

(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
2023 年 1 月 5 日 (05.01.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/274265 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 69/003 (2006.01) **A61K 31/166** (2006.01)
C07C 69/007 (2006.01) **A61K 47/06** (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/102114

(22) 国际申请日: 2022 年 6 月 29 日 (29.06.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110729457.6 2021年6月29日 (29.06.2021) CN
202210216016.0 2022年3月7日 (07.03.2022) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海森辉医药有限公司(SHANGHAI SENHUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层, Shanghai 201203 (CN)。上海盛迪医药有限公司(SHANGHAI SHENGDI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江镇海科路1288号, Shanghai 201210 (CN)。

(72) 发明人: 祝令建(ZHU, Lingjian); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层, Shanghai 201203 (CN)。于秀招(YU, Xiuzhao); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层, Shanghai 201203 (CN)。蔡德勤(CAI, Deqin); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层, Shanghai 201203 (CN)。管忠俊(GUAN, Zhongjun); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层, Shanghai 201203 (CN)。刘崇懿(LIU, Chongyi); 中国上海市浦东新区张江镇海科

路1288号, Shanghai 201210 (CN)。姜军(JIANG, Jun); 中国上海市浦东新区张江镇海科路1288号, Shanghai 201210 (CN)。黄建(HUANG, Jian); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路3728号14幢4层, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO., LTD); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟(DavidW.Cheng, Beijing 100738 (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, 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, ME, MG, MK, MN, 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。

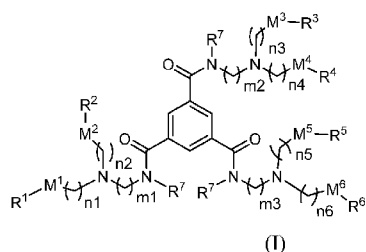
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

(54) Title: BENZAMIDE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯酰胺类化合物及其用途



(57) Abstract: Provided are a benzamide compound and a use thereof. Specifically, provided is a compound represented by formula I or a salt thereof, wherein R¹ to R⁷, M¹ to M⁶, m1 to m3, and n1 to n6 are as defined herein.

(57) 摘要: 提供了一种苯酰胺类化合物及其用途。具体而言, 提供一种如式I所示化合物或其盐, 其中R¹至R⁷、M¹至M⁶、m1至m3、n1至n6如本文中所定义。

WO 2023/274265 A1

苯酰胺类化合物及其用途

技术领域

本公开属于医药领域，涉及苯酰胺类化合物及其用途。

5

背景技术

基于核酸类的药物，例如信使 RNA (mRNA)、反义寡核苷酸、小干扰 RNA (siRNA)、质粒等具有广阔的应用前景，如何安全有效地递送到体内靶器官和靶细胞是制约该技术发展的难题。

10 目前核酸药物递送系统可分为病毒载体系统和非病毒系统 2 大类，脂质体介导的核酸药物递送是属于非病毒递送系统的主要方法。

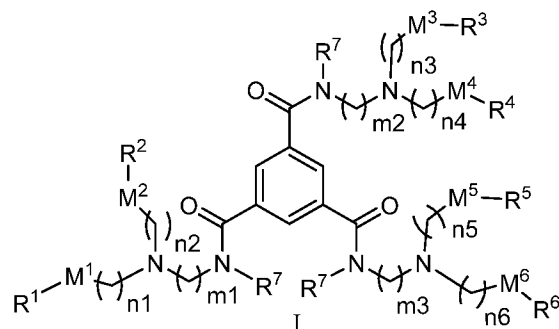
在基因治疗应用中，脂质纳米颗粒已经被证明可作为核酸药物的递送载体。由阳离子脂质和其他共脂质诸如胆固醇、磷脂和 PEG 化脂质形成的脂质纳米颗粒包封核酸，保护核酸免于降解并且促进细胞摄取。另外，脂质体纳米颗粒用于生物活性成分的递送具有其他优点，如靶向性好、副作用小、稳定性好和转染效率较高等。

随着基于 mRNA 的疗法，例如疫苗、基因治疗、蛋白替代疗法等领域快速发展，对于 mRNA 的递送系统提出了巨大的需求，因此开发高效、安全的 mRNA 递送系统对基于 mRNA 等核酸药物疾病，包括预防性疾病、遗传性疾病和肿瘤等疾病的治疗具有重要意义。

20

发明内容

本公开 (The disclosure) 提供了式 I 所示化合物或其盐



25 其中， M^1 至 M^6 各自独立地选自键、 $-C(O)O-a1$ 和 $-OC(O)-a1$ ， $a1$ 为与 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 连接的键，且 M^1 至 M^6 不全为 $-C(O)O-a1$ 或键；

R^1 至 R^6 各自独立地为取代或未被取代的烷基或取代或未被取代的烯基；

R^7 各自独立地为氢或取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基；

$m1$ 至 $m3$ 各自独立地选自 1、2、3、4、5、6、7 和 8；

30 $n1$ 至 $n6$ 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 各自独立地为未被取代的烷基或未被取代的烯基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 各自独立地选自 C_4 - C_{14} 烷基或 C_4 - C_{14} 烯基。

5 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_4 - C_{14} 烷基（包括但不限于 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_5 - C_{12} 烷基。

10 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^2 为 C_4 - C_{14} 烷基（包括但不限于 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基）。

在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^2 为 C_5 - C_{12} 烷基。

15 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_4 - C_{14} 烷基（包括但不限于 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_5 - C_{12} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^4 为 C_4 - C_{14} 烷基（包括但不限于 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基）。

20 在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^4 为 C_5 - C_{12} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_4 - C_{14} 烷基（包括但不限于 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_5 - C_{12} 烷基。

25 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^6 为 C_4 - C_{14} 烷基（包括但不限于 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基、 C_{10} 烷基、 C_{11} 烷基、 C_{12} 烷基、 C_{13} 烷基、 C_{14} 烷基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^6 为 C_5 - C_{12} 烷基。

30 另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_4 - C_{14} 烯基（包括但不限于 C_4 烯基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 C_7 烯基、 C_8 烯基、 C_9 烯基、 C_{10} 烯基、 C_{11} 烯基、 C_{12} 烯基、 C_{13} 烯基、 C_{14} 烯基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_5 - C_{12} 烯基。

35 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^2 为 C_4 - C_{14} 烯基（包括但不限于 C_4 烯基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 C_7 烯基、 C_8 烯基、 C_9 烯基、 C_{10} 烯基、 C_{11} 烯基、 C_{12} 烯基、 C_{13} 烯基、 C_{14} 烯基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^2 为 C_5 - C_{12} 烯基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_4 - C_{14} 烯基（包括但不限于 C_4 烯基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 C_7 烯基、 C_8 烯基、 C_9 烯基、 C_{10} 烯基、 C_{11} 烯基、 C_{12} 烯基、 C_{13} 烯基、 C_{14} 烯基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_5 - C_{12} 烯基。

5 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^4 为 C_4 - C_{14} 烯基（包括但不限于 C_4 烯基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 C_7 烯基、 C_8 烯基、 C_9 烯基、 C_{10} 烯基、 C_{11} 烯基、 C_{12} 烯基、 C_{13} 烯基、 C_{14} 烯基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^4 为 C_5 - C_{12} 烯基。

10 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_4 - C_{14} 烯基（包括但不限于 C_4 烯基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 C_7 烯基、 C_8 烯基、 C_9 烯基、 C_{10} 烯基、 C_{11} 烯基、 C_{12} 烯基、 C_{13} 烯基、 C_{14} 烯基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_5 - C_{12} 烯基。

15 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^6 为 C_4 - C_{14} 烯基（包括但不限于 C_4 烯基、 C_5 烯基、 C_6 烯基、 C_7 烯基、 C_8 烯基、 C_9 烯基、 C_{10} 烯基、 C_{11} 烯基、 C_{12} 烯基、 C_{13} 烯基、 C_{14} 烯基）。在另一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^6 为 C_5 - C_{12} 烯基。

进一步地，在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_4 - C_{14} 烯基， R^6 为 C_4 - C_{14} 烯基。

20 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_4 - C_{14} 烯基， R^4 为 C_4 - C_{14} 烯基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_4 - C_{14} 烯基， R^2 为 C_4 - C_{14} 烯基。

进一步地，在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_4 - C_{14} 烷基， R^2 为 C_4 - C_{14} 烷基。

25 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_4 - C_{14} 烷基， R^4 为 C_4 - C_{14} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_4 - C_{14} 烷基， R^6 为 C_4 - C_{14} 烷基。

30 另一方面，一些实施方案提供式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 各自独立为 C_{4-15} 烷基或烯基。另一些实施方案提供式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 各自独立为 C_{8-16} 烷基或烯基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^2 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

35 在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^4 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

在一些实施方案中，式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^6 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 为 C_{4-15} 烷基或 C_{8-16} 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

5 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^2 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^3 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^4 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^5 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^6 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

10 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 为 C_{4-15} 烯基或 C_{8-16} 烯基。

另一方面, 一些实施方案提供的式 I 所示化合物或其盐中 R^7 为氢或任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^7 为氢、甲基或乙基。

15 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 M^1 至 M^6 各自独立地为 $-OC(O)-a1$, $a1$ 为与 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 连接的键。

在另一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 M^1 、 M^2 各自独立地为 $-C(O)O-a1$, $a1$ 为与 R^1 或 R^2 连接的键。

在另一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 M^1 、 M^2 、 M^3 、 M^4 各自独立地为 $-C(O)O-a1$, $a1$ 为与 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 连接的键。

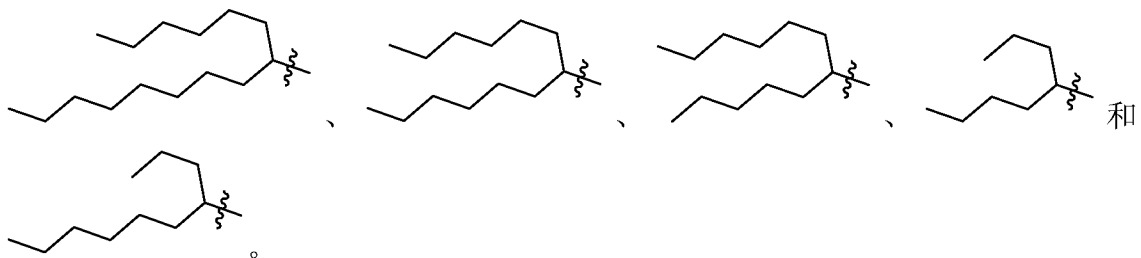
20 另一方面, 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 M^1 、 M^2 、 M^3 和 M^4 为键。

在另一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 M^5 和 M^6 为键。

进一步地, 一些实施方案提供的式 I 所示化合物或其盐中 $m1$ 至 $m3$ 各自独立地选自 2、3 和 4。

25 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 独立地为 C_4-C_{14} 烷基或 C_4-C_{14} 烯基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R^1 或 R^2 独立地选自



30 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 $n1$ 至 $n6$ 各自独立地选自 1、2、3、4 和 5。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 $n1$ 至 $n6$ 各自独立地为 3。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 $n1$ 至 $n6$ 各自独立地为 4。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 n_1 至 n_6 各自独立地为 5。

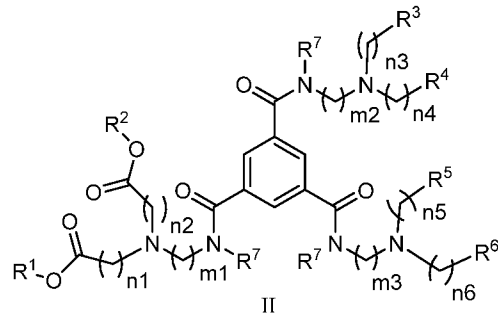
在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 n_1 至 n_6 各自独立地选自 6、7、8、9 和 10。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 n_1 至 n_6 各自独立地为 7。

5 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 n_1 至 n_6 各自独立地为 8。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 n_1 至 n_6 各自独立地为 9。

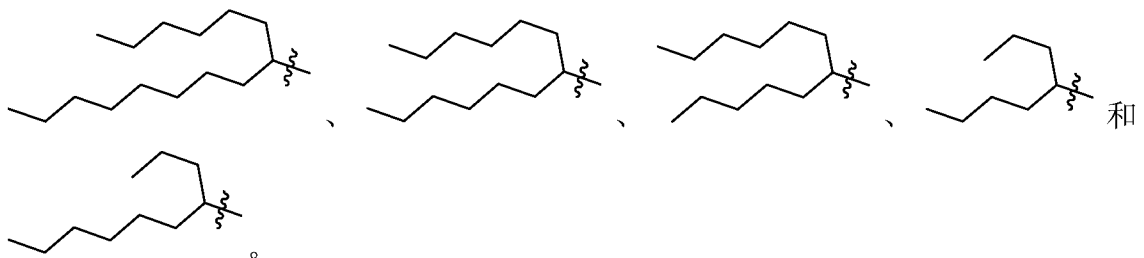
另一方面, 本公开式 I 所示化合物或其盐为式 II 所示化合物或其盐,



其中 R^1 至 R^7 、 m_1 至 m_3 、 n_1 至 n_6 如式 I 化合物或其盐中定义。

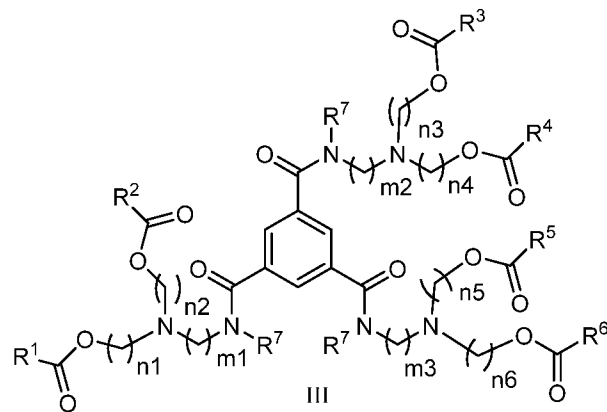
10 在一些实施方案中, 式 I 或式 II 所示化合物或其盐中 n_1 或 n_2 各自独立地选自 6、7、8、9 和 10。

在一些实施方案中, 式 II 所示化合物或其盐中 R^1 或 R^2 独立地选自



15 在一些实施方案中, 式 I 或 II 所示化合物或其盐中 R^7 独立地为氢。

在一些实施方案中, 式 II 所示化合物或其盐中 m_1 至 m_3 独立地选自 2、3 和 4。另一方面, 本公开式 I 所示化合物或其盐为式 III 所示化合物或其盐



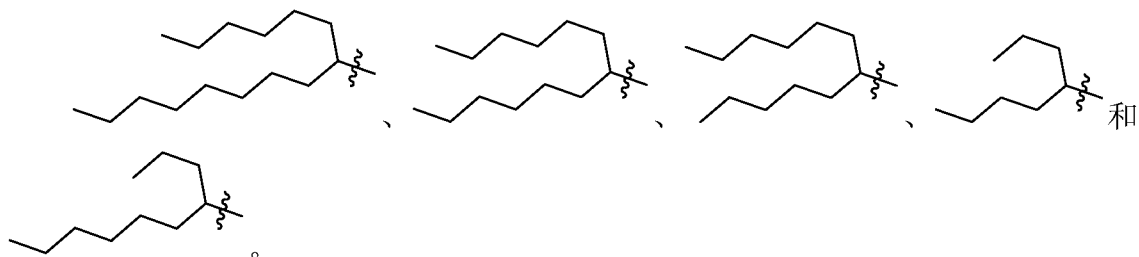
其中 R^1 至 R^7 、 m_1 至 m_3 、 n_1 至 n_6 如式 I 化合物或其盐中定义。

20 在一些实施方案中, 式 III 所示化合物或其盐中 R^7 独立地为氢。

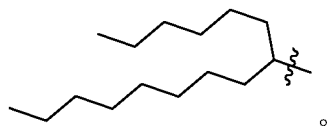
在一些实施方案中，式 III 所示化合物或其盐中 m_1 至 m_3 独立地选自 2、3 和 4。

在一些实施方案中，式 III 所示化合物或其盐中 n_1 至 n_6 各自独立地选自 6、7、8、9 和 10。

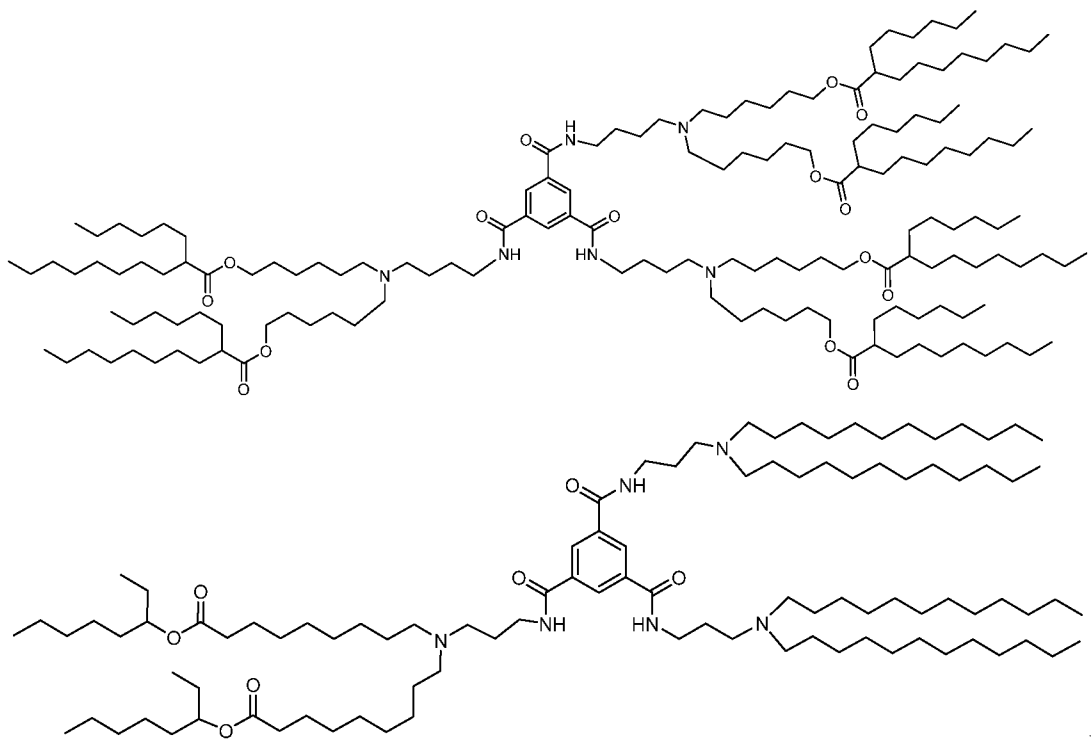
5 在一些实施方案中，式 III 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 独立地选自

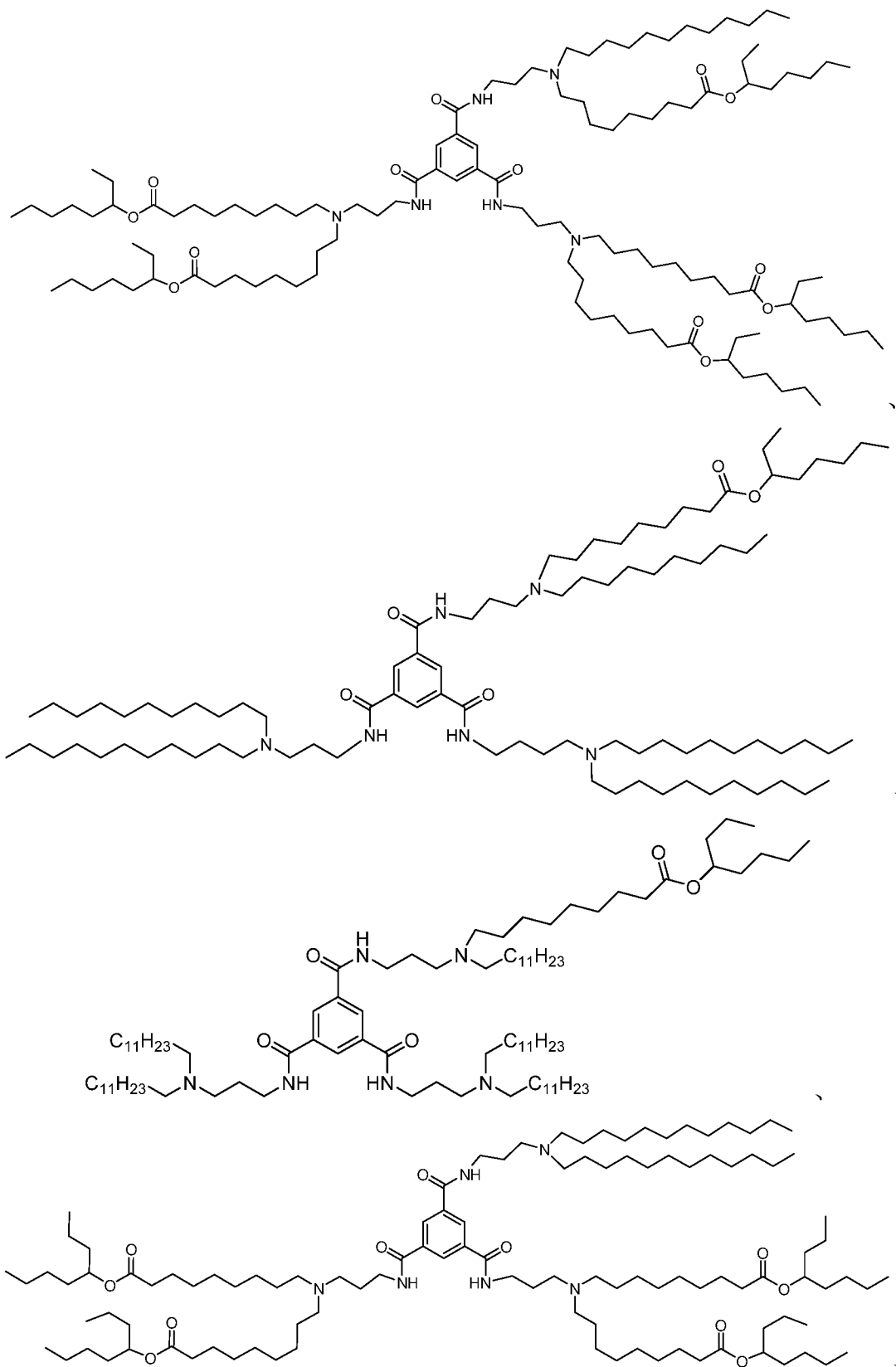


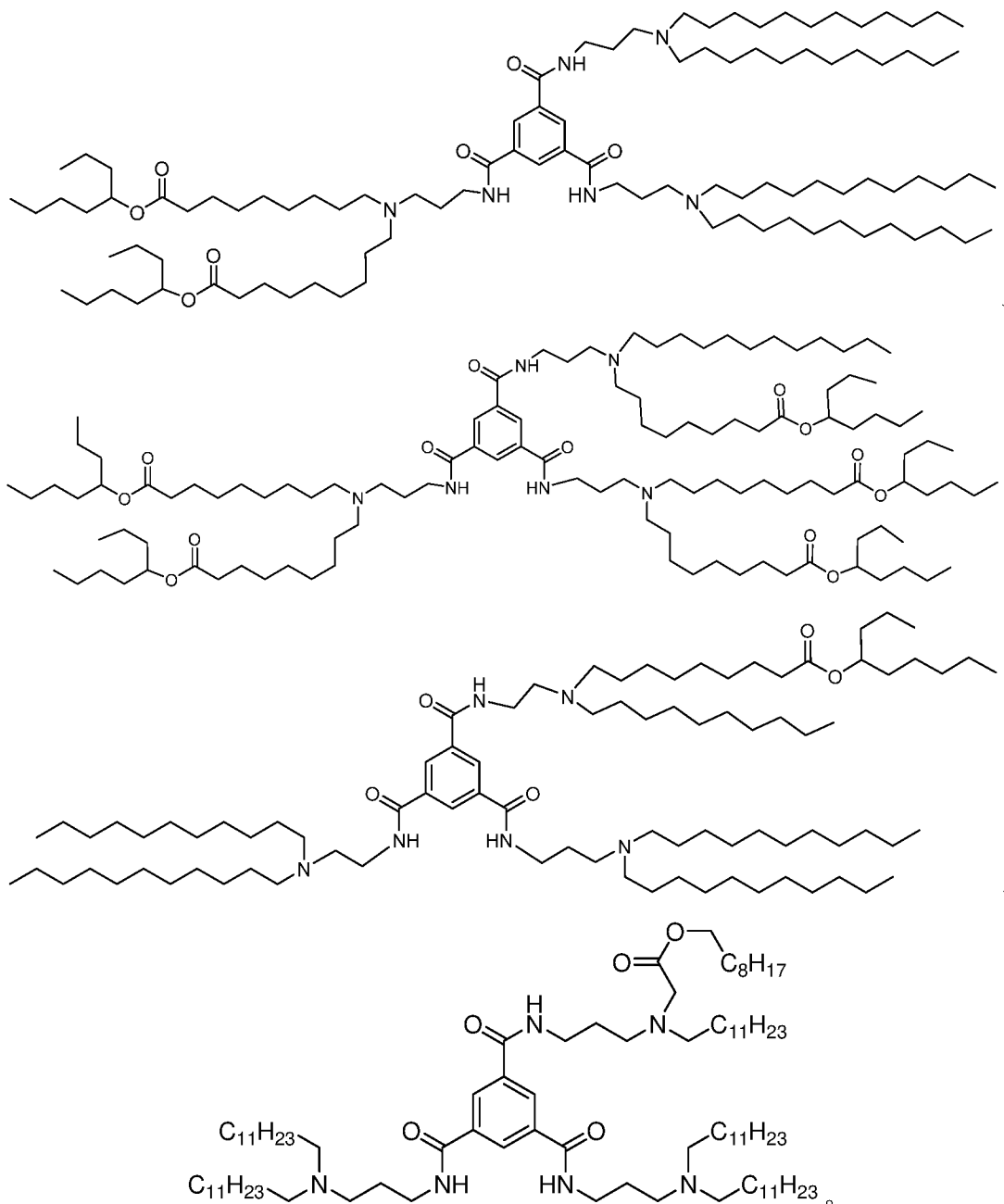
在一些实施方案中，式 III 所示化合物或其盐中 R^1 至 R^6 独立地为



10 式 I 所示典型化合物或其可药用盐，包括但不限于：







本公开还提供一种前述的化合物或其盐的同位素取代物，优选地，所述同位素取代物为氘原子取代物。

本公开中还提供一种脂质颗粒，其包含前述化合物或其盐，或同位素取代物。进一步地，在一些实施方案中，所述脂质颗粒进一步包含活性剂，所述活性剂优选免疫刺激性寡核苷酸、siRNA、反义寡核苷酸、mRNA、质粒。

本公开还提供药物组合物，其包含前述的脂质颗粒和药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，基于组合物的总重量，所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.1%-99.9% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 1%-99% 的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，所述的药物组合物含有 2%-98% 的药学上可接受的赋形剂。

学上可接受的赋形剂。

本公开还提供一种前述的化合物或其盐，或同位素取代物，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物在制备用于诱导受试者免疫反应的药物中的用途。

5 本公开还提供一种前述的化合物或其盐，或同位素取代物，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与多肽过表达相关的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供一种前述的化合物或其盐，或同位素取代物，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与多肽表达不足相关的疾病或病症的药物中的用途。

10 在一些实施方案中，本公开所述疾病或病症包括但不限于：癌症、感染、自身免疫疾病、神经退行性疾病和炎症，例如新冠。

本公开还提供一种用于诱导受试者免疫反应的方法，包括向所述患者施用含有前述的化合物或其盐，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物。

15 本公开还提供一种预防和/或治疗与多肽过表达相关的疾病或病症的方法，包括向所述患者施用含有前述的化合物或其盐，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物。

本公开还提供一种预防和/或治疗与多肽表达不足相关的疾病或病症的方法，包括向所述患者施用含有前述的化合物或其盐，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物。

20 另一方面，本公开还提供用于诱导受试者免疫反应的前述的化合物或其盐，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物。

本公开还提供用于预防和/或治疗与多肽过表达相关的疾病或病症的前述的化合物或其盐，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物。

25 本公开还提供用于预防和/或治疗与多肽表达不足相关的疾病或病症的前述的化合物或其盐，或前述脂质颗粒，或前述药物组合物。

本公开中所述化合物盐包括“酸”加成盐和“碱”加成盐。例如，通过与碱性基团（氨基）的酸-碱反应形成的盐，所述酸包括有机酸或无机酸。另外，所述化合物盐还包括通过与碱性基团（氨基）的季胺化形成的盐，所述季胺化试剂包括直链或支链式的氯代烃。

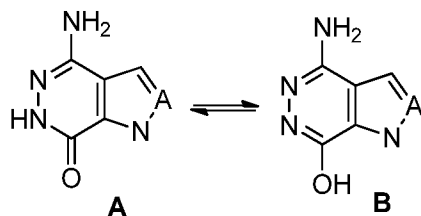
30 本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，
35 均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆

分, 或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中, 键“/”表示未指定构型, 即如果化学结构中存在手性异构体, 键“/”可以为“”或“”, 或者同时包含“”和“”两种构型。本公开所述化合物的化学结构中, 键“”并未指定构型, 即可以为 Z 构型或 E 构型, 或者同时包含两种构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在, 并且所有这样的形式包含于本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如, 质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变, 如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的, 但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素, 诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明, 当一个位置被特别地指定为氘(D)时, 该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即, 至少 10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至

少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取代的C₁₋₆ 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在,该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

术语解释:

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本公开中所述“有效量”或“有效治疗量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化:如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

术语“核酸”、“核酸分子”、“寡核苷酸”、“多核苷酸”和“核苷酸”在本文中可以可互换地使用。该术语涉及脱氧核糖核苷酸(DNA)、核糖核苷酸(RNA)及其修饰的形式的聚合物,所述聚合物呈单独的片段或作为较大构建体的组分、直链或支链的、单链、双链、三链或其杂合体的形式。该术语还包括 RNA/DNA 杂合体。多核苷酸可以包括 DNA 或 RNA 的有义寡核苷酸和反义寡核苷酸(sense and antisense oligonucleotide)或多核苷酸序列。DNA 或 RNA 分子可以是,例如,但不限于:互补 DNA(cDNA)、基因组 DNA、合成的 DNA、重组 DNA 或其杂合体,或 RNA 分子,诸如,例如, mRNA、shRNA、siRNA、miRNA、反义 RNA 和类似物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。该术语还包括包含天然存在的碱基、糖和共价的核苷间键的寡核苷酸,以及具有非天然存在的部分的寡核苷酸,所述非天然存在的部分的功能类似于相应的天然存在的部分。术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换地用于指氨基酸残基的聚合物。该术语应用于其中

一个或更多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学类似物的氨基酸聚合物，以及应用于天然存在的氨基酸聚合物。

术语“白细胞”涉及产生自和源自骨髓中的多能造血干细胞的白细胞(WBC)。白细胞具有细胞核，并且基于功能特性或物理特性，白细胞的类型可以分为五种主要类型，包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括但不限于直链和支链烷基基团。在一些实施方案中，烷基基团具有 1-4 个碳，也被称为 C₁₋₄ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 10-22 个碳，也被称为 C₁₀₋₂₂ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 4-22 个碳，也被称为 C₄₋₂₂ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 4-15 个碳，也被称为 C₄₋₁₅ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 8-16 个碳，也被称为 C₈₋₁₆ 烷基。

烷基基团可以是未被取代的或被一个或更多个选自卤素、羟基、氨基、氧代、烷氧基羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基的基团取代。在一些实施方案中，烷基基团为直链烷基。在一些实施方案中，烷基基团为支链烷基。

“烯基”指不饱和的脂族烃基团，包括直链和支链烯基基团。在一些实施方案中，烯基基团具有 1-4 个碳，也被称为 C₁₋₄ 烯基。在一些实施方案中，烯基基团具有 10-22 个碳，也被称为 C₁₀₋₂₂ 烯基。在一些实施方案中，烯基基团具有 4-22 个碳，也被称为 C₄₋₂₂ 烯基。示例性的烯基基团包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、环己基-丁烯基和癸烯基。

烯基可以是未被取代的或被一个或更多个选自卤素、羟基、氨基、氧代、烷氧基羰基、酰氨基、烷基酰氨基、二烷基酰氨基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、硫代和硫代烷基的基团取代。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氰基”指-NH₂。

术语“氧代”指=O 取代基。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。

附图说明

图 1：经选定脂质（化合物 1-3 与对比化合物 1 和 2）递送后，细胞内 mRNA 荧光素酶表达量比较。

图 2: 经选定脂质(化合物 1-3 与对比化合物 1)递送后,小鼠注射部位 mRNA 荧光素酶表达量比较。

图 3: 经选定脂质(化合物 1、3 与对比化合物 1)递送后,体内肌肉注射生长因子蛋白表达量比较。

5 图 4: 经选定脂质(化合物 1、2 与对比化合物 1)递送后,小鼠全身的 mRNA 荧光素酶表达量比较。

图 5: 经选定脂质(化合物 4 与对比化合物 1)递送后,小鼠肺部的 mRNA 荧光素酶表达量比较。

10 具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开中,但这些实施例并非限制本公开中的范围。

本公开中实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂,为市场购买的常规
15 试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6),氘代氯仿($CDCl_3$),氘代甲醇(Methanol- d_4),内标为四甲基硅烷(TMS)。

20 HPLC 的测定使用 Agilent1100 高压液相色谱仪, G1515B DAD 紫外检测器, Water Vbridge C18 150*4.6mm 5um 色谱柱。

MS 的测定用 Agilent6120 三重四级杆质谱仪, G1315D DAD 检测器, Waters Xbridge C18 4.6*50mm,5um 色谱柱,以正/负离子模式扫描,质量扫描范围为 80~1200。

25 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用硅胶板采用规格是 $0.2\text{mm}\pm 0.03\text{mm}$,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 $0.4\text{mm}-0.5\text{mm}$ 。

快速柱纯化系统使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)或者 Isolara one (Biotage)。

30 正向柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目或 300~400 目硅胶为载体,或者使用常州三泰预填预填超纯正相硅胶柱($40-63\mu\text{m}$, 60g, 24g, 40g, 120g 或其它规格)。

本公开中的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自上海泰坦科技, ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical
35 Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc), 毕得医药等公司。

实施例中无特殊说明,反应能够均在氮气氛下进行。

氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

氢气是由上海全浦科学仪器公司 QPH-1L 型氢气发生仪制得。

氮气氛或氢化氛通常抽真空，充入氮气或氢气，反复操作 3 次。

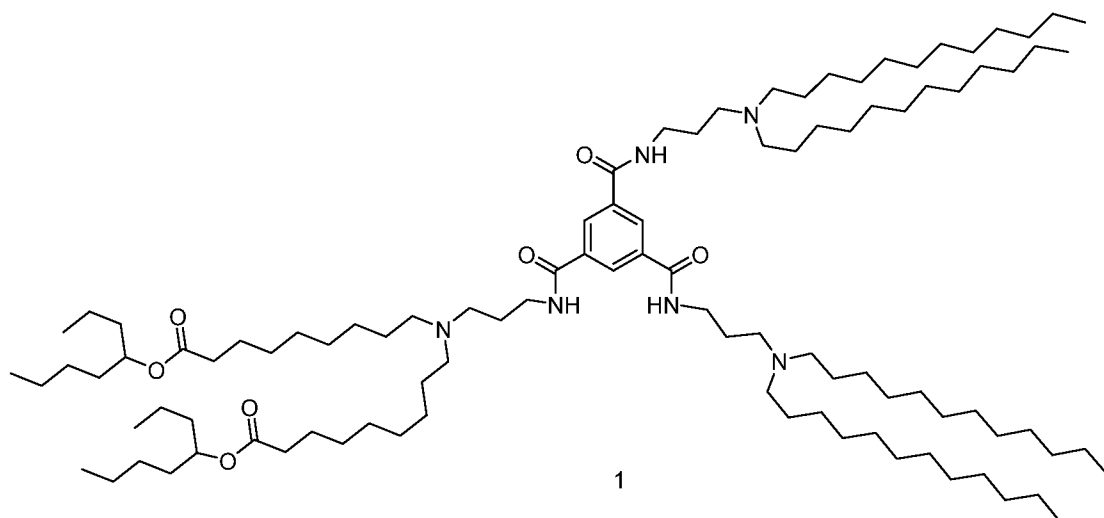
5 实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃~30℃。

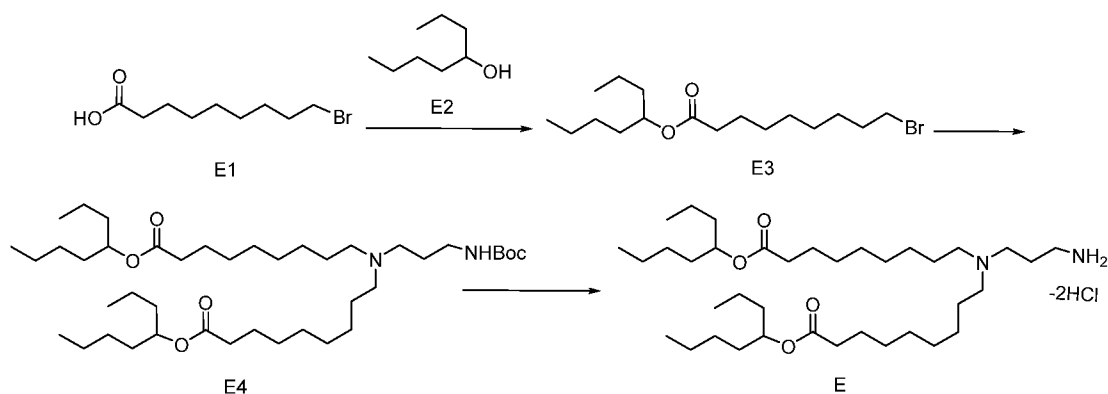
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或
10 酸性试剂进行调节。

实施例 1

二(辛烷-4-基) 9,9'-((3-(3,5-双((3-(二(十二烷基氨基))丙基)氨基甲酰基)苯甲酰胺基)丙基)氮烷基二基)二壬酸酯



15 化合物 E 的制备



于氮气保护下，将化合物 **E1** (13 g, 55 mmol)和化合物 **E2** (6.5 g, 50 mmol)溶解于 DCM (65 mL)，加入 DMAP (1.8 g, 15 mmol)和 EDCI (14.4g, 75 mmol)，室温下反应，TLC (EA/PE = 1/10) 显示反应达到终点，将反应液与硅胶 (100-200 目) 拌样浓缩，100-200 目硅胶柱层析 EA/PE = 1/30 得 14.14 g 油状物化合物 **E3**，收
20

率: 81.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.92-4.83 (m, 1 H), 3.42-3.32 (m, 2 H), 2.30-2.23 (m, 2 H), 1.87-1.73 (m, 2 H), 1.63-1.18 (m, 20 H), 0.96-0.89(m, 6 H)。

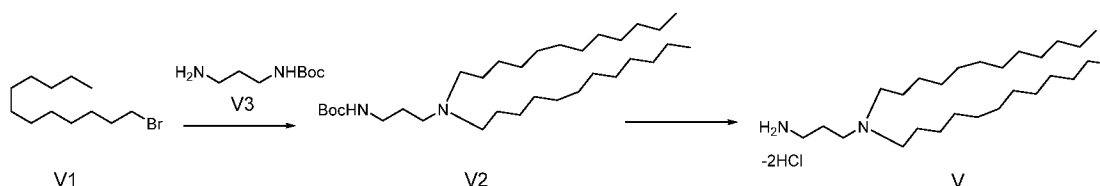
于氮气保护下, 将化合物 **E3** (9.0g, 25.8 mmol) 和化合物 **V2** (1.8 g, 10.3 mmol) 溶解于 DMF (18 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (3.56 g, 25.8 mmol), 80°C 反应, TLC (MeOH/DCM = 1/10) 检测反应完全, 乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水洗 3 次, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 硅胶柱纯化, MeOH/DCM 体系, MeOH%: 0%→15%, 得到 2.54g 油状物化合物 **E4**, 产率 34.6%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.20 (bs, 1 H), 4.92-4.83 (m, 2 H), 3.47-3.32 (m, 2 H), 2.68-2.22 (m, 10 H), 1.87-1.39 (m, 46 H), 0.93-0.85(m, 12 H)。

将化合物 **E4** (2.54 g, 3.58 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 室温下加入 4M HCl (10 mL, 40.0 mmol), 室温下反应 2 小时, LCMS 显示反应结束, 浓缩至干, 得 2.15 g 粗品化合物 **E**, 产率 88.5%。

MS m/z (ESI): 611.5 $[\text{M}+1]^+$ 。

化合物 **V** 的制备



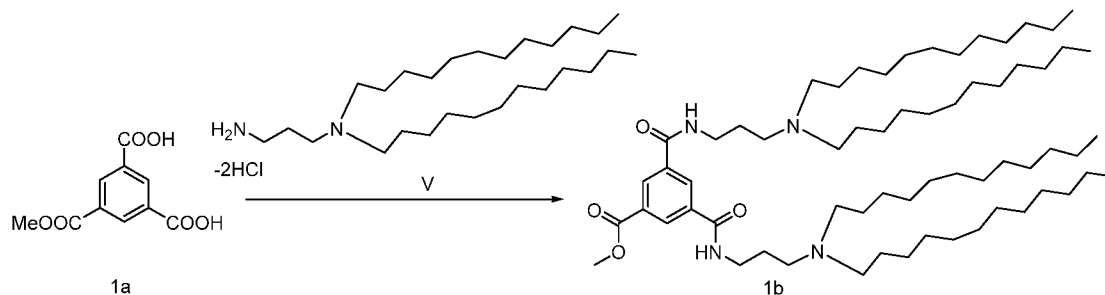
于氮气保护下, 将化合物 **V1** (10.7 g, 42.9 mmol) 和化合物 **V3** (3.0 g, 17.2 mmol) 溶解于 DMF (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (5.95 g, 43.1 mmol), 80°C 加热反应过夜, 反应液用乙酸乙酯稀释, 用水洗后, 再用少量乙酸乙酯反萃水相, 合并有机相, 水洗 3 次, 食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 快速柱层析纯化, 洗脱体系 MeOH/DCM, MeOH%: 0%-5%(5min)→5%-10%(10 min)→10%-15%(15 min) 得 3.8 克油状物化合物 **V2**, 产率 43.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.74 (s, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 6H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.50-1.16 (m, 49H), 0.88 (t, 6H)。

将化合物 **V2** (2.0 g, 3.91 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (18 mL) 中, 室温下加入 4M HCl (6 mL, 24.0 mmol), 50°C 下反应 1.0~3.0 小时, 浓缩至干得 1.92 g 粗品化合物 **V**, 所得粗品直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 411.5 $[\text{M}+1]^+$

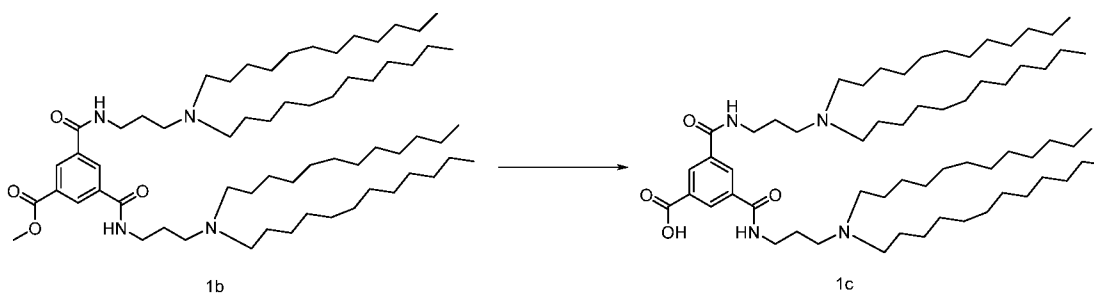
步骤 1: 化合物 **1b** 的制备



将化合物 **V** (800mg, 1.66 mmol)和化合物 **1a**(185mg, 0.83 mmol 采用公知的方法“*Tetrahedron Letters*, 2011, 52(1), 155 - 158”制备而得))溶解于 DCM (8 mL)中,加入 EDCI (478 mg, 2.49 mmol), DMAP (101 mg, 0.83 mmol)和三乙胺(340 μ L, 2.49 mmol), 反应于室温下搅拌过夜,乙酸乙酯稀释, 水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 快速柱层析纯化, 洗脱体系 MeOH/DCM, MeOH%: 0%-10%(10 min) $\rightarrow$ 10%(5 min) $\rightarrow$ 10%-20%(10 min) $\rightarrow$ 20%-30%(10 min)得 340 mg 油状物化合物 **1b**, 产率 40.8%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.98 (s, 2H), 8.54 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.64-3.52 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 4H), 2.60-2.37 (m, 8H), 1.93-1.68 (m, 4H), 1.57-1.39 (m, 8H), 1.37-1.03 (m, 72H), 0.88 (t, 12H)。

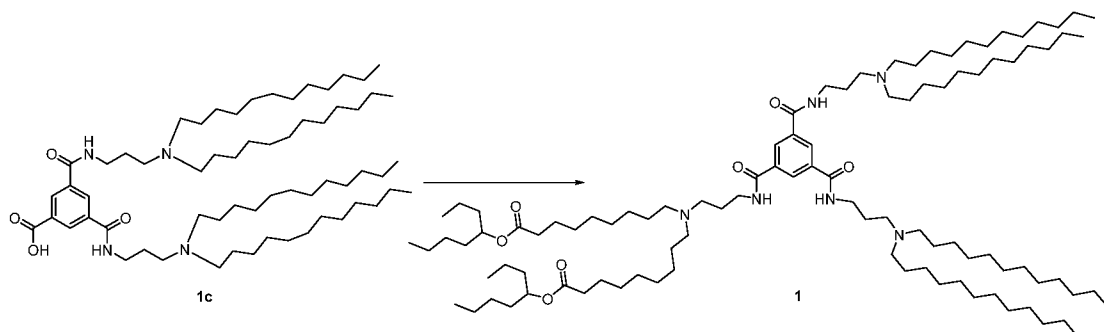
步骤 2: 化合物 **1c** 的制备



将化合物 **1b** (340mg, 0.337 mmol)溶解于 THF/MeOH (1/1, 8 mL)中, 加入 LiOH $\cdot$ H $_2$ O (33.6mg, 0.80 mmol), 于 50 $^\circ\text{C}$ 下加热反应完全, 用稀盐酸和饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7-8 之间, 并于室温放置过夜, 浓缩, 用三乙胺调节 pH 至 11 左右, 再用大板纯化 (MeOH/DCM = 1/5) 得 153g 化合物 **1c**, 产率 45.7%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 3.72-3.45 (m, 4H), 3.11-2.40 (m, 12H), 2.17-1.85 (m, 4H), 1.71-1.46 (m, 8H), 1.37-0.96 (m, 72H), 0.86 (t, 12H)。

步骤 3: 化合物 **1** 的制备



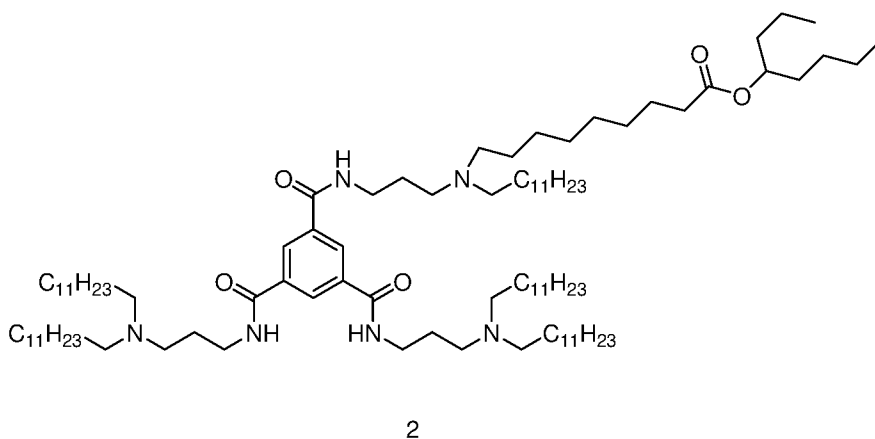
氮气保护下, 将化合物 **1c** (200 mg, 0.201 mmol) 溶解于 THF (5 mL) 中, 加入 1 滴 DMF, 加入 SOCl_2 (598 mg, 5.02 mmol), 于室温 34°C 下加热反应 3 小时, 减压蒸出溶剂, 油泵抽干; 粗品待用, 氮气保护下, 在另外一个瓶中称取化合物 **E** (177 mg, 0.26 mmol), 用无水二氯甲烷 (3 ml) 溶解, 加入三乙胺 (202 mg, 2 mmol), 将反应置于冰水浴中搅拌 10~30 分钟, 将前面得到的粗品一次性加入到该反应液中, 自然升至室温反应过夜, 反应液直接通过硅胶柱 (300-400 目, 二氯甲烷/甲醇 = 20:1-10:1) 分离纯化, 得到 83mg 油状化合物 **1**, 收率 26 %。

MS m/z (ESI): 795.3 $[\text{M}/2+1]^+$ 。

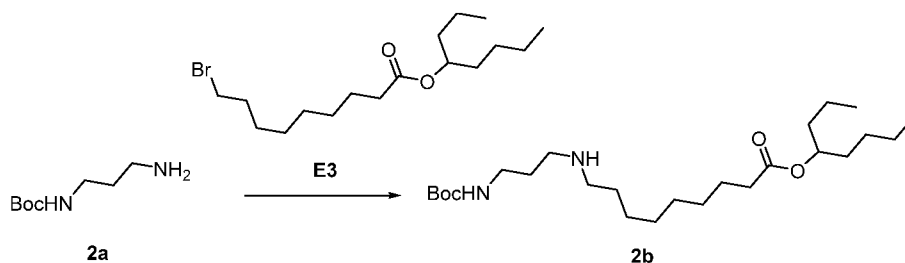
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (s, 3 H), 8.52 (bs, 3 H), 4.92-4.83 (m, 2 H), 3.62-3.52 (m, 6 H), 3.12-2.82 (m, 18 H), 2.30-2.23 (m, 4 H), 2.18-2.02 (m, 6 H), 1.77-1.43 (m, 24 H), 1.39-1.18 (m, 100 H), 0.93-0.85 (m, 24 H)。

实施例 2

辛-4-基 9-((3-(3,5-双((3-(二(十二烷基氨基))丙基)氨基甲酰基)苯甲酰胺基)丙基)(十二烷基)氨基)壬酸酯



步骤 1: 化合物 2b 的制备

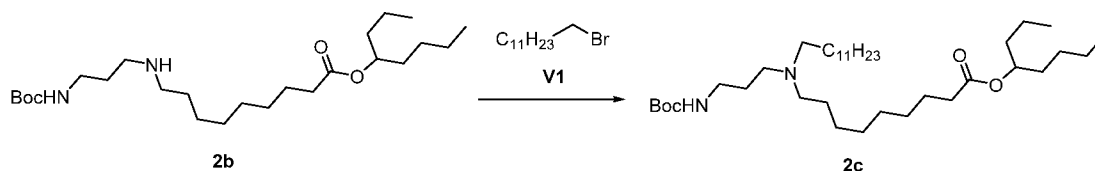


于氮气保护下, 将化合物 **E3** (2.5 g, 7.15 mmol) 和 **2a** (12.4 mg, 71.5 mmol) 溶解于 EtOH (10 mL) 中, 室温 (25-30°C) 下反应 24 h, 反应液用石油醚和水分层, 再用水洗 2 次, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 快速柱层析层析, 洗脱剂 MeOH/DCM, MeOH: 0%→25%, 得 1.7 g 油状化合物 **2b**, 产率 53.8%。

5 MS m/z (ESI): 443.4[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.20 (bs, 1 H), 4.92-4.83 (m, 1 H), 3.27-3.12 (m, 2 H), 2.70(t, 2 H), 2.60(t, 2 H), 2.27(t, 2 H), 2.20(bs, 1 H), 1.75-1.52 (m, 4 H), 1.51-1.42 (m, 15 H), 1.41-1.22 (m, 14 H), 0.93-0.85(m, 6 H)。

步骤 2: 化合物 **2c** 的制备



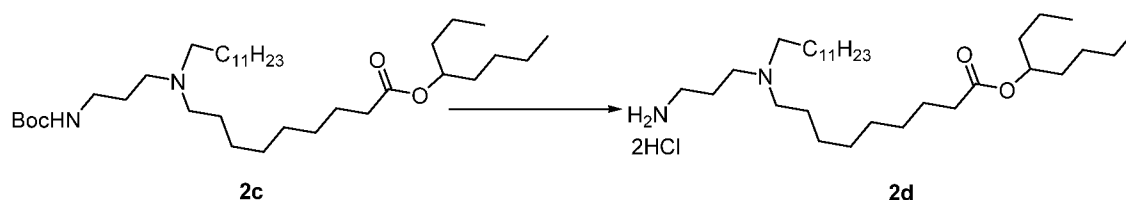
10

于氮气保护下, 将化合物 **V1** (675 mg, 2.71 mmol) 和 **2b** (1.0 g, 2.26 mmol) 溶解于 DMF (4 mL) 中, 加入碳酸钾 (374 mg, 2.71 mmol), 80 °C 加热反应过夜, 反应液用乙酸乙酯稀释, 用水洗后, 再用少量乙酸乙酯反萃水相, 合并有机相, 水洗 3 次, 食盐水洗一次, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 快速柱层析纯化, 洗脱体系 MeOH/DCM, MeOH: 0%→25% (30 min) 得 0.92 克油状化合物 **2c**, 产率 66.7%。

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.72 (bs, 1 H), 4.92-4.83 (m, 1 H), 3.27-3.12 (m, 2 H), 2.60-2.30(m, 4 H), 2.27(t, 2 H), 1.72-1.56 (m, 4 H), 1.51-1.22 (m, 51 H), 0.93-0.85(m, 9 H)。

步骤 3: 化合物 **2d** 的制备



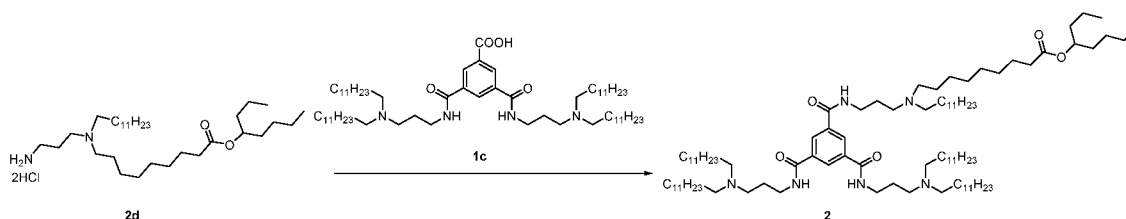
20

将化合物 **2c** (0.92 g, 1.5 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, HCl 4M in 1,4-二氧六环 (2 mL, 8 mmol) 于室温下加入, 室温 (25-30°C) 下反应, LCMS 监测得反应基本完全, 反应液直接浓缩并于油泵上抽 2 小时, 所得粗品化合物 **2d** 直接用于下一步。

25

MS m/z (ESI): 511.5[M+1]⁺。

步骤 4: 化合物 **2** 的制备



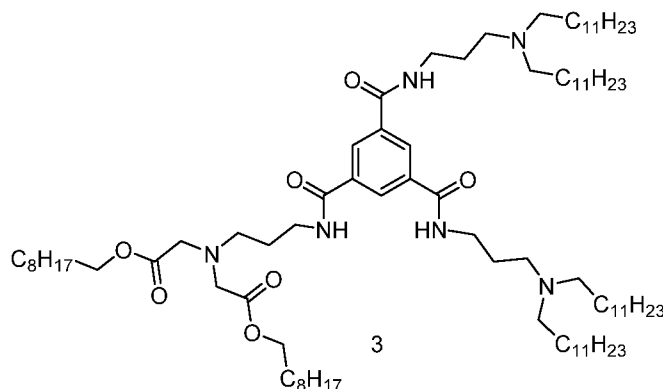
将化合物 **1c** (140 mg, 0.14 mmol) 和 **2d** (107 mg, 0.18 mmol) 溶解于 DCM (2 mL) 中, 加入 HATU (80 mg, 0.21 mmol) 和三乙胺 (39 μ L, 0.28 mmol), 反应于室温下搅拌, TLC 监测反应基本完全, 乙酸乙酯稀释, 用碳酸氢钠溶液洗一次, 水洗两次, 浓缩, 制备板纯化, 展开剂 (MeOH/DCM = 1/5)/(EA/PE = 1/1) = 1.2/0.8, 得 113 mg 油状化合物 **2**, 产率 54.1%。纯度: 99.4%。

MS m/z (ESI): 1488.9[M+1]⁺。

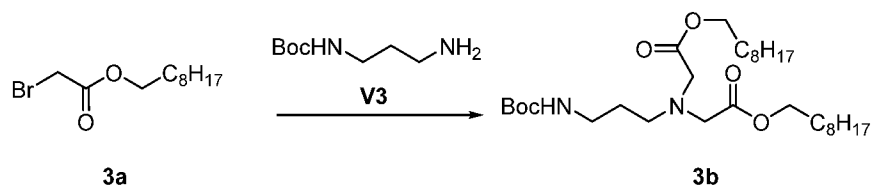
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79-8.21 (m, 6H), 4.97-4.82 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 6H), 2.91-2.41 (m, 18H), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94-1.71 (m, 6H), 1.66-1.12 (m, 122H), 0.96-0.81 (m, 21H)。

实施例 3

2,2'-((3-(3,5-双((3-(二(十二烷基氨基))丙基)氨基甲酰基)苯甲酰胺基)丙基)氮烷基二基)二乙酸二壬酯



步骤 1: 化合物 **3b** 的制备

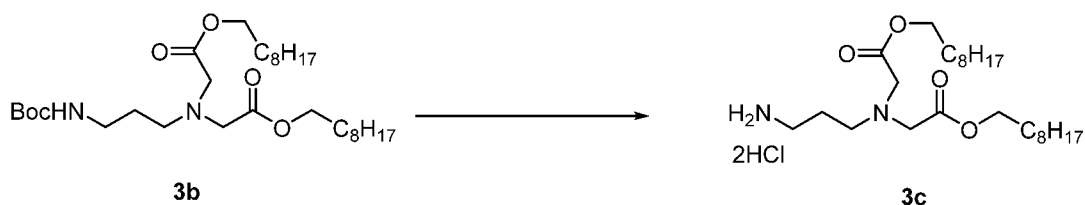


将化合物 **3a** (1.0 g, 4.25 mmol, 1.0 eq) 和 **V3** (0.32 g, 1.85 mmol, 2.3 eq) 溶于 ACN (10 mL), 然后依次加入碳酸钾 (0.59 g, 1.85 mmol, 2.3 eq) 和 KI (0.71 g, 1.85 mmol, 2.3 eq), 氮气保护下在 75°C 下搅拌 4-10 h, 反应液减压浓缩除去溶剂, 残留物加入 EA (30 mL) 溶解后用饱和碳酸氢钠洗 (20 mL $\times$ 2)、饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用柱层析纯化 (100-200 目, PE/EA = 5:1) 得到 750 mg 化合物 **3b**, 收率 37%。

MS m/z (ESI): 543.5[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.11-4.08 (m, 4 H), 3.50 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 1.64-1.61 (m, 8 H), 1.43 (s, 9 H), 1.30-1.26 (m, 25 H), 0.89-0.85 (m, 6 H)。

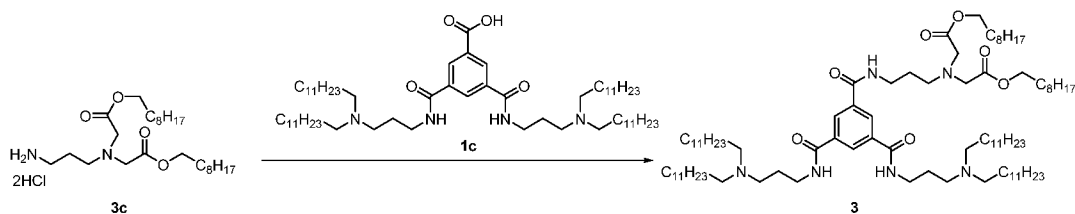
步骤 2: 化合物 **3c** 的制备



化合物 **3b** (0.75 g, 1.38 mmol, 1.0 eq) 溶解于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 于室温下加入 HCl 4M 的 1,4-二氧六环溶液 (16 ml), 搅拌反应, LCMS 检测显示反应完成。直接减压浓缩至干得到 659 mg 化合物 **3c**, 收率: 100%。

5 MS m/z (ESI): 443.4[M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **3** 的制备



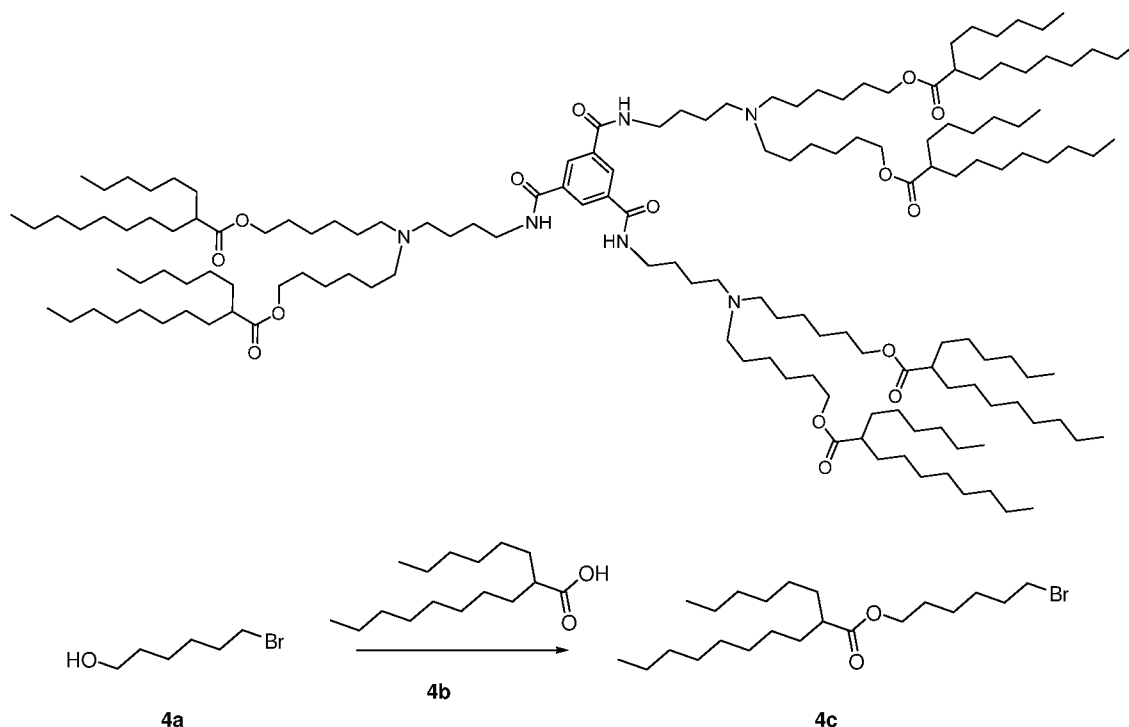
将化合物 **3c** (0.66 g, 1.24 mmol, 1.3 eq) 和化合物 **1c** (1.02 g, 0.96 mmol, 1.0 eq) 溶于 DCM (20 ml) 中, 然后依次加入 HOBt (0.16 g, 1.15 mmol, 1.2 eq)、EDCI (0.37 g, 1.91 mmol, 2.0 eq) 和 DIEPA (0.62 g, 4.78 mmol, 5.0 eq), 氮气保护下搅拌 15~20h, 反应液减压浓缩除去溶剂, 残留物加入 EA (30 ml) 溶解后用饱和碳酸氢钠洗 (20 ml×2)、饱和食盐水 (20 mL) 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用反相柱层析纯化 (H₂O/ACN, 95% 出产物) 得到 1.02 g 化合物 **3**, 收率 77.78%, 纯度: 96.2%。

15 MS m/z (ESI): 1420.9[M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 3 H), 4.12-4.06 (m, 4 H), 3.63-3.48 (m, 9 H), 3.13-2.81 (m, 12 H), 2.01-1.97 (m, 6 H), 1.80-1.78 (m, 2 H), 1.63-1.58 (m, 12 H), 1.34-1.22 (m, 98 H), 0.91-0.87 (m, 18 H)。

20 实施例 4

(((苯-1,3,5-三羰基)三(氮烷基二基))三(丁烷-4,1-二基))三(氮烷基三基))六(己烷-6,1-二基)六(2-己基癸酸酯))

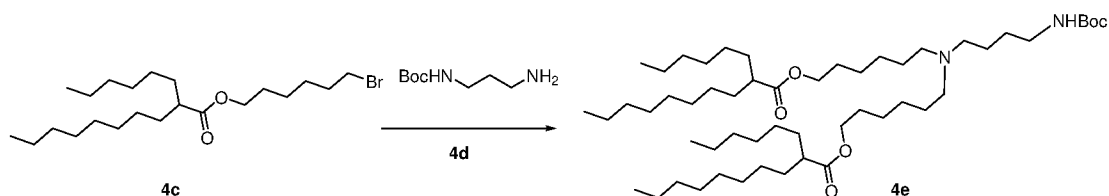


步骤 1: 化合物 4c 的制备

于氮气保护下，将化合物 **4a** (6.4 g, 35.3 mmol)和 **4b** (10.0 g, 39.0 mmol)溶解于 DCM (64 mL)中，加入 DMAP (1.3 g, 10.6 mmol)和 EDCI (10.2 g, 53.2 mmol)，室温下反应，TLC (EA/PE = 1/10) 显示反应完全，浓缩，纯化得 8.9 g 油状化合物 **4c**，产率：57.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.70-1.15 (m, 30H), 0.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

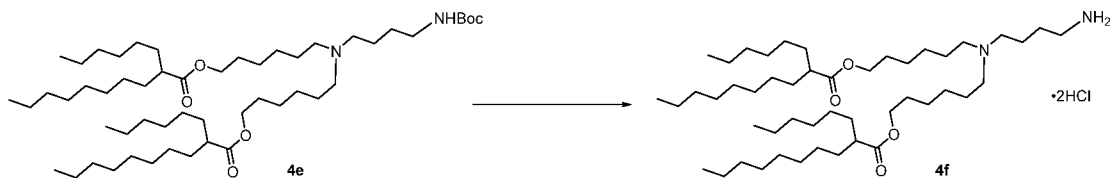
步骤 2: 化合物 4e 的制备



于氮气保护下, 将化合物 **4c** (5.9 g, 14.1 mmol) 和 **4d** (1.0 g, 5.7 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加入 K_2CO_3 (1.9 g, 13.7 mmol), $80^\circ C$ 反应, TLC (MeOH/DCM = 1/10) 检测基本反应完全, 乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用水洗, 有机相硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 纯化得 0.96 g 油状化合物 **4e**, 产率 19.3%。

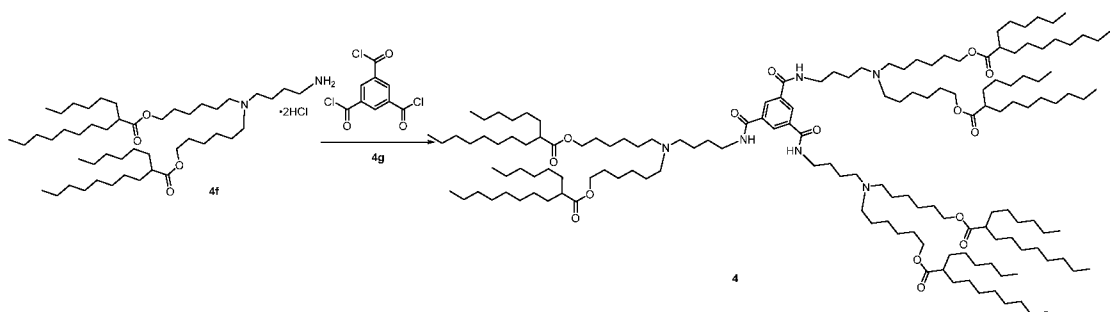
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.00 (s, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 8H), 1.72-1.52 (m, 12H), 1.52-1.10 (m, 65H), 0.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 12H)。

步骤 3: 化合物 4f 的制备



室温下, 将化合物 **4e** (0.96 g, 1.1 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环(5 mL)中, 加入 HCl(4M 1,4-二氧六环, 5 mL, 20.0 mmol), 室温下反应 2~6 小时, 反应液直接浓缩至干, 所得粗品直接用于下一步。

5 步骤 4: 化合物 **4** 的制备

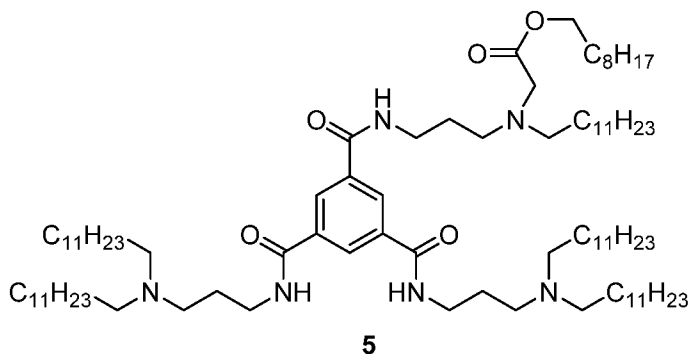


于氮气保护下, 将粗品化合物 **4f** (约 1.1 mmol) 溶解于 DCM (10 mL) 中, 加入化合物 **4g** (84 mg, 0.32 mmol), 加入三乙胺(354 μ L, 2.55 mmol), 于室温下反应 15~18 小时, 将反应液与硅胶 (100-200 目) 拌样浓缩, 200-300 目硅胶柱层析 (MeOH/DCM = 1/10)/(EA/PE = 1/1) = 3/1 得到粗品 670 mg, 取约 320 mg 部分进一步大板纯化, 展开剂为 (MeOH/DCM = 1/5)/(EA/PE = 1/1) = 3/1, 得 202 mg 油状化合物 **4**, 两步收率 26.0%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 3H), 7.04 (s, 3H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 12H), 3.55-3.41 (m, 6H), 2.62-2.36 (m, 18H), 2.36-2.11 (m, 12H), 1.74-1.50 (m, 36H), 1.50-1.09 (m, 162H), 0.87 (t, J = 6.0 Hz, 36H)。

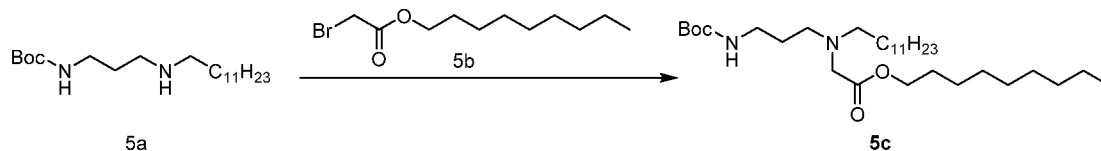
实施例 5

N-(3-(3,5-双((3-(二(十二烷基氨基))丙基)氨基甲酰基)苯甲酰氨基)丙基)-N-十二烷基甘氨酸壬基酯



20

步骤 1: 化合物 **5c** 的制备



在 25 mL 三口瓶中, 依次加入化合物 **5a**(1.3 g, 3.8 mmol), DMF (13 mL), 化合物 **5b**(1.0 g, 3.8 mmol)和碳酸钾(524 mg, 3.8 mmol), 氮气保护下置换三次, 开启搅拌, 加热内温 110℃ 2h。取样 LC-MS 检测显示有目标产物的质谱峰, 原料少量剩余。停止反应, 将反应液降温到 25℃, 加入 150 mL 的水, 随后用 EtOAc (60 mL × 3) 萃取, 有机相合并, 依次水洗 (60 mL), 饱和食盐水洗 (60 mL), 无水硫酸钠 (5 g) 干燥, 过滤蒸干得到粗品。经过硅胶柱层析 (PE/EA=20/1-10/1-5/1) 分离得到油状化合物 **5c** (1.860 g, 收率: 93.0%)。

Ms (ESI): m/z 527.5 $[M+H]^+$ 。

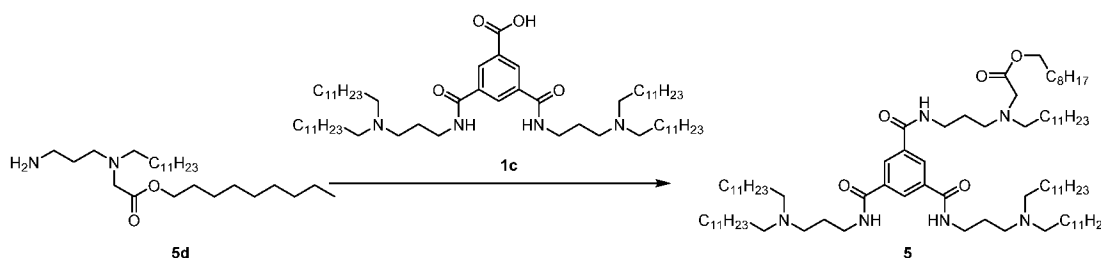
步骤 2: 化合物 **5d** 的制备



在 25 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 **5c**(1.7 g, 3.2 mmol), 4 N HCl(二氧六环中) (10 mL), 氮气保护下置换一次, 开启搅拌, 室温 23-26℃ 搅拌 2h, 取样 LC-MS 检测显示原料反应完毕。停止反应, 减压浓缩得到白色固体化合物 **5d** (1.8 g, 收率: 111.6%)。

Ms (ESI): m/z 427.4 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **5** 的制备

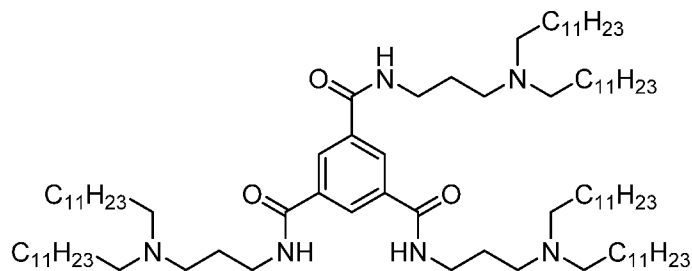


在 100 mL 三口瓶中, 依次加入化合物 **1c** (2.0 g, 2.01 mmol), 无水 DCM (40 mL), 化合物 **5d** (1.2 g, 2.41 mmol)和 DIEA (2.1 mL, 12 mmol), 氩气保护下置换三次, 开启搅拌, 冰水浴冷却到 5℃。一次性加入 HATU (917 mg, 2.41 mmol)内温小于 10℃ 搅拌 30 分钟, 然后室温 25-32℃ 搅拌 19h, 取样 HPLC 检测显示原料反应完毕, 停止反应, 加入 50 mL 二氯甲烷稀释, 一次用饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠 (5 g) 干燥, 过滤蒸干得到粗品。经过 200-300 目的正相硅胶柱层析 (PE/EtOH=0%-60%) 得到油状物, 然后 Pre-TLC (DCM/MeOH=20/1)得到油状化合物 **5** (526 mg, 收率: 18.6%, HPLC 纯度 94.63%)。

MS m/z (ESI): 1404.8 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (s, 3 H), 8.33 (s, 3 H), 4.10-4.02 (t, 2 H), 3.66-3.52 (m, 6 H), 3.32 (s, 2 H), 2.70-2.48 (m, 16 H), 1.74-1.43 (m, 18 H), 1.33-1.29 (m, 12 H), 1.27-1.14 (m, 90 H), 0.89-0.83 (m, 18 H)。

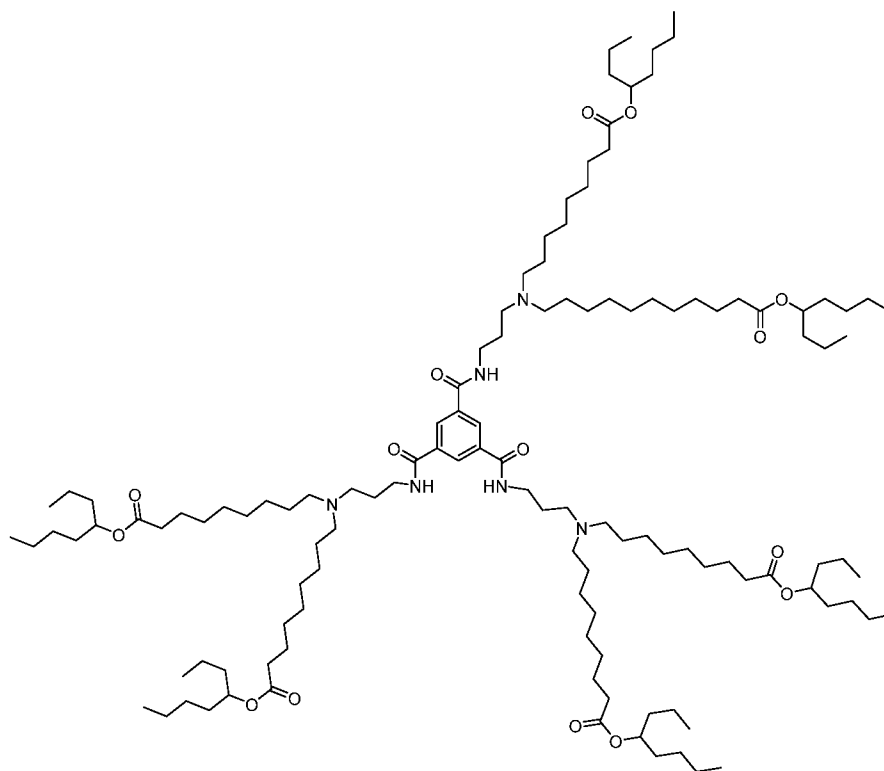
5 对比实施例 1



对比化合物 1

采用“*Nano Lett.* 2015, 15, 8099–8107 和 WO2016187531A1”中方法制备而得。

10 对比实施例 2



对比化合物 2

采用“WO2019099501A1”中方法制备而得。

15 测试例 1：脂质颗粒组合物递送能力

1.1 制备方法

分别将化合物 1、2、3、4 和对比化合物 1、2 溶于乙醇溶液，与溶于乙醇的 DOPE、胆固醇、DMG-PEG 溶液，以 20: 30: 40: 0.75 的摩尔比混合配制乙醇脂

质溶液。将编码表达荧光素酶的 mRNA（GenBank: MN728548.1）溶于柠檬酸盐缓冲液，配制 mRNA 水溶液。将乙醇脂质溶液和 mRNA 水溶液通过微流体混合，总脂质与 mRNA 的重量比约为 12-36：1 制备脂质体。在 PBS 溶液中透析去除乙醇，得到包封编码荧光素酶 mRNA 的脂质体纳米颗粒（LNP）制剂。

5 1.2 脂质纳米颗粒组合物的表征

使用 Malvern Zetasizer Nano ZS, 以 173°反向散射检测模式，利用动态光散射检测脂质体纳米颗粒的纳米尺寸和多分散系数（PDI）。

使用 Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit RNA 定量检测试剂盒（购于赛默飞世尔科技，货号 R11490），测定脂质体包封率。

10 使用基于 6-(p-甲苯胺)-2-萘磺酸钠盐（TNS）的荧光分析，测定脂质体纳米颗粒中阳离子的 pKa。配制 150 mM NaCl, 10 mM 磷酸钠, 10 mM 柠檬酸钠, 10 mM 硼酸钠, pH 3-11.5 不同 pH 的缓冲液。配制 300 μM TNS 溶液，加入到缓冲液中。将脂质纳米颗粒分别加入到不同 pH 的缓冲液中，充分混合后，使用荧光酶标仪在室温下检测激发波长 325 nm, 发射波长 435 nm 的荧光强度。对荧光数据拟合分析，
15 pKa 为产生半数最大荧光强度的 pH 值。相关数据见表 1。

表 1

编号	尺寸 (nm)	PDI	包封率 (%)	pKa
化合物 1	128.7	0.08	99.8	6.28
化合物 2	151	0.05	99.8	6.16
化合物 3	116	0.13	99.0	6.15
化合物 4	185.2	0.05	98.1	6.03
对比化合物 1	145.5	0.11	98.3	6.46
对比化合物 2	149.1	0.08	99.1	6.13

1.3 评估脂质颗粒组合物在细胞水平的 mRNA 表达效率

以对比化合物 1 和 2 对应的脂质体纳米颗粒为对照，检测化合物 1-3 对应的脂质体纳米颗粒的体外细胞水平的 mRNA 表达效率。

20 将 HEK 293 细胞接种到细胞孔板培养过夜，待细胞密度达到 80%以上，将包封荧光素酶 mRNA 的脂质体 LNP 溶液加入到细胞板孔培养基中。24 小时后，使用荧光素酶报告基因检测试剂盒（Promega）和酶标仪检测表达荧光素酶蛋白的荧光强度。荧光强度值即酶标仪检测到的荧光数值。每个化合物对应的 LNP 至少 3 组重复计算平均荧光值强度和统计学差异，数据见表 2 和图 1。

25 图 1 中*即统计学 0.01<P<0.05，表示组间具有统计学显著性差异，**即统计学 P<0.01，***即统计学 P<0.001 表示极显著性差异。

表 2

编号	平均荧光强度值
----	---------

化合物 1	6.47E+06
化合物 2	4.09E+06
化合物 3	4.58E+06
对比化合物 1	3.38E+06
对比化合物 2	2.61E+06

结论：如表 2 和图 1 所示荧光强度，化合物 1、2 和 3 对应的脂质纳米颗粒在细胞中递送 mRNA 表达荧光素酶表达量优于对比化合物 1 和对比化合物 2。

1.4 评估脂质颗粒组合物体内肌肉注射递送 mRNA 表达效率

为评估脂质体纳米颗粒在体内有效递送 mRNA 并表达相应编码的蛋白质，以 0.25 mg/kg 的剂量对 6-8 周龄雌性 BALB/c 大腿肌肉部位注射封装有表达荧光素酶的 mRNA 脂质体纳米颗粒。6 小时后，分别向每只小鼠腹腔注射荧光素酶底物，使用 IVIS 小动物光学活体成像仪器 (PerkinElme)，拍摄小鼠的荧光图片，并统计注射部位的荧光强度。荧光强度的高低代表荧光素酶蛋白的表达量高低，即反应脂质体纳米颗粒体内递送 mRNA 的效率。表 3 和图 2 中荧光强度即 IVIS 小动物光学活体成像仪拍摄统计的小鼠注射部位的荧光强度。每个化合物对应的 LNP 至少 3 组重复计算平均荧光值强度。

以对比化合物 1 对应的脂质体纳米颗粒为对照，检测化合物 1、2 和 3 对应的脂质体纳米颗粒的体内肌肉注射 mRNA 递送效率。相关数据见表 3 和图 2。

图 2 中*即统计学 $0.01 < P < 0.05$ ，表示组间具有统计学显著性差异，**即统计学 $P < 0.01$ ，***即统计学 $P < 0.001$ 表示极显著性差异。

表 3

编号	平均荧光强度值
化合物 1	1.80E+08
化合物 2	1.55E+08
化合物 3	4.65E+07
对比化合物 1	4.19E+07

结论：如表 3 和图 2 所示荧光强度，化合物 1、2 和 3 对应的脂质纳米颗粒体内肌肉注射递送 mRNA，效果优于对比化合物 1。

1.5 评估脂质颗粒体内肌肉注射递送 mRNA 后的蛋白表达量

为评估脂质体纳米颗粒将 mRNA 在体内有效递送 mRNA 并表达相应编码的蛋白质，以 0.05 mg/kg 的剂量对 6-8 周龄雌性 BALB/c 大腿肌肉部位注射封装有表达生长因子的 mRNA (NCBI Reference Sequence: NM_000601.6) 脂质体纳米颗粒。24 小时后取注射部位肌肉，经研磨裂解后，使用 ELISA 试剂盒检测生长因子蛋白表达量 (pg/mg)，即单位肌肉组织总蛋白量对应的生长因子蛋白量。每个化合物对应的 LNP 至少 3 组重复计算平均蛋白浓度。

以对比化合物 1 对应的脂质体纳米颗粒为对照，检测化合物 1 和 3 对应的脂

质体纳米颗粒的体内肌肉注射 mRNA 后的蛋白表达量，即 mRNA 体内肌肉注射的递送效率。相关数据见表 4 和图 3。

图 3 中*即统计学 $0.01 < P < 0.05$ ，表示组间具有统计学显著性差异，**即统计学 $P < 0.01$ ，***即统计学 $P < 0.001$ 表示极显著性差异。

5

表 4

编号	平均蛋白表达量 (pg/mg)
化合物 1	121.4
化合物 3	94.7
对比化合物 1	43.6

结论：如表 4 和图 3 所示蛋白表达量，化合物 1 和 3 对应的 LNP 体内肌肉注射递送 mRNA，蛋白表达量显著高于对比化合物 1。

1.6 评估脂质颗粒组合物体内尾静脉注射 mRNA 表达效率

为评估脂质体纳米颗粒将 mRNA 在体内有效递送 mRNA 并表达相应编码的蛋白质，以 0.5 mg/kg 的剂量对 6-8 周龄雌性 BALB/c 尾静脉注射包封有表达荧光素酶的 mRNA 脂质体纳米颗粒。6 小时后，分别向每只小鼠腹腔注射荧光素酶底物，使用 IVIS 小动物光学活体成像仪器 (PerkinElme)，拍摄小鼠的荧光图片，并统计小鼠全身的荧光强度。荧光强度的高低代表荧光素酶蛋白的表达量高低，即反应脂质体纳米颗粒体内递送 mRNA 的效率。每个化合物对应的 LNP 至少 3 组重复计算平均荧光值强度，数据见表 5 和图 4。

15

图 4 中荧光强度即 IVIS 小动物光学活体成像仪拍摄统计的小鼠全身的荧光强度。

以对比化合物 1 对应的脂质体纳米颗粒为对照，检测化合物 1 和 2 对应的脂质体纳米颗粒的体内尾静脉注射的 mRNA 递送效率。

20

图 4 中*即统计学 $0.01 < P < 0.05$ ，表示组间具有统计学显著性差异，**即统计学 $P < 0.01$ ，***即统计学 $P < 0.001$ 表示极显著性差异。

表 5

编号	平均荧光强度值
化合物 1	7.47E+08
化合物 2	9.69E+08
对比化合物 1	3.98E+08

结论：如表 5 和图 4 所示荧光强度，化合物 1 和 2 对应的 mRNA 脂质纳米颗粒尾静脉注射，蛋白表达量显著优于对比化合物 1。

25

1.7 评估脂质颗粒组合物体内尾静脉注射 mRNA 肺部表达效率

为评估脂质体纳米颗粒将 mRNA 在肺部有效递送 mRNA 并表达相应编码的蛋白质，以 0.5 mg/kg 的剂量对 6-8 周龄雌性 BALB/c 尾静脉注射包封有表达荧光素酶的 mRNA 脂质体纳米颗粒。6 小时后，分别向每只小鼠腹腔注射荧光素酶底物

后，取小鼠肺部组织，使用 IVIS 小动物光学活体成像仪器 (PerkinElme)，拍摄荧光图片，并统计荧光强度。荧光强度的高低代表荧光素酶蛋白的表达量高低，即反应脂质体纳米颗粒体内递送 mRNA 的效率。每个化合物对应的 LNP 至少 3 组重复计算平均荧光值强度，数据见表 6 和图 5。

- 5 图 5 中*即统计学 $0.01 < P < 0.05$ ，表示组间具有统计学显著性差异，**即统计学 $P < 0.01$ ，***即统计学 $P < 0.001$ 表示极显著性差异。

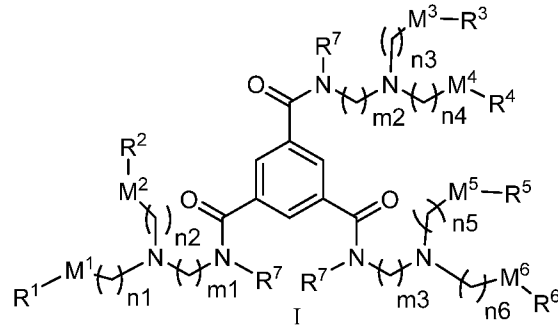
表 6

编号	平均荧光强度值
化合物 4	1.72E+06
对比化合物 1	4.74E+05

结论：如表 6 和图 5 所示荧光强度，化合物 4 对应的 mRNA 脂质纳米颗粒尾静脉注射，肺部蛋白表达量显著优于对比化合物 1。

权利要求书:

1. 式 I 所示化合物或其盐



- 5 其中, M^1 至 M^6 各自独立地选自键、 $-C(O)O-a1$ 和 $-OC(O)-a1$, $a1$ 为与 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 连接的键, 且 M^1 至 M^6 不全为 $-C(O)O-a1$ 或键;
 R^1 至 R^6 各自独立地为取代或未被取代的烷基或取代或未被取代的烯基;
 R^7 各自独立地为氢或取代或未被取代的 C_{1-6} 烷基;
 $m1$ 至 $m3$ 各自独立地选自 1、2、3、4、5、6、7 和 8;
10 $n1$ 至 $n6$ 各自独立地选自 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中 R^1 至 R^6 各自独立地为未被取代的烷基或未被取代的烯基, 优选 C_4-C_{14} 烷基或 C_4-C_{14} 烯基。

- 15 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其盐, 其中 R^1 为 C_4-C_{14} 烷基, 优选 C_5-C_{12} 烷基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 R^2 为 C_4-C_{14} 烷基, 优选 C_5-C_{12} 烷基。

20

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 R^3 为 C_4-C_{14} 烷基, 优选 C_5-C_{12} 烷基; 和/或 R^4 为 C_4-C_{14} 烷基, 优选 C_5-C_{12} 烷基; 和/或 R^5 为 C_4-C_{14} 烷基, 优选 C_5-C_{12} 烷基; 和/或 R^6 为 C_4-C_{14} 烷基, 优选 C_5-C_{12} 烷基。

- 25 6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 R^7 为氢或任选取代的 C_{1-3} 烷基, 优选氢、甲基或乙基。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 M^1 至 M^6 各自独立地为 $-OC(O)-a1$, $a1$ 为连接 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 的键。

30

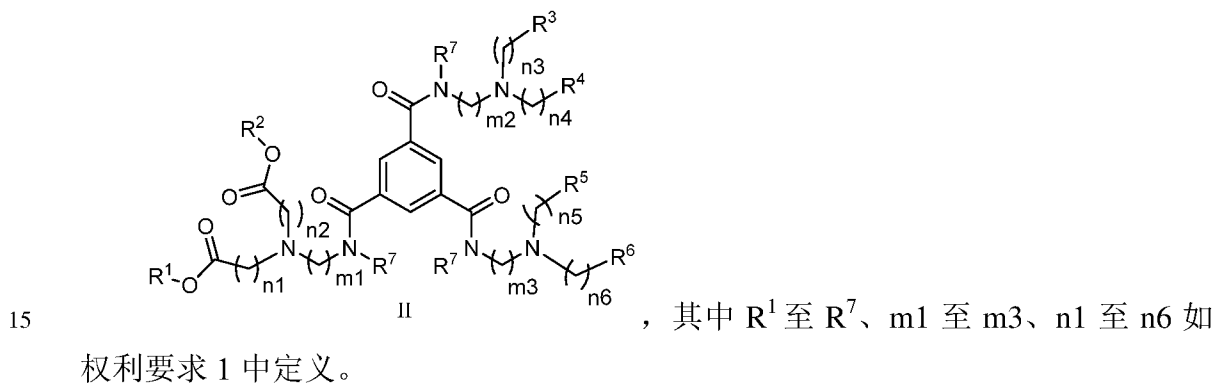
8. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 M^1 和 M^2 各自独立地为 $-C(O)O-a1$, $a1$ 为与 R^1 或 R^2 连接的键。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 M^1 、 M^2 、 M^3 和 M^4 各自独立地为 $-C(O)O-a1$, $a1$ 为与 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 连接的键。

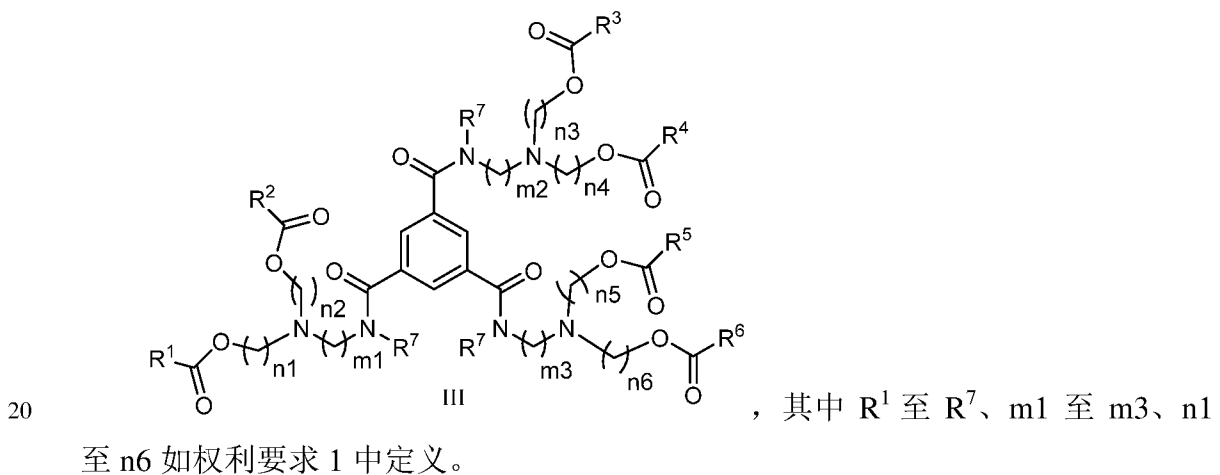
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 $m1$ 至 $m3$ 各自独立地选自 2、3 和 4。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其盐, 其中 $n1$ 至 $n6$ 各自独立地选自 6、7、8、9 和 10。

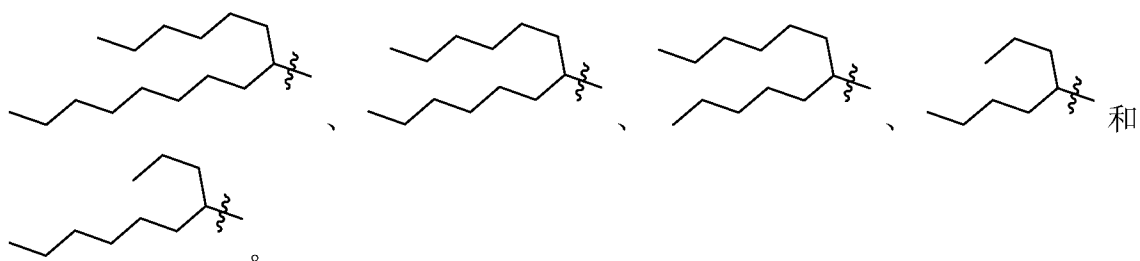
12. 根据权利要求 1 或 8 所述的化合物或其盐, 其中式 I 所示化合物或其盐为式 II 所示化合物或其盐,



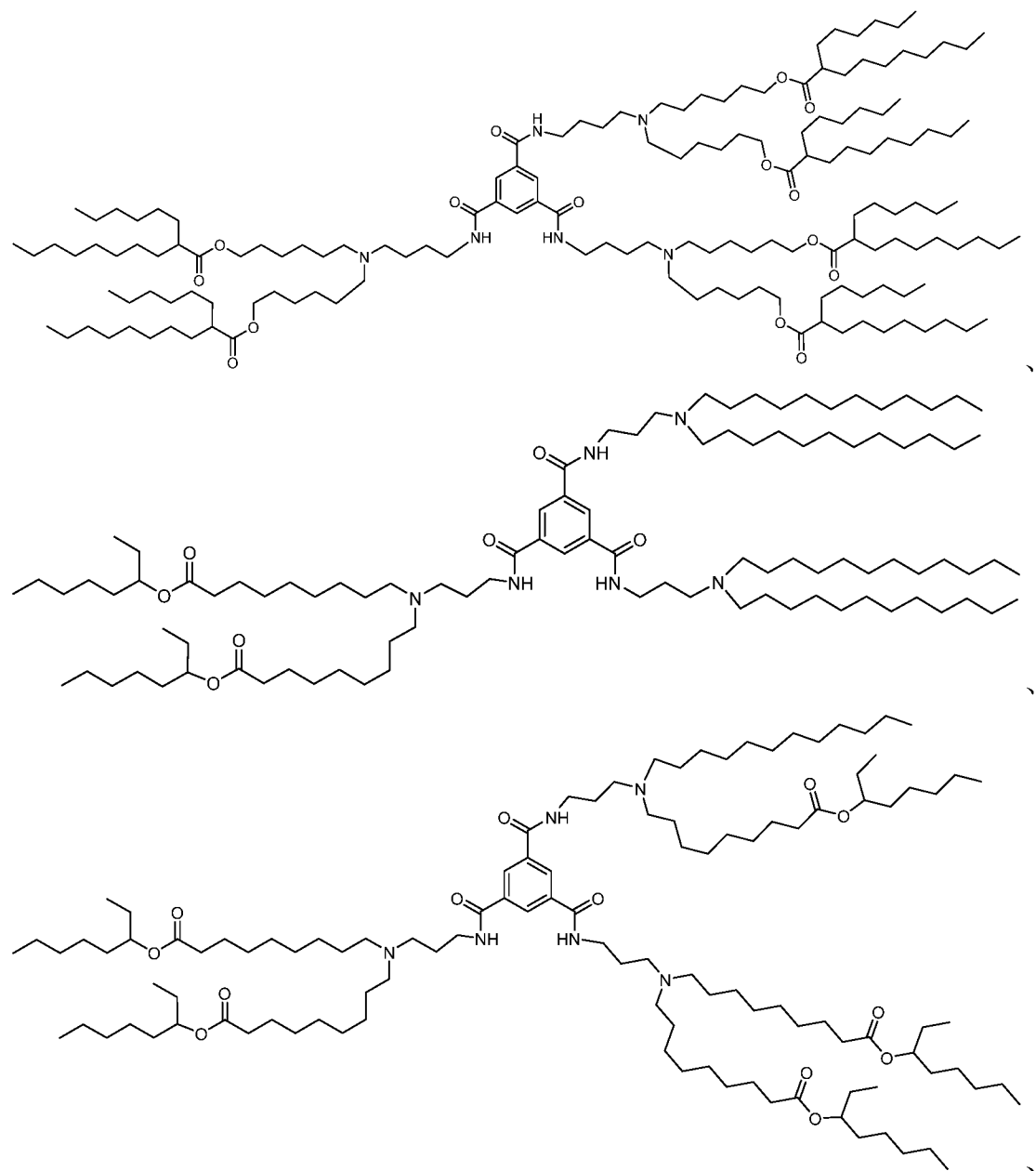
13. 根据权利要求 1 或 7 所述的化合物或其盐, 其中式 I 所示化合物或其盐为式 III 所示化合物或其盐,

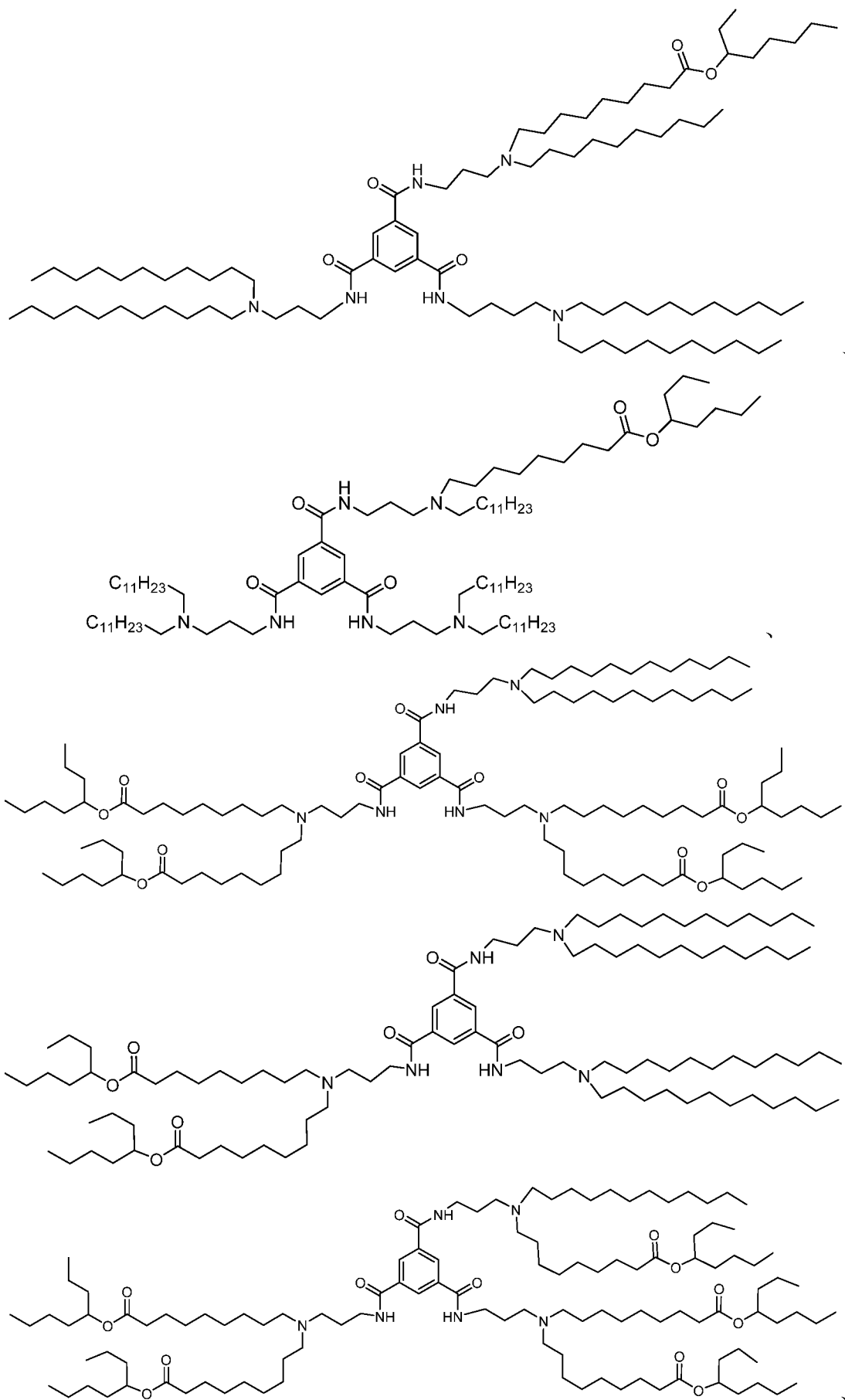


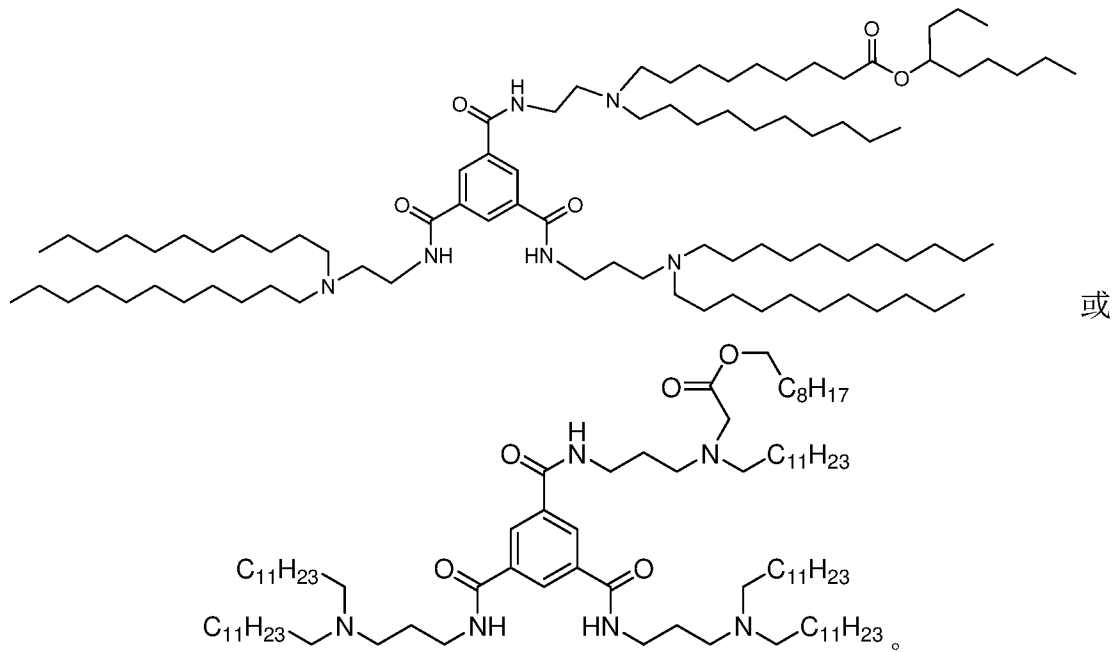
14. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自



15. 式 I 所示化合物或其盐







16. 一种根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐的同位素取代物，
优选地，所述的同位素取代物为氘原子取代物。

17. 一种脂质颗粒，其包含根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐，
或根据权利要求 16 所述的同位素取代物，进一步包含活性剂，所述活性剂优选选自
免疫刺激性寡核苷酸、siRNA、反义寡核苷酸、mRNA 和质粒。

18. 一种药物组合物，其包含根据权利要求 17 所述的脂质颗粒和药学上可接
受的赋形剂。

19. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐、或根据权利要求 16 所
述的同位素取代物、或根据权利要求 17 所述的脂质颗粒、或根据权利要求 18 所
述的药物组合物在制备用于诱导受试者免疫反应的药物中的用途。

20. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物或其盐、或根据权利要求 16 所
述的同位素取代物、或根据权利要求 17 所述的脂质颗粒、或根据权利要求 18 所
述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与多肽过表达相关的疾病或病症的药物
中的用途。

21. 根据权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其盐、或根据权利要求 16 所
述的同位素取代物、或根据权利要求 17 所述的脂质颗粒、或根据权利要求 18 所
述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与多肽表达不足相关的疾病或病症的药物
中的用途。

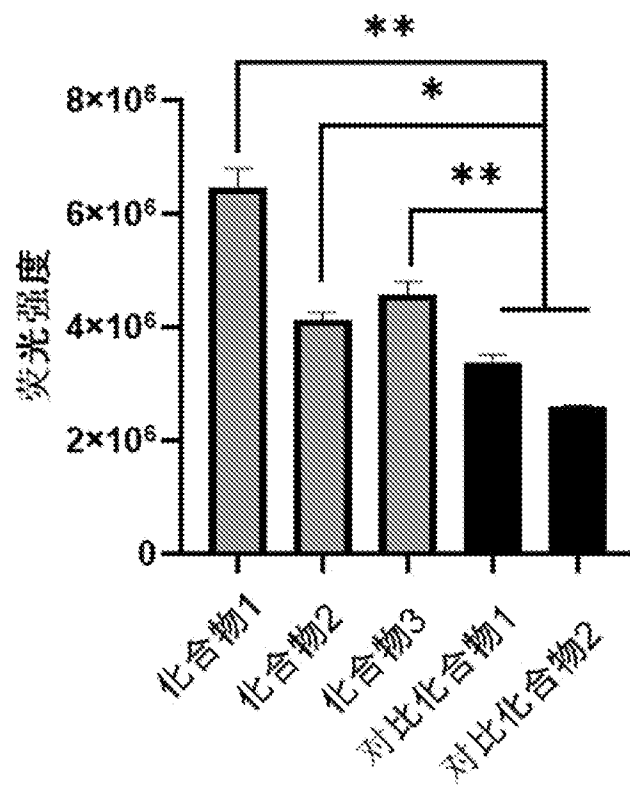


图 1

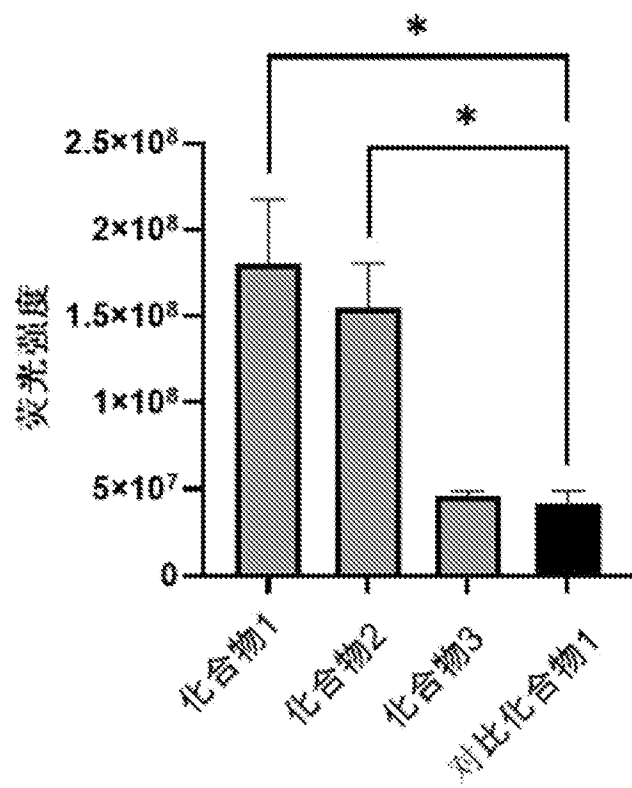


图 2

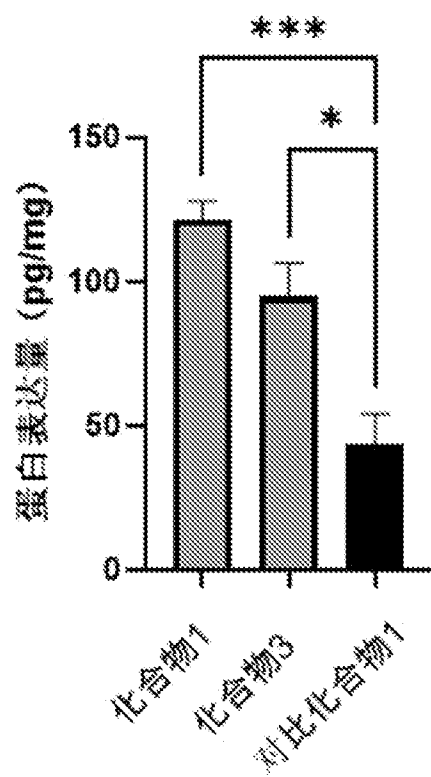


图 3

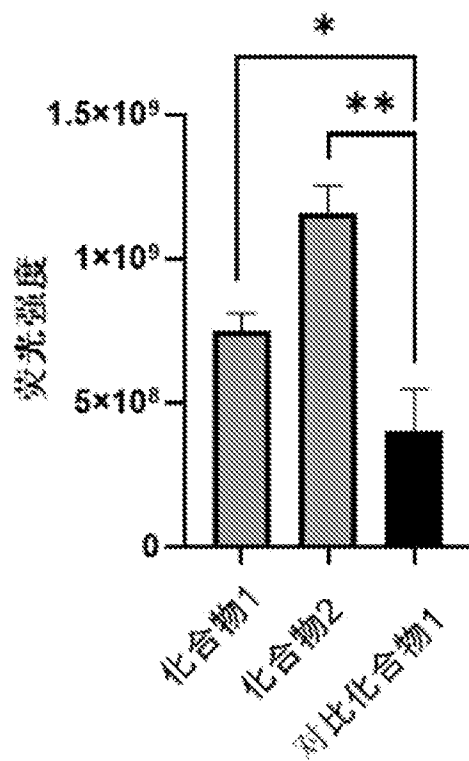


图 4

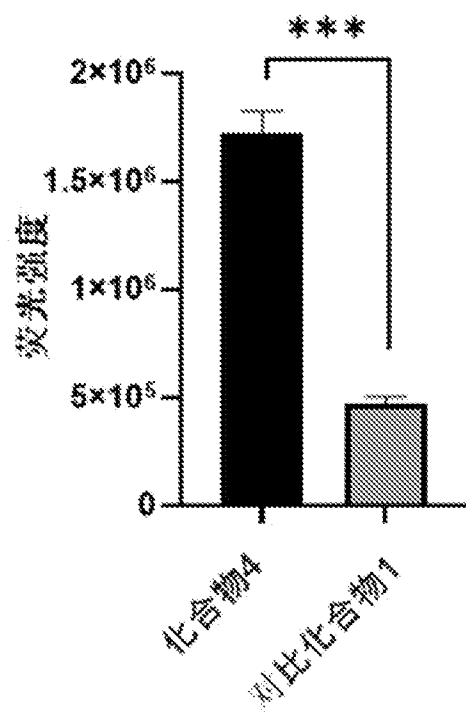
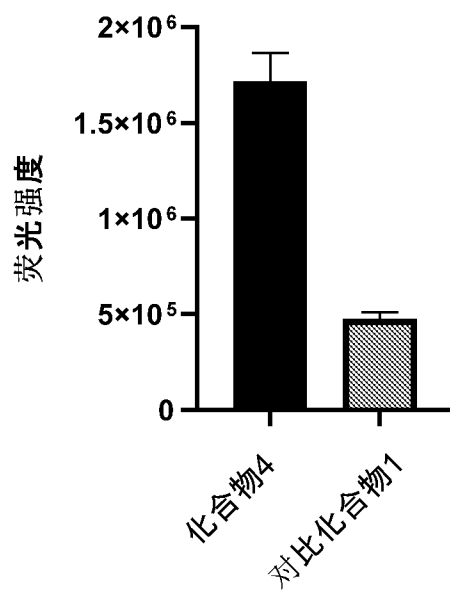


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/102114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 69/003(2006.01)i; C07C 69/007(2006.01)i; A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/166(2006.01)i; A61K 47/06(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)

C07C; A61K

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)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, 谷歌学术, GOOGLE SCHOLAR, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 江苏恒瑞, 脂质, 脂质体, 纳米颗粒, 核酸, 酰胺, 给药, Lipid, nanoparticl?, delivery, carboxamid?, nucleotid?, RNA, 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.
A	WO 2019099501 A1 (OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION) 23 May 2019 (2019-05-23) entire document	1-21
A	WO 2016187531 A1 (OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION) 24 November 2016 (2016-11-24) entire document	1-21
A	WO 2021041301 A1 (FLAGSHIP PIONEERING INNOVATIONS VI, LLC.) 04 March 2021 (2021-03-04) entire document	1-21
A	US 2020383930 A1 (OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION) 10 December 2020 (2020-12-10) entire document	1-21
A	BESENIUS Pol et al. "'Controlled Supramolecular Oligomerization of C3-Symmetrical Molecules in Water: The Impact of Hydrophobic Shielding" <i>Chemistry - A European Journal</i> , Vol. 17, 22 March 2011 (2011-03-22), pages 5193-5203	1-21



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

"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

18 July 2022

Date of mailing of the international search report

28 July 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)**
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/102114

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019099501	A1	23 May 2019	EP	3709987	A1	23 September 2020
				US	2020383930	A1	10 December 2020
WO	2016187531	A1	24 November 2016	EP	3297637	A1	28 March 2018
				ES	2880103	T3	23 November 2021
				US	2018147166	A1	31 May 2018
				EP	3939571	A1	19 January 2022
				DK	3297637	T3	02 August 2021
WO	2021041301	A1	04 March 2021	AU	2020340290	A1	07 April 2022
				EP	4017479	A1	29 June 2022
				CA	3151814	A1	04 March 2021
US	2020383930	A1	10 December 2020	EP	3709987	A1	23 September 2020
				WO	2019099501	A1	23 May 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/102114

A. 主题的分类

C07C 69/003(2006.01)i; C07C 69/007(2006.01)i; A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/166(2006.01)i; A61K 47/06(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)

C07C; A61K

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))

CNPAT, CNKI, EP0DOC, WPI, 百度学术, 谷歌学术, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 江苏恒瑞, 脂质, 脂质体, 纳米颗粒, 核酸, 酰胺, 给药, Lipid, nanoparticl?, delivery, carboxamid?, nucleotid?, RNA, 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
A	W0 2019099501 A1 (OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION) 2019年5月23日 (2019 - 05 - 23) 全文	1-21
A	W0 2016187531 A1 (OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION) 2016年11月24日 (2016 - 11 - 24) 全文	1-21
A	W0 2021041301 A1 (FLAGSHIP PIONEERING INNOVATIONS VI LLC.) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 全文	1-21
A	US 2020383930 A1 (OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION) 2020年12月10日 (2020 - 12 - 10) 全文	1-21
A	BESENIUS Pol 等. "Controlled Supramolecular Oligomerization of C3-Symmetrical Molecules in Water: The Impact of Hydrophobic Shielding" "《Chemistry - A European Journal》, 第17卷, 2011年3月22日 (2011 - 03 - 22), 第5193-5203页	1-21

☐ 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

“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

2022年7月18日

国际检索报告邮寄日期

2022年7月28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

康蕾

电话号码 86-(10)-53962326

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/102114

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)
WO	2019099501	A1	2019年5月23日	EP	3709987	A1	2020年9月23日
				US	2020383930	A1	2020年12月10日
WO	2016187531	A1	2016年11月24日	EP	3297637	A1	2018年3月28日
				ES	2880103	T3	2021年11月23日
				US	2018147166	A1	2018年5月31日
				EP	3939571	A1	2022年1月19日
				DK	3297637	T3	2021年8月2日
WO	2021041301	A1	2021年3月4日	AU	2020340290	A1	2022年4月7日
				EP	4017479	A1	2022年6月29日
				CA	3151814	A1	2021年3月4日
US	2020383930	A1	2020年12月10日	EP	3709987	A1	2020年9月23日
				WO	2019099501	A1	2019年5月23日