(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 7 月 11 日 (11.07.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/146016 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 275/14 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)
A61K 31/7105 (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61K 9/127* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/084757

(22) 国际申请日: 2023 年 3 月 29 日 (29.03.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310009545.8 2023年1月4日 (04.01.2023) CN

(71) 申请人: 成都威斯津生物医药科技有限公司 (**WESTGENE BIOPHARMA CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国四川省成都市成都高新区天府国际生物城（双流区凤凰路552号）, Sichuan 610000 (CN)。

(72) 发明人:宋相容(**SONG, Xiangrong**); 中国四川省成都市成都高新区天府国际生物城（双流区凤凰路552号）, Sichuan 610000 (CN)。 黄海 (**HUANG, Hai**); 中国四川省成都市成都高新区天府国际生物城（双流区凤凰路552号）, Sichuan 610000 (CN)。 魏霞蔚(**WEI, Xiawei**); 中国四川省成都市成都高新区天府国际生物城（双流区凤凰路552号）, Sichuan 610000 (CN)。 魏于全(**WEI, Yuquan**); 中国四川省成都市成都高新区天府国际生物城（双流区凤凰路552号）, Sichuan 610000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

(54) **Title:** COMPOUND FOR DELIVERING DRUG, AND LIPOSOME AND DRUG CARRIER

(54) 发明名称: 用于递送药物的化合物、脂质体及药物载体

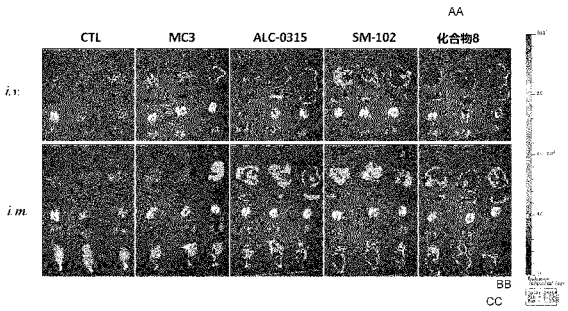
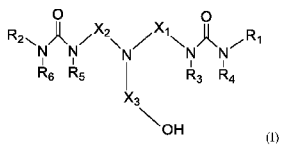


图 2

AA Compound
BB Radiance
CC Color Scale



(I)

(57) **Abstract:** Provided is a compound, which is a compound as shown in formula (I), or a stereoisomer, tautomer, solvate or pharmaceutically acceptable salt of the compound as shown in formula (I): formula (I), wherein X_1, X_2 and X_3 are each independently an optionally substituted C_1-C_{15} alkylene; R_1 and R_2 are each independently an optionally substituted C_1-C_{40} alkyl, an optionally substituted C_1-C_{40} heteroalkyl, an optionally substituted C_2-C_{40} alkenyl, an optionally substituted C_2-C_{40} heteroalkenyl, an optionally substituted C_2-C_{40} alkynyl or an

[见续页]

WO 2024/146016 A1

CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

optionally substituted C_2-C_{40} heteroalkynyl; R_3, R_4, R_5 and R_6 are each independently H, halogen or an optionally substituted C_1-C_3 alkyl; and substituted groups are independently selected from halogen, -OH, -SH, -NH_2, -NO_2, cyano or a C_1-C_3 alkyl. The compound has the advantages of low cytotoxicity, strong delivery capability, good immune activation effect, etc.

(57) 摘要: 提供了一种化合物，其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐（I），X_1、X_2和X_3各自独立地为任选取代的C_1-C_{15}亚烷基；R_1和R_2各自独立地为任选取代的C_1-C_{40}烷基、任选取代的C_1-C_{40}杂烷基、任选取代的C_2-C_{40}烯基、任选取代的C_2-C_{40}杂烯基、任选取代的C_2-C_{40}炔基或任选取代的C_2-C_{40}杂炔基；R_3、R_4、R_5和R_6各自独立地为H、卤素或任选取代的C_1-C_3烷基；取代的基团独立地选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NO_2、氰基或C_1-C_3烷基。该化合物具有细胞毒性小、递送能力强和免疫激活效果好等优点。

用于递送药物的化合物、脂质体及药物载体

技术领域

本发明属于生物技术领域，具体地，本发明涉及一种用于递送药物的化合物、脂质体及药物载体，更具体地，本发明涉及一种化合物及其用途、脂质体、药物载体、复合物、药物组合物及其制药用途。

背景技术

基因治疗技术是现代生物医药领域研究的热点，利用核酸药物（如小干扰 RNA(siRNA)、信使 RNA(mRNA)、质粒 DNA(pDNA)）可预防癌症、细菌和病毒感染及治疗具有遗传病因的疾病等。由于核酸药物具有易降解、难以进入细胞等特点，需要借助载体将其封装起来递送至靶细胞，因此，开发安全高效的递送载体就成为基因治疗在临床应用的前提。

目前在核酸递送系统最常见的是两类载体：病毒载体和非病毒载体，其中病毒载体转染效率相对较高，但是存在安全性、靶向性差等问题。脂质体作为代表的非病毒载体发展迅速，因其免疫原性低、生物相容性好，转染效率高而被看作理想的核酸递送系统。但传统的脂质化合物核酸递送系统存在效率低、毒性大、靶向性差等问题。

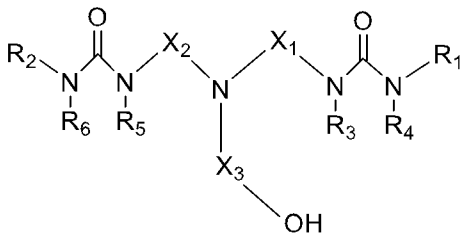
在用于核酸递送的非病毒载体中，以 LNP 表现最为突出，已在三款获批核酸药物中使用，包括 Patisiran（siRNA 药物，商品名：ONPATTRO）、 BNT162b2 和 mRNA-1273。LNP 通常由四种成分构成：可电离脂质、中性磷脂、胆固醇和聚乙二醇修饰脂质。可电离脂质在 LNP 中起关键作用，mRNA 的装载、表达量及靶向性都由其决定，如：Patisiran，BNT162b2 和 mRNA-1273 所用的可电离脂质分别为 DLin-MC3-DMA（MC3），ALC-0315 和 SM-102。LNP 递送平台作为非常有前景的 mRNA 药物递送载体，在制药行业已备受关注，同时也在不断地拓展到其他研究领域。然而，可电离脂质 LNP 有效递送 mRNA 的内在机制尚待阐明，LNP 负载 mRNA 的原理均为静电吸附作用，在装载能力相当的情况下，即包封率相当的情况下，LNP-mRNA 的体内表达量却不尽相同，而这其中唯一的变量即可电离脂质的化学结构。此外，可电离脂质的化学结构还影响着 mRNA 体内表达的分布。随着 mRNA 药物应用范围的扩大，针对不同疾病种类、不同靶标的 mRNA 药物将对递送系统提出更高的要求，因此，mRNA 的靶向递送是亟待解决的科学问题。

因此，亟需开发一种效率高、毒性小、靶向性优良的脂质化合物。

发明内容

本发明旨在至少在一定程度上解决现有技术中存在的技术问题至少之一。为此，本发明提供了一种用于递送药物的化合物，该化合物具有细胞毒性小、递送能力强和免疫激活效果好等优点。

在本发明的一个方面，本发明提出了一种化合物，其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐：



(I)，

其中，X_1、X_2 和 X_3 各自独立地为任选取代的 C_1-C_{15} 亚烷基；R_1 和 R_2 各自独立地为任

选取代的C_1-C_{40}烷基、任选取代的C_1-C_{40}杂烷基、任选取代的C_2-C_{40}烯基、任选取代的C_2-C_{40}杂烯基、任选取代的C_2-C_{40}炔基或任选取代的C_2-C_{40}杂炔基；R_3、R_4、R_5和R_6各自独立地为H、卤素或任选取代的C_1-C_3烷基；其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NO_2、氰基或C_1-C_3烷基。本发明的化合物的细胞毒性小，可表现出较好的生物相容性；该化合物具有较强的递送能力，其作为递送载体可将核酸药物等递送至心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏，尤其是递送至脾脏中，可有效激活机体免疫，提高动物机体内的特异性抗体水平。

在本发明的另一方面，本发明提出了一种前述的化合物在制备脂质体、药物载体或复合物中的用途。根据本发明的实施例，上述化合物具有可离子化性质，可用于制备脂质体，制备的脂质体可作为药物载体，形成核酸药物-脂质体的复合物。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种脂质体。根据本发明的实施例，所述脂质体包括：前述的化合物。根据本发明实施例的脂质体具有细胞毒性小、生物相容性良好好和递送能力强等优点，且免疫激活效果好。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种脂质体。根据本发明的实施例，所述脂质体包括前述的化合物、中性脂质、胆固醇以及PEG-脂质，所述中性脂质包括选自1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)和/或 1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)，所述PEG-脂质为1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油甲氧基聚乙二醇(PEG-DMG)，所述化合物、中性脂质、胆固醇和PEG-脂质的摩尔比为（40~60）：（5~10）：（30~50）：（0.5~5）。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种药物载体。根据本发明的实施例，所述药物载体包括前述的化合物或前述的脂质体。根据本发明的实施例，前述的化合物为可离子化脂质，药物载体为可离子化载体，采用前述化合物或脂质体可负载药物，并将药物递送至细胞内。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种复合物。根据本发明的实施例，所述复合物包括：前述的化合物、前述的脂质体或前述的药物载体；以及生物活性成分。由前所述，前述的化合物为可离子化脂质，药物载体为可离子化载体，由此，采用前述化合物或脂质体可负载药物，可制备成含有生物活性成分的复合物，可将生物活性成分递送至机体的细胞内，用于疾病的治疗。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种药物组合物。根据本发明的实施例，所述药物组合物包括：前述的化合物、前述的脂质体、前述的药物载体或前述的复合物。由前所述，前述的化合物、脂质体、药物载体和复合物具有细胞毒性小、生物相容性好、递送能力强和免疫激活效果好等优点，将前述的化合物、脂质体或药物载体负载生物活性成分，可将生物活性成分递送至机体内，有利于所负载的生物活性成分发挥药效，用于疾病的治疗。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种前述的化合物、前述的脂质体、前述的药物载体、前述的复合物或前述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于靶向心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏中的至少之一。由前所述，前述的化合物、脂质体、药物载体和复合物具有细胞毒性小、生物相容性好、递送能力强和免疫激活效果好等优点，将前述的化合物、脂质体或药物载体负载生物活性成分，可将生物活性成分递送至心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏中，有利于所负载的生物活性成分发挥药效，用于疾病的治疗。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种前述的化合物、前述的脂质体、前述的药物载体、前述的复合物或前述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防疾病。由前所述，前述的化合物、脂质体、药物载体和复合物具有细胞毒性小、生物相容性好、递送能力强和免疫激活效果好等优点，将前述的化合物、脂质体或药物载体负载生物活性成分，可将生物活性成分递送至机体内，有利于所负载的生物活性成分发挥药效，用于疾病的治疗。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

附图说明

本发明的上述和/或附加的方面和优点从结合下面附图对实施例的描述中将变得明显和容易理解，其中：

图 1 为本发明测试例步骤 1 中不同化合物的细胞毒性评价结果；

图 2 为本发明测试例步骤 2 中注射不同 LNPs@FLuc mRNA 药物的小鼠各离体脏器的生物发光强度图片；

图 3 为本发明测试例步骤 2 中注射不同 LNPs@FLuc mRNA 药物的小鼠各离体脏器的总荧光统计结果；

图 4 为本发明测试例步骤 3 中注射不同 LNPs@FLuc mRNA 药物的小鼠血清中的抗体滴度结果；

图 5 为本发明化合物 7 的 H1-NMR 图谱；

图 6 为本发明化合物 8 的 H1-NMR 图谱；

图 7 为本发明化合物 9 的 H1-NMR 图谱；

图 8 为本发明化合物 10 的 H1-NMR 图谱；

图 9 为本发明化合物 11 的 H1-NMR 图谱；

图 10 为本发明化合物 12 的 H1-NMR 图谱；

图 11 为本发明化合物 13 的 H1-NMR 图谱；

图 12 为本发明化合物 15 的 H1-NMR 图谱；

图 13 为本发明化合物 16 的 H1-NMR 图谱；

图 14 为本发明化合物 17 的 H1-NMR 图谱；

图 15 为本发明化合物 18 的 H1-NMR 图谱；

图 16 为本发明化合物 19 的 H1-NMR 图谱；

图 17 为本发明化合物 21 的 H1-NMR 图谱。

具体实施方式

下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的，仅用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。

需要说明的是，术语“第一”、“第二”仅用于描述目的，而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此，限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。进一步地，在本发明的描述中，除非另有说明，“多个”的含义是两个或两个以上。

需要说明的是，针对本发明的实施例或实施方案中的结构式和化学式说明，本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本发明所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本发明所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等），以本发明为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见的，在多个独立的实施例或实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例或实施方案中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施例或实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外指出，本发明所使用的技术和科学术语与本发明所属技术领域技术人员的常规理解具有相同的含义，除非另外指出，在本发明公开全部内容所引用的所有专利公开出版物通过引用方式将其整体并入本发明。

本发明将应用以下定义除非其他方面表明。根据本发明的目的，化学元素根据元素周期

表，CAS 版本和化学药品手册, 75, thEd, 1994 来定义。另外，有机化学一般原理见“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and “March's Advanced Organic Chemistry”, by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007，因此本发明所有的内容都融合了参考文献。

在本文中，术语“包含”或“包括”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

在本文中，本发明的化合物还包括同位素标记的本发明化合物，其除以下事实外与本发明所述的那些化合物相同：一个或多个原子被原子质量或质量数不同于天然常见原子质量或质量数的原子代替。还可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{16}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{36}S、^{18}F 和 ^{37}Cl。

包含前述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物以及所述化合物的药学上可接受的盐都包括在本发明范围内。同位素标记的本发明化合物，例如放射性同位素，如 ^{3}H 和 ^{14}C 掺入到本发明化合物中可用于药物和/或底物组织分布分析。由于易于制备以及检测，氚代的，即 ^{3}H，以及碳-14，即 ^{14}C，同位素特别优选。此外，用重的同位素，如氘，即 ^{2}H 取代，可提供一些源自更大的代谢稳定性的治疗上的优势，例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。因此，在一些情形下可能是优选的。

本发明使用的立体化学定义和惯例大体上按照 S.P.Parker，Ed.，McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company，New York；and Eliel，E.and Wilen，S.，“Stereochemistry of Organic Compounds”，John Wiley & Sons，Inc.，New York，1994。本发明化合物可含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构形式存在。所预期的是，本发明化合物的所有立体异构形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体(atropisomer) 及它们的混合物如外消旋混合物，也包含在本发明范围之内。许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 d 和 l 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 l 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 d 的化合物是右旋的。就给定的化学结构而言，除了这些立体异构体互为镜像外，这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体，并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的 50：50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对应异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。旋光性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性制剂制备，或使用常规技术拆分。如果此化合物含有一个双键，取代基可能为 E 或 Z 构型；如果此化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能为顺式或反式(cis-或 trans-)构型。

本发明化合物可以含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构体形式存在。所预期的是，本发明化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体(atropisomer)和几何(或构象)异构体及它们的混合物，如外消旋混合物，均在本发明的范围之内。

除非另外指出，本发明描述的结构还表示包括此结构的所有异构体(如，对映体、非对映体阻转异构体(atropisomer)和几何(或构象))形式；例如，各不对称中心的 R 和 S 构型，(Z)和(E)双键异构体，以及(Z)和(E)构象异构体。因此，本发明化合物的单个立体化学异构体以及对映体混合物、非对映体混合物和几何异构体(或构象异构体)混合物均在本发明的范围之内。

本发明化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R, S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少 50%对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。如果可能的话，具有不饱和双键的原子上的取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

因此，如本发明所描述的那样，本发明的化合物可以以可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体中的一种形式或其混合物的形式存在，例如为基本纯的几何(顺式或

反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物形式。

可以根据组分的物理化学差异将所得的任何异构体混合物分离成纯或基本纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体，例如通过色谱法和/或分步结晶来进行分离。

可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体，如，通过对获得的其非对映异构体的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离，如，使用手性吸附剂的高压液相色谱 (HPLC)。特别地，对映异构体可以通过不对称合成制备(如，Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

在本文中，术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出，本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

在本文中，术语“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括但并不限于，水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸、氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

在本文中，术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。

在本文中，术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66： 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐（如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、高氯酸盐），和有机酸盐（如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐），或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐，等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和 $N^+(C_1\text{-}C_4$ 烷基$)_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，$C_1\text{-}C_8$ 磺酸化物和芳香磺酸化物。

在本文中，术语“任选地”、“任选的”或“任选”通常是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，并且该描述包括其中发生该事件或状况的情况，以及其中未发生该事件或状况的情况。

在本文中，术语“任选取代的”与“取代或非取代的”可以交换使用。一般而言，术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前，都表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代

基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是，但并不限于，F、Cl、Br、CN、OH、NH_2、NO_2等。

在本文中，术语“一个或多个”(例如，在本发明的通式的化合物的取代基的定义中)是指“一个、两个、三个、四个或五个，尤其是一个、两个、三个或四个，更尤其是一个、两个或三个，更加尤其是一或两个”。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换，均应做广义理解，其既可以是指在不同基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在本文中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

在本文中，碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀C_a-C_b是指含“a”至“b”个碳原子。示例性地，“C_1-C_n”是指包含1、2、3、4、5、……或n个碳原子的直链或支链的饱和/不饱和的碳链；进一步理解，“C_1-C_n”应解释为其中包括的任何子范围，例如，C_1-C_{40}、C_2-C_{40}、C_1-C_{24}、C_3-C_{24}、C_1-C_{11}、C_4-C_{10}、C_4-C_8、C_1-C_3。

在本文中，术语“C_1-C_{40}烷基”是指具有1、2、3、4、5、……或40个碳原子的直链或支链的饱和单价烃基团，例如C_2-C_{40}烷基、C_2-C_{24}烷基、C_3-C_{24}烷基、C_3-C_{11}烷基、C_4-C_{10}烷基、C_4-C_8烷基。其中，包括但并不限于甲基、乙基、正丙基(n-Pr，-$CH_2CH_2CH_3$)、异丙基(i-Pr，-$CH(CH_3)_2$)、正丁基(n-Bu，-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)、异丁基(i-Bu，-$CH_2CH(CH_3)_2$)、仲丁基(s-Bu，-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)、叔丁基(t-Bu，-$C(CH_3)_3$)、正戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)，2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基(-$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基(-$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、正己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基(-$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基(-$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基(-$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基(-$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基(-$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基(-$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基(-$CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、正庚基、正辛基等等，其中所述烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

在本文中，术语“C_2-C_{40}烯基”是指具有2、3、4、5、……或40个碳原子的直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置C-C为sp2双键不饱和状态，其中链烯基的基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，包括基团有“顺”“反”或"Z" "E"的定位，其中具体的实例包括但并不限于烯乙基(-$CH=CH_2$)、烯丙基(-$CH_2CH=CH_2$)等等。例如C_2-C_{40}烯基、C_2-C_{24}烯基、C_3-C_{24}烯基、C_3-C_{11}烯基、C_4-C_{10}烯基、C_4-C_8烯基。

在本文中，术语“C_2-C_{40}炔基”是指具有2、3、4、5、……或40个碳原子的直链或支链的一价烃基，其中至少一个位置C-C为sp三键不饱和状态，其中炔基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，具体的实例包括但并不限于炔乙基(-$C\equiv CH_2$)、炔丙基(-$CH_2C\equiv CH$)、1-丙炔基(-$C\equiv C-CH_3$)等等。例如C_2-C_{40}炔基、C_2-C_{24}炔基、C_3-C_{24}炔基、C_3-C_{11}炔基、C_4-C_{10}炔基、C_4-C_8炔基。

在本文中，术语“杂烷基”是指烷基中可以存在杂原子，例如氧、硫、磷和氮(以叔胺部分的形式)，以提供杂烷基(例如，包含一个或多个醚、硫醚或氨基键的烷基)。术语“杂烯基”是指烯基中可以存在杂原子，例如氧、硫、磷和氮(以叔胺部分的形式)，以提供杂烯基(例如，包含一个或多个醚、硫醚或氨基键的烯基)。术语“杂炔基”是指炔基中可以存在杂原子，例如氧、硫、磷和氮(以叔胺部分的形式)，以提供杂炔基(例如，包含一个或多个醚、硫醚或氨基键的炔基)。

本发明基团描述中的“”是用来描述基团取代的位置。

在本文中，“脂质体”或“脂质纳米颗粒（LNP）”指以生物相容的脂质材料作为载体，将药物或其它的生物活性物质溶解或包裹于脂质核或吸附、附着于纳米粒子表面的载药系统。

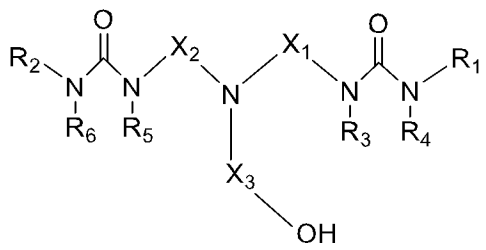
在本文中，术语“药学上可接受的辅料”包括任何溶剂，分散介质，包衣衣料，表面活性剂，抗氧化剂，防腐剂(例如抗细菌剂、抗真菌剂)，等渗剂，盐，药物稳定剂，粘合剂，赋形剂，分散剂，润滑剂，甜味剂，调味剂，着色剂，或其组合物，这些辅料都是所属技术领域技术人员已知的(如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329 所述)。除了任意常规载体与活性成分不相容的情况外，涵盖其在治疗或药物组合物中的用途。

在本文中，术语“治疗”是指用于获得期望的药理学和/或生理学效果。所述效果就完全或部分预防疾病或其症状而言可以是预防性的，和/或就部分或完全治愈疾病和/或疾病导致的不良作用而言可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖哺乳动物、特别是人的疾病，包括：(a)在容易患病但是尚未确诊得病的个体中预防疾病或病症发生；(b)抑制疾病，例如阻滞疾病发展；或(c)缓解疾病，例如减轻与疾病相关的症状。本文使用的“治疗”涵盖将药物或化合物给予个体以治疗、治愈、缓解、改善、减轻或抑制个体的疾病的任何用药，包括但不限于将含本文所述化合物的药物给予有需要的个体。

本发明提出了一种化合物及其用途、脂质体、药物载体、复合物、药物组合物及其制药用途，下面将分别对其进行详细描述。

化合物

在本发明的一个方面，本发明提出了一种化合物，其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐：



(I)，

其中，X_1、X_2 和 X_3 各自独立地为任选取代的 C_1-C_{15} 亚烷基；R_1 和 R_2 各自独立地为任选取代的 C_1-C_{40} 烷基、任选取代的 C_1-C_{40} 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{40} 烯基、任选取代的 C_2-C_{40} 杂烯基、任选取代的 C_2-C_{40} 炔基或任选取代的 C_2-C_{40} 杂炔基；R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素或任选取代的 C_1-C_3 烷基；其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NO_2、氰基或 C_1-C_3 烷基。本发明的化合物的细胞毒性小，可表现出较好的生物相容性；该化合物具有较强的递送能力，其作为递送载体可将核酸药物等递送动物机体内，例如递送至心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏，尤其是递送至脾脏中，可有效激活机体免疫，提高动物机体内的特异性抗体水平。

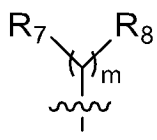
在一些实施方案中，X_1 和 X_2 各自独立地为 C_4-C_{12} 亚烷基。

在一些实施方案中，X_3 为 C_2-C_8 亚烷基。

在一些实施方案中，X_1 为 C_4 亚烷基、X_2 为 C_4 亚烷基以及 X_3 为 C_2 亚烷基不同时存在。

在一些实施方案中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地为 H 或卤素。

在一些实施方案中，R_1 和 R_2 各自独立地具有式(II)所示的结构：



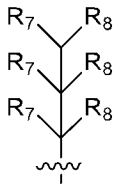
(II)，

其中，m 为 1 至 10 任意整数；

R_7和R_8各自独立地为H、任选取代的C_1-C_{20}烷基、任选取代的C_1-C_{20}杂烷基、任选取代的C_2-C_{20}烯基、任选取代的C_2-C_{20}杂烯基、任选取代的C_2-C_{20}炔基或任选取代的C_2-C_{20}杂炔基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、氰基或C_1-C_3烷基。

在一些优选实施方案中，m为2、3或4。

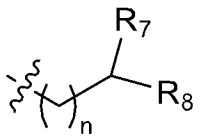
示例性地，当m为3时，R_1和R_2为如下结构：



。

在一些实施方案中，R_7和R_8各自独立地为H、任选取代的C_4-C_{18}烷基、任选取代的C_4-C_{18}杂烷基、任选取代的C_4-C_{18}烯基或任选取代的C_4-C_{18}杂烯基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、氰基或C_1-C_3烷基。

在一些实施方案中，R_1和R_2各自独立地具有式(III)所示的结构：



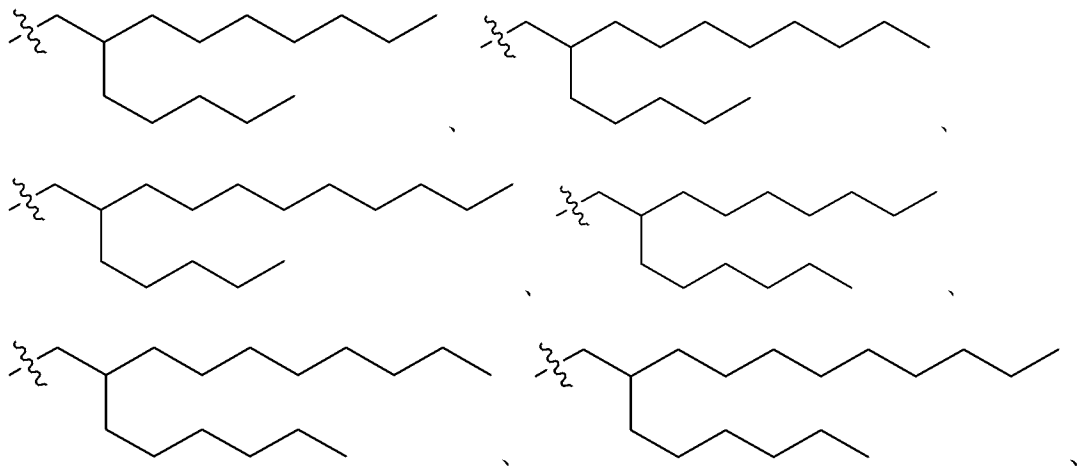
(III)，

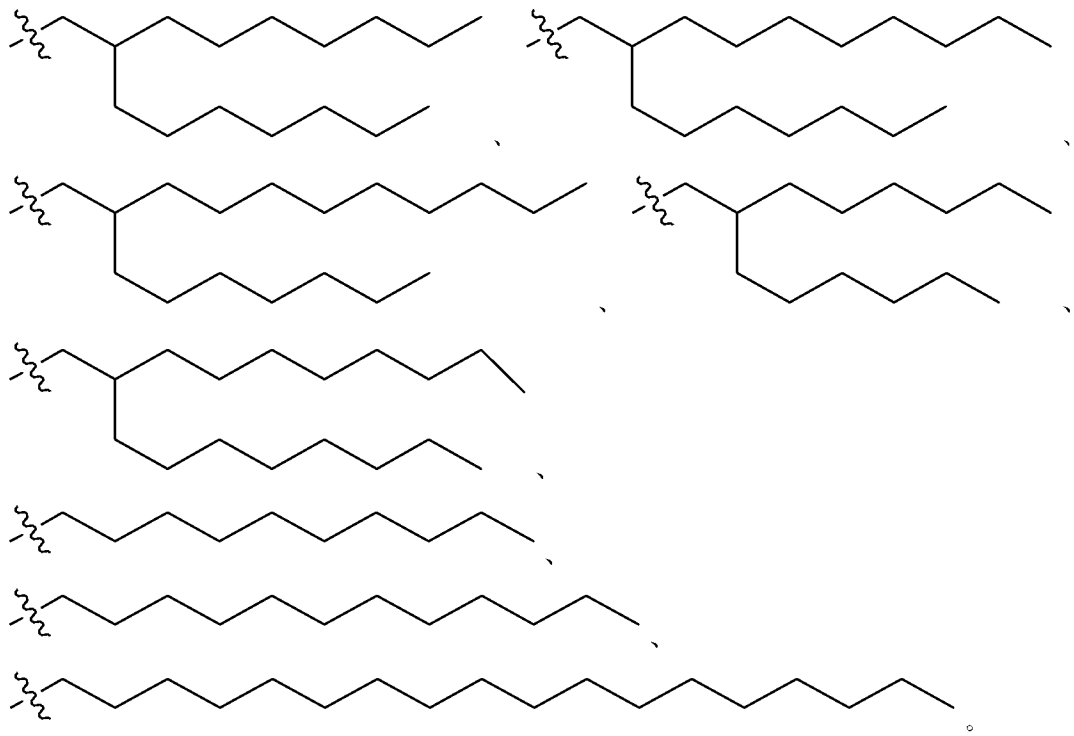
其中，n为1或2；

R_7和R_8各自独立地为H、任选取代的C_1-C_{20}烷基、任选取代的C_1-C_{20}杂烷基、任选取代的C_2-C_{20}烯基、任选取代的C_2-C_{20}杂烯基、任选取代的C_2-C_{20}炔基或任选取代的C_2-C_{20}杂炔基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、氰基或C_1-C_3烷基。

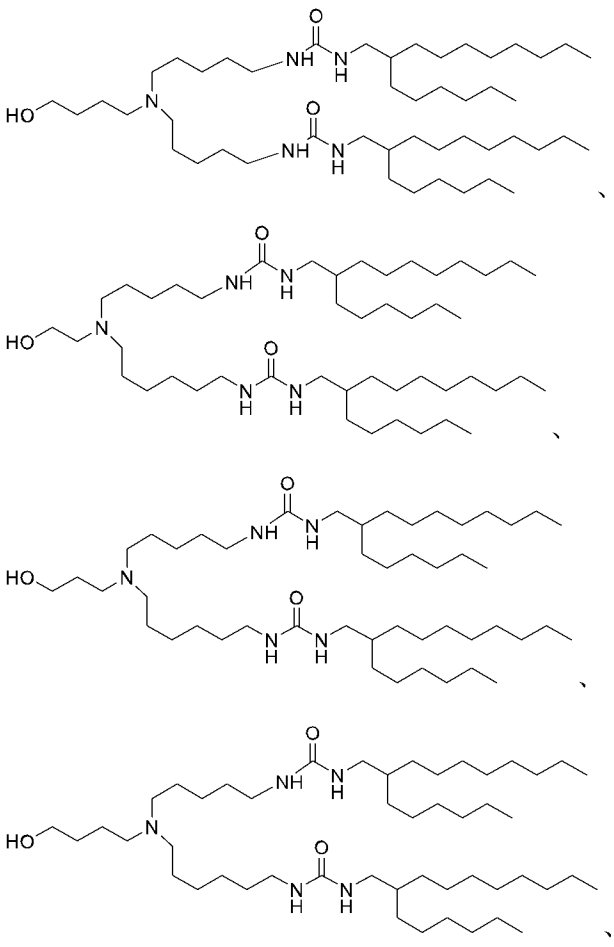
在一些优选实施方案中，R_7和R_8各自独立地为任选取代的C_4-C_{18}烷基、任选取代的C_4-C_{18}杂烷基、任选取代的C_4-C_{18}烯基或任选取代的C_4-C_{18}杂烯基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、氰基或C_1-C_3烷基。

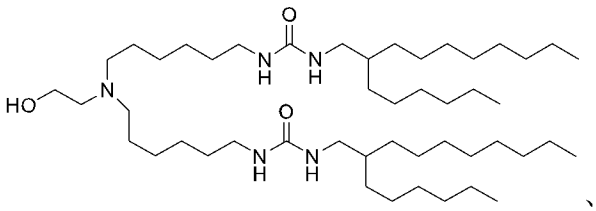
在一些实施方案中，R_1和R_2各自独立地具有如下至少之一的结构：

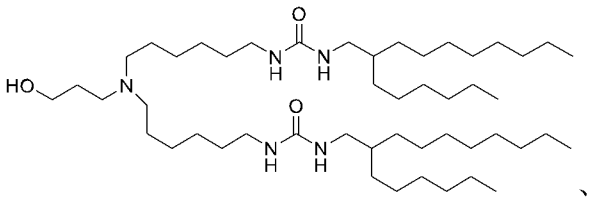


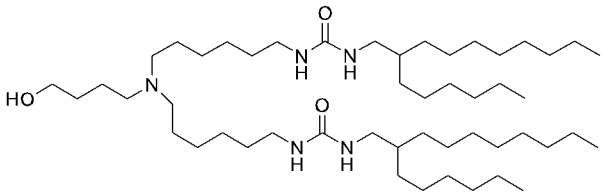


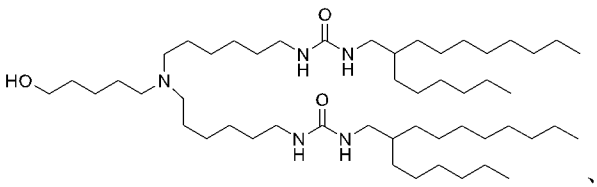
在一些实施方案中，所述化合物具有如下至少之一的结构：

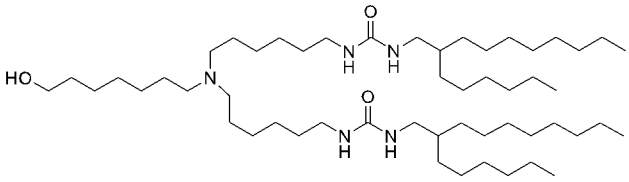


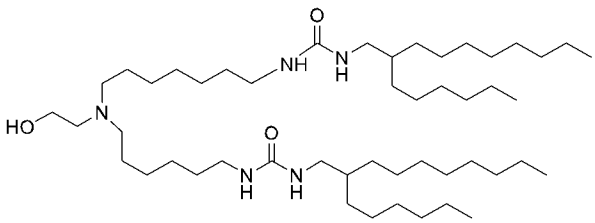


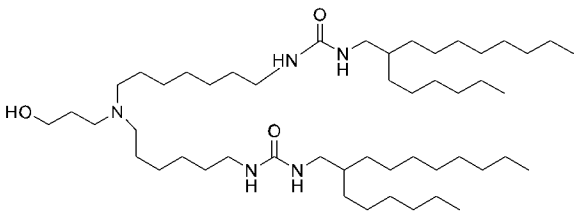


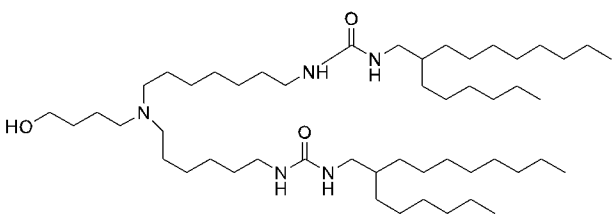


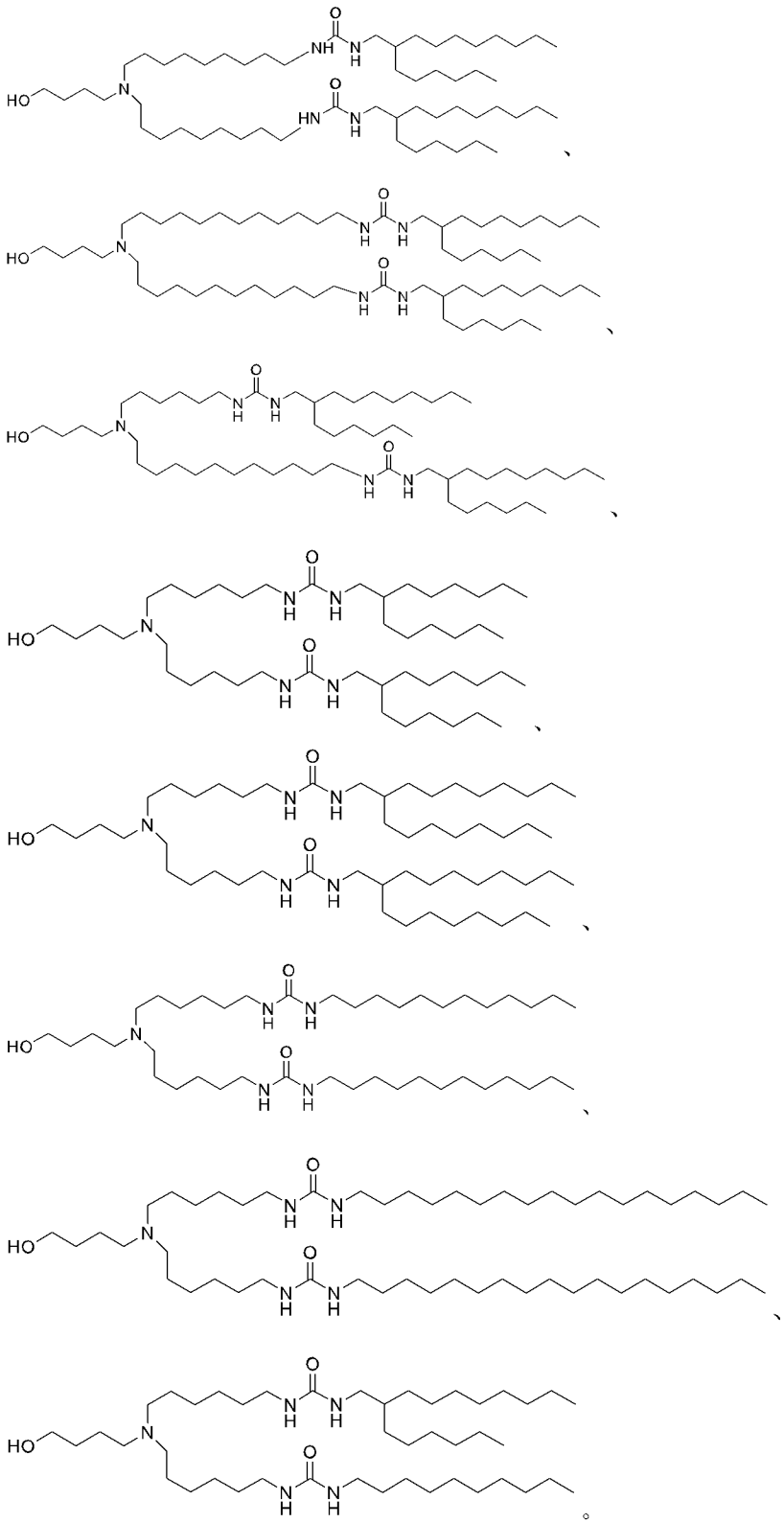












在一些实施方案中，本发明的化合物还包括上述化合物的其他盐，其他盐不一定是药学上可接受的盐，并且可以用作用于制备和/或提纯本发明的化合物和/或用于分离本发明的化合物的对映体的中间体。

本发明的化合物或其盐也可以以其水合物形式获得，或者包括其他用于其结晶的溶剂。本发明化合物可以固有地或通过设计形成具有可药用溶剂(包括水)的溶剂化物；因此，本发明意在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明给出的任何结构式可表示这些化合物未被标记的形式以及未被同位素标记的形式，但本发明的化合物同样也包括用各种同位素标记的本发明所定义的化合物。除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换外，同位素标记的化合物同样具有本发明给出的通式描绘的结构。可引入本发明化合物中的同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{36}S、^{37}Cl 或 ^{125}I。

在本发明的另一方面，本发明提出了一种前述的化合物在制备脂质体、药物载体或复合物中的用途。根据本发明的实施例，上述化合物具有可离子化性质，可用于制备脂质体，制备的脂质体可作为药物载体，形成核酸药物-脂质体的复合物。

在一些实施方案中，上述化合物可以聚合物形式制备脂质体；上述化合物可与其他物质形成共价连接制备脂质体；上述化合物可与其他物质发生化学反应制备脂质体。根据本发明的实施例，上述化合物制备脂质体的具体方式不受限制，使用上述化合物制备脂质体，脂质体中含有上述化合物全部或部分结构即视为本发明的用途。

出于施用的目的，本发明的化合物(通常是脂质体与生物活性成分结合的形式)可以以粗化学品施用，或者可以配制为药物组合物。本发明的药物组合物包含结构(I)的化合物和一种或多种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。结构(I)的化合物以有效形成脂质体并递送生物活性成分，例如，用于治疗相关的特定疾病或病况的量存在于组合物中。本领域技术人员可以容易地确定适当的浓度和剂量。

脂质体

在本发明的又一方面，本发明提出了一种脂质体。根据本发明的实施例，所述脂质体包括：前述的化合物。根据本发明实施例的脂质体具有细胞毒性小、生物相容性好和递送能力强等优点，且免疫激活效果好。

在一些实施方案中，所述脂质体进一步包括：类固醇、中性脂质和 PEG-脂质中的至少之一。

在一些实施方案中，所述中性脂质包括选自 1 ,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1 ,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DPPE)、1 ,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DMPC)、1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DMPE)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(POPC)、1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)、2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(DOPG)、1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)和鞘磷脂(SM)中的至少之一。

在一些实施方案中，所述 PEG-脂质包括选自 2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-二十四烷基乙酰胺(ALC-0159)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油甲氧基聚乙二醇(PEG-DMG)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[氨基(聚乙二醇)](PEG-DSPE)、PEG-二甾醇基甘油(PEG-DSG)、PEG-二棕榈油基、PEG-二油基、PEG-二硬脂基、PEG-二酰基甘油酰胺(PEG-DAG)、PEG-二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺(PEG-DPPE)、PEG-磷脂酰乙醇胺（PEG-PE）、PEG-琥珀酸二酰基甘油（PEG-S-DAG）、PEG-神经酰胺(PEG-cer)、PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯和 PEG-1,2-二肉豆蔻酰基氧基丙基-3-胺(PEG-c-DMA)中的至少之一。

在一些实施方案中，所述类固醇包括选自胆固醇、粪固醇、谷固醇、麦角固醇、菜油固醇、豆固醇和菜籽固醇中的至少之一，优选为胆固醇。

在一些实施方案中，所述化合物：中性脂质：类固醇：PEG-脂质的摩尔比为（20~80）：（5~50）：（10~60）：（0.01~10）。

在一些实施方案中，所述化合物：中性脂质：类固醇：PEG-脂质的摩尔比为（40~60）：（5~10）：（30~50）：（0.5~5）。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种脂质体。根据本发明的实施例，所述脂质体包括：前述的化合物、中性脂质、胆固醇以及 PEG-脂质，所述中性脂质包括选自 1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)和/或 1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)，所述

PEG-脂质为 1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油甲氧基聚乙二醇(PEG-DMG)，所述化合物、中性脂质、胆固醇和 PEG-脂质的摩尔比为（40~60）：（5~10）：（30~50）：（0.5~5）。根据本发明实施例的脂质体具有细胞毒性小、生物相容性好和递送能力强等优点，且免疫激活效果好。

药物载体、复合物和药物组合物

在本发明的又一方面，本发明提出了一种药物载体。根据本发明的实施例，所述药物载体包括前述的化合物或前述的脂质体。根据本发明的实施例，前述的化合物为可离子化脂质，药物载体为可离子化载体，采用前述化合物或脂质体可负载药物，并将药物递送至细胞内，有利于所负载的药物药效的发挥，用于治疗相关疾病。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种复合物。根据本发明的实施例，所述复合物包括：前述的化合物、前述的脂质体或前述的药物载体；以及生物活性成分。由前所述，前述的化合物为可离子化脂质，药物载体为可离子化载体，由此，采用前述化合物或脂质体可负载药物，可制备成含有生物活性成分的复合物，可将药物递送至机体的细胞内，有利于所负载的生物活性成分药效的发挥，用于治疗相关疾病。

在一些实施方案中，所述生物活性成分包括选自 DNA 分子、RNA 分子、蛋白、多肽和小分子药物中的至少之一。

在一些实施方案中，所述蛋白质、多肽类复制不受特殊限制，可以为肽链、蛋白质本身，也可以为上述物质的衍生物或与其他物质的复合体，例如，Cas9 蛋白或其部分结构域肽段、负载有核素的蛋白质、抗体等物质。

在一些实施方案中，所述生物活性成分为核酸。示例性地，所述生物活性成分为反义 RNA 和信使 RNA。

在一些实施方案中，所述生物活性成分含有 DNA、RNA、核酸-蛋白复合物、核酸-脂质复合物、核酸-核素复合物等，所述核酸类型不受特别限制。作为该核酸的具体例，可以为 siRNA、mRNA、tRNA、rRNA、cDNA、miRNA(微 RNA)、核酶、反义寡核普酸、质粒 DNA、肽核酸、三链形成型寡核普酸(Triplex Forming Oligonucleotide，TFO)、基因等。本发明的药物载体适用的核酸，可以是来自人、动物、植物、细菌、病毒等的核酸，另外，也可以是通过化学合成制备的核酸。进而，上述核酸可以是单链、双链、三链中的任一种，并且对其分子量也没有特殊的限定。另外，本发明中，核酸可以为被化学、酶或肽修饰的核酸。本发明中，核酸可以单独使用 1 种，也可以 2 种以上适当地组合使用。在一些实施方案中，本发明的核酸转运用载体组合物优选转运 mRNA 或其类似物。

在一些实施方案中，所述生物活性成分带有负电性或呈疏水性。根据本发明的实施例，所述药物载体中含有可电离脂质，在特定 pH 下带有正电性，可与带有负电性的生物活性成分结合。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种药物组合物。根据本发明的实施例，所述药物组合物包括：前述的化合物、前述的脂质体、前述的药物载体或前述的复合物。由前所述，前述的化合物、脂质体、药物载体和复合物具有细胞毒性小、生物相容性好、递送能力强和免疫激活效果好等优点，将前述的化合物、脂质体或药物载体负载生物活性成分，可将生物活性成分递送至机体内，有利于所负载的生物活性成分发挥药效，用于疾病的治疗。

在一些实施方案中，所述药物组合物包括：药学上可接受的辅料。

本发明药物组合物的施用可以通过任何可接受施用方式进行。本发明的药物组合物可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂，例如片剂、胶囊、粉末、颗粒、软膏、溶液、悬浮液、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶、微球和气溶胶，制备这些剂型的现行的方法是已知的，或者对于本领域技术人员是显而易见的。施用这类药物组合物的典型途径包括，但不限于，口服、局部、经皮、吸入、胃肠外、舌下、口含、直肠、阴道和鼻内途径。本文使用的术语胃肠外包括皮下注射，静脉内、肌内、皮内、胸骨内注射或输注技术。配制本发明的药

物组合物以便允许经过对患者施用该组合物后其中含有的生物活性成分是生物可利用的。待向对象或患者施用的组合物是一个或多个剂量单位的形式，其中，例如，片剂可以是单剂量单位，而本发明气溶胶形式的化合物的容器可以容纳多个剂量单位。

用途

在本发明的又一方面，本发明提出了一种前述的化合物、前述的脂质体、前述的药物载体、前述的复合物或前述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于靶向心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏中的至少之一。由前所述，前述的化合物、脂质体、药物载体和复合物具有细胞毒性小、生物相容性好、递送能力强和免疫激活效果好等优点，将前述的化合物、脂质体或药物载体负载生物活性成分，可将生物活性成分递送至心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏中，有利于所负载的生物活性成分发挥药效，用于疾病的治疗。

在一些实施方案中，所述药物用于靶向脾脏。

在本文中，术语“靶向”是指可将脂质体负载的生物活性成分递送至预定目标，使得生物活性成分在预定目标中大量存在，该靶向为非特异性的。示例性地，“靶向脾脏”是指生物活性成分在脾脏大量存在，并不排除生物活性成分存在于机体的其他部位。

在本发明的又一方面，本发明提出了一种前述的化合物、前述的脂质体、前述的药物载体、前述的复合物或前述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防疾病。由前所述，前述的化合物、脂质体、药物载体和复合物具有细胞毒性小、生物相容性好、递送能力强和免疫激活效果好等优点，将前述的化合物、脂质体或药物载体负载生物活性成分，可将生物活性成分递送至机体内，有利于所负载的生物活性成分发挥药效，用于疾病的治疗。

在一些实施方案中，所述疾病包括选自肿瘤或肿瘤相关疾病、病毒引起的相关疾病。

在一些实施方案中，所述肿瘤包括黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、肉瘤、骨癌、子宫癌、子宫内膜癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、B-细胞淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、膀胱癌或胆囊癌。

在一些实施方案中，所述病毒引起的相关疾病包括但不限于新冠病毒引起的相关疾病。

在一些实施方案中，所述药物用于将生物活性成分递送至机体内。

在一些实施方案中，所述药物用于将生物活性成分递送至心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏中的至少之一。

在一些实施方案中，所述药物用于将生物活性成分递送至脾脏。发明人经过实验发现，相较于传统的脂质体或药物载体，采用本发明的化合物、脂质体或药物载体，可使生物活性成分递送至脾脏，且提高脾脏中生物活性成分的含量或表达量。因此，本发明的药物对脾脏相关疾病有很好的治疗效果。

方法

在本发明的另一方面，本发明提出了一种治疗或预防疾病的方法。根据本发明的实施例。所述方法包括：向受试者施用药学上可接受量的前述的复合物或前述的药物组合物。本发明的方法可有效治疗或预防疾病，尤其是治疗或预防疾病肿瘤或肿瘤相关疾病。

本发明所述的复合物或药物组合物的有效量可随给药的模式和待治疗的疾病的严重程度等而变化。优选的有效量的选择可以由本领域普通技术人员根据各种因素来确定(例如通过临床试验)。所述的因素包括但不限于：所述的生物活性成分的药代动力学参数例如生物利用率、代谢、半衰期等；患者所要治疗的疾病的严重程度、患者的体重、患者的免疫状况、给药的途径等。例如，由治疗状况的迫切要求，可每天给予若干次分开的剂量，或将剂量按比例地减少。

本发明的复合物或药物组合物可掺入适用于胃肠外施用(例如静脉内、皮下、腹膜内、

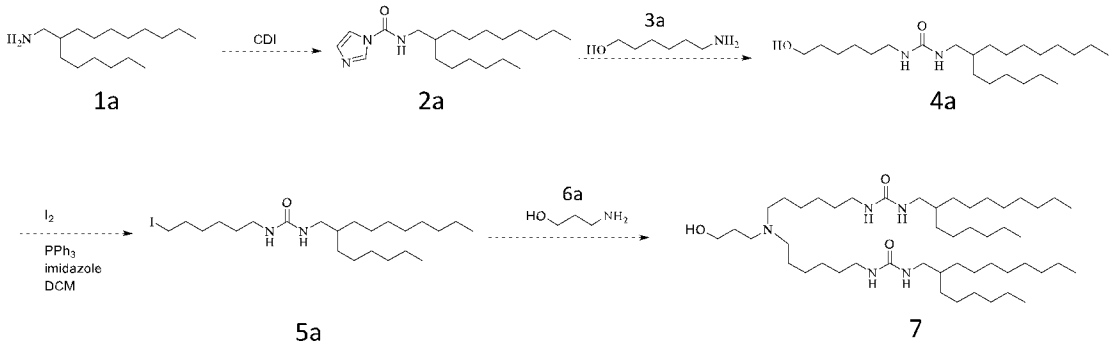
肌肉内) 的药物中。这些药物可以被制备成各种形式。例如液体、半固体和固体剂型等，包括但不限于液体溶液(例如，注射溶液和输注溶液)或冻干粉。典型的药物为注射溶液。前述复合物或药物组合物可通过静脉输注或注射或肌注射或皮下注射来施用。

根据本发明的实施例，所述方法的给药途径采用肌肉注射或静脉注射。

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

实施例 1：化合物 7 的制备

化合物 7 合成路线及表征：



化合物 2a 的合成：室温下，将化合物 1a (2.0 g, 8.3 mmol)和 CDI (2.0 g, 12.3 mmol，即为 N,N′-羰基二咪唑)加入 DCM (85.0 mL，即为二氯甲烷)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示 1a 消耗完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。化合物 2a 的粗产物不经纯化直接用于下一步。

化合物 4a 的合成：室温下，将化合物 2a (2.5 g, 7.5 mmol)和化合物 3a (1.8 g, 15 mmol)加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 2a 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4a。

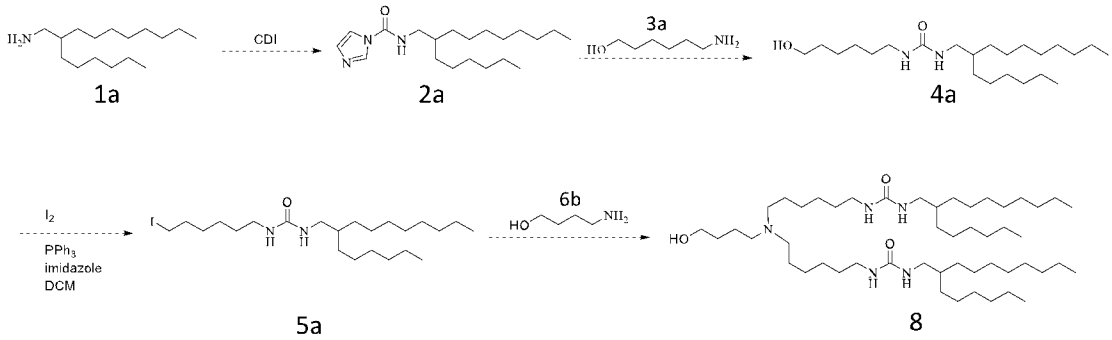
化合物 5a 的合成：室温下，将化合物 4a (2.1 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol，即为三苯基膦) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60℃搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4a 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5a。

化合物 7 的合成：室温下，将化合物 5a (3.3 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol)溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40℃搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5a 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 7。H1-NMR 图谱如图 5 所示。

实施例 2：化合物 8～化合物 21 的制备

化合物 8 合成路线及表征：

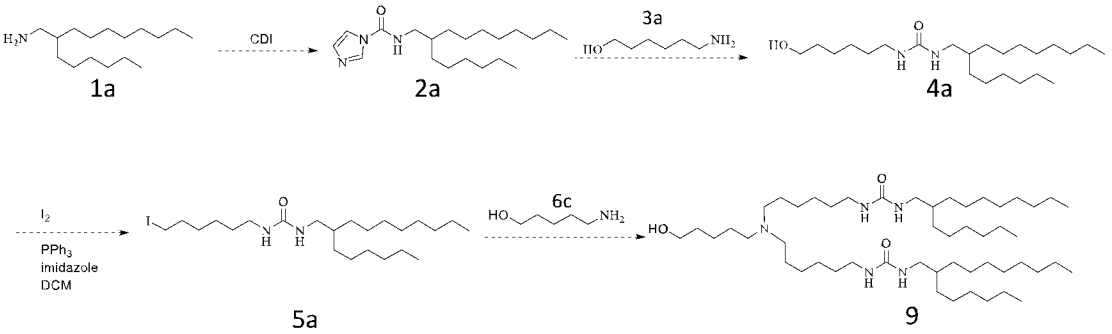
按照实施例 1 所述方法依次合成化合物 2a、化合物 4a 和化合物 5a。



化合物 8 的合成：室温下，将化合物 5a (3.3 g, 6.6 mmol)，化合物 6b 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5a 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 8。H1-NMR 图谱如图 6 所示。

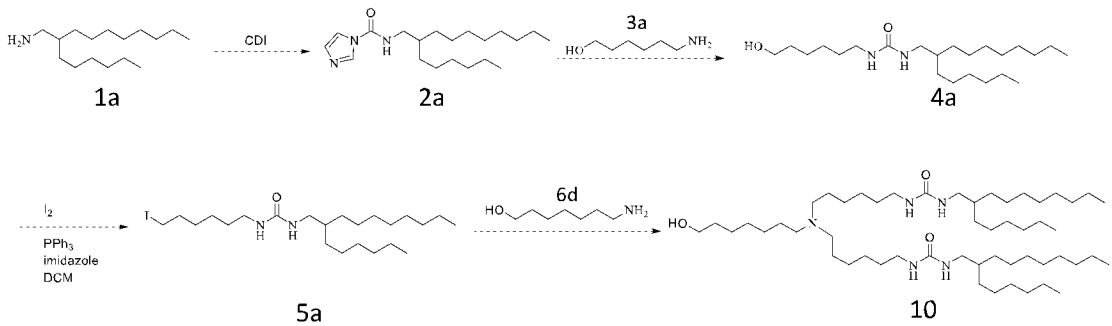
化合物 9 合成路线及表征：

按照实施例 1 所述方法依次合成化合物 2a、化合物 4a 和化合物 5a。



化合物 9 的合成：室温下，将化合物 5a (3.3 g, 6.6 mmol), 6c 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5a 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 9。H1-NMR 图谱如图 7 所示。

化合物 10 合成路线及表征：

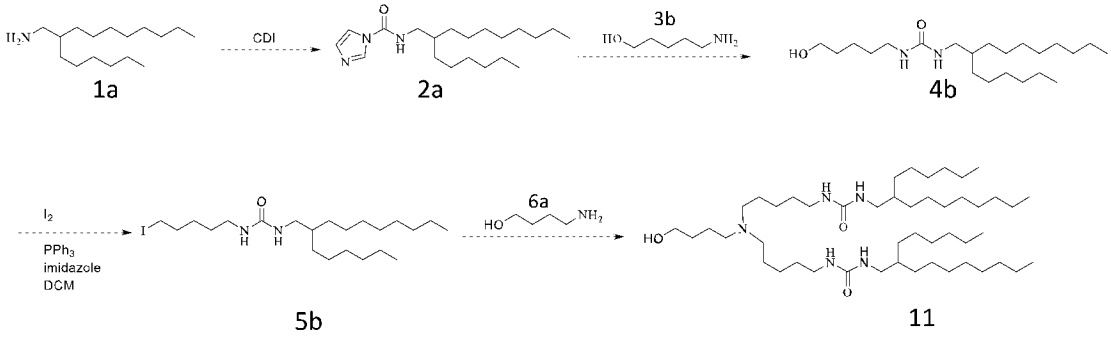


按照实施例 1 所述方法依次合成化合物 2a、化合物 4a 和化合物 5a。

化合物 10 的合成：室温下，将化合物 5a (3.3 g, 6.6 mmol), 6d 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5a 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通

过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 10。H1-NMR 图谱如 8 图所示。

化合物 11 合成路线及表征：



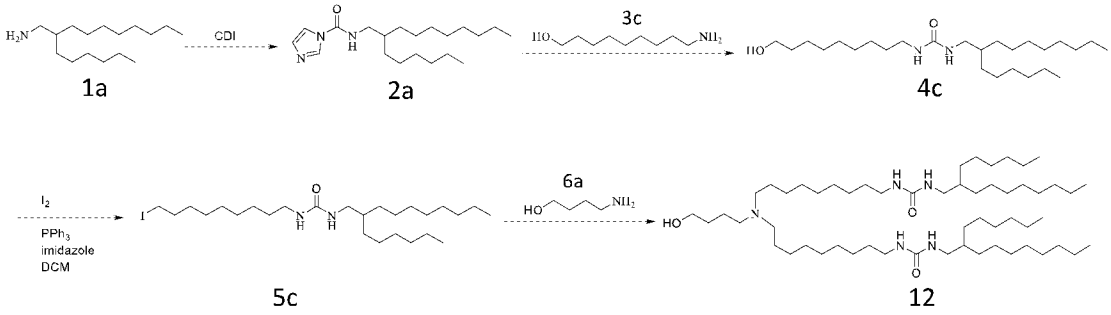
按照实施例 1 所述方法合成化合物 2a。

化合物 4b 的合成：室温下，将化合物 2a (2.5 g, 7.5 mmol)和化合物 3b (1.5 g, 15 mmol) 加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 2a 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4b。

化合物 5b 的合成：室温下，将化合物 4b (2.0 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60°C 搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4b 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5b。

化合物 11 的合成：室温下，将化合物 5b (3.2 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5b 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 11。H1-NMR 图谱如图 9 所示。

化合物 12 合成路线及表征：



按照实施例 1 所述方法合成化合物 2a。

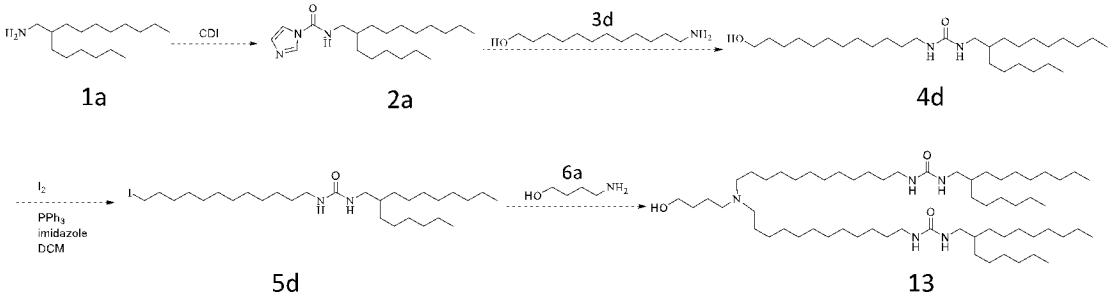
化合物 4c 的合成：室温下，将化合物 2a (2.5 g, 7.5 mmol)和化合物 3c (2.4 g, 15 mmol) 加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS 显示化合物 3c 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4c。

化合物 5c 的合成：室温下，将化合物 4c (2.3 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60°C搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4c 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐

水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5c。

化合物 11 的合成：室温下，将化合物 5c (3.5 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5c 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 12。H1-NMR 图谱如图 10 所示。

化合物 13 合成路线及表征：



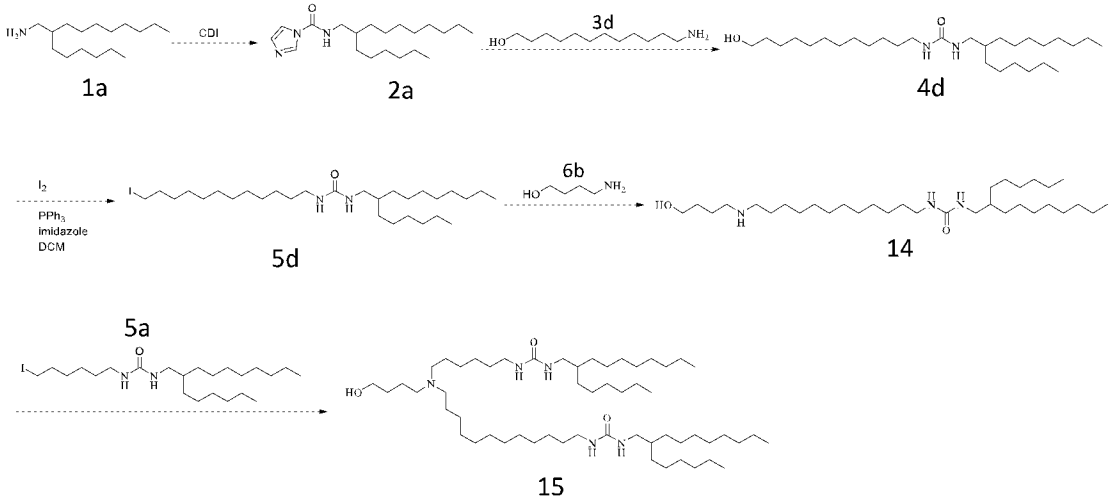
按照实施例 1 所述方法合成化合物 2a。

化合物 4d 的合成：室温下，将化合物 2a (2.5 g, 7.5 mmol)和化合物 3d (3.0 g, 15 mmol) 加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS 显示化合物 3c 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4d。

化合物 5d 的合成：室温下，将化合物 4d (2.6 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60°C 搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4d 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5d。

化合物 11 的合成：室温下，将化合物 5d (3.8 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5d 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 13。H1-NMR 图谱如图 11 所示。

化合物 15 合成路线及表征：



按照化合物 13 所述方法合成化合物 5d。

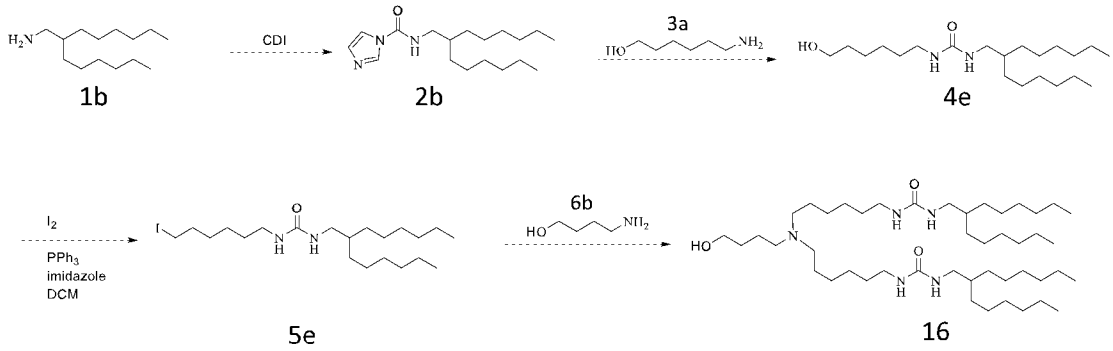
化合物 14 的合成：室温下，将化合物 5d (3.6 g, 6.6 mmol)、化合物 6b (0.6 g, 6.6 mmol) 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。

TLC 显示化合物 5d 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 14。

按照化合物 13 所述方法依次合成化合物 5a。

化合物 15 的合成：室温下，将化合物 14 (3.6 g, 6.6 mmol)、化合物 5a (4.0 g, 8.0 mmol) 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 14 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 15。H1-NMR 图谱如图 12 所示。

化合物 16 合成路线及表征：



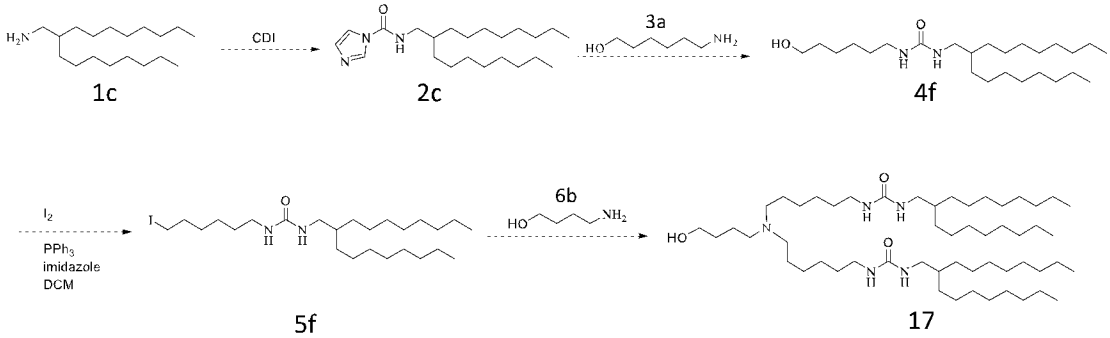
化合物 2b 的合成：室温下，将化合物 1b (1.8 g, 8.3 mmol)和 CDI (2.0 g, 12.3 mmol)加入 DCM (85.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示 1b 消耗完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。化合物 2b 的粗产物不经纯化直接用于下一步。

化合物 4e 的合成：室温下，将化合物 2b (2.3 g, 7.5 mmol)和化合物 3a (1.8 g, 15 mmol) 加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 2b 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4e。

化合物 5e 的合成：室温下，将化合物 4e (2.0 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60°C搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4e 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5e。

化合物 16 的合成：室温下，将化合物 5e (3.1 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5e 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 16。H1-NMR 图谱如图 13 所示。

化合物 17 合成路线及表征：



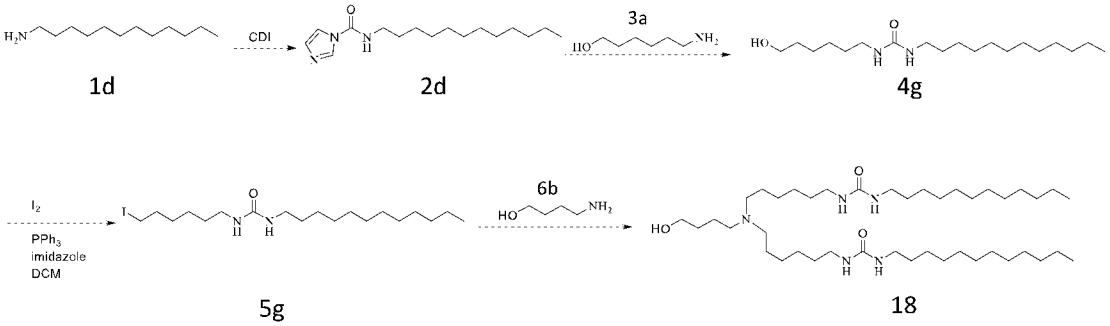
化合物 2c 的合成：室温下，将化合物 1c (2.2 g, 8.3 mmol)和 CDI (2.0 g, 12.3 mmol)加入 DCM (85.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示 1b 消耗完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。化合物 2c 的粗产物不经纯化直接用于下一步。

化合物 4f 的合成：室温下，将化合物 2c (2.7 g, 7.5 mmol)和化合物 3a (1.8 g, 15 mmol)加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 2c 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4f。

化合物 5f 的合成：室温下，将化合物 4f (2.3 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60°C搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4f 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5f。

化合物 16 的合成：室温下，将化合物 5f (3.4 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol)溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5f 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 17。H1-NMR 图谱如图 14 所示。

化合物 18 合成路线及表征：



化合物 2d 的合成：室温下，将化合物 1d (2.2 g, 8.3 mmol)和 CDI (2.0 g, 12.3 mmol)加入 DCM (85.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示 1b 消耗完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。化合物 2d 的粗产物不经纯化直接用于下一步。

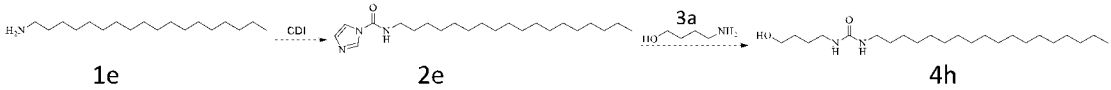
化合物 4f 的合成：室温下，将化合物 2d (2.1 g, 7.5 mmol)和化合物 3a (1.8 g, 15 mmol)加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 2d 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4g。

化合物 5f 的合成：室温下，将化合物 4g (1.8 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3

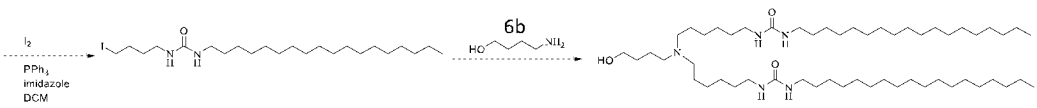
g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60℃搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4g 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5g。

化合物 16 的合成：室温下，将化合物 5g (2.9 g, 6.6 mmol), 6a 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40℃搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5g 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析 (DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 18。H1-NMR 图谱如图 15 所示。

化合物 19 合成路线及表征：



1e 2e 4h



5h 19

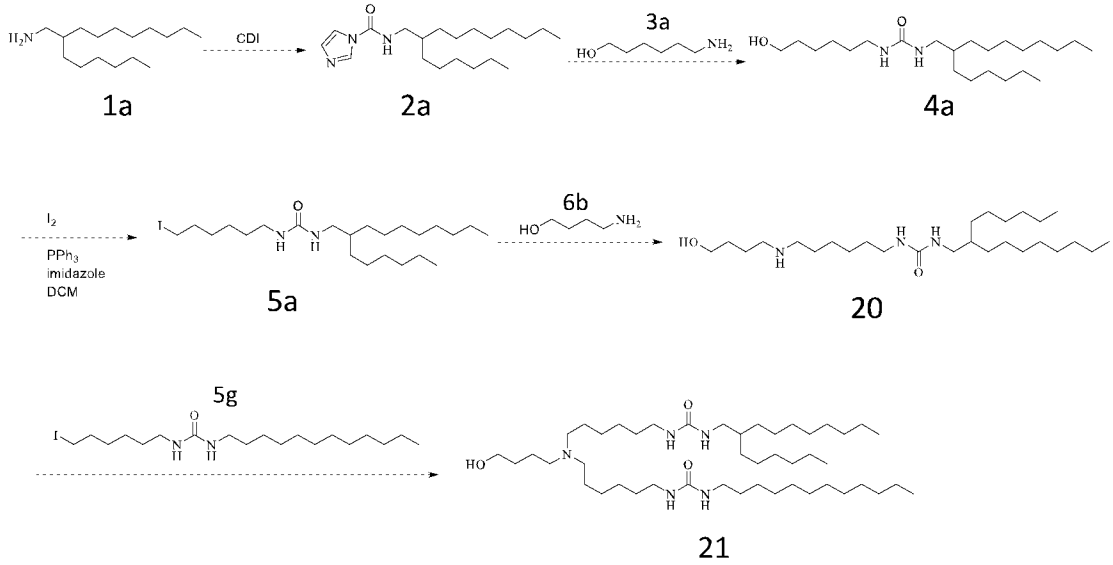
化合物 2e 的合成：室温下，将化合物 1e (2.2 g, 8.3 mmol)和 CDI (2.0 g, 12.3 mmol)加入 DCM (85.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示 1e 消耗完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。化合物 2e 的粗产物不经纯化直接用于下一步。

化合物 4h 的合成：室温下，将化合物 2e (2.7 g, 7.5 mmol)和化合物 3a (1.8 g, 15 mmol) 加入 DCM (75.0 mL)溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。TLC 显示化合物 2h 反应完全。将反应液加入水中，用 DCM 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=7:1-1:1)纯化化合物 4h。

化合物 5f 的合成：室温下，将化合物 4h (2.1 g, 5.5 mmol)、I_2 (2.2 g, 8.7 mmol)、PPh_3 (2.3 g, 8.8 mmol) 和咪唑 (0.6 g, 6.6 mmol) 加入 DCM (20.0 mL) 溶液中。反应混合物在 60℃搅拌 3 小时。LCMS 显示化合物 4h 反应完全。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。 通过柱层析(PE: EA=9:1-7:1)纯化化合 5h。

化合物 16 的合成：室温下，将化合物 5h (3.3 g, 6.6 mmol), 6b 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40℃搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5g 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 19。H1-NMR 图谱如图 16 所示。

化合物 21 合成路线及表征：



按照实施例 1 所述方法合成化合物 5a。

化合物 20 的合成：室温下，将化合物 5a (3.3 g, 6.6 mmol)、化合物 6b (0.6 g, 6.6 mmol) 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 5a 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na2SO4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 20。

按照化合物 18 所述方法合成化合物 5g。

化合物 21 的合成：室温下，将化合物 20 (3.0 g, 6.6 mmol)、化合物 5g (3.5 g, 8.0 mmol) 和 K_2CO_3 (1.5 g, 9.3 mmol) 溶解于 DCM (10.0 mL)溶液中。反应混合物在 40°C搅拌 3 小时。TLC 显示化合物 20 完全消耗。将反应液加入水中，用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。通过柱层析(DCM: MeOH=150:0-20:1) 纯化化合物 21。H1-NMR 图谱如图 17 所示。

实施例 3：LNPs@mRNA 的制备

进一步地，发明人基于实施例 1、实施例 2 制得的化合物（化合物 7-化合物 13、化合物 15-化合物 19、化合物 21），以市售的 MC3、SM-102 和 ALC-0315 作为对照脂质，构建了 mRNA 递送系统 LNPs@mRNA（负载 mRNA 的 LNP），并对其进行粒径、电位、包封率、mRNA 完整性、TEM 等制剂学性质的考察，以评估其成制剂性。下文将本发明的化合物、MC3、SM-102 和 ALC-0315 统称为可电离脂质。

LNPs@mRNA 的制备方法如下：

(1)溶液配制：将可电离脂质、DOPE（或 DSPC）、胆固醇（Chol）、DMG-PEG2000 溶于无水乙醇中，获得可电离脂质溶液，其中，可电离脂质在可电离脂质溶液中的浓度为 10 mg/mL。可电离脂质、DSPC、胆固醇（Chol）、DMG-PEG2000 摩尔比为 50:10:38.5:1.5。mRNA 以 10 mM pH 6.0 PBS 缓冲液（RNase-free 水配制）稀释至适宜浓度待用。通常，mRNA 选择编码病毒抗原蛋白的 mRNA 序列（本发明测试例中，选择编码新冠病毒 Delta S 蛋白的 mRNA 序列，制备 LNPs@mRNA 制剂，并进一步考察其免疫激活效能）或编码肿瘤抗原的 mRNA 序列或编码其他治疗性蛋白或多肽的 mRNA 序列或编码基因编辑工具比如 Cas9 蛋白的 mRNA 序列。

(2) LNP 制备：将步骤（1）获得可电离脂质溶液与 mRNA 溶液进行混合处理，以获得 LNP 初制剂。其中，控制可电离脂质与 mRNA 的质量比为 8:1；混合处理在微流控装置中

进行，微流控的工艺参数：乙醇相和水相的体积比为1:4，流速为9 mL/min。

(3)超滤：以PBS缓冲液将LNP初制剂稀释25倍，经超滤杯超滤至初始体积即为LNP终制剂。超滤过程中初制剂中的乙醇被除去，得到不同的LNPs@mRNA药物，分别简称为化合物7-化合物13、化合物15-化合物19、化合物21、MC3、SM-102和ALC-0315药物。超滤工艺参数：滤膜100 kDa，气压0.2 MPa，转速 100-200 rpm。

LNPs@mRNA制剂学性质考察：

粒径电位测定：取适量 LNPs@mRNA制剂用纯化水稀释10倍，以马尔文纳米粒度电位仪检测其粒径、粒径分布、ζ电位等制剂学性质（n=3，即每个处方测定3次）。

透射电镜表征：以纯化水稀释LNPs@mRNA使纳米颗粒质量浓度为2 mg/mL，小心滴至TEM专用铜网上，静置2 min后用滤纸吸去多余液体，滴加2%磷钨酸负染3 min后吸去多余染液，用洗耳球吹干后上样检测并拍照。

包封率检测：Quant-iT™ RiboGreen™试剂盒检测包封率。

mRNA 完整性检测：为进一步考察本发明的 LNPs 对 mRNA 的保护作用，对制剂中mRNA的完整性进行了表征，并与mRNA原液在未加入可电离脂质的情况下经历制剂过程后的样品进行比较。

本发明制得的不同可电离脂质制备的LNP粒径相当，平均粒径均在100 nm左右，Di(90)在500 nm以内，PDI均在0.3以下，表明LNP粒径分布均匀。制剂电位在5 mV左右。

包封率检测结果显示，发明实施例 1 和实施例 2 制得的不同可电离脂质和市售的不同可电离脂质制备的 LNPs@mRNA 的包封率均在80%以上。表明本发明中所提供的可电离脂质在不同的制剂方法中对mRNA均有良好的保护性。

完整性检测结果表明，mRNA原液在未加入可电离脂质的情况下经历制剂过程后，与起始的mRNA原液相比，完整性大幅下降；而LNPs@mRNA与起始的mRNA原液相比，完整性未见明显降低。

以上试验结果表明：本发明的可电离脂质制得的LNPs@mRNA具有良好的纳米制剂性质，包封率在80%以上，对mRNA有良好的保护性。

测试例：本发明系列化合物效果验证

1、本发明化合物的细胞毒性评价

将CHL细胞以每孔4000个细胞的数量接种于96孔培养板，在37°C、5% CO_2条件下的培养箱中培养过夜。然后弃掉培养基，分别加入100 μL含不同药物浓度的 ALC-0315、SM-102和实施例1、实施例2制得的化合物的培养基（具体浓度参见图1），继续培养48 h。然后每孔加入10 μL的CCK8溶液，在细胞培养箱中孵育4 h。待孵育完成后，利用酶标仪测定每孔在450 nm的吸光度值并计算细胞活性。IC_{50}值通过软件 GraphPad Prism software (version 8.01)计算得到。

细胞毒性实验结果如图1及表1所示：在本实验条件下，本发明的可电离脂质的细胞毒性小于已上市mRNA疫苗产品中的可电离脂质成分，表现出了更好的生物相容性。较优地，与商业化脂质成分ALC-0315、SM-102（IC_{50}值分别为29.9、55.9）相比，化合物8的IC_{50}值为166.5。

表1

脂质材料	IC_{50} (μg/mL)	脂质材料	IC_{50} (μg/mL)
ALC-0315	29.9	化合物13	135.8
SM-102	55.9	化合物15	147.3
化合物7	125.6	化合物16	133.5
化合物8	166.5	化合物17	173.6

化合物 9	152.5	化合物 18	162.5
化合物 10	152.8	化合物 19	156.1
化合物 11	137.4	化合物 21	119.4
化合物 12	194.6	/	/

2、本发明 LNPs@mRNA 的体内表达及分布

进一步地，考察了本发明化合物制得的 LNPs@mRNA 体内递送 mRNA 的能力。发明人选择萤火虫荧光素酶（Firefly luciferase）作为报告基因标记 mRNA，即为 Fluc mRNA，然后参照实施例 3 的方法分别采用不同的可电离脂质（化合物 8、MC3、ALC-0315 或 SM-102）制备 LNPs@Fluc mRNA，分别称为 LNP@Fluc mRNA 制剂、MC3@Fluc mRNA、ALC-0315@Fluc mRNA 和 SM-102@Fluc mRNA，通过静脉注射（本实施例的步骤 2.1）和肌肉注射（本实施例的步骤 2.2）两种给药途径，考察本发明化合物制得的 LNPs@mRNA 制剂系统体内表达 mRNA 的能力及表达的分布情况。

2.1 静脉注射途径的体内表达考察：将上述制备的制剂 LNP@Fluc mRNA（示例性地，可电离脂质选择化合物 8 时，制备得到的 LNPs@mRNA 简称化合物 8，下同。）、阳性对照制剂 MC3@Fluc mRNA、ALC-0315@Fluc mRNA 和 SM-102@Fluc mRNA，下述简称制剂，进行如下实验：

采用 PBS 溶液将各制剂的 mRNA 浓度调整为 0.05 mg/mL，同时将各制剂的渗透压调整至等渗，每只 NIH 小鼠尾静脉注射 200 μL 制剂，即 10 μg FLuc mRNA/只，每组 3 只，以 PBS 作为阴性对照（Control，CTL）。给药后保持小鼠正常饮食。给药 6 h 后，腹腔注射 200 μL 底物溶液（15 mg/mL，荧光素钾盐）。注射底物后开始计时，10 min 后执行安乐死，快速解剖心、肝、脾、肺、肾，在 IVIS 仪器中检测各离体脏器的生物发光强度，曝光时间为 60 s，成像结束后统计各脏器的总荧光（Total flux），结果参见图 2（*i.v.*）和图 3（*i.v.*）。

静脉注射途径的体内表达考察实验结果表明，从静脉注射的体内总发光量来看化合物 8 可电离脂质较 3 个阳性对照材料有着更强的 mRNA 表达能力。并且，进一步发现，本发明脂质制备的 LNPs@mRNA 在脾脏有一定的表达水平，其有利于静脉给药途径的肿瘤疫苗的研发。

2.2 肌肉注射途径的体内表达考察：将上述制备的制剂 LNP@Fluc mRNA（化合物 8）、阳性对照制剂 MC3@Fluc mRNA、ALC-0315@Fluc mRNA、SM-102 @Fluc mRNA，下述简称制剂，进行如下实验：

采用 PBS 溶液将各制剂的 mRNA 浓度调整为 0.1 mg/mL，同时将制剂的渗透压调整至等渗，每只 BALB/c 小鼠后腿肌肉注射 200 μL，即 20 μg FLuc mRNA/只，每组 3 只，以 PBS 作为阴性对照（Control）。给药后保持小鼠正常饮食。给药 8h 后，腹腔注射 200 μL 底物溶液（15 mg/mL，荧光素钾盐），即 3 mg/只。注射底物后开始计时，10 min 后将小鼠放入气麻装置，待完全麻醉后在 IVIS 仪器中检测活体全身的生物发光强度，曝光时间为 60 s，成像结束后统计各脏器的总荧光（Total flux），结果参见图 2（*i.m.*）和图 3（*i.m.*）。

肌肉注射途径的体内表达考察实验结果表明，从肌肉注射的体内总发光量来看化合物 8 可电离脂质较 3 个阳性对照材料有着更强的 mRNA 表达能力。并且，进一步发现，本发明脂质制备的 LNPs@mRNA 在脾脏有一定的表达水平，其有利于肌肉注射给药途径的肿瘤疫苗的研发。

3、LNPs@Delta S-2P mRNA 的免疫激活效能

根据实施例 3 的方法，分别采用化合物 8 和 SM-102 作为可电离脂质制备 LNPs@Delta S-2P mRNA，简称化合物 8 和 SM-102，其中，已上市产品的脂质 SM-102 作为阳性对照。在本实施例中，Delta S-2P mRNA 编码如 SEQ ID NO:1 氨基酸序列所示的 Delta S-2P 蛋白，Delta S-2P 是 Delta 突变株 B.1.617.2 的 S 蛋白的全长进行了 K986P 和 V987P 突变的蛋白

质，其氨基酸序列如下：

MFVFLVLLPLVSSQCVNLRTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQDLFLPFF
SNVTWFHAIHVSGTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLDSKTQSLLIV
NNATNVVIKVCEFQFCNDPFLDVYYHKNNKSWMESEVYSSANNCTFEYVSQPFLMDLEG
KQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGINITRFQTLLAL
HRSYLTPGDSSSGWTAGAAAYYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDCALDPLSETKCTLK
SFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAWNRKRISNCVADYS
VLYNSASFSTFKCYGVSPTKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEVRQIAPGQTGKIADYNYKLPD
DFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYRYRLFRKSNLKPFERDISTEIYQAGSKPCNGVEGFN
CYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVLSFELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKCVNFNFNGLT
GTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCSFGGVSVITPGTNTSNQVA
VLYQGVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGCLIGAEHVNNSYECDIPIGAGI
CASYQTQTNSRRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNNSIAIPTNFTISVTTEILPVSMTK
TSVDCTMYICGDSTECSNLLLQYGSFCTQLNRALTGIAVEQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPI
KDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVTLADAGFIKQYGDCLGDIAARDLICAQKFN
GLTVLPPLLTDEMIAQYTSALLAGTITSGWTFGAGAALQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVL
YENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSSTASALGKLQNVVNQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVL
NDILSRLDPPEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQLIRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSK
RVDFCGKGYHLMSFPQSAPHGVVFLHVTYVPAQEKNFTTAPAICHDGKAHFPREGVFVSN
GTHWFVTQRNFYEPQIITTDNTFVSGNCDVVIGIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNH
TSPDVDLGDISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFI
AGLIAIVMVTIMLCCMTSCCSCLKGCCSCGSCCKFDEDDSEPVLKGVKLHYT （SEQ ID
NO:1）。

取 6-8 周 Balb/c 雄性小鼠，分为两组，两组小鼠分别采用上述制备的化合物 8 和 SM-102 药物对小鼠进行免疫给药，每组的给药剂量分别设置三个梯度，每个梯度 3 只小鼠，以 PBS 作为阴性对照（CTL）（具体参见表 2），给药方式为肌肉注射，总共给药两次，两次给药间隔为 14 天。首次给药 14 天和 28 天后采集小鼠血清，通过 ELISA 法检测血清中对野生 Delta 毒株的 S 蛋白的 RBD 的抗体滴度，实验结果如图 4 和表 2 所示。统计化合物的几何平均滴度（GMT）。

结果显示，以化合物 8 制备的 mRNA 疫苗能够有效激活机体免疫，产生特异性的抗体，结合抗体滴度高达 10^6。同时与阳性对照相比，化合物 8 制备的 mRNA 疫苗的免疫激活效果具有明显优势，其 GMT 增加倍数在 2 倍以上，最高可达 14 倍。

表 2

时间点	剂量（μg）	脂质	GMT	化合物 8 GMT/ SM-102 GMT
Day 14	0.1	SM-102	712.7	6.3
		化合物 8	4525.5	
	1	SM-102	2262.7	14.3
		化合物 8	32254.0	
	5	SM-102	18101.9	4.5
		化合物 8	81274.9	
Day 28	0.1	SM-102	18101.9	3.6
		化合物 8	64508.0	
	1	SM-102	81274.9	4.0
		化合物 8	325099.7	
	5	SM-102	325099.7	2.5

		化合物 8	819200.0	

进一步地，考察了本发明各化合物制备的 LNPs@Delta S-2P mRNA 的免疫激活效能（抗体滴度）

取 6-8 周 Balb/c 雄性小鼠，通过肌肉注射的方式对小鼠进行免疫给药，总共给药两次，每次的给药剂量为 1 μg，两次给药间隔为 14 天。首次给药 28 天后采集小鼠血清，通过 ELISA 法检测血清中对野生 Delta 毒株的 S 蛋白的 RBD 的抗体滴度，并与已上市产品的脂质 SM-102 作为阳性对照。统计各化合物的几何平均滴度（GMT），实验结果如表 3 所示。其中，药物选择分别采用实施例 1、实施例 2 制得的化合物作为脂质制备 LNPs@Delta S-2P mRNA，分别简称化合物 7-化合物 13、化合物 15-化合物 19 和化合物 20，具体制备方法参见实施例 3，Delta S-2P mRNA 编码如 SEQ ID NO:1 氨基酸序列所示的 Delta S-2P 蛋白。

结果显示，利用实施例 1~2 制备的各脂质材料（化合物 7-化合物 13、化合物 15-化合物 19 和化合物 20）制得的 mRNA 疫苗能够有效激活机体免疫，产生特异性的抗体，结合抗体滴度高达 10^6。同时和阳性对照相比，本发明各脂质材料制备的 mRNA 疫苗的免疫激活效果具有明显优势，其 GMT 增加倍数在 2 倍以上。

表 3

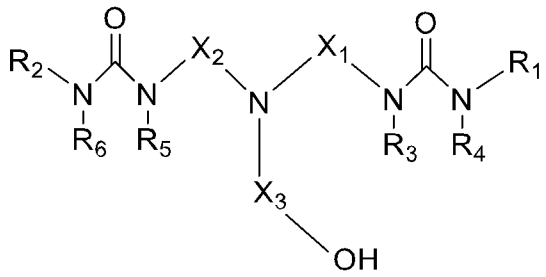
脂质材料	GMT	脂质材料	GMT
SM-102	81,274.9	化合物 13	210,944.0
化合物 7	341,832.9	化合物 15	400,363.5
化合物 8	325,099.7	化合物 16	244,238.6
化合物 9	452,334.1	化合物 17	299,707.3
化合物 10	299,812.1	化合物 18	244,450.7
化合物 11	473,681.3	化合物 19	212,301.7
化合物 12	449,359.1	化合物 21	208,203.5

在本说明书的描述中，参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、 “示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中，对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且，描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外，在不相互矛盾的情况下，本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例，可以理解的是，上述实施例是示例性的，不能理解为对本发明的限制，本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

1. 一种化合物，其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、互变异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐：



(I)，

其中，X_1、X_2 和 X_3 各自独立地为任选取代的 C_1-C_{15} 亚烷基；

R_1 和 R_2 各自独立地为任选取代的 C1-C40 烷基、任选取代的 C1-$C4_0$ 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{40} 烯基、任选取代的 C_2-C_{40} 杂烯基、任选取代的 C_2-C_{40} 炔基或任选取代的 C_2-C_{24} 杂炔基；

R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素或任选取代的 C_1-C_3 烷基；

其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NO_2、氰基或 C_1-C_3 烷基。

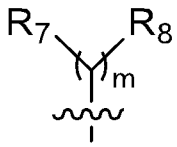
2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，X_1 和 X_2 各自独立地为 C_4-C_{12} 亚烷基；

任选地，X_3 为 C_2-C_8 亚烷基；

任选地，X_1 为 C_4 亚烷基、X_2 为 C_4 亚烷基以及 X_3 为 C_2 亚烷基不同时存在。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_3、R_4、R_5 和 R_6 各自独立地为 H 或卤素。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，R_1 和 R_2 各自独立地具有式(II)所示的结构：



(II)，

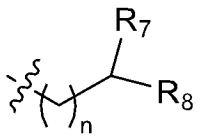
其中，m 为 1 至 10 任意整数；

R_7 和 R_8 各自独立地为 H、任选取代的 C_1-C_{20} 烷基、任选取代的 C_1-C_{20} 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选取代的 C_2-C_{20} 杂烯基、任选取代的 C_2-C_{20} 炔基或任选取代的 C_2-C_{20} 杂炔基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NO_2、氰基或 C_1-C_3 烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，m 为 2、3 或 4；

任选地，R_7 和 R_8 各自独立地为 H、任选取代的 C_4-C_{18} 烷基、任选取代的 C_4-C_{18} 杂烷基、任选取代的 C_4-C_{18} 烯基或任选取代的 C_4-C_{18} 杂烯基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NO_2、氰基或 C_1-C_3 烷基。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的化合物，其特征在于，R_1 和 R_2 各自独立地具有式(III)所示的结构：



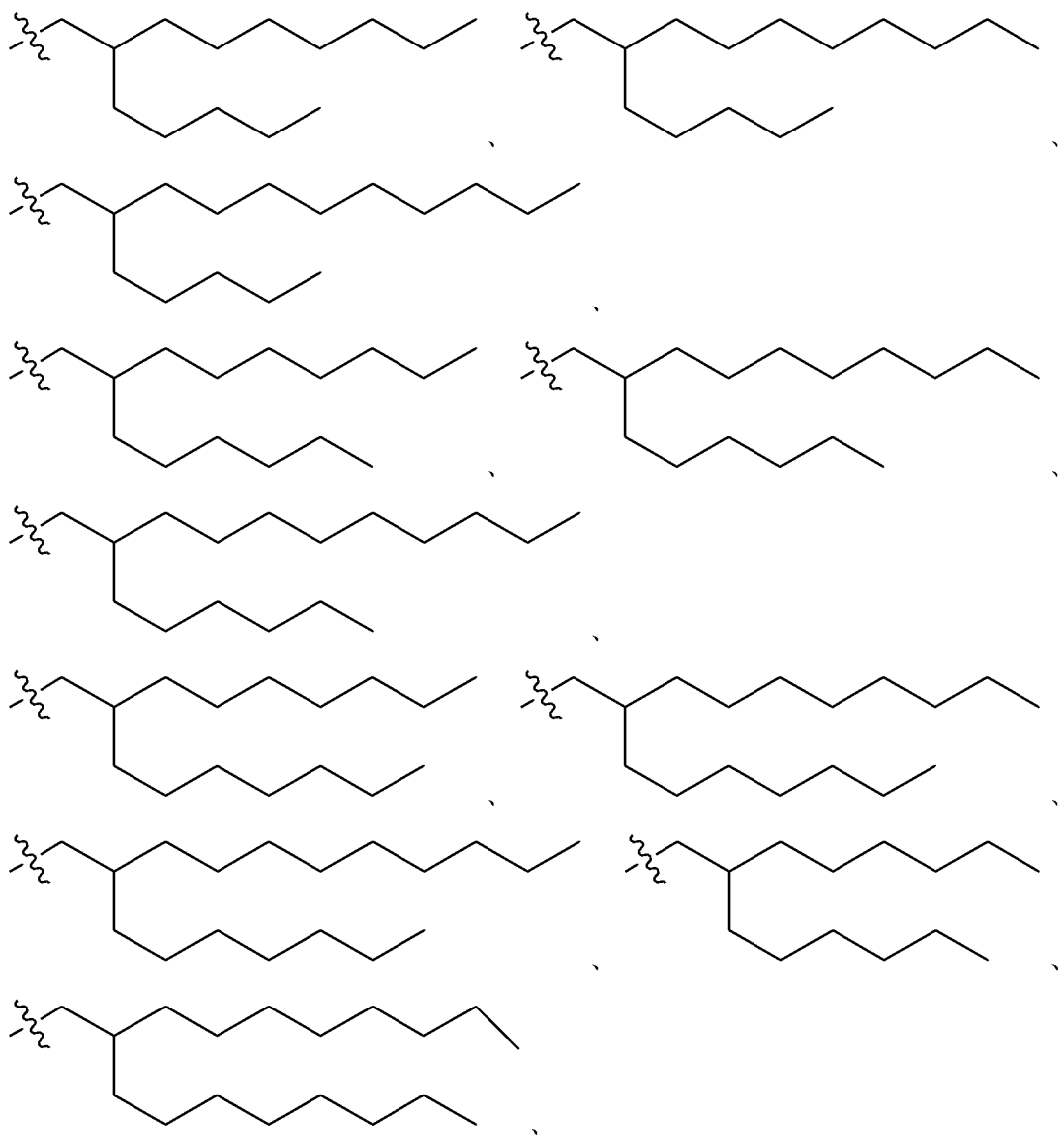
(III)，

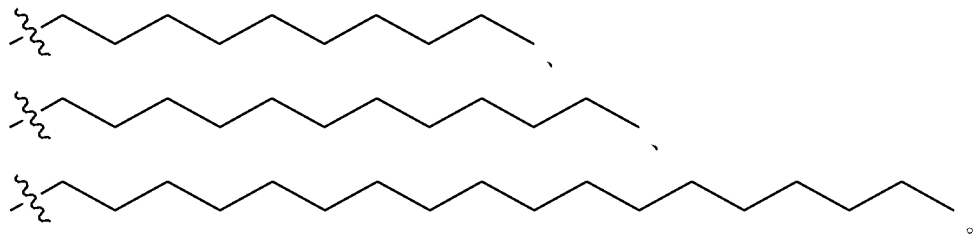
其中，n 为 1 或 2；

R_7 和 R_8 各自独立地为 H、任选取代的 C_1-C_{20} 烷基、任选取代的 C_1-C_{20} 杂烷基、任选取代的 C_2-C_{20} 烯基、任选取代的 C_2-C_{20} 杂烯基、任选取代的 C_2-C_{20} 炔基或任选取代的 C_2-C_{20} 杂炔基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、氰基或 C_1-C_3 烷基；

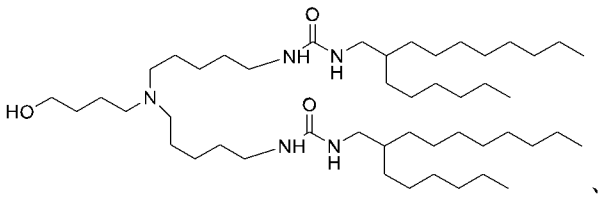
任选地，R_7 和 R_8 各自独立地为任选取代的 C_4-C_{18} 烷基、任选取代的 C_4-C_{18} 杂烷基、任选取代的 C_4-C_{18} 烯基或任选取代的 C_4-C_{18} 杂烯基，其中，取代的基团各自独立地选自一个或多个卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NO_2$、氰基或 C_1-C_3 烷基。

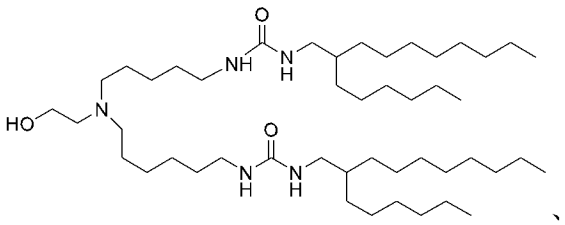
7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其特征在于，R_1 和 R_2 各自独立地具有如下至少之一的结构：

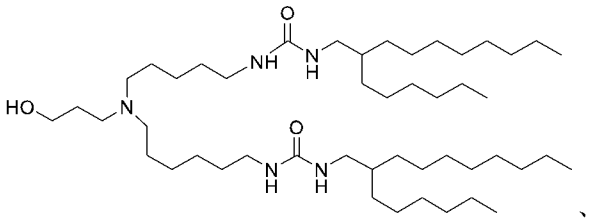


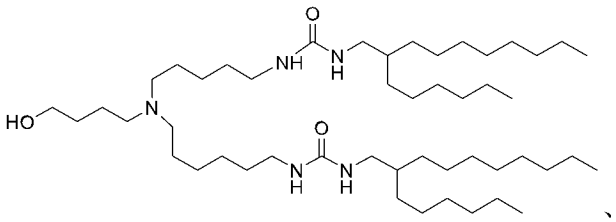


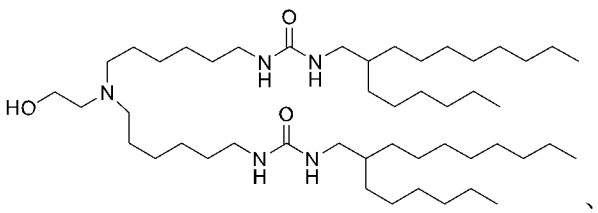
8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有如下至少之一的结构：

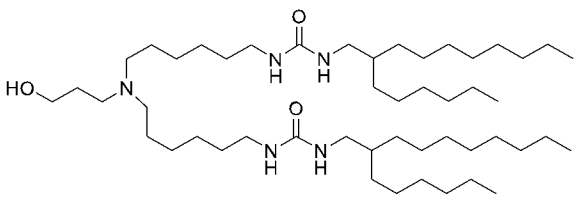


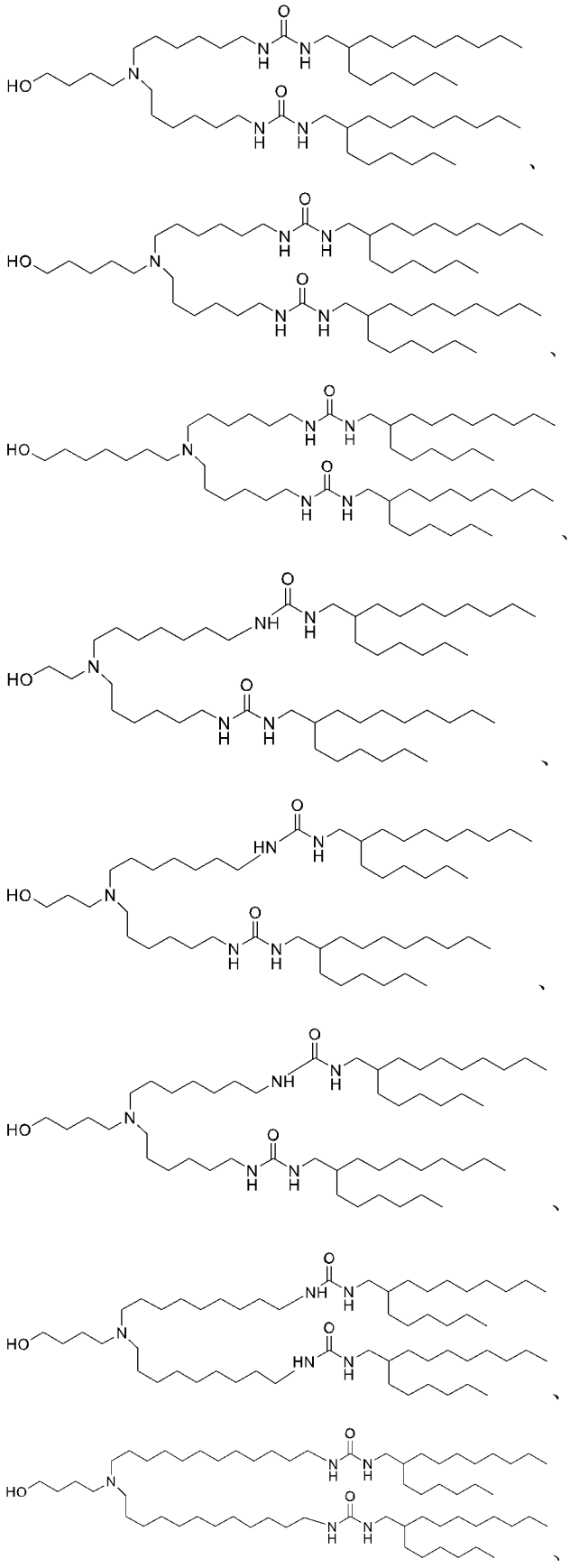


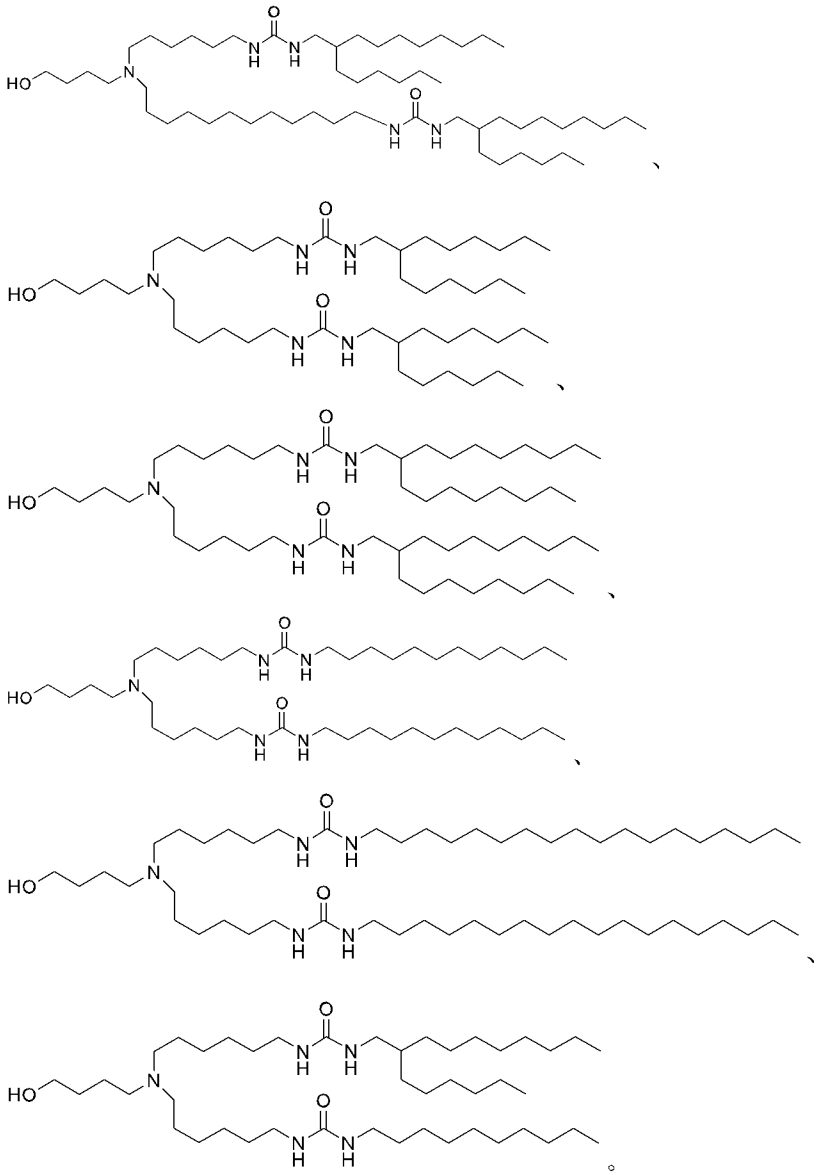












9. 权利要求 1~8 任一项所述的化合物在制备脂质体、药物载体或复合物中的用途。

10. 一种脂质体，其特征在于，包括：权利要求 1~8 任一项所述的化合物。

11. 根据权利要求 10 所述的脂质体，其特征在于，所述脂质体进一步包括：

类固醇、中性脂质和 PEG-脂质中的至少之一；

任选地，所述中性脂质包括选自 1 ,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1 ,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二棕榈酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DPPE)、1 ,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DMPC)、1,2-二肉豆蔻酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DMPE)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(POPC)、1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)、2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸-(1'-rac-甘油)(DOPG)、1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)和鞘磷脂(SM)中的至少之一；

任选地，所述 PEG-脂质包括选自 2-[(聚乙二醇)-2000]-N,N-二十四烷基乙酰胺(ALC-0159)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油甲氧基聚乙二醇(PEG-DMG)、1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[氨基(聚乙二醇)](PEG-DSPE)、PEG-二甾醇基甘油(PEG-DSG)、PEG-二棕榈油基、PEG-二油基、PEG-二硬脂基、PEG-二酰基甘油酰胺(PEG-DAG)、PEG-二棕榈酰基磷脂酰乙醇胺(PEG-DPPE)、PEG-磷脂酰乙醇胺（PEG-PE）、PEG-琥珀酸二酰基甘油

（PEG-S-DAG）、PEG-神经酰胺(PEG-cer)、PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯和 PEG-1,2-二肉豆蔻酰基氧基丙基-3-胺(PEG-c-DMA)中的至少之一；

优选地，所述类固醇包括选自胆固醇、粪固醇、谷固醇、麦角固醇、菜油固醇、豆固醇和菜籽固醇中的至少之一，优选为胆固醇。

12. 根据权利要求 11 所述的脂质体，其特征在于，所述化合物：中性脂质：类固醇：PEG-脂质的摩尔比为（20~80）：（5~50）：（10~60）：（0.01~10）；

优选地，所述化合物：中性脂质：类固醇：PEG-脂质的摩尔比为（40~60）：（5~10）：（30~50）：（0.5~5）。

13. 一种脂质体，其特征在于，包括权利要求 1~8 任一项所述的化合物、中性脂质、胆固醇以及 PEG-脂质，所述中性脂质包括选自 1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)和/或 1 ,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)，所述 PEG-脂质为 1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油甲氧基聚乙二醇(PEG-DMG)，所述化合物、中性脂质、胆固醇和 PEG-脂质的摩尔比为（40~60）：（5~10）：（30~50）：（0.5~5）。

14. 一种药物载体，其特征在于，包括权利要求 1~8 任一项所述的化合物或权利要求 10~13 任一项所述的脂质体。

15. 一种复合物，其特征在于，包括：

权利要求 1~8 任一项所述的化合物、权利要求 10~13 任一项所述的脂质体或权利要求 14 所述的药物载体；以及

生物活性成分。

16. 根据权利要求 15 所述的复合物，其特征在于，所述生物活性成分包括选自 DNA 分子、RNA 分子、蛋白、多肽和小分子药物中的至少之一；

任选地，所述生物活性成分带有负电性或呈疏水性；

优选地，所述生物活性成分为核酸；

更优选地，所述生物活性成分为反义 RNA 和信使 RNA。

17. 一种药物组合物，其特征在于，包括：

权利要求 1~8 任一项所述的化合物、权利要求 10~13 任一项所述的脂质体、权利要求 14 所述的药物载体或权利要求 15~16 任一项所述的复合物；

任选地药学上可接受的辅料。

18. 权利要求 1~8 任一项所述的化合物、权利要求 10~13 任一项所述的脂质体、权利要求 14 所述的药物载体、权利要求 15~16 任一项所述的复合物或权利要求 17 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于靶向心脏、肝脏、脾脏、肺脏和肾脏中的至少之一；

优选地，所述药物用于靶向脾脏。

19. 权利要求 1~8 任一项所述的化合物、权利要求 10~13 任一项所述的脂质体、权利要求 14 所述的药物载体、权利要求 15~16 任一项所述的复合物或权利要求 17 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防疾病；

任选地，所述疾病包括选自肿瘤或肿瘤相关疾病、病毒引起的相关疾病。

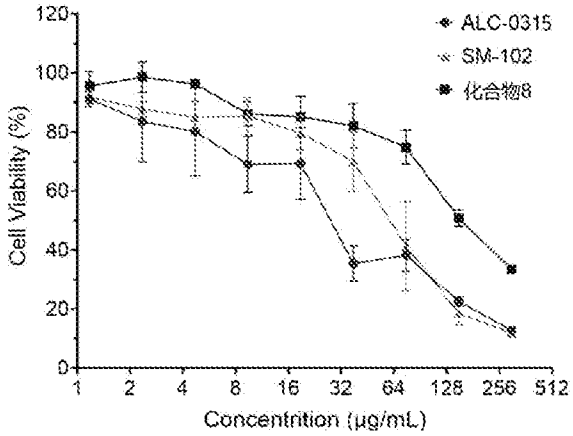

ALC-0315
SM-102
化合物8
Cell Viability (%)
120
100
80
60
40
20
0
1
2
4
8
16
32
64
128
256
512
Concentration (μg/mL)

图 1

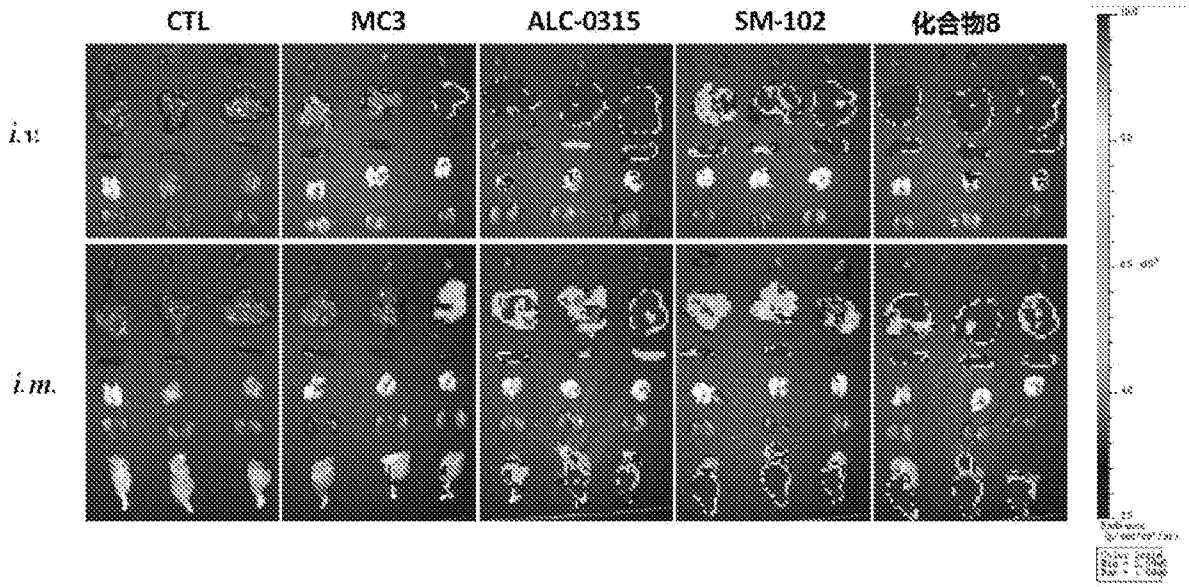

CTL
MC3
ALC-0315
SM-102
化合物8
i.v.
i.m.

图 2

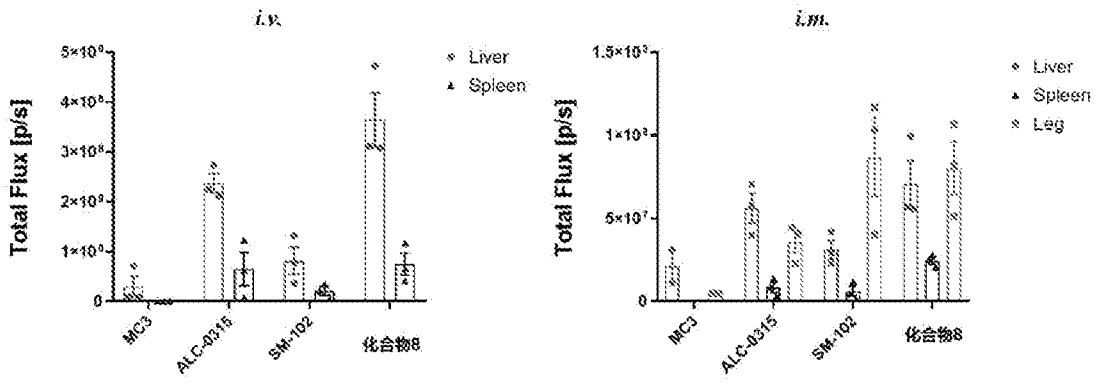

i.v.
i.m.
Liver
Spleen
Leg
Total Flux [p/s]
MC3
ALC-0315
SM-102
化合物8

图 3

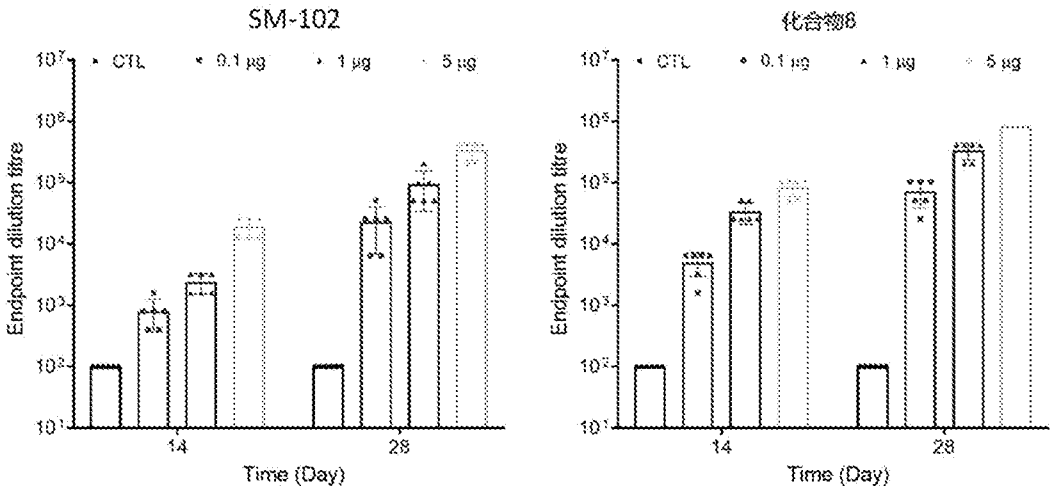

SM-102
化合物8
CTL
0.1 μg
1 μg
5 μg
Endpoint dilution titre
Time (Day)
14
28

图 4

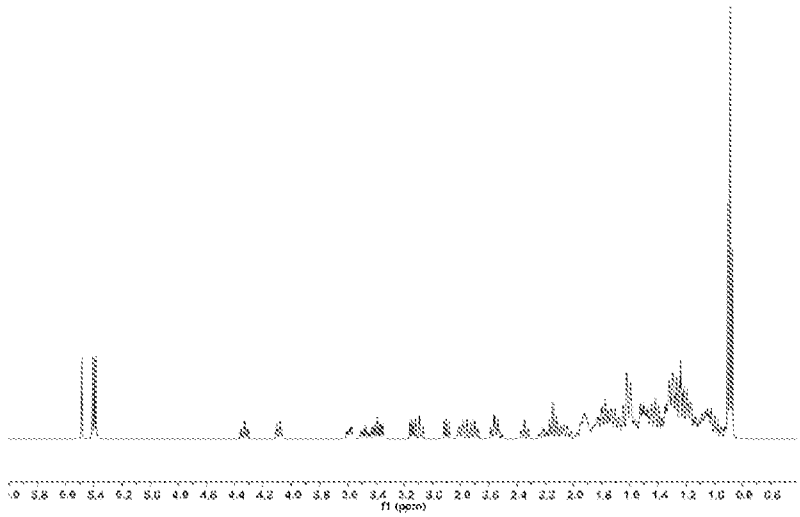


图 5

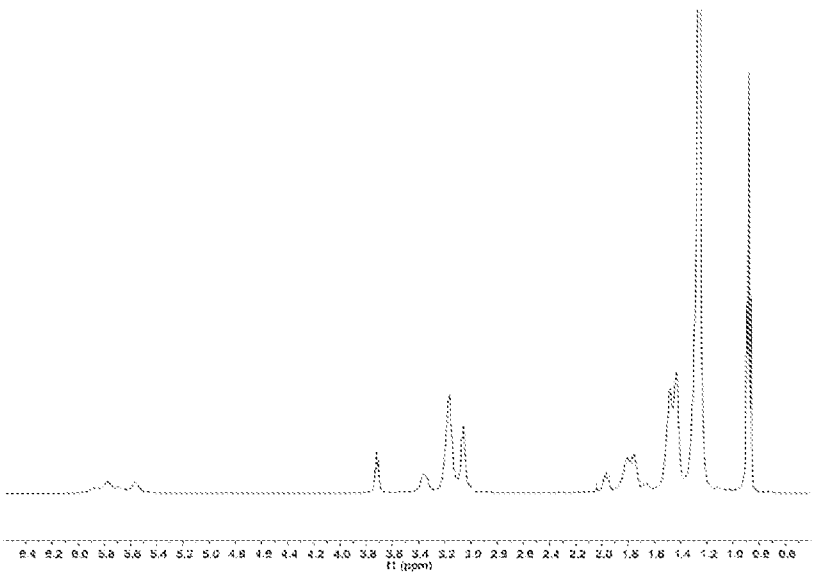


图 6

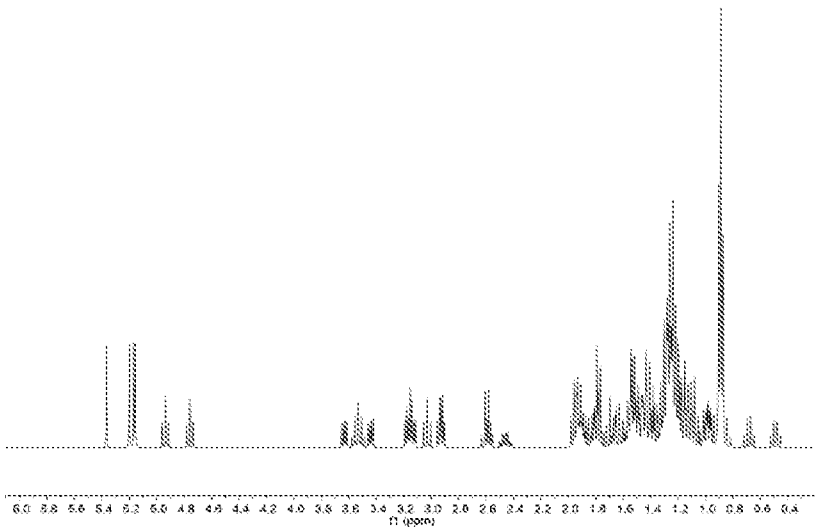


图 7

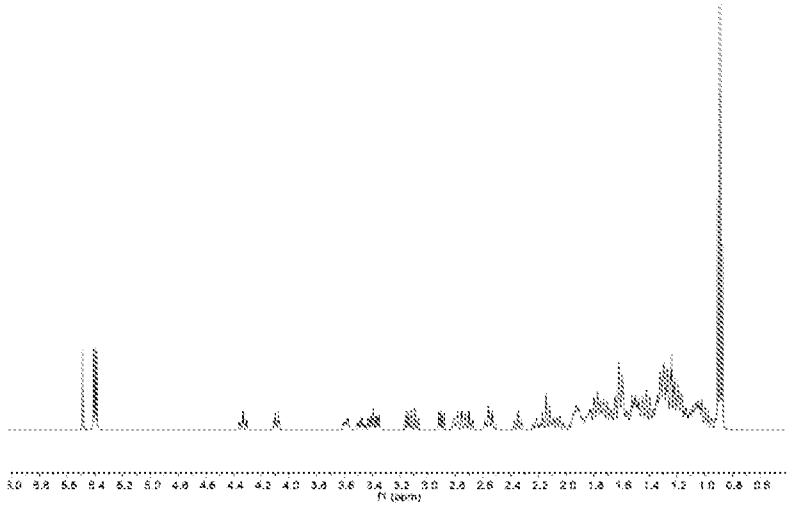


图 8

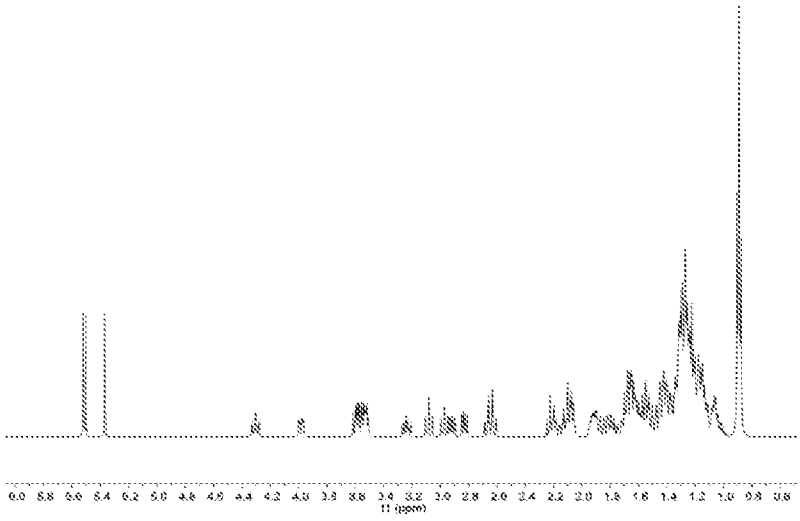


图 9

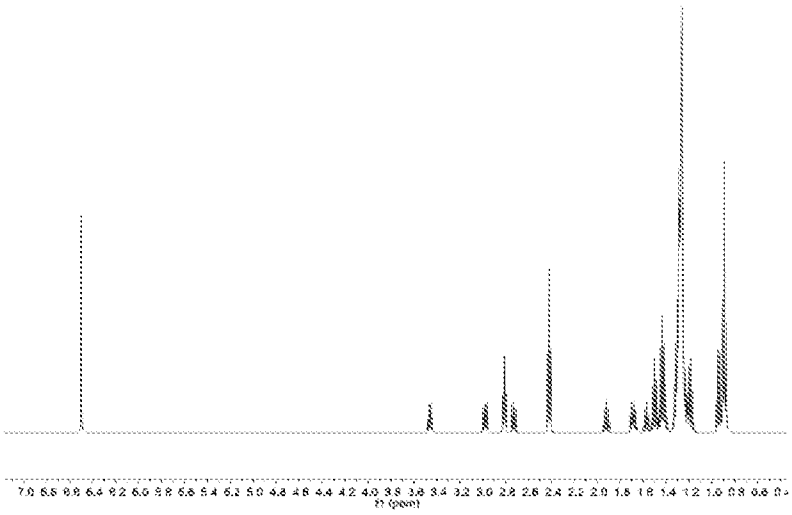


图 10

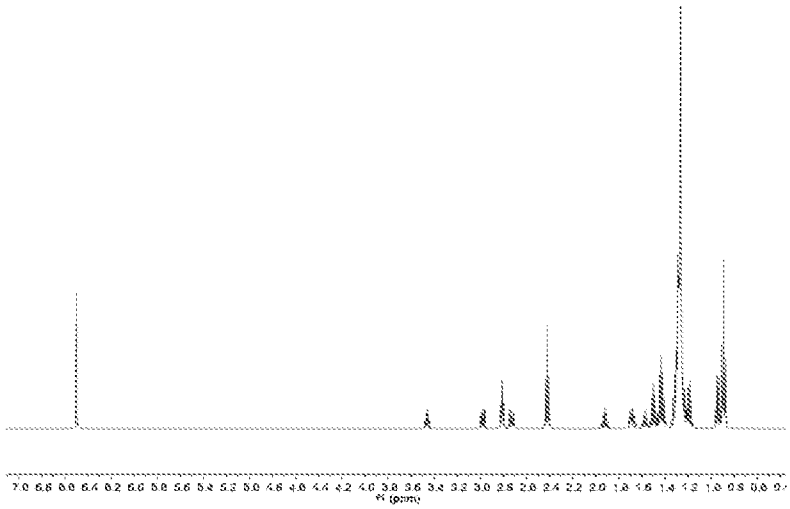


图 11

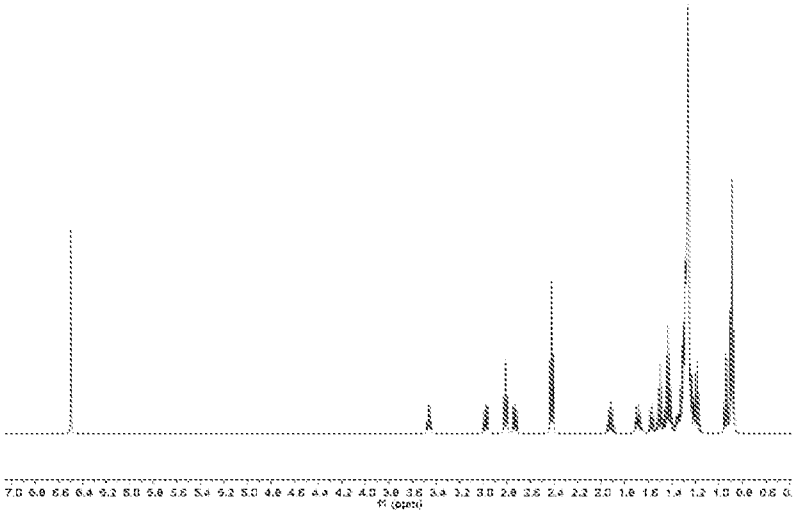


图 12

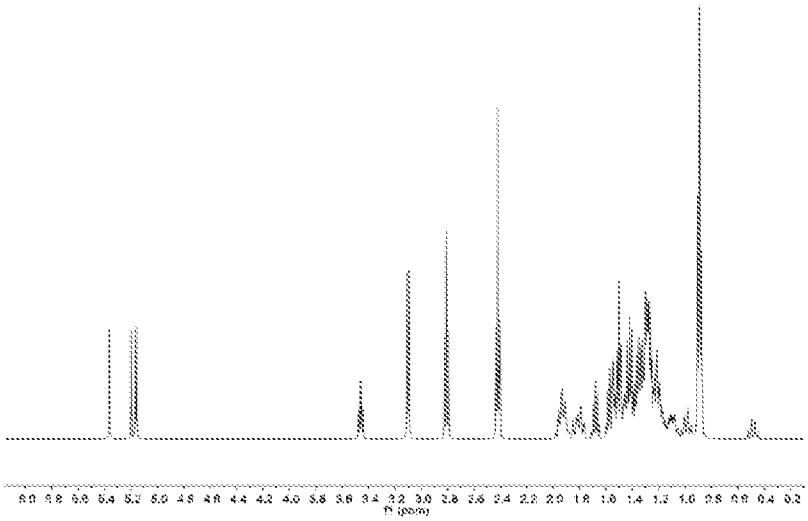


图 13

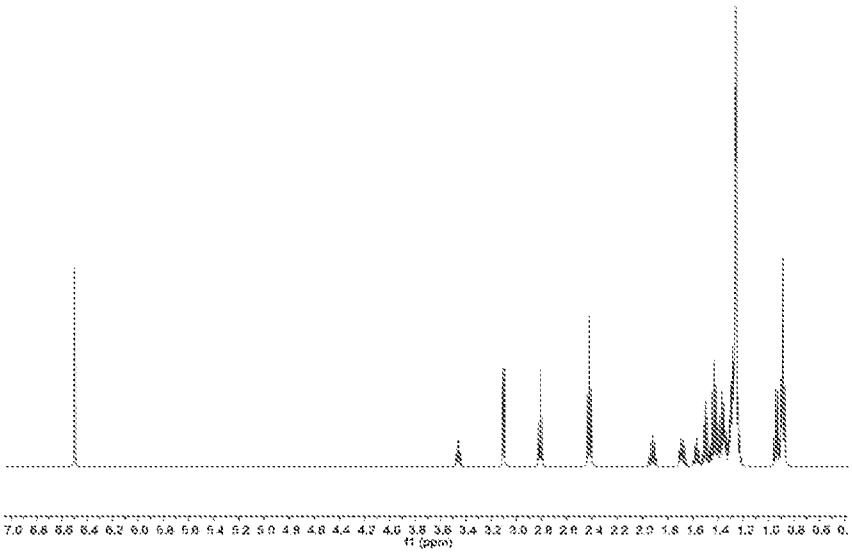


图 14

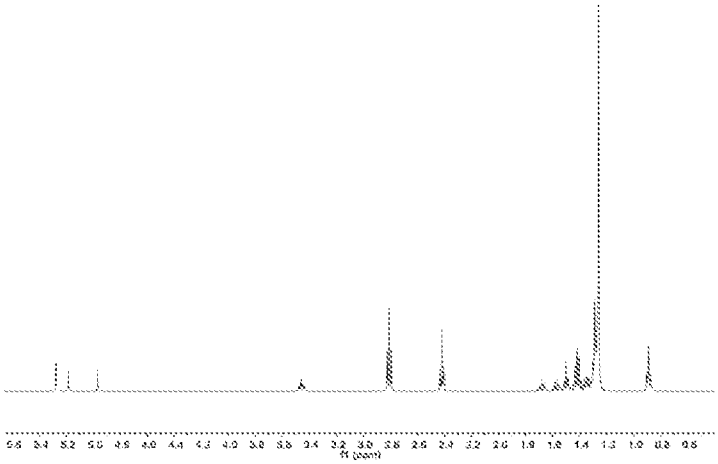


图 15

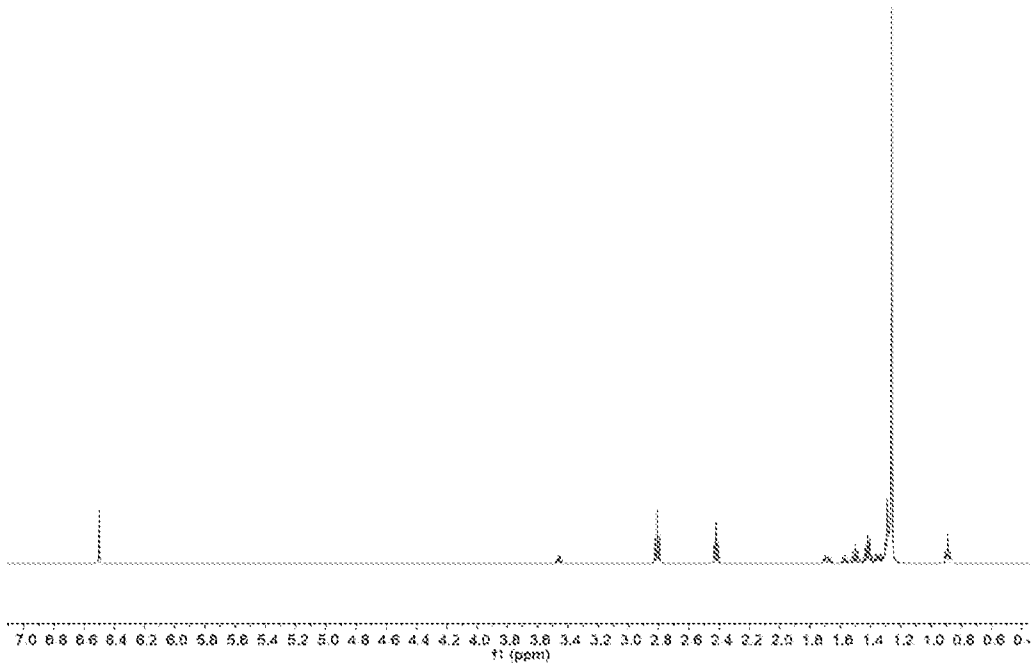

7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6 1.4 1.2 1.0 0.8 0.6 0.
f1 (ppm)

图 16

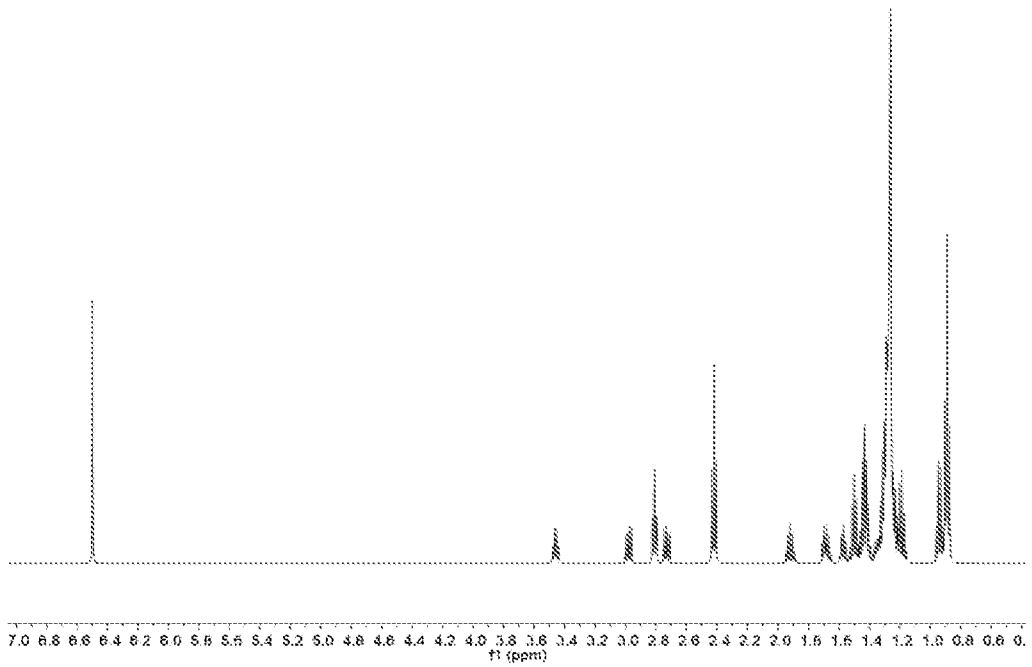

7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 6.0 5.8 5.6 5.4 5.2 5.0 4.8 4.6 4.4 4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6 1.4 1.2 1.0 0.8 0.6 0.
f1 (ppm)

图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/084757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C275/14(2006.01)i; A61K31/7088(2006.01)i; A61K31/7105(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P31/12(2006.01)i; A61P31/14(2006.01)i; A61K47/18(2017.01)i; A61K9/127(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07C275/-, A61K31/-, A61P35/-, A61P31/-, A61K47/-, A61K9/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, ENTXTC, DWPI, VCN, ISI Web of Knowledge, STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 成都威斯津生物医药科技有限公司, 递送, 脂质体, 载体, 叔胺, 脲, liposomes, carriers, deliver+, tertiary amine, carbamido, structural formula search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 115947672 A (WESTGENE BIOPHARMA CO., LTD.) 11 April 2023 (2023-04-11) claims 1-12	1-19
X	CN 114206827 A (SUZHOU ABOGEN BIOSCIENCES CO., LTD.) 18 March 2022 (2022-03-18) claims 2 and 44-63, and description, paragraphs 0004, 0019-0024, 0452-0457, and 0466-0587	1-19
A	CN 111164068 A (TOSHIBA CORP.) 15 May 2020 (2020-05-15) abstract and claims 1-40	1-19
A	CN 1237161 A (ROHER DIAGNOSTIC EQUIPMENT AG) 01 December 1999 (1999-12-01) abstract, and claims 1-18	1-19
A	JP H05331118A A (KAO CORP.) 14 December 1993 (1993-12-14) description, paragraphs 0001-0016	1-19
A	WO 2016210190 A1 (NITTO DENKO CORP. et al.) 29 December 2016 (2016-12-29) description, paragraphs 00103-00347	1-19

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 August 2023	**13 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/084757

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020061367 A1 (MODERNATX, INC.) 26 March 2020 (2020-03-26) abstract, and description, paragraphs 0099-00101	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/084757

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115947672	A	11 April 2023	None			
CN	114206827	A	18 March 2022	US	2022153686	A1	19 May 2022
				US	11472766	B2	18 October 2022
				ZA	202210782	B	26 April 2023
				IL	297084	A	01 December 2022
				JP	2023529522	A	11 July 2023
				BR	112022020203	A2	22 November 2022
				EP	4077272	A1	26 October 2022
				CA	3178455	A1	14 October 2021
				AU	2021254312	A1	27 October 2022
				TW	202204309	A	01 February 2022
				KR	20220166802	A	19 December 2022
				WO	2021204175	A1	14 October 2021
CN	111164068	A	15 May 2020	JP	2022025076	A	09 February 2022
				JP	7209066	B2	19 January 2023
				US	2023099139	A1	30 March 2023
				JPWO	2020039631	A1	22 October 2020
				JP	6997862	B2	10 February 2022
				EP	3842412	A1	30 June 2021
				EP	3842412	A4	15 June 2022
				JP	2023016905	A	02 February 2023
				WO	2020039631	A1	27 February 2020
				US	2020270217	A1	27 August 2020
				US	11548857	B2	10 January 2023
CN	1237161	A	01 December 1999	ZA	978170	B	11 March 1999
				JP	2001504806	A	10 April 2001
				JP	4191251	B2	03 December 2008
				DE	59712902	D1	24 January 2008
				BR	9712818	A	21 December 1999
				TR	9901200	T2	21 October 1999
				ZA	9708170	B	11 March 1999
				KR	20000036063	A	26 June 2000
				EP	0927174	A1	07 July 1999
				EP	0927174	B1	12 December 2007
				AU	4384197	A	02 April 1998
				AU	741636	B2	06 December 2001
				AT	380798	T	15 December 2007
				CA	2265765	A1	19 March 1998
				WO	9811082	A1	19 March 1998
				DE	19637043	A1	19 March 1998
JP	特开平5-331118	A	14 December 1993	JP	2588339	B2	05 March 1997
WO	2016210190	A1	29 December 2016	US	2022242820	A1	04 August 2022
				PT	3313449	T	30 October 2020
				US	2016376229	A1	29 December 2016
				US	10167253	B2	01 January 2019
				US	2019127318	A1	02 May 2019
				US	11384051	B2	12 July 2022
				RU	2018102536	A	24 July 2019
				RU	2018102536	A3	08 November 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/084757

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 2018524330 A	30 August 2018
		JP 6480025 B2	06 March 2019
		ES 2828717 T3	27 May 2021
		TW 201713614 A	16 April 2017
		TWI 746442 B	21 November 2021
		AU 2016281685 A1	18 January 2018
		AU 2016281685 B2	12 August 2021
		EP 3313449 A1	02 May 2018
		EP 3313449 A4	07 November 2018
		EP 3313449 B1	23 September 2020
		EP 3686184 A2	29 July 2020
		EP 3686184 A3	26 August 2020
		KR 20180021115 A	28 February 2018
		HK 1253031 A1	06 June 2019
		CA 2990668 A1	29 December 2016
WO 2020061367 A1	26 March 2020	CA 3113436 A1	26 March 2020
		JP 2022501360 A	06 January 2022
		EP 3853202 A1	28 July 2021
		US 2022409536 A1	29 December 2022

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/084757

A. 主题的分类

C07C275/14(2006.01)i；A61K31/7088(2006.01)i；A61K31/7105(2006.01)i；A61P35/00(2006.01)i；A61P31/12(2006.01)i；A61P31/14(2006.01)i；A61K47/18(2017.01)i；A61K9/127(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07C275/-，A61K31/-，A61P35/-，A61P31/-，A61K47/-，A61K9/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT，ENTXTC，DWPI，VCN，ISI Web of Knowledge，STN（CAPLUS，REGISTRY，MARPAT）：成都威斯津生物医药科技有限公司，递送，脂质体，载体，叔胺，脲，liposomes，carriers，deliver+，tertiary amine，carbamido，结构式检索。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 115947672 A (成都威斯津生物医药科技有限公司) 2023年4月11日 (2023-04-11) 权利要求1-12	1-19
X	CN 114206827 A (苏州艾博生物科技有限公司) 2022年3月18日 (2022-03-18) 权利要求2、44-63，说明书第0004、0019-0024、0452-0457、0466-0587段	1-19
A	CN 111164068 A (株式会社东芝) 2020年5月15日 (2020-05-15) 摘要，权利要求1-40	1-19
A	CN 1237161 A (罗赫诊断器材股份有限公司) 1999年12月1日 (1999-12-01) 摘要，权利要求1-18	1-19
A	JP 特开平5-331118 A (KAO CORP) 1993年12月14日 (1993-12-14) 说明书第0001-0016段	1-19
A	WO 2016210190 A1 (NITTO DENKO CORPOPATION 等) 2016年12月29日 (2016-12-29) 说明书第00103-00347段	1-19
A	WO 2020061367 A1 (MODERNATX, INC.) 2020年3月26日 (2020-03-26) 摘要，说明书第0099-00101段	1-19

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年8月30日	2023年9月13日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 李冰 电话号码 (+86) 010-53962156

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/084757

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	115947672	A	2023年4月11日	无			
CN	114206827	A	2022年3月18日	US	2022153686	A1	2022年5月19日
				US	11472766	B2	2022年10月18日
				ZA	202210782	B	2023年4月26日
				IL	297084	A	2022年12月1日
				JP	2023529522	A	2023年7月11日
				BR	112022020203	A2	2022年11月22日
				EP	4077272	A1	2022年10月26日
				CA	3178455	A1	2021年10月14日
				AU	2021254312	A1	2022年10月27日
				TW	202204309	A	2022年2月1日
				KR	20220166802	A	2022年12月19日
				WO	2021204175	A1	2021年10月14日
CN	111164068	A	2020年5月15日	JP	2022025076	A	2022年2月9日
				JP	7209066	B2	2023年1月19日
				US	2023099139	A1	2023年3月30日
				JPWO	2020039631	A1	2020年10月22日
				JP	6997862	B2	2022年2月10日
				EP	3842412	A1	2021年6月30日
				EP	3842412	A4	2022年6月15日
				JP	2023016905	A	2023年2月2日
				WO	2020039631	A1	2020年2月27日
				US	2020270217	A1	2020年8月27日
				US	11548857	B2	2023年1月10日
CN	1237161	A	1999年12月1日	ZA	978170	B	1999年3月11日
				JP	2001504806	A	2001年4月10日
				JP	4191251	B2	2008年12月3日
				DE	59712902	D1	2008年1月24日
				BR	9712818	A	1999年12月21日
				TR	9901200	T2	1999年10月21日
				ZA	9708170	B	1999年3月11日
				KR	20000036063	A	2000年6月26日
				EP	0927174	A1	1999年7月7日
				EP	0927174	B1	2007年12月12日
				AU	4384197	A	1998年4月2日
				AU	741636	B2	2001年12月6日
				AT	380798	T	2007年12月15日
				CA	2265765	A1	1998年3月19日
				WO	9811082	A1	1998年3月19日
				DE	19637043	A1	1998年3月19日
JP	特开平5-331118	A	1993年12月14日	JP	2588339	B2	1997年3月5日
WO	2016210190	A1	2016年12月29日	US	2022242820	A1	2022年8月4日
				PT	3313449	T	2020年10月30日
				US	2016376229	A1	2016年12月29日
				US	10167253	B2	2019年1月1日
				US	2019127318	A1	2019年5月2日
				US	11384051	B2	2022年7月12日
				RU	2018102536	A	2019年7月24日
				RU	2018102536	A3	2019年11月8日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/084757

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				JP	2018524330	A	2018年8月30日
				JP	6480025	B2	2019年3月6日
				ES	2828717	T3	2021年5月27日
				TW	201713614	A	2017年4月16日
				TWI	746442	B	2021年11月21日
				AU	2016281685	A1	2018年1月18日
				AU	2016281685	B2	2021年8月12日
				EP	3313449	A1	2018年5月2日
				EP	3313449	A4	2018年11月7日
				EP	3313449	B1	2020年9月23日
				EP	3686184	A2	2020年7月29日
				EP	3686184	A3	2020年8月26日
				KR	20180021115	A	2018年2月28日
				HK	1253031	A1	2019年6月6日
				CA	2990668	A1	2016年12月29日
WO	2020061367	A1	2020年3月26日	CA	3113436	A1	2020年3月26日
				JP	2022501360	A	2022年1月6日
				EP	3853202	A1	2021年7月28日
				US	2022409536	A1	2022年12月29日