(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 799 409**

(51) Int. CI.:

C07C 229/12 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2015 PCT/JP2015/072344**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16021683**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2015 E 15829025 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3178807**

(54) Título: **Lípido catiónico**

(30) Prioridad:

07.08.2014 JP 2014161718

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2020

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

(72) Inventor/es:

HOASHI YASUTAKA

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Lípido catiónico

Campo técnico

La presente invención se refiere a un lípido catiónico que permite la introducción de ingredientes activos, en particular, ácidos nucleicos, en diversas células, tejidos u órganos. La presente invención se refiere además a partículas lipídicas que contienen dicho lípido catiónico o a composiciones que contienen un ingrediente activo y dicho lípido catiónico.

Antecedentes de la invención

En tiempos recientes, se ha llevado a cabo de forma intensiva una investigación y desarrollo de medicamentos de ácido nucleico, que contienen ácidos nucleicos como ingrediente activo. Se han realizado multitud de investigaciones, por ejemplo, con medicamentos de ácido nucleico que comprenden ácidos nucleicos tales como ARNsi, ARNmi, oligonucleótido mímico o antisentido de ARNmi, que presentan una acción resolutiva una acción supresora de la función contra un ARNm diana. Adicionalmente, se han llevado a cabo investigaciones sobre medicamentos de ácido nucleico para expresar una proteína diana en células. En relación con esta investigaciones y desarrollo, se han estado desarrollando tecnologías para introducir ácidos nucleicos con una alta eficacia en células, tejidos u órganos como tecnologías de sistemas de administración de fármaco (DDS, del inglés “drug delivery systems”).

Como las tecnologías DDS mencionadas, tradicionalmente se ha conocido una tecnología que introduce ácidos nucleicos en células después de mezclar el ácido nucleico y lípidos para formar un complejo a través de dicho complejo. Como lípidos usados para formar el complejo mencionado, tradicionalmente se han conocido lípidos catiónicos, lípidos poliméricos hidrofílicos o lípidos colaboradores. Como los lípidos catiónicos mencionados anteriormente, se conocen compuestos descritos en la bibliografía de patentes 1 a 5.

Referencias de la técnica anterior

Bibliografía de patentes

[Bibliografía 1] WO03/102150, folleto.
[Bibliografía 2] WO2011/153493, folleto.
[Bibliografía 3] WO2013/126803, folleto.
[Bibliografía 4] WO2012/054365, folleto.
[Bibliografía 5] WO2010/054401, folleto.

Sumario de la invención

Problema planteado

Es de esperar que los lípidos catiónicos que permiten la introducción de ácidos nucleicos en células con una alta eficiencia contribuyan a la creación de medicamentos de ácido nucleico, que son beneficiosos para ejercer un efecto farmacológico y proporcionar seguridad (baja toxicidad). Adicionalmente, es de esperar que los lípidos catiónicos que permiten la introducción de ácidos nucleicos en células permitan la creación de medicamentos de ácido nucleico para diversas enfermedades que se dan en varios tejidos. Sin embargo, hasta la fecha, todavía no se ha descubierto ninguno que satisfaga suficientemente estos objetivos.

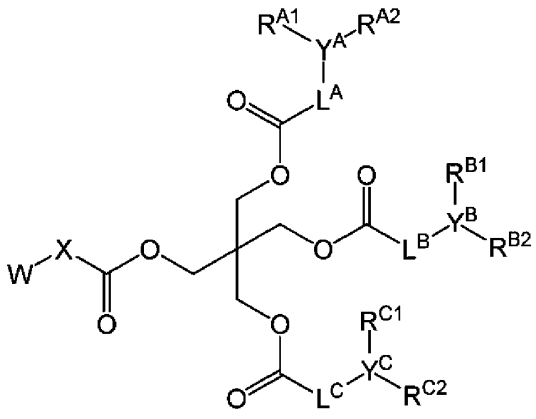
El objetivo de la presente invención reside en proporcionar una tecnología que permita la introducción de un ingrediente activo, en particular, ácidos nucleicos, con una elevada eficiencia en células, y los lípidos catiónicos usados para ello. Adicionalmente, de un punto de vista diferente, el objetivo de la presente invención reside en proporcionar una tecnología que permita la introducción de un ingrediente activo, en particular, ácidos nucleicos, en células, y los compuestos usados para ello.

Medios para resolver el problema

Habiendo realizado un estudio a fin de resolver el problema mencionado, los inventores descubrieron que el problema anterior podía resolverse usando compuestos representados por la siguiente fórmula o por una sal de los mismos para completar la presente invención. Es decir, la presente invención se refiere al menos a la invención indicada a continuación:

[1] Un compuesto representado por la fórmula:

[quím. 1]



donde,

W denota la fórmula $-NR^1R^2$ o la fórmula $-N^+R^3R^4R^5(Z^-)$;
R^1 y R^2 denotan, cada uno de forma independiente, un grupo alquilo C_{1-4} o un átomo de hidrógeno;
R^3, R^4 y R^5 denotan, cada uno de forma independiente, un grupo alquilo C_{1-4};
Z^- denota un ion negativo;
X denota un grupo alquileno C_{1-6} que puede estar sustituido;
Y^A, Y^B e Y^C denotan, cada uno de forma independiente, un grupo metino que puede estar sustituido;
L^A, L^B y L^C denotan, cada uno de forma independiente, un grupo metileno que puede estar sustituido o un enlace; y
R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2} denotan, cada uno de forma independiente, un grupo alquilo C_{4-10} que puede estar sustituido] o una sal del mismo (En la presente descripción, se puede usar la abreviatura “compuesto (I)” o “el presente compuesto inventivo”).

[2] El compuesto según la descripción anterior de [1] o una sal del mismo, donde

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son un grupo metilo;
Z^- es un ion haluro;
X es un grupo etileno, un grupo trimetileno o un grupo tetrametileno;
Y^A, Y^B e Y^C son un grupo metino;
L^A, L^B y L^C son, cada uno de forma independiente, un enlace o un grupo metileno; y
R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2} son, cada uno de forma independiente, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo.

[3] El compuesto según [1], que es 2-pentilheptanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((2-pentilheptanoil) oxi)metil)propilo o una sal del mismo.

[4] El compuesto según [1], que es 3-pentiloctanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil) oxi)metil)propilo o una sal del mismo.

[5] El compuesto según [1], que es una sal de N,N,N-trimetil-5-oxo-5-(3-((3-pentiloctanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propoxi)pentano-1-aminio y un ion negativo.

[6] Una partícula lipídica que contiene el compuesto o una sal del mismo según las descripciones anteriores [1]-[5].

[7] Una composición que contiene un ingrediente activo y el compuesto o una sal del mismo según las descripciones anteriores [1]-[5].

[8] La composición según la descripción anterior [7], donde el ingrediente activo es un ácido nucleico.

[9] La composición según la descripción anterior [8], donde el ácido nucleico es ARNsi o ARNm.

Efecto de la invención

Mediante la presente invención, se podría introducir con éxito un ingrediente activo, en particular, ácidos nucleicos, en células, tejidos u órganos con una eficiencia excelente. Adicionalmente, mediante la presente invención, se podría introducir con éxito un ingrediente activo (en particular, ácidos nucleicos) en diversas células, tejidos u órganos (p.ej., células hepáticas, cancerosas, adiposas, de médula ósea, hematopoyéticas). Mediante la presente invención, se podría obtener con éxito un medicamento o un agente de investigación para introducir un ingrediente activo (en

particular, ácidos nucleicos) en diversas células, tejidos u órganos. Además, mediante la presente invención, si el ingrediente activo ha sido introducido en las células, tejidos u órganos, se dispone de una elevada eficiencia de expresión para la actividad (p.ej., efecto farmacológico) del ingrediente activo.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria se describe detalladamente el compuesto de la presente invención, un método para producir el mismo y el uso del mismo.

La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria se describe a continuación con detalle. A menos que se especifique lo contrario, cada sustituyente tiene la definición incluida a continuación.

En la presente memoria, los ejemplos de “átomo de halógeno” incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria, los ejemplos de “grupo alquilo C_{1-6}” incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquilo C_{1-6} que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen, metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquenilo C_{2-6}" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquinilo C_{2-6}" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10}" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo cicloalquilo C_{3-10} opcionalmente halogenado” incluyen un grupo cicloalquilo C_{3-10} que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo cicloalquenilo C_{3-10}" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo arilo C_{6-14}" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo aralquilo C_{7-16}" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6}" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C_{1-6} que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C_{3-10}" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6}" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado” incluyen un grupo alquiltio C_{1-6} que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo C_{1-6}" incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo y heptanoilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquil-carbonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoilo, butanoilo pentanoilo y hexanoilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo aril-carbonilo C_{6-14}" incluyen benzoilo, 1-naftoilo y 2-naftoilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-6}" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo y N-etil-N-metilcarbamoilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo mono- o di-aralquil carbamoilo C_{7-16}" incluyen bencilcarbamoilo y fenetilcarbamoilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6}" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} que presenta opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos del mismo incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo arilsulfonilo C_{6-14}" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.

En la presente memoria, los ejemplos del “sustituyente” incluyen un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente, un grupo heterocíclico sustituido opcionalmente, un grupo acilo, un grupo amino sustituido opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo tiocarbamoilo sustituido opcionalmente, un grupo sulfamoilo sustituido opcionalmente, un grupo hidroxi sustituido opcionalmente, un grupo sulfanilo (SH) sustituido opcionalmente y un grupo sililo sustituido opcionalmente.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo hidrocarbonado” (que incluye “grupo hidrocarbonado” de “grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente) incluyen un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo alquinilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16}.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente” incluyen un grupo hidrocarbonado que presenta opcionalmente sustituyente(s) seleccionado(s) del siguiente grupo A de sustituyentes.

Grupo A de sustituyentes

(1) un átomo de halógeno,
(2) un grupo nitro,
(3) un grupo ciano,
(4) un grupo oxo,
(5) un grupo hidroxi,
(6) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(7) un grupo ariloxi C_{6-14} (p.ej., fenoxi, naftoxi),
(8) un grupo aralquiloxi C_{7-16} (p.ej., benciloxi),
(9) un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridiloxi),
(10) un grupo heterocicliloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p.ej., morfoliniloxi, piperidiniloxi),
(11) un grupo alquil-carboniloxi C_{1-6} (p.ej., acetoxi, propanoiloxi),
(12) un grupo aril-carboniloxi C_{6-14} (p.ej., benzoiloxi, 1-nafotiloxi, 2-naftoiloxi),
(13) un grupo alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (p.ej., metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi),
(14) un grupo mono- o di-alquil carbamoiloxi C_{1-6} (p.ej., metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi),
(15) un grupo aril-carbamoiloxi C_{6-14} (p.ej., fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi),
(16) un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., nicotinoiloxi),
(17) un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p.ej., morfolinilcarboniloxi,

piperidinilcarboniloxi),
(18) un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} opcionalmente halogenado (p.ej., metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi),
(19) un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C_{1-6} (p.ej., fenilsulfoniloxi, toluenosulfoniloxi),
(20) un grupo alquiltio C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,
(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,
(23) un grupo formilo,
(24) un grupo carboxi,
(25) un grupo alquil-carbonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(26) un grupo aril-carbonilo C_{6-14},
(27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,
(28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
(29) un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6},
(30) un grupo ariloxi-carbonilo C_{6-14} (p.ej., feniloxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo),
(31) un grupo aralquiloxi-carbonilo C_{7-16} (p.ej., benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo),
(32) un grupo carbamoilo,
(33) un grupo tiocarbamoilo,
(34) un grupo mono- o di-alquil carbamoilo C_{1-6},
(35) un grupo aril-carbamoilo C_{6-14} (p.ej., fenilcarbamoilo),
(36) un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
(37) un grupo heterociclilcarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (p.ej., morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
(38) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(39) un grupo arilsulfonilo C_{6-14},
(40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
(41) un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(42) un grupo arilsulfinilo C_{6-14} (p.ej., fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
(43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
(44) un grupo amino,
(45) un grupo mono- o di-alquilamino C_{1-6} (p.ej., metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
(46) un grupo mono- o di-arilamino C_{6-14} (p.ej., fenilamino),
(47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilamino),
(48) un grupo aralquilamino C_{7-16} (p.ej., bencilamino),
(49) un grupo formilamino,
(50) un grupo alquil-carbonilamino C_{1-6} (p.ej., acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
(51) un grupo (alquil C_{1-6})(alquil-carbonil C_{1-6})amino (p.ej., N-acetil-N-metilamino),
(52) un grupo aril-carbonilamino C_{6-14} (p.ej., fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
(53) un grupo alcoxi-carbonilamino C_{1-6} (p.ej., metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino),
(54) un grupo aralquiloxi-carbonilamino C_{7-16} (p.ej., benciloxicarbonilamino),
(55) un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (p.ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
(56) un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C_{1-6} (p.ej., fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
(57) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado,
(58) un grupo alquenilo C_{2-6},
(59) un grupo alquinilo C_{2-6},
(60) un grupo cicloalquilo C_{3-10},
(61) un grupo cicloalquenilo C_{3-10} y
(62) un grupo arilo C_{6-14}.

El número de los sustituyentes mencionados anteriormente en el “grupo hidrocarbonado sustituido opcionalmente” es, por ejemplo, de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo heterocíclico” (que incluye “grupo heterocíclico” de “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido”) incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (ii) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, cada uno conteniendo, como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático” (que incluye el “grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros”) incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del “grupo heterocíclico aromático” incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazoilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y

grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi- o tri-cíclicos) condensados de 8 a 14 miembros tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.

En la presente memoria, los ejemplos de “grupo heterocíclico no aromático” (que incluye “grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros”) incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

Los ejemplos preferibles del “grupo heterocíclico no aromático” incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y

grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (preferiblemente bi- o tri-cíclicos) condensados de 9 a 14 miembros tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobencisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzacepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.

En la presente memoria, los ejemplos preferibles del “grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros” incluyen quinuclidinilo y 7-azabiciclo[2.2.1]heptanilo.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno” incluyen un “grupo heterocíclico” que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” incluyen un grupo heterocíclico que opcionalmente presenta sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo A de sustituyentes mencionado anteriormente.

El número de sustituyentes del “grupo heterocíclico opcionalmente sustituido” es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo acilo” incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, que presenta cada uno opcionalmente “1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo cicloalquenilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente halogenado, un grupo hidroxi, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo”.

Los ejemplos del “grupo acilo” también incluyen un grupo hidrocarbonado-sulfonilo, un grupo heterociclilsulfonilo, un grupo hidrocarbonado-sulfinilo y un grupo heterociclilsulfinilo.

En la presente memoria, el grupo hidrocarbonado-sulfonilo significa un grupo hidrocarbonado unido a un grupo sulfonilo, el grupo heterociclilsulfonilo significa un grupo heterocíclico unido a un grupo sulfonilo, el grupo hidrocarbonado-sulfinilo significa un grupo hidrocarbonado unido a un grupo sulfinilo y el grupo heterociclilsulfinilo significa un grupo heterocíclico unido a un grupo sulfinilo.

Los ejemplos preferibles del “grupo acilo” incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil-carbonilo C1-6, un grupo alquenil-carbonilo C_{2-6} (p.ej., crotonoilo), un grupo cicloalquil-carbonilo C_{3-10} (p.ej., ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenil-carbonilo C_{3-10} (p.ej., 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbonilo

aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo ariloxi-carbonilo C_{6-14} (p.ej., feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo), un grupo aralquiloxi-carbonilo C_{7-16} (p.ej., benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6}, un grupo mono- o di-alquenil-carbamoilo C_{2-6} (p.ej., dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{3-10} (p.ej., ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbamoilo C_{6-14} (p.ej., fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-tiocarbamoilo C_{1-6} (p.ej., metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil-tiocarbamoilo C_{2-6} (p.ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-tiocarbamoilo C_{3-10} (p.ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-tiocarbamoilo C_{6-14} (p.ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di- aralquil-tiocarbamoilo C_{7-16} (p.ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo heterocicliltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo C_{1-6} (p.ej., metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6}, un grupo arilsulfonil C_{6-14}, un grupo fosfono y un grupo mono- o di-alquil-fosfono C_{1-6} (p.ej., dimetilfosfono, dietilfosfono, diisopropilfosfono, ditubitlfosfono).

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo amino sustituido opcionalmente” incluyen un grupo amino que opcionalmente presenta “1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6}, un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo C_{6-14}, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes”.

Los ejemplos preferidos del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono- o di-(alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado)-amino (p.ej., metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono- o di-alquenilamino C_{2-6} (p.ej., dialilamino), un grupo mono- o di-cicloalquilamino C_{3-10} (p.ej., ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono- o di-arilamino C_{6-14} (p.ej., fenilamino), un grupo mono- o di-aralquil-amino C_{7-16} (p.ej., bencilamino, dibencilamino), un grupo mono- o di-(alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado)-carbonilamino (p.ej., acetilamino, propionilamino), un grupo mono- o di-aril-carbonilamino C_{6-14} (p.ej., benzoilamino), un grupo mono- o di-aralquil-carbonilamino C_{7-16} (p.ej., bencilcarbonilamino), un grupo mono- o di-heterociclilcarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono- o di-heterociclilcarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (p.ej., piperidinilcarbonilamino), un grupo mono- o di-alcoxi-carbonilamino C_{1-6} (p.ej., terc-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6})-amino (p.ej., metilcarbamoilo), un grupo (mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16})-amino (p.ej., bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C_{1-6} (p.ej., metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C_{6-14} (p.ej., fenilsulfonilamino), un grupo (alquilo C_{1-6})(alquil-carbonilo C_{1-6})-amino (p.ej., N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquilo C_{1-6})(aril-carbonilo C_{6-14})-amino (p.ej., N-benzoil-N-metilamino).

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo carbamoilo opcionalmente sustituido” incluyen un grupo carbamoilo que opcionalmente presenta “1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6} y un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes”.

Los ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6}, un grupo mono- o di-alquenil-carbamoilo C_{2-6} (p.ej., dialilcarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-carbamoilo C_{3-10} (p.ej., ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbamoilo C_{6-14} (p.ej., fenilcarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, un grupo mono- o di-alquilo-carbonil-carbamoilo C_{6-14} (p.ej., benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilcarbamoilo).

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo tiocarbamoilo sustituido opcionalmente” incluyen un grupo tiocarbamoilo que opcionalmente presenta “1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6} y un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes”.

Los ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-tiocarbamoilo C_{1-6} (p.ej., metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimetiltiocarbamoilo,

dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquenil-tiocarbamoilo C_{2-6} (p.ej., dialiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-tiocarbamoilo C_{3-10} (p.ej., ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-tiocarbamoilo C_{6-14} (p.ej., feniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-tiocarbamoilo C_{7-16} (p.ej., benciltiocarbamoilo, fenetiltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-alquil-carbonil-tiocarbamoilo C_{1-6} (p.ej., acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbonil-tiocarbamoilo C_{6-14} (p.ej., benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterocicliltiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo sulfamoilo sustituido opcionalmente" incluyen un grupo sulfamoilo que opcionalmente presenta "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6} y un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes"

Los ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquil-sulfamoilo C_{1-6} (p.ej., metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquenil-sulfamoilo C_{2-6} (p.ej., dialilsulfamoilo), un grupo mono- o di-cicloalquil-sulfamoilo C_{3-10} (p.ej., ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril-sulfamoilo C_{6-14} (p.ej., fenilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aralquil-sulfamoilo C_{7-16} (p.ej., bencilsulfamoilo, fenetilsulfamoilo), un grupo mono- o di-alquil-carbonil-sulfamoilo C_{1-6} (p.ej., acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono- o di-aril-carbonil-sulfamoilo C_{6-14} (p.ej., benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridilsulfamoilo).

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo hidroxi sustituido opcionalmente" incluyen un grupo hidroxilo que opcionalmente presenta "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14}, un grupo aralquil-carbonilo C_{7-16}, un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxi-carbonilo C_{1-6}, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquil-carbamoilo C_{1-6}, un grupo mono- o di-aralquil-carbamoilo C_{7-16}, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} y un grupo arilsulfonilo C_{6-14}, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes"

Los ejemplos preferibles del grupo hidroxi opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C_{1-6}, un grupo alqueniloxi C_{2-6} (p.ej., aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C_{3-10} (p.ej., ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C_{6-14} (p.ej., fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi C_{7-16} (p.ej., benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil-carboniloxi C_{1-6} (p.ej., acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pivaloiloxi), un grupo aril-carboniloxi C_{6-14} (p.ej., benzoiloxi), un grupo aralquil-carboniloxi C_{7-16} (p.ej., bencilcarboniloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., nicotinoiloxi), un grupo heterociclilcarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (p.ej., piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi-carboniloxi C_{1-6} (p.ej., terc-butoxicarboniloxi), un grupo heterocicliloxi aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil-carbamoiloxi C_{1-6} (p.ej., metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil-carbamoiloxi C_{7-16} (p.ej., bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C_{1-6} (p.ej., metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C_{6-14} (p.ej., fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que opcionalmente presenta "un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14}, un grupo aralquilo C_{7-16}, un grupo alquil-carbonilo C_{1-6}, un grupo aril-carbonilo C_{6-14} y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del "grupo A de sustituyentes" y un grupo sulfanilo halogenado.

Los ejemplos preferibles del grupo sulfanilo sustituido opcionalmente incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C_{1-6}, un grupo alqueniltio C_{2-6} (p.ej., aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C_{3-10} (p.ej., ciclohexiltio), un grupo ariltio C6-14 (p.ej., feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C7-16 (p.ej., ciclohexiltio), un grupo alquil-carboniltio C_{1-6} (p.ej., acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril-carboniltio C_{6-14} (p.ej., benzoiltio), un grupo heterocicliltio aromático de 5 a 14 miembros (p.ej., piridiltio) y un grupo tio halogenado (p.ej., pentafluorotio).

En la presente memoria, los ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que opcionalmente presenta "de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C_{1-6}, un grupo alquenilo C_{2-6}, un grupo cicloalquilo C_{3-10}, un grupo arilo C_{6-14} y un grupo aralquilo C_{7-16}, cada uno de los cuales opcionalmente presenta de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo A de sustituyentes".

Los ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquilsililo C_{1-6} (p.ej., trimetilsililo, terc-butil(dimetil)sililo).

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquileno C1-6” incluyen -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(C_2H_5)$-, -$CH(C_3H_7)$-, -$CH(CH(CH_3)_2)$-, -$(CH(CH_3))_2$-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)$-CH_2-, -CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$- y -$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-CH_2-.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquileno C_{2-6}" incluyen -CH=CH-, -CH_2-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-, -$C(CH_3)_2$-CH=CH-, -CH=CH-$C(CH_3)_2$-, -CH_2-CH=CH-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2- y -CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquinileno C_{2-6}" incluyen -C≡C-, -CH_2-C≡C-, -C≡C-CH_2-, -$C(CH_3)_2$-C≡C-, -C≡C-$C(CH_3)_2$-, -CH_2-C≡C-CH_2-, -CH_2-CH_2-C≡C-, -C≡C-CH_2-CH_2-, -C≡C-C≡C-, -C≡C-CH_2-CH_2-CH_2- y -CH_2-CH_2-CH_2-C≡ C-.

En la presente memoria, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado" incluyen a anillo hidrocarbonado aromático C_{6-14}, un cicloalcano C_{3-10} y un cicloalqueno C_{3-10}.

En la presente memoria, los ejemplos del "anillo hidrocarbonado aromático C_{6-14}" incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria, los ejemplos del "cicloalcano C_{3-10}" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexno, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria, los ejemplos del "cicloalqueno C_{3-10}" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, cicloheptano y cicloocteno.

En la presente memoria, los ejemplos del "heterociclo" incluyen un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático, conteniendo cada uno de ellos, como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

En la presente memoria, los ejemplos del “heterociclo aromático” incluyen un heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del “heterociclo aromático” incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y

heterociclos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi- o tri-cíclicos) condensados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, tiazolopirimidina, pirazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-b]tiofeno, fenoxatiin, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina y similares.

En la presente memoria, los ejemplos del “heterociclo no aromático” incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomos constituyentes del anillo además de los átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Los ejemplos preferibles del “heterociclo no aromático” incluyen heterociclos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepanina, diazepan, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares, y

heterociclos no aromáticos policíclicos (preferiblemente bi- o tri-cíclicos) condensados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofurano, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidronafto[2,3-b]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-c]piridina, tetrahidrobenzazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina y similares.

En la presente memoria, los ejemplos del “heterociclo que contiene nitrógeno” incluyen un “heterociclo” que contiene al menos un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquilo C_{1-4}” incluyen el grupo alquilo cuyo número de átomos de carbono es de uno a cuatro de entre los mostrados como ejemplo anteriormente para grupo alquilo C_{1-6}.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquilo C_{1-4}” incluyen el grupo alquilo cuyo número de átomos de carbono es de cuatro o más de entre los mostrados como ejemplo anteriormente para el grupo alquilo C_{1-6}, y heptilo, octilo, nonilo y decilo.

En la presente memoria, los ejemplos del “grupo alquileno C1-6” incluyen -CH_2-, -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$(CH_2)_6$-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(C_2H_5)$-, -$CH(C_3H_7)$-, -$CH(CH(CH_3)_2)$-, -$(CH(CH_3))_2$-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)$-CH_2-, -CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-CH_2-.

En la presente memoria, “un grupo alquilo C_{4-10} opcionalmente sustituido” incluye un grupo alquilo C_{4-10} que opcionalmente presenta un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo A de sustituyentes anterior.

En la presente memoria, “un grupo alquileno C_{1-6} opcionalmente sustituido” incluye un grupo alquileno C_{1-6} que presenta un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo A de sustituyentes anterior.

En la presente memoria, “un grupo metino opcionalmente sustituido” incluye un grupo metino que presenta un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo A de sustituyentes anterior.

En la presente memoria, “un grupo metileno opcionalmente sustituido” incluye un grupo metileno que presenta un sustituyente(s) seleccionado(s) del grupo A de sustituyentes anterior.

Los ejemplos preferidos de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, Z^-, X, Y^A, Y^B, Y^C, L^A, L^B, L^C, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2} en el compuesto representado por la anterior fórmula general se enumeran a continuación.

R^1 preferiblemente es un grupo alquilo C_{1-4} y más preferiblemente un grupo metilo.

R^2 preferiblemente es un grupo alquilo C_{1-4} y más preferiblemente un grupo metilo.

R^3 preferiblemente es un grupo metilo.

R^4 preferiblemente es un grupo metilo.

R^5 preferiblemente es un grupo metilo.

Como Z^- es preferible un ion negativo farmacéuticamente aceptable, del cual los ejemplos adecuados que pueden enumerarse son: un ion haluro (un ion fluoruro, ion cloruro, ion bromuro e ion yoduro); un ion negativo de ácido inorgánico seleccionado del grupo que consiste en un ion nitrato, ion sulfato, ion fosfato, un ion negativo de ácido orgánico seleccionado de un grupo que consiste en un ion formiato, ion acetato, ion trifluoroacetato, ion ftalato, ion fumarato, ion oxalato, ion tartrato, ion citrato, ion succinato, ion maleato, ion metanosulfonato, ion bencenosulfonato, ion p-toluenosulfonato, y un ion negativo de aminoácido ácido seleccionado de un grupo que consiste en un ion aspartato y un ion glutamato. Más preferiblemente, Z^- es un ion haluro (en particular, un ion yoduro).

X preferiblemente es un grupo alquileno C_{1-6} y más preferiblemente un grupo etileno, grupo trimetileno o grupo tetrametileno.

Y^A preferiblemente es un grupo metino.

Y^B preferiblemente es un grupo metino.

Y^C preferiblemente es un grupo metino.

L^A preferiblemente es un enlace o grupo metileno.

L^B preferiblemente es un enlace o grupo metileno.

L^C preferiblemente es un enlace o grupo metileno.

R^{A1} preferiblemente es un grupo alquilo C_{4-10} y más preferiblemente un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

R^{A2} preferiblemente es un grupo alquilo C_{4-10} y más preferiblemente un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

R^{B1} preferiblemente es un grupo alquilo C_{4-10} y más preferiblemente un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

R^{B2} preferiblemente es un grupo alquilo C_{4-10} y más preferiblemente un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

R^{C1} preferiblemente es un grupo alquilo C_{4-10} y más preferiblemente un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

R^{C2} preferiblemente es un grupo alquilo C_{4-10} y más preferiblemente un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

Como ejemplos adecuados del compuesto (I), se pueden enumerar los siguientes:

Compuesto (A):

Compuesto (I) en el que

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son un grupo metilo;

Z^- es un ion haluro (en particular, un ion yoduro);
X es un grupo etileno, grupo trimetileno o un grupo tetrametileno;
Y^A, Y^B e Y^C son un grupo metino;
L^A, L^B y L^C, cada uno de forma independiente respecto a los otros, son un enlace o un grupo metileno;
R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2}, cada uno de forma independiente respecto a los otros, son un grupo butilo, grupo pentilo o grupo hexilo.

Compuesto (B):

Compuesto (A) en el que W es la fórmula $-NR^1R^2$.

Compuesto (C):

Compuesto (A) en el que

W es la fórmula $-N^+R^3R^4R^5(Z^-)$;
Z^- es un ion yoduro;
X es un grupo tetrametileno;
R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2} son un grupo pentilo.

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

Los ejemplos preferidos de sales con bases inorgánicas incluyen: sales de metal alcalino tal como sal de sodio o sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tal como sal de calcio y sal de magnesio; y sal de aluminio y sal de amonio.

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

Los ejemplos preferidos de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

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

Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina u ornitina.

Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos ácidos incluyen sales con ácido aspártico o ácido glutámico.

"Ingrediente activo" tal como se usa en la presente invención significa una sustancia que presenta actividad biológica o farmacológica, lo que significa, en concreto, sustancias útiles para uso farmacéutico o para uso dirigido a investigación. Como ingredientes activos, por ejemplo, se pueden mencionar los ácidos nucleicos.

"Ácido nucleico" puede ser cualquier molécula, siempre que sea un nucleótido o una molécula resultante de la polimerización de un nucleótido o una molécula funcionalmente equivalente al nucleótido; por ejemplo se puede mencionar ARN, que es un polímero de ribonucleótido, ADN, que es un polímero de desoxirribonucleótido, un polímero mixto de un ribonucleótido y desoxirribonucleótido, y un polímero de nucleótido, que incluye un análogo de nucleótido; además, el ácido nucleico puede ser un polímero de nucleótido que comprende un derivado de ácido nucleico. Adicionalmente, el ácido nucleico puede ser un ácido nucleico de cadena sencilla o un ácido nucleico de cadena doble. Los ácidos nucleicos de cadena doble comprenden ácidos nucleicos de cadena doble en los que una cadena se hibrida con la otra cadena en condiciones de severidad.

El análogo de nucleótido puede ser cualquier molécula, siempre que sea una molécula preparada modificando un ribonucleótido, un desoxirribonucleótido, ARN o ADN a fin de mejorar su resistencia a nucleasa, para estabilizar la misma, para aumentar su afinidad por un ácido nucleico de cadena complementaria, para aumentar su permeabilidad de celda, o para visualizar la misma, en comparación con el ARN o ADN. El análogo de nucleótido puede ser una molécula natural o una molécula no natural; por ejemplo, se puede mencionar un análogo de nucleótido modificado en su resto sacárido, un análogo de nucleótido modificado en el enlace diéster de ácido fosfórico, etc.

El análogo de nucleótido modificado en el resto sacárido del mismo puede ser uno cualquiera, siempre que se haya añadido cualquier sustancia estructural química o se haya sustituido por una porción o por la totalidad de la estructura química del sacárido del nucleótido; los ejemplos del mismo que pueden mencionarse son un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-metilrribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-propilribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-metoxietoxirribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-metoxietilribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-[2-(guanidio)etil]ribosa, un análogo de nucleótido sustituido por 2'-O-fluororribosa, un ácido nucleico puenteado (BNA, del inglés "brigded nucleic acid") que tiene dos estructuras cíclicas como resultado

de la introducción de una estructura de puente en el resto de sacárido, más específicamente un ácido nucleico bloqueado (LNA, del inglés "locked nucleic acid") donde el átomo de oxígeno de la posición 2' y el átomo de carbono de la posición 4' han sido enlazados por un puente de metileno, y un ácido nucleico con puente de etileno) (ENA) [Nucleic Acid Research, 32, e175 (2004)]. Adicionalmente, se pueden mencionar un ácido nucleico peptídico (PNA) [Acc. Chem. Res., 32, 624 (1999)], un ácido nucleico de oxipéptido (OPNA) [J. Am. Chem. Soc., 123, 4653 (2001)], y un ácido ribonucleico peptídico (PRNA) [J. Am. Chem. Soc., 122, 6900 (2000)], etc.

El análogo de nucleótido modificado en el enlace diéster de ácido fosfórico puede ser cualquiera, siempre que cualquier sustancia química opcional se haya añadido a, o sustituido por, una porción o la totalidad de la estructura química del enlace diéster de ácido fosfórico del nucleótido; los ejemplos del mismo que pueden mencionarse son un análogo de nucleótido sustituido por un enlace fosforotioato, un análogo de nucleótido sustituido por un enlace de fosfoamidato N3'-P5' [SAIBO KOGAKU, 16, 1463-1473 (1997)] [RNAi Method and Antisense Method, Kodansha (2005)], etc.

El derivado de ácido nucleico puede ser cualquier molécula, siempre que sea una molécula preparada mediante la adición de otra sustancia química al ácido nucleico a fin de mejorar su resistencia a nucleasa, estabilizar la misma, aumentar la afinidad de la misma por un ácido nucleico de cadena complementaria, aumentar su permeabilidad celular, o visualizar la misma, en comparación con el ácido nucleico; los ejemplos del mismo que pueden mencionarse son un derivado conjugado de 5'-poliamina, un derivado conjugado de colesterol, un derivado conjugado de esteroide, un derivado conjugado de ácido biliar, un derivado conjugado de vitamina, un derivado conjugado de Cy5, un derivado conjugado de Cy3, un derivado conjugado de 6-FAM, un derivado conjugado de biotina, etc.

El ingrediente activo preferiblemente es un ácido nucleico; como ejemplos específicos del ácido nucleico, se pueden mencionar, por ejemplo, ARNsi, ARNmi, mímico de ARNmi, oligonucleótido antisentido, ribozima, ARNm, ácido nucleico señuelo, ingrediente activo de aptámero. Como ácido nucleico, es preferible ARNsi o ARNm.

En la presente invención, "ARNsi" es un ARN de cadena doble que tiene de 10 a 30 bases, preferiblemente de 15 a 20 bases, o un análogo del mismo, incluyendo también aquellos que tienen una secuencia complementaria. El ARNsi preferiblemente tiene en el extremo 3' de 1 a 3 bases, más preferiblemente un saliente de dos bases. La porción de secuencia complementaria puede ser completamente complementaria o puede comprender una base no complementaria; la parte de secuencia complementaria preferiblemente es completamente complementaria.

En la presente invención, "ARNm" significa un ARN que comprende una secuencia de bases traducible en una proteína.

En la presente invención, el compuesto (I) se puede usar como lípido catiónico. Un lípido catiónico puede ser, en un disolvente o medio de suspensión, un complejo con moléculas plurales. En el complejo mencionado, además del compuesto (I), puede haber comprendido otro componente. Como ejemplos del componente adicional mencionado, se pueden indicar otros lípidos (lípidos estructurales (p.ej., colesterol y fosfatidilcolina (p.ej., dipalmitoilfosfatidilcolina o diestearoil fosfatidilcolina)), un lípido de polietilenglicol (p.ej., GM-020 (NOF CORPORATION), GS-020 (NOF CORPORATION), etc.)) y un ingrediente activo.

En la presente invención, "partícula lipídica" significa un complejo incluido en el complejo mencionado, pero que no comprende un ingrediente activo.

El presente compuesto inventivo (1)(i) o la partícula lipídica (ii) que contiene dicho compuesto puede ser, como una composición con (2) un ingrediente activo y (3) si es necesario, los lípidos adicionales mencionados anteriormente, usados para un medicamento o agente (en la presente descripción, dicha composición puede abreviarse como la presente composición inventiva). La presente composición inventiva puede ser producida, usando un vehículo farmacológicamente aceptable, con un método conocido *per se* en el campo técnico de la formulación. Como formulación del medicamento anteriormente mencionado, por ejemplo, una formulación para administración parenteral (p.ej., una formulación líquida tal como una inyección) mezclada con aditivos convencionales tales como un tampón y/o un estabilizante, y una formulación tópica mezclada con un vehículo convencional para medicamentos tales como una pomada, crema, líquido o apósito, etc.

La presente composición inventiva puede usarse para introducir un ingrediente activo en muchos tipos de células, tejidos u órganos. Como tales células, tejidos u órganos, se mencionan por ejemplo los siguientes: esplenocitos, células nerviosas, células gliales, célula β pancreática, células de médula ósea, células mesangiales, células de Langerhans, células epidérmicas, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, fibrocitos, miocito, adipocito, células inmunes (p.ej., macrófagos, células T, células B, células asesinas naturales, mastocitos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos), megacariocitos, células sinoviales, condrocitos, células óseas, osteoblastos, osteoclastos, células de glándula mamaria, hepatocitos o células intersticiales; o células precursoras de dichas células, células madre, etc. o células hematopoyéticas; o cualesquier tejidos u órganos en los que existan dichas células, es decir, por ejemplo, cerebro o cualquier región del cerebro (p.ej., bulbo olfativo, núcleo amigdaloide, ganglios basales, hipocampo, tálamo, hipotálamo, núcleo subtalámico, córtex cerebral, médula oblonga, cerebelo, polo occipital, lóbulo frontal, lóbulo temporal, putamen, núcleo caudado, cuerpo calloso, sustancia negra), espina dorsal, hipófisis, estómago, páncreas, riñón, hígado, gónada, tiroides, vesícula biliar, médula ósea, glándula adrenal, piel, músculo, pulmón, tracto gastrointestinal (p.ej., intestino grueso e intestino delgado), vasos sanguíneos, corazón, timo, bazo, glándula

submandibular, sangre periférica, células sanguíneas periféricas, próstata, testículos, ovario, placenta, útero, hueso, articulación, músculo esquelético. Dichas células, tejidos u órganos pueden ser células cancerosas o tejidos cancerosos, etc.

La presente composición inventiva es excelente, en particular, en eficiencia para introducir un ingrediente activo en el hígado, células cancerosas, adipocitos, células hematopoyéticas o células de médula ósea.

El presente compuesto inventivo y la presente composición inventiva pueden usarse de forma estable, así como con seguridad con una baja toxicidad. Al usar la presente composición inventiva como medicamento, la composición puede administrarse de tal modo que el ingrediente activo se administra como una cantidad efectiva de la diana de administración (p.ej., mamíferos tales como humanos).

A continuación se explican los métodos de producción para los presentes compuestos inventivos.

Un material de partida o un reactivo usado en cada etapa del método de producción mostrado a continuación, así como el compuesto obtenido, pueden formar todos sales. Como tales sales, se pueden mencionar aquellas similares a las sales mencionadas anteriormente del presente compuesto inventivo.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, dicho compuesto puede ser convertido en una sal de interés mediante un método conocido *per se* en la técnica. Por el contrario, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, dicha sal puede convertirse en una forma libre u otro tipo de sal de interés mediante un método conocido *per se* en la técnica.

El compuesto obtenido en cada etapa puede usarse en la siguiente reacción en la forma de su disolución de reacción o después de ser obtenido como un producto sin purificar. Alternativamente, el compuesto obtenido en cada etapa puede ser aislado y/o purificado a partir de la mezcla de reacción mediante una estrategia de separación tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción con disolvente, fraccionamiento o cromatografía según un método rutinario.

Si se encuentra disponible comercialmente un material de partida o un compuesto reactivo para cada etapa, se puede usar directamente dicho producto disponible comercialmente.

En la reacción de cada etapa, el tiempo de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o del disolvente usado y habitualmente es de 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 10 minutos a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción de cada etapa, la temperatura de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o el disolvente usado y habitualmente es de -78 ºC a 300 ºC, preferiblemente de -78 ºC a 150 ºC, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción de cada etapa, la presión puede diferir dependiendo del reactivo o del disolvente usados, y habitualmente es de 1 atm a 20 atm, preferiblemente de 1 atm a 3 atm, a menos que se especifique lo contrario.

En la reacción de cada etapa, por ejemplo, se puede usar un aparato de síntesis por microondas tal como un Biotage Initiator. La temperatura de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o del disolvente usados y habitualmente es de temperatura ambiente a 300 ºC, preferiblemente de 50 ºC a 250 ºC, a menos que se especifique lo contrario. El tiempo de reacción puede diferir dependiendo del reactivo o del disolvente usados y habitualmente es de 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 1 minuto a 8 horas, a menos que se especifique lo contrario.

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

En cada etapa de reacción, la reacción se lleva a cabo sin disolvente o mediante disolución o suspensión en un disolvente apropiado, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos específicos de disolventes que pueden usarse incluyen los disolventes descritos en los Ejemplos y los incluidos a continuación:

alcoholes tales como metanol, etanol, alcohol terc-butílico y 2-metoxietanol;

éteres tales como éter dietílico, éter difenílico, tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano;

hidrocarburos aromáticos tales como clorobenceno, tolueno y xileno;

hidrocarburos saturados tales como ciclohexano y hexano;

amidas tales como N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidina;

hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y tetracloruro de carbono;

nitrilos tales como acetonitrilo;

sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido;

bases orgánicas aromáticas tales como piridina;

anhídridos de ácido tales como anhídrido acético;

ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido trifluoroacético;

ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico;

ésteres tales como acetato de etilo;

cetonas tales como acetona y metil etil cetona; y

agua.

Se puede usar dos o más de estos disolventes en forma de mezcla en una proporción apropiada.

En cada etapa de reacción en la que se hace uso de una base, los ejemplos de bases que pueden usarse son las proporcionadas en los Ejemplos o la enumeradas a continuación:

bases inorgánicas tales como hidróxido sódico e hidróxido magnésico;

sales básicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato sódico;

bases orgánicas tales como trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol y piperidina;

alcóxidos metálicos tales como etóxido sódico y terc-butóxido potásico;

hidruros de metal alcalino tales como hidruro sódico;

amidas de metal tales como amida sódica, diisopropilamida de litio y hexametildisilazida de litio; y

reactivos de organolitio tales como n-butillitio.

En cada etapa de reacción que hace uso de un ácido o de un catalizador ácido, los ejemplos de ácidos o catalizadores ácidos que pueden usarse son los proporcionados en los Ejemplos o los enumerados a continuación:

ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico;

ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 10-canforsulfónico; y

ácidos de Lewis tales como el complejo trifluoruro de boro-éter dietílico, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro y cloruro de hierro anhidro.

A menos que se especifique lo contrario, cada etapa de reacción puede llevarse a cabo según un método proporcionado en los Ejemplos o un método estándar conocido *per se* en la técnica, tal como los descritos en Jikken Kagaku Koza (en inglés, *Encyclopedia of Experimental Chemistry*), 5th Ed., Vol. 13 a Vol. 19 (editada por la Sociedad Química de Japón); Shin Jikken Kagaku Koza (en inglés, *New Encyclopedia of Experimental Chemistry*), Vol. 14 a Vol. 15 (editada por la Sociedad Química de Japón); Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory, 2th Ed. Revised (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence, Revised (Hideo Togo, Kodansha); Organic Syntheses Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons, Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, Oxford University Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 a Vol. 14 (Elsevier Japón KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc.), 1989; etc.

En cada etapa, la reacción de protección o desprotección de un grupo funcional puede llevarse a cabo según un método descrito en los Ejemplos o mediante un método conocido *per se* en la técnica, por ejemplo, un método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience, 2007; "Protecting Groups, 3rd Ed." (P.J. Kocienski) Thieme, 2004); etc.

Los ejemplos de un grupo protector para un grupo hidroxi o un grupo hidroxi fenólico en alcoholes o similares incluyen: grupos protectores de tipo éter tales como metoximetil éter, éter bencílico, t-butildimetilsilil éter y tetrahidropiranil éter; grupos protectores de tipo éster de ácido carboxílico tales como éster de ácido acético; grupos protectores de tipo

éster de ácido sulfónico tales como éster de ácido metanosulfónico; y grupos protectores de tipo éster de ácido carbónico tales como carbonato de t-butilo.

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

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

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

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

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

Dichos grupos protectores pueden eliminarse mediante el uso de un método *per se* conocido en la técnica, por ejemplo, un método que usa un ácido, una base, luz ultravioleta, hidracina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato sódico, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio o haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo o bromuro de trimetilsililo), o un método de reducción.

En cada etapa que hace uso de una reacción de reducción, los ejemplos de agentes reductores que pueden usarse incluyen: hidruros metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H), borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio; boranos tales como complejo de borano-tetrahidrofurano; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; y ácido fórmico. En el caso de reducir un enlace carbono-carbono doble o triple, se puede usar un método que emplee un catalizador tal como carbono-paladio o catalizador de Lindlar.

En cada etapa que hace uso de una reacción de oxidación, los ejemplos de agentes oxidantes que pueden usarse incluyen: perácidos tales como ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno e hidroperóxido de t-butilo; percloratos tales como perclorato de tetarbutilamonio; cloratos tales como clorato sódico; cloritos tales como clorito sódico; peryodatos tales como peryodato sódico; reactivos de yodo de alta valencia tales como yodosilbenceno; reactivos de manganeso, tales como dióxido de manganeso y permanganato de potasio; reactivos de plomo tales como tetraacetato de plomo; reactivos de cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC) y reactivo de Jones; reactivos de halógeno tales como N-bromosuccinimida (NBS); oxígeno; ozono; complejo de trióxido de azufre-piridina; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ).

En cada etapa que hace uso de una reacción de ciclación radicalaria, los ejemplos de iniciadores radicalarios que pueden usarse incluyen: compuesto azo tales como azobisisobutironitrilo (AIBN); iniciadores radicalarios solubles en agua tales como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA); trietilboro en presencia de aire u oxígeno; y peróxido de benzoilo. Los ejemplos de iniciadores radicalarios que pueden usarse incluyen tributilestannano, tristrimetilsililsilano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano y yoduro de samario.

En cada etapa que hace uso de una reacción de Wittig, los ejemplos de reactivos de Wittig que pueden emplearse incluyen alquilidenfosforanos. Los alquilidenfosforanos pueden prepararse mediante un método conocido *per se* en la técnica, por ejemplo, la reacción entre una sal de fosfonio y una base fuerte.

En cada etapa que hace uso de una reacción de Horner-Emmons, los ejemplos de reactivos que pueden usarse incluyen ésteres de ácido fosfonoacético tales como metil dimetilfosfonoacetato y etil dietilfosfonoacetato, y bases tales como hidruros de metal alcalino y litios orgánicos.

En cada etapa que hace uso de una reacción de Friedel-Crafts, los ejemplos de reactivos que pueden usarse incluyen un ácido de Lewis y un cloruro de ácido o agente alquilante (p.ej., haluros de alquilo, alcoholes y olefinas). Alternativamente, se puede usar un ácido orgánico o inorgánico en lugar del ácido de Lewis, y se pueden usar anhídridos de ácido tales como anhídrido acético en lugar del cloruro de ácido.

En cada etapa que hace uso de una reacción de sustitución nucleófila aromática, se pueden usar como reactivos un nucleófilo (p.ej., amina o imidazol) y una base (p.ej., sal básica o base orgánica).

En cada etapa que hace uso de una reacción de adición nucleofílica que usa un carbanión, reacción de adición 1,4 nucleofílica (reacción de adición de Michael) que usa un carbanión, o reacción de sustitución nucleofílica que usa un

carbanión, los ejemplos de bases que pueden usarse para generar el carbanión incluyen reactivos de organolitio, alcóxidos metálicos, bases inorgánicas y bases orgánicas.

En cada etapa que hace uso de una reacción de Grignard, los ejemplos de reactivos de Grignard que pueden usarse incluyen haluros de aril magnesio tales como bromuro de fenil magnesio, y haluros de alquil magnesio tales como bromuro de metil magnesio. El reactivo de Grignard puede prepararse mediante un método conocido *per se* en la técnica, por ejemplo, la reacción entre un haluro de alquilo o haluro de arilo y metal magnesio en éter o tetrahidrofurano como disolvente.

En cada etapa que hace uso de una reacción de condensación de Knoevenagel, se pueden usar como reactivos un compuesto de metileno activo flanqueado por dos grupos atractores de electrones (p.ej., ácido malóico, malonato de dietilo o malononitrilo) y una base (p.ej., bases orgánicas, alcóxidos metálicos o bases inorgánicas).

En cada etapa que hace uso de una reacción de Vilsmeier-Haack, se pueden usar como reactivos cloruro de fosforilo y un derivado de amida (p.ej., N,N-dimetilformamida).

En cada etapa que hace uso de una reacción de azidación de alcoholes, haluros de alquilo o ésteres de ácido sulfónico, los ejemplos de agentes azidantes que pueden usarse incluyen difenilfosforilazida (DPPA), trimetilsililazida y azida de sodio. En el caso de azidar, por ejemplo, alcoholes, se puede usar un método que emplee difenilfosforilazida y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método que usa trimetilsililazida y ácido de Lewis, o similar.

En cada etapa que hace uso de una reacción de aminación reductiva, los ejemplos de agentes de reducción que pueden usarse incluyen triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidrógeno y ácido fórmico. Cuando el sustrato es un compuesto amina, los ejemplos de compuestos carbonilo que pueden usarse incluyen p-formaldehído, así como aldehídos tales como acetaldehído y cetonas tales como ciclohexanona. Cuando el sustrato es un compuesto carbonilo, los ejemplos de aminas que pueden usarse incluyen aminas primarias tales como amoníaco y metilamina, y aminas secundarias tales como dimetilamina.

En cada etapa que hace uso de una reacción de Mitsunobu, se pueden usar como reactivos ésteres de ácido azodicarboxílico (p.ej., dietil azodicarboxilato (DEAD) y diisopropil azodicarboxilato (DIAD)) y trifenilfosfina.

En cada etapa que hace uso de una reacción de esterificación, amidación o ureación, los ejemplos de reactivos que pueden usarse incluyen haluros de acilo tales como cloruros de ácido o bromuros de ácido, y ácidos carboxílicos activados tales como anhídridos de ácido, ésteres activos o ésteres de sulfato. Los ejemplos de agentes activos para ácidos carboxílicos incluyen: agentes de condensación de carbodiimida tales como hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD); agentes de condensación de triazina tales como cloruro-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); agentes de condensación de éster de ácido carbónico tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI); difenilfosforilazida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiato de alquilo inferior tal como cloroformiato de etilo; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico; y combinaciones de los mismos. En el caso de usar un agente de condensación de carbodiimida, la adición de un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HOSu) o dimetilaminopiridina (DMAP) a la reacción puede ser beneficiosa.

En cada etapa que hace uso de una reacción de acoplamiento, los ejemplos de catalizadores metálicos que pueden usarse incluyen compuestos de paladio tales como acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), diclorobis(trietilfosfina)paladio(II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) y acetato de paladio(II); compuestos de níquel tales como tetrakis(trifenilfosfina)níquel(0); compuestos de rodio tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(III); compuestos de cobalto; compuestos de cobre tales como óxido de cobre y yoduro de cobre(I); y compuestos de platino. La adición de una base a la reacción también puede ser beneficiosa. Los ejemplos de dichas bases incluyen bases inorgánicas y sales básicas.

En cada etapa que hace uso de una reacción de tiocarbonilación, típicamente se usa pentasulfuro de difósforo como agente tiocarbonilante. En lugar de pentasulfuro de difósforo se puede usar un reactivo que tenga una estructura de 1,3,2,4-ditiadifosffetano-2,4-disulfuro tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro (reactivo de Lawesson).

En cada etapa que hace uso de una reacción de Wohl-Ziegler, los ejemplos de agentes halogenantes que pueden usarse incluyen N-iodosuccinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo y cloruro de sulfurilo. La reacción se puede acelerar mediante la adición de un iniciador radicalario tal como calor, luz, peróxido de benzoilo o azobisisobutironitrilo.

En cada etapa que hace uso de una reacción de halogenación de un grupo hidroxi, los ejemplos de agentes halogenantes que pueden usarse incluyen un ácido hidrohálico o el haluro de ácido de un ácido inorgánico; los ejemplos incluyen ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, y oxicloruro de fósforo para cloración y ácido bromhídrico al 48% para bromación. Adicionalmente, también se puede usar un método para obtener un haluro de alquilo a partir de un alcohol mediante la acción de trifenilfosfina y tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono, etc. Alternativamente,

también se puede usar un método para sintetizar un haluro de alquilo a través de una reacción de 2 etapas que implica la conversión de un alcohol en un éster de ácido sulfónico y la posterior reacción con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro sódico.

En cada etapa que hace uso de una reacción de Arbuzov, los ejemplos de reactivos que pueden usarse incluyen haluros de alquilo tales como acetato de bromoetilo, y fosfitos tales como trietilfosfito y tri(isopropil)fosfito.

En cada etapa que hace uso de una reacción de esterificación de sulfona, los ejemplos de agente sulfonilante usado incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico y anhídrido p-toluenosulfónico.

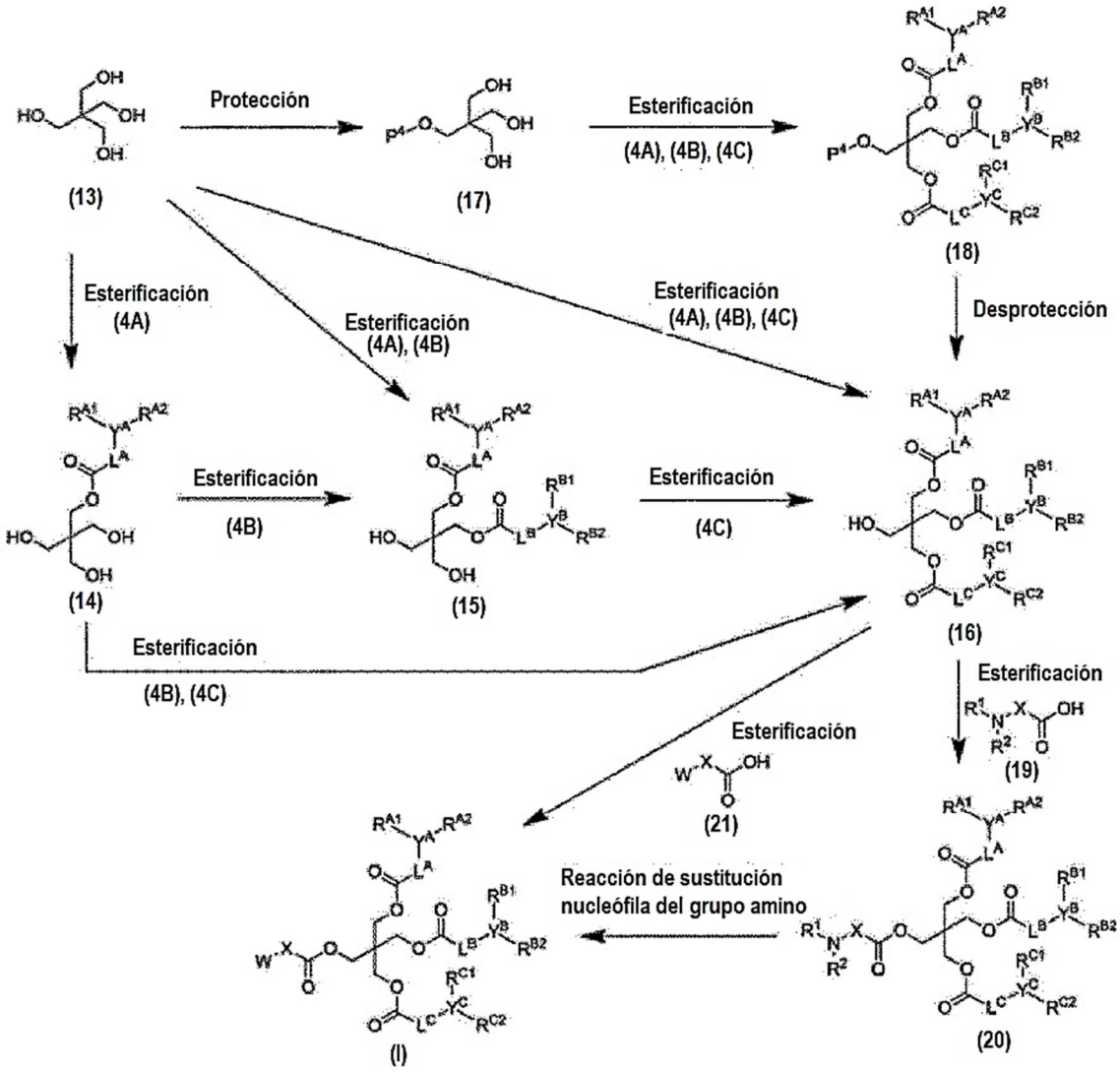
En cada etapa que hace uso de una reacción de hidrólisis, se puede usar como reactivo un ácido o una base. En el caso de llevar a cabo la reacción de hidrólisis ácida de un éster de t-butilo, se pueden añadir reactivos tales como ácido fórmico, trietilsilano o similares para realizar el atrapamiento reductivo del catión de t-butilo subproducto.

En cada etapa que hace uso de una reacción de deshidratación, los ejemplos de agentes deshidratantes que pueden usarse incluyen ácido sulfúrico, pentóxido de difósforo, oxicloruro de fósforo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, alúmina y ácido polifosfórico.

El compuesto (I) puede producirse, por ejemplo, mediante el método de producción A mostrado a continuación.

Método de producción A

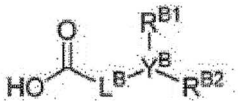
[quím. 2]



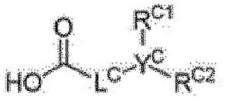
En el esquema, P^4 representa un grupo protector,

el compuesto (4A) está representado por una fórmula:

el compuesto (4B) está representado por una fórmula:



el compuesto (4C) está representado por una fórmula:



y

los otros símbolos denotan el mismo significado descrito anteriormente.]

Para el grupo protector representado por P^4, se usa el grupo protector descrito anteriormente para un grupo hidroxilo.

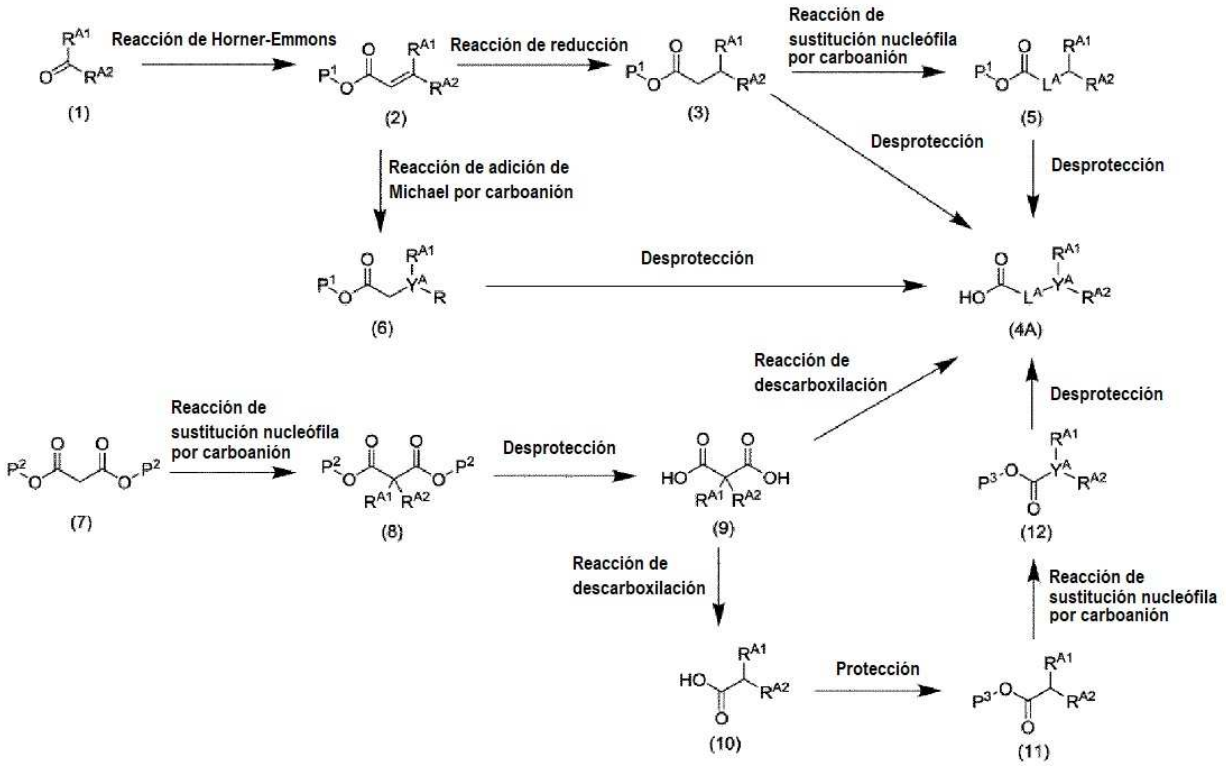
El compuesto (16) puede ser producido eliminando el grupo protector del compuesto (18). Para eliminar el grupo protector, se puede usar fluoruro de tetra-n-butilamonio y un ácido en combinación.

El compuesto (I) también puede ser producido con una reacción de sustitución nucleófila del grupo amino del compuesto (20). Como ejemplo de reactivo usado para la reacción de sustitución nucleófila identificada antes, se pueden mencionar los haluros de alquilo.

El compuesto (4A) usado en el Método de producción A mencionado anteriormente puede ser producido con el compuesto (1) o el compuesto (7) mediante, por ejemplo, el Método de producción B descrito a continuación.

(Método de producción B)

[quím. 3]



[En el esquema, P^1, P^2 y P^3 representan cada uno de forma independiente un grupo protector, y los otros símbolos denotan el mismo significado descrito anteriormente.]

Para los grupos protectores representados por P^1, P^2 y P^3, se usa el grupo protector descrito anteriormente para un grupo carboxilo.

El compuesto (4A) y el compuesto (10) también pueden ser producidos con una reacción de descarboxilación aplicada al compuesto (9). La temperatura de reacción, que puede variar dependiendo del agente o disolvente usados, normalmente va de temperatura ambiente a 300 ºC, y preferiblemente de 50 ºC a 250 ºC. En la reacción de descarboxilación, se puede usar un ácido.

El compuesto (5) puede ser producido con una reacción de sustitución nucleófila aplicada al compuesto (3) con un carboanión. Como ejemplos de agente usado en la reacción de sustitución nucleófila, se pueden mencionar los haluros de alquilo y un agente fluorinante (p.ej., N-fluorobencenosulfonaimida, 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benciodoxol).

El compuesto (6) puede ser producido mediante una reacción de adición de Michael aplicada al compuesto (2) con un carboanión. Como ejemplos del agente usado en la reacción de adición, se pueden mencionar los organocobres (pueden prepararse haciendo reaccionar un reactivo de Grignard o agente de organolitio con un haluro de cobre). Adicionalmente, como el agente mencionado anteriormente, se puede usar un agente que combina un agente de organocobre con un ácido o cloruro de trimetilsililo.

El compuesto (8) puede ser producido mediante una reacción de sustitución nucleófila aplicada al compuesto (7) con un carbanión. Como ejemplos del agente usado en la reacción de sustitución nucleófila, se pueden mencionar los haluros de alquilo.

El compuesto (12) puede ser producido mediante una reacción de sustitución nucleófila aplicada al compuesto (11) con un carbanión. Como ejemplos del agente usado en la reacción de sustitución nucleófila, se pueden mencionar los haluros de alquilo.

Los compuestos (4B) y (4C) usados en el método de producción A también pueden ser producidos de un modo similar al compuesto (4A).

A continuación se explica un método de producción de las partículas y composiciones lipídicas que comprenden el presente compuesto inventivo.

Las partículas lipídicas pueden ser producidas disolviendo el presente compuesto inventivo en un disolvente orgánico después de mezclar con otro componente lipídico y mezclar la disolución de disolvente orgánico obtenida con agua o una disolución tampón como suspensión de partículas lipídicas. El mezclamiento mencionado puede llevarse a cabo usando un sistema de mezcla de microfluidos (p.ej., sistema microfluídico Asia (Syrris)). Las partículas lipídicas obtenidas pueden someterse a diálisis o a esterilización por filtración.

Como el “componente lipídico adicional” mencionado anteriormente, por ejemplo, se pueden mencionar lípidos estructurales (p.ej., colesterol y fosfatidilcolina (p.ej., dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoil fosfatidilcolina)), y lípido de polietilenglicol (p.ej., GM-020 (NOF CORPORATION), GS-020 (NOF CORPORATION)). El “componente lipídico adicional” se usa, por ejemplo, en una proporción de 0,25 a 4 mol por cada mol del presente compuesto inventivo. Es preferible el uso del presente compuesto inventivo mezclado con otro componente lipídico (en particular, colesterol, fosfatidilcolina y un lípido de polietilenglicol). Las realizaciones preferidas en el caso en que el presente compuesto inventivo se use mezclado con otro componente lipídico es una mezcla de 1 a 4 moles del presente compuesto inventivo, de 0 a 3 moles de colesterol, de 0 a 2 moles de fosfatidilcolina y de 0 a 1 mol de un lípido de polietilenglicol.

La concentración del presente compuesto inventivo o la concentración del presente compuesto inventivo y otro componente lipídico en una disolución de disolvente orgánico preferiblemente es de 0,5 a 100 mg/mL.

Como disolvente orgánico, por ejemplo, se pueden mencionar metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, terc-butanol, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o una mezcla de los mismos. El disolvente orgánico puede contener de 0 a 20% de agua o de una disolución tampón.

Como disolución tampón, se pueden mencionar disoluciones tampón ácidas (p.ej., disolución tampón de acetato, disolución tampón de citrato) o disoluciones tampón neutras (p.ej., ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico, disolución tampón (HEPE), disolución tampón tris(hidroximetil)aminometano (Tris), una disolución tampón de fosfato, salino tamponado con fosfato (PBS)).

En el caso de que se use un sistema de mezcla de micro fluidos para el mezclamiento, se da preferencia a mezclar 1 parte de una disolución de disolvente orgánico con de 1 a 5 partes de agua o una disolución tampón. Adicionalmente, en dicho sistema, el caudal de la mezcla (una disolución de mezcla de una disolución de disolvente orgánico y agua o una disolución tampón) preferiblemente es de 0,1 a 10 mL/min, y la temperatura preferiblemente es de 15 a 45 ºC.

La presente composición inventiva puede producirse, como suspensión de partículas que comprende la composición, añadiendo un ingrediente activo (preferiblemente un ácido nucleico) a agua o una disolución tampón cuando se

producen las partículas lipídicas o una suspensión de partículas lipídicas. Es preferible la adición del ingrediente activo de un modo que permita obtener una concentración del ingrediente activo en agua o disolución tampón de 0,05 a 2,0 mg/mL.

Adicionalmente, la presente composición inventiva puede ser producida como una suspensión de partículas que comprende una composición mezclando las partículas lipídicas o una suspensión de partículas lipídicas con un ingrediente activo con un método conocido *per se*.

El contenido del presente compuesto inventivo en la presente composición inventiva es de 20 a 80 % en peso.

El contenido de un ingrediente activo en la presente composición inventiva preferiblemente es de 1 a 20 % en peso.

Un medio de suspensión de las partículas lipídicas o el correspondiente a los componentes puede ser sustituido por agua o una disolución tampón mediante diálisis. Para la diálisis, se usa una membrana de ultrafiltración con un corte de peso molecular de 10 a 20K para trabajar a entre 4 ºC y temperatura ambiente. La diálisis se puede llevar a cabo de forma repetida. Para la diálisis, se puede usar filtración de flujo tangencial.

A continuación se explica un método analítico para las presentes partículas lipídicas inventivas o para la presente composición lipídica inventiva.

El tamaño de partícula de las partículas lipídicas o de la composición puede calcularse como un tamaño de partícula promedio-Z usando un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) en análisis acumulativo de una función de autocorrelación. Preferiblemente, el tamaño de partícula (tamaño de partícula medio) de las partículas lipídicas o de la composición es de 10 a 200 nm.

La concentración y la tasa de encapsulación de un ingrediente activo (en particular, un ácido nucleico) en la presente composición inventiva se puede medir con Quant-iT™ RiboGreen (marca registrada) (Invitrogen). La concentración mencionada anteriormente se calcula usando la curva de calibrado de un ingrediente activo (p.ej., un ácido nucleico (en particular, ARNsi, ARNm)), y la tasa de encapsulación se puede calcular en base a una diferencia en la intensidad de fluorescencia con o sin la adición de Triton-X100.

La presente invención se describe más detalladamente a través de los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Ensayo; éstos no limitan la presente invención en modo alguno, y, sin salirse del alcance de la presente invención, se pueden realizar cambios.

En los Ejemplos mostrados a continuación, el término “temperatura ambiente” normalmente significa de aproximadamente 10 ºC a aproximadamente 35 ºC. Una ratio usada para una disolvente mixto representa una ratio en volumen, a menos que se indique lo contrario. A menos que se especifique lo contrario, % representa % p/p.

El término “NH” en cromatografía de columna de gel de sílice representa que se ha usado gel de sílice funcionalizada con grupos aminopropilsilano, y “Diol” representa que se ha usado gel de sílice funcionalizada con 3-(2,3-dihidroxipropoxi)propilsilano. Una ratio usada para la elución de disolventes representa una ratio en volumen, a menos que se especifique lo contrario.

En los Ejemplos y Ejemplos de Ensayo mostrados a continuación, se usan las siguientes abreviaturas:

MS: espectro de masas
M: concentración molar
N: normal
$CDCl_3$: cloroformo deuterado
RMN de ^1H: resonancia magnética nuclear de protón
MALDI: desorción/ionización láser asistida por matriz
TOFMS: espectrometría de masas de tiempo-en-vuelo
CHCA: ácido α-ciano-4-hidroxicinnámico
DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina
THF: tetrahidrofurano
DMF: N,N-dimetilformamida
DPPC: dipalmitoilfosfatidilcolina

Los espectros de RMN de ^1H se midieron mediante RMN de transformada de Fourier. En el análisis se usó ACD/SpecManager (nombre comercial) o similar. No se hace mención a los picos muy anchos correspondientes a los protones de grupos hidroxilo, grupos amino y similares.

La MS se midió usando un MALDI/TOFS. Se usó CHCA como matriz. Los datos presentados son los valores medidos experimentalmente (encontrados). En general, se observan picos de iones moleculares; en el caso de, por ejemplo, un compuesto que presenta un grupo terc-butoxicarbonilo, se puede observar un pico de fragmento iónico derivado de la eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo o del grupo terc-butilo. En el caso de un compuesto que presenta un grupo hidroxilo, se puede observar un pico de fragmento iónico derivado de la eliminación de H_2O. En el caso de una

sal, normalmente se observa un pico de ion molecular, especie catiónica, especie aniónica o fragmento iónico de la forma libre.

Ejemplos

Ejemplos de síntesis del compuesto

Ejemplo 1

2-pentilheptanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propilo

A) ácido 2-pentilheptanoico

Una suspensión de hidruro sódico (0,5 g, que contenía 40% de aceite mineral) en DMF (10 mL) fue agitada con enfriamiento en hielo, se añadió a la misma malonato de dimetilo. Diez minutos después, la mezcla se elevó hasta temperatura ambiente y se añadió 1-yodopentano (1,95 mL). Dieciocho horas después, se añadió ácido acético (1 mL) a la mezcla de reacción, que se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó por destilación después a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Una mezcla del compuesto obtenido, disolución acuosa de hidróxido sódico 8 N (3,75 mL) y etanol (10 mL) se agitó a 60 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se calentó a 160 ºC durante 1,5 horas y, tras enfriar hasta temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (786 mg).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,77-0,97 (6H, m), 1,16-1,38 (12H, m), 1,39-1,53 (2H, m), 1,54-1,72 (2H, m), 2,26-2,42 (1H, m).

B) 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol

A una mezcla de 2,2-bis(hidroximetil)propano-1,3-diol (5,45 g), 1H-imidazol (2,72 g) y DMF (190 mL), se añadió a temperatura ambiente una disolución de terc-butilclorodimetilsilano (3,01 g) en DMF (10 mL). Tras agitar durante 24 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó a continuación por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,25 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,08 (6H, s), 0,90 (9H, s), 2,53 (3H, t, J = 5,5 Hz), 3,66 (2H, s), 3,73 (6H, d, J = 5,5 Hz).

C) bis(2-pentilheptanoato) de 2-(hidroximetil)-2-(((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo

A una disolución de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (75,0 mg), DMAP (37,0 mg) y ácido 2-pentilheptanoico (198 mg) en DMF (0,75 mL), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (230 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (0,6 mL) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una disolución de fluorotetra-n-butilamonio en THF (1 M, 0,66 mL) y ácido acético (0,218 mL). Después de agitar durante cuatro días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a continuación por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (189 mg).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,95 (18H, m), 1,14-1,36 (36H, m), 1,38-1,65 (12H, m), 2,29-2,43 (3H, m), 2,69 (1H, t, J = 7,2 Hz), 3,47 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,11 (6H, s).

D) 2-pentilheptanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propilo

A una mezcla de bis(2-pentilheptanoato) de 2-(hidroximetil)-2-(((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (189 mg), DMAP (16,9 mg), hidrocloruro de ácido 5-(dimetilamino)pentanoico (60,3 mg) y DMF (0,8 mL), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (69,0 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavó una vez con disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó a continuación por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diol, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (149 mg).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,80-0,92 (18H, m), 1,15-1,35 (36H, m), 1,37-1,66 (16H, m), 2,20 (6H, s), 2,22-2,42 (7H, m), 4,10 (8H, s).

Ejemplo 7

3-pentiloctanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propilo

A) ácido 3-pentiloctanoico

Se agitó una suspensión de hidruro sódico (1,12 g, que contenía un 40% de aceite mineral) en THF (40 mL) con enfriamiento en hielo, a la misma se añadió 2-(dietoxifosforil) acetato de etilo (6,01 mL). Diez minutos después, la mezcla se elevó a temperatura ambiente y se añadió a la misma undecano-6-ona (4,10 mL). Después de agitar durante 24 horas a 50 ºC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó a continuación mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano). Una mezcla del compuesto obtenido, 10% de paladio-carbón (100 mg) y etanol (100 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una disolución de hidróxido sódico 8 N (10,6 mL) y etanol (40 mL), y se agitó durante una hora a 60 ºC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió a la misma ácido clorhídrico 6 N, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se purificó sobre sulfato sódico anhidro, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a continuación mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (3,47 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-0,95 (6H, m), 1,15-1,43 (16H, m), 1,74-1,96 (1H, m), 2,28 (2H, d, J = 6,8 Hz).

B) bis(3-pentiloctanoato) de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3-pentioctanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo

A una disolución de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (751 mg), DMAP (367 mg) y ácido 3-pentiloctanoico (2,12 g) en DMF (10 mL), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,07 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, que se lavó con una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó a continuación por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,50 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,03 (6H, s), 0,76-0,96 (27H, m), 1,11-1,39 (48H, m), 1,75-1,92 (3H, m), 2,23 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,58 (2H, s), 4,07 (6H, s).

C) bis(3-pentiloctanoato) de 2-(hidroximetil)-2-(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo

Se disolvió bis(3-pentiloctanoato) de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (2,50 g) en THF (6,0 mL) se añadió una mezcla de una disolución de fluorotetra-n-butilamonio en THF (1 M, 6,55 mL) y ácido acético (2,17 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante cuatro días, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó a continuación por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (2,05 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-0,96 (18H, m), 1,13-1,40 (48H, m), 1,73-1,92 (3H, m), 2,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,56 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,48 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,10 (6H, s).

D) 3-pentiloctanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propilo

A una mezcla de bis(3-pentiloctanoato) de 2-(hidroximetil)-2-(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propano-1,3-diilo (2,05 g), DMAP (173 mg), hidrocloruro de ácido 5-(dimetilamino)pentanoico (822 mg) y DMF (8,0 mL), se añadió a temperatura ambiente hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (976 mg). Después de agitar durante una hora, se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavó una vez una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro; el disolvente se eliminó a continuación por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, acetato de etilo/metanol) para obtener el compuesto del título (2,24 g).

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,81-0,92 (18H, m), 1,15-1,37 (48H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 1,73-1,90 (3H, m), 2,18-2,38 (16H, m), 4,10 (8H, s).

Ejemplo 8

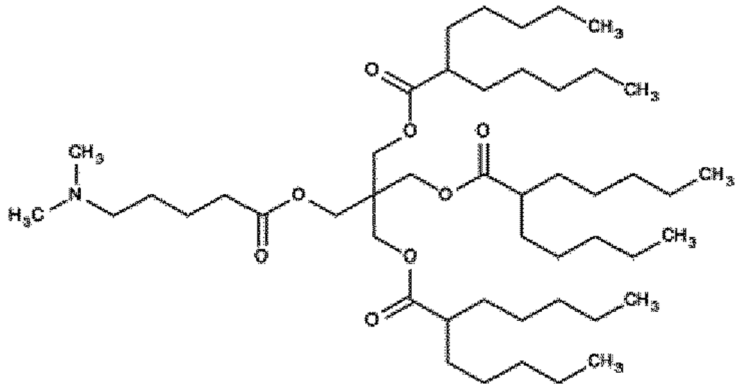
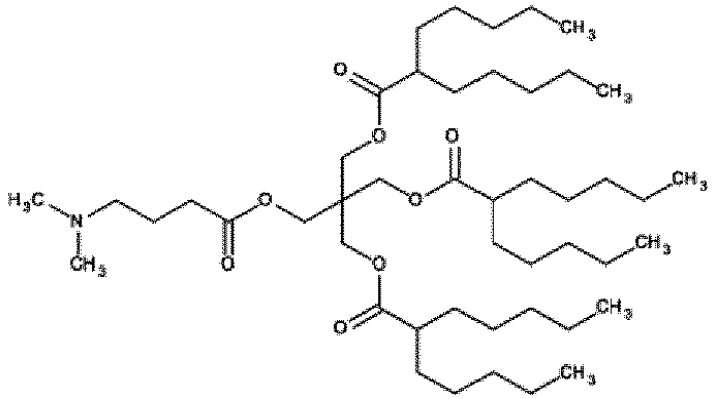
Yoduro de N,N,N-trimetil-5-oxo-5-(3-((3-pentiloctanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propoxi)-pentano-1-aminio

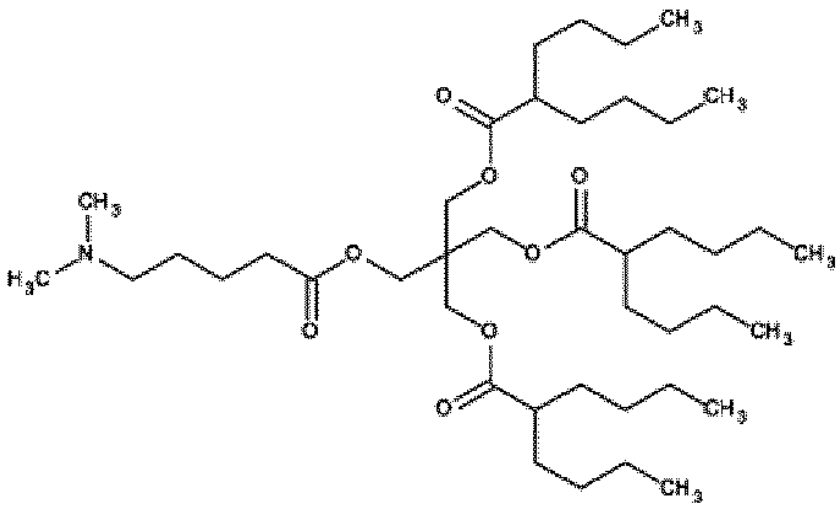
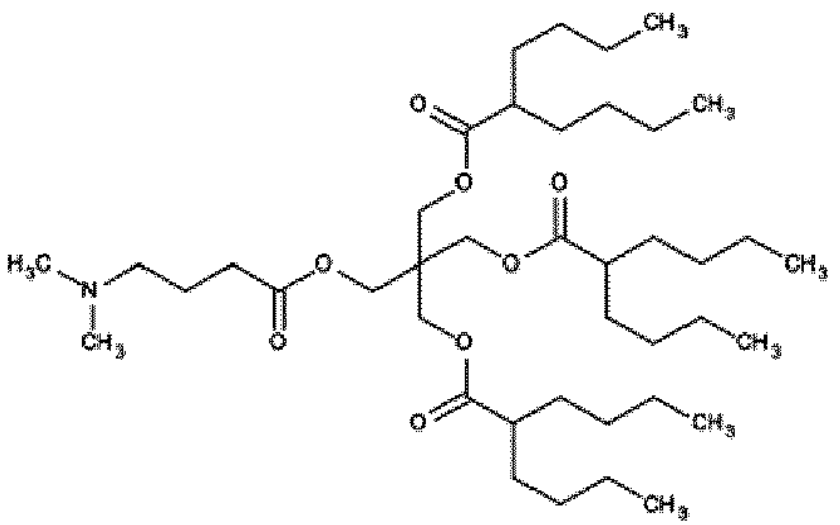
A una disolución de 3-pentiloctanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propilo (50,0 mg) en acetato de etilo (0,6 mL), se añadió a temperatura ambiente yoduro de metilo (7,34 µL). Después de agitar durante dos horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (46,8 mg).

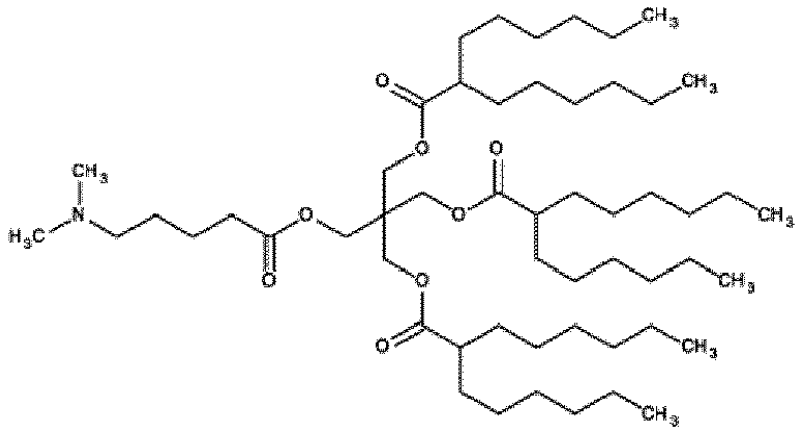
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,79-0,97 (18H, m), 1,13-1,40 (48H, m), 1,68-1,92 (7H, m), 2,25 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,46 (9H, s), 3,61-3,75 (2H, m), 4,10 (8H, s).

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 6 y de los Ejemplos 9 a 10 fueron producidos de acuerdo a un método proporcionado en cada Ejemplo o a un método similar a ellos, y se enumeran en las siguientes tablas. En la Tabla 1 se proporcionan, en relación a estos Ejemplos, junto a los Ejemplos 1, 7 y 8, un nombre del compuesto, la estructura química y un número de masa medido realmente cuando son producidos (en la tabla, denotado como MS). En la columna de “Sal”, se proporciona un catión que constituye el compuesto.

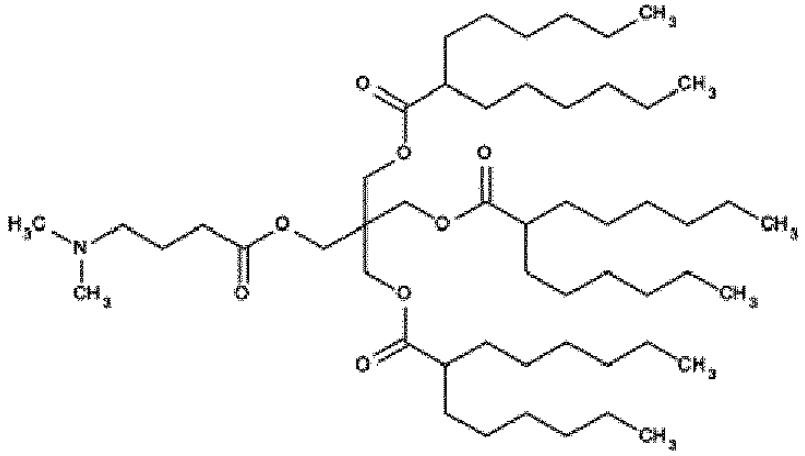
[Tabla 1-1]

Ej. nº	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	**MS**
1	2-pentil heptanoato de 3-((5-(dimetilamino) pentanoil)oxi)-2,2-bis(((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propilo			810,670
2	2-pentil heptanoato de 3-((4-(dimetilamino) butanoil)oxi)-2,2-bis (((2-pentilheptanoil)oxi)metil)propilo			796,530

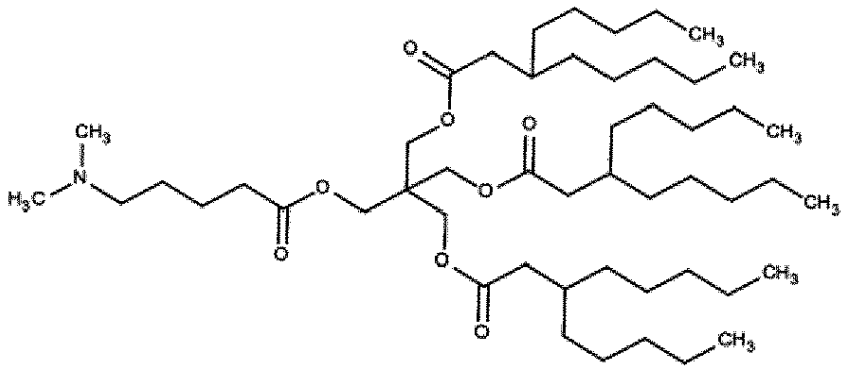
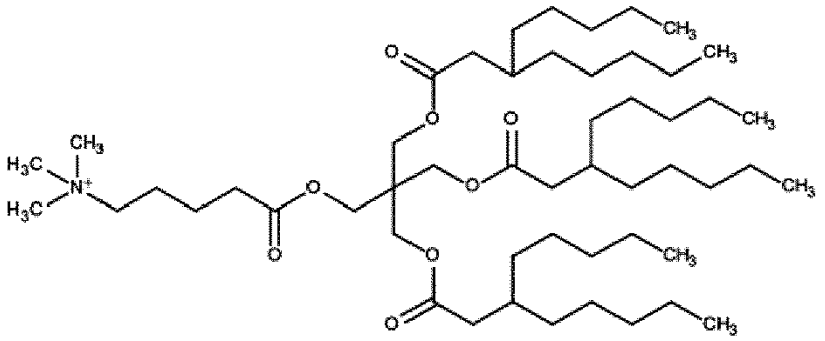
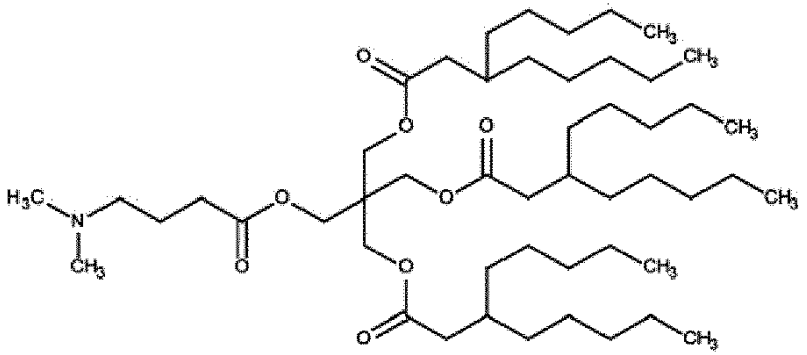
3	2-butil hexanoato de 3-(2-(butilhexanoil)oxi)-2-(((2-butilhexanoil)oxi) metil)-2-(((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)metil) propilo			726,696
4	2-butil hexanoato de 3-((2-butilhexanoil)oxi)-2-(((2-butilhexanoil)oxi) metil)-2-((4-(dimetilamino) butanoiloxi)metil)propilo			712,628

5	2-hexil octanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((2-hexiloctanoil)oxi)metil)propilo			894,818

[Tabla 1-2]

Ej. nº	Nombre IUPAC	Estructura	Sal	**MS**
6	2-hexil octanoato de 3-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)-2,2-bis(((2-hexiloctanoil)oxi)metil)propilo			880,740

ES 2 799 409 T3

7	3-pentil octanoato de 3-((5-(dimetilamino) pentanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi) metil)propilo			852,707
8	yoduro de N,N,N-trimetil-5-oxo-5-(3-((3-pentiloctanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propoxi)pentan-1-aminio		I-	866,609
9	3-pentil octanoato de 3-((4-(dimetilamino)butanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propilo			838,752

10	3-pentil octanoato de 3-((N,N-dimetil-beta-alanil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propilo			824,796

Ejemplos de producción de la presente composición inventiva]

Ejemplo 11

La mezcla lipídica (el compuesto obtenido en el Ejemplo 7: DPPC:Colesterol:GS-020 = 60:10,6:28:1,4, relación molar) se disolvió en EtOH al 90% y disolución tampón de acetato 25 mM de pH 4,0 al 10% para obtener una disolución lipídica en 7,4 mg/mL. Se añadió ARNsi de luciferasa (luc) y ARNsi de Factor VII (FVII) (ver Tabla 2) en una cantidad equivalente y se disolvió en disolución tampón de acetato 25 mM de pH 4,0 para obtener 0,15 mg/mL de una disolución de ácido nucleico. La disolución lipídica obtenida y la disolución de ácido nucleico fueron mezcladas a temperatura ambiente con el sistema microfluídico Asia (Syrris) con un caudal de 1 mL/min : 5 mL/min para obtener una suspensión de partículas que comprende la composición anterior. La suspensión obtenida fue dializada usando Slide-A-Lyzer (corte de peso molecular 20K, Thermo Scientific) contra agua a temperatura ambiente durante 1 hora y contra PBS a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se llevó a cabo una filtración usando un filtro de jeringa de 0,2 µm (Iwaki) y se almacenó a 4 ºC. El resultado del análisis se muestra en la Tabla 3.

Tabla 2

Gen diana	Secuencia 5'-3'	
FVII	GGAU(F)C(F)AU(F)C(F)U(F)C(F)AAGU(F)C(F)U(F)U(F)AC(F)tst	(SEQ ID NO: 1)
	GU(F)AAGAC(F)U(F)U(F)GAGAU(F)GAU(F)C(F)C(F)tst	(SEQ ID NO: 2)
luc	C(M)U(M)U(M)AC(M)GC(M)U(M)GAGU(M)AC(M)U(M)U(M)C(M)GAtst	(SEQ ID NO: 3)
	UCGAAGUACUCAGCGUAAGtst	(SEQ ID NO: 4)
NM: 2'-OMe ARN, N(F): 2'-desoxi-2'-fluoro ARN, t: 2'-desoxitimidina, s: enlace fosforotioato		

Tabla 3

Tamaño de partícula	Concentración de ARNsi (µg/µL)	Tasa de encapsulación
78 nm	0,098	96%

Ejemplo 12

La mezcla lipídica (el compuesto obtenido en el Ejemplo 7: DPPC:Colesterol:GS-020 = 60:10,6:28:1,4, relación molar) se disolvió en EtOH al 90% y disolución tampón de acetato 25 mM de pH 4,0 al 10% para obtener una disolución lipídica en 8,9 mg/mL. Se disolvió ARNsi de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) (ver Tabla 4) en disolución tampón de acetato 25 mM de pH 4,0 para obtener 0,25 mg/mL de una disolución de ácido nucleico. La disolución lipídica obtenida y la disolución de ácido nucleico fueron mezcladas a temperatura ambiente con el sistema microfluídico Asia con un caudal de 1 mL/min : 3 mL/min para obtener una suspensión de partículas que comprendía la composición. La disolución obtenida fue dializada usando Slide-A-Lyzer (corte de peso molecular 20K) contra agua a temperatura ambiente durante una hora y contra PBS a temperatura ambiente durante 18 horas. Adicionalmente, a una presión incrementada mediante el uso de gas nitrógeno, la disolución fue dializada contra PBS a 4 ºC para concentrar la disolución. A continuación se llevó a cabo una filtración usando un filtro de jeringa de 0,2 µm o de 0,45 µm y se almacenó a 4 ºC. El resultado del análisis se muestra en la Tabla 5.

Tabla 4

Gen diana	Secuencia 5'-3'
HPRT	U(M)C(M)C(M)U(M)AU(M)GAC(M)U(M)GU(M)AGAU(M)U(M)U(M)U(M)tst (SEQ ID NO: 5)
	AAAAUCU(M)AC(M)AGUC(M)AU(M)AGGAtst (SEQ ID NO: 6)
N(M):2'-OMe ARN, N(F): 2'-desoxi-2'-fluoro ARN, t: 2'-desoxitimidina, s: enlace fosforotioato	

Tabla 5

Tamaño de partícula	Concentración de ARNsi (µg/µL)	Tasa de encapsulación
81 nm	1,36	98%

Ejemplo 13

La mezcla lipídica (el compuesto obtenido en el Ejemplo 7: el compuesto obtenido en el Ejemplo 8 : DPPC:Colesterol:GM-020 = 59,1:0,9:10,6:28:1,4, relación molar) se disolvió en EtOH al 90% y disolución tampón de acetato 25 mM de pH 4,0 al 10% para obtener una disolución lipídica en 7,6 mg/mL. Se disolvió ARNsi de HPRT (ver Tabla 4) en disolución tampón de acetato 25 mM de pH 4,0 para obtener 0,21 mg/mL de una disolución de ácido nucleico. La disolución lipídica obtenida y la disolución de ácido nucleico fueron mezcladas a temperatura ambiente con el sistema microfluídico Asia con un caudal de 1 mL/min : 3 mL/min para obtener una dispersión que comprendía la composición. La disolución obtenida fue dializada usando Slide-A-Lyzer (corte de peso molecular 20K) contra agua a temperatura ambiente durante una hora y contra PBS a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación se llevó a cabo una filtración usando un filtro de jeringa de 0,2 µm y se almacenó a 4 ºC. El resultado del análisis se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6

Tamaño de partícula	Concentración de ARNsi (µg/µL)	Tasa de encapsulación
80 nm	0,286	98%

Ejemplo 14

La mezcla lipídica (el compuesto obtenido en el Ejemplo 1: DPPC:Colesterol:GM-020 = 60:10,6:28:1,4, relación molar) se disolvió en EtOH al 90% y agua libre de ARNasa al 10% para obtener una disolución lipídica en 8,4 mg/mL. Se disolvió ARNm de Fluc (TriLink BioTechnologies) en disolución tampón de citrato 10 mM de pH 3,0 para obtener 0,125 mg/mL de una disolución de ácido nucleico. La disolución lipídica obtenida y la disolución de ácido nucleico fueron mezcladas a temperatura ambiente con el sistema microfluídico Asia con un caudal de 1 mL/min : 3 mL/min para obtener una suspensión que comprendía la composición. La disolución obtenida fue dializada usando Slide-A-Lyzer (corte de peso molecular 20K) contra agua a 4 ºC durante una hora y contra PBS a 4 ºC durante 18 horas. A continuación se llevó a cabo una filtración usando un filtro de jeringa de 0,2 µm y se almacenó a 4 ºC. El resultado del análisis se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7

Tamaño de partícula	Concentración de ARNsi (µg/µL)	Tasa de encapsulación
78 nm	0,065	98%

Ejemplo 15

La mezcla lipídica (el compuesto obtenido en el Ejemplo 7: DPPC:Colesterol:GM-020 = 60:10,6:28:1,4, relación molar) se disolvió en EtOH al 90% y agua libre de ARNasa al 10% para obtener una disolución lipídica en 8,7 mg/mL. Se disolvió ARNm de Fluc (TriLink BioTechnologies) en disolución tampón de citrato 10 mM de pH 3,0 para obtener 0,125 mg/mL de una disolución de ácido nucleico. La disolución lipídica obtenida y la disolución de ácido nucleico fueron mezcladas a temperatura ambiente con el sistema microfluídico Asia con un caudal de 1 mL/min : 3 mL/min para obtener una suspensión que comprendía la composición. La disolución obtenida fue dializada usando Slide-A-Lyzer (corte de peso molecular 20K) contra agua a 4 ºC durante una hora y contra PBS a 4 ºC durante 18 horas. A continuación se llevó a cabo una filtración usando un filtro de jeringa de 0,2 µm y se almacenó a 4 ºC. El resultado del análisis se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Tamaño de partícula	Concentración de ARNsi (µg/µL)	Tasa de encapsulación
85 nm	0,125	97%

Ejemplos de Ensayo

Ejemplo de Ensayo 1: ensayo de bloqueo *in vivo* en el hígado

El FVII es un factor de coagulación importante para la reacción de coagulación sanguínea extrínseca, que es producido en hepatocitos y secretado a la sangre; la concentración de FVII en plasma se puede medir mediante un simple análisis colorimétrico usando una placa, por lo que el FVII es un modelo típico útil para medir el bloqueo (KD, del inglés "knockdown") en células parenquimales hepáticas mediante ARNsi. Se administró salino tamponado con fosfato (PBS) o la dispersión (0,25 mg/kg como ARNsi de FVII) dializada en el Ejemplo 11 a ratones BALB / cA (de 9 semanas de edad, hembras, Japan Clea Corporation) en la vena de la cola, y se extrajo sangre 24 horas después de la administración (N = 3). La sangre se mezcló inmediatamente con EDTA (concentración final de 0,1%) y se centrifugó a 5000 g durante 10 minutos. La concentración de FVII del sobrenadante se midió usando el ensayo BIOPHEN FACTOR 7 CHROMOGENIC ASSAY (HYPHEN BioMed). La ratio residual se calculó en base a la concentración de FVII en el grupo de administración de PBS, considerado como el 100%. Tal como se muestra en la Tabla 9, la concentración de FVII del grupo de administración del Ejemplo 11 fue del 6,9%. Este resultado indica claramente que el ARNsi puede ser introducido en el hígado usando el presente compuesto inventivo.

Tabla 9

	Ratio residual a 0,25 mg/kg (%)
Ejemplo 11	6,9

Ejemplo de Ensayo 2: ensayo de bloqueo *in vivo* en células de cáncer

Se trasplantaron subcutáneamente células HCT 116 (línea de células de cáncer de colon humano, American Type Culture Collection (ATCC), 1 x 10^6 células / ratón) y Matrigel (Becton Dickinson and Company, 356237, 50% en volumen de líquido) en el costado derecho de ratones nude (BALB / c-nu / nu, 6 semanas de edad, hembras, Charles River Japan). Dichos ratones fueron agrupados en base al volumen tumoral después de 15 días (cuatro animales por grupo; el volumen tumoral medio fue de 521 a 544 mm^3). Se administró PBS o la suspensión de partículas (10 mg/kg como ARNsi de HPRT) dializada en el Ejemplo 12 a la vena de la cola, y 48 horas después de la administración los ratones fueron sometidos a eutanasia mediante dislocación cervical con anestesia de isoflurano al 2,5%, y se extrajo el tumor subcutáneo y se congeló rápidamente en hielo seco tras pesarlo. La masa congelada del tumor subcutáneo se homogeneizó añadiendo Reactivo TRIzol (Invitrogen), y a continuación se añadió cloroformo y se centrifugó para separar la fase acuosa que contenía ARN. La fase acuosa fue extraída y purificada usando el mini Kit RNeasy (QIAGEN) para obtener el ARN total. Se usó el kit de síntesis de ADNc SuperScript VILO (Invitrogen) para llevar a cabo la transcripción inversa y se midió la cantidad de ARNm de HPRT humana (hHPRT) mediante el método de qPCR. Las sondas y los cebadores correspondientes a hHPRT se obtuvieron de Applied Biosystems Inc. (ABI) (Sonda: FAM-TAMRA, 5'-CCATCACATTGTAGCCCTCTGTGTGCTC-3' (SEQ ID NO: 7); Cebador directo: 5'-CGTCTTGCTCGAGATGTGATG-3' (SEQ ID NO: 8); Cebador inverso: 5'-CCAGCAGGTCAGCAAAGAATT-3' (SEQ ID NO: 9)). Como patrón interno se usó actina beta humana génica (hACTB) y la cantidad de ARNm de hHPRT se calculó en base al valor del grupo al que se administró PBS, considerado como el 100%. La sonda y cebador de hACTB se obtuvieron de ABI (Sonda: FAM-TAMRA, 5'-ATCAAGATCATTGCTCCTCCTGAGCGC-3' (SEQ ID NO: 10); Cebador directo: 5'-CCTGGCACCCAGCACAAT-3' (SEQ ID NO: 11); Cebador inverso: 5'-GCCGATCCACACGGAGTACT-3' (SEQ ID NO: 12)). El resultado, como se muestra en la Tabla 9, indicó que la cantidad residual de hHPRT en el grupo administrado con la suspensión de partículas tras la diálisis llevada a cabo en el Ejemplo 12 respecto al grupo de administración de PBS, fue del 48%. Este resultado indica claramente que el ARNsi puede ser introducido en células tumorales usando el presente compuesto inventivo.

Tabla 10

	Ratio residual a 10 mg/kg (%)
Ejemplo 12	48

Ejemplo de Ensayo 3: ensayo de bloqueo *in vivo* en tejidos adiposos

Se trasplantaron subcutáneamente células HT29-Luc (una línea de células de cáncer de colon humano (adquirida a ATCC) que expresa de forma estable el gen de luciferasa, 5 x 10^6 células / ratón) y Matrigel (Becton Dickinson and Company, 356237, 50% en volumen líquido) en el costado derecho de ratones nude (BALB / c-nu / nu, 7 semanas de edad, hembras, Charles River Japan). Dichos ratones fueron agrupados en base al volumen tumoral después de 16 días (cuatro animales por grupo; el volumen tumoral medio fue de 271 a 288 mm^3). Se administró PBS o la suspensión de partículas (5 mg/kg como ARNsi de HPRT) obtenida de un modo similar al llevado a cabo en el Ejemplo 12 a la vena de la cola, y 48 horas después de la administración los ratones fueron sometidos a eutanasia mediante

dislocación cervical con anestesia de isoflurano al 2,5%, y a continuación se extrajo la grasa periportal y se congeló rápidamente en hielo seco tras pesarla. El tejido adiposo congelado se homogeneizó añadiendo Reactivo TRIzol (Invitrogen), se añadió cloroformo y a continuación se centrifugó para separar la fase acuosa que contenía ARN. La fase acuosa fue extraída y se purificó el ARN total usando el mini Kit RNeasy (QIAGEN). Se usó el kit de síntesis de ADNc SuperScript VILO (Invitrogen) para llevar a cabo la transcripción inversa y se midió la cantidad de ARNm de HPRT de ratón (mHPRT) mediante el método de qPCR. Las sondas y cebadores para mHPRT se obtuvieron de ABI (Mm01545399_m1). Como patrón interno se usó actina beta génica de ratón (mACTB) y la cantidad de ARNm de mHPRT se calculó en base al valor del grupo al que se administró PBS, considerado como el 100%. La sonda y el cebador de mACTB fueron adquiridos a ABI (4352341E). Como resultado, la cantidad residual relativa de hHPRT en el grupo administrado con la suspensión de partículas obtenida de un modo similar al llevado a cabo en el Ejemplo 12 fue del 44% (Tabla 11). Este resultado indica claramente que el ARNsi puede ser introducido en tejidos adiposos usando el presente compuesto inventivo.

Tabla 11

	Ratio residual a 5 mg/kg (%)
Ejemplo 12	44

Ejemplo de Ensayo 4: ensayo de bloqueo *in vivo* en la médula ósea

Se trasplantaron subcutáneamente células HT29-Luc (una línea de células de cáncer de colon humano (adquirida a ATCC) que expresa de forma estable el gen de luciferasa, 5 x 10^6 células / ratón) y Matrigel (Becton Dickinson and Company, 356237, 50% en volumen líquido) en el costado derecho de ratones nude (BALB / c-nu / nu, 6 semanas de edad, hembras, Japan Clea Corporation). Dichos ratones fueron agrupados en base al volumen tumoral después de 17 días (cuatro animales por grupo; el volumen tumoral medio fue de 321 a 329 mm^3). Se administró PBS o la suspensión de partículas (5 mg/kg como ARNsi de HPRT) obtenida de un modo similar al llevado a cabo en el Ejemplo 12 a la vena de la cola, y 48 horas después de la administración los ratones fueron sometidos a eutanasia mediante dislocación cervical con anestesia de isoflurano al 2,5%. Se extrajeron células de médula ósea de los fémures y el ARN total extraído se purificó usando el mini kit RNeasy (QIAGEN). Se usó el kit de síntesis de ADNc SuperScript VILO (Invitrogen) para llevar a cabo la transcripción inversa y se midió la cantidad de ARNm de HPRT de ratón (mHPRT) mediante el método de qPCR. Las sondas y los cebadores de mHPRT fueron adquiridos a ABI (Mm01545399_m1). Como patrón interno se usó actina beta génica de ratón (mACTB) y la cantidad de ARNm de mHPRT se calculó en base al valor del grupo al que se administró PBS, considerado como el 100%. La sonda y el cebador de mACTB fueron adquiridos a ABI (4352341E). Como resultado, la cantidad residual relativa de mHPRT en el grupo administrado con la suspensión de partículas obtenida de un modo similar al llevado a cabo en el Ejemplo 12 fue del 56% (Tabla 12). Este resultado indica claramente que el ARNsi puede ser introducido en la médula ósea usando el presente compuesto inventivo.

Tabla 12

	Ratio residual a 5 mg/kg (%)
Ejemplo 12	56

Ejemplo de Ensayo 5: ensayo de bloqueo *in vivo* en células hematopoyéticas Ramos suspendidas

Se sembraron células Ramos (línea celular derivada de linfoma de células B humanas) en una placa de 96 pocillos con una densidad de 1 x 10^4 células/pocillo (RPMI básico, 10% de FBS, penicilina-estreptomicina). Se añadió una mezcla de PBS, ARNsi de HPRT y Lipofectamina (marca registrada) así como RNAiMAX (Life Technologies) (mezclados según un protocolo) o una suspensión de partículas tras ser dializada en el Ejemplo 13 (N=3, la concentración final de ARNsi de HPRT fue de 100 nM) y las células fueron recolectadas después de 48 horas. Las células fueron extraídas y se purificó el ARN total con el mini Kit RNeasy (QIAGEN). Se usó el kit de síntesis de ADNc SuperScript VILO para llevar a cabo la transcripción inversa y se midió la cantidad de ARNm de hHPRT mediante el método de qPCR. Las sondas y los cebadores de hHPRT fueron los mismos usados en el Ejemplo de Ensayo 2. Como patrón interno se usó hACTB génica y la cantidad de ARNm de hHPRT se calculó en base al valor del grupo al que se administró PBS, considerado como el 100%. La sonda y el cebador de hACTB fueron los mismos usados en el Ejemplo de Ensayo 2. Como resultado, la cantidad residual relativa de hHPRT en el grupo tratado con la suspensión de partículas obtenida de un modo similar al llevado a cabo en el Ejemplo 12 fue del 17%. Por otro lado, la del grupo tratado con RNAiMAX fue del 109% (Tabla 13). Este resultado indica claramente que el ARNsi puede ser introducido en las células hematopoyéticas usando el presente compuesto inventivo.

Tabla 13

	Ratio residual 100 nM (%)
RNAiMAX	109
Ejemplo 13	17

Ejemplo de Ensayo 6: ensayo de expresión *in vivo* de Luciferasa

Se usaron como animales ratones BALB/c hembra. Los animales, proporcionados con una edad de seis semanas, fueron aclimatados con condiciones de cría normales durante aproximadamente tres semanas, y se les administró la suspensión de partícula dializada en el Ejemplo 14 o 15 (0,25 mg/kg como ARNm de Fluc) en la vena de la cola (N=2). Seis horas después, bajo anestesia de isoflurano, se administraron intraperitonealmente 200 µL de D-luciferina (15 mg/mL); diez minutos después de la administración de D-luciferina, se observó la luminiscencia de todo el cuerpo para calcular una cantidad media de luminiscencia usando un sistema de imágenes *in vivo* (IVIS, Caliper). El resultado del ensayo se muestra en la Tabla 14. Este resultado demuestra que se pueden introducir ARNm in vivo usando el presente compuesto inventivo.

Tabla 14

	Cantidad de luminiscencia (10^8 p/s)
Ejemplo 14	190
Ejemplo 15	69

Aplicabilidad industrial

El presente compuesto, las partículas lipídicas o la composición de la invención, permiten introducir de forma eficiente ácidos nucleicos en diversas células, tejidos u órganos. El presente compuesto, las partículas lipídicas o la composición de la invención, por tanto, son útiles como tecnología DDS para medicamentos de ácido nucleico. Adicionalmente, el presente compuesto, las partículas lipídicas o la composición de la invención también están disponibles como agente de introducción de ácido nucleico para fines de investigación.

La presente solicitud está basada en una Solicitud de Patente Japonesa nº 2014-161718, presentada en Japón.

Listado de secuencias

<110> TAKEDA Pharmaceutical Company Limited

<120> Lípido catiónico

<150> JP 2014-161718
<151> 2014-08-07

<160> 12

<210> 1
<211> 21
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(19)
<223> base_modificada

<220>
<221> base_modificada
<222> (4)..(4)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada

<222> (5)..(5)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (8)..(8)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (10)..(10)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> base_modificada
<222> (14)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (15)..(15)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> base_modificada
<222> (16)..(17)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (19)..(19)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (20)..(21)
<223> enlace fosforotioato

<400> 1
ggaucaucuc aagucuuact t

<210> 2
<211> 21
<212> ADN
<213> Mus musculus

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(19)
<223> ARN

<220>
<221> base_modificada
<222> (2)..(2)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada

<222> (7)..(7)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> base_modificada
<222> (8)..(9)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (14)..(14)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (17)..(17)
<223> 2'-desoxi-2'-fluorouridina

<220>
<221> base_modificada
<222> (18)..(19)
<223> 2'-deoxi-2'-fluorocitidina

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (20)..(21)
<223> enlace fosforotioato

<400> 2
guaagacuug agaugaucct t

<210> 3
<211> 21
<212> ADN
<213> Photinus pyralis

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(19)
<223> ARN

<220>
<221> base_modificada
<222> (1)..(1)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (2)..(3)
<223> um
<223> ARN

<220>
<221> base_modificada
<222> (5)..(5)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (8)..(8)
<223> um

<220>

<221> base_modificada
<222> (12)..(12)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (14)..(14)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (15)..(16)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (17)..(17)
<223> cm

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (20)..(21)
<223> enlace fosforotioato

<400> 3
cuuacgcuga guacuucgat t

<210> 4
<211> 21
<212> ADN
<213> Photinus pyralis

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(19)
<223> ARN

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (20)..(21)
<223> enlace fosforotioato

<400> 4
ucgaaguacu cagcguaagt t

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(19)
<223> ARN

<220>
<221> base_modificada
<222> (1)..(1)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (2)..(3)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (4)..(4)

<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (6)..(6)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (10)..(10)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (12)..(12)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (16)..(19)
<223> um

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (20)..(21)
<223> enlace fosforotioato

<400> 5
uccuaugacu guagauuuut t

<210> 6
<211> 21
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (1)..(19)
<223> ARN

<220>
<221> base_modificada
<222> (7)..(7)
<223> um

<220>
<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (13)..(13)
<223> cm

<220>
<221> base_modificada
<222> (15)..(15)
<223> um

<220>
<221> característica_miscelánea
<222> (20)..(21)

<223> enlace fosforotioato

<400> 6
aaaaucuaca gucauaggat t

<210> 7
<211> 28
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 7
ccatcacatt gtagccctct gtgtgctc

<210> 8
<211> 21
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 8
cgtcttgctc gagatgtgat g

<210> 9
<211> 21
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 9
ccagcaggtc agcaaagaat t

<210> 10
<211> 27
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 10
atcaagatca ttgctcctcc tgagcgc

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Homo sapiens

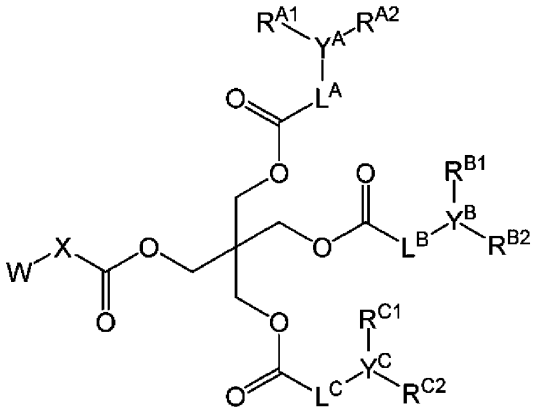
<400> 11
cctggcaccc agcacaat

<210> 12
<211> 20
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 12
gccgatccac acggagtact

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula:



[Fórmula 1]

donde,

W denota la fórmula $-NR^1R^2$ o la fórmula $-N^+R^3R^4R^5(Z^-)$;
R^1 y R^2 denotan, cada uno de forma independiente, un grupo alquilo C_{1-4} o un átomo de hidrógeno;
R^3, R^4 y R^5 denotan, cada uno de forma independiente, un grupo alquilo C_{1-4};
Z^- denota un ion negativo;
X denota un grupo alquileno C_{1-6} que puede estar sustituido;
Y^A, Y^B e Y^C denotan, cada uno de forma independiente, un grupo metino que puede estar sustituido;
L^A, L^B y L^C denotan, cada uno de forma independiente, un grupo metileno que puede estar sustituido o un enlace; y
R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2} denotan, cada uno de forma independiente, un grupo alquilo C_{4-10} que puede estar sustituido] o una sal del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, donde

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son un grupo metilo;
Z^- es un ion haluro;
X es un grupo etileno, un grupo trimetileno o un grupo tetrametileno;
Y^A, Y^B e Y^C son un grupo metino;
L^A, L^B y L^C son, cada uno de forma independiente, un enlace o un grupo metileno; y
R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1} y R^{C2} son, cada uno de forma independiente, un grupo butilo, un grupo pentilo o un grupo hexilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, que es 2-pentilheptanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((2-pentilheptanoil) oxi)metil)propilo o una sal del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, que es 3-pentiloctanoato de 3-((5-(dimetilamino)pentanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil) oxi)metil)propilo o una sal del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, que es una sal de N,N,N-trimetil-5-oxo-5-(3-((3-pentiloctanoil)oxi)-2,2-bis(((3-pentiloctanoil)oxi)metil)propoxi)pentano-1-aminio y un ion negativo.

6. Una partícula lipídica que contiene el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo.

7. Una composición que contiene un ingrediente activo y el compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo.

8. La composición según la reivindicación 7, donde el ingrediente activo es un ácido nucleico.

9. La composición según la reivindicación 8, donde el ácido nucleico es ARNsi o ARNm.