

可离子化脂质分子及其制备方法和应用

5 技术领域

本发明涉及可离子化脂质分子及其制备方法和应用。

背景技术

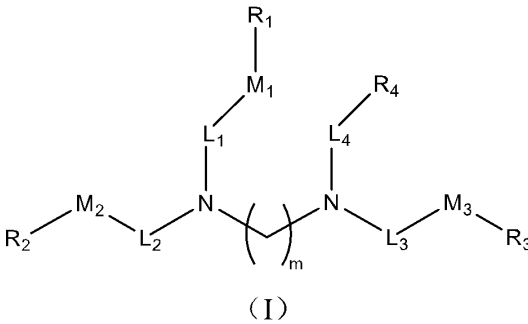
核酸药物主要包含反义核酸，小干扰核酸，微小核酸，信使核酸和 CRISPER 系
10 统。这些核酸药物可以通过多种不同的方式对人类基因的功能进行有效的调节控制，
从而达到治疗效果。但是与传统的小分子相比，核酸药物普遍分子量都很大，而且
带有很强的负电荷几乎无法穿透细胞膜进入细胞内发挥作用。并且核酸极易受到各
种核酸酶的影响出现降解而失去功能。

可离子化脂质分子的成功应用快速推进了核酸药物走向临床应用，Onpattro 作
15 为首款 siRNA 药物，利用 DLin-MC3-DMA 作为递送用可离子化脂质体导入肝脏细
胞用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hATTR，家族性淀粉样多发性神经病变）
引起的神经损伤。Moderna 与 BioNTech/Pfizer 分别使用 SM-102 和 ALC-0315 开发
了两种新冠疫苗，有效的应对了 2019 年初的新冠疫情。一般而言核酸药物需要由四
种组分组成：可离子化脂质，磷脂，胆固醇，PEG。其中可离子化脂质在核酸分子
20 递送进入细胞并释放在细胞质当中发挥功能的这一过程发挥了最为重要的作用。截
止目前多种可离子化脂质分子已经被开发出来，并通过结构修饰和配方优化等方式
实现了多种多样的递送功能。但是，仍然需要改进的用于核酸递送的可离子化脂质
分子。

25 发明内容

本发明针对现有技术的不足，提供一种可用于递送基因至细胞中的递送载体及
其制备方法和用途。

本发明第一个方面提供一种可离子化脂质分子，所述可离子化脂质分子为化学
式 I 所示的化合物、或其立体异构体、或其互变异构体、或其药学上可接受的盐、
30 前药或其溶剂合物：



式中：

5 L₁、L₂、L₃ 各自独立选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基和任选取代的亚炔基；

M₁、M₂、M₃ 各自独立选自 -C(O)O-、-OC(O)-；

R₁、R₂、R₃ 各自独立选自任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

L₄ 选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基和任选取代的亚炔基；

R₄ 为 -OR₅，R₅ 选自 H、任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

10 m 为 3-6 的整数。

本发明第二方面提供一种脂质纳米颗粒，所述脂质纳米颗粒含有式 I 所示的可电离的脂质化合物。

本发明第三方面提供一种组合物，所述组合物含有式 I 所示的可电离的脂质化合物，或含有所述脂质纳米颗粒。

15 本发明第四方面提供一种治疗或预防对象的疾病或病症的方法，所述方法包括给予本发明任一实施方案所述的含有治疗剂或活性剂的脂质纳米颗粒或本文任一实施方案所述的药物组合物。

本发明第五方面提供本发明任一实施方案所述的式 I 化合物在制备脂质纳米颗粒或药物组合物中的应用。

20 本发明的可离子化脂质分子，可以实现对 ASO、siRNA、miRNA、mRNA、saRNA、sgRNA 等多种形式的核酸药物的有效递送，使不同的核酸分子可以进入细胞内部发挥功能从而达到治疗效果。

附图说明

25 图 1 是阳参 1 的分子结构。

图 2 是小鼠肌肉注射 6 小时的荧光强度照片。

- 图 3 是小鼠静脉注射 6 小时的荧光强度照片。
- 图 4 是小鼠肌肉注射 24 小时的荧光强度照片。
- 图 5 是小鼠静脉注射 24 小时的荧光强度照片。
- 图 6 是小鼠静脉注射 6 小时、24 小时的全身荧光强度数值。
- 5 图 7 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的全身荧光强度数值。
- 图 8 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的注射部位荧光强度数值。
- 图 9 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的肝腹部荧光强度数值。
- 图 10 是小鼠肌肉注射 6 小时的荧光强度照片。
- 图 11 是小鼠肌肉注射 24 小时的荧光强度照片。
- 10 图 12 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的全身荧光强度数值。
- 图 13 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的注射部位荧光强度数值。
- 图 14 是小鼠肌肉注射 6 小时的荧光强度照片。
- 图 15 是小鼠肌肉注射 24 小时的荧光强度照片。
- 图 16 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的全身荧光强度数值。
- 15 图 17 是小鼠肌肉注射 6 小时、24 小时的注射部位荧光强度数值。

具体实施方式

应理解，在本发明范围中，本发明的上述各技术特征和在下文（如实施例）中具体描述的各技术特征之间都可以相互组合，从而构成优选的技术方案。

20 I. 术语

除非另外指明，本文所用的以下术语具有以下含义：

本文所用“包括”和“包含”等以开放和包括性含义来解释，除非上下文另外要求，否则在整个说明书和权利要求书中表示“包括但不限于”。

25 本发明中，对提及“一个实施方案”的引用意指结合该实施方案描述的特定特征、结构或特性被包括在本发明的至少一个实施方案中。因此，在整个本说明书的不同地方各处出现的短语“在一个或多个实施方案中”不一定都指的同一实施方案。此外，可以在一个或多个实施方案中以任何适合的方式组合特定的特征、结构或特性。

30 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的相同含义。如说明书和权利要求书中所使用的，单数形式“一

个/一种”、“该”和“所述”包括复数指代物，除非上下文另外明确指出。

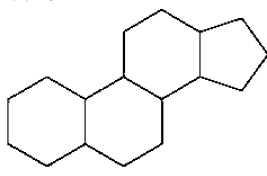
活性剂或治疗剂如治疗性核酸的“有效量”或“治疗有效量”是足以产生期望效果（如与在不存在核酸的情况下检测到的正常表达水平相比靶序列表达的增加或抑制）的量。

5 本文所述的“核酸”指呈单链或双链形式的含有至少两种脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸的聚合物，包括 DNA、RNA 及其杂交物。DNA 可以呈反义分子、质粒 DNA、cDNA、PCR 产物或载体的形式。RNA 可以呈小发夹 RNA（shRNA）、信使 RNA（mRNA）、反义 RNA、小干扰 RNA（siRNA）、微小 RNA（miRNA）、自复制 RNA（saRNA）、小向导 RNA（sgRNA）、多价 RNA、Dicer 底物 RNA 或病毒 RNA（vRNA）及其组合的形式。

10 本文所述的“基因”指核酸（如 DNA 或 RNA）序列，其包含产生多肽或前体多肽所必需的部分长度或整个长度的编码序列。

15 本文所述的“脂质”是指一组有机化合物，其包括但不限于脂肪酸的酯，并且通常以难溶于水但可溶于许多有机溶剂为特征。它们通常被分为至少三类：（1）“简单脂质”，包括脂肪和油以及蜡；（2）“复合脂质”，包括磷脂和糖脂；以及（3）“衍生脂质”，如类固醇。

“类固醇”是包含以下碳骨架的化合物：



类固醇的非限制实例包括胆固醇等。

20 “胆固醇衍生物”可以是本领域周知的用于制备脂质纳米颗粒的胆固醇衍生物，示例性的胆固醇衍生物包括为通常使用的胆固醇，CAS：57-88-5。

25 本文所述的“聚合物缀合的脂质”指包含脂质部分和聚合物部分的分子。聚合物缀合的脂质的实例是聚乙二醇（PEG）化脂质。术语“聚乙二醇化脂质”是指包含脂质部分和聚乙二醇部分的分子。聚乙二醇化脂质在本领域中是已知的，包括 1-（单甲氧基-聚乙二醇）-2,3-二肉豆蔻酰甘油（PEG-DMG）、PEG-DAG（二酰甘油）、PEG-PE（磷脂酰乙醇胺）、PEG-S-DAG、PEG-DSPE（-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺）、PEG-cer（神经酰胺）和 PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯等。在本发明优选的实施方案中，聚合物缀合的脂质为 PEG2000-DMG。

本文所述的“中性脂质”指在选定的 pH 下以不带电或中性的两性离子形式存在的脂质物质。在生理 pH 下，此类脂质包括但不限于：磷脂酰胆碱如 1,2-二硬脂酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DSPC)、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DMPC)、1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(POPC)、1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC)，磷脂酰乙醇胺如 1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺(DOPE)，鞘磷脂(SM)和神经酰胺。中性脂质可以是合成的或天然来源的。

本文所述的“脂质纳米颗粒”指具有至少一个纳米量级尺寸的颗粒(如 1-1000nm)。脂质纳米颗粒可被包含在制剂中，用于将活性剂或治疗剂(如核酸)递送至目标靶部位(如细胞、组织(如肿瘤组织等患病组织)、器官)。在一些实施方案中，本发明的脂质纳米颗粒包含核酸。此类脂质纳米颗粒通常包含一种或多种本发明的式 I 化合物、一种或多种辅助脂质分子、一种或多种胆固醇或胆固醇衍生物和/或一种或多种聚合物缀合的脂质分子。所述辅助脂质分子可以是一种或多种中性脂质分子。活性剂或治疗剂可被封装在脂质纳米颗粒的脂质部分中或者由脂质纳米颗粒的一些或所有脂质部分包封的水性空间中，从而保护其免于酶促降解，或不会产生由宿主有机体或细胞的机制诱导的其他不期望的作用，如不良免疫应答。

本领域周知，脂质纳米颗粒的平均直径可为约 30nm 至约 200nm、30nm 至约 150nm、约 40nm 至约 150nm、约 50nm 至约 150nm、约 60nm 至约 130nm、约 70nm 至约 110nm、约 70nm 至约 100nm、约 80nm 至约 100nm、约 90nm 至约 100nm、约 70nm 至约 90nm、约 80nm 至约 90nm、约 70nm 至约 80nm、或约 30nm、约 35nm、约 40nm、约 45nm、约 50nm、约 55nm、约 60nm、约 65nm、约 70nm、约 75nm、约 80nm、约 85nm、约 90nm、约 95nm、约 100nm、约 105nm、约 110nm、约 115nm、约 120nm、约 125nm、约 130nm、约 135nm、约 140nm、约 145nm 或约 150nm，并且脂质纳米颗粒基本上是无毒的。在某些实施方案中，当在脂质纳米颗粒中存在时，核酸在水性溶液中对核酸酶的降解具有抗性。包含核酸的脂质纳米颗粒及其制备方法为现有技术已知，例如可参见 CN102712935A 或相关专利等，其全部公开内容出于所有目的通过引用整体并入本文。

本发明的脂质纳米颗粒的形态没有特殊限定，但作为例如在水性溶剂中分散有本发明的可电离脂质的形态，可列举单层脂质体、多层脂质体、或不特定的层状结构体等。

本文中，“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”指-OH 基团。

“羰基”指-C(=O)-基团。

“羧基”指-COOH。

5 “硝基”指-NO₂。

“氰基”指-CN。

“氨基”指-NH₂。

“烷基”指含有例如 1-24 个、1-18 个、1-15 个、1-12 个、3-10 个或 1-8 个碳原子的直链或支链的饱和脂肪烃基团，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、庚基、
10 十一烷基、十三烷基、十五烷基、十七烷基、二十一烷基、二十三烷基、甲基十五烷基、己基壬基等，并且烷基通过单键与分子的其余部分连接。

“亚烷基”为具有例如 1-24 个、1-18 个、1-15 个、1-12 个、3-10 个或 1-8 个碳原子且具有通过从母体烷烃的同一或两个不同碳原子上除去两个氢原子得到的两个单价基团中心的饱和、支链或直链烃基，如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、
15 -CH₂CH₂CH₂CH₂-和-CH₂CH(CH₃)CH₂-等。

“烷氧基”是指烷基-O-，所述烷基如本文所定义。示例性的烷氧基包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。亚烷基氧基指一端连接有 O 的亚烷基。亚烷基如本文所定义。示例性的亚烷氧基如-CH₂CH₂-O-。

“烷氧基羰基”是指在烷氧基的氧上连接有羰基的基团，如 CH₃OC(=O)-、
20 CH₃CH₂OC(=O)-等。

“烷基亚硫酸基”指烷基-S(=O)-基团。

“烯基”是指含有例如 2-24、2-18 个、2-15 个、2-12 个、3-10 个或 2-8 个碳原子的直链或支链的脂肪烃基团，其含有一个或多个不饱和碳-碳双键，例如乙烯基、丙烯基、十三碳烯基、十四碳二烯基、十八碳三烯基等，并且通过单键与分子的其
25 余部分连接。

“亚烯基”指二价直链或支链链烯基，碳原子数通常为 2-24、2-18 个、2-15 个、2-12 个、3-10 个或 2-8 个，其含有一个或多个不饱和碳碳双键，并通过两个单键与分子的其余部分连接。示例性的亚烯基可以是-CHCH=CHCH-。

“环烯基”指含有三到十个环碳原子的不饱和环状烯基。

30 “炔基”指含有 2-24、2-18 个、2-15 个、2-12 个、3-10 个或 2-8 个碳原子的直

链或支链的脂肪烃基团，其含有一个或多个不饱和碳碳三键，例如乙炔基、丙炔基等，并且通过单键与分子的其余部分连接。

“环炔基”指含有三到十个环碳原子的不饱和环状炔基。

“亚炔基”指二价直链或支链炔基，碳原子数通常为 3-24、3-18 个、3-15 个、3-12 个、3-10 个或 3-8 个，其含有一个或多个不饱和碳碳三键，并通过两个单键与分子的其余部分连接。示例性的亚链烯基可以是 $-\text{CHC}\equiv\text{CCH}-$ 。

“酰基”指烷基-C(O)-基团，如乙酰基、丙酰基等。

“芳基”指包含氢、6至18个碳原子（优选6-14个碳原子）和至少一个芳香族环的碳环系统基团。芳基可以是单环、双环、三环或四环环系统，其可以包括稠合或桥接的环系统。芳基包括但不限于源自醋蒽烯、蒾、醋菲烯、蒽、萹、苯、茈蒽、茈、不对称引达省、对称引达省、茈满、茈、茈、非那烯、菲、七曜烯、茈以及三亚苯的芳基基团。

“芳氧基”指-OR, R 为芳基。

“碳环基”指仅由碳和氢原子组成的稳定的饱和或不饱和的非芳香族单环或多环烷基，其环碳原子数可为 3-18 个。碳环基可包括具有 3 至 18 个碳原子的稠合或桥接环系统，是饱和的并且通过单键与分子的其余部分连接。在一些实施方案中，碳环基为环烷基，代表性的环烷基包括但不限于具有三至十五个碳原子(C₃-C₁₅ 环烷基)、三至十个碳原子(C₃-C₁₀ 环烷基)、三至八个碳原子(C₃-C₈ 环烷基)、三至六个碳原子(C₃-C₆ 环烷基)、三至五个碳原子(C₃-C₅ 环烷基)或三至四个碳原子(C₃-C₄ 环烷基)的环烷基。单环状环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环状环烷基包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢萘、反式十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷以及 7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。优选实施方式中，环烷基为 3-8 元环烷基，如环丙基、环戊基和环己基等。

“杂环基”指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系。杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与化合物的其余部分连接。杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的

稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、
5 四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吲哚基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

“杂芳基”指环内具有 1 至 15 个碳原子（优选具有 1 至 10 个碳原子）和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。杂芳基可为单环、双环、
10 三环或更多环的环体系。杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、
15 苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萘基、萘啶基、喹噁啉基、蝶啶基、咔唑基、咔啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噌啉基、喹唑啉基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萘并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、
20 [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

本文中，当某个基团被“任选取代”时，其可任选地被 1-5 个取代基取代，所述取代基可选自：烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环基。
25 作为取代基的这些芳基、杂芳基、环烷基和杂环基各自可任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氰基、硝基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基等基团取代。应理解，取代基的数量受化合物的分子结构的影响。例如，当取代基为芳基、杂芳基、环烷基或杂环基时，取代基的数量通常为 1 个；
30 当取代基为卤素时，根据被取代的基团的链长或环碳原子的数量，卤素原子的数量

可以为 2-5 个。

本文中，“可电离脂质化合物”是指在特定 pH 值或 pH 范围内以带电形式存在的脂质化合物，包括带正电或带负电，优选为带正电脂质化合物（即阳离子脂质化合物）。特定的 pH 值或 pH 范围指脂质化合物的保存或预期使用环境的 pH 值或 pH 范围，包括但不限于生理 pH。

本文中，“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”指保留了游离碱的生物效力和性能，并且与无机酸或有机酸形成的盐。所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等。所述有机酸包括乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸和十一碳烯酸等。

“药学上可接受的碱加成盐”指保留了游离酸的生物效力和性能的那些盐。这些盐是通过将无机碱或有机碱加到游离酸中来制备的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐，取代的胺，其包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿诺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苯那明、苄星、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

本文中，“药物组合物”指含有药物活性成分和本发明式 I 化合物的制剂。药物组合物中通常含有治疗有效量的治疗剂或活性剂，即所述治疗剂或活性剂。“治

疗有效量”指当施用至哺乳动物优选人时足以在哺乳动物中实现治疗的量。构成“治疗有效量”的治疗剂或活性剂的量将根据所用的治疗剂或活性剂、病况及其严重程度、施用方式和待治疗哺乳动物的年龄而变化，但是可以由本领域的普通技术人员根据自己的知识和本公开内容常规确定。

5 本文所述的“药学上可接受的载体或赋形剂”包括但不限于已被 FDA 或 NMPA 批准对于用于人类或家养动物是可接受的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、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。

10 本文所述的“治疗”涵盖在患有目标疾病或病况的哺乳动物，优选人中针对目标疾病或病况的治疗，并且包括：

（1）预防该疾病或病况在哺乳动物中发生，特别是当此类哺乳动物易患该病况但尚未被诊断为患有该病况时；

（2）抑制该疾病或病况，即阻止其发展；

（3）减轻该疾病或病况，即导致该疾病或病况消退；或者

15 （4）缓解由该疾病或病况引起的症状，即缓解疼痛而不解决潜在的疾病或病况。

本文中，“疾病”和“病况”可以互换使用，或可以不同，因为特定的疾病或病况可能没有已知的病原体（使得病因尚未查明），因此其尚未被确认为疾病而仅被视为不期望的状况或综合征，其中临床医生已鉴定出或多或少特定的症状组。

20 本文中，“哺乳动物”包括人以及家养动物如实验室动物和家庭宠物（如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔）和非家养动物（如野生动物等）。

式 I 化合物或者其药学上可接受的盐可包含一个或多个不对称中心，因此可产生对映异构体、非对映异构体和可就绝对立体化学而言被定义为（R）-或（S）-或为（D）-或（L）-（对于氨基酸）的其他立体异构体形式。本发明包括所有此类可能的异构体，以及它们的外消旋和光学纯的形式。光学活性的（+）和（-）、（R）-和（S）-、或（D）-和（L）-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或者使用常规技术例如色谱和分步结晶拆分。用于制备/分离单独对映异构体的常规技术包括由适合的光学纯前体进行手性合成或使用例如手性高压液相色谱（HPLC）拆分外消旋物（或盐或衍生物的外消旋物）。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他任何不对称中心时，并且除非另有说明，该化合物旨在包括 E 和 Z 几何异构体。同样

25

30

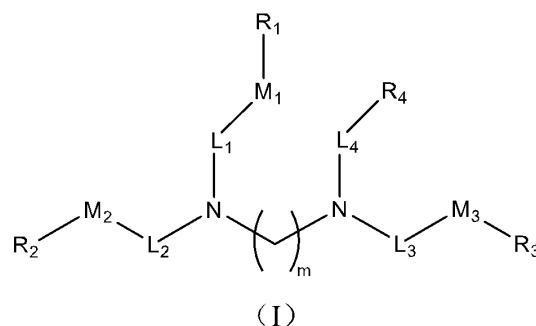
地，也旨在包括所有互变异构体形式。

“立体异构体”指由相同的键键合的相同原子组成，但具有不同三维结构的化合物，其不可互变。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，所述对映异构体指分子互为不可重叠的(nonsuperimposable)镜像的两个立体异构体。

“互变异构体”指质子从分子的一个原子转移至同一分子的另一个原子。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

II. 可离子化脂质分子

本文所述的可离子化脂质分子具有下式 I 所示的结构式：



式中， L_1 、 L_2 、 L_3 各自独立选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基和任选取代的亚炔基； M_1 、 M_2 、 M_3 各自独立选自 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ ； R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立选自任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基； L_4 选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基和任选取代的亚炔基； R_4 为 $-OR_5$ ； R_5 选自H、任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基； m 为3-6的整数。

本文也包括化学式 I 所示化合物的立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药以及溶剂合物。

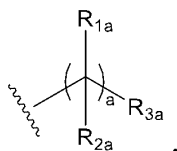
式 I 中，当某个基团被“任选取代”时，其取代基可以选自羟基、烷氧基、卤素、烷基、卤代烷基、羟基取代的烷基、烯基、卤代烯基、羟基取代的烯基、 $-NR'R''$ 、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。取代基的数量可以是1-6个。所述 R' 和 R'' 各自独立选自H和 C_{1-4} 烷基。所述烷基、烷氧基、卤代烷基以及羟基取代的烷基中的烷基可以是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷基；所述烯基、卤代烯基以及羟基取代的烯基中的烯基可以是 C_{2-6} 烯基或 C_{2-4} 烯基；所述环烷基可以 C_{3-8} 环烷基，任选地被1-4个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、羟基和 $-NR'R''$ 的取代

基取代；所述芳基可以是 6-14 元芳基，如苯基和萘基，所述芳基可任选地被 1-4 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基和-NR'R''的取代基取代；所述杂芳基可以是 5-10 元杂芳基，如 5-10 元含氮和/或氧杂芳基，如吡啶基、吡唑基和咪唑基等，所述杂芳基可任选地被 1-4 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基和-NR'R''的取代基取代；所述杂环基可以是 4-10 元杂环基，优选为 4-10 元含氮和/或氧的杂环基，如吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基等，所述杂环基可任选地被 1-4 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、羟基和-NR'R''的取代基取代。

在优选的实施方案中，式 I 中，L₁、L₂、L₃ 各自独立选自任选取代的 C₁₋₂₄ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₂₄ 亚烯基和任选取代的 C₂₋₂₄ 亚炔基。优选地，L₁、L₂、L₃ 各自独立选自 -(CH₂)_n，n 为 1-24 的整数，优选为 2-24 的整数，更优选为 3-15 的整数，进一步优选为 3-11 的整数。在一些实施方案中，L₁、L₂、L₃ 中的 n 各自独立为 3-8 的整数。在一些实施方案中，L₁、L₂、L₃ 为相同的基团。

在优选的实施方案中，式 I 中，R₁、R₂、R₃ 各自独立选自任选取代的 C₁₋₂₄ 烷基、任选取代的 C₂₋₂₄ 烯基和任选取代的 C₂₋₂₄ 炔基。优选地，R₁、R₂、R₃ 各自独立选自：任选被一个或多个 C₁₋₂₄ 烷基取代的 C₁₋₂₄ 烷基、任选被一个或多个 C₁₋₂₄ 烷基取代的 C₂₋₂₄ 烯基。在一个或多个实施方案中，所述 C₂₋₂₄ 烯基含有 1-4 个碳碳双键。碳碳双键可以是 Z 和/或 E 构型，优选为 Z 构型。

在优选的实施方案中，式 I 中，R₁、R₂、R₃ 各自独立选自：

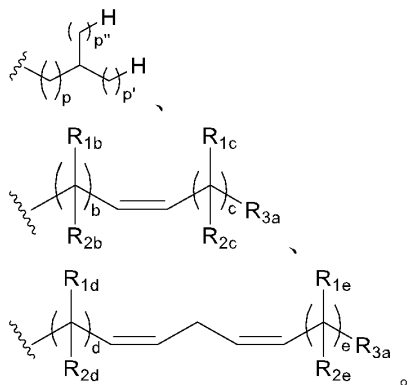


其中，a 为 1-24 的整数，优选为 2-20 的整数，更优选为 3-15 的整数；R_{1a} 和 R_{2a} 在每次出现时独立地为 H 或 C₁₋₂₄ 烷基；或者各 R_{1a} 独立为 H 或 C₁₋₂₄ 烷基，并且至少一个 R_{2a} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2a} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键；R_{3a} 为 H 或甲基。

在一些实施方案中，a、R_{1a}、R_{2a}、R_{3a} 各自被选择为使得 R₁、R₂、R₃ 各自独立地包含 1 至 40 个、优选 1-30 个、更优选 1-24 个、进一步优选 3-24 个碳原子。

在一些实施方案中，至少一个 R_{1a} 为 H，例如所有 R_{1a} 均为 H；至少一个 R_{2a} 为 H，例如所有 R_{2a} 均为 H。在另一些实施方案中，至少一个 R_{1a} 为 H，例如所有 R_{1a} 均为 H，且至少一个 R_{2a} 为 C₁₋₂₄ 烷基、优选 C₃₋₂₀ 烷基、更优选 C₃₋₁₅ 烷基。

在一些实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立选自：



- 5 其中， p 为 0-2 的整数， p' 为 1-24 的整数， p'' 为 0-24 的整数； b 、 c 、 d 、 e 各自独立为 1-22 的整数； R_{1b} 和 R_{2b} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基，或者各 R_{1b} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基，并且至少一个 R_{2b} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2b} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键； R_{1c} 和 R_{2c} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基，或者各 R_{1c} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基，并且至少一个 R_{2c} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2c} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键； R_{1d} 和 R_{2d} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基，或者各 R_{1d} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基，并且至少一个 R_{2d} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2d} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键； R_{1e} 和 R_{2e} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基，或者各 R_{1e} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基，并且至少一个 R_{2e} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2e} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键；
10 R_{3a} 为 H 或甲基。

在一些实施方案中， p' 和 p'' 各自被选择为使得 R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地包含 1 至 40 个、优选 1-30 个、更优选 1-24 个、进一步优选 3-24 个碳原子。

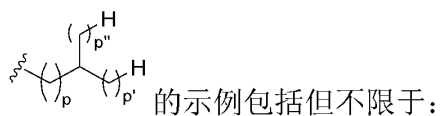
在一些实施方案中， p' 和 p'' 为相同的整数。

- 20 在一些实施方案中， b 、 c 、 d 、 e 、 R_{1b} 、 R_{2b} 、 R_{1c} 、 R_{2c} 、 R_{1d} 、 R_{2d} 、 R_{1e} 、 R_{2e} 各自被选择为使得 R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立地包含 1 至 40 个、优选 1-30 个、更优选 1-24 个、进一步优选 3-24 个碳原子。

- 25 在一些实施方案中，至少一个 R_{1b} 为 H，例如所有 R_{1b} 均为 H；至少一个 R_{2b} 为 H，例如所有 R_{2b} 均为 H；至少一个 R_{1c} 为 H，例如所有 R_{1c} 均为 H；至少一个 R_{2c} 为 H，例如 R_{2c} 均为 H；至少一个 R_{1d} 为 H，例如所有 R_{1d} 均为 H；至少一个 R_{2d} 为 H，例如所有 R_{2d} 均为 H；至少一个 R_{1e} 为 H，例如所有 R_{1e} 均为 H；至少一个 R_{2e} 为 H，例如所有 R_{2e} 均为 H。

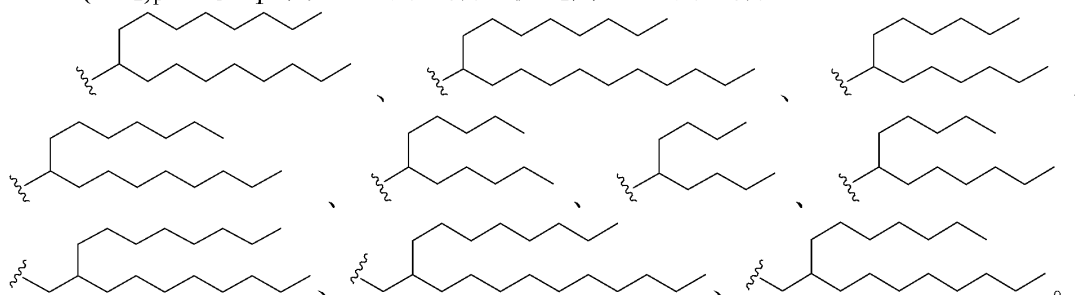
在一些实施方案中，b、c、d、e 各自独立为 1-10 的整数。

在一些实施方案中，

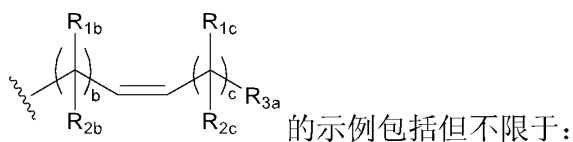


$-(CH_2)_{p^*}CH_3$, p^* 为 1-23 的整数，优选为 3-14 的整数，

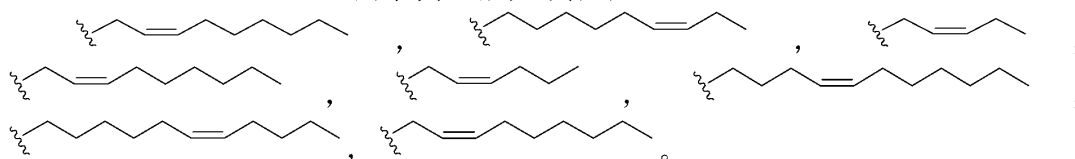
5



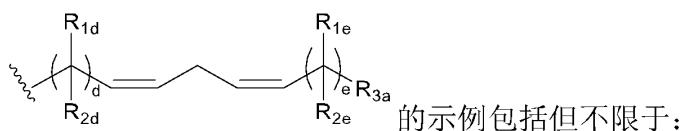
在一些实施方案中，



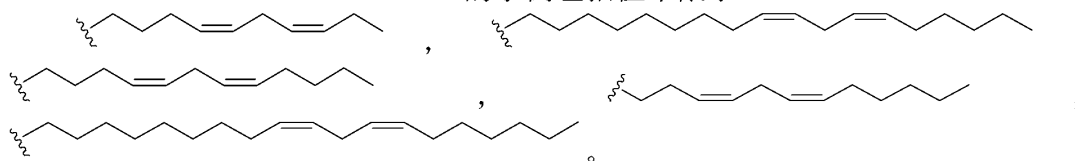
10



在一些实施方案中，

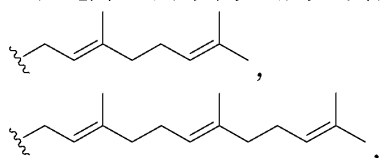


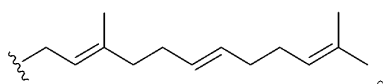
15



20

在一些实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立选自 C_{2-24} 链烯基，其可被 1-4 个 C_{1-6} 烷基、优选甲基取代，碳碳双键的个数可为 1-4 个、优选 1-2 个，碳碳双键可为 E 构型。该链烯基的示例包括但不限于：





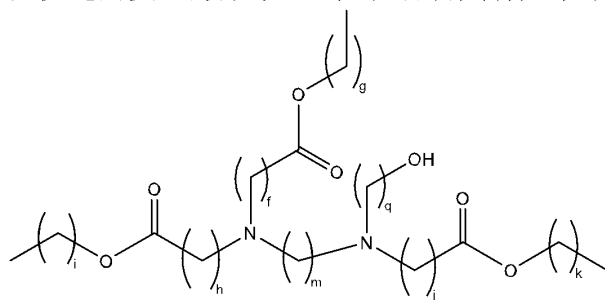
在一个或多个实施方案中， R_1 、 R_2 、 R_3 为相同的基团。

在优选的实施方案中，式 I 中， L_4 选自任选取代的 C_{1-8} 亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基和任选取代的 C_{2-6} 亚炔基，优选地， L_4 选自 $-(CH_2)_o-$ ，其中 o 为 1-8 的整数。

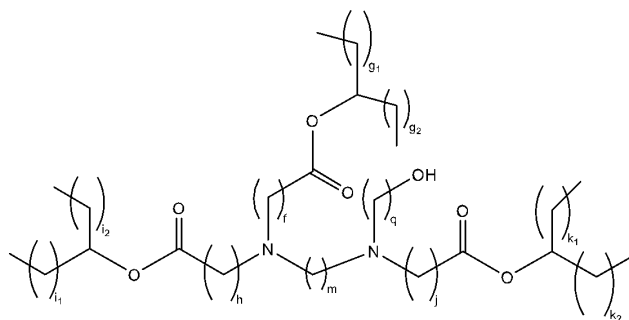
- 5 在一些实施方案中， L_4 选自任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基和任选取代的 C_{2-6} 亚炔基，优选地， L_4 选自 $-(CH_2)_o-$ ，其中 o 为 1-6 的整数，优选为 2-5 的整数，更优选为 2、3 或 4。

在优选的实施方案中，式 I 中， R_5 选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基和任选取代的 C_{2-6} 炔基，优选地， R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基。

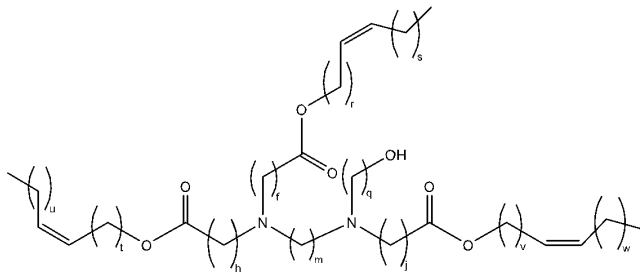
- 10 在优选的实施方案中，式 I 化合物具有如下结构：



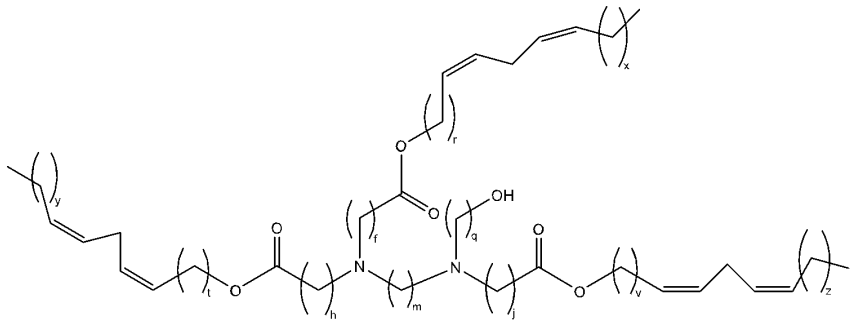
(Ia)



(Ib)



(Ic), 或



(Id)

其中, f、g、h、i、j、k、g1、g2、i1、i2、k1、k2、r、s、t、u、v、w、x、y、z 各自独立为 1-24 的整数。

5 在一些实施方案中, f、h、j 各自独立为 2-24 的整数, 优选为 3-15 的整数, 更优选为 3-11 的整数。

在一些实施方案中, g、g1、g2、i、i1、i2、k、k1、k2 各自独立为 1-15 的整数, 优选为 3-15 的整数。

10 在一些实施方案中, r、s、t、u、v、w、x、y、z 各自独立为 1-15 的整数, 优选为 1-10 的整数。

在一些实施方案中, q 为 1-6 的整数, 优选为 2-5 的整数, 更优选为 2-4 的整数。

15 在一些实施方案中, f、h、j 为相同的整数, g、i、k 为相同的整数, g1、g2、i1、i2、k1、k2 为相同的整数, r、t、v 为相同的整数, s、u、w 为相同的整数, x、y、z 为相同的整数。

式 I、Ia、Ib、Ic、Id 中, m 为 3-6 的整数, 例如 3、4、5、6。

在一些实施方案中, 本发明所述的式 I 化合物为式 Ia 所示的化合物, 其中, i 和 k 各自独立为 1-15 的整数, 优选各自独立为 3-15 的整数, 优选地, i 和 k 是相同的整数; h 和 j 各自独立为 2-11 的整数, 优选各自独立为 3-7 的整数, 优选地, h 和

j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；f 为 3-11 的整数，优选为 3-6 的整数；g 为 3-15 的整数，优选为 6-12 的整数；q 为 2-5 的整数。

在一些实施方案中，本发明所述的式 I 化合物为式 Ia 所示的化合物，其中，i、k、g 各自独立为 1-15 的整数，优选各自独立为 3-15 的整数，更优选各自独立为 8-12 的整数，优选地，i、k 和 g 是相同的整数；f、h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，f、h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；q 为 2-5 的整数，优选为 2 或 3。

在一些实施方案中，本发明所述的式 I 化合物为式 Id 所示的化合物，其中，h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-8 的整数，优选地，h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；t 和 v 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 5-10 的整数，优选地，t 和 v 是相同的整数；y 和 z 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 3-8 的整数，优选地，y 和 z 是相同的整数；f 为 3-11 的整数，优选为 3-8 的整数；r 是 1-10 的整数，优选是 5-10 的整数；x 为 1-10 的整数，优选为 3-8 的整数；q 为 2-5 的整数。

在一些实施方案中，本发明所述的式 I 化合物为式 Id 所示的化合物，其中，f、h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，f、h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；t、r 和 v 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 6-10 的整数，优选地，t、r 和 v 是相同的整数；x、y 和 z 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，x、y 和 z 是相同的整数；q 为 2-5 的整数。

III. 脂质纳米颗粒

本发明的式 I 化合物能制备用于在体内和体外递送核酸类治疗剂或活性剂的脂质纳米颗粒。

除本发明的式 I 化合物外，本发明脂质纳米颗粒还可含有一种或多种辅助脂质分子、一种或多种胆固醇或胆固醇衍生物和/或一种或多种聚合物缀合的脂质分子。

优选地，所述辅助脂质分子为中性脂质分子，优选选自：DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC、DOPE 和 SM。在优选的实施方案中，所述脂质纳米颗粒含有 DOPE。

优选地，所述胆固醇衍生物为胆固醇（简称 chol，CAS：57-88-5）。

优选地，所述聚合物缀合的脂质分子中，所述聚合物为聚乙二醇。在优选的实

施方案中,所述聚合物缀合的脂质分子选自 PEG-DAG、PEG-PE、PEG-S-DAG、PEG-DSPE、PEG-cer 和 PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯。优选地,所述脂质纳米颗粒含有 PEG2000-DSPE。

在优选的实施方案中,所述脂质纳米颗粒中,当含有时,式 I 化合物、其立体异构体、外消旋体或药学上可接受的盐与辅助脂质分子、胆固醇或胆固醇衍生物、聚合物缀合的脂质分子的摩尔比为 60~5: 60~5: 50~5: 10~1, 优选为 60~30: 30~10: 50~30: 5~1。

本发明脂质纳米颗粒的评价粒径通常可在 50nm-200nm, 优选 80nm-120nm。

本发明的脂质纳米颗粒可用于表达由 mRNA 编码的蛋白质, 其中, 所述蛋白质为具有治疗、预防或改善生物体生理机能的蛋白质, 包括抗原、抗体以及本领域已知的具有生物学功能的蛋白质; 或用于通过递送靶向特定 miRNA 的 miRNA 抑制剂或者调节一种靶 mRNA 或几种 mRNA 的一组 miRNA 来上调内源性蛋白表达; 或用于下调(如沉默)靶基因的蛋白质水平和/或 mRNA 水平; 或用于递送 mRNA 和质粒以表达转基因; 或用于诱导由蛋白质表达产生的药理学效应, 如通过递送适合的促红细胞生成素 mRNA 增加红细胞的产生, 或者通过递送编码感兴趣抗原或抗体的 mRNA 来保护免于感染。

因此, 在优选的实施方案中, 本发明的脂质纳米颗粒含有治疗剂或活性剂, 优选地, 所述治疗剂或活性剂为核酸类治疗剂或活性剂。更优选地, 所述核酸类治疗剂或活性剂选自: 信使 RNA(mRNA)、反义寡核苷酸(ASO)、小干扰 RNA(siRNA)、微小 RNA(miRNA)、自复制 RNA(saRNA)、小向导 RNA(sgRNA)、核酶和适体。

可采用本领域常规的制备方法制备本发明的脂质纳米颗粒。举例而言, 将化合物 I 与辅助脂质分子、胆固醇及聚合物缀合的脂质分子按照一定摩尔比混合并溶解于乙醇中得到乙醇脂质溶液。将 mRNA 溶解于柠檬酸缓冲液中得到 mRNA 水溶液。通过使用微流控装置以一定的体积比混合乙醇脂质溶液和 mRNA 水溶液。超滤换液, 除去乙醇并使用 DPBS 定容。最后, 脂质纳米颗粒通过 0.2 μ m 无菌过滤器过滤, 得到使用可离子化脂质的 LNP 制剂。

IV. 组合物

本发明还提供一种组合物, 其含有本发明式 I 所示的化合物。在一些实施方案

中,所述组合物是药物组合物,其含有本发明式 I 所示的化合物,治疗剂或活性剂,以及一种或多种辅助脂质分子、一种或多种胆固醇或胆固醇衍生物和/或一种或多种聚合物缀合的脂质分子。

优选地,所述辅助脂质分子为中性脂质分子,优选选自: DSPC、DPPC、DMPC、
5 DOPC、POPC、DOPE 和 SM。在优选的实施方案中,所述脂质纳米颗粒含有 DOPE 或 DSPC。

优选地,所述胆固醇衍生物为胆固醇。

优选地,所述聚合物缀合的脂质分子中,所述聚合物为聚乙二醇。在优选的实施方案中,所述聚合物缀合的脂质分子选自 PEG-DMG、PEG-DAG、PEG-PE、PEG-
10 S-DAG、PEG-DSPE、PEG-cer 和 PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯。优选地,所述脂质纳米颗粒含有 PEG2000-DMG。

优选地,所述治疗剂或活性剂为核酸类治疗剂或活性剂。更优选地,所述核酸类治疗剂或活性剂选自:信使 RNA (mRNA)、反义寡核苷酸 (ASO)、小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (miRNA)、自复制 RNA (saRNA)、小向导 RNA (sgRNA)、
15 核酶和适体。

优选地,所述药物组合物含有治疗或预防有效量的本发明任一实施方案所述的脂质纳米颗粒和药学上可接受的载体或赋形剂。具体而言,本发明式 I 化合物以有效形成脂质纳米颗粒并递送治疗或预防有效量的治疗剂或活性剂如用于治疗特定的目标疾病或病况的量存在于组合物中。适当的浓度和剂量可以由本领域技术人员
20 容易地确定。

本发明的药物组合物可以配制成呈固体、半固体、液体或气体形式的制剂,如片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、软膏剂、溶液、混悬剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球和气雾剂。施用此类药物组合物的途径包括但不限于经口、局部、透皮、吸入、腹膜内、舌下、经颊、经直肠、经阴道和鼻内。如本文所用的术语“腹
25 膜内”包括皮下注射、静脉内、肌内、皮内、胸骨内注射或输注技术。

可根据具体的剂型和给药途径选择合适的药学上可接受的载体和赋形剂。例如,作为用于经口施用的固体组合物,可以将药物组合物配制成粉剂、颗粒剂、压制片剂、丸剂、胶囊剂、口香糖、薄片等形式。此类固体组合物通常含有一种或多种惰性稀释剂或可食用载体。此外,可以存在以下中的一种或多种:粘合剂如羧甲基纤维素、乙基纤维素、微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉、乳糖或糊精,崩
30

解剂如海藻酸、海藻酸钠、Primogel、玉米淀粉等；润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotex；助流剂如胶态二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；调味剂如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙香精；以及着色剂。

当药物组合物呈胶囊例如明胶胶囊形式时，除了上述类型的材料外，它还可以
5 含有液体载体如聚乙二醇或油。

本发明的药物组合物可以通过制药领域众所周知的方法来制备。例如，可以通过将本发明的脂质纳米颗粒与无菌蒸馏水或其他载体组合以形成溶液来制备意在通过注射施用的药物组合物。

本发明的药物组合物以治疗有效量施用，所述量将根据多种因素而变化，这些
10 因素包括所用具体治疗剂的活性；治疗剂的代谢稳定性和作用时长；患者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食；施用方式和时间；排泄率；药物组合；特定病症或病况的严重程度；以及正在接受治疗的对象。

V. 治疗方法和用途

15 本发明的脂质纳米颗粒和药物组合物可用于在体内和体外递送治疗剂或活性剂，如核酸，用于治疗或预防对象的疾病或病症。

因此，本发明提供本发明任一实施方案所述的式 I 化合物在制备用于治疗或预防对象的疾病或病症的脂质纳米颗粒或药物组合物中的应用，本发明任一实施方案所述的脂质纳米颗粒或药物组合物在制备治疗或预防对象的疾病或病症的药物中
20 的应用，以及用于治疗或预防对象的疾病或病症的本发明任一实施方案所述的式 I 化合物、脂质纳米颗粒或药物组合物。

本发明还提供治疗或预防对象的疾病或病症的方法，该方法包括给予需要的对象治疗有效量或预防有效量的治疗剂或活性剂，如核酸，其中，所述治疗剂或活性剂包裹于含有本文任一实施方案所述的式 I 化合物的脂质纳米颗粒之内；或者该方法包括给予需要的对象治疗有效量或预防有效量的本文任一实施方案所述的药物
25 组合物。

本文所述的疾病和病症可以是本领域已知的各种适用于本文所述的治疗剂或活性剂（如核酸）治疗和预防的各种疾病和病症，并取决于脂质纳米颗粒所递送的治疗剂或活性剂（如核酸）的具体生物学功能。在一些实施方案中，药物组合物为
30 疫苗，所述方法包括免疫个体以使该个体对相应的疾病或病症具有免疫。在一些实

施方案中,所述疾病或病症包括但不限于传染性疾病,例如由病毒和/或细菌引起的传染性疾病。示例性的疾病或病症包括流感、乙肝、丙肝、新型冠状病毒引起的感染等。在一些实施方案中,所述疾病或病症还包括例如肿瘤,包括实体瘤和血液肿瘤,以及各种炎症等。

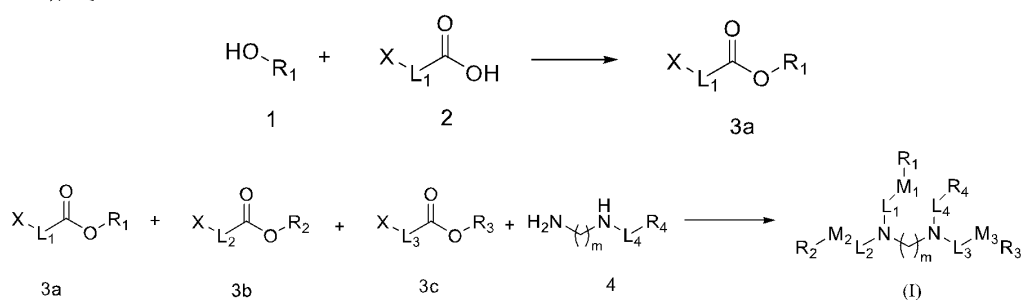
5 本文中,合适的给药途径和方法为本领域所周知并如前文所述,如包括但不限于经口、局部、透皮、吸入、腹膜内、舌下、颊、直肠、阴道和鼻内。在一些实施方案中,所述腹膜内施用途径包括:皮下注射、静脉内、肌内、皮内、胸骨内注射或输注技术。

10 本发明还包括本发明式 I 化合物在递送治疗剂或活性剂如核酸中的应用,或在制备递送治疗剂或活性剂如核酸用的试剂中的应用。本发明还提供体内或体外递送治疗剂或活性剂如核酸的方法,所述方法包括将所述治疗剂或活性剂包裹在采用式 I 化合物制成的脂质纳米颗粒内,并经由所述脂质纳米颗粒或含有该脂质纳米颗粒的组合物递送所述治疗剂或活性剂。所述核酸可如本文任一实施方案所述。在一些实施方案中,经由所述脂质纳米颗粒或含有该脂质纳米颗粒的组合物将所述治疗剂
15 或活性剂(如核酸)递送至目标靶部位(如细胞、组织(如肿瘤组织等患病组织)、器官)。在一些实施方案中,所述细胞为免疫细胞,包括但不限于 T 细胞、树突状细胞(DC 细胞)或肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)等。

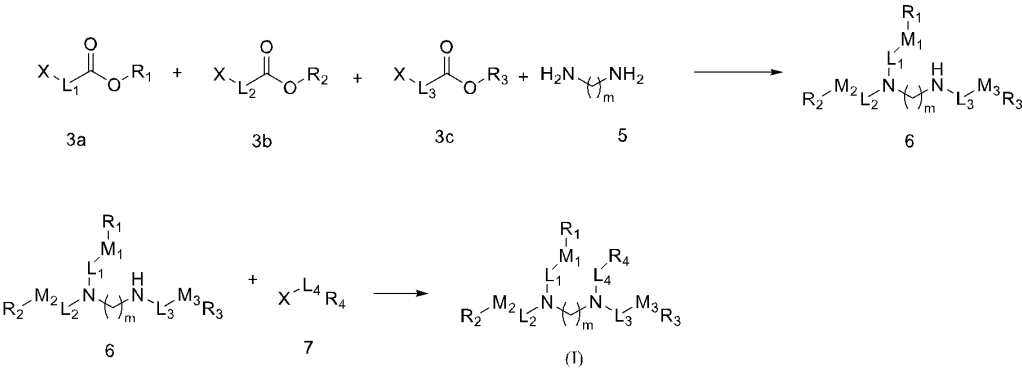
VI. 式 I 化合物的制备方法

20 本发明式 I 化合物可采用以下通用合成路线一或二制备得到:

路线一:



路线二:



其中的 R₁、R₂、R₃、R₄、L₁、L₂、L₃、L₄、M₁、M₂、M₃、m 如本文任一实施方案所定义；X 可为卤素例如 Br、Cl 等。首先，化合物 1 和化合物 2 反应生成化合物 3a，该反应可在适于缩合的条件下进行。适于缩合的条件例如选自以下条件之一：① H₂SO₄；② EDC·HCl 和 DMAP；③ 草酰氯。3b、3c 可采用与 3a 同样的方法合成。然后，3a、3b、3c 和 4 在适于亲核取代反应（例如碱性）的条件下反应生成式 I 化合物。或者，3a、3b、3c 和 5 在适于亲核取代反应（例如碱性）的条件下反应生成化合物 6，然后化合物 6 与化合物 7 在适于亲核取代反应（例如碱性）的条件下反应生成式 I 化合物。

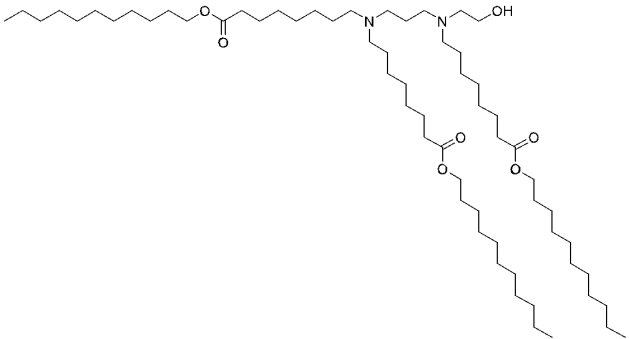
以下将以具体实施例的方式对本发明作进一步说明。应理解，这些实施例仅仅是阐述性的，并非用于限制本发明的范围。实施例中所用到的方法和试剂，除非另有说明，否则为本领域的常规方法和试剂。

实施例

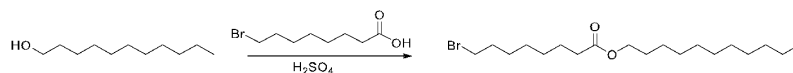
实施例一、可离子化脂质分子的合成

实施例 1

二十一烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



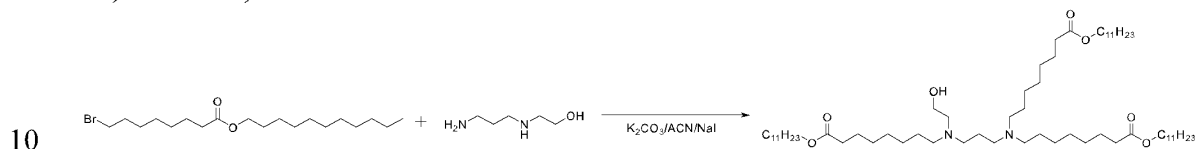
第一步：8-溴辛酸十一酯的合成



将十一醇（1.0 g，5.8 mmol）和 8-溴辛酸（1.6 g，7.5 mmol）混合，升至 60 °C 后加入浓硫酸（0.1 mL），在此温度下搅拌 3 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱，得无色油状产物 1.8 g，收率：82.2%。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.37 – 1.31 (m, 7H), 1.30 – 1.27 (m, 4H), 1.26 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

第二步：二十一烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



- 10 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（135 mg，1.1 mmol）溶于乙腈（16 mL），分别加入 8-溴辛酸十一酯（1.4 g，3.8 mmol）， K_2CO_3 （0.7 g，5.1 mmol）和 KI（13 mg），在 85 °C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 EA（50 mL*3）萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=50:1 洗脱，得无色油状产物
- 15 0.5 g，收率：43.5 %。

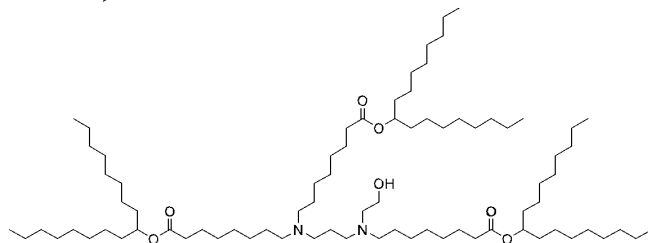
ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{123}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1007.9, found 1007.9.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.58 – 2.42 (m, 5H), 2.42 – 2.35 (m, 6H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.65 – 1.52 (m, 13H), 1.49 – 1.41 (m, 5H), 1.40 – 1.33 (m, 5H), 1.33 – 1.23 (m, 64H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

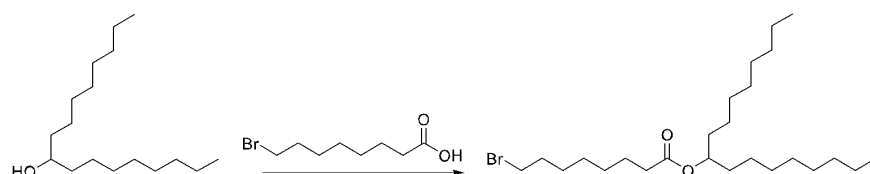
20

实施例 2

二(十七烷-9-基) 8,8'-((3-((8-(十七烷-9-氧基)-8-羧基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



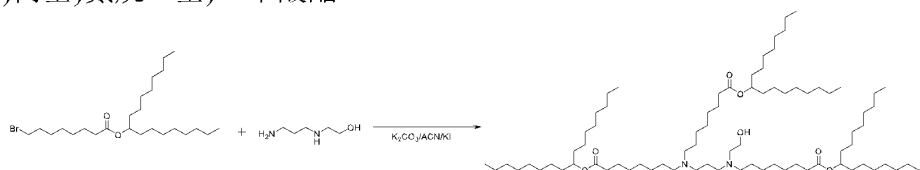
- 25 第一步：8-溴辛酸庚烷-9-基酯的合成



将十七烷-9-醇 (9.0 g, 35.1 mmol) 和 8-溴辛酸 (8.6 g, 38.6 mmol) 溶于 DCM (100 mL), 加入 EDC · HCl (13.5 g, 70.2 mmol), DMAP (8.6 g, 70.2 mmol) 和三乙胺 (14.2 g, 140.4 mmol), 在室温下搅拌 16 小时, TLC 显示原料消耗完全, 适量的水加入其中, 再加入 DCM (100 mL x 3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 PE:EA=20:1 洗脱, 得浅黄色油状产物 5.6 g, 收率: 34.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.92 – 4.80 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.91 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.54 – 1.47 (m, 4H), 1.46 – 1.42 (m, 1H), 1.42 – 1.27 (m, 12H), 1.26 (s, 17H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H).

10 第二步: 二(十七烷-9-基) 8,8'-((3-((8-(十七烷-9-氧基)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



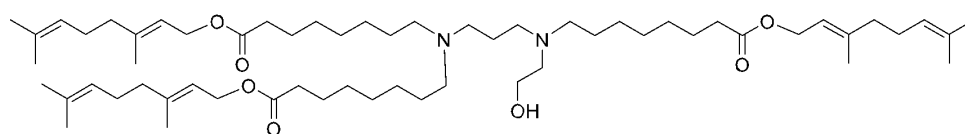
15 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇 (60 mg, 0.5 mmol) 溶于乙腈 (6 mL), 分别加入 8-溴辛酸庚烷-9-基酯 (1.4 g, 3.0 mmol), K_2CO_3 (0.4 g, 3.0 mmol) 和 KI (10 mg), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (50 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=40:1 洗脱, 得无色油状产物 73 mg, 收率: 11.6 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{80}\text{H}_{159}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1260.1, found 1260.1.

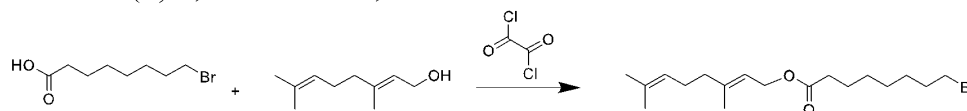
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.91 – 4.80 (m, 3H), 3.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.57 – 2.35 (m, 14H), 2.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 8H), 1.67 – 1.55 (m, 10H), 1.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 14H), 1.45 – 1.36 (m, 11H), 1.31 – 1.25 (m, 78H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 18H).

实施例 3

25 二((E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基) 8,8'-((3-((8-(((E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

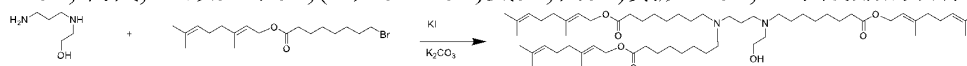


第一步：(E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



在氮气保护下，8-溴辛酸（5 g，22.41 mmol）溶于 100 mL 无水 DCM，冰浴下加入草酰氯(3.41 g，28.89 mmol，1.2 eq)。随后 40°C 反应一小时后旋干，重新溶于 100 mL 无水 DCM。取(E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-醇（2.77 g，7.93 mmol, 0.8 eq)溶于 20 mL Et₃N，滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液，用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱，得到 2.3 g 目标物，产率 28.6%。

第二步：二((E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基) 8,8'-((3-((8-((E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



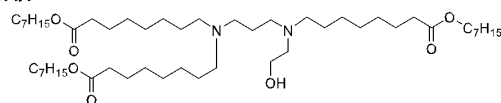
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（0.1 g，0.846 mmol）溶于 20 mL 无水乙醇中，加入(E)-3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成（1.06 g，2.96 mmol），K₂CO₃（0.584 g，4.23 mmol，5 eq），KI（14 mg，0.084 mmol，0.1 eq）加热至 85°C 过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤，去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.54 g 目标物，产率 67%。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₉H₁₀₅N₂O₇ [M+H]⁺: 953.8, found 953.8.

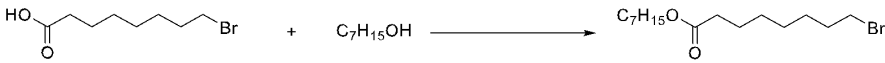
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40 – 5.32 (m, 3H), 5.15 – 5.07 (m, 3H), 4.61 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 3.77 – 3.64 (m, 4H), 2.91 – 2.87 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 4H), 2.73 – 2.64 (m, 4H), 2.59 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.28 (m, 7H), 2.17 – 2.03 (m, 12H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.72 (d, J = 8.0 Hz, 17H), 1.68 – 1.61 (m, 17H), 1.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 8.5 Hz, 16H), 1.31 – 1.24 (m, 4H).

实施例 4

二庚基 8,8'-((3-((8-(庚氧基)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

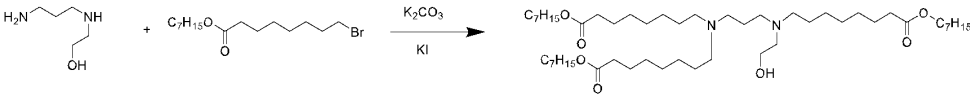


第一步：庚基 8-溴辛酸酯的合成



在氮气保护下 8-溴辛酸（5 g, 22.41 mmol）溶于无水 DCM（100 mL），冰浴下加入草酰氯（3.41 g, 28.89 mmol, 1.2eq）。随后 40℃ 反应一小时后旋干，重新溶于 100 mL 无水 DCM。取正庚醇（2.08 g, 17.93 mmol, 0.8 eq）溶于 20 mL Et3N，滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液，用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。得到 1.39 g 目标物，产率 19.3%。

第二步：二庚基 8,8'-((3-((8-(庚氧基)-8-羧基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成：



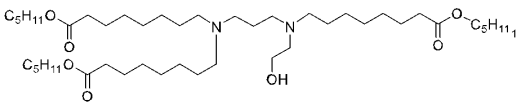
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（0.1 g, 0.846 mmol）溶于 20 mL 无水乙腈中。加入庚基 8-溴辛酸酯（0.95g, 2.96 mmol, 3.5 eq），K₂CO₃（0.584 g, 4.23 mmol, 5 eq），KI（14 mg, 0.084 mmol, 0.1 eq）加热至 85℃过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤，去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.21 g 目标物，产率 29.6%。

ESI-MS m/z: calcd for C₅₀H₉₉N₂O₇ [M+H]⁺: 839.7, found 839.7。

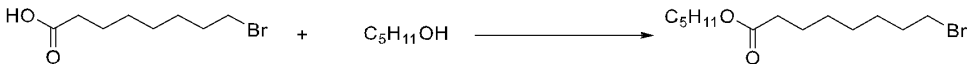
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.80 – 3.69 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 5H), 1.64 (t, J = 6.9 Hz, 16H), 1.40 – 1.25 (m, 42H), 0.95 – 0.87 (m, 9H)。

实施例 5

二戊基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(戊氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



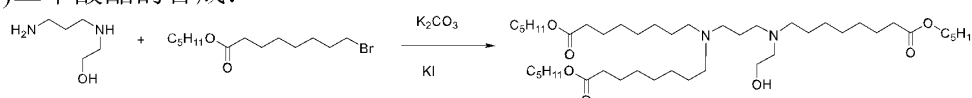
第一步：戊基 8-溴辛酸酯的合成



在氮气保护下溴辛酸（5 g, 22.41 mmol）溶于 100 mL 无水 DCM，冰浴下加入含有草酰氯(3.41 g, 28.89 mmol, 1.2 eq)。随后 40℃ 反应一小时后旋干，重新溶于

100 mL 无水 DCM。取戊醇 (1.58 g, 17.93 mmol, 0.8 eq) 溶于 20 mL Et₃N, 滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。得到 1.39 g 目标物, 产率 19.3%。

第二步: 二戊基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(戊氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成:



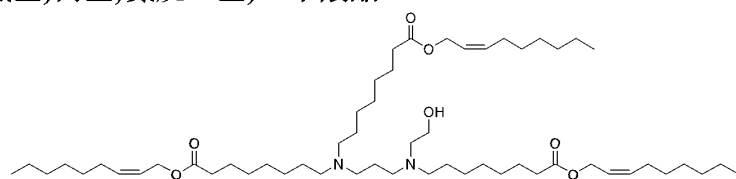
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇 (0.1 g, 0.846 mmol) 溶于 20 mL 无水乙腈中。加入戊基 8-溴辛酸酯(0.95 g, 2.96 mmol, 3.5 eq), K₂CO₃ (0.584 g, 4.23 mmol, 5 eq), KI (14 mg, 0.084 mmol, 0.1 eq) 加热至 85°C 过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤, 去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.21 g 目标物, 产率 29.6%。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₄₄H₈₇N₂O₇ [M+H]⁺: 755.6, found 755.6。

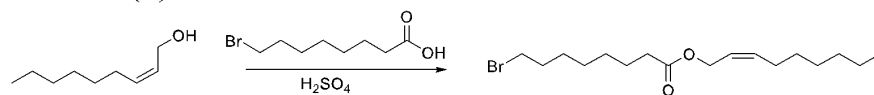
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 – 4.02 (m, 6H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.66 – 2.52 (m, 8H), 2.52 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 6H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.67 – 1.50 (m, 16H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.30 (m, 27H), 1.30 – 1.22 (m, 4H), 0.96 – 0.87 (m, 9H)。

实施例 6

二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羧基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



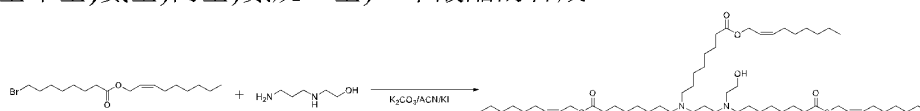
第一步: (Z)-壬-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



将顺-2-壬烯-1-醇 (1.0 g, 7.0 mmol) 和 8-溴辛酸(1.9 g, 8.4 mmol)混合, 升至 60 °C 后加入浓硫酸 (0.1 mL), 在此温度下搅拌 5 小时, TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=50:1 洗脱, 得无色油状产物 2.2 g, 收率: 91.7%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 – 5.59 (m, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 12H), 0.92 – 0.84 (m, 3H).

- 5 第二步：二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



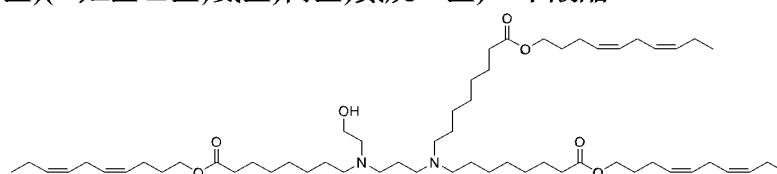
- 10 将 N-(2-羟基乙基)-1,3-丙二胺 (60 mg, 0.5 mmol) 溶于乙腈 (6 mL), 分别加入 (Z)-壬-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯 (0.6 g, 1.7 mmol), K_2CO_3 (0.3 g, 2.3 mmol) 和 KI (10 mg), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (50 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=40:1 洗脱, 得无色油状产物 180 mg, 收率: 38.5 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{105}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 917.5, found 917.5.

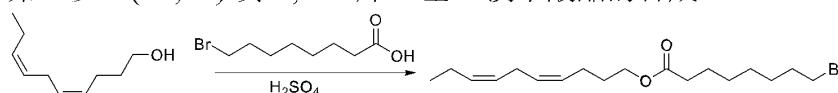
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68 – 5.58 (m, 3H), 5.56 – 5.46 (m, 3H), 4.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.57 – 2.36 (m, 10H), 2.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 2.14 – 2.04 (m, 6H), 1.66 – 1.50 (m, 8H), 1.44 – 1.24 (m, 48H), 0.91 – 0.83 (m, 9H).

实施例 7

- 20 二((4Z,7Z)-癸-4,7-二烯-1-基) 8,8'-((3-(((4Z,7Z)-癸-4,7-二烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



第一步: (4Z,7Z)-癸-4,7-二烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成

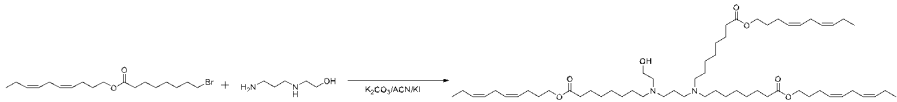


- 25 将(4Z,7Z)-癸二烯醇 (0.9 g, 5.8 mmol) 和 8-溴辛酸 (1.6 g, 7.0 mmol) 混合, 升至 60°C 后加入浓硫酸 (0.1 mL), 在此温度下搅拌 4 小时, TLC 显示原料消耗完

全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=30:1 洗脱，得无色油状产物 1.3 g，收率：61.9%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.47 – 5.23 (m, 4H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 – 2.01 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.23 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

第二步：二((4Z,7Z)-癸-4,7-二烯-1-基) 8,8'-((3-((8-(((4Z,7Z)-癸-4,7-二烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



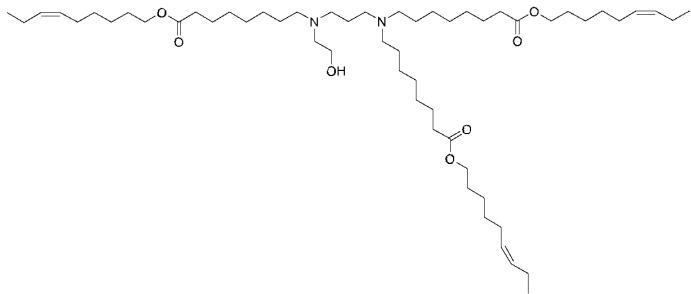
将 N-(2-羟基乙基)-1,3-丙二胺 (120 mg, 1.0 mmol) 溶于乙腈 (8 mL)，分别加入 (4Z,7Z)-癸-4,7-二烯-1-基 8-溴辛酸酯 (1.3 g, 3.6 mmol)，K₂CO₃ (0.6 g, 4.6 mmol) 和 KI (10 mg)，在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM (50 mL*3) 萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱，得无色油状产物 340 mg，收率：35.0 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₉H₁₀₅N₂O₇ [M+H]⁺ : 953.5, found 953.5.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 – 5.18 (m, 12H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 2.57 – 2.25 (m, 19H), 2.17 – 1.97 (m, 13H), 1.73 – 1.65 (m, 7H), 1.63 – 1.53 (m, 4H), 1.41 (s, 5H), 1.35 – 1.23 (m, 21H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 9H).

实施例 8

二((Z)-壬-6-烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(((Z)-壬-6-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

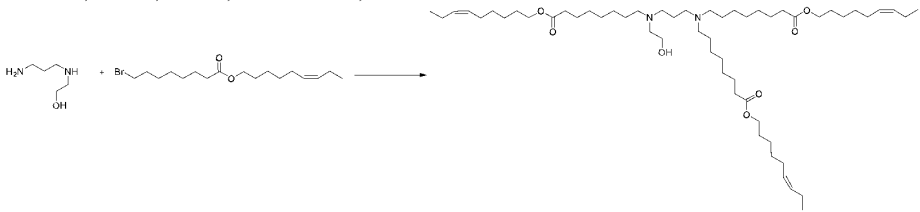


第一步：(Z)-壬-6-烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



在氮气保护下溴辛酸（5 g, 22.41 mmol）溶于 100 mL 无水 DCM, 冰浴下加入含有草酰氯（3.41 g, 28.89 mmol, 1.2 eq）。随后 40°C 反应一小时后旋干, 重新溶于 100 mL 无水 DCM。取(Z)-壬-6-烯-1-醇(2.55 g, 17.93 mmol, 0.8 eq)溶于 20 mL Et₃N, 滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液, 用饱和食盐水洗涤有机相, 5 无水硫酸钠干燥后旋干过柱得到 2.78 g 目标物, 产率 35.7%。

第二步: 二((Z)-壬-6-烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(((Z)-壬-6-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成:



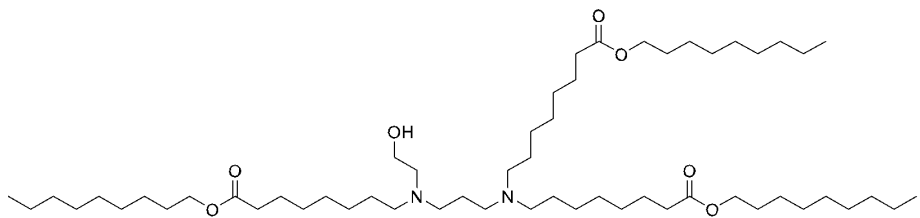
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇(0.15g, 1.27 mmol)溶于 20 mL 无水乙腈中。
10 加入(Z)-壬-6-烯-1-基 8-溴辛酸酯（1.54 g, 4.44 mmol, 3.5 eq）, K₂CO₃（0.877 g, 6.35 mmol, 5 eq）, KI（0.21 g, 0.127 mmol, 0.1 eq）加热至 85°C 过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤, 去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.32 g 目标物, 产率 27.6%。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₆H₁₀₅N₂O₇ [M+H]⁺: 917.8, found 917.8。

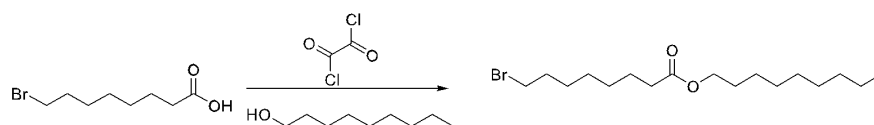
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.46 – 5.29 (m, 6H), 4.09 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 – 2.54 (m, 4H), 2.54 – 2.43 (m, 8H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.13 – 1.99 (m, 13H), 1.69 – 1.59 (m, 13H), 1.50 – 1.47 (m, 3H), 1.45 – 1.38 (m, 12H), 1.36 – 1.25 (m, 21H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 9H).

20 实施例 9

二壬基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-((壬氧基)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

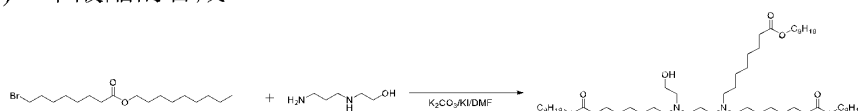


第一步: 8-溴辛酸壬酯的合成



- 将 8-溴辛酸(7.23 g, 32.4 mmol)溶解在 100 mL 的 DCM 中, 缓慢加入草酰氯 (4.94 g, 38.89 mmol) 所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到 8 g 粗品。取一半加 DCM (150 mL), TEA(3.28 g, 32.4 mmol)溶解后加入 1-壬醇 (2.34 g, 16.2 mmol), 在 40 °C 下搅拌 4 小时, TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱, 得无色油状产物 4.5 g, 收率: 79.5%。

第二步: 二壬基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(壬氧基)-8-癸基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



- 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇 (59.1 mg, 0.5 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 8-溴辛酸壬酯 (611.36 mg, 1.75 mmol), K_2CO_3 (345.53 mg, 2.5 mmol) 和 KI (13 mg), 在 85 °C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA(50 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.3 g, 收率: 65 %。

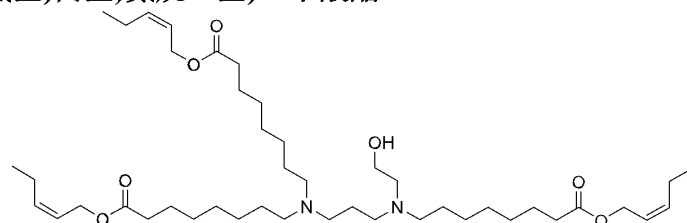
- ESI-MS m/z : calcd for $C_{56}H_{111}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 923.7, found 923.7。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.67 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.84-2.74 (m, 4H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.56 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 16H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.13 (m, 54H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H)。

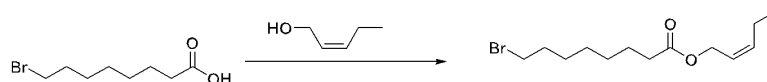
20

实施例 10

二((Z)-戊-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-癸基-8-(((Z)-戊-2-烯-1-基)氧代)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

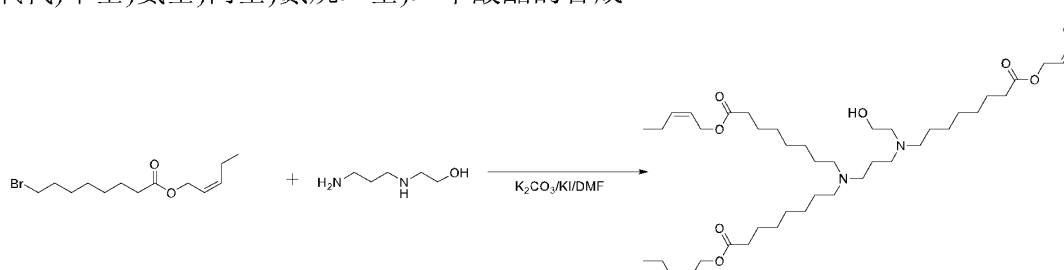


- 第一步: (Z)-戊-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



将 8-溴辛酸(7.23 g, 32.4 mmol)溶解在 100 mL 的 DCM 中, 缓慢加入草酰氯 (4.94 g, 38.89 mmol) 所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到 8 g 粗品。取一半加 DCM (150 mL), TEA (3.28 g, 32.4 mmol) 溶解后加入(Z)-戊-2-烯-1-醇 (1.395 g, 16.2 mmol), 在 40 °C 下搅拌 4 小时, TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱, 得无色油状产物 4.0 g, 收率: 84.78%。

第二步: 二((Z)-戊-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(((Z)-戊-2-烯-1-基)氧代)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



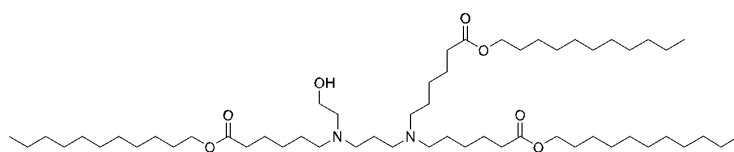
10 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇 (59.1 mg, 0.5 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 (Z) 8-溴辛酸戊-2-烯-1-基酯 (509.65 mg, 1.75 mmol), K₂CO₃ (345.53 mg, 2.5 mmol) 和 KI (13 mg), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (50 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.1 g, 收率: 26.7 %。

15 ESI-MS *m/z*: calcd for C₄₄H₈₁N₂O₇ [M+H]⁺: 949.4, found 949.4。

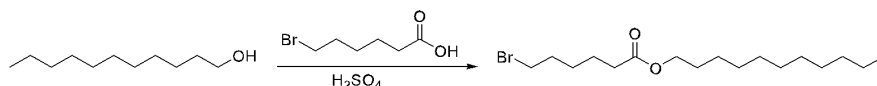
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.71 – 5.59 (m, 3H), 5.55 – 5.43 (m, 3H), 4.62 (dd, J = 6.9, 1.3 Hz, 6H), 3.67 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.74 – 2.65 (m, 4H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.17-2.07 (m, 6H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 10H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 20H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 9H).

实施例 11

二十一烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十一烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯



第一步：十一烷基 6-溴己酸酯的合成

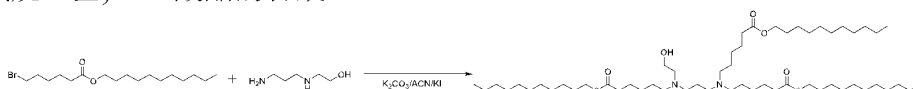


- 将十一醇（2.0 g, 11.6 mmol）和 6-溴己酸（2.7 g, 13.9 mmol）混合，升至 60°C 后加入浓硫酸（0.1 mL），在此温度下搅拌 6 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=20:1 洗脱，得无色油状产物 3.5 g，收率：86.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 4H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 16H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

10

第二步：二十一烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十一烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成

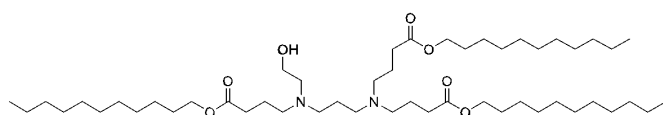


- 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙醇（60 mg, 0.5 mmol）溶于乙腈（6 mL），分别加入十一烷基 6-溴己酸酯（0.6 g, 1.8 mmol）， K_2CO_3 （0.3 g, 2.3 mmol）和 KI（10 mg），在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM (30 mL*3) 萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=40:1 洗脱，得无色油状产物 160 mg，收率：34.0 %。

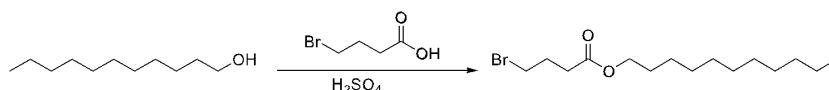
- ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{111}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 923.5, found 923.5.
- $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.56 – 2.34 (m, 12H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.68 – 1.57 (m, 12H), 1.49 – 1.39 (m, 6H), 1.28 (d, $J = 17.3$ Hz, 57H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

实施例 12

- 二十一烷基 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



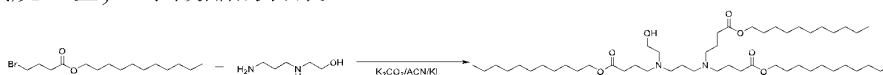
第一步：4-溴丁酸十一酯的合成



将十一醇（2.0 g, 11.6 mmol）和 4-溴正丁酸（2.3 g, 13.9 mmol）混合，升至
5 60°C后加入浓硫酸（0.1 mL），在此温度下搅拌 6 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=20:1 洗脱，得无色油状产物 3.3 g，收率：88.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.66 – 1.60 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

10 第二步：二十一烷基 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成



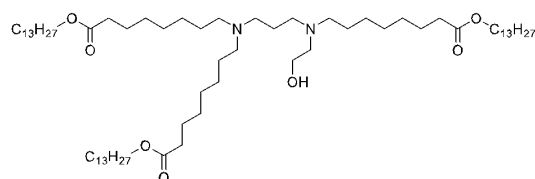
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（60 mg, 0.5 mmol）溶于乙腈（8 mL），分
别加入 4-溴丁酸十一酯（0.6 g, 1.8 mmol）， K_2CO_3 （0.3 g, 2.3 mmol）和 KI（10
15 mg），在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM(30 mL*3)萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱，得无色油状产物 180 mg，收率：42.0 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{99}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 839.3, found 839.3.

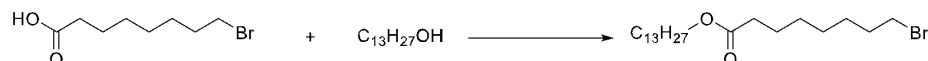
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.09 – 4.01 (m, 6H), 3.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.35 – 2.26 (m, 6H), 2.02 (s, 1H), 1.82 – 1.68 (m, 6H), 1.66 – 1.49 (m, 8H), 1.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 48H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

实施例 13

25 二十三烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

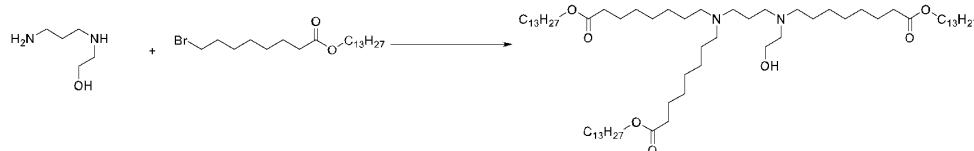


第一步：十三烷基 8-溴辛酸酯的合成



在氮气保护下溴辛酸（5 g，22.41 mmol）溶于 100 mL 无水 DCM，冰浴下加入含有草酰氯（3.41 g，28.89 mmol，1.2 eq）。随后 40°C 反应一小时后旋干，重新溶于 100 mL 无水 DCM。取十三醇（2.55 g，17.93 mmol，0.8 eq）溶于 20 mL Et₃N，滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液，用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。得到 2.44 g 目标物，产率 26.8%。

第二步：二十三烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮二基)二辛酸酯的合成：



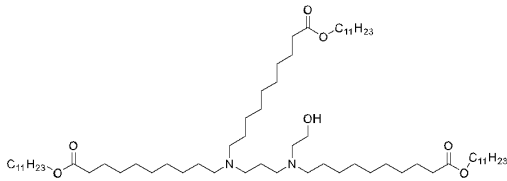
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（0.1 g，0.846 mmol）溶于 20 mL 无水乙腈中。加入十三烷基 8-溴辛酸酯（1.2 g，2.96 mmol，3.5 eq），K₂CO₃（0.584 g，6.35 mmol，5 eq），KI（0.21 g，0.127 mmol，0.1eq）加热至 85°C 过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤，去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.34 g 目标物，产率 36.8%。

ESI-MS m/z : calcd for C₆₈H₁₃₅N₂O₇ [M+H]⁺: 1092.0, found 1092.0.

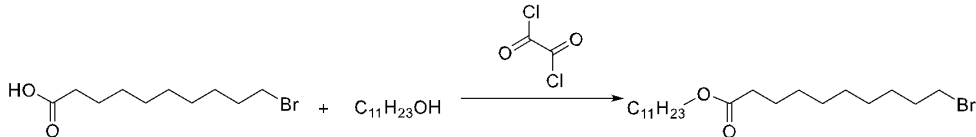
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.79 – 3.72 (m, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 8H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.71 – 1.55 (m, 16H), 1.45 – 1.20 (m, 85H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 14

二十一烷基 10,10'-((3-((2-羟基乙基)(10-羧基-10-(十一烷氧基)癸基)氨基)丙基)氮二基)二(癸酸酯)

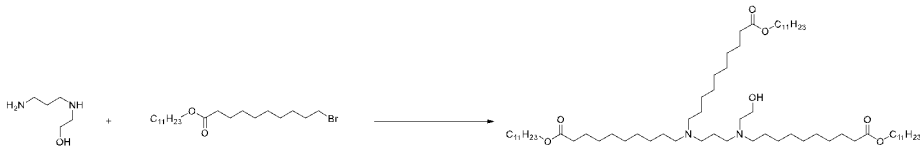


第一步：十一烷基 10-溴癸酸酯的合成



在氮气保护下溴癸酸（5 g，19.9 mmol）溶于 100 mL 无水 DCM，冰浴下加入含有草酰氯（3.03 g，23.89 mmol，1.2 eq）。随后 40°C 反应一小时后旋干，重新溶于 100 mL 无水 DCM。取十一醇(2.74 g，15.93 mmol，0.8 eq)溶于 20 mL Et3N，滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液，用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。得到 1.96 g 目标物，产率 24.3%。

第二步：二十一烷基 10,10'-((3-((2-羟基乙基)(10-癸基-10-(十一烷氧基)癸基)氨基)丙基)氮烷二基)二(癸酸酯)的合成：



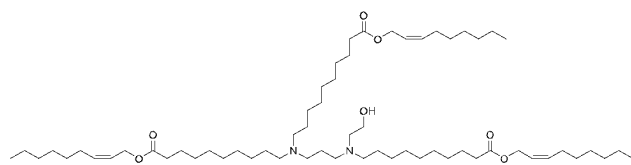
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙醇（0.1 g，0.846 mmol）溶于 20 mL 无水乙醇中。加入十一烷基 10-溴癸酸酯（1.2 g，2.96 mmol，3.5 eq），K₂CO₃（0.584 g，6.35 mmol，5 eq），KI（0.21 g，0.127 mmol，0.1 eq）加热至 85°C 过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤，去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.34 g 目标物，产率 36.8%。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₆₈H₁₃₅N₂O₇ [M+H]⁺: 1092.0, found 1092.0.

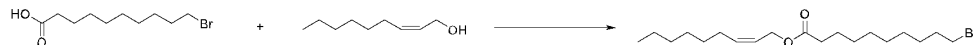
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.24 – 3.17 (m, 1H), 3.09 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 7H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.80 – 1.54 (m, 16H), 1.46 – 1.16 (m, 85H), 1.01 – 0.83 (m, 10H).

实施例 15

二((Z)-壬-2-烯-1-基) 10,10'-((3-((2-羟基乙基)(10-((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-10-癸基)氨基)丙基)氮烷二基)二(癸酸酯)

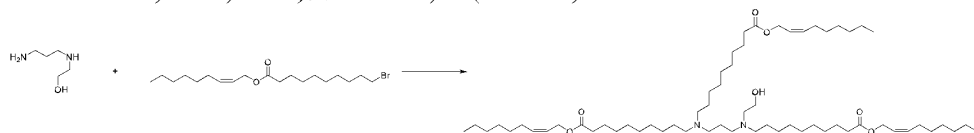


第一步：(Z)-壬-2-烯-1-基 10-溴癸酸酯的合成



在氮气保护下 10-溴癸酸（5 g, 19.9 mmol）溶于 100 mL 无水 DCM, 冰浴下加入含有草酰氯（3.03 g, 23.89 mmol, 1.2 eq）。随后 40°C 反应一小时后旋干, 重新溶于 100 mL 无水 DCM。取 (Z)-壬-2-烯-1-醇（2.74 g, 15.93 mmol, 0.8 eq）溶于 20 mL Et₃N, 滴加入前述反应液中常温搅拌 1 小时。反应结束后分液, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。得到 3.93 g 目标物, 产率 52.6%。

第二步：二((Z)-壬-2-烯-1-基) 10,10'-((3-((2-羟基乙基)(10-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-10-羰基癸基)氨基)丙基)氮烷二基)二(癸酸酯)的合成:



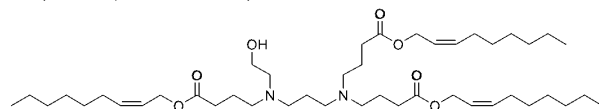
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙醇（0.1 g, 0.846 mmol）溶于 20 mL 无水乙腈中。加入 (Z)-壬-2-烯-1-基 10-溴癸酸酯（1.11 g, 2.96 mmol, 3.5 eq），K₂CO₃（0.584 g, 4.23 mmol, 5 eq），KI（0.014 g, 0.084 mmol, 0.1 eq）加热至 85°C 过夜。反应结束后加入 20 mL DCM 过滤, 去除不溶物。用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。最终得到 0.319 g 目标物, 产率 22.4%。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₆₂H₁₁₇N₂O₇ [M+H]⁺: 1001.9, found 1001.9。

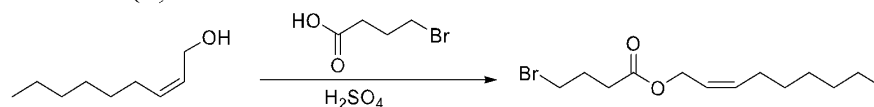
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.73 – 5.62 (m, 2H), 5.61 – 5.50 (m, 2H), 4.73 – 4.62 (m, 6H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 2.83 – 2.63 (m, 6H), 2.53 – 2.48 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 2.18 – 2.06 (m, 8H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.62 (m, 6H), 1.45 – 1.21 (m, 64H), 0.97 – 0.88 (m, 9H)。

实施例 16

二((Z)-壬-2-烯-1-基) 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-4-羰基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



第一步：(Z)-壬-2-烯-1-基 4-溴丁酸酯的合成



将(Z)-壬-2-烯-1-醇 (1.0 g, 7.0 mmol) 和 4-溴正丁酸 (1.4 g, 8.4 mmol) 混合, 升至 60 °C 后加入浓硫酸 (0.1 mL), 在此温度下搅拌 6 小时, TLC 显示原料消耗完
5 全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=20:1 洗脱, 得无色油状产物 1.9 g, 收率: 95.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.70 – 5.60 (m, 1H), 5.57 – 5.46 (m, 1H), 4.67 – 4.60 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 – 2.04 (m, 4H), 1.38 – 1.22 (m, 8H), 0.92 – 0.84 (m, 3H).

第二步：二((Z)-壬-2-烯-1-基) 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-4-羰基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成
10



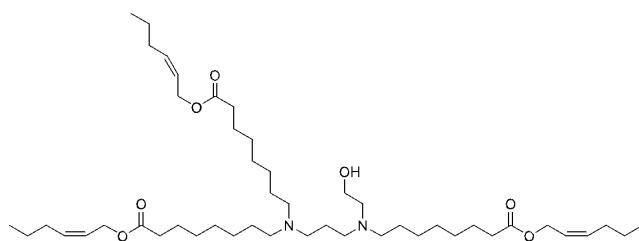
将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇 (60 mg, 0.5 mmol) 溶于乙腈 (8 mL), 分别加入(Z)-壬-2-烯-1-基 4-溴丁酸酯 (0.6 g, 2.0 mmol), K_2CO_3 (0.4 g, 2.6 mmol) 和 KI (10 mg), 在 85 °C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (30 mL * 3)
15 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱, 得无色油状产物 58 mg, 收率: 15.2 %。

ESI-MS m/z : cald for $\text{C}_{44}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 749.1, found 749.1.

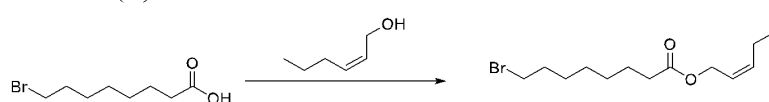
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69 – 5.57 (m, 3H), 5.56 – 5.46 (m, 3H), 4.65 – 4.58 (m, 6H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.36 – 2.27 (m, 6H), 2.14 – 2.04 (m, 6H), 1.82 – 1.68 (m, 6H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 25H), 0.92 – 0.84 (m, 9H).
20

实施例 17

二((Z)-己-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((8-(((Z)-己-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯
25

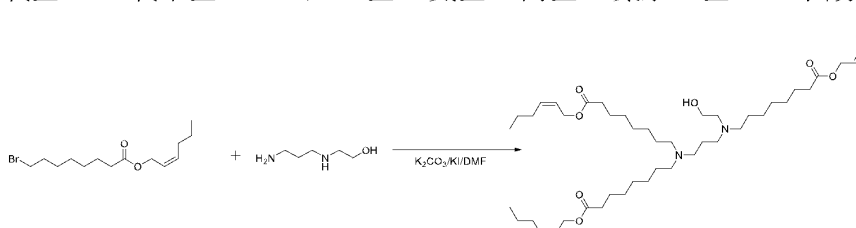


第一步：(Z)-己-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



将 8-溴辛酸（10.1 g，45.27 mmol）溶解在 150 mL 的 DCM 中，缓慢加入草酰氯（6.9 g，54.33 mmol）所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到 10 g 粗品。取 5 g 加 DCM（200 ml），TEA（4.09 g，40.4 mmol）溶解后加入顺(Z)-己-2-烯-1-醇（2.02 g，20.19 mmol），在 40 °C 下搅拌 4 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱，得无色油状产物 4.0 g，收率：64.9%。

第二步：二（（Z）-己基-2-烯-1-基）8,8'-（（3-（（8-（（（Z）-己烷-2-烯-2-基）氧基）-8-氧辛基）（2-羟乙基）氨基）丙基）氮杂二基）二辛酸



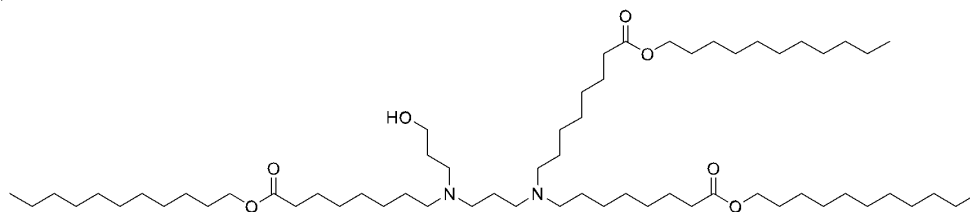
将 N-(2-羟乙基)-1,3-丙二胺（108.6 mg，0.92 mmol）溶于 DMF（5 mL），分别加入（Z）8-溴辛酸己-2-烯-1-基酯（981.8 mg，3.22 mmol），K₂CO₃（762.8 mg，5.52 mmol）和 KI（30 mg），在 85 °C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 EA(80 mL×3) 萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM（含 5%EA）:MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得无色油状产物 0.1 g，收率：13.74 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₄₇H₈₇N₂O₇ [M+H]⁺: 791.7, found 791.7.

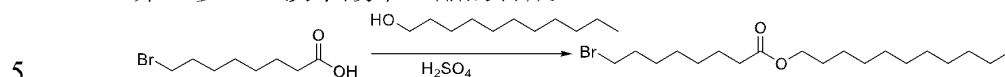
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74-5.62 (m, 3H), 5.62 – 5.52 (m, 3H), 4.66 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.56-2.42 (m, 9H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.17 – 2.07 (m, 6H), 1.71-1.58 (m, 8H), 1.54-1.37 (m, 13H), 1.37-1.24 (m, 19H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 9H).

实施例 18

二十一烷基 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-羧基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

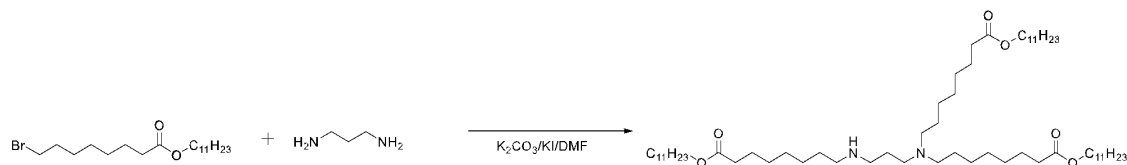


第一步：8-溴辛酸十一酯的合成



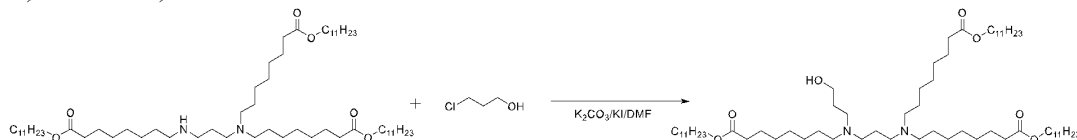
将 8-溴辛酸（9 g，40.34 mmol）和十一醇（5 g，29 mmol），在 60°C 下搅拌 0.5 小时后溶解，加入 3 滴浓硫酸。60°C 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱，得无色油状产物 8.2 g，收率：74.9%。

10 第二步：二十一烷基 8,8'-((3-((8-羧基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



15 将丙烷-1,3-二胺（80 mg，1.08 mmol）溶于 DMF（5 mL），分别加入 8-溴辛酸十一酯（1.22 g，3.24 mmol），K₂CO₃（895.54 mg，6.48 mmol）和 KI（30 mg），在 60°C 下搅拌 6 小时。适量的水加入其中，再加入 EA（80 mL*3）萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM（含 5%EA）:MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得无色油状产物 0.32 g，收率：30.75 %。

第三步：二十一烷基 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-羧基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



20 将二十一烷基 8,8'-((3-((8-羧基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯（320 mg，0.332 mmol）溶于 DMF（5 mL），分别加入 3-氯-1-丙醇（62.77 mg，0.664 mmol），K₂CO₃（138.2 mg，1 mmol）和 KI（30 mg），在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 EA（80 mL*3）萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM

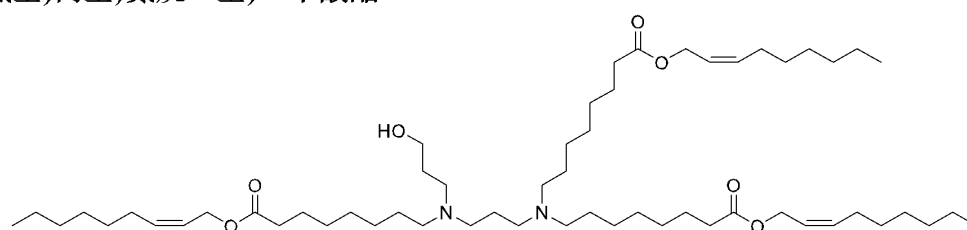
(含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.13 g, 收率: 38.33 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{63}H_{125}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1021.9, found 1021.9.

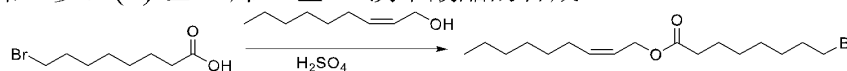
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.81 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 5H), 2.79 – 2.58 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 12H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.43 – 1.23 (m, 68H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

实施例 19

二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

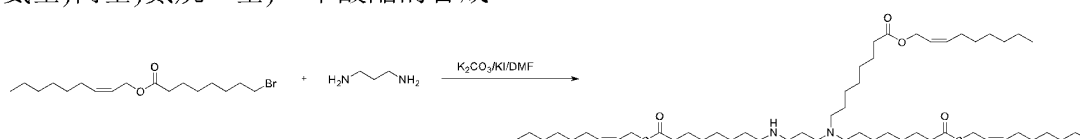


第一步: (Z)-壬-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



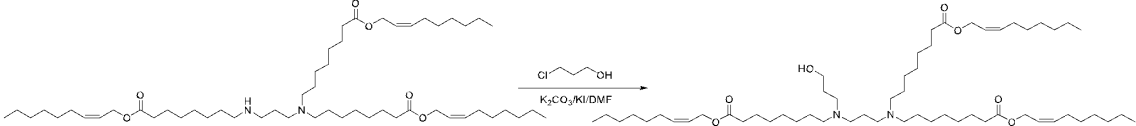
将 8-溴辛酸 (5 g, 22.41 mmol) 和 (Z)-壬-2-烯-1-醇 (3.188 g, 22.41 mmol), 在 60 °C 下搅拌 0.5 小时后溶解, 加入 3 滴浓硫酸, 60°C 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱, 得无色油状产物 6 g, 收率: 77%。

第二步: 二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



将丙烷-1,3-二胺 (128 mg, 1.73 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 (Z)-壬-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯 (1.8 g, 5.18 mmol), K_2CO_3 (956.34 mg, 6.92 mmol) 和 KI (30 mg), 在 60°C 下搅拌 6 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.67 g, 收率: 44.34 %。

第三步：二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



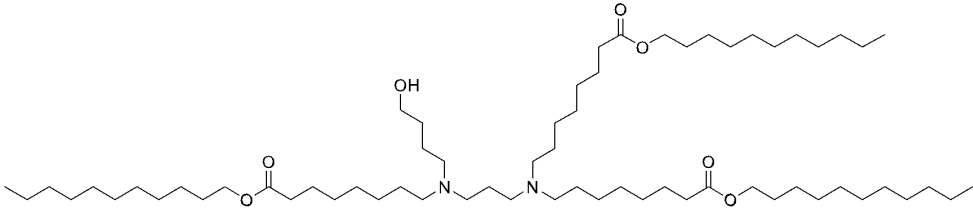
将二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯 (420 mg, 0.48 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 3-氯-1-丙醇 (90.76 mg, 0.96 mmol), K₂CO₃ (276.4 mg, 2 mmol) 和 KI (30 mg), 在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 EA (80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.1 g, 收率: 22.36 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₇H₁₀₇N₂O₇ [M+H]⁺: 931.6, found 931.6.

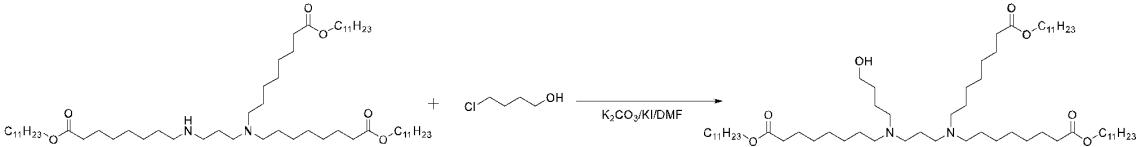
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.75 – 5.64 (m, 3H), 5.61 – 5.48 (m, 3H), 4.66 (dd, J = 6.8, 1.3 Hz, 6H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.07-2.71 (m, 9H), 2.68 – 2.48 (m, 5H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.19 – 2.10 (m, 6H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.84 – 1.60 (m, 12H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.48 – 1.27 (m, 42H), 0.96 – 0.88 (m, 9H).

实施例 20

二十一烷基 8,8'-((3-((4-羟基丁基)(8-羰基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



第一步：二十一烷基 8,8'-((3-((4-羟基丁基)(8-羰基-8-(十一烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



将二((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8'-((3-((8-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯 (660 mg, 0.685 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 4-氯

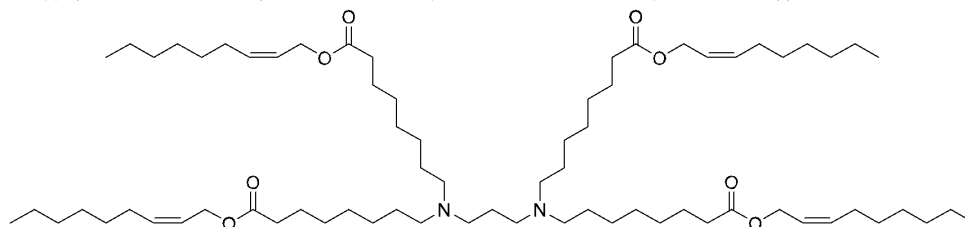
-1-丁醇 (148.74 mg, 1.37 mmol), K_2CO_3 (207.3 mg, 1.5 mmol) 和 KI (30 mg), 在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 EA (80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.07 g, 收率: 9.87 %。

5 ESI-MS m/z : calcd for $C_{64}H_{127}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1036.0, found 1036.0.

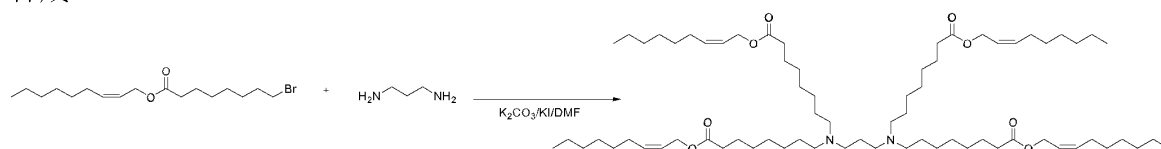
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.65 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.01 – 2.62 (m, 13H), 2.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 2.2-2.05 (m, 2H), 1.82-1.54 (m, 21H), 1.44 – 1.18 (m, 66H), 0.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

10 实施例 21

四((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8',8'',8'''-(丙烷-1,3-二基二(氮烷三基))四辛酸酯



第一步: 四((Z)-壬-2-烯-1-基) 8,8',8'',8'''-(丙烷-1,3-二基二(氮烷三基))四辛酸酯的合成



15

将丙烷-1,3-二胺 (154 mg, 2.077 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入(Z)-壬-2-烯-1-基 8-溴辛酸酯 (2.17 g, 6.25 mmol), K_2CO_3 (1 g, 7.25 mmol) 和 KI (30 mg), 在 60°C 下搅拌 6 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.6 g, 收率: 25.34 %。

20

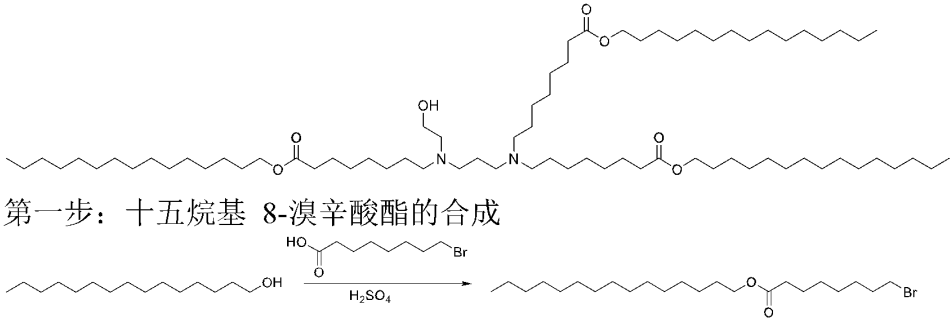
ESI-MS m/z : calcd for $C_{71}H_{131}N_2O_8$ $[M+H]^+$: 1140.0, found 1140.0.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 – 5.62 (m, 4H), 5.61 – 5.49 (m, 4H), 4.66 (dd, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 8H), 2.72-2.40 (m, 10H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 8H), 2.21 – 2.03 (m, 8H), 1.70-1.59 (m, 10H), 1.59-1.45 (m, 7H), 1.44 – 1.24 (m, 59H), 0.96 – 0.81 (m, 12H).

25

实施例 22

二十五烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(十五烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

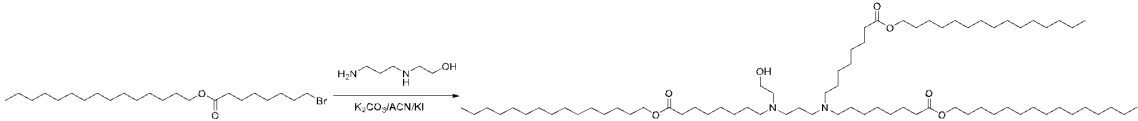


5 第一步：十五烷基 8-溴辛酸酯的合成

将 1-十五醇（1.0 g，4.4 mmol）和 8-溴辛酸（1.2 g，5.3 mmol）混合，升至 60°C 后加入浓硫酸（0.1 mL），在此温度下搅拌 5 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=10:1 洗脱，得无色油状产物 1.8 g，收率：94.7%。

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 4H), 1.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 28H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

第二步：二十五烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羧基-8-(十五烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



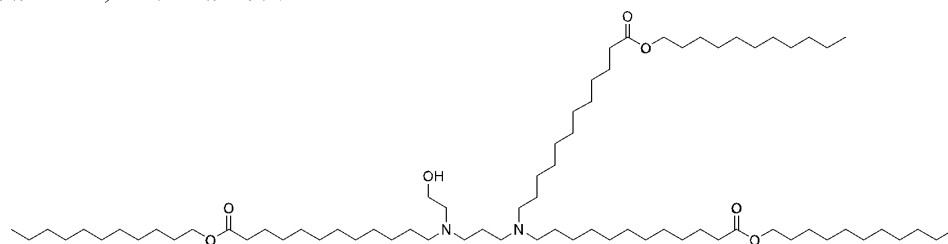
15 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（60 mg，0.5 mmol）溶于乙腈（8 mL），分别加入十五烷基 8-溴辛酸酯（0.9 g，2.0 mmol），K₂CO₃（0.4 g，2.6 mmol）和 KI（10 mg），在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM（30 mL*3）萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱，得无色油状产物 120 mg，收率：20.0 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₇₄H₁₄₇N₂O₇ [M+H]⁺: 1176.0, found 1176.0.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.57 – 2.33 (m, 11H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.66 – 1.58 (m, 12H), 1.46 – 1.38 (m, 6H), 1.33 – 1.23 (m, 94H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

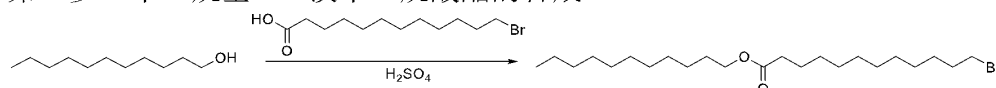
25

实施例 23

二十一烷基 12,12'-((3-((2-羟基乙基)(12-羧基-12-(十一烷氧基)十二基)氨基)丙基)氮烷二基)二十二烷酸酯



第一步：十一烷基 12-溴十二烷酸酯的合成

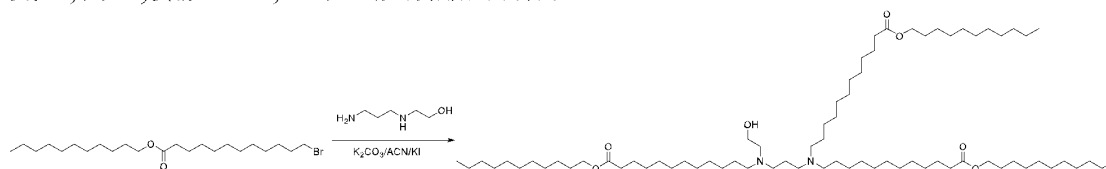


5

将十一醇（1.0 g，5.8 mmol）和 12-溴十二烷酸（1.9 g，7.0 mmol）混合，升至 60°C 后加入浓硫酸（0.1 mL），在此温度下搅拌 5 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=30:1 洗脱，得无色油状产物 2.2 g，收率：88.0%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 4H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 28H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

第二步：二十一烷基 12,12'-((3-((2-羟基乙基)(12-羧基-12-(十一烷氧基)十二基)氨基)丙基)氮烷二基)二十二烷酸酯的合成



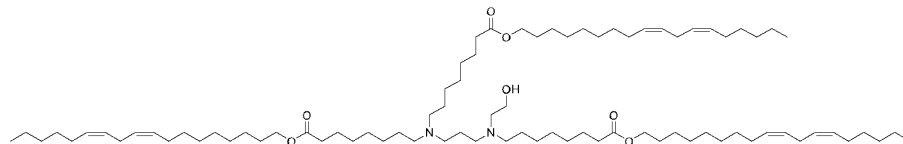
15 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇（60 mg, 0.5 mmol）溶于乙腈（10 mL），分别加入十一烷基 12-溴十二烷酸酯（0.9 g，2.0 mmol），K₂CO₃（0.4 g，2.6 mmol）和 KI（10 mg），在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM（30 mL*3）萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=25:1 洗脱，得无色油状产物 220 mg，收率：36.7 %。

20 ESI-MS *m/z*: calcd for C₇₄H₁₄₇N₂O₇ [M+H]⁺: 1176.0, found 1176.0.

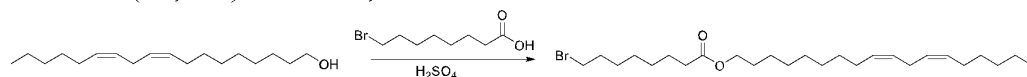
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.59 – 2.34 (m, 12H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.61 (t, J = 7.2 Hz, 12H), 1.45 – 1.39 (m, 6H), 1.27 (d, J = 9.1 Hz, 92H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 24

二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-8-羧基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



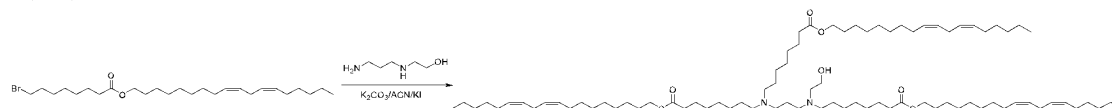
5 第一步：(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 8-溴辛酸酯的合成



将 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-醇 (1.0 g, 3.6 mmol) 和 8-溴辛酸 (1.0 g, 4.5 mmol) 混合, 升至 60 °C 后加入浓硫酸 (0.1 mL), 在此温度下搅拌 6 小时, TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=30:1 洗脱, 得无色油状产物 1.6 g, 10 收率: 92.1%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43 – 5.27 (m, 4H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 20H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

15 第二步：二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-8-羧基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



20 将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙醇 (60 mg, 0.5 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 分别加入 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 8-溴辛酸 (1.0 g, 2.0 mmol), K_2CO_3 (0.4 g, 2.6 mmol) 和 KI (10 mg), 在 85 °C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (30 mL * 3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱, 得无色油状产物 220 mg, 收率: 33.5 %。

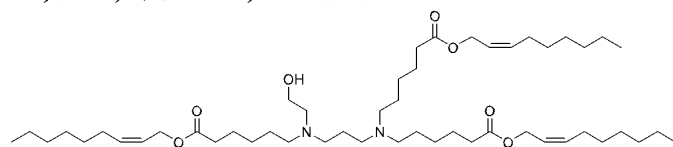
ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{83}\text{H}_{153}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1290.1, found 1290.1.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43 – 5.27 (m, 12H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 2.57 – 2.34 (m, 11H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 2.08 – 2.01 (m, 12H), 1.61 (t, J = 7.1 Hz, 12H), 1.47 – 1.39 (m, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 70H),

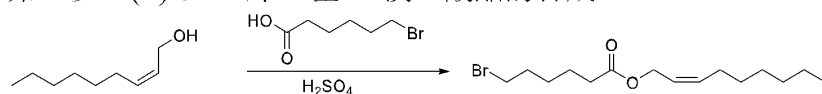
0.89 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 25

二((Z)-壬-2-烯-1-基) 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-6-羰基己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯



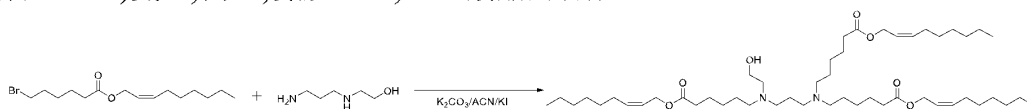
第一步：(Z)-壬-2-烯-1-基 6-溴己酸酯的合成



将顺-2-壬烯-1-醇 (1.0 g, 7.0 mmol) 和 6-溴己酸 (1.6 g, 8.4 mmol) 混合，升至 60℃ 后加入浓硫酸 (0.1 mL)，在此温度下搅拌 5 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱，得无色油状产物 2.1 g，收率：95.5%。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.70 – 5.59 (m, 1H), 5.57 – 5.46 (m, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 8H), 0.92 – 0.84 (m, 3H).

第二步：二((Z)-壬-2-烯-1-基) 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-(((Z)-壬-2-烯-1-基)氧代)-6-羰基己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成



将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙醇 (60 mg, 0.5 mmol) 溶于乙腈 (8 mL)，分别加入 (Z)-壬-2-烯-1-基 6-溴己酸酯 (0.6 g, 2.0 mmol)，K₂CO₃ (0.4 g, 2.6 mmol) 和 KI (10 mg)，在 85℃ 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM (30 mL*3) 萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱，得无色油状产物 150 mg，收率：35.5 %。

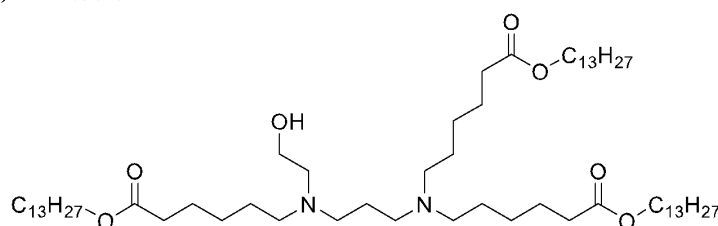
ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₀H₉₃N₂O₇ [M+H]⁺: 833.3, found 833.3.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.69 – 5.58 (m, 3H), 5.57 – 5.46 (m, 3H), 4.65 – 4.58 (m, 6H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58 – 2.34 (m, 11H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.15 – 2.04 (m, 6H), 1.69 – 1.59 (m, 7H), 1.50 – 1.40 (m, 6H), 1.39 – 1.23 (m, 32H), 0.92 – 0.84 (m,

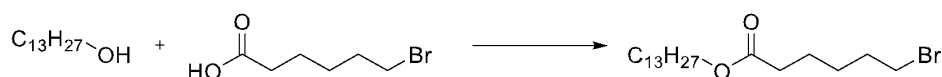
9H).

实施例 26

二十三烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯



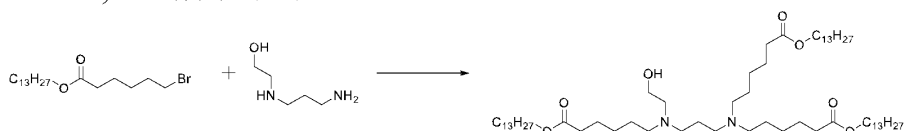
第一步：十三烷基 6-溴己酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 6-溴己酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 6-溴己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 16.5 g，收率：94.8 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 4H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 4.3$ Hz, 20H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

第二步：二十三烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成



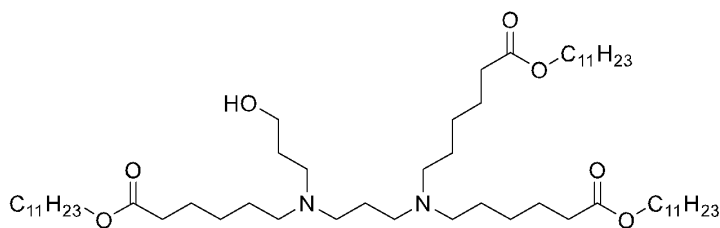
以十三烷基 6-溴己酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十三烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 252 mg，收率：49.0 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{123}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1008.0, found 1008.0.

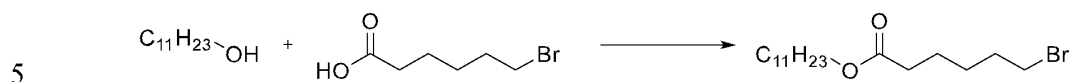
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 10H), 2.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.67 – 1.56 (m, 13H), 1.47 – 1.39 (m, 6H), 1.34 – 1.24 (m, 68H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

实施例 27

双十一烷基 6,6'-((3-((3-羟丙基)(6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮二基)二己酸酯



第一步：十一烷基 6-溴己酸酯的合成

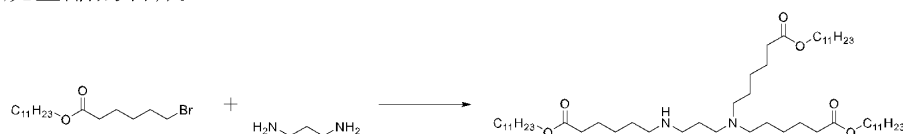


以十一烷-1-醇和 6-溴己酸为原料参照实施例 19 第一步，得到十一烷基 6-溴己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 11.6 g，收率：86.6 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 4H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

10

第二步：6,6'-((3-((6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十一烷基酯的合成



以十一烷基 6-溴己酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到 6,6'-((3-((6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十一烷基酯。粗产

15

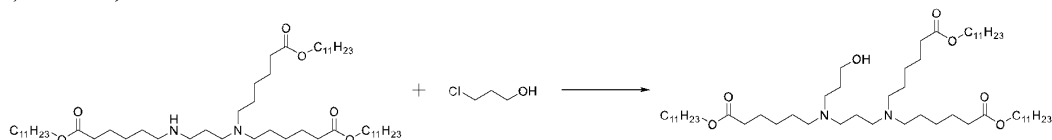
品经过柱层析纯化，得到目标分子 1.1 g，收率：26.2 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{107}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 880.0, found 880.0.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.66 – 2.55 (m, 4H), 2.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.40 – 2.34 (m, 4H), 2.32 – 2.25 (m, 6H), 1.68 – 1.58 (m, 14H), 1.54 – 1.39 (m, 6H), 1.35 – 1.23 (m, 55H), 0.90 – 0.85 (m, 9H).

20

第三步：双十一烷基 6,6'-((3-((3-羟丙基)(6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮二基)二己酸酯的合成



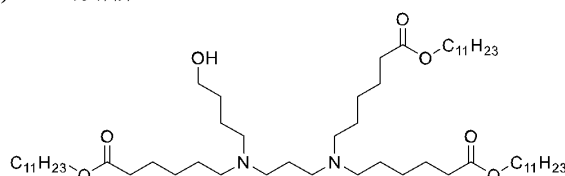
以 6,6'-(3-((6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十一烷基酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到双十一烷基 6,6'-((3-((3-羟丙基)(6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 320 mg, 收率: 27.4 %。

5 ESI-MS m/z : calcd for $C_{57}H_{113}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 938.0, found 938.0.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.52 – 2.34 (m, 10H), 2.32 – 2.25 (m, 6H), 1.66 – 1.57 (m, 13H), 1.52 – 1.39 (m, 6H), 1.36 – 1.20 (m, 58H), 1.00 – 0.78 (m, 9H).

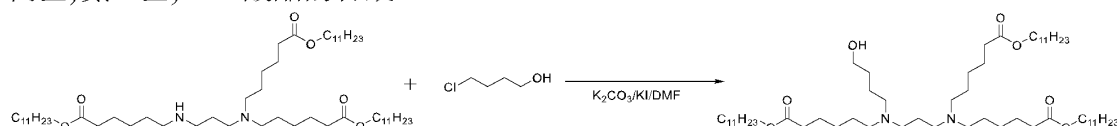
10 实施例 28

双十一烷基 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮二基)二己酸酯



第一步: 双十一烷基 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)

15 丙基)氮二基)二己酸酯的合成



以 6,6'-((3-((6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十一烷基酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到双十一烷基 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-氧代-6-(十一烷基氧基)己基)氨基)丙基)氮二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 104 mg, 收率: 12.4 %。

20

ESI-MS m/z : calcd for $C_{58}H_{115}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 952.0, found 952.0.

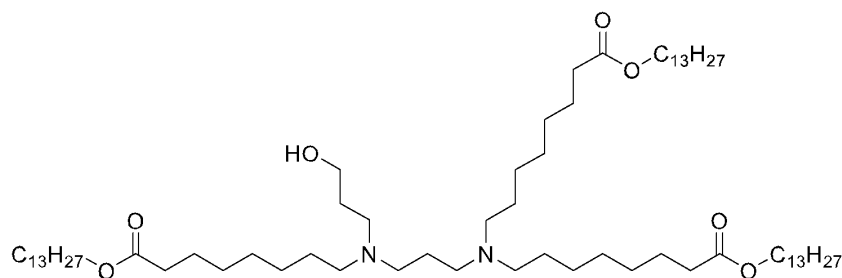
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.54 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 11H), 2.33 – 2.25 (m, 6H), 1.66 – 1.55 (m, 17H), 1.51 – 1.39 (m, 6H), 1.35 – 1.24 (m, 57H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

25

实施例 29

8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-氧代-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮杂己基)双硬脂

酸酯

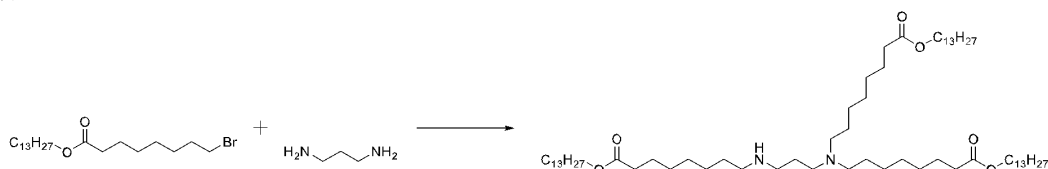


第一步：十三烷基 8-溴辛酸酯的合成



- 5 以十三烷-1-醇和 8-溴辛酸为原料参照实施例 19 第一步，得到十三烷基 8-溴辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 7.2 g，收率：79.23%。

第二步：8,8'-((3-((8-氧代-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮杂己基)双硬脂酸酯的合成

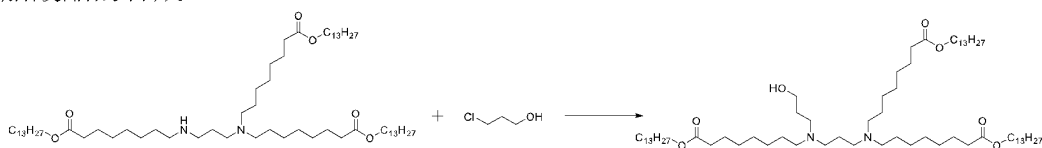


- 10 以十三烷基 8-溴辛酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到 8,8'-((3-((8-氧代-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮杂己基)双硬脂酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 1.2 g，收率：46.65 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{66}H_{131}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1048.0, found 1048.0.

第三步：8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-氧代-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮杂己基)

- 15 双硬脂酸酯的合成



以 8,8'-((3-((8-氧代-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮杂己基)双硬脂酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步，得到 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-氧代-8-(十三烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮杂己基)双硬脂酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标

- 20 分子 0.15 g，收率：23.67 %。

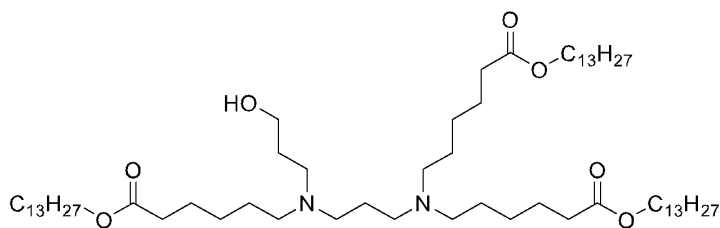
ESI-MS m/z : calcd for $C_{69}H_{137}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1106.0, found 1106.0.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.72-3.81 (m, 2H), 2.97 – 2.68

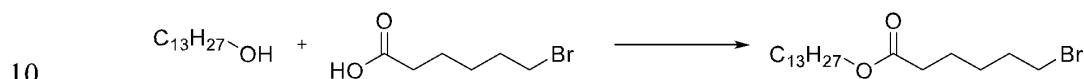
(m, 8H), 2.67-2.47 (m, 5H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.55 (m, 16H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.46 – 1.09 (m, 78H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 9H).

5 实施例 30

6,6'-((3-((3-羟基丙基)(6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂二基)二己酸双十三烷基

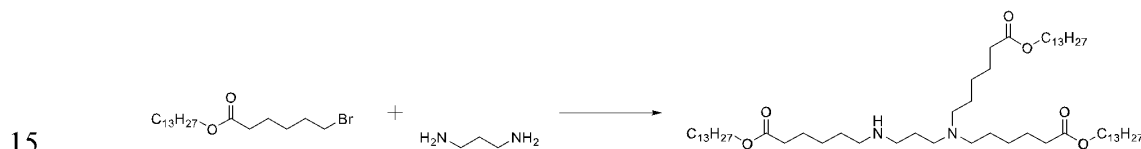


第一步：十三烷基 6-溴己酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 6-溴己酸为原料参照实施例 19 第一步，得到十三烷基 6-溴己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 7 g，收率：72.37%。

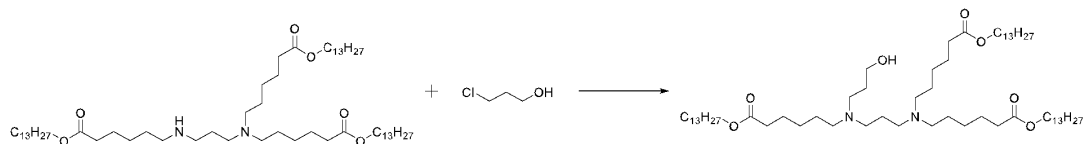
第二步：6,6'-((3-((6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十三烷基的合成



以十三烷基 6-溴己酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到 6,6'-((3-((6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十三烷基。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 1.5 g，收率：35.38 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{60}\text{H}_{119}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 964.0, found 964.0.

20 第三步：6,6'-((3-((3-羟基丙基)(6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂二基)二己酸双十三烷基的合成



以 6,6'-((3-((6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十三烷基

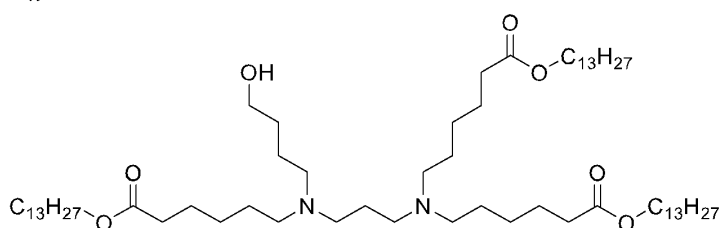
基和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 6,6'-((3-((3-羟基丙基)(6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂二基)二己酸双十三烷基。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{63}H_{125}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1022.0, found 1022.0.

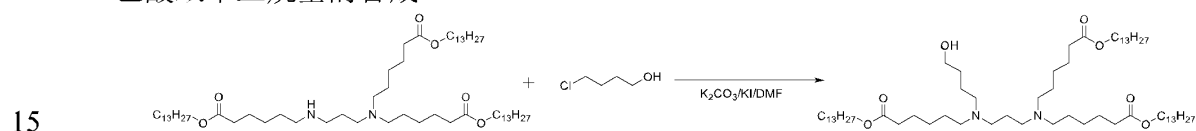
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.76 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.94 – 2.76 (m, 8H), 2.75 – 2.55 (m, 5H), 2.36-2.24 (m, 6H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.74-1.51 (m, 18H), 1.44-1.12 (m, 66H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

实施例 31

6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂二基)二己酸双十三烷基



第一步: 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂二基)二己酸双十三烷基的合成



以 6,6'-((3-((6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸双十三烷基和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-氧代-6-(十三烷氧基)己基)氨基)丙基)氮杂二基)二己酸双十三烷基。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 0.09 g, 收率: 9.3 %。

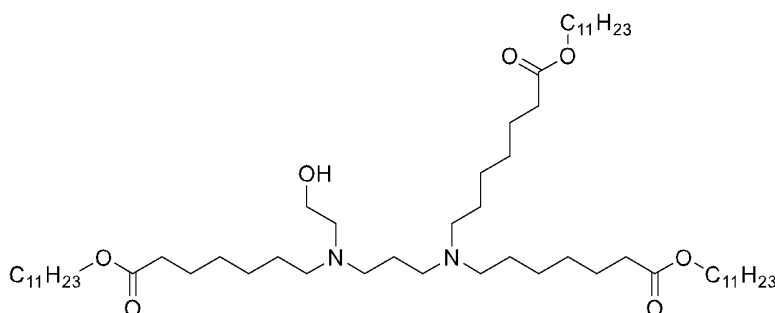
ESI-MS m/z : calcd for $C_{64}H_{127}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1036.0, found 1036.0.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.02-2.59 (m, 12H), 2.31 (m, 6H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.86-1.50 (m, 22H), 1.45-1.16 (m, 66H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

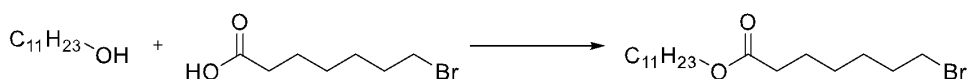
实施例 32

7,7'-((3-((2-羟基乙基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸

酯

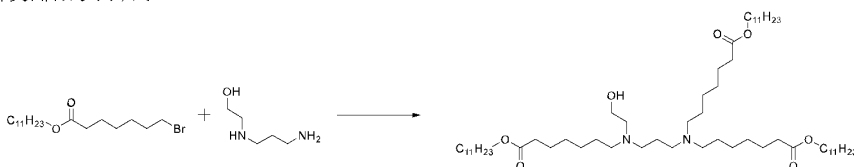


第一步：十一烷基 7-溴庚酸酯的合成



- 5 以十一烷基 7-溴庚酸酯为原料参照实施例 19 第一步，得到十一烷基 7-溴庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步：7,7'-(3-((2-羟乙基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯的合成

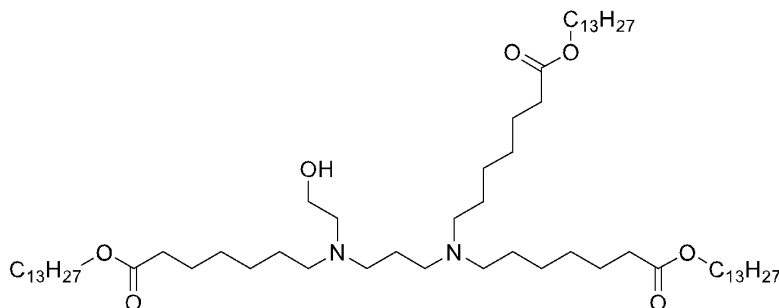


- 10 以十一烷基 7-溴庚酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到 7,7'-(3-((2-羟乙基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

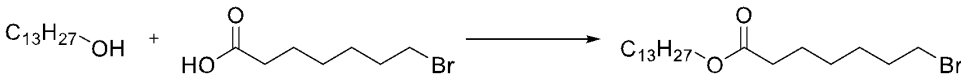
ESI-MS m/z : calcd for $C_{59}H_{117}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 966.0, found 966.0.

15 实施例 33

7,7'-(3-((2-羟乙基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯



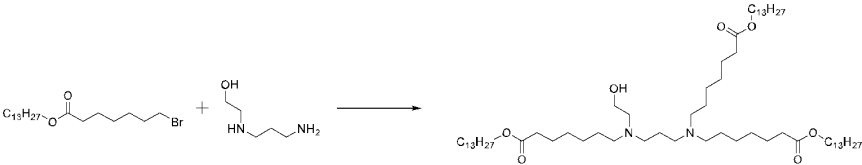
第一步：十三烷基 7-溴庚酸酯的合成



以十三烷基-1-醇和 7-溴庚酸为原料参照实施例 19 第一步, 得到十三烷基 7-溴庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 7,7'-((3-((2-羟乙基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二

5 庚酸酯

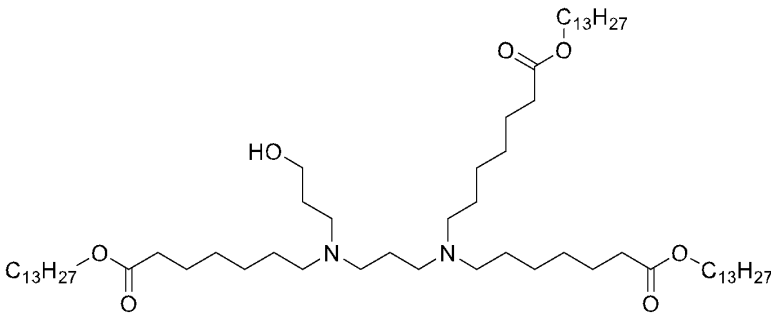


以十三烷基 7-溴庚酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到 7,7'-((3-((2-羟乙基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

10 ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{65}\text{H}_{129}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1050.0, found 1050.0.

实施例 34

7,7'-((3-((3-羟基丙基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯



15

第一步: 7,7'-((3-((7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯的合成

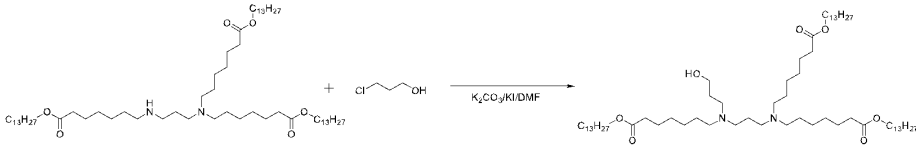


以十三烷基 7-溴庚酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步, 得到 7,7'-((3-((7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯的合成。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

20

ESI-MS m/z : calcd for $C_{63}H_{125}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1006.0, found 1006.0.

第二步: 7,7'-(3-((3-羟基丙基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯的合成

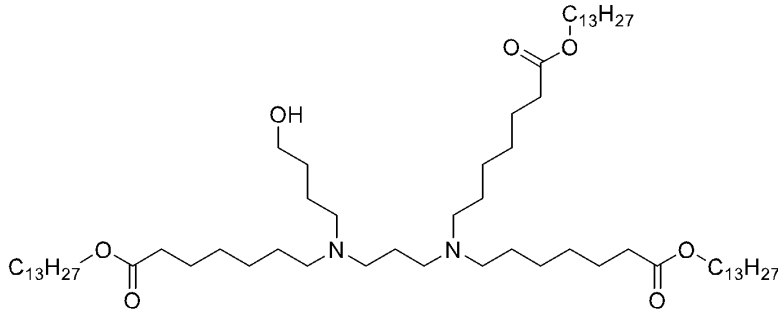


5 以 7,7'-((3-((7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 7,7'-(3-((3-羟基丙基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{66}H_{131}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1064.0, found 1064.0.

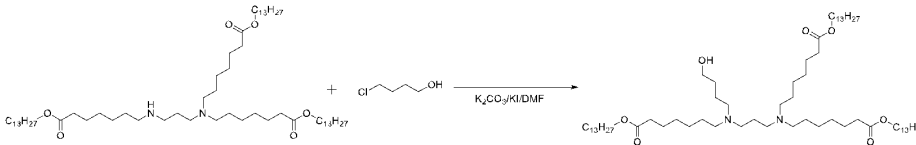
10 实施例 35

7,7'-(3-((4-羟基丁基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯



第一步: 7,7'-(3-((4-羟基丁基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)

15 二庚酸酯的合成

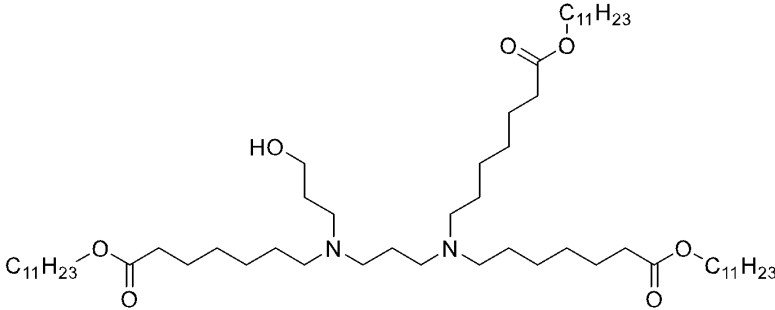


以 7,7'-((3-((7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 7,7'-(3-((4-羟基丁基)(7-氧代-7-(十三烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

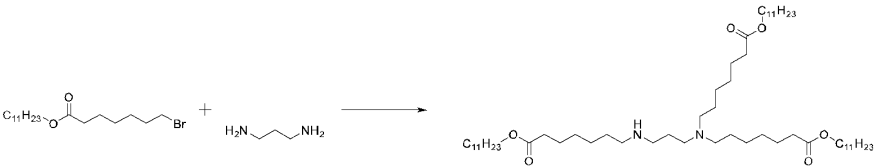
20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{67}H_{133}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1078.0, found 1078.0.

实施例 36

7,7'-(3-((3-羟丙基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯



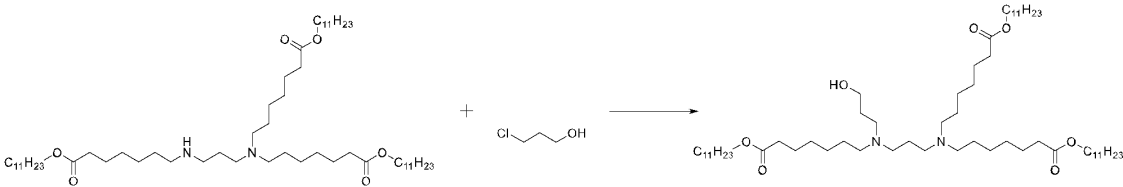
第一步：7,7'-(3-((7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯的合成



以十一烷基 7-溴庚酸酯和 1, 3-丙二胺为原料参照实施例 3 第二步，得到 7,7'-(3-((7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{57}H_{113}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 922.0, found 922.0

第二步：7,7'-(3-((3-羟丙基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯的合成

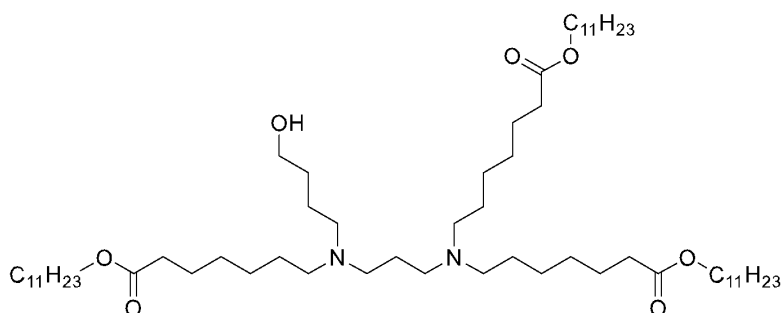


以 7,7'-(3-((7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 3 第二步，得到 7,7'-(3-((3-羟丙基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

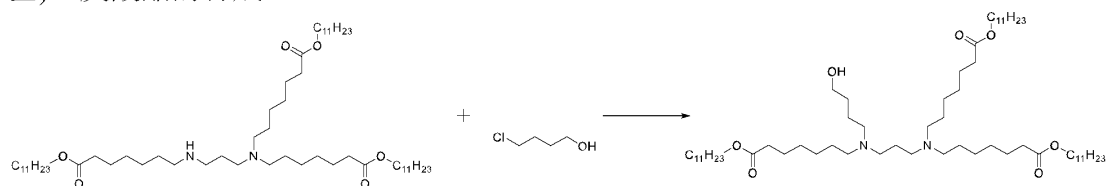
ESI-MS m/z : calcd for $C_{60}H_{119}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 980.0, found 980.0

实施例 37

7,7'-(3-((4-羟基丁基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯



第一步：7,7'-(3-((4-羟基丁基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯的合成

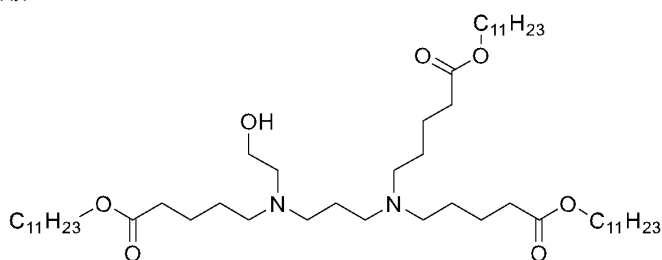


- 5 以 7,7'-(3-((7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂己基)二庚酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 7,7'-(3-((4-羟基丁基)(7-氧代-7-(十一烷基氧基)庚基)氨基)丙基)氮杂二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

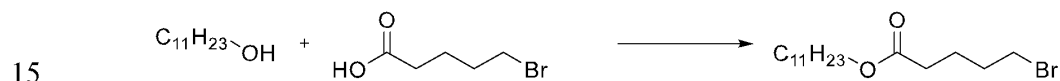
ESI-MS m/z : calcd for $C_{61}H_{121}N_2O_7 [M+H]^+$: 994.0, found 994..0

10 实施例 38

5,5'-((3-((2-羟基乙基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十一酯

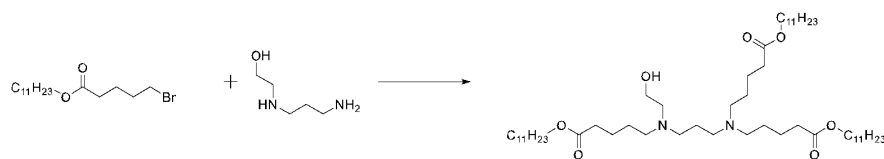


第一步：十一烷基 5-溴戊酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 5-溴戊酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十一烷基 5-溴戊酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步：5,5'-((3-((2-羟基乙基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十一酯的合成

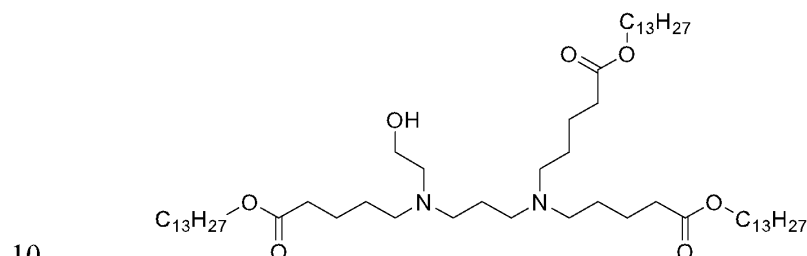


以十一烷基 5-溴戊酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到 5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十一酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

5 ESI-MS m/z : calcd for $C_{53}H_{105}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 882.0, found 882.0.

实施例 39

5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基

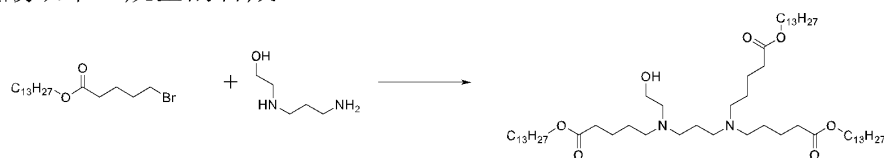


第一步: 十三烷基 5-溴戊酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 5-溴戊酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十三基 5-溴戊酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

15 第二步: 5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基的合成

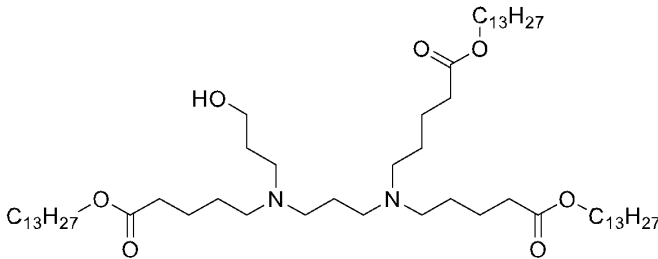


以十三烷基 5-溴戊酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到 5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

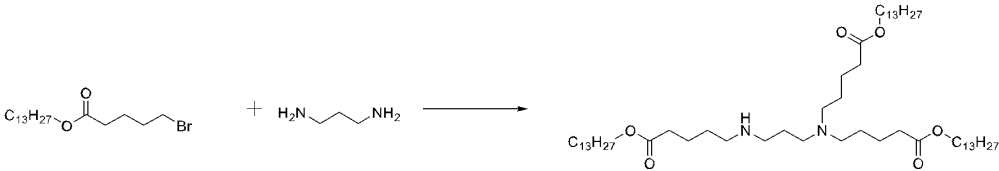
20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{59}H_{117}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 966.0, found 966.0.

实施例 40

5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基



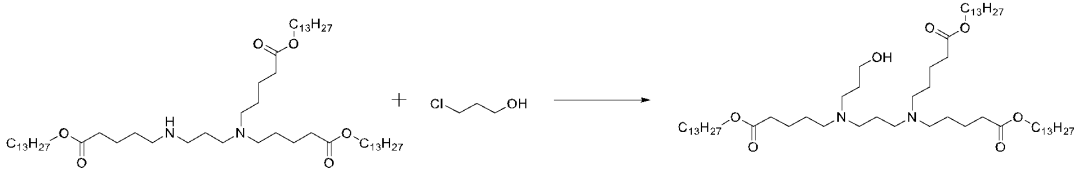
5 第一步：5,5'-((3-((5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基酯的合成



以十三烷基 5-溴戊酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到 5,5'-((3-((5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基酯。粗产品
10 经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{57}H_{113}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 922.0, found 922.0.

第二步：5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基的合成



15 以 5,5'-((3-((5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步，得到 5,5'-((3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

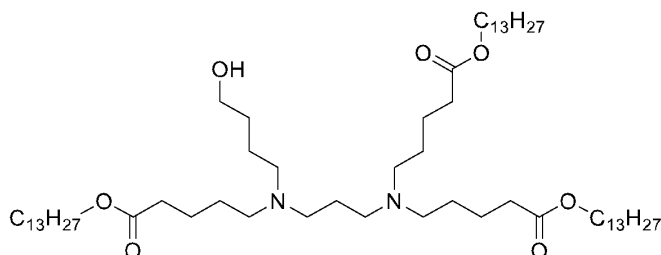
ESI-MS m/z : calcd for $C_{60}H_{119}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 980.0, found 980.0.

20

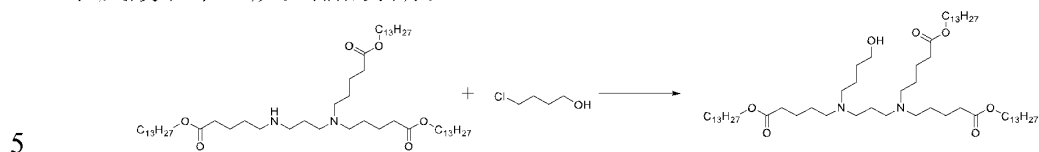
实施例 41

5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸

双十三烷基酯



第一步: 5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基酯的合成

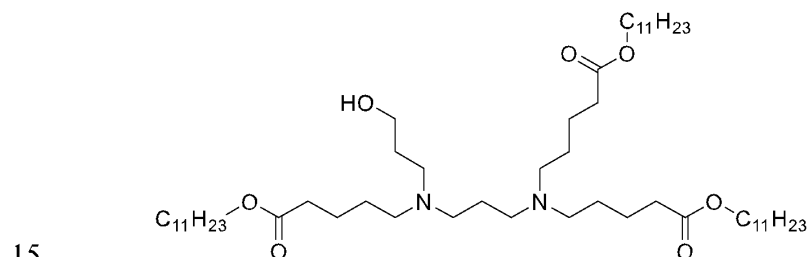


以 5,5'-((3-((5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十三烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十三烷基酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

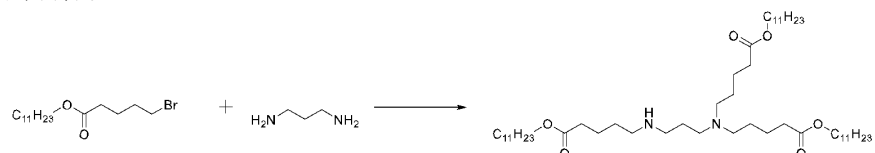
10 ESI-MS m/z : calcd for $C_{61}H_{121}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 994.0, found 994.0.

实施例 42

5,5'-((3-((3-羟基丙基)(5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十一烷基酯



第一步: 5,5'-((3-((5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯的合成

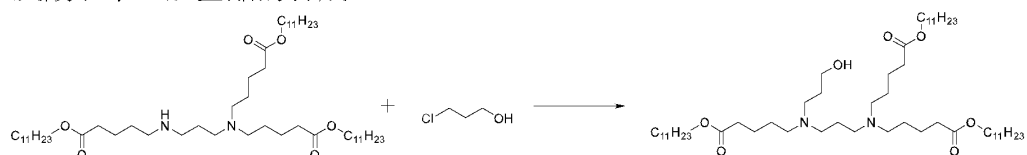


以十一烷基 5-溴戊酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步, 得到 5,5'-

((3-((5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{51}H_{101}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 838.0, found 838.0.

第二步: 5,5'-((3-((3-羟基丙基)(5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十一烷基酯的合成



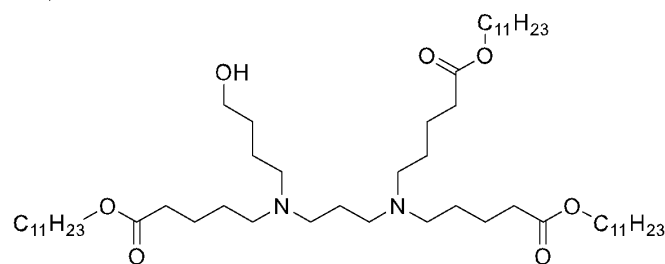
以 5,5'-((3-((5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 5,5'-((3-((3-羟基丙基)(5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂二基)双戊酸双十一烷基酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 130 mg, 收率: 52.0%。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{54}H_{107}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 896.0, found 896.0.

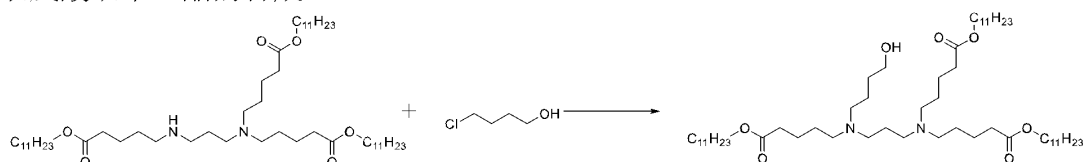
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.77 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 10H), 2.34 – 2.28 (m, 6H), 1.63 (tt, J = 13.8, 6.1 Hz, 18H), 1.54 – 1.39 (m, 7H), 1.28 (d, J = 17.4 Hz, 46H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 43

5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯



第一步: 5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯的合成



以 5,5'-((3-((5-氧代-5-(十一烷基氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯

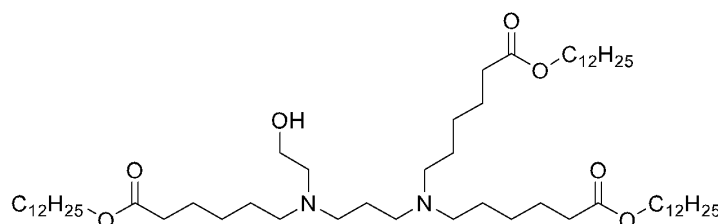
和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{55}H_{109}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 910.0, found 910.0.

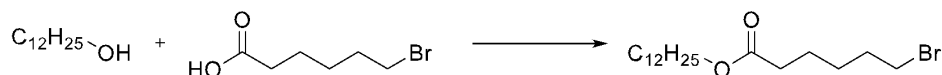
5

实施例 44

二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)(2-羟乙基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯

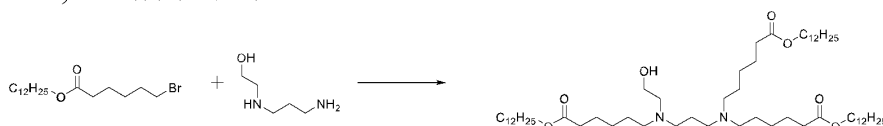


10 第一步: 十二烷基 6-溴己酸酯的合成



以十二烷-1-醇和 6-溴己酸为原料参照实施例 19 第一步, 得到十二烷基 6-溴己酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

15 第二步: 二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)(2-羟乙基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯的合成

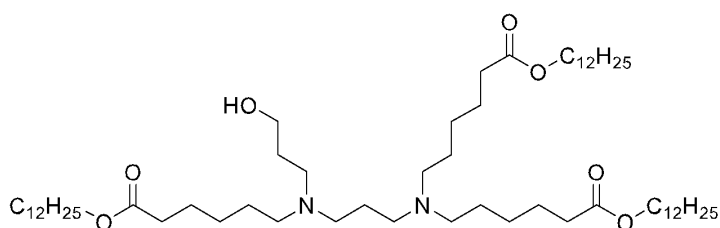


以十二烷基 6-溴己酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)(2-羟乙基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{59}H_{117}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 966.0, found 966.0.

实施例 45

二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)(3-羟丙基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯



第一步：二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯的合成

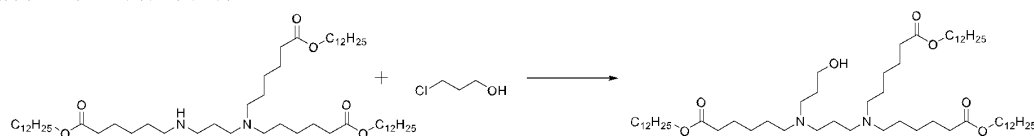


- 5 以十二烷基 6-溴己酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{57}H_{113}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 922.0, found 922.0.

第三步：5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯的合成

- 10 双戊酸双十一酯的合成



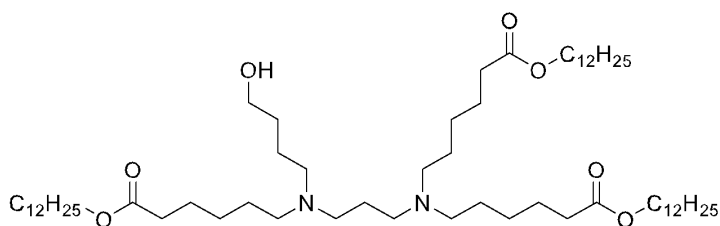
以二十二烷基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步，得到 5,5'-((3-((4-羟基丁基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂己基)双戊酸双十一酯。粗产品经过柱层析纯化，

- 15 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{60}H_{119}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 980.0, found 980.0.

实施例 46

- 20 二十二基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-氧代己基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮杂己基)二己酸酯

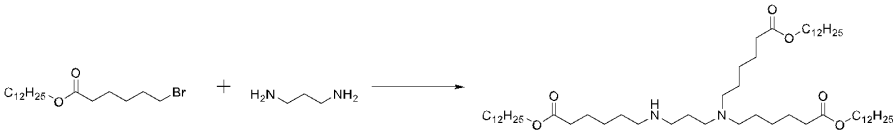


第一步：十二基 6-溴己酸酯的合成



以十二烷-1-醇和 6-溴己酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十二烷基 6-溴己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

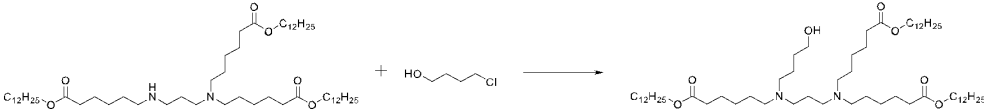
5 第二步：二十二基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-羧基己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成



以十二烷基 6-溴己酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步，得到二十二基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-羧基己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{113}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 922.5, found 922.5.

第三步：二十二基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-羧基己基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成



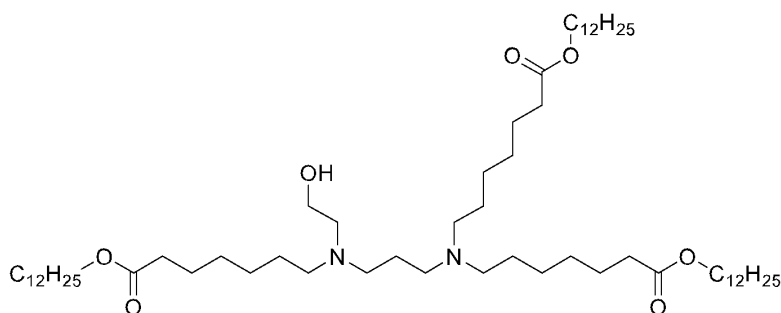
15 以二十二基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-羧基己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 18 第三步，得到二十二基 6,6'-((3-((6-(十二烷氧基)-6-羧基己基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{121}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 922.5, found 922.5.

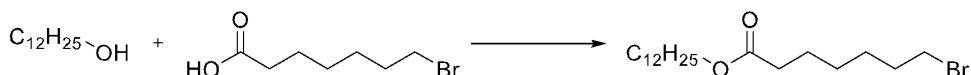
20

实施例 47

二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羧基庚基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯

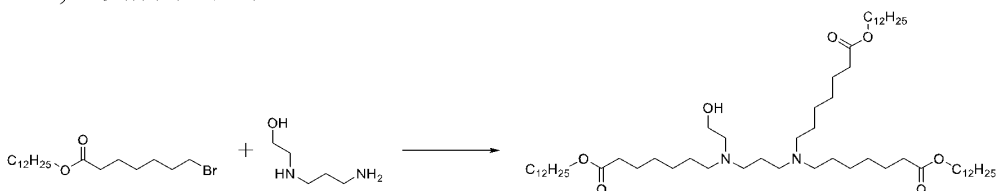


第一步：十二基 7-溴庚酸酯的合成



以十二烷-1-醇和 7-溴庚酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十二基 7-溴庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步：二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯的合成

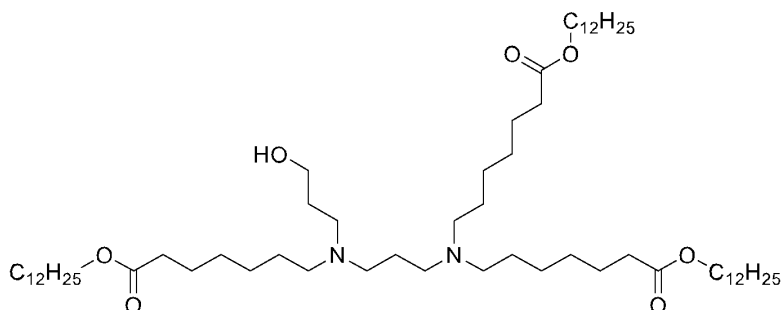


以十二基 7-溴庚酸酯为原料参照实施例 3 第二步，得到二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{62}\text{H}_{123}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1008.7, found 1008.7.

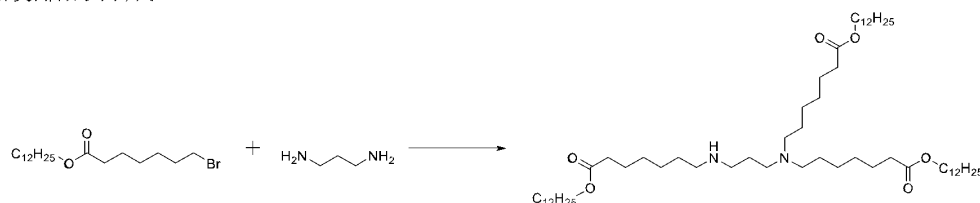
实施例 48

二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(3-羟基丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯



第一步：二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)氨基)丙基)氮烷二基)

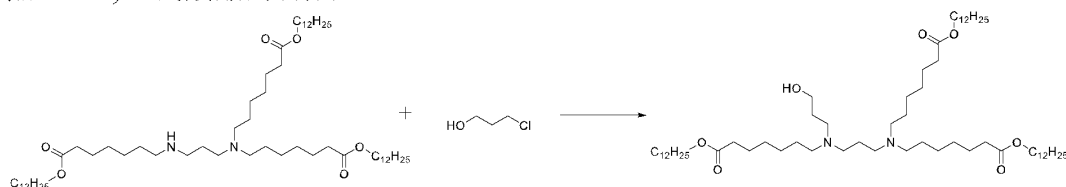
二庚酸酯的合成



- 以十二基 7-溴庚酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步, 得到二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过
- 5 柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{60}H_{119}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 964.6, found 964.6.

第二步: 二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(3-羟基丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯的合成



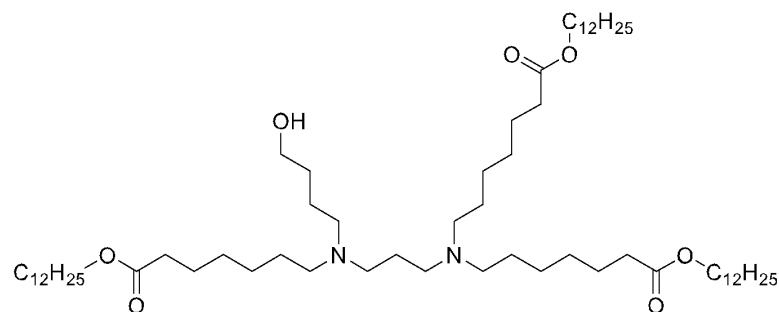
- 10 以二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(3-羟基丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{63}H_{125}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1022.7, found 1022.7.

15

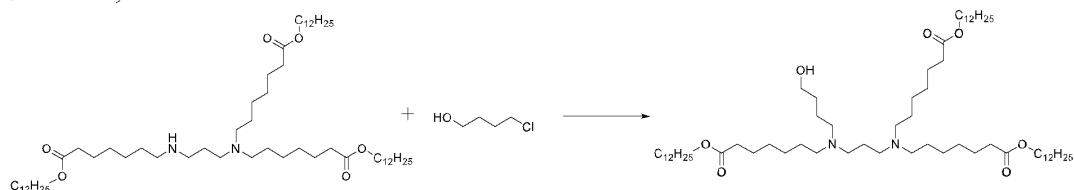
实施例 49

二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯



- 20 第一步: 二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)

氮烷二基)二庚酸酯的合成

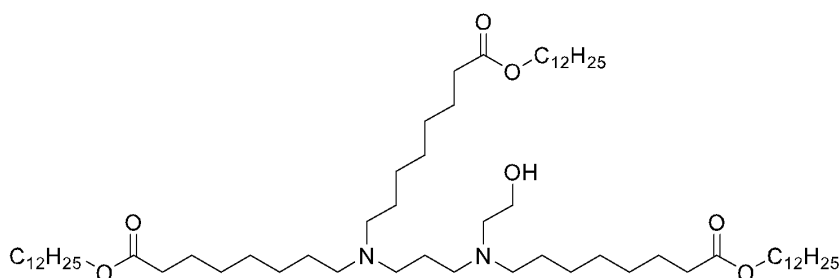


- 以二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十二基 7,7'-((3-((7-(十二烷氧基)-7-羰基庚基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

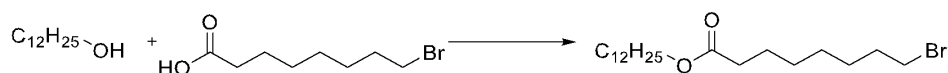
ESI-MS m/z : calcd for $C_{64}H_{127}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1036.7, found 1036.7.

实施例 50

- 10 二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

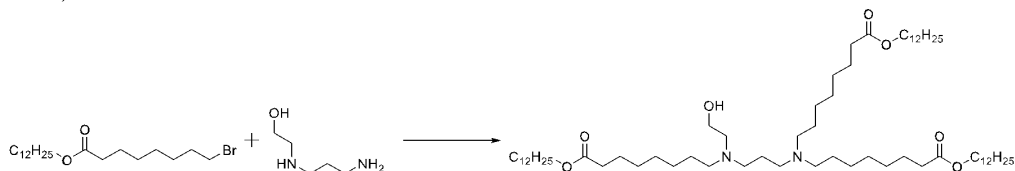


第一步: 十二基 8-溴辛酸酯的合成



- 15 以十二烷-1-醇和 8-溴辛酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十二基 8-溴辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



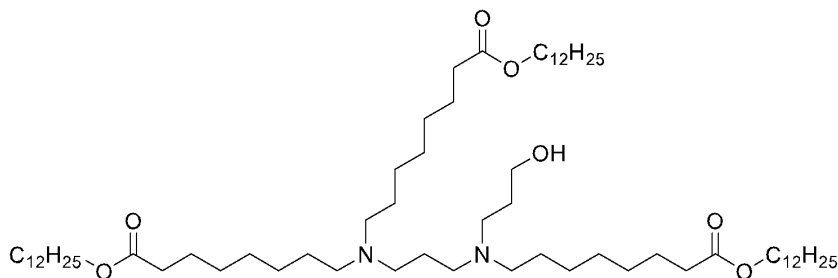
- 20 以十二基 8-溴辛酸酯为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(2-羟基乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过

柱层析纯化, 得到目标分子。

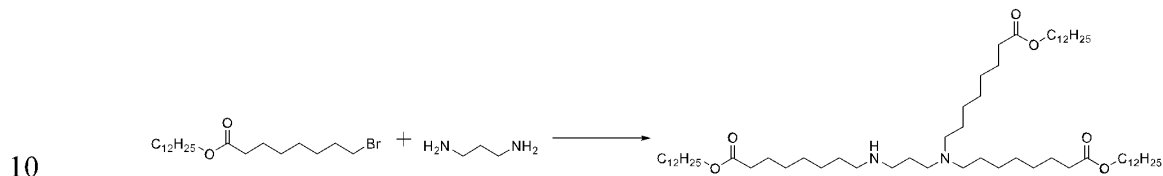
ESI-MS m/z : calcd for $C_{65}H_{129}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1050.7, found 1050.7.

实施例 51

- 5 二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(3-羟基丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



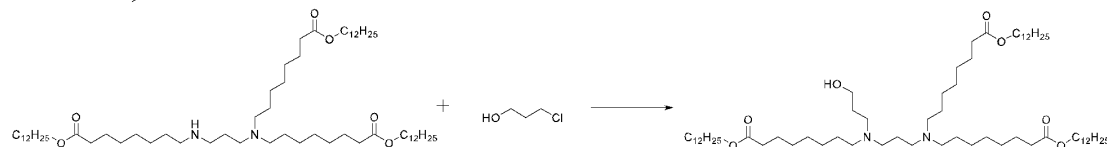
第一步: 二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



以十二基 8-溴辛酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步, 得到二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{63}H_{125}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1006.7, found 1006.7.

- 15 第二步: 二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(3-羟基丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成

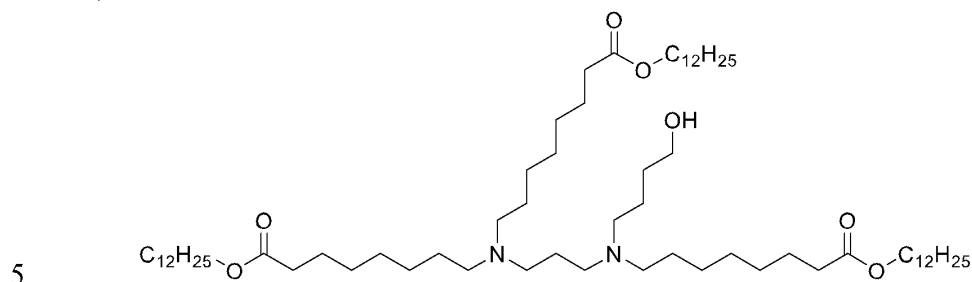


- 20 以二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(3-羟基丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

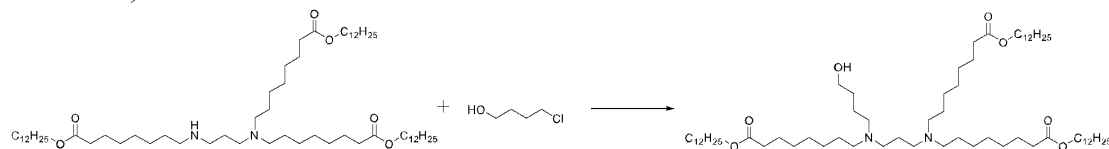
ESI-MS m/z : calcd for $C_{66}H_{131}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1064.8, found 1064.8.

实施例 52

二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



第一步: 二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成

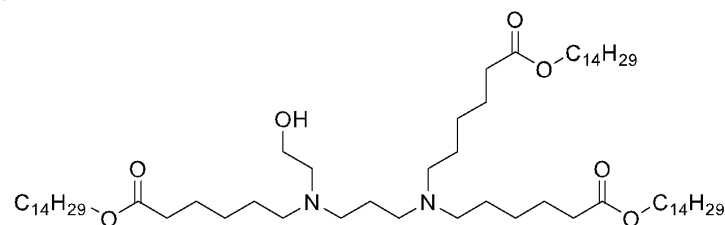


以二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十二基 8,8'-((3-((8-(十二烷氧基)-8-羰基辛基)(4-羟基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

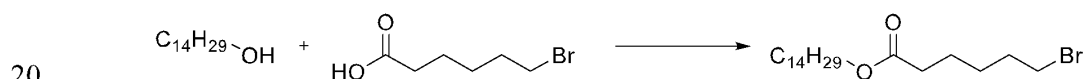
ESI-MS m/z : calcd for $C_{67}H_{133}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1078.8, found 1078.8.

15 实施例 53

二十四烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯



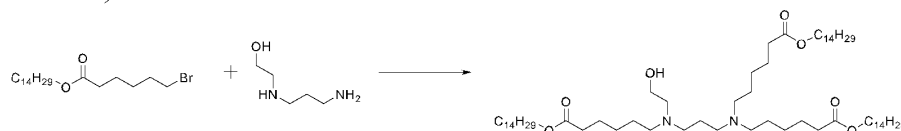
第一步: 十四烷基 6-溴己酸酯的合成



以十四烷-1-醇和 6-溴己酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十四烷基 6-溴己

酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步：二十四烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成

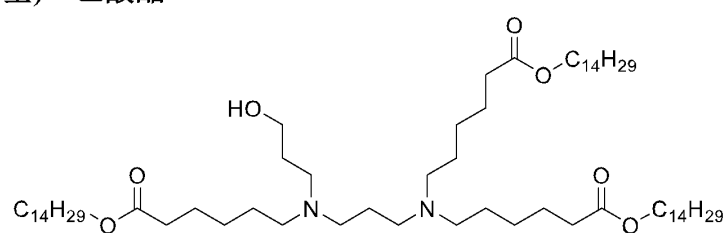


- 5 以十四烷基 6-溴己酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十四烷基 6,6'-((3-((2-羟基乙基)(6-羧基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{65}H_{129}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1050.8, found 1050.8.

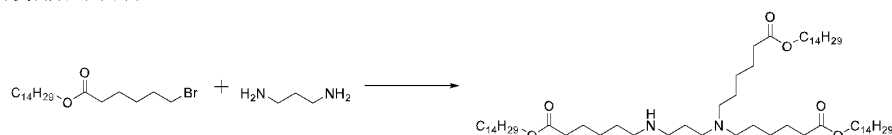
10 实施例 54

二二十四烷基 6,6'-((3-((3-羟基丙基)(6-羧基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯



第一步：二十四烷基 6,6'-((3-((6-羧基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)

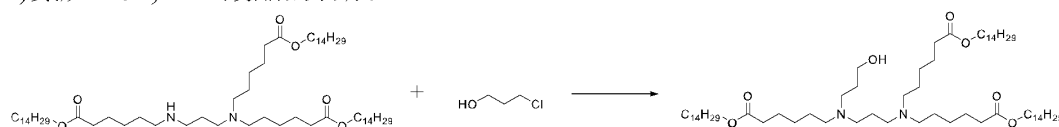
15 二己酸酯的合成



以十四烷基 6-溴己酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步，得到二十四烷基 6,6'-((3-((6-羧基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

- 20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{63}H_{125}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1006.7, found 1006.7.

第二步：二十四烷基 6,6'-((3-((3-羟基丙基)(6-羧基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成

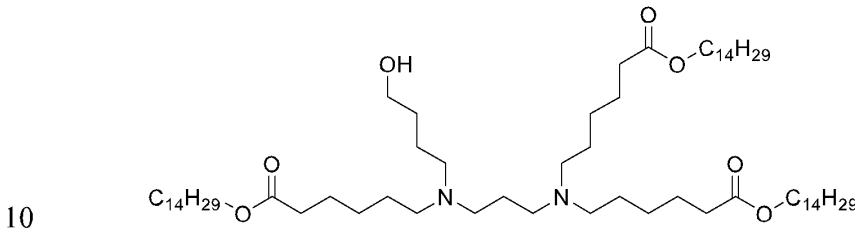


以二十四烷基 6,6'-((3-((6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十四烷基 6,6'-((3-((3-羟基丙基)(6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

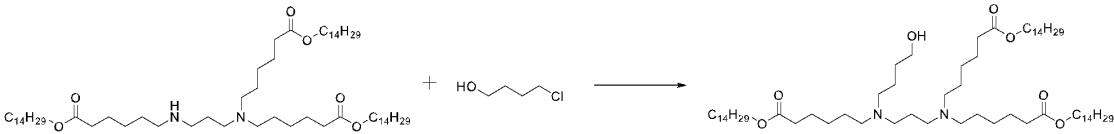
5 ESI-MS m/z : calcd for $C_{66}H_{131}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1064.8, found 1064.8.

实施例 55

二十四烷基 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯



第一步: 二十四烷基 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯的合成

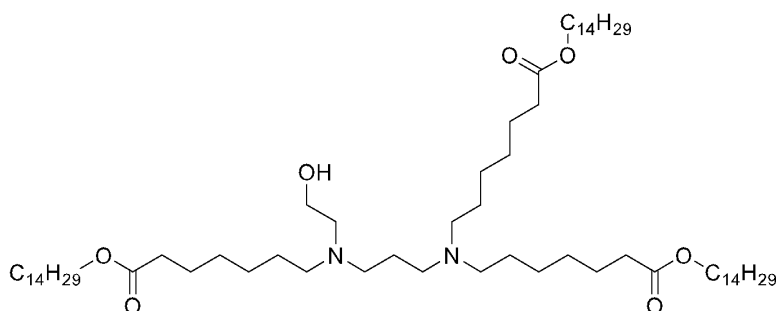


15 以二十四烷基 6,6'-((3-((6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十四烷基 6,6'-((3-((4-羟基丁基)(6-羰基-6-(十四烷氧基)己基)氨基)丙基)氮烷二基)二己酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

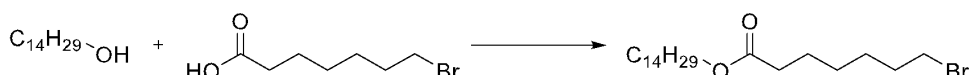
ESI-MS m/z : calcd for $C_{67}H_{133}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1078.8, found 1078.8.

20 实施例 56

二十四烷基 7,7'-((3-((2-羟基乙基)(7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯

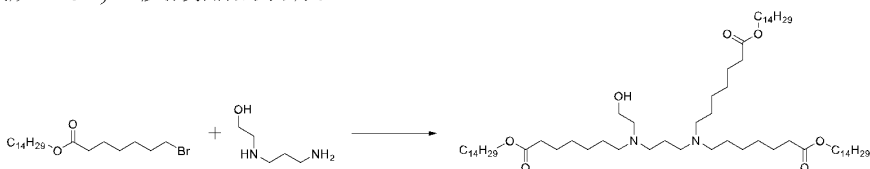


第一步：十四基 7-溴庚酸酯的合成



以十四烷-1-醇和 7-溴庚酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十四基 7-溴庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步：二十四烷基 7,7'-((3-((2-羟基乙基)(7-羧基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯的合成

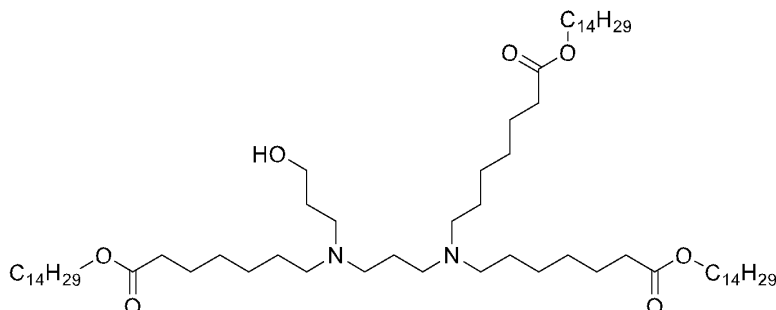


以十四基 7-溴庚酸酯为原料参照实施例 3 第二步，得到二十四烷基 7,7'-((3-((2-羟基乙基)(7-羧基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{68}H_{135}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1092.8, found 1092.8.

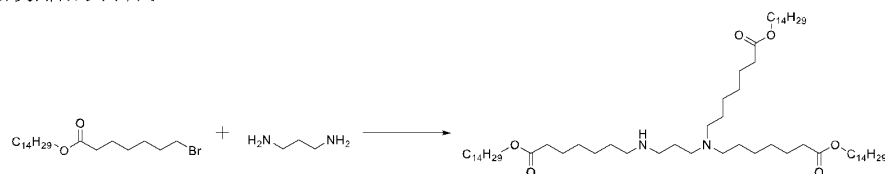
实施例 57

二十四烷基 7,7'-((3-((3-羟基丙基)(7-羧基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯



第一步：二十四烷基 7,7'-((3-((7-羧基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)

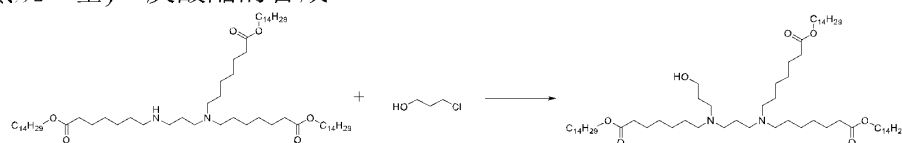
二庚酸酯的合成



- 以十二基 7-溴庚酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步，得到二十四烷基 7,7'-((3-((7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{66}H_{131}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1048.8, found 1048.8.

第二步：二十四烷基 7,7'-((3-((3-羟基丙基)(7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯的合成



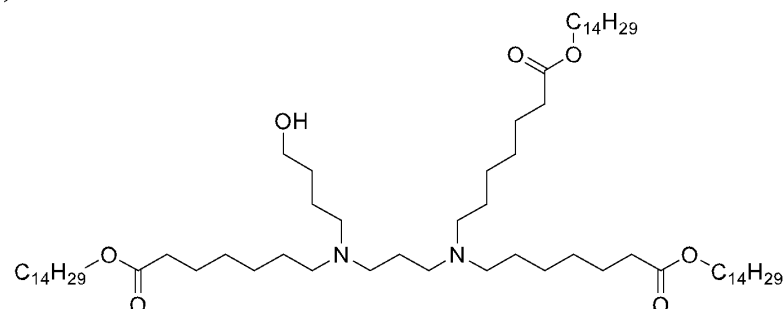
- 以二十四烷基 7,7'-((3-((7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 18 第三步，得到二十四烷基 7,7'-((3-((3-羟基丙基)(7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{69}H_{137}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1106.9, found 1106.9.

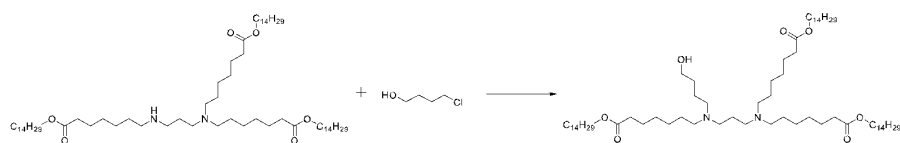
15

实施例 58

二十四烷基 7,7'-((3-((4-羟基丁基)(7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯



- 第一步：二十四烷基 7,7'-((3-((4-羟基丁基)(7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯的合成

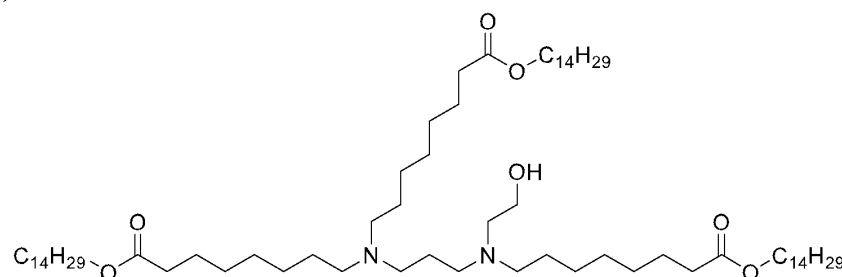


以二十四烷基 7,7'-((3-((7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十四烷基 7,7'-((3-((4-羟基丁基)(7-羰基-7-(十四烷氧基)庚基)氨基)丙基)氮烷二基)二庚酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

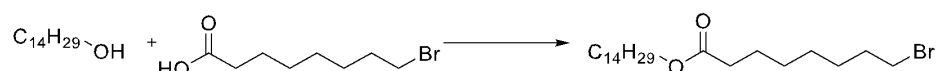
ESI-MS m/z : calcd for $C_{70}H_{139}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1120.9, found 1120.9.

实施例 59

二十四烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

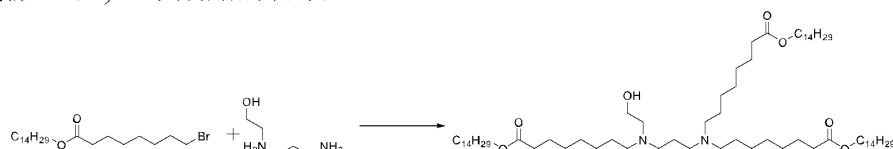


第一步: 十四烷基 8-溴辛酸酯的合成



以十四烷-1-醇和 8-溴辛酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十四基 8-溴辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 二十四烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成

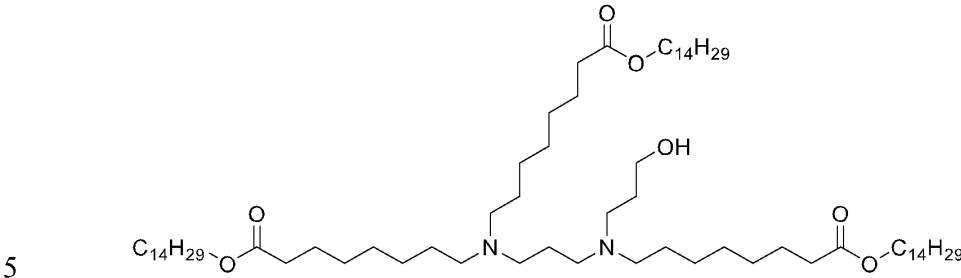


以十四烷基 8-溴辛酸酯为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十四烷基 8,8'-((3-((2-羟基乙基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

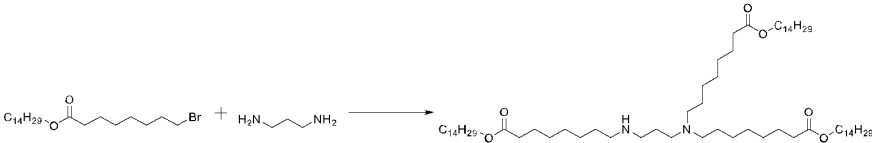
ESI-MS m/z : calcd for $C_{71}H_{141}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1134.9, found 1134.9.

实施例 60

二十四烷基 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯



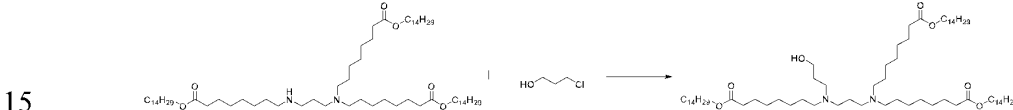
第一步：二十四烷基 8,8'-((3-((8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



以十四烷基 8-溴辛酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步，得到二十四烷基 8,8'-((3-((8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{69}H_{137}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1090.9, found 1090.9.

第二步：二十四烷基 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成



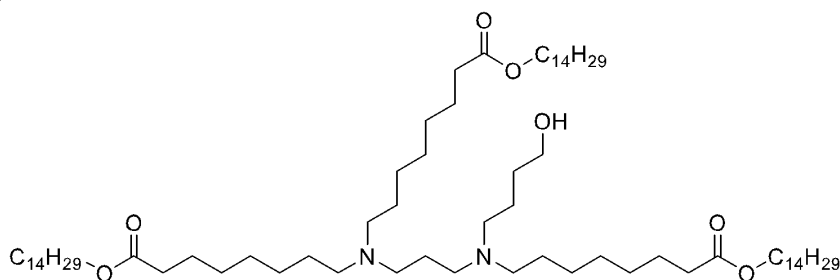
以二十四烷基 8,8'-((3-((8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 18 第三步，得到二十四烷基 8,8'-((3-((3-羟基丙基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{72}H_{143}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1148.9, found 1148.9.

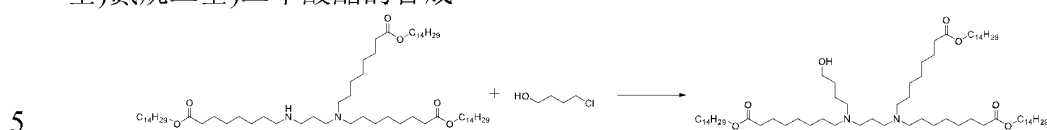
实施例 61

二十四烷基 8,8'-((3-((4-羟基丁基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯

二基)二辛酸酯



第一步: 二十四烷基 8,8'-((3-((4-羟基丁基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯的合成

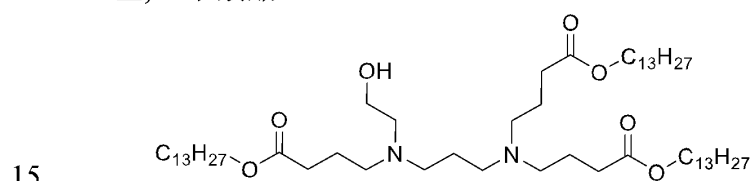


以二十四烷基 8,8'-((3-((8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯和 4-氯-1-丁醇为原料参照实施例 18 第三步, 得到二十四烷基 8,8'-((3-((4-羟基丁基)(8-羰基-8-(十四烷氧基)辛基)氨基)丙基)氮烷二基)二辛酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

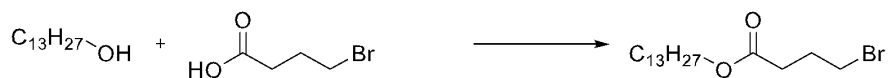
10 ESI-MS m/z : calcd for $C_{73}H_{145}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1163.0, found 1163.0.

实施例 62

二十三烷基 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-羰基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



第一步: 十三烷基 4-溴丁酸酯的合成

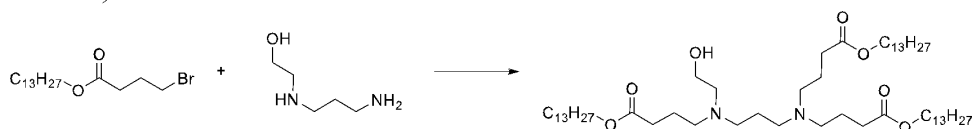


20 以十三烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十三烷基 4-溴丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 8.3 g, 收率: 95.4 %。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m,

20H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

第二步: 二十三烷基 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成



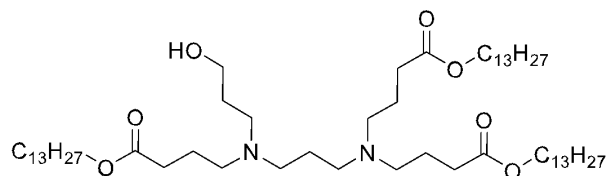
5 以十三烷基 4-溴丁酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十三烷基 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 110 mg, 收率: 23.4 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{56}H_{111}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 923.8, found 923.8.

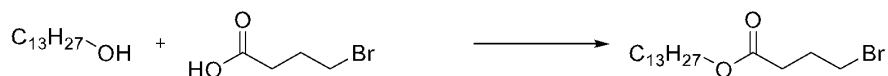
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 – 4.01 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 10H), 2.35 – 2.27 (m, 6H), 1.81 – 1.69 (m, 6H), 1.61 (m, 8H), 1.32 – 1.23 (m, 61H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 63

二十三烷基 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯

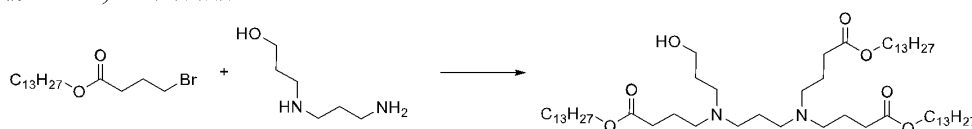


第一步: 十三烷基 4-溴丁酸酯的合成



20 以十三烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十三烷基 4-溴丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 二十三烷基 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



25 以十三烷基 4-溴丁酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3

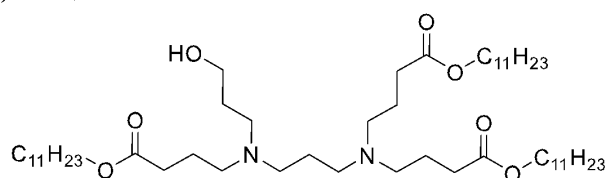
第二步, 得到二十三烷基 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 106 mg, 收率: 16.6 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{57}H_{113}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 937.8, found 937.8.

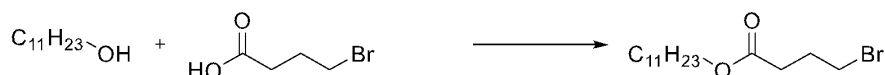
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 14H), 2.34 – 2.28 (m, 8H), 1.74 – 1.58 (m, 21H), 1.26 (m, 50H), 0.88 (s, 9H).

实施例 64

二十一烷基 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯

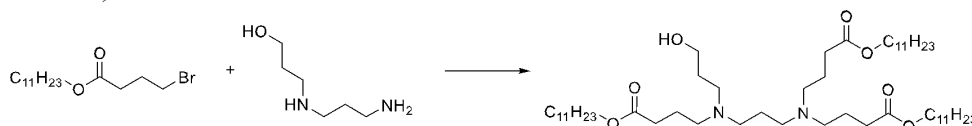


第一步: 十一烷基 4-溴丁酸酯的合成



以十一烷基 4-溴丁酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第一步, 得到十一烷基 4-溴丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 二十一烷基 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成



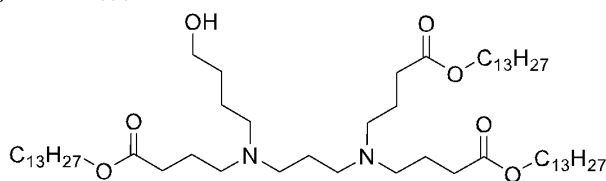
以十一烷基 4-溴丁酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十一烷基 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 93 mg, 收率: 13.9 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{51}H_{101}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 853.7, found 853.7.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 10H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.78 – 1.57 (m, 16H), 1.33 – 1.22 (m, 49H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

实施例 65

二十三烷基 4,4'-((3-((4-羟基丁基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯

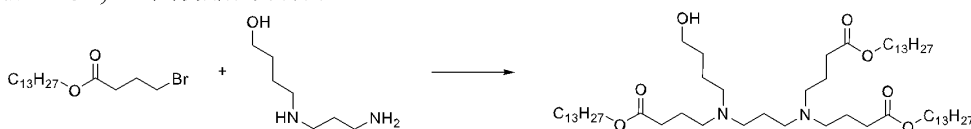


5 第一步：十三烷基 4-溴丁酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 4-溴丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

10 第二步：二十三烷基 4,4'-((3-((4-羟基丁基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成

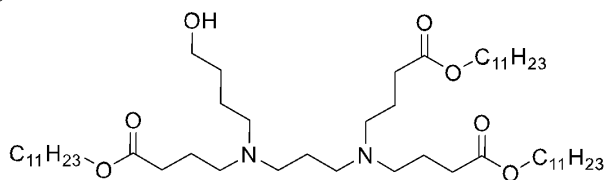


以十三烷基 4-溴丁酸酯和 4-((3-氨基丙基)氨基)丁烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十三烷基 4,4'-((3-((4-羟基丁基)(4-羧基-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

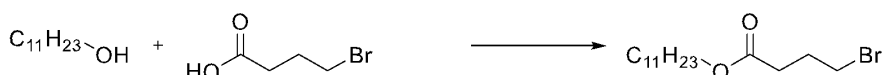
15 ESI-MS m/z : calcd for $C_{58}H_{115}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 951.8, found 951.8.

实施例 66

二十一烷基 4,4'-((3-((4-羟基丁基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



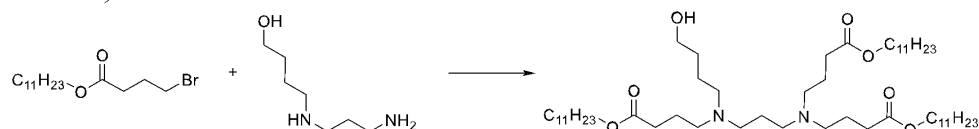
20 第一步：十一烷基 4-溴丁酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十一烷基 4-溴丁

酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 二十一烷基 4,4'-((3-((4-羟基丁基)(4-羰基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯

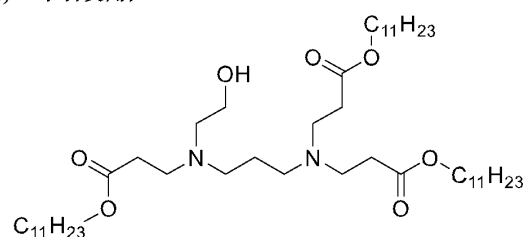


- 5 以十一烷基 4-溴丁酸酯和 4-((3-氨基丙基)氨基)丁烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十一烷基 4,4'-((3-((4-羟基丁基)(4-羰基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

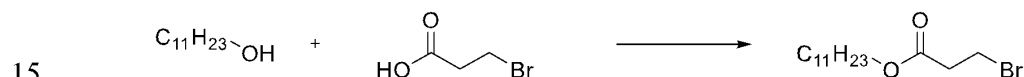
ESI-MS m/z : calcd for $C_{52}H_{103}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 868.4, found 869.4.

10 实施例 67

二十一烷基 3,3'-((3-((2-羟基乙基)(3-羰基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯

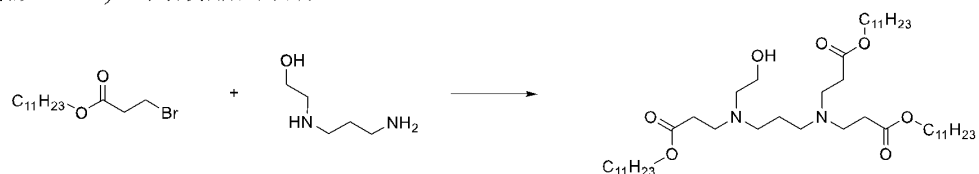


第一步: 十一烷基 3-溴丙酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 3-溴丙酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十一烷基 3-溴丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 4 g, 收率: 44.89%。

第二步: 二十一烷基 3,3'-((3-((2-羟基乙基)(3-羰基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯的合成



20

以十一烷基 3-溴丙酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十一烷基 3,3'-((3-((2-羟基乙基)(3-羰基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 0.15 g, 收率: 14.7%。

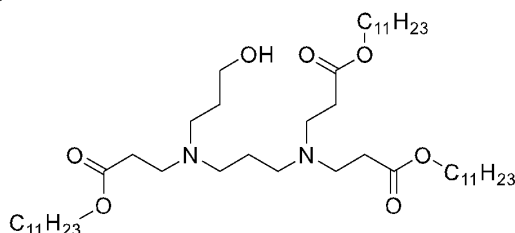
ESI-MS m/z : calcd for $C_{47}H_{93}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 797.7, found 797.7.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 (m, 6H), 3.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.85-2.69 (m, 6H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.54-2.35 (m, 10H), 1.72-1.52 (m, 8H), 1.41 – 1.18 (m, 49H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

5

实施例 68

二十一烷基 3,3'-((3-((3-羟基丙基)(3-羧基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯

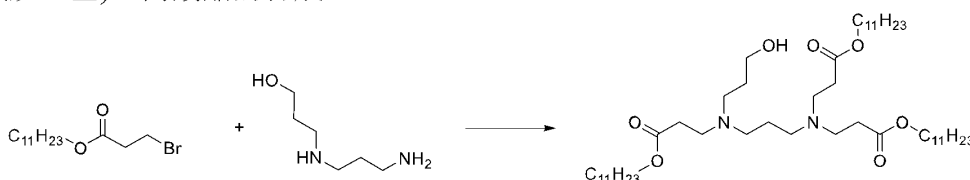


10 第一步：十一烷基 3-溴丙酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 3-溴丙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十一烷基 3-溴丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

15 第二步：二十一烷基 3,3'-((3-((3-羟基丙基)(3-羧基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯的合成

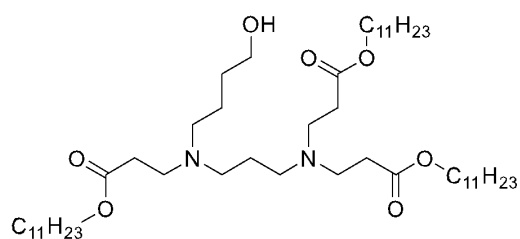


以十一烷基 3-溴丙酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十一烷基 3,3'-((3-((3-羟基丙基)(3-羧基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{48}H_{95}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 811.7, found 811.7.

实施例 69

二十一烷基 3,3'-((3-((4-羟基丁基)(3-羧基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯

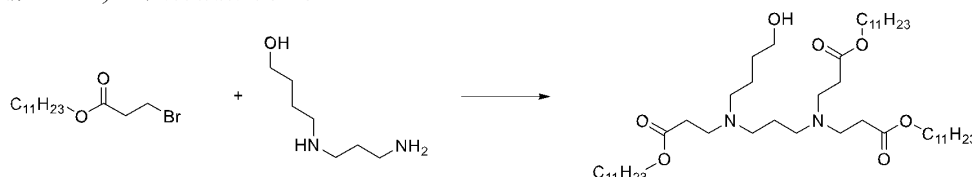


第一步：十一烷基 3-溴丙酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 3-溴丙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十一烷基 3-溴丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步：二十一烷基 3,3'-((3-((4-羟基丁基)(3-羰基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯的合成

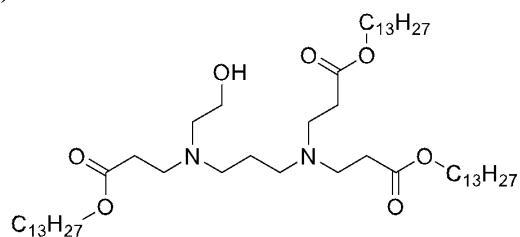


以十一烷基 3-溴丙酸酯和 4-((3-氨基丙基)氨基)丁烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十一烷基 3,3'-((3-((4-羟基丁基)(3-羰基-3-(十一烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{49}H_{97}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 825.7, found 825.7.

实施例 70

二十三烷基 3,3'-((3-((2-羟基乙基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯



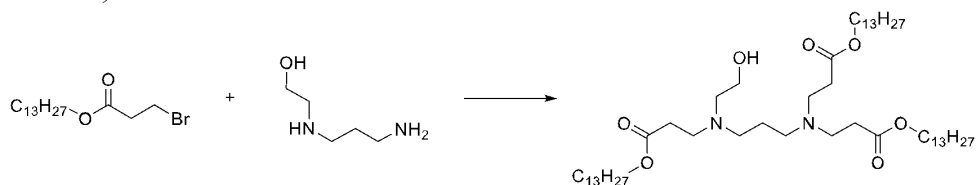
第一步：十三烷基 3-溴丙酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 3-溴丙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 3-溴丙

酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 1.8 g, 收率：41.35%。

第二步:二十三烷基 3,3'-((3-((2-羟基乙基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯



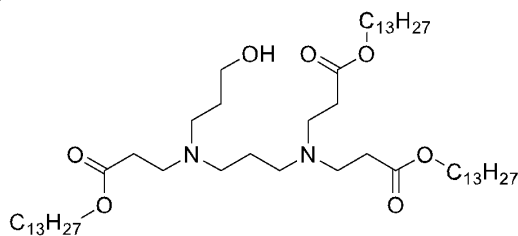
5 以十三烷基 3-溴丙酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步,得到二十三烷基 3,3'-((3-((2-羟基乙基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化,得到目标分子 0.18 g, 收率: 20.42 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{53}H_{105}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 881.8, found 881.8.

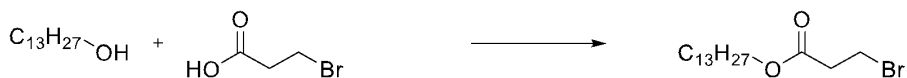
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.06 (m, 6H), 3.56 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.90-2.69 (m, 10 6H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.52 – 2.35 (m, 10H), 1.73-1.50 (m, 8H), 1.45 – 1.16 (m, 61H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 71

二十三烷基 3,3'-((3-((3-羟基丙基)(3-羧基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷
15 二基)二丙酸酯

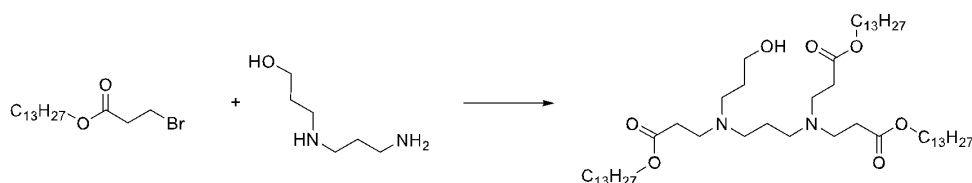


第一步：十三烷基 3-溴丙酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 3-溴丙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 3-溴丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步:二十三烷基 3,3'-((3-((3-羟基丙基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯的合成

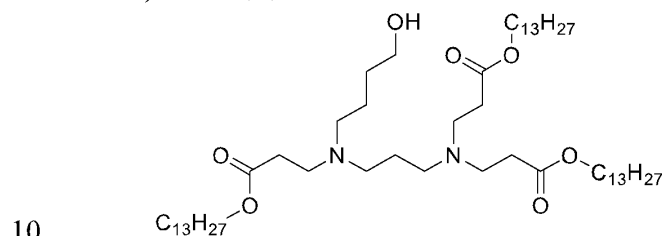


以十三烷基 3-溴丙酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十三烷基 3,3'-((3-((3-((4-羟基丙基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

5 ESI-MS m/z : calcd for $C_{54}H_{107}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 895.8, found 895.8.

实施例 72

二十三烷基 3,3'-((3-((4-羟基丁基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯

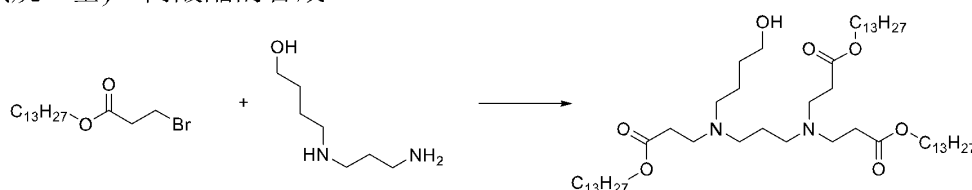


第一步: 十三烷基 3-溴丙酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 3-溴丙酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十三烷基 3-溴丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

15 第二步: 二十三烷基 3,3'-((3-((4-羟基丁基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯的合成

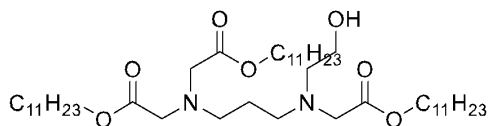


以十三烷基 3-溴丙酸酯和 4-((3-氨基丙基)氨基)丁烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十三烷基 3,3'-((3-((4-羟基丁基)(3-羰基-3-(十三烷氧基)丙基)氨基)丙基)氮烷二基)二丙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{55}H_{109}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 909.8, found 909.8.

实施例 73

二十一烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯



5 第一步：十一烷基 2-溴乙酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 3-溴乙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十一烷基 2-溴乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

10 第二步：二十一烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯的合成

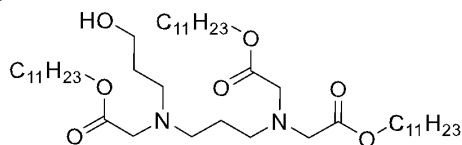


以十一烷基 2-溴乙酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十一烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

15 ESI-MS m/z : calcd for $C_{44}H_{87}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 755.6, found 755.6.

实施例 74

二十一烷基 2,2'-((3-((3-羟基丙基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯



20

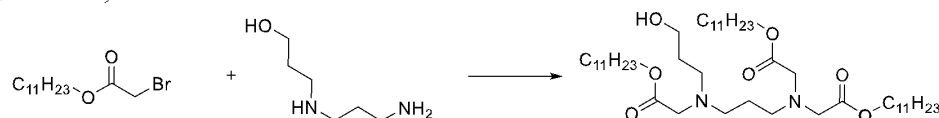
第一步：十一烷基 2-溴乙酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 3-溴乙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十一烷基 2-溴乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

25 第二步：二十一烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯的合成

基)氮烷二基)二乙酸酯的合成

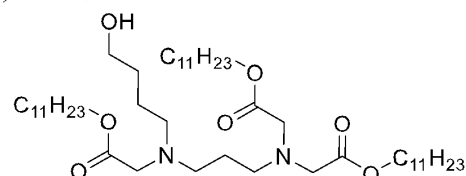


以十一烷基 2-溴乙酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十一烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{45}H_{89}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 769.6, found 769.6.

实施例 75

二十一烷基 2,2'-((3-((4-羟基丁基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯

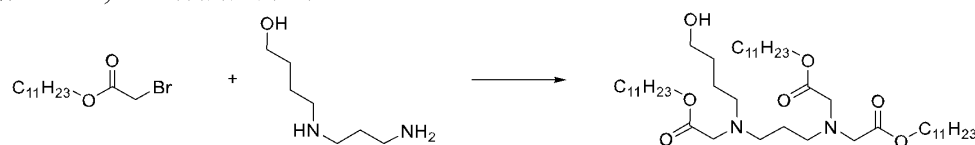


第一步: 十一烷基 2-溴乙酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 3-溴乙酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到十一烷基 2-溴乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

第二步: 二十一烷基 2,2'-((3-((4-羟基丁基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯的合成

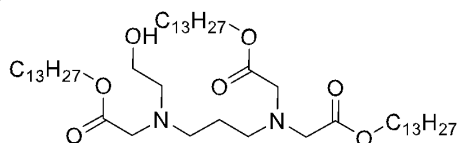


以十一烷基 2-溴乙酸酯和 4-((3-氨基丙基)氨基)丁烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十一烷基 2,2'-((3-((4-羟基丁基)(2-羧基-2-(十一烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

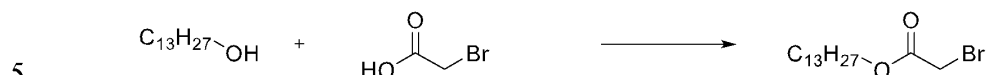
ESI-MS m/z : calcd for $C_{46}H_{91}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 783.6, found 783.6.

实施例 76

二十三烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯

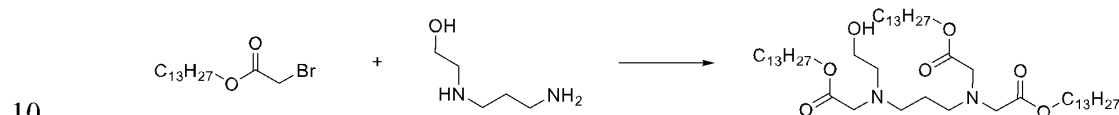


第一步：十三烷基 2-溴乙酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 2-溴乙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 2-溴乙酸酯的合成。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

第二步：二十三烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯



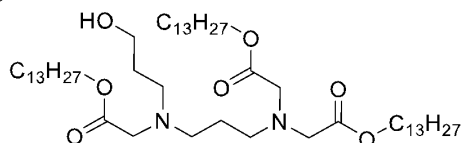
以十三烷基 2-溴乙酸酯和 2-((3-氨基丙基)氨基)乙醇为原料参照实施例 3 第二步，得到二十三烷基 2,2'-((3-((2-羟基乙基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{50}H_{99}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 834.7, found 834.7.

15

实施例 77

二十三烷基 2,2'-((3-((3-羟基丙基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯



20 第一步：十三烷基 2-溴乙酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 2-溴乙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 2-溴乙酸酯的合成。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

25 第二步：二十三烷基 2,2'-((3-((3-羟基丙基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯的合成

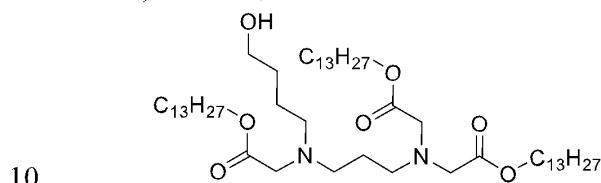


以十三烷基 2-溴乙酸酯和 3-((3-氨基丙基)氨基)丙烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十三烷基 2,2'-((3-((3-羟基丙基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{51}H_{101}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 853.7, found 853.7.

实施例 78

二十三烷基 2,2'-((3-((4-羟基丁基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯

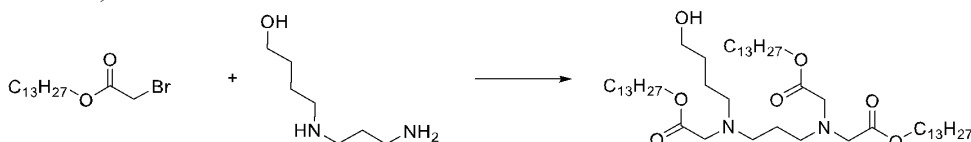


第一步：十三烷基 2-溴乙酸酯的合成



以十三烷-1-醇和 2-溴乙酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十三烷基 2-溴乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

15 第二步：二十三烷基 2,2'-((3-((4-羟基丁基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯的合成



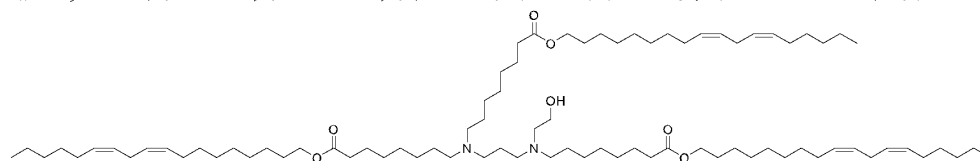
以十三烷基 2-溴乙酸酯和 4-((3-氨基丙基)氨基)丁烷-1-醇为原料参照实施例 3 第二步, 得到二十三烷基 2,2'-((3-((4-羟基丁基)(2-羰基-2-(十三烷氧基)乙基)氨基)丙基)氮烷二基)二乙酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{52}H_{103}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 867.7, found 867.7.

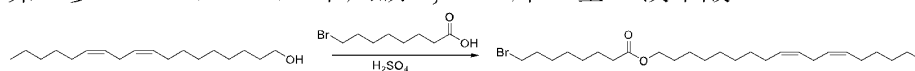
实施例 79

二((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)8,8'-(3-(2-羟乙基)(8-((9Z,12Z)

-十四碳-9,13-二烯-1-)-氧基)-8-氧辛基)氨基)丙基)氮杂二基)二辛酸



第一步：(9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 8-溴辛酸

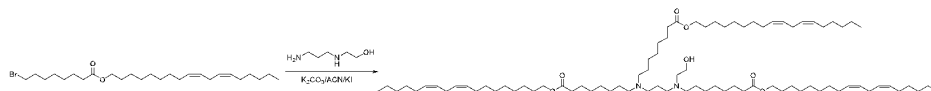


- 5 将 (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-醇 (1.0 g, 3.6 mmol) 和 8-溴辛酸 (1.0 g, 4.5 mmol) 混合, 升至 60 °C 后加入浓硫酸 (0.1 mL), 在此温度下搅拌 6 小时, TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=30:1 洗脱, 得无色油状产物 1.6 g, 收率: 92.1%。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{26}H_{47}BrO_2$ $[M+H]^+$: 471.6, found 471.6.

- 10 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 – 5.27 (m, 4H), 4.05 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.90 – 1.79 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 20H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

- 15 第二步：二 ((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 8,8'-((3-(2-羟乙基) (8-((9Z,12Z)-十四碳-9,13-二烯-1-)-氧基)-8-氧辛基)氨基)丙基)氮杂二基)二辛酸



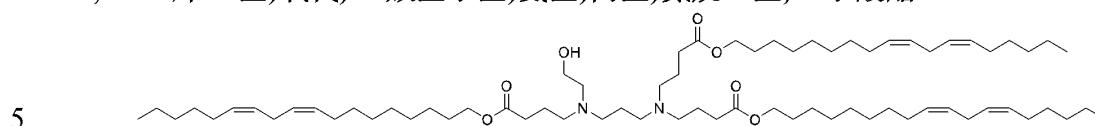
- 20 将 N-(2-羟乙基)-1,3-丙二胺 (60 mg, 0.5 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 分别加入 (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 8-溴辛酸 (1.0 g, 2.0 mmol), K_2CO_3 (0.4 g, 2.6 mmol) 和 KI (10 mg), 在 85 °C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱, 得无色油状产物 220 mg, 收率: 33.5 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{83}H_{152}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1290.1, found 1290.1.

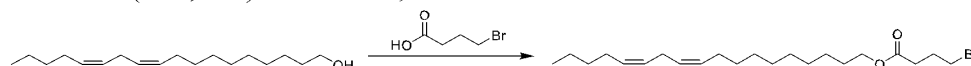
- 25 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.43 – 5.27 (m, 12H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 6H), 2.57 – 2.34 (m, 11H), 2.28 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 2.08 – 2.01 (m, 12H), 1.61 (t, J = 7.1 Hz, 12H), 1.47 – 1.39 (m, 6H), 1.36 – 1.24 (m, 70H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 80

二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



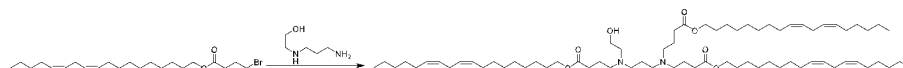
第一步：(10Z,13Z)-十八碳-10,13-二烯-1-基 4-溴丁酸酯的合成



以(10Z,13Z)-十八碳-10,13-二烯-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步，得到(10Z,13Z)-十八碳-10,13-二烯-1-基 4-溴丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 4.2 g，收率：88.7 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.44 – 5.28 (m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.37 – 1.27 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

第二步：二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成



以(10Z,13Z)-十八碳-10,13-二烯-1-基 4-溴丁酸酯为原料参照实施例 3 第二步，得到二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((2-羟基乙基)(4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 82 mg，收率：14.3 %。

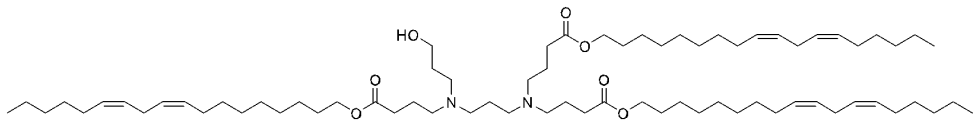
ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{128}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1121.8, found 1121.9.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.45 – 5.22 (m, 12H), 4.09 – 3.98 (m, 6H), 3.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.35 – 2.25 (m, 6H), 2.18 – 1.92 (m, 12H), 1.80 – 1.69 (m, 6H), 1.65 – 1.54 (m, 8H), 1.35 – 1.26 (m, 49H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

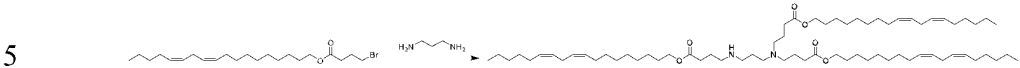
实施例 81

二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-(((9Z,12Z)-十八碳

-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯



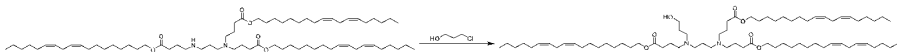
第一步：二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成



以(10Z,13Z)-十八碳-10,13-二烯-1-基 4-溴丁酸酯和 1,3-丙二胺为原料参照实施例 18 第二步，得到二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

10 ESI-MS m/z: calcd for $C_{69}H_{124}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1077.8, found 1077.9.

第二步：二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯的合成



15 以二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 18 第三步，得到二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((3-((3-羟基丙基)(4-(((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧代)-4-羧基丁基)氨基)丙基)氮烷二基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

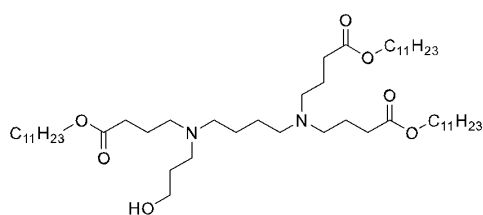
20 ESI-MS m/z: calcd for $C_{72}H_{130}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1135.8, found 1135.9.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.46 – 5.25 (m, 12H), 4.12 – 3.99 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 – 2.35 (m, 10H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.05 (q, J = 6.8 Hz, 12H), 1.86 – 1.66 (m, 11H), 1.64 – 1.59 (m, 6H), 1.42 – 1.23 (m, 48H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

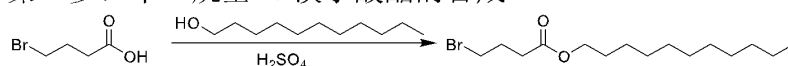
25

实施例 82

二十一烷基 4,4'-((4-((3-羟基丙基)(4-羧基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮烷二基)二丁酸酯

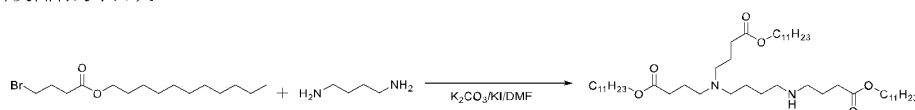


第一步：十一烷基 4-溴丁酸酯的合成



- 5 将 4-溴丁酸（4.6 g，27.8 mmol）和十一醇（4.0 g，23.2 mmol），在 60°C 下搅拌 0.5 小时后溶解，加入 2 滴浓硫酸。60°C 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=20:1 洗脱，得无色油状产物 6.7 g，收率：89.3%。

第二步：二十一烷基 4,4'-((4-((4-羰基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮烷二基)二丁酸酯的合成

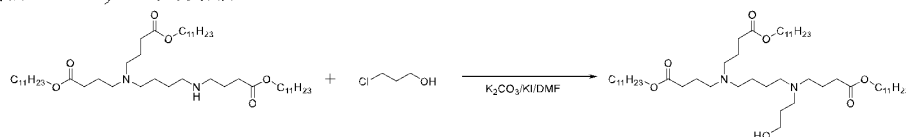


- 10 将丁烷-1,4-二胺（274 mg，3.1 mmol）溶于 ACN（40 mL），分别加入十一烷基 4-溴丁酸酯（3.0 g，9.3 mmol），K₂CO₃（2.1 g，15.6 mmol）和 KI（50 mg），在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 EA（80 mL*3）萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM（含 5%EA）:MeOH=50:1 至 10:1 洗脱，得无色油状产物 390 mg，收率：15.6 %。

- 15 ESI-MS *m/z*: calcd for C₄₉H₉₆N₂O₆ [M+H]⁺: 809.3, found 809.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.85 – 2.65 (m, 4H), 2.52 – 2.44 (m, 5H), 2.43 – 2.37 (m, 3H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.90 – 1.85 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 5H), 1.64 – 1.55 (m, 6H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 50H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

- 20 第三步：二十一烷基 4,4'-((4-((3-羟基丙基)(4-羰基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮烷二基)二丁酸酯



- 25 将二二十一烷基 4,4'-((4-((4-羰基-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮烷二基)二丁酸酯（390 mg，0.5 mmol）溶于 DMF（8 mL），分别加入 3-氯-1-丙醇（137 mg，1.4 mmol），K₂CO₃（333 mg，2.4 mmol）和 KI（20 mg），在 90°C 下搅拌 16 小时。

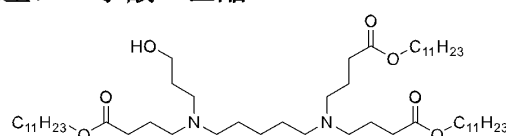
再加入 EA (80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA) :MeOH=50:1 至 10: 1 洗脱, 得无色油状产物 82 mg, 收率: 19.3 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{52}H_{102}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 867.4, found 867.9.

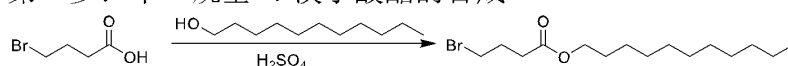
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 (td, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 6H), 3.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H),
5 2.67 (s, 2H), 2.45 (s, 9H), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.87 – 1.66 (m, 10H), 1.61 (t, $J = 7.1$
Hz, 6H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.28 (d, $J = 16.9$ Hz, 48H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

实施例 83

4,4'-(5-(3-羟基丙基)(4-氧代-4-(十一烷基氧基)丁基)氨基)戊基)氮
10 杂己基)二丁酸二壬酯

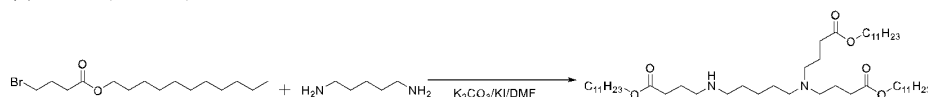


第一步: 十一烷基 4-溴丁酸酯的合成



将 4-溴丁酸 (10 g, 59.88 mmol) 和十一醇 (10.32 g, 59.88 mmol), 在 60°C
15 下搅拌 0.5 小时后溶解, 加入 2 滴浓硫酸。60°C 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=20:1 洗脱, 得无色油状产物 15 g, 收率: 78%。

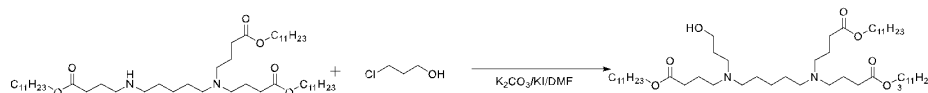
第二步: 4,4'-(5-(4-氧代-4-(十一烷基氧基)丁基)氨基)戊基)氮杂己基)
二丁酸二壬酯的合成



20 将 1,5-二氨基戊烷 (787.2 mg, 7.7 mmol) 溶于 DMF (50 mL), 分别加入十一
烷基 4-溴丁酸酯 (7.426 g, 23.11 mmol), K_2CO_3 (4.79 g, 34.66 mmol) 和 KI (50
mg), 在 60°C 下搅拌 6 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (120 mL*3) 萃取,
有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA) :MeOH=50:1 至 10: 1
洗脱, 得无色油状产物 650 mg, 收率: 10.25 %。

25 ESI-MS m/z : calcd for $C_{50}H_{98}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 824.3, found 824.3.

第三步: 4,4'-(5-(3-羟基丙基)(4-氧代-4-(十一烷基氧基)丁基)氨基)
戊基)氮杂己基)二丁酸二壬酯



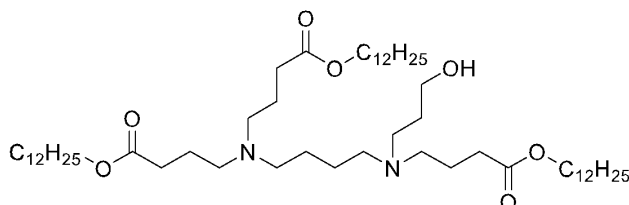
将 4,4'- (5- ((4-氧代-4- (十一烷基氧基) 丁基) 氨基) 戊基) 氮杂己基) 二丁酸二壬酯 (650 mg, 0.789 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 分别加入 3-氯-1-丙醇 (147 mg, 1.5 mmol), K_2CO_3 (414.6 mg, 3 mmol) 和 KI (20 mg), 在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 EA (80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 10:1 洗脱, 得无色油状产物 120 mg, 收率: 17.25 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{53}H_{104}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 882.4, found 882.4.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 (m, 6H), 3.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.54 – 2.27 (m, 15H), 1.91 – 1.58 (m, 20H), 1.43-1.22 (m, 50H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

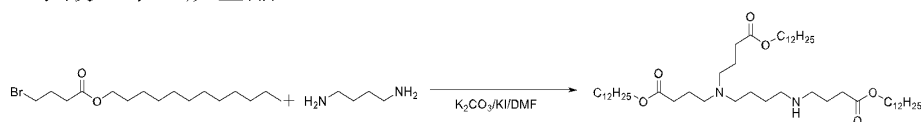
实施例 84

4,4'- (4- ((4- (十二烷基氧基) -4-氧代丁基) (3-羟丙基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷二丁酯



15

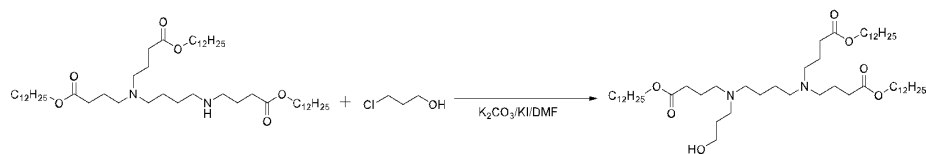
第一步: 4,4'- (4- ((4- (十二烷基氧基) -4-氧代丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷二丁酯



以 4-溴丁酸十二烷基酯和 1,4-丁二胺为原料参照实施例 82 第二步, 得到 4,4'- (4- ((4- (十二烷基氧基) -4-氧代丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷二丁酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{52}H_{103}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 852.4, found 852.6.

第二步: 4,4'- (4- ((4- (十二烷基氧基) -4-氧代丁基) (3-羟丙基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷二丁酯的合成

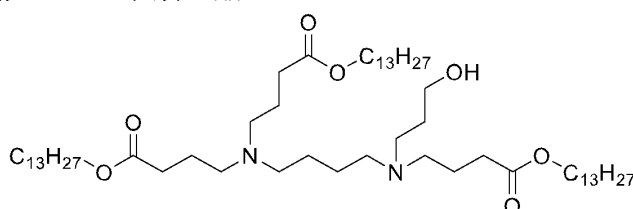


以 4,4'- (4- ((4- (十二烷氧基) -4-氧代丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二十二烷基酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 82 第三步, 得到 4,4'- (4- ((4- (十二烷氧基) -4-氧代丁基) (3-羟丙基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

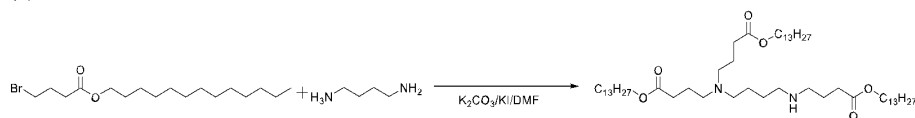
ESI-MS m/z : calcd for $C_{55}H_{109}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 909.5, found 909.7.

实施例 85

4,4'- ((4- ((3-羟丙基) (4-氧代-4- (十三烷氧基) 丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二酯



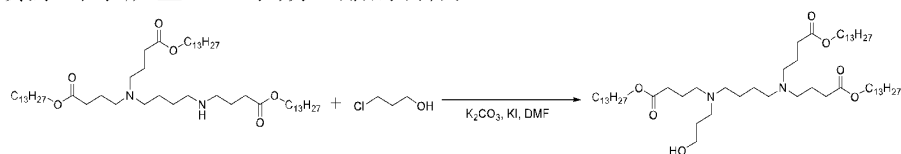
第一步: 4,4'- (4- (4-氧代-4- (十三烷氧基) 丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二酯



以 4-溴丁酸三癸酯和 1,4-丁二胺为原料参照实施例 82 第二步, 得到 4,4'- (4- (4-氧代-4- (十三烷氧基) 丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{55}H_{109}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 893.5, found 893.7.

第二步: 4,4'- ((4- ((3-羟丙基) (4-氧代-4- (十三烷氧基) 丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二酯的合成



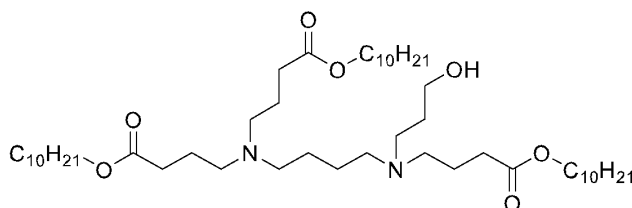
以 4,4'- (4- (4-氧代-4- (十三烷氧基) 丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 82 第三步, 得到 4,4'- ((4- ((3-羟丙基)

(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸二酯。粗产品经过柱层析纯化,得到目标分子。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{58}H_{115}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 951.6, found 951.8.

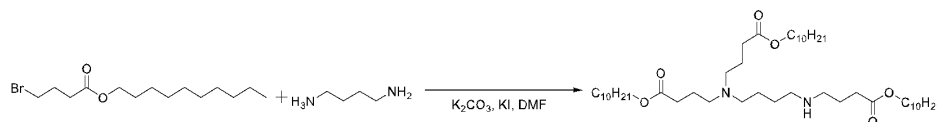
5 实施例 86

4,4'-(4-(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二癸酯



第一步: 4,4'-(4-(4-(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁

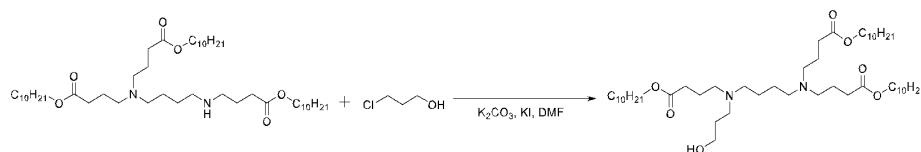
10 酸二癸酯



以 4-溴丁酸癸酯和 1,4-丁二胺为原料参照实施例 82 第二步,得到 4,4'-(4-(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二癸酯。粗产品经过柱层析纯化,得到目标分子。

15 ESI-MS m/z : calcd for $C_{46}H_{91}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 767.2, found 767.4.

第二步: 4,4'-(4-(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二癸酯的合成

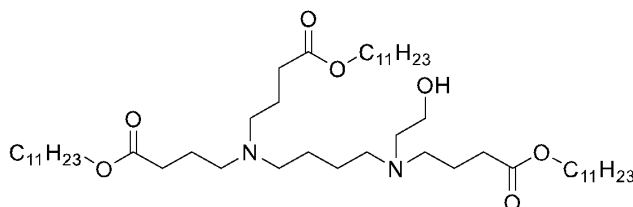


以 4,4'-(4-(4-(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二癸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 82 第三步,得到 4,4'-(4-(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二癸酯。粗产品经过柱层析纯化,得到目标分子。

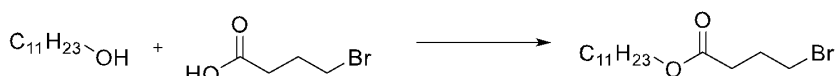
ESI-MS m/z : calcd for $C_{49}H_{97}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 825.3, found 825.5.

实施例 87

4,4'-((4-((2-羟乙基)(4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二壬酯



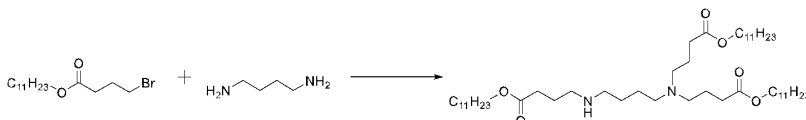
5 第一步：4-溴丁酸十一烷基酯的合成



以十一烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 19 第一步，得到十一烷基 6-溴己酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 3.3 g，收率：88.5 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.66 – 1.59 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

第二步：4,4'-((3-((4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮杂环丁烷基)二丁酸二壬酯的合成

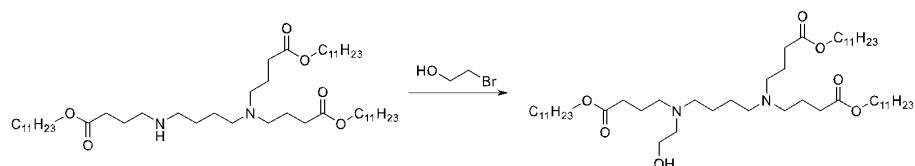


15 以 4-溴丁酸十一烷基酯和 1, 4-丁二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到 4,4'-((3-((4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基)氮杂环丁烷基)二丁酸二壬酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 390 mg，收率：16.0 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₄₉H₉₇N₂O₆ [M+H]⁺: 809.7, found 809.2.

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.85 – 2.65 (m, 4H), 2.52 – 2.44 (m, 5H), 2.40 (m, 3H), 2.32 (m, 4H), 2.04 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 5H), 1.64 – 1.57 (m, 6H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 50H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

第三步：4,4'-((4-((2-羟乙基)(4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂二基)二丁酸二壬酯的合成



以 4,4'- (3- ((4-氧代-4- (十一烷氧基) 丁基) 氨基) 丙基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二壬酯和溴乙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 4,4'- ((4- ((2-羟乙基) (4-氧代-4- (十一烷氧基) 丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二壬酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 63 mg, 收率: 17.1 %。

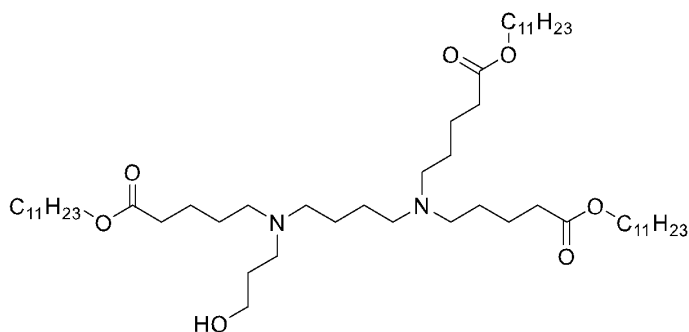
ESI-MS m/z : calcd for $C_{51}H_{101}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 853.7, found 853.2.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 11H), 2.31 (m, 7H), 1.83 – 1.67 (m, 7H), 1.61 (m, 7H), 1.40 (m, 4H), 1.27 (m, 45H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

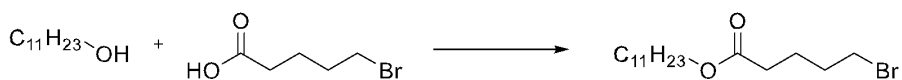
10

实施例 88

5,5'- ((4- ((3-羟丙基) (5-氧代-5- (十一烷氧基) 戊基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二戊酸二壬酯



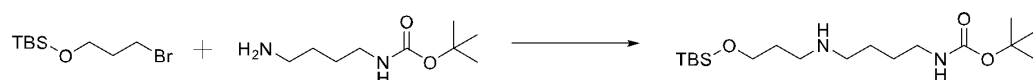
15 第一步: 十一烷基 5-溴戊酸酯的合成



以十一烷-1-醇和 5-溴戊酸为原料参照实施例 19 第一步, 得到十一烷基 5-溴戊酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 1.8 g, 收率: 92.8 %。

20 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

第二步: 叔丁基 (4- ((3- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 氨基) 丁基) 氨基甲酸酯的合成

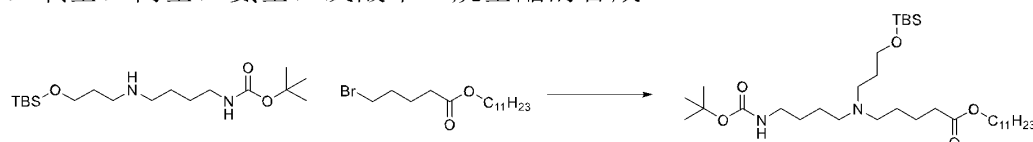


将 (3-溴丙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (2.0 g, 7.9 mmol) 溶于乙腈 (40 mL), 分别加入 (4-氨基丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.8 g, 9.5 mmol), K_2CO_3 (3.3 g, 23.7 mmol) 和 KI (130 mg, 0.8 mmol), 在 $85^\circ C$ 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (50 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=20:1 洗脱, 得无色油状产物 1.5 g, 收率: 54.1 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{18}H_{41}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$: 361.6, found 361.8.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 4H), 1.54 – 1.48 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 9H), 0.04 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H).

第三步: 5-((4-((叔丁氧羰基)氨基)丁基)(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基)戊酸十一烷基酯的合成

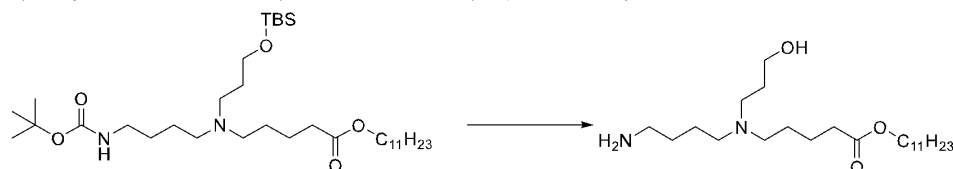


将叔丁基 (4-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基)丁基)氨基甲酸酯 (300 mg, 0.8 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 分别加入 5-溴戊酸十一烷基酯 (279 mg, 0.8 mmol), 碳酸钾 (345 mg, 2.5 mmol) 和 KI (13.8 mg, 0.08 mmol), 在 $85^\circ C$ 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (20 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱, 得无色油状产物 0.5 g, 收率: 97.7 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{34}H_{71}N_2O_5Si$ $[M+H]^+$: 616.0, found 616.1.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.16 – 3.04 (m, 2H), 2.43 (d, $J = 29.8$ Hz, 5H), 2.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.62 (m, 8H), 1.45 (m, 14H), 1.28 (m, 17H), 0.88 (s, 12H), 0.04 (s, 6H).

第四步: 5-((4-氨基丁基)(3-羟丙基)氨基)戊酸十一酯的合成



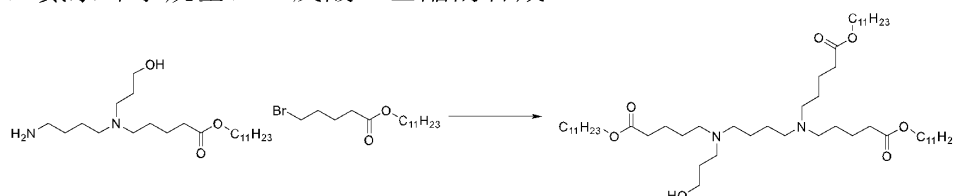
将 5-((4-((叔丁氧羰基)氨基)丁基)(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)

氧基)丙基)氨基)戊酸十一烷基酯(500 mg, 0.8 mmol)溶于 DCM (20 mL), 加入 TMSOTf (368 mg, 1.6 mmol), 在室温下搅拌 1.5 小时, 冰浴下滴加饱和碳酸氢钠溶液中和后加入适量的水用 DCM (20mL*3)萃取合并有机相干燥, 蒸干, 拌样过柱, 用 DCM: MeOH(NH₃)=10:1 洗脱, 得无色油状产物 256 mg, 收率: 78.6 %。

ESI-MS m/z : calcd for C₂₃H₄₉N₂O₃ [M+H]⁺: 401.6, found 401.8.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 2.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 – 2.38 (m, 5H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.57 (m, 4H), 1.54 – 1.41 (m, 6H), 1.35 – 1.23 (m, 18H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

第五步: 5,5'-((4-((3-羟丙基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二戊酸二壬酯的合成



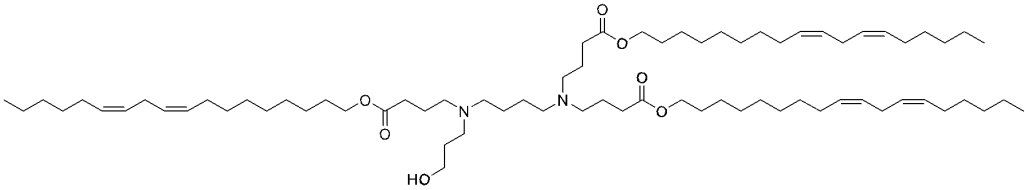
将 5-((4-氨基丁基)(3-羟丙基)氨基)戊酸十一酯(256 mg, 0.6 mmol)溶于乙腈(10 mL), 分别加入 5-溴戊酸十一烷基酯(536 mg, 1.9 mmol), 碳酸钾(265 mg, 1.9 mmol)和 KI(10.6 mg, 0.06 mmol), 在 85℃下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (20 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱, 得无色油状产物 210 mg, 收率: 36.1 %。

ESI-MS m/z : calcd for C₅₅H₁₀₉N₂O₇ [M+H]⁺: 909.8, found 909.8.

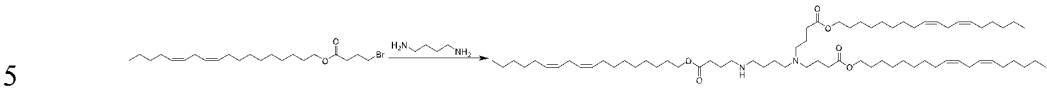
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.10 – 4.00 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 10H), 2.34 – 2.28 (m, 6H), 1.68 – 1.57 (m, 17H), 1.52 – 1.37 (m, 10H), 1.27 (d, J = 8.3 Hz, 46H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

25 实施例 89

二((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)4,4'-((4-(3-羟丙基)(4-((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧基)-4-氧代丁基)氨基)丁基)氮二基)二丁酸酯



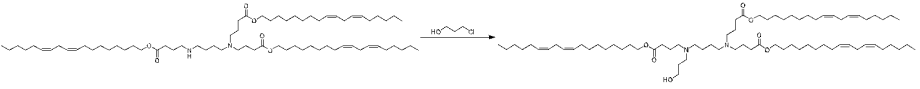
第一步：二（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）4,4'-（4-（4-（（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮二基）二丁酸酯的合成



以（10Z，13Z）-十八碳-10,13-二烯-1-基 4-溴丁酸酯和 1,4-丁二胺为原料参照实施例 82 第二步，得到二（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）4,4'-（4-（4-（（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮二基）二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

10 ESI-MS m/z : calcd for $C_{70}H_{127}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 1091.8, found 1091.6.

第二步：二（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）4,4'-（4-（3-羟丙基）（4-（（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮二基）二丁酸酯的合成



15 以二（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）4,4'-（4-（4-（（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮二基）二丁酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 82 第三步，得到二（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）4,4'-（4-（3-羟丙基）（4-（（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮二基）二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子。

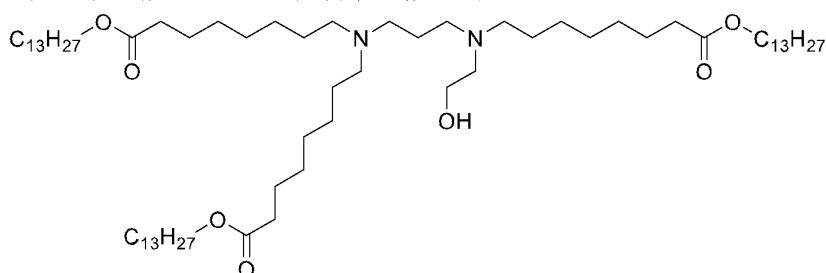
20 ESI-MS m/z : calcd for $C_{73}H_{133}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1150.9, found 1150.7.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41 – 5.29 (m, 12H), 4.07 – 4.03 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.52 – 2.36 (m, 10H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.15-2.0 (m, 13H), 1.86 – 1.5 (m, 20H), 1.31-1.25 (m, 46H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

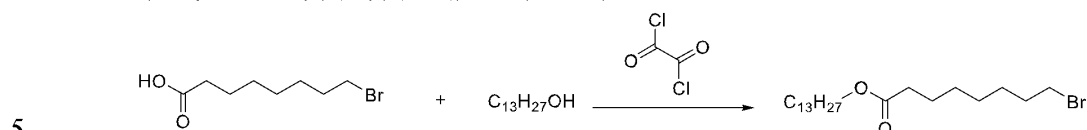
25

实施例 90

8-(29-羟基-15-氧亚基-23-(8-氧亚基-8-(十三烷基氧基)辛基)-23,27-二氮杂-14-氧杂二十九烷-27-基)辛酸十三烷基酯



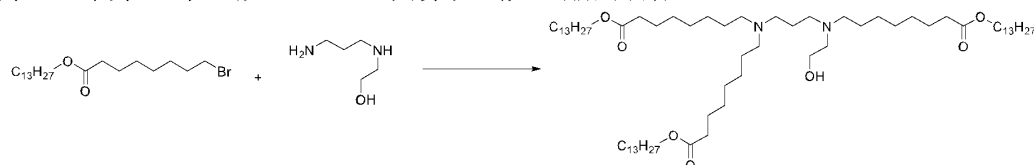
第一步：8-溴辛酸十三烷基酯的合成



将 8-溴辛酸（5 g，22.41 mmol）溶解在 100 mL 的 DCM 中，缓慢加入草酰氯（8.53 g，67.23 mmol）所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到 12 g 粗品。加 DCM（150 mL），TEA（3.28 g，32.4 mmol）溶解后加入 1-十三醇（4.49 g，22.41 mmol），在 40 °C 下搅拌 4 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=10:1 洗脱，得无色油状产物 2.44 g，收率：26.8%。

10

第二步：8-(29-羟基-15-氧亚基-23-(8-氧亚基-8-(十三烷基氧基)辛基)-23,27-二氮杂-14-氧杂二十九烷-27-基)辛酸十三烷基酯的合成



将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙-1-醇（0.1 g，846.17 μmol）溶于 20 mL MeCN，加入 8-溴辛酸十三烷基酯（1.2 g，2.96 mmol），碳酸钾（0.82 g，5.92 mmol）和 KI（10 mg），在 85 °C 下搅拌过夜。加入 50 mL 水和 50 mL EA，分液后用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM（含 5% EA）：MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得浅黄色油状产物 340 mg，收率：36.8%。

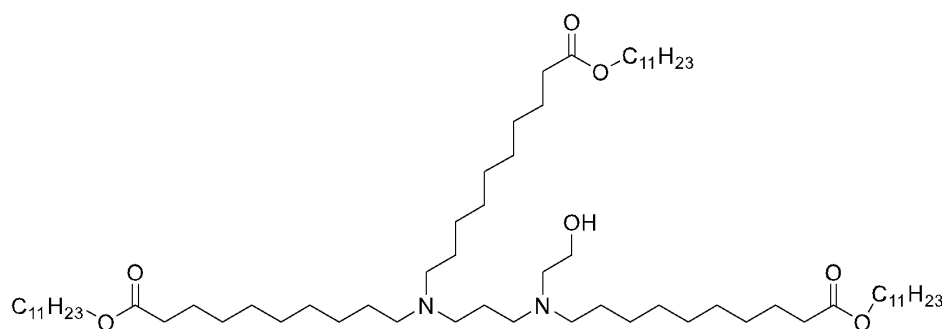
15

ESI-MS m/z : calcd for $C_{68}H_{135}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1092.0, found 1092.1。

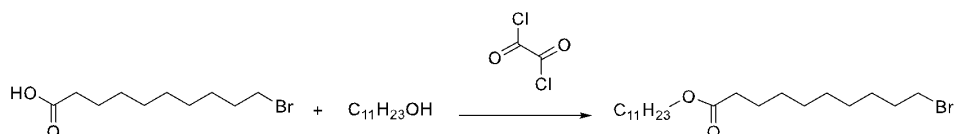
20

实施例 91

10-(29-羟基-13-氧亚基-23-(10-氧亚基-10-(十一烷基)氧基癸基)-23,27-二氮杂-12-氧杂二十九烷-27-基)癸酸十一烷基酯

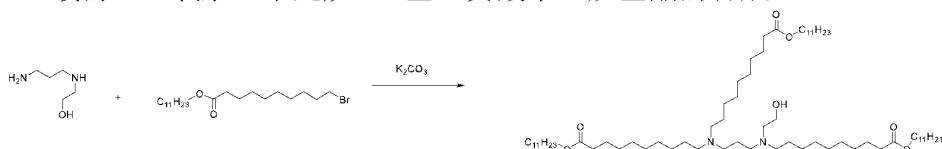


第一步：10-溴癸酸十一烷基酯的合成



将 10-溴癸酸（5 g, 19.91 mmol）溶解在 100 mL 的 DCM 中，缓慢加入草酰氯
5 （7.58 g, 59.723 mmol）所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到 12.3 g 粗品。加 DCM
（150 mL），TEA（5 g）溶解后加入 1-十一醇（3.43 g, 19.91 mmol），在 40 °C 下
搅拌 4 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA= 10:1 洗脱，得
无色油状产物 1.96 g，收率：24.3%。

第二步：10-（29-羟基-13-氧亚基-23-（10-氧亚基-10-（十一烷基氧基）癸基）
10 -23,27-二氮杂-12-氧杂二十九烷-27-基）癸酸十一烷基酯的合成

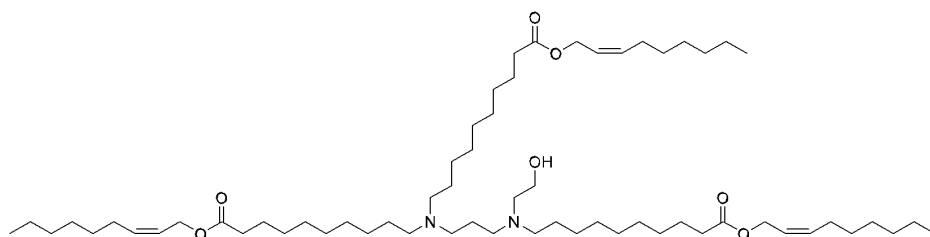


将 2-（（3-氨基丙基）氨基）乙-1-醇（0.1 g, 846.17 μmol）溶于 20 mL MeCN，
加入 10-溴癸酸十一烷基酯（1.2 g, 2.96 mmol），碳酸钾（0.82 g, 5.92 mmol）和
KI（10 mg），在 85°C 下搅拌过夜。加入 50 mL 水和 50 mL EA，分液后用饱和食盐
15 水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM（含 5% EA）:MeOH=
50:1 至 5:1 洗脱，得浅黄色油状产物 310 mg，收率：33.6%。

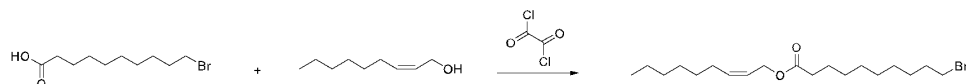
ESI-MS m/z : calcd for $C_{68}H_{135}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1092.0, found 1092.1。

实施例 92

20 10-（（7Z）-27-羟基-21-（10-（（（2Z）-壬-2-烯基）氧基）-10-氧亚基癸基）
-11-氧亚基-21,25-二氮杂-10-氧杂二十七-7-烯-25-基）癸酸-（2Z）-壬-2-烯-1-基酯

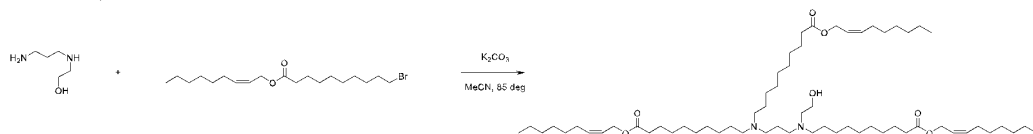


第一步：10-溴癸酸-(2Z)-壬-2-烯-1-基酯的合成



将 10-溴癸酸（5 g，19.91 mmol）溶解在 100 mL 的 DCM 中，缓慢加入草酰氯（7.58 g，59.723 mmol）所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到 12.3 g 粗品。加 DCM（150 mL），TEA（5 g）溶解后加入（2Z）-壬-2-烯-1-醇（2.83 g，19.91 mmol），在 40 °C 下搅拌 4 小时，TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=10:1 洗脱，得无色油状产物 3.3 g，收率：52.6%。

第二步：10-（（7Z）-27-羟基-21-（10-（（（2Z）-壬-2-烯基）氧基）-10-氧亚基癸基）-11-氧亚基-21,25-二氮杂-10-氧杂二十七-7-烯-25-基）癸酸-(2Z)-壬-2-烯-1-基酯的合成

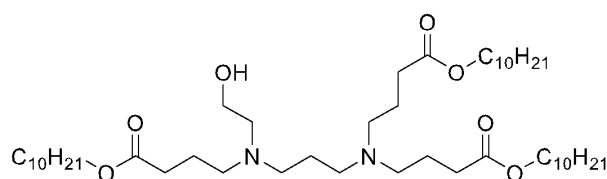


将 2-（（3-氨基丙基）氨基）乙-1-醇（0.1 g，846.17 umol）溶于 20 mL MeCN，加入 10-溴癸酸-(2Z)-壬-2-烯-1-基酯（1.11 g，2.96 mmol），碳酸钾（0.82 g，5.92 mmol）和 KI（10 mg），在 85 °C 下搅拌过夜。加入 50 mL 水和 50 mL EA，分液后用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM(含 5% EA): MeOH= 50:1 至 5:1 洗脱，得浅黄色油状产物 190 mg，收率：22.4%。

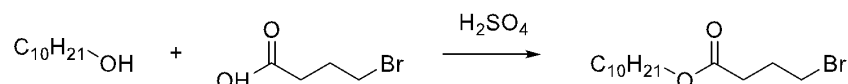
ESI-MS m/z : calcd for $C_{62}H_{117}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1001.9, found 1001.9。

20 实施例 93

4-（20-（2-羟基乙基）-12,24-二氧亚基-16,20-二氮杂-11,25-二氧杂三十五烷-16-基）丁酸癸酯

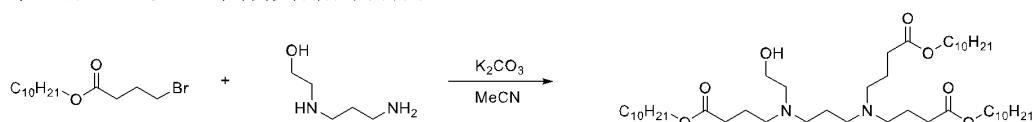


第一步：4-溴丁酸癸烷基酯的合成



- 将癸烷-1-醇（10 g, 63.18 mmol），和 4-溴丁酸（11.61 g, 69.49 mmol）混合，
5 加热至 65 度。待反应混合物完全熔融后，加入 3 滴浓硫酸，65 度继续搅拌过夜。
待反应结束后停止加热，加入 100 mL EA 和 100 mL NaHCO₃ 饱和溶液洗涤。去除
水相，有机相用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，旋干过柱。柱层析用 PE:EA=10:1
洗脱，得无色油状产物 15.2 g，产率 78.3%。

- 第二步：4-（20-（2-羟基乙基）-12,24-二氧亚基-16,20-二氮杂-11,25-二氧杂三
10 十五烷-16-基）丁酸癸酯的合成

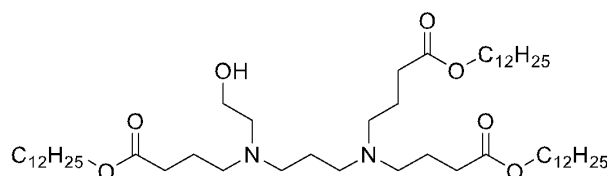


- 将 2-（（3-氨基丙基）氨基）乙-1-醇（1 g, 8.46 mmol）溶于 50mL MeCN，加
入 4-溴丁酸癸烷基酯（9.10 g, 29.62 mmol），碳酸钾（7.02 g, 50.77 mmol）和 KI
（20 mg），在 85℃ 下搅拌过夜。加入 100 mL 水和 100 mL EA，分液后用饱和食盐
15 水洗脱有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM（含 5% EA）:MeOH=50:1
至 5:1 洗脱，得浅黄色油状产物 302.4 mg，收率：4.44%。

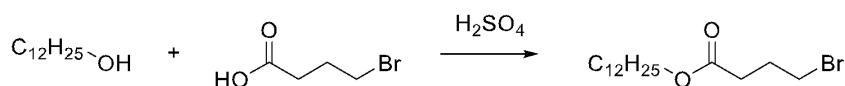
ESI-MS m/z : calcd for C₄₇H₉₃N₂O₇ [M+H]⁺: 797.7, found 798.45。

实施例 94

- 20 4-（22-（2-羟基乙基）-14,26-二氧亚基-18,22-二氮杂-13,27-二氧杂三十九烷-18-
基）丁酸十二烷基酯



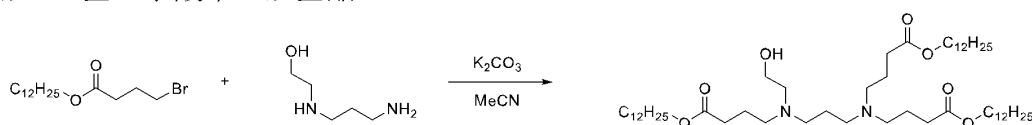
第一步：4-溴丁酸十二烷基酯的合成



将十二烷-1-醇（12.0 mL，53.67 mmol）和 4-溴丁酸（9.86 g，59.03 mmol）混合，加热至 65 度。待反应混合物完全熔融后，加入 3 滴浓硫酸，65 度继续搅拌过夜。待反应结束后停止加热，加入 100 mL EA 和 100 mL NaHCO₃ 饱和溶液洗涤。

- 5 去除水相，有机相用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，旋干过柱。柱层析用 PE:EA=10:1 洗脱，得无色油状产物 17.8 g，产率 98.9%。

第二步：4-（22-（2-羟基乙基）-14,26-二氧亚基-18,22-二氮杂-13,27-二氧杂三十九烷-18-基）丁酸十二烷基酯

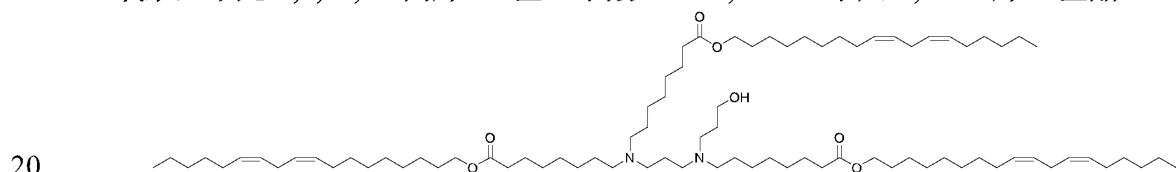


- 10 将 2-（（3-氨基丙基）氨基）乙-1-醇（1 g，8.46 mmol）溶于 50 mL MeCN，加入 4-溴丁酸十二烷基酯（9.93 g，29.62 mmol），碳酸钾（7.02 g，50.77 mmol）和 KI（20 mg），在 85℃ 下搅拌过夜。加入 100 mL 水和 100 mL EA，分液后用饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM（含 5% EA）:MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得浅黄色油状产物 3.64 g，收率：48.45%。

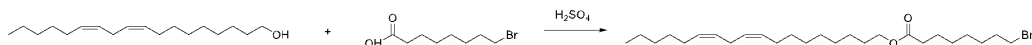
- 15 ESI-MS m/z : calcd for C₅₃H₁₀₅N₂O₇ [M+H]⁺: 881.8, found 881.8。

实施例 95

8-（（6Z,10Z,50Z,53Z）-32-（3-羟基丙基）-20,40-二氧亚基-28,32-二氮杂-19,41-二氧杂五十九-6,9,50,53-四烯-28-基）辛酸-（10Z,12Z）-十八-9,12-二烯-1-基酯



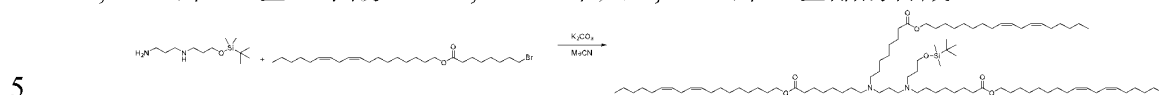
第一步：8-溴辛酸-（10Z,12Z）-十八-9,12-二烯-1-基酯的合成



- 25 将（10Z,12Z）-十八-9,12-二烯-1-醇（2 g，7.51 mmol），和 8-溴辛酸（1.67 g，8.26 mmol）混合，加热至 65 度。待反应混合物完全熔融后，加入 3 滴浓硫酸，65 度继续搅拌过夜。待反应结束后停止加热，加入 100 mL EA 和 100 mL NaHCO₃ 饱和溶液洗涤。去除水相，有机相用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥，旋干过柱。

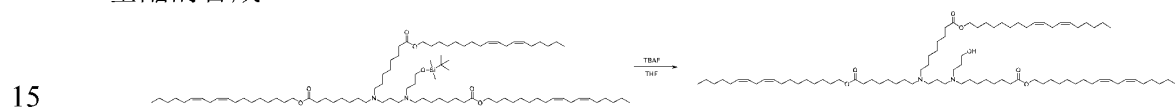
柱层析用 PE:EA=10:1 洗脱, 得无色油状产物 1.98 g, 产率 55.9%。

第二步: 8-((30Z,33Z)-8-(8-((10Z,12Z)-十八-9,12-二烯基)氧基)-8-氧亚基辛基)-2,2,3,3-四甲基-20-氧亚基-8,12-二氮杂-4,21-二氧杂-3-硅杂三十九-30,33-二烯-12-基)辛酸-(10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯的合成



将 3-((2,2,3,3-四甲基-4-氧杂-3-硅杂庚-7-基)氨基)丙-1-胺(200 mg, 0.81 mmol)溶于 20 mL MeCN, 加入 8-溴辛酸-(10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯(1.3 g, 2.84 mmol), 碳酸钾(672.5 mg, 4.87 mmol)和 KI(10 mg), 在 85℃下搅拌过夜。加入 50 mL 水和 50 mL EA, 分液后用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM(含 5% EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得浅黄色油状产物 759.2 mg, 收率: 66%。

第三步: 8-((6Z,10Z,50Z,53Z)-32-(3-羟基丙基)-20,40-二氧亚基-28,32-二氮杂-19,41-二氧杂五十九-6,9,50,53-四烯-28-基)辛酸-(10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯的合成

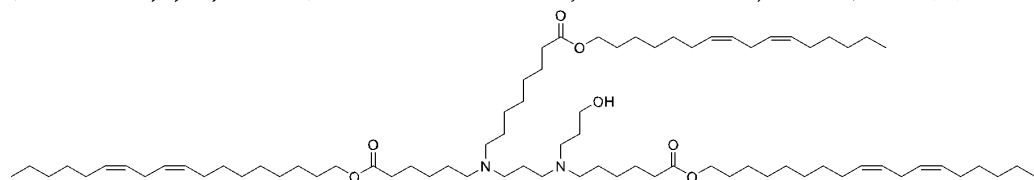


将 8-((30Z,33Z)-8-(8-((10Z,12Z)-十八-9,12-二烯基)氧基)-8-氧亚基辛基)-2,2,3,3-四甲基-20-氧亚基-8,12-二氮杂-4,21-二氧杂-3-硅杂三十九-30,33-二烯-12-基)辛酸-(10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯(759.2 mg, 0.54 mmol)溶于 10 mL THF, 加入 TBAF(198.42 mg, 0.76 mmol), 常温搅拌过夜。柱层析用 DCM(含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得浅黄色油状产物 566 mg, 收率: 80.9%。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{84}H_{155}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1304.2, found 1304.65。

实施例 96

8-((6Z,10Z,46Z,49Z)-30-(3-羟基丙基)-20,36-二氧亚基-26,30-二氮杂-19,37-二氧杂五十五-6,9,46,49-四烯-26-基)辛酸-(7Z,10Z)-十六-7,10-二烯-1-基酯

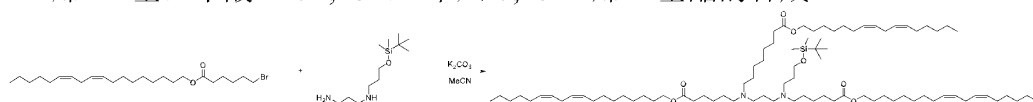


第一步：6-溴己酸-(10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯的合成



将 (10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-醇 (2 g, 7.51 mmol), 和 6-溴己酸 (1.61 g, 8.26 mmol) 混合, 加热至 65 度。待反应混合物完全熔融后, 加入 3 滴浓硫酸, 65 度继续搅拌过夜。待反应结束后停止加热, 加入 100 mL EA 和 100 mL NaHCO₃ 饱和溶液洗涤。去除水相, 有机相用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 旋干过柱。柱层析用 PE:EA=10:1 洗脱, 得无色油状产物 1.67 g, 产率 51%。

第二步：8-((28Z,31Z)-8-(6-((10Z,12Z)-十八-9,12-二烯基)氧基)-6-氧亚基己基)-2,2,3,3-四甲基-18-氧亚基-8,12-二氮杂-4,19-二氧杂-3-硅杂三十七-28,31-二烯-12-基)辛酸-(7Z,10Z)-十六-7,10-二烯-1-基酯的合成



将 3-((2,2,3,3-四甲基-4-氧杂-3-硅杂庚-7-基)氨基)丙-1-胺 (200 mg, 0.81 mmol) 溶于 20 mL MeCN, 加入 6-溴己酸-(10Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基酯 (1.3 g, 2.84 mmol), 碳酸钾 (672.5 mg, 4.87 mmol) 和 KI (10 mg), 在 85°C 下搅拌过夜。加入 50 mL 水和 50 mL EA, 分液后用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后旋干过柱。柱层析用 DCM (含 5% EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得浅黄色油状产物 675 mg, 收率: 62.5%。

第三步：8-((6Z,10Z,46Z,49Z)-30-(3-羟基丙基)-20,36-二氧亚基-26,30-二氮杂-19,37-二氧杂五十五-6,9,46,49-四烯-26-基)辛酸-(7Z,10Z)-十六-7,10-二烯-1-基酯的合成

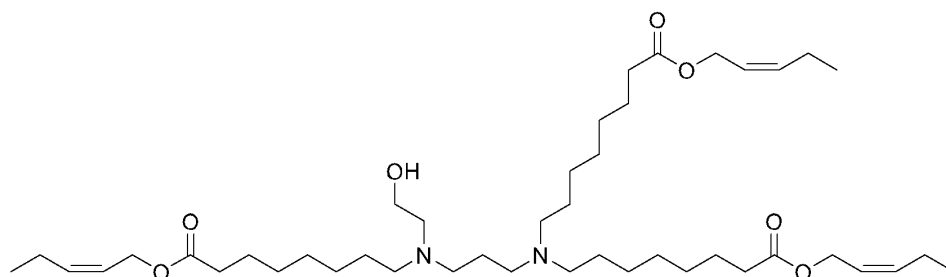


将 8-((28Z,31Z)-8-(6-((10Z,12Z)-十八-9,12-二烯基)氧基)-6-氧亚基己基)-2,2,3,3-四甲基-18-氧亚基-8,12-二氮杂-4,19-二氧杂-3-硅杂三十七-28,31-二烯-12-基)辛酸-(7Z,10Z)-十六-7,10-二烯-1-基酯 (675 mg, 0.51 mmol) 溶于 10 mL THF, 加入 TBAF (198 mg, 0.76 mmol), 常温搅拌过夜。柱层析用 DCM (含 5% EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得浅黄色油状产物 457 mg, 收率: 73.8%。

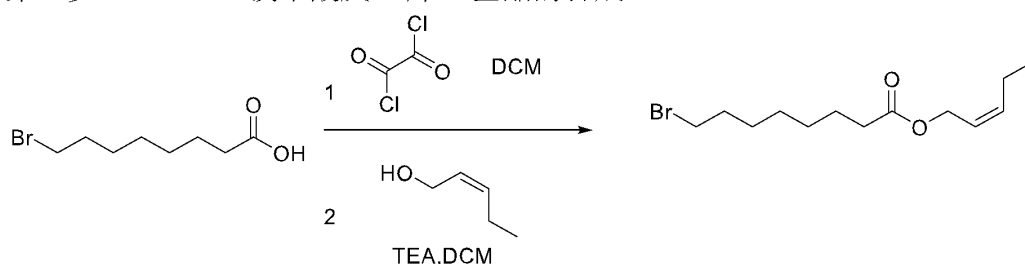
ESI-MS *m/z*: calcd for C₇₈H₁₄₃N₂O₇ [M+H]⁺: 1220.1, found 1220.75。

实施例 97

8, 8'- (3- ((2-羟乙基) (8-氧代-8- ((Z)-戊-2-烯-1-氧基) 氧基) 辛基) 氨基) 丙基) 氮杂二基) 二辛酸酯



第一步: (Z) 8-溴辛酸戊-2-烯-1-基酯的合成

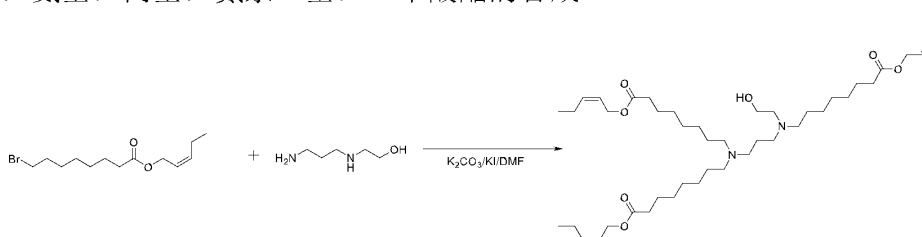


5

将 8-溴辛酸(7.23 g, 32.4 mmol)溶解在 100 mL 的 DCM 中, 缓慢加入草酰氯(4.94 g, 38.89 mmol)所得混合物回流反应 4 小时后旋干得到粗品。取一半加 DCM (150 ml), TEA(3.28 g, 32.4 mmol)溶解后加入顺 2-戊烯-1-醇(1.40 g, 16.2 mmol), 在 40℃下搅拌 4 小时, TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱, 得到目标分子 4.0 g, 收率: 84.78%。

10

第二步: 8, 8'- (3- ((2-羟乙基) (8-氧代-8- ((Z)-戊-2-烯-1-氧基) 氧基) 辛基) 氨基) 丙基) 氮杂二基) 二辛酸酯的合成



将 N- (2-羟乙基) -1, 3-丙二胺 (59.1 mg, 0.5 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 (Z) 8-溴辛酸戊-2-烯-1-基酯 (509 mg, 1.75 mmol), 碳酸钾 (345 mg, 2.5 mmol) 和 KI (13 mg), 在 85℃下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA(50 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM(含 5%EA):MeOH=50:1 至 5: 1 洗脱, 得到目标分子 0.1 g, 收率: 26.7 %。

15

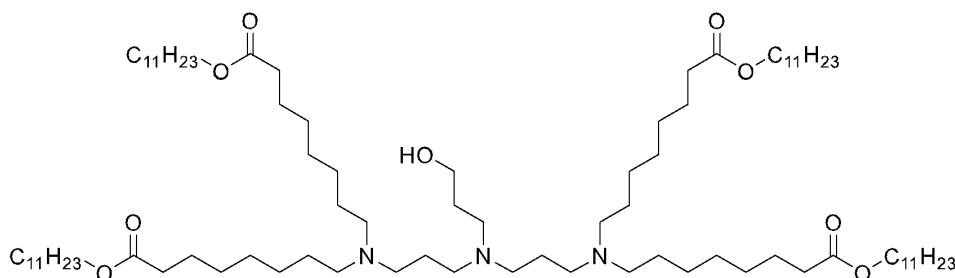
ESI-MS m/z : calcd for $C_{44}H_{81}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 749.6, found 749.45

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.71 – 5.59 (m, 3H), 5.55 – 5.43 (m, 3H), 4.62 (m, 6H), 3.67 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2.74 – 2.65 (m, 4H), 2.61 – 2.51 (m, 2H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 2.17-2.07 (m, 6H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 10H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.39-1.24 (m, 20H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 9H).

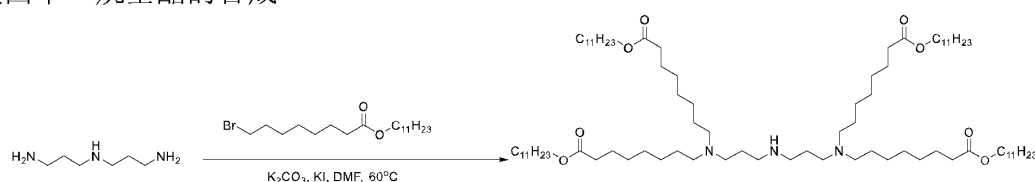
5

实施例 98

8, 8', 8'', 8'''-((3-羟丙基)氮二基)双(丙烷-3,1-二基))双(氮三基)四辛酸四十一烷基酯



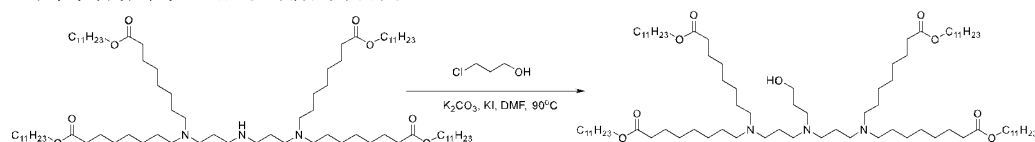
10 第一步：8, 8', 8'', 8'''-((氮杂二基双(丙-3,1-二基))双(氮杂三基))四辛酸四十一烷基酯的合成



15 将双(3-氨基丙基)胺 (191.32 mg, 1.46 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 8-溴辛酸十一酯 (2.2 g, 5.83 mmol), 碳酸钾 (1 g, 7.29 mmol) 和 KI (50 mg), 在 60°C 下搅拌 6 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA(100 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 0.62 g, 收率: 32.28 %。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{82}\text{H}_{162}\text{N}_3\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1317.2, found 1317.2

20 第二步：8, 8', 8'', 8'''-((3-羟丙基)氮二基)双(丙烷-3,1-二基))双(氮三基)四辛酸四十一烷基酯的合成



将 8, 8', 8'', 8'''-((氮杂二基双(丙-3,1-二基))双(氮杂三基))四辛酸四

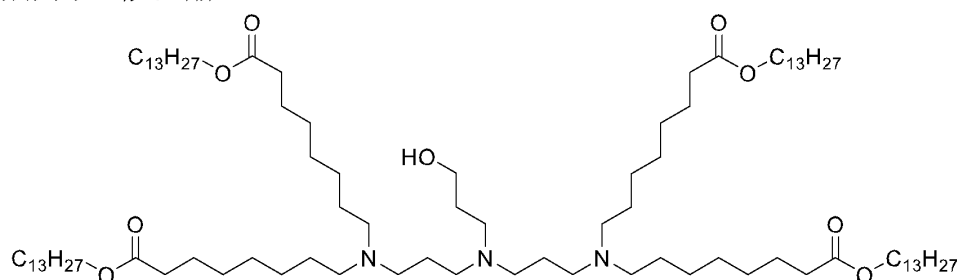
十一烷基酯 (620 mg, 0.47 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 3-氯-1-丙醇 (88.87 mg, 0.94 mmol), 碳酸钾 (276.4 mg, 2 mmol) 和 KI (50 mg), 在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 EA(80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得到目标分子 0.14 g, 收率: 21.66 %。

5 ESI-MS m/z : calcd for $C_{85}H_{168}N_3O_9$ $[M+H]^+$: 1375.3, found 1375.15

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 8H), 3.80-3.65 (m, 3H), 2.83 – 2.67 (m, 9H), 2.83 – 2.37 (m, 12H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 8H), 1.91-1.71 (m, 5H), 1.67-1.52 (m, 20H), 1.50 – 1.40 (m, 3H), 1.44 – 1.17 (m, 87H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 12H).

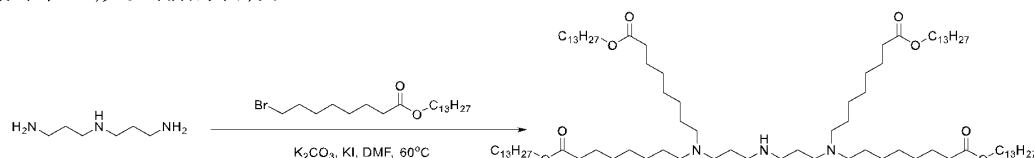
10 实施例 99

8,8', 8'', 8'''-((3-羟丙基)氮二基)双(丙烷-3,1-二基))双(氮三基)四辛酸四十三烷基酯



第一步: 8,8', 8'', 8'''-((氮杂二基双(丙烷-3,1-二基))双(氮杂三基))四

15 辛酸四十三烷基酯的合成

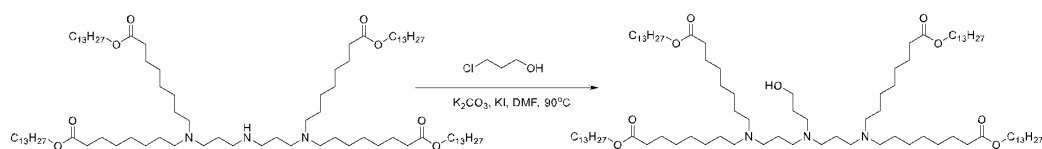


将双(3-氨基丙基)胺 (243 mg, 1.85 mmol) 溶于 DMF (8 mL), 分别加入 8-溴辛酸十三酯 (3 g, 7.4 mmol), 碳酸钾 (1.28 g, 9.25 mmol) 和 KI (50 mg), 在 60°C 下搅拌 6 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA(100 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得到目标分子 0.76 g, 收率: 28.74 %。

20

ESI-MS m/z : calcd for $C_{90}H_{178}N_3O_8$ $[M+H]^+$: 1429.4, found 1429.4

第二步: 8,8', 8'', 8'''-((3-羟丙基)氮二基)双(丙烷-3,1-二基))双(氮三基)四辛酸四十三烷基酯的合成



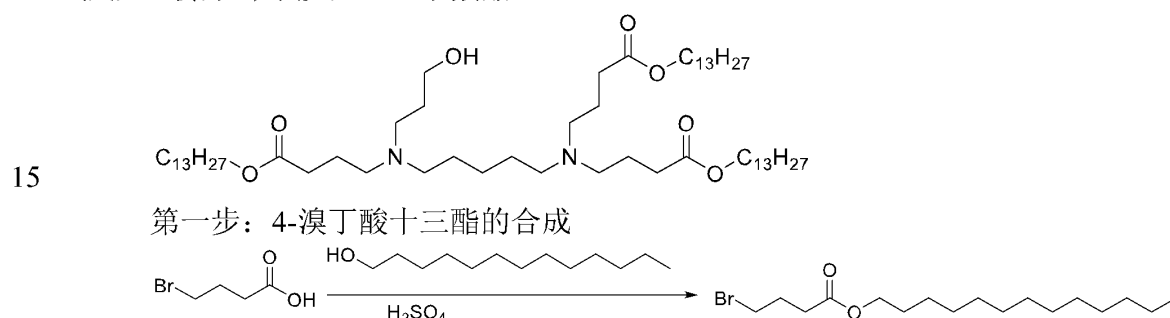
将 8,8', 8'', 8'''-((氮杂二基双(丙烷-3,1-二基))双(氮杂三基))四辛酸四十三烷基酯 (760 mg, 0.53 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 分别加入 3-氯-1-丙醇 (100.2 mg, 1.06 mmol), 碳酸钾 (276.4 mg, 2 mmol) 和 KI (50 mg), 在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 EA(80 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得到目标分子 0.16 g, 收率: 20.29%。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{93}H_{184}N_3O_9$ $[M+H]^+$: 1487.4, found 1488.4

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 8H), 3.77 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H), 2.50-2.32 (m, 16H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 8H), 1.74-1.52 (m, 22H), 1.51-1.35 (m, 10H), 1.34-1.20 (m, 102H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 12H).

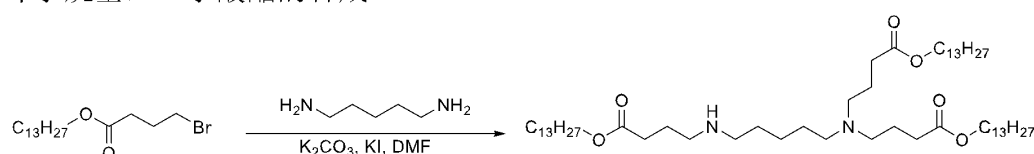
实施例 100

4,4'-二十三烷基((5-((3-羟丙基)(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)戊基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯



以十三烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到 4-溴丁酸十三酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 14 g, 收率: 66.9%。

第二步: 4,4'-二十三烷基((5-(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)戊基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯的合成

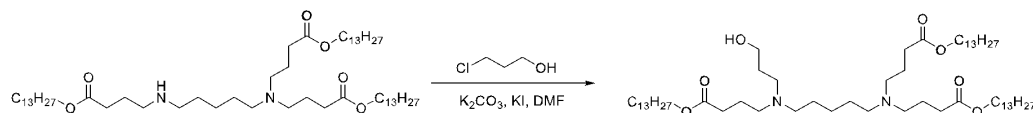


将 1, 5-戊二胺 (633.7 mg, 6.2 mmol) 溶于 DMF (35 mL), 分别加入 4-溴丁酸十三酯 (6.5 g, 18.6 mmol), 碳酸钾 (3.73 g, 26.96 mmol) 和 KI (50 mg), 在

60℃下搅拌 6 小时。适量的水加入其中，再加入 EA(100 mL*3)萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得到目标产物 565 mg，收率：10.04 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{56}H_{111}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 907.8, found 907.8

- 5 第三步：4,4'-二十三烷基（（5-（（3-羟丙基）（4-氧代-4-（十三烷氧基）丁基）氨基）戊基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯的合成



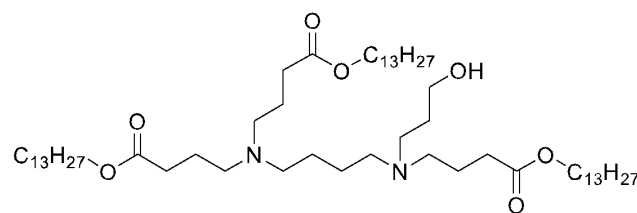
- 10 将 4,4'-二十三烷基（（5-（（4-氧代-4-（十三烷氧基）丁基）氨基）戊基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯（565 mg，0.62 mmol）溶于 DMF（5 mL），分别加入 3-氯-1-丙醇（118 mg，1.25 mmol），碳酸钾（258 mg，1.87 mmol）和 KI（50 mg），在 90℃ 下搅拌 16 小时。再加入 EA(80 mL*3)萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得到目标产物 0.06 g，收率：9.97 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{59}H_{117}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 965.9, found 965.8

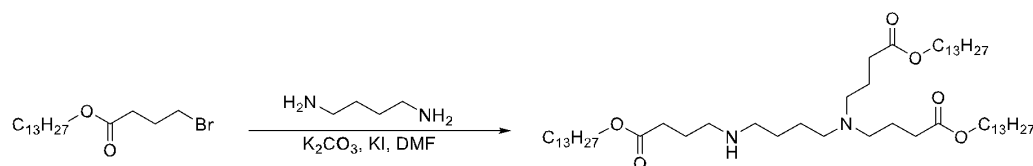
- 15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11- 4.00 (m, 6H), 3.82-3.64 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.52-2.32 (m, 10H), 2.31-2.20 (m, 6H), 2.10-1.87 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 9H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.38-1.16 (m, 65H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 101

- 20 4,4'-二十三烷基（（4-（（3-羟丙基）（4-氧代-4-（十三烷氧基）丁基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯



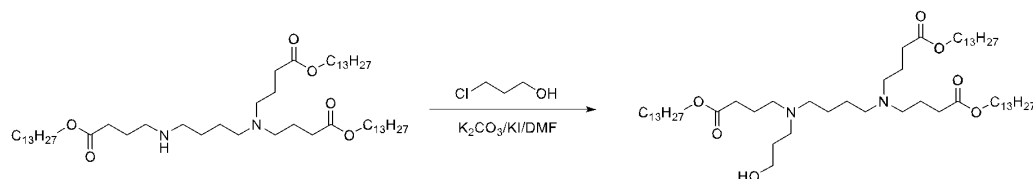
第一步：4,4'-二十三烷基（（4-（（4-氧代-4-（十三烷氧基）丁基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯的合成



以 4-溴丁酸十三脂和 1, 4-丁二胺为原料参照实施例 19 第二步, 得到 4,4'-二十三烷基 ((4-(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 1 g, 收率: 14.84 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{55}H_{109}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 893.8, found 893.8

- 5 第二步: 4,4'-二十三烷基 ((4-(3-羟丙基)(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯的合成



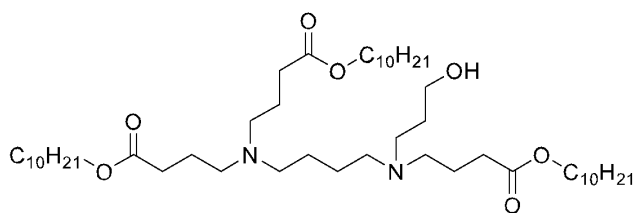
- 10 以 4,4'-二十三烷基 ((4-(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 4,4'-二十三烷基 ((4-(3-羟丙基)(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 0.06 g, 收率: 6.3 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{58}H_{115}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 951.9, found 951.8

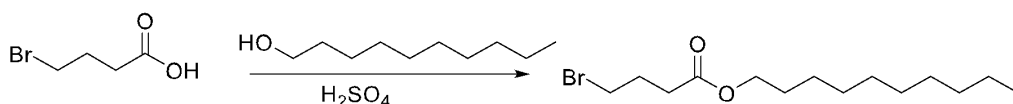
- 15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12-3.94 (m, 6H), 3.78 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 2H), 2.51-2.36 (m, 9H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 6H), 1.64 – 1.54 (m, 6H), 1.50 – 1.35 (m, 6H), 1.35 – 1.17 (m, 60H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

实施例 102

- 20 4,4'-二癸基 ((4-(癸氧基)-4-氧代丁基) (3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯



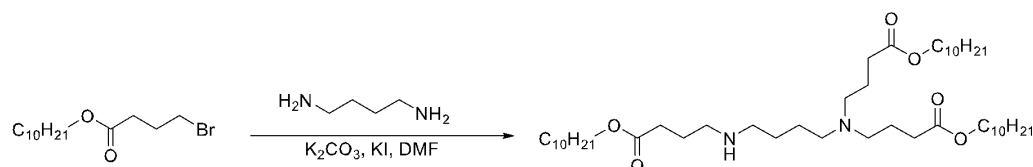
第一步: 4-溴丁酸癸酯的合成



以癸烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步, 得到 4-溴丁酸癸酯。粗

产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 0.06 g, 收率: 6.3 %。

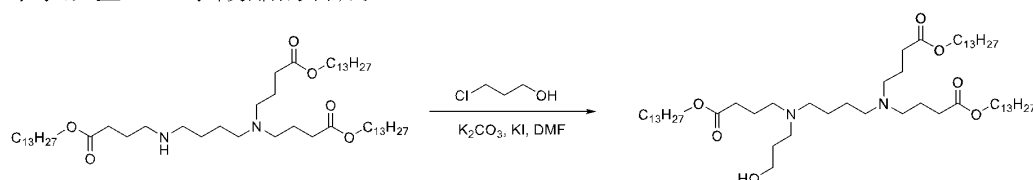
第二步: 4,4'-二十三烷基 ((5-(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)戊基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯的合成



- 5 以 4-溴丁酸癸酯和 1, 4-丁二胺为原料参照实施例 19 第二步, 得到 4,4'-二十三烷基 ((5-(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)戊基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 700 mg, 收率: 9.35 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{46}H_{91}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 767.7, found 767.7

- 10 第三步: 4,4'-二癸基 ((4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯的合成



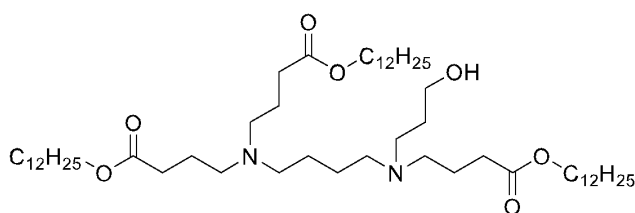
- 15 以 4,4'-二十三烷基 ((5-(4-氧代-4-(十三烷氧基)丁基)氨基)戊基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步, 得到 4,4'-二癸基 ((4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化, 得到目标分子 0.1 g, 收率: 13.29 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{58}H_{115}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 951.9, found 951.9

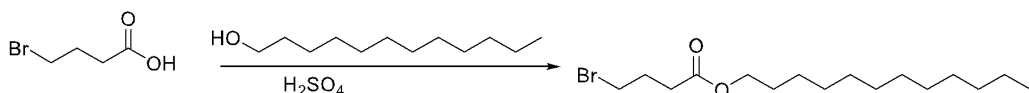
- 20 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (m, 2.7 H z, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.52 – 2.36 (m, 10H), 2.31 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 6H), 1.66 – 1.56 (m, 6H), 1.49 – 1.39 (m, 4H), 1.39 – 1.18 (m, 61H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 103

4,4'-二十二烷基 ((4-(十二烷氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯

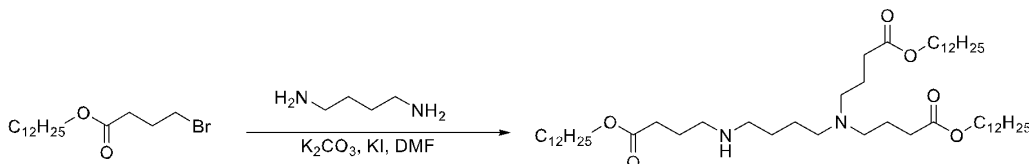


第一步：4-溴丁酸十二酯的合成



以十二烷-1-醇和 4-溴丁酸为原料参照实施例 3 第一步，得到十二烷基 4-溴丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 10.25 g，收率：91.87%。

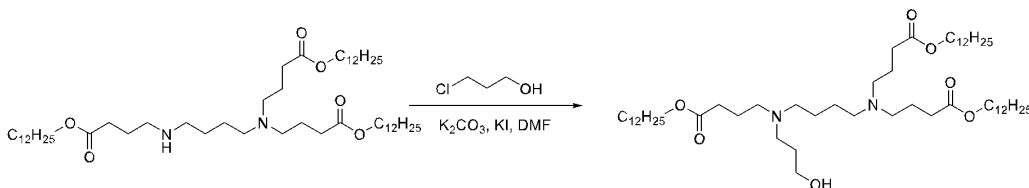
第二步：4,4'-二十二烷基（（4-（十二烷氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯的合成



以十二烷基 4-溴丁酸酯和 1,4-丁二胺为原料参照实施例 19 第二步，得到 4,4'-二十二烷基（（4-（十二烷氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 900 mg，收率：10.37 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{52}H_{103}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 851.8, found 851.8

第三步：4,4'-二十二烷基（（4-（十二烷氧基）-4-氧代丁基）（3-羟丙基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯的合成



15

以 4,4'-二十二烷基（（4-（十二烷氧基）-4-氧代丁基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯和 3-氯-1-丙醇为原料参照实施例 19 第三步，得到 4,4'-二十二烷基（（4-（十二烷氧基）-4-氧代丁基）（3-羟丙基）氨基）丁基）氮杂环丁烷基）二丁酸酯。粗产品经过柱层析纯化，得到目标分子 85 mg，收率：8.84 %。

20

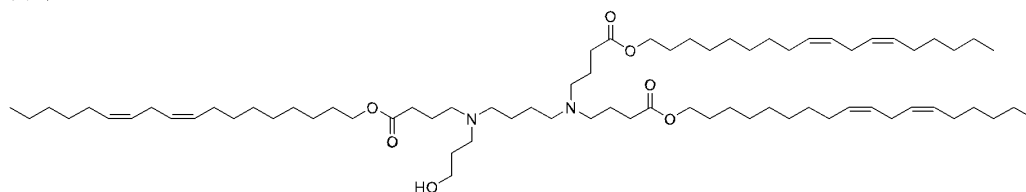
ESI-MS m/z : calcd for $C_{55}H_{109}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 909.8, found 909.8

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12-3.93 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.56 – 2.37 (m, 9H), 2.35 – 2.27 (m, 7H), 1.89 – 1.65 (m, 8H), 1.66 – 1.54 (m,

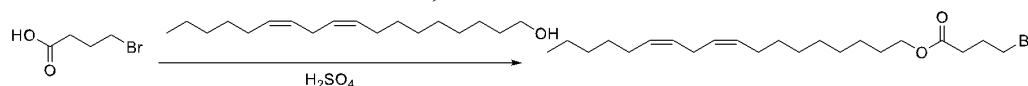
6H), 1.51-1.36 (m, 4H), 1.37 – 1.17 (m, 55H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 104

二((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-((4-(3-羟丙基)(4-((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧基)-4-氧代丁基)氨基)丁基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯

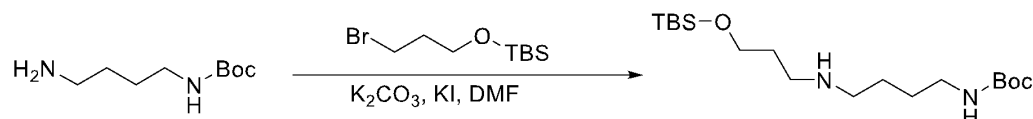


第一步：(9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 4-溴丁酸酯的合成



10 将 4-溴丁酸 (12.5 g, 74.85 mmol) 和 (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-醇 (19.95 g, 74.85 mmol)，在 60°C 下搅拌 0.5 小时后溶解，加入 3 滴浓硫酸。60°C 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全，直接拌样，柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱，得到目标产物 23 g，收率：76.55%。

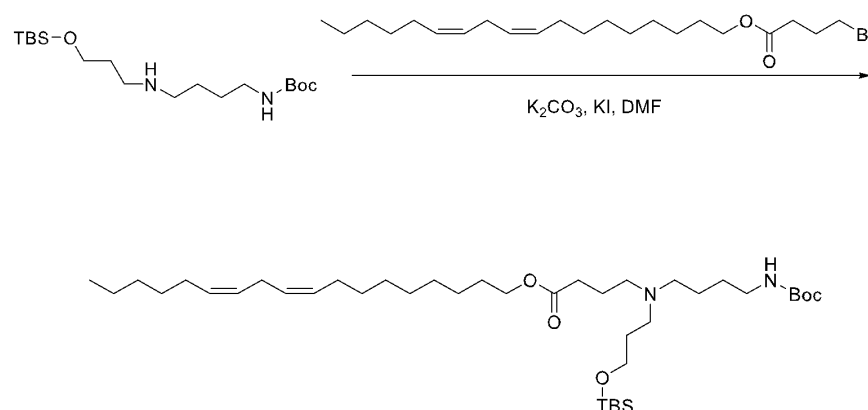
15 第二步：叔丁基(4-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基)丁基)氨基甲酸酯的合成



20 将 2-甲基丙-2-基[(4-氨基丁基)氨基]甲酸甲酯 (4.13 g, 21.96 mmol) 溶于 DMF (100 mL)，分别加入 7-溴-2,2,3,3-四甲基-4-氧-3-硅庚烷 (5.56 g, 21.96 mmol)，碳酸钾 (6.07 g, 43.91 mmol) 和 KI (0.36 g, 2.20 mmol)，在 80°C 下搅拌 18 小时。500 mL 的水加入其中，再加入 EA(100 mL*3)萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱，得到目标产物 2.74 g，收率：34.6%。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{18}H_{41}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$: 361.3, found 361.3

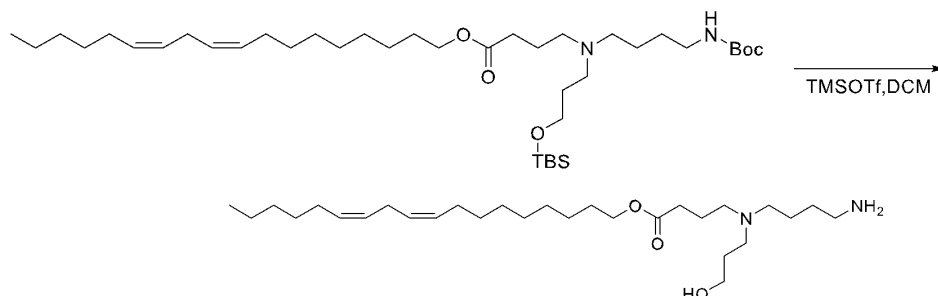
25 第三步：叔丁基(4-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)氨基)丁基)氨基甲酸酯的合成



将叔丁基（4-（（3-（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）丙基）氨基）丁基）氨基甲酸酯（5.33 g, 14.78 mmol）溶于 DMF（70 mL），分别加入（9Z, 12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基 4-溴丁酸酯（6.14 g, 14.78 mmol），碳酸钾（4.09 g, 29.56 mmol）和 KI（250 mg, 1.478 mmol），在 85℃下搅拌 16 小时。冷却至室温后，加 200 mL 水稀释，再加入 EA(100 mL*3)萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM（含 5%EA）:MeOH=50:1 至 5: 1 洗脱，得无色油状产物 7.81 g，收率：76.0 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{40}H_{79}N_2O_5Si$ $[M+H]^+$: 695.6, found 695.6

第四步：（9Z, 12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基-4-（（4-氨基丁基）（3-羟丙基）氨基）丁酸酯的合成

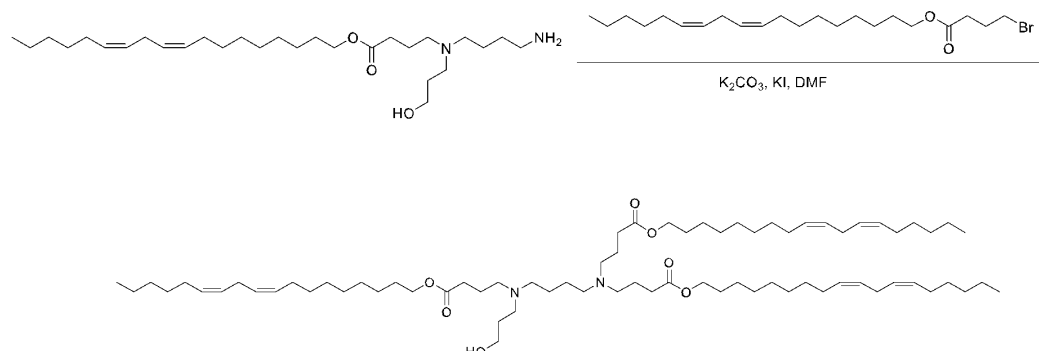


将（9Z, 12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基-4-（（4-（（叔丁氧羰基）氨基）丁基）（3-（（叔丁基二甲基甲硅烷基）氧基）丙基）氨基）丁酸酯（7.81 g, 11.23 mmol）溶解在 DCM (50 mL)中，再加入三氟甲基磺酸三甲硅酯（4.99 g, 22.46 mmol）。室温搅拌 16 小时。加 50 mL DCM 稀释，再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM（含 5%EA）:MeOH=50:1 至 5: 1 洗脱，得到目标产物 2.58 g，收率：47.8 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{29}H_{57}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 481.4, found 481.4

第五步：二（（9Z, 12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）4,4'-（（4-（3-羟丙基）（4-

(((9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基) 氧基) -4-氧代丁基) 氨基) 丁基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸酯的合成



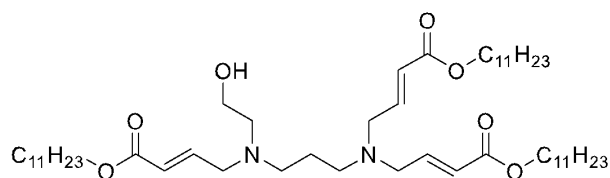
- 5 将 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基-4-((4-氨基丁基)(3-羟丙基)氨基)丁酸酯 (2.58 g, 5.366 mmol), (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 4-溴丁酸酯 (5.57 g, 13.4 mmol) 加入到 100 mL 的单口瓶中, 再加入 30 mL 的 DMF, 碳酸钾 (2.22 g, 16.1 mmol), 碘化钾 (50 mg)。85℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温后加 100 mL 水稀释, 再用 EA(100mL*3)提取三次, 合并有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 10 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5: 1 洗脱, 得到目标产物 2.5 g, 收率: 40.5 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{73}H_{133}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1150.0, found 1150.0

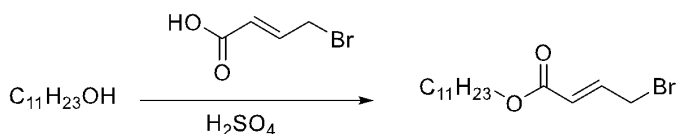
- 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.56 – 5.16 (m, 12H), 4.17 – 3.95 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53-2.36 (m, 10H), 2.31 (t, 15 J = 7.4 Hz, 6H), 2.05 (q, J = 6.9 Hz, 12H), 1.84-1.64 (m, 10H), 1.64 – 1.56 (m, 6H), 1.52-1.19 (m, 51H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 105

- 4,4'-(3-((2-羟乙基)((E)-4-氧代-4-(十一烷氧基)丁-2-烯-1-基)氨基)丙基)氮杂二基)(2E, 2'E)-双(丁-2-烯酸)

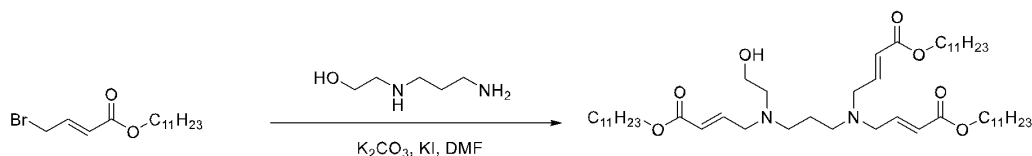


第一步: 十一烷基 (E) -4-溴丁-2-烯酸的合成



将 4-溴巴豆酸 (4.79 g, 29 mmol) 和十一醇 (5 g, 29 mmol), 在 60℃ 下搅拌 0.5 小时后溶解, 加入 3 滴浓硫酸。60℃ 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=15:1 洗脱, 得无色油状产物 7.7 g, 收率: 83.11%。

- 5 第二步: 双 (2-己基癸基) 4,4'- ((3- (双 (2-羟乙基) 氨基) 丙基) 氮杂二基) 二丁酸酯的合成



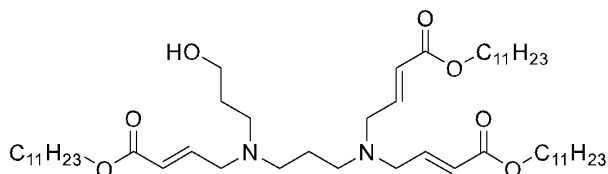
- 10 将十一烷基 (E)-4-溴丁-2-烯酸 (4.225 g, 13.327 mmol) 溶于 DMF (15 mL), 分别加入 2- (3-氨基丙基) 氨基) 乙烷-1-醇 (350 mg, 2.96 mmol), 碳酸钾 (2.05 g, 14.8 mmol) 和 KI (50 mg), 在 85℃ 下搅拌 5 小时。再加入 EA(80 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 PE:EA 梯度洗脱至 50%, 得浅黄色油状产物 0.185 g, 收率: 7.5 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{50}H_{93}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 833.7, found 833.7

- 15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.90 (m, 2H), 5.98 (m, 2H), 4.17 – 3.98 (m, 6H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 2.84–2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.57 – 2.43 (m, 2H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 2.38 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.46 (m, 8H), 1.45 – 1.05 (m, 50H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 9H).

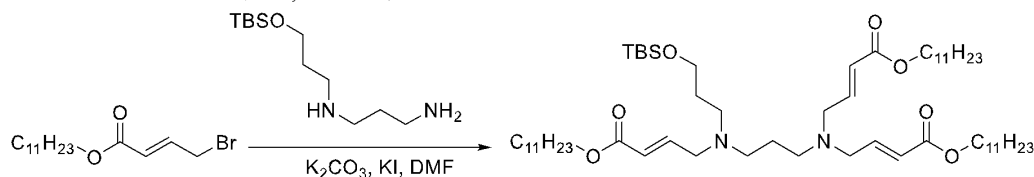
20 实施例 106

4,4'- (3- ((3-羟丙基) ((E)-4-氧代-4- (十一烷氧基) 丁-2-烯-1-基) 氨基) 丙基) 氮杂二基) (2E, 2'E)-双 (丁-2-烯酸)



第一步: 十一烷基 (E)-2,2,3,3-四甲基-8,12-双 ((E)-4-氧代-4- (十一烷氧基)

丁-2-烯-1-基)-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅烷-十六碳十四烯酸酯的合成

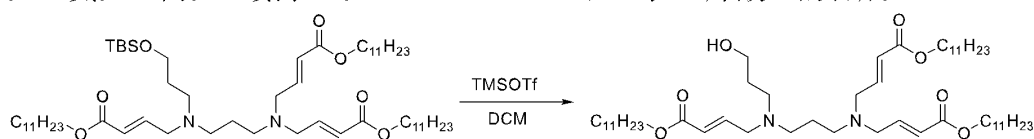


将十一烷基 (E)-4-溴丁-2-烯酸 (3.5 g, 10.96 mmol) 溶于 DMF (45 mL), 分别加入 N1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺 (600 mg, 2.43 mmol), 碳酸钾 (1.68 g, 12.17 mmol) 和 KI (40 mg), 在 85℃ 下搅拌 5 小时。再加入 EA(80 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 PE:EA 梯度洗脱至 40%, 得到目标产物 1.4 g, 收率: 59.82 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{57}H_{109}N_2O_7Si$ $[M+H]^+$: 961.8, found 961.8

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99-6.77 (m, 3H), 5.98 (d, $J = 15.9$ Hz, 3H), 4.34 – 4.00 (m, 6H), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.28 – 3.15 (m, 6H), 2.58-2.23 (m, 6H), 1.72 – 1.61 (m, 9H), 1.42-1.17 (m, 49H), 0.97 – 0.80 (m, 18H), 0.04 (s, 6H).

第三步: 4,4'-(3-((3-羟丙基)(E)-4-氧代-4-(十一烷氧基)丁-2-烯-1-基)氨基)丙基)氮杂二基)(2E, 2'E)-双(丁-2-烯酸)的合成



将十一烷基 (E)-2,2,3,3-四甲基-8,12-双((E)-4-氧代-4-(十一烷氧基)丁-2-烯-1-基)-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅烷-十六碳十四烯酸酯 (900 mg, 0.94 mmol) 溶于 DCM (25 mL), 再加入 TMSOTf (416 mg, 1.87 mmol) 在室温下搅拌 1 小时。加 DCM 稀释, 再加饱和碳酸氢钠水洗, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 PE:EA 梯度洗脱至 60%, 得浅黄色油状产物 0.72 g, 收率: 90.79 %。

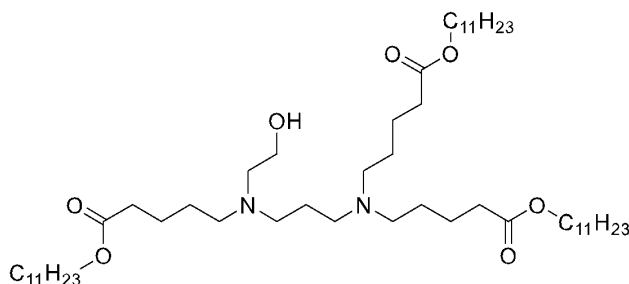
ESI-MS m/z : calcd for $C_{51}H_{95}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 847.7, found 847.7

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (m, 3H), 6.32-5.68 (m, 3H), 4.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 3.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.7 – 3.3 (m, 6H), 2.64 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.85-1.44 (m, 13H), 1.43 – 1.13 (m, 46H), 0.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 9H).

25 实施例 107

5,5'-(3-((2-羟乙基)(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)氨基)丙基)氮杂

二基)二戊酸二壬酯



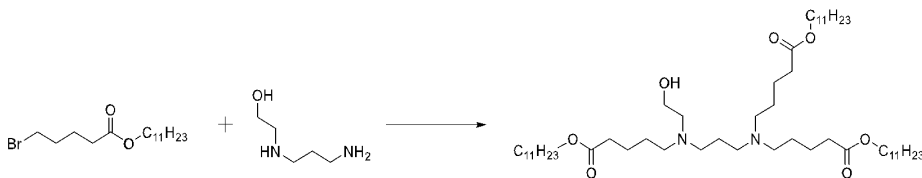
第一步：十一烷基 5-溴戊酸酯的合成



5 将 5-溴戊酸 (1.3 g, 7.0 mmol) 和十一醇 (1.0 g, 5.8 mmol), 在 60 °C 下搅拌溶解后, 加入 1 滴浓硫酸, 60 °C 反应 6 小时。TLC 显示原料消耗完全, 直接拌样, 柱层析用 PE:EA=30:1 洗脱, 得无色油状产物 1.8 g, 收率: 92.8%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.33 – 1.23 (m, 16H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

第二步： 5,5'-（（3-（（2-羟乙基）（5-氧代-5-（十一烷氧基）戊基）氨基）丙基）氮杂二基）二戊酸二壬酯的合成



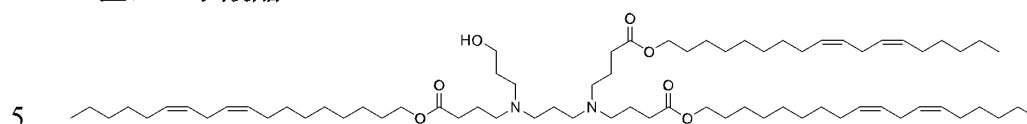
将十一烷基 5-溴戊酸酯 (684 mg, 2.0 mmol) 溶于 MeCN (10 mL), 分别加入 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇 (60 mg, 0.5 mmol), 碳酸钾 (352 mg, 2.6 mmol) 和 KI (8.3 mg, 0.05 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。再加入 DCM (30 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA):MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 114 mg, 收率: 25.3 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{53}H_{105}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 881.8, found 881.6.

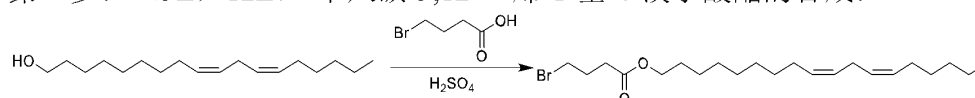
20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 10H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.65 – 1.55 (m, 14H), 1.50 – 1.41 (m, 6H), 1.33 – 1.23 (m, 49H), 1.06 – 0.71 (m, 9H).

实施例 108

二((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'-(3-(3-羟丙基) (4-((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 氧基) -4-氧代丁基) 氨基) 丙基) 氮二基) 二丁酸酯



第一步: (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 4-溴丁酸酯的合成:



将 (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-醇 (10.0 g, 37.5 mmol) 和 4-溴丁酸 (7.5 g, 45.0 mmol) 混合, 升至 60°C 后加入浓硫酸 (0.1 mL), 在此温度下搅拌 16 小时, TLC 显示原料基本消耗完全, 加入适量的水用 EA (30 mL*3) 萃取合并有机相, 蒸干溶剂后直接拌样过柱用 PE: EA=30: 1 洗脱出无色油状产物 7.9 g, 收率: 50.7%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.46 – 5.27 (m, 4H), 4.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 4H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.41 – 1.24 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

15 第二步: N1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 丙烷-1,3-二胺的合成:

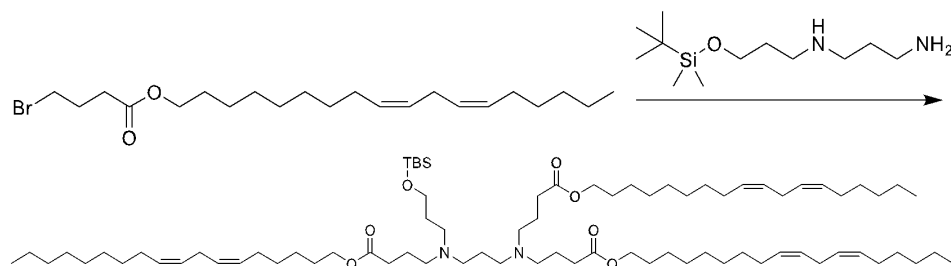


20 将丙烷-1,3-二胺 (2.9 g, 39.5 mmol) 溶于甲醇 (30 mL), 在搅拌下滴加已溶于甲醇 (20 mL) 中的 (3-溴丙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (2.0 g, 7.9 mL), 室温下搅拌 18 小时, 蒸干溶剂后直接拌样过柱用 DCM: MeOH (NH_3) = 10: 1 洗脱出无色油状产物 1.0 g, 产率 50.4%。

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 247.2, found 247.4。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.68 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 4H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

25 第三步: (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 2,2,3,3-四甲基-8-(4-((6Z, 9Z)-十七碳-6,9-二烯-1-基) 氧基) -4-氧代丁基)-12-(4-((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 氧基) -4-氧代丁基)-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十六烷-16-酸酯的合成

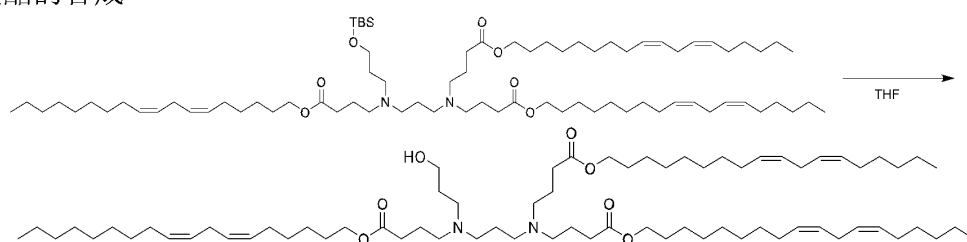


将 N1- (3- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 丙烷-1,3-二胺 (0.5 g, 1.9 mmol) 溶于 MeCN (27 mL), 分别加入 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 4-溴丁酸酯 (2.7 g, 6.5 mmol), 碳酸钾 (1.6 g, 11.2 mmol) 和 KI (31 mg, 0.2 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (20 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 A:B=30%(A:PE/EA=5/1, B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1) 洗脱, 得无色油状产物 1.5 g, 收率: 64.3 %。

ESI-MS m/z : calcd for C₇₈H₁₄₅N₂O₇ Si [M+H]⁺: 1250.1, found 1250.3。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45 – 5.26 (m, 12H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.54 – 2.36 (m, 11H), 2.33 – 2.27 (m, 6H), 2.08 – 2.01 (m, 12H), 1.78 – 1.67 (m, 7H), 1.64 – 1.57 (m, 8H), 1.37 – 1.26 (m, 50H), 0.96 – 0.82 (m, 18H), 0.04 (s, 6H)。

第四步: 二 ((9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基) 4,4'- ((3- (3-羟丙基) (4- ((6Z, 9Z) -十七碳-6,9-二烯-1-基氧基) -4-氧代丁基) 氨基) 丙基) 氮二基) 二丁酸酯的合成



将 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 2,2,3,3-四甲基-8- (4- ((6Z, 9Z) -十七碳-6,9-二烯-1-基) 氧基) -4-氧代丁基) -12- (4- ((9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基) 氧基) -4-氧代丁基) -4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十六烷-16-酸酯 (3.0 g, 2.4 mmol) 溶于 THF (20 mL), 然后加入 1.0 M 的 TBAF 四氢呋喃溶液 (4.8 mL, 4.8 mmol), 在室温下搅拌 3 小时, 加入适量的水用 EA (20 mL*3) 萃取合并有机相, 干燥, 蒸干,

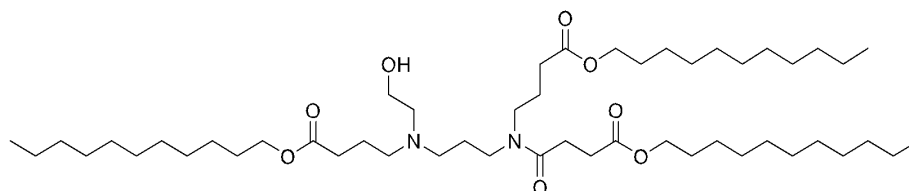
拌样过柱, 用 A:B=10%-30%(A:PE/EA=5/1,B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1)洗脱出无色油状产物 0.8 g, 收率: 27.9 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₇₂H₁₃₁N₂O₇ [M+H]⁺: 1136.0, found 1136.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.46 – 5.25 (m, 12H), 4.12 – 3.99 (m, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.64 (m, 2H), 2.53 – 2.35 (m, 10H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 2.11 – 1.98 (m, 12H), 1.86 – 1.66 (m, 11H), 1.64 – 1.59 (m, 6H), 1.42 – 1.23 (m, 48H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

实施例 109

10 4-(3-(2-羟乙基)(4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)氨基)丙基(4-氧化-4-(十一烷基氧基)丁酯)氨基)-4-氧代丁酸酯



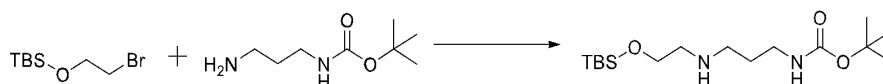
第一步: 4-氧代-4-(十一烷氧基)丁酸的合成



15 将二氢呋喃-2,5-二酮 (1.0 g, 10.0 mmol) 和十一醇 (1.7 g, 10.0 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 再加入 DMAP (1.2 g, 10.0 mmol) 在室温下搅拌 16 小时, 适量的 1N 的盐酸加入其中, 再加入 DCM(30 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 得粗品产物 2.7 g, 收率: 99.2%。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 – 2.64 (m, 2H), 2.57 – 2.63 (m, 2H), 1.67 – 1.55 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 16H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

第二步: (3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成



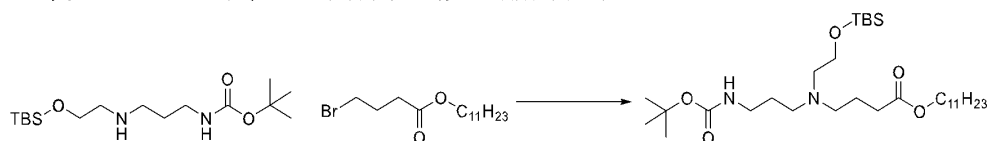
25 将 (2-溴乙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷 (4.8 g, 20.1 mmol) 溶于乙腈 (100 mL), 分别加入 (3-氨基丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.5 g, 20.1 mmol) 和碳酸钾 (5.5 g, 40.2 mmol), 在 80°C 下搅拌 18 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM (30

mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=20:1 洗脱, 得无色油状产物 2.8 g, 收率: 41.9 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{16}H_{37}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$: 333.3, found 333.1.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.18 (br.s, 1H), 3.75 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 4H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

第三步: 4-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)丁酸十一烷基酯的合成

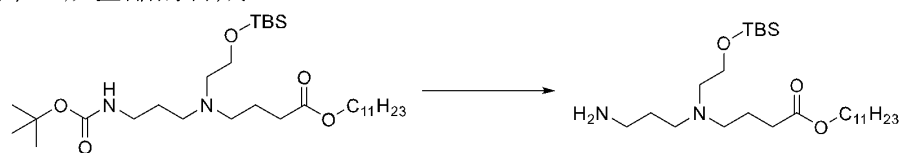


10 将(3-((2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5 g, 4.5 mmol)溶于乙腈(60 mL), 分别加入 4-溴丁酸十一烷基酯(2.2 g, 6.8 mmol), 碳酸钾(1.2 g, 9.0 mmol)和 KI(83 mg, 0.5 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 DCM(20 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱, 得无色油状产物 2.1 g, 收率: 15 81.3 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{31}H_{65}N_2O_5Si$ $[M+H]^+$: 573.5, found 573.7.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.58 – 2.40 (m, 6H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (s, 15H), 0.92 – 0.86 (m, 12H), 0.05 (s, 6H).

20 第四步: 4-(3-氨基丙基)(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)丁酸十一烷基酯的合成

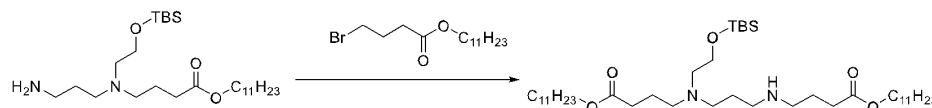


25 将 4-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)丁酸十一烷基酯(1.5 g, 2.6 mmol)溶于 DCM(50 mL), 加入 TMSOTf(0.6 g, 2.6 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时, 冰浴下滴加饱和碳酸氢钠溶液中和后加入适量的水用 DCM(20 mL*3)萃取合并有机相干燥, 蒸干, 拌样过柱, 用 DCM: MeOH(NH_3)=20:1 洗脱, 得无色油状产物 1.1 g, 收率: 88.9 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{26}H_{57}N_2O_3$ $Si[M+H]^+$: 473.4, found 473.6.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.60 – 2.43 (m, 6H), 2.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.38 – 1.16 (m, 17H), 0.90 – 0.84 (m, 12H), 0.05 (s, 6H).

- 5 第五步：2,2,3,3-四甲基-7-(4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)-4-氧-7,11-二唑-3-硅十五烷-15-十一烷基酯的合成

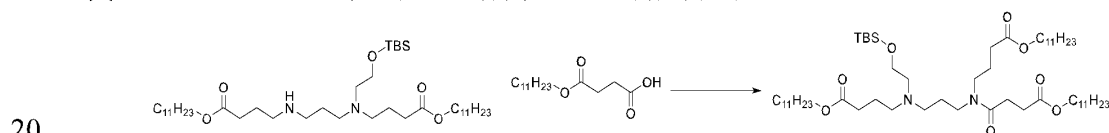


- 10 将 4-(3-氨基丙基)(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)丁酸十一烷基酯 (1.1 g, 2.3 mmol) 溶于乙腈 (50 mL)，分别加入 4-溴丁酸十一烷基酯 (0.8 g, 2.3 mmol)，碳酸钾 (0.6 g, 4.6 mmol) 和 KI (10.6 mg, 0.06 mmol)，在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM (30 mL*3) 萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱，得无色油状产物 800 mg，收率：48.2 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{41}H_{85}N_2O_5Si$ $[M+H]^+$: 713.6, found 713.4.

- 15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07 – 4.01 (m, 4H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 3H), 2.61 – 2.44 (m, 6H), 2.39 – 2.27 (m, 4H), 1.88 – 1.71 (m, 3H), 1.69 – 1.53 (m, 6H), 1.41 – 1.18 (m, 35H), 0.90 – 0.85 (m, 15H), 0.05 (s, 6H).

第六步：2,2,3,3-四甲基-12-氧代-7,11-双(4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)-4-氧代-7,11-二唑-3-硅十五烷-15-酸十一烷基酯的合成



- 25 将 2,2,3,3-四甲基-7-(4-氧代-4-(十一烷氧基)丁基)-4-氧-7,11-二唑-3-硅十五烷-15-十一烷基酯 (300 mg, 0.4 mmol) 溶于 DMF (20 mL)，分别加入 4-氧代-4-(十一烷氧基)丁酸 (120 mg, 0.4 mmol)，DIEA (163 mg, 1.3 mmol) 和 HATU (176 mg, 0.5 mmol)，在室温下搅拌 2 小时。适量的水加入其中，再加入 DCM (30 mL*3) 萃取，有机相干燥后旋干，粗产品通过柱层析用 DCM:MeOH=30:1 洗脱，得无色油状产物 250 mg，收率：61.4 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{56}H_{111}N_2O_8Si$ $[M+H]^+$: 967.8, found 967.6.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 – 3.99 (m, 6H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.38 – 3.25

(m, 4H), 2.69 – 2.52 (m, 6H), 2.51 – 2.40 (m, 4H), 2.36 – 2.24 (m, 4H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 8H), 1.31 – 1.23 (m, 47H), 0.90 – 0.85 (m, 18H), 0.04 (s, 6H).

- 第七步：4-（3-（（2-羟乙基）（4-氧代-4-（十一烷氧基）丁基）氨基）丙基）
5 （4-氧化-4-（十一烷基氧基）丁酯）氨基）-4-氧代丁酸酯的合成



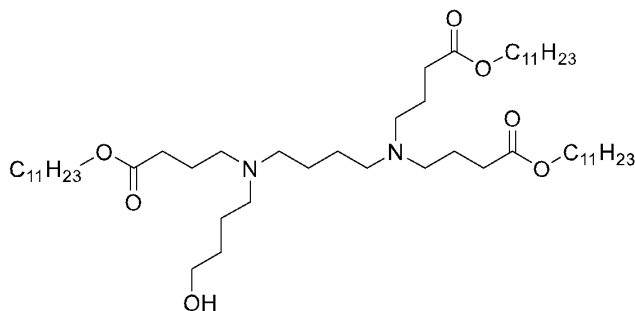
- 将 2,2,3,3-四甲基-12-氧代-7,11-双（4-氧代-4-（十一烷氧基）丁基）-4-氧代-7,11-二唑-3-硅十五烷-15-酸十一烷基酯（240 mg, 0.3 mmol）溶于 THF（5 mL），加入 TBAF（97 mg, 0.4 mmol），在室温下搅拌 2 小时，冰浴下滴加饱和碳酸氢钠溶液中和后加入适量的水用 DCM（20 mL*3）萃取合并有机相干燥蒸干，拌样过柱，用
10 DCM: MeOH(NH₃)=25:1 洗脱，得无色油状产物 150 mg，收率：70.9 %。

ESI-MS m/z : calcd for C₅₀H₉₇N₂O₈ [M+H]⁺: 853.7, found 853.5.

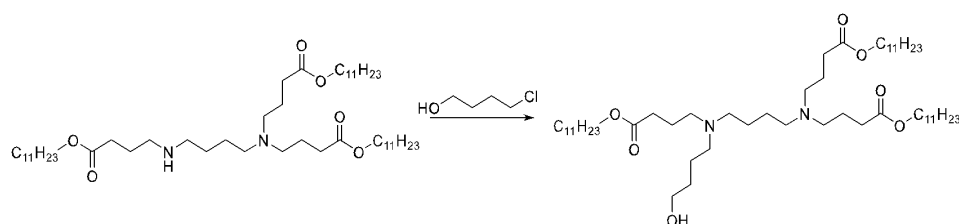
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.13 – 3.98 (m, 6H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.40 – 3.28 (m, 4H), 2.72 – 2.52 (m, 6H), 2.52 – 2.41 (m, 4H), 2.39 – 2.25 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 3H), 1.75 – 1.58 (m, 8H), 1.32 – 1.24 (m, 48H),
15 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 110

- 4,4'-（4-（（4-羟基丁基）（4-氧代-4-（十一烷氧基）丁基）氨基）丁基）氮杂
20 环丁烷二丁酯



第一步：4,4'-（4-（（4-羟基丁基）（4-氧代-4-（十一烷氧基）丁基）氨基）丁基）氮杂环丁烷二丁酯的合成



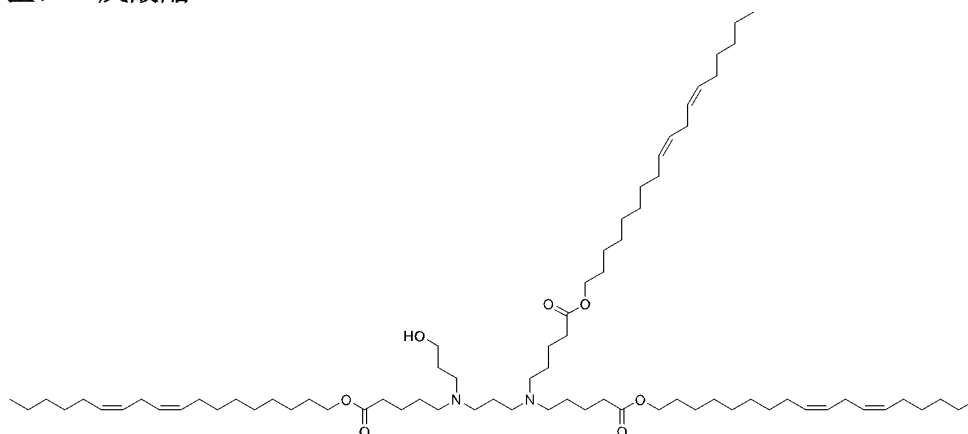
将 4,4'- (3- ((4-氧代-4- (十一烷氧基) 丁基) 氨基) 丙基) 氮杂环丁烷基) 二丁酸二壬酯 (350 mg, 0.4 mmol) 溶于 DMF (8 mL), 分别加入 1-氯-4-丁醇 (98 mg, 0.9 mmol), 碳酸钾 (179 mg, 1.3 mmol) 和 KI (21.6 mg, 0.1 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。再加入 DCM (50 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 DCM (含 5%EA) :MeOH=50:1 至 5:1 洗脱, 得无色油状产物 142 mg, 收率: 40.3 %。

ESI-MS m/z : cald for $C_{53}H_{105}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 881.8, found 881.6.

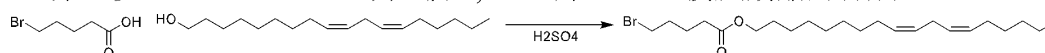
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 – 3.98 (m, 6H), 3.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 12H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 5H), 1.72 – 1.57 (m, 12H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.45 – 1.23 (m, 47H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例 111

二 ((9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基) 5,5'- ((3- ((3-羟丙基) (5- ((9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基) 氧基) -5-氧代戊基) 氨基) 丙基) 氮二基) 二戊酸酯



第一步: (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 5-溴戊酸酯的合成:

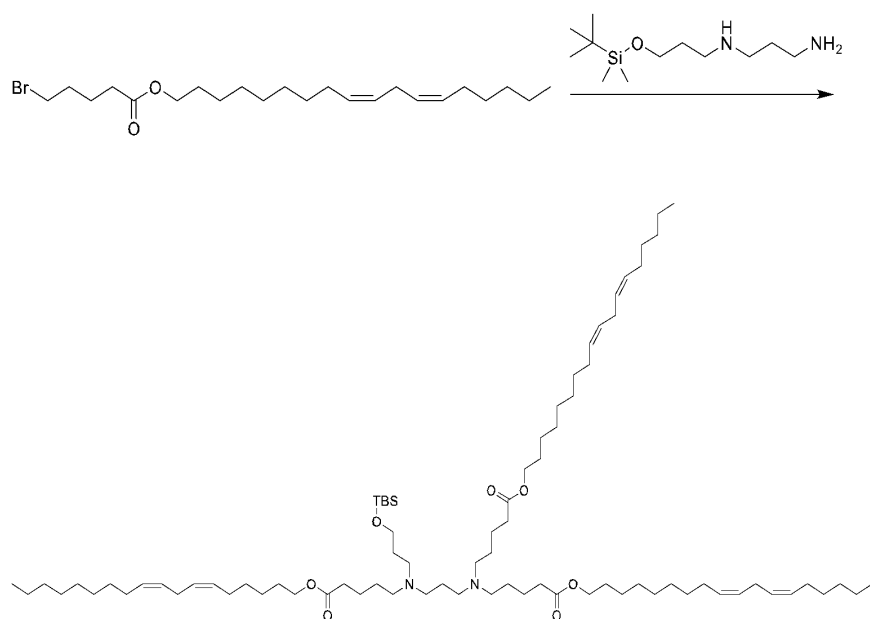


将 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-醇 (5.0 g, 18.8 mmol) 和 5-溴戊酸 (3.7 g,

20.6 mmol) 混合, 升至 60℃后加入 2 滴浓硫酸, 在此温度下搅拌 16 小时, TLC 显示原料基本消耗完全, 加入适量的水用 EA (30 mL*3) 萃取合并有机相, 蒸干后拌样过柱用 PE: EA=30: 1 洗脱出无色油状产物 7.2 g, 收率: 89.3%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43 – 5.28 (m, 4H), 4.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 4H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

第二步: (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 2,2,3,3-四甲基-8- (5- (((6Z, 9Z) -八碳-6,9-二烯-1-基) 氧基) -5-氧代戊基) -12- (5- ((((9Z, 12Z) -十七碳-9,12-二烯-1-基 (氧基)) -5-氧基戊基) -4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十七烷-17-酸酯的合成:

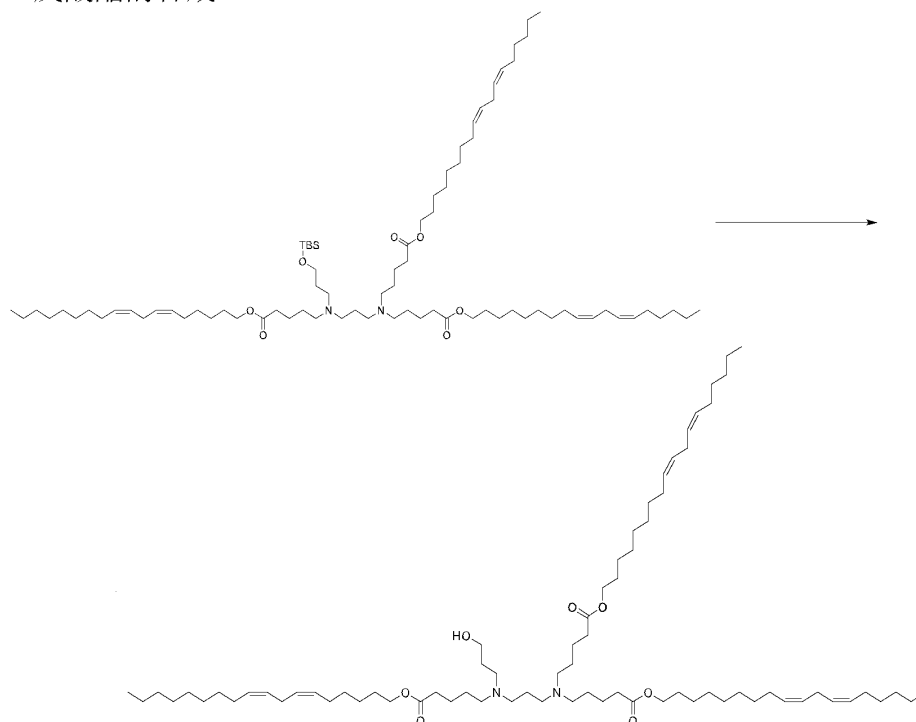


将 N1- (3- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 丙烷-1,3-二胺 (100 mg, 0.4 mmol) 溶于 MeCN (15 mL), 分别加入 (9Z, 12Z) -十八碳-9,12-二烯-1-基 5-溴戊酸酯 (575 mg, 1.3 mmol), 碳酸钾 (280 mg, 2.0 mmol) 和 KI (10 mg, 0.04 mmol), 在 85℃下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA(20 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 A:B=30%(A:PE/EA=5/1,B:DCM/MeOH(NH_3)=10/1)洗脱, 得无色油状产物 400 mg, 收率: 76.3 %。

ESI-MS m/z : calcd for $C_{81}H_{151}N_2O_7$ $Si[M+H]^+$: 1292.1, found 1292.3。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.48 – 5.23 (m, 12H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.50 – 2.34 (m, 11H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.10 – 1.98 (m, 12H), 1.70 – 1.53 (m, 18H), 1.49 – 1.40 (m, 6H), 1.37 – 1.26 (m, 47H),
5 0.93 – 0.83 (m, 18H), 0.04 (s, 6H).

第三步：二（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）5,5'-（（3-（（3-羟丙基）（5-（（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基）氧基）-5-氧代戊基）氨基）丙基）氮二基）二戊酸酯的合成



10

将（9Z，12Z）-十八碳-9,12-二烯-1-基 2,2,3,3-四甲基-8-（5-（（（6Z，9Z）-八碳-6,9-二烯-1-基）氧基）-5-氧代戊基）-12-（5-（（（（9Z，12Z）-十七碳-9,12-二烯-1-基（氧基））-5-氧基戊基）-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十七烷-17-酸酯（400 mg，0.3 mmol）溶于 THF（10 mL），然后加入 TBAF（196 mg，0.6 mmol），在室温下搅
15 拌 2 小时，加入适量的水用 EA（20 mL*3）萃取合并有机相，干燥，蒸干，拌样过柱，用 A:B=10%-30%(A:PE/EA=5/1, B:DCM/MeOH(NH3)=10/1)洗脱出无色油状产物 200 mg，收率：54.9 %。

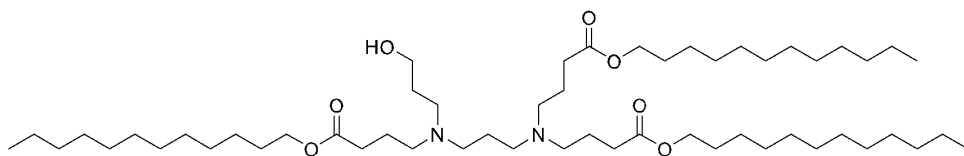
ESI-MS m/z : calcd for $C_{75}H_{137}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 1178.0, found 1178.2.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45 – 5.26 (m, 12H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H),

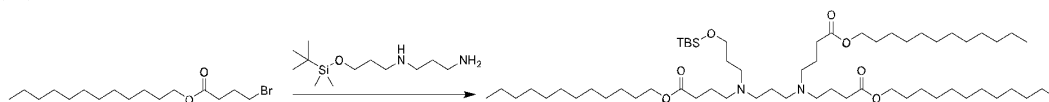
3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.63 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50 – 2.35 (m, 10H), 2.34 – 2.28 (m, 6H), 2.10 – 1.99 (m, 13H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 16H), 1.59 – 1.44 (m, 7H), 1.37 – 1.29 (m, 45H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

5 实施例 112

4,4'-二十二烷基 ((3-((4-(十二烷氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丙基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯



第一步：2,2,3,3-四甲基-8,12-双(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十七烷-17-十一烷基酯的合成

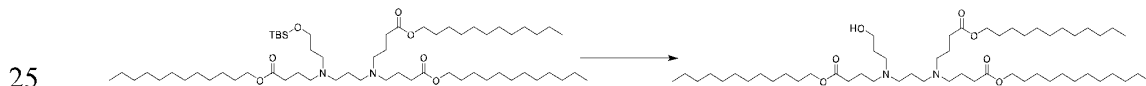


将 N1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺 (100 mg, 0.4 mmol) 溶于 MeCN (15 mL), 分别加入 4-溴丁酸十二烷基酯 (449 mg, 1.3 mmol), 碳酸钾 (280 mg, 2.0 mmol) 和 KI (10 mg, 0.04 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (20 mL * 3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 A:B=30%(A:PE/EA=5/1, B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1) 洗脱, 得无色油状产物 300 mg, 收率: 73.2 %。

ESI-MS m/z : calcd for C₆₀H₁₂₁N₂O₇ Si[M+H]⁺: 1009.9, found 1009.7.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 10H), 2.34 – 2.25 (m, 6H), 1.80 – 1.67 (m, 10H), 1.70 – 1.60 (m, 9H), 1.60 – 1.51 (m, 2H), 1.30 – 1.24 (m, 49H), 0.89 – 0.85 (m, 18H), 0.04 (s, 6H).

第二步：4,4'-二十二烷基 ((3-((4-(十二烷氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丙基)氮杂环丁烷基)二丁酸酯的合成



将 2,2,3,3-四甲基-8,12-双(5-氧代-5-(十一烷氧基)戊基)-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十七烷-17-十一烷基酯 (300 mg, 0.3 mmol) 溶于 THF (10 mL), 然后加入 TBAF

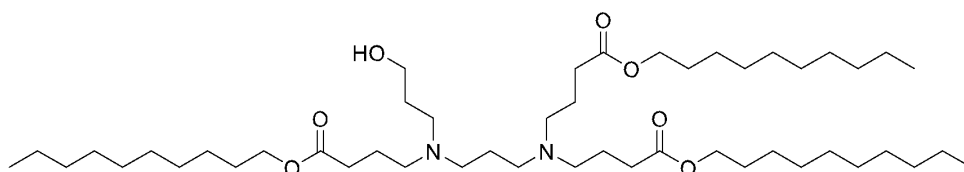
(155 mg, 0.6 mmol), 在室温下搅拌 2 小时, 加入适量的水用 EA (20mL*3)萃取合并有机相, 干燥, 蒸干, 拌样过柱, 用 A:B=10%-30%(A:PE/EA=5/1, B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1)洗脱出无色油状产物 210 mg, 收率: 78.9 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₄H₁₀₇N₂O₇ [M+H]⁺: 895.8, found 895.6.

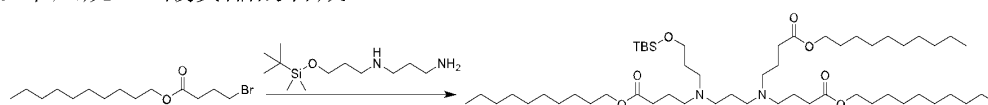
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8, Hz, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 10H), 2.34 – 2.27 (m, 6H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 8H), 1.69 – 1.56 (m, 9H), 1.32 – 1.24 (m, 52H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

10 实施例 113

4,4'-((3-((4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丙基)氮杂环丁烷基)二丁酸二癸酯



第一步: 8,12-双(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)-2,2,3,3-四甲基-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十六烷-16-酸癸酯的合成



将 N1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺 (100 mg, 0.4 mmol) 溶于 MeCN (15 mL), 分别加入 4-溴丁酸十二烷基酯 (374 mg, 1.2 mmol), 碳酸钾 (280 mg, 2.0 mmol) 和 KI (10 mg, 0.04 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA (20 mL*3) 萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 A:B=30%(A:PE/EA=5/1, B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1)洗脱, 得无色油状产物 295 mg, 收率: 78.6 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₅₄H₁₀₉N₂O₇ Si [M+H]⁺: 925.8, found 925.6.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 – 2.48 (m, 2H), 2.48 – 2.34 (m, 10H), 2.33 – 2.26 (m, 6H), 1.85 – 1.70 (m, 9H), 1.70 – 1.60 (m, 9H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 38H), 1.05 – 0.68 (m, 18H), 0.04 (s, 6H).

第二步: 4,4'-((3-((4-(癸氧基)-4-氧代丁基)(3-羟丙基)氨基)丙基)

氮杂环丁烷基)二丁酸二癸酯的合成



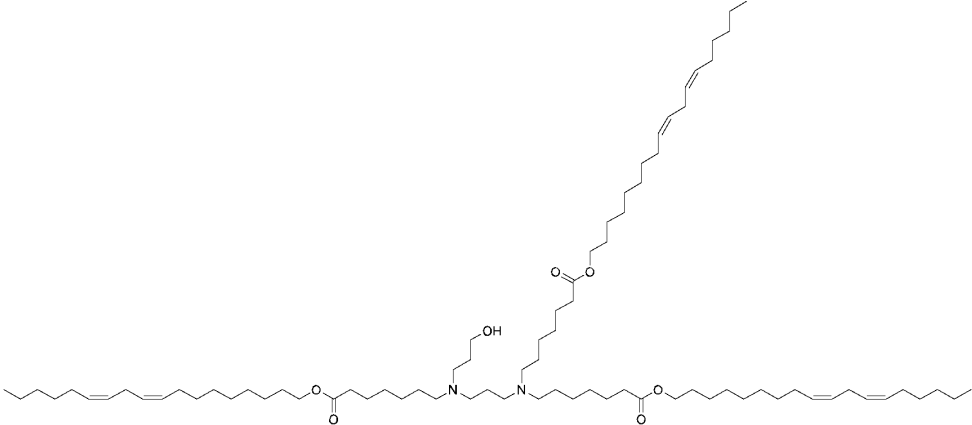
将 8,12-双(4-(癸氧基)-4-氧代丁基)-2,2,3,3-四甲基-4-氧-8,12-二氮杂-3-硅十六烷-16-酸癸酯 (295 mg, 0.3 mmol) 溶于 THF (10 mL), 然后加入 TBAF (167 mg, 0.6 mmol), 在室温下搅拌 2 小时, 加入适量的水用 EA (20mL*3)萃取合并有机相, 干燥, 蒸干, 拌样过柱, 用 A:B=10%-30%(A:PE/EA=5/1,B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1)洗脱出无色油状产物 190 mg, 收率: 73.5 %。

ESI-MS *m/z*: calcd for C₄₈H₉₅N₂O₇ [M+H]⁺: 811.7, found 811.5.

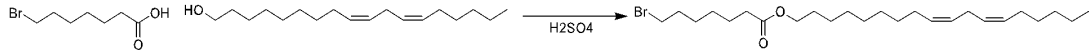
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05 (t, J = 6.8, Hz, 6H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 – 2.36 (m, 10H), 2.35 – 2.26 (m, 6H), 1.84 – 1.67 (m, 9H), 1.64 – 1.56 (m, 8H), 1.33 – 1.24 (m, 42H), 0.90 – 0.84 (m, 9H).

实施例 114

二((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基) 7,7'-((3-(3-羟丙基)(7-((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧基)-7-氧代庚基)氨基)丙基)氮杂环戊烯基)二庚酸酯



第一步: (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 7-溴庚酸酯的合成:



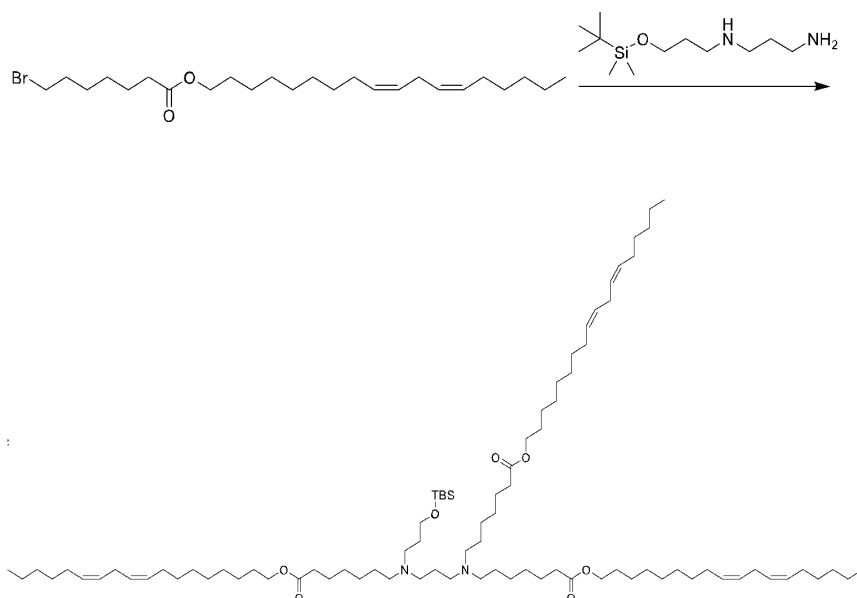
20

将 (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-醇 (2.0 g, 7.5 mmol) 和 7-溴庚酸 (1.7 g, 8.3 mmol) 混合, 升至 60℃后加入 2 滴浓硫酸, 在此温度下搅拌 16 小时, TLC 显示原料基本消耗完全, 加入适量的水用 EA (30 mL*3)萃取合并有机相, 蒸干后拌样

过柱用 PE: EA=30: 1 洗脱出无色油状产物 3.2 g, 收率: 93.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.45 – 5.27 (m, 4H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 4H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 4H), 1.50 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 18H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

第二步: (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 2,2,3,3-四甲基-8,12-双(7-((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧基)-7-氧代庚基)-4-氧-8,12-氮杂-3-硅壬酯-19-酸酯的合成



10

将 N1-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)丙烷-1,3-二胺 (100 mg, 0.4 mmol) 溶于 MeCN (30 mL), 分别加入 (9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 7-溴庚酸酯 (650 mg, 1.4 mmol), 碳酸钾 (280 mg, 2.0 mmol) 和 KI (10 mg, 0.04 mmol), 在 85°C 下搅拌 16 小时。适量的水加入其中, 再加入 EA(20 mL*3)萃取, 有机相干燥后旋干, 粗产品通过柱层析用 A:B=30%(A:PE/EA=5/1,B:DCM/MeOH(NH_3)=10/1)洗脱, 得无色油状产物 300 mg, 收率: 53.7 %。

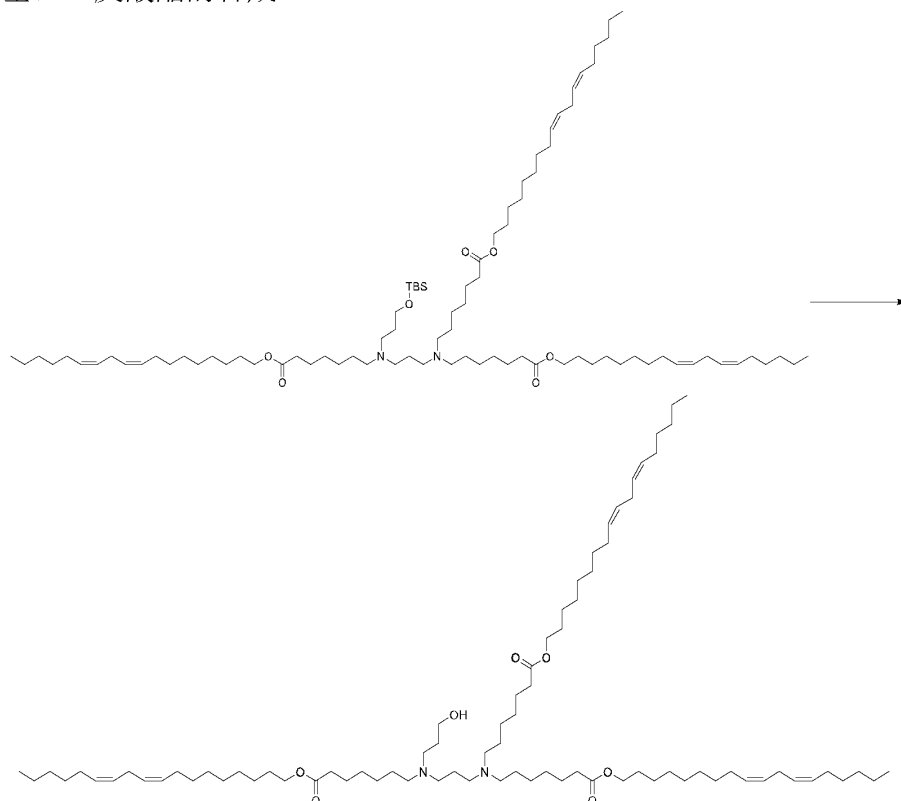
15

ESI-MS m/z : calcd for $\text{C}_{87}\text{H}_{163}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 1376.2, found 1376.4。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.46 – 5.32 (m, 12H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.66 (t,

J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 6H), 2.51 (m, 2H), 2.41 (m, 9H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 2.18 – 1.98 (m, 12H), 1.73 – 1.55 (m, 21H), 1.52 – 1.31 (m, 62H), 1.03 – 0.77 (m, 18H), 0.08 (s, 6H).

第三步：二((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)7,7'-((3-(3-羟丙基)(7-
5 ((9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基)氧基)-7-氧代庚基)氨基)丙基)氮杂环
戊烯基)二庚酸酯的合成



将(9Z, 12Z)-十八碳-9,12-二烯-1-基 2,2,3,3-四甲基-8,12-双(7-((9Z、12Z)
10 八碳-9,112-二烯-1-基)氧基)-7-氧代庚基)-4-氧-8,12-氮杂-3-硅壬酯-19-酸酯(300
mg, 0.2 mmol)溶于 THF (10 mL), 然后加入 TBAF (114 mg, 0.4 mmol), 在
室温下搅拌 3 小时, 加入适量的水用 EA (20mL*3)萃取合并有机相, 干燥, 蒸干, 拌
样过柱, 用 A:B=10%-30%(A:PE/EA=5/1, B:DCM/MeOH(NH₃)=10/1)洗脱出无色油
状产物 132 mg, 收率: 48.0 %。

15 ESI-MS *m/z*: calcd for C₈₁H₁₄₉N₂O₇ [M+H]⁺: 1262.1, found 1262.3.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.48 – 5.23 (m, 12H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 6H),
3.78 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.77 (t, *i* = 6.5 Hz, 6H), 2.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.34

(m, 10H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 7H), 2.13 – 1.97 (m, 14H), 1.72 – 1.54 (m, 20H), 1.50 – 1.40 (m, 6H), 1.34 – 1.27 (m, 54H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 9H).

实施例二：脂质纳米颗粒（LNP 制剂）的制备和检测

5 将实施例一的可离子化脂质化合物以及阳参 1 分别与 DOPE、胆固醇和 DMG-PEG2000（均购自艾伟拓(上海)医药科技有限公司）以 50: 10: 48.25: 1.25 的摩尔比溶于乙醇制备乙醇脂质溶液，并在 20mM 柠檬酸盐缓冲液（pH = 6.1）中稀释增强绿色荧光蛋白（eGFP）mRNA，得到 mRNA 水溶液。通过使用微流控装置（迈安纳（上海）仪器科技有限公司，型号：INano™ L）以 1: 3 的体积比混合乙
10 醇脂质溶液和 mRNA 水溶液，以总脂质与 mRNA 的 N/P=12 制备脂质纳米颗粒。超滤换液，除去乙醇并使用 DPBS 定容。最后，脂质纳米颗粒通过 0.2 μm 无菌过滤器过滤，得到使用可离子化脂质/DOPE/胆固醇/DMG-PEG2000(50/10/48.25/1.25 mol%) 包封 eGFP mRNA 的 LNP 制剂，mRNA 的含量为 0.002 mg/ml-0.5 mg/mL。

使用 Malvern Zetasizer Nano ZS（Malvern UK），以 173°反向散射检测模式通
15 过动态光散射测定脂质纳米颗粒的大小及多分散指数 PDI，通过 Ribogreen 法测定包封率，测试结果见表 1。

实施例三：脂质纳米颗粒（LNP 制剂）体外转染细胞实验

本实施例以小鼠骨髓来源树突状细胞 DC2.4（购自 Millipore）作为脂质纳米颗粒转染实验的验证细胞系。DC2.4 细胞贴壁生长。细胞培养的全部操作步骤严格遵守规定流程，使用无菌试剂在无菌工作台下进行无菌操作。涉及的主要操作步骤如下：

1) 细胞复苏：将保存的细胞冻存液从-80℃冰箱中取出，立即放入 37℃水浴槽中快速持续摇动，一分钟内使其完全融化。提前在 15 mL 的离心管中加入新鲜培养基，于生物安全柜中将细胞液加入离心管中。取一只与之相同质量的离心管对称放置离心机中，1200 rpm，5 min 条件下低速离心。离心结束后移除上层清液，再沿管壁缓慢加入适量培养基，待细胞被轻轻吹打分散均匀后，吸取该细胞悬液加入提前准备好的培养瓶中。显微镜下观察细胞复苏初期的状态及分布情况。将培养瓶放入 5% CO₂ 培养箱中 37℃孵育，记录复苏时间。

30 2) 细胞传代：显微镜下，若视野中细胞密度达到 80%-90%，即可对细胞进行

传代培养。贴壁细胞需要胰酶消化，为了避免培养基中残留的血清降低胰蛋白酶的活性，在移除原培养液后加入 DPBS 溶液清洗一次，吸出 DPBS 溶液后加入胰蛋白酶使细胞间结合处蛋白降解，从而使细胞分开有利于进一步的培养。轻轻摇动均匀后放入培养箱中消化 2-3 min。消化结束后，立即向原培养皿中加入适量培养基以终止消化。最后使用移液枪小心将细胞吹落并吹打至分散均匀，即可按照实验需求以一定比例接种传代培养。悬浮细胞不需要胰酶消化步骤。

DC2.4 细胞的转染

1) DC2.4 细胞复苏：-80℃冰箱取出冻存的 DC2.4 细胞，立即放入 37℃水浴槽中快速解冻细胞，融化后加入预热培养基中，1200 rpm，离心 5 min，弃去上清，加入适量含 10% FBS 的 DMEM 培养基重悬复苏的 DC2.4，置于 37℃，5% CO₂ 培养箱活化培养。

2) 根据实验需要，DC2.4 细胞提前一天铺 24 孔板进行细胞转染。通过细胞计数，记录细胞数目和细胞活率，以每孔铺 2×10⁵ 个细胞取细胞悬液，再补加一定体积的含 10% FBS 的 DMEM 培养基混合均匀，每孔加 1 mL 进行后续转染实验。

3) 24 h 后，提前 30 min 用移液枪轻轻吸去培养基，每孔加 1 mL DPBS 清洗后吸出，再每孔加 300 μL 无血清的 Opti-MEM 培养基进行后续转染实验。

4) 将实施例二中配制的 LNP 制剂用 Opti-MEM 培养基稀释至 mRNA 的浓度为 1ug/ml。

5) 沿每孔上方均匀滴加稀释后的混合液 200ul，每孔含 mRNA 200 ng。置于 37℃，5% CO₂ 培养箱活化培养。

6)24 h 后通过细胞荧光成像和流式检测获得细胞活率(%)、eGFP 阳性率(%)、平均荧光强度数据。

实验结果

表 1 显示了实施例二中配制的脂质纳米颗粒的特征，以及 24h 后 eGFP-mRNA 在 DC2.4 上的表达水平，以实施例 11 为基准进行归一化处理。

表 1

样品编号	粒径	PDI	包封率，%	细胞活率，%	阳性率，%	平均荧光强度
阳参 1	114.74	0.148	89.81	95.55	59.22	0.26
实施例 1	59.34	0.18	96.32	92.0	91.23	0.78

实施例 2	192.80	0.24	97.27	82.9	73.48	0.22
实施例 3	92.13	0.12	95.96	68.6	93.43	0.12
实施例 4	189.23	0.25	60.89	75.9	78.26	0.24
实施例 5	111.43	0.16	94.14	86.6	83.41	0.13
实施例 6	114.66	0.13	92.30	80.5	85.29	0.17
实施例 7	167.82	0.09	86.64	76.9	75.68	0.16
实施例 8	153.97	0.21	80.59	63.2	82.12	0.18
实施例 9	178.61	0.22	78.69	55.6	83.84	0.14
实施例 10	90.73	0.14	89.02	95.0	95.39	0.18
实施例 11	97.96	0.17	90.99	84.3	95.68	1
实施例 12	88.51	0.22	90.54	81.2	97.78	0.7
实施例 13	101.51	0.21	96.34	91.3	93.23	0.46
实施例 14	98.45	0.21	97.23	97.9	95.61	0.6
实施例 15	103.02	0.20	90.28	84.4	91.39	0.57
实施例 16	99.65	0.18	86.73	84.6	94.18	0.46
实施例 17	115.85	0.26	90.04	71.1	95.88	0.34
实施例 18	133.63	0.25	88.82	90.6	96.79	0.39
实施例 19	105.87	0.26	92.54	95.6	97.44	0.51
实施例 20	89.98	0.18	79.02	83.8	93.27	0.78
实施例 22	120.30	0.11	78.46	95.1	98.21	0.75
实施例 23	124.04	0.26	92.58	87.5	92.1	0.69
实施例 24	182.66	0.15	97.73	76.0	92.27	0.95
实施例 25	105.87	0.17	98.27	76.6	94.29	0.86
实施例 26	95.80	0.09	99.66	98.1	95.84	0.8
实施例 27	88.43	0.12	99.65	98.2	97.36	0.83
实施例 28	101.61	0.17	99.47	92.9	97.51	0.82
实施例 29	103.61	0.16	99.55	96.7	95.33	0.8
实施例 30	102.46	0.09	99.66	96.9	96.41	0.79
实施例 31	84.05	0.15	99.36	94.4	97.43	0.69
实施例 32	83.34	0.13	99.30	96.6	95.28	0.88
实施例 33	102.00	0.13	98.96	96.4	95.18	0.67
实施例 34	82.74	0.16	99.39	95.0	93.19	0.78
实施例 35	92.18	0.12	99.50	97.2	98.59	0.69
实施例 36	89.30	0.16	99.39	94.2	93.6	0.84

实施例 37	77.57	0.15	99.26	96.6	89.37	0.86
实施例 38	65.19	0.10	99.04	94.1	90.28	0.46
实施例 39	89.31	0.13	97.58	96.9	91.26	0.34
实施例 40	63.23	0.14	99.29	97.7	99.14	0.49
实施例 41	71.17	0.13	96.67	97.2	96.42	0.52
实施例 42	98.73	0.11	98.13	94.1	96.69	0.61
实施例 43	129.77	0.14	87.08	88.2	97.48	0.73
实施例 44	102.74	0.20	99.38	91.9	94.2	0.49
实施例 45	84.66	0.20	99.60	95.0	95.29	0.31
实施例 46	72.75	0.22	99.86	97.4	96.64	0.39
实施例 47	83.85	0.26	99.77	88.5	97.39	0.42
实施例 48	76.18	0.16	99.52	94.0	97.26	0.48
实施例 49	74.58	0.15	99.79	91.6	97.38	0.64
实施例 50	76.74	0.20	99.63	90.4	99.74	0.5
实施例 51	75.07	0.18	99.28	92.0	99.64	0.74
实施例 52	69.63	0.17	99.18	82.9	85.37	0.63
实施例 53	91.34	0.09	97.67	68.6	86.07	0.36
实施例 54	72.45	0.14	98.91	75.9	93.13	0.51
实施例 55	71.95	0.10	98.32	86.6	92.64	0.87
实施例 56	64.31	0.14	99.68	80.5	93.64	0.27
实施例 57	68.32	0.17	99.36	76.9	97.36	0.19
实施例 58	79.13	0.16	99.17	63.2	87.44	0.39
实施例 59	104.12	0.08	91.15	55.6	96.89	0.34
实施例 60	65.40	0.10	99.46	72.3	97.14	0.26
实施例 61	82.47	0.13	97.38	71.2	95.85	0.34
实施例 62	99.80	0.16	99.32	59.0	96.24	0.47
实施例 63	84.74	0.15	97.68	63.4	92.85	0.17
实施例 64	90.58	0.19	98.93	64.6	99.18	0.28
实施例 65	90.10	0.20	96.31	60.3	96.80	0.19
实施例 66	104.22	0.14	94.12	76.7	98.63	0.21
实施例 67	86.08	0.20	66.08	95.8	98.32	0.59
实施例 68	104.68	0.18	95.99	94.9	98.77	0.1
实施例 69	157.69	0.13	85.47	91.9	97.10	0.19
实施例 70	142.44	0.11	97.26	91.2	99.07	0.22

实施例 71	98.30	85.88	98.30	97.3	98.99	0.12
实施例 72	99.70	65.62	99.70	84.0	81.19	0.63
实施例 73	85.54	182.37	85.54	84.1	97.94	0.62
实施例 74	96.91	117.49	96.91	71.0	91.81	0.46
实施例 75	99.22	60.95	99.22	90.3	91.29	0.59
实施例 76	74.60	228.00	96.23	95.0	98.01	0.37
实施例 77	99.78	70.33	99.78	83.9	90.71	0.62
实施例 78	99.86	53.66	99.86	91.7	81.35	0.56
实施例 79	99.80	70.67	99.80	95.0	95.05	0.67
实施例 80	99.14	147.22	99.14	87.3	94.60	0.79
实施例 81	99.10	124.00	99.10	76.4	93.39	0.61
实施例 82	99.74	92.91	99.74	76.0	96.72	0.89
实施例 83	99.79	73.54	99.79	84.2	97.05	0.84
实施例 84	89.72	0.11	97.58	90.2	96.42	0.93
实施例 85	100.24	0.10	93.32	95.9	96.2	0.69
实施例 86	88.62	0.13	94.50	93.0	94.18	0.71
实施例 87	72.55	0.12	92.26	97.5	96.15	0.78
实施例 88	93.15	0.17	91.31	92.5	91.33	0.56
实施例 89	96.38	0.09	94.22	94.0	92.26	1.08
实施例 90	84.42	0.14	94.33	91.6	92.38	1.34
实施例 91	134.24	0.24	79.63	91.4	62.74	0.5
实施例 92	156.22	0.28	76.22	92.6	73.64	0.34
实施例 93	98.21	0.17	93.28	82.6	85.37	0.93
实施例 94	100.14	0.19	96.63	98.6	88.07	0.86
实施例 95	110.25	0.11	92.93	95.9	93.13	0.91
实施例 96	89.25	0.13	93.34	96.6	94.64	0.97
实施例 97	150.35	0.34	67.68	90.5	83.64	0.53
实施例 98	89.51	0.14	91.32	96.9	92.36	1.19
实施例 99	120.23	0.26	69.17	93.2	77.44	0.49
实施例 100	111.20	0.16	92.32	99.0	93.24	0.97
实施例 101	113.54	0.14	92.68	93.4	94.85	0.97
实施例 102	94.58	0.12	93.93	94.6	93.18	1.28
实施例 103	94.10	0.14	94.31	95.3	93.80	1.19
实施例 104	111.22	0.16	95.12	96.7	92.63	1.21

实施例 105	144.08	0.24	66.08	95.8	78.32	0.39
实施例 106	176.68	0.28	65.99	93.9	78.77	0.26
实施例 107	127.69	0.13	95.47	92.9	92.10	1.19
实施例 108	95.34	0.13	92.30	92.3	93.99	0.32
实施例 109	159.70	0.33	79.70	89.0	71.17	1.13
实施例 110	84.27	0.11	90.54	89.1	92.96	0.92
实施例 111	96.92	0.12	92.91	91.0	95.82	1.16
实施例 112	89.42	0.11	91.22	92.3	95.39	1.29
实施例 113	88.62	0.14	91.23	93.2	92.51	1.17
实施例 114	89.25	0.16	92.78	93.4	91.74	1.22

实施例四：脂质纳米颗粒（LNP 制剂）体内转染实验

按照实施例二中的方法分别制备 Fluc-mRNA（吉量 FLuc mRNA，1 mg/mL）、SM-102（CAS 号：2089251-47-6，艾伟拓(上海)医药科技有限公司）、阳参 1（US10195156B2，参照上述实施例的方法制备，主要区别在于将 2-((3-氨基丙基)氨基)乙烷-1-醇替换为 2-((2-氨基乙基)氨基)乙烷-1-醇，结构如图 1）的 LNP 脂质纳米颗粒。具体参数如表 2。胆固醇（Chol）、DSPC、DOPE、DMG-PEG2000 购自艾伟拓(上海)医药科技有限公司。随机选取小鼠，按 0.5 mg/kg 的用量，使用静脉注射和肌肉注射（每组 4 只小鼠）该脂质纳米颗粒。直接注射 Tris 和 Fluc-mRNA 作为对照。6 小时后，分别往每只小鼠体内通过尾静脉注射 200ul 10 mg/ml 的 D-荧光素钾盐，10 分钟后，将小鼠放置于活体成像系统下，观察每只小鼠总的荧光强度，并拍照记录。24 小时后，再将小鼠放置于活体成像系统下，观察每只小鼠总的荧光强度，并拍照记录。

表 2. 各 LNP 的制备参数

样品标号	组成与比例	Lipid/mRNA(N/P)
SM-102	SM-102/Chol/DSPC/DMG-PEG2000=50/38.5/10/1.5	6/1
阳参 1	阳参 1/Chol/ DOPE/ DMG - PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 11	Lipid/Chol/DOPE/DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 12	Lipid/Chol/DOPE/DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 21	Lipid/Chol/DOPE/DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1

采用肌肉注射方式，脂质纳米颗粒会部分停留在注射部位，其余主要停留在肝脏。采用静脉注射方式，脂质纳米颗粒全部转移至胸腹部。如图 2-9 所示，实施例 11、12 和 21 的样品荧光强度强于阳参 1，且与 SM-102 相当，尤其是肌肉注射给药
5 实施例 11、12 和 21 仍旧保持较高的荧光强度，且 12 和 21 在胸腹部表达远低于 SM-102。

按照实施例二中的方法分别制备 Fluc-mRNA 的 LNP 脂质纳米颗粒。具体参数如表 3。随机选取小鼠，按 0.5 mg/kg 的用量，使用肌肉注射（每组 2 只小鼠）该脂质纳米颗粒。直接注射 Tris 作为对照。6 小时后，分别往每只小鼠体内通过尾静脉
10 注射 200ul 10 mg/ml 的 D-荧光素钾盐，10 分钟后，将小鼠放置于活体成像系统下，观察每只小鼠总的荧光强度，并拍照记录。24 小时后，再将小鼠放置于活体成像系统下，观察每只小鼠总的荧光强度，并拍照记录。

表 3. 各 LNP 的制备参数

样品标号	组成与比例	Lipid/mRNA(N/P)
SM-102	SM-102/Chol/DSPC/DMG-PEG2000=50/38.5/10/1.5	6/1
阳参 1	阳参 1/Chol/DSPC/ DMG -PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 1	Lipid/Chol/ DSPC/DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 12	Lipid/Chol/ DSPC /DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 64	Lipid/Chol/ DSPC /DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 79	Lipid/Chol/ DSPC /DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 81	Lipid/Chol/ DSPC /DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1

15 采用肌肉注射方式，脂质纳米颗粒会部分停留在注射部位，其余主要停留在肝脏。如图 10-13 所示，上述实施例全身表达都优于阳参 1，实施例 1、12、81 更优于 SM-102。以注射部位来看，与阳参 1 和 SM-102 相比，实施例更具有优越性。由此，使用 DSPC 替换 DOPE，上述实施例表达具有优越性，同时可以进行工艺相关的 TFF 等探索。

20

按照实施例二中的方法分别制备 Fluc-mRNA 的 LNP 脂质纳米颗粒。具体参数如表 4。随机选取小鼠，按 0.5 mg/kg 的用量，使用肌肉注射（每组 3 只小鼠）该脂

质纳米颗粒。直接注射 Tris 作为对照。6 小时后，分别往每只小鼠体内通过尾静脉注射 200ul 10 mg/ml 的 D-荧光素钾盐，10 分钟后，将小鼠放置于活体成像系统下，观察每只小鼠总的荧光强度，并拍照记录。24 小时后，再将小鼠放置于活体成像系统下，观察每只小鼠总的荧光强度，并拍照记录。

5

表 4. 各 LNP 的制备参数

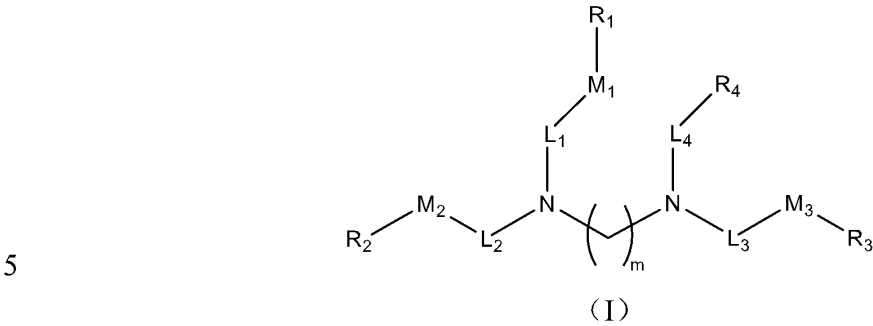
样品标号	组成与比例	Lipid/mRNA(N/P)
SM-102	SM-102/Chol/DSPC/DMG-PEG2000=50/38.5/10/1.5	6/1
阳参 1	阳参 1/Chol/DSPC/ DMG -PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1
实施例 89	Lipid/Chol/ DSPC /DMG-PEG2000=50/38.75/10/1.25	12/1

采用肌肉注射方式，脂质纳米颗粒会部分停留在注射部位，其余主要停留在肝脏。如图 14-17 所示，实施例 89 全身表达和注射部位都优于阳参 1 和 SM-102。

10

权 利 要 求 书

1. 下式 I 所示的化合物，其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物：



式中，

L₁、L₂、L₃ 各自独立选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基和任选取代的亚炔基；

10 M₁、M₂、M₃ 各自独立选自 -C(O)O- 和 -OC(O)-；

R₁、R₂、R₃ 各自独立选自任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

L₄ 选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚烯基和任选取代的亚炔基；

15 R₄ 为 -OR₅，R₅ 选自 H、任选取代的烷基、任选取代的烯基和任选取代的炔基；

m 为 3-6 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，其特征在于，

20 L₁、L₂、L₃ 各自独立选自任选取代的 C₁₋₂₄ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₂₄ 亚烯基和任选取代的 C₂₋₂₄ 亚炔基；

R₁、R₂、R₃ 各自独立选自任选取代的 C₁₋₂₄ 烷基、任选取代的 C₂₋₂₄ 烯基和任选取代的 C₂₋₂₄ 炔基；

L₄ 选自任选取代的 C₁₋₆ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₆ 亚烯基和任选取代的 C₂₋₆ 亚炔基；

25 R₅ 选自 H、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基和任选取代的 C₂₋

6 炔基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，其特征在于，

L_1 、 L_2 、 L_3 各自独立选自 $-(CH_2)_n-$ ， n 为 1-24 的整数，优选为 2-24 的整数，

5 更优选为 3-15 的整数；

L_4 选自 $-(CH_2)_o-$ ，其中 o 为 1-6 的整数，优选为 2-5 的整数，更优选为 2-4 的整数；

R_5 选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

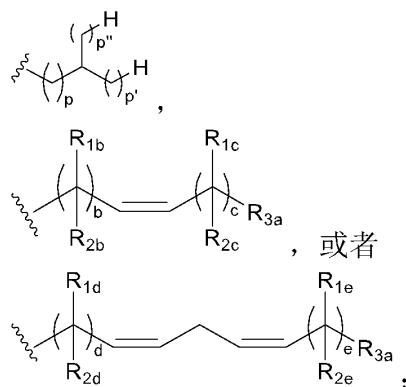
4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、
10 药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，其特征在于， R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立选自：任选被一个或多个 C_{1-24} 烷基取代的 C_{1-24} 烷基、任选被一个或多个 C_{1-24} 烷基取代的 C_{2-24} 烯基，优选地，所述烯基含有 1-4 个碳碳双键。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，其特征在于， R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立选自：



其中， a 为 1-24 的整数， R_{1a} 和 R_{2a} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-24} 烷基；或者各 R_{1a} 独立为 H 或 C_{1-24} 烷基， R_{2a} 连同其连接的碳原子与相邻的 R_{2a} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键； R_{3a} 为 H 或甲基。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、
20 药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，其特征在于， R_1 、 R_2 、 R_3 各自独立选自：



其中, p 为 0-2 的整数, p' 为 1-24 的整数, p'' 为 0-24 的整数;

b 、 c 、 d 、 e 各自独立为 1-22 的整数;

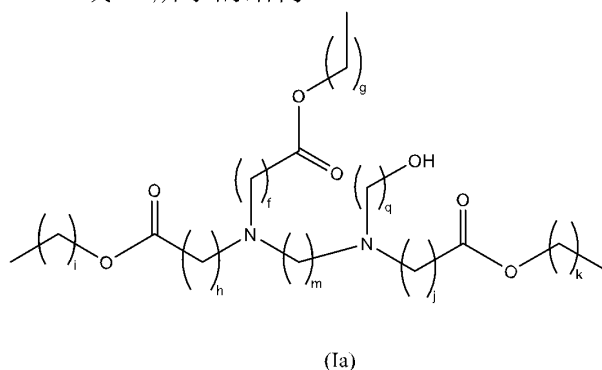
- R_{1b} 和 R_{2b} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基; 或者各 R_{1b} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基, 并且至少一个 R_{2b} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2b} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键;

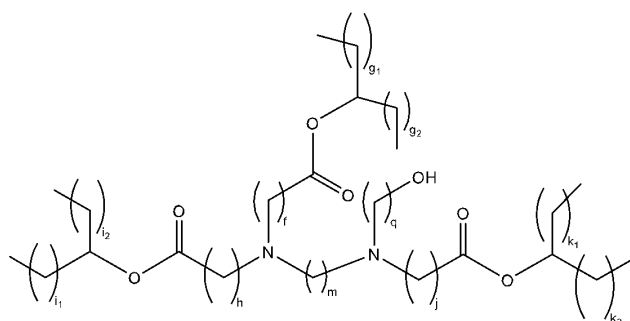
R_{1c} 和 R_{2c} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基; 或者各 R_{1c} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基, 并且至少一个 R_{2c} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2c} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键;

- R_{1d} 和 R_{2d} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基; 或者各 R_{1d} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基, 并且至少一个 R_{2d} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2d} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键;

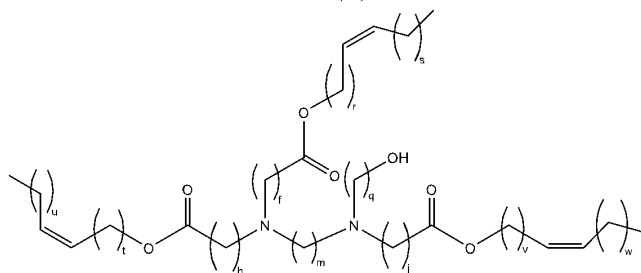
R_{1e} 和 R_{2e} 在每次出现时独立地为 H 或 C_{1-12} 烷基; 或者各 R_{1e} 独立为 H 或 C_{1-12} 烷基, 并且至少一个 R_{2e} 连同其连接的碳原子与相邻的另一个 R_{2e} 及其连接的碳原子一起形成碳碳双键。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物, 其特征在于, 所述式 I 化合物具有下式 Ia、Ib、Ic 或 Id 所示的结构:



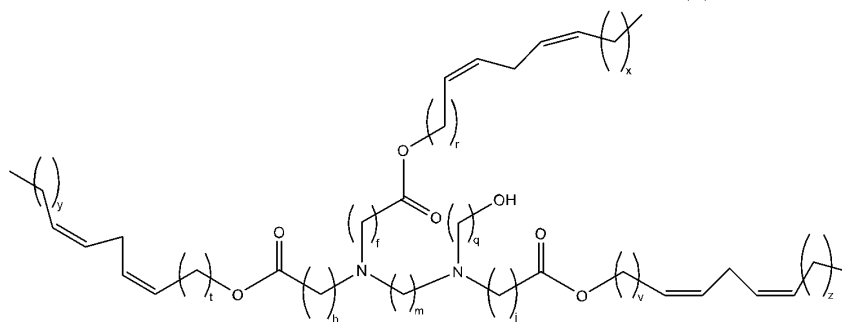


(1b)



(1c)

, 或



(1d)

,

其中, f、g、h、i、j、k、g1、g2、i1、i2、k1、k2、r、s、t、u、v、w、x、y、
5 z 各自独立为 1-24 的整数, q 为 1-6 的整数。

8. 如权利要求 7 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物, 其特征在于:

f、h、j 各自独立为 2-24 的整数, 优选为 3-15 的整数,

g、g1、g2、i、i1、i2、k、k1、k2 各自独立为 3-24 的整数, 优选为 3-15
10 的整数,

r、s、t、u、v、w、x、y、z 各自独立为 1-15 的整数, 优选为 1-10 的整数,
q 为 2-5 的整数, 优选为 2-4 的整数;

优选地，式 Ia 中，i 和 k 各自独立为 1-15 的整数，优选各自独立为 3-15 的整数，优选地，i 和 k 是相同的整数；h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；f 为 3-11 的整数，优选为 3-6 的整数；g 为 3-15 的整数，优选为 6-12 的整数；q 为 2-5 的整数；

更优选地，式 Ia 中，i、k、g 各自独立为 1-15 的整数，优选各自独立为 3-15 的整数，更优选各自独立为 8-12 的整数，优选地，i、k 和 g 是相同的整数；f、h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，f、h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；q 为 2-5 的整数，优选为 2 或 3；

优选地，式 Id 中，h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-8 的整数，优选地，h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；t 和 v 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 5-10 的整数，优选地，t 和 v 是相同的整数；y 和 z 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 3-8 的整数，优选地，y 和 z 是相同的整数；f 为 3-11 的整数，优选为 3-8 的整数；r 是 1-10 的整数，优选是 5-10 的整数；x 为 1-10 的整数，优选为 3-8 的整数；q 为 2-5 的整数；

更优选地，式 Id 中，f、h 和 j 各自独立为 2-11 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，f、h 和 j 是相同的整数；m 为 3、4、5 或 6，优选为 3 或 4；t、r 和 v 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 6-10 的整数，优选地，t、r 和 v 是相同的整数；x、y 和 z 各自独立为 1-10 的整数，优选各自独立为 3-7 的整数，优选地，x、y 和 z 是相同的整数；q 为 2-5 的整数。

9. 一种脂质纳米颗粒，其含有权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物；优选地，所述脂质纳米颗粒还含有：一种或多种辅助脂质分子、一种或多种胆固醇或胆固醇衍生物和/或一种或多种聚合物缀合的脂质分子。

10. 如权利要求 9 所述的脂质纳米颗粒，其特征在于：

所述辅助脂质分子为中性脂质分子，优选选自：DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC、DOPE 和 SM，更优选为 DOPE 或 DSPC；和/或

所述聚合物缀合的脂质分子中，所述聚合物为聚乙二醇；优选地，所述聚合物缀合的脂质分子选自 PEG-DMG、PEG-DAG、PEG-PE、PEG-S-DAG、PEG-DSPE、PEG-cer 和 PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯，优选为 PEG2000-DMG。

11. 如权利要求 9-10 中任一项所述的脂质纳米颗粒，其特征在于，所述脂质纳米颗粒中，所述化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物与辅助脂质分子、胆固醇或胆固醇衍生物、聚合物缀合的脂质分子的摩尔比为 60~5: 60~5: 50~5: 10~1，优选为 60~30: 30~10: 50~30: 5~1。

12. 如权利要求 9-11 中任一项所述的脂质纳米颗粒，其特征在于，所述脂质纳米颗粒还含有治疗剂或活性剂；优选地，所述治疗剂或活性剂为核酸类治疗剂或活性剂；更优选地，所述核酸类治疗剂或活性剂选自：信使 RNA (mRNA)、反义寡核苷酸(ASO)、小干扰 RNA(siRNA)、微小 RNA(miRNA)、自复制 RNA (saRNA)、小向导 RNA (sgRNA)、核酶和适体。

13. 一种组合物，其含有权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物；

优选地，所述组合物是药物组合物，其含有权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物，治疗剂或活性剂，以及一种或多种辅助脂质分子、一种或多种胆固醇或胆固醇衍生物和/或一种或多种聚合物缀合的脂质分子。

14. 如权利要求 13 所述的组合物，其特征在于，

所述辅助脂质分子为中性脂质分子，优选选自：DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC、DOPE 和 SM，更优选为 DOPE 或 DSPC；和/或

所述聚合物缀合的脂质分子中，所述聚合物为聚乙二醇；优选地，所述聚合物缀合的脂质分子选自 PEG-DMG、PEG-DAG、PEG-PE、PEG-S-DAG、PEG-DSPE、PEG-cer 和 PEG 二烷氧基丙基氨基甲酸酯，优选为 PEG2000-DMG；和/或

所述治疗剂或活性剂为核酸类治疗剂或活性剂；优选地，所述核酸类治疗剂或活性剂选自：信使 RNA (mRNA)、反义寡核苷酸 (ASO)、小干扰 RNA (siRNA)、微小 RNA (miRNA)、自复制 RNA (saRNA)、小向导 RNA

(sgRNA)、核酶和适体。

15. 选自以下的应用：

- 5 (1) 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物在制备用于治疗或预防对象的疾病或病症的脂质纳米颗粒或药物组合物中的应用；或
- (2) 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、前药或溶剂合物在制备用于递送治疗剂或活性剂如核酸的试剂中的应用；或
- 10 (3) 权利要求 9-12 中任一项所述的脂质纳米颗粒在制备治疗或预防对象的疾病或病症的药物中的应用；或
- (4) 权利要求 13 或 14 所述的组合物在制备治疗或预防对象的疾病或病症的药物中的应用。