales de transición como Pt/Cu, o aleaciones de metales nobles o platino como Ru/Pt. Entre los ejemplos no limitantes de compuestos inorgánicos se incluyen, pero sin limitaciones, SiO₂, compuestos metálicos, en especial óxidos metálicos como TiO₂ y óxidos de hierro.

40 Un experto en la materia reconocerá que la elección del material depende del uso deseado de la nanopartícula.

Las nanopartículas opcionalmente incluyen un grupo funcional como, por ejemplo, un grupo carboxilo, sulfhidrilo, hidroxilo o amino, para unir covalentemente otros compuestos, como enlazadores, a la superficie de una nanopartícula. En otras realizaciones los compuestos, como enlazadores, pueden asociarse con una nanopartícula a través de otras fuerzas intermoleculares como fuerzas de Van-der-Waals, interacciones iónicas, interacciones hidrófobas.

45 En determinadas circunstancias, las nanopartículas pueden asociarse con un agente bioactivo (p. ej., atrapado, embebido, incorporado, encapsulado, unido a la superficie, o asociado de otro modo con la nanopartícula). Preferiblemente dicho agente bioactivo se asocia con una nanopartícula a través de un compuesto de la invención actuando como un enlazador entre el agente bioactivo y la nanopartícula. Estos aspectos de los presentes compuestos y composiciones de los mismos son parte de una solicitud internacional presentada de forma concurrente que se incorpora a este documento en su totalidad.

Las nanopartículas también pueden agruparse (opcionalmente con un agente de dispersión) para formar un nanoagregado. La formulación independiente de cada tipo de nanopartícula antes de la formación del agregado y una disposición especial de las nanopartículas dentro del agregado pueden permitir el control de la duración y la concentración de un agente bioactivo.

55 En una realización de la presente invención, uno o más compuestos no derivatizados o derivatizados de la invención pueden incorporarse, unirse o adsorberse a una nanopartícula. Preferiblemente, las nanopartículas recubiertas de

lípidos (NRL) pueden formarse a partir de partículas nucleares de escala nanométrica y uno o más compuestos de la presente invención y, opcionalmente, uno o más colípidos. En cualquier nanopartícula recubierta de lípidos determinada, los lípidos pueden estar en forma de monocapa o bicapa. En el caso de más de una mono o bicapa, las mono o bicapas son generalmente concéntricas. El recubrimiento de las nanopartículas se realiza preferiblemente en una solución que comprende los compuestos de la invención y dejando el tiempo suficiente para que los compuestos recubran las nanopartículas (usando técnicas conocidas en la materia, véase p. ej., Journal of Controlled Release, Vol 137(1), 69-77, 2009). En cualquier nanopartícula recubierta de lípidos determinada, los lípidos pueden estar en forma de monocapa o bicapa. En el caso de más de una mono o bicapa, las mono o bicapas son generalmente concéntricas.

Pueden emplearse diversos métodos para fabricar nanopartículas de tamaño adecuado. Estos métodos incluyen métodos de evaporación (p. ej., expansión de chorro libre, evaporación por láser, electroerosión, electroexplosión y deposición química de vapor), métodos físicos que implican desgaste mecánico (p. ej., tecnología de molienda, Elan Nanosystems, Irlanda) y deposición interfacial seguida de desplazamiento del solvente.

Como reconocerán los expertos en la materia, cualquiera de los presentes compuestos y composiciones vesiculares que contienen los compuestos de la invención, con o sin agentes bioactivos, puede liofilizarse para su conservación y reconstituirse, por ejemplo, en un medio acuoso (como agua estéril o solución tamponada con fosfato, o solución salina acuosa), preferiblemente bajo agitación vigorosa. Si es necesario, pueden incluirse aditivos para evitar la aglutinación o fusión de los lípidos como resultado de la liofilización. Entre los aditivos útiles se incluyen, sin limitaciones, sorbitol, manitol, cloruro sódico, glucosa, trehalosa, polivinilpirrolidona y poli(etilenglicol), por ejemplo, PEG 400.

Según se indicó anteriormente, los presentes compuestos y, en particular, las composiciones liposomales de la presente invención son especialmente adecuadas para su uso como vehículos para una administración dirigida de agentes bioactivos o para su uso como sistemas de despliegue de antígenos. Por tanto, los compuestos de la presente invención son especialmente aplicables para su uso *in vitro* y/o *in vivo* en métodos para el tratamiento de enfermedades, para las que es deseable o necesaria la administración dirigida de uno o más agentes específicos biológicamente activos, así como para su uso en métodos de aplicaciones diagnósticas *in vitro/in vivo*. Estos aspectos de los presentes compuestos y composiciones de los mismos son parte de una solicitud internacional presentada de forma concurrente. En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un kit que comprende un recipiente que está compartimentalizado para alojar los diversos elementos del kit. Un compartimento puede contener una cantidad predeterminada de compuesto de la presente invención o una composición vesicular del mismo. En el caso de composiciones vesiculares, estos pueden estar con o sin un tampón de pH para ajustar el pH de la composición a un intervalo fisiológico de aproximadamente 7 a aproximadamente 8, o bien en forma liofilizada o secada por congelación para su reconstitución en el momento de su uso. El kit también incluye otros reactivos e instrucciones para su uso.

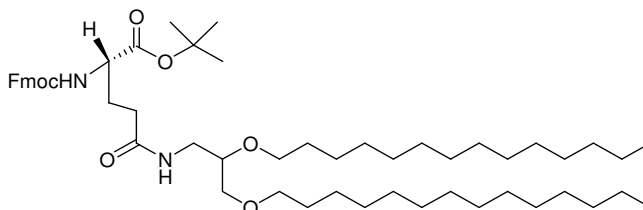
La presente invención se describe además en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Materiales: El colesterol y POPC se adquieren de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL). Todos los aminoácidos protegidos se obtienen de Novabiochem. La resina difenildiazometano D-2230 se obtiene de Bachem AG. Todos los demás productos químicos y solventes son de grado analítico o superior.

Se sintetiza 2,3-bis(tetradeciloxi)propan-1-amina según Kokotos y cols. Chemistry-A European Journal, 2000, vol. 6, N.º 22, 4211-4217. De forma análoga, bis(3-((Z)-octadec-9-eniloxi)propil)amina se obtiene a partir de metanosulfonato de oleílo y bis(3-hidroxipropil)amina (véase MaGee y cols., J. Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, N.º 24, 8367-8371).

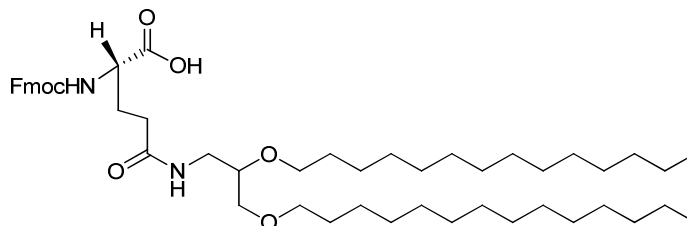
Ejemplo 1: Síntesis de α -*terc*-butilester- γ -2,3-bis(tetradeciloxi)propil-amida del ácido (2S)-2-(((9H-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-glutámico



Se disuelven 15 g de Fmoc-Glu(OSu)OtBu [éster α -*terc*-butil-éster γ -N-hidroxisuccinimida del ácido (2S)-N α -(9-fluorenilmetiloxycarbonil)-glutámico] en diclorometano a temperatura ambiente. Tras la adición de 15,3 g de 2,3-bis(tetradeciloxi)propan-1-amina, la mezcla se agita durante 17 horas y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve

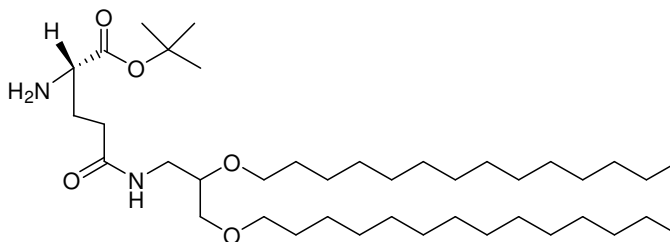
en una cantidad mínima de diclorometano y se purifica mediante cromatografía en columna usando SiO₂ como fase sólida y *tert*-butiléter de metilo/hexano en una relación 7:3 como eluyente. Tras la evaporación del producto se obtienen fracciones de 25,5 g de α -*tert*-butilester- γ -2,3-bis(tetradeciloxi)propil-amida del ácido (2S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-glutámico como un sólido incoloro. RMN ¹H en CDCl₃ (TMS como patrón interno), desplazamiento químico en ppm: 7,76 (d, 2H, Fmoc), 7,61 (d, 2H, Fmoc), 7,25-7,43 (m, 4H, Fmoc), 6,13 (sa, NH, 1H), 5,60 (sa, NH, 1H), 4,39, 4,18-4,25 (d y m, 4H), 3,21-3,62 (m, 9H), 1,97-2,23 (m, 4 H), 1,51-1,60 (m, 4H), 1,47 (s, 9 H), 1,25 (m, 44H, CH₂), 0,84-0,91 (m, 6H, 2x alquilo-CH₃).

Ejemplo 2: Síntesis de γ -2,3-bis(tetradeciloxi)propil-amida del ácido (2S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil-amino)-glutámico



En un matraz de 100 ml se disuelven 4,6 g (5,1 mmol) de α -*tert*-butilester- γ -2,3-bis(tetradeciloxi)propil-amida del ácido (2S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-glutámico en 25 ml de diclorometano en un matraz de 100 ml y se trata con 25 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 h el grupo éster está completamente escindido y la solución se vierte sobre 50 ml de agua fría. La capa orgánica se extrae, se lava a pH neutro con agua y se seca sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se recoge por filtración y el solvente se evapora para obtener 4,2 g del producto deseado (5,0 mmol, rendimiento del 98 %, TLC: MtBE/hexano 7:3; R_f = 0,43).

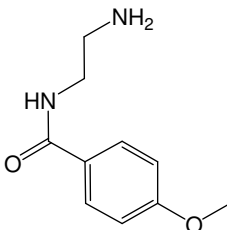
Ejemplo 3: Síntesis de γ -(2,3-bis(tetradeciloxi)propil)amida del ácido (2S)-glutámico



Se añaden 5 g de α -*tert*-butilester- γ -2,3-bis(tetradeciloxi)propil-amida del ácido (2S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-glutámico a 85 ml de N,N-dimetilformamida. Se añaden a la mezcla 2,6 ml de piperidina. La mezcla se agita durante tres horas a temperatura ambiente y, a continuación, se evapora a sequedad al vacío para obtener 5,2 g de γ -(2,3-bis(tetradeciloxi)propil)amida del ácido (2S)-glutámico como un sólido incoloro, que puede usarse en la preparación de vesículas lipídicas o para la derivatización previa con un agente activo o un grupo espaciador.

Ejemplo 4: Síntesis de (R)-2-amino-N1-(2-(4-metoxibenzamido)etil)-N4,N4-bis(3-((Z)-octadec-9-eniloxi)propil)-succinamida

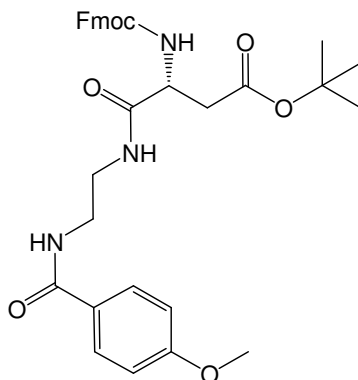
(a) Síntesis de N-(2-aminoetil)-4-metoxibenzamida



Se añaden 3,0 g de cloruro de 4-metoxibenzoilo a 30 ml de 1,2-diaminoetano en diclorometano a -78 °C y posteriormente se dejó enfriar a 23 °C. El tratamiento con una mezcla ácido-base acuosa y la evaporación a sequedad

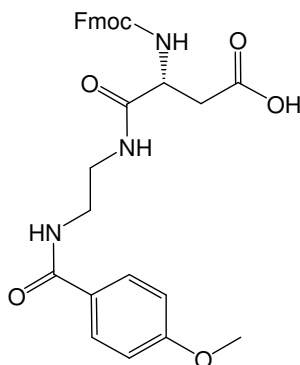
al vacío proporcionan 1,65 g de *N*-(2-aminoetil)-4-metoxibenzamida, un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H en CDCl₃ (TMS como patrón interno), desplazamiento químico en ppm: 8,53 (t, 1H, NH), 7,91 (d, 2H, Benz), 6,99 (d, 2H, Benz), 4,75 (sa, 2H, NH₂), 3,81 (s, 3H, CH₃), 3,39, (dd, 2H, CH₂), 2,82 (t, 2H, CH₂).

5 (b) Síntesis de (*R*)-terc-butil 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoato



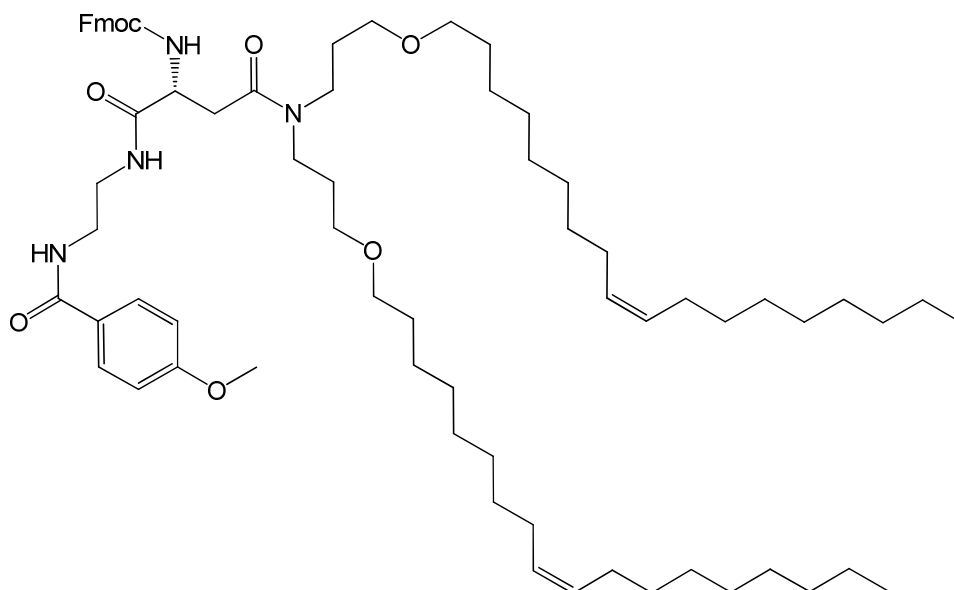
10 Se añaden 3,0 g de 2 *N*-(2-aminoetil)-4-metoxibenzamida (obtenida en el paso (a)) y 1,70 ml de *N*-metilmorfolina en DMF (0 °C) a una solución de 6,35 g de Fmoc-Asp(OtBu)-OH, 1,70 ml de *N*-metilmorfolina y 2,00 ml de isobutilclorofornato en acetato de etilo (-12 °C) y se agita durante 3 h al tiempo que se deja atemperar hasta 23 °C. La dilución de la suspensión resultante con acetato de etilo, seguido de un tratamiento con una mezcla ácido-base acuosa y evaporación a sequedad al vacío permite obtener 9,55 g de (*R*)-terc-butil 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoato. Este material sin procesar se resuspende en isopropiléter durante 23 h, a continuación se recoge mediante filtración y se seca para obtener 4,47 g de (*R*)-terc-butil 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoato como cristales de color blanco. RMN ¹H en CDCl₃ (TMS como patrón interno), desplazamiento químico en ppm: 8,28 (t, 1H, NH), 8,07 (t, 1H, NH), 7,89 (d, 2H, Fmoc), 7,81 (d, 2H, Benz), 7,71-7,60 (m, 2H, Fmoc y 1H, NH), 7,46-7,27 (m, 4H, Fmoc), 6,96 (d, 2H, Benz), 4,35-4,20 (m, 3H, Fmoc, y 1H CH), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,40-3,20, (m, 4H, 2xCH₂), 2,69 (dd, 1H, CH₂), 2,46 (dd, 1H, CH₂), 1,37 (s, 9H, 3xCH₃).

20 (c) Síntesis de acetato sódico de (*R*)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoato



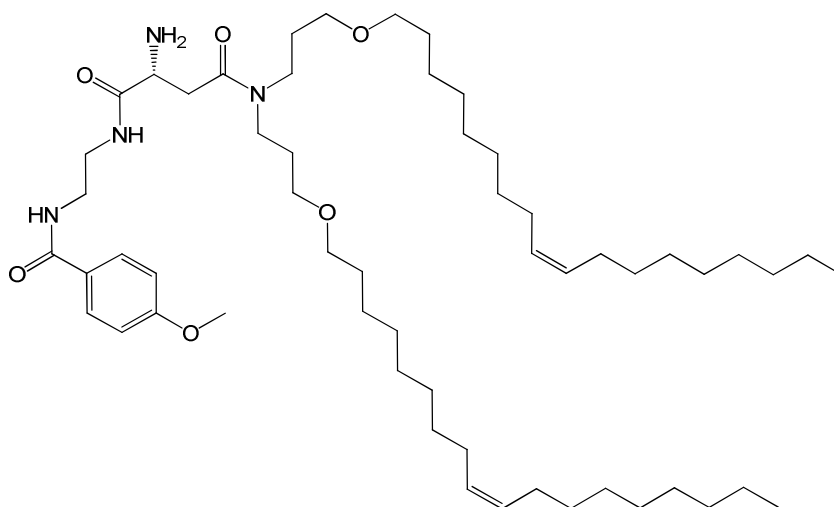
25 Se añaden 30,0 ml de ácido trifluoroacético a 3,0 g de (*R*)-terc-butil 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoato (obtenido en el paso (b)) en diclorometano a 23 °C. Tras completar la reacción se añade NaHCO₃ acuoso para obtener un precipitado de color blanco que se lava con diclorometano y se seca para obtener 2,55 g de acetato sódico de (*R*)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoico como un polvo de color blanco. RMN ¹H en SO(CD₃)/CD₃OD, 1:1, (TMS como patrón interno), desplazamiento químico en ppm: 7,85-7,79 (m, 2H, Fmoc y 2H, Benz), 7,68 (d, 2H, Fmoc), 7,45-7,29 (m, 4H, Fmoc), 6,93 (d, 2H, Benz), 4,51-4,17 (m, 3H, Fmoc y 1H, CH), 3,78 (s, 3H, CH₃), 3,47-3,34, (m, 4H, 2xCH₂), 2,82 (dd, 1H, CH₂), 2,63 (dd, 1H, CH₂).

(d) Síntesis de carbamato de (9H-fluoren-9-il)metil (*R,Z*)-1-(4-metoxifenil)-10-(3-((*Z*)-octadec-9-eniloxi)propil)-1,6,9-trioxo-14-oxa-2,5,10-triazadotriacont-23-en-7-ilo



5 Se enfrían hasta 10 °C 0,48 g de acetato sódico de (*R*)-3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(2-(4-metoxibenzamido)etilamino)-4-oxobutanoico (obtenido en el paso (c)) en dimetilformamida y, posteriormente se añaden 0,46 g de bis(3-((*Z*)-octadec-9-eniloxi)propil)amina, 0,37 g de COMU y 0,20 g de DIPEA. Tras agitar a 23 °C durante 20 h, la solución se filtra a través de un relleno de Alox y este se lava con una pequeña cantidad de dimetilformamida. El filtrado se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y con la evaporación a sequedad al vacío se obtienen 1,12 g de un aceite de color naranja que se purifica mediante cromatografía en columna para obtener
10 0,41 g de (9H-fluoren-9-il)metil (*R,Z*)-1-(4-metoxifenil)-10-(3-((*Z*)-octadec-9-eniloxi)propil)-1,6,9-trioxo-14-oxa-2,5,10-triazadotriacont-23-en-7-il-carbamato. RMN ¹H en CDCl₃ (TMS como patrón interno), desplazamiento químico en ppm: 7,86 (d, 2H, Benz), 7,69 (d, 2H, Fmoc), 7,55 (d, 2H, Fmoc), 7,42-7,23 (m, 4H, Fmoc y 1H, NH), 6,88 (d, 2H, Benz y 1H, NH), 6,12 (da, 1H, NH), 5,41-5,26 (m, 4H, 4xCH), 4,60-4,33 (m, 3H, Fmoc), 4,17 (t, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,62-3,23, (m, 16H, 8xCH₂ y 1H, CH₂), 2,73 (dd, 1H, CH₂), 2,05-1,95 (m, 8H, 4xCH₂), 1,85-1,65 (m, 4H, 2xCH₂), 1,57-1,45 (m, 4H, 2xCH₂), 1,24 (sa, 44H, 22xCH₂), 0,88 (t, 6H, 2xCH₃).

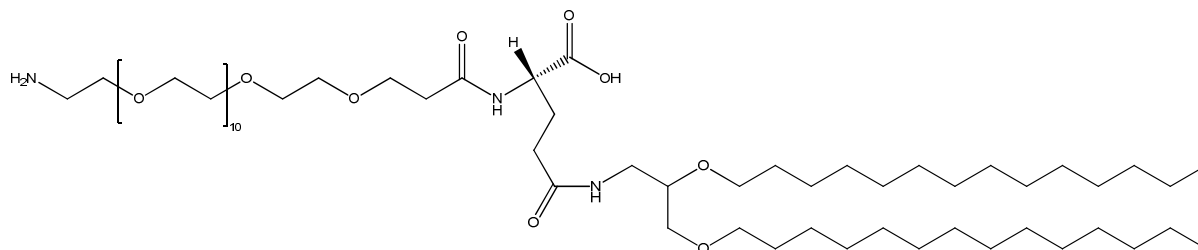
(e) Síntesis de (*R*)-2-amino-N1-(2-(4-metoxibenzamido)etil)-N4,N4-bis(3-((*Z*)-octadec-9-eniloxi)propil)succinamida



20 Se añaden 0,75 g de dietilamina a 2,12 g de (9H-fluoren-9-il)metil (*R,Z*)-1-(4-metoxifenil)-10-(3-((*Z*)-octadec-9-eniloxi)propil)-1,6,9-trioxo-14-oxa-2,5,10-triazadotriacont-23-en-7-il-carbamato (obtenido en el paso (d)) en dicloroetano, se agita durante 26 h seguido de evaporación a sequedad al vacío para obtener 1,90 g de material sin procesar que se purifica mediante adsorción a 20 g de monoesferas Dowex y la posterior desorción con amonio en

5 etanol para obtener 1,09 g de (*R*)-2-amino-N1-(2-(4-metoxibenzamido)etil)-N4,N4-bis(3-((*Z*)-octadec-9-eniloxi)propil)succinamida. RMN ¹H en CDCl₃ (TMS como patrón interno), desplazamiento químico en ppm: 7,88 (d, 2H, Benz y 1H, NH), 7,64 (t, 1H, NH), 6,89 (d, 2H, Benz), 5,42-5,26 (m, 4H, 4xCH), 3,82 (s, 3H, CH₃), 3,65-3,49, (m, 4H, 2xCH₂), 3,42-3,28 (m, 12H, 6xCH₂ y 1H, CH), 2,99 (dd, 1H, CH₂), 2,71 (dd, 1H, CH₂), 2,10-1,92 (m, 8H, 4xCH₂ y 2H, NH₂), 1,85-1,67 (m, 4H, 2xCH₂), 1,60-1,47 (m, 4H, 2xCH₂), 1,28 (sa, 44H, 22xCH₂), 0,90 (t, 6H, 2xCH₃). EM: 947,9 [M+Na]⁺.

Ejemplo 5: Síntesis del ácido (41S)-1-amino-41-(3-((2,3-bis(tetradeciloxi)propil)amino)-3-oxopropil)-39-oxo-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-dodecaoxa-40-azadotetracontan-42-oico



10 (a) Síntesis de la resina Fmoc-Glu(DMA)-OtBu:

En un reactor SPPS de 100 ml se lavan 3,85 g de resina difenildiazometano (3,3 mmol) dos veces con 30 ml de DCM y se trata con una solución de 4,2 g de γ -2,3-bis(tetradeciloxi)propil-amida del ácido (2S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-glutámico (véase el ejemplo 2; 1,5 eq.; 5,0 mmol) en 30 ml de DCM durante toda la noche. La solución se filtra y la resina se lava con DCM cuatro veces. Para destruir finalmente el difenildiazometano que no ha reaccionado, la resina se trata con 125 μ l de ácido acético (0,5 eq.; 2,2 mmol) en 30 ml de DCM durante 15 minutos y se lava a continuación tres veces alternando con 30 ml de dimetilformamida e isopropanol. La resina se lava dos veces con éter diisopropílico y se seca durante toda la noche al vacío. Se obtienen 6,7 g del producto deseado (>100 % del teórico, rendimiento teórico de 6,5 g). La carga de la resina se determina a 0,49 mmol/g mediante medición UV del producto escindido Fmoc a 304 nm (carga máxima teórica: 0,51 mmol/g).

20 (b) Síntesis de la resina H-Glu-OtBu-NH-PEG11-Glu(DMA)-difenilmetilo:

La resina H-Glu-OtBu-NH-PEG11-Glu(DMA)-difenilmetilo se obtiene a través de síntesis en fase sólida convencional mediante la siguiente secuencia de reacciones:

- (1) escisión del grupo Fmoc de la resina Fmoc-Glu(DMA)-OtBu con piperidina en DMF,
- (2) condensación con Fmoc-NH-PEG11-COOH usando HBTU en DMF y DIPEA,
- 25 (3) escisión del grupo Fmoc de la resina Fmoc-NH-PEG11-Glu(DMA)-OtBu con piperidina en DMF.

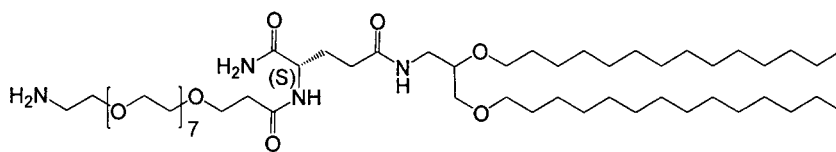
(c) Escisión y desprotección de la resina H-Glu-OtBu-NH-PEG11-Glu(DMA)-difenilmetilo:

El compuesto deseado puede obtenerse mediante escisión a partir de la resina mediante, por ejemplo, tratamiento con ácido trifluoroacético y triisopropilsilano.

Ejemplo 6: Preparación de liposomas recubiertos de anisamida

30 Se disuelven 470 mg de POPC, 60 mg de Col. y 13,5 mg de lípido anisamida (véase el ejemplo 4) en 750 μ l de etanol (96 %) a 55 °C y se inyecta en 4,25 ml de PBS a pH 7,4. La relación molar de los lípidos usados es de 77,99:18,83:1,02:0,27. Tras la extrusión a través de una membrana de policarbonato de 100 nm los liposomas tienen un tamaño medio de 110 nm con un PDI de 0,068. Según el análisis por HPLC el contenido de lípido anisamida era del 72 % del valor teórico.

35 **Ejemplo 7: Síntesis de NH₂-PEG₈-PA-Glu(DMA)-amida**



(a) Síntesis de la resina Fmoc-Glu(DMA)-Sieber: (véase el ejemplo 16).

(b) Síntesis de la resina NH₂-PEG₈-PA-Glu(DMA)-Sieber:

5 La resina NH₂-PEG₈-PA-Glu(DMA)-Sieber se obtiene a través de síntesis en fase sólida convencional mediante la siguiente secuencia de reacciones:

- (1) escisión del grupo Fmoc de la resina Fmoc-Glu(DMA)-Sieber con piperidina en DMF,
- (2) condensación con Fmoc-NH-PEG₈-PA usando HBTU en DMF y DIPEA y finalmente
- (3) escisión del grupo Fmoc de la resina Fmoc-NH-PEG₈-PA-Glu(DMA)-Sieber con piperidina en DMF.

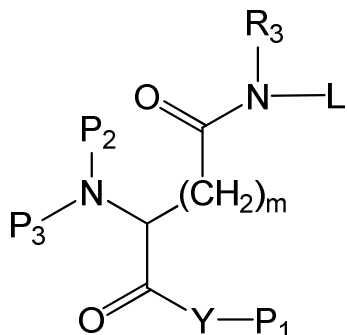
(c) Síntesis de NH₂-PEG₈-PA-Glu(DMA)-amida:

10 El producto se escinde de la resina NH₂-PEG₈-PA-Glu(DMA)-Sieber usando ácido trifluoroacético en diclorometano.

ESI-EM: monoisotópica $P_{M \text{ calc}} = 1034,8$, $P_M [M+H]^+ = 1035,9$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



I

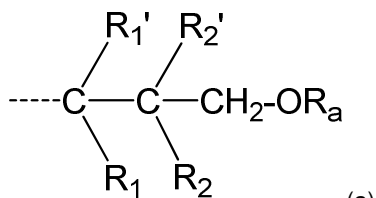
5 donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

10 L es un grupo de fórmula (a)



(a)

donde la línea discontinua representa el enlace a N,

R₁ representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_{b1},

R₁' representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_{b2},

15 R₂ representa H o un grupo de fórmula -CH₂-OR_c,

R₂' representa H o un grupo de fórmula -OR_d o -CH₂-OR_d,

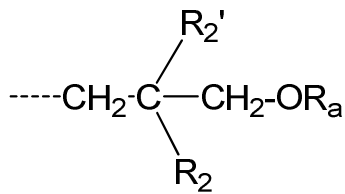
R₃ representa H o un grupo de fórmula -(CH₂)₂-OR_e o -(CH₂)₃-OR_e,

R_a, R_{b1}, R_{b2}, R_c, R_d, R_e representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

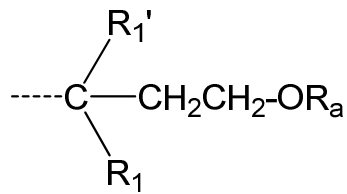
20 m es 1, 2 o 3,

con la condición de que al menos uno de R₁, R₁', R₂, R₂', R₃ no sea H.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es H, y L es un grupo de fórmula (b) o (c)



(b)



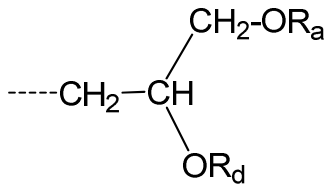
(c)

donde la línea discontinua representa el enlace a N,

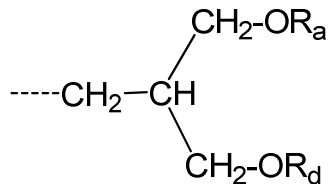
y P₁, P₂, P₃, Y, R₁, R₁', R₂, R₂', R_a y m son como se define en la reivindicación 1,

con la condición de que en la fórmula (b) de R₂ y R₂' no sea H, y en la fórmula (c) uno de R₁ y R₁' no sea H.

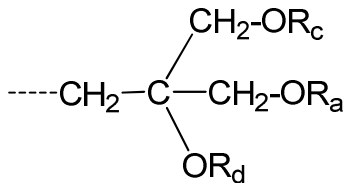
- 5 3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que L es un grupo de fórmula (b1), (b2), (b3) o (b4):



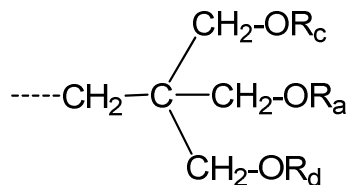
(b1)



(b2)



(b3)

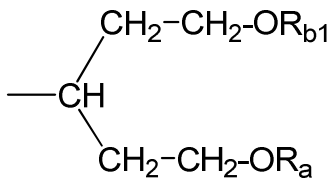


(b4)

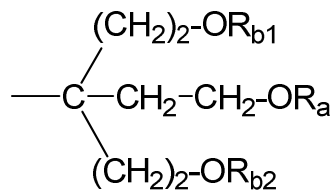
donde la línea discontinua representa el enlace a N, y

donde R_a, R_c y R_d son independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada.

- 10 4. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que L es un grupo de fórmula (c1) o (c2):



(c1)



(c2)

donde la línea discontinua representa el enlace a N, y

donde R_a , R_{b1} , R_{b2} son independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada.

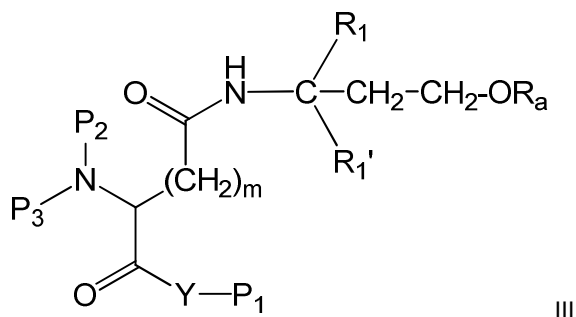
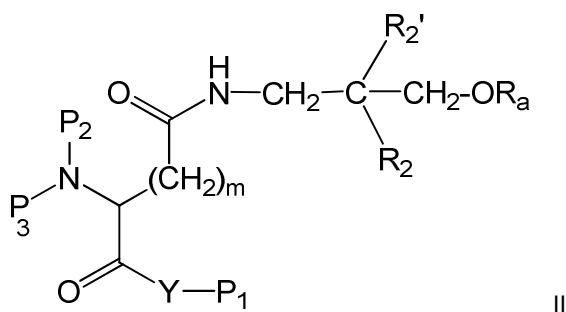
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R_1 , R_1' , R_2 , R_2' son H,

5 R_3 es un grupo de fórmula $-(CH_2)_2-OR_e$ o $-(CH_2)_3-OR_e$, y

P_1 , P_2 , P_3 , Y, R_a , R_e y m son como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula II o III



10

donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

P_1 representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

15

P_2 , P_3 representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P_2 y P_3 forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

R_1 representa H o un grupo de fórmula $-(CH_2)_2-OR_{b1}$,

R_1' representa H o un grupo de fórmula $-(CH_2)_2-OR_{b2}$,

R_2 representa H o un grupo de fórmula $-CH_2-OR_c$,

R_2' representa H o un grupo de fórmula $-OR_d$ o $-CH_2-OR_d$,

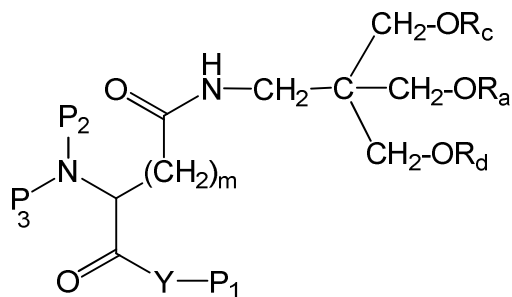
20

R_a , R_{b1} , R_{b2} , R_c , R_d representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

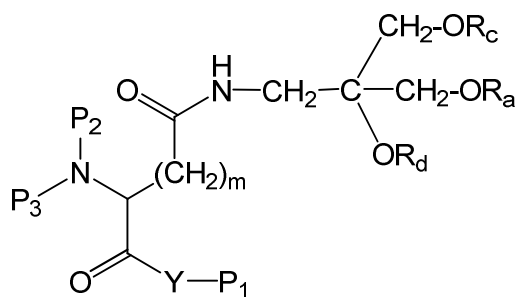
m es 1, 2 o 3,

con la condición de que en la fórmula II uno de R₂ y R₂' no sea H y en la fórmula III uno de R₁ y R₁' no sea H.

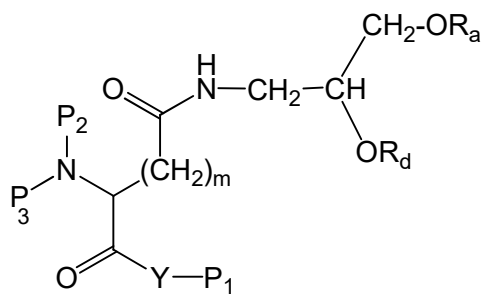
7. Un compuesto según la reivindicación 6 que tiene la fórmula IIa, IIb, IIc o IIId,



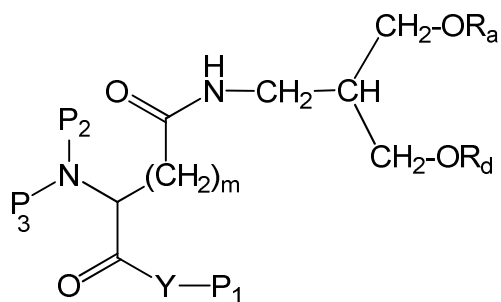
IIa



IIb



IIc



IIId

10

donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

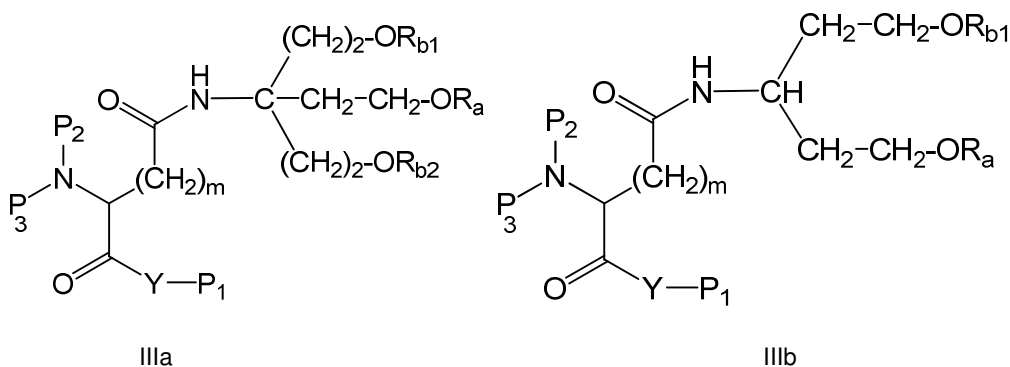
P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

5 R_a, R_c, R_d representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

m es 1, 2 o 3.

8. Un compuesto según la reivindicación 6 que tiene la fórmula IIIa o IIIb,



10 donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

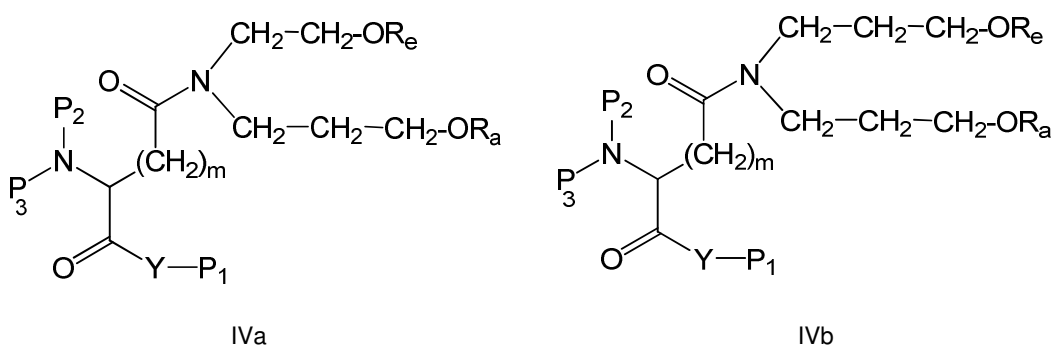
P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

15 R_a, R_{b1}, R_{b2} representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada,

m es 1, 2 o 3.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene las fórmulas IVa y IVb,



20

donde

Y representa O, N, S o un enlace covalente,

P₁ representa H, un grupo protector de Y o un grupo activador de Y o un grupo espaciador,

P₂, P₃ representan independientemente entre sí H, un grupo protector de amino o un grupo espaciador, o P₂ y P₃ forman, junto con el N al que están unidos, una estructura de anillo,

5 R_a, R_e representan independientemente entre sí una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, y

m es 1, 2 o 3.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_a, R_{b1}, R_{b2}, R_c, R_d, R_e son independientemente entre sí alquilo C(10-22), alquenilo C(10-22) o alquinilo C(10-22) lineal o ramificado.
- 10 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el alquenilo C(10-22) y el alquinilo C(10-22) tienen 1, 2, 3 o 4 enlaces insaturados, preferiblemente 1 o 2.
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos uno de P₁, P₂, P₃ es un grupo espaciador.
- 15 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el grupo espaciador se elige entre una cadena alqueno que además comprende uno o más de los grupos seleccionados entre las funciones cetona, éster, éter, amino, amida, amidina, carbamato o tiocarbamato, glicerol, urea, tiourea, enlaces dobles o anillos aromáticos.
14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que el grupo espaciador es polietilenglicol o un polietilenglicol con el extremo terminal protegido.
15. Un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un sistema de administración de fármacos o como sistema de despliegue de antígenos.
- 20 16. Composición vesicular que comprende al menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, opcionalmente mezclado con uno o más compuestos distintos formadores de vesículas.
17. Composición vesicular según la reivindicación 16, en la que la composición vesicular es un liposoma, una micela o una nanopartícula.
- 25 18. Un kit que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 a 14 o una composición vesicular según las reivindicaciones 16 o 17.