

说明书

发明名称: 用于递送核酸的新型脂质和脂质纳米颗粒组合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年11月24日提交的、申请号为202211480456.3、发明名称为“用于递送核酸的新型脂质和脂质纳米颗粒组合物”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本公开内容总体上涉及分子生物学领域。更具体地，它涉及新型脂质及包含其的脂质纳米颗粒组合物在诸如核酸等物质的器官特异性递送方面的应用。

背景技术

[0004] 治疗或预防性核酸具有彻底改变疫苗接种、基因疗法、蛋白质替代疗法和其他遗传疾病疗法的潜力。自2000年开始对治疗性核酸的首次临床研究以来，核酸分子的设计及其递送方法的研究已经取得了重大进展。然而，核酸药物(包含治疗性药物和预防性药物)仍面临若干挑战，包括大多数脂质体制剂通过肝脏中的生物学过程积累，从而降低了组合物递送进靶器官中的效力。类似地，其它治疗剂诸如蛋白和小分子药物可以受益于器官特异性递送。许多不同类型的化合物诸如化学药物表现出显著的细胞毒性。如果这些化合物可以更好地定向递送至期望的器官，那么将看到更少的脱靶效应和副作用。

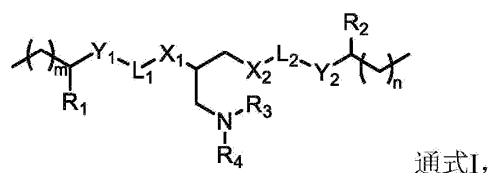
[0005] 目前，大部分脂质纳米颗粒递送系统被动靶向肝脏。为了改变脂质纳米颗粒的靶向器官，通常的策略是通过调整脂质纳米颗粒的组分调整。根据一些报道，由1~2种脂质组成的脂质纳米颗粒通过调整核酸及纳米颗粒的混合比例可以达到靶向脾脏的目的(Stephan Grabbe等，Translating Nanoparticulate-personalized Cancer Vaccines into Clinical Applications:Case Study with RNA-Lipoplexes for the Treatment of Melanoma, 2016)，然而该策略在制剂的稳定性、包封率等方面有待提高。另外，根据一些报道(Cheng Qiang等，Selective organ targeting(SORT)nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR - Cas gene editing, 2020)，在由可阳离子化脂质、类固醇、磷脂和PEG脂质四种组分

组成的LNP中加入永久性的阴离子脂质也能够特异性地靶向脾脏，但是代价是组分和制剂工艺复杂度的上升。因此，高递送载量、高稳定性、低复杂度的脂质纳米颗粒递送系统仍然有待开发。

[0006] 发明内容

[0007] 本申请的目的是提供一种阳离子脂质化合物在核酸药物递送系统中的应用，所述的核酸药物递送系统能够将核酸药物分子靶向不同组织器官进行药物递送并能够实现核酸高效表达，同时在肝脏中核酸表达量较低，从而能够降低毒性。

[0008] 本申请提供了一类新型阳离子脂质化合物，其可应用于脂质纳米颗粒，此脂质纳米颗粒能够靶向不同组织器官进行药物递送，所述的阳离子脂质化合物为通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐、前药、立体异构体或氘代物中的一种或多种：

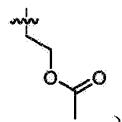


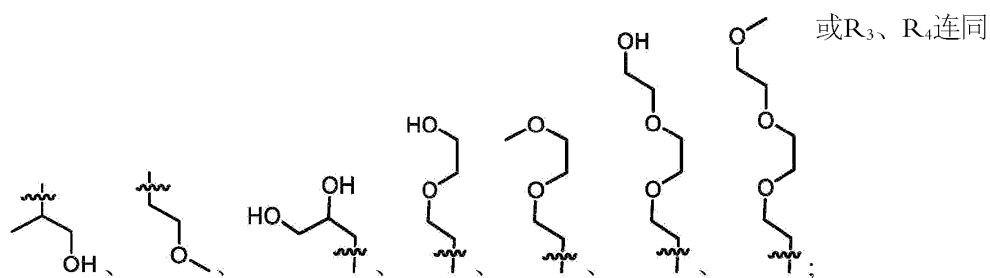
[0009] 其中 X_1 和 X_2 分别独立地为 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

[0010] 其中 Y_1 和 Y_2 分别独立地为 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5-$ 键、任选地取代的C1 - C8亚烷基或任选地取代的C2 - C8亚烯基；其中 R_5 选自氢或C1-C8直链或支链的烷基；

[0011] L_1 和 L_2 分别独立地为独立地为键、任选地取代的C1 - C10亚烷基；

[0012] R_3 和 R_4 分别独立地为甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、





其所连接的氮一起形成环状部分；其中 R_3 或 R_4 选自含氢或氘的基团；其中环状部分是4-8元杂环烷基，选自氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷基、哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、氮杂环庚烷-1-基、吗啉基、4-乙酰基哌啶-1-基；

[0013] R_1 和 R_2 分别独立地为H或氘或C1-C8直链或支链的烃基；

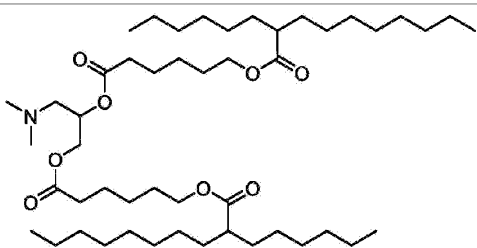
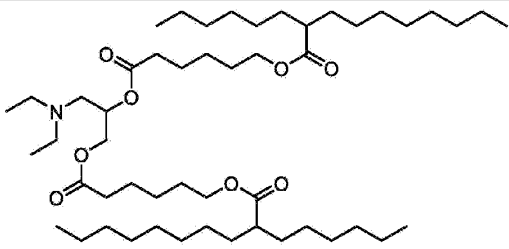
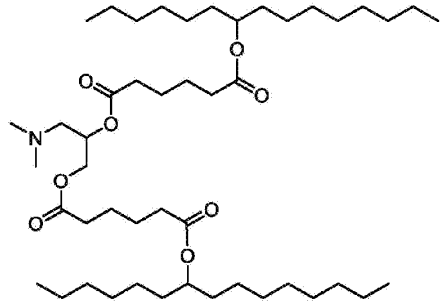
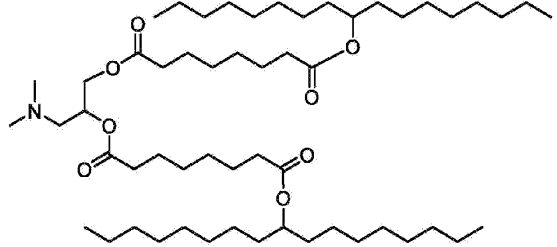
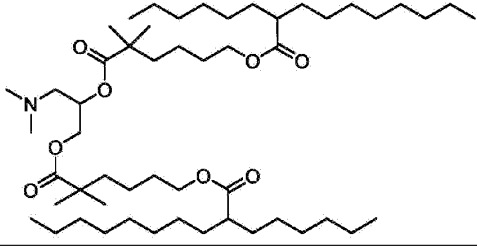
[0014] m 为1~13之间的整数，例如 m 为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13；

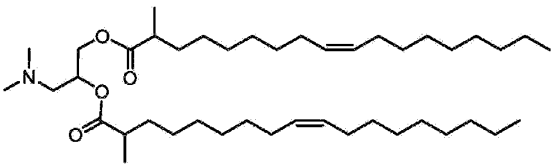
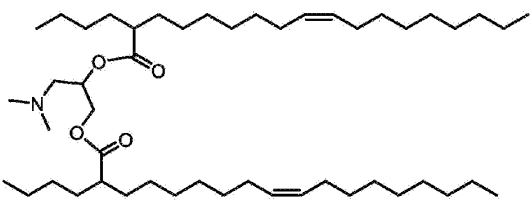
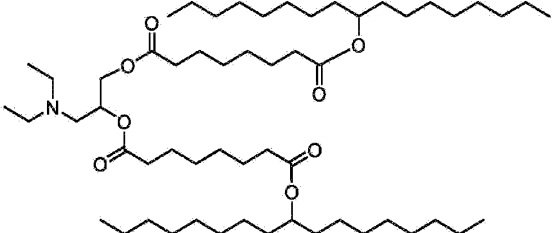
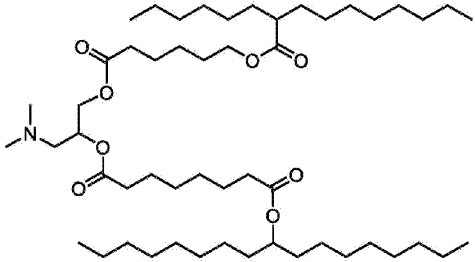
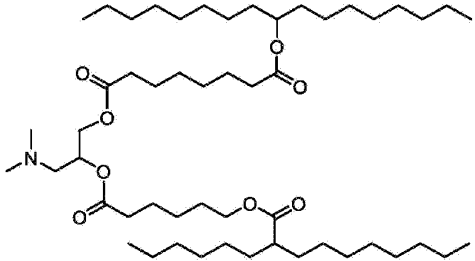
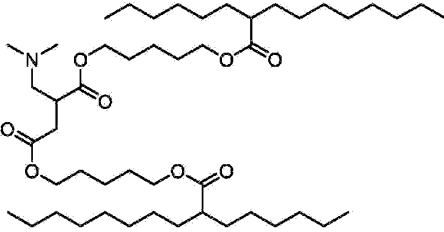
[0015] n 为1~13之间的整数，例如 n 为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13；

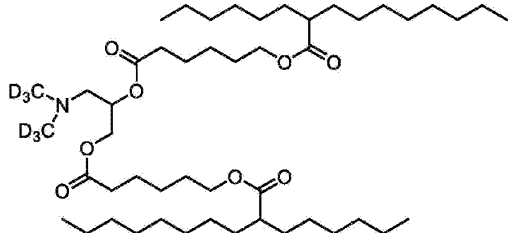
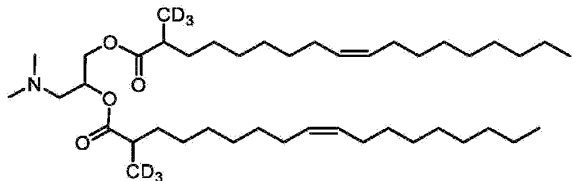
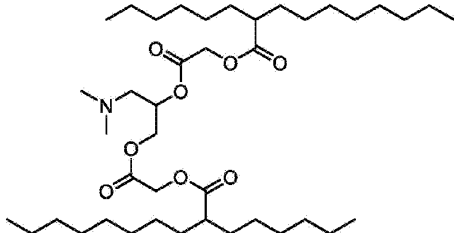
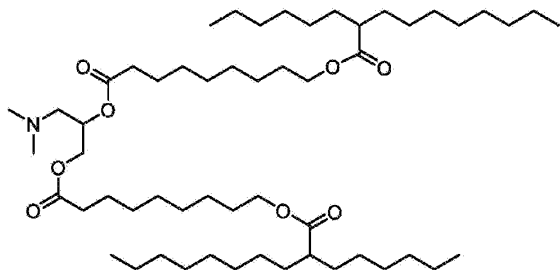
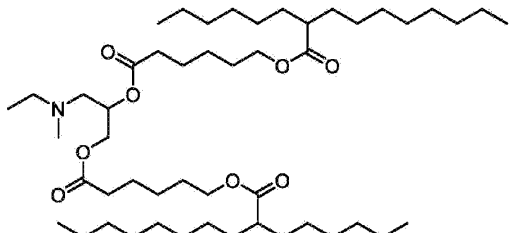
[0016] 根据一些具有且优选地实施方式，所述的阳离子脂质化合物为如下结构式所示化合物中的一种或多种：

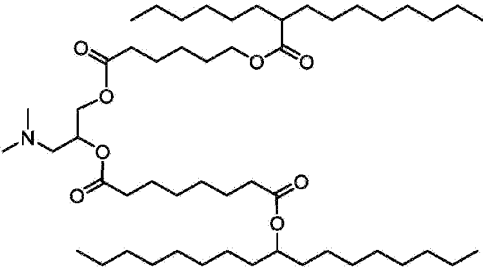
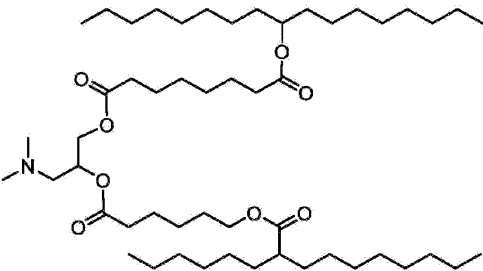
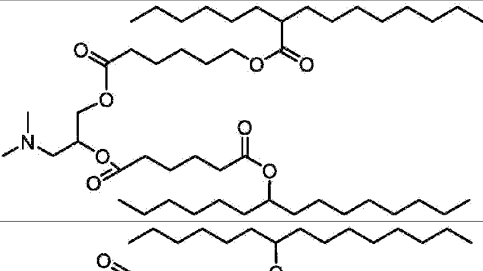
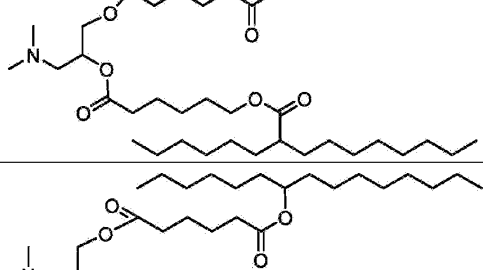
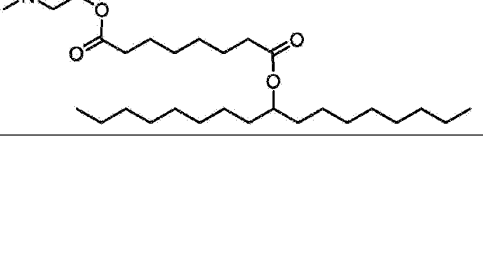
[0017] 表1、代表性化合物

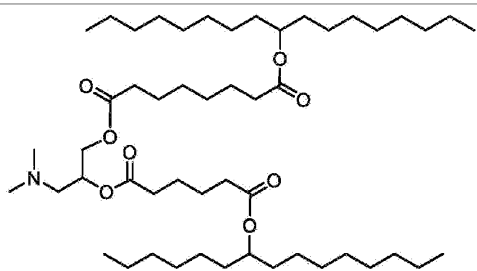
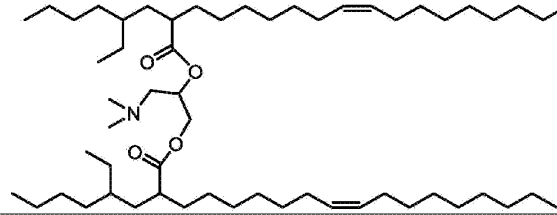
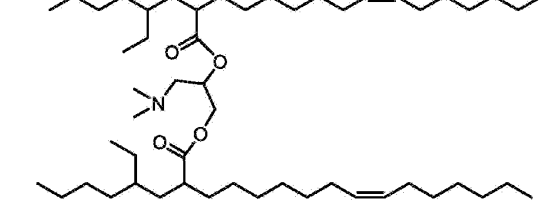
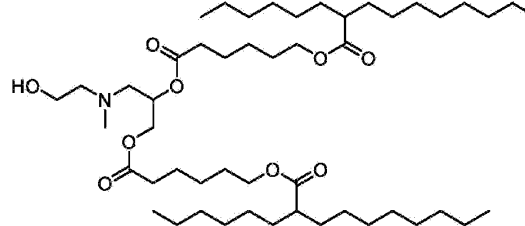
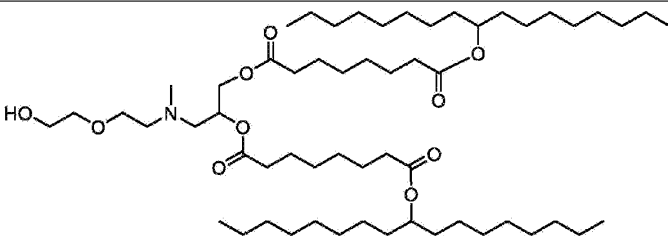
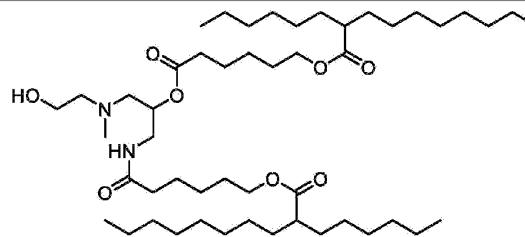
编号	结构式
----	-----

1	
2	
3	
4	
5	

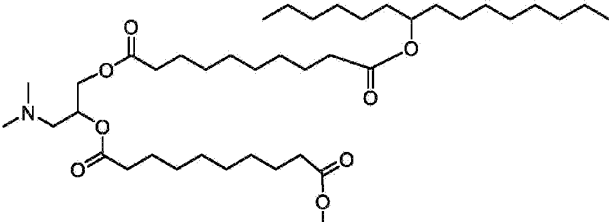
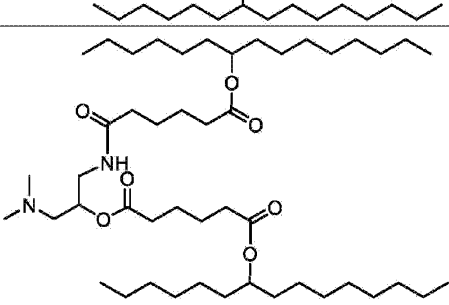
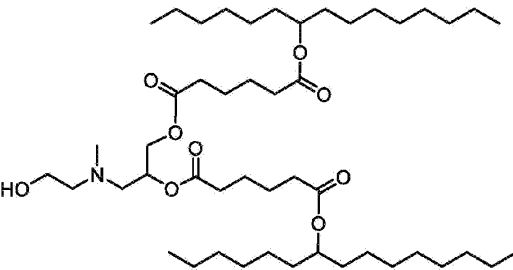
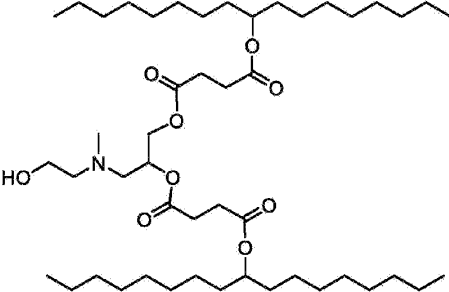
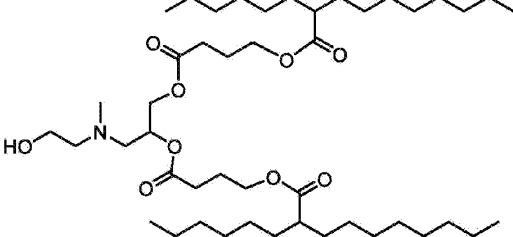
6	
7	
8	
9	
10	
11	

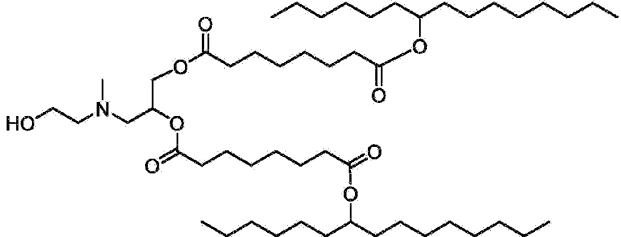
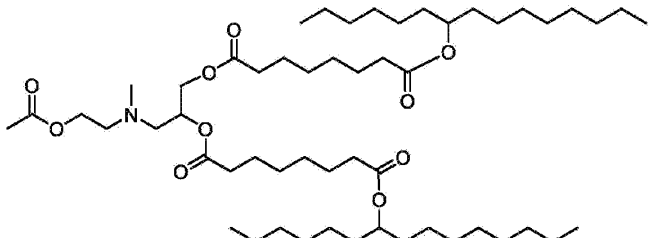
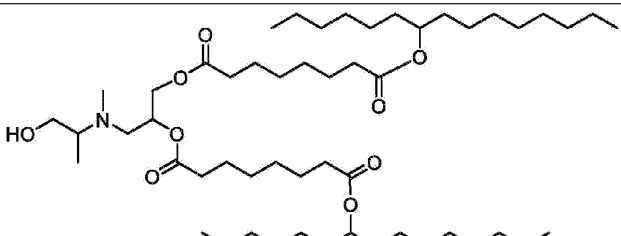
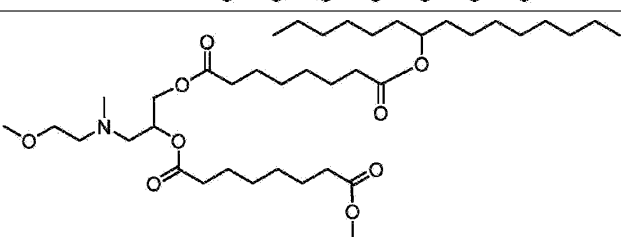
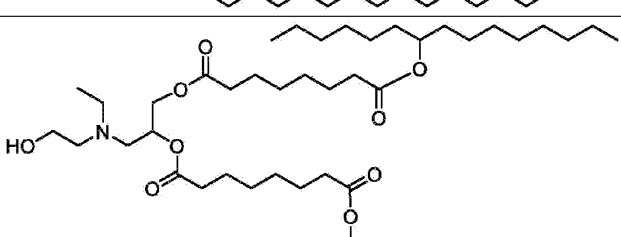
12	
13	
14	
15	
16	

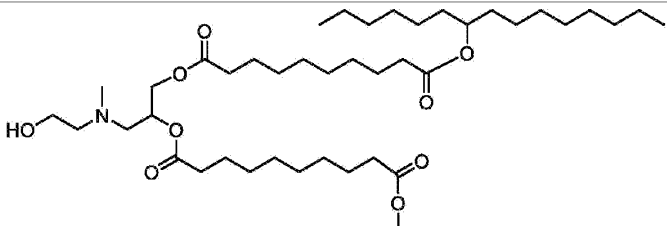
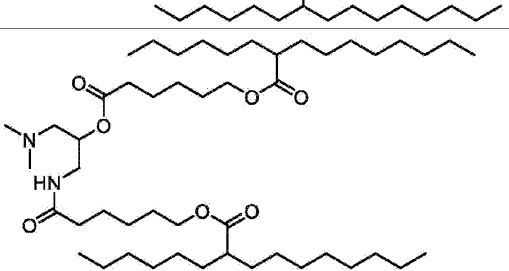
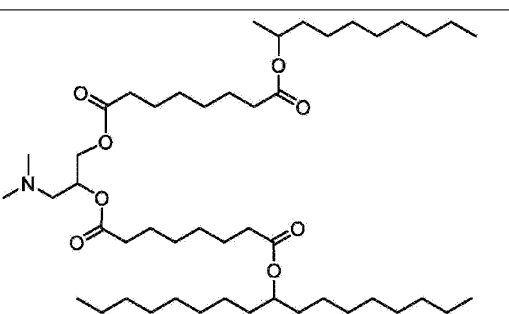
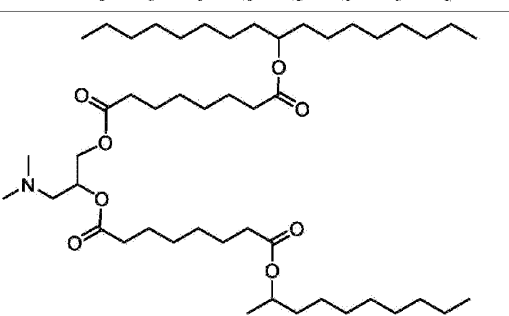
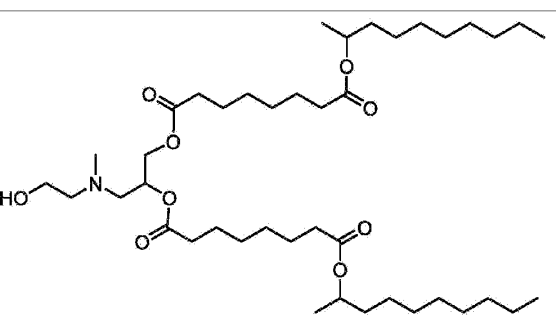
17	
18	
19	
20	
21	

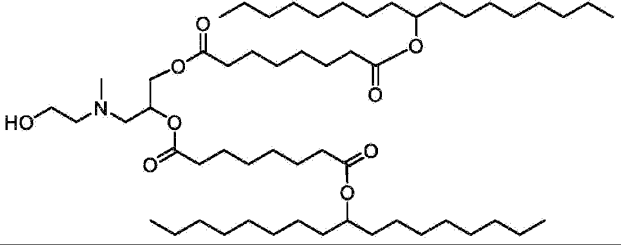
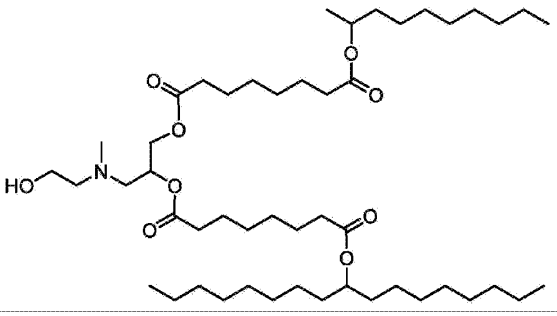
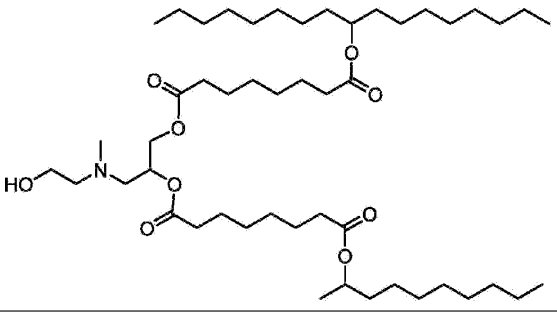
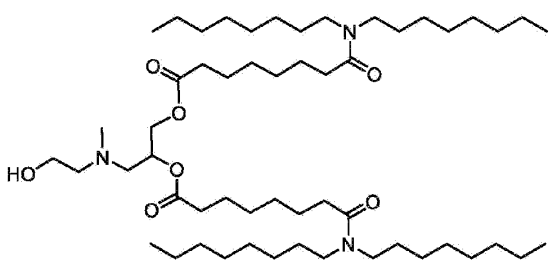
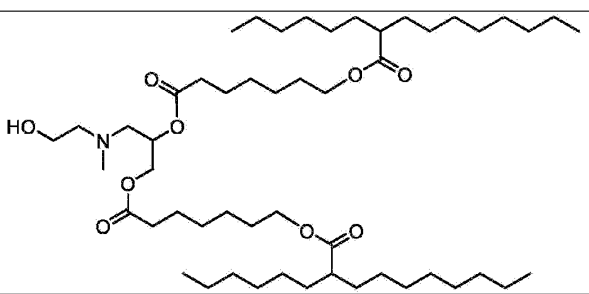
22	
23	
24	
25	
26	
27	

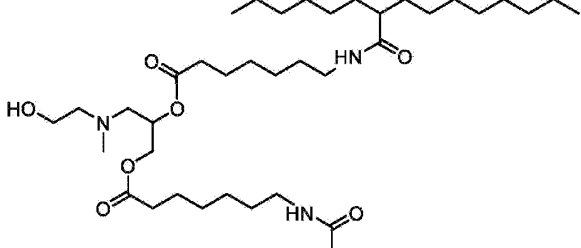
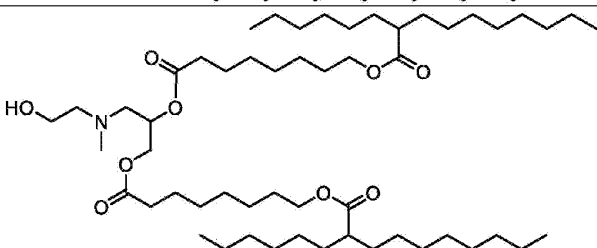
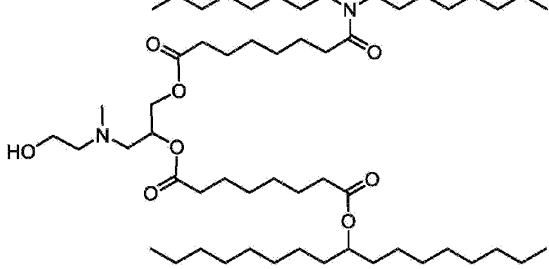
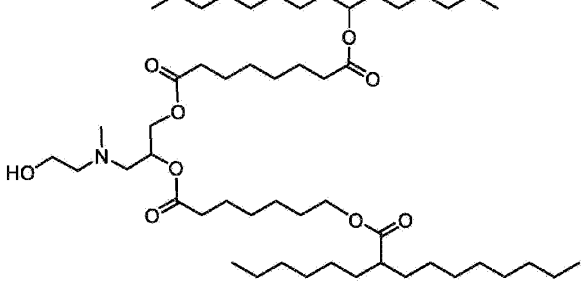
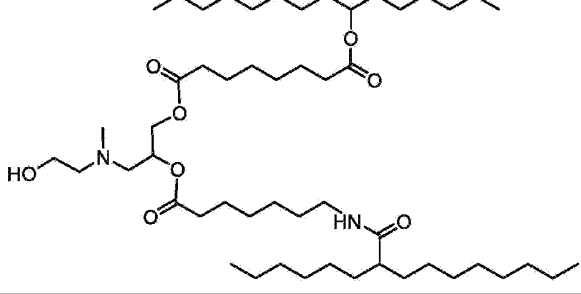
28	
29	
30	
31	
32	

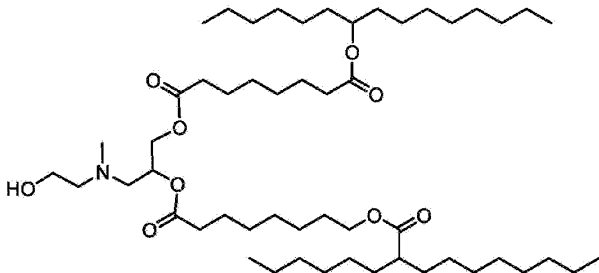
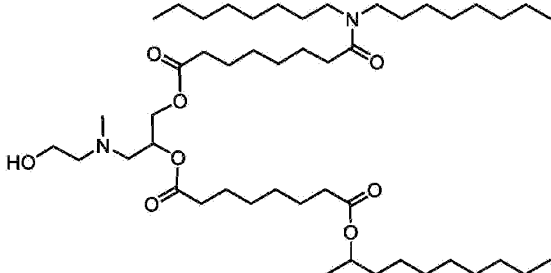
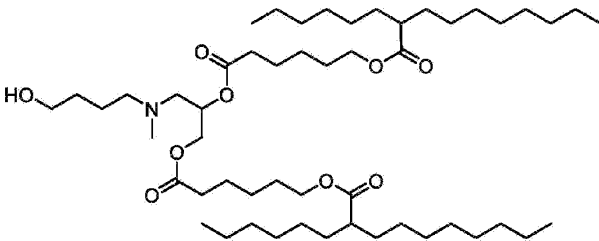
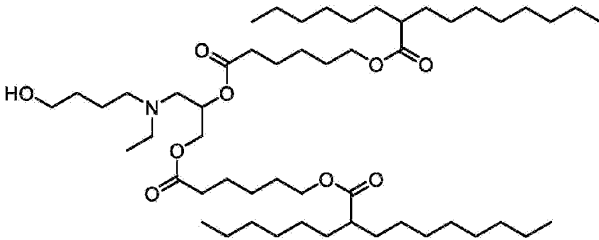
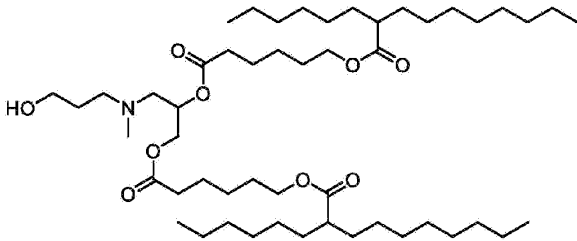
33	
34	
35	
36	
37	

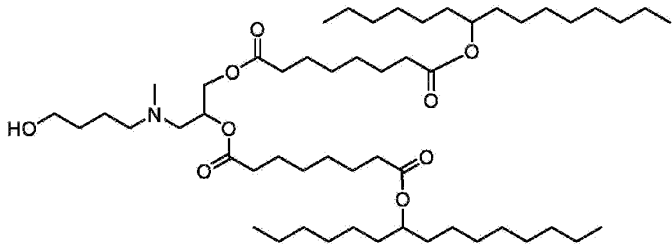
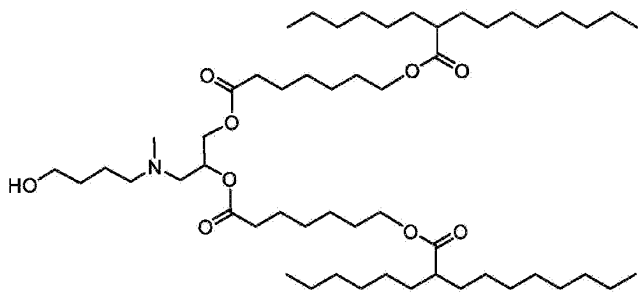
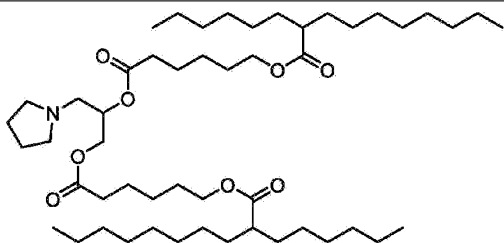
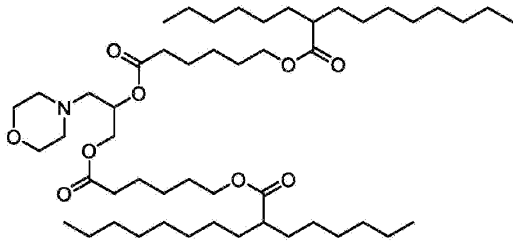
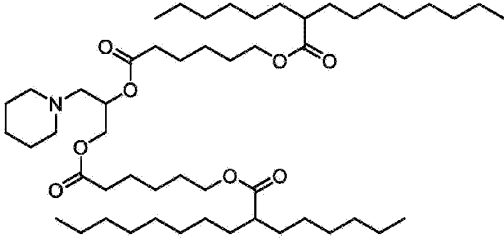
38	
39	
40	
41	
42	

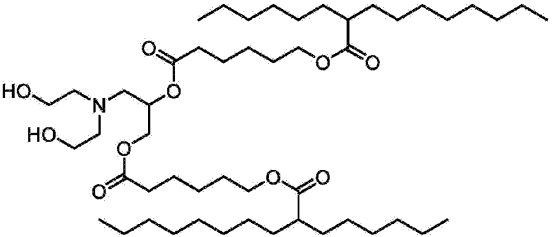
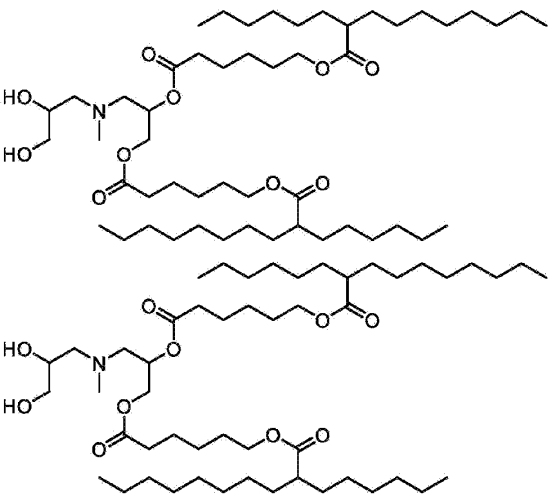
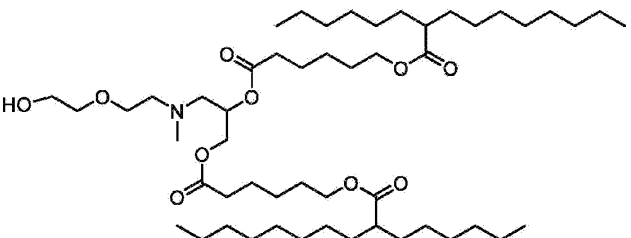
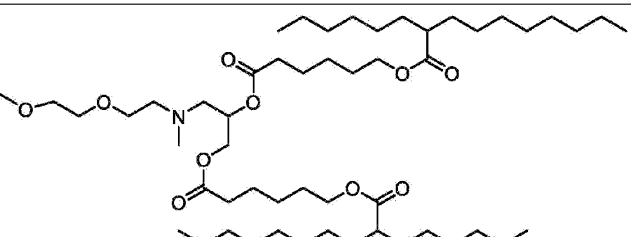
43	
44	
45	
46	
47	

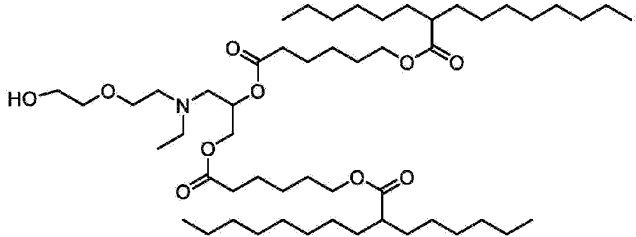
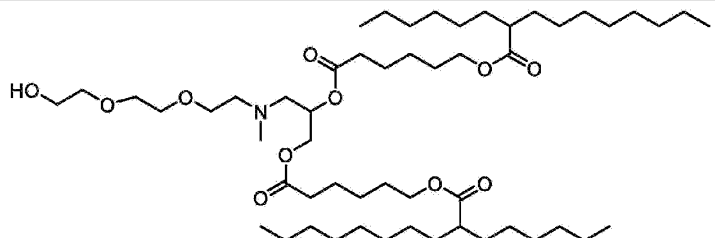
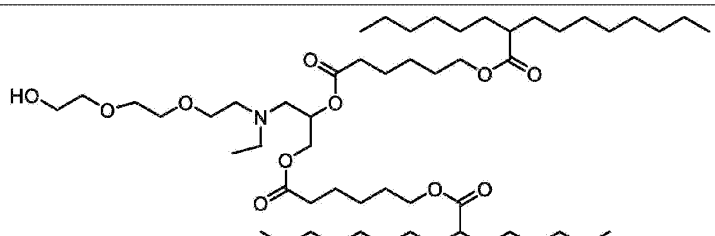
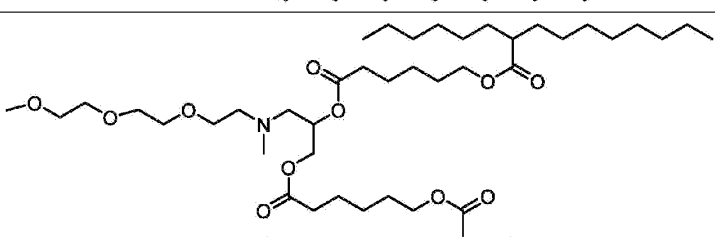
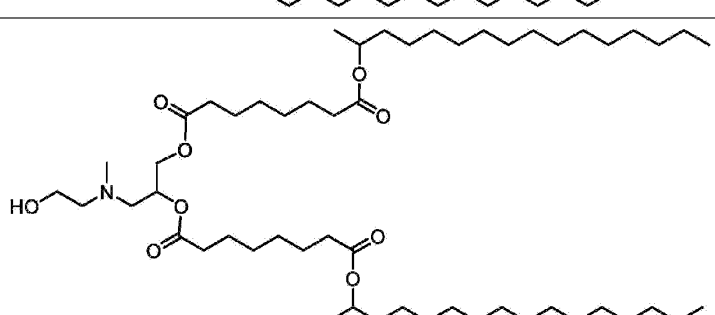
48	
49	
50	
51	
52	

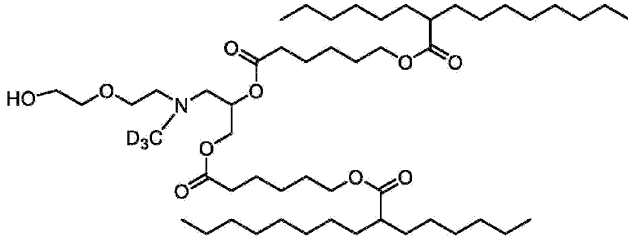
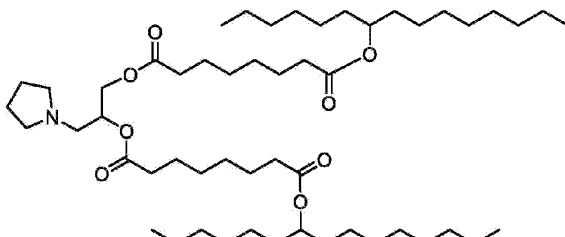
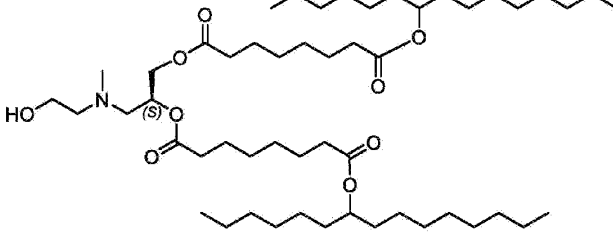
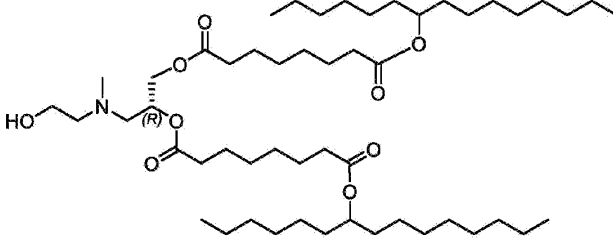
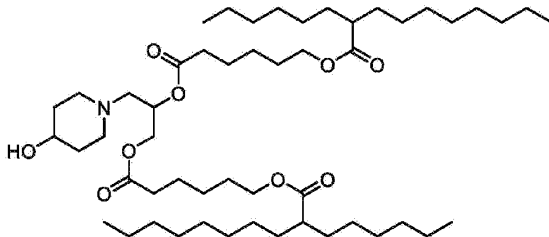
53	
54	
55	
56	
57	

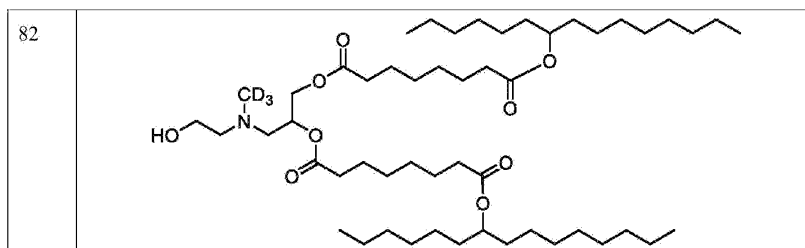
58	
59	
60	
61	
62	

63	
64	
65	
66	
67	

68	
69	
70	
71	

72	
73	
74	
75	
76	

77	
78	
79	
80	
81	



[0018] 具体地，所述“药学上可接受的盐”是指如上文所定义的药学上可接受的并且具有期望的药理学活性的本公开内容的化合物的盐。这样的盐包括与以下酸形成的酸加成盐：无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或有机酸诸如1,2 - 乙烷二磺酸、2 - 羟基乙磺酸、2 - 萘磺酸、3 - 苯基丙酸、4,4' - 亚甲基双(3 - 羟基 - 2 - 烯 - 1 - 甲酸)、4 - 甲基二环[2.2.2]辛 - 2 - 烯 - 1 - 甲酸、乙酸、脂族单和二羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟乙酸、庚酸、己酸、羟基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、邻 - (4 - 羟基苯甲酰基)苯甲酸、草酸、对氯苯磺酸、苯基 - 取代的链烷酸、丙酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、叔丁基乙酸、三甲基乙酸等。药学上可接受的盐还包括在存在的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应时可以形成的碱加成盐。可接受的无机碱包括但不限于氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N - 甲基葡萄糖胺等。应当认识到，形成本申请记载内容的任何盐的一部分的特定阴离子或阳离子不是至关重要的，只要所述盐作为整体是药理学上可接受的即可。

[0019] 具体地，所述“前药”是指一种化合物，如治疗剂，可在生理条件下或通过溶解转化为生物活性化合物。前药通常在体内快速转化以产生母体化合物，例如通过在血液中水解。前药化合物通常在哺乳动物有机体中具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优势。术语“前药”还意指包括任何共价键合载体，当将该前药施用于哺乳动物受试者时，其在体内释放活性化合物。前药包括羟基、氨基或巯基与任何基团结合的化合物，当前药给哺乳动物受试者服用时，这些基

团分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的示例包括但不限于:醋酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。

[0020] 具体地,所述“立体异构体”或“光学异构体”是这样的给定化合物的异构体:其中,相同的原子键合到相同的其它原子,但其中那些原子的三维构型不同。“对映异构体”是给定化合物的立体异构体,其像左手和右手一样是彼此的镜像。“非对映异构体”是给定化合物的并非对映异构体的立体异构体。手性分子含有手性中心(也被称作立构中心或立体中心),它是携带多个基团的分子中的任意点(尽管不一定是原子),使得任意2个基团的互换产生立体异构体。在有机化合物中,手性中心通常是碳、磷或硫原子,尽管其它原子也可能成为有机和无机化合物中的立构中心。分子可以具有多个立构中心,从而产生它的许多立体异构体。在其立体异构现象归因于四面体立体中心(例如,四面体碳)的化合物中,假定可能的立体异构体的总数不会超过 2^n ,其中 n 是四面体立构中心的数目。具有对称性的分子经常具有比立体异构体的最大可能数目更小的数目。对映异构体的50:50混合物被称作外消旋混合物。可替换地,可以富集对映异构体的混合物,使得一种对映异构体以大于50%的量存在。通常,使用本领域已知的技术,可以拆分或分离对映异构体和/或非对映异构体。预期对于尚未定义其立体化学的任何立构中心或手性轴,该立构中心或手性轴可以以它的R形式、S形式或作为所述R形式和S形式的混合物(包括外消旋混合物和非外消旋混合物)存在。本文中使用的短语“基本上不含有其它立体异构体”是指所述组合物含有 $\leq 15\%$ 、更优选 $\leq 10\%$ 、甚至更优选 $\leq 5\%$ 、或最优选 $\leq 1\%$ 的另外一种或多种立体异构体。

[0021] 氘(^2H 或D)是氢的稳定的和非放射性同位素,它具有氢(H)质量的大约两倍,是氢的最常见同位素。

[0022] 本申请提供的新型阳离子脂质,也具有靶向递送的功能,是一种靶向脂质递送系统(Guided On-Target Lipid Delivery, GOLD)脂质。

[0023] 本申请提供了一种脂质纳米颗粒,包含上述阳离子脂质,所述的阳离子脂质化合物为通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐、前药或立体异构体中的一种或多种。进一步地,脂质纳米颗粒还可以包含至少一种辅助性脂质,

与药物或具有药物活性的分子/剂混合后实现包封并特异性地递送到特定组织器官。组织器官的特异性由脂质纳米颗粒中的阳离子脂质，也即靶向脂质递送系统(GOLD)脂质实现。脂质纳米颗粒中的辅助性脂质任选为磷脂、类固醇、聚合物缀合脂质和可修饰的脂质中的一种或多种。优选地，所述磷脂选自D OPE、DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC、SM中的任一种或其组合。优选地，所述类固醇选自胆固醇、谷甾醇、豆甾醇和麦角固醇中的一种或多种，进一步优选地所述类固醇为胆固醇和谷甾醇。优选地，所述聚合物缀合脂质，其中聚合物是指一个以上小分子重复单元通过共价键结合形成的高分子量化合物；聚合物可以选自聚乙二醇、聚乳酸、聚酰胺、阳离子聚合物、聚肌氨酸(pSar)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚氨基酸、多肽、聚类肽等；优选情况下聚合物缀合脂质选自聚乙二醇缀合脂质；进一步地，聚乙二醇缀合脂质选自ALC-0159、PEG1000-DMG、PEG5000-DMG、PEG2000-DMG和PEG2000-DSPE中的一种或多种。优选地，所述可修饰的脂质包含被小分子化合物、维生素、碳水化合物、肽、蛋白质、核酸、脂多糖、无机物分子或颗粒、金属离子或颗粒及上述物质的组合修饰的脂质。在脂质纳米颗粒中，阳离子脂质(靶向递送系统脂质)、辅助脂质的摩尔比为1: (0.5 ~ 2)，优选为1: (0.6 ~ 1.5)，进一步优选为1: (0.8 ~ 1.2)。

- [0024] 所述脂质纳米颗粒可将治疗剂/预防剂递送至以下的靶器官：肺、心脏、脑、脾、淋巴结、骨、骨骼肌、胃、小肠、大肠/结直肠、肾、膀胱、乳房、睾丸、卵巢、子宫、脾、胸腺、脑干、小脑、脊髓、眼、耳、舌或皮肤。优选地，所述靶器官是脾。
- [0025] 在其它方面，本申请提供了组合物，其包含治疗剂或预防剂以及上述脂质纳米颗粒。优选地，所述的组合物中脂质纳米颗粒与预防剂或治疗剂的质量比为10: 1至100: 1，优选为20: 1至50: 1，进一步优选为20: 1至30: 1。
- [0026] 所述组合物的平均粒径为90nm至600nm，优选为200nm至400nm，进一步优选为200nm至300nm。
- [0027] 所述组合物的多分散指数PDI为0.001至0.5，优选为0.001至0.45，进一步优选为0.001至0.4。

- [0028] 在一种优选情况下，所述治疗剂/预防剂是核酸。所述核酸包括任何和所有形式的核酸分子，包括但不限于单链DNA、双链DNA、单链RNA、双链RNA、短异构体、质粒DNA、互补DNA/cDNA、反义核酸分子/ASO、小干扰核酸/siRNA、小激活核酸/saRNA、不对称干扰核酸/aiRNA、微小核酸/miRNA、miRNA激动剂/拮抗剂(agomir/antagomir)、Dicer酶底物核酸、小发夹核酸(shRNA)、转运RNA(tRNA)、信使RNA/mRNA、环状RNA/circRNA、自复制mRNA/samRNA、适配体/aptamer和本领域已知或将来有可能发现/制备的其他形式的核酸分子。
- [0029] 上述核酸分子可以包括天然的核苷酸，也可以包括核苷酸模拟物或功能类似物，还可以包括核苷酸的化学修饰形式。
- [0030] 功能性核苷酸类似物包括但不限于锁核酸LNA、肽核酸PNA或吗啉环寡聚核苷酸模拟物或功能类似物中的一种或一种以上的组合。
- [0031] 核苷酸化学修饰可以位于所述核酸分子的骨架键上。所述骨架键可以通过置换一个或多个氧原子而加以修饰。对所述骨架键的修饰可以包括用硫代磷酸酯键置换至少一个磷酸二酯键。
- [0032] 所述核苷酸化学修饰可以位于核苷上。核苷上的修饰可以位于所述核苷的糖及碱基上。所述核苷上的糖的修饰可以选自以下一种或多种：2'-氟代核糖、核糖、2'-脱氧核糖、阿拉伯糖、己糖。
- [0033] 所述核苷酸的化学修饰形式可以选自以下一种或多种：5-甲基胞嘧啶、假尿苷、1-甲基假尿苷、吡啶-4-酮核糖核苷、5-氮杂-尿苷、2-硫代-5-氮杂-尿苷、2-硫代尿苷、4-硫代-假尿苷、2-硫代-假尿苷、5-羟基尿苷、3-甲基尿苷、5-羧基甲基-尿苷、1-羧基甲基-假尿苷、5-丙炔基-尿苷、1-丙炔基-假尿苷、5-牛磺酸甲基尿苷、1-牛磺酸甲基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-2-硫代-尿苷、1-牛磺酸甲基-4-硫代-尿苷、5-甲基-尿苷、1-甲基-假尿苷、4-硫代-1-甲基-假尿苷、2-硫代-1-甲基-假尿苷、1-甲基-1-脱氮-假尿苷、2-硫代-1-甲基-1-脱氮-假尿苷、二氢尿苷、二氢假尿苷、2-硫代-二氢尿苷、2-硫代-二氢假尿苷、2-甲氧基尿苷、2-甲氧基-4-硫代-尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫代-假尿苷、5-氮杂-胞苷、假异胞苷、3-甲基-胞

苷、N4-乙酰基胞苷、5-甲酰基胞苷、N4-甲基胞苷、5-羟基甲基胞苷、1-甲基-假异胞苷、吡咯并-胞苷、吡咯并-假异胞苷、2-硫代-胞苷、2-硫代-5-甲基-胞苷、4-硫代-假异胞苷、4-硫代-1-甲基-假异胞苷、4-硫代-1-甲基-1-脱氮-假异胞苷、1-甲基-1-脱氮-假异胞苷、扎布拉林(zebularine)、5-氮杂-扎布拉林、5-甲基-扎布拉林、5-氮杂-2-硫代-扎布拉林、2-硫代-扎布拉林、2-甲氧基-胞苷、2-甲氧基-5-甲基-胞苷、4-甲氧基-假异胞苷、4-甲氧基-1-甲基-假异胞苷、2-氨基嘌呤、2,6-二氨基嘌呤、7-脱氮-腺嘌呤、7-脱氮-8-氮杂-腺嘌呤、7-脱氮-2-氨基嘌呤、7-脱氮-8-氮杂-2-氨基嘌呤、7-脱氮-2,6-二氨基嘌呤、7-脱氮-8-氮杂-2,6-二氨基嘌呤、1-甲基腺苷、N6-甲基腺苷、N6-异戊烯基腺苷、N6-(顺-羟基异戊烯基)腺苷、2-甲基硫代-N6-(顺-羟基异戊烯基)腺苷、N6-甘氨酸氨基甲酰腺苷、N6-苏氨酸氨基甲酰腺苷、2-甲基硫代-N6-苏氨酸氨基甲酰腺苷、N6,N6-二甲基腺苷、7-甲基腺嘌呤、2-甲基硫代-腺嘌呤、2-甲氧基-腺嘌呤、肌苷、1-甲基-肌苷、怀俄苷、怀丁苷、7-脱氮-鸟苷、7-脱氮-8-氮杂-鸟苷、6-硫代-鸟苷、6-硫代-7-脱氮-鸟苷、6-硫代-7-脱氮-8-氮杂-鸟苷、7-甲基-鸟苷、6-硫代-7-甲基-鸟苷、7-甲基肌苷、6-甲氧基-鸟苷、1-甲基鸟苷、N2-甲基鸟苷、N2,N2-二甲基鸟苷、8-氧代-鸟苷、7-甲基-8-氧代-鸟苷、1-甲基-6-硫代-鸟苷、N2-甲基-6-硫代-鸟苷和N2,N2-二甲基-6-硫代-鸟苷。这些修饰，可以是随机的，也可以是在特定位点上。

[0034] 在一种优选情况下，所述核酸是mRNA，其能够编码至少一种抗原或其片段或其表位，或编码某种治疗性蛋白，所述抗原选自致病性抗原，例如肿瘤相关抗原或病原微生物抗原。所述mRNA可以是单顺反子mRNA，也可以是多顺反子mRNA。

[0035] 本申请还提供了上述组合物在制备药物中的应用。

[0036] 本申请还提供了一种药物，所述药物包括上述组合物以及药学上可接受的辅料。药用辅料是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂；是除活性成分以外，在安全性方面已进行了合理的评估，且包含在药物制剂中的物质。药用辅料除了赋形、充当载体、提高稳定性外，还具有增溶、助溶、缓控释等重要

功能，是可能会影响到药品的质量、安全性和有效性的重要成分。按照作用和用途，药用辅料可分为溶剂、抛射剂、增溶剂、助溶剂、乳化剂、着色剂、黏合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂、润湿剂、渗透压调节剂、稳定剂、助流剂、矫味剂、防腐剂、助悬剂、包衣材料、芳香剂、抗黏合剂、整合剂、渗透促进剂、pH值调节剂、缓冲剂、增塑剂、表面活性剂、发泡剂、消泡剂、增稠剂、包合剂、保湿剂、吸收剂、稀释剂、絮凝剂与反絮凝剂、助滤剂、释放阻滞剂等。

[0037] 本申请的有益效果：

[0038] 本申请提供了一种新的阳离子脂质及包含其的脂质纳米颗粒，其能够将治疗剂/预防剂尤其是核酸组分递送至特定器官，特别是可向非肝以外的器官优先递送，为核酸药物、基因疫苗等的递送提供更多的选择，尤其对核酸预防剂及治疗剂的发展和应用具有重要的意义。

[0039] 传统的脂质纳米颗粒大部分靶向肝脏递送。而使用本申请的新型阳离子脂质分子，能够改变包含其的脂质纳米颗粒的靶向特征。在包含本申请的新型阳离子脂质的TMF2~53等脂质纳米颗粒中，核酸药物在脾脏与肝脏中的分布(荧光强度)比值为1~70倍(表5)。而在没有加入本申请阳离子脂质的传统脂质纳米颗粒中，通常在肝脏中具有较高的递送效率(Ansell, S.M.; Du, X. Novel Lipids and Lipid Nanoparticle Formulations for Delivery of Nucleic Acids. WO2017075531 A1)。

附图说明

[0040] 图1为化合物1的氢谱图；

[0041] 图2为化合物2的氢谱图；

[0042] 图3为化合物3的氢谱图；

[0043] 图4为化合物4的氢谱图；

[0044] 图5为化合物5的氢谱图；

[0045] 图6为化合物6的氢谱图；

[0046] 图7为化合物7的氢谱图；

[0047] 图8为化合物8的氢谱图；

[0048] 图9为化合物17的氢谱图；

- [0049] 图10为化合物18的氢谱图；
- [0050] 图11为化合物19的氢谱图；
- [0051] 图12为化合物20的氢谱图；
- [0052] 图13为化合物21的氢谱图；
- [0053] 图14为化合物22的氢谱图；
- [0054] 图15为化合物23的氢谱图；
- [0055] 图16为化合物24的氢谱图；
- [0056] 图17为化合物25的氢谱图；
- [0057] 图18为化合物27的氢谱图；
- [0058] 图19为化合物30的氢谱图；
- [0059] 图20为化合物33的氢谱图；
- [0060] 图21为化合物34的氢谱图；
- [0061] 图22为化合物35的氢谱图；
- [0062] 图23为化合物36的氢谱图；
- [0063] 图24为化合物37的氢谱图；
- [0064] 图25为化合物38的氢谱图；
- [0065] 图26为化合物43的氢谱图；
- [0066] 图27为化合物44的氢谱图；
- [0067] 图28为化合物45的氢谱图；
- [0068] 图29为化合物46的氢谱图；
- [0069] 图30为化合物47的氢谱图；
- [0070] 图31为化合物48的氢谱图；
- [0071] 图32为化合物49的氢谱图；
- [0072] 图33为化合物50的氢谱图；
- [0073] 图34为化合物51的氢谱图；
- [0074] 图35为化合物52的氢谱图；
- [0075] 图36为化合物53的氢谱图；
- [0076] 图37为化合物54的氢谱图；

- [0077] 图38为化合物55的氢谱图；
- [0078] 图39为化合物56的氢谱图；
- [0079] 图40为化合物57的氢谱图；
- [0080] 图41为化合物58的氢谱图；
- [0081] 图42为化合物59的氢谱图；
- [0082] 图43为化合物60的氢谱图；
- [0083] 图44为化合物63的氢谱图；
- [0084] 图45为化合物64的氢谱图；
- [0085] 图46为化合物65的氢谱图；
- [0086] 图47为化合物66的氢谱图；
- [0087] 图48为化合物67的氢谱图；
- [0088] 图49为化合物68的氢谱图；
- [0089] 图50为化合物70的氢谱图；
- [0090] 图51为化合物76的氢谱图；
- [0091] 图52为化合物78的氢谱图；
- [0092] 图53为化合物79的氢谱图；
- [0093] 图54为化合物80的氢谱图；
- [0094] 图55为化合物81的氢谱图；
- [0095] 图56包载荧光素酶Luciferase mRNA的脂质纳米颗粒TMF1样品静脉注射给药4h后，小鼠体内不同器官的荧光信号图片。如图所示，在小鼠肝脏中的荧光信号最强。说明TMF1包载的荧光素酶Luciferase mRNA主要在肝脏中的表达。
- [0096] 图57包载荧光素酶Luciferase mRNA的脂质纳米颗粒TMF10样品静脉注射给药4h后，小鼠体内不同器官的荧光信号图片。如图所示，在小鼠脾脏中的荧光信号最强，而在肝脏中的荧光信号很弱。说明TMF10包载的荧光素酶Luciferase mRNA在脾脏中的表达显著高于肝脏中的表达。
- [0097] 图58不同脂质纳米颗粒递送荧光素酶Luciferase mRNA之后脾与肝的荧光强度比值汇总数据。

具体实施方式

[0098] A.化学和制剂定义

[0099] 当在化学基团的上下文中使用时：“氢”是指 - H；“氘”是指²H或D；“羟基”是指 - OH；“氧代”是指=O；“羰基”是指 - C(=O) - ；“羧基”是指 - C(=O)OH(也写作 - COOH或 - CO₂H)；“卤代”独立地指 - F、 - Cl、 - Br或 - I；“氨基”是指 - NH₂；“羟基氨基”是指 - NHOH；“硝基”是指 - NO₂；亚氨基是指=NH；“氰基”是指 - CN；“异氰酸酯”是指 - N=C=O；“叠氮基”是指 - N₃；在单价上下文中，“磷酸酯”是指 - OP(O)(OH)₂或其去质子化形式；在二价上下文中，“磷酸酯”是指 - OP(O)(OH)O - 或其去质子化形式；“巯基”是指 - SH；且“硫代”是指=S；“磺酰基”是指 - S(O)₂ - ；“羟基磺酰基”是指 - S(O)₂OH；“磺酰胺”是指 - S(O)₂NH₂；且“亚磺酰基”是指 - S(O) - 。在化学式的上下文中，符号“-”是指单键，“=”是指双键，且“≡”是指三键。符号“----”代表任选的键，其如果存在的话是单键或双键。当垂直穿过键绘制时，符号“”指示该基团的连接点。应当指出，通常仅以这种方式为较大的基团标识连接点，以帮助读者明确标识连接点。符号“”是指单键，其中连接至楔的粗端的基团“从纸面出来”。符号“”是指单键，其中连接至楔的粗端的基团“进入纸面”。符号“”是指单键，其中在双键周围的几何形状(例如，E或Z)未确定。因此，两种选择以及它们的组合都是预期的。在本申请中显示的结构的原子上任何未定义化合价暗含地表示与该原子键合的氢原子。在碳原子上的粗体点指示，与该碳相连的氢朝向纸平面之外。

[0100] 在没有“取代的”修饰词的情况下使用的术语“烷基”表示单价饱和脂族基团，其具有碳原子作为连接点，具有直链或支链无环结构，且没有除碳和氢以外的原子。基团 - CH₃(Me)、 - CH₂CH₃(Et)、 - CH₂CH₂CH₃(n - Pr或丙基)、 - CH(CH₃)₂(i - Pr、iPr或异丙基)、 - CH₂CH₂CH₂CH₃(n - Bu)、 - CH(CH₃)CH₂CH₃(仲丁基)、 - CH₂CH(CH₃)₂(异丁基)、 - C(CH₃)₃(叔丁基、叔丁基、t - Bu或tBu)和 - CH₂C(CH₃)₃(新戊基)是烷基的非限制性例子。在没有“取代的”修饰词的情况下使用的术语“烷二基”表示二价饱和脂族基团，其具有1个或2个饱和碳原子作为连接点，具有直链或支链无环结构，没有碳 - 碳双键或三键，

且没有除碳和氢以外的原子。基团 $-\text{CH}_2-$ (亚甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 是烷二基的非限制性例子。“烷烃”表示具有式 $\text{H}-\text{R}$ 的化合物类别，其中 R 是烷基，该术语如上面所定义。当这些术语中的任一个与“取代的”修饰词一起使用时，一个或多个氢原子已经独立地被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 替换。下述基团是被取代的烷基的非限制性例子： $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。术语“卤代烷基”是被取代的烷基的子集，其中氢原子替换限于卤代(即 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$)，使得不存在除碳、氢和卤素外的其它原子。基团 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 是卤代烷基的一个非限制性例子。术语“氟代烷基”是被取代的烷基的子集，其中氢原子替换限于氟代，使得不存在除碳、氢和氟外的其它原子。基团 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 是氟代烷基的非限制性例子。

- [0101] 在没有“取代的”修饰词的情况下使用的术语“烯基”表示单价不饱和脂族基团，其具有碳原子作为连接点，具有直链或支链无环结构，至少一个非芳族碳-碳双键，没有碳-碳三键，且没有除碳和氢以外的原子。非限制性例子包括： $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 。在没有“取代的”修饰词的情况下使用的术语“烯基二基”表示二价不饱和脂族基团，其具有2个碳原子作为连接点，具有直链或支链、直链或支链无环结构，至少一个非芳族碳-碳双键，没有碳-碳三键，且没有除碳和氢以外的原子。基团 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 是烯基二基基团的非限制性例子。应当指出，尽管烯基二基基团是脂族的，但一旦在两端连接，就不排除该基团形成芳族结构的一部分。术语“烯基”和“链烯基”是同义的，并且表示具有式 $\text{H}-\text{R}$ 的化合物类别，其中 R 是烯基，该

术语如上面所定义。类似地，术语“末端烯烃”和“ α -烯烃”是同义的且表示具有刚好一个碳-碳双键的烯烃，其中该键是在分子的末端处的乙烯基的部分。当这些术语中的任一个与“取代的”修饰词一起使用时，一个或多个氢原子已经独立地被 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂替换。基团 -CH=CHF、-CH=CHCl和 -CH=CHBr是被取代的烯基的非限制性例子。

[0102] 在没有“取代的”修饰词的情况下使用的术语“炔基”表示单价不饱和脂族基团，其具有碳原子作为连接点，具有直链或支链无环结构，至少一个碳-碳三键，且没有除碳和氢以外的原子。本文中使用的术语炔基不排除一个或多个非芳族碳-碳双键的存在。基团 -C $\equiv$ CH、-C $\equiv$ CCH₃和 -CH₂C $\equiv$ CCH₃是炔基的非限制性例子。“炔烃”表示具有式H-R的化合物类别，其中R是炔基。当这些术语中的任一个与“取代的”修饰词一起使用时，一个或多个氢原子已经独立地被 -OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂替换。

[0103] “预防(prevention)”或“预防(preventing)”包括：(1)抑制受试者或患者的疾病发作，所述受试者或患者可能有患所述疾病的风险和/或易患所述疾病，但尚未经历或表现出所述疾病的任何或所有病状或征状；和/或(2)减慢受试者或患者中的疾病的病状或征状发作，所述受试者或患者可能有患所述疾病的风险和/或易患所述疾病，但尚未经历或表现出所述疾病的任何或所有病状或征状。

[0104] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括(1)抑制正经历或表现出疾病的病状或征状的受试者或患者中的所述疾病(例如，阻止所述病状和/或征状的进一步发展)，(2)改善正经历或表现出疾病的病状或征状的受试者或患者中的所述疾病(例如，逆转所述病状和/或征状)，和/或(3)实现正经历或表现出疾病的病状或征状的受试者或患者中的所述疾病的任何可测量的减轻。

[0105] “蛋白质”、“多肽”或“肽”是指氨基酸残基的聚合物,包括宽范围的蛋白分子诸如细胞因子、趋化因子、白介素、干扰素、生长因子、凝固因子、抗凝剂、血液因子、骨形态形成蛋白、免疫球蛋白和酶。治疗性蛋白的一些非限制性例子包含下述的治疗性蛋白或其片段、变体或衍生物:用于治疗代谢或内分泌紊乱的治疗性蛋白,其包括酸性鞘磷脂酶, Adipotide, Agalsidase- β , Alglucosidase, α -半乳糖苷酶A, α -葡萄糖苷酶, α -L-艾杜糖苷酸酶, α -N-乙酰葡萄糖苷酶, 双调蛋白, 血管生成素(Ang1, Ang2, Ang3, Ang4, ANGPTL2, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL5, ANGPTL6, 动物纤维素, β -葡萄糖醛酸糖苷酶, 骨形态发生蛋白(BMPs(BMP1, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP10, 蛋白, 表皮生长因子(EGF), Epigen, 表皮调节素, 成纤维细胞生长因子(FGF, FGF-1, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF-6, FGF-7, FGF-8, FGF-9, FGF-10, FGF-11, FGF-12, FGF-13, FGF-14, FGF-15, FGF-16, FGF-17, FGF-18, FGF-19, FGF-20, FGF-21, FGF-22, FGF-23, FGF-24, FGF-25, FGF-26, FGF-27, FGF-28, FGF-29, FGF-30, FGF-31, FGF-32, FGF-33, FGF-34, FGF-35, FGF-36, FGF-37, FGF-38, FGF-39, FGF-40, FGF-41, FGF-42, FGF-43, FGF-44, FGF-45, FGF-46, FGF-47, FGF-48, FGF-49, FGF-50, FGF-51, FGF-52, FGF-53, FGF-54, FGF-55, FGF-56, FGF-57, FGF-58, FGF-59, FGF-60, FGF-61, FGF-62, FGF-63, FGF-64, FGF-65, FGF-66, FGF-67, FGF-68, FGF-69, FGF-70, FGF-71, FGF-72, FGF-73, FGF-74, FGF-75, FGF-76, FGF-77, FGF-78, FGF-79, FGF-80, FGF-81, FGF-82, FGF-83, FGF-84, FGF-85, FGF-86, FGF-87, FGF-88, FGF-89, FGF-90, FGF-91, FGF-92, FGF-93, FGF-94, FGF-95, FGF-96, FGF-97, FGF-98, FGF-99, FGF-100, FGF-101, FGF-102, FGF-103, FGF-104, FGF-105, FGF-106, FGF-107, FGF-108, FGF-109, FGF-110, FGF-111, FGF-112, FGF-113, FGF-114, FGF-115, FGF-116, FGF-117, FGF-118, FGF-119, FGF-120, FGF-121, FGF-122, FGF-123, FGF-124, FGF-125, FGF-126, FGF-127, FGF-128, FGF-129, FGF-130, FGF-131, FGF-132, FGF-133, FGF-134, FGF-135, FGF-136, FGF-137, FGF-138, FGF-139, FGF-140, FGF-141, FGF-142, FGF-143, FGF-144, FGF-145, FGF-146, FGF-147, FGF-148, FGF-149, FGF-150, FGF-151, FGF-152, FGF-153, FGF-154, FGF-155, FGF-156, FGF-157, FGF-158, FGF-159, FGF-160, FGF-161, FGF-162, FGF-163, FGF-164, FGF-165, FGF-166, FGF-167, FGF-168, FGF-169, FGF-170, FGF-171, FGF-172, FGF-173, FGF-174, FGF-175, FGF-176, FGF-177, FGF-178, FGF-179, FGF-180, FGF-181, FGF-182, FGF-183, FGF-184, FGF-185, FGF-186, FGF-187, FGF-188, FGF-189, FGF-190, FGF-191, FGF-192, FGF-193, FGF-194, FGF-195, FGF-196, FGF-197, FGF-198, FGF-199, FGF-200, FGF-201, FGF-202, FGF-203, FGF-204, FGF-205, FGF-206, FGF-207, FGF-208, FGF-209, FGF-210, FGF-211, FGF-212, FGF-213, FGF-214, FGF-215, FGF-216, FGF-217, FGF-218, FGF-219, FGF-220, FGF-221, FGF-222, FGF-223, FGF-224, FGF-225, FGF-226, FGF-227, FGF-228, FGF-229, FGF-230, FGF-231, FGF-232, FGF-233, FGF-234, FGF-235, FGF-236, FGF-237, FGF-238, FGF-239, FGF-240, FGF-241, FGF-242, FGF-243, FGF-244, FGF-245, FGF-246, FGF-247, FGF-248, FGF-249, FGF-250, FGF-251, FGF-252, FGF-253, FGF-254, FGF-255, FGF-256, FGF-257, FGF-258, FGF-259, FGF-260, FGF-261, FGF-262, FGF-263, FGF-264, FGF-265, FGF-266, FGF-267, FGF-268, FGF-269, FGF-270, FGF-271, FGF-272, FGF-273, FGF-274, FGF-275, FGF-276, FGF-277, FGF-278, FGF-279, FGF-280, FGF-281, FGF-282, FGF-283, FGF-284, FGF-285, FGF-286, FGF-287, FGF-288, FGF-289, FGF-290, FGF-291, FGF-292, FGF-293, FGF-294, FGF-295, FGF-296, FGF-297, FGF-298, FGF-299, FGF-300, FGF-301, FGF-302, FGF-303, FGF-304, FGF-305, FGF-306, FGF-307, FGF-308, FGF-309, FGF-310, FGF-311, FGF-312, FGF-313, FGF-314, FGF-315, FGF-316, FGF-317, FGF-318, FGF-319, FGF-320, FGF-321, FGF-322, FGF-323, FGF-324, FGF-325, FGF-326, FGF-327, FGF-328, FGF-329, FGF-330, FGF-331, FGF-332, FGF-333, FGF-334, FGF-335, FGF-336, FGF-337, FGF-338, FGF-339, FGF-340, FGF-341, FGF-342, FGF-343, FGF-344, FGF-345, FGF-346, FGF-347, FGF-348, FGF-349, FGF-350, FGF-351, FGF-352, FGF-353, FGF-354, FGF-355, FGF-356, FGF-357, FGF-358, FGF-359, FGF-360, FGF-361, FGF-362, FGF-363, FGF-364, FGF-365, FGF-366, FGF-367, FGF-368, FGF-369, FGF-370, FGF-371, FGF-372, FGF-373, FGF-374, FGF-375, FGF-376, FGF-377, FGF-378, FGF-379, FGF-380, FGF-381, FGF-382, FGF-383, FGF-384, FGF-385, FGF-386, FGF-387, FGF-388, FGF-389, FGF-390, FGF-391, FGF-392, FGF-393, FGF-394, FGF-395, FGF-396, FGF-397, FGF-398, FGF-399, FGF-400, FGF-401, FGF-402, FGF-403, FGF-404, FGF-405, FGF-406, FGF-407, FGF-408, FGF-409, FGF-410, FGF-411, FGF-412, FGF-413, FGF-414, FGF-415, FGF-416, FGF-417, FGF-418, FGF-419, FGF-420, FGF-421, FGF-422, FGF-423, FGF-424, FGF-425, FGF-426, FGF-427, FGF-428, FGF-429, FGF-430, FGF-431, FGF-432, FGF-433, FGF-434, FGF-435, FGF-436, FGF-437, FGF-438, FGF-439, FGF-440, FGF-441, FGF-442, FGF-443, FGF-444, FGF-445, FGF-446, FGF-447, FGF-448, FGF-449, FGF-450, FGF-451, FGF-452, FGF-453, FGF-454, FGF-455, FGF-456, FGF-457, FGF-458, FGF-459, FGF-460, FGF-461, FGF-462, FGF-463, FGF-464, FGF-465, FGF-466, FGF-467, FGF-468, FGF-469, FGF-470, FGF-471, FGF-472, FGF-473, FGF-474, FGF-475, FGF-476, FGF-477, FGF-478, FGF-479, FGF-480, FGF-481, FGF-482, FGF-483, FGF-484, FGF-485, FGF-486, FGF-487, FGF-488, FGF-489, FGF-490, FGF-491, FGF-492, FGF-493, FGF-494, FGF-495, FGF-496, FGF-497, FGF-498, FGF-499, FGF-500, FGF-501, FGF-502, FGF-503, FGF-504, FGF-505, FGF-506, FGF-507, FGF-508, FGF-509, FGF-510, FGF-511, FGF-512, FGF-513, FGF-514, FGF-515, FGF-516, FGF-517, FGF-518, FGF-519, FGF-520, FGF-521, FGF-522, FGF-523, FGF-524, FGF-525, FGF-526, FGF-527, FGF-528, FGF-529, FGF-530, FGF-531, FGF-532, FGF-533, FGF-534, FGF-535, FGF-536, FGF-537, FGF-538, FGF-539, FGF-540, FGF-541, FGF-542, FGF-543, FGF-544, FGF-545, FGF-546, FGF-547, FGF-548, FGF-549, FGF-550, FGF-551, FGF-552, FGF-553, FGF-554, FGF-555, FGF

类似物，培维索孟，普兰林肽，特立帕肽(人甲状旁腺素残基1-34)，贝卡普勒明，Dibotermine- α (骨形态发生蛋白2)，醋酸组氨瑞林(促性腺素释放激素；GnRH)，奥曲肽，和帕利夫明(角质形成细胞生长因子；KGF)；用于治疗血液病症、循环系统疾病、呼吸系统疾病、癌症或肿瘤疾病、传染病或免疫缺陷的治疗性蛋白，其包括阿替普酶(组织型纤溶酶原激活物；tPA)，阿尼普酶，抗凝血酶III(AT-III)，比伐卢定，达贝泊汀 α ，屈曲克凝 α (活化的蛋白C，促红细胞生成素，依泊汀 α ，促血红细胞生长素，红细胞生成素，因子IX，因子VIIa，因子VIII，来匹卢定，蛋白质C浓缩剂，瑞替普酶(tPA的缺失突变蛋白)，链激酶，替奈普酶，尿激酶，血管抑素，抗-CD22免疫毒素，地尼白介素-毒素连接物，Immunocyanin，MPS(Metalloproteinase stimulin)，Aflibercept，内皮抑素，胶原酶，人脱氧核糖核酸酶I，链道酶，透明质酸酶，木瓜蛋白酶，L-天冬酰胺酶，Peg-天冬酰胺酶，拉布立酶，人慢性促性腺素(HCG)，人促卵泡激素(FSH)，促黄体素- α ，催乳素， α -1-蛋白酶抑制剂，乳糖酶，胰酶(脂肪酶，淀粉酶，蛋白酶)，腺苷脱氨酶(牛添加酶，PEG-ADA)，阿巴他塞，阿来法塞，阿那白滞素，依那西普，白细胞介素-1(IL-1)受体拮抗剂，阿那白滞素，胸腺素，TNF- α 拮抗剂，恩夫韦肽，和胸腺素 α 1；选自佐剂或免疫刺激性蛋白的治疗性蛋白，其包括：人佐剂蛋白，特别是模式识别受体TLR1，TLR2，TLR3，TLR4，TLR5，TLR6，TLR7，TLR8，TLR9，TLR10，TLR11；NOD1，NOD2，NOD3，NOD4，NOD5，NALP1，NALP2，NALP3，NALP4，NALP5， λ 1，MDA5和LGP2，TLR信号传导的信号转导剂，包括衔接子蛋白，包括例如，Trif和Cardif；小-GTP酶信号传导的组分(RhoA，Ras，Rac1，Cdc42，Rab等)，PIP信号传导的组分(PI3K，Src-激酶等)，MyD88-依赖性信号传导的组分(MyD88，IRAK1，IRAK2，IRAK4，TIRAP，TRAF6等)，MyD88-非依赖性信号传导的组分(TICAM1，TICAM2，TRAF6，TBK1，IRF3，TAK1，IRAK1等)；活化的激酶，包括，例如，Akt，MEKK1，MKK1，MKK3，MKK4，MKK6，MKK7，ERK1，ERK2，GSK3，PKC激酶，PKD激酶，GSK3激酶，JNK，p38MAPK，TAK1，IKK和TAK1；活化的转录因子，包括，例如，NF- κ B，c-Fos，c-Jun，c-

Myc, CREB, AP-1, Elk-1, ATF2, IRF-3, IRF-7, 热休克蛋白, 诸如HSP10, HSP60, HSP65, HSP70, HSP75和HSP90, gp96, 纤维蛋白原, 纤连蛋白的TypIII重复额外结构域A; 或补体系统的成分, 包括C1q, MBL, C1r, C1s, C2b, Bb, D, MASP-1, MASP-2, C4b, C3b, C5a, C3a, C4a, 和CD59, 或诱导的靶基因, 包括, 例如, β -防卫素, 细胞表面蛋白; 或人佐剂蛋白, 包括trif, flt-3配体, Gp96或纤连蛋白, 诱导或增强先天性免疫应答的细胞因子, 包括IL-1 α , IL1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, CSF, G-CSF, M-CSF; 趋化因子, 包括IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , RANTES, 嗜酸性粒细胞趋化因子, CCL21; 由巨噬细胞释放的细胞因子, 包括IL-1, IL-6, IL-8, IL-12和TNF- α ; 以及IL-1R1和IL-1 α ; 细菌(佐剂)蛋白, 特别是细菌热休克蛋白或伴侣蛋白, 包括Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp100; 来自革兰氏阴性细菌的OmpA(外膜蛋白); 细菌孔蛋白, 包括OmpF; 细菌毒素, 包括来自百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)的百日咳毒素(PT), 来自百日咳博德特氏菌的百日咳腺苷酸环化酶毒素CyaA和CyaC, 来自百日咳毒素的PT-9K/129G突变体, 来自百日咳博德特氏菌的百日咳腺苷酸环化酶毒素CyaA和CyaC, 破伤风毒素, 霍乱毒素(CT), 霍乱毒素B-亚基, 来自霍乱毒素的CTK63突变体, 来自CT的CTE112K突变体, 大肠杆菌(*Escherichia coli*)热不稳定性肠毒素(LT), 来自热不稳定性肠毒素的B亚基(LTB), 具有减少的毒性的大肠杆菌热不稳定性肠毒素突变体, 包括LTK63, LTR72; 苯酚可溶性调控蛋白; 来自幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)的嗜中性粒细胞活化蛋白(HP-NAP); 表面活性蛋白D; 来自布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)的外表面蛋白A脂蛋白, 来自结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的Ag38(38kDa抗原); 来自细菌菌毛的蛋白; 霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)的肠毒素CT, 来自革兰氏阴性细菌的菌毛的菌毛蛋白, 和表面活性蛋白A和细菌鞭毛蛋白, 原生动物(佐剂)蛋白, 特别是来自克鲁斯锥虫(*Trypanosoma cruzi*)的Tc52, 来自*Trypanosoma gondii*的PFTG, 原生动物热休克蛋白, 来自利什曼原虫属物种(*Leishmania* spp.)

的LeIF, 来自刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)的肌动蛋白抑制蛋白样蛋白, 病毒(佐剂)蛋白, 特别是呼吸道合胞病毒融合糖蛋白(F-蛋白), 来自MMT病毒的包膜蛋白, 小鼠白血病病毒蛋白, 野生型麻疹病毒的血凝素蛋白, 真菌(佐剂)蛋白, 特别是真菌免疫调节性蛋白(FIP; LZ-8); 以及钥孔血蓝蛋白(KLH), OspA; 用于激素替代疗法的治疗性蛋白, 特别是雌激素, 孕酮或黄体酮, 和睾酮; 用于将体细胞重新编程为多能或全能干细胞的治疗性蛋白, 特别是Oct-3/4, Sox基因家族(Sox1, Sox2, Sox3和Sox15), Klf家族(Klf1, Klf2, Klf4和Klf5), Myc家族(c-myc, L-myc和N-myc), Nanog和LIN28; 和选自用于治疗癌症或肿瘤疾病的抗体的治疗性抗体, 特别是131T-托西莫单抗, 3F8, 8H9, 阿巴扶单抗, 阿德木单抗, Afutuzumab, Alacizumab pegol, 阿仑珠单抗, Amatuximab, AME-133v, AMG102, 麻安莫单抗, 阿泊珠单抗, 巴士昔单抗, 贝妥莫单抗, 贝利木单抗, 贝伐珠单抗, 比伐单抗-DM1, Blinatumomab, Brentuximab vedotin, Cantuzumab, 美坎珠单抗, Cantuzumab ravtansine, 卡罗单抗喷地肽, Carlumab, 卡妥索单抗, 西妥昔单抗, Citatuzumab bogatox, Cixutumumab, Clivatuzumab tetraxetan, CNTO328, CNTO 95, Conatumumab, Dacetuzumab, Dalotuzumab, 地舒单抗, 地莫单抗, Drozitumab, Echromeximab, 依决洛单抗, Elotuzumab, Elsilimomab, Enavatuzumab, Ensituximab, 依帕珠单抗, Ertumaxomab, Ertumaxomab, Etaracizumab, Farletuzumab, FBTA05, Ficlatuzumab, Figi吉妥珠单抗, 吉妥珠单抗奥佐米星, Girentuximab, Glemnbatumumab vedotin, GS6624, HuC242-DM4, HuHMFG1, HuN901-DM1, 替伊莫单抗, Icrucumab, ID09C3, Indatuximab ravtansine, 伊珠单抗奥佐米星, Intetumumab, Ipilimumab, Iratumumab, Labetuzumab, 雷克萨单抗, 林妥珠单抗, Lorvotuzumab mertansine, Lucatumumab, 鲁昔单抗, Mapatumumab, Matuzumab, MDX-060, MEDI 522, 米妥莫单抗, Mogamulizumab, MORab-003, MORab-009, Moxetumomab pasudotox, MT103, 他那可单抗, Naptumomab

estafenatox, Narnatumab, Necitumumab, 尼妥珠单抗, 尼妥珠单抗, Olaratumab, Onartuzumab, Oportuzumab monatox, Oregovomab, Oregovomab, PAM4, 帕尼单抗, Patritumab, Pentumomab, 帕妥珠单抗, 普立昔单抗, Racotumomab, Radretumab, 雷莫芦单抗, Rilotumumab, 利妥昔单抗, Robatumumab, Samalizumab, SGN-30, SGN-40, 西罗珠单抗, Siltuximab, Tabalumab, Tacatuzumab tetraxetan, 帕他普莫单抗, Tenatumomab, Teprotumumab, TGN1412, Ticilimumab(= tremelimumab), Tigatuzumab, TNX-650, 托西莫单抗, 曲妥珠单抗, TRBS07, Tremelimumab, TRU-016, TRU-016, Tucotuzumab celmoleukin, Ublituximab, Urelumab, 维妥珠单抗, 维妥珠单抗 (IMMU-106), Volociximab, 伏妥莫单抗, WX-G250, zalutumumab和他珠单抗; 用于治疗免疫病症的抗体, 特别是依法利珠单抗, 依帕珠单抗, Etrolizumab, Fontolizumab, Ixekizumab, 美泊利单抗, Milatuzumab, 汇集的免疫球蛋白, 普立昔单抗, 利妥昔单抗, Rontalizumab, 卢利珠单抗, Sarilumab, 维多珠单抗, Visilizumab, Reslizumab, 阿达木单抗, Aselizumab, Atinumab, Atlizumab, 贝利木单抗, Besilesomab, BMS-945429, Briakinumab, Brodalumab, 卡那单抗, 卡那单抗, 培舍珠单抗, 厄利珠单抗, Fezakinumab, 戈利木单抗, Gomiliximab, 英夫利昔单抗, Mavrilimumab, 那他珠单抗, Ocrelizumab, 奥度莫单抗, 奥法木单抗, Ozoralizumab, Pexelizumab, 罗维珠单抗, SBI-087, SBI-087, Secukinumab, Sirukumab, 他利珠单抗, 托珠单抗, Toralizumab, TRU-015, TRU-016, 优特克单抗, 优特克单抗, 维帕莫单抗, 阿佐莫单抗, Sifalimumab, 鲁昔单抗, 和Rho(D)免疫球蛋白; 用于治疗传染病的抗体, 特别是阿非莫单抗, CR6261, 埃巴单抗, Efungumab, 艾韦单抗, 非维珠单抗, Foravirumab, Ibalizumab, Libivirumab, Motavizumab, 奈巴库单抗, Tuvirumab, 乌珠单抗, 巴士昔单抗, Pagibaximab, 帕利珠单抗, Panobacumab, PRO140, 瑞非韦鲁, Raxibacumab, 瑞加韦单抗,

司韦单抗, Suvizumab, 和替非珠单抗; 用于治疗血液病症的抗体, 特别是阿昔单抗, 阿托木单抗, 依库珠单抗, 美泊利单抗和Milatuzumab; 用于免疫调节的抗体, 特别是抗胸腺细胞球蛋白, 巴利昔单抗, 西地珠单抗, 达利珠单抗, Gavilimomab, 伊诺莫单抗, 莫罗莫那-CD3, 莫罗莫那-CD3, 奥度莫单抗和Siplizumab; 用于治疗糖尿病的抗体, 特别是Gevokizumab, Otelixizumab和Teplizumab; 用于治疗阿尔茨海默病的抗体, 特别是Bapineuzumab, Crenezumab, Gantenerumab, Ponezumab, R1450和Solanezumab; 用于治疗哮喘的抗体, 特别是Benralizumab, Enokizumab, Keliximab, Lebrikizumab, 奥马珠单抗, Oxelumab, Pascolizumab和Tralokinumab; 用于治疗多种病症的抗体, 特别是Blososumab, CaroRx, Fresolimumab, Fulranumab, Romosozumab, 司他莫单抗, Tanezumab和雷珠单抗; 用于治疗多种病症的促红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、 α -半乳糖苷酶A、 α -L-艾杜糖醛酸酶、促甲状腺素 α 、N-乙酰基半乳糖胺-4-硫酸酯酶(rhASB)、阿法链道酶、组织型纤溶酶原激活物(TPA)Activase、葡糖脑苷脂酶、干扰素(IF) β -1 α 、干扰素 β -1b、干扰素 γ 、干扰素 α 、TNF- α 、IL-1至IL-36、人生长激素(rHGH)、人胰岛素(BHI)、人绒毛膜促性腺激素 α 、达依泊汀 α 、促卵泡激素(FSH)和因子VIII、抗体及抗体衍生物如双特异性抗体、多特异性抗体、ADC等。肽(peptide)是 α -氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物, 它也是蛋白质水解的中间产物。一般肽中含有的氨基酸的数目为二到九, 根据肽中氨基酸的数量的不同, 肽有多种不同的称呼: 分别叫二肽、三肽、四肽、五肽等。由三个或三个以上氨基酸分子组成的肽叫多肽, 它们的分子量低于10,000Da, 能透过半透膜, 不被三氯乙酸及硫酸铵所沉淀。也有文献把由2~10个氨基酸组成的肽称为寡肽(小分子肽); 10~50个氨基酸组成的肽称为多肽; 由50个以上的氨基酸组成的肽就称为蛋白质, 换言之, 蛋白质有时也被称为多肽。

- [0106] “小分子化合物”包括7-甲氧基喋啶、7-甲基喋啶、阿巴卡韦、阿巴芬净、阿巴瑞克、醋丁洛尔、苄、对乙酰氨基酚、乙酰苯胺、乙酰唑胺、醋酸己脲、阿维A酯、阿伐斯汀、腺嘌呤、腺苷、阿拉沙星、阿苯达唑、沙丁胺醇、阿氯

芬酸、阿地白介素、阿仑珠单抗、阿夫唑嗪、阿利维A酸、阿洛巴比妥、别嘌醇、全反式视黄酸(ATRA)、阿洛普令、阿普唑仑、阿普洛尔、六甲蜜胺、氨磷汀、阿米洛利、氨鲁米特、氨基比林、盐酸胺碘酮、阿米替林、氨氯地平、异戊巴比妥、阿莫地喹、阿莫沙平、苯丙胺、两性霉素、两性霉素B、氨苄西林、氨普那韦、安吡啶、硝酸戊酯、异戊巴比妥、阿那曲唑、氨力农(anrinone)、蒽、蒽环类抗生素、阿普比妥、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、阿司匹林、阿司咪唑、阿替洛尔、阿托伐他汀、阿托伐醌、阿特拉嗪、阿托品、阿托品硫酸、别嘌醇、金诺芬、阿扎胞苷、阿扎丙宗、硫酸别嘌醇、阿嗪米特、阿奇霉素、氨曲南、巴氯芬、巴比妥、活卡介苗、贝克拉胺、倍氯米松、苄氟噻嗪、贝那普利(benezepril)、贝尼地平、贝诺酯、苯哌利多、苯他西泮、苯甲酰胺、苯并蒽、苄星青霉素、盐酸苯海索、苄硝唑、苯并二氮杂环庚三烯类、苯甲酸、羟萘苄芬宁、倍他米松、贝伐珠单抗(阿伐他汀)、贝沙罗汀、苯扎贝特、比卡鲁胺、联苯苄唑、比哌立登、比沙可啶、比生群、博来霉素、博来霉素、硼替佐米、布林佐胺、溴西泮、甲磺酸溴隐亭、溴哌利多、溴替唑仑、布地奈德、布美他尼、安非他酮、白消安、布他比妥、氨苯丁酯、盐酸布替萘芬、丁巴比妥、丁巴比妥(正丁巴比妥)、布康唑、硝酸布康唑、对羟基苯甲酸丁酯、咖啡因、骨化二醇、卡泊三烯(calcipotriene)、骨化三醇、卡普唑酮、坎苯达唑、樟脑、喜树碱、喜树碱类似物、坎地沙坦、卡培他滨、辣椒辣素、卡托普利、卡马西平、卡比马唑、虫螨威、卡铂、卡溴脲、卡比马唑(carimazole)、卡莫司汀、头孢孟多、头孢唑林、头孢克肟、头孢他啶、头孢呋辛酯、塞来考昔、头孢拉定、西立伐他汀、塞替利嗪、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯霉素、氯氮卓、氯美噻唑、氯喹、氯噻嗪、氯苯那敏、盐酸氯丙脒、氯丙嗪、氯磺丙脒、氯普噻吨、毒死蜱、金霉素、氯噻酮、氯唑沙宗、胆骨化醇、西洛他唑、西咪替丁、桂利嗪、西诺沙星、环丙贝特、盐酸环丙沙星、西沙必利、顺铂、西酞普兰、克拉屈滨、克拉霉素、富马酸氯马斯汀、氯碘羟喹、氯巴占、氯法拉滨、氯法齐明、氯贝丁酯、柠檬酸氯米芬、氯米帕明、氯硝西泮、氯吡格雷、氯噻西泮、克霉唑、克霉唑、氯唑西林、氯氮平、可卡因、可待因、秋水仙碱、粘菌素、缀合的雌激素、皮质酮、可的松、醋酸可的松、赛克力嗪、环己巴比妥、环苯

扎林、环丁烷 - 螺巴比妥酸酯、环乙烷 - 螺巴比妥酸酯、环庚烷 - 螺巴比妥酸酯、环己烷 - 螺巴比妥酸酯、环戊烷 - 螺巴比妥酸酯、环磷酰胺、环丙烷 - 螺巴比妥酸酯、环丝氨酸、环孢素、赛庚啶、盐酸赛庚啶、阿糖胞苷、胞嘧啶、达卡巴嗪、更生霉素、达那唑、丹蒾醌、丹曲林钠、氨苯砜、达促红素 α 、达罗地平、柔红霉素、地考喹酯、脱氢表雄酮、地拉韦啶、脱甲氯环素、地尼白介素、脱氧皮质酮、去氧米松、地塞米松、右苯丙胺、右氯苯那敏、右芬氟拉明、右丙亚胺、右丙氧芬、海洛因、泛影酸、地西洋、二氮嗪、双氯酚、2,4 - 滴丙酸、双氯芬酸、双香豆素、去羟肌苷、二氟尼柳、洋地黄毒苷、地高辛、二氢可待因、二氢马烯雌酮、甲磺酸二氢麦角胺、双碘羟基喹啉、盐酸地尔硫卓、糠酸二氯尼特、茶苯海明、地莫拉明、二硝托胺、薯蓣皂甙元、盐酸地芬诺酯、联苯、双嘧达莫、地红霉素、丙吡胺、双硫仑、敌草隆、多西他赛、多潘立酮、多奈哌齐、多沙唑嗪、盐酸多沙唑嗪、多柔比星(中性)、盐酸多柔比星、多西环素、丙酸屈他雄酮、氟哌利多、二羟丙茶碱、棘球白素、益康唑、硝酸益康唑、依法韦仑、艾力替新、依那普利、恩莫单抗、依诺昔酮、肾上腺素、表鬼臼毒素衍生物、表柔比星、阿法依泊汀、伊普沙坦(eposartan)、去氢马烯雌酮、马烯雌酮、麦角钙化醇、酒石酸麦角胺、厄洛替尼、红霉素、雌二醇、雌莫司汀、雌三醇、雌酮、依他尼酸、乙胺丁醇、炔己蚁胺、乙硫异烟胺、盐酸普罗吩胺、4 - 氨基苯甲酸乙酯(苯佐卡因)、对羟基苯甲酸乙酯、炔雌醇、依托度酸、依托咪酯、依托泊苷、阿维A酯、依西美坦、非尔氨酯、非洛地平、芬苯达唑、腈苯唑(fenbuconazole)、芬布芬、皮蝇磷、芬氯酸、芬氟拉明、非诺贝特、非诺多巴(fenoldepam)、非诺洛芬钙、苯氧威、拌种咯、芬太尼、芬替康唑、非索非那定、非格司亭、非那雄胺、醋酸氟卡胺、氟尿苷、氟达拉滨、氟康唑、氟康唑、氟胞嘧啶、咯菌腈、氟氢可的松、醋酸氟氢可的松、氟芬那酸、氟阿尼酮(flunarisone)、盐酸氟桂利嗪、氟尼缩松、氟硝西洋、氟可龙、伏草隆、苄、氟尿嘧啶、盐酸氟西汀、氟甲睾酮、癸酸氟哌噻吨、三氟哌噻吨癸酸酯(flupenthixol decanoate)、氟西洋、氟比洛芬、丙酸氟替卡松、氟伐他汀、叶酸、福森普利、磷苯妥英钠、夫罗曲坦、呋塞米、氟维司群、呋喃唑酮、加巴喷丁、G - BHC(林旦)、吉非替尼、吉西他滨、吉非贝齐、吉妥

珠单抗、格拉非宁、格列本脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格鲁米特、格列本脲、三硝酸甘油酯(硝酸甘油)、醋酸戈舍瑞林、格帕沙星、灰黄霉素、愈创甘油醚、醋酸胍那苄、鸟嘌呤、盐酸卤泛群、氟哌啶醇、氢氯噻嗪、庚巴比妥、海洛因、橙皮素、六氯苯、己巴比妥、醋酸组氨瑞林、氢化可的松、氢氟噻嗪、羟基脲、莨菪碱、次黄嘌呤、替伊莫单抗、布洛芬、伊达比星、烯丙丁巴比妥、异环磷酰胺、ihydroequilenin、甲磺酸伊马替尼、亚胺培南、吲达帕胺、茚地那韦、吲哚美辛、吲哚洛芬、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、碘达胺、碘番酸、异菌脲、厄贝沙坦、伊立替康、艾沙康唑、异卡波肼、异康唑、异鸟嘌呤、异烟肼、异丙基巴比妥酸盐、异丙隆、二硝酸异山梨酯、单硝酸异山梨酯、伊拉地平、伊曲康唑、伊曲康唑、伊曲康唑(Itra)、伊维菌素、酮康唑、酮洛芬、酮咯酸、凯林、拉贝洛尔、拉米夫定、拉莫三嗪、毛花苷C、兰索拉唑(lanosprazole)、L-DOPA、来氟米特、来那度胺、来曲唑、亚叶酸、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、左氧氟沙星、利多卡因、利谷隆、赖诺普利、洛美沙星、洛莫司汀、洛哌丁胺、氯雷他定、劳拉西泮、洛美沙星(lorefloxacin)、氯甲西泮、甲磺酸氯沙坦、洛伐他汀、马来酸麦角乙脲、盐酸马普替林、马吲哚、甲苯达唑、盐酸美克洛嗪、甲氯芬那酸、美达西泮、甲地高辛、醋酸甲羟孕酮、甲芬那酸、盐酸甲氟喹、乙酸甲地孕酮、美法仑、溴美喷酯、甲丙氨酯、美普他酚、巯基嘌呤、美沙拉秦、美司钠、美索达嗪、美雌醇、美沙酮、甲喹酮、美索巴莫、美芬妥英、甲氨蝶呤、甲氧沙林、甲琥胺、甲氯噻嗪、哌甲酯、甲基苯巴比妥、对羟基苯甲酸甲酯、甲泼尼龙、甲睾酮、甲乙哌酮、马来酸美西麦角、甲氧氯普胺、美托拉宗、美托洛尔、甲硝唑、盐酸米安色林、咪康唑、咪达唑仑、米非司酮、米格列醇、米诺环素、米诺地尔、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、吗替麦考酚酯、吗茚酮、孟鲁司特、吗啡、盐酸莫西沙星、萘丁美酮、纳多洛尔、纳布啡、萘啶酸、诺龙、并四苯、萘、萘普生、盐酸那拉曲坦、那他霉素、奈拉滨、奈非那韦、奈韦拉平、盐酸尼卡地平、烟酰胺、烟酸、醋硝香豆素、硝苯地平、尼鲁米特、尼莫地平、尼莫唑、尼索地平、硝西泮、呋喃妥因、呋喃西林、尼扎替丁、若莫单抗、炔诺酮、诺氟沙星、炔诺孕酮、盐酸去甲替林、制霉菌素、雌二醇、氧氟沙星、奥氮平、奥美拉唑、奥

莫康唑、盐酸昂丹司琼、奥普瑞白介素、奥硝唑、奥沙利铂、奥沙尼喹、双羟萘酸奥克太尔、奥沙普秦、奥沙米特、奥沙西洋、奥卡西平、奥芬达唑、奥昔康唑、氧烯洛尔、羟布宗、盐酸羟苄利明、紫杉醇、帕利夫明、帕米膦酸盐、对氨基水杨酸、泮托拉唑、甲乙双酮、盐酸帕罗西汀、培加酶、培门冬酶、培非司亭、培美曲塞二钠、青霉胺、季戊四醇四硝酸酯、喷他佐辛(pentazocine)、喷他佐辛、戊巴比妥(pentobarbital)、戊巴比妥(pentobarbitone)、喷司他丁、己酮可可碱、奋乃静、奋乃静匹莫齐特、茛、苯乙酰脲、非那西丁、菲、苯茚二酮、苯巴比妥、苯酚巴比妥、酚酞、酚苄明、盐酸酚苄明、苯氧基甲基青霉素、苯琥胺、保泰松、苯妥英、吲哚洛尔、吡格列酮、哌泊溴烷、吡罗昔康、马来酸苯噻啶、铂化合物、普卡霉素、多烯、多粘菌素B、吡非尔钠、泊沙康唑(Posa)、普拉克索、普拉睾酮、普伐他汀、吡喹酮、哌唑嗪、盐酸哌唑嗪、泼尼松龙、泼尼松、扑米酮、丙巴比妥、丙磺舒、普罗布考、丙卡巴肼、丙氯拉嗪、黄体酮、盐酸氯胍、异丙嗪、丙泊酚、残杀威、普萘洛尔、对羟基苯甲酸丙酯、丙硫氧嘧啶、前列腺素、伪麻黄碱、喋啶-2-甲基-硫醇、喋啶-2-硫醇、喋啶-4-甲基-硫醇、喋啶-4-硫醇、喋啶-7-甲基-硫醇、喋啶-7-硫醇、双羟萘酸噻嘧啶、吡嗪酰胺、茛、吡斯的明、乙胺嘧啶、喹硫平、米帕林、喹那普利、奎尼丁、硫酸奎尼丁、奎宁、硫酸奎宁、雷贝拉唑钠、盐酸雷尼替丁、拉布立酶、雷夫康唑、瑞格列奈、双环辛巴比妥、利血平、维A酸类、利福布汀、利福平、利福喷汀、利美索龙、利培酮、利托那韦、利妥昔单抗、苯甲酸利扎曲普坦、罗非昔布、盐酸罗匹尼罗、罗格列酮、糖精、沙丁胺醇、水杨酰胺、水杨酸、沙奎那韦、沙格司亭、仲丁巴比妥、司可巴比妥、舍他康唑、舍吲哚、盐酸舍曲林、辛伐他汀、西罗莫司、索拉非尼、司帕沙星、螺旋霉素、螺内酯、二氢睾酮、司坦唑醇、司他夫定、己烯雌酚、链佐星、士的宁、硫康唑、硝酸硫康唑、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺、磺胺噻唑、舒林酸、磺胺苯酰(sulphabenzamide)、磺胺醋酰(sulphacetamide)、磺胺嘧啶(sulphadiazine)、磺胺多辛(sulphadoxine)、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑(sulphamerazine)、磺胺甲基异噁唑(sulpha-methoxazole)、磺胺吡啶(sulphapyridine)、柳氮磺吡啶、苯磺唑酮、舒

必利、硫噻嗪、琥珀酸舒马普坦、马来酸舒尼替尼、他克林、他克莫司、他布比妥、柠檬酸他莫昔芬、坦索罗辛(tamulosin)、橘皮素(targretin)、紫杉烷、他扎罗汀、替米沙坦、替马西泮、替莫唑胺、替尼泊苷、替诺昔康、特拉唑嗪、盐酸特拉唑嗪、盐酸特比萘芬、硫酸特布他林、特康唑、特非那定、鞣内酯、鞣酮、四环素、四氢大麻酚、四氧普林、沙利度胺、蒂巴因、可可碱、茶碱、噻苯唑、甲矾霉素、硫鸟嘌呤、硫利达嗪、塞替派、乙苯妥英(thotoin)、胸腺嘧啶、盐酸噻加宾、替勃龙、噻氯匹定、替硝唑、噻康唑、替罗非班、盐酸替扎尼定、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、托卡朋、托吡酯、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲马多、曲妥珠单抗、盐酸曲唑酮、维A酸、曲安西龙、氨苯蝶啶、三唑仑、三唑类、三氟丙嗪、甲氧苄啶、马来酸曲米帕明、苯并菲、曲格列酮、氨丁三醇、托吡卡胺、曲伐沙星、泰巴氨酯、泛癸利酮(辅酶Q10)、十一碳烯酸、尿嘧啶、尿嘧啶氮芥、尿酸、丙戊酸、戊柔比星、缬沙坦、万古霉素、盐酸文拉法辛、氨己烯酸、戊烯比妥、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立康唑、黄嘌呤、扎鲁司特、齐多夫定、齐留通、唑来膦酸盐、唑来膦酸、佐米曲普坦、唑吡坦和佐匹克隆。

- [0107] 抗原(antigen, 缩写Ag)是指能引起抗体生成的物质, 是任何可诱发免疫反应的物质。外来分子可经过B细胞上免疫球蛋白的辨识或经抗原提呈细胞的处理并与主要组织相容性复合体结合成复合物再活化T细胞, 引发连续的免疫反应。
- [0108] 抗原表位又称抗原决定簇, 它可以是由连续序列(蛋白质一级结构)组成或由不连续的蛋白质三维结构组成, 决定抗原性的特殊化学基团。抗原表位大多存在于抗原物质的表面, 有些存在于抗原物质的内部, 须经酶或其他方式处理后才暴露出来。一个天然抗原物质可有多种和多个决定簇。抗原分子越大, 表位的数目越多。
- [0109] 肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA), 是指在肿瘤细胞或正常细胞上存在的抗原分子, 包括: 胚胎性蛋白、糖蛋白抗原、鳞状细胞抗原等, 常用于临床肿瘤的诊断。肿瘤相关抗原并非肿瘤细胞所特有, 正常细胞可微量合成, 而在肿瘤细胞增殖时高度表达, 因此称为“相关抗原”。来源于同一组织类型的肿瘤, 在不同个体中具有相同的肿瘤相关抗原。

- [0110] 病原微生物是指可以侵犯人体，引起感染甚至传染病的微生物，或称病原体。病原体中，以细菌和病毒的危害性最大。病原微生物指朊毒体、真菌、细菌、螺旋体、支原体、立克次体、衣原体、病毒。病原微生物抗原是指来源于病原体，并具有引发免疫反应功能的物质。
- [0111] “脂质包裹或包封”系指提供活性剂或治疗剂(例如核酸(例如，mRNA))的脂质纳米粒子，其具有全包裹、部分包裹或两者中间。在一些实施例中，核酸(例如mRNA)被完全封装在脂质纳米粒子中。
- [0112] 在各种实施方案中，脂质纳米颗粒具有以下的平均直径：约90nm至约600nm、约100nm至约550nm、约150nm至约500nm、约200nm至约400nm、约250nm至约300nm、约200nm至约300nm，并且是基本无毒的。
- [0113] B.辅助性脂质
- [0114] 在本公开内容的一些方面，将含有一种或多种辅助性脂质的组合物与本申请公开的阳离子脂质混合以产生脂质纳米颗粒。在一些实施方案中，将所述阳离子脂质与1、2、3、4或5种不同类型的辅助性脂质混合。考虑可以将阳离子脂质与单一类型的多种不同辅助性脂质混合。在一些实施方案中，所述辅助性脂质包含但不限于磷脂、类固醇或类固醇衍生物、聚合物缀合脂质和修饰的脂质中的一种或多种。
- [0115] “磷脂”包含磷酸酯基团的任何脂质。在一些实施方案中，所述磷脂是含有一个或两个长链C6 - C24烷基或烯基、甘油或鞘氨醇、一个或两个磷酸酯基团和任选的小有机分子的结构。在一些实施方案中，所述小有机分子是氨基酸、糖或氨基取代的烷氧基，诸如胆碱或乙醇胺。在一些实施方案中，所述磷脂是磷脂酰胆碱。在一些实施方案中，所述磷脂是DOPE、DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC或SM。在一些实施方案中，所述磷脂是二硬脂酰基磷脂酰胆碱或二油酰基磷脂酰乙醇胺。
- [0116] “类固醇和类固醇衍生物”包含任何类固醇或类固醇衍生物。如本文中使用的，在一些实施方案中，术语“类固醇”是一类具有四环17碳环状结构的化合物，其可以进一步包含一个或多个取代，所述取代包括烷基、烷氧基、羟基、氧代基、酰基，或在两个或更多个碳原子之间的双键。在一个方面，类固醇的

环结构包含三个稠合的环己基环和稠合的环戊基环。在一些实施方案中，类固醇衍生物包含具有一个或多个非烷基取代的上述环结构。在一些实施方案中，类固醇或类固醇衍生物是甾醇。在本公开内容的一些实施方案中，所述类固醇或类固醇衍生物是胆甾烷或胆甾烷衍生物。如上所述，胆甾烷衍生物包括一个或多个上述环系统的非烷基取代。在一些实施方案中，所述胆甾烷或胆甾烷衍生物是胆甾烯或胆甾烯衍生物或者甾醇或甾醇衍生物。在其它实施方案中，所述胆甾烷或胆甾烷衍生物是胆甾烯(cholestene)和甾醇或其衍生物。

[0117] “聚合物缀合脂质”是指抑制脂质纳米颗粒聚集或提高脂质纳米颗粒稳定性或改变免疫反应或改变在体内的循环时间的脂质。所述聚合物缀合脂质包含，但不限于聚乙二醇缀合脂质、聚乳酸缀合脂质、聚酰胺缀合脂质、阳离子聚合物缀合脂质、聚肌氨酸(pSar)缀合脂质、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)缀合脂质、聚氨基酸缀合脂质、多肽缀合脂质、聚类肽缀合脂质或其混合物。在一些实施方案中，所述“聚乙二醇缀合脂质”，是指已连接有PEG基团的任何脂质。在一些实施方案中，所述PEG脂质是甘油二酯，其也包含与甘油基团连接的PEG链。在其它实施方案中，所述PEG脂质是含有用PEG链与接头基团连接的一个或多个C6 - C24长链烷基或烯基或C6 - C24脂肪酸基团的化合物。PEG脂质的一些非限制性例子包括PEG修饰的磷脂酰乙醇胺和磷脂酸、PEG缀合的神经酰胺、PEG修饰的二烷基胺和PEG修饰的1,2 - 二酰氧基丙烷 - 3 - 胺、PEG修饰的二酰基甘油和二烷基甘油。在一些实施方案中，PEG修饰的二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺或PEG修饰的二肉豆蔻酰基 - sn - 甘油。在一些实施方案中，通过脂质的PEG组分的分子量来测量PEG修饰。在一些实施方案中，所述用于修饰的PEG的分子量是约100至约 15,000。在一些实施方案中，所述分子量是约200至约500、约400至约5000、约500至约3000、或约1200至约3000。用于修饰的PEG的分子量是约100、200、400、500、600、800、1000、1250、1500、1750、2000、2250、2500、2750、3000、3500、4000、4500、5000、6000、7000、8000、9000、10000、12500至约15000。“修饰的脂质”包含小分子化合物，维生素，碳水化合物，肽，蛋白质，核酸，脂多糖，无机物分子或颗粒，金属离子或颗粒及上述物质的组合修饰的脂质。

[0118] 英文缩略词列表

缩写	英文名	中文名
siRNA	small interference RNA	小干扰核酸
saRNA	small activating RNA	小激活核酸
samRNA	self-amplifying mRNA	自复制型信使核糖核酸
miRNA	microRNA	微小核酸
aiRNA	asymmetric interfering RNA	不对称干扰核酸
dsRNA	Dicer-substrate RNA	Dicer 酶底物核酸
shRNA	small hairpin RNA	小发夹核酸
DOTAP	1,2-dioleoyloxy-3-trimethylammonium propane chloride	氯化 N-[1-(2,3-二油酰氧基)丙基]-N,N,N-三甲基铵
DOTMA	N-[1-(2,3-dioleoyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride	氯化 N-[1-(2,3-二油基氧基)丙基]-N,N,N-三甲基铵
DSTAP	1,2-stearoyl-3-trimethylammonium-propane	1,2-硬脂酰-3-丙烷三甲基铵
DMTAP	1,2-dimyristoyl-3-trimethylammonium-propane	1,2-二甲基-3-三甲基铵-丙烷
DDA	dimethyldioctadecylammonium	二甲基十八烷基铵
DOBAQ	N-(4-carboxybenzyl)-N,Ndimethyl-2,3-bis (oleoyloxy)propan-1-aminium	N-（4-羧苄基）-N，二甲基-2,3-双（油酰氧基）丙烷-1-胺
MC3	4-(dimethylamino)-butanoic	4-（N,N-二甲基氨基）丁酸

	acid, (10Z,13Z)-1-(9Z,12Z)-9,12-octadecadien-1-yl-10,13-nonadecadien-1-yl ester	(二亚油基) 甲酯
SM	sphingomyelin	鞘磷脂
SM-102	8-[(2-hydroxyethyl)[6-oxo-6-(undecyloxy)hexyl]amino]-octanoic acid, 1-octylnonyl ester	十七烷-9-基-8-((2-羟乙基)(6-氧代-6-((十一烷氧基)己基)氨基)辛酸酯)
ALC-0315	2-hexyl-decanoic acid, 1,1'-[[[(4-hydroxybutyl)imino]di-6,1-hexanediyl] ester	((4-羟基丁基)氮杂二烷基)双(己烷-6,1-二基)双(2-己基癸酸酯)
Lipid 5	8-[(2-hydroxyethyl)[8-(nonyloxy)-8-oxooctyl]amino]-octanoic acid, 1-octylnonyl ester	8-[(2-羟乙基)[8-(壬氧基)-8-氧辛基]氨基]-辛酸, 1-辛基壬酯
A6	di(dec-3-yn-1-yl) 9-((4-(dimethylamino)butanoyl)oxy)heptadecanedioate	二(3-炔基-1-基) 9-(4-(二甲氨基)丁酰基)氧基)十七烷二酸二酯
DC-chol	3-β-[N-(N',N'-dimethylaminoethane)-carbamoyl]cholesterol	3-β-[N-(N',N'-二甲氨基乙烷)-氮甲酰]胆固醇
C12-200	1,1'-((2-(4-(2-((2-bis(2-hydroxydodecyl)amino)ethyl)(2-hydroxydodecyl)amino)ethyl)piperazin-1-yl)ethyl)azanediyl)bis(dodecan-2-ol)	1,1'-((2-(4-(2-((2-(2-羟基十二烷基)氨基)乙基)(2-羟基十二烷基)氨基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮杂二烷基)双(十二烷-2-醇)
CKK-E12	3,6-bis(4-(bis(2-hydroxydodecyl)amino)butyl)piperazine-2,5-dione	3,6-双(4-(双(2-羟基十二烷基)氨基)丁基)哌嗪-2,5-二酮
5A2-SC8	1,19-Bis[2-[2-methyl-3-(octylthio)-1-oxopropoxy]ethyl]	1,19-二[2-[2-甲基-3-(辛基硫基)-1-氧丙氧基]乙

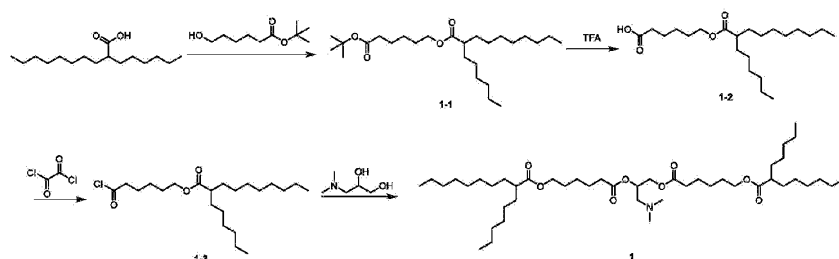
	4,10,16-tris[3-[2-[2-methyl-3-(octylthio)-1-oxopropoxy]ethoxy]-3-oxopropyl]-4,7,10,13,16-pentazanonadecanedioate	基]4,10,16-三[3-[2-[2-甲基-3-(辛基硫基)-1-氧丙氧基]乙氧基]-3-氧丙基]-4,7,10,13,16-五氮杂壬二酸
G0-C14	N-[2-[Bis(2-hydroxytetradecyl)amino]ethyl]-16-hydroxy-14-(2-hydroxytetradecyl)-4,7-bis[3-[2-[(2-hydroxytetradecyl)amino]ethyl]amino]-3-oxopropyl]-10-oxo-4,7,11,14-tetraazaoctacosanamide	N-[2-[双(2-羟基十四烷基)氨基]乙基]-16-羟基-14-(2-羟基十四烷基)-4,7-双[3-[2-[(2-羟基十四烷基)氨基]乙基]氨基]-3-氧丙基]-10-氧代-4,7,11,14-四氮杂二十八烷酰胺
OF-2	3,6-Bis[4-[bis[(9Z,12Z)-2-hydroxy-9,12-octadecadien-1-yl]amino]butyl]-2,5-piperazinedione	3,6-双[4-[双[(9Z,12Z)-2-羟基-9,12-十八二烯-1-基]氨基]丁基]-2,5-哌嗪二酮
OF-Deg-Lin	9,12-Octadecadienoic acid (9Z,12Z)-, 1,1',1'',1''',1''',1''',[(3,6-dioxo-2,5-piperazinediyl)bis(4,1-butanediyl)nitridodi-2,1-ethanediyl]] ester	9,12-十八碳二烯酸(9Z,12Z)-, 1,1',1'',1''',1''',1''',[(3,6-二氧基-2,5-哌嗪二基)双(4,1-丁二酰亚硝-2,1-乙二基)]酯
92-O17S	bis(2-(tetradecylthio)ethyl)3,3'-((3-(1H-imidazol-1-yl)propyl)azanediyl)dipropionate	双(2-(十四烷基硫代)乙基)3,3'-((3-(1H-咪唑-1-基)丙基)氮杂二酰基)二丙酸盐
OF-C4-Deg-Lin	2-[4-[5-[4-[bis[2-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoyl]oxyethyl]amino]butyl]-3,6-dioxopiperazin-2-yl]butyl]-2-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoyl]oxyethyl]amino]ethyl (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoate	2-[4-[5-[4-[2-[(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基]氧乙基]氨基]丁基]-3,6-二氧哌嗪-2-基]丁基]-2-[(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基]氧乙基]氨基]乙基(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸酯

A18-iso5-2DC18	ethyl 1-(3-(2-ethylpiperidin-1-yl)propyl)-5,5-di((Z)-heptadec-8-en-1-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazole-2-carboxylate	乙基 1- (3- (2-乙基哌啶-1-基) 丙基) -5,5-二 ((Z) -庚烷-8-烯-1-基) -2,5-二氢-1H-咪唑-2-羧酸酯
TT3	N1,N3,N5-tris(3-(didodecylamino)propyl)benzene-1,3,5-tricarboxamide	N1, N3, N5 三 (3- (二十二烷基氨基) 丙基) 苯-1,3,5-三甲酰胺
FTT5	hexa(octan-4-yl) 9,9',9'',9''',9''''-((((benzene-1,3,5-tricarbonyl)tris(azanediyl))tris(propane-3,1-diyl))tris(azanetriyl))hexanonanoate	六 (辛-4-基) 9,9', 9'', 9''', 9''''- ((((苯-1,3,5-三羰基) 三 (氮杂二烯基)) 三 (丙烷-3,1-二基)) 三 (氮杂三烯基) 己酸酯
BAMEA-O16B	bis(2-(dodecyldisulfaneyl)ethyl) 3,3'-((3-methyl-9-oxo-10-oxa-13,14-dithia-3,6-diazahecosyl)azanediyl)dipropionate	双 (2- (十二烷基二磺酰基) 乙基) 3,3' - (3-甲基-9-氧代-10-氧代-13,14-二噻-3,6-二氮杂己基) 氮杂二酰基) 二丙酸盐
Vc-Lipid	(S)-2-((R)-3,4-bis(benzyloxy)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-hydroxyethyl 6-((3-(didodecylamino)propyl)(dodecylamino)hexanoate	(S) -2- (R) -3,4-双 (苄氧基) -5-氧基-2,5-二氧呋喃-2-基) -2-羟乙基 6- (3- (十二烷基氨基) 丙基) (十二烷基) 氨基) 己酸酯
C14-4	1,1'-((2-(2-(4-(2-(2-(bis(2-hydroxytetradecyl)amino)ethoxy)ethyl)(2-hydroxytetradecyl)amino)ethyl)piperazin-1-yl)ethoxy)ethyl)azanediyl)bis(tetradecan-2-ol)	1,1'-((2-(2-(4-(2-(2-(双 (2-羟基十四烷基) 氨基) 乙氧基) 乙基) (2-羟基十四烷基) 氨基) 乙基) 哌嗪-1-基) 乙氧基) 乙基) 氮杂二基) 双 (十四烷-2-醇)
Lipid 14	((2-((4-(dimethylamino)butanoyl)oxy)ethyl)azanediyl)bis(octane-	((2- ((4- (二甲氨基) 丁酰基) 氧基) 乙基) 氮杂二

	8,1-diyl) bis(2-hexyldecanoate)	烯基) 双 (辛烷-8,1-二基) 双 (2-癸酸己酯)
4A3-Cit	2-[3-[3-[3-[bis[3-[2-[3-(3,7-dimethyloct-6-enylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]oxyethoxy]-3-oxopropyl]amino]propyl-methylamino]propyl-[3-[2-[3-(3,7-dimethyloct-6-enylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]oxyethoxy]-3-oxopropyl]amino]propanoyloxy]ethyl 3-(3,7-dimethyloct-6-enylsulfanyl)-2-methylpropanoate	2-[3-[3-[3-[双 [3-[2-[3-(3,7-二甲基辛基-6-烯基硫烷基)-2-甲基丙酰基]氧乙氧基]-3-氧代丙基]氨基]丙基-甲氨基]丙基-[3-[2-[3-(3,7-二甲基辛基-6-烯基硫烷基)-2-甲基丙酰基]氧乙氧基]-3-氧代丙基]氨基]丙酰氧基]乙基 3-(3,7-二甲基辛基-6-烯基硫烷基)-2-甲基丙酸酯
ssPalmO-Phe	[4-[2-[2-[1-[2-[2-[4-[2-[2-[4-[(Z)-octadec-9-enoyl]oxyphenyl]acetate]oxyethyl]piperidin-1-yl]ethyl disulfanyl]ethyl]piperidin-4-yl]ethoxy]-2-oxoethyl]phenyl] (Z)-octadec-9-enoate	[4-[2-[2-[1-[2-[2-[4-[2-[2-[4-[(Z)-十八碳-9-烯基]氧苯基]乙酰基]氧乙基]哌啶-1-基]乙基二硫基]乙基]哌啶-4-基]乙氧基]-2-氧乙基]苯基] (Z)-十八碳-9-烯酸盐
DOPE	1,2-diolsn-glycero-3-phosphoethanolamine	1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺
DSPC	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱
DPPC	1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱
DMPC	1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱
DOPC	1,2-diolsn-glycero-3-phosphocholine	1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱
POPC	1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1-棕榈酰基-2-油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱

ALC-0159	2-[(Polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide	甲氧基聚乙二醇双十四烷基乙酰胺
PEG-DMG	1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol	甲氧基聚乙二醇二肉豆蔻酰甘油
PEG-DSPE	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-Poly (ethylene glycol)	二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇
GOLD	Guided On-Target Lipid Delivery	靶向脂质递送系统
ASO	Antisense oligonucleotide	反义核酸
Agomir	Agonist microRNA	微小核酸激动剂
Antagomir	Antagonist microRNA	微小核酸拮抗剂
pSar	Poly sarcosinylated	聚肌氨酸缀合的
PLGA	Poly lactic-co-glycolic acid	聚乳酸-羟基乙酸共聚物
circRNA	Circular RNA	环状核糖核酸
tRNA	Transfer RNA	转运核糖核酸
cDNA	Complementary DNA	互补脱氧核糖核酸
pDNA	Plasmid DNA	质粒脱氧核糖核酸

- [0119] 为了更加清楚地描述本申请的目的、特征以及优势，以下将结合附图和具体实施方式对本申请进行详细描述，但下文详细描述的本申请的实施方式，仅仅是为了对本申请的内容进行举例说明，并不对本申请构成任何限定。
- [0120] 以下实施例中，TMF1 ~ 54是指使用实施例1制备的化合物作为阳离子脂质与其他组分形成的脂质纳米颗粒，对其包封的mRNA没有限制。
- [0121] ALC-0315作为对照，使用现有ALC-0315标准处方包封mRNA形成的脂质纳米颗粒。DODAP作为对照，脂质纳米颗粒的制备参考TMF2的制备方法，其中的脂质组成按照表3中列举的GOLD脂质和辅助性脂质进行替换。
- [0122] 实施例1化合物合成
- [0123] 化合物1合成方法如下：



[0124] 步骤1：化合物1-1的合成

[0125] 250mL烧瓶中加入DMAP(2.5g, 20.1mmol), DCC(4.1g, 20.1mmol), DCM(50mL), 搅拌澄清, 加入2-己基癸酸(5.13g, 20.1mmol), 室温搅拌30分钟, 然后一次性加入6-羟基己酸叔丁酯(3.6g, 19.1mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%正庚烷/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液用15mL水及15mL饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约9.3g。使用Flash柱纯化(80g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 300mL的正庚烷; 300mL 10%DCM+90%的正庚烷; 300mL 20%DCM+60%的正庚烷)分离得到纯的产品(1-1)7g, 收率86%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.05(m, 2H), 2.31–2.26(m, 3H), 1.67–1.18(m, 39H), 0.88–0.85(m, 6H).

[0126] 步骤2：化合物1-2的合成

[0127] 50mL烧瓶中加入1-1(600mg, 9.7mmol)溶解在DCM(12mL)中, 加入TFA(4mL)。室温搅拌2h后, TLC(0.5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩反应液, 然后加入MTBE(20mL)溶解, 然后用10% NaHCO_3 溶液调pH=8~9、1M稀盐酸调pH=1~2, 搅拌20min, 分层, 水相用20ml MTBE萃取, 有机相合并, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗品620mg。使用Flash柱纯化(10g硅胶, 用50mL DCM上柱; 流动相分别为: 100mL的DCM; 100mL 1%MeOH+99%的DCM; 100mL 2%MeOH+98%的DCM; 100mL 3%MeOH+97%的DCM; 100mL 4%MeOH+96%的DCM)分离得到纯的产品(1-2)410mg, 收率78%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.09–4.05(m, 2H), 2.38–2.28(m, 3H), 1.71–1.20(m, 30H), 0.89–0.85(m, 6H).

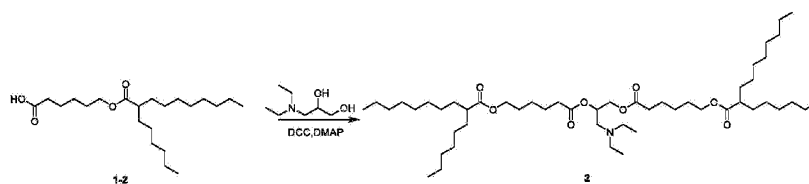
[0128] 步骤3：化合物1-3的合成

[0129] 25mL烧瓶中加入1-2(240mg, 0.65mmol)溶解在DCM(3mL)中, 加入DMF(10 μ L)。冰盐浴冷却至0-5°C, 反应液保温在0-5°C, 溶液中缓慢滴加草酰氯(98.6mg, 0.78mmol), 保温搅拌3h。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩干反应液, 得到粗产品1-3约220mg。收率87%。直接投下一步。

[0130] 步骤4: 化合物1的合成

[0131] 25mL烧瓶中加入3-二甲胺基-1,2-丙二醇(30.6mg, 0.26mmol), N,N-二异丙基乙胺(99.7mg, 0.77mmol)和THF(2ml), 冰浴冷却反应液至0-5°C, 向反应液中滴加1-3(220mg, 0.57mmol)的THF(2mL)溶液, 滴加完室温搅拌过夜。TLC(0.5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 加入2mL水淬灭反应液, 然后用EtOAc(10mL)萃取2次, 合并有机相, 用5mL饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约170mg。使用Flash柱纯化(8g硅胶, 用50mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 50mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 50mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 50mL 3% EtOAc+96%的正庚烷; 50mL 4% EtOAc+96%的正庚烷)分离得到纯的化合物1 40mg, 收率86%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.22-5.18(m, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.10-4.04(m, 5H), 2.49-2.43(m, 2H), 2.35-2.27(m, 12H), 1.69-1.25(m, 54H), 0.89-0.85(m, 12H).

[0132] 化合物2合成方法如下:

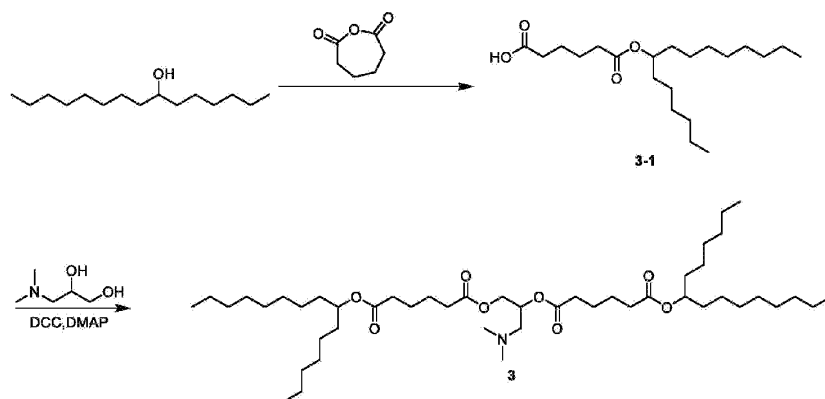


[0133] 步骤1: 化合物2的合成

[0134] 250mL烧瓶中加入DMAP(278.4mg, 1.35mmol), DCC(37.5mg, 0.31mmol), DCM(50mL), 搅拌澄清, 加入1-2(500mg, 1.35mmol), 室温搅拌30min, 然后加入3-二甲胺基-1,2-丙二醇(90.3mg, 0.61mmol), 室温搅拌5h。TLC(10% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完成后, 过滤反应液除去固体, 滤液分

别用15mL水和15mL饱和食盐水洗，分液，有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(8g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷；500mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品350mg，收率71%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.13–5.09(m, 1H), 4.38–4.34(m, 1H), 4.14–4.04(m, 5H), 2.59–2.47(m, 6H), 2.33–2.26(m, 6H), 1.69–1.53(m, 13H), 1.46–1.36(m, 9H), 1.33–1.24(m, 43H), 0.99(t, $J=8\text{Hz}$, 6H), 0.87(t, $J=4\text{Hz}$, 12H).

[0135] 化合物3合成方法如下：



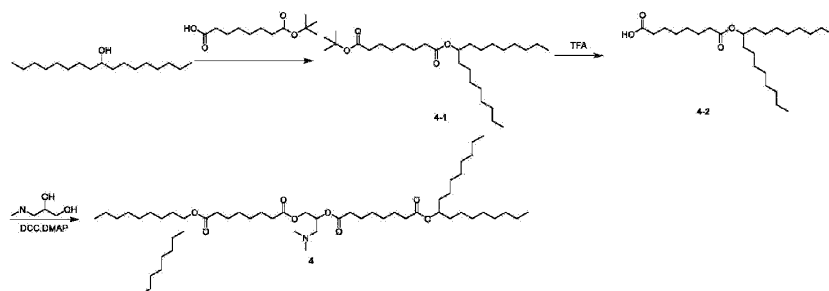
[0136] 步骤1：化合物3-1的合成

[0137] 100mL烧瓶中加入十五烷-7-醇(1.9g, 8.32mmol)，DMAP(1.02g, 8.32mmol)，DCM(19mL)，搅拌澄清，加入己二酸酐(1.6g, 12.5mmol)，室温搅拌2h。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完成后，反应液分别用5mL水和5mL饱和食盐水洗，分液，有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约3.1g。使用Flash柱纯化(60g硅胶，用200mL正庚烷上柱；流动相分别为：300mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；300mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；300mL 5% EtOAc+95%的正庚烷；1000mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品1.2g，收率40%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.89–4.85(m, 1H), 2.41–2.29(m, 4H), 1.72–1.63(m, 4H), 1.52–1.48(m, 4H), 1.32–1.25(m, 20H), 0.87(t, $J=4\text{Hz}$, 6H).

[0138] 步骤2: 化合物3的合成

[0139] 250mL烧瓶中加入DMAP(39mg, 0.32mmol), DCC(289mg, 1.4mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入3-1(500mg, 1.4mmol), 室温搅拌30min, 然后加入3-二甲胺基-1,2-丙二醇(76mg, 0.64mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完成后, 过滤反应液除去固体, 滤液分别用5mL水和5mL饱和食盐水洗, 分液, 有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(10g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3%EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品320mg, 收率63%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.23–5.18(m, 1H), 4.89–4.82(m, 2H), 4.38–4.35(m, 1H), 4.11–4.06(m, 1H), 2.49(s, 1H), 2.37–2.28(m, 14H), 1.70–1.92(m, 9H), 1.52–1.48(m, 9H), 0.87(t, J = 4Hz, 12H).

[0140] 化合物4合成方法如下:



[0141] 步骤1: 化合物4-1的合成

[0142] 50mL烧瓶中加入DMAP(500.2mg, 4.1mmol), DCC(1.69g, 8.2mmol), DCM(20mL), 搅拌澄清, 加入8-(叔丁氧基)-8-氧代辛酸(1.9g, 8.2mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入9-十七醇(2.1g, 8.2mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液用5mL水和5mL饱和食盐水洗, 分液, 有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约3.2g。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 用200mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 200mL 0.5%EtOAc+99.5%的正庚烷;

200mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；1000mL 2% EtOAc+98%的正庚烷)分离得到纯的产品2.1g，收率55%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 4.89–4.82(m, 1H), 2.27(t, J = 8Hz, 2H), 2.19(t, J = 8Hz, 2H), 1.64–1.47(m, 8H), 1.43(s, 9H), 1.36–1.25(m, 28H), 0.87(t, J = 4Hz, 6H).

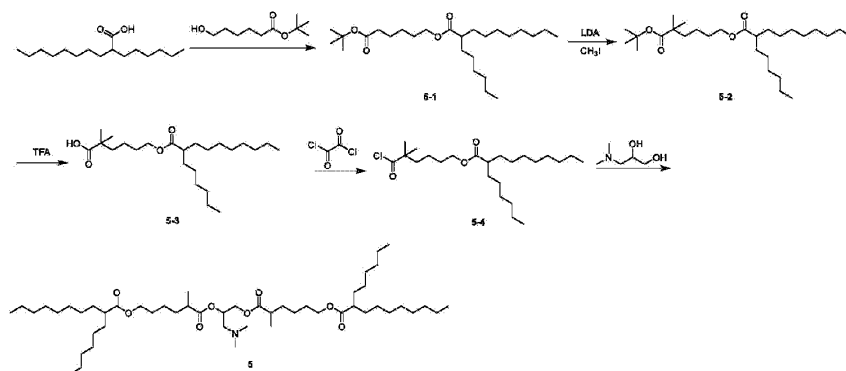
[0143] 步骤2: 化合物4-2的合成

[0144] 100mL烧瓶中加入4-1(1.2g, 2.56mmol)溶解在DCM(8mL)中，加入TFA(4mL)。室温搅拌2h后，TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，浓缩反应液，然后加入MTBE(20mL)溶解，然后用10% NaHCO₃溶液调pH=8~9、1M稀盐酸调pH=1~2，搅拌20min，分层，水相用50mL MTBE萃取，有机相合并，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗品1.5g。使用Flash柱纯化(100g硅胶，用50mL正庚烷上柱；流动相分别为：300mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；200mL 1.5% EtOAc+98.5%的正庚烷；1000mL 2% EtOAc+98%的正庚烷)分离得到纯的产品800mg，收率80%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 4.89–4.83(m, 1H), 2.34(t, J = 8Hz, 2H), 2.28(t, J = 8Hz, 2H), 1.67–1.59(m, 4H), 1.52–1.47(m, 4H), 1.40–1.32(m, 4H), 1.31–1.19(m, 24H), 0.87(t, J = 8Hz, 6H).

[0145] 步骤3: 化合物4的合成

[0146] 25mL烧瓶中加入DMAP(250mg, 1.21mmol)，DCC(33.6mg, 0.28mmol)，DCM(5mL)，搅拌澄清，加入4-2(500mg, 1.21mmol)，室温搅拌30min，然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(65.6mg, 0.55mmol)，室温搅拌5h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，过滤反应液除去固体，滤液用10mL水和10mL饱和食盐水洗，分液，有机相用无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约540mg。使用Flash柱纯化(10g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷；100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷；100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷；300mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg，收率40%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.21–5.19(m, 1H), 4.88–4.82(m, 2H), 4.37–4.33(m, 1H), 4.10–4.06(m, 1H), 2

[0147] 化合物5合成方法如下:



[0151] 50mL烧瓶中加入1mL四氢呋喃，液氮冷却至-60℃，缓慢滴加LDA (1.4mL, 2.6mmol)，滴加完搅拌20min，控温-60℃以下滴加5-1(800mg, 1.7mmol)和四氢呋喃(6mL)的混合液，滴加完搅拌2h；控温-60℃以下滴加碘甲烷(2.4g, 17.1mmol)和四氢呋喃(2mL)的混合液，滴加完搅拌2h。TLC(10%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，溶液用饱和氯化铵水溶液5mL淬灭反应，分液，用EtOAc(20mL×2)萃取，合并有机相，然后用5mL饱和食盐水洗，有机相用无水Na₂SO₄干燥，浓缩干，得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(25g硅胶，用200mL正庚烷上柱；流动相分别为：(200mL正庚烷；200mL 1%EtOAc

+99%的正庚烷；500mL3%EtOAc+97%的正庚烷)分离得到纯的产品510mg，收率62%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.07–4.01(m,2H),2.33–2.26(m,1H),1.69–1.49(m,6H),1.44(s,9H),1.42–1.34(m,5H),1.29–1.25(m,20H),1.11–1.09(m,6H),0.89–0.85(m,6H).

[0152] 步骤3: 化合物5-3的合成

[0153] 25mL烧瓶中加入5-2(500mg, 1.01mmol)溶解在DCM(4mL)中，加入TFA(2mL)。室温搅拌2h后，TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，浓缩反应液，然后加入MTBE(20mL)溶解，然后用10%NaHCO₃溶液调pH=8~9、1M稀盐酸调pH=1~2，搅拌20min，分层，水相用50mLMTBE萃取，有机相合并，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗品400mg。使用Flash柱纯化(8g硅胶，用50mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL5%EtOAc+95%的正庚烷；300mL10%EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品280mg，收率63%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.13–4.03(m,5H),2.50–2.42(m,2H),2.04(s,1H),1.77–1.55(m,12H),1.51–1.33(m,12H),1.30–1.24(m,40H),1.19–1.18(m,6H),1.09(s,6H),0.87(t,J=8Hz,12H)

[0154] 步骤4: 化合物5-4的合成

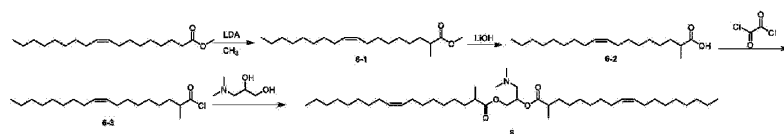
[0155] 25mL烧瓶中加入5-3(280mg, 0.7mmol)溶解在DCM(3mL)中，加入DMF(10μL)。冰盐浴冷却反应液0–5℃，溶液中缓慢滴加草酰氯(177mg, 1.4mmol)，保温搅拌2h。TLC(10%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，浓缩干反应液，得到粗产品约265mg。收率90%。直接投下一步。

[0156] 步骤5: 化合物5的合成

[0157] 25mL烧瓶中加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(34.4mg, 0.29mmol)，N,N-二异丙基乙胺(112mg, 0.87mmol)和THF(3mL)，冰浴冷却反应液至0–5℃，向反应液中滴加5-4(265mg, 0.64mmol)溶解在THF(2mL)中，滴加完室温搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，加入2mL水淬灭反应液，然后用EtOAc(10mL×2)萃取，合并有机相，用5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约130mg。使用Flash柱纯化(8g

硅胶, 用50mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3%EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品5, 60mg, 收率24%。¹
¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.21(s,1H),4.43-4.34(m,1H),4.14-3.98(m,5H),2.49-2.40(m,4H),2.29(s,6H),1.63-1.55(m,12H),1.44-1.33(m,12H),1.31-1.25(m,40H),1.15-1.13(m,6H),0.87(t,J=8Hz,12H).

[0158] 化合物6合成方法如下:



[0159] 步骤1: 化合物6-1的合成

[0160] 500mL烧瓶中加入10mL四氢呋喃, 液氮冷却至-60℃, 缓慢滴加LDA(34mL, 68mmol), 滴加完搅拌20min, 控温-60℃以下滴加油酸甲酯(10g, 33.8mmol)和四氢呋喃(90ml)的混合液, 滴加完搅拌2h; 控温-60℃以下滴加碘甲烷(48.0g, 338mmol)和四氢呋喃(10mL)的混合液, 滴加完搅拌2h。TLC(正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 溶液用饱和氯化铵水溶液50mL淬灭反应, 分液, 用EtOAc(200mL)萃取2次, 合并有机相, 然后用30mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 浓缩干, 得到粗产品约12g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用200mL正庚烷上柱; 流动相分别为: (2000mL0.1%EtOAc+99.9%的正庚烷)分离得到纯的产品(化合物2-1)8.1g, 收率76.1%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.36-5.33(m,2H),3.65(d,J=4Hz,3H),2.46-2.40(m,1H),2.04-1.98(m,4H),1.68-1.17(m,22H),1.15(d,J=4Hz,3H),0.88(t,J=12Hz,3H).

[0161] 步骤2: 化合物6-2的合成

[0162] 500mL烧瓶中加入一水合氢氧化锂(10.8g, 257.6mmol)和水(80mL), 加入6-1(8g, 25.7mmol)和THF(240ml)的混合液。加热至60℃, 并保温搅拌6h后, 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩除去反应液中的THF, 用稀盐酸调pH=1~2, 用EtOAc(200mL)萃取2次, 合并有机

相,然后用30mL饱和食盐水洗,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩有机相,得到粗产品约7.2g。使用Flash柱纯化(80g硅胶,用300mL正庚烷上柱;流动相分别为:500mL 1%EtOAc+99%的正庚烷;300mL 1.5%EtOAc+98.5%的正庚烷;1000mL 2%EtOAc+98%的正庚烷)分离得到纯的产品(化合物2-2)4.7g,收率62%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.39–5.30(m,2H),4.15–4.09(m,1H),2.48–2.43(m,1H),2.04–1.98(m,4H),1.69–1.22(m,22H),1.18–1.17(m,3H),0.88(t, $J=12\text{Hz}$,3H).

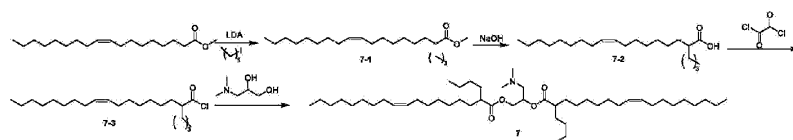
[0163] 步骤3: 化合物6-3的合成

[0164] 50mL烧瓶中加入反应产物6-2(500mg, 1.69mmol)溶解在DCM(3mL)中,加入DMF(0.7mg, 0.01mmol)。冰浴冷却至 0°C ,保温在 $0-10^\circ\text{C}$,滴加草酰氯(256.8mg, 2.02mmol)。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后,浓缩干反应液,得到粗产品(2-3)约530mg,直接投下一步。

[0165] 步骤4: 化合物6的合成

[0166] 50mL烧瓶中加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(91.2mg, 0.76mmol), DIPEA(296.6mg, 2.3mmol)和THF(2mL),冰盐浴冷却反应液至 -5°C ,滴加6-3(530mg, 1.69mmol)的THF(3mL)溶液。滴加完室温搅拌2h后, TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后,加甲醇(1mL)淬灭反应,然后加入水10mL稀释,分液,水相用EtOAc(50ml)萃取2次,合并有机相,然后用5mL饱和食盐水洗,无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩干,得到粗产品约0.7g。使用Flash柱纯化10g硅胶,用100mL正庚烷上柱;流动相分别为:(500mL 0.1%EtOAc+99.9%的正庚烷)分离得到纯的产品(化合物6)300mg,两步总收率26%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.35–5.32(m,4H),5.20–5.18(m,1H),4.39–4.36(m,1H),4.11–4.08(m,1H),2.46–2.39(m,4H),2.26(s,6H),2.03–1.98(m,8H),1.67–1.62(m,2H),1.43–1.25(m,30H),1.13(d, $J=8\text{Hz}$,6H),0.88(t, $J=12\text{Hz}$,6H).

[0167] 化合物7合成方法如下:

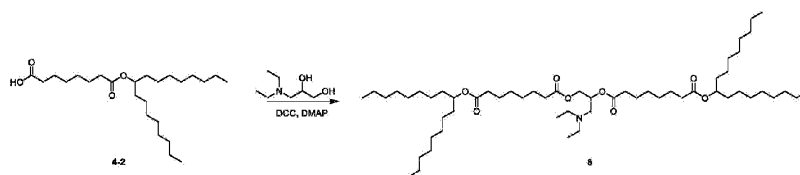


[0168] 步骤1: 化合物7-1的合成

- [0169] 50mL烧瓶中加入5mL四氢呋喃，液氮冷却至 -60°C ，缓慢滴加LDA (5.1mL, 10.1mmol)，滴加完毕，搅拌20min，控温 -60°C 以下滴加油酸甲酯 (1.5g, 5.06mmol)和四氢呋喃(10ml)的混合液，滴加完毕，搅拌2h；控温 -60°C 以下滴加碘丁烷(9.3g, 50.6mmol)和四氢呋喃(5mL)的混合液，滴加完搅拌2h。TLC(5%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完成后，反应液用饱和氯化铵水溶液5mL淬灭，分液，用EtOAc(20mL $\times$ 2)萃取，合并有机相，然后用5mL饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩干，得到粗产品约1.2g。使用Flash柱纯化(25g硅胶，用200mL正庚烷上柱；流动相分别为：500mL正庚烷，分离得到纯的产品(化合物7-1)850mg，收率47.6%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.38–5.32(m,2H),3.66–3.64(m,3H),2.36–2.27(m,1H),2.03–1.98(m,4H),1.65–1.08(m,38H),0.91–0.86(m,9H).
- [0170] 步骤2: 化合物7-2的合成
- [0171] 50mL烧瓶中加入甲醇3mL，THF1.5mL，1mL氢氧化钠(8M/L)，加入7-1(600mg, 1.7mmol)。加热至 70°C ，保温搅拌16h。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完成后，浓缩除去反应液中的溶剂，加水稀释，用稀盐酸调 $\text{pH}=1\sim 2$ ，用DCM(20mL $\times$ 2)萃取，合并有机相，然后用3mL饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶，用300mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL1.5%EtOAc+98.5%的正庚烷；100mL2%EtOAc+98%的正庚烷；300mL5%EtOAc+95%的正庚烷)分离得到纯的产品340mg，收率59%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.37–5.33(m,2H),2.37–2.30(m,1H),2.03–1.99(m,4H),1.65–1.58(m,2H),1.52–1.42(m,3H),1.37–1.22(m,26H),0.91–0.86(m,6H).
- [0172] 步骤3: 化合物7-3的合成
- [0173] 25mL烧瓶中加入7-2(340mg, 1.0mmol)溶解在DCM(5mL)中，加入DMF(10 μL)。冰盐浴冷却反应液至 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ ，溶液中缓慢滴加草酰氯(152.9mg, 1.2mmol)，保温搅拌3h。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完成后，浓缩干反应液，得到粗产品约357mg。收率100%。直接投下一步。
- [0174] 步骤4: 化合物7的合成

[0175] 25mL烧瓶中加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(54mg, 0.45mmol), N,N-二异丙基乙胺(175.7mg, 1.36mmol)THF(2mL), 冰浴冷却反应液至0-5℃, 向反应液中滴加7-3(357mg, 1.0mmol)的THF(2mL)溶液, 滴加完室温搅拌过夜。TLC(0.5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完成后, 加入2mL水淬灭反应液, 然后用EtOAc(10mL×2)萃取, 合并有机相, 用5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约180mg。使用Flash柱纯化(8g硅胶, 用50mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 50mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2% EtOAc+98%的正庚烷)分离得到纯的产品7, 100mg, 收率29%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.35-5.32(m, 4H), 5.21-5.19(m, 1H), 4.42-4.37(m, 1H), 4.10-4.05(m, 1H), 2.46(s, 2H), 2.34-2.28(m, 7H), 2.03-1.98(m, 8H), 1.62-1.54(m, 4H), 1.47-1.41(m, 6H), 1.37-1.22(m, 58H), 0.90-0.86(t, J=8Hz, 12H).

[0176] 化合物8的合成

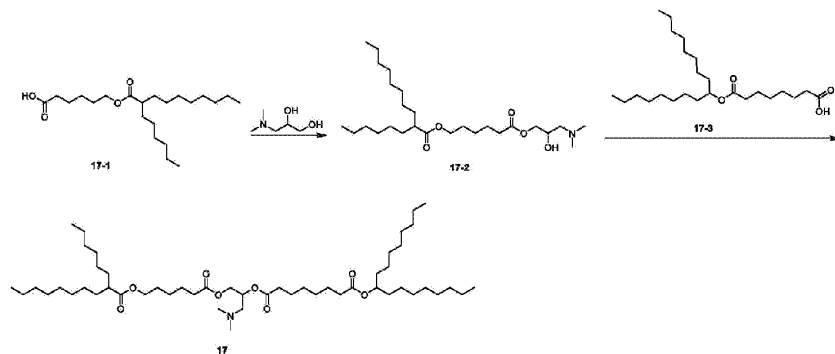


[0177] 步骤1: 化合物8的合成

[0178] 25mL烧瓶中加入DMAP(250mg, 1.21mmol), DCC(33.6mg, 0.28mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入4-2(500mg, 1.21mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(80.1mg, 0.55mmol), 室温搅拌5h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液用10mL水和10mL饱和食盐水洗, 分液, 有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约600mg。使用Flash柱纯化(10g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 300mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品230mg, 收率45%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃

): δ 5.12(m,1H),4.89–4.83(m,2H),4.37–4.33(m,1H),4.14–4.10(m,1H),2.53(m,2H),2.32–2.25(m,8H),1.65–1.58(m,11H),1.52–1.48(m,9H),1.39–1.25(m,69H),1.00(m,5H),0.87(t,J=8Hz,14H).

[0179] 化合物17的合成



[0180] 步骤1：化合物17-2的合成

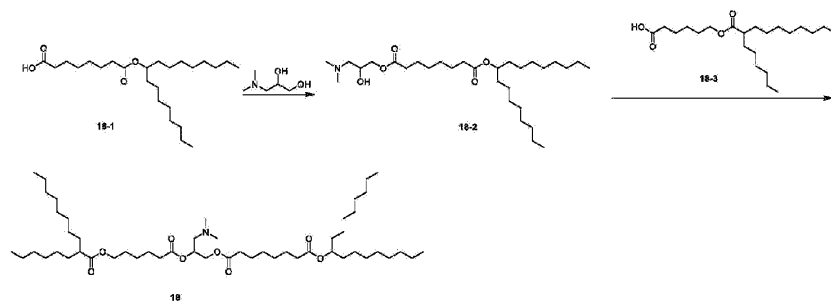
[0181] 25mL烧瓶中加入DMAP(74mg, 0.61mmol), DCC(250mg, 1.21mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入17-1(500mg, 1.21mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(144.4mg, 1.21mmol), 室温搅拌16h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约580mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL DCM上柱; 流动相分别为: 100mL 1% MeOH+99%的DCM; 100mL 2% MeOH+98%的DCM; 100mL 4% MeOH+96%的DCM; 300mL 10% MeOH+90%的DCM)分离得到纯的产品300mg, 收率48%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 4.88–4.82(m,1H),4.17–4.14(m,1H),4.03–3.98(m,1H),3.95–3.90(m,1H),2.48–2.42(m,1H),2.37–2.25(m,12H),1.67–1.58(m,4H),1.52–1.47(m,4H),1.37–1.25(m,33H),0.87(t,J=8Hz,6H).

[0182] 步骤2：化合物17的合成

[0183] 25mL烧瓶中加入DMAP(35.7mg, 0.29mmol), DCC(120.5mg, 0.58mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入17-3(216.4mg, 0.58mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入17-2(300mg, 0.58mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% EtOAc/

正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后,过滤反应液除去固体,滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩有机相,得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶,用100mL正庚烷上柱;流动相分别为:100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷;100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷;100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷;100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷;500mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品280mg,收率55%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 5.21–5.19(m,1H),4.87–4.84(m,1H),4.38–4.34(m,1H),4.10–4.04(m,3H),2.46(s,2H),2.35–2.25(m,13H),1.69–1.25(m,73H),0.87(t, J =8Hz,12H).

[0184] 化合物18的合成



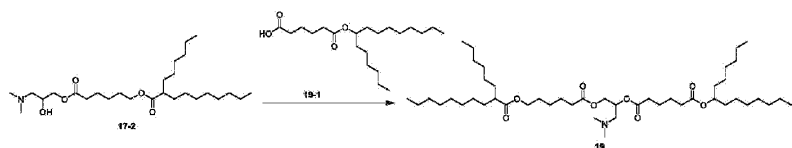
[0185] 步骤1: 化合物18-2的合成

[0186] 25mL烧瓶中加入DMAP(82.4mg, 0.67mmol), DCC(278.4mg, 1.35mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入18-1(500mg, 1.35mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(160.8mg, 1.35mmol), 室温搅拌16h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后,过滤反应液除去固体,滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗,无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩有机相,得到粗产品约540mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶,用100mL DCM上柱;流动相分别为:100mL 1%MeOH+99%的DCM;100mL 2%MeOH+98%的DCM;100mL 4%MeOH+96%的DCM;300mL 10%MeOH+90%的DCM)分离得到纯的产品250mg,收率39%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.89–4.83(m,1H),2.37–2.26(m,4H),1.68–1.59(m,4H),1.52–1.44(m,4H),1.42–1.33(m,4H),1.31–1.18(m,25H),0.87(t, J =8Hz,6H).

[0187] 步骤2: 化合物18的合成

[0188] 25mL烧瓶中加入DMAP(34.9mg, 0.29mmol), DCC(118.1mg, 0.57mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入18-3(236.2mg, 0.57mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入18-2(270mg, 0.57mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约550mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg, 收率40%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.22–5.18(m, 1H), 4.88–4.82(m, 1H), 4.38–4.34(m, 1H), 4.10–4.04(m, 3H), 2.53–2.42(m, 2H), 2.35–2.25(m, 13H), 1.69–1.55(m, 10H), 1.50–1.44(m, 4H), 1.42–1.36(m, 4H), 1.31–1.25(m, 50H), 0.87(t, J=8Hz, 12H).

[0189] 化合物19的合成

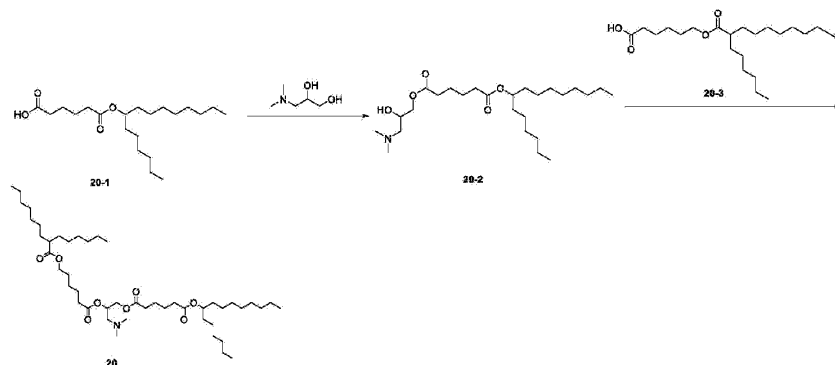


[0190] 步骤1: 化合物19的合成

[0191] 25mL烧瓶中加入DMAP(51.4mg, 0.42mmol), DCC(173.6mg, 0.84mmol), DCM(8mL), 搅拌澄清, 加入19-1(300mg, 0.84mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入17-2(432.3mg, 0.84mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品400mg, 收率56%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.21–5.17(m, 1H), 4.88–4.82(m, 1H), 4.38–4.34(m, 1H),

4.10–4.05(m,1H),2.54–2.41(m,2H),2.36–2.23(m,14H),1.69–1.19(m,71H),0.87(tJ=8Hz,12H).

[0192] 化合物20的合成



[0193] 步骤1：化合物20-2的合成

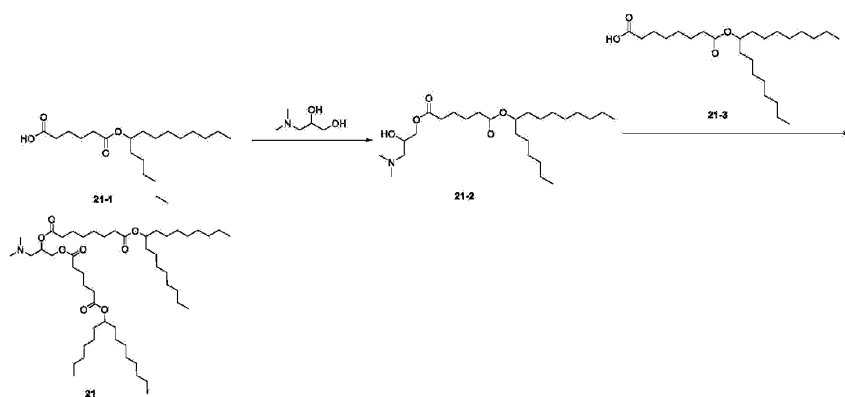
[0194] 25mL烧瓶中加入DMAP(137.1mg, 1.12mmol), DCC(463mg, 2.24mmol), DCM(8mL), 搅拌澄清, 加入20-1(800mg, 2.24mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(267.4mg, 2.24mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入3mL水及3mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约950mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL99%DCM+1%MeOH; 100mL98%DCM+2%MeOH; 100mL96%DCM+4%MeOH; 500mL92%DCM+8%MeOH)分离得到纯的产品400mg, 收率40%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.88–4.82(m,1H),4.18–3.75(m,3H),2.42–2.22(m,12H),1.68–1.63(m,4H),1.51–1.47(m,4H),1.31–1.24(m,20H),0.86(t,J=8Hz,6H).

[0195] 步骤2：化合物20的合成

[0196] 25mL烧瓶中加入DMAP(33.4mg, 0.27mmol), DCC(112.7mg, 0.55mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入20-3(202.4mg, 0.55mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入20-2(250mg, 0.55mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入3mL水及3mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约550mg。

使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷; 300mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品230mg, 收率53%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.21–5.16(m, 1H), 4.88–4.82(m, 1H), 4.38–4.34(m, 1H), 4.10–4.04(m, 3H), 2.50–2.39(m, 2H), 2.36–2.26(m, 13H), 1.69–1.24(m, 62H), 0.87(t, J=8Hz, 12H).

[0197] 化合物21的合成



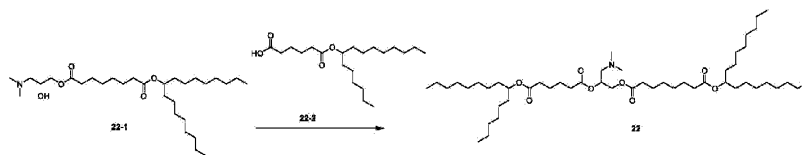
[0198] 步骤1: 化合物21-2的合成

[0199] 25mL烧瓶中加入DMAP(137.1mg, 1.12mmol), DCC(463mg, 2.24mmol), DCM(8mL), 搅拌澄清, 加入21-1(800mg, 2.24mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(267.4mg, 2.24mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入3mL水及3mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约950mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 99% DCM+1% MeOH; 100mL 98% DCM+2% MeOH; 100mL 96% DCM+4% MeOH; 500mL 92% DCM+8% MeOH)分离得到纯的产品400mg, 收率40%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 4.88–4.82(m, 1H), 4.18–3.75(m, 3H), 2.42–2.22(m, 12H), 1.68–1.63(m, 4H), 1.51–1.47(m, 4H), 1.31–1.24(m, 20H), 0.86(t, J=8Hz, 6H).

[0200] 步骤2: 化合物21的合成

[0201] 25mL烧瓶中加入DMAP(33.4mg, 0.27mmol), DCC(112.7mg, 0.55mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入21-3(225.9mg, 0.55mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入21-2(250mg, 0.55mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入3mL水及3mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约550mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷; 400mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品340mg, 收率73%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.21–5.16(m, 1H), 4.88–4.82(m, 1H), 4.38–4.33(m, 1H), 4.10–4.05(m, 1H), 2.50–2.40(m, 2H), 2.36–2.21(m, 14H), 1.68–1.58(m, 8H), 1.52–1.47(m, 8H), 1.38–1.25(m, 52H), 0.87(t, J=8Hz, 12H).

[0202] 化合物22的合成

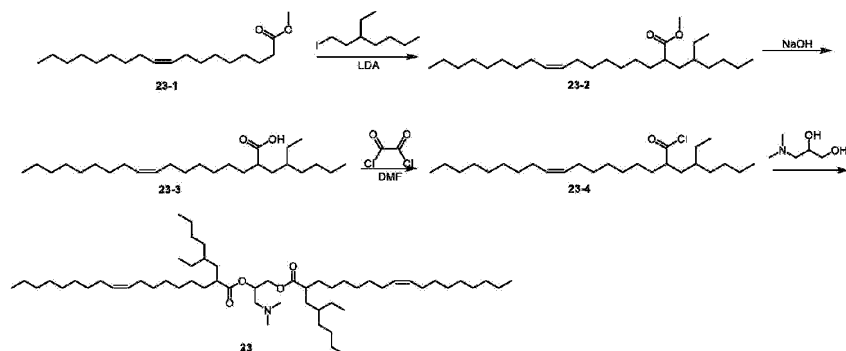


[0203] 步骤1: 化合物22的合成

[0204] 25mL烧瓶中加入DMAP(51.4mg, 0.42mmol), DCC(173.6mg, 0.84mmol), DCM(8mL), 搅拌澄清, 加入22-2(300mg, 0.84mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入22-1(396.9mg, 0.84mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品430mg, 收率63%。¹H

NMR (400MHz, CDCl₃): δ 5.21 (s, 1H), 4.89–4.83 (m, 1H), 4.39–4.35 (m, 1H), 4.10–4.04 (m, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.36–2.27 (m, 12H), 1.70–1.25 (m, 65H), 0.87 (t, J = 8Hz, 12H).

[0205] 化合物23的合成



[0206] 步骤1: 化合物23-2的合成

[0207] 50mL烧瓶中加入5mL四氢呋喃, 液氮冷却至 -60°C , 缓慢滴加LDA (16.86mL, 33.7mmol), 滴加完搅拌20min, 控温 -60°C 以下滴加油酸甲酯(23-1, 5.0g, 16.86mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合液, 滴加完搅拌2h; 控温 -60°C 以下滴加2-乙基碘乙烷(8.1g, 33.7mmol)和四氢呋喃(5mL)的混合液, 滴加完缓慢升至室温搅拌16h。TLC(正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 溶液用饱和氯化铵水溶液5mL淬灭反应, 分液, 用EtOAc(20ml $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 然后用5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 浓缩干, 得到粗产品约5.0g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用200mL正庚烷上柱; 流动相分别为: (300mL正庚烷; 300mL 0.1% EtOAc+99.9%的正庚烷; 500mL 0.2% EtOAc+99.8%的正庚烷)分离得到纯的产品3.0g, 收率43.5%。

[0208] 步骤2: 化合物23-3的合成

[0209] 100mL烧瓶中加入甲醇(15mL), THF(12mL), 4.6mL氢氧化钠(8mM), 加入23-2(3.0g, 7.34mmol), 加热 65°C 搅拌16h。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩除去反应液中的溶剂, 加水稀释, 用稀盐酸调pH = 1 ~ 2, 用DCM(20ml $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 然后用3mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.5g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用300mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷;

100mL1.5%EtOAc+98.5%的正庚烷；100mL2%EtOAc+98%的正庚烷；300mL5%EtOAc+95%的正庚烷；300mL10%EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品650mg，收率22%。

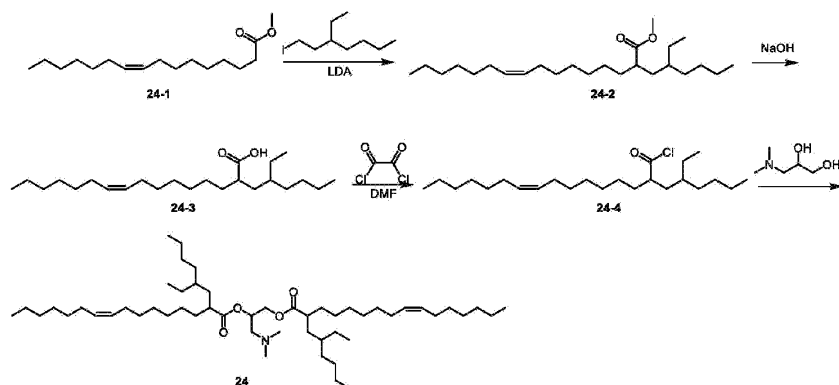
[0210] 步骤3：化合物23-4的合成

[0211] 25mL烧瓶中加入23-3(100mg, 0.25mmol)溶解在DCM(1mL)中，加入DMF(10 μ L)。冰盐浴冷却反应液0-5 $^{\circ}$ C，溶液中缓慢滴加草酰氯(51.5mg, 0.41mmol)，保温搅拌3h。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，浓缩干反应液，得到粗产品约104mg。收率100%。直接投下一步。

[0212] 步骤4：化合物23的合成

[0213] 25mL烧瓶中加入3-二甲胺基-1,2-丙二醇(13.6mg, 0.11mmol)，N,N-二异丙基乙胺(44.4mg, 0.34mmol)THF(1mL)，冰浴冷却反应液至0-5 $^{\circ}$ C，向反应液中滴加23-4(104mg, 0.25mmol)溶解在THF(2mL)中，滴加完室温搅拌过夜。TLC(0.5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，加入2mL水淬灭反应液，然后用EtOAc(10ml $\times$ 2)萃取，合并有机相，用5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约180mg。使用Flash柱纯化(8g硅胶，用50mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL3%EtOAc+97%的正庚烷；100mL5%EtOAc+95%的正庚烷；200mL10%EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品C021，40mg，收率40%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.36-5.33(m,4H),2.46-2.39(m,2H),2.03-1.98(m,8H),1.64-1.58(m,4H),1.49-1.19(m,66H),0.91-0.81(m,18H).

[0214] 化合物24的合成



[0215] 步骤1：化合物24-2的合成

[0216] 50mL烧瓶中加入2mL四氢呋喃，液氮冷却至 -60°C ，缓慢滴加LDA (7.5mL, 14.9mmol)，滴加完搅拌20min，控温 -60°C 以下滴加棕榈油酸甲酯 (24-1, 2.0g, 7.5mmol)和四氢呋喃(5mL)的混合液，滴加完搅拌2h；控温 -60°C 以下滴加2-乙基碘乙烷(4.8g, 20.1mmol)和四氢呋喃(1mL)的混合液，滴加完缓慢升至室温搅拌16h。TLC(正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，溶液用饱和氯化铵水溶液5mL淬灭反应，分液，用EtOAc(20ml $\times$ 2)萃取，合并有机相，然后用5mL饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩干，得到粗产品约1.6g。使用Flash柱纯化(50g硅胶，用200mL正庚烷上柱；流动相分别为：(200mL正庚烷；200mL 0.2% EtOAc+99.8%的正庚烷；200mL 0.3% EtOAc+99.7%的正庚烷；300mL 0.4% EtOAc+99.6%的正庚烷)分离得到纯的产品600mg，收率21.2%。

[0217] 步骤2：化合物24-3的合成

[0218] 100mL烧瓶中加入甲醇(4mL)，THF(6mL)，氢氧化钠(0.98mL, 8mM)，加入24-2(600mg, 1.58mmol)。加热 65°C 搅拌16h。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，浓缩除去反应液中的溶剂，加水稀释，用稀盐酸调 $\text{pH}=1\sim 2$ ，用DCM(20ml $\times$ 2)萃取，合并有机相，然后用3mL饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约800mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；100mL 1.5% EtOAc+98.5%的正庚烷；100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷；300mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品300mg，收率52%。

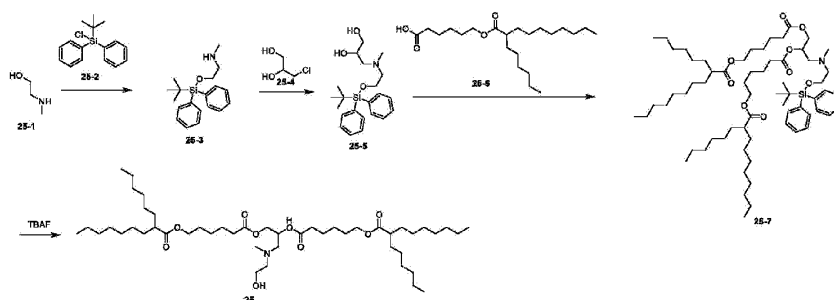
[0219] 步骤3: 化合物24-4的合成

[0220] 25mL烧瓶中加入24-3(300mg, 0.82mmol)溶解在DCM(3mL)中, 加入DMF(10 μ L)。冰盐浴冷却反应液0-5℃, 溶液中缓慢滴加草酰氯(166.2mg, 1.31mmol), 保温搅拌3h。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩干反应液, 得到粗产品约315mg。收率100%。直接投下一步。

[0221] 步骤4: 化合物24的合成

[0222] 25mL烧瓶中加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(44.3mg, 0.37mmol), N,N-二异丙基乙胺(114.2mg, 1.2mmol)THF(1mL), 冰浴冷却反应液至0-5℃, 向反应液中滴加24-4(315mg, 0.82mmol)溶解在THF(2mL)中, 滴加完室温搅拌过夜。TLC(0.5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 加入2mL水淬灭反应液, 然后用EtOAc(10mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 用5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约180mg。使用Flash柱纯化(8g硅胶, 用50mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 4% EtOAc+96%的正庚烷; 300mL 6% EtOAc+94%的正庚烷)分离得到纯的产品C022, 150mg, 收率50%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.38-5.29(m, 4H), 5.18(s, 1H), 4.39-4.35(m, 1H), 4.10-4.05(m, 1H), 2.45-2.38(m, 4H), 2.27(s, 5H), 2.03-1.98(m, 8H), 1.62-1.54(m, 4H), 1.44-1.14(m, 56H), 0.90-0.79(m, 18H).

[0223] 化合物25的合成



[0224] 步骤1: 化合物25-3的合成

[0225] 500mL烧瓶中加入N-甲基乙醇胺(25-1, 3.4g, 45.3mmol), DCM(50mL)中, 冰盐浴冷却至0-5℃, 向溶液中缓慢滴加TBSPSCl(25-2, 12.44g, 45.3mmol)

的DCM(50mL)溶液，滴加完室温搅拌2h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，加水30mL淬灭反应，分液，水相用DCM(50mL × 3)萃取，合并有机相，用50mL饱和食盐水洗，有机相用无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约12g。使用Flash柱纯化(200g硅胶，用300mL正庚烷上柱；流动相分别为：300mL的正庚烷；300mL 0.1% EtOAc+99.9%的正庚烷；300mL 0.3% EtOAc+99.7%的正庚烷；300mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；300mL 0.2% MeOH+99.8% DCM；500mL 0.3% MeOH+99.7% DCM)分离得到纯的产品9g，收率63%。

[0226] 步骤2：化合物25-5的合成

[0227] 100mL烧瓶中加入25-3(5.0g, 16mmol)，碳酸钾(5.5g, 39.9mmol)，3-氯-1, 2-丙二醇(25-4, 2.12g, 19.1mmol)溶解在异丙醇(15mL)中，加热至80℃搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤，浓缩有机相，得到粗产品约10.1g。使用Flash柱纯化(100g硅胶，200mL 0.1% MeOH+99.9% DCM；200mL 0.2% MeOH+99.8% DCM，200mL 0.3% MeOH+99.7% DCM；200mL 0.5% MeOH+99.5% DCM；300mL 1% MeOH+99% DCM)分离得到纯的产品3.6g，收率58%。

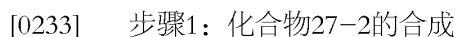
[0228] 步骤3：化合物25-7的合成

[0229] 50mL烧瓶中加入25-6(1.0g, 2.7mmol)，DCC(556.8mg, 2.7mmol)，DMAP(82.4mg, 0.67mmol)，DCM(3mL)。室温搅拌30min，向反应液中加入25-5(523mg, 1.35mmol)。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，过滤反应液除去固体，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约1.5g。使用Flash柱纯化(50g硅胶，流动相分别为：200mL的正庚烷；150mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；150mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；200mL 5% EtOAc+95%的正庚烷；500mL 8% EtOAc+92%的正庚烷；)分离得到纯的产品1.2g，收率81%。

[0230] 步骤4：化合物25的合成

[0231] 50mL烧瓶中加入25-7(1.0g, 0.92mmol)溶解在THF(5mL)中，冰盐浴降温至-5℃，加入TBAF(717.9mg, 2.75mmol)，室温搅拌过夜。TLC(10% MeOH/

[0232] 化合物27的合成



[0235] 步骤2: 化合物27-3的合成

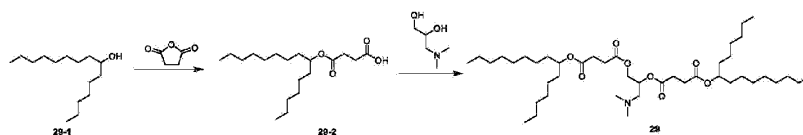
- [0236] 100mL烧瓶中加入27-2(3g, 20.55mmol), 二碳酸二叔丁酯(4.89g, 22.40mmol), 甲醇(12mL), 水(7mL), 称取碳酸氢钾(2.26g, 11.60mmol)分三批加入反应液中, 搅拌3h。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后加入二氯甲烷(15mL), 水(6mL)萃取分液, 浓缩有机相, 得到粗产品约5g。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 600mL 10%EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品800mg, 收率19%。
- [0237] 步骤3: 化合物27-5的合成
- [0238] 25mL烧瓶中加入27-3(700mg, 3.34mmol), 27-4(1.05g, 3.34mmol), 碳酸钾(1.15g, 8.35mmol), 异丙醇(8mL), 加热至80℃搅拌16h。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2g。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷, 100mL 15%EtOAc+85%的正庚烷, 600mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品1g, 收率:62%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.66(m, 4H), 7.43–7.37(m, 6H), 4.99(m, 1H), 3.74–3.70(m, 3H), 3.35–3.31(m, 1H), 3.03–2.97(m, 1H), 2.73–2.67(m, 1H), 2.55–2.52(m, 1H), 2.41–2.38(m, 2H), 2.30(m, 3H), 1.44(s, 9H), 1.06–1.04(m, 9H)。
- [0239] 步骤4: 化合物27-6的合成
- [0240] 25mL烧瓶中加入27-5(300mg, 0.62mmol), 乙酸乙酯(2mL), 冰浴降温至0–5℃, 称取HCl/EtOAc(0.6mL, 4M), 升至室温搅拌3h。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩有机相, 得到产品约300mg。
- [0241] 步骤5: 化合物27-8的合成
- [0242] 25mL烧瓶中加入27-7(496.14mg, 1.34mmol), DCC(276.25mg, 1.34mmol), DMAP(122.68mg, 1.0mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加27-6(330mg, 0.66mmol), 室温搅拌16h。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(12g硅胶,

流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷；200mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品330mg，收率:45%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.67–7.65(m,4H),7.45–7.36(m,6H),6.26(m,1H),4.98(m,1H),4.07–4.02(m,4H),3.75(m,2H),3.49–3.45(m,2H),2.59(m,4H),2.34–2.22(m,7H),2.11–2.08(m,2H),1.67–1.53(m,14H),1.46–1.25(m,60H),1.05(s,9H),0.89–0.85(m,12H)。

[0243] 步骤6: 化合物27的合成

[0244] 25mL烧瓶中加入27-8(330mg, 0.31mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(240.19mg, 0.92mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(4g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30%EtOAc+70%的正庚烷; 300mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品100mg, 收率39%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 6.14–6.11(m,1H),5.06–5.04(m,1H),4.08–4.04(m,4H),3.63–3.46(m,4H),2.64–2.60(m,4H),2.35–2.26(m,7H),2.20–2.17(m,2H),1.70–1.53(m,12H),1.46–1.35(m,8H),1.33–1.25(m,45H),0.89–0.85(m,12H)。

[0245] 化合物29的合成



[0246] 步骤1: 化合物29-2的合成

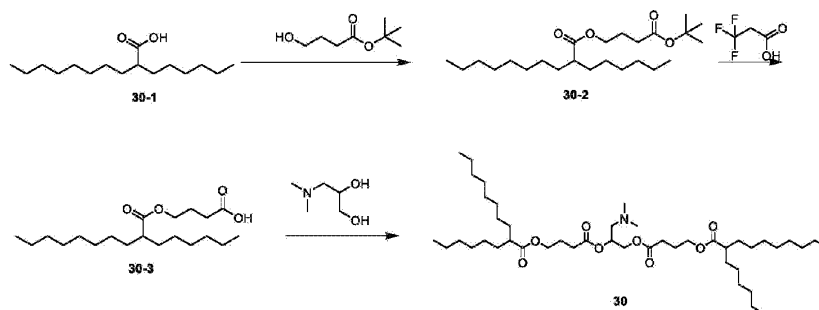
[0247] 50mL烧瓶中加入十五烷-7-醇(29-1,1.0g, 4.4mmol), 丁二酸酐(525.7mg, 5.3mmol), DMAP(267.4mg, 2.2mmol), DCM(5mL), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约800mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 200mL的正庚烷; 150mL 1%EtOAc+99%的正庚

烷；150mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；200mL 8% EtOAc+92%的正庚烷；200mL 20% EtOAc+80%的正庚烷；500mL 35% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品540mg，收率38%。

[0248] 步骤2：化合物29的合成

[0249] 25mL烧瓶中加入DMAP(46.5mg, 0.38mmol), DCC(314.1mg, 1.52mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入29-2(500mg, 1.52mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(90.7mg, 0.76mmol), 室温搅拌5h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入10mL水及10mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约510mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品260mg, 收率46%。

[0250] 化合物30的合成



[0251] 步骤1：化合物30-2的合成

[0252] 50mL烧瓶中加入2-己基癸酸(30-1, 1.0g, 3.9mmol), DMAP(238.2mg, 1.95mmol), DCC(804.6mg, 3.9mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 加入4-羟基丁酸叔丁酯(624.8mg, 3.9mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2.0g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 200mL的正庚烷; 150mL 1% EtOAc+99%的正庚烷;

150mL 1.5% EtOAc+98.5%的正庚烷; 150mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 500mL 3% EtOAc+97%的正庚烷)分离得到纯的产品1.5g, 收率96%。

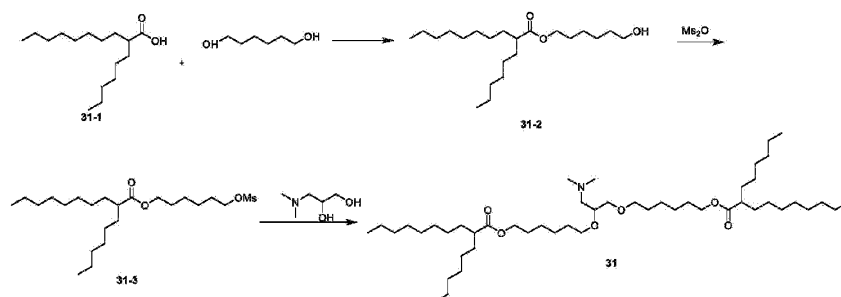
[0253] 步骤2: 化合物30-3的合成

[0254] 100mL烧瓶中加入30-2(1.5g, 3.76mmol)溶解在DCM(6mL)中, 加入TFA(3mL)。室温搅拌2h后, TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩反应液, 然后加入MTBE(20mL)溶解, 然后用10% NaHCO₃溶液调pH=8~9、1M稀盐酸调pH=1~2, 搅拌20min, 分层, 水相用MTBE(50mL)萃取, 有机相合并, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗品1.5g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 用50mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 200mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 500mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品1g, 收率77%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 4.12(t, J=4Hz, 2H), 2.46(t, J=4Hz, 2H), 2.35-2.28(m, 1H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.62-1.53(m, 2H), 1.47-1.39(m, 2H), 1.30-1.20(m, 20H), 0.88-0.85(m, 6H)。

[0255] 步骤3: 化合物30的合成

[0256] 25mL烧瓶中加入DMAP(44.6mg, 0.36mmol), DCC(301.2mg, 1.46mmol), DCM(5mL), 搅拌澄清, 加入30-3(500mg, 1.46mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(86.9mg, 0.73mmol), 室温搅拌5h。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约510mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品330mg, 收率59%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.22-5.19(m, 1H), 4.41-4.38(m, 1H), 4.11-4.07(m, 5H), 2.47-2.38(m, 6H), 2.34-2.26(m, 8H), 1.99-1.92(m, 4H), 1.62-1.53(m, 4H), 1.46-1.36(m, 4H), 1.32-1.20(m, 42H), 0.88-0.85(m, 12H)。

[0257] 化合物31的合成



[0258] 步骤1：化合物31-2的合成

[0259] 50mL烧瓶中加入2-己基癸酸(31-1, 3.6g, 14mmol), DCC(3.2g, 15.4mmol), DMAP(2.1g, 16.9mmol), DCM(15mL), 室温搅拌30min, 然后滴加1,6-己二醇(4.98g, 42.1mmol), 室温搅拌过夜。TLC(50%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入10mL水及10mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约6g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 1000mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品3g, 收率:60%。

[0260] 步骤2：化合物31-3的合成

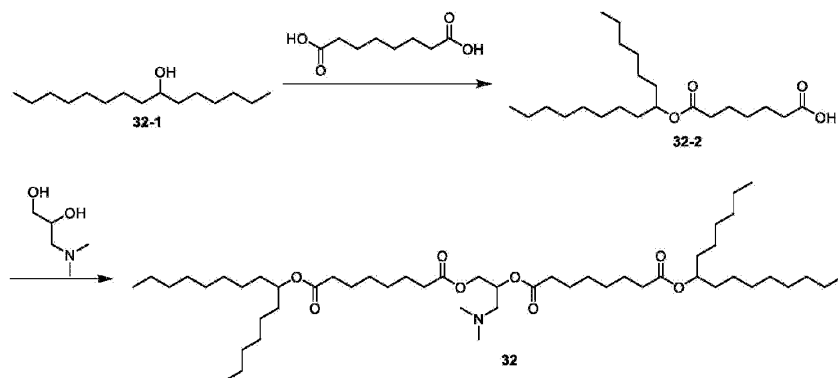
[0261] 50mL烧瓶中加入31-2(1.0g, 2.8mmol), 三乙胺(851.3mg, 8.4mmol), DCM(10mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加甲磺酸酐(732.7mg, 4.2mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 用2mL水淬灭反应, DCM(5mL×3)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 500mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品1.2g, 收率98%。

[0262] 步骤3：化合物31的合成

[0263] 10mL烧瓶中加入DMF(1mL), 分批加入氢化钠(46mg, 1.2mmol), 冰浴降温至5-10℃, 滴加3-二甲氨基-1,2-丙二醇(45.7mg, 0.38mmol)和DMF(1mL)的

混合液，滴加完升温50℃反应10min，再次降温至5-10℃，滴加31-3(500mg, 1.2mmol)和DMF(1mL)的混合液，室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，加入1mL水淬灭反应，EtOAc(5mL×3)萃取，合并有机相，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约200mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷；100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷；300mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品40mg，收率:13%。

[0264] 化合物32的合成



[0265] 步骤1：化合物32-2的合成

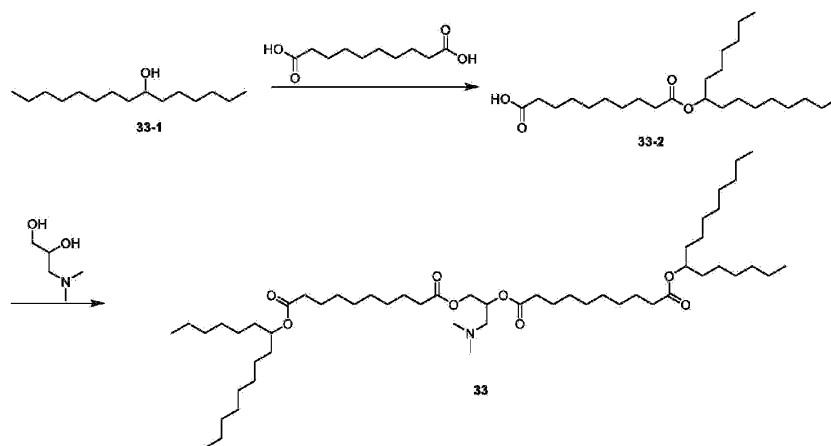
[0266] 250mL烧瓶中加入辛二酸(5.72g, 32.8mmol), DCC(6.77g, 32.8mmol), DMAP(802.3mg, 6.6mmol), DCM(80mL), 室温搅拌30min,然后滴加十五烷-7-醇(32-1,1.5g, 6.6mmol)的DCM溶液40mL, 室温搅拌5h。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入15mL水及15mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约3.7g。使用Flash柱纯化(50g硅胶，流动相分别为：200mL的正庚烷；150mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；150mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；200mL 8%EtOAc+92%的正庚烷；1000mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品2.1g，收率83%。

[0267] 步骤2：化合物32的合成

[0268] 25mL烧瓶中加入DMAP(39.7mg, 0.33mmol), DCC(268.2mg, 1.3mmol), DCM(1.5mL), 搅拌澄清，加入32-2(500mg, 1.3mmol), 室温搅拌30min,

然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(77.5mg, 0.65mmol), 室温搅拌5h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约510mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品260mg, 收率47%。

[0269] 化合物33的合成



[0270] 步骤1: 化合物33-2的合成

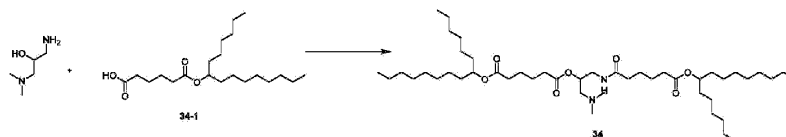
[0271] 250mL烧瓶中加入癸二酸(6.64g, 32.8mmol), DCC(6.77g, 32.8mmol), DMAP(802.3mg, 6.6mmol), DCM(80mL), 室温搅拌30min, 然后滴加十五烷-7-醇(33-1, 1.5g, 6.6mmol)的DCM溶液(40mL), 室温搅拌5h。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入15mL水及15mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约3.7g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 200mL的正庚烷; 150mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 150mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 1000mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品2.1g, 收率77%。¹

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 4.89–4.85(m, 1H), 2.36–2.25(m, 4H), 1.66–1.47(m, 8H), 1.37–1.25(m, 30H), 0.89–0.85(m, 6H).

[0272] 步骤2: 化合物33的合成

[0273] 25mL烧瓶中加入DMAP(74mg, 0.61mmol), DCC(250mg, 1.21mmol), DCM(1.5mL), 搅拌澄清, 加入33-2(500mg, 1.21mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(72.2mg, 0.61mmol), 室温搅拌5h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品230mg, 收率42%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 5.23–5.17(m, 1H), 4.89–4.83(m, 2H), 4.37–4.33(m, 1H), 4.11–4.06(m, 1H), 2.51–2.45(m, 2H), 2.37–2.25(m, 14H), 1.64–1.47(m, 20H), 1.37–1.25(m, 65H), 0.89–0.85(m, 12H).

[0274] 化合物34的合成

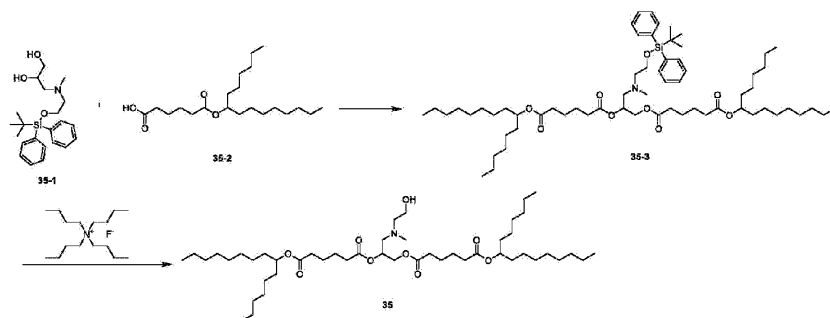


[0275] 步骤1: 化合物34的合成

[0276] 50mL烧瓶中加入DMAP(34.3mg, 0.28mmol), DCC(115.7mg, 0.56mmol), DCM(1.5mL), 搅拌澄清, 加入34-1(200mg, 0.56mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(72.2mg, 0.61mmol), 室温搅拌5h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约300mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc

+98%的正庚烷；100mL 3%EtOAc+97%的正庚烷；100mL10%EtOAc+90%的正庚烷；100mL 30%EtOAc+70%的正庚烷；100mL 50%EtOAc+50%的正庚烷；300mL 80%EtOAc+20%的正庚烷)分离得到纯的产品60mg，收率27%。¹
¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 6.53–6.50(m,1H),5.05–5.00(m,1H),4.89–4.81(m,2H),3.56–3.40(m,2H),2.45–2.37(m,3H),2.36–2.28(m,6H),2.25(s,6H),2.21–2.17(m,2H),1.69–1.61(m,8H),1.52–1.47(m,8H),1.33–1.25(m,43H),0.89–0.85(m,12H).

[0277] 化合物35的合成



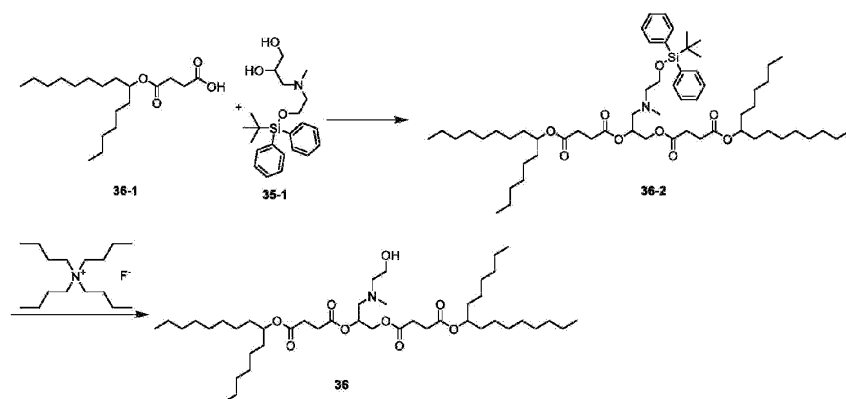
[0278] 步骤1：化合物35-3的合成

[0279] 25mL烧瓶中加入35-2(300mg, 0.84mmol), DCC(173.6mg, 0.84mmol), DMAP(51.4mg, 0.42mmol), DCM(1.5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加35-1(163.1mg, 0.42mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约420mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 300mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品150mg, 收率33%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–7.66(m,4H),7.43–7.37(m,6H),4.89–4.83(m,2H),4.16–4.12(m,1H),4.01–3.97(m,1H),3.90–3.84(m,1H),3.78–3.68(m,2H),2.75–2.69(m,1H),2.63–2.45(m,3H),2.39–2.26(m,7H),1.67–1.64(m,5H),1.51–1.49(m,4H),1.29–1.25(m,22H),1.05–1.03(m,8H),0.89–0.86(m,6H).

[0280] 步骤2:化合物35的合成

[0281] 25mL烧瓶中加入35-3(140mg, 0.13mmol), THF(2mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(103.2mg, 0.39mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc (5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约510mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3%EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 300mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品80mg, 收率74%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.22-5.20(m,1H),4.88-4.82(m,2H),4.36-4.32(m,1H),4.13-4.08(m,1H),3.64-3.47(m,2H),2.65-2.57(m,4H),2.37-2.28(m,11H),1.69-1.64(m,8H),1.52-1.25(m,53H),0.89-0.85(m,12H).

[0282] 化合物36的合成



[0283] 步骤1: 化合物36-2的合成

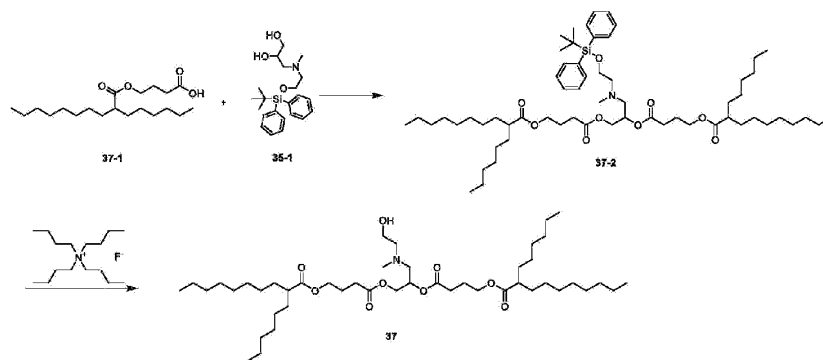
[0284] 25mL烧瓶中加入36-1(480mg, 1.46mmol), DCC(301.5mg, 1.46mmol), DMAP(89.3mg, 0.73mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加35-1(283.2mg, 0.73mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约420mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 500mL 12%EtOAc

+88%的正庚烷)分离得到纯的产品450mg, 收率31%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–7.62(m,4H),7.44–7.36(m,6H),5.16–5.10(m,1H),4.90–4.83(m,2H),4.37–4.33(m,1H),4.14–4.10(m,1H),3.58(t,J=4Hz,2H),2.63–2.55(m,11H),2.25(s,3H),1.53–1.48(m,8H),1.37–1.19(m,43H),1.04(s,9H),0.89–0.86(m,12H).

[0285] 步骤2: 化合物36的合成

[0286] 25mL烧瓶中加入36-2(480mg, 0.46mmol), THF(4mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(363.2mg, 1.39mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品210mg, 收率57%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.26–5.20(m,1H),4.89–4.83(m,2H),4.34–4.31(m,1H),4.19–4.15(m,1H),3.58(t,J=4Hz,2H),2.69–2.56(m,12H),2.33(s,3H),1.53–1.48(m,8H),1.37–1.25(m,41H),0.89–0.86(m,12H).

[0287] 化合物37的合成



[0288] 步骤1: 化合物37-2的合成

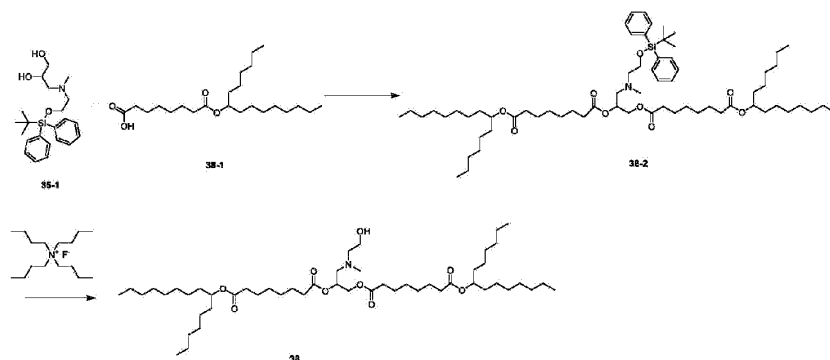
[0289] 25mL烧瓶中加入37-1(500mg, 1.46mmol), DCC(301.5mg, 1.46mmol), DMAP(89.3mg, 0.73mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加35-1(283mg, 0.73mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进

行程度。反应完全后，过滤，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约820mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷；300mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品480mg，收率63%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–7.64(m,4H),7.44–7.36(m,6H),5.17–5.12(m,1H),4.39–4.39(m,1H),4.11–4.06(m,5H),3.71(t,J=4Hz,2H),2.65–2.55(m,4H),2.38–2.26(m,9H),1.97–1.90(m,4H),1.62–1.53(m,5H),1.47–1.40(m,4H),1.31–1.30(m,43H),1.04(s,9H),0.89–0.86(m,12H).

[0290] 步骤2: 化合物37的合成

[0291] 25mL烧瓶中加入37-2(530mg, 0.53mmol), THF(4mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(412.2mg, 1.58mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，EtOAc(5mL × 2)萃取，合并有机相，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷；100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷；100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷；300mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品190mg，收率47%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.24–5.22(m,1H),4.39–4.35(m,1H),4.15–4.08(m,5H),3.58(t,J=4Hz,2H),2.64–2.58(m,5H),2.43–2.27(m,10H),2.00–1.92(m,4H),1.61–1.53(m,5H),1.47–1.37(m,5H),1.33–1.19(m,45H),0.89–0.85(m,12H).

[0292] 化合物38的合成



[0293] 步骤1: 化合物38-2的合成

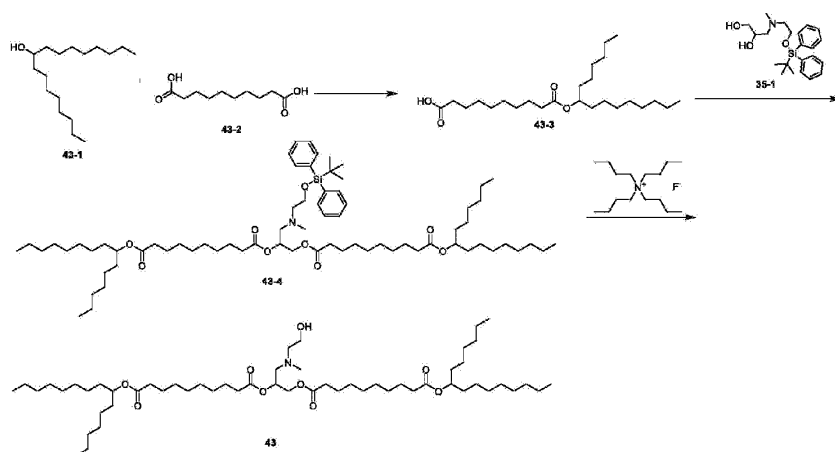
[0294] 25mL烧瓶中加入38-1(500mg, 1.3mmol), DCC(268.2mg, 1.3mmol), DMAP(79.4mg, 0.65mmol), DCM(2mL), 室温搅拌30min, 然后滴加35-1(252mg, 0.65mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.7g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 200mL的正庚烷; 150mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 150mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 150mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 150mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 500mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品700mg, 收率96%。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.65(m, 4H), 7.42–7.36(m, 6H), 5.12(s, 1H), 4.87–4.84(m, 2H), 4.35–4.31(m, 1H), 4.09–4.04(m, 1H), 3.72–3.69(m, 2H), 2.61–2.54(m, 4H), 2.30–2.24(m, 11H), 1.65–1.48(m, 18H), 1.37–1.19(m, 53H), 1.04(s, 9H), 0.89–0.86(m, 12H).

[0295] 步骤2: 化合物38的合成

[0296] 50mL烧瓶中加入38-2(700mg, 0.63mmol), THF(5mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(496.1mg, 1.9mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约510mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc

+90%的正庚烷；500mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品300mg, 收率54%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.21–5.19(m,1H),4.86–4.83(m,2H),4.34–4.30(m,1H),4.11–4.07(m,1H),3.57(t_J=4Hz,2H),2.70–2.56(m,5H),2.32–2.24(m,12H),1.64–1.57(m,9H),1.51–1.46(m,9H),1.37–1.24(m,53H),0.88–0.84(m,12H).

[0297] 化合物43的合成



[0298] 步骤1: 化合物43-3的合成

[0299] 250mL烧瓶中加入癸二酸(43-2,6.79g, 39mmol), DCC(8.04g, 39mmol), DMAP(0.95g, 7.8mmol), DCM(150mL), 室温搅拌30min, 然后滴加9-十七醇(43-1,2.0g, 7.8mmol), 室温搅拌过夜。TLC(50%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入30mL水及30mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约6g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 200mL 20%EtOAc+80%的正庚烷; 1000mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品2.6g, 收率:81%。

[0300] 步骤2:化合物43-4的合成

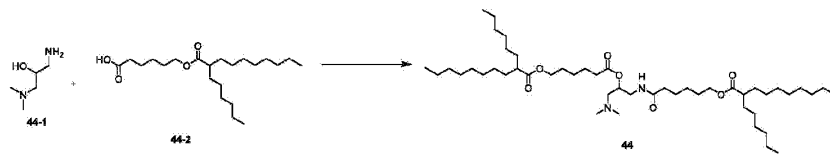
[0301] 25mL烧瓶中加入43-3(500mg, 1.2mmol), DCC(250mg, 1.2mmol), DMA P(74mg, 0.6mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加B048n-4(234.

8mg, 0.6mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 300mL 5% EtOAc+95%的正庚烷)分离得到纯的产品430mg, 收率:60%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–7.65(m,4H),7.42–7.36(m,6H),5.13–5.12(m,1H),4.88–4.85(m,2H),4.34–4.30(m,1H),4.10–4.05(m,1H),3.71(t,J=4Hz,2H),2.63–2.55(m,4H),2.30–2.24(m,11H),1.64–1.48(m,18H),1.31–1.19(m,60H),1.04(s,9H),0.89–0.86(m,12H).

[0302] 步骤3: 化合物43的合成

[0303] 25mL烧瓶中加入43-4(440mg, 0.37mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(293.3mg, 1.12mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 400mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品280mg, 收率80%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.22–5.19(m,1H),4.89–4.83(m,2H),4.34–4.31(m,1H),4.12–4.08(m,1H),3.58(t,J=4Hz,2H),2.65–2.58(m,4H),2.33–2.25(m,11H),1.64–1.45(m,16H),1.36–1.25(m,57H),0.89–0.85(m,12H).

[0304] 化合物44的合成

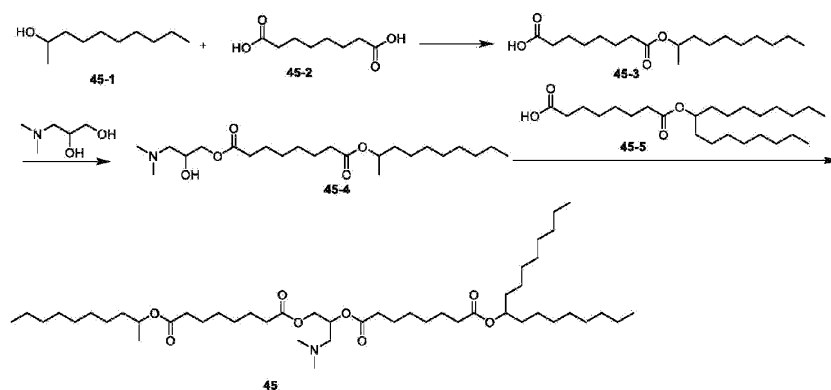


[0305] 步骤1: 化合物44的合成

[0306] 25mL烧瓶中加入DMAP(65.9mg, 0.54mmol), DCC(222.7mg, 1.1mmol), DCM(1.5mL), 搅拌澄清, 加入44-2(400mg, 1.1mmol), 室温搅拌30min,

然后一次性加入1-氨基-3-(二甲氨基)丙醇(44-1,63.8mg, 0.55mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM))检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约510mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3%EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20%EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品300mg, 收率67%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 6.32–6.29(m, 1H), 5.03–4.97(m, 2H), 4.07–4.04(m, 4H), 3.02(m, 2H), 2.49–2.39(m, 2H), 2.33–2.26(m, 11H), 2.18–2.14(m, 2H), 1.69–1.53(m, 12H), 1.46–1.24(m, 51H), 0.88–0.85(m, 12H).

[0307] 化合物45的合成



[0308] 步骤1: 化合物45-3合成方法如下:

[0309] 250mL烧瓶中加入DMAP(1.54g, 12.6mmol), DCC(13.1g, 63.2mmol), DCM(100mL), 搅拌澄清, 加入辛二酸(45-2, 11g, 63.2mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入2-癸醇(45-1, 2g, 12.6mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM))检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入50mL水及50mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约5.3g。使用Flash柱纯化(100硅胶, 用200mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 3%EtOAc

+97%的正庚烷；200mL 5%EtOAc+95%的正庚烷；200mL 10%EtOAc+90%的正庚烷；1000mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品3.4g，收率85%。

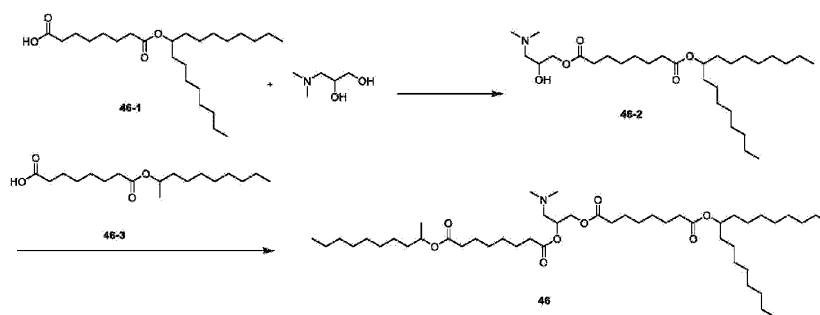
[0310] 步骤2：化合物45-4的合成

[0311] 25mL烧瓶中加入45-3(500mg, 1.6mmol), DCC(328.1mg, 1.6mmol), DMAP(97.1mg, 0.8mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min,然后加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(189.5mg, 1.6mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM))检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约700mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷；100mL 20%EtOAc+80%的正庚烷；300mL 10%MeOH+90%的DCM)分离得到纯的产品480mg，收率73%。

[0312] 步骤3：化合物45的合成

[0313] 25mL烧瓶中加入DMAP(29.4mg, 0.24mmol), DCC(99.3mg, 0.48mmol), DCM(1mL), 搅拌澄清，加入45-5(198.6mg, 0.48mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入45-4(200mg, 0.48mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM))检测反应进行程度。反应完全后，过滤反应液除去固体，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 3%EtOAc+97%的正庚烷；100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷；100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷；100mL 20%EtOAc+80%的正庚烷；300mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品110mg，收率28%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.21–5.18(m,1H),4.91–4.84(m,2H),4.37–4.34(m,1H),4.10–4.06(m,1H),2.47(m,2H),2.33–2.24(m,14H),2.33–2.26(m,11H),1.65–1.41(m,15H),1.37–1.18(m,51H),0.89–0.85(m,12H).

[0314] 化合物46的合成



[0315] 步骤1: 化合物46-2的合成

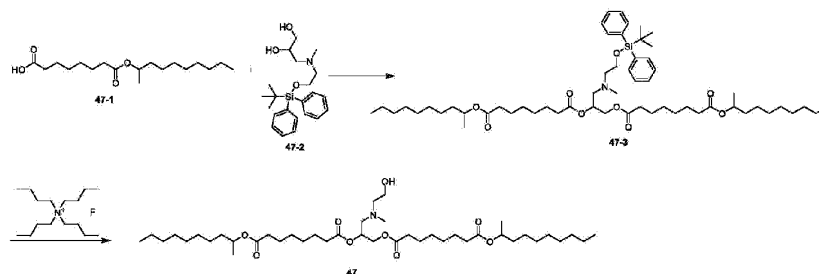
[0316] 25mL烧瓶中加入46-1(500mg, 1.2mmol), DCC(250mg, 1.2mmol), DMA P(74mg, 0.6mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后加入3-二甲氨基-1,2-丙二醇(144.4mg, 1.2mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约700mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 10% MeOH+90%的DCM)分离得到纯的产品380mg, 收率61%。

[0317] 步骤2: 化合物46的合成

[0318] 25mL烧瓶中加入DMAP(23.4mg, 0.19mmol), DCC(80.3mg, 0.39mmol), DCM(1mL), 搅拌澄清, 加入46-3(122.4mg, 0.39mmol), 室温搅拌30min, 然后一次性加入46-2(200mg, 0.39mmol), 室温搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤反应液除去固体, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 3% EtOAc+97%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 300mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品150mg, 收率48%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.21–5.19(m, 1H), 4.91–4.84(m, 2H), 4.38–4.34(m, 1H), 4.10–4.06(m, 1H), 2

.47(m,2H),2.33–2.24(m,14H),1.65–1.41(m,16H),1.38–1.18(m,53H),0.89–0.86(m,9H).

[0319] 化合物47的合成



[0320] 步骤1：化合物47-3的合成

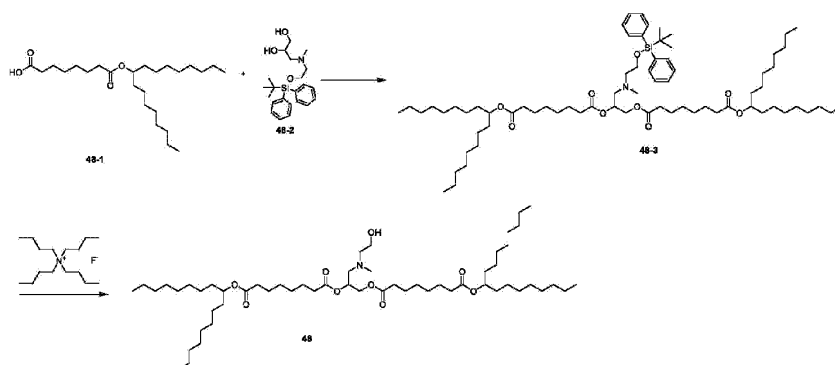
[0321] 25mL烧瓶中加入47-1(405.7mg, 1.3mmol), DCC(266.2mg, 1.3mmol), DMAP(78.9mg, 0.65mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加47-2(250mg, 0.65mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 500mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品480mg, 收率:76%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–5.65(m,4H),7.42–7.38(m,6H),5.12(m,1H),4.91–4.86(m,2H),4.35–4.31(m,1H),4.09–4.05(m,1H),3.72–3.69(m,2H),2.61–2.54(m,5H),2.28–2.23(m,11H),1.62–1.45(m,14H),1.33–1.18(m,42H),1.04(s,9H),0.89–0.86(m,6H).

[0322] 步骤2：化合物47的合成

[0323] 25mL烧瓶中加入47-3(480mg, 0.49mmol), THF(2mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(384mg, 1.47mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL

40% EtOAc+60%的正庚烷；300mL 60% EtOAc+40%的正庚烷)分离得到纯的产品240mg，收率66%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.23–5.17(m,1H), 4.92–4.84(m,2H), 4.34–4.30(m,1H), 4.11–4.02(m,1H), 3.58(t, J=4Hz, 2H), 2.65–2.55(m, 5H), 2.32–2.23(m, 11H), 1.64–1.51(m, 10H), 1.49–1.40(m, 2H), 1.37–1.17(m, 38H), 0.88–0.86(m, 6H).

[0324] 化合物48的合成



[0325] 步骤1：化合物48-3的合成

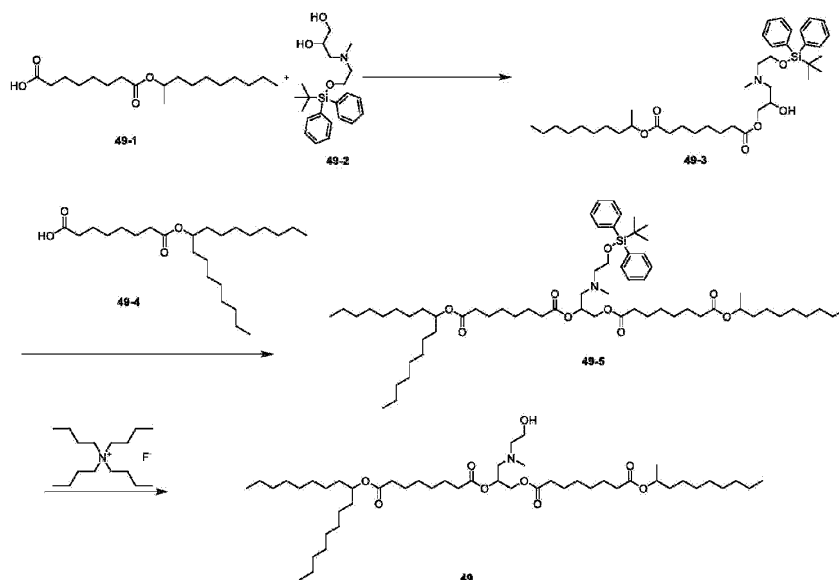
[0326] 25mL烧瓶中加入48-1(425.9mg, 1.03mmol), DCC(212.9mg, 1.03mmol), DMAP(63mg, 0.52mmol), DCM(2mL), 室温搅拌30min, 然后滴加48-2(200mg, 0.52mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约880mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 500mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品500mg, 收率:82%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–5.65(m,4H), 7.44–7.36(m,6H), 5.13–5.11(m,1H), 4.89–4.83(m,2H), 4.35–4.31(m,1H), 4.09–4.05(m,1H), 3.72–3.69(m,2H), 2.65–2.54(m,4H), 2.28–2.22(m,12H), 1.65–1.19(m,84H), 1.04(s,9H), 0.89–0.86(m,12H).

[0327] 步骤2：化合物48的合成

[0328] 25mL烧瓶中加入D020n-1(500mg, 0.42mmol), THF(2mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(333.3mg, 1.27mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/

DCM)检测反应进行程度。反应完全后,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应,EtOAc(5mL×2)萃取,合并有机相,无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩有机相,得到粗产品约600mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶,用100mL正庚烷上柱;流动相分别为:100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷;100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷;100mL 5%EtOAc+95%的正庚烷;100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷;300mL 40%EtOAc+60%的正庚烷)分离得到纯的产品260mg,收率65%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.24–5.19(m,1H),4.88–4.82(m,2H),4.35–4.31(m,1H),4.12–4.08(m,1H),3.58(t,J=4Hz,2H),2.67–2.57(m,5H),2.33–2.25(m,11H),1.65–1.58(m,8H),1.52–1.47(m,8H),1.36–1.25(m,56H),0.89–0.85(m,12H)。

[0329] 化合物49的合成



[0330] 步骤1: 化合物49-3的合成

[0331] 25mL烧瓶中加入49-1(500mg, 1.6mmol), DCC(328mg, 1.6mmol), DMA P(97mg, 0.8mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加49-2(677.9mg, 1.75mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后,过滤,滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗,无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩有机相,得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶,流动相分别为:100mL的正庚烷;100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷;100mL 2%EtOAc+98%的正

庚烷；100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷；500mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品540mg，收率:49%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–7.65(m,4H),7.45–7.37(m,6H),4.93–4.85(m,1H),4.16–4.12(m,1H),4.01–3.97(m,1H),3.90–3.84(m,1H),2.79–2.69(m,2H),2.75–2.69(m,1H),2.63–2.55(m,1H),2.48–2.46(m,1H),2.36–2.32(m,5H),2.28–2.24(m,2H),1.65–1.58(m,5H),1.48–1.41(m,1H),1.35–1.26(m,20H),1.20–1.18(m,3H),1.05(s,9H),0.90–0.86(m,6H).

[0332] 步骤2: 化合物49-5的合成

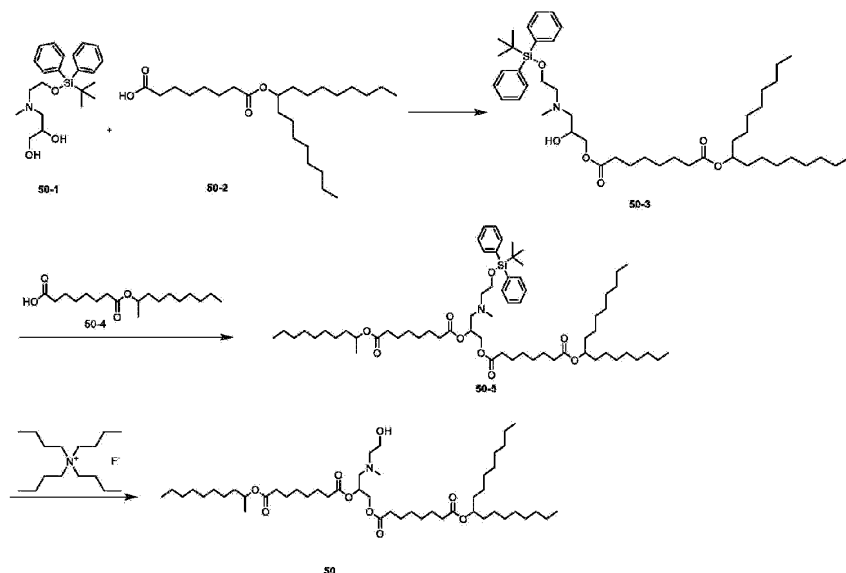
[0333] 25mL烧瓶中加入49-4(325.8mg, 0.79mmol), DCC(162.9mg, 0.79mmol), DMAP(96.4mg, 0.79mmol), DCM(2mL), 室温搅拌30min, 然后滴加49-3(540mg, 0.79mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品650mg, 收率:76%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68–7.65(m,4H),7.42–7.36(m,6H),5.14–5.11(m,1H),4.91–4.84(m,2H),4.35–4.31(m,1H),4.09–4.05(m,1H),3.72–3.69(m,2H),2.63–2.55(m,4H),2.30–2.24(m,12H),1.64–1.42(m,16H),1.37–1.18(m,56H),1.04(s,9H),0.90–0.86(m,12H).

[0334] 步骤3: 化合物49的合成

[0335] 25mL烧瓶中加入49-5(650mg, 0.6mmol), THF(4mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(472.7mg, 1.8mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 40% EtOAc+60%的正庚烷)分离得到纯的产品380mg, 收率75%。¹H

NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.24–5.18(m,1H),4.92–4.82(m,2H),4.35–4.31(m,1H),
4.12–4.03(m,1H),3.59(t,J=4Hz,2H),2.68–2.58(m,4H),2.37–2.24(m,11H),1.
65–1.14(m,16H),1.35–1.18(m,50H),0.89–0.85(m,9H).

[0336] 化合物50的合成



[0337] 步骤1：化合物50-3的合成

[0338] 25mL烧瓶中加入50-2(532.3mg, 1.3mmol), DCC(266.2mg, 1.3mmol), DMAP(157.6mg, 1.3mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加50-1(500mg, 1.3mmol), 室温搅拌过夜。TLC(50%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 20%EtOAc+80%的正庚烷; 400mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品550mg, 收率54%。

[0339] 步骤2：化合物50-5的合成

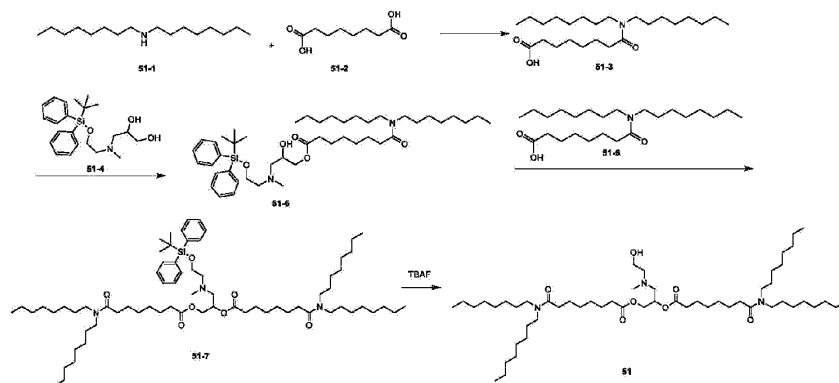
[0340] 25mL烧瓶中加入50-4(221.1mg, 0.7mmol), DCC(145.1mg, 0.7mmol), DMAP(43mg, 0.35mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加50-3(55

0mg, 0.7mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约900mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品530mg, 收率:70%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.65(m, 4H), 7.44–7.36(m, 6H), 5.13–5.11(m, 1H), 4.91–4.84(m, 2H), 4.35–4.31(m, 1H), 4.09–4.05(m, 1H), 3.72–3.69(m, 2H), 2.67–2.55(m, 4H), 2.29–2.23(m, 12H), 1.65–1.42(m, 16H), 1.37–1.18(m, 50H), 1.04(s, 9H), 0.89–0.86(m, 9H).

[0341] 步骤3: 化合物50的合成

[0342] 25mL烧瓶中加入50-5(530mg, 0.49mmol), THF(5mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(385.4mg, 1.5mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品330mg, 收率80%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.24–5.19(m, 1H), 4.91–4.82(m, 2H), 4.35–4.31(m, 1H), 4.12–4.08(m, 1H), 3.59(t, J = 4Hz, 2H), 2.68–2.59(m, 4H), 2.34–2.24(m, 11H), 1.64–1.47(m, 15H), 1.35–1.18(m, 50H), 0.89–0.85(m, 9H).

[0343] 化合物51的合成



[0344] 步骤1：化合物51-3的合成

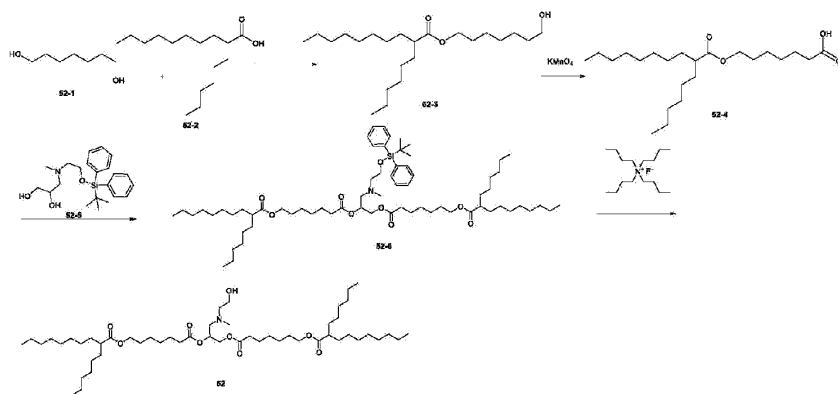
[0345] 250mL烧瓶中加入辛二酸(51-2, 7.21g, 41.4mmol), DCC(8.55g, 41.4mmol), DMAP(1.01g, 8.28mmol), DCM(100mL), 室温搅拌30min, 然后滴加二正辛胺(51-1, 2g, 8.28mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入15mL水及15mL饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约4g。使用Flash柱纯化(120g硅胶, 流动相分别为: 150mL的正庚烷; 150mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 150mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 200mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 1000mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品2.7g, 收率82%。

[0346] 步骤2：化合物51-5的合成

[0347] 25mL烧瓶中加入51-3(1.7g, 4.3mmol), DCC(882.1mg, 4.3mmol), DMAP(522.3mg, 4.3mmol), DCM(10mL), 室温搅拌30min, 然后滴加51-4(1.66g, 4.3mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2.8g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 500mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品1.6g, 收率48%。

[0348] 步骤3：化合物51-7的合成

- [0349] 25mL烧瓶中加入51-5(259.1mg, 0.65mmol), DCC(134.5mg, 0.65mmol), DMAP(79.6mg, 0.65mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加51-6(500mg, 0.65mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约800mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 500mL 10% EtOAc+90%的正庚烷)分离得到纯的产品430mg, 收率58%。
- [0350] 步骤3: 化合物51的合成
- [0351] 25mL烧瓶中加入51-7(430mg, 0.37mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(294.1mg, 1.12mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc (5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 5% EtOAc+95%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 400mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg, 收率80%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.25-5.19(m, 1H), 4.34-4.30(m, 1H), 4.13-4.08(m, 1H), 3.62-3.60(m, 2H), 3.29-3.16(m, 8H), 2.65(m, 4H), 2.36-2.25(m, 11H), 1.68-1.59(m, 8H), 1.56-1.44(m, 8H), 1.39-1.23(m, 52H), 0.90-0.85(m, 12H)。
- [0352] 化合物52的合成



[0353] 步骤1: 化合物52-3的合成

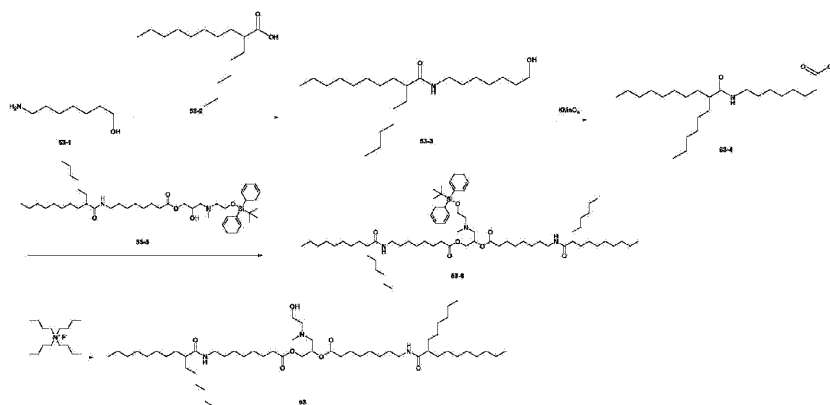
[0354] 250mL烧瓶中加入2-己基癸酸(52-2, 5.8g, 22.7mmol), DCC(4.68g, 22.7mmol), DMAP(2.77g, 22.7mmol), DCM(100mL), 室温搅拌30min, 然后滴加1,7-庚二醇(52-1, 3.0g, 22.7mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入100mL水及100mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约9g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 1500mL 15%EtOAc+85%的正庚烷)分离得到纯的产品7g, 收率:83%。

[0355] 步骤2: 化合物52-4的合成

[0356] 250mL烧瓶中加入52-3(3.0g, 8.1mmol), DCM(60mL), 醋酸(18mL), 四丁基溴化铵(1.3g, 4.05mmol), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加高锰酸钾(3.84g, 24.3mmol)和水(49mL)的混合液, 滴加完搅拌16h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, DCM(50mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约3.2g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 500mL 5%EtOAc+95%的正庚烷)分离得到纯的产品2g, 收率65%。

[0357] 步骤3: 化合物52-6的合成

- [0358] 25mL烧瓶中加入52-4(1.0g, 2.6mmol), DCC(536.5mg, 2.6mmol), DMAP(158.8mg, 2.6mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加52-5(503.9mg, 1.3mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 15%EtOAc+85%的正庚烷; 400mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品1g, 收率:68%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68-7.65(m,4H),7.45-7.37(m,6H),5.04(m,1H),4.14-4.10(m,1H),4.07-3.98(m,4H),3.96-3.90(m,1H),3.79-3.72(m,2H),2.81-2.51(m,4H),2.38-2.27(m,7H),1.67-1.53(m,9H),1.46-1.20(m,44H),1.05(s,9H),0.90-0.85(m,12H).
- [0359] 步骤3: 化合物52的合成
- [0360] 25mL烧瓶中加入52-6(350mg, 0.31mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(245mg, 0.94mmol), 保温搅拌3h。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 100mL30%EtOAc+70%的正庚烷; 400mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品110mg, 收率40%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 4.18-4.10(m,2H),4.06-4.03(m,6H),3.78-3.70(m,8H),3.32-3.29(m,1H),2.81-2.54(m,6H),2.44(s,4H),2.37-2.26(m,6H),1.70-1.52(m,13H),1.47-1.24(m,54H),1.02-0.99(m,2H),0.88-0.84(m,12H).
- [0361] 化合物53的合成



[0362] 步骤1：化合物53-3的合成

[0363] 50mL烧瓶中加入2-己基癸酸(53-2, 2.93g, 11.4mmol), DCC(2.36g, 11.4mmol), DMAP(1.4g, 11.4mmol), DCM(10mL), 室温搅拌30min, 然后滴加7-氨基庚醇(53-1, 1.5g, 11.4mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约3g。使用Flash柱纯化(10g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 700mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品1.8g, 收率:43%。

[0364] 步骤2：化合物53-4的合成

[0365] 250mL烧瓶中加入53-3(2.3g, 6mmol), DCM(46mL), 醋酸(14mL), 四丁基溴化铵(0.96g, 3mmol), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加高锰酸钾(2.83g, 17.9mmol)和水(37mL)的混合液, 滴加完搅拌16h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, DCM(50mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约3g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 500mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品1.4g, 收率59%。

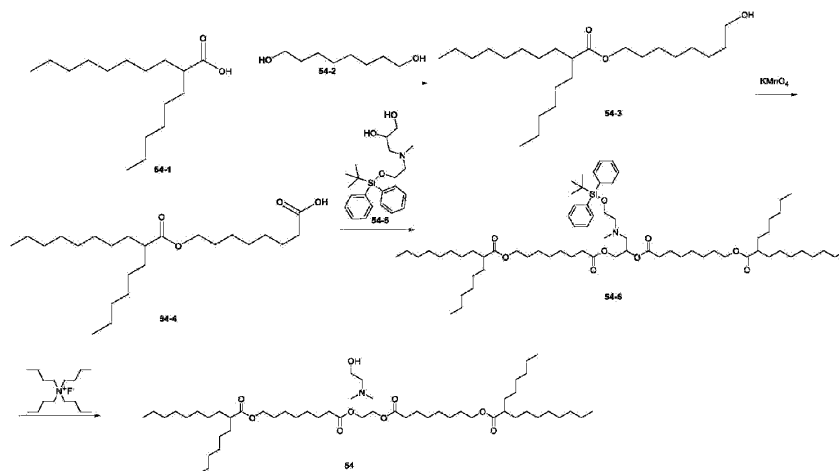
[0366] 步骤3: 化合物53-6的合成

[0367] 25mL烧瓶中加入53-4(500mg, 1.3mmol), DCC(259.4mg, 1.3mmol), DMAP(153.6mg, 1.3mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加53-5(913.1mg, 1.3mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 15% EtOAc+85%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 500mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品500mg, 收率:36%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.67-7.63(m, 4H), 7.44-7.36(m, 6H), 5.61-5.59(m, 1H), 4.13-4.04(m, 2H), 3.73-3.70(m, 2H), 3.53-3.34(m, 4H), 2.99-2.92(m, 1H), 2.77-2.54(m, 3H), 2.33-2.19(m, 6H), 1.97-1.91(m, 2H), 1.71-1.13(m, 80H), 1.05(s, 9H), 0.89-0.84(m, 12H).

[0368] 步骤3: 化合物53的合成

[0369] 25mL烧瓶中加入53-6(370mg, 0.32mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(253mg, 0.97mmol), 保温搅拌3h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约230mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷; 200mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品90mg, 收率31%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.66-45.50(m, 2H), 5.27-5.25(m, 1H), 4.38-4.34(m, 1H), 4.12-4.07(m, 1H), 3.64-3.62(m, 2H), 3.26-3.21(m, 4H), 2.69(m, 3H), 2.40-2.29(m, 6H), 1.99-1.92(m, 2H), 1.66-1.46(m, 12H), 1.41-1.20(m, 56H), 0.89-0.85(m, 12H).

[0370] 化合物54的合成



[0371] 步骤1: 化合物54-3的合成

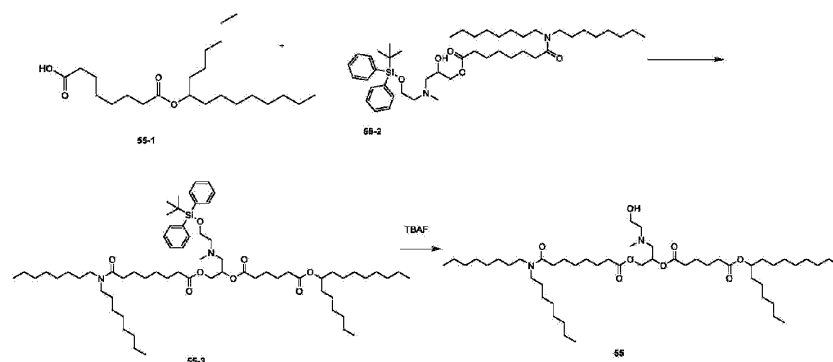
[0372] 250mL烧瓶中加入2-己基癸酸(54-1, 10.5g, 41mmol), DCC(8.47g, 41mmol), DMAP(5g, 41mmol), DCM(120mL), 室温搅拌30min, 然后滴加1,8-辛二醇(54-2, 6.0g, 41mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入100mL水及100mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约9g。使用Flash柱纯化(100g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 200mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 1500mL 15%EtOAc+85%的正庚烷)分离得到纯的产品7g, 收率:44%。

[0373] 步骤2: 化合物54-4的合成

[0374] 50mL烧瓶中加入54-3(1.0g, 2.6mmol), DCM(20mL), 醋酸(6mL), 四丁基溴化铵(0.42g, 1.3mmol), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加高锰酸钾(1.23g, 7.8mmol)和水(16ml)的混合液, 滴加完搅拌16h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和亚硫酸钠水溶液淬灭反应, DCM(50mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.2g。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 500mL 5%EtOAc+95%的正庚烷)分离得到纯的产品700mg, 收率70%。

[0375] 步骤3: 化合物54-6的合成

- [0376] 25mL烧瓶中加入54-4(1.0g, 2.5mmol), DCC(517.6mg, 2.5mmol), DM AP(153.2mg, 1.25mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加54-5(486.2mg, 1.25mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.8g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 300mL 15%EtOAc+85%的正庚烷)分离得到纯的产品760mg, 收率:53%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68-7.65(m,4H),7.44-7.36(m,6H),5.13(m,1H),4.35-4.31(m,1H),4.10-4.03(m,5H),3.71(m,2H),2.60-2.56(m,3H),2.34-2.24(m,8H),1.64-1.54(m,13H),1.46-1.19(m,62H),1.04(s,9H),0.89-0.85(m,12H).
- [0377] 步骤4: 化合物54的合成
- [0378] 50mL烧瓶中加入54-6(750mg, 0.65mmol), THF(8mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(512.1mg, 1.96mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约830mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 400mL20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品350mg, 收率59%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.25-5.19(m,1H),4.35-4.31(m,1H),4.12-4.03(m,5H),3.59(t,J=4Hz,2H),2.69-2.58(m,4H),2.35-2.26(m,10H),1.63-1.53(m,12H),1.46-1.19(m,56H),0.88-0.82(m,12H).
- [0379] 化合物55的合成



[0380] 步骤1: 化合物55-3的合成

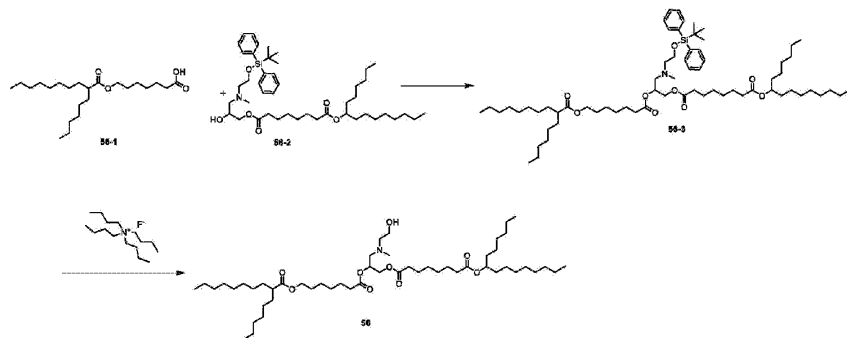
[0381] 25mL烧瓶中加入55-1(232.4mg, 0.65mmol), DCC(134.5mg, 0.65mmol), DMAP(79.62mg, 0.65mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加55-2(500mg, 0.65mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.2g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 500mL 8% EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品550mg, 收率:76%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.67–7.65(m, 4H), 7.42–7.36(m, 6H), 5.12(m, 1H), 4.89–4.83(m, 1H), 4.34–4.31(m, 1H), 4.09–4.04(m, 1H), 3.70–3.68(m, 2H), 3.29–3.16(m, 5H), 2.61–2.54(m, 3H), 2.28–2.24(m, 10H), 1.64–1.47(m, 20H), 1.34–1.25(m, 52H), 1.04(s, 9H), 0.90–0.85(m, 12H).

[0382] 步骤2: 化合物55的合成

[0383] 25mL烧瓶中加入55-3(550mg, 0.5mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(390.2mg, 1.5mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷; 400mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品250mg, 收率58%。¹H

NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.22–5.19(m,1H),4.88–4.81(m,1H),4.33–4.29(m,1H),
4.12–4.07(m,1H),3.57(t,J=4Hz,2H),3.28–3.16(m,4H),2.66–2.56(m,4H),2.3
5–2.24(m,10H),1.65–1.44(m,15H),1.36–1.24(m,48H),0.89–0.84(m,12H).

[0384] 化合物56的合成



[0385] 步骤1：化合物56-3的合成

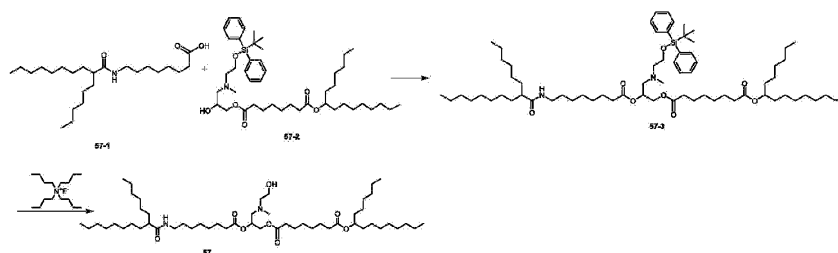
[0386] 25mL烧瓶中加入56-1(200mg, 0.52mmol), DCC(107.3mg, 0.52mmol), DMAP(31.8mg, 0.26mmol), DCM(2mL), 室温搅拌30min, 然后滴加56-2(384.9mg, 0.52mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98% 的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92% 的正庚烷; 500mL 20% EtOAc+80% 的正庚烷)分离得到纯的产品450mg, 收率:78%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.67–7.65(m,4H),7.44–7.26(m,6H),5.13–5.12(m,1H),4.89–4.83(m,1H),4.35–4.31(m,1H),4.09–4.03(m,3H),3.72–3.69(m,2H),2.65–2.55(m,3H),2.34–2.22(m,10H),1.65–1.19(m,72H),1.04(s,9H),0.89–0.85(m,12H).

[0387] 步骤2：化合物56的合成

[0388] 25mL烧瓶中加入56-3(450mg, 0.41mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(318.9mg, 1.22mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗

产品约530mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 300mL 25% EtOAc+75%的正庚烷)分离得到纯的产品240mg, 收率68%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.23–5.18(m, 1H), 4.88–4.82(m, 1H), 4.35–4.31(m, 1H), 4.12–4.03(m, 1H), 3.58(t, J = 4Hz, 2H), 2.66–2.56(m, 5H), 2.34–2.25(m, 10H), 1.66–1.25(m, 68H), 0.88–0.85(m, 12H).

[0389] 化合物57的合成



[0390] 步骤1: 化合物57-3的合成

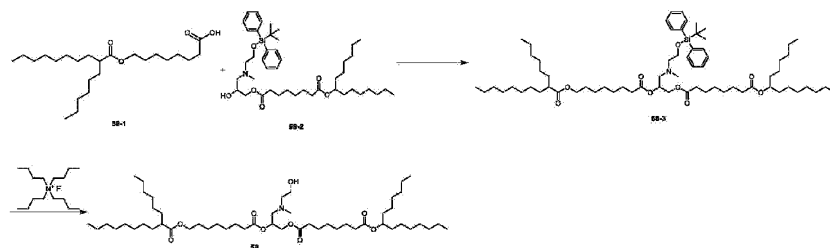
[0391] 25mL烧瓶中加入57-1(500mg, 1.26mmol), DCC(259.4mg, 1.26mmol), DMAP(153.6mg, 1.26mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加57-2(913.1mg, 1.26mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷; 400mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品600mg, 收率: 43%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.68–7.65(m, 4H), 7.42–7.35(m, 6H), 5.13(m, 1H), 4.87–4.84(m, 1H), 4.35–4.31(m, 1H), 4.09–4.05(m, 1H), 3.72–3.69(m, 2H), 3.26–3.21(m, 2H), 2.61–2.55(m, 3H), 2.29–2.24(m, 10H), 1.67–1.46(m, 15H), 1.39–1.19(m, 56H), 1.03(s, 9H), 0.89–0.85(m, 12H).

[0392] 步骤2: 化合物57的合成

[0393] 25mL烧瓶中加入57-3(550mg, 0.5mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(390.2mg, 1.5mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)

检测反应进行程度。反应完全后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，EtOAc(5 mL×2)萃取，合并有机相，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷；100mL 20%EtOAc+80%的正庚烷；300mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg，收率46%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.60–5.56(m,1H),5.22–5.18(m,1H),4.88–4.81(m,1H),4.35–4.30(m,1H),3.57(t,J=4Hz,2H),3.26–3.21(m,2H),2.64–2.56(m,5H),2.3–2.25(m,10H),1.64–1.19(m,72H),0.88–0.84(m,12H).

[0394] 化合物58的合成



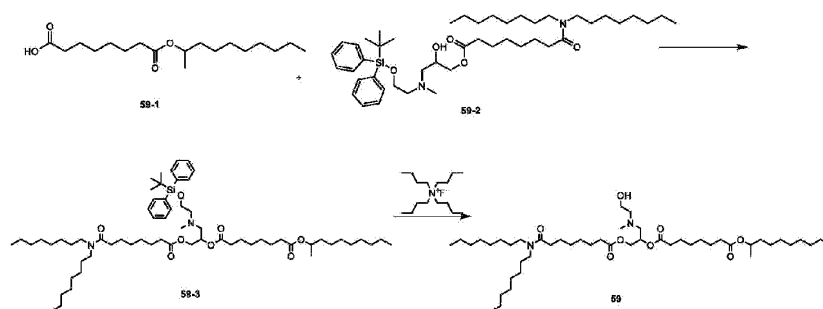
[0395] 步骤1：化合物58-3的合成

[0396] 25mL烧瓶中加入58-1(300mg, 0.75mmol), DCC(155.3mg, 0.75mmol), DMAP(91.9mg, 0.75mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加58-2(557mg, 0.75mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约700mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷；500mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品500mg，收率:59%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.69–7.66(m,4H),7.45–7.37(m,6H),4.16–4.12(m,1H),4.07–3.97(m,3H),3.88–3.71(m,4H),2.75–2.57(m,3H),2.47–2.46(m,2H),2.36–2.28(m,7H),1.65–1.55(m,7H),1.46–1.20(m,34H),1.05(s,9H),0.90–0.85(m,12H).

[0397] 步骤2：化合物58的合成

[0398] 25mL烧瓶中加入58-3(520mg, 0.46mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(363.9mg, 1.39mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 300mL20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品230mg, 收率56%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.23-5.18(m,1H), 4.88-4.82(m,1H), 4.34-4.31(m,1H), 4.12-4.03(m,3H), 3.57(t, J=4Hz, 2H), 2.68-2.56(m,5H), 2.33-2.25(m,10H), 1.65-1.25(m,72H), 0.88-0.84(m,12H)。

[0399] 化合物59的合成



[0400] 步骤1: 化合物59-3的合成

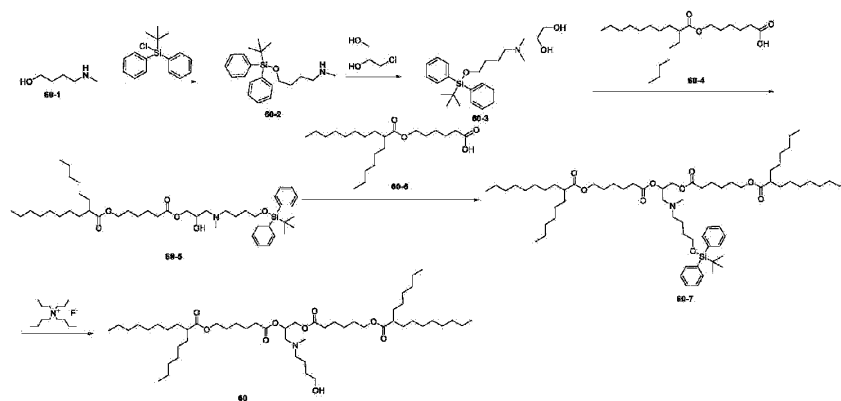
[0401] 25mL烧瓶中加入59-1(204.9mg, 0.65mmol), DCC(134.5mg, 0.65mmol), DMAP(79.62mg, 0.65mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加59-2(500mg, 0.65mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(60g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 500mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品440mg, 收率:63%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.67-7.65(m,4H), 7.44-7.36(m,6H), 4.16-4.12(m,1H), 5.12(m,1H), 4.91-4.86(m,1H), 4.34-4.30(m,1H), 4.09-4.04(m,1H), 3.71(m,2H), 3.29-3.16(m,4H)

,2.60–2.55(m,4H),2.29–2.23(m,10H),1.66–1.42(m,17H),1.37–1.18(m,50H),
1.04(s,9H),0.90–0.85(m,9H).

[0402] 步骤2: 化合物59的合成

[0403] 25mL烧瓶中加入59-3(440mg, 0.41mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(324.5mg, 1.24mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc (5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约530mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷; 400mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品190mg, 收率56%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.23–5.18(m, 1H), 4.90–4.85(m, 1H), 4.34–4.30(m, 1H), 4.12–4.07(m, 3H), 3.59(t, J = 4Hz, 2H), 3.28–3.16(m, 4H), 2.65–2.59(m, 5H), 2.34–2.23(m, 10H), 1.65–1.17(m, 62H), 0.88–0.84(m, 9H).

[0404] 化合物60的合成



[0405] 步骤1: 化合物60-2的合成

[0406] 100mL烧瓶中加入4-(甲氨基)丁-1-醇(60-1, 2.0g, 19.4mmol), DCM(10mL)中, 冰盐浴冷却至0–5℃, 向溶液中缓慢滴加TBDPSCl(5.33g, 19.4mmol)的DCM(5mL)溶液, 滴加完室温搅拌2h。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩干反应液, 得到粗产品约8g。使用Flash柱纯化(70g硅胶

胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：200mL的正庚烷；200mL 0.1%EtOAc+99.9%的正庚烷；200mL0.3%EtOAc+99.7%的正庚烷；200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；200mL 2%MeOH+98%DCM；300mL 10%MeOH+90%DCM)分离得到纯的产品5.5g，收率83%。

[0407] 步骤2：化合物60-3的合成

[0408] 100mL烧瓶中加入60-2(5.0g, 14.6mmol)，碳酸钾(5.1g, 36.6mmol)3-氯-1, 2-丙二醇(1.94g, 17.6mmol)溶解在异丙醇(15mL)中，加热至80℃搅拌过夜。TL C(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤，浓缩有机相，得到粗产品约5.3g。使用Flash柱纯化(60g硅胶，100mL 0.1%MeOH+99.9%DCM；100mL0.2%MeOH+99.8%DCM，100mL 0.3%MeOH+99.7%DCM；300mL0.5%MeOH+99.5%DCM)分离得到纯的产品3.2g，收率53%。

[0409] 步骤3：化合物60-5的合成

[0410] 25mL烧瓶中加入60-4(350mg, 0.88mmol)，DCC(181.2mg, 0.44mmol)，DMAP(182.5mg, 0.44mmol)，DCM(5mL)，室温搅拌30min，然后滴加60-3(486.2mg, 1.25mmol)，室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(30g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷；300mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品290mg，收率:56%

[0411] 步骤4：化合物60-7的合成

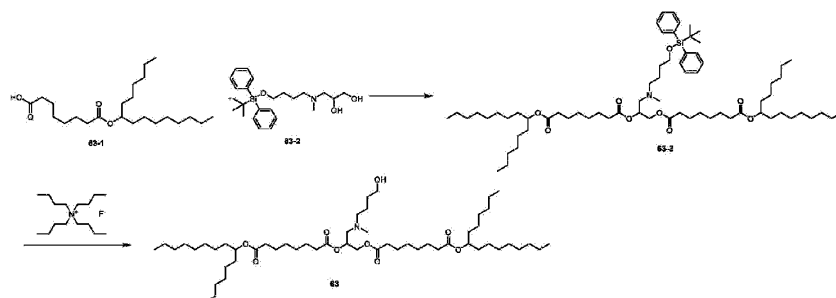
[0412] 25mL烧瓶中加入60-6(145mg, 0.36mmol)，DCC(75.2mg, 0.36mmol)，DMAP(44.6mg, 0.36mmol)，DCM(5mL)，室温搅拌30min，然后滴加60-5(290mg, 0.36mmol)，室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入25mL水及25mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约600mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc

+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷；100mL 30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品60mg，收率:14%

[0413] 步骤5：化合物60的合成

[0414] 25mL烧瓶中加入60-7(550mg, 0.47mmol)，THF(3mL)，冰浴降温至0-5℃，保温0-5℃滴加TBAF(366.6mg, 1.4mmol)，保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，EtOAc(5mL×2)萃取，合并有机相，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约830mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷；400mL30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg，收率46%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.29-5.25(m,1H),4.35-4.31(m,1H),4.08-4.03(m,5H),3.58-3.55(m,2H),2.70-2.65(m,1H),2.52-2.26(m,12H),1.69-1.53(m,16H),1.44-1.25(m,52H),0.89-0.85(m,12H).

[0415] 化合物63的合成



[0416] 步骤1：化合物63-3的合成

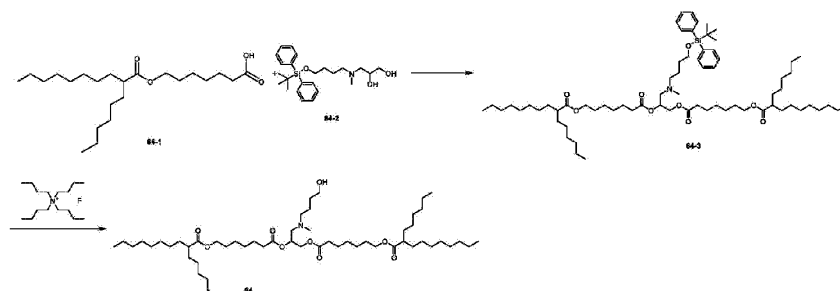
[0417] 25mL烧瓶中加入63-1(200mg, 0.52mmol)，DCC(107.3mg, 0.52mmol)，DMAP(31.8mg, 0.26mmol)，DCM(5mL)，室温搅拌30min，然后加入63-2(107.8mg, 0.26mmol)，室温搅拌过夜。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入25mL水及25mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约300mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc

+92%的正庚烷；200mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品130mg，收率:43%。

[0418] 步骤2: 化合物63的合成

[0419] 25mL烧瓶中加入63-3(130mg, 0.11mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(88.8mg, 0.33mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 200mL20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品60mg, 收率60%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.29-5.25(m,1H),4.88-4.82(m,2H),4.34-4.30(m,1H),4.08-4.03(m,1H),3.58-3.55(m,2H),2.71-2.66(m,1H),2.54-2.21(m,14H),1.65-1.47(m,20H),1.36-1.25(m,52H),0.89-0.85(m,12H)。

[0420] 化合物64的合成



[0421] 步骤1: 化合物64-3的合成

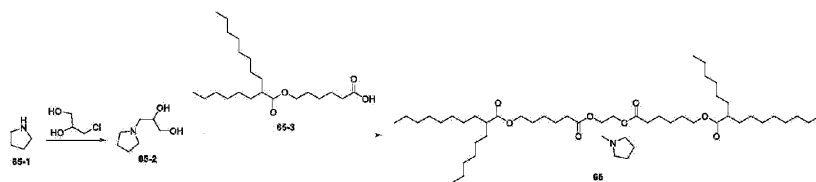
[0422] 25mL烧瓶中加入64-1(400mg, 1.04mmol), DCC(214.6mg, 0.52mmol), DMAP(63.5mg, 0.52mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后加入64-2(215.6mg, 0.52mmol), 室温搅拌过夜。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入25mL水及25mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL

8% EtOAc+92%的正庚烷；200mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品220mg，收率:37%。

[0423] 步骤2: 化合物64的合成

[0424] 25mL烧瓶中加入64-3(220mg, 0.19mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(150.2mg, 0.57mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL × 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约200mg。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 200mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品80mg, 收率46%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.29-5.25(m, 1H), 4.35-4.31(m, 1H), 4.08-4.03(m, 5H), 3.58-3.55(m, 2H), 2.72-2.66(m, 1H), 2.54-2.26(m, 12H), 1.65-1.25(m, 72H), 0.88-0.85(m, 12H)。

[0425] 化合物65的合成



[0426] 步骤1: 化合物65-2的合成

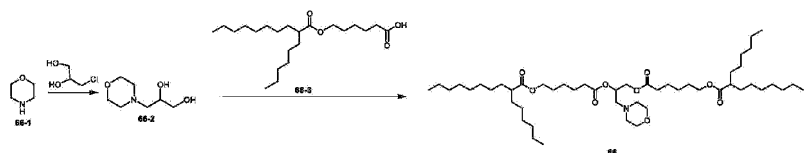
[0427] 250mL烧瓶中加入四氢吡咯(65-1, 5.0g, 70.3mmol), 碳酸钾(24.3g, 175.8mmol) 3-氯-1, 2-丙二醇(7.77g, 70.3mmol)溶解在异丙醇(50mL)中, 加热至80℃搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.5g, 收率15%。

[0428] 步骤2: 化合物65的合成

[0429] 25mL烧瓶中加入65-3(1.0g, 2.51mmol), DCC(517.6mg, 2.51mmol), DMAP(153.2mg, 1.25mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加65-2(182.1mg, 1.25mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂

SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约600mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 400mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品380mg, 收率:33%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.24–5.19(m, 1H), 4.40–4.37(m, 1H), 4.12–4.04(m, 5H), 2.65–2.55(m, 6H), 2.34–2.28(m, 6H), 1.77–1.53(m, 17H), 1.46–1.19(m, 51H), 0.89–0.85(m, 12H).

[0430] 化合物66的合成



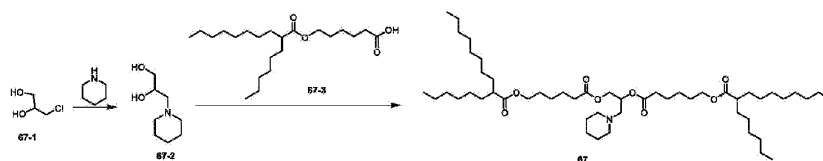
[0431] 步骤1: 化合物66-2的合成

[0432] 250mL烧瓶中加入吗啉(66-1, 5.0g, 57.4mmol), 碳酸钾(19.8g, 143.5mmol), 3-氯-1, 2-丙二醇(6.34g, 57.4mmol)溶解在异丙醇(50mL)中, 加热至80℃搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2.2g, 收率24%。

[0433] 步骤2: 化合物66的合成

[0434] 25mL烧瓶中加入66-3(500mg, 1.35mmol), DCC(278.4mg, 1.35mmol), DMAP(82.4mg, 0.67mmol), DCM(2mL), 室温搅拌30min, 然后滴加66-2(108.75mg, 0.67mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约600mg。使用Flash柱纯化(30g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 200mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品300mg, 收率:51%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.23(m, 1H), 4.39–4.35(m, 1H), 4.12–4.04(m, 5H), 3.66(m, 4H), 2.49(m, 6H), 2.34–2.26(m, 6H), 1.70–1.53(m, 14H), 1.46–1.19(m, 54H), 0.89–0.85(m, 12H).

[0435] 化合物67的合成



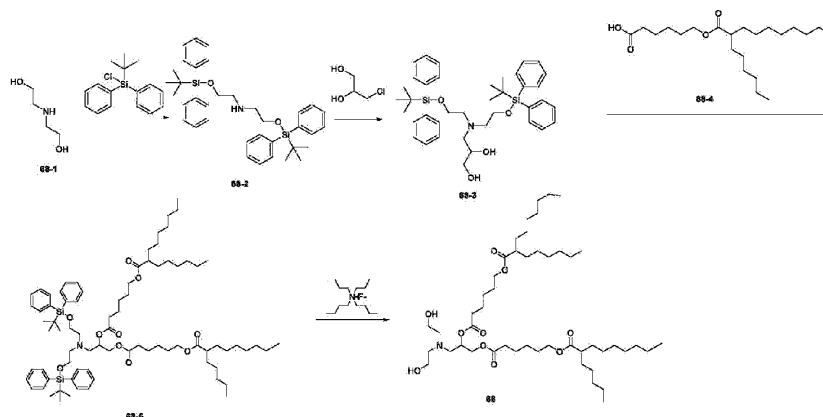
[0436] 步骤1：化合物67-2的合成

[0437] 100mL烧瓶中加入六氢吡啶(3.0g, 35.2mmol), 碳酸钾(12.2g, 88.1mmol), 3-氯-1, 2-丙二醇(67-1, 3.89g, 35.2mmol)溶解在异丙醇(20mL)中, 加热至80℃搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约3.2g, 收率57%。

[0438] 步骤2：化合物67的合成

[0439] 25mL烧瓶中加入67-3(512mg, 1.38mmol), DCC(285.1mg, 1.38mmol), DMAP(84.4mg, 0.69mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加67-2(110mg, 0.69mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约700mg。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL8%EtOAc+92%的正庚烷; 200mL20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品250mg, 收率:42%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.22(m,1H),4.37-4.33(m,1H),4.12-4.04(m,5H),2.44-2.26(m,12H),1.70-1.19(m,76H),0.89-0.85(m,12H)。

[0440] 化合物68的合成



[0441] 步骤1: 化合物68-2的合成

[0442] 100mL烧瓶中加入二乙醇胺(68-1, 2.0g, 19mmol), DCM(20mL)中, 冰盐浴冷却至0-5℃, 向溶液中缓慢滴加TBDPSCl(10.5g, 38mmol)的DCM(5mL)溶液, 滴加完室温搅拌2h。TLC(20%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩干反应液, 得到粗产品约20g。使用Flash柱纯化(200g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 200mL的正庚烷; 200mL 0.1%EtOAc+99.9%的正庚烷; 200mL 0.3%EtOAc+99.7%的正庚烷; 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2%MeOH+98%DCM; 300mL 10%MeOH+90%DCM)分离得到纯的产品6g, 收率54%。

[0443] 步骤2: 化合物68-3的合成

[0444] 50mL烧瓶中加入68-2(3.0g, 5.2mmol), 碳酸钾(1.8g, 12.9mmol)3-氯-1, 2-丙二醇(0.57g, 5.2mmol)溶解在异丙醇(10mL)中, 加热至80℃搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约4g。使用Flash柱纯化(50g硅胶, 100mL 0.1%MeOH+99.9%DCM; 100mL 0.2%MeOH+99.8%DCM, 100mL 0.3%MeOH+99.7%DCM; 300mL 0.5%MeOH+99.5%DCM)分离得到纯的产品2.5g, 收率74%。

[0445] 步骤3: 化合物68-5的合成

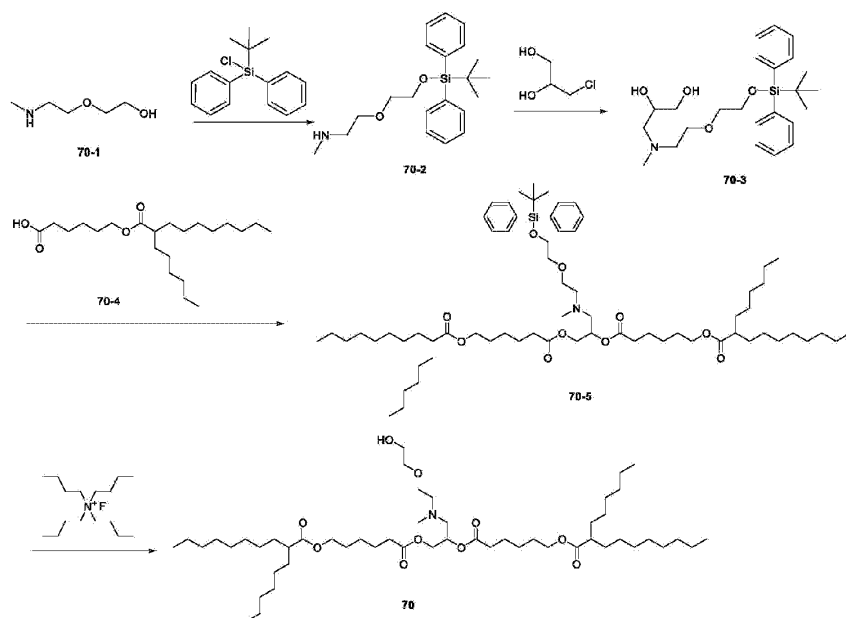
[0446] 25mL烧瓶中加入68-4(564.9mg, 1.5mmol), DCC(314.5mg, 1.5mmol), DMAP(93.1mg, 0.76mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后滴加68-3(500mg, 0.76mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.2g。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品680mg, 收率:67%

[0447] 步骤4: 化合物68的合成

[0448] 25mL烧瓶中加入68-5(680mg, 0.52mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(404.4mg, 1.6mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)

检测反应进行程度。反应完全后,用饱和氯化铵水溶液淬灭反应,EtOAc(5mL×2)萃取,合并有机相,无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩有机相,得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(12g硅胶,用100mL正庚烷上柱;流动相分别为:100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷;100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷;100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷;100mL 30%EtOAc+70%的正庚烷;1000mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg,收率48%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.29–5.25(m,1H),4.35–4.31(m,1H),4.08–4.03(m,5H),3.58–3.55(m,2H),2.70–2.56(m,1H),2.52–2.26(m,12H),1.69–1.53(m,16H),1.44–1.22(m,50H),0.89–0.85(m,12H)。

[0449] 化合物70的合成



[0450] 步骤1: 化合物70-2的合成

[0451] 25mL烧瓶中加入2-[2-(甲胺基)乙氧基]乙烷-1-醇(70-1

, 500mg, 4.2mmol), DCM(3mL)中,冰盐浴冷却至0–5℃,向溶液中缓慢滴加TBDPSCl(1.15g, 4.2mmol)的DCM(2mL)溶液,滴加完室温搅拌2h。TLC(20% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后,浓缩干反应液,得到粗产品约2g。使用Flash柱纯化(14g硅胶,用100mL正庚烷上柱;流动相分别

为：100mL的正庚烷；100mL 0.1%EtOAc+99.9%的正庚烷；100mL0.3%EtOAc+99.7%的正庚烷；100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%MeOH+98%DCM；300mL 10%MeOH+90%DCM)分离得到纯的产品800mg，收率53%。

[0452] 步骤2：化合物70-3的合成

[0453] 25mL烧瓶中加入70-2(690mg, 1.9mmol)，碳酸钾(666.7mg, 4.8mmol)3-氯-1, 2-丙二醇(213.3mg, 1.9mmol)溶解在异丙醇(5mL)中，加热至80℃搅拌过夜。TLC(10%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤，浓缩有机相，得到粗产品约1g。使用Flash柱纯化(12g硅胶，100mL 0.1%MeOH+99.9%DCM；100mL0.2%MeOH+99.8%DCM，100mL 0.3%MeOH+99.7%DCM；300mL0.5%MeOH+99.5%DCM)分离得到纯的产品500mg，收率60%。

[0454] 步骤3：化合物70-5的合成

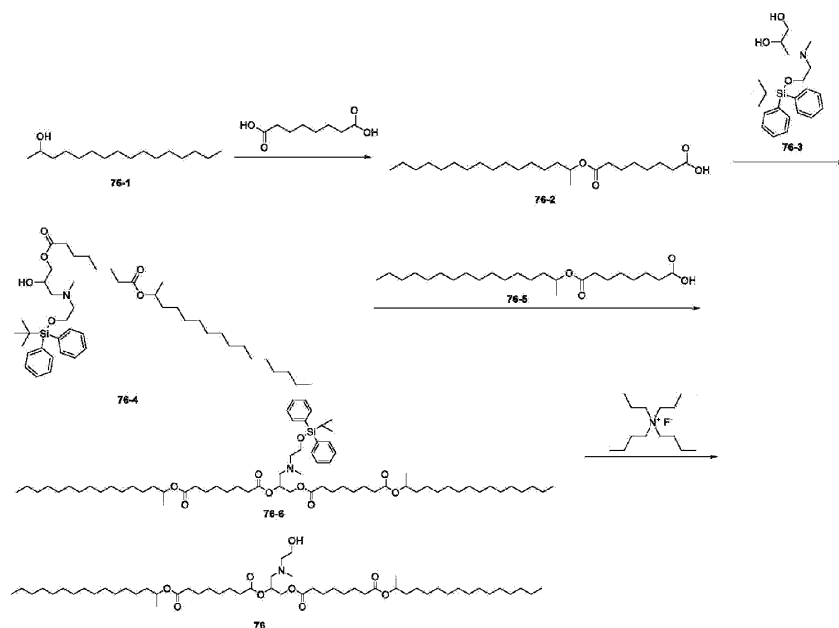
[0455] 25mL烧瓶中加入70-4(858.5mg, 2.4mmol)，DCC(478mg, 2.4mmol)，D MAP(141.5mg, 1.2mmol)，DCM(5mL)，室温搅拌30min，然后滴加70-3(500mg, 1.2mmol)，室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后，过滤，滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约1.5g。使用Flash柱纯化(12g硅胶，流动相分别为：100mL的正庚烷；100mL1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品650mg，收率:49%

[0456] 步骤4：化合物70的合成

[0457] 25mL烧瓶中加入70-5(650mg, 0.57mmol)，THF(3mL)，冰浴降温至0-5℃，保温0-5℃滴加TBAF(448.5mg, 1.7mmol)，保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，EtOAc(5mL×2)萃取，合并有机相，无水Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩有机相，得到粗产品约700mg。使用Flash柱纯化(12g硅胶，用100mL正庚烷上柱；流动相分别为：100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷；100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷；

100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷；100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品250mg，收率49%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.25–5.20(m, 1H), 4.40–4.36(m, 1H), 4.12–4.04(m, 5H), 3.70–3.68(m, 2H), 3.60–3.55(m, 4H), 2.68–2.60(m, 4H), 2.35–2.26(m, 9H), 1.69–1.53(m, 13H), 1.46–1.34(m, 9H), 1.30–1.19(m, 44H), 0.88–0.85(m, 12H).

[0458] 化合物76的合成



[0459] 步骤1：化合物76-2的合成

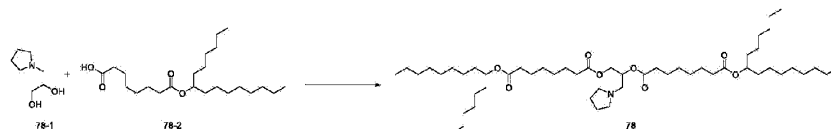
[0460] 25mL烧瓶中加入辛二酸(3.6g, 20.6mmol), DCC(4.3g, 20.6mmol), DMAP(503.9mg, 4.1mmol), DCM(10mL), 室温搅拌30min, 然后滴加2-十六醇(76-1, 1g, 4.1mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2.5g。使用Flash柱纯化(25g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 100mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品800mg, 收率:49%

[0461] 步骤2：化合物76-4的合成

- [0462] 25mL烧瓶中加入76-2(300mg, 0.56mmol), DCC(116.5mg, 0.56mmol), DMAP(69mg, 0.56mmol), DCM(2mL), 室温搅拌30min, 然后滴加76-3(218.8mg, 0.56mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg, 收率:46%
- [0463] 步骤3: 化合物76-6的合成
- [0464] 25mL烧瓶中加入76-5(138.4mg, 0.26mmol), DCC(53.7mg, 0.26mmol), DMAP(31.8mg, 0.26mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加76-4(500mg, 1.2mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20%EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约350mg。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品180mg, 收率:60%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.68-7.64(m,4H),7.44-7.36(m,6H),5.14(m,1H),4.93-4.85(m,2H),4.35-4.31(m,1H),4.09-4.05(m,1H),3.72(m,2H),2.62-2.58(m,4H),2.31-2.23(m,11H),1.63-1.52(m,11H),1.49-1.41(m,4H),1.35-1.25(m,62H),1.21-1.18(m,6H),1.04(s,9H),0.89-0.86(m,6H).
- [0465] 步骤4: 化合物76的合成
- [0466] 25mL烧瓶中加入76-6(180mg, 0.16mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(122.9mg, 0.47mmol), 保温搅拌3h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约200mg。使用Flash柱纯化(4g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 400mL30%EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品

80mg, 收率56%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.24–5.19(m,1H),4.92–4.84(m,2H),4.35–4.31(m,1H),4.12–4.08(m,1H),3.60–3.57(m,2H),2.65–2.58(m,4H),2.34–2.23(m,11H),1.65–1.52(m,11H),1.48–1.18(m,71H),0.89–0.86(m,6H).

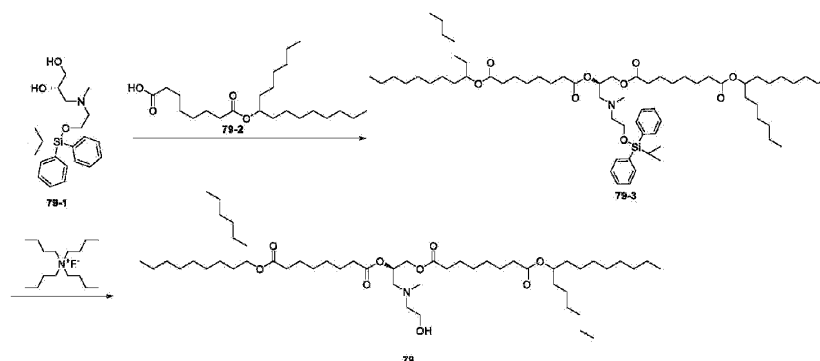
[0467] 化合物78的合成



[0468] 步骤1: 化合物78的合成

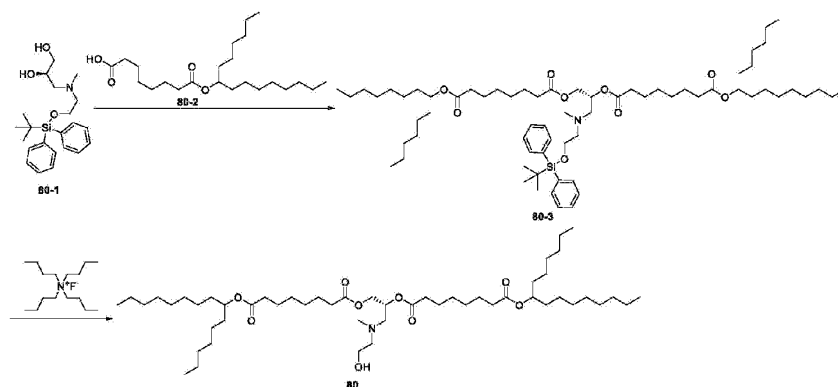
[0469] 25mL烧瓶中加入78-2(529.8mg, 1.38mmol), DCC(284.2mg, 1.38mmol), DMAP(84.1mg, 0.69mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加78-1(100mg, 0.69mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约800mg。使用Flash柱纯化(10g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 200mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品200mg, 收率:33%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.23–5.18(m,1H),4.89–4.83(m,2H),4.39–4.36(m,1H),4.12–4.07(m,1H),2.66–2.55(m,6H),2.33–2.25(m,8H),1.77–1.74(m,2H),1.65–1.47(m,17H),1.37–1.25(m,55H),0.89–0.85(m,12H).

[0470] 化合物79的合成



[0471] 步骤1: 化合物79-3的合成

- [0472] 25mL烧瓶中加入79-2(793.8mg, 2.1mmol), DCC(425.9mg, 2.1mmol), DMAP(126.1mg, 1.05mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后加入79-1(400mg, 1.05mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.2g。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷; 200mL 20% EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品880mg, 收率:76%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.67-7.65(m,4H),7.42-7.36(m,6H),5.13(m,1H),4.89-4.83(m,2H),4.35-4.31(m,1H),4.09-4.05(m,1H),3.71(m,2H),2.61-2.56(m,4H),2.28-2.24(m,12H),1.63-1.48(m,20H),1.34-1.19(m,56H),1.04(s,9H),0.89-0.86(m,12H).
- [0473] 步骤2: 化合物79的合成
- [0474] 25mL烧瓶中加入79-3(880mg, 0.79mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(623.7mg, 2.4mmol), 保温搅拌4h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约800mg。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 300mL30% EtOAc+70%的正庚烷)分离得到纯的产品500mg, 收率71%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.24-5.18(m,1H),4.88-4.82(m,2H),4.35-4.31(m,1H),4.12-4.08(m,1H),3.59-3.57(m,2H),2.65-2.57(m,4H),2.34-2.25(m,11H),1.65-1.58(m,8H),1.52.1.47(m,8H),1.37-1.25(m,51H),0.89-0.85(m,12H).
- [0475] 化合物80的合成



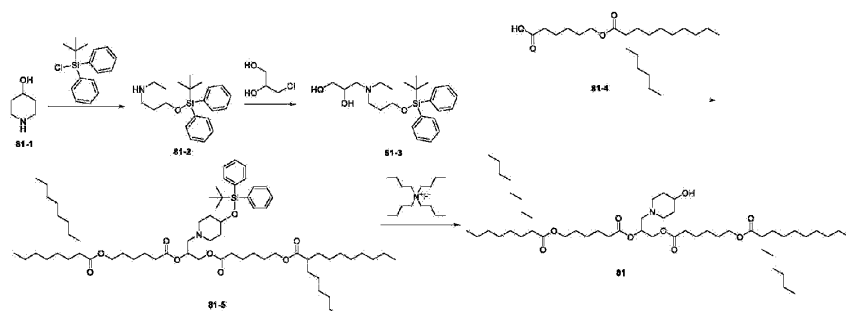
[0476] 步骤1：化合物80-3的合成

[0477] 25mL烧瓶中加入80-2(793.8mg, 2.1mmol), DCC(425.9mg, 2.1mmol), DMAP(126.1mg, 1.05mmol), DCM(5mL), 室温搅拌30min, 然后加入80-1(400mg, 1.05mmol), 室温搅拌过夜。TLC(30%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.3g。使用Flash柱纯化(25g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8%EtOAc+92%的正庚烷; 200mL 20%EtOAc+80%的正庚烷)分离得到纯的产品770mg, 收率:61%。

[0478] 步骤2：化合物80的合成

[0479] 25mL烧瓶中加入80-3(770mg, 0.7mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0-5℃, 保温0-5℃滴加TBAF(545.7mg, 2.1mmol), 保温搅拌4h。TLC(5%MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL×2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约700mg。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1%EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2%EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10%EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30%EtOAc+70%的正庚烷; 300mL 50%EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品300mg, 收率49%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 5.63-5.59(m,1H),5.38-5.29(m,4H),4.59-4.49(m,2H), 4.16-4.06(m,1H),3.82-3.75(m,1H),3.53(s,9H),2.49-2.41(m,2H),2.05-1.86(m,11H),1.68-1.60(m,2H),1.43-1.12(m,52H),0.89-0.85(m,6H)。

[0480] 化合物81的合成



[0481] 步骤1：化合物81-2的合成

[0482] 100mL烧瓶中加入4-羟基哌啶(81-1, 2.0g, 19.8mmol), DCM(20mL)中, 冰盐浴冷却至0-5℃, 向溶液中缓慢滴加TBDPSCl(5.4g, 19.8mmol)的DCM(10mL)溶液, 滴加完室温搅拌2h。TLC(20% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 浓缩干反应液, 得到粗产品约7g。使用Flash柱纯化(150g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 200mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 200mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 400mL 8% EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品4.2g, 收率63%。

[0483] 步骤2：化合物81-3的合成

[0484] 25mL烧瓶中加入81-2(1.5g, 4.4mmol), 碳酸钾(1.2g, 8.8mmol) 3-氯-1, 2-丙二醇(0.49g, 4.4mmol)溶解在异丙醇(5mL)中, 加热至80℃搅拌过夜。TLC(10% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约2g。使用Flash柱纯化(20g硅胶, 100mL 0.1% MeOH+99.9% DCM; 100mL 0.2% MeOH+99.8% DCM, 100mL 0.3% MeOH+99.7% DCM; 100mL 0.5% MeOH+99.5% DCM; 300mL 10% MeOH+90% DCM)分离得到纯的产品900mg, 收率49%。

[0485] 步骤3：化合物81-5的合成

[0486] 25mL烧瓶中加入81-4(716.7mg, 1.9mmol), DCC(399.1mg, 1.9mmol), DMAP(118.1mg, 0.97mmol), DCM(3mL), 室温搅拌30min, 然后滴加81-3(500mg, 0.76mmol), 室温搅拌过夜。TLC(20% EtOAc/正庚烷)检测反应进行程度。反应完全后, 过滤, 滤液加入5mL水及5mL饱和食盐水洗, 无水Na₂SO₄干

燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约1.2g。使用Flash柱纯化(12g硅胶, 流动相分别为: 100mL的正庚烷; 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 8% EtOAc+92%的正庚烷)分离得到纯的产品640mg, 收率:59%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.65–7.63(m, 4H), 7.43–7.34(m, 6H), 5.17(m, 1H), 4.07–4.04(m, 6H), 3.73(m, 1H), 2.69(m, 2H), 2.44–2.41(m, 2H), 2.32–2.28(m, 7H), 2.22–2.16(m, 2H), 1.68–1.55(m, 20H), 1.45–1.36(m, 11H), 1.31–1.21(m, 50H), 1.05(s, 9H), 0.89–0.85(m, 12H).

[0487] 步骤4: 化合物81的合成

[0488] 25mL烧瓶中加入81-5(520mg, 0.46mmol), THF(3mL), 冰浴降温至0–5℃, 保温0–5℃滴加TBAF(364.6mg, 1.4mmol), 保温搅拌3h。TLC(5% MeOH/DCM)检测反应进行程度。反应完全后, 用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EtOAc(5mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩有机相, 得到粗产品约500mg。使用Flash柱纯化(14g硅胶, 用100mL正庚烷上柱; 流动相分别为: 100mL 1% EtOAc+99%的正庚烷; 100mL 2% EtOAc+98%的正庚烷; 100mL 10% EtOAc+90%的正庚烷; 100mL 30% EtOAc+70%的正庚烷; 100mL 50% EtOAc+50%的正庚烷)分离得到纯的产品40mg, 收率10%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 5.21(m, 1H), 4.37–4.33(m, 1H), 4.12–4.04(m, 5H), 3.67(m, 1H), 2.78(m, 2H), 2.48(m, 2H), 2.34–2.18(m, 9H), 1.85(m, 2H), 1.68–1.20(m, 78H), 0.89–0.85(m, 12H).

[0489] 实施例2: 脂质纳米颗粒TMF制备

[0490] 脂质纳米颗粒TMF1制备(含46.3%化合物ALC-0315):

[0491] 1.用乙醇溶解化合物ALC-0315(阳离子脂质)、DSPC(辅助性脂质)、胆固醇(辅助性脂质)及ALC-0159(辅助性脂质)得到摩尔比为46.3%、9.4%、42.7%、1.6%的油相(乙醇相)储备液

[0492] 2.用pH4柠檬酸缓冲液将表达luciferase的mRNA原液稀释成0.3mg/mL, 得到水相。

[0493] 3.将含有四种脂质混合物的油相(乙醇相)和含mRNA水相以1:3的体积比快速混合, 制得总脂质与mRNA重量比为25.7: 1的TMF1, 然后用截留分子量为100kd

的超滤管浓缩样品，接着用pH7.4PBS缓冲液洗滤，最后用120mg/mL的蔗糖PBS缓冲液置换，得到最终样品。

[0494] 脂质纳米颗粒TMF2制备(含46.3%化合物1)：

[0495] 1.用乙醇溶解化合物1(阳离子脂质/GOLD脂质)、DSPC(辅助性脂质)、胆固醇(辅助性脂质)及ALC-0159(辅助性脂质)得到摩尔比为46.3%、9.4%、42.7%、1.6%的油相(乙醇相)储备液

[0496] 2.用pH4柠檬酸缓冲液将表达luciferase的mRNA原液稀释成0.3mg/mL，得到水相。

[0497] 3.将含有四种脂质混合物的油相(乙醇相)和含mRNA水相以1:3的体积比快速混合，制得总脂质与mRNA重量比为26.8: 1的TMF2，然后用截留分子量为100kd的超滤管浓缩样品，接着用pH7.4PBS缓冲液洗滤，最后用120mg/mL的蔗糖PBS缓冲液置换，得到最终样品。

[0498] 脂质纳米颗粒TMF3~13的制备参考TMF2的制备方法，其中的脂质组成按照表2中列举的GOLD脂质和辅助性脂质进行替换。

[0499] 表2、脂质纳米颗粒TMF3~13的脂质组成

脂质纳米颗粒编号	阳离子脂质	辅助性脂质 1	辅助性脂质 2	辅助性脂质 3	组分种类
TMF3	46.3% 化合物 2	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF4	46.3% 化合物 3	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF5	46.3% 化合物 4	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF6	46.3% 化合物 5	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF7	46.3% 化合物 6	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF8	46.3% 化合物 7	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF9	46.3% 化合物 8	9.4% DSPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF10	46.3% 化合物 1	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF11	46.3% 化合物 1	9.4% DPPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF12	46.3% 化合物 1	9.4% DOPC	42.7%胆固醇	1.6% ALC-0159	四
TMF13	46.3% 化合物 1	9.4% DSPC	42.7%谷甾醇	1.6% ALC-0159	四

- [0500] 脂质纳米颗粒TMF14制备(三组分；含46.3%化合物1无DSPC)：
- [0501] 1.用乙醇溶解化合物1(阳离子脂质/GOLD脂质)、胆固醇(辅助性脂质)及ALC-0159(辅助性脂质)得到摩尔比为51.1%、47.1%、1.8%的油相(乙醇相)储备液2.用pH4柠檬酸缓冲液将表达luciferase的mRNA原液稀释成0.3mg/mL，得到水相。
- [0502] 3.将含有三种脂质混合物的油相(乙醇相)和含mRNA水相以1:3的体积比快速混合，制得总脂质与mRNA重量比为23.8：1的TMF14，然后用截留分子量为100kd的超滤管浓缩样品，接着用pH7.4PBS缓冲液洗滤，最后用120mg/mL的蔗糖PBS缓冲液置换，得到最终样品。
- [0503] 脂质纳米颗粒TMF15制备(两组分：含66%化合物1和34%DOPE)：
- [0504] 1.用乙醇溶解化合物1(阳离子脂质/GOLD脂质)、DOPE(辅助性脂质)得到摩尔比为66%、34%的油相(乙醇相)储备液。
- [0505] 2.用pH4柠檬酸缓冲液将表达luciferase的mRNA原液稀释成0.09mg/mL，得到水相。
- [0506] 3.将含有两种脂质混合物的油相(乙醇相)和含mRNA的水相分别以1:3的体积比例快速混合，制得总脂质与mRNA摩尔比为1.3：2的TMF15然后用截留分子量为100kd的超滤管浓缩样品，接着用pH7.4PBS缓冲液洗滤，最后用120mg的蔗糖PBS缓冲液置换，得到最终样品。
- [0507] 脂质纳米颗粒TMF16制备(单组分：含100%化合物1)：
- [0508] 1.用乙醇溶解化合物1(阳离子脂质/GOLD脂质)得到摩尔比为100%的油相(乙醇相)储备液。
- [0509] 2.用pH4柠檬酸缓冲液将表达luciferase的mRNA原液稀释成0.09mg/mL，得到水相。
- [0510] 3.将含有一种脂质混合物的油相(乙醇相)和含mRNA的水相分别以1:3的体积比例快速混合，制得化合物1与mRNA摩尔比为1.3：2的TMF16然后用截留分子量为100kd的超滤管浓缩样品，接着用pH7.4PBS缓冲液洗滤，最后用120mg的蔗糖PBS缓冲液置换，得到最终样品。

[0511] 脂质纳米颗粒TMF17 ~ 53的制备参考TMF2的制备方法，其中的脂质组成按照表3中列举的阳离子脂质和辅助性脂质进行替换。

[0512] 表3、脂质纳米颗粒TMF17 ~ 54的脂质组成

脂质纳米颗粒编号	阳离子脂质	辅助性脂质 1	辅助性脂质 2	辅助性脂质 3	组分种类
TMF17	46.3% DODAP	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF18	46.3% 化合物 17	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF19	46.3% 化合物 19	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF20	46.3% 化合物 22	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF21	46.3% 化合物 25	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF22	46.3% 化合物 29	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF23	46.3% 化合物 31	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF24	46.3% 化合物 33	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF25	46.3% 化合物 34	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF26	46.3% 化合物 35	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF27	46.3% 化合物 36	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四

TMF28	46.3% 化合物 37	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF29	46.3% 化合物 38	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF30	46.3% 化合物 43	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF31	46.3% 化合物 44	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF32	46.3% 化合物 45	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF33	46.3% 化合物 46	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF34	46.3% 化合物 48	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF35	46.3% 化合物 50	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF36	46.3% 化合物 52	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF37	46.3% 化合物 53	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF38	46.3% 化合物 54	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF39	46.3% 化合物 55	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF40	46.3% 化合物 56	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF41	46.3% 化合物 57	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF42	46.3% 化合物 58	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF43	46.3% 化合物 60	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF44	46.3% 化合物 63	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF45	46.3% 化合物 64	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF46	46.3% 化合物 65	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF47	46.3% 化合物 66	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF48	46.3% 化合物 67	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF49	46.3% 化合物 68	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF50	46.3% 化合物 76	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四

TMF51	46.3% 化合物 78	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF52	46.3% 化合物 79	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四
TMF53	46.3% 化合物 80	9.4% DOPE	42.7%胆固醇	1.6% PEG2000-DMG	四

[0513] 实施例3：脂质纳米颗粒的检测

[0514] 使用NanoBrook 90plus PLAS(Brookhaven Instruments, US), 采用动态光散射技术(Dynamic Light Scattering DLS), 在90° 侧向散射角测定脂质纳米粒的大小及多分散指数(PDI), 测试结果见表4。

[0515] 表4、代表性阳离子脂质化合物制备的脂质纳米粒的表征数据

脂质纳米 颗粒编号	阳离子脂质	辅助性脂 质	组分种类	粒径(nm)	PDI(多分散指 数)
TMF1	46.3% ALC-0315	9.4% DSPC	四	106.32±1.99	0.220±0.020
TMF2	46.3% 1	9.4% DSPC	四	213.10±2.13	0.132±0.032
TMF3	46.3% 2	9.4% DSPC	四	220.39±3.19	0.149±0.039
TMF4	46.3% 3	9.4% DSPC	四	207.86±1.25	0.149±0.035
TMF5	46.3% 4	9.4% DSPC	四	231.95±3.30	0.189±0.014
TMF6	46.3% 5	9.4% DSPC	四	215.72±3.33	0.106±0.035
TMF7	46.3% 6	9.4% DSPC	四	216.80±3.87	0.132±0.040
TMF8	46.3% 7	9.4% DSPC	四	175.62±3.28	0.145±0.008
TMF9	46.3% 8	9.4% DSPC	四	247.68±5.17	0.174±0.005
TMF10	46.3% 1	9.4% DOPE	四	223.99±3.14	0.127±0.014
TMF11	46.3% 1	9.4% DPPC	四	228.05±2.96	0.189±0.030
TMF12	46.3% 1	9.4% DOPC	四	233.08±1.79	0.132±0.029
TMF13	46.3% 1	9.4% DSPC& 42.7%谷甾 醇	四	232.61±2.91	0.165±0.038
TMF14	46.3% 1	无 DSPC	三	212.60±2.08	0.147±0.040
TMF17	46.3%DODAP	9.4% DOPE	四	222.61±5.71	0.203±0.026
TMF18	46.3% 17	9.4% DOPE	四	241.76±3.37	0.239±0.023
TMF19	46.3% 19	9.4% DOPE	四	244.59±4.23	0.201±0.040
TMF20	46.3% 22	9.4% DOPE	四	231.65±4.77	0.200±0.034
TMF21	46.3% 25	9.4% DOPE	四	229.39±4.28	0.181±0.007
TMF22	46.3% 29	9.4% DOPE	四	176.50±1.10	0.107±0.027
TMF23	46.3% 31	9.4% DOPE	四	234.41±3.34	0.096±0.036
TMF24	46.3% 33	9.4% DOPE	四	283.47±5.45	0.201±0.014
TMF25	46.3% 34	9.4% DOPE	四	238.52±1.86	0.098±0.068
TMF26	46.3% 35	9.4% DOPE	四	229.31±6.87	0.151±0.028
TMF27	46.3% 36	9.4% DOPE	四	217.06±4.18	0.082±0.029
TMF28	46.3% 37	9.4% DOPE	四	225.14±3.26	0.168±0.050
TMF29	46.3% 38	9.4% DOPE	四	226.34±2.14	0.145±0.044

TMF30	46.3% 43	9.4% DOPE	四	210.60±1.83	0.136±0.018
TMF31	46.3% 44	9.4% DOPE	四	215.34±2.85	0.130±0.037
TMF32	46.3% 45	9.4% DOPE	四	229.03±2.20	0.179±0.023
TMF33	46.3% 46	9.4% DOPE	四	231.82±0.86	0.164±0.081
TMF34	46.3% 48	9.4% DOPE	四	220.10±2.28	0.185±0.004
TMF35	46.3% 50	9.4% DOPE	四	191.10±1.36	0.135±0.016
TMF36	46.3% 52	9.4% DOPE	四	197.30±2.40	0.155±0.018
TMF37	46.3% 53	9.4% DOPE	四	238.10±5.17	0.258±0.024
TMF38	46.3% 54	9.4% DOPE	四	195.60±1.06	0.147±0.022
TMF39	46.3% 55	9.4% DOPE	四	193.80±3.61	0.119±0.005
TMF40	46.3% 56	9.4% DOPE	四	191.20±1.40	0.133±0.019
TMF41	46.3% 57	9.4% DOPE	四	194.00±0.70	0.128±0.023
TMF42	46.3% 58	9.4% DOPE	四	191.60±1.35	0.110±0.038
TMF43	46.3% 60	9.4% DOPE	四	195.40±2.46	0.116±0.014
TMF44	46.3% 63	9.4% DOPE	四	199.10±1.07	0.131±0.012
TMF45	46.3% 64	9.4% DOPE	四	197.50±1.91	0.134±0.021
TMF46	46.3% 65	9.4% DOPE	四	198.40±0.34	0.114±0.041
TMF47	46.3% 66	9.4% DOPE	四	177.90±1.06	0.111±0.022
TMF48	46.3% 67	9.4% DOPE	四	195.40±2.46	0.116±0.014
TMF49	46.3% 68	9.4% DOPE	四	185.90±3.03	0.120±0.024
TMF50	46.3% 76	9.4% DOPE	四	208.70±0.95	0.132±0.017
TMF51	46.3% 78	9.4% DOPE	四	202.20±1.78	0.110±0.011
TMF52	46.3% 79	9.4% DOPE	四	204.30±1.17	0.147±0.021
TMF53	46.3% 80	9.4% DOPE	四	202.80±2.89	0.152±0.004

[0516] 实施例4：递送系统器官分布检测

[0517] 按0.5mg/kg的给药剂量，对6 - 8周龄雌性ICR小鼠，通过眼底内眦静脉丛，注射实施例2制备的脂质体。给药4小时后，按150mg/kg的剂量，腹腔注射15mg/mL的D - 荧光素钾盐。荧光素酶底物注射10分钟后，将小鼠置于活体成像系统(I VIS Lumina XRMS Series III, PerkinElmer)下，观察小鼠体内荧光强度及分布。接着处死小鼠，分离脏器(心脏、肝脏、脾脏、肺和肾脏)，进行离体成像，观察不同脏器中的荧光强度及分布。代表性脂质化合物递送的Luc-mRNA的脏器分布见表5。如表5所示，脂质纳米颗粒TMF10、TMF21、TMF19、TMF26和TMF29中加入了化合物1、化合物25、化合物19、化合物35和化合物38，在小鼠静脉给药后4小时，在脾脏与肝脏中荧光强度的比值(脾/肝)均达到60以上，其中TMF29的比值最高，达69.5。不同脏器中的荧光强度代表相应递送系统在不同脏器中的递送效率，本申请的脂质纳米颗粒能够将核酸分子成功递送至脾脏中并

进行表达，且针对脾脏的递送效率显著高于针对肝脏和其他组织/器官的递送效率。

[0518] 表5、代表性阳离子脂质制备的脂质纳米粒递送的Luc-mRNA的表达强度

脂质纳米	荧光强度
------	------

颗粒编号	脾[p/s]	肝[p/s]	脾/肝
TMF1	3.52E+07	1.99E+09	0.02
TMF2	1.71E+07	4.58E+05	34.5
TMF3	2.32E+05	3.97E+04	4.2
TMF4	3.93E+07	1.34E+06	24.9
TMF5	8.37E+06	2.15E+05	37.1
TMF6	2.36E+05	3.05E+04	5.9
TMF7	7.02E+05	2.66E+05	6.6
TMF8	9.71E+03	1.18E+04	1.0
TMF9	1.41E+06	1.01E+05	15.3
TMF10	1.19E+08	1.52E+06	60.6
TMF11	2.09E+07	5.82E+05	48.4
TMF12	1.20E+08	4.13E+06	31.9
TMF13	2.58E+07	4.35E+06	9.9
TMF14	4.52E+07	1.50E+06	28.0
TMF17	1.45E+06	1.69E+06	0.9
TMF18	1.49E+08	3.43E+06	39.6
TMF19	2.50E+08	3.10E+06	64.8
TMF20	1.83E+08	8.69E+06	21.8
TMF21	2.16E+08	3.40E+06	63.5
TMF22	2.57E+08	4.77E+07	7.4
TMF23	2.93E+08	1.39E+08	2.4
TMF24	3.58E+07	9.20E+05	47.6
TMF25	1.82E+08	9.74E+07	2.1
TMF26	2.48E+08	3.69E+06	69.3
TMF27	7.92E+07	3.65E+06	21.5
TMF28	1.51E+08	3.41E+06	46.6
TMF29	5.73E+08	8.48E+06	69.5
TMF30	1.31E+09	3.56E+07	38.8
TMF31	3.19E+08	1.59E+08	2.5

TMF32	3.29E+07	1.07E+06	32.2
TMF33	8.22E+07	1.67E+06	48.3
TMF34	1.46E+09	6.30E+07	26.1
TMF35	1.18E+09	6.87E+07	18.3
TMF36	1.90E+09	6.63E+07	38.9
TMF37	5.34E+07	3.38E+06	18.4
TMF38	1.91E+09	1.25E+08	15.8
TMF39	1.37E+09	3.98E+07	34.8
TMF40	1.06E+09	4.20E+07	31.2
TMF41	1.28E+08	1.05E+07	10.5
TMF42	3.15E+09	8.89E+07	34.7
TMF43	2.41E+08	1.35E+07	24.3
TMF44	8.90E+08	5.90E+07	14.9
TMF45	7.33E+08	3.54E+07	20.6
TMF46	1.39E+08	3.94E+06	39.4
TMF47	4.12E+04	2.48E+04	1.7
TMF48	2.22E+07	1.73E+06	16.7
TMF49	6.41E+08	1.16E+07	59.1
TMF50	8.96E+07	1.85E+06	47.3
TMF51	2.22E+08	7.35E+06	30.6
TMF52	2.21E+09	1.68E+08	26.4
TMF53	1.34E+09	2.58E+07	52.4

[0519] 以上对本申请做了详尽的描述，其目的在于让熟悉此领域技术的人士能够了解本申请的机理、内容并加以实施，并不能以此限制本申请的保护范围，凡根据本申请的精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本申请的保护范围内。

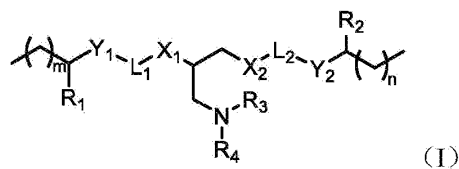
工业实用性

[0520] 本申请提供的阳离子脂质化合物可应用于脂质纳米颗粒，所述脂质纳米颗粒能够靶向不同组织器官进行药物递送；进一步地，所述脂质纳米颗粒还可以包含至少一种辅助性脂质。所述阳离子脂质化合物或包含其的脂质纳米颗粒组合物能够将预防剂/治疗剂(尤其是核酸组分)特异性递送到靶器官。

权利要求书

[权利要求 1]

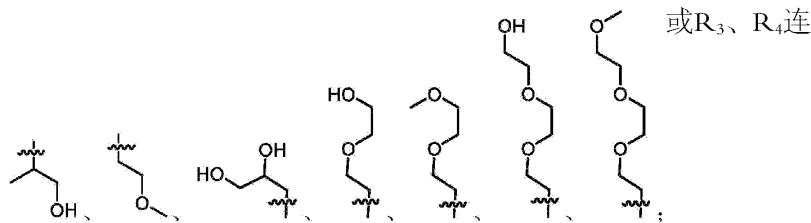
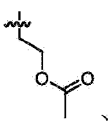
一种式(I)的化合物，



或其药学上可接受的盐、前药或立体异构体，其中：

其中 X_1 和 X_2 分别独立地为 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ；

其中 Y_1 和 Y_2 分别独立地为 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_5\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5-$ 键、任选地取代的C1 - C8亚烷基或任选地取代的C2 - C8亚烯基；其中 R_5 选自氢或C1-C8直链或支链的烃基； L_1 和 L_2 分别独立地为独立地为键、任选地取代的C1 - C10亚烷基； R_3 和 R_4 分别独立地为甲基、乙基、丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、



同其所连接的氮一起形成环状部分；其中 R_3 或 R_4 选自含氢或氧的基团；其中环状部分是4-8元杂环烷基，选自氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷基、哌啶-1-基、4-羟基哌啶-1-基、氮杂环庚烷-1-基、吗啉基、4-乙酰基哌嗪-1-基；

R_1 和 R_2 分别独立地为H或氧或C1-C8直链或支链的烃基；

m 为1 ~ 13之间的整数；

n 为1 ~ 13之间的整数。

- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药或立体异构体，其特征在于，所述化合物选自表1所示化合物。
- [权利要求 3] 一种脂质纳米颗粒，其包含权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药或立体异构体。
- [权利要求 4] 根据权利要求3所述的脂质纳米颗粒，其进一步包含辅助性脂质，辅助性脂质选自磷脂、类固醇、聚合物缀合脂质和可修饰的脂质中的一种或多种。
- [权利要求 5] 根据权利要求4所述的脂质纳米颗粒，其中，所述磷脂选自DOPE、DSPC、DPPC、DMPC、DOPC、POPC、SM中的任何一种或其组合。
- [权利要求 6] 根据权利要求4所述的脂质纳米颗粒，其中，所述类固醇选自胆固醇、谷甾醇、豆甾醇和麦角固醇中的一种或多种，进一步优选地所述类固醇为胆固醇和谷甾醇。
- [权利要求 7] 根据权利要求4所述的脂质纳米颗粒，其中，所述聚合物缀合脂质选自聚乙二醇、聚乳酸、聚酰胺、阳离子聚合物、聚肌氨酸(pSar)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)、聚氨基酸、多肽、聚类肽缀合的脂质。
- [权利要求 8] 根据权利要求7所述的脂质纳米颗粒，其中，所述聚合物缀合脂质为聚乙二醇缀合脂质，选自ALC-0159、PEG1000-DMG、PEG5000-DMG、PEG2000-DMG和PEG2000-DSPE中的一种或多种。
- [权利要求 9] 根据权利要求4所述的脂质纳米颗粒，其中，权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药或其立体异构体与辅助性脂质的摩尔比为1: (0.5 ~ 2)，优选为1: (0.6 ~ 1.5)，进一步优选为1: (0.8 ~ 1.2)。
- [权利要求 10] 权利要求3至9任一项所述的脂质纳米颗粒在靶向递送中的应用；优选地，所述靶向递送的靶器官为以下器官：肺、心脏、脑、脾、淋巴结、骨、骨骼肌、胃、小肠、大肠/结直肠、肾、膀胱、乳房、

睾丸、卵巢、子宫、脾、胸腺、脑干、小脑、脊髓、眼、耳、舌或皮肤；优选情况下，所述靶器官是脾。

- [权利要求 11] 一种组合物，其包含权利要求3至9任一项所述的脂质纳米颗粒及治疗剂/预防剂；优选情况下，所述治疗剂/预防剂是核酸；进一步优选地，所述核酸选自单链DNA、双链DNA、单链RNA、双链RNA、短异构体、质粒DNA、互补DNA/cDNA、反义核酸分子/ASO、小干扰核酸/siRNA、小激活核酸/saRNA、不对称干扰核酸/aiRNA、微小核酸/miRNA、miRNA抑制剂(ago mir、antagomir)、Dicer酶底物核酸、小发夹核酸(shRNA)、转运RNA(tRNA)、信使RNA/mRNA、环状RNA/circRNA、自复制mRNA/samRNA或适配体/aptamer。
- [权利要求 12] 根据权利要求11所述的组合物，其中所述核酸包括天然核苷酸、核苷酸模拟物、功能类似物或化学修饰的核苷酸。
- [权利要求 13] 根据权利要求11或12任一项所述的组合物，其特征在于，所述组合物的平均粒径为90nm至600nm，优选为200nm至400nm，进一步优选为200nm至300nm。
- [权利要求 14] 根据权利要求11或12任一项所述的组合物，其特征在于，所述组合物的多分散指数PDI为0.001至0.5，优选为0.001至0.45，进一步优选为0.001至0.4。
- [权利要求 15] 根据权利要求11或12任一项所述的组合物，其特征在于，所述组合物中脂质纳米颗粒与治疗剂/预防剂的质量比为10：1至100：1，优选为20：1至50：1，进一步优选为20：1至30：1。
- [权利要求 16] 一种剂，其包含权利要求11至15任一项所述的组合物及药学上可接受的辅料。