

一种阳离子脂质及其应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种阳离子脂质及其应用。

背景技术

基因治疗将外源正常基因导入靶细胞，以纠正或补偿缺陷和异常基因引起的疾病，以达到治疗目的。自新冠疫情以来，基因治疗已为公众所熟知，并成为继自免疫治疗癌症之后又一热点，正在逐步变成现实。

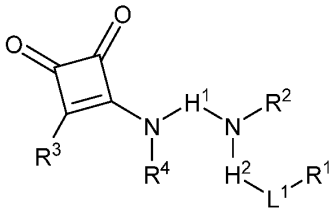
然而裸露的治疗基因容易被核酸酶降解，表现出很差的细胞摄取效率。因此制备安全高效的基因载体就成为成功的基因治疗的一个必要条件。主流核酸药物递送系统分为病毒载体系统和非病毒系统，脂质纳米颗粒介导的核酸药物递送是非病毒递送系统中的主要方法。

由阳离子脂质和其他辅助脂质组成的纳米颗粒，例如由胆固醇、磷脂和 PEG 化脂质形成的脂质纳米颗粒包封核酸，既可以保护核酸免于降解，同时促进细胞摄取，降低免疫反应。另外，脂质纳米颗粒进行生物活性成分的细胞传递具有其他优点，如靶向性好、副作用小、稳定性好和转染效率较高等。

基于核酸类分子的治疗领域快速发展，对核酸类药物的递送提出了更高的要求，因此仍然需要开发新的用于递送核酸的阳离子脂质和脂质纳米颗粒。优选能提供优异药物:脂质比，能保护核酸不在血清中被降解和清除，适于全身或局部递送，并且提供核酸细胞内递送的阳离子脂质。

发明内容

本公开（The disclosure）提供了式 I 所示化合物或其盐



其中，H¹ 选自 C₁₋₁₂ 亚烷基、C₂₋₁₂ 亚烯基、C₃₋₈ 亚环烷基或 C₃₋₈ 亚环烯基；

H² 选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 亚杂烷基；

条件是，当 H² 为 C₁₋₁₂ 亚烷基时，H¹ 选自 C₃₋₈ 亚环烷基或 C₃₋₈ 亚环烯基；

R¹ 选自 C₁₋₂₄ 烷基或 C₂₋₂₄ 烯基；

R² 选自 C₁₋₂₄ 烷基、C₁₋₂₄ 烯基或 -R^b-L²-R^c；

L¹ 或 L² 各自独立地选自 -C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-OC(O)O-、-O-、-S(O)_q-、-S-S-、-C(O)S-、-SC(O)-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-

-OC(O)NR^a、-P(O)(OR^a)或键, R^a选自氢或 C₁₋₆ 烷基, q 选自 0、1 或 2;

R^b选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₂₋₁₂ 亚烯基;

R^c选自 C₁₋₂₄ 烷基或 C₂₋₂₄ 烯基;

R³选自烷基或环烷基;

5 R⁴选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 H² 为亚杂烷基, 所述亚杂烷基包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 H² 为 C₁₋₁₂ 亚杂烷基, 例如 C₂₋₉ 亚杂烷基、C₂₋₇ 亚杂烷基、C₂₋₄ 亚杂烷基、C₃₋₅ 亚杂烷基或 C₃₋₆ 亚杂烷基。

10 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中亚杂烷基为至少含有一个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中亚杂烷基为含有二个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中亚杂烷基为至少含有一个氮原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中亚杂烷基为至少含有一个氧原子的亚杂烷基。

15 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R³ 为烷基, 例如甲胺基 (CH₃NH-) 或二甲胺基 ((CH₃)₂N-)。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为 C₁₋₂₄ 烷基, 包括 C₂ 烷基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₇ 烷基、C₈ 烷基、C₉ 烷基、C₁₀ 烷基、C₁₁ 烷基、C₁₂ 烷基、C₁₃ 烷基、C₁₄ 烷基、C₁₅ 烷基、C₁₆ 烷基、C₁₇ 烷基、C₁₈ 烷基、C₁₉ 烷基、C₂₀ 烷基、C₂₁ 烷基、C₂₂ 烷基或 C₂₃ 烷基。

在另一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为 C₄₋₁₈ 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为直链 C₄₋₁₈ 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为支链 C₄₋₁₈ 烷基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为支链 C₁₇ 烷基。

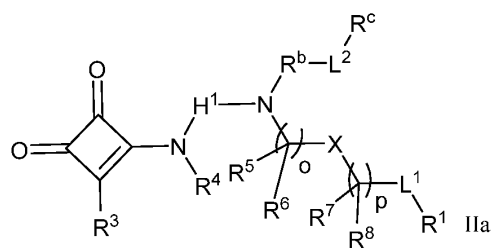
25 在另一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为 C₂₋₂₄ 烯基, 包括 C₂ 烯基、C₃ 烯基、C₄ 烯基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C₇ 烯基、C₈ 烯基、C₉ 烯基、C₁₀ 烯基、C₁₁ 烯基、C₁₂ 烯基、C₁₃ 烯基、C₁₄ 烯基、C₁₅ 烯基、C₁₆ 烯基、C₁₇ 烯基、C₁₈ 烯基、C₁₉ 烯基、C₂₀ 烯基、C₂₁ 烯基。另一些实施方案提供的式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为 C₄₋₁₈ 烯基。

30 在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为直链 C₄₋₁₈ 烯基。

在一些实施方案中, 式 I 所示化合物或其盐中 R¹ 为支链 C₄₋₁₈ 烯基。

另一些实施方案提供式 I 所示化合物或其盐中 R² 为 -R^b-L²-R^c, 其中 R^b、L² 或 R^c 如前述定义。

进一步地, 一些实施方案提供的式 I 所示化合物为式 IIa 所示化合物



，其中 X 为 -N(R^d)- 或 -O-，o 选自 1-11

之间整数，p 选自 1-5 之间整数，且 o+p 不大于 12，R^d 选自氢或 C₁₋₆ 烷基，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C₁₋₆ 烷基，L¹、L²、H¹、R¹、R³、R⁴、R^b 和 R^c 如式 I 所示化合物中定义。

- 5 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为 C₁₋₁₂ 亚烷基，包括 C₃ 亚烷基、C₄ 亚烷基、C₅ 亚烷基、C₆ 亚烷基、C₇ 亚烷基、C₈ 亚烷基、C₉ 亚烷基、C₁₀ 亚烷基、C₁₁ 亚烷基或 C₁₂ 亚烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₃₋₁₂ 亚烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为支链 C₃₋₁₂ 亚烷基。

- 10 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₇ 亚烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₈ 亚烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₉ 亚烷基。

另一方面，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为 C₁₋₁₂ 亚烯基，包括 C₃ 亚烯基、C₄ 亚烯基、C₅ 亚烯基、C₆ 亚烯基、C₇ 亚烯基、C₈ 亚烯基、C₉ 亚烯基、C₁₀ 亚烯基、C₁₁ 亚烯基或 C₁₂ 亚烯基。

- 15 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为支链 C₃₋₁₂ 亚烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₇ 亚烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₈ 亚烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₉ 亚烯基。

- 20 在另一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为 C₁₋₂₄ 烷基，包括 C₂ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基、C₆ 烷基、C₇ 烷基、C₈ 烷基、C₉ 烷基、C₁₀ 烷基、C₁₁ 烷基、C₁₂ 烷基、C₁₃ 烷基、C₁₄ 烷基、C₁₅ 烷基、C₁₆ 烷基、C₁₇ 烷基、C₁₈ 烷基、C₁₉ 烷基、C₂₀ 烷基、C₂₁ 烷基、C₂₂ 烷基、C₂₃ 烷基或 C₂₄ 烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C₁₋₁₂ 烷基。

- 25 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C₁₋₁₂ 烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C₁₁ 烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C₁₇ 烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C₉ 烷基。

在另一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为 C₂₋₂₄ 烯基，包括 C₂ 烯基、C₄ 烯基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C₇ 烯基、C₈ 烯基、C₉ 烯基、C₁₀ 烯基、C₁₁ 烯基、C₁₂ 烯基、C₁₃ 烯基、C₁₄ 烯基、C₁₅ 烯基、C₁₆ 烯基、C₁₇ 烯基、C₁₈ 烯基、C₁₉ 烯基、C₂₀ 烯基、C₂₁ 烯基、C₂₂ 烯基、C₂₃ 烯基或 C₂₄ 烯基。

- 30 在另一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为 C₂₋₂₄ 烯基，包括 C₂ 烯基、C₄ 烯基、C₅ 烯基、C₆ 烯基、C₇ 烯基、C₈ 烯基、C₉ 烯基、C₁₀ 烯基、C₁₁ 烯基、C₁₂ 烯基、C₁₃ 烯基、C₁₄ 烯基、C₁₅ 烯基、C₁₆ 烯基、C₁₇ 烯基、C₁₈ 烯基、C₁₉ 烯基、C₂₀ 烯基、C₂₁ 烯基、C₂₂ 烯基、C₂₃ 烯基或 C₂₄ 烯基。

基、C₂₁烯基、C₂₂烯基、C₂₃烯基或C₂₄烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C₁₋₁₂ 烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C₁₋₁₂ 烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C₁₁ 烯基。

5 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C₁₇ 烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C₉ 烯基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 p 选自 1 或 2。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 o 选自 4-7 之间整数，例如 5 或 6。

10 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 X 为-O-。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 p 选自 1 或 2；X 为-O-。

在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 p 选自 3 或 4，o 选自 5 或 6，X 为-O-。

15 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R⁵、R⁶ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基，例如甲基、乙基或丙基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R⁷、R⁸ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基，例如甲基、乙基或丙基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢。

20 在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 p 选自 3 或 4，o 选自 5 或 6，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 L¹ 和 L² 各自独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-或键。

25 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R⁴ 为 C₁₋₆ 烷基，例如甲基或乙基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 R⁴ 为氢。

在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 p 选自 3 或 4，o 选自 5 或 6，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢，R⁴ 为氢。

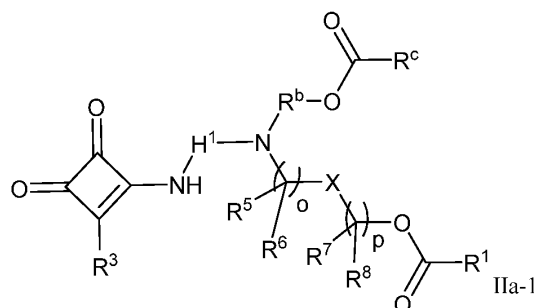
30 在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 p 选自 1 或 2，o 选自 5 或 6，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢，R⁴ 为氢。在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 p 选自 1 或 2，o 选自 5 或 6，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢，R⁴ 为氢，L¹ 和 L² 各自独立地选自-C(O)O-或-OC(O)-。

在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 o 选自 1 或 2，p 选自 4 或 5，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢，R⁴ 为氢。

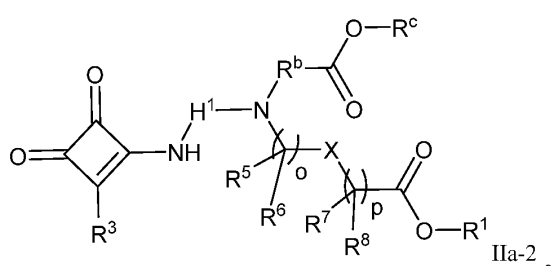
35 在一些实施方案中，式 I 或 II 所示化合物或其盐中 o 选自 1 或 2，p 选自 4 或 5，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢，R⁴ 为氢，L¹ 和 L² 各自独立地选自

-C(O)O-或-OC(O)-。

在一些实施方案中，式 IIa 所示化合物为式 IIa-1 所示化合物或式 IIa-2 所示化合物



或



5

在一些所述方案中，式 IIa-1 或 IIa-1 所示化合物或其盐中 o 选自 1 或 2，p 选自 4 或 5，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢。

在一些所述方案中，式 IIa-1 或 IIa-1 所示化合物或其盐中 p 选自 1 或 2，o 选自 4 或 5，X 为-O-，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢。

10 在另一方面，在某一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 L¹ 和 L² 各自独立地选自-C(O)-、-OC(O)-、-O-或键。

在某一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 L¹ 和 L² 各自独立地选自-S(O)_q-、-S-S-、-C(O)S-、-SC(O)-或键。

15 在某一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 L¹ 和 L² 各自独立地选自-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-或键。

在某一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物或其盐中 L¹ 和 L² 各自独立地选自-NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、-OC(O)NR^a-或键。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物中 H¹ 选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₂₋₁₂ 亚烯基。

20 在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物中 H¹ 为 C₁₋₁₂ 亚烷基，包括 C₂ 亚烷基、C₃ 亚烷基、C₄ 亚烷基、C₅ 亚烷基、C₆ 亚烷基、C₇ 亚烷基、C₈ 亚烷基、C₉ 亚烷基、C₁₀ 亚烷基、C₁₁ 亚烷基或 C₁₂ 亚烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物中 H¹ 为 C₃ 亚烷基，例如直链 C₃ 亚烷基。

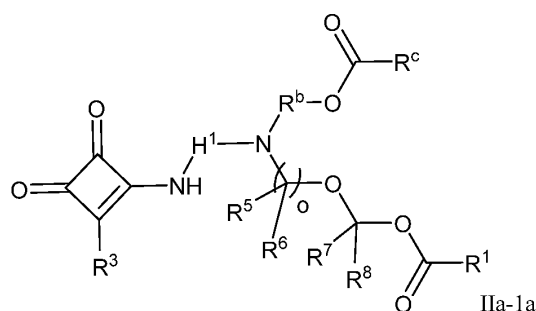
在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物中 H¹ 为 C₄ 亚烷基，例如直链 C₃ 亚烷基。

在一些实施方案中，式 I 或 IIa 所示化合物中 H¹ 为 C₅ 亚烷基，例如直链 C₃ 亚烷基。

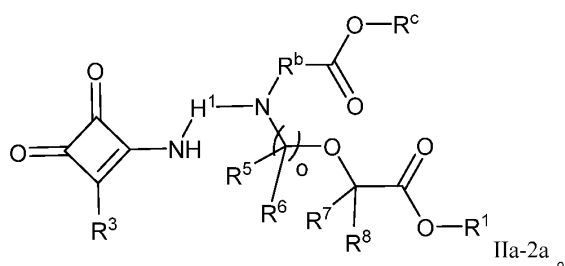
5 在一些实施方案中, 式 I 或 II 所示化合物或其盐中 p 选自 3 或 4, o 选自 5 或 6, X 为 -O-, R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地为氢, H¹ 为直链 C₃ 亚烷基, R^b 为直链 C₆₋₈ 亚烷基。

另一方面，式I所示化合物中H¹为C₃₋₈亚环烷基，例如亚环己基。

10 在一些实施方案中，式 IIa 所示化合物为式 IIa-1a 所示化合物或式 IIa-2a 所示化合物



或



在一些实施方案中，式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 R⁷、R⁸ 各自独立地为氢。

15 在一些实施方案中，式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 o 选自 5 或 6。

在一些实施方案中，式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 R⁵、R⁶ 各自独立地为氢。

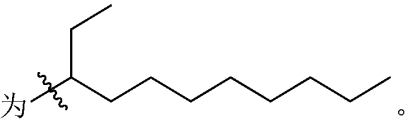
20 在一些实施方案中,式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 H^1 为 C_3 亚烷基,例如直链 C_3 亚烷基。

在一些实施方案中,式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 H¹ 为 C₃ 亚烷基,例如直链 C₃ 亚烷基。

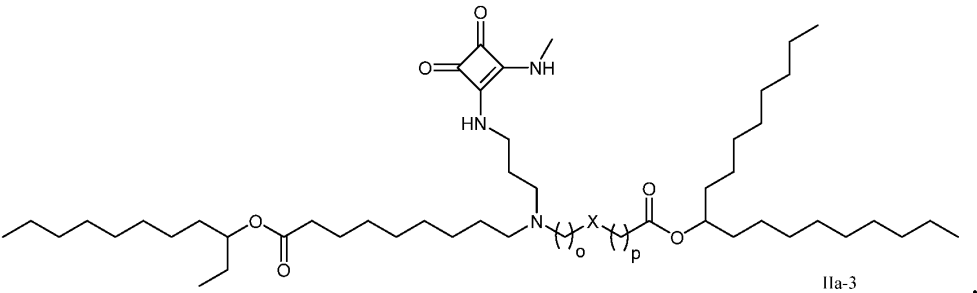
在一些实施方案中,式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 R^b 为支链 C₃₋₁₂ 亚烷基。

在一些实施方案中,式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C₇ 亚烷基。

在一些实施方案中,式 IIa-1 或 IIa-2 或 IIa-1a 或 IIa-2a 所示化合物或其盐中 R^c



5 在一些实施方案中,式 IIa 或 IIa-2 所示化合物或其盐为式 IIa-3 所示化合物或其盐

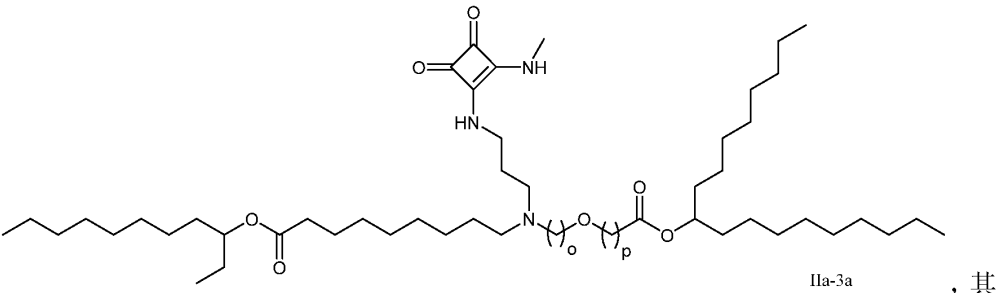


其中 o、p 各自独立地选自 1-6 之间整数,且 o+p=6 或 7, X 为-N(R^d)-或-O-, R^d 选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

10 在一些实施方案中,式 IIa-3 所示化合物或其盐中 o 选自 1 或 2, p 选自 4 或 5, X 为-O-。

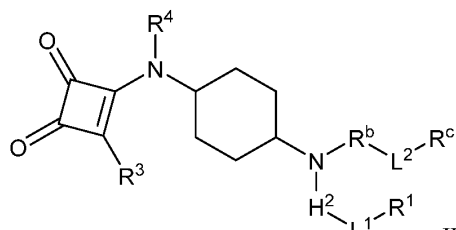
在一些实施方案中,式 IIa-3 所示化合物或其盐中 p 选自 1 或 2, o 选自 4 或 5, X 为-O-。

在一些实施方案中,式 I 所示化合物或其盐不为



15 中 o=3, p=3。

在一些实施方案中,式 I 所示化合物为式 IIb 所示化合物



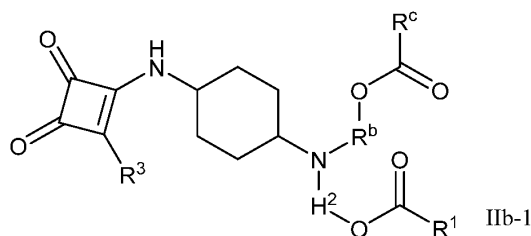
IIb, 其中 L^1 、 L^2 、 H^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^b 和

R^c 如式 I 所示化合物中定义。

在另一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 -OC(O)O- 或键。

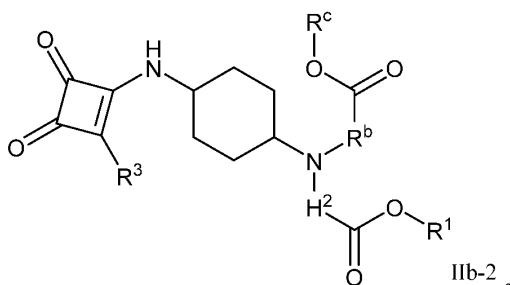
5 在另一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 R^4 为氢。

在一些实施方案中, 式 IIb 所示化合物为式 IIb-1 所示化合物或式 IIb-2 所示化合物



IIb-1

或



IIb-2。

10 在某一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 -C(O)-、-OC(O)O-、-O- 或键。

在某一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 -S(O)_q-、-S-S-、-C(O)S-、-SC(O)- 或键。

15 在某一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 -NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O- 或键。

在某一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 -NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、-OC(O)NR^a- 或键。

20 在另一些实施方案中, 式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为 C₁₋₁₂ 亚烷基, 包括 C₃ 亚烷基、C₄ 亚烷基、C₅ 亚烷基、C₆ 亚烷基、C₇ 亚烷基、C₈ 亚烷基、C₉ 亚烷基、C₁₀ 亚烷基、C₁₁ 亚烷基或 C₁₂ 亚烷基。

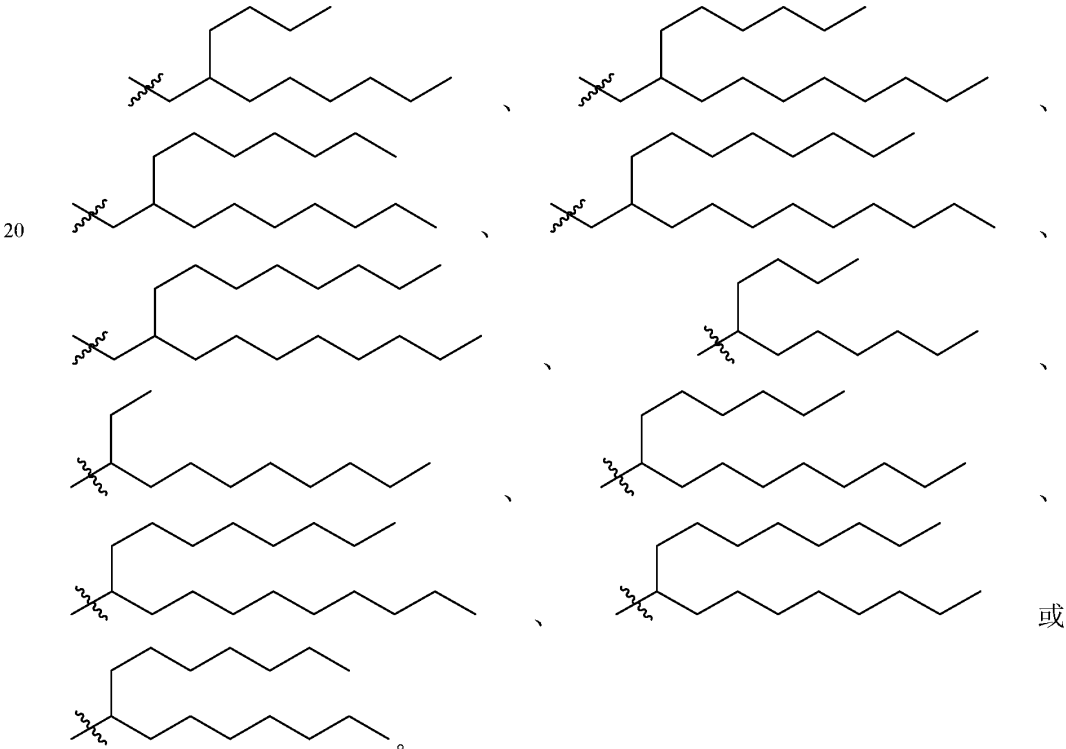
在一些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为直链 C_{3-12} 亚烷基。
在一些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为支链 C_{3-12} 亚烷基。
在一些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为直链 C_7 亚烷基。
在一些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为直链 C_8 亚烷基。
5 在一些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为直链 C_9 亚烷基。
另一方面，在一些实施方案中，式 IIb 所示化合物或其盐中 H^2 为 C_{1-12} 亚杂烷基，例如 C_{2-9} 亚杂烷基、 C_{2-7} 亚杂烷基、 C_{2-4} 亚杂烷基、 C_{3-5} 亚杂烷基或 C_{3-6} 亚杂烷基。

在一些实施方案中，式 IIb 所示化合物或其盐中亚杂烷基为至少含有一个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中，式 IIb 所示化合物或其盐中亚杂烷基为含有二个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中，式 IIb 所示化合物或其盐中亚杂烷基为至少含有一个氮原子的亚杂烷基。在一些实施方案中，式 IIb 所示化合物或其盐中亚杂烷基为至少含有一个氧原子的亚杂烷基。

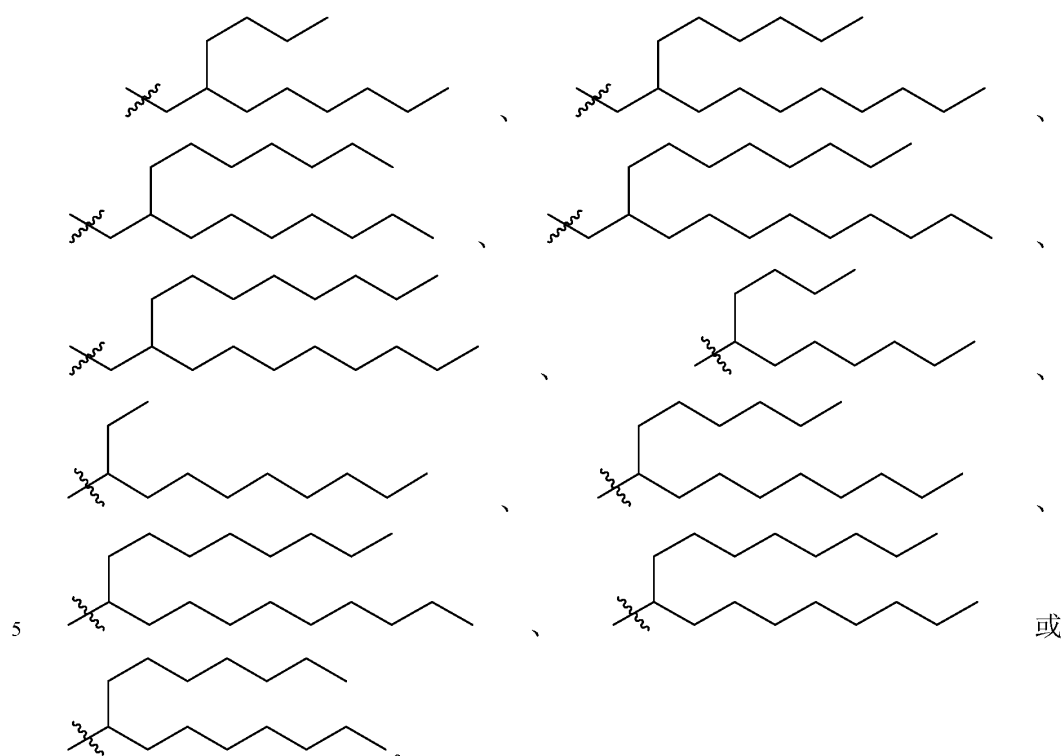
在某些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_{3-12} 亚烷基，
15 H^2 为 C_{1-12} 亚杂烷基，例如 C_7 亚烷基或 C_8 亚烷基。

在某些实施方案中，式 I 或 IIb 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_{3-12} 亚烷基， H^2 为 C_{1-12} 亚烷基，例如 C_7 亚烷基或 C_8 亚烷基。

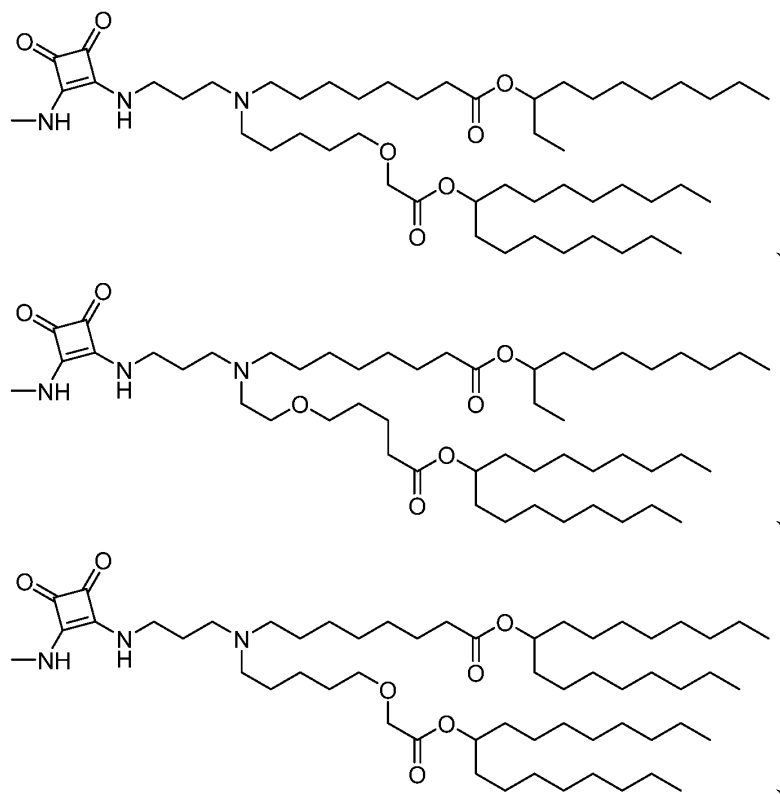
一些实施方案提供式 I 所示化合物中 R^c 选自：

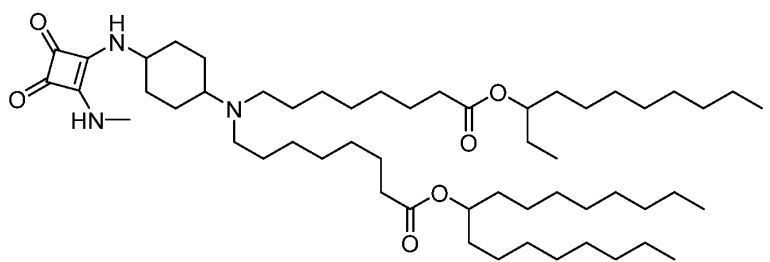


另一方面，一些实施方案提供式 I 所示化合物中 R^1 选自：

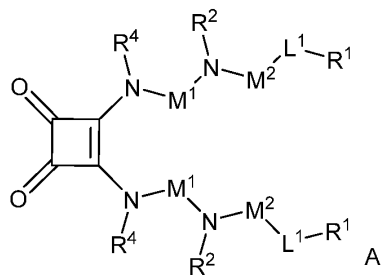


式 I 所示典型化合物包括:





另一方面，本公开还提供式 A 所示化合物或其盐，



，其中 M^1 各自独立地选自 C_{1-12} 亚烷基、 C_{2-12}

亚烯基、 C_{3-8} 亚环烷基或 C_{3-8} 亚环烯基；

M^2 各自独立地选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚杂烷基；

5 R^1 各自独立地选自 C_{1-24} 烷基或 C_{2-24} 烯基；

R^2 各自独立地选自 C_{1-24} 烷基、 C_{1-24} 烯基或 $-R^b-L^2-R^c$ ；

L^1 或 L^2 各自独立地选自 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)q-$ 、
 $-S-S-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、
 $-OC(O)NR^a-$ 、 $-P(O)(OR^a)$ 或键， R^a 选自氢或 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基， q 选自 0、1 或
 10 2；

R^b 各自独立地选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{2-12} 亚烯基；

R^c 各自独立地选自 C_{1-24} 烷基或 C_{2-24} 烯基；

R^4 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 M^2 各自独立地为 C_{1-12} 亚烷基，
 15 包括 C_2 亚烷基、 C_3 亚烷基、 C_4 亚烷基、 C_5 亚烷基、 C_6 亚烷基、 C_7 亚烷基、 C_8 亚
 烷基、 C_9 亚烷基、 C_{10} 亚烷基、 C_{11} 亚烷基或 C_{12} 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 M^2 各自独立地为 C_7 亚烷基，
 例如直链 C_7 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 M^2 各自独立地为 C_8 亚烷基，
 20 例如直链 C_8 亚烷基。

在另一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 M^2 各自独立地为亚杂烷基，
 所述亚杂烷基包含至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子。

在某一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 M^2 各自独立地为 C_{1-12} 亚杂
 烷基，例如 C_{2-9} 亚杂烷基、 C_{2-7} 亚杂烷基、 C_{2-4} 亚杂烷基、 C_{3-5} 亚杂烷基或 C_{3-6} 亚

杂烷基。

另一方面，在一些实施方案中，式 A 所示化合物中 M^1 各自独立地选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{2-12} 亚烯基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物中 M^1 各自独立地为 C_{1-12} 亚烷基，包括
 5 C_2 亚烷基、 C_3 亚烷基、 C_4 亚烷基、 C_5 亚烷基、 C_6 亚烷基、 C_7 亚烷基、 C_8 亚烷基、 C_9 亚烷基、 C_{10} 亚烷基、 C_{11} 亚烷基或 C_{12} 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物中 M^1 各自独立地为 C_3 亚烷基，例如直链 C_3 亚烷基。

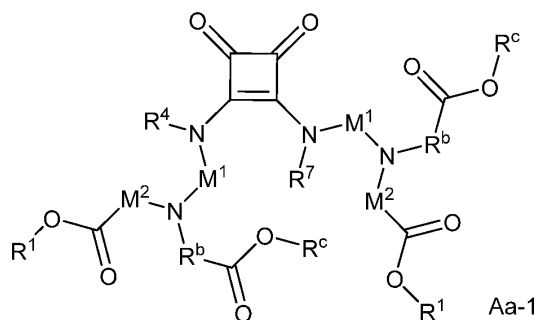
在一些实施方案中，式 A 所示化合物中 M^1 各自独立地为 C_4 亚烷基，例如直
 10 链 C_3 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物中 M^1 各自独立地为 C_5 亚烷基，例如直链 C_3 亚烷基。

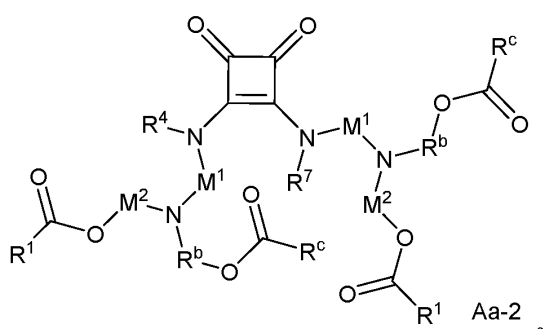
另一些实施方案提供式 A 所示化合物或其盐中 R^2 为 $-R^b-L^2-R^c$ ，其中 R^b 、 L^2 和 R^c 如前述定义。

15 在一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 和键。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物为式 Aa-1 或者式 Aa-2 所示化合物



或



20 在某一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-O-$ 或键。

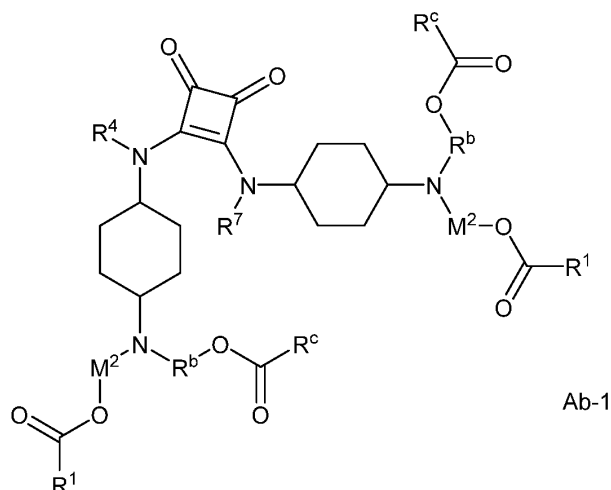
在某一些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自 $-S(O)_q-$ 、 $-S-S-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-SC(O)-$ 或键。

在某些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自- $NR^aC(O)-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 或键。

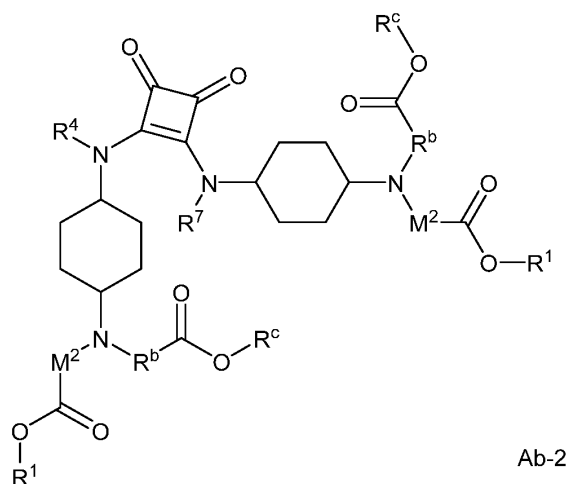
在某些实施方案中，式 A 所示化合物或其盐中 L^1 和 L^2 各自独立地选自- $NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^a-$ 或键。

5 另一方面，式 A 所示化合物中 M^1 各自独立地为 C_{3-8} 亚环烷基，例如亚环己基。

在一些实施方案中，式 A 所示化合物为式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物



或



10 在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 各自独立地为 C_{1-24} 烷基，包括 C_2 烷基、 C_3 烷基、 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、 C_{15} 烷基、 C_{16} 烷基、 C_{17} 烷基、 C_{18} 烷基、 C_{19} 烷基、 C_{20} 烷基、 C_{21} 烷基、 C_{22} 烷基或 C_{23} 烷基。

15 在另一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化

合物或其盐中 R^1 各自独立地为 C_{4-18} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 为直链 C_{4-18} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 为支链 C_{4-18} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 为支链 C_{17} 烷基。

在另一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 各自独立地为 C_{2-24} 烯基，包括 C_2 烯基、 C_3 烯基、 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、 C_{15} 烯基、 C_{16} 烯基、 C_{17} 烯基、 C_{18} 烯基、 C_{19} 烯基、 C_{20} 烯基、 C_{21} 烯基。

另一些实施方案提供的式 I 所示化合物或其盐中 R^1 为 C_{4-18} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 为直链 C_{4-18} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^1 为支链 C_{4-18} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 各自独立地为 C_{1-12} 亚烷基，包括 C_3 亚烷基、 C_4 亚烷基、 C_5 亚烷基、 C_6 亚烷基、 C_7 亚烷基、 C_8 亚烷基、 C_9 亚烷基、 C_{10} 亚烷基、 C_{11} 亚烷基或 C_{12} 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_{3-12} 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为支链 C_{3-12} 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_7 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_8 亚烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_9 亚烷基。

另一方面，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 各自独立地为 C_{2-12} 亚烯基，包括 C_3 亚烯基、 C_4 亚烯基、 C_5 亚烯基、 C_6 亚烯基、 C_7 亚烯基、 C_8 亚烯基、 C_9 亚烯基、 C_{10} 亚烯基、 C_{11} 亚烯基或 C_{12} 亚烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为支链 C_{3-12} 亚烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物

物或其盐中 R^b 为直链 C_7 亚烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_8 亚烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^b 为直链 C_9 亚烯基。

在另一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 各自独立地为 C_{1-24} 烷基，包括 C_2 烷基、 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、 C_{15} 烷基、 C_{16} 烷基、 C_{17} 烷基、 C_{18} 烷基、 C_{19} 烷基、 C_{20} 烷基、 C_{21} 烷基、 C_{22} 烷基、 C_{23} 烷基或 C_{24} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C_{1-12} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C_{1-12} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C_{11} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C_{17} 烷基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C_9 烷基。

在另一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 各自独立地为 C_{2-20} 烯基，包括 C_2 烯基、 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、 C_{15} 烯基、 C_{16} 烯基、 C_{17} 烯基、 C_{18} 烯基、 C_{19} 烯基或 C_{20} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C_{1-12} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C_{1-12} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C_{11} 烯基。

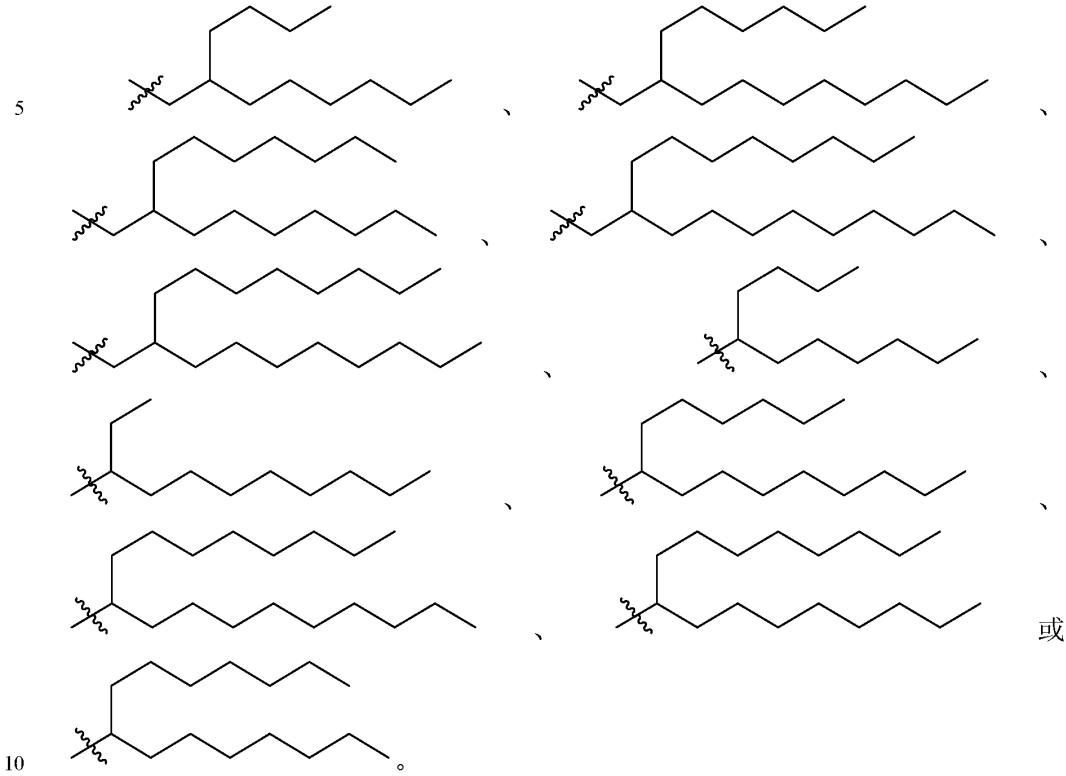
在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为支链 C_{17} 烯基。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^c 为直链 C_9 烯基。

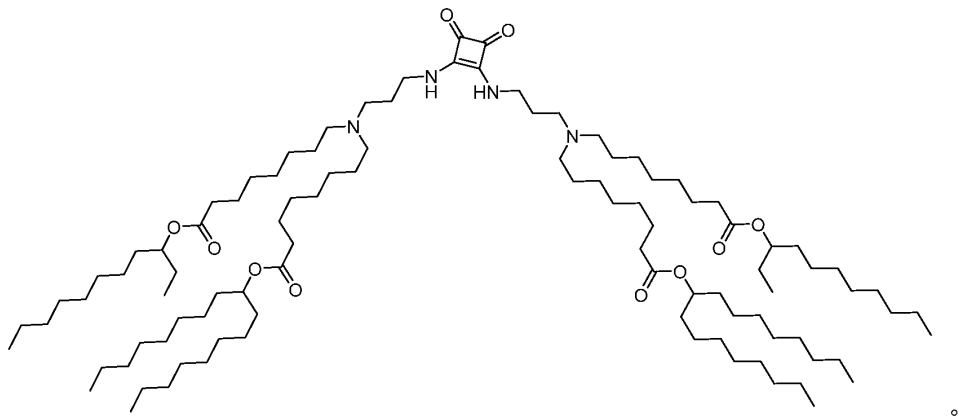
在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R^4 各自独立地为氢。

在一些实施方案中，式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物或其盐中 R⁴ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基，例如甲基或乙基。

另一方面，一些实施方案提供式 A 或式 Aa-1 或式 Aa-2 或式 Ab-1 或式 Ab-2 所示化合物中 R¹ 选自：



式 A 所示典型化合物包括：



本公开还提供一种前述的化合物或其盐的同位素取代物。在一些实施方案中，所述同位素取代物为氘原子取代物。

15 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其同位素取代物。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。

在一些实施方案中，所述活性剂选自多核苷酸或核酸（如核糖核酸或脱氧核糖核酸）。在一些实施方案中，所述活性剂选自 mRNA。

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。

10 在一些实施方案中，所述赋形剂包括但不限于缓冲剂、冻干保护剂。

在一些实施方案中，药物组合物含有缓冲剂，例如三羟甲基氨基甲烷盐酸盐。

在一些实施方案中，药物组合物含有冻干保护剂，例如蔗糖。

本公开还提供一种前述化合物或其盐，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。

15 本公开还提供一种前述化合物或其盐，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的疾病或病症的药物中的用途。

本公开还提供一种前述化合物或其盐，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的疾病或病症的药物中的用途。

20 在一些实施方案中，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。

本公开还提供一种预防和/或治疗与诱导受试者免疫反应疾病或病症的方法，包括向所述患者施用含有前述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。

本公开还提供一种预防和/或治疗与多肽过表达的疾病或病症的方法，包括向所述患者施用含有前述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。

30 本公开还提供一种预防和/或治疗与多肽表达不足的疾病或病症的方法，包括向所述患者施用含有前述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。

另一方面，本公开还提供前述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，其用于预防和/或治疗与诱导受试者免疫反应疾病或病症。

35 本公开还提供前述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，其用于预防和/或治疗与多肽过表达的疾病或病症。

本公开还提供前述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，其用于预防和/或治疗与多肽表达不足的疾病或病症。

本公开还提供前述化合物或其盐，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/或治疗癌症、感染、自身免疫疾病、神经退行性疾病和炎症的药物中的用途。

本公开还提供一种预防和/或治疗癌症、感染、自身免疫疾病、神经退行性疾病和炎症的方法，包括向所述患者施用含有前述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。

本公开还提供前述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，其用于预防和/或治疗癌症、感染、自身免疫疾病、神经退行性疾病和炎症。

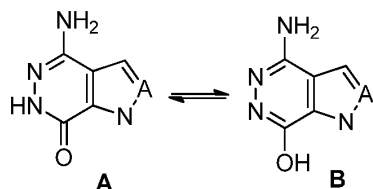
本公开中所述化合物盐包括“酸”加成盐和“碱”加成盐。例如，通过与碱性基团（氨基）的酸-碱反应形成的盐，所述酸包括有机酸或无机酸。另外，所述化合物盐还包括通过与碱性基团（氨基）的季胺化形成的盐，所述季胺化试剂包括直链或支链式的氯代烃。

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，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 C_{1-6} 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”或“药学上可接受的赋形剂”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、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。

5 “缓冲剂”指通过其酸-碱共轭组分的作用而耐受 pH 变化的缓冲剂。将 pH 控制在适当范围中的缓冲液的例子包括醋酸盐或三羟甲基氨基甲烷盐酸盐（Tris 盐酸盐）。

本公开中所述“有效量”、“治疗有效量”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
10 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”是由核苷酸组成的聚合物，例如脱氧核糖核苷酸（DNA）或核糖核苷酸（RNA）。

15 术语“寡核苷酸”表述长度为 2 至 100 个核苷酸的单链或双链核苷酸多聚体。“多核苷酸”是指由核苷酸单体组成的单链或双链聚合物。在一些实施方案中，多核苷酸长度为 100 个以上核苷酸组成。

在另一些实施方案中，示例性多核苷酸包括但不限于脱氧核糖核苷酸（DNA），核糖核酸（RNA），包括信使 RNA，RNA 干扰诱导剂（RNAi-inducing agents），
20 shRNA，siRNA，miRNA，反义 RNA 和类似物。

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。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括直链和支链烷基基团。在一些实施方案中，
25 烷基基团具有 1-24 个碳，也被称为 C₁₋₂₄ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 2-24 个碳，也被称为 C₂₋₂₄ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 4-18 个碳，也被称为 C₄₋₁₈ 烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 1-12 个碳，也被称为 C₁₋₁₂ 烷基。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，
30 烷基基团具有 4-22 个碳，也被称为 C₄₋₂₂ 烷基。

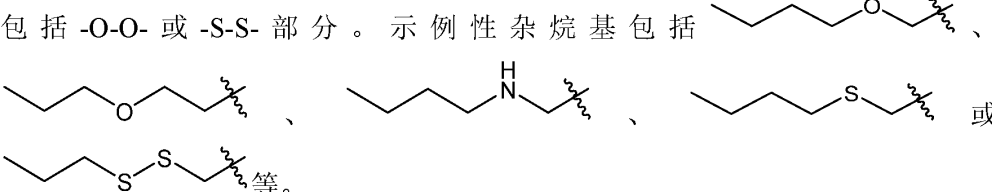
烷基基团可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述烷基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。

35 “烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基或乙氧基。烷氧基可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧

代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述烷氧基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。

“烷胺基”指-NH(烷基)或-N(烷基)₂，其中烷基的定义如上所述。示例性烷胺基包括 C₁₋₆烷 NH-或二(C₁₋₆烷)N-，例如甲胺基或二甲胺基。烷胺基可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述烷胺基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。

“杂烷基”指直链或支链烷基，其在链中优选具有1至14个碳、更优选1至12个碳、甚至更优选2至10个碳，其中一或多个碳被选自S、O和N的杂原子取代，

包括 -O-O- 或 -S-S- 部分。示例性杂烷基包括  等。

杂烷基可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述杂烷基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。

“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2-24个碳，也被称为 C₂₋₂₄烯基。在一些实施方案中，烯基基团具有2-12个碳，也被称为 C₂₋₁₂烯基。在一些实施方案中，烯基基团具有4-18个碳，也被称为 C₄₋₁₈烯基。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多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述烯基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3至7元环烷基的基团取代。

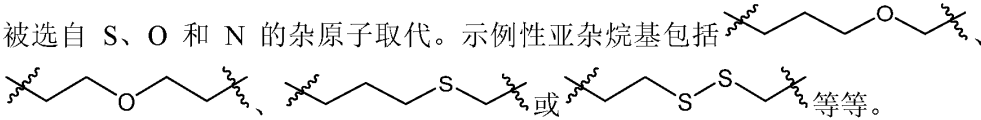
“杂烯基”参见“杂烷基”定义。是指直链或支链烯基，其中一或多个碳被选自S、O和N的杂原子取代，包括-O-O-或-S-S-部分。

“一价基团”是指一个化合物从“形式上”消除一个单价的原子或基团。“亚基”则是指化合物从“形式上”消除两个单价或一个双价形成的原子或原子团。

术语“亚烷基”表示烷烃分子中去除 2 个氢原子后余下的部分，在一些实施方案中，亚烷基基团具有 1-12 个碳，也被称为 C₁₋₁₂ 亚烷基。在一些实施方案中，亚烷基基团具有 3-8 个碳，也被称为 C₃₋₈ 亚烷基。在一些实施方案中，亚烷基基团具有 1-4 个碳，也被称为 C₁₋₄ 亚烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 10-22 个碳，也被称为 C₁₀₋₂₂ 亚烷基。在一些实施方案中，烷基基团具有 4-22 个碳，也被称为 C₄₋₂₂ 亚烷基。

亚烷基可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述亚烷基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。

术语“亚杂烷基”表示杂烷烃分子中去除 2 个氢原子后余下的部分。在一些实施方案中，亚杂烷基具有 1-14 个碳，也被称为 C₁₋₁₄ 亚杂烷基。在一些实施方案中，亚杂烷基具有 1-12 个碳，也被称为 C₁₋₁₂ 亚杂烷基。在一些实施方案中，亚杂烷基具有 2-10 个碳，也被称为 C₂₋₁₀ 亚杂烷基。在一些实施方案中，亚杂烷基具有 2-9 个碳，也被称为 C₂₋₉ 亚杂烷基。在另一些实施方案中，杂烷基在链中有一或多个碳

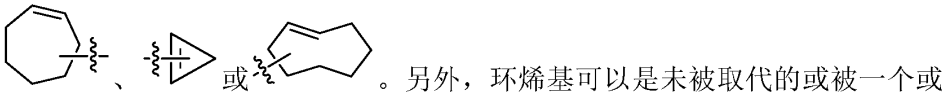


亚杂烷基可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述亚杂烷基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。

同理，“亚烷氧基”、“亚烯基”的定义同“亚烷基”定义。

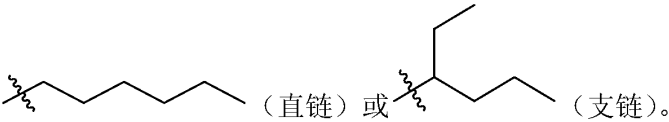
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，优选环烷基环包含 3 至 8 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基等；多环环烷基包括螺环、并环和桥环的环烷基。环烷基可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述环烷基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。

“环烯基”指不饱和的单环或多环环状烃取代基，且含有一个或多个碳-碳双键。优选环烯基包含 3 至 8 个碳原子，例如 C₃-C₈ 环烯基。另外环烯基可以稠合于芳基或杂芳基。示例性环烯基包括但不限于：



更多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。在一些实施方案中，所述环烯基被一个或多个选自卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 7 元环烷基的基团取代。

术语“支链烷基”、“支链烯基”是指其中一个碳原子与至少 2 个其他碳原子结合的烷基、烯基，且不是形成环状基团，例如螺环。示例：C₆ 烷基包括：



同理，“亚烷氧基”、“亚烯基”、“亚环烷基”、“亚环烯基”的定义同“亚烷基”定义。

- 术语“羟基”指-OH 基团。
- 10 术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。
- 术语“氨基”指-NH₂。
- 术语“氰基”指-CN。
- 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

- 20 图 1：小鼠尾静脉注射荧光素酶 mRNA 脂质纳米颗粒，24 小时检测小鼠的荧光强度。
- 图 2：小鼠尾静脉注射荧光素酶 mRNA 脂质纳米颗粒，48 小时检测小鼠的荧光强度。
- 图 3：小鼠尾静脉注射荧光素酶 mRNA 脂质纳米颗粒，小鼠各器官组织的荧光强度。
- 25 图 4：小鼠尾静脉注射荧光素酶 mRNA 脂质纳米颗粒，小鼠各器官组织的荧光强度占比。
- 图 5：小鼠肌肉注射荧光素酶 mRNA 的脂质纳米颗粒，24 小时检测小鼠注射部位肌肉的荧光强度。
- 30 图 6：小鼠肌肉注射肝细胞生长因子 mRNA 脂质纳米颗粒，6 小时检测小鼠注射部位肌肉的蛋白表达量。
- 图 7：小鼠肌肉注射肝细胞生长因子 mRNA 脂质纳米颗粒，6 小时检测小鼠注射部位肌肉的白介素 6 (IL-6) 的浓度。
- 图 8：脂质纳米颗粒在 HEK293 细胞中递送 mRNA 后的蛋白表达量。

图 9: 脂质纳米颗粒在 HuH-7 细胞中递送 mRNA 后的蛋白表达量。

图 10: 小鼠尾静脉注射荧光素酶 mRNA 脂质纳米颗粒, 24 小时检测小鼠的荧光强度。

图 11: 小鼠尾静脉注射荧光素酶 mRNA 脂质纳米颗粒, 48 小时检测小鼠的荧光强度。

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)。

HPLC 的测定使用 Agilent1100 高压液相色谱仪, GAS15B 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。

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)。

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 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。

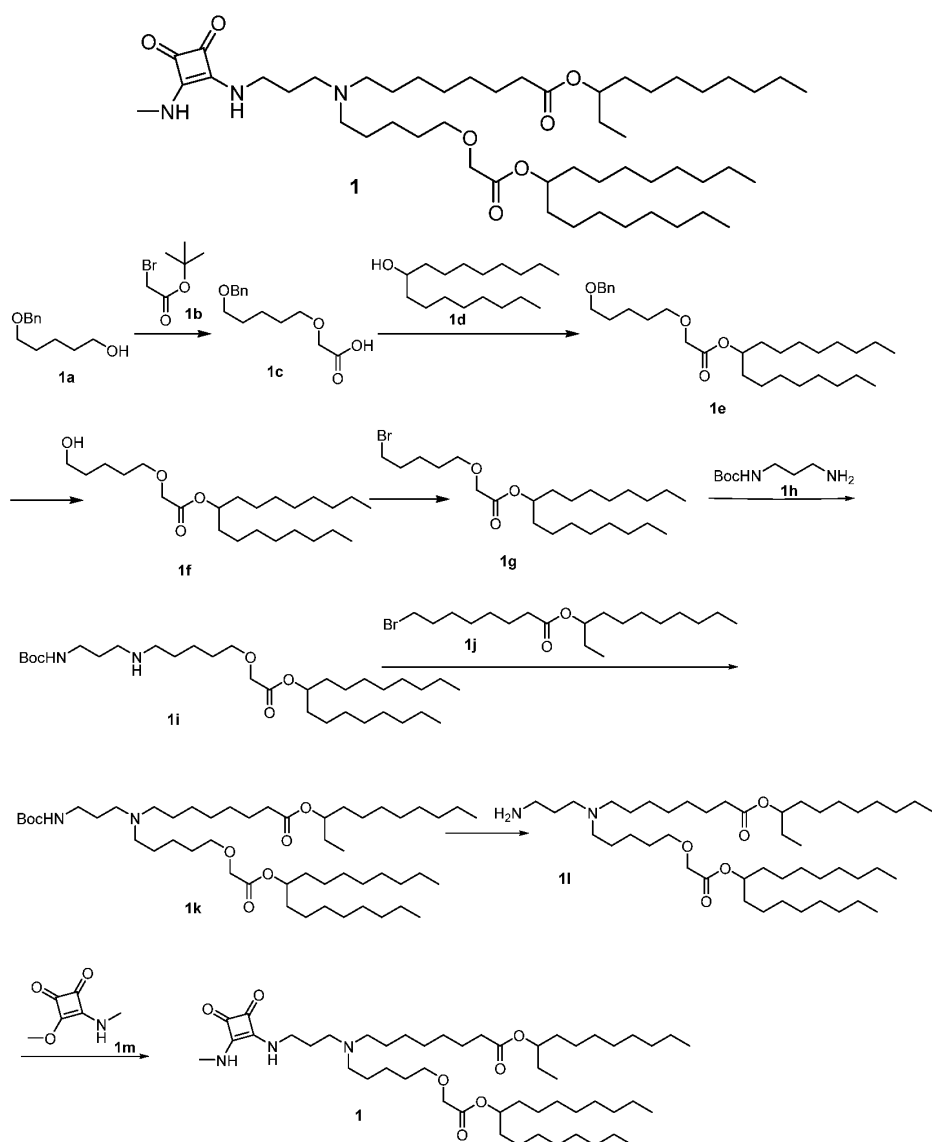
氮气氛或氢气氛通常抽真空, 充入氮气或氢气, 反复操作 3 次。

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°C~30°C。

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
5 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酸性试剂进行调节。

实施例 1 化合物 1 的合成



10

步骤 1:

500 mL 三口瓶中加入水 (46.8 mL)，冰水浴降温至 5°C 以下后缓慢加入氢氧化钠 (46.8 g, 1170 mmol)。待氢氧化钠完全溶解后，加入甲苯 (46.8 mL) 和化合

物 1a (9.71 g, 50.0 mmol, 购买自 Adamas), 室温搅拌 1 小时。再用冰水浴降温至 5°C 以下, 缓慢滴加化合物 1b (34.1 g, 175 mmol, 购买自 Adamas)。油浴加热至 25°C 搅拌反应至反应完全。将反应降温, 加入水 (200 mL), 用甲基叔丁基醚萃取 (100 mL×3), 水相降温至 5°C 以下, 加入浓盐酸直至 pH 值为 3 左右, 再用 DCM 萃取 (100 mL×5), 合并 DCM 相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化 (EA/PE=0-100%), 得到 11.97 g 化合物 1c (收率为 94%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (brs, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.13-4.10 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 2H)。

步骤 2:

称取化合物 1c (21.7 g, 86.0 mmol) 于反应瓶中, 依次加入 DCM (434 mL)、化合物 1d (19.9 g, 77.4 mmol, 根据文献方法制备而得, *Tetrahedron*, 2011, vol. 67, # 2, p. 303-311), DMAP (10.5 g, 30.1 mmol), EDCI (19.8 g, 103 mmol), 室温反应过夜。TLC 监测反应完毕, 向反应液加入水 (500 mL), 分液, 水相用 DCM 萃取 (300 mL), 合并有机相后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化 (EA/PE=0-5%), 得到 41.5 g 化合物 1e (收率为 98%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.34-7.33 (m, 4H), 7.28-7.27 (m, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.25 (s, 26H), 0.89-0.83 (m, 8H)。

步骤 3:

称取化合物 1e (41.5 g, 84.3 mmol) 溶于 THF (208 mL) 中, 加入 Pd(OH)₂/C (4.15 g, 20%), 双层氢气球通入氢气, 室温搅拌反应。TLC 监测反应完全, 硅藻土抽滤, 滤饼用 EA 洗涤 (100 mL×3), 减压浓缩, 柱层析纯化 (EA/PE=50%), 得到 27.0 g 化合物 1f (收率为 80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.98-4.93 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.25 (s, 26H), 0.89-0.86 (m, 6H)。

步骤 4:

称取化合物 1f (6.01 g, 15.0 mmol) 溶于 DCM (60 mL) 中, 冰浴下加入四溴化碳 (7.46 g, 22.5 mmol), 搅拌 10 分钟后加入三苯基膦 (5.51 g, 21.0 mmol), 加毕后室温搅拌反应。TLC 监测显示反应完全, 经柱层析纯化 (EA/PE=0-5%), 得到 6.75 g 化合物 1g (收率为 97%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.99-4.93 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.41 (t, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 5H), 1.26 (s, 25H), 0.88 (t, 6H)。

步骤 5:

将化合物 1g (1.0 g, 2.2 mmol)、化合物 1h (1.9g, 11.0 mmol, 购自安耐吉)

溶于 20 mL 无水乙醇中，氮气保护，加热到内温 60°C 反应 16 小时，降温到室温，反应液减压浓缩，柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1-5:1)，得到 1.0 g 化合物 1i (收率: 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.13 (br s 1H), 4.99~4.93 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.25~3.16 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 1.71~1.61 (m, 4H), 1.57~1.40 (m, 18H), 1.33~1.19 (m, 24H), 0.92~0.84 (m, 6H)。

步骤 6:

将化合物 1i (0.487 g, 0.87 mmol)、化合物 1j (0.300 g, 0.795 mmol, 根据专利申请 WO2018/170306 方法制备而得)、碘化钾 (0.145 g, 0.87 mmol), 碳酸钾 (0.438 g, 3.018 mmol)、加入到 25 mL 烧瓶中, 加入环戊甲醚和无水乙腈各 5 mL, 体系氮气保护, 加热反应基本完全, 冷到室温, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化 (PE:EA=10:1), 得到 0.5 g 化合物 1k (收率: 74%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.60 (br s 1H), 4.99~4.93 (m, 1H), 4.84~4.78 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.21~3.12 (m, 2H), 2.51~2.25 (m, 8H), 1.67~1.25 (m, 71H), 0.89~0.83 (m, 12H)。

步骤 7:

将化合物 1k (0.5 g, 0.586 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (6.0 mL), 室温条件下加入三氟乙酸 (2.0 mL) 反应 4 小时, 减压浓缩, 柱层析纯化 (水: 乙腈=35%-95%), 得到 370 mg 化合物 1l (收率: 84%)。

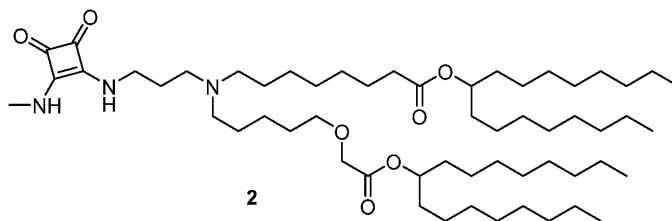
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.99~4.93 (m, 1H), 4.84~4.78 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.51 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.46~2.35 (m, 6H), 2.29 (t, 2H), 1.67~1.25 (m, 62H), 0.89~0.83 (m, 12H)。

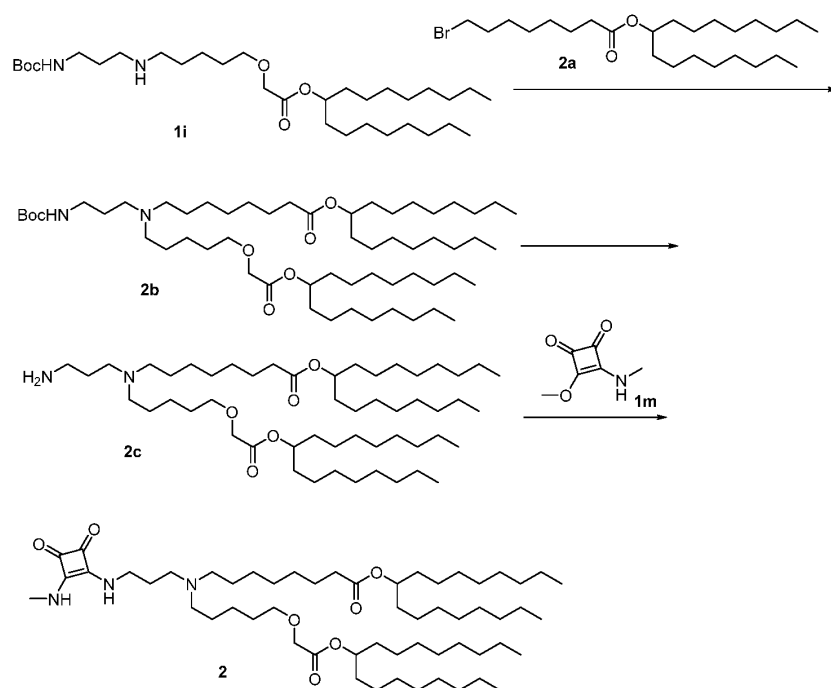
步骤 8:

将化合物 1l (318 mg, 0.423 mmol)、化合物 1m (59.6 mg, 0.423 mmol, 根据文献方法制备而得, *Chemistry Letters*, 2007, vol. 36, # 8, p. 1012 - 1013) 加入到烧瓶中, 加入无水乙醇 (20 mL), 体系氮气保护, 25-35°C 反应 18 小时, 减压浓缩, 柱层析纯化 (水: 乙腈=35%-100%), 得到 290 mg 化合物 1 (收率: 80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.96~4.92 (m, 1H), 4.82~4.79 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.27 (d, 3H), 2.54 (t, 2H), 2.46~2.40 (m, 4H), 2.29 (t, 2H), 1.79~1.29 (m, 62H), 0.89~0.83 (m, 12H)。

实施例 2 化合物 2 的合成





步骤 1:

将化合物 1i (1.0 g, 1.8 mmol)、化合物 2a (0.835 g, 1.8 mmol, 采用专利申请 WO2017/201333 方法制备而得) 加入到烧瓶中, 加入碳酸钾 (0.996 g, 7.21 mmol)、碘化钾 (0.328 g, 1.98 mmol), 加入溶剂无水乙腈和环戊甲醚各 10 mL, 氮气保护, 加热反应基本完全, 冷却到室温, 过滤, 浓缩, 柱层析 (PE:EA=10:1) 纯化, 得到 1.05 g 化合物 2b (收率: 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.61 (br s, 1H), 4.99~4.93 (m, 1H), 4.89~4.83 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.19~3.14 (m, 2H), 2.46~2.26 (m, 8H), 1.69~1.18 (m, 83H), 0.89~0.86 (m, 12H)。

步骤 2:

将化合物 2b (1.05 g, 1.12 mmol) 加入到烧瓶中, 加入无水二氯甲烷 (8 mL), 氮气保护, 室温条件下加入 4 M HCl/二氧六环溶液 (4 mL) 反应 4 小时, 减压浓缩得到粗品并溶于 50 mL 二氯甲烷溶液, 用饱和碳酸钠水溶液洗涤两次, 用 0.1 N NaOH 水溶液 20 mL 洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (乙腈:甲醇=0~100%) 纯化, 得到 0.85 g 化合物 2c (收率: 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.99~4.93 (m, 1H), 4.89~4.83 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.46~2.35 (m, 6H), 2.27 (t, 2H), 1.69~1.18 (m, 74H), 0.89~0.82 (m, 12H)。

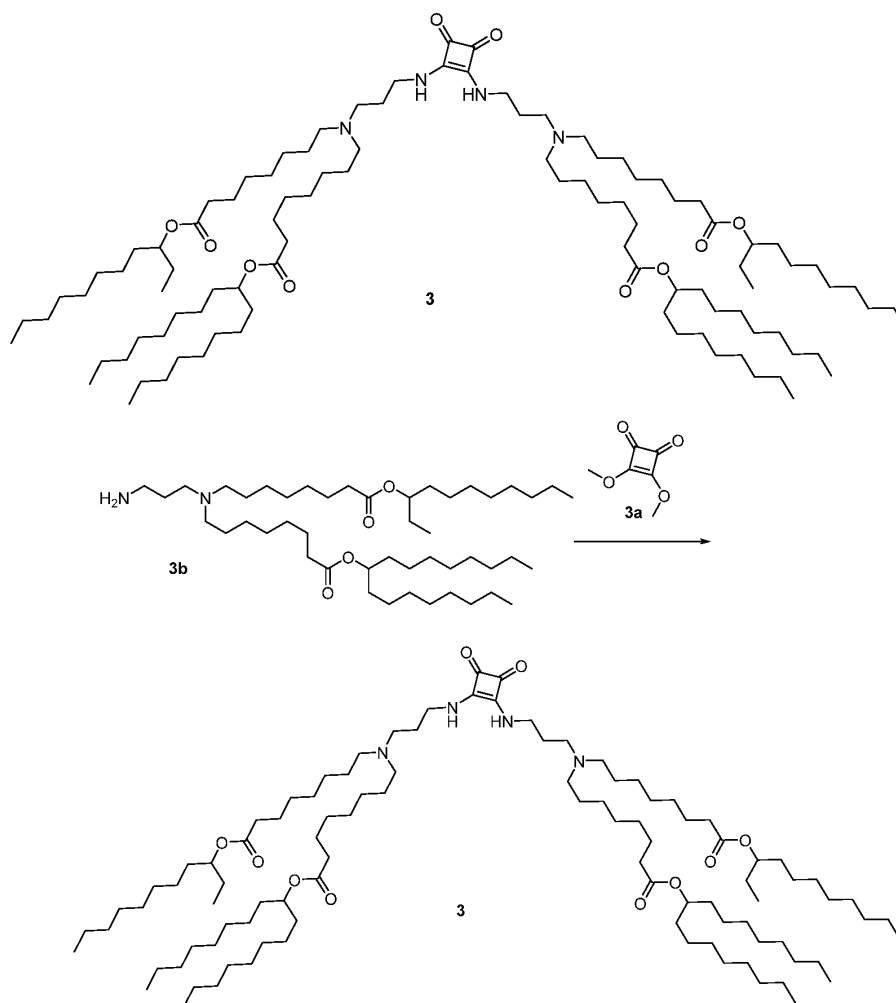
步骤 3:

将化合物 2c (0.25 g, 0.298 mmol) 加入到烧瓶中, 加入化合物 1m (0.042 g, 0.298 mmol), 加入无水乙醇 (5 mL) 室温反应 16 小时, 减压浓缩, 柱层析 (乙腈:

甲醇=0~100%) 纯化, 得到 0.25 g 化合物 2 (收率: 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 4.96~4.90 (m, 1H), 4.89~4.82 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.76~3.67 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28~3.20 (m, 2H), 3.16~2.99 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 2.15~2.04 (m, 2H), 1.83~1.17 (m, 72H), 0.91~0.82 (m, 12H)。

实施例 3 化合物 3 的合成

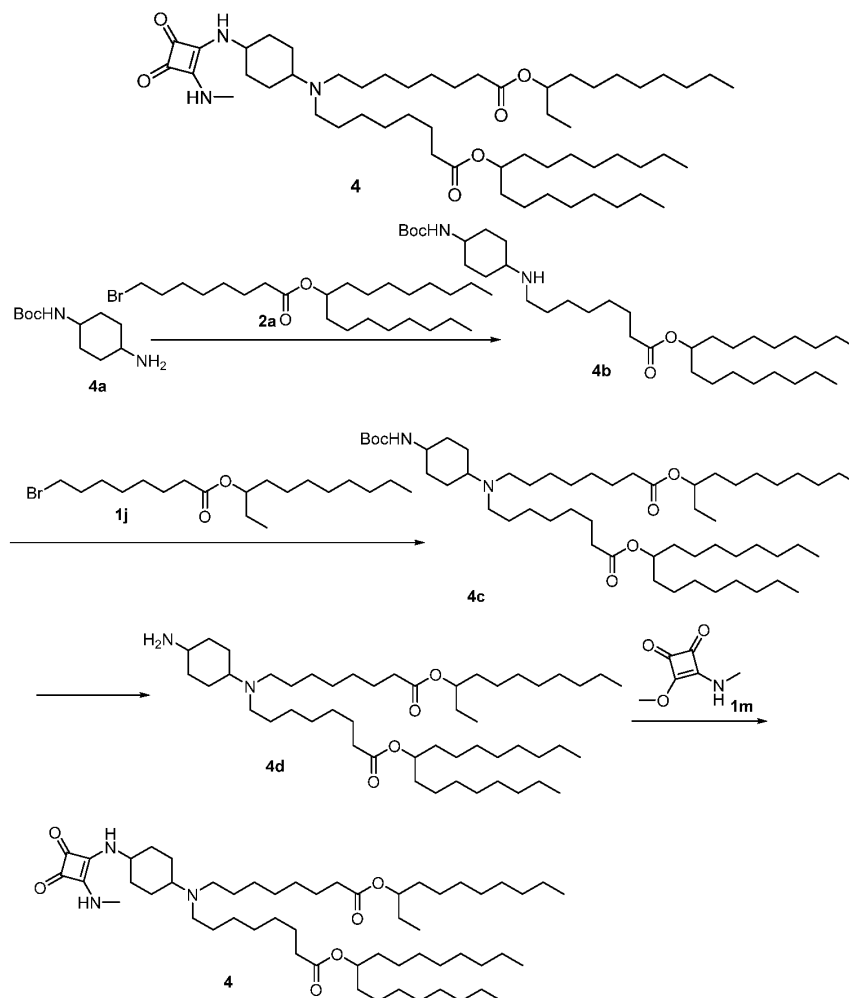


10 将化合物 3b (0.4 g, 0.532 mmol, 采用专利申请 WO2018/170306 方法制备而得)、化合物 3a (37.8 mg, 0.266 mmol, 采用文献方法制备而得, *Organic Syntheses*, 1999, vol. 76, p. 189-189) 加入到烧瓶中, 加入无水乙醇 (18 mL), 氮气保护, 室温反应 16 小时, 减压浓缩, 柱层析 (乙腈: 甲醇=0~100%) 纯化, 得到 0.19 g 化合物 3 (收率: 45%)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (br s, 2H), 4.89~4.77 (m, 4H), 3.73~3.58 (m, 4H), 2.61~2.52 (m, 4H), 2.46~2.36 (m, 8H), 2.32~2.24 (m, 8H), 1.78~1.17 (m, 132H),

0.93~0.79 (m, 24H)。

实施例 4 化合物 4 的合成



5

步骤 1:

将化合物 4a (2.3 g, 10.1 mmol, 购自乐研)、化合物 2a (1.0 g, 2.1 mmol) 加入到烧瓶中, 加入无水乙醇 (60 mL), 氮气保护, 加热反应 18 小时, 停止加热, 冷却到室温, 浓缩, 柱层析 (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 得 0.85 g 化合物 4b (收率:

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.89~4.83 (m, 1H), 4.71~4.33 (m, 1H), 3.71 ~ 3.38 (m, 1H), 2.62~2.41 (m, 3H), 2.29~2.25 (m, 2H), 2.03~1.93 (m, 2H), 1.70~1.10 (m, 54H), 0.89~0.84 (m, 6H)。

步骤 2:

15

将化合物 4b (400 mg, 0.67 mmol)、化合物 1j (254 mg, 0.67 mmol) 加入到烧瓶中, 加入碳酸钾 (371.5 mg, 2.69 mmol)、碘化钾 (123.0 mg, 0.74 mmol), 加

入溶剂无水乙腈和环戊甲醚各 5mL，氮气保护，加热反应基本完全，冷却到室温，过滤，浓缩，柱层析（PE:EA=10:1）纯化，得 211 mg 化合物 4c（收率：35%）。

MS m/z (ESI): 891.7[M+H]⁺。

步骤 3:

5 将化合物 4c（0.211 g，0.237 mmol）溶于无水二氯甲烷（1.5 mL），加入三氟乙酸（1.5 mL）室温反应 4 小时，减压浓缩，柱层析（水：乙腈=35%-95%）纯化，得到 126 mg 化合物 4d（收率：67%）。

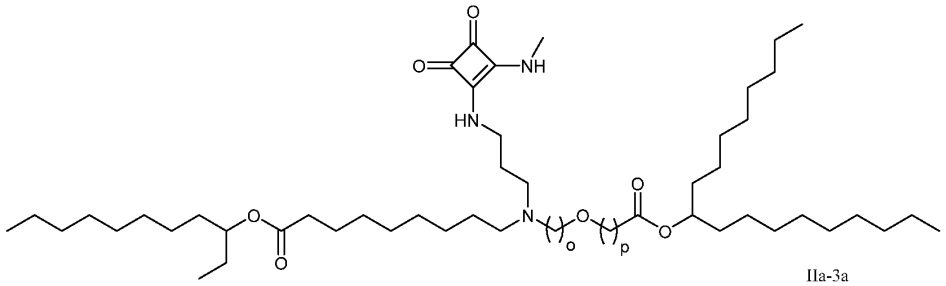
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.89~4.78 (m, 2H), 2.47~2.34(m, 4 H), 2.31~2.24 (m, 4H), 1.68~1.18 (m, 76H), 0.92~0.83 (m, 12H)。

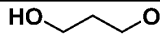
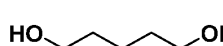
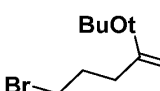
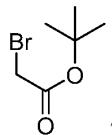
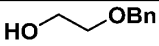
10 步骤 4:

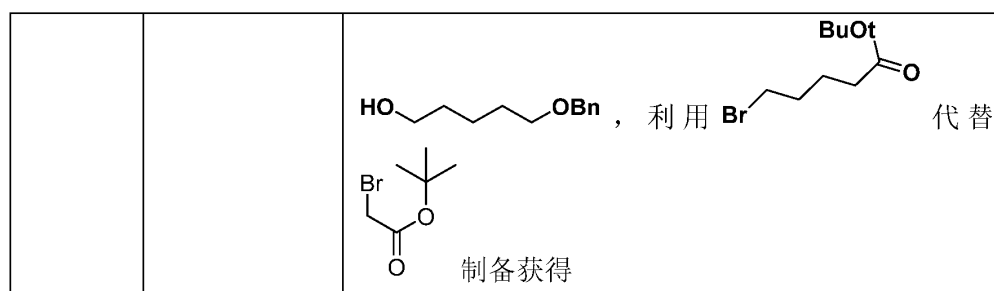
将化合物 4d（81 mg，0.102 mmol）、化合物 1m（29.2 mg，0.206 mmol）加入到烧瓶中，加入无水乙醇（5 mL），体系氮气保护，25-35℃反应，TLC 显示反应完全，减压浓缩，柱层析（水：乙腈=35%-95%）纯化，得到 88 mg 化合物 4（收率：95%）。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.89~4.77 (m, 2H), 2.37~2.28 (m, 3 H), 2.56~2.24 (m, 8 H), 2.15~2.06 (m, 1H), 1.84~1.18 (m, 75H), 0.93~0.81 (m, 12H)。

实施例 5



序号		制备方法
化合物 5	o = 3, p = 3	参照实施例 1 方法，利用  代替  ，利用  代替  制备获得
化合物 6	o = 2, p = 4	参照实施例 1 方法，利用  替



化合物 5:

MS (ESI): m/z 862.68 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.78~4.85 (m, 2H), 3.66~3.68 (m, 2H), 3.42~3.47 (m, 4H), 3.27~3.29 (m, 3H), 2.49~2.54 (m, 4H), 2.36~2.40 (m, 4H), 2.27~2.31 (m, 2H), 1.20~1.80 (m, 62H), 0.85~0.89 (m, 12H)。

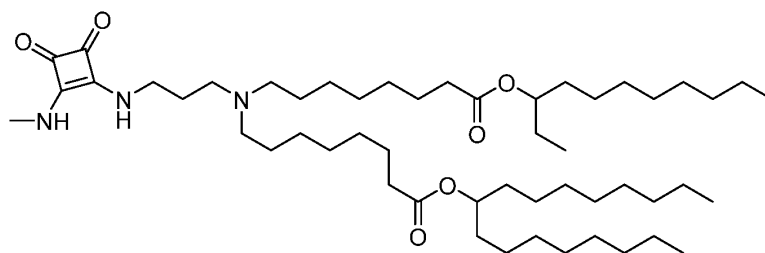
化合物 6:

MS (ESI): m/z 862.68 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.79~4.86 (m, 2H), 3.28~3.58 (m, 9H), 2.60~2.62 (m, 4H), 2.42~2.46 (m, 2H), 2.28~2.34 (m, 4H), 1.20~1.80 (m, 62H), 0.86~0.89 (m, 12H)。

对比例 1

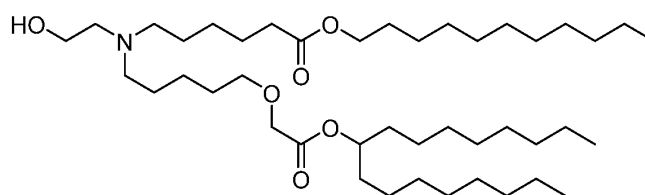
参照 US10392341 中方法制备获得



对比化合物 1

对比例 2

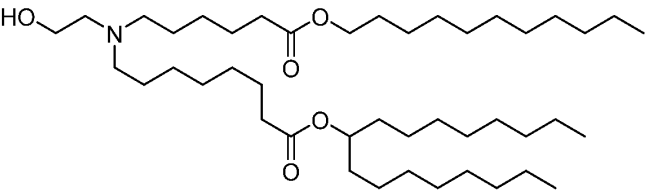
参照 WO2023125738 中方法制备获得



对比化合物 2

对比例 3

参照 US9868692 中方法制备获得



对比化合物 3

实施例 6：脂质纳米颗粒组合物制备

1.1 制备方法

将化合物 1-6 对比化合物 1-3 分别溶于乙醇溶液，分别与溶于乙醇的 DSPC、胆固醇、DMG-PEG 溶液，以 50：10：38.5：1.5 的摩尔比混合配制乙醇脂质溶液。将荧光素酶 mRNA（GenBank 登录号: MN728548.1）溶于 50 mM pH 5 乙酸缓冲液，配制 mRNA 水溶液（0.2 mg/mL）。将乙醇脂质溶液和 mRNA 水溶液通过微流

10 控混合，乙醇相和水相体积比为 1:3，总脂质与 mRNA 的重量比约为 20:1 制备脂质纳米颗粒。在 20 mM Tris pH 7.5 溶液中透析除去乙醇，最后置换到 20 mM Tris pH 7.5，8%蔗糖溶液中冻存，得到包封 mRNA 的脂质纳米颗粒组合物。

1.2 脂质纳米颗粒组合物表征

使用 Malvern Zetasizer Pro，以 173°反向散射检测模式，利用动态光散射检测

15 脂质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，测定脂质体包封率。

表 1

编号	尺寸（nm）	PDI	包封率（%）
化合物 1	69.6	0.08	98
化合物 2	63.3	0.10	99
化合物 3	102.4	0.04	96
化合物 4	64.2	0.10	99
化合物 5	64.4	0.06	98
化合物 6	71.9	0.16	98
对比化合物 1	64.8	0.13	98
对比化合物 2	90.3	0.17	92
对比化合物 3	96.0	0.03	94

20 测试例 1：评估脂质纳米颗粒组合物体内尾静脉注射递送 mRNA 效率和组织分布

6-8 周龄雌性 Balb/c 小鼠，尾静脉注射包封表达荧光素酶的 mRNA（GenBank

登录号:MN728548.1) 脂质纳米颗粒组合物, 剂量为 0.5 mg/kg。分别在给药 24 小时和 48 小时后, 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), 组织拍摄荧光图片, 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, 即反应脂质纳米颗粒体内递送 mRNA 的效率。取 24 小时的小鼠解剖取心、肝、脾、肺、肾, 使用 IVIS 小动物光学活体成像仪器拍摄, 并统计各组织的荧光强度。每个化合物对应的脂质纳米颗粒组合物至少 3 组生物学重复计算平均荧光值强度, 数据见表 2、图 1 和图 2。图 1 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各组织对应的荧光强度。荧光强度的高低代表荧光素酶蛋白表达量的高低, 即表示脂质纳米颗粒组合物体内递送 mRNA 效率的高低和组织分布。图 1 和图 2 中*即统计学 P<0.05, 表现组间具有统计学显著性差异。

以对比化合物 1 和对比化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物为对照, 检测化合物 1、化合物 2、化合物 3 和化合物 4 对应的脂质体纳米颗粒组合物的小鼠体内尾静脉注射的 mRNA 递送效率。

15

表 2

编号	平均荧光强度 (p/s)	
	24 小时	48 小时
化合物 1	7.67E+09	1.11E+09
化合物 2	1.25E+10	1.51E+09
化合物 3	8.22E+09	1.56E+09
化合物 4	6.58E+09	6.61E+08
对比化合物 1	3.98E+09	3.11E+08
对比化合物 2	5.39E+09	2.27E+08

结论: 如表 2、图 1 和图 2 所示荧光强度, 化合物 1-4 组成的脂质纳米颗粒组合物在 24 小时和 48 小时小鼠整体的荧光强度显著高于对比化合物 1 和对比化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物。表明化合物 1 至化合物 4 对应的脂质纳米颗粒及其组合物在体内具有更优的递送效率。

20

如表 3、图 4 所示荧光强度和占比, 即表示蛋白表达在各个器官组织中的蛋白表达量和各组织中的占比, 化合物 2 组成的脂质纳米颗粒组合物在肝脏的荧光强度最高, 占比超过 95%, 表明此类化合物对应的脂质纳米颗粒组合物具有较好的肝靶向能力。

表 3

编号		荧光强度 (p/s)	荧光强度占比 (%)
化合物 2	心	9.52E+05	0.03
	肺	1.39E+07	0.43

	肝	3.12E+09	95.76
	脾	1.20E+08	3.68
	肾	3.48E+06	0.10

测试例 2： 评估脂质纳米颗粒组合物肌肉给药递送 mRNA 效率

6-8 周龄雌性 Balb/C 小鼠，肌肉给药包封表达荧光素酶的 mRNA (GenBank 登录号:MN728548.1) 脂质纳米颗粒，剂量为 0.1 mg/kg。给药 24 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)，组织拍摄荧光图片，并统计各组织的荧光强度。荧光强度的高低代表荧光素酶蛋白的表达量高低。每个化合物对应的脂质纳米颗粒组合物至少 3 组生物学重复计算平均荧光值强度，数据见表 4 和图 5。图 5 中*即统计学 P<0.05，表明组间具有统计学显著性差异。

以对比化合物 1 和对比化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物为对照，检测化合物 1、化合物 2、对应的脂质纳米颗粒组合物的小鼠体内肌肉注射 mRNA 递送效率。

结论：如表 4 和图 5 所示荧光强度，化合物 1 和化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物在小鼠中的荧光强度显著高于对比化合物 1 和对比化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物。表明化合物 1 和化合物 2 对应的脂质纳米颗粒及其组合物具有更优的递送效率。

表 4

编号	平均荧光强度 (p/s)
化合物 1	7.98E+08
化合物 2	6.97E+08
对比化合物 1	1.90E+08
对比化合物 2	2.02E+08

6-8 周龄雌性 BALB/c 腓肠肌部位注射包封有表达肝细胞生长因子的 mRNA (NCBI 登录号:NM_000601.6) 脂质纳米颗粒组合物，剂量为 0.05 mg/kg。6 小时后取注射部位肌肉，经研磨裂解后，使用 ELISA 试剂盒检测肝细胞生长因子蛋白表达量 (ng/mg)，即单位肌肉组织总蛋白量对应的肝细胞生长因子蛋白量。每个化合物对应的脂质纳米颗粒组合物至少 3 组重复计算平均蛋白浓度。

以对比化合物 3 对应的脂质纳米颗粒组合物为对照，检测化合物 1 和 2 对应的脂质纳米颗粒组合物的体内肌肉注射 mRNA 递送效率。相关数据见图 6 和表 5。

图 6 中*即统计学 P<0.05，表现组间具有统计学显著性差异。

表 5

编号	平均蛋白表达量 (ng/mg)
----	-----------------

化合物 1	9.73
化合物 2	8.39
对比化合物 3	3.45

结论：如表 5 和图 6 所示蛋白表达量，化合物 1 和化合物 2 对应的蛋白表达量显著高于对比化合物 3，即表明化合物 1 和化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物体内肌肉注射递送表达肝细胞生长因子的 mRNA 效果显著优于对比化合物 3。化合物 1 同样显著优于化合物 2。表明化合物 1 和化合物 2 对应的脂质纳米颗粒组合物能更高效的在肌肉部位递送 mRNA 并表达蛋白。

测试例 3：评估脂质纳米颗粒组合物体内安全性

外源物质进入哺乳动物机体内会引起先天免疫反应，从而促进细胞因子的产生。这些外源物质进入机体后引起炎症反应，易造成机体的不良反应例如发烧、水肿等。因此通过评估小鼠注射脂质纳米颗粒组合物后血中细胞因子的浓度，例如白介素 6 (IL-6)，来评估脂质纳米颗粒组合物在体内的免疫原性。较低的细胞因子浓度表明脂质纳米颗粒组合物具有更低的免疫原性即更优的生物安全性。

以 0.05 mg/kg 的剂量对 6-8 周龄 BALB/c 雌鼠通过肌肉注射包封表达肝细胞生长因子蛋白的 mRNA 脂质纳米颗粒组合物 6 小时后取注射部位的肌肉组织匀浆。使用小鼠 IL-6 ELISA 试剂盒检测肌肉组织中的 IL-6 浓度，即单位组织蛋白中含有 IL-6 的量 (pg/mg)。每个化合物对应的脂质纳米颗粒组合物至少 3 组生物学重复检测血清中的 IL-6 浓度，计算平均值。

结论：如表 6 和图 7 所示，化合物 1 对应的脂质纳米颗粒组合物在小鼠肌肉组织中的 IL6 浓度显著低于对比化合物 1 和 2。表明包含化合物 1 的脂质纳米颗粒组合物在体内有更低的免疫原性，更好的生物安全性。图 7 中**代表统计学显著差异，P<0.01。

表 6

编号	组织 IL-6 浓度 (pg/mg)
化合物 1	164.2
对比化合物 1	813.1
对比化合物 2	508.1

测试例 4：评估脂质颗粒组合物的冻干

按实施例 1 方法制备脂质纳米颗粒，并将制备好的脂质纳米颗粒超滤置换到含有 20 mM Tris, pH 7.5、8%蔗糖的缓冲液中，得脂质纳米颗粒组合物的冻干制剂溶液。将脂质纳米颗粒组合物的冻干制剂溶液灌装到 2 mL 西林瓶中，0.6 mL/瓶，每瓶中 mRNA 浓度为 0.2 mg/mL。置于冻干机中。分别经过-45℃预冻 3 小时，一次干燥温度-40℃ 30 小时和二次干燥温度 30℃ 10 小时，真空度为 0.05

mmbar。出箱后即为最终的冻干成品。

取冻干成品，加入 0.6 mL 注射用水复溶后分别按照前述方法检测脂质纳米颗粒的粒径和包封率。分别比较脂质纳米颗粒冻干前后的粒径大小。数据如下：

表 7

检测项	化合物 1	化合物 5	化合物 6	对比化合物 2
冻干前粒径（nm）	67.0	64.4	71.9	92.9
冻干复溶粒径（nm）	78.0	92.4	99.4	163.8
冻干后粒径变化率（%）	16.4	43.5	38.2	76.3
冻干前 PDI	0.04	0.10	0.16	0.14
冻干后 PDI	0.08	0.08	0.24	0.16
冻干前包封率（%）	99.5	97.9	98.5	94.0
冻干复溶后包封率（%）	92.4	80.5	84.1	82.0

5 冻干前后化合物 1 对应的脂质纳米颗粒的粒径显著低于对比化合物 2 和化合物 5 和 6。且冻干复溶后的粒径增长显著小于化合物 5、化合物 6 和对比化合物 2。且化合物 1 对应的脂质纳米颗粒的粒径分布（PDI）都小于 0.1，显著低于化合物 5 和 6 及对比化合物 2。表明化合物 1 对应的脂质纳米颗粒的粒径分布更均一，且冻干后仍可保持均一的粒径分布。化合物 1 冻干后复溶检测包封率仍高于

10 90%，而对比化合物 2，化合物 5 和 6 对应的脂质纳米颗粒冻干后复溶包封率显著下降，低于一般包封率质控标准 85%的要求。

 表明化合物 1 对应的脂质纳米颗粒及其组合物可以耐受冻干过程中的冻融和温度变化，适用于冻干工艺。

15 测试例 5：评估脂质纳米颗粒组合物在细胞上的 mRNA 递送效率

 检测化合物 1、化合物 5 和 6 对应的脂质体纳米颗粒组合物的在细胞中递送 mRNA 后的蛋白表达量

 将 HEK 293 细胞接种到 96 孔板培养过夜，待细胞密度达到 80%以上，将包封荧光素酶 mRNA（GenBank 登录号: MN728548.1）的脂质纳米颗粒组合物溶液

20 加入到细胞板孔培养基中，mRNA 剂量为 100 ng/孔。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，代表荧光素酶蛋白的表达量，强光强度越高即蛋白表达量越高。每个化合物对应的脂质纳米颗粒至少 3 组重复计算平均荧光值强度。

表 8

编号	平均荧光强度
化合物 1	2.23E+07

化合物 5	1.56E+07
化合物 6	1.71E+07

结论：如表和图 8 所示荧光强度，化合物 1 组成的脂质纳米颗粒组合物表达量显著高于化合物 5 和化合物 6，表明化合物 1 具有更优的递送效率。

图 8 中***代表统计学显著差异， $P<0.001$ 。

将 HuH-7 细胞（人肝癌细胞）接种到 96 孔板培养过夜，待细胞密度达到 80% 以上，将包封荧光素酶 mRNA（GenBank 登录号: MN728548.1）的脂质纳米颗粒组合物溶液加入到细胞板孔培养基中，mRNA 剂量为 100 ng/孔。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，代表荧光素酶蛋白的表达量，强光强度越高即蛋白表达量越高。每个化合物对应的脂质纳米颗粒组合物至少 3 组重复计算平均荧光值强度。

表 9

编号	平均荧光强度
化合物 1	6.48E+07
化合物 5	4.54E+07
化合物 6	5.19E+07
对比化合物 1	4.18E+07

结论：如表 9 和图 9 所示荧光强度，化合物 1 组成的脂质纳米颗粒组合物表达量显著高于化合物 5、化合物 6 和对比化合物 1，表明化合物 1 具有更优的递送效率。化合物 5 组成的脂质纳米颗粒组合物表达量与对比化合物 1 无显著性差异。

图 9 中**表示统计学 $P<0.01$ ，***表示统计学 $P<0.001$ ，及表明组间具有统计学显著差异。

测试例 6：评估脂质纳米颗粒组合物体内尾静脉注射递送 mRNA 效率

6-8 周龄雌性 Balb/c 小鼠，尾静脉注射包封表达荧光素酶的 mRNA（GenBank 登录号: MN728548.1）脂质纳米颗粒组合物，剂量为 0.5 mg/kg。分别在给药 24 小时和 48 小时后，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），组织拍摄荧光图片，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，即反应脂质纳米颗粒体内递送 mRNA 的效率。每个化合物对应的脂质纳米颗粒组合物至少 3 组生物学重复计算平均荧光值强度，数据见表 10、图 10 和图 11。图 10 和图 11 中荧光强度即 IVIS 小动物光学活体成像仪拍摄统计的小鼠各组织对应的荧光强度。荧光强度的高低代表荧光素酶蛋白表达量的高低，即表示脂质纳米颗粒组合物体内递送 mRNA 效率的高低和组织分布。

图 10 和图 11 中*即统计学 $P<0.05$ ，表现组间具有统计学显著性差异。ns 即统

计学 $P \geq 0.05$ ，表现组间具无统计学显著性差异

以对比化合物 1 对应的脂质纳米颗粒组合物为对照，检测化合物 5 和化合物 6 对应的脂质体纳米颗粒组合物的小鼠体内尾静脉注射的 mRNA 递送效率。

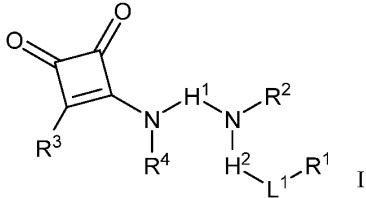
表 10

编号	平均荧光强度（p/s）	
	24 h	48 h
化合物 5	5.25E+08	7.26E+07
化合物 6	1.27E+09	1.31E+08
对比化合物 1	2.02E+09	2.84E+08

5 结论：如表 10、图 10 和图 11 所示荧光强度，化合物 5 组成的脂质纳米颗粒组合物在 24 小时和 48 小时小鼠整体的荧光强度显著低于对比化合物 1 对应的脂质纳米颗粒组合物。

权利要求书

1. 式 I 所示化合物或其盐，



- 5 其中，H¹ 选自 C₁₋₁₂ 亚烷基、C₂₋₁₂ 亚烯基、C₃₋₈ 亚环烷基或 C₃₋₈ 亚环烯基；
H² 选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 亚杂烷基；
条件是，当 H² 为 C₁₋₁₂ 亚烷基时，H¹ 选自 C₃₋₈ 亚环烷基或 C₃₋₈ 亚环烯基；
R¹ 选自 C₁₋₂₄ 烷基或 C₂₋₂₄ 烯基；
R² 选自 C₁₋₂₄ 烷基、C₁₋₂₄ 烯基或 -R^b-L²-R^c；
10 L¹ 或 L² 各自独立地选自 -C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-OC(O)O-、-O-、-S(O)_q-、
-S-S-、-C(O)S-、-SC(O)-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、
-OC(O)NR^a-、-P(O)(OR^a)-或键，R^a 选自氢或 C₁₋₆ 烷基，q 选自 0、1 或 2；
R^b 选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₂₋₁₂ 亚烯基；
R^c 选自 C₁₋₂₄ 烷基或 C₂₋₂₄ 烯基；
15 R³ 选自烷胺基或环烷胺基；
R⁴ 选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

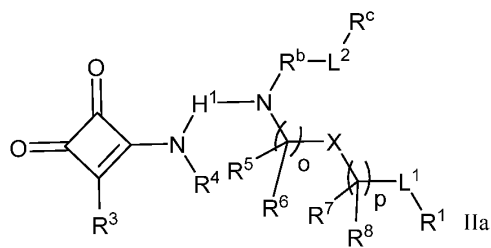
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中 H² 为 C₁₋₁₂ 亚杂烷基，优选 C₂₋₉ 亚杂烷基。

20 3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其盐，其中 R³ 为烷胺基，优选甲胺基或二甲胺基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其盐，其中 R¹ 为 C₂₋₂₄ 烷基，优选 C₄₋₁₈ 烷基；或者 R¹ 为 C₂₋₂₄ 烯基，优选 C₄₋₁₈ 烯基。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其盐，其中 R² 为 -R^b-L²-R^c，R^b、L² 和 R^c 如权利要求 1 中定义。

30 6. 根据权利要求 1 或 5 所述的化合物或其盐，其中式 I 所示化合物为式 IIa 所示化合物



，其中 X 为 -N(R^d)- 或 -O-，o 选自 1-11

之间整数，p 选自 1-5 之间整数，且 o+p 不大于 12，R^d 选自氢或 C₁₋₆ 烷基，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 各自独立地选自氢、卤素、羟基或 C₁₋₆ 烷基，L¹、L²、H¹、R¹、R³、R⁴、R^b 和 R^c 如权利要求 1 中定义。

5

7. 根据权利要求 6 所述的化合物或其盐，其中 p 选自 1 或 2。

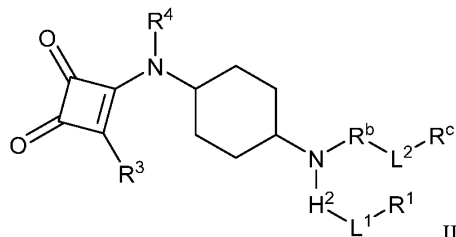
8. 根据权利要求 6 所述的化合物或其盐，其中 o 选自 4-7 之间整数，例如 5 或 6。

10

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其盐，其中 H¹ 为 C₁₋₁₂ 亚烷基，优选 C₃₋₈ 亚烷基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中 H¹ 选自 C₃₋₈ 亚环烷基，优选式 I 所示化合物为式 IIb 所示化合物

15



IIb，其中 L¹、L²、H²、R¹、R³、R⁴、R^b 和

R^c 如权利要求 1 中定义。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的化合物或其盐，其中 L¹ 或 L² 各自独立地选自 -C(O)O-、-OC(O)- 或键。

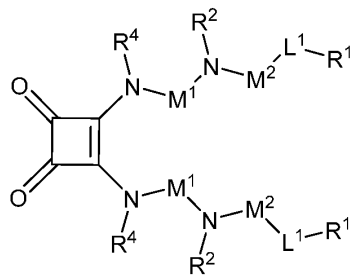
20

12. 根据权利要求 1、6 或 10 所述的化合物或其盐，其中 R^b 为 C₁₋₁₂ 亚烷基。

13. 根据权利要求 1、6 或 10 所述的化合物或其盐，其中 R^c 为 C₁₋₂₄ 烷基。

25

14. 式 A 所示化合物或其盐



A，其中 M¹ 各自独立地选自 C₁₋₁₂ 亚烷基、C₂₋₁₂ 亚烯基、C₃₋₈ 亚环烷基或 C₃₋₈ 亚环烯基；

M² 各自独立地选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 亚杂烷基；

R¹ 各自独立地选自 C₁₋₂₄ 烷基或 C₂₋₂₄ 烯基；

5 R² 各自独立地选自 C₁₋₂₄ 烷基、C₁₋₂₄ 烯基或 -R^b-L²-R^c；

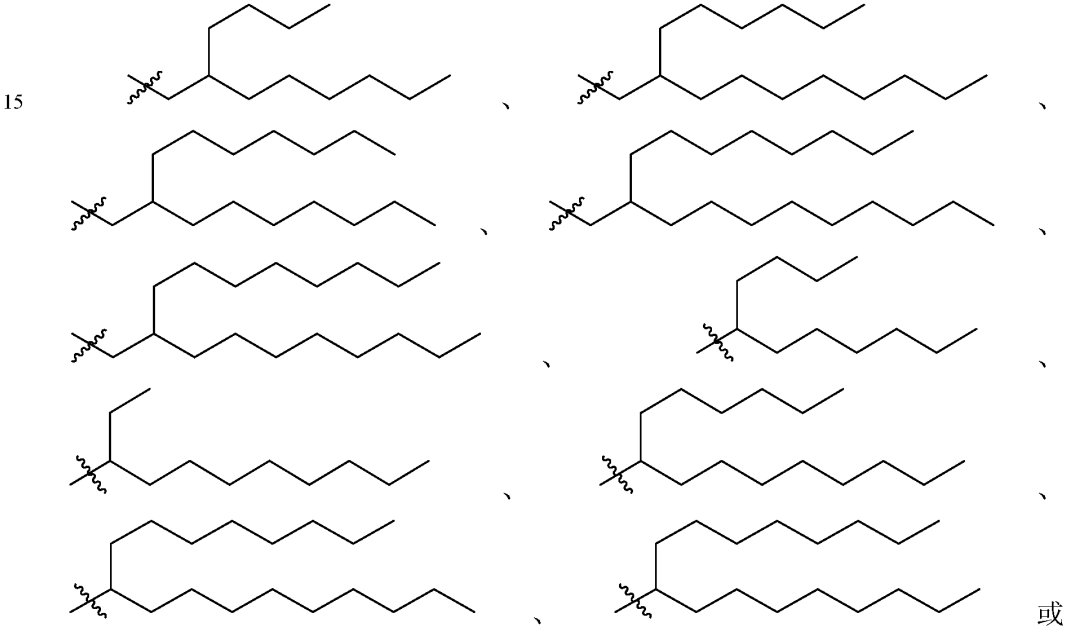
L¹ 或 L² 各自独立地选自 -C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-、-OC(O)O-、-O-、-S(O)_q-、-S-S-、-C(O)S-、-SC(O)-、-NR^aC(O)-、-C(O)NR^a-、-NR^aC(O)NR^a-、-NR^aC(O)O-、-OC(O)NR^a-、-P(O)(OR^a)或键，R^a 选自氢或 C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基，q 选自 0、1 或 2；

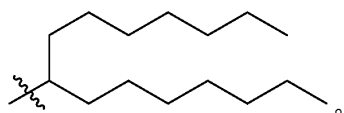
10 R^b 各自独立地选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₂₋₁₂ 亚烯基；

R^c 各自独立地选自 C₁₋₂₄ 烷基或 C₂₋₂₄ 烯基；

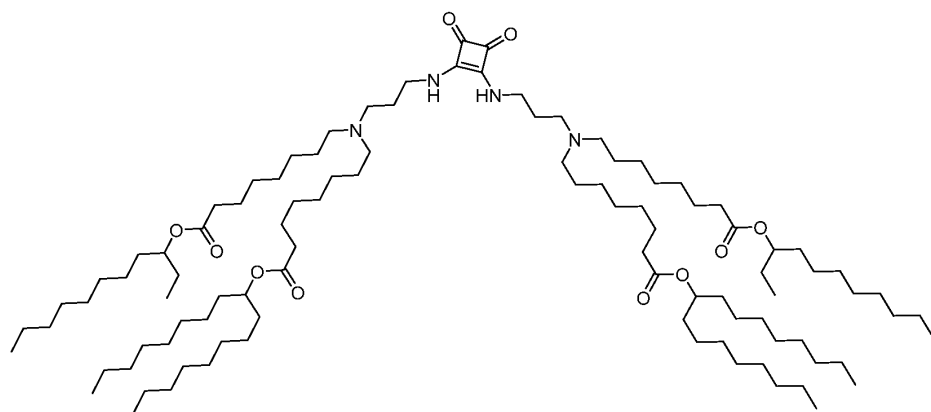
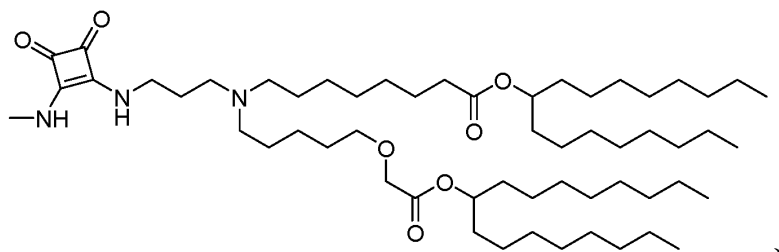
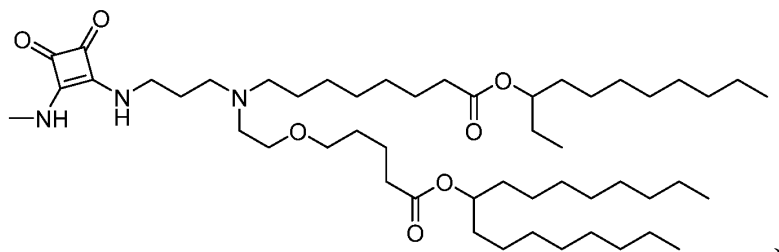
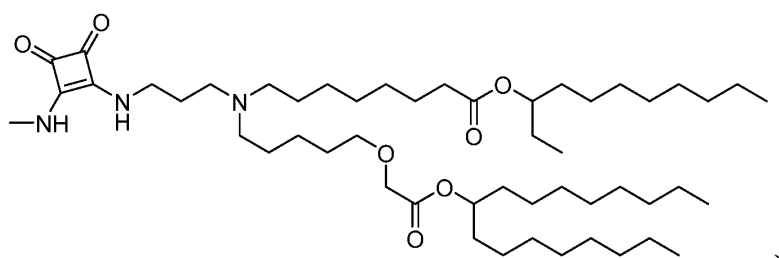
R⁴ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基。

15. 根据权利要求 1-14 任一项所述的化合物或其盐，其中 R¹ 或 R^c 选自：

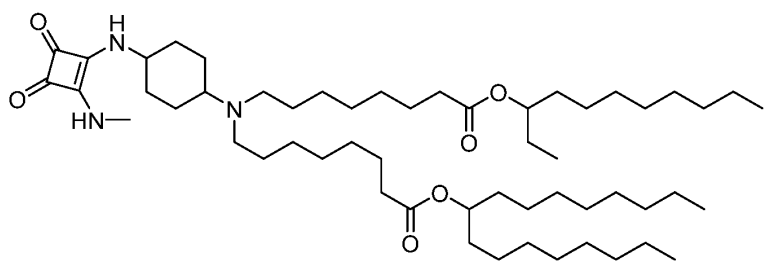




16. 根据权利要求 1 或权利要求 14 所述的化合物或其盐，其中式 I 所示化合物选自：



或



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

5 18. 一种脂质颗粒，其包含根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物或其盐或其同位素取代物，进一步其包含活性剂，所述活性剂优选多核苷酸或核酸，例如 DNA、siRNA 或 mRNA。

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

20. 根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物或其盐、或根据权利要求 17 所述的同位素取代物、或根据权利要求 18 所述的脂质颗粒、或根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗癌症、感染、自身免疫疾病、神经退行性
15 疾病和炎症的药物中的用途。