含氮链状化合物、制备方法、包含其的组合物和应用

本申请要求申请日为2024/04/03的中国专利申请202410407999.5的优先权和申请日为2024/09/30的中国专利申请202411391626.X的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种含氮链状化合物、制备方法、包含其的组合物和应用。

背景技术

核酸药物为现今基础和应用研究的一个重要方向。核酸药物可用于对病毒及细菌感染性疾病、肿瘤、代谢性疾病等的预防和/或治疗，其生成成本更低且周期更短，有利于快速开发个性化药物。然而，核酸为荷负电的大分子，难以透过细胞膜，同时核酸稳定性不佳，通过开发各种核酸包装和递送系统可以一定程度上克服核酸药物的不稳定性，提高其递送效率。

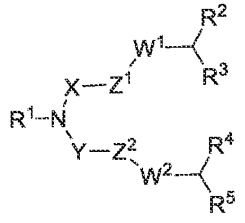
脂质纳米颗粒已被证明可用作递送生物活性物质（如小分子药物、蛋白质和核酸）进入细胞和/或细胞内区室的载体。通过设计及优化脂质纳米颗粒中的各组分的种类和用量，从而优化核酸药物递送系统对于提高核酸药物预防及治疗的功效更具重要意义，尤其是可用于递送RNA预防剂和/或治疗剂的脂质化合物以及相关的方法和组合物。

鉴于可用于递送核酸药物的可电离脂质化合物的重要性，亟待开发结构新颖的可电离脂质化合物。

发明内容

本发明旨在提供一种新的可用于递送核酸药物的可电离脂质化合物，增加可电离脂质化合物的种类及核酸预防剂和/或治疗剂递送载体的选择。为解决以上技术问题，本发明提供了一种含氮链状化合物、制备方法、包含其的组合物和应用。采用本发明的含氮链状化合物制备得到的LNP制剂，纳米颗粒大小相对均匀，包封率较高，体内表达活性高。

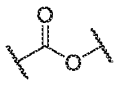
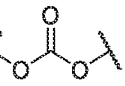
本发明提供一种化合物I或其药学上可接受的盐，



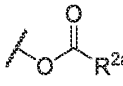
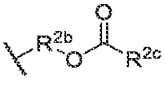
I

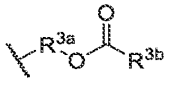
其中，R^1为被一个或多个羟基取代的C_{1-6}烷基；

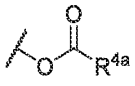
X和Y独立地为C_{1-12}亚烷基；

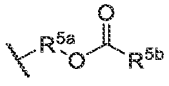
Z^1 和 Z^2 独立地为  或 ；

W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 为  或 ，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；R^{2b} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{2c} 为 C_{1-15} 烷基；

R^3 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{3a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{1-15} 烷基；

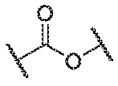
R^4 为 H、C_{1-15} 烷基、  或-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{4aa}；R^{4aa} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{5a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{5b} 为 C_{1-15} 烷基。

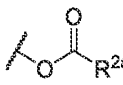
在本发明某些优选实施方案中，所述化合物 I 或其药学上可接受的盐的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在本发明某一方案中”）。

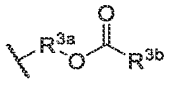
在本发明某一方案中，R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

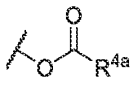
X 和 Y 独立地为 C_{1-12} 亚烷基；

Z^1 和 Z^2 独立地为 ；

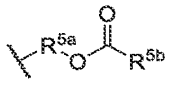
W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 为 ，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^3 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{3a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{1-15} 烷基；

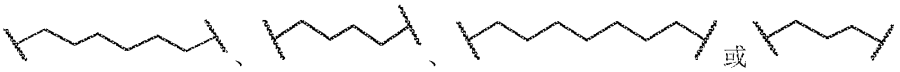
R^4 为 H、C_{1-15} 烷基、  或-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12}

亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{4aa}；R^{4aa}为H或C_{1-6}烷基；

R^5为C_{1-15}烷基或，R^{5a}为C_{1-6}亚烷基，R^{5b}为C_{1-15}烷基。

在本发明某一方案中，R^1、R^{2aa}和R^{4aa}中，所述被一个或多个羟基取代的C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基中的“C_{1-6}烷基”各自独立地为C_{1-4}烷基，例如甲基、乙基、正丙基或正丁基。

在本发明某一方案中，R^1、R^{2aa}和R^{4aa}中，所述被一个或多个羟基取代的C_{1-6}烷基和C_{1-6}烷基中的“C_{1-6}烷基”各自独立地为直链或支链C_{1-6}烷基。

在本发明某一方案中，X、Y、R^{2a}和R^{4a}中，所述C_{1-12}亚烷基、-C_{1-12}亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{2aa}、-C_{1-12}亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{4aa}中的“C_{1-12}亚烷基”各自独立地为C_{3-7}亚烷基，例如、或。

在本发明某一方案中，X、Y、R^{2a}和R^{4a}中，所述C_{1-12}亚烷基、-C_{1-12}亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{2aa}、-C_{1-12}亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{4aa}中的“C_{1-12}亚烷基”各自独立地为直链或支链C_{1-12}亚烷基。

在本发明某一方案中，W^1、W^2、R^{3a}和R^{5a}中，所述C_{1-6}亚烷基各自独立地为亚甲基、-CH_2CH_2-、或。

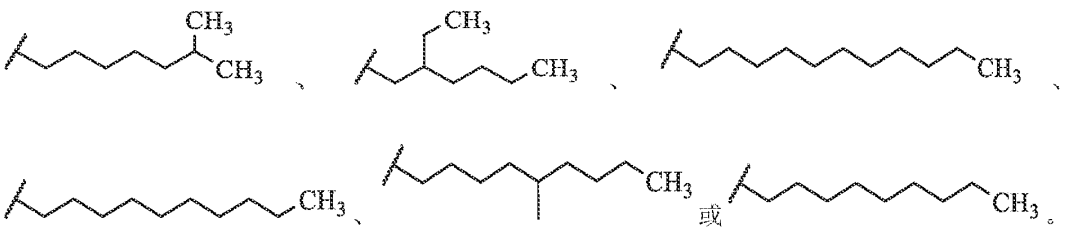
在本发明某一方案中，R^{2b}中，所述C_{1-6}亚烷基为C_{1-3}亚烷基，例如亚甲基。

在本发明某一方案中，W^1、W^2、R^{3a}、R^{5a}和R^{2b}中，所述C_{1-6}亚烷基各自独立地为亚甲基、-CH_2CH_2-、或。

在本发明某一方案中，W^1、W^2、R^{3a}和R^{5a}中，所述C_{1-6}亚烷基各自独立地为直链或支链C_{1-6}亚烷基。

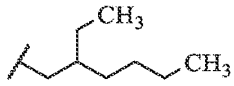
在本发明某一方案中，R^{2b}中，所述C_{1-6}亚烷基为直链或支链C_{1-6}亚烷基。

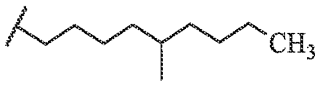
在本发明某一方案中，W^1、W^2、R^{3a}、R^{5a}和R^{2b}中，所述C_{1-6}亚烷基各自独立地为直链或支链C_{1-6}亚烷基。

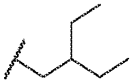
在本发明某一方案中，R^{2a}、R^3、R^{3b}、R^4、R^{4a}、R^5和R^{5b}中，所述C_{1-15}烷基、-C_{3-10}环烷基-C_{1-15}烷基中的“C_{1-15}烷基”为C_{3-12}烷基，例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、或。

在本发明某一方案中，R^{2c} 中，所述 C_{1-15} 烷基为 C_{3-12} 烷基，例如正戊基或正庚基。

在本发明某一方案中，R^{2a}、R^{3}、R^{3b}、R^{4}、R^{4a}、R^{5}、R^{5b} 和 R^{2c} 中，所述 C_{1-15} 烷基、-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基中的“C_{1-15} 烷基”为 C_{3-12} 烷基，例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、

、、、

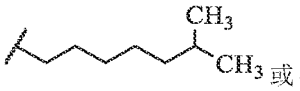
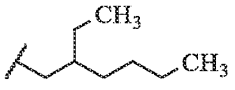
、、或

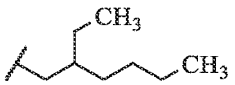
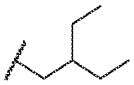
。

在本发明某一方案中，R^{2a}、R^{3}、R^{3b}、R^{4}、R^{4a}、R^{5} 和 R^{5b} 中，所述 C_{1-15} 烷基、-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基中的“C_{1-15} 烷基”为直链或支链 C_{1-15} 烷基。

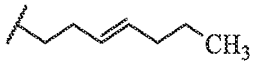
在本发明某一方案中，R^{2c} 中，所述 C_{1-15} 烷基为直链或支链 C_{1-15} 烷基。

在本发明某一方案中，R^{2a}、R^{3}、R^{3b}、R^{4}、R^{4a}、R^{5}、R^{5b} 和 R^{2c} 中，所述 C_{1-15} 烷基、-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基中的“C_{1-15} 烷基”为直链或支链 C_{1-15} 烷基。

在本发明某一方案中，R^{2a} 中，所述 C_{1-15} 烷基为 C_{3-10} 烷基，例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、或。

在本发明某一方案中，R^{2a} 中，所述 C_{1-15} 烷基为 C_{3-10} 烷基，例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、或。

在本发明某一方案中，R^{2a} 中，所述 C_{1-15} 烷基为直链或支链 C_{1-15} 烷基。

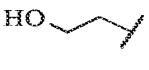
在本发明某一方案中，R^{2a} 和 R^{4a} 中，所述 C_{1-15} 烯基为 C_{3-10} 烯基，例如。

在本发明某一方案中，R^{2a} 和 R^{4a} 中，所述 C_{1-15} 烯基为直链或支链 C_{1-15} 烯基。

在本发明某一方案中，R^{2a} 和 R^{4a} 中，所述-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa} 和-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{4aa} 中的“C_{3-6} 环烷基”为环丙基或环丁基。

在本发明某一方案中，R^{4} 中，所述-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基中的“C_{3-10} 环烷基”为 C_{3-6} 环烷基，例如环己基。

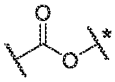
在本发明某一方案中，R^{1} 为被一个羟基取代的 C_{1-6} 烷基。

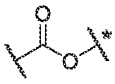
在本发明某一方案中，R^{1} 为、或。

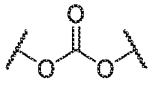
在本发明某一方案中，R^1 中，只有不与 N 原子相连的一端的末端碳被羟基取代。

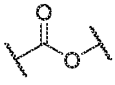
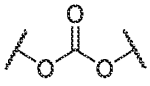
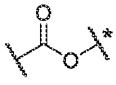
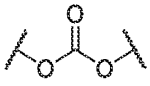
在本发明某一方案中，X 和 Y 独立地为 C_{3-7} 亚烷基。

在本发明某一方案中，所述 X 和所述 Y 独立地为 、、、或。

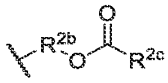
在本发明某一方案中，Z^1 为 ，*表示与 W^1 连接。

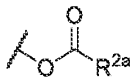
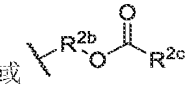
在本发明某一方案中，Z^2 为 ，*表示与 W^2 连接。

在本发明某一方案中，Z^2 为 。

在本发明某一方案中，Z^2 为 或；优选地，Z^2 为 或，*表示与 W^1 连接。

在本发明某一方案中，W^1 和 W^2 独立地为化学键、亚甲基、-CH_2CH_2-、、、或。

在本发明某一方案中，R^2 为 。

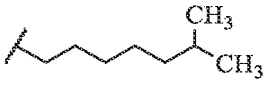
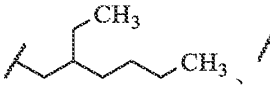
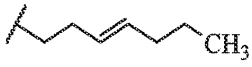
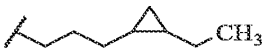
在本发明某一方案中，R^2 为 或，R^{2a} 为 C_{3-10} 烷基、C_{3-10} 烯基或-C_{3-7} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-3} 烷基；R^{2b} 为 C_{1-3} 亚烷基，R^{2c} 为 C_{3-10} 烷基。

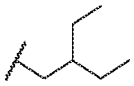
在本发明某一方案中，R^{2b} 为 C_{1-3} 亚烷基，R^{2c} 为 C_{3-10} 烷基。

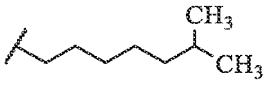
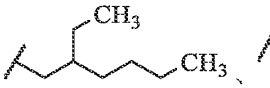
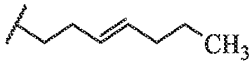
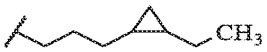
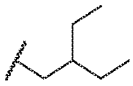
在本发明某一方案中，R^{2b} 为亚甲基。

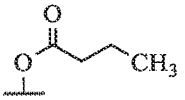
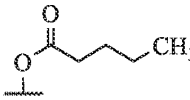
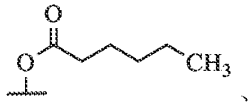
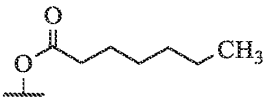
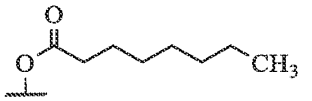
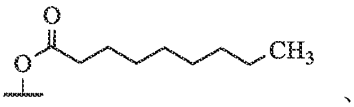
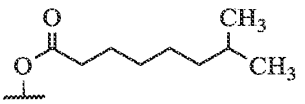
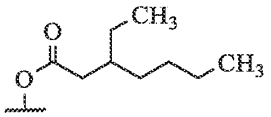
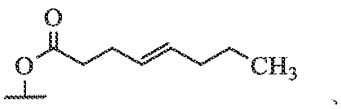
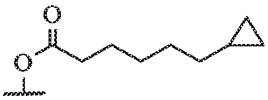
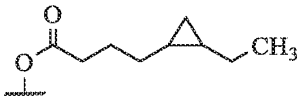
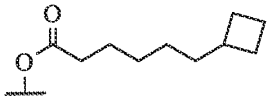
在本发明某一方案中，R^{2c} 为 或。

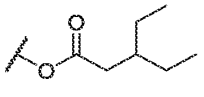
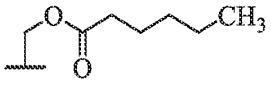
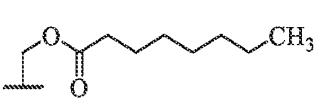
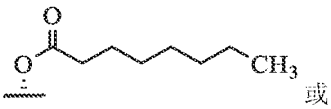
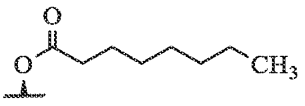
在本发明某一方案中，R^{2a} 为 C_{3-10} 烷基、C_{3-10} 烯基或-C_{3-7} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-3} 烷基。

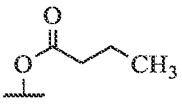
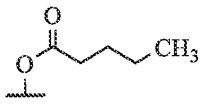
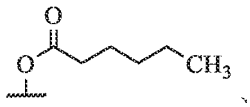
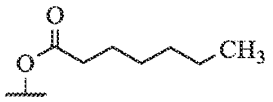
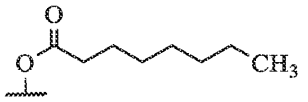
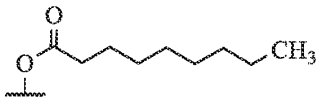
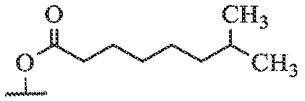
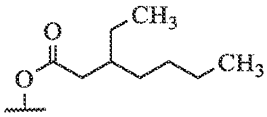
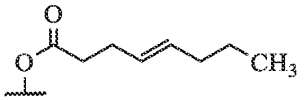
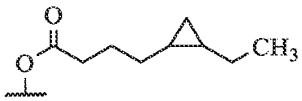
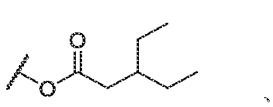
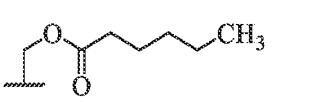
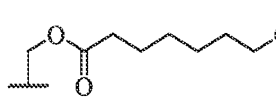
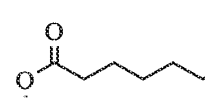
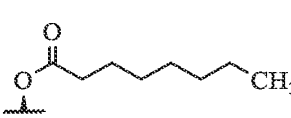
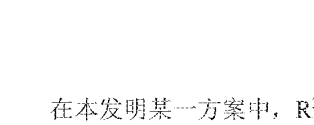
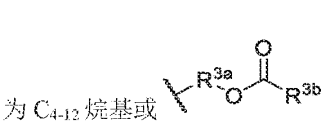
在本发明某一方案中，R^{2a} 为正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、、、、或。

在本发明某一方案中，R^{2a} 为。

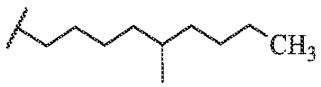
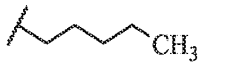
在本发明某一方案中，R^{2a} 为正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、、、、、或。

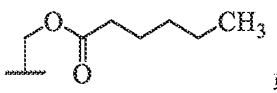
在本发明某一方案中，R^2 为、、、、、、、、、、或。

在本发明某一方案中，R^2 为、或、或。

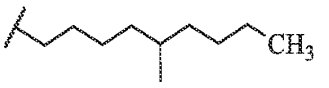
在本发明某一方案中，R^2 为 、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

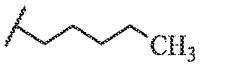
在本发明某一方案中，R^3 为 C_{4-12} 烷基或 ，R^{3a} 为 C_{1-3} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{6-12} 烷基。

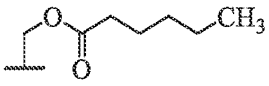
在本发明某一方案中，R^3 为 、、、、、、、或。

在本发明某一方案中，R^3 为 或。

在本发明某一方案中，R^3 为 、、

、、、

、、、

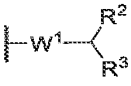
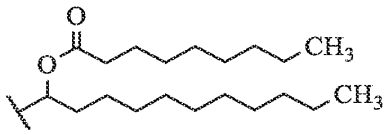
、或。

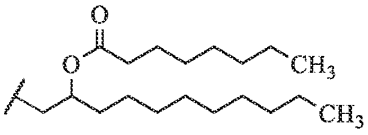
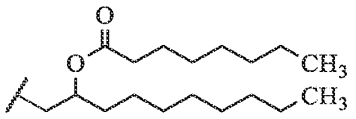
在本发明某一方案中，R^{3a}为亚甲基。

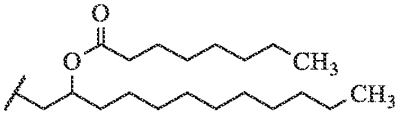
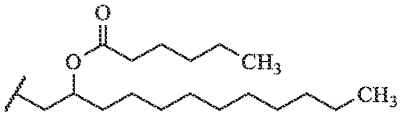
在本发明某一方案中，R^{3b}为正庚基。

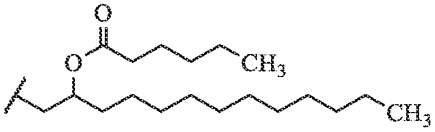
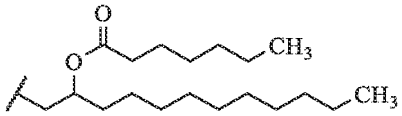
在本发明某一方案中，R^{3b}为或。

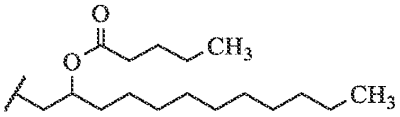
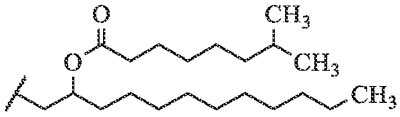
在本发明某一方案中，R^{3b}为正庚基、或。

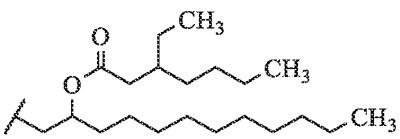
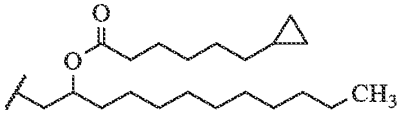
在本发明某一方案中，为、

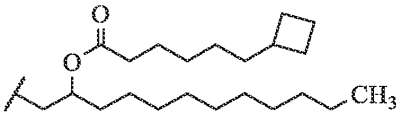
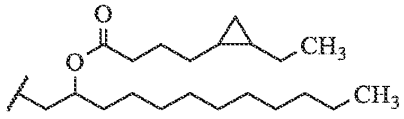
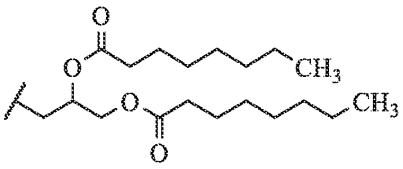
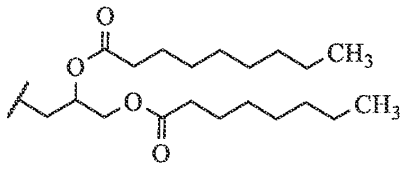
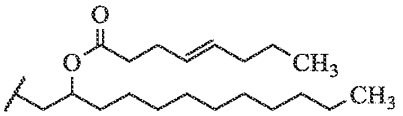
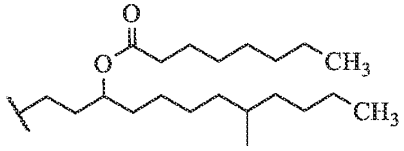
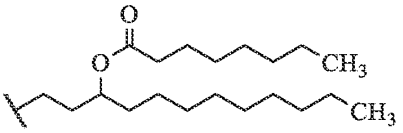
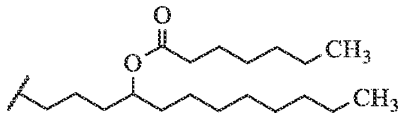
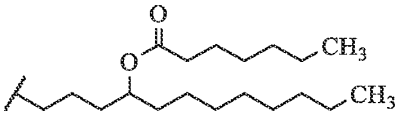
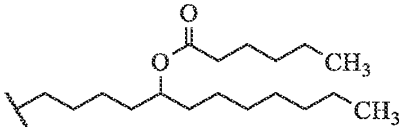
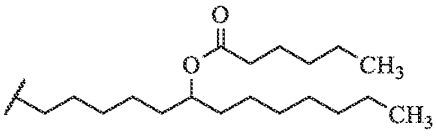
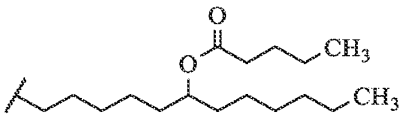
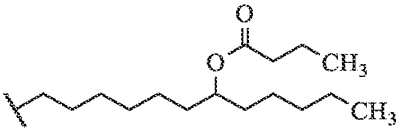
、、

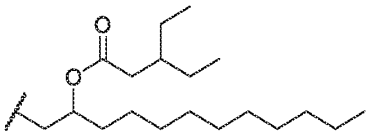
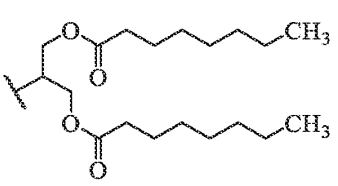
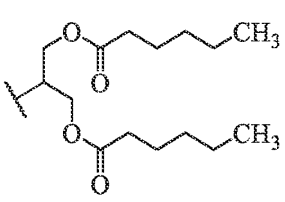
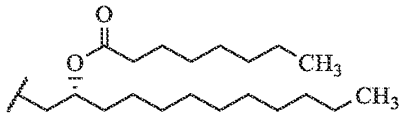
、、

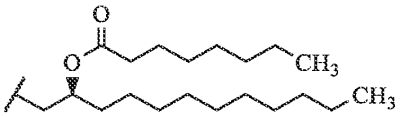
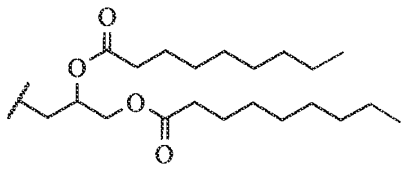
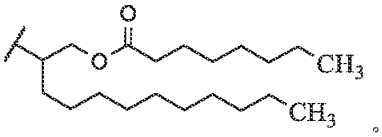
、、

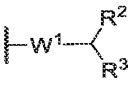
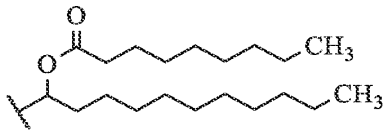
、、

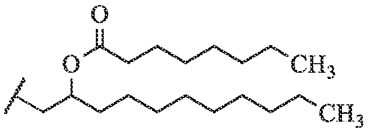
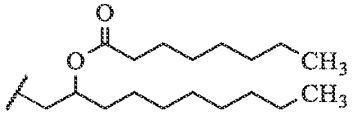
、、

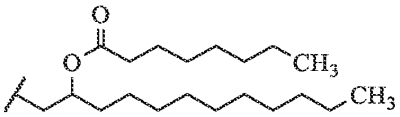
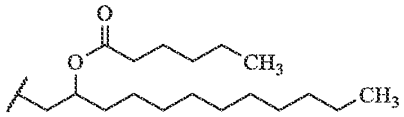

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

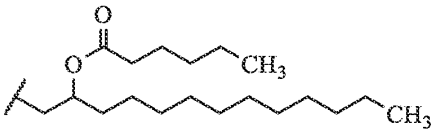
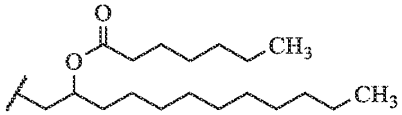
在本发明某一方案中，为、

、

、

、

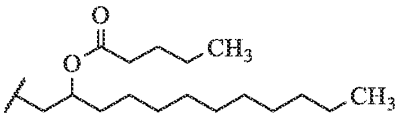
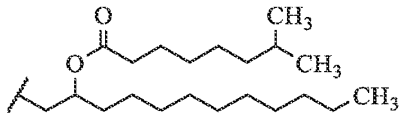

、

或

。

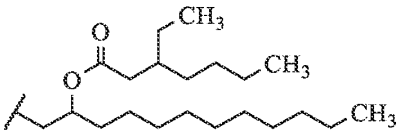
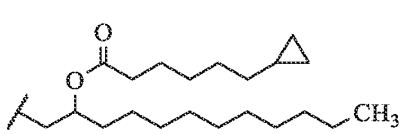
在本发明某一方案中，为、

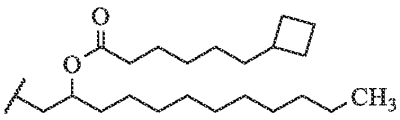
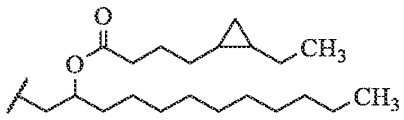

、

、


、

、


、

、

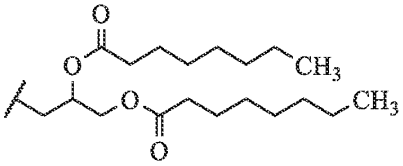
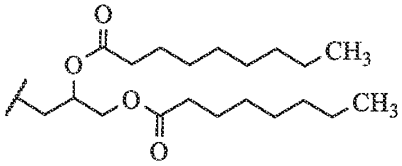
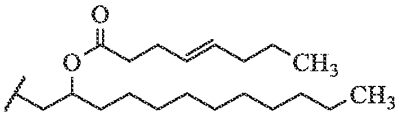
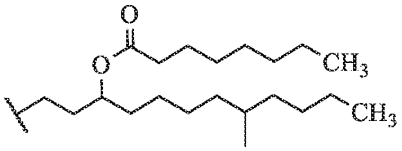
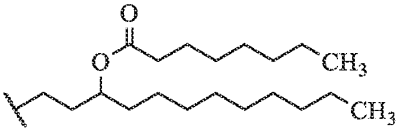
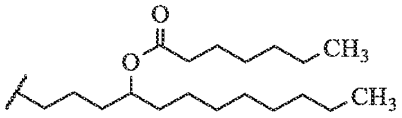
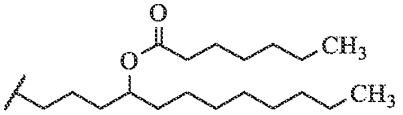
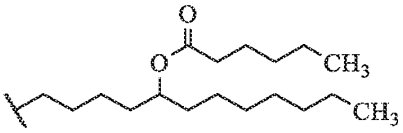
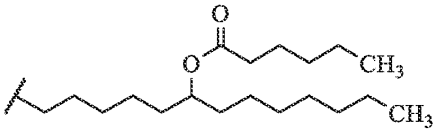
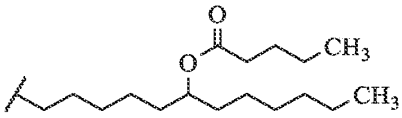
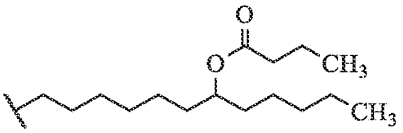
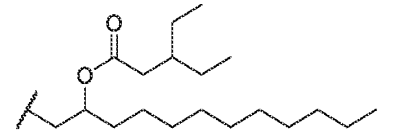
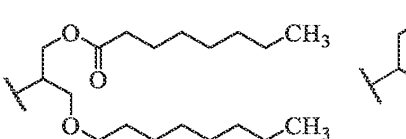
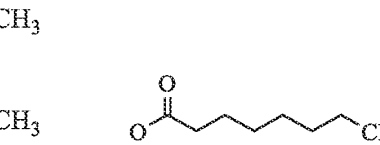

、

、

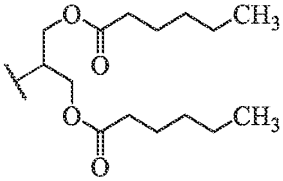
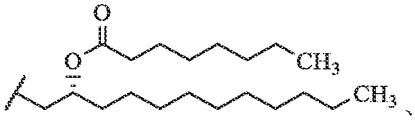
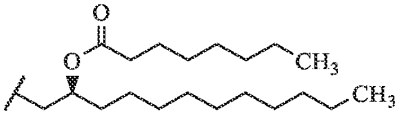
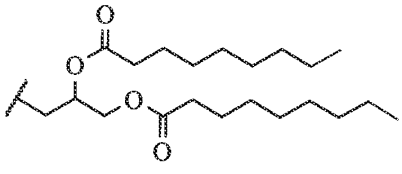

、

、

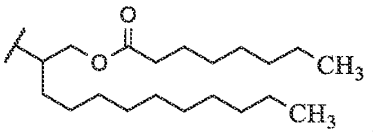

、

、

、

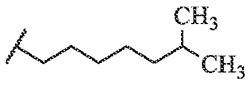
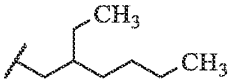
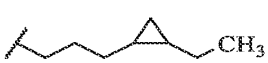
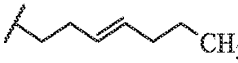
、

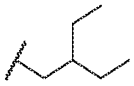

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

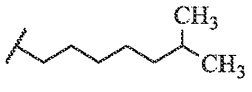
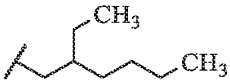
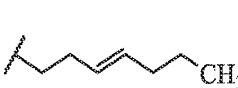
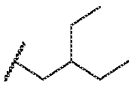
、

、

、

、

或

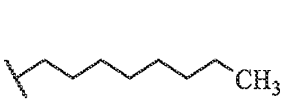
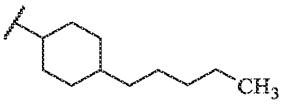
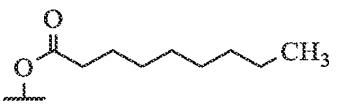
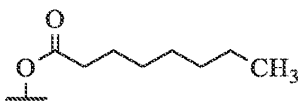

。

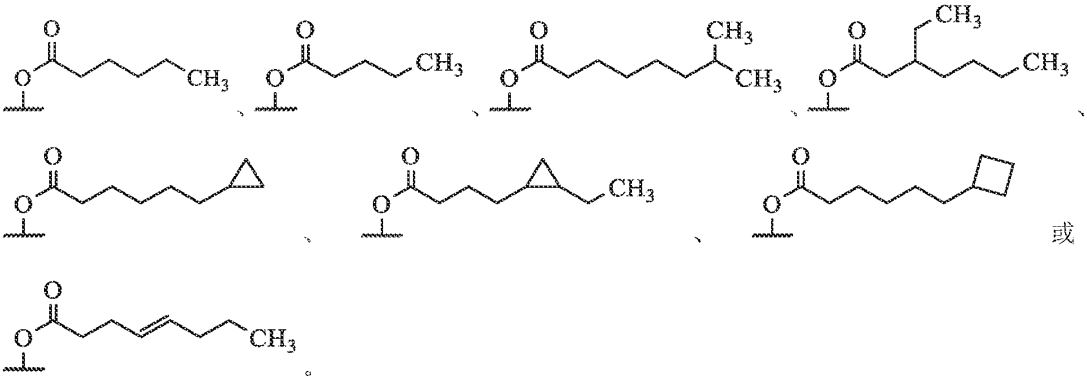
在本发明某一方案中，R^4为H、C_{3-10}烷基、或-C_{3-6}环烷基-C_{3-10}烷基；R^{4a}为C_{3-10}烷基、C_{3-10}烯基或-C_{3-7}亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{4aa}；R^{4aa}为H或C_{1-3}烷基。

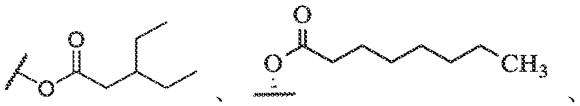
在本发明某一方案中，R^{4a}为正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、、、、或。

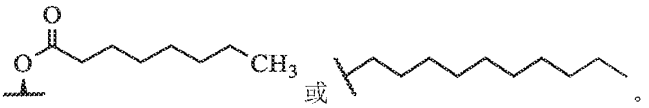
在本发明某一方案中，R^{4a}为。

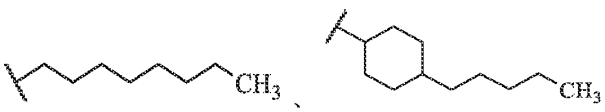
在本发明某一方案中，R^{4a}为正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、、、、、或。

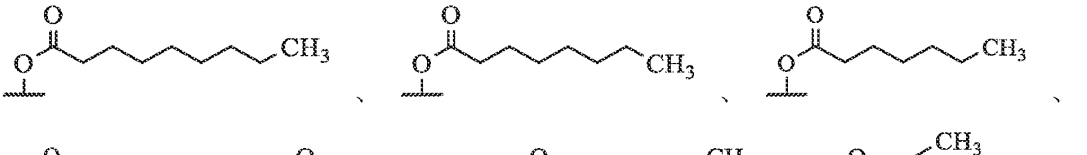
在本发明某一方案中，R^4为H、、、、、、

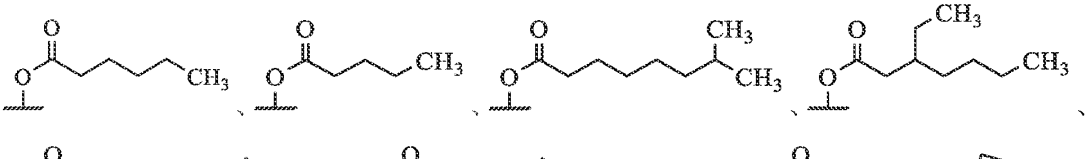


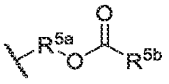
在本发明某一方案中，R^4 为 



在本发明某一方案中，R^4 为 H、





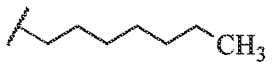
在本发明某一方案中，R^5 为 C_{6-10} 烷基或 ，R^{5a} 为 C_{1-3} 亚烷基，R^{5b} 为 C_{6-10} 烷基。

在本发明某一方案中，R^{5a}为亚甲基。

在本发明某一方案中，R^{5b}为正庚基。

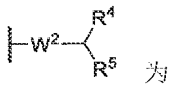
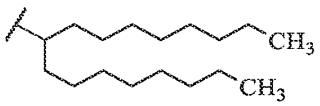
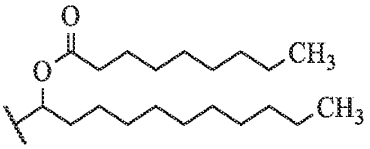
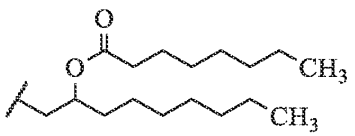
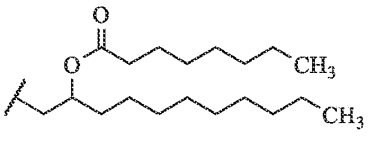
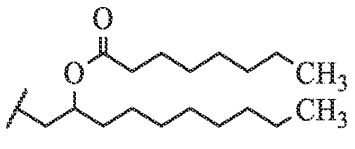
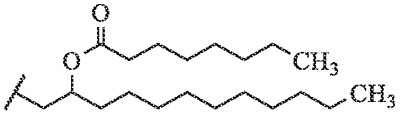
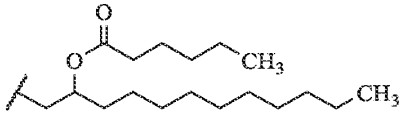
在本发明某一方案中，R^{5b}为正辛基。

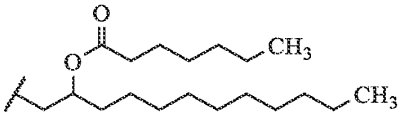
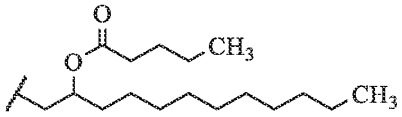
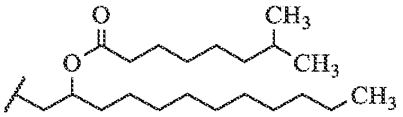
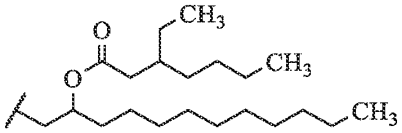
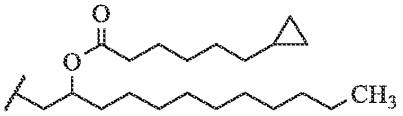
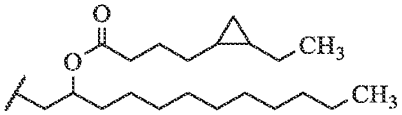
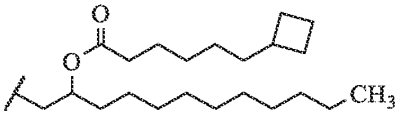
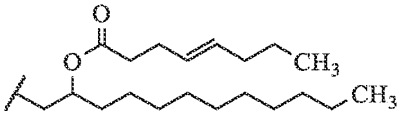
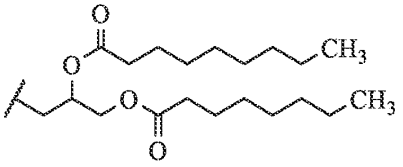
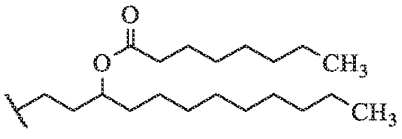
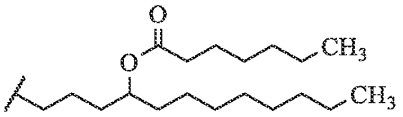
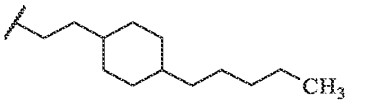
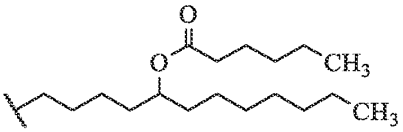
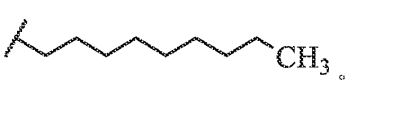
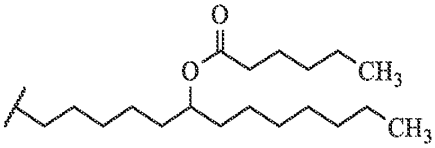
在本发明某一方案中，R^{5b}为正庚基或正辛基。

在本发明某一方案中，R^5为、、、或。

在本发明某一方案中，R^5为。

在本发明某一方案中，R^5为、、、、、或。

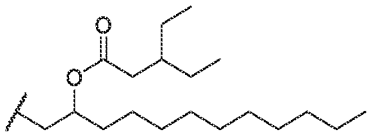
在本发明某一方案中，为、、、、、、、

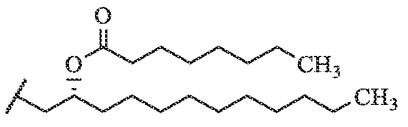

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

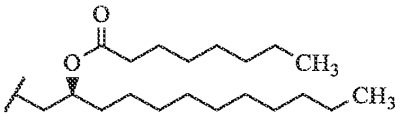
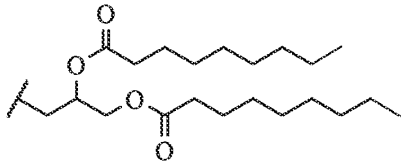
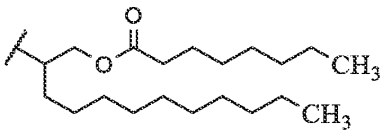
、

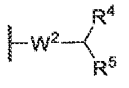
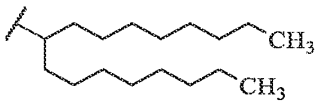
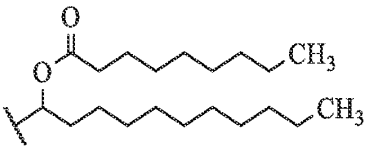
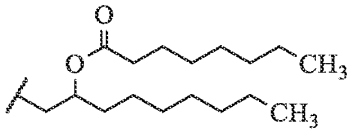
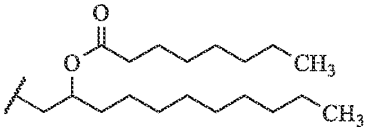
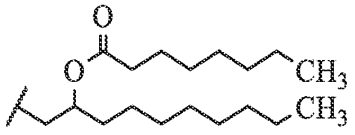
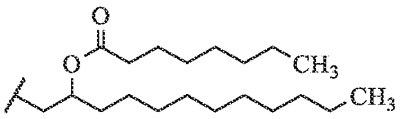
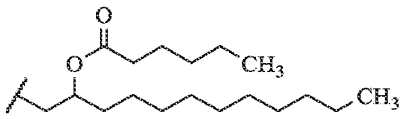
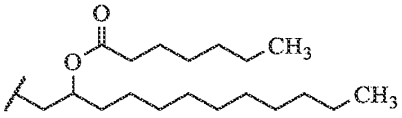
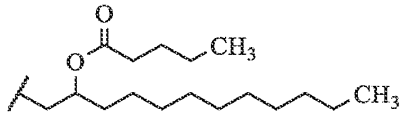
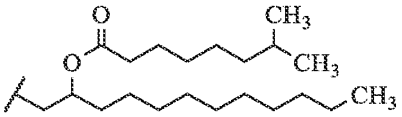
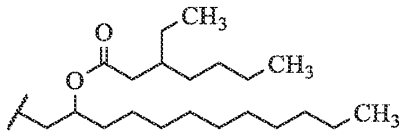
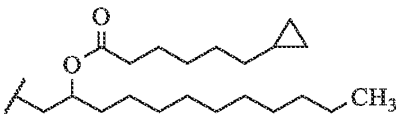
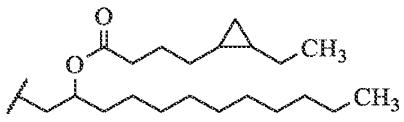
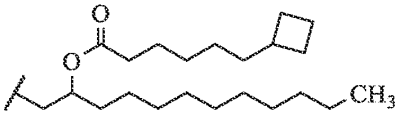
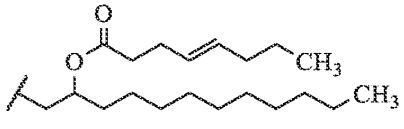
、

。

在本发明某一方案中，为、


、

、


、

或

。

在本发明某一方案中，为、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

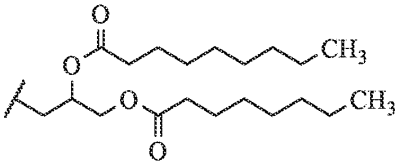
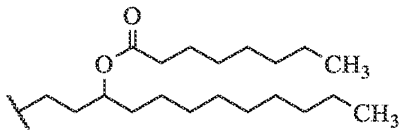
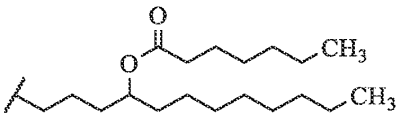
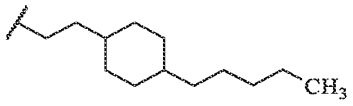
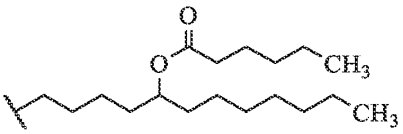
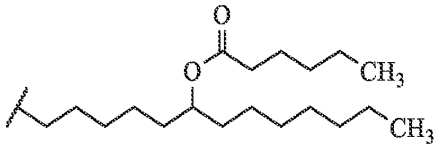
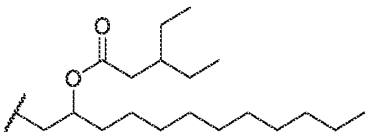
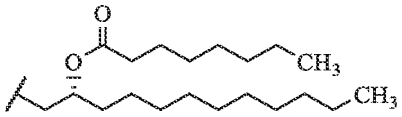
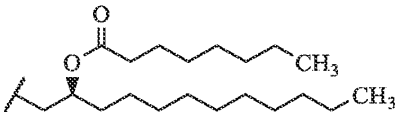
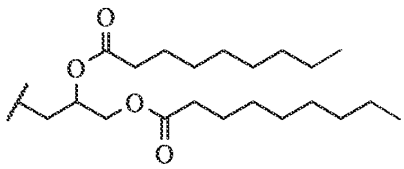
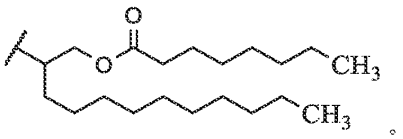
、

、

、

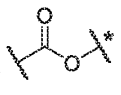
、

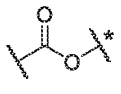
、

、、、、、、、、、、、、、或。

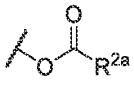
在本发明某一方案中，R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-3} 烷基；

X 和 Y 独立地为 C_{3-8} 亚烷基，优选为 C_{4-6} 亚烷基，例如 C_5 亚烷基；

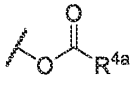
Z^1 为 ，*表示与 W^1 连接；

Z^2 为 ，*表示与 W^2 连接；

W^1 和 W^2 独立地为 C_{1-3} 亚烷基，例如亚甲基；

R^2 为 ，R^{2a} 为 C_{3-12} 烷基；R^{2a} 优选为 C_{5-9} 烷基，例如 C_7 烷基；

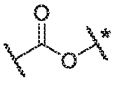
R^3 为 C_{5-15} 烷基；R^3 优选为 C_{8-12} 烷基，例如 C_{10} 烷基；

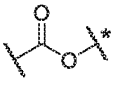
R^4 为 ；R^{4a} 为 C_{3-12} 烷基；R^{4a} 优选为 C_{5-9} 烷基，例如 C_7 烷基；

R^5 为 C_{5-15} 烷基；R^5 优选为 C_{8-12} 烷基，例如 C_{10} 烷基。

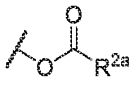
在本发明某一方案中，R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

X 和 Y 独立地为 C_{1-12} 亚烷基；

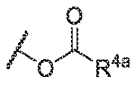
Z^1 为 ，*表示与 W^1 连接；

Z^2 为 ，*表示与 W^2 连接；

W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 为 ，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

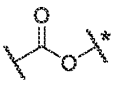
R^3 为 C_{1-15} 烷基；

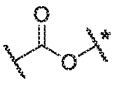
R^4 为 C_{1-15} 烷基或 ；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

R^5 为 C_{1-15} 烷基。

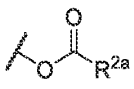
在本发明某一方案中，R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

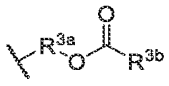
X 和 Y 独立地为 C_{1-12} 亚烷基；

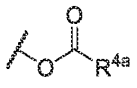
Z^1 为 ，*表示与 W^1 连接；

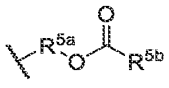
Z^2 为 ，*表示与 W^2 连接；

W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

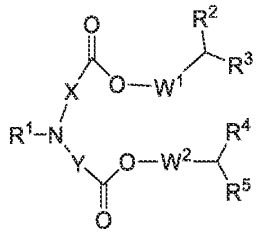
R^2 为 ，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

R^3 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{3a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{1-15} 烷基；

R^4 为 C_{1-15} 烷基或 ；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

R^5 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{5a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{5b} 为 C_{1-15} 烷基。

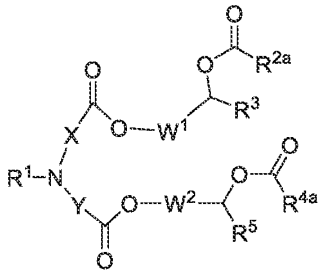
在本发明某一方案中，所述化合物 I 为如下结构：



I-A ；

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^1、W^2、X 和 Y 的定义如前任一方案所述；

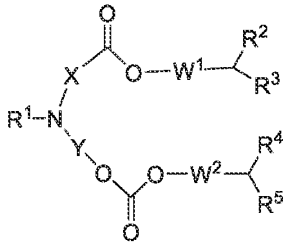
优选地，所述化合物 I 为如下结构：



I-A-1

其中，R^1、R^{2a}、R^3、R^{4a}、R^5、W^1、W^2、X 和 Y 的定义如前任一方案所述。

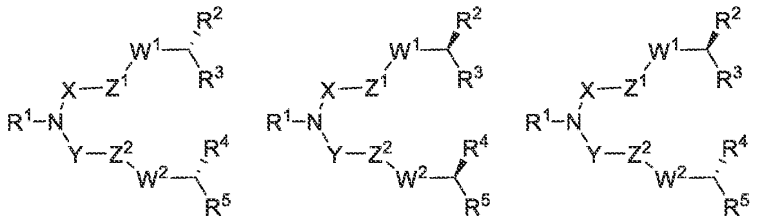
在本发明某一方案中，所述化合物 I 为如下结构：



I-B ；

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^1、W^2、X 和 Y 的定义如前任一方案所述。

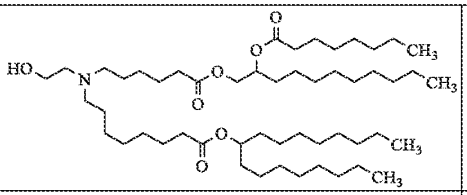
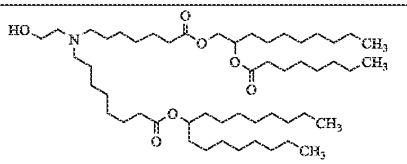
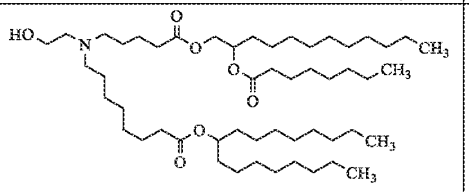
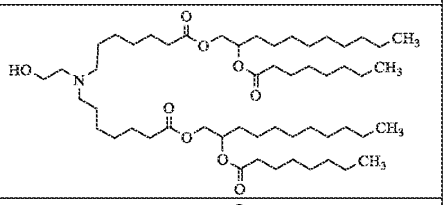
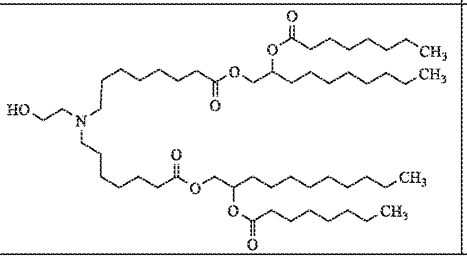
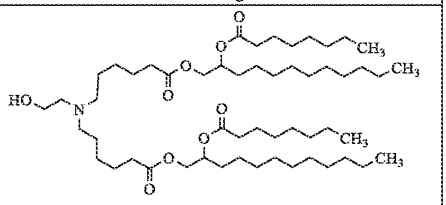
在本发明某一方案中，所述化合物 I 为如下任一结构：

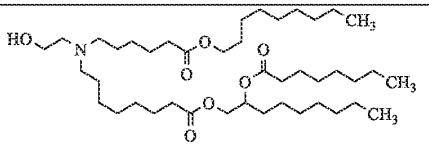
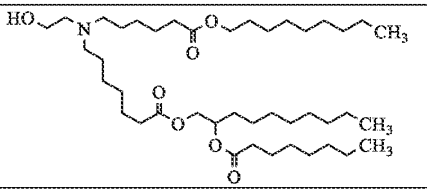
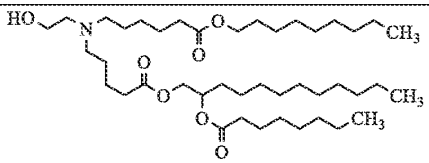
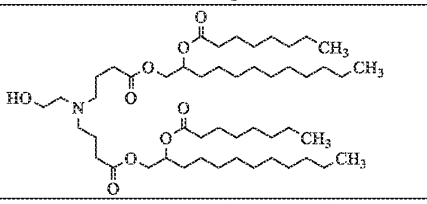
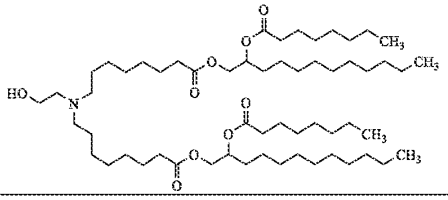
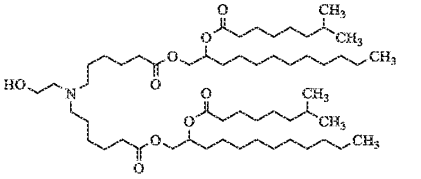
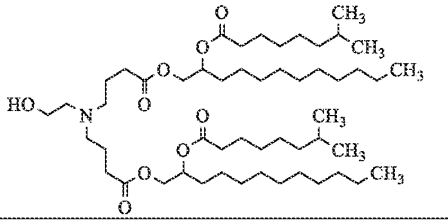
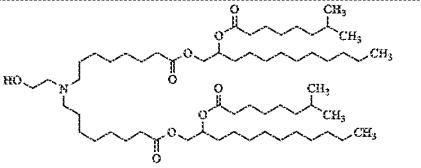
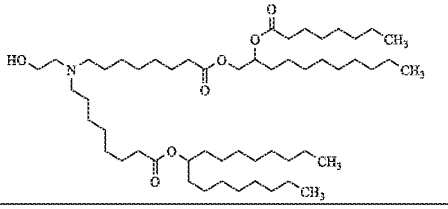
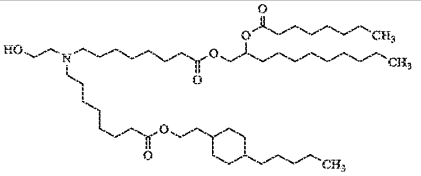
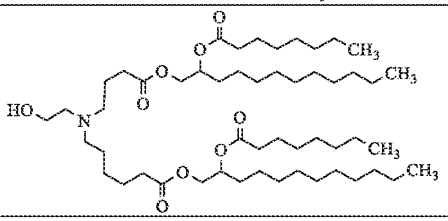
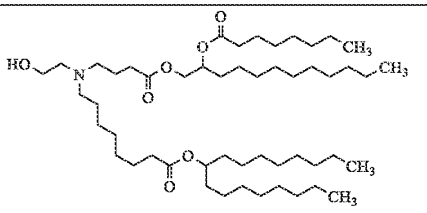
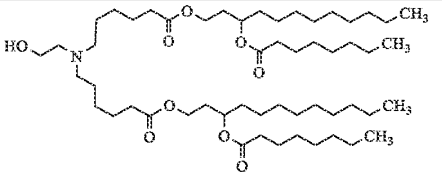
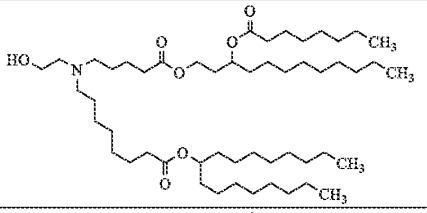
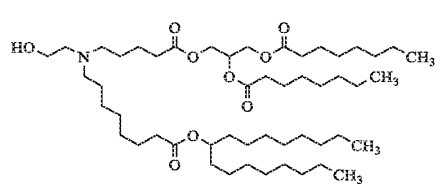
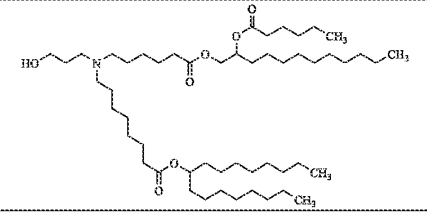


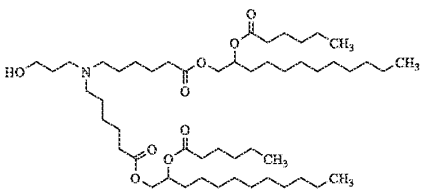
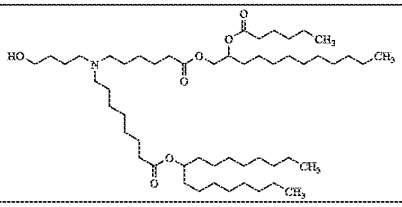
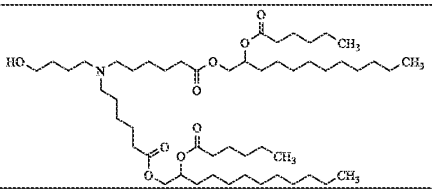
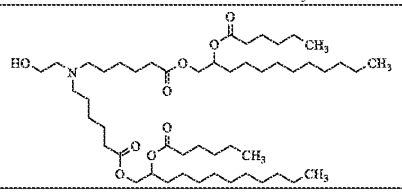
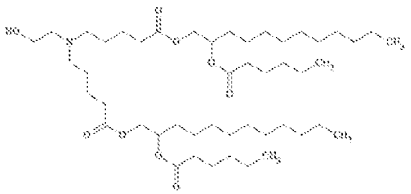
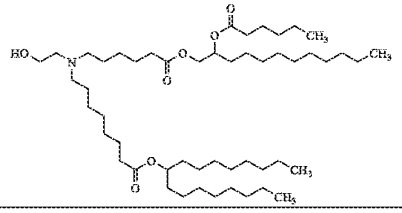
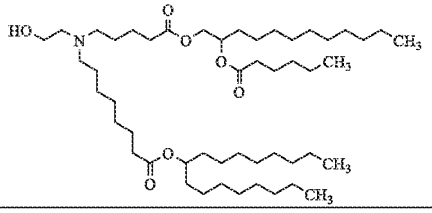
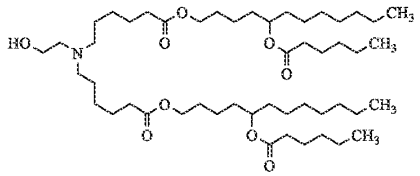
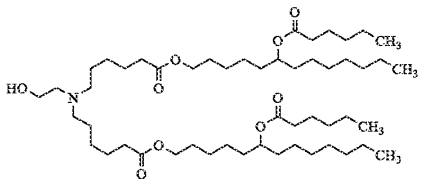
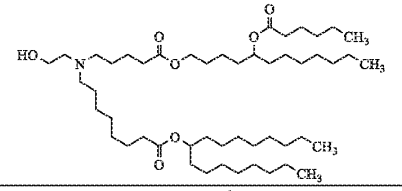
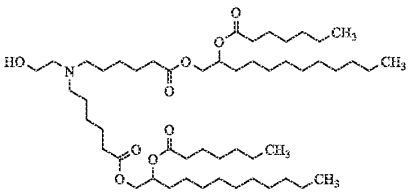
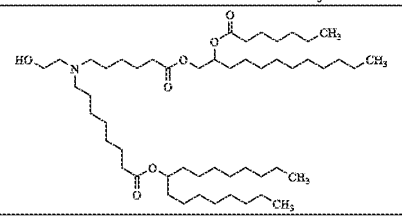
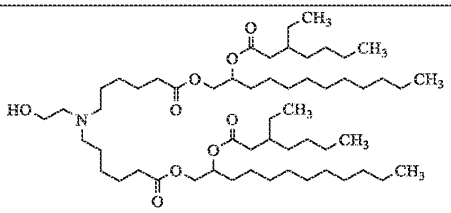
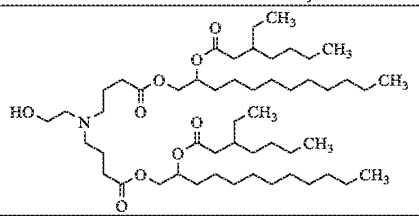
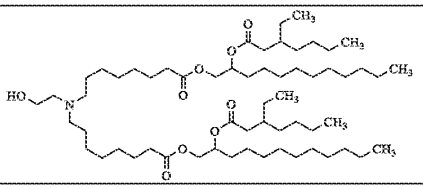
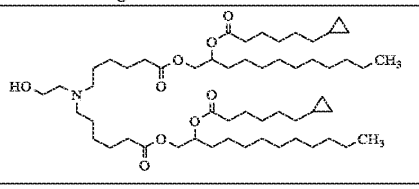
I-C 、 I-D 或 I-E ；

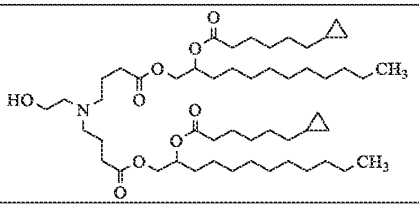
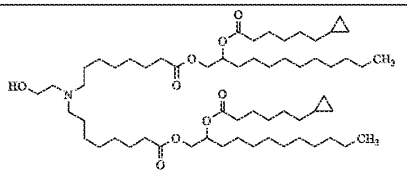
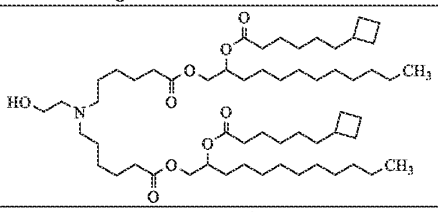
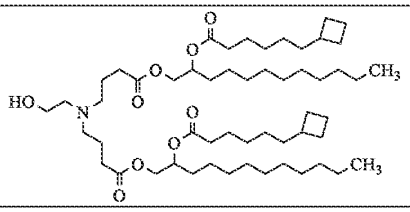
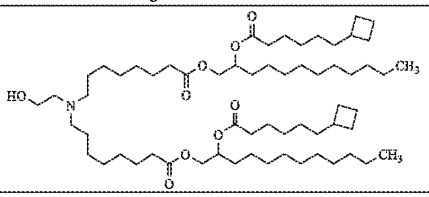
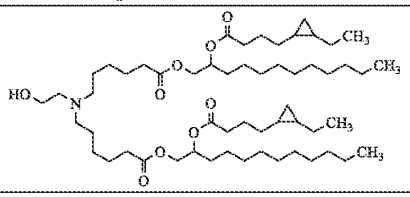
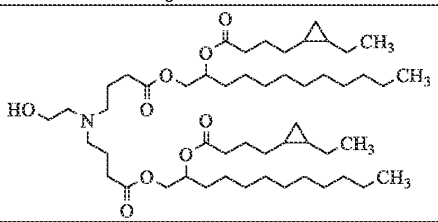
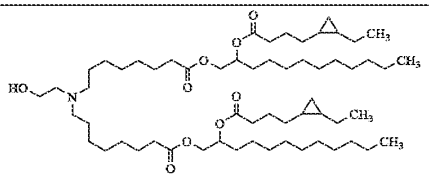
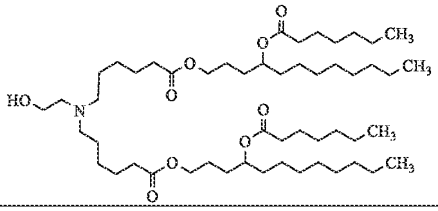
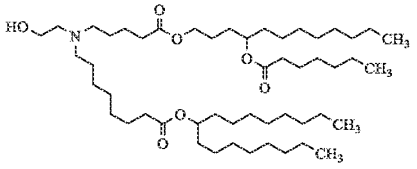
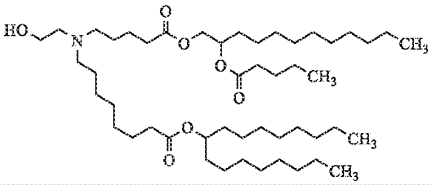
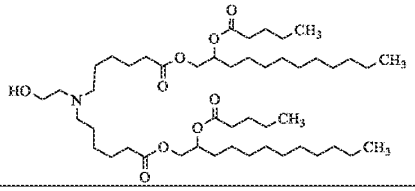
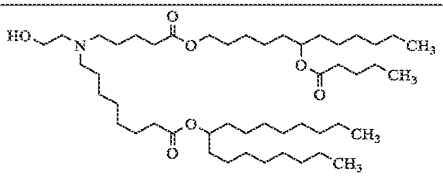
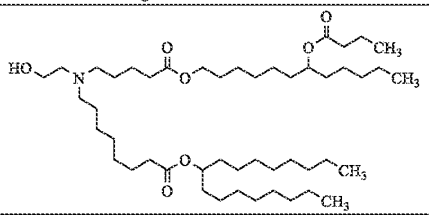
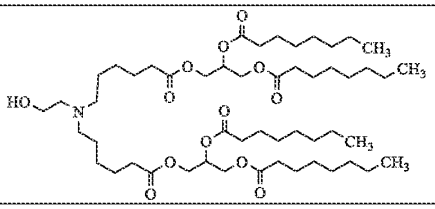
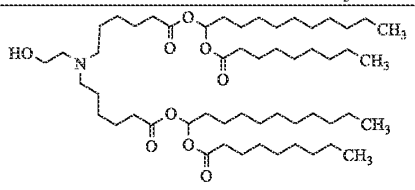
其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^1、W^2、Z^1、Z^2、X 和 Y 的定义如前任一方案所述。

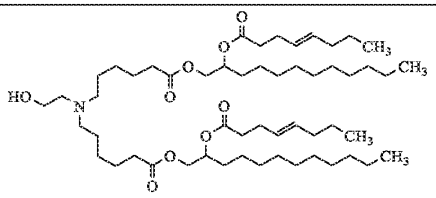
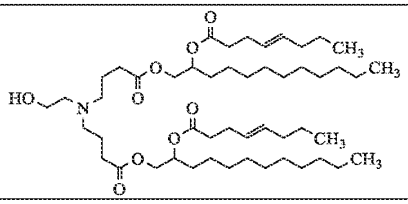
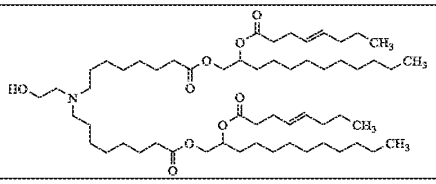
在本发明某一方案中，所述化合物 I 为如下任一结构：

1		2	
3		4	
5		6	

7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

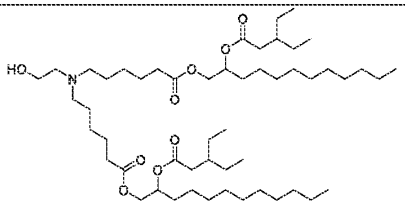
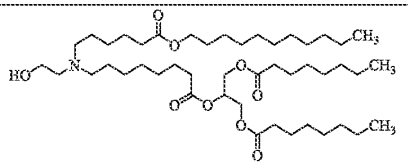
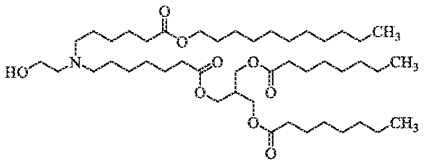
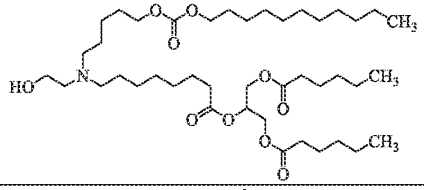
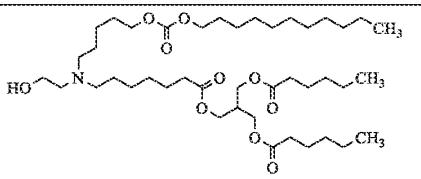
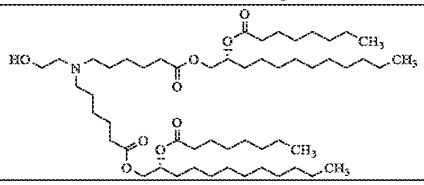
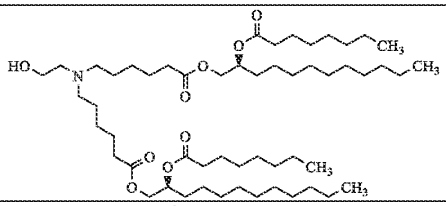
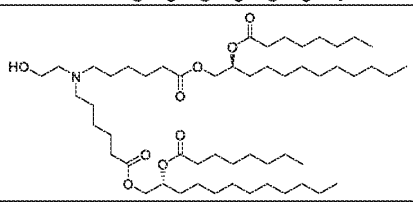
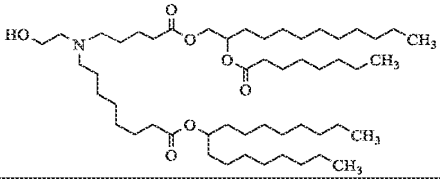
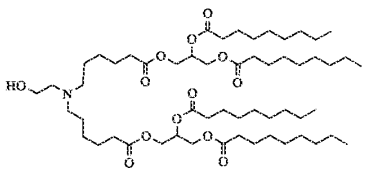
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

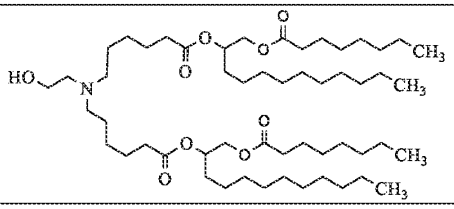
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

55		56	
57			

。

在本发明某一方案中，所述化合物 I 为如下任一结构：

58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

68			

。

本发明还提供一种所述化合物 I 或其药学上可接受的盐在制备核酸预防剂和/或治疗剂递送载体中的应用；

所述核酸治疗剂和/或预防剂优选为单链脱氧核糖核酸（DNA）、双链 DNA、小干扰 RNA(siRNA)、不对称双链小干扰 RNA (aiRNA)、微小 RNA (miRNA)、小发夹 RNA (shRNA)、环状 RNA（circRNA）、转运 RNA (tRNA)或信使 RNA (mRNA)中的一种或多种，优选为 mRNA，例如萤火虫荧光素酶（Fluc）mRNA、SARS-CoV-2 刺突蛋白（Spike）mRNA、带状疱疹病毒（VZV）mRNA、呼吸道合胞病毒（RSV）mRNA 或流感病毒（Flu）mRNA。

本发明还提供一种组合物，其包括物质 Z，所述物质 Z 为如前所述的化合物 I 或其药学可接受的盐。

本发明还提供一种脂质载体，其包括物质 Z，所述物质 Z 为如前所述的化合物 I 或其药学可接受的盐。

在本发明某一方案中，所述脂质载体还包括稀释剂。所述稀释剂可为磷酸盐缓冲液或 Tris 缓冲液等。

在本发明某一方案中，所述脂质载体还包括磷脂。

在本发明某一方案中，所述磷脂可为本领域常规磷脂，其为两性辅助性分子，有助于脂质颗粒和细胞膜的融合。所述磷脂可为具有带电极性端和脂肪链非极性端的磷脂类分子，例如二硬脂酰基磷脂酰胆碱（DSPC）、二肉豆蔻酰磷酸胆碱(DMPC)、二油酰磷酸胆碱(DOPC)、棕榈酰磷酸胆碱(DPPC)、1,2-二硬脂酰磷酸胆碱(DSPC)、二十一烷酰磷酸胆碱(DUPC)或棕榈酰磷酸胆碱(POPC)等。

在本发明某一方案中，所述脂质载体还包括 PEG 脂质（聚乙二醇修饰的脂质）。

在本发明某一方案中，所述 PEG 脂质可为具有聚乙二醇亲水端修饰的脂质分子。所述 PEG 脂质优选选自 PEG 修饰的磷脂酰乙醇胺、PEG 修饰的磷脂酸、PEG 修饰的神经酰胺、PEG 修饰的二烷基胺、PEG 修饰的二酰基甘油和 PEG 修饰的二烷基甘油中的一种或多种，例如 PEG 修饰的二肉豆蔻酰甘油（DMG-PEG2000）等。

在本发明某一方案中，所述脂质载体还包括甾醇。

在本发明某一方案中，所述甾醇可为本领域常规甾醇，所述甾醇包括动物性、植物性或菌类甾醇。所述甾醇选自胆固醇、谷甾醇、麦角甾醇、菜油甾醇、豆甾醇、芸苔甾醇、番茄碱、熊果酸和 α -生育酚中的一种或多种，例如胆固醇等。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述物质 Z 与甾醇的摩尔比为 0.5-5：1，优选为 0.5-3：1，例如 1.3：1。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述物质 Z 与磷脂的摩尔比为 1-15：1，优选为 2-8：1，例如 3-6：1。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述物质 Z 与磷脂的摩尔比为 1-15：1，优选为 1-10：1，例如 5：1。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述物质 Z 与 PEG 脂质的摩尔比为 10-100：1，优选为 10-50:1，例如 33.3：1。

本发明中，摩尔含量的含义为某物质占脂质载体的总物质量的百分比，脂质载体中各组分的摩尔含量之和不超过 100mol%。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述物质 Z 的摩尔含量为 30mol%至 70mol%，例如 50mol%。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述物质 Z 的摩尔含量为 35mol%、40mol%、45mol%、50mol%、55mol%或 60mol%。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述磷脂的摩尔含量为 5mol%至 20mol%，例如 10mol%。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述磷脂的摩尔含量为 0mol%至 30mol%，例如 0mol%、5mol%、10mol%、15mol%或 20mol%。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述甾醇的摩尔含量为 20mol%至 60mol%，例如 38.5mol %。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述甾醇的摩尔含量为 28.5 mol%、33.5 mol%、37.0 mol%、38.0 mol%、38.5 mol%、39.0 mol%、39.5 mol%、43.5 mol%、48.5 mol%或 53.5mol%。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述 PEG 脂质的摩尔含量约为 0.2mol%至 5mol%，例如 1.5%mol。

在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述 PEG 脂质的摩尔含量为 0.5%mol、1.0%mol、1.5%mol、2.0%mol 或 3.0%mol。

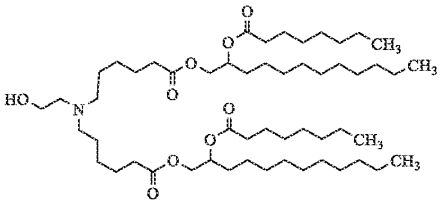
在本发明某一方案中，所述脂质载体中，所述脂质载体由所述物质 Z、所述稀释剂、所述磷脂、所述 PEG 脂质和所述甾醇组成。

在本发明某一方案中，所述脂质载体为如下任一处方：

处方	物质 Z：磷脂：甾醇：PEG 脂质
1	35：10：53.5：1.5
2	40：10：48.5：1.5
3	45：10：43.5：1.5
4	50：10：38.5：1.5
5	55：10：33.5：1.5
6	60：10：28.5：1.5

7	50：0：48.5：1.5
8	50：5：43.5：1.5
9	50：15：33.5：1.5
10	50：20：28.5：1.5
11	50：10：39.5：0.5
12	50：10：39.0：1.0
13	50：10：38.0：2.0
14	50：10：37.0：3.0

；其中，所述物质 Z 优选为化合物 6 或其药学上可接受的盐（化合物 6 结构如下）：



；

所述磷脂优选为 DSPC；所述甾醇优选为胆固醇；所述 PEG 脂质优选为 DMG-PEG2000；

优选地，所述脂质载体为如下任一处方：

处方	化合物 6 或其药学上可接受的盐：DSPC：胆固醇：DMG-PEG2000
1	35：10：53.5：1.5
2	40：10：48.5：1.5
3	45：10：43.5：1.5
4	50：10：38.5：1.5
5	55：10：33.5：1.5
6	60：10：28.5：1.5
7	50：0：48.5：1.5
8	50：5：43.5：1.5
9	50：15：33.5：1.5
10	50：20：28.5：1.5
11	50：10：39.5：0.5
12	50：10：39.0：1.0
13	50：10：38.0：2.0
14	50：10：37.0：3.0

。

本发明还提供一种所述脂质载体在制备核酸预防剂和/或治疗剂递送载体中的应用；

所述核酸治疗剂和/或预防剂优选为单链脱氧核糖核酸（DNA）、双链 DNA、小干扰 RNA(siRNA)、不对称双链小干扰 RNA(aiRNA)、微小 RNA(miRNA)、小发夹 RNA(shRNA)、环状 RNA（circRNA）、转运 RNA(tRNA)或信使 RNA(mRNA)中的一种或多种，优选为 mRNA，例如萤火虫荧光素酶（Fluc）mRNA、SARS-CoV-2 刺突蛋白（Spike）mRNA、带状疱疹病毒（VZV）mRNA、呼吸道合胞病毒（RSV）mRNA 或流感病毒（Flu）mRNA。

本发明还提供一种脂质纳米颗粒，其包括核酸预防剂和/或治疗剂以及前述脂质载体；

所述核酸治疗剂和/或预防剂优选为单链脱氧核糖核酸（DNA）、双链 DNA、小干扰 RNA(siRNA)、不对称双链小干扰 RNA(aiRNA)、微小 RNA(miRNA)、小发夹 RNA(shRNA)、环状 RNA（circRNA）、转运 RNA(tRNA)或信使 RNA(mRNA)中的一种或多种，优选为 mRNA，例如萤火虫荧光素酶（Fluc）mRNA、SARS-CoV-2 刺突蛋白（Spike）mRNA、带状疱疹病毒（VZV）mRNA、呼吸道合胞病毒（RSV）mRNA 或流感病毒（Flu）mRNA。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒中氮磷比可为(2-30):1，所述氮磷比是指一种或多种可电离脂质化合物中可电离氮原子的摩尔数与 RNA 中磷酸酯基的摩尔数的比率，在本申请中即为药物组合物中，可电离的脂质纳米颗粒中可电离氮原子的摩尔数与 mRNA 中磷酸酯基的摩尔数的比率。较佳地，所述氮磷比为(2-20):1，优选为(3-20):1，例如(3-16):1。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒中，氮磷比为 3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1 或 9：1。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的粒径（平均粒径）为 10-200 nm，优选为 40-150 nm，进一步优选为 50-130nm，例如 57.29 nm、61.55 nm、69.72nm、70.08 nm、76.03nm、89.89 nm、97.55 nm、107.37 nm 或 119.10 nm。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的粒径为 63.36mm、56.53mm、71.25mm、57.66mm、60.92mm、55.68mm、56.19mm、55.52mm、67.96mm、69.51mm 或 79.13mm。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的粒径为 57.29 nm、61.55 nm、69.72nm、70.08 nm、76.03nm、89.89 nm、97.55 nm、107.37 nm、119.10 nm、63.36mm、56.53mm、71.25mm、57.66mm、60.92mm、55.68mm、56.19mm、55.52mm、67.96mm、69.51mm 或 79.13mm。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的多分散指数为 0.001-0.3，例如 0.035、0.074、0.090、0.097、0.118、0.166 或 0.269。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的多分散指数为 0.065、0.074、0.062、0.106、0.089、0.108、0.090、0.078、0.085、0.063 或 0.084。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的多分散指数为 0.035、0.074、0.090、0.097、0.118、0.166、0.269、0.065、0.074、0.062、0.106、0.089、0.108、0.090、0.078、0.085、0.063 或 0.084。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的包封率为 90%-100%，例如 96.73%、98.07%、96.90%、97.71%、96.36%、95.02%、92.94%、94.44%、95.23%或 94.63%。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的包封率为 95.83%、94.95%、96.00%、96.62%、94.28%、

96.56%、96.04%、95.94%、98.33%、95.38%或96.78%。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒的包封率为96.73%、98.07%、96.90%、97.71%、96.36%、95.02%、92.94%、94.44%、95.23%、94.63%、95.83%、94.95%、96.00%、96.62%、94.28%、96.56%、96.04%、95.94%、98.33%、95.38%或96.78%。

在本发明某一方案中，所述脂质纳米颗粒中，所述脂质载体包裹所述核酸预防剂和/或治疗剂。

在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：采用本发明的含氮链状化合物制备得到的 LNP 制剂，纳米颗粒大小相对均匀，包封率较高，体内表达活性较高。

除非另有规定，本发明各术语可有如下定义：

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

本文中，所用的取代基可以加单破折号“-”，表明被命名取代基与母体部分之间通过单键相连。

当其中一个变量选自化学键时，表示其连接的两个基团直接相连。

当任意变量在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。

术语“多个”是指 2 个、3 个或 4 个。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 C_1-C_6）的直链或支链烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基等。

术语“亚烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 C_1-C_6）的直链二价烃基或支链二价烃基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、亚丁基等。

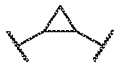
术语“烯基”是指具有特定碳原子数（例如 C_2-C_4）的一个或多个双键的直链或支链的烃基。该一个或多个碳碳双键可以是内部的也可以是末端的。

术语“环烷基”是指具有指定的环碳原子数（例如 C_3-C_8）、环原子仅由碳原子组成的饱和环状基团。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指在对象中相对于本文提及的疾病或病症保持健康一定的时间段。应当理解的是，所述时间段取决于已经施用的药物化合物的量以及本说明书中其它地方讨论的对象的个体因素。应当理解，在用根据本发明的化合物治疗的所有对象中，预防可能不是有效的。然而，术语要求优选地有效防止队列或群体的统计学上显著部分的对象患有本文所指的疾病或病症或其伴随症状。优选地，在这种情况下，预想一组或一群对象，其通常即在不采取根据本发明预防措施的情况下，将发展本文所指的疾病或病症。本领域技术人员可以使用本说明书中其它地方讨论的各种众所周知的统计评价工具来立即确定一部分是否是统计学上显著的。

当任意变量用于连接两个或两个以上的基团时，本领域技术人员可以理解，该变量的实际含义是权利要求和/或说明书中对该变量的定义的基础上，不经改变或在前述定义的基础上失去一个或多个氢得到的可实施方案；例如本申请中 R^{2a} 的某一定义为“-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-10} 环烷基-R^{2aa}”，其中“C_{1-12} 亚烷基”用于连接两个基团，则其定义“C_{1-12} 亚烷基”本身即为可实施方案，其实例包括但不限于亚甲基、亚乙基等；而“C_{3-10} 环烷基”用于连接“C_{1-12} 亚烷基”和 R^{2aa}，当 R^{2aa} 不为氢时，此处“C_3-C_{10} 环烷基”的实际含义为“C_3-C_{10} 环烷基”失去一个氢得到的结构，即“C_3-C_{10} 亚环烷基”，例如 ；当 R^{2aa} 为氢时，此处“C_3-C_{10} 环烷基”其定义本身即为可实施方案，其实例包括但不限于 、等。

附图说明

图 1 为化合物 2、化合物 3 和化合物 6 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 2 为化合物 2、化合物 3 和化合物 6 肌内给药后小鼠给药部位化学发光强度；

图 3 为化合物 2、化合物 3 和化合物 6 肌内给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 4 为化合物 8 和化合物 9 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 5 为化合物 8 和化合物 9 肌内给药后小鼠给药部位化学发光强度；

图 6 为化合物 8 和化合物 9 肌内给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 7 为 SM102、化合物 5 和化合物 28 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 8 为化合物 5 和化合物 28 肌内给药后小鼠给药部位化学发光强度；

图 9 为化合物 5 和化合物 28 肌内给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 10 为化合物 23、化合物 24、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 29 和化合物 34 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 11 为 SM102、化合物 23、化合物 24、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 29 和化合物 34 肌内给药后小鼠给药部位化学发光强度；

图 12 为 SM102、化合物 23、化合物 24、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 29 和化合物 34 肌内给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 13 为化合物 1、化合物 7、化合物 21、化合物 32、化合物 48、化合物 55 和化合物 57 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 14 为实施例 16 中小鼠尾静脉注射给药各 VZV mRNA LNP 后的体内 VZV 抗原蛋白表达情况（给药后 3 小时，n=5）；

图 15 为化合物 11、化合物 19、化合物 20、化合物 22、化合物 30、化合物 31、化合物 52、化合物 58 和化合物 60 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 16 为化合物 33、化合物 35、化合物 36、化合物 37、化合物 47、化合物 49、化合物 50、化合物 62、化合物 63、化合物 64、化合物 65、化合物 66、化合物 67 和化合物 68 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 17 为不同脂质配方下 LNP1、LNP2、LNP3、LNP4、LNP5、LNP6、LNP7、LNP8、LNP9、LNP10、LNP11、LNP12、LNP13 和 LNP14 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 18 为不同氮磷比例下 NP3、NP4、NP5、NP6、NP7、NP8 和 NP9 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度；

图 19 为化合物 10、化合物 12、化合物 13、化合物 14、化合物 15、化合物 16、化合物 17 和化合物 61 尾静脉给药后小鼠肝脏区域化学发光强度。

具体实施方式

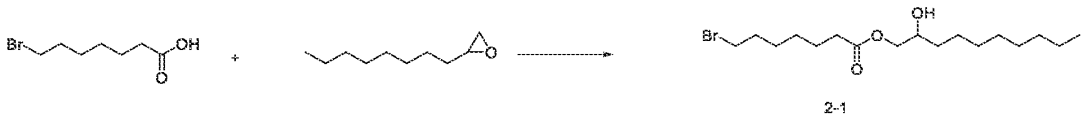
下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本申请实施例中，LCMS 中的 RT 为“retention time”，即保留时间的缩写，其单位为“分钟”。

制备例 1 制备化合物 2

步骤 1：2-1 的制备

反应式：



2-1

物料配比：

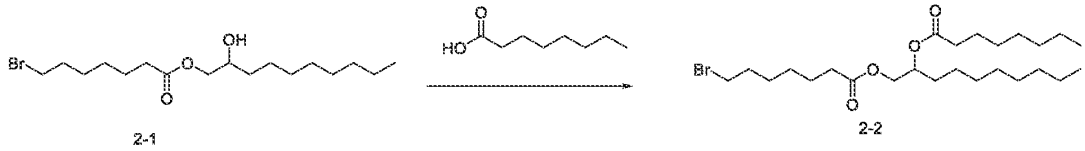
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
环氧癸烷	156	1 eq	4.2 g	27
7-溴庚酸	209	1.1 eq	6.2 g	30
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.35
吡啶	79	0.0125 eq	53 mg	0.68

操作过程：

在 250 mL 的反应瓶中加入 7-溴庚酸、环氧癸烷、三氯化铁和吡啶，加完后室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。柱层析纯化后得到 7.4 g 无色油状物。

步骤 2：2-2 的制备

反应式：



2-1 2-2

物料配比：

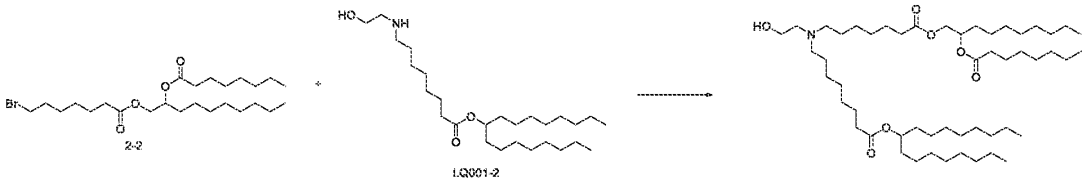
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-1	365.35	1 eq	6.4 g	17.5
辛酸	144	1.1 eq	2.8 g	19.2
EDCI	192	2 eq	6.7 g	35
DMAP	122	0.2 eq	420 mg	3.5
二氯甲烷	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-1、辛酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 100 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 6 g 无色油状物。

步骤 3：化合物 2 的制备

反应式：



化合物 2

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-2	491.55	1.1 eq	4.2 g	8.55
LQ001-2	441.74	1 eq	3.4 g	7.77
K2CO3	138	1.5 eq	1.6 g	11.6
KI	166	1.5 eq	1.9 g	11.6
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-2、LQ001-2、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65°C 搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 3 g 无色油状物。

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.08 (qd, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.85 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 2.66 (d, J = 75.2 Hz, 4H), 2.28 (dt,

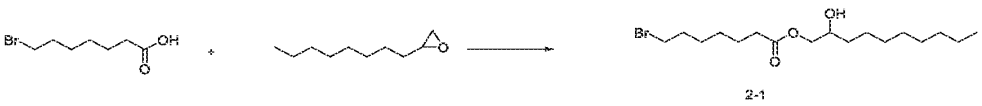
J = 14.1, 7.5 Hz, 6H), 1.65 – 1.45 (m, 16H), 1.36 – 1.20 (m, 56H), 0.91 – 0.84 (m, 12H).

MS (ES+) m/z)： 852.7(M+H)$^+$.

化合物 2 也可由以下方法制得：

步骤 1：2-1 的制备

反应式：



2-1

物料配比：

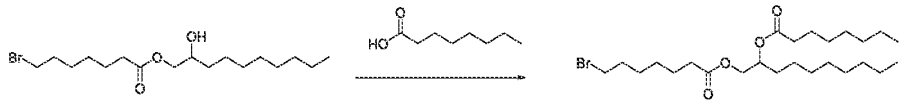
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
7-溴庚酸	209	1 eq	21 g	100
1,2-环氧癸烷	156	1 eq	15.6 g	100
三氯化铁	162	0.05 eq	800 mg	5
吡啶	79	0.025 eq	200 mL	2.5

操作过程：

反应瓶中加入 7-溴庚酸、1,2-环氧癸烷、三氯化铁和吡啶，室温下反应 16 h。产物 Rf 值为 0.4，TLC（PE:EA=4:1）。反应液用 200 mL 的乙酸乙酯稀释，用 200 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液洗一次，再用 200 mL 的饱和氯化钠水溶液洗一次，取有机相用无水硫酸镁干燥，过滤后浓缩后柱层析纯化后得到 17 g 油状物。

步骤 2：2-2 的制备

反应式：



2-1 2-2

物料配比：

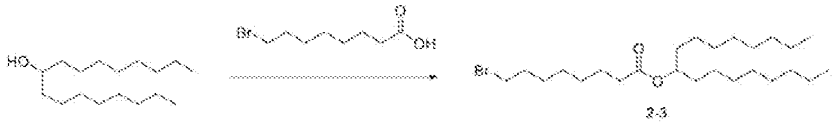
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-1	365.35	1 eq	7.3 g	20
正辛酸	144.21	1 eq	2.9 g	20
EDCI	192	1.5 eq	5.7 g	30
DMAP	122	0.15 eq	370 mg	3
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-1、正辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下搅拌反应 2 h。产物 Rf 值为 0.6，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 100 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液洗一次，再用 100 mL 的饱和氯化钠水溶液洗一次，取有机相用无水硫酸镁干燥，过滤后浓缩后柱层析纯化后得到 6.5 g 油状物。

步骤 3：2-3 的制备

反应式：



2-3

物料配比：

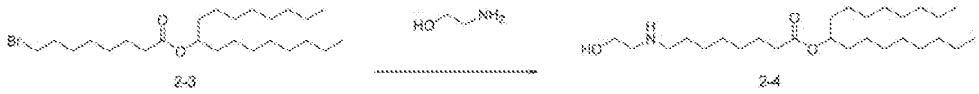
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
8-溴辛酸	223	1 eq	7 g	30
9-十七醇	256	1 eq	7.7 g	30
EDCI	192	1.5 eq	5.8 g	45
DMAP	122	0.15 eq	400 mg	4.5
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 8-溴辛酸、9-十七醇、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.5，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 100 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 10.8 g 油状物。

步骤 4：2-4 的制备

反应式：



2-3 2-4

物料配比：

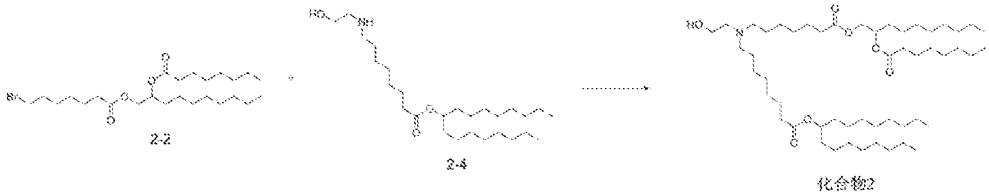
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-3	461	1eq	9.2 g	20
乙醇胺	61	1eq	6.1 g	100
乙腈	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-3、乙醇胺和乙腈，室温下搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.3。反应液加 200 mL 的乙酸乙酯稀释，用 200 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 5.6 g 无色油状物。

步骤 5：化合物 2 的制备

反应式：



2-2 2-4 化合物2

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-2	491.55	1 eq	2.9 g	6
2-4	441.74	1.2 eq	2.2 g	5

碳酸钾	138	1.5 eq	1 g	7.5
碘化钾	166	0.5 eq	420 mg	2.5
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-2、2-4、碳酸钾、碘化钾和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 100 mL 的乙酸乙酯稀释，用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.2 g 无色油状物。

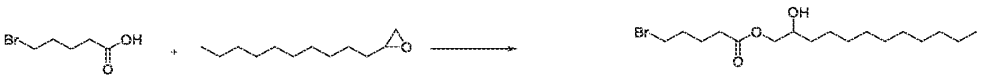
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 (qd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.85 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 75.2 Hz, 4H), 2.28 (dt, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 6H), 1.65 – 1.45 (m, 16H), 1.36 – 1.20 (m, 56H), 0.91 – 0.84 (m, 12H).

MS (ES+) *m/z*)：852(M).

制备例 2 制备化合物 3

步骤 1：3-1 的制备

反应式：



3-1

物料配比：

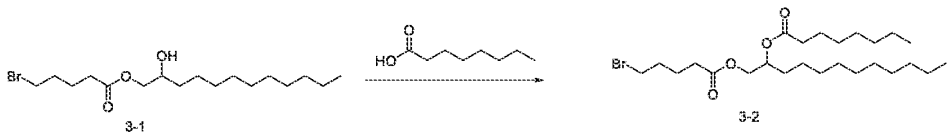
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2-环氧十二烷	184	1 eq	5 g	27
5-溴戊酸	181	1.1 eq	5.4 g	30
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.35
吡啶	79	0.0125 eq	53 mg	0.68

操作过程：

在 250 mL 的反应瓶中加入 5-溴戊酸、1,2-环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，加完后室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。柱层析纯化后得到 6.4 g 无色油状物。

步骤 2：3-2 的制备

反应式：



3-1 3-2

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-1	365.35	1 eq	6.4 g	17.5
辛酸	144	1.1 eq	2.8 g	19.2
EDCI	192	2 eq	6.7 g	35
DMAP	122	0.2 eq	420 mg	3.5

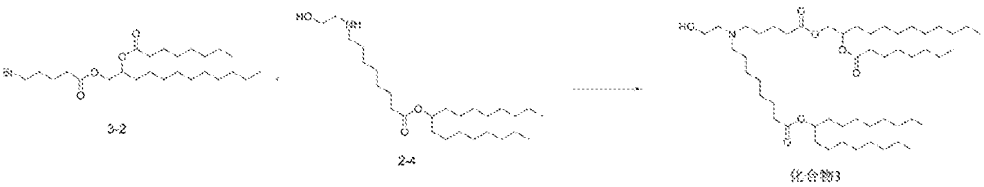
二氯甲烷	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 3-1、辛酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 100 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 6.5 g 无色油状物。

步骤 3：化合物 3 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-2	491.55	1.1 eq	4.2 g	8.55
2-4	441.74	1 eq	3.4 g	7.77
K2CO3	138	1.5 eq	1.6 g	11.6
KI	166	1.5 eq	1.9 g	11.6
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 3-2、2-4、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 3.6 g 无色油状物。

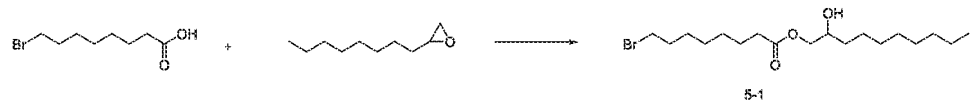
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.08 (qd, J = 7.3, 3.2 Hz, 1H), 4.86 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 – 2.59 (m, 6H), 2.30 (ddt, J = 23.3, 15.5, 7.0 Hz, 6H), 1.65 – 1.47 (m, 16H), 1.35 – 1.21 (m, 54H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 12H).

MS (ES+) m/z)：852.7$(M+H)^+$.

制备例 3 制备化合物 5

步骤 1：5-1 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
环氧癸烷	156	1 eq	4.2 g	27
8-溴辛酸	223	1.1 eq	6.7 g	30
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.35

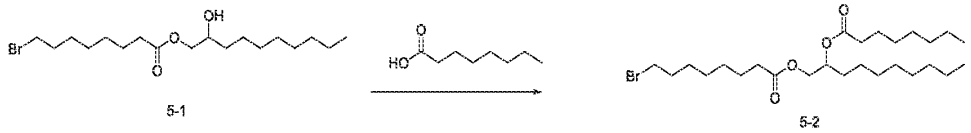
吡啶	79	0.0125 eq	53 mg	0.68

操作过程：

在 250 mL 的反应瓶中加入 8-溴辛酸、环氧癸烷、三氯化铁和吡啶，加完后室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。柱层析纯化后得到 6.9 g 无色油状物。

步骤 2：5-2 的制备

反应式：



5-1 5-2

物料配比：

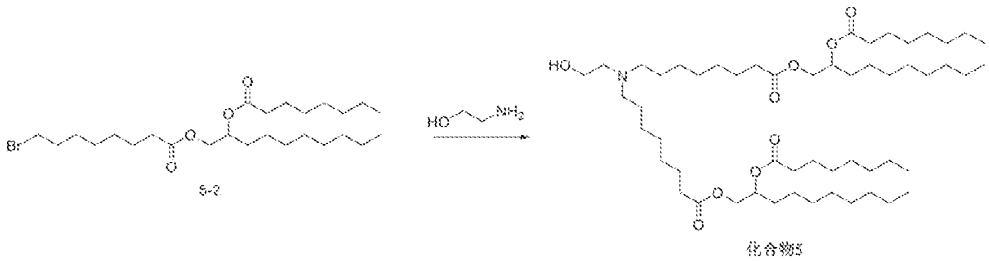
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-1	379.38	1 eq	6.6 g	17.5
辛酸	144	1.1 eq	2.8 g	19.2
EDCI	192	2 eq	6.7 g	35
DMAP	122	0.2 eq	420 mg	3.5
二氯甲烷	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 5-1、辛酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 100 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 6 g 无色油状物。

步骤 3：化合物 5 的制备

反应式：



5-2 化合物5

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-2	505.58	2.2 eq	4.3 g	8.55
乙醇胺	61	1 eq	230 mg	3.9
K2CO3	138	2 eq	1.1 g	7.8
KI	166	2 eq	1.3 g	7.8
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 5-2、乙醇胺、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）

显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.5 g 无色油状物。

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.07 (qd, J = 6.7, 3.2 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.29 (t, J = 7.3 Hz, 8H), 1.64 – 1.52 (m, 12H), 1.49 (t, J = 7.9 Hz, 4H), 1.34 – 1.20 (m, 54H), 0.87 (td, J = 7.0, 2.0 Hz, 12H).

MS (ES+) m/z)： 910.7$(M+H)^+$.

制备例 4 制备化合物 6

步骤 1：6-1 的制备

反应式：



6-1

物料配比：

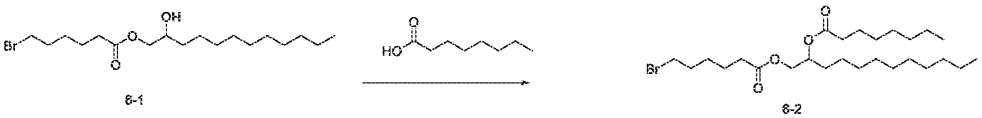
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2-环氧十二烷	184	1 eq	5 g	27
6-溴己酸	209	1.1 eq	5.85 g	30
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.35
吡啶	79	0.0125 eq	53 mg	0.68

操作过程：

在 250 mL 的反应瓶中加入 6-溴己酸、1,2-环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，加完后室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。柱层析纯化后得到 6.8 g 无色油状物。

步骤 2：6-2 的制备

反应式：



6-1 6-2

物料配比：

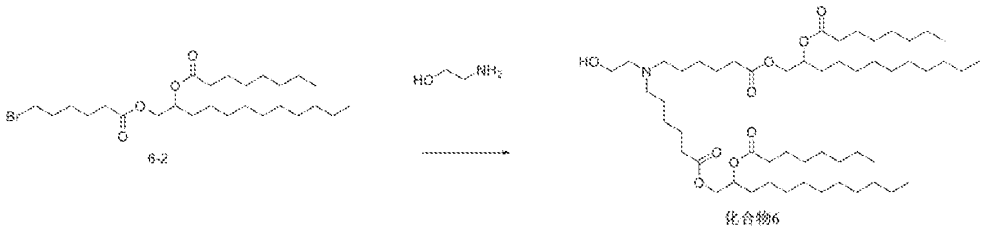
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-1	379.38	1 eq	6.6 g	17.5
辛酸	144	1.1 eq	2.8 g	19.2
EDCI	192	2 eq	6.7 g	35
DMAP	122	0.2 eq	420 mg	3.5
二氯甲烷	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 6-1、辛酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 100 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 6.5 g 无色油状物。

步骤 3：化合物 6 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-2	505.58	2.2 eq	4.3 g	8.55
乙醇胺	61	1 eq	230 mg	3.9
K2CO3	138	2 eq	1.1 g	7.8
KI	166	2 eq	1.3 g	7.8
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 6-2、乙醇胺、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65°C搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.8 g 无色油状物。

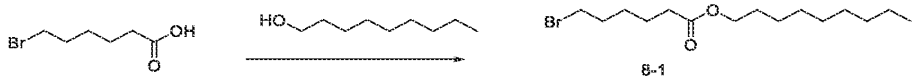
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.10 – 5.05 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 11.8, 3.3 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 2H), 3.61 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.73 – 2.49 (m, 6H), 2.30 (td, J = 7.5, 5.1 Hz, 8H), 1.65 – 1.50 (m, 16H), 1.33 – 1.23 (m, 52H), 0.91 – 0.85 (m, 12H).

MS (ES+) m/z)： 910.7$(M+H)^+$.

制备例 5 制备化合物 8

步骤 1：8-1 的制备

反应式：



物料配比：

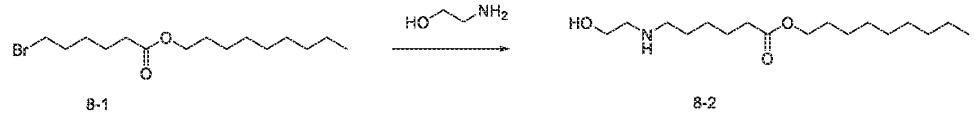
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-壬醇	144	1 eq	7.2 g	50
6-溴己酸	195	1.1 eq	10.7 g	55
EDCI	192	2 eq	19.2 g	100
DMAP	122	0.2 eq	1.2 g	10
二氯甲烷	-	-	200 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 1-壬醇、6-溴己酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 200 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 13 g 无色油状物。

步骤 2：8-2 的制备

反应式：



8-1 8-2

物料配比：

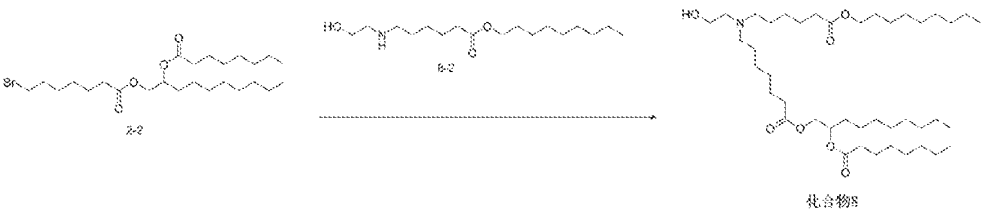
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
8-1	321.3	1 eq	13 g	40.5
乙醇胺	61	10 eq	24.7 g	405
乙腈	-	-	200 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 8-1、乙醇胺和乙腈，加热至 30℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.1）。反应液浓缩后加 200 mL 的乙酸乙酯稀释，再用 200 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 8 g 无色油状物。

步骤 3：化合物 8 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-2	491.55	1.1 eq	4.2 g	8.55
8-2	301.47	1 eq	2.34 g	7.77
K2CO3	138	1.5 eq	1.6 g	11.6
KI	166	1.5 eq	1.9 g	11.6
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-2、8-2、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.6 g 无色油状物。

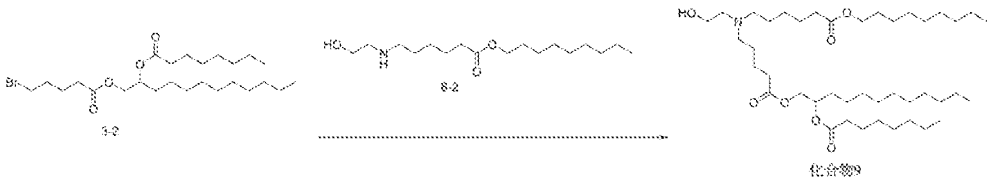
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.07 (qd, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 3H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.66 – 1.52 (m, 10H), 1.45 (dp, J = 14.3, 7.5 Hz, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 38H), 0.87 (td, J = 7.0, 2.2 Hz, 9H).

MS (ES+) m/z)： 712.6$(M+H)^+$.

制备例 6 制备化合物 9

步骤 1：化合物 9 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-2	491.55	1.1 eq	4.2 g	8.55
8-2	301.47	1 eq	2.34 g	7.77
K_2CO_3	138	1.5 eq	1.6 g	11.6
KI	166	1.5 eq	1.9 g	11.6
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 3-2、8-2、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.4 g 无色油状物。

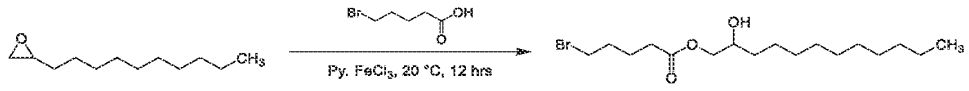
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 5.08 (qd, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.07 – 3.99 (m, 3H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 2.33 – 2.27 (m, 6H), 1.65 – 1.53 (m, 10H), 1.50 – 1.43 (m, 4H), 1.34 – 1.22 (m, 38H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 9H).

MS (ES+) m/z)： 712.6$(M+H)^+$.

制备例 7 制备化合物 27

步骤一：2-羟基十二烷 5-溴戊酯的合成

反应式：



物料配比：

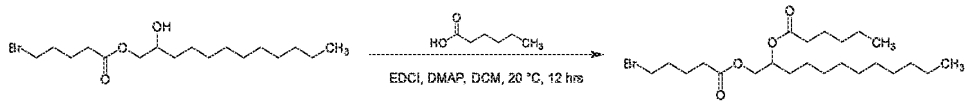
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2-环氧十二烷	184	1.0 eq	10.0 g	54.3 mmol
5-溴戊酸	181	1.025 eq	10.3 g	57.0 mmol
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.36 mmol
吡啶	79	0.028 eq	110 mg	1.52 mmol

操作过程：

向反应瓶中依次加入 1,2-环氧十二烷(10.0 g，54.3 mmol)，5-溴戊酸(10.3 g，57.0 mmol)，三氯化铁(220 mg，1.36 mmol)，吡啶(120 mg，1.52 mmol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 2-羟基十二烷 5-溴戊酯(13.1 g，66.1%收率)。

步骤二：1-((5-溴戊酰基)氧代)十二烷-2-基己酯的合成

反应式：



物料配比：

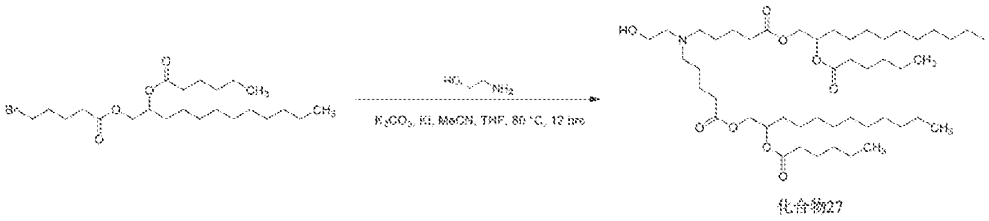
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十二烷 5-溴戊酯	365	1.0 eq	5.0 g	13.7 mmol
正己酸	116	1.3 eq	2.1 g	17.8 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	3.94 g	20.5 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	1.1 eq	167 mg	1.4 mmol
二氯甲烷	-	-	50 mL	-

操作过程：

把 2-羟基十二烷 5-溴戊酯(5.00 g，13.69 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)，依次加入正己酸(2.07 g，17.8 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.94 g，20.5 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(167 mg，1.37 mmol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-((5-溴戊酰基)氧代)十二烷-2-基己酯(4.00 g，63.1%收率)。

步骤三：1-({5-[(5-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]戊酰基}氧代)十二烷-2-基己酯的合成

反应式：



化合物27

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-((5-溴戊酰基)氧代)十二烷-2-基己酯	462	1.0 eq	2.0 g	4.3 mmol
乙醇胺	61	0.46 eq	121 mg	2.0 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	2.1 g	15.1 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	860 mg	5.2 mmol
乙腈	-	-	10 mL	-
四氢呋喃	-	-	10 mL	-

操作过程：

把 1-((5-溴戊酰基)氧代)十二烷-2-基己酯(2.00 g，4.32 mmol)溶于乙腈(10 mL)，依次加入乙醇胺(121 mg，1.98 mmol)，碳酸钾(2.09 g，15.1 mmol)，碘化钾(860 mg，5.18 mmol)，四氢呋喃(10 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体 1-({5-[(5-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]戊酰基}氧代)十二烷-2-基

己酯(700 mg，19.6%收率)。

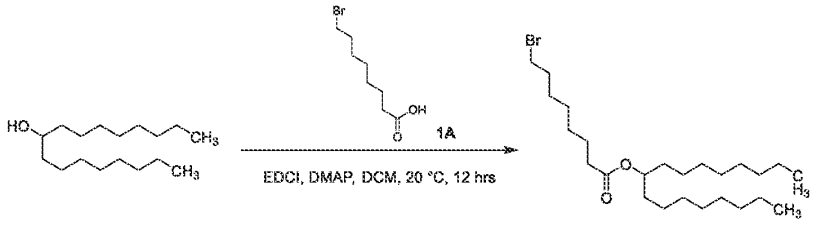
1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.10 (dq, J1 = 3.2, J2 = 6.6 Hz, 2H), 4.26 (dd, J1 = 3.2, J2 = 11.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, J1 = 7.0, J2 = 11.8 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.70 (br s, 5H), 2.42 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.37 - 2.29 (m, 8H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.63 (br t, J = 7.0 Hz, 10H), 1.56 (br d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.34 - 1.24 (m, 40H), 0.93 - 0.86 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 1.985, m/z 826.6 $[M+H]^+$.

制备例 8 制备化合物 24

步骤一：十七烷-9-基 8-溴辛酯的合成

反应式：



物料配比：

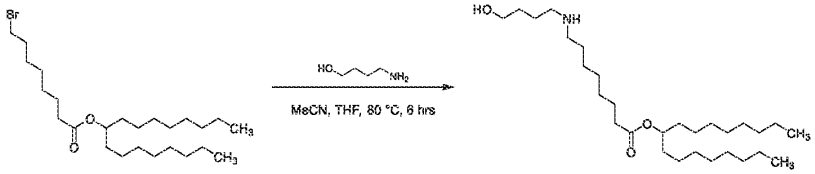
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十七烷-9-醇	256	1.0 eq	6.00 g	23.4 mmol
8-溴辛酸	222	1.3 eq	6.79 g	30.4 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	6.73 g	35.1 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	286 mg	2.34 mmol
二氯甲烷	-	-	60 mL	-

操作过程：

把十七烷-9-醇(6.00 g，23.4 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL)，在依次加入 8-溴辛酸(6.79 g，30.4 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(6.73 g，35.1 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(286 mg，2.34 mmol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色十七烷-9-基 8-溴辛酯(8.40 g，77.8 %收率)。

步骤二：十七烷-9-基 8-((4-羟基丁基)氨基)辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol

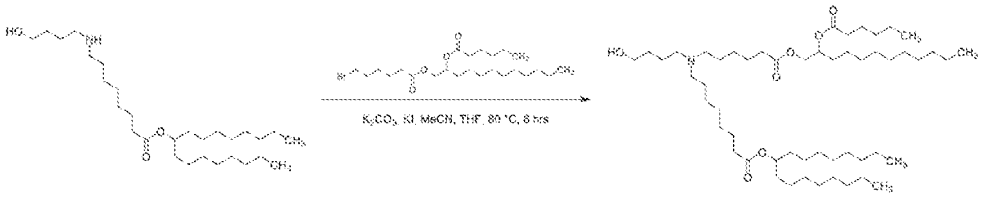
十七烷-9-基 8-溴辛酯	461	1.0 eq	1.00 g	2.17 mmol
4-氨基-1-丁醇	89	10 eq	1.93 g	21.7 mmol
乙腈	-	-	10 mL	-

操作过程：

把十七烷-9-基 8-溴辛酯(1.00 g，2.17 mmol)溶于乙腈(10 mL)，再加入 4-氨基-1-丁醇(1.93 g，21.7 mmol)，最后在氮气保护下 20 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩，水洗萃取。粗品经柱层析得到无色液体十七烷-9-基 8-((4-羟基丁基)氨基)辛酯(1.00 g，98.3%收率)。

步骤三：十七烷-9-基 8-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(4-羟基丁基)氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物24

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十七烷-9-基 8-[(4-羟基丁基)氨基]辛酯	469	1.0 eq	600 mg	1.28 mmol
2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯	477	1.3 eq	792 mg	1.66 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	617 mg	4.47 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	254 mg	1.53 mmol
乙腈	-	-	6.00 mL	-
四氢呋喃	-	-	6.00 mL	-

操作过程：

把十七烷-9-基 8-[(4-羟基丁基)氨基]辛酯 (600 mg, 1.28 mmol)溶于乙腈(6.00 mL)，依次加入 2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯 (792 mg, 1.66 mmol)，碳酸钾(617 mg, 4.47 mmol)，碘化钾(254 mg, 1.53 mmol)，四氢呋喃(6.00 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体十七烷-9-基 8-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(4-羟基丁基)氨基]辛酯 (500 mg，43.3%收率)。

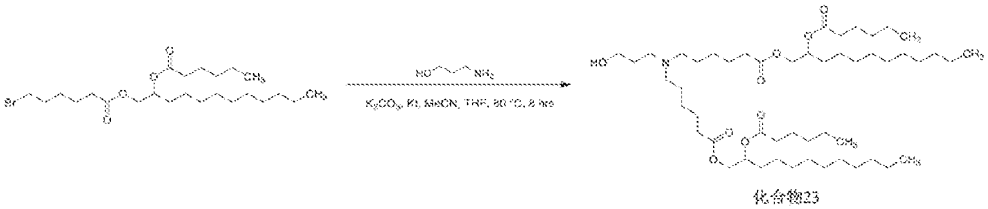
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.67 - 6.14 (m, 1H), 5.09 (dq, J_1 = 3.4, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J_1 = 6.8, J_2 =11.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 6H), 2.35 - 2.22 (m, 6H), 1.66 - 1.42 (m, 22H), 1.34 - 1.23 (m, 50H), 0.95 - 0.78 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.124, m/z 866.7 $[M+H]^+$.

制备例 9 制备化合物 23

步骤一：2-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(3-羟基丙基)氨基]己酯的合成

反应式：



化合物23

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯	476	1.0 eq	2.00 g	4.19 mmol
3-氨基丙醇	75	0.45 eq	142 mg	1.88 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	2.03 g	14.7 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	834 mg	5.03 mmol
四氢呋喃	-	-	10 mL	-
乙腈	-	-	10 mL	-

操作过程：

把 2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯(2.00 g，4.19 mmol)溶乙腈(10 mL)，再依次加入 3-氨基丙醇(142 mg，1.88 mmol)，碳酸钾(2.03 g，14.7 mmol)，碘化钾(834 mg，5.03 mmol)，四氢呋喃(10 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 8 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体 2-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(3-羟基丙基)氨基]己酯(800 mg，22.0%收率)。

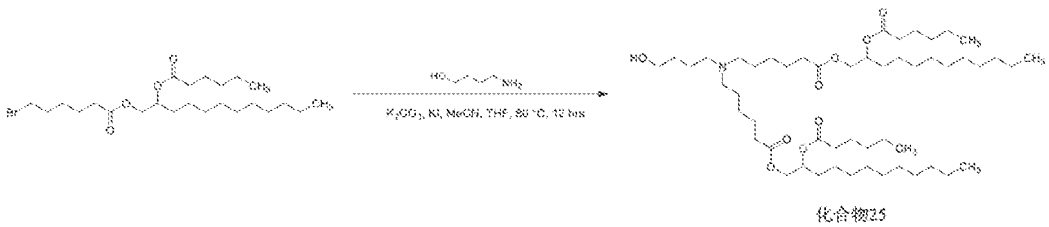
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.13 - 5.05 (m, 2H), 4.23 (dd, J_1 = 2.8, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.79 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 4H), 2.31 (dt, J_1 = 3.6, J_2 = 7.2 Hz, 8H), 1.72 - 1.47 (m, 20H), 1.35 - 1.25 (m, 42H), 0.89 (q, J = 6.8 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 5.629, m/z 868.5 $[M+H]^+$.

制备例 10 制备化合物 25

步骤一：2-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(4-羟基丁基)氨基]己酯的合成

反应式：



化合物25

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯	476	1.0 eq	2.00 g	4.19 mmol
4-氨基丁醇	89	0.45 eq	168 mg	1.88 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	2.03 g	14.7 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	834 mg	5.03 mmol
四氢呋喃	-	-	10 mL	-
乙腈	-	-	10 mL	-

操作过程：

将 2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯(2.00 g，4.19 mmol)溶于乙腈(10 mL)，依次加入 4-氨基丁醇(168 mg，1.88 mmol)，碳酸钾(2.03 g，14.7 mmol)，碘化钾(834 mg，5.03 mmol)，四氢呋喃(10 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体 2-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(4-羟基丁基)氨基]己酯的(800 mg，21.7%收率)。

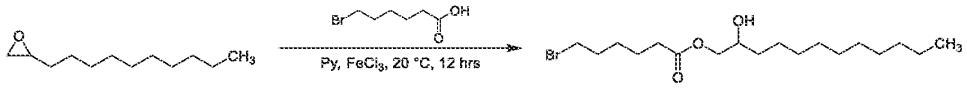
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.14 - 5.04 (m, 2H), 4.23 (dd, J_1 = 3.2, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.02 (dd J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.54 (br s, 6H), 2.31 (dt, J_1 = 4.2, J_2 = 7.2 Hz, 8H), 1.73 - 1.52 (m, 20H), 1.36 - 1.23 (m, 44H), 0.89 (q, J = 6.8 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 5.781, m/z 882.5 $[M+H]^+$

制备例 11 制备化合物 26

步骤一：2-羟基十二烷 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

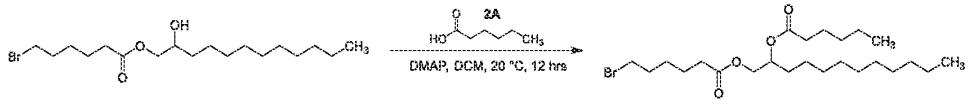
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2-环氧十二烷	184	1.0 eq	10.0 g	54.3 mmol
6-溴己酸	181	1.1 eq	11.6 g	59.7 mmol
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.36 mmol
吡啶	79	0.028 eq	120 mg	1.52 mmol

操作过程：

在反应瓶中依次加入 1,2-环氧十二烷(10.0 g，54.3 mmol)，6-溴己酸(11.6 g，59.7 mmol)，三氯化铁(220 mg，1.36 mmol)，吡啶(120 mg，1.52 mmol)最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩除去吡啶，通过柱层析纯化得到无色液体 2-羟基十二基 6-溴己酯(14.5g，70.5%收率)。

步骤二：2-(己酰氧代)十二烷 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

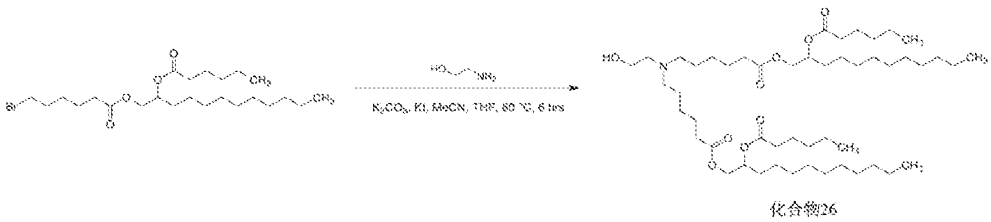
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十二烷 6-溴己酯	378	1.0 eq	11.0 g	29.0 mmol
正己酸	116	1.3 eq	4.38 g	37.7 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	8.34 g	43.5 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	354 mg	2.90 mmol
二氯甲烷	-	-	100 mL	-

操作过程：

把 2-羟基十二烷 6-溴己酯(11 g，29.0 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)，在依次加入正己酸(4.38 g，37.7 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(8.34 g，43.5 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(354 mg，2.90 mmol)，最后在氮气保护下 20 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-(己酰氧代)十二烷 6-溴己酯(12.5 g，90.3%收率)。

步骤三：2-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酯的合成

反应式：



化合物26

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯	476	2.1 eq	2.50 g	5.24 mmol
乙醇胺	61	1.0 eq	150 mg	2.46 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.19 g	8.59 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	938 mg	5.65 mmol
四氢呋喃	-	-	10 mL	-
乙腈	-	-	10 mL	-

操作过程：

把 2-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯(2.50 g，5.24 mmol)溶乙腈(10 mL)，依次加入乙醇胺(150 mg，2.46 mmol)，碳酸钾(1.19 g，8.59 mmol)，碘化钾(938 mg，5.65 mmol)，四氢呋喃(10 mL)，最后在氮气保护下 80 ℃反应 6 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体 2-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[2-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酯(1.10 g，52.4%

收率)。

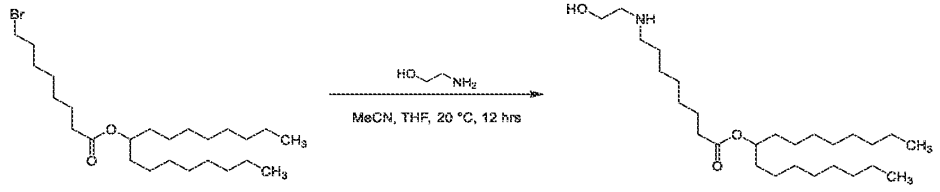
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.09 (br dd, J_1 = 3.0, J_2 = 6.3 Hz, 2H), 4.24 (dd, J_1 = 3.2, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.62 (br s, 2H), 2.69 (br s, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.31 (dt, J_1 = 3.8, J_2 = 7.4 Hz, 8H), 1.68 - 1.52 (m, 16H), 1.36 - 1.24 (m, 44H), 0.89 (q, J = 7.0 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.013, m/z 854.6 $[M+H]^+$

制备例 12 制备化合物 28

步骤一：十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯的合成

反应式：



物料配比：

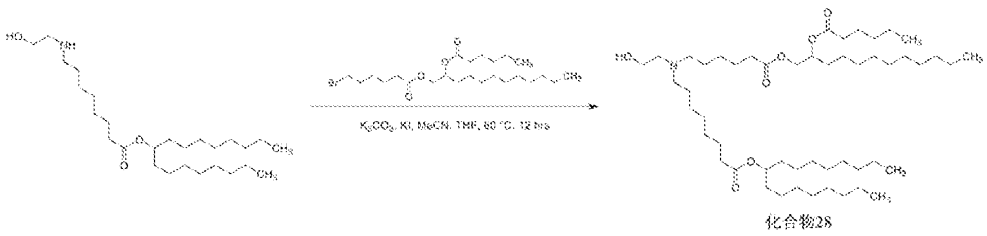
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十七烷-9-基 8-溴辛酯	460	1.0 eq	6.00 g	13.0 mmol
乙醇胺	61	10 eq	7.94 g	130 mmol
乙腈	-	-	60 mL	-
四氢呋喃	-	-	20 mL	-

操作过程：

把十七烷-9-基 8-溴辛酯(6.00 g，13.0 mmol)溶于乙腈(60 mL)，再加入乙醇胺(7.94 g，130 mmol)和四氢呋喃(20 mL)，最后在氮气保护下 20 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩，水洗萃取。粗品经柱层析得到无色液体十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯(3.40 g，59.2%收率)。

步骤二：十七烷-9-基 8-((6-((2-(己酰氧代)十二基)氧代)-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基)辛酯的合成

反应式：



化合物28

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯	441	1.0 eq	1.50 g	3.40 mmol

2-(己酰氧代)十二烷 6-溴己酯	476	1.1 eq	1.78 g	3.74 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.64 g	11.9 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	676 mg	4.07 mmol
四氢呋喃	-	-	8 mL	-
乙腈	-	-	8 mL	-

操作过程：

把十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯(1.50 g，3.40 mmol)溶于乙腈(8 mL)，再依次加入 2-(己酰氧代)十二烷 6-溴己酯(1.78 g，3.74 mmol)，碳酸钾(1.64 g，11.9 mmol)，碘化钾(676 mg，4.07 mmol)，四氢呋喃(8mL)，最后在氮气保护下 80 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体十七烷-9-基 8-((6-((2-(己酰氧代)十二基)氧代)-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基)辛酯(1.22 g，42.8%收率)。

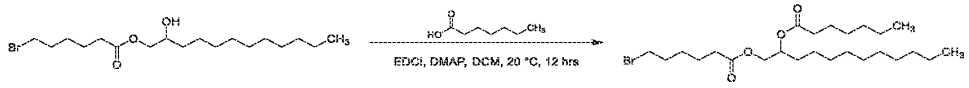
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.09 (dq, J_1 = 3.4, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 4.87 (quin, J = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.21 - 2.75 (m, 1H), 2.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 4H), 2.36 - 2.24 (m, 6H), 1.68 - 1.55 (m, 8H), 1.54 - 1.42 (m, 8H), 1.35 - 1.22 (m, 52H), 1.00 - 0.79 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 5.920, m/z 838.6 $[M+H]^+$.

制备例 13 制备化合物 34

步骤一：1-((6-溴己酰)氧代)十二烷-2-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

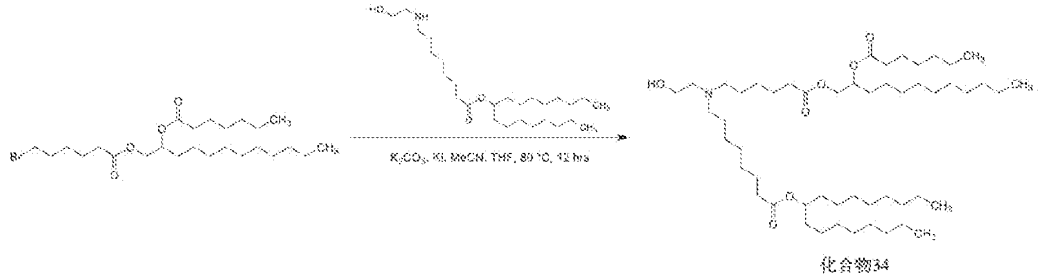
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十二烷 6-溴己酯	378	1.0 eq	3.50 g	9.23 mmol
正庚酸	130	1.3 eq	1.56 g	12.0 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.65 g	13.8 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	113 mg	923 umol
二氯甲烷	-	-	35 mL	-

操作过程：

将 2-羟基十二烷 6-溴己酯(3.50 g，9.23 mmol)溶于二氯甲烷(35 mL)，依次加入正庚酸(1.56 g，12.0 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.65 g，13.8 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(113 mg，923 umol)，最后在氮气保护下 20 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩，水洗萃取。粗品经柱层析得到无色液体 1-((6-溴己酰)氧代)十二烷-2-基庚酯(3.60 g，79.4%收率)。

步骤二：十七烷-9-基 8-((6-((2-(庚酰氧代)十二基)氧代)-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基)辛酯的合成

反应式：



化合物34

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-((6-溴己酰)氧代)十二烷-2-基庚酯	441	1.0 eq	1.50 g	3.40 mmol
十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯	490	1.1 eq	1.84 g	3.74 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.64 g	11.9 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	676 mg	4.07 mmol
乙腈	-	-	8 mL	-
四氢呋喃	-	-	8 mL	-

操作过程：

把 1-((6-溴己酰)氧代)十二烷-2-基庚酯(1.50 g，3.40 mmol)溶于乙腈(8 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯(1.84 g，3.74 mmol)，碳酸钾(1.64 g，11.9 mmol)，碘化钾(676 mg，4.07 mmol)，四氢呋喃(8 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体十七烷-9-基 8-((6-((2-(庚酰氧代)十二基)氧代)-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基)辛酯(900 mg，31.1%收率)。

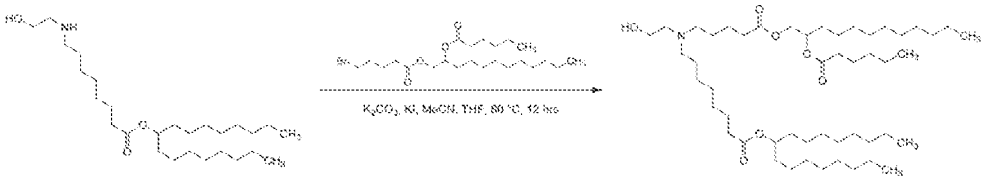
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.86 (quin, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J_1 = 3.2, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 3.56 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.53 - 2.44 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 6H), 1.66 - 1.45 (m, 16H), 1.36 - 1.23 (m, 54H), 0.97 - 0.79 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 7.550, m/z 852.6 $[M+H]^+$.

制备例 14 制备化合物 29

步骤一：十七烷-9-基 8-((5-((2-(己酰氧代)十二基)氧代)-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基)辛酯的合成

反应式：



化合物29

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯	441	1.0 eq	1.50 g	3.40 mmol
1-((5-溴戊酰基)氧代)十二烷-2-基己酯	462	1.1 eq	1.73 g	3.74 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.68 g	11.9 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	676 mg	4.07mmol
四氢呋喃	-	-	8 mL	-
乙腈	-	-	8 mL	-

操作过程：

把十七烷-9-基 8-((2-羟基乙基)氨基)辛酯(1.50 g，3.40 mmol)溶乙腈(8 mL)，再依次加入 1-((5-溴戊酰基)氧代)十二烷-2-基己酯(1.73 g，3.74 mmol)，碳酸钾(1.68 g，11.9 mmol)，碘化钾(676 mg，4.07 mmol)，四氢呋喃(8 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体十七烷-9-基 8-((5-((2-(己酰氧代)十二基)氧代)-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基)辛酯(1.66 g，59.3%收率)。

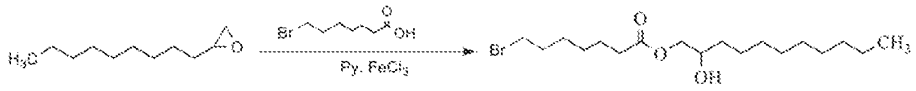
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.10 (dq, J_1 = 3.2, J_2 = 6.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J_1 = 3.2, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 3.59 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 4H), 2.36 - 2.26 (m, 6H), 1.68 - 1.44 (m, 18H), 1.34 - 1.25 (m, 48H), 0.93 - 0.85 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.184, m/z 824.7 $[M+H]^+$.

制备例 15 制备化合物 4

步骤一：2-羟基十一烷基 7-溴庚酯的合成

反应式：



物料配比：

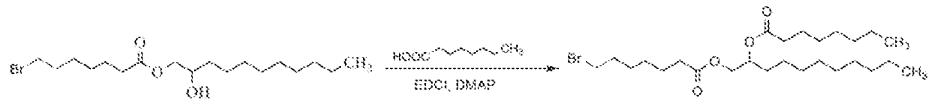
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-壬基噁丙环	170	1.0 eq	4.00 g	23.4 mmol
7-溴庚酸	208	1.05 eq	5.16 g	24.6 mmol
三氯化铁	162	0.025 eq	95.2 mg	0.587 mmol
吡啶	79	0.025 eq	46.4 mg	0.587 mmol

操作过程：

向反应瓶中依次加入 2-壬基噁丙环 (4.00 g, 23.4 mmol)，7-溴庚酸 (5.16 g, 24.6 mmol)，三氯化铁 (95.2 mg, 587 μmol)，吡啶 (46.4 mg, 587 μmol)，最后在氮气保护下 30 ℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 2-羟基十一烷基 7-溴庚酯 (6.30 g，70.3%收率)。

步骤二：1-[(7-溴庚酰)氧代]十一烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

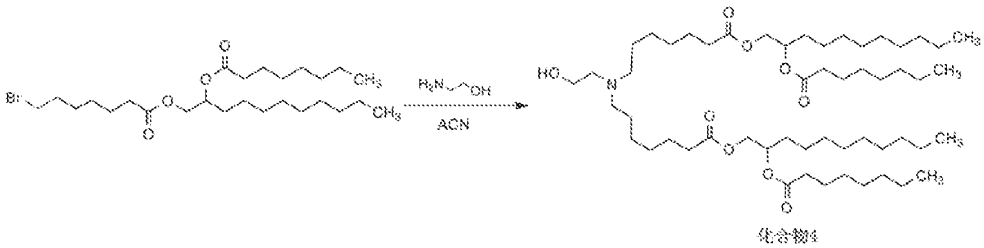
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十一烷基 7-溴庚酯	378	1.0 eq	3.00 g	7.91 mmol
正辛酸	144	1.2 eq	1.37 g	9.49 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.27 g	11.8 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	96.6 mg	0.79 mmol
二氯甲烷	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把 2-羟基十一烷基 7-溴庚酯 (3.00 g, 7.91 mmol)溶于二氯甲烷(3.00 mL)，依次加入正辛酸(1.37 g, 9.49 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.27 g, 11.8 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (96.6 mg, 790 μmol)，最后在氮气保护下 25 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(7-溴庚酰)氧代]十一烷-2-基辛酯(2.95 g, 73.7%收率)。

步骤三：1-({7-[(2-羟基乙基)(7-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-7-氧亚基庚基)氨基]庚酰}氧代)十一烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(7-溴庚酰)氧代]十一烷-2-基辛酯	504	1.0 eq	1.30 g	2.57 mmol
乙醇胺	61	0.45 eq	70.6 mg	1.16 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.24 g	9.00 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	512 mg	3.09 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	3.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(7-溴庚酰)氧代]十一烷-2-基辛酯 (1.30 g, 2.57 mmol)溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺(70.6 mg, 1.16 mmol)，碳酸钾 (1.24 g, 9.00 mmol)，碘化钾 (512 mg, 3.09 mmol)，四氢呋喃 (3.00 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({7-[(2-羟基乙基)(7-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-7-氧亚基庚基)氨基]庚酰}氧代)十一烷-2-基辛酯 (546 mg，21.8%收率)。

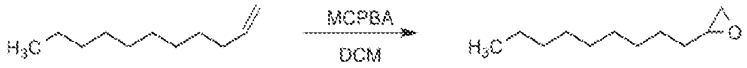
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.09 (dq, J_1 = 3.4, J_2 = 6.6 Hz, 2H), 4.22 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J_1 = 6.8, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 4H), 2.30 (t, J = 7.6 Hz, 8H), 1.70 - 1.54 (m, 12H), 1.47 (td, J = 7.4, 14.2 Hz, 4H), 1.35 - 1.18 (m, 52H), 0.95 - 0.77 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.130, m/z 910.6 $[M+H]^+$.

制备例 16 制备化合物 1

步骤一：2-壬基噁丙环的合成

反应式：



物料配比：

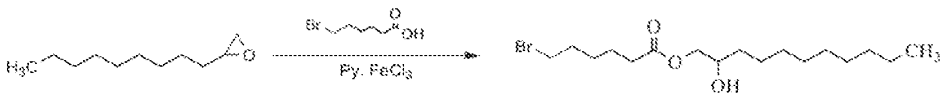
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十一碳-1-烯	154	1.00 eq	10.0 g	64.8 mmol
3-氯苯并过氧酸	172	1.20 eq	15.7 g	77.7 mmol
二氯甲烷	-	-	140 mL	-

操作过程：

向反应瓶中依次加入十一碳-1-烯 (10.0 g, 64.8 mmol)，二氯甲烷 (140 mL)，0℃下缓慢加入 3-氯苯并过氧酸 (15.7 g, 77.7 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液淬灭，萃取，通过柱层析纯化得到无色液体 2-壬基噁丙环 (11.0 g，99.6%收率)。

步骤二：2-羟基十一烷基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

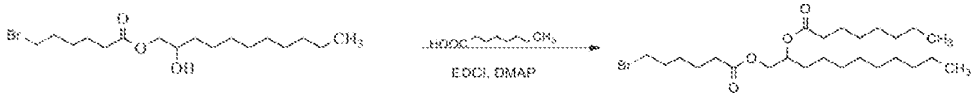
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-壬基噁丙环	170	1.00 eq	4.00 g	23.4 mmol
6-溴己酸	193	1.05 eq	4.81 g	24.6 mmol
三氯化铁	162	0.025 eq	95.2 mg	0.587 mmol
吡啶	79	0.025 eq	46.4 mg	0.587 mmol

操作过程：

向反应瓶中依次加入 2-壬基噁丙环 (4.00 g, 23.4 mmol)，6-溴己酸 (4.81 g, 24.6 mmol)，三氯化铁 (95.2 mg, 587 μmol)，吡啶 (46.4 mg, 587 μmol)，最后在氮气保护下 30 ℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 2-羟基十一烷基 6-溴己酯 (6.50 g，75.5%收率)。

步骤三：1-[(6-溴己酰)氧代]十一烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

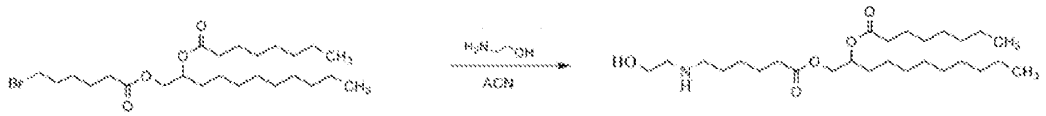
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十一烷基 6-溴己酯	364	1.00 eq	3.00 g	8.21 mmol
正辛酸	144	1.20 eq	1.42 g	9.85 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	2.36 g	12.3 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	100 mg	0.821 mmol
二氯甲烷	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把 2-羟基十一烷基 6-溴己酯 (3.00 g, 8.21 mmol)溶于二氯甲烷 (30.0 mL)，依次加入正辛酸 (1.42 g, 9.85 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.36 g, 12.3 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(100 mg, 821 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]十一烷-2-基辛酯 (2.74 g，67.8%收率)。

步骤四：1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十一烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

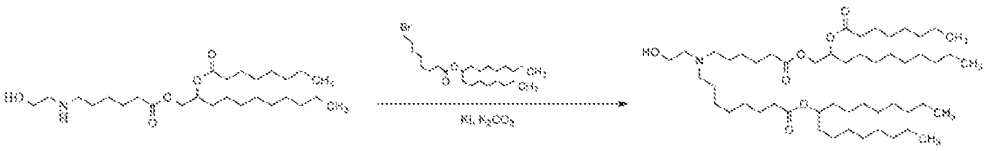
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(6-溴己酰)氧代]十一烷-2-基辛酯	490	1.00 eq	1.00 g	2.03 mmol
乙醇胺	61	10.0 eq	1.24 g	20.3 mmol
乙腈	-	-	22.0 mL	-

操作过程：

把 1-[(6-溴己酰)氧代]十一烷-2-基辛酯 (1.00 g, 2.03 mmol) 溶于乙腈(22.0 mL)，依次加入乙醇胺 (1.24 g, 20.3 mmol)，最后在氮气保护下 30℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十一烷-2-基辛酯 (840 mg，93.0%收率)。

步骤五：十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(6-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物1

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十一烷-2-基辛酯	471	1.00 eq	740 mg	1.57 mmol
十七烷-9-基 8-溴辛酯	460	1.20 eq	868 mg	1.88 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	758 mg	5.49 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	312 mg	1.88 mmol
乙腈	-	-	7.00 mL	-
四氢呋喃	-	-	7.00 mL	-

操作过程：

把 2-(辛氧基)十一烷基 5-[(2-羟基乙基)氨基]戊酯(740 mg, 1.57 mmol)溶于乙腈(7.00 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-溴辛酯(868 mg, 1.88 mmol)，碳酸钾(758 mg, 5.49 mmol)，碘化钾(312 mg, 1.88 mmol)，四氢呋喃(7.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(6-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]辛酯 (700 mg，19.6%收率)。

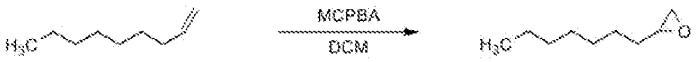
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.16 - 5.01 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J_1 = 3.4, J_2 =11.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, J_1 = 6.8, J_2 =11.8 Hz, 1H), 3.58 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.34 - 2.23 (m, 6H), 1.65 - 1.42 (m, 16H), 1.34 - 1.16 (m, 54H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.187, m/z 852.7 $[M+H]^+$.

制备例 17 制备化合物 7

步骤一：2-庚基噁丙环的合成

反应式：



物料配比：

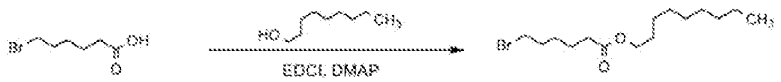
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
壬-1-烯	126	1.00 eq	4.00 g	31.6 mmol
3-氯苯并过氧酸	172	1.20 eq	7.72 g	38.0 mmol
二氯甲烷			51.0 mL	

操作过程：

向反应瓶中依次加入十一碳-1-烯 (4.00 g, 31.6 mmol)，二氯甲烷 (51.0 mL)，0℃下缓慢加入 3-氯苯并过氧酸 (7.72 g, 38.0 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液淬灭，萃取，通过柱层析纯化得到无色液体 2-庚基噁丙环 (3.95 g，87.6%收率)。

步骤二：壬基 6-溴己酯的合成、

反应式：



物料配比：

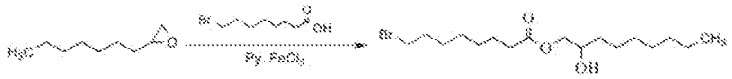
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-溴己酸	193	1.20 eq	6.49 g	33.2 mmol
壬烷-1-醇	144	1.00 eq	4.00 g	27.7 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	7.97 g	41.5 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	338 mg	2.77 mmol
二氯甲烷	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把壬烷-1-醇 (4 g, 27.7 mmol)溶于二氯甲烷 (40.0 mL)，依次加入 6-溴己酸 (6.49 g, 33.2 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (7.97 g, 41.5 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(338 mg, 2.77 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体壬基 6-溴己酯 (8.50 g，95.4%收率)。

步骤三：2-羟基壬基 8-溴辛酯的合成

反应式：



物料配比：

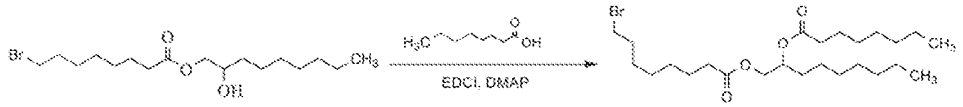
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-庚基噁丙环	142	1.00 eq	3.34 g	23.4 mmol
8-溴辛酸	222	1.05 eq	5.50 g	24.6 mmol
三氯化铁	162	0.025 eq	95.2 mg	0.587 mmol
吡啶	79	0.028 eq	52.0 mg	0.657 mmol

操作过程：

向反应瓶中依次加入 2-庚基噁丙环 (3.34 g, 23.4 mmol)，8-溴辛酸 (5.50 g, 24.6 mmol)，三氯化铁 (95.2 mg, 587 μmol)，吡啶 (52.0 mg, 657 μmol)，最后在氮气保护下 30 ℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 2-羟基壬基 8-溴辛酯 (6.50 g，75.7%收率)。

步骤四：2-(辛酰氧代)壬基 8-溴辛酯的合成

反应式：



物料配比：

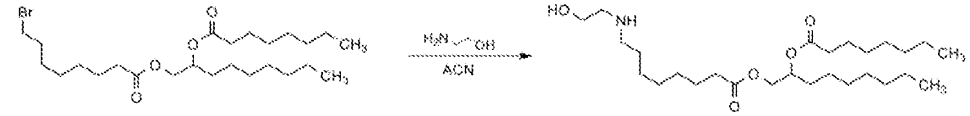
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基壬基 8-溴辛酯	364	1.00 eq	3.00 g	8.21 mmol
正辛酸	144	1.20 eq	1.42 g	9.85 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	2.36 g	12.3 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	100 mg	0.821 mmol
二氯甲烷	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把 2-羟基壬基 8-溴辛酯 (3.00 g, 8.21 mmol)溶于二氯甲烷 (30.0 mL)，依次加入正辛酸 (1.42 g, 9.85 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.36 g, 12.3 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(100 mg, 821 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-(辛酰氧代)壬基 8-溴辛酯 (3.00 g，74.3%收率)。

步骤五：2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯的合成

反应式：



物料配比：

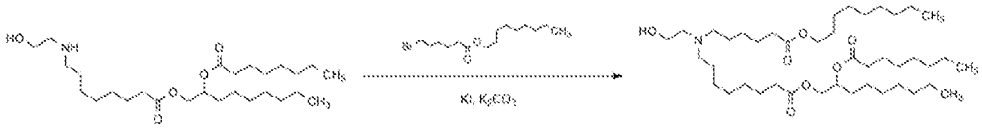
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(辛酰氧代)壬基 8-溴辛酯	490	1.00 eq	1.20 g	2.44 mmol
乙醇胺	61	10.0 eq	1.49 g	24.4 mmol
乙腈	-	-	22.0 mL	-

操作过程：

把 2-(辛酰氧代)壬基 8-溴辛酯 (1.20 g, 2.44 mmol) 溶于乙腈(22.0 mL)，依次加入乙醇胺(1.49 g, 24.4 mmol)，最后在氮气保护下 30℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯 (800 mg，69.4%收率)。

步骤六：2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)[6-(壬氧基)-6-氧亚基己基]氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物7

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	471	1.00 eq	700 mg	1.48 mmol
壬基 6-溴己酯	460	1.20 eq	572 mg	1.78 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	717 mg	5.19 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	295 mg	1.78 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	10.0 mL	-

操作过程：

把 2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯 (700 mg, 1.48 mmol) 溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入壬基 6-溴己酯 (572 mg, 1.78 mmol)，碳酸钾 (717 mg, 5.19 mmol)，碘化钾(295 mg, 1.78 mmol)，四氢呋喃(10.0 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)[6-(壬氧基)-6-氧亚基己基]氨基]辛酯 (780 mg，69.2%收率)。

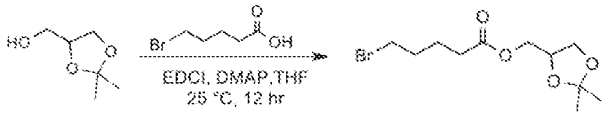
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.19 - 5.01 (m, 1H), 4.22 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 3.63 (br s, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.31 (dt, J_1 = 2.4, J_2 = 7.4 Hz, 6H), 1.72 - 1.51 (m, 14H), 1.37 - 1.18 (m, 38H), 0.97 - 0.75 (m, 9H) ppm.

LCMS: RT = 1.810, m/z 712.5 $[M+H]^+$.

制备例 18 制备化合物 21

步骤一：(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲基 5-溴戊酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲醇	132	1.0 eq	3.32 g	25.1 mmol
5-溴戊酸	179	1.1 eq	5.00 g	27.6 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	7.22 g	37.7mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	306 mg	2.5 mmol
四氢呋喃	-	-	35 mL	-

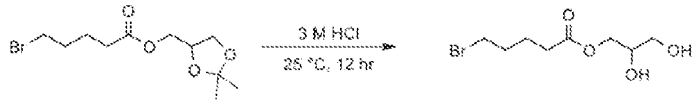
操作过程：

把(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲醇(3.32 g，25.1 mmol)，5-溴戊酸(5.00 g，27.6 mmol)，溶于四氢呋喃(35 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(7.22 g，37.7 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(306 mg，2.51 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，加入 50

mL 水，二氯甲烷萃取两次，每次 50 mL，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到亮黄色液体(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲基 5-溴戊酯(6.31 g，85.1%收率)。

步骤二：2,3-二羟基丙基 5-溴戊酯的合成

反应式：



物料配比：

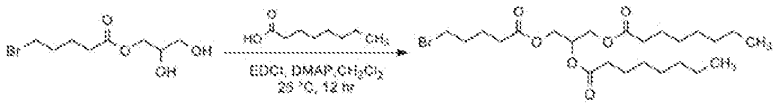
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲基 5-溴戊酯	294	1.0 eq	5.80 g	19.7 mmol
3 M 盐酸	35.9	0.88 eq	634 mg	17.4 mmol
四氢呋喃	-	-	58 mL	-

操作过程：

把(2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基)甲基 5-溴戊酯(5.80 g，19.7 mmol)溶于四氢呋喃(58 mL)，加入盐酸(5.80 mL, 17.4 mmol)，25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，加入 10 mL 碳酸氢钠水溶液，乙酸乙酯萃取两次，每次 20 mL，有机相浓缩。粗品经柱层析得到黄色液体 2,3-二羟基丙基 5-溴戊酯(3.50 g，69.8%收率)。

步骤三：1-[(5-溴戊酰基)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2,3-二羟基丙基 5-溴戊酯	254	1.0 eq	3.50 g	13.7 mmol
辛酸	144	2.5 eq	4.95 g	34.3 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	3.0 eq	7.89 g	41.2 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.2 eq	335 mg	2.74 mmol
二氯甲烷	-	-	70 mL	-

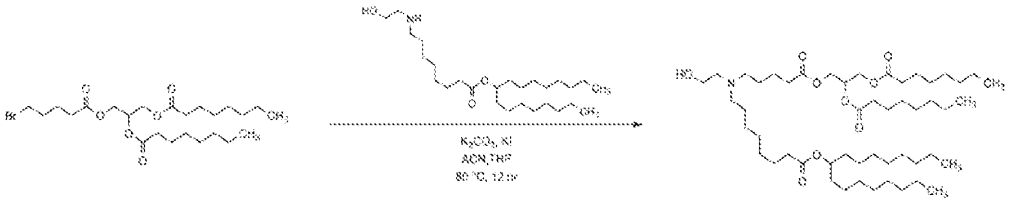
操作过程：

把 2,3-二羟基丙基 5-溴戊酯(3.50 g，13.7 mmol)，辛酸(4.95 g，34.3 mmol)，溶于二氯甲烷(70 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(7.89 g，41.16 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(335 mg，2.74 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，加入 10 mL 水，二氯甲烷萃取两次，每次 10 mL，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-[(5-溴戊酰基)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基辛酯(6.14 g，88.1%收率)。

步骤四：十七烷-9-基 8-({5-[2,3-二(辛酰氧代)丙氧基]-5-氧亚基戊基}(2-羟基乙基)氨基)辛酯的合

成

反应式：



化合物21

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(5-溴戊酰基)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基辛酯	441	1.0 eq	1.00 g	2.26 mmol
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	506	1.1 eq	1.26 g	2.49 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.10 g	7.92 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	450 mg	2.72 mmol
乙腈	-	-	5 mL	-
四氢呋喃	-	-	5 mL	-

操作过程：

把 1-[(5-溴戊酰基)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基辛酯(1.00 g，2.26 mmol)溶于乙腈(5.0 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯(1.26 g，2.49 mmol)，碳酸钾(1.10 g，7.92 mmol)，碘化钾(450 mg，2.72 mmol)，四氢呋喃(5 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到亮黄色液体十七烷-9-基 8-({5-[2,3-二(辛酰氧代)丙氧基]-5-氧亚基戊基}(2-羟基乙基)氨基)辛酯(230 mg，10.4%收率)。

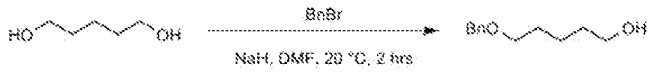
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.88 (quin, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.17 (dd, J_1 = 6.0, J_2 = 12.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.60 (br s, 2H), 2.47 (br d, *J* = 1.0 Hz, 4H), 2.38 - 2.27 (m, 8H), 1.68 - 1.59 (m, 10H), 1.55 - 1.42 (m, 9H), 1.37 - 1.23 (m, 48H), 0.94 - 0.85 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.062, m/z 868.6 $[M+H]^+$.

制备例 19 制备化合物 32

步骤一：5-(苄氧基)戊烷-1-醇的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
戊二醇	104	1.0 eq	15.0 g	144 mmol

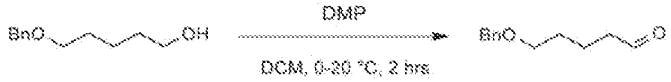
溴化卞	170	1.0 eq	24.6g	144 mmol
氢化钠	24	1.2 eq	6.91 g	173 mmol
N，N-二甲基甲酰胺	-	-	300 mL	-

操作过程：

把戊二醇(15.0 g，144 mmol)和氢化钠(6.91 g，173 mmol，60%)溶于 N，N-二甲基甲酰胺(150 mL)，在氮气保护下 20℃搅拌 0.5 小时 0℃下缓慢滴加溴化苄(24.6 g，144 mmol)的 N，N-二甲基甲酰胺(150 mL)溶液最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液水洗，萃取，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 5-(苄氧基)戊烷-1-醇(14.8 g，52.9%收率)。

步骤二：5-(苄氧基)戊醛的合成

反应式：



物料配比：

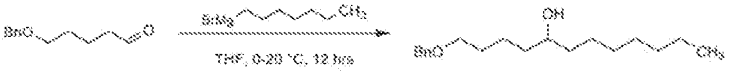
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-(苄氧基)戊烷-1-醇	194	1.0 eq	14.8 g	76.2 mmol
戴斯-马丁	424	1.2 eq	38.8 g	91.4 mmol
二氯甲烷	-	-	150 mL	-

操作过程：

把 5-(苄氧基)戊烷-1-醇(14.5 g，76.2 mmol)溶于二氯甲烷(150 mL)，在 0℃下加入戴斯-马丁(38.8 g，91.4 mmol)。最后在氮气保护下 20℃反应 2 小时，TLC 监测反应结束，在 0℃下反应液缓慢倒入碳酸氢钠饱和水溶液中淬灭，水洗，萃取，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 5-(苄氧基)戊醛(10.1 g，57.5%收率)。

步骤三：1-(苄氧基)十二烷-5-醇的合成

反应式：



物料配比：

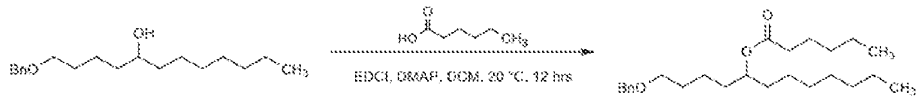
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-(苄氧基)戊醛	192	1.0 eq	10.0 g	52.0 mmol
庚基溴化镁	202	1.05 eq	11.1 g	54.6 mmol
四氢呋喃	-	-	100 mL	-

操作过程：

把 5-(苄氧基)戊醛(10.0 g，52.0 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)，在 0℃下缓慢滴加庚基溴化镁(11.1 g，54.6 mmol)的四氢呋喃溶液，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-5-醇(10.0 g，59.2%收率)。

步骤四：1-(苄氧基)十二烷-5-基己酯的合成

反应式：



物料配比：

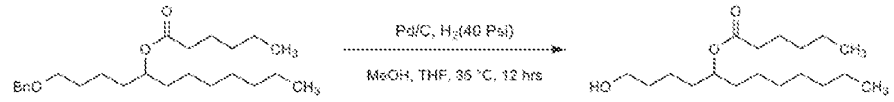
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-5-醇	292	1.0 eq	10.0 g	34.2 mmol
正己酸	116	1.3 eq	5.16 g	44.5 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	9.83 g	51.3 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	418 mg	3.42 mmol
二氯甲烷	-	-	100 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-5-醇(10.0 g，34.2 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)，依次加入正己酸(5.16 g，44.5 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.83 g，51.3 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(418 mg，3.42 mmol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-5-基己酯(9.00 g，67.4%收率)。

步骤五：1-羟基十二烷-5-基己酯合成

反应式：



物料配比：

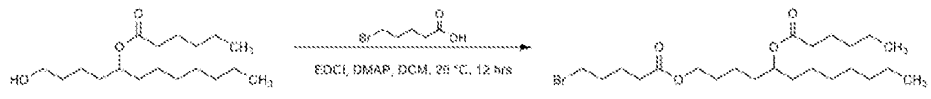
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-5-基己酯	390	1.0 eq	9.00 g	23.0 mmol
钯/碳	106	0.1 eq	2.50 g	2.40 mmol
氢气	-	(40 Psi)	-	-
甲醇		-	90 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-5-基己酯(9.00 g，23.0 mmol)溶于甲醇(90 mL)，在氮气氛围下加入钯/碳(2.50 g，2.40 mmol)，最后在氢气(40 Psi)氛围下 35℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液过滤，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-羟基十二烷-5-基己酯(7.20 g，92.9%收率)。

步骤六：1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-5-基己酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-5-基己酯	300	1.0 eq	2.00 g	6.66 mmol

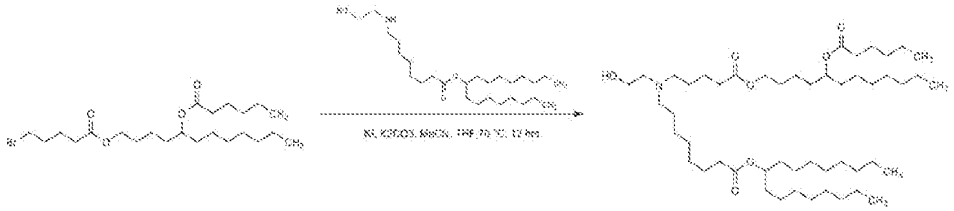
5-溴戊酸	180	1.3 eq	1.57 g	8.65 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.91 g	9.98 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	81.3 mg	666 umol
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-5-基己酯(2.00 g，6.66 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 5-溴戊酸(1.57 g，8.65 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.91 g，9.98 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(81.3 mg，666 umol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-5-基己酯(2.10 g，68.1%收率)。

步骤七：十七烷-9-基 8-[(5-{[5-(己酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物32

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	441	1.0 eq	1.50 g	3.40 mmol
1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-5-基己酯	462	1.05 eq	1.65 g	3.57 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.64 g	11.9 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	676 mg	4.07 mmol
乙腈	-	-	12 mL	-
四氢呋喃	-	-	3 mL	-

操作过程：

反应平行 1.33 批次。把 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-5-基己酯(1.65 g，3.57 mmol)溶于乙腈(12 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯(1.50 g，3.40 mmol)，碳酸钾(1.64 g，11.9 mmol)，碘化钾(676 mg，4.07 mmol)，四氢呋喃(3 mL)，最后在氮气保护下 70℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体十七烷-9-基 8-[(5-{[5-(己酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]辛酯(800 mg，21.6%收率)。

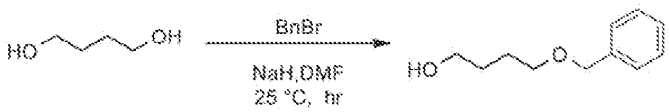
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.87 (sex, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.66 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.61 - 2.49 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 6H), 1.67 - 1.58 (m, 8H), 1.57 - 1.45 (m, 12H), 1.38 - 1.29 (m, 14H), 1.26 (br s, 32H), 0.99 - 0.78 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.135, m/z 824.6 $[M+H]^+$.

制备例 20 制备化合物 48

步骤一：4-(苄氧基)丁烷-1-醇的合成

反应式：



物料配比：

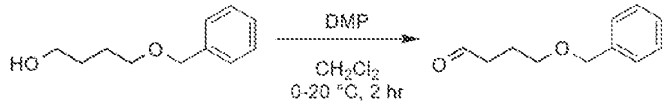
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
丁烷-1,4-二醇	90	1.0 eq	5.00 g	55.5 mmol
苄溴	169	1.0 eq	9.49 g	55.5 mmol
钠氢	24	1.5 eq	3.33 g	83.2 mmol
N，N-二甲基甲酰胺	-	-	100 mL	-

操作过程：

把丁烷-1,4-二醇(5.00 g，55.5 mmol)溶于 N，N-二甲基甲酰胺(100 mL)，25℃下加入钠氢(3.33 g，83.2 mmol)，25℃反应半小时，将苄溴(9.49 g，55.5 mmol)加入到反应液中，在氮气保护下 25℃反应半小时，TLC 监测反应结束，加入 1000 mL 水，乙酸乙酯萃取两次，每次 500 mL，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 4-(苄氧基)丁烷-1-醇(9.60 g，96.0%收率)。

步骤二：4-(苄氧基)丁醛的合成

反应式：



物料配比：

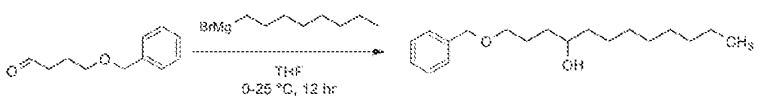
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
4-(苄氧基)丁烷-1-醇	180	1.0 eq	9.60 g	53.3 mmol
戴斯-马丁氧化剂	423	1.2 eq	27.1 mg	63.9 mmol
二氯甲烷	-	-	150 mL	-

操作过程：

把 4-(苄氧基)丁烷-1-醇(9.60 g，53.3 mmol)溶于二氯甲烷(150 mL)，0℃加入戴斯-马丁氧化剂(27.1 g, 63.9 mmol)，20℃反应 2 小时，TLC 监测反应有新点生成，加入 100 mL 碳酸氢钠水溶液，二氯甲烷萃取两次，每次 200 mL，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 4-(苄氧基)丁醛(6.32 g，66.5%收率)。

步骤三：1-(苄氧基)十二烷-4-醇的合成

反应式：



物料配比：

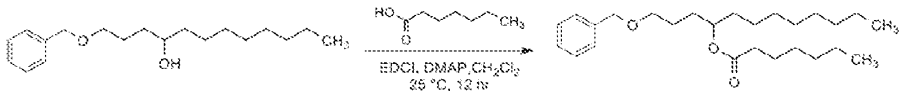
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
4-(苄氧基)丁醛	178	1.0 eq	6.32 g	35.5 mmol
溴(辛基)镁	216	1.2 eq	9.25 g	42.6 mmol
四氢呋喃	-	-	64 mL	-

操作过程：

把 4-(苄氧基)丁醛(6.32 g，35.5 mmol)溶于四氢呋喃(64 mL)，0℃加入溴(辛基)镁(9.25 g，42.6 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，加入 10 mL 饱和氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取两次，每次 20 mL，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-4-醇(7.14 g，68.1%收率)。

步骤四：1-(苄氧基)十二烷-4-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

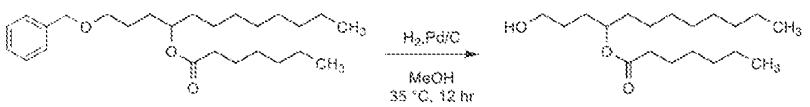
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-4-醇	292	1.0 eq	7.14 g	24.4 mmol
庚酸	130	1.5 eq	4.77 g	36.6 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	7.02 g	36.6 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	298 mg	2.44 mmol
二氯甲烷	-	-	140 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-4-醇(7.14 g，24.4 mmol)，庚酸(4.77 g，36.6 mmol)，溶于二氯甲烷(140 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(7.02 g，36.6 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(298 mg，2.44 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，加入 100 mL 水，二氯甲烷萃取两次，每次 100 mL，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-4-基庚酯(7.13 g，72.1%收率)。

步骤五：1-羟基十二烷-4-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

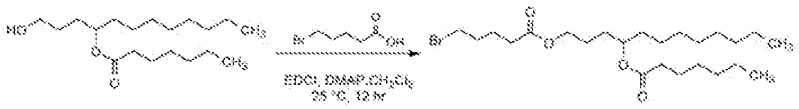
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-4-基庚酯	404	1.0 eq	7.13 g	17.6 mmol
钯碳	105	0.2 eq	3.75 g	3.52 mmol
甲醇	-	-	74 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-4-基庚酯(7.13 g，17.6 mmol)溶于甲醇(74 mL)，加入钯碳(3.75 g, 3.52 mmol)，在氢气保护下 35℃，40 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-羟基十二烷-4-基庚酯(5.07 g，91.4%收率)。

步骤六：1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

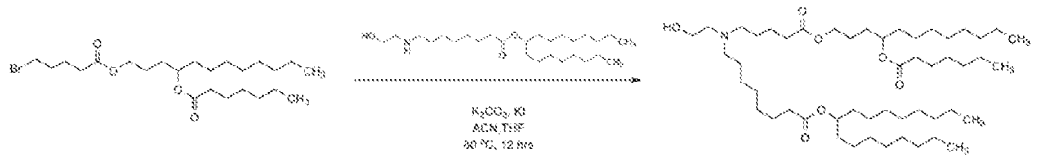
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-4-基庚酯	314	1.0 eq	5.07 g	16.1 mmol
5-溴戊酸	179	1.1 eq	3.21 g	17.7 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	4.64 g	24.2 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	196 mg	1.61 mmol
二氯甲烷	-	-	100 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-4-基庚酯(5.07 g，16.1 mmol), 5-溴戊酸(3.21 g，17.7 mmol)，溶于二氯甲烷(100 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.64 g，24.2 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(196 mg，1.61 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，加入 100 mL 水，二氯甲烷萃取两次，每次 100 mL，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到亮黄色液体 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯(4.20 g，54.5%收率)。

步骤七：十七烷-9-基 8-[(5-{[4-(庚酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物48

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯	476	1.1 eq	594 mg	1.25 mmol
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	441	1.0 eq	500 mg	1.13 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	547 mg	3.96 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	225 mg	1.36 mmol

乙腈	-	-	3 mL	-
四氢呋喃	-	-	2 mL	-

操作过程：

把 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯(594 mg，1.25 mmol)溶于乙腈(3.0 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯(500 mg，1.13 mmol)，碳酸钾(547 mg，3.96 mmol)，碘化钾(225 mg，1.36 mmol)，四氢呋喃(2 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到亮黄色液体十七烷-9-基 8-[(5-{[4-(庚酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]辛酯(670 mg，66.4%收率)。

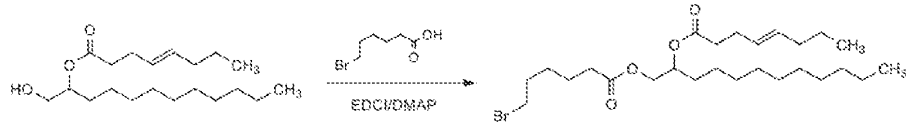
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.89 (td, *J* = 6.2, 12.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (td, J_1 = 7.4, J_2 = 12.0 Hz, 4H), 2.35 - 2.26 (m, 6H), 1.69 - 1.57 (m, 11H), 1.56 - 1.45 (m, 10H), 1.35 - 1.22 (m, 48H), 0.97 - 0.83 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.183, m/z 839.3 $[M+H]^+$.

制备例 21 制备化合物 55

步骤一：1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯的合成

反应式：



物料配比：

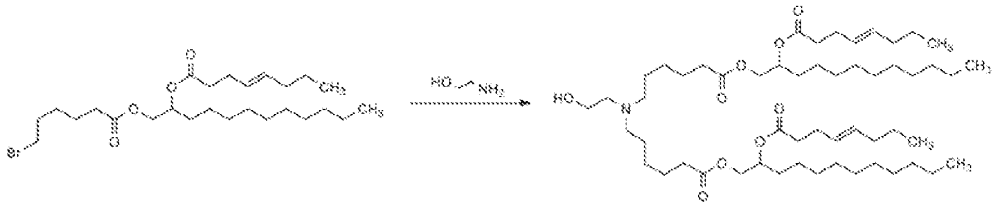
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯	326	1.0 eq	3.00 g	9.19 mmol
6-溴己酸	193	1.2 eq	2.15 g	11.0 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.64 g	13.7 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	112 mg	0.918 mmol
二氯甲烷	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

向反应瓶中依次加入二氯甲烷 (30.0 mL), 1-羟基十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯 (3.00 g, 9.19 mmol)，6-溴己酸 (2.15 g, 11.0 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.64 g, 13.7 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (112 mg, 918 μmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯 (3.27 g，70.6%收率)。

步骤二：1-({6-[(2-羟基乙基)[6-({2-[(4E)-辛-4-烯桥氧基]十二基}氧代)-6-氧亚基己基]氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯的合成

反应式：



化合物55

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯	502	1.0 eq	1.00 g	1.99 mmol
乙醇胺	61	0.45 eq	58.2 mg	0.953 mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	960 mg	6.95 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	395 mg	2.38 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯 (1.00 g, 1.99 mmol) 溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺 (58.2 mg, 953 μmol)，碳酸钾 (960 mg, 6.95 mmol)，碘化钾 (395 mg, 2.38 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({6-[(2-羟基乙基)[6-({2-[(4E)-辛-4-烯桥氧基]十二基}氧代)-6-氧亚基己基]氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基 (4E)-辛-4-烯酯 (669 mg，31.7%收率)。

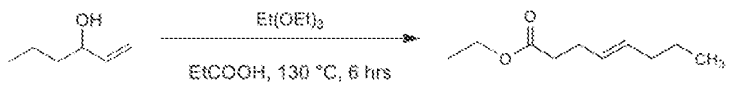
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.62 - 5.29 (m, 4H), 5.17 - 4.85 (m, 2H), 4.23 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J_1 = 6.4, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.52 (br t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 12H), 1.96 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 1.67 - 1.47 (m, 12H), 1.37 - 1.18 (m, 40H), 0.99 - 0.75 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.070, m/z 906.5 $[M+H]^+$.

制备例 22 制备化合物 57

步骤一：乙基 4-辛-4-烯酯的合成

反应式：



物料配比：

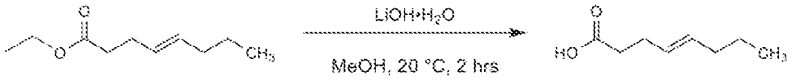
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-己烯-3-醇	100	1.00 eq	15.0 g	150 mmol
原乙酸三乙酯	162	3.00 eq	72.9 g	449 mmol
丙酸	74	0.1 eq	1.11 g	15.0 mmol

操作过程：

把 1-己烯-3-醇(15.0 g，150 mmol)溶于原乙酸三乙酯(72.9 g，449 mmol)，再加入丙酸(1.11 g，15.0 mmol)，最后在氮气保护下 130℃反应 6 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体乙基 4-辛-4-烯酯(24.1 g，70.9%收率)。

步骤二：辛-4-烯酸的合成

反应式：



物料配比：

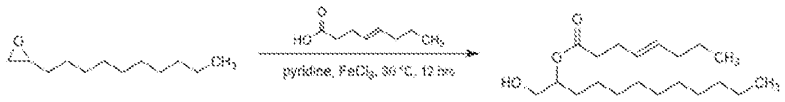
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
乙基 4-辛-4-烯酯	170	1.00 eq	22.0 g	129 mmol
氢氧化锂一水合物	42	3.00 eq	16.3 g	388 mmol
甲醇	-	-	220 mL	-

操作过程：

把乙基 4-辛-4-烯酯(22.0 g，129 mmol)溶于甲醇(220 mL)，再加入氢氧化锂一水合物(16.3 g，388 mmol)。最后在氮气保护下 20℃反应 2 小时，TLC 监测反应结束，反应液调酸，水洗萃取，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体辛-4-烯酸(16.5 g，81.6%收率)。

步骤三：1-羟基十二烷-2-基辛-4-烯酯的合成

反应式：



物料配比：

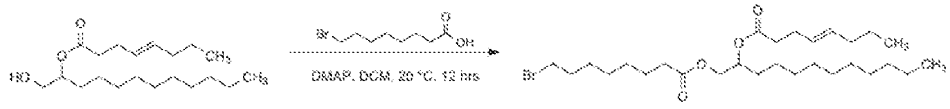
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2-环氧十二烷	184	1.0 eq	20.0 g	108 mmol
辛-4-烯酸	142	1.05 eq	16.2 g	113 mmol
吡啶	79	0.07 eq	600 mg	7.60 mmol
三氯化铁	160	0.025 eq	440 mg	2.71 mmol

操作过程：

将 1,2-环氧十二烷(20.0 g，108 mmol)，辛-4-烯酸(16.2 mg，113 mmol)，吡啶(600 mg，7.60 mmol)，三氯化铁(440 mg，2.71 mmol)依次加入反应瓶中，最后在 30℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，用乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品经柱层析纯化得到白色固体 1-羟基十二烷-2-基辛-4-烯酯(18.9 g，53.3%收率)。

步骤四：1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基辛-4-烯酯的合成

反应式：



物料配比：

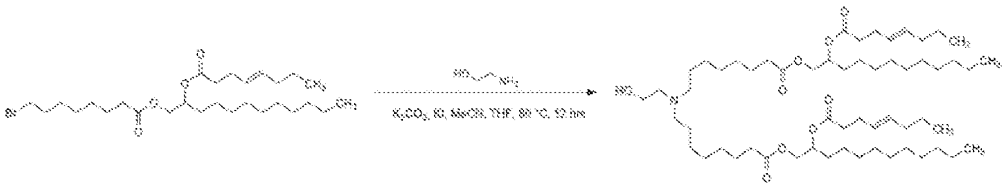
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基辛-4-烯酯	326	1.0 eq	2.00 g	6.13 mmol
8-溴辛酸	222	1.3 eq	1.78 g	7.96 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.76 g	9.19 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	74.8 mg	613 umol
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基辛-4-烯酯(2.00 g，6.13 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 8-溴辛酸(1.78 g，7.96 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.76 g，9.19 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(74.8 mg，613 umol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基辛-4-烯酯(2.20 g，67.6%收率)。

步骤五：1-({8-[(2-羟基乙基)(8-{[2-(辛-4-烯桥氧基)十二基]氧代}-8-氧亚基辛基)氨基]辛酰}氧代)十二烷-2-基辛-4-烯酯的合成

反应式：



化合物57

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基辛-4-烯酯	532	1.0 eq	1.50 g	2.28 mmol
乙醇胺	61	0.49 eq	84.5 mg	1.38mmol
碳酸钾	138	3.5 eq	1.36 g	9.88 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	562 mg	3.39 mmol
乙腈	-	-	10 mL	-
四氢呋喃	-	-	5 mL	-

操作过程：

把 1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基辛-4-烯酯(1.50 g，2.28 mmol)溶于乙腈(10 mL)，依次加入乙醇胺(84.5 mg，1.38 mmol)，碳酸钾(1.36 g，9.88 mmol)，碘化钾(562 mg，3.39 mmol)，四氢呋喃(5 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。粗品经柱层析纯化得到淡黄

色液体 1-({8-[(2-羟基乙基)(8-{[2-(辛-4-烯桥氧基)十二基]氧代}-8-氧亚基辛基)氨基]辛酰}氧代)十二烷-2-基辛-4-烯酯(800 mg，26.8%收率)。

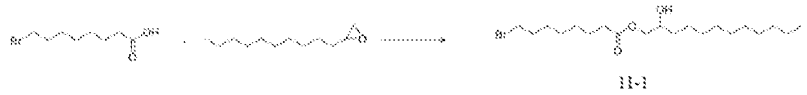
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.58 - 5.32 (m, 4H), 5.11 - 5.04 (m, 2H), 4.22 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, J_1 = 6.6, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (br t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.48 (br t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.40 - 2.35 (m, 4H), 2.30 (br t, J = 7.4 Hz, 8H), 1.95 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 8H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.25 (m, 48H), 0.91 - 0.85 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.132, m/z 962.7 [M+H]$^+$.

制备例 23 制备化合物 11

步骤一：11-1 的制备

反应式：



11-1

物料配比：

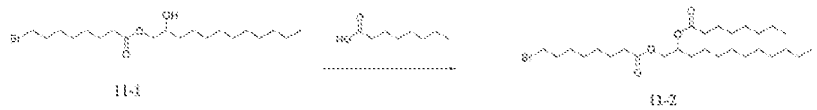
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2 环氧十二烷	184	1 eq	5 g	27
8-溴辛酸	223	1.1 eq	6.7 g	30
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.35
吡啶	79	0.0125 eq	53 mg	0.68

操作过程：

在反应瓶中加入 8-溴辛酸、1,2 环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，加完后室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。柱层析纯化后得到 7.5 g 无色油状物。

步骤 2：11-2 的制备

反应式：



11-1 11-2

物料配比：

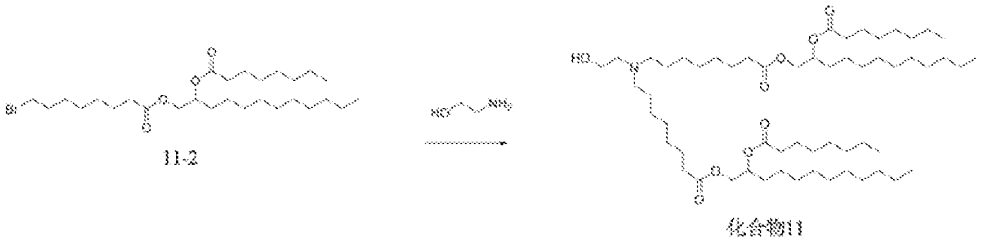
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
11-1	407.43	1 eq	7.1 g	17.5
辛酸	144	1.1 eq	2.8 g	19.2
EDCI	192	1.5 eq	5 g	26
DMAP	122	0.15 eq	320 mg	2.6
二氯甲烷	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 11-1、辛酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 6 g 无色油状物。

步骤3：化合物11的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
11-2	533.63	2.2 eq	4.56 g	8.55
乙醇胺	61	1 eq	237 mg	3.9
K2CO3	138	3 eq	1.6 g	11.6
KI	166	2 eq	1.3 g	7.8
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入11-2、乙醇胺、K2CO3、KI和乙腈，加热至65℃搅拌反应16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物rf值为0.5）。反应液浓缩，然后加100 mL的乙酸乙酯稀释，用100 mL的水洗1次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到1.8 g无色油状物。

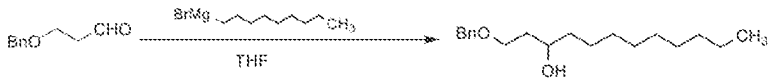
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.07 (qd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (td, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 4H), 1.63 – 1.51 (m, 6H), 1.47 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 30H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

MS (ES+) *m/z*)：967.63$(M+H)^+$.

制备例24 制备化合物19

步骤一：1-(苄氧基)十二烷-3-醇的合成

反应式：



物料配比：

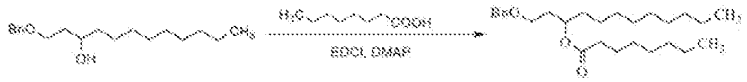
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-(苄氧基)丙醛	164	1.00 eq	6.00 g	36.5 mmol
壬基溴化镁	230	1.20 eq	10.1 g	43.8 mmol
四氢呋喃	-	-	60.0 mL	-

操作过程：

把 3-(苄氧基)丙醛 (6.00 g, 36.5 mmol) 溶于四氢呋喃(60.0 mL)，0℃缓慢滴加壬基溴化镁(10.1 g，43.8 mmol)的四氢呋喃溶液，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-3-醇(5.87 g)。

步骤二：1-(苄氧基)十二烷-3-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

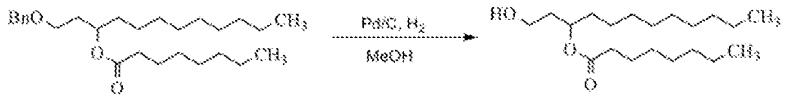
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-3-醇	292	1.00 eq	5.87 g	20.0 mmol
正辛酸	144	1.20 eq	3.47 g	24.0 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.50 eq	5.77 g	30.1 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	245 mg	2.01 mmol
二氯甲烷	-	-	58.0 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-3-醇(5.87 g, 20.0 mmol)和正辛酸(3.47 g, 24.0 mmol)溶于二氯甲烷(58.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.77 g, 30.1 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(245 mg, 2.01 mmol)。最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-3-基辛酯 (6.00 g)。

步骤三：1-羟基十二烷-3-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

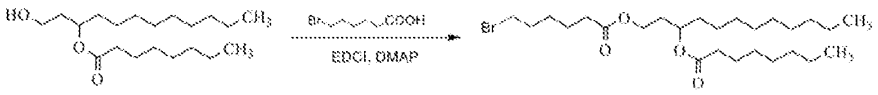
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-3-基辛酯	418	1.0 eq	6.00 g	14.3 mmol
钯/碳	106	0.20 eq	3.05 g	2.87 mmol
氢气	-	(40 Psi)	-	-
甲醇	-	-	60.0 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-3-基辛酯 (6.00 g, 14.3 mmol)溶于甲醇(60.0 mL)，在氩气氛围下加入钯/碳(3.05 g, 2.87 mmol)，最后在氢气(40 Psi)氛围下 35℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液过滤，浓缩。旋干得到无色液体 1-羟基十二烷-3-基辛酯 (4.60 g)。

步骤四：1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-3-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

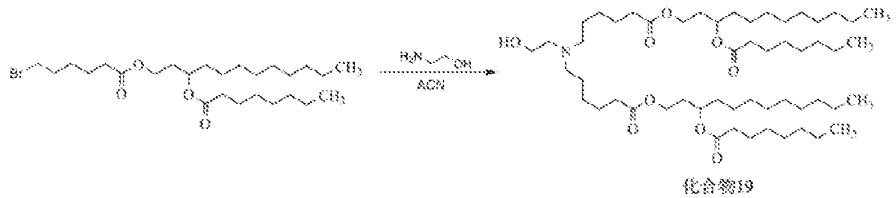
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-3-基辛酯	328	1.00 eq	2.00 g	6.09 mmol
6-溴己酸	193	1.20 eq	1.42 g	7.31 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.75 g	9.13 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	74.3 mg	0.608 mmol
二氯甲烷	-	-	15.0 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-3-基辛酯 (2.00 g, 6.09 mmol) 溶于二氯甲烷(15.0 mL)，依次加入 6-溴己酸 (1.42 g, 7.31 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.75 g, 9.13 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (74.3 mg, 608 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-3-基辛酯 (2.78 g)。

步骤五：1-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[3-(辛酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二烷-3-基辛酯的合成

反应式：



化合物19

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-3-基辛酯	504	2.00 eq	1.00 g	1.98 mmol
乙醇胺	61	0.98 eq	57.9 mg	0.949 mmol
碳酸钾	138	3.50 eq	0.478 g	3.46 mmol
碘化钾	166	1.20 eq	197 mg	1.19 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-3-基辛酯 (1.00 g, 1.98 mmol)溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺(57.9 mg, 949 μmol)，碳酸钾 (478 mg, 3.46 mmol)，碘化钾 (197 mg, 1.19 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[3-(辛酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二烷-3-基辛酯 (603 mg)。

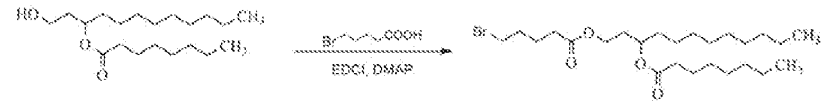
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.08 - 4.88 (m, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 4H), 3.58 (br s, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.30 (q, *J* = 7.4 Hz, 8H), 1.94 - 1.80 (m, 4H), 1.69 - 1.49 (m, 16H), 1.34 - 1.18 (m, 48H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.169, m/z 910.6 $[M+H]^+$.

制备例 25 制备化合物 20

步骤一：1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-3-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

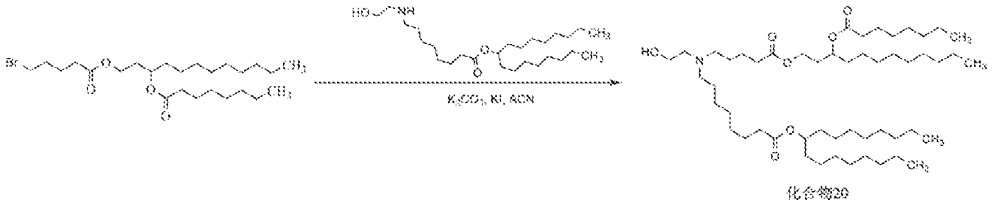
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-3-基辛酯	328	1.00 eq	1.00 g	3.04 mmol
5-溴戊酸	179	1.20 eq	0.661 g	3.65 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.50 eq	0.875 g	4.57 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	37.1 mg	0.304 mmol
二氯甲烷	-	-	10.0 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-3-基辛酯 (1.00 g, 3.04 mmol)和 5-溴戊酸 (661 mg, 3.65 mmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(875 mg, 4.57 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(37.1 mg, 304 μmol)。最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-3-基辛酯 (1.40 g)。

步骤二：十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(5-{[3-(辛酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)氨基]辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-3-基辛酯	490	1.05 eq	1.17 g	2.8 mmol
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	441	1.00 eq	1.00 g	2.26 mmol
碳酸钾	138	3.50 eq	1.10 g	7.92 mmol

碘化钾	166	1.20 eq	450 mg	2.72 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-3-基辛酯 (1.17 g, 2.38 mmol)溶于乙腈 (10.0 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯 (1.00 g, 2.26 mmol)，碳酸钾 (1.10 g, 7.92 mmol)，碘化钾 (450 mg, 2.72 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(5-{[3-(辛酰氧代)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)氨基]辛酯 (1.50 g)。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.06 - 4.92 (m, 1H), 4.87 (quin, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.56 (br t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.62 (br s, 2H), 2.56 - 2.43 (m, 4H), 2.37 - 2.24 (m, 6H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.44 (m, 16H), 1.33 - 1.15 (m, 52H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.325, m/z 874.6 $[M+23]^+$.

制备例 26 制备化合物 22

步骤 1：22-1 的制备

反应式：



22-1

物料配比：

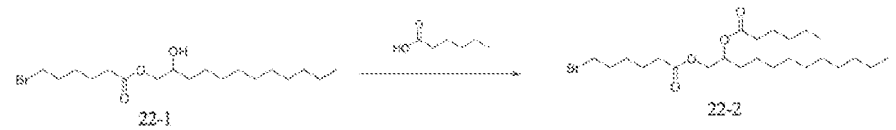
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1,2 环氧十二烷	184	1 eq	5 g	27
6-溴己酸	195	1.1 eq	5.85 g	30
三氯化铁	162	0.025 eq	220 mg	1.35
吡啶	79	0.0125 eq	53 mg	0.68

操作过程：

在反应瓶中加入 6-溴己酸、1,2 环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，加完后室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。柱层析纯化后得到 7 g 无色油状物。

步骤 2：22-2 的制备

反应式：



22-1 22-2

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
22-1	379.38	1 eq	6.6 g	17.5
己酸	116	1.1 eq	2.2 g	19.2
EDCI	192	1.5 eq	5 g	26

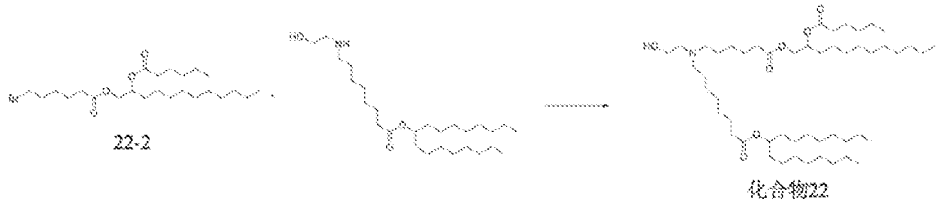
DMAP	122	0.15 eq	320 mg	2.6
二氯甲烷	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 22-1、己酸、EDCI、DMAP 和二氯甲烷，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.6）。反应液用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 5.6 g 无色油状物。

步骤 3：化合物 22 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
22-2	477.52	1.1 eq	4.1 g	8.55
LQ001-2	441.74	1 eq	3.4 g	7.8
K2CO3	138	1.5 eq	1.6 g	11.6
KI	166	1 eq	1.3 g	7.8
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 22-2、LQ001-2、K2CO3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）显示反应完全（产物 rf 值为 0.5）。反应液浓缩，然后加 100 mL 的乙酸乙酯稀释，用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.5 g 无色油状物。

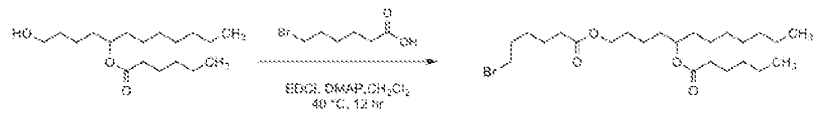
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 (qd, *J* = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 4.85 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.32 – 2.24 (m, 6H), 1.62 (p, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.57 – 1.43 (m, 10H), 1.33 – 1.22 (m, 52H), 0.88 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 12H).

MS (ES+) *m/z*)：839.38(M+H)$^+$.

制备例 27 制备化合物 30

步骤一：5-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

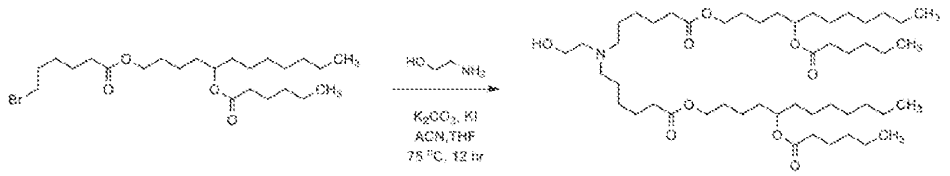
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-5-基己酯	300	1.0 eq	2.00 g	6.66 mmol
6-溴己酸	195	1.3 eq	1.69 g	8.65 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	1.91 g	9.98 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	81.3 mg	0.665 mmol
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-5-基己酯(2.00 g，6.66 mmol)，6-溴己酸(1.69 g，8.65 mmol)，溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.91 g，9.98 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(8.3 mg，0.665 mmol)，最后在氮气保护下 45℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，有机相浓缩，乙酸乙酯洗涤两次，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 5-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯(2.30 g)。

步骤二：5-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[5-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酯的合成

反应式：



化合物30

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯	476	1.0 eq	1.00 g	2.09 mmol
2-氨基乙烷-1-醇	61	0.45 eq	57.5 mg	0.942 mmol
碳酸钾	138	3.0 eq	868 mg	6.28 mmol
碘化钾	166	1.5 eq	521 mg	3.14 mmol
乙腈	-	-	6 mL	-
四氢呋喃	-	-	4 mL	-

操作过程：

把 5-(己酰氧代)十二基 6-溴己酯(1.00 g，2.09 mmol)溶于乙腈(6.0 mL)，依次加入 2-氨基乙烷-1-醇(57.5 mg，0.942 mmol)，碳酸钾(868 mg，6.28 mmol)，碘化钾(521 mg，3.14 mmol)，四氢呋喃(4 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到亮黄色液体 5-(己酰氧代)十二基 6-[(6-{[5-(己酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酯(550 mg)。

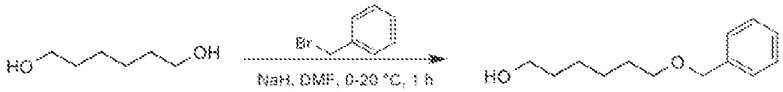
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.90 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 3.67 (br s, 2H), 2.73 (br d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.62 (br d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 2.31 (q, *J* = 7.6 Hz, 8H), 1.73 - 1.48 (m, 28H), 1.42 - 1.23 (m, 36H), 0.97 - 0.86 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 1.960, m/z 854.6 $[M+H]^+$.

制备例 28 制备化合物 31

步骤一：6-(苄氧基)己烷-1-醇的合成

反应式：



物料配比：

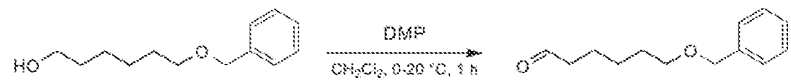
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
己烷-1,6-二醇	118	1.0 eq	5.00 g	42.3 mmol
(溴甲基)苯	169	5.0 eq	7.24 g	42.3 mmol
氰化钠	24	1.5 eq	2.54 g	63.4 mmol
N,N 二甲基甲酰胺	-	-	100 mL	-

操作过程：

在反应瓶中将己烷-1,6-二醇(5.00 g，42.3 mmol)溶于 N,N 二甲基甲酰胺(100 mL)，降温到 0℃，分批次加入氢化钠(2.54 g，63.4 mmol)，在 20℃反应 30 分钟，然后加入(溴甲基)苯(7.24 g，42.3 mmol)，最后在 20℃反应 30 分钟。TLC 监测反应结束，往反应中加入水(200 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品通过柱层析纯化得到无色液体 6-(苄氧基)己烷-1-醇(4.00 g)。

步骤二：6-(苄氧基)己醛的合成

反应式：



物料配比：

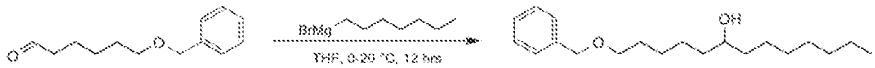
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-(苄氧基)己烷-1-醇	208	1.0 eq	4.00 g	19.2 mmol
戴斯-马丁过碘烷	423	1.2 eq	9.77 g	23.0 mmol
二氯甲烷	-	-	40 mL	-

操作过程：

在反应瓶中将 6-(苄氧基)己烷-1-醇(4.00 g，19.2 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)，降温到 0℃，分批次加入戴斯-马丁过碘烷(9.77 g，23.0 mmol)，在 20℃反应 1 小时，TLC 监测反应结束，往反应中加入饱和碳酸钠溶液(100 mL)淬灭反应，用乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品通过柱层析纯化得到无色液体 6-(苄氧基)己醛(3.00 g)。

步骤三：1-(苄氧基)十三烷-6-醇的合成

反应式：



物料配比：

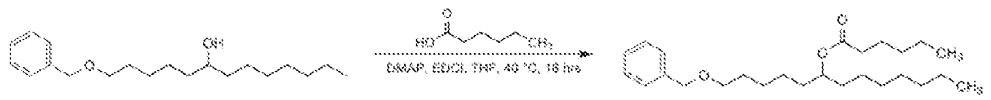
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-(苄氧基)己醛	206	1.0 eq	3.00 g	14.5 mmol
正庚基溴化镁	203	1.2 eq	3.55 g	17.4 mmol
四氢呋喃	-	-	30 mL	-

操作过程：

把 6-(苄氧基)己醛(3.00 g，14.5 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)，缓慢滴加正庚基溴化镁(3.55 g，17.4 mmol)的四氢呋喃溶液，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十三烷-6-醇(2.90 g)。

步骤四：1-(苄氧基)十三烷-6-基己酯的合成

反应式：



物料配比：

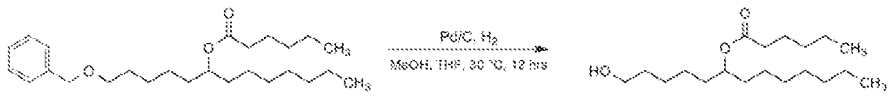
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十三烷-6-醇	306	1.0 eq	2.90 g	9.46 mmol
己酸	116	1.5 eq	1.65 g	14.1 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.72 g	14.1 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.2 eq	231 mg	1.89 mmol
四氢呋喃	-	-	30 mL	-

操作过程：

在反应瓶中将 1-(苄氧基)十三烷-6-醇(2.90 g，9.46 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)，依次加入己酸(1.65 g，14.1 mmol)，4-二甲氨基吡啶(231 mg，1.89 mmol)，1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(2.72 g，14.1 mmol)，最后在 40℃反应 16 小时。TLC 监测反应结束用乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品通过柱层析纯化得到无色液体 1-(苄氧基)十三烷-6-基己酯(3.10 g)。

步骤五：1-羟基十三烷-6-基己酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十三烷-6-基己酯	404	1.0 eq	3.10 g	7.66 mmol

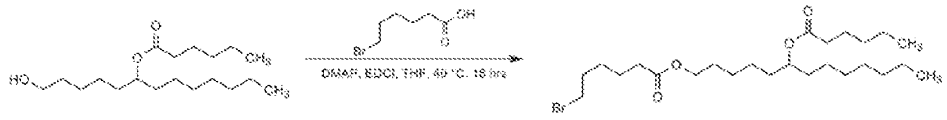
湿钯碳	-	0.06 eq	500 mg	469 μmol
四氢呋喃	-	-	10 mL	-
甲醇	-	-	30 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十三烷-6-基己酯(3.10 g，7.66 mmol)溶于甲醇(30 mL)和四氢呋喃(10 mL)，在氮气氛围下加入钯/碳(500 mg，469 μmol)，最后在氢气(40 Psi)氛围下 30℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液过滤，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-羟基十三烷-6-基己酯(2.10 g)。

步骤六：6-(己酰氧代)十三烷基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

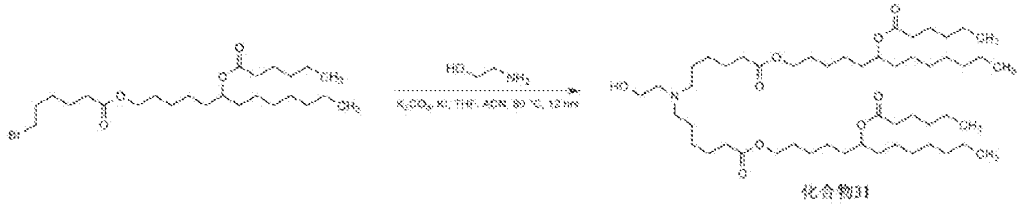
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十三烷-6-基己酯	314	1.0 eq	2.10 g	6.68 mmol
6-溴己酸	195	1.5 eq	1.95 g	10.0 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	1.92 g	10.0 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.2 eq	163 mg	1.34 mmol
四氢呋喃	-	-	22 mL	-

操作过程：

在反应瓶中将 1-羟基十三烷-6-基己酯(2.10 g，6.68 mmol)溶于四氢呋喃(22 mL)，依次加入己酸(1.95 g，10.0 mmol)，4-二甲氨基吡啶(163 mg，1.34 mmol)，1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(1.92 g，10.0 mmol)，最后在 40℃反应 16 小时。TLC 监测反应结束，用乙酸乙酯萃取三次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品通过柱层析纯化得到无色液体 1-(苄氧基)十三烷-6-基己酯(3.00 g)。

步骤七：6-(己酰氧代)十三烷基 6-[(6-{[6-(己酰氧代)十三烷基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酯的合成

反应式：



化合物31

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十三烷-6-基己酯	491	1.0 eq	2.50 g	5.09 mmol
乙醇胺	61	2.0 eq	124 mg	2.03 mmol

碳酸钾	138	3.0 eq	2.11 g	15.2 mmol
碘化钾	166	1.2 eq	1.01 g	6.10 mmol
乙腈	-	-	15 mL	-
四氢呋喃	-	-	15 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十三烷-6-基己酯(2.50 g，2.09 mmol)溶乙腈(15 mL)，再依次加入乙醇胺(124 mg，2.03 mmol)，碳酸钾(2.11 g，15.2 mmol)，碘化钾(1.01 g，6.10 mmol)，四氢呋喃(15 mL)，最后在氮气保护下 80℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到黄色液体 6-(己酰氧代)十三烷基 6-[(6-{[6-(己酰氧代)十三烷基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酯(1.30 g)。

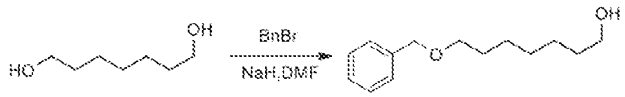
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 3.72 (br s, 2H), 2.87 - 2.62 (m, 6H), 2.30 (td, J_1 = 7.6, J_2 = 11.4 Hz, 8H), 1.69 - 1.59 (m, 16H), 1.57 - 1.48 (m, 8H), 1.40 - 1.24 (m, 40H), 0.96 - 0.83 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.019, m/z 882.6 $[M+H]^+$.

制备例 29 制备化合物 52

步骤一：7-(苄氧基)庚烷-1-醇的合成

反应式：



物料配比：

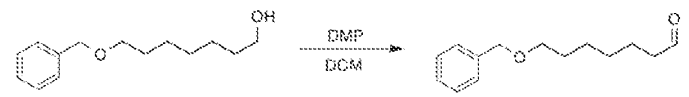
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
庚烷-1,7-二醇	132	1.00 eq	5.00 g	37.8 mmol
苄溴	169	1.00 eq	6.47 g	37.8 mmol
钠氢	24	1.20 eq	1.82 g	45.3 mmol
N，N-二甲基甲酰胺	-	-	100 mL	-

操作过程：

把庚烷-1,7-二醇 (5.00 g, 37.8 mmol)溶于 N，N-二甲基甲酰胺 (100 mL)，25 ℃下加入钠氢 (1.82 g, 45.3 mmol)，0 ℃反应半小时，0 ℃将苄溴 (6.47 g, 37.8 mmol)加入到反应液中，在氮气保护下 25℃反应两小时，TLC 监测反应结束，淬灭，乙酸乙酯萃取两次，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 7-(苄氧基)庚烷-1-醇 (4.39 g)。

步骤二：7-(苄氧基)庚醛的合成

反应式：



物料配比：

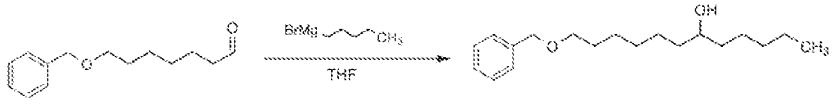
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
7-(苄氧基)庚烷-1-醇	222	1.00 eq	4.39 g	19.7 mmol
戴斯-马丁氧化剂	423	1.20 eq	16.7 g	39.4 mmol
二氯甲烷	-	-	44.0 mL	-

操作过程：

把 7-(苄氧基)庚烷-1-醇 (4.39 g, 19.7 mmol)溶于二氯甲烷 (44.0 mL)，0 ℃加入戴斯-马丁氧化剂 (16.7 g, 39.4 mmol)，25 ℃反应 2 小时，TLC 监测反应有新点生成，加入 200 mL 碳酸氢钠水溶液，二氯甲烷萃取，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 7-(苄氧基)庚醛 (2.50 g)。

步骤三：12-(苄氧基)十二烷-6-醇的合成

反应式：



物料配比：

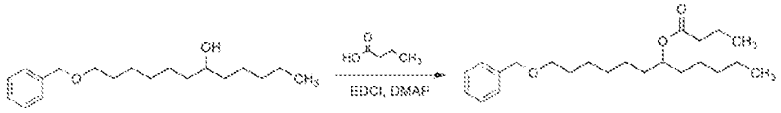
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
7-(苄氧基)庚醛	220	1.00 eq	2.50 g	11.3 mmol
溴(戊基)镁	173	1.20 eq	2.39 g	13.6 mmol
四氢呋喃	-	-	25.0 mL	-

操作过程：

把 7-(苄氧基)庚醛 (2.50 g, 11.3 mmol)溶于四氢呋喃 (25.0 mL)，0℃加入溴(戊基)镁 (2.39 g，13.6 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，加入 100 mL 饱和氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 12-(苄氧基)十二烷-6-醇 (2.57 g)。

步骤四：12-(苄氧基)十二烷-6-基丁酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
12-(苄氧基)十二烷-6-醇	292	1.00 eq	2.57 g	8.79 mmol
正丁酸	88	1.20 eq	929 mg	10.5 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	2.53 g	13.1 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	107 mg	878 umol
二氯甲烷	-	-	25.0 mL	-

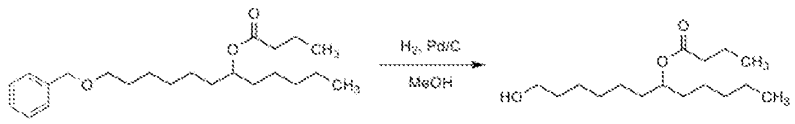
操作过程：

把 12-(苄氧基)十二烷-6-醇 (2.57 g, 8.79 mmol)，正丁酸 (929 mg, 10.5 mmol)，溶于二氯甲烷(25.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.53 g, 13.1 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (107 mg, 878 μmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。

通过柱层析纯化得到无色液体 12-(苄氧基)十二烷-6-基丁酯 (2.25 g)。

步骤五：12-羟基十二烷-6-基丁酯的合成

反应式：



物料配比：

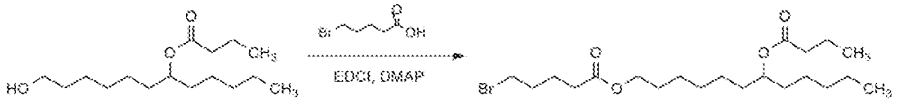
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
12-(苄氧基)十二烷-6-基丁酯	362	1.00 eq	2.25 g	6.21 mmol
钯碳	105	0.20 eq	1.32 g	1.24 mmol
甲醇	-	-	50.0 mL	-

操作过程：

把 12-(苄氧基)十二烷-6-基丁酯 (2.25 g, 6.21 mmol)溶于甲醇 (50.0 mL)，加入钯碳 (1.32 g, 1.24 mmol)，在氢气氛围下 35℃，35 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩得到无色液体 12-羟基十二烷-6-基丁酯 (1.50 g)。

步骤六：1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

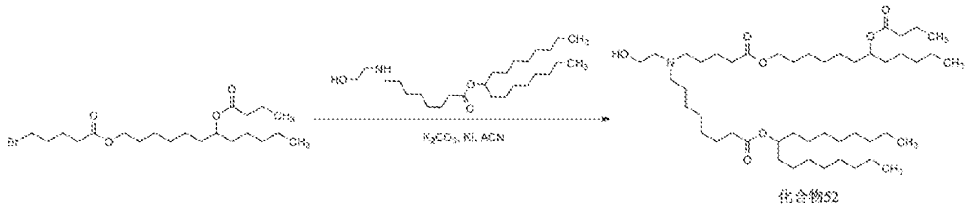
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
12-羟基十二烷-6-基丁酯	272	1.00 eq	1.50 g	5.51 mmol
5-溴戊酸	179	1.20 eq	1.20 g	6.61 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	1.58 g	8.26 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	67.7 mg	550 umol
二氯甲烷	-	-	15.0 mL	-

操作过程：

把 12-羟基十二烷-6-基丁酯 (1.50 g, 5.51 mmol), 5-溴戊酸 (1.20 g, 6.61 mmol)，溶于二氯甲烷 (15.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.58 g, 8.26 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (67.7 mg, 550 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯 (2.20 g)。

步骤七：十七烷-9-基 8-[(5-{[7-(丁基桥氧基)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物52

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯	434	1.10 eq	1.08 g	2.49 mmol
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	441	1.00 eq	1.00 g	2.26 mmol
碳酸钾	138	3.50 eq	1.10 g	7.92 mmol
碘化钾	166	1.20 eq	450 mg	2.72 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(5-溴戊酰基)氧代]十二烷-4-基庚酯 (1.08 g, 2.49 mmol)溶于乙腈 (10.0 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯 (1.00 g, 2.26 mmol)，碳酸钾 (1.10 g, 7.92 mmol)，碘化钾 (450 mg, 2.72 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体十七烷-9-基 8-[(5-{[7-(丁基桥氧基)十二基]氧代}-5-氧亚基戊基)(2-羟基乙基)氨基]辛酯 (1.50 g)。

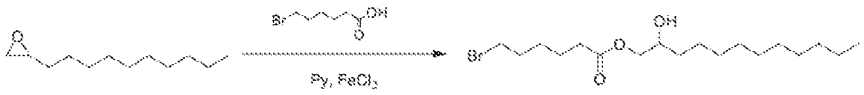
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.03 - 4.76 (m, 2H), 4.20 - 3.92 (m, 2H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 4H), 2.40 - 2.19 (m, 6H), 1.69 - 1.58 (m, 8H), 1.52 (br s, 12H), 1.38 - 1.19 (m, 42H), 1.06 - 0.70 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.037, m/z 796.5 $[M+H]^+$.

制备例 30 制备化合物 58

步骤一：2-羟基十二基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

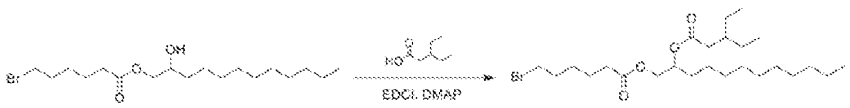
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-癸基噁丙环	184	1.0 eq	4.00 g	21.7 mmol
6-溴己酸	193	1.05 eq	4.44 g	22.7 mmol
三氯化铁	162	0.025 eq	95.2 mg	0.587 mmol
吡啶	79	0.025 eq	46.4 mg	0.587 mmol

操作过程：

向反应瓶中依次加入 2-癸基噁丙环 (4.00 g, 21.7 mmol)，6-溴己酸 (4.44 g, 22.7 mmol)，三氯化铁 (88.0 mg, 542 μmol)，吡啶 (42.9 mg, 542 μmol)，最后在氮气保护下 30 ℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，反应液浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 2-羟基十二基 6-溴己酯 (5.60 g)。

步骤二：2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

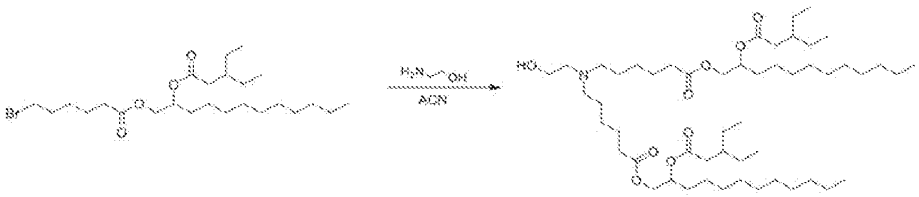
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十二基 6-溴己酯	378	1.0 eq	3.00 g	7.91 mmol
3-乙基戊酸	144	1.0 eq	1.37 g	7.91 mmol
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.27 g	11.8 mmol
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	96.6 mg	0.79 mmol
二氯甲烷	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把 2-羟基十二基 6-溴己酯 (3.00 g, 7.91 mmol)溶于二氯甲烷(30.0 mL)，依次加入 3-乙基戊酸 (1.03 g, 7.91 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.27 g, 11.8 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (96.6 mg, 790 μmol)，最后在氮气保护下 25 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基 6-溴己酯 (2.47 g)。

步骤三：2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基 6-{[6-({2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基}氧代)-6-氧亚基己基](2-羟基乙基)氨基}己酯的合成

反应式：



化合物58

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基 6-溴己酯	504	1.00 eq	1.30 g	2.03 mmol
乙醇胺	61	0.48 eq	59.6 mg	0.976 mmol
碳酸钾	138	3.50 eq	984 mg	7.12 mmol
碘化钾	166	1.20 eq	405 mg	2.44 mmol
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把 2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基 6-溴己酯 (1.00 g, 2.03 mmol)溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺 (59.6 mg, 976 μmol)，碳酸钾 (984 mg, 7.12 mmol)，碘化钾 (405 mg, 2.44 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基 6-{[6-({2-[(3-乙基戊酰基)氧代]十二基}氧代)-6-氧亚基己基](2-羟基乙基)氨基}己酯 (520 mg)。

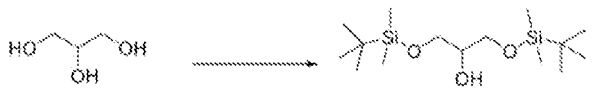
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)δ = 5.10 (dq, J_1 = 3.4, J_2 = 6.6 Hz, 2H), 4.24 (dd, J_1 = 3.4, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, J_1 = 7.0, J_2 = 11.8 Hz, 2H), 3.59 (br s, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.53 (br s, 4H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.25 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 1.75 (td, J_1 = 6.4, J_2 = 13.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 12H), 1.38 - 1.20 (m, 44H), 0.97 - 0.81 (m, 18H) ppm.

LCMS: RT = 2.069, m/z 882.6 $[M+H]^+$.

制备例 31 制备化合物 59

步骤 1：59-1 的制备

反应式：



59-1

物料配比：

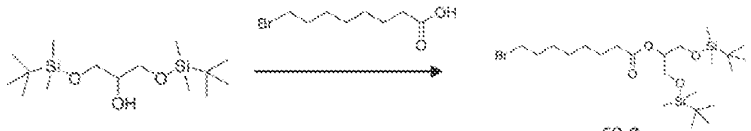
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
甘油	92	1 eq	9.2 g	100
咪唑	68	2.5 eq	17 g	250
叔丁基二甲基氯硅烷	150.72	2.1 eq	31.7 g	210
四氢呋喃	-	-	380 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入甘油、咪唑、和四氢呋喃（200mL），降温至 0-5℃，滴加叔丁基二甲基氯硅烷的四氢呋喃溶液（180 mL），室温搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=10:1）产物 Rf 值为 0.3。反应液加入 500 mL 水，随后用 400 mL 的乙酸乙酯萃取，取有机相干燥后浓缩，柱层析纯化后得 28 g 无色油状物。

步骤 2：10-2 的制备

反应式：



59-1 59-2

物料配比：

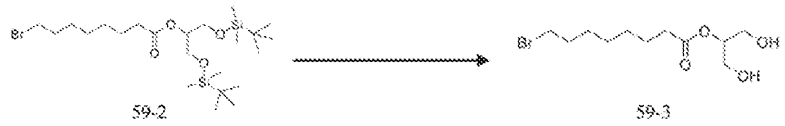
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
59-1	320.62	1 eq	12.8 g	40
8-溴辛酸	223.11	1.1 eq	9.8 g	44
EDCI	192	2 eq	15.4 g	80
DMAP	122	0.2 eq	1 g	8
二氯甲烷	-	-	200 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 59-1、8-溴辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液用 200 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 13.2 g 无色油状物。

步骤 3：10-3 的制备

反应式：



59-2 59-3

物料配比：

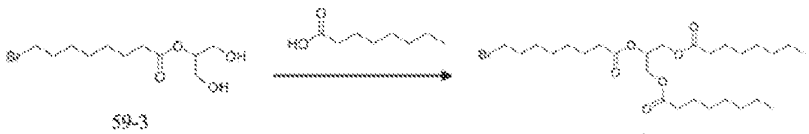
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
59-2	525.72	1 eq	13.2 g	25
1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液	-	3 eq	75 mL	75
四氢呋喃	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 59-2 和四氢呋喃，然后加入 1M 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液，室温下搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 400 mL 的水和 400 mL 的乙酸乙酯萃取，取有机相干燥后浓缩，柱层析纯化后得到 6.5 g 无色油状物。

步骤 4：10-4 的制备

反应式：



59-3 59-4

物料配比：

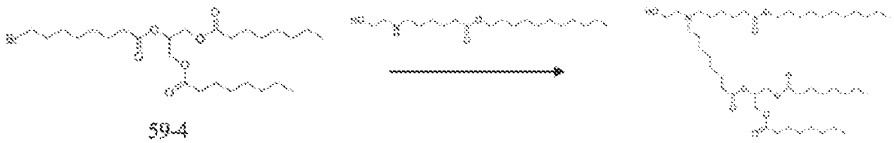
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
59-3	297.19	1 eq	6 g	20
辛酸	144.21	2.2 eq	6.3 g	44
EDCI	192	3 eq	11.5 g	60
DMAP	122	0.2 eq	488 mg	4
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 59-3、辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）产物 Rf 值为 0.6。反应液用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 8.2 g 无色油状物。

步骤 5：化合物 10 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
59-4	549.59	1.1 eq	4.7 g	8.55
SM102-3	329.53	1 eq	2.56 g	7.77
碳酸钾	138	1.5 eq	1.6 g	11.6
碘化钾	166	1.5 eq	1.9 g	11.6
乙腈	-	-	40 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 10-4、SM102-3、K2CO3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液浓缩，然后加 100 mL 的乙酸乙酯稀释，用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.8 g 无色油状物。

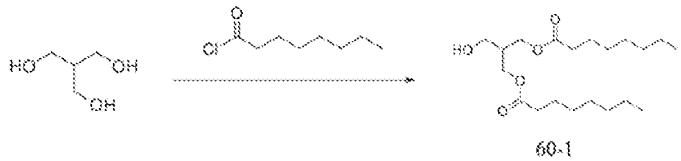
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.26 (ddd, *J* = 10.2, 6.0, 4.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 11.9, 4.3, 1.7 Hz, 2H), 4.14 (dd, *J* = 11.9, 6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.46 (q, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.33 – 2.27 (m, 8H), 1.61 (q, *J* = 8.7, 8.2 Hz, 10H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.28 (ddd, *J* = 22.6, 11.5, 4.6 Hz, 41H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 9H).

MS (ES+) *m/z*)：798.7$(M+H)^+$.

制备例 32 制备化合物 60

步骤 1：60-1 的制备

反应式：



60-1

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol

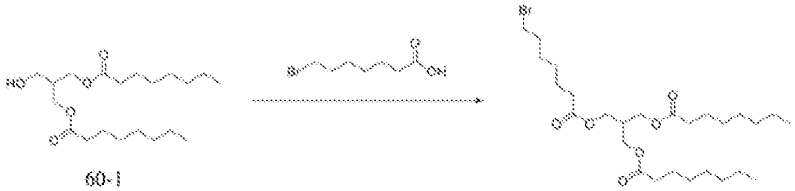
2-羟甲基-1,3 丙二醇	106.12	1 eq	3 g	28.3
辛酰氯	162.66	1.95 eq	9 g	55.12
吡啶	79	4	9 g	113
DMAP	122	0.4	1.4 g	11
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

在反应瓶中加入 2-羟甲基-1,3 丙二醇、辛酰氯、吡啶、DMAP 和 DCM，室温下搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1）产物 Rf 值为 0.4。反应液用 100 mL 的水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩，再用柱层析纯化后得 8 g 产物。

步骤 2：60-2 的制备

反应式：



60-1 60-2

物料配比：

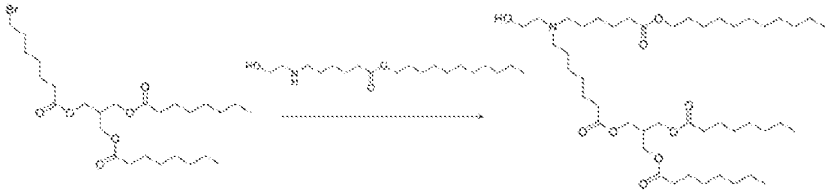
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
60-1	358.52	1 eq	6 g	16.7
7-溴庚酸	209.08	1.1 eq	3.85 g	18.4
EDCI	192	1.5 eq	4.8 g	25
DMAP	122	0.15 eq	300 mg	2.5
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 60-1、7-溴庚酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 16 h。产物 Rf 值为 0.5，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 200 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 5 g 油状物。

步骤 3：化合物 60 的制备

反应式：



60-2 化合物60

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
60-2	549.59	1.1 eq	2.2 g	4
SM102-3	329.53	1 eq	1.2 g	3.7

碳酸钾	138	1.5 eq	770 mg	5.6
碘化钾	166	1 eq	660 mg	4
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 60-2、SM102-3、碳酸钾、碘化钾和乙腈，65℃搅拌反应 16 h。产物 rR 值为 0.6，TLC（DCM:MeOH=10:1）。反应液用 100 mL 的乙酸乙酯稀释，再用 100 mL 的水洗一洗，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 1.2 g 油状物。

^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 4.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.48 (dq, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 4H), 2.39 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.30 (tt, *J* = 7.3, 3.3 Hz, 8H), 1.65 – 1.58 (m, 10H), 1.51 – 1.43 (m, 4H), 1.34 – 1.24 (m, 40H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H).

MS (ES+) *m/z*)：798.7(M+H)$^+$.

制备例 33 制备化合物 66

步骤 1：66-1 的制备

反应式：



物料配比：

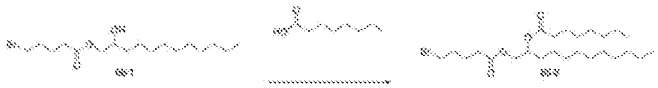
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-溴戊酸	181	1 eq	18.1 g	100
1,2-环氧十二烷	184	1 eq	18.4 g	100
三氯化铁	162	0.05 eq	800 mg	5
吡啶	79	0.025 eq	200 mg	2.5

操作过程：

反应瓶中加入 5-溴戊酸、1,2-环氧十二烷、吡啶和三氯化铁，室温下反应 16 h。产物 Rf 值为 0.4，TLC（PE:EA=4:1）柱层析纯化后得到 18 g 油状物。

步骤 2：66-2 的制备

反应式：



物料配比：

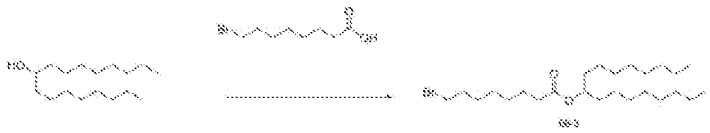
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
66-1	365	1 eq	11 g	30
辛酸	144	1 eq	4.4 g	30
EDCI	192	1.5 eq	5.8 g	45
DMAP	122	0.15 eq	400 mg	4.5
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 66-1、辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.5，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 100 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 8 g 油状物。

步骤 3：66-3 的制备

反应式：



物料配比：

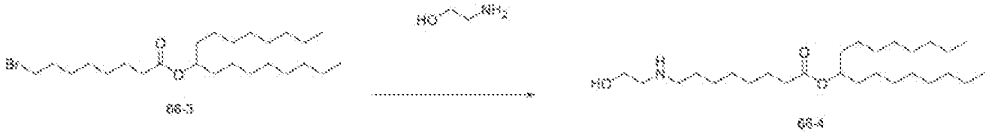
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
8-溴辛酸	223	1 eq	7 g	30
9-十七醇	256	1 eq	7.7 g	30
EDCI	192	1.5 eq	5.8 g	45
DMAP	122	0.15 eq	400 mg	4.5
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 8-溴辛酸、9-十七醇、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.5，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 100 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 10.8 g 油状物。

步骤 4：66-4 的制备

反应式：



物料配比：

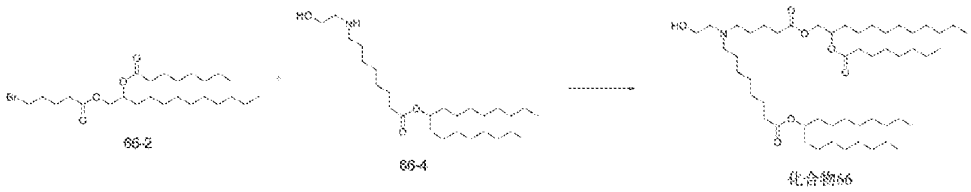
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
66-3	461	1 eq	9.2 g	20
乙醇胺	61	1 eq	6.1 g	100
乙腈	-	-	80 mL	-

操作过程：

反应瓶中加 66-3、乙醇胺和乙腈，室温下搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.3。反应液加 200mL 的乙酸乙酯稀释，用 200 mL 的水洗 2 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 5.6 g 无色油状物。

步骤 5：化合物 66 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
66-4	441	1 eq	2.2 g	5
66-2	491	1.1 eq	2.7 g	5.5
碳酸钾	138	1.5 eq	1 g	7.5
碘化钾	166	0.5 eq	420 mg	2.5
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 66-2、66-4、碳酸钾、碘化钾和乙腈，65℃下反应 16 h。产物 rR 值为 0.6，TLC（DCM:MeOH=20:1）。反应液加 100mL 的乙酸乙酯稀释，再用 100 mL 的水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 1.8 g 油状物。

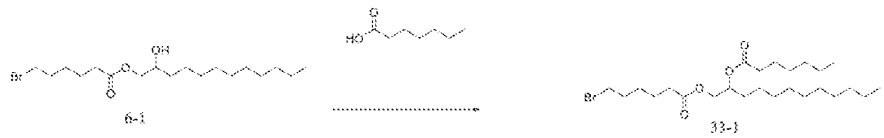
^{1}H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.86 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 6.9 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.48 (dt, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 4H), 2.29 (dq, *J* = 22.5, 7.4 Hz, 6H), 1.65 – 1.53 (m, 8H), 1.47 (dq, *J* = 33.8, 8.0, 7.4 Hz, 8H), 1.32 – 1.23 (m, 55H), 0.87 (td, *J* = 7.3, 6.8, 1.9 Hz, 12H).

MS (ES+) *m/z*)：853.7(M+H)$^+$.

制备例 34 制备化合物 33

步骤 1：化合物 33-1 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-1	379.38	1 eq	6.9 g	18.2
正庚酸	130	1 eq	2.37 g	18.2
EDCI	192	1.5 eq	5.2 g	27
DMAP	122	0.15 eq	330 mg	2.7
DCM	-	-	100 mL	-

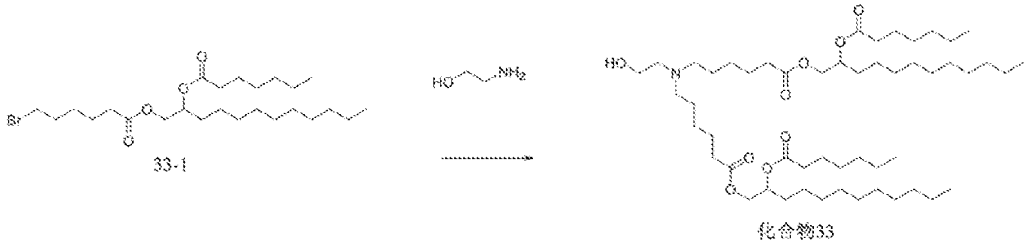
操作过程：

反应瓶中加入 6-1、正庚酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 16 h。产物 Rf 值为 0.5，TLC

（PE:EA=10:1）。反应液用 100 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 5.6 g 油状物。

步骤 2：化合物 33 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
33-1	491.55	2.2 eq	2 g	4.19
乙醇胺	61	1 eq	116 mg	1.9
碳酸钾	138	3 eq	800 mg	5.7
碘化钾	166	1 eq	320 mg	1.9
乙腈	-	-	30 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 33-1、乙醇胺、碳酸钾、碘化钾和乙腈，65℃搅拌反应 16 h。产物 rR 值为 0.6，TLC（DCM:MeOH=10:1）。反应液用 100 mL 的乙酸乙酯稀释，再用 100 mL 的水洗一洗，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 1 g 油状物。

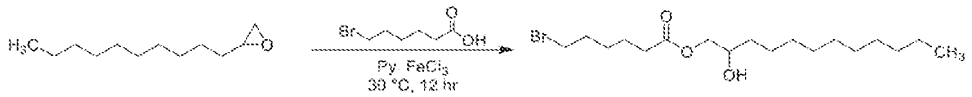
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 (qd, *J* = 6.7, 3.3 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 11.8, 6.8 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.34 – 2.26 (m, 8H), 1.61 (tdd, *J* = 16.0, 13.8, 7.9, 4.6 Hz, 12H), 1.46 (p, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.34 – 1.21 (m, 48H), 0.88 (td, *J* = 6.9, 2.8 Hz, 12H).

MS (ES+) *m/z*)：882.6$(M+H)^+$.

制备例 35 制备化合物 35

步骤一：2-羟基十二基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-癸基噁丙环	184	1.0 eq	4.00 g	21.7
6-溴己酸	195	1.05 eq	4.44 g	22.7

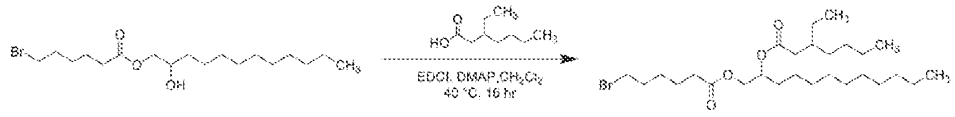
吡啶	79.1	0.025 eq	42.9 mg	0.542
三氯化铁	162	0.025 eq	88.0 mg	0.542

操作过程：

把 6-溴己酸(4.44 g，22.7 mmol)溶于 2-癸基噁丙环(4.00 g，21.7 mmol)，加入吡啶(42.9 mg, 0.542 mmol)，三氯化铁(88.0 mg，0.542 mmol)。在氮气保护下 30℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到白色固体 2-羟基十二基 6-溴己酯(5.50 g，66.8%收率)。

步骤二：1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

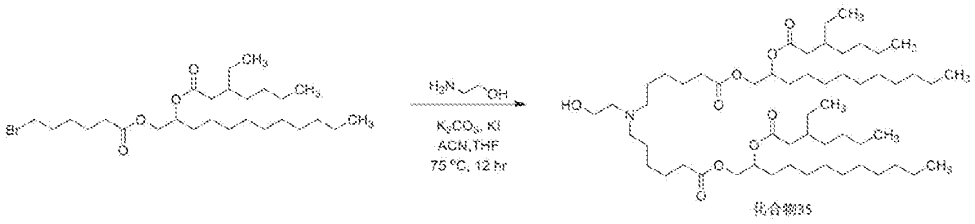
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基十二基 6-溴己酯	379	1.0 eq	1.20 g	3.16
3-乙基庚酸	158	1.0 eq	500 mg	3.16
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	909 mg	4.74
4-二甲基氨基吡啶	122	0.2 eq	77.3 mg	0. 632
四氢呋喃	-	-	12 mL	-

操作过程：

把 2-羟基十二基 6-溴己酯(1.20 g，3.16 mmol)，3-乙基庚酸(500 mg，3.16 mmol)，溶于四氢呋喃(12 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(909 mg，4.74 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(77.3 mg，0. 632 mmol)，最后在氮气保护下 40℃反应 16 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯(1.1 g，66.9%收率)。

步骤三：1-[(6-{[6-({2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基}氧代)-6-氧亚基己基](2-羟基乙基)氨基}己酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯	520	1.0 eq	1.10 g	2.12
2-氨基乙烷-1-醇	61.0	0.48 eq	62.0 mg	1.02
碳酸钾	138	3.0 eq	877 mg	6.35
碘化钾	166	1.2 eq	421 mg	2.54

乙腈	-	-	6 mL	-
四氢呋喃	-	-	6 mL	-

操作过程：

把 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯(1.10 g，2.12 mmol)溶于乙腈(6 mL)，依次加入 2-氨基乙烷-1-醇(62.0 mg，1.02 mmol)，碳酸钾(877 mg，6.35 mmol，碘化钾(421 mg，2.54 mmol)，四氢呋喃(6 mL)，最后在氮气保护下 70℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到黄色液体 1-[(6-{[6-({2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基}氧代)-6-氧亚基己基](2-羟基乙基)氨基}己酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯(320 mg，13.6%收率)。

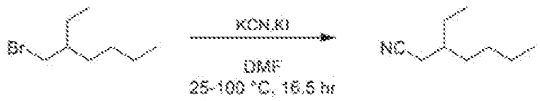
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.15 - 5.05 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 2H), 3.53 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.46 (br t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 9H), 1.50 - 1.43 (m, 4H), 1.40 - 1.20 (m, 54H), 0.95 - 0.81 (m, 18H).

LCMS: RT = 2.297, m/z 994.9 $[M+H]^+$.

制备例 36 制备化合物 36

步骤一：3-乙基庚腈的合成

反应式：



物料配比：

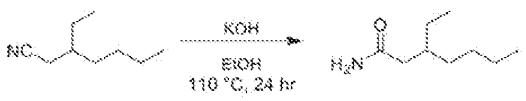
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-(溴甲基)庚烷	192	1.0 eq	19.0 g	98.3
氰化钾	64.9	1.5 eq	9.61 g	147
碘化钾	165	0.10 eq	1.63 g	9.84
N，N-二甲基甲酰胺	-	-	190 mL	-

操作过程：

将氰化钾(9.61 g, 147 mmol) 溶于 N，N-二甲基甲酰胺(90 mL)，25℃反应 0.5 小时，25℃下将 3-(溴甲基)庚烷(19.0 g, 98.3 mmol)溶于 N，N-二甲基甲酰胺(100 mL) ，滴加入反应液中，将碘化钾(1.63 g, 9.84 mmol) 加入反应液中，氮气保护下 100℃反应 16 小时。TLC 监测有新点生成，加入 1000 mL 水，石油醚萃取两次，每次 500 mL，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 3-乙基庚腈(1.67 g，12.1%收率)。

步骤二：3-乙基庚酰胺的合成

反应式：



物料配比：

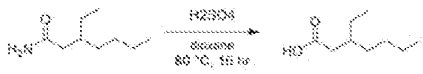
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-乙基庚腈	139	1.0 eq	1.67 g	11.9
氢氧化钾	55.9	3.0 eq	2.02 g	35.9
乙醇	-	-	16 mL	-

操作过程：

把 3-乙基庚腈(1.67 g，11.9 mmol)溶于乙醇(16 mL)，加入氢氧化钾(2.02 g, 2.5 M, 35.9 mmol)，在氮气保护下 110℃反应 24 小时， TLC 监测反应有新点生成，浓缩干，加入 10 mL 水，二氯甲烷萃取两次，每次 50 mL，有机相浓缩。粗品经柱层析得到白色固体 3-乙基庚酰胺(680 mg，36.0%收率)。

步骤三：3-乙基庚酸的合成

反应式：



物料配比：

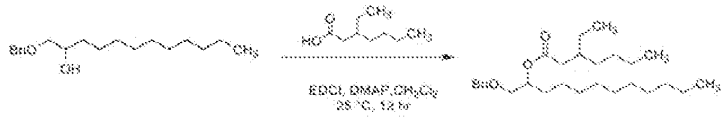
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
3-乙基庚酰胺	157	1.0 eq	1.30 g	8.27
硫酸	97.9	4.72 eq	3.83 g	39.0
二氧六环	-	-	13 mL	-

操作过程：

把 3-乙基庚酰胺(1.30 g，8.27 mmol)溶于二氧六环(13 mL)，加入硫酸(3.83 g, 3.0 M, 39.0 mmol)，在氮气保护下 80℃反应 16 小时， TLC 监测反应有新点生成，浓缩干，加入二氯甲烷萃取两次，每次 50 mL，有机相浓缩。得到白色固体 3-乙基庚酸(1.31 g，88.6%收率)。

步骤四：1-(苄氧基)十二烷-2-基 3-乙基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-醇	292	1.2 eq	2.22 g	7.58
3-乙基庚酸	158	1.0 eq	1.00 g	6.32
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	1.82 g	9.48
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	77.2 mg	0.631
二氯甲烷	-	-	10 mL	-

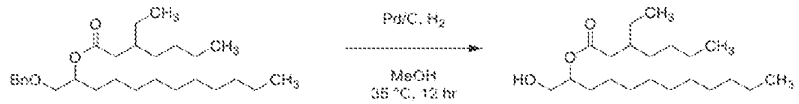
操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-醇(2.22 g，7.58 mmol)，3-乙基庚酸(1.00 g，6.32 mmol)，溶于二氯甲烷(10 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.82 g，9.48 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(77.2 mg，0.631 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，反应液浓缩。

粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-2-基 3-乙基庚酯(2.15 g，78.6%收率)。

步骤五：1-羟基十二烷-2-基 3-乙基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

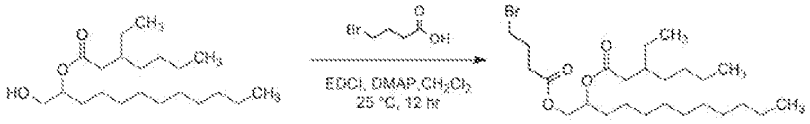
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-基 3-乙基庚酯	432	1.0 eq	2.15 g	4.97
钯碳	105.9	0.2 eq	1.06 g	0.993
甲醇	-	-	21 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-基 3-乙基庚酯(2.15 g，4.97 mmol)溶于甲醇(21 mL)，加入钯碳(1.06 g, 0.993 mmol)，在氢气保护下 35℃，40 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-羟基十二烷-2-基 3-乙基庚酯(1.54 g，90.4%收率)。

步骤六：1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

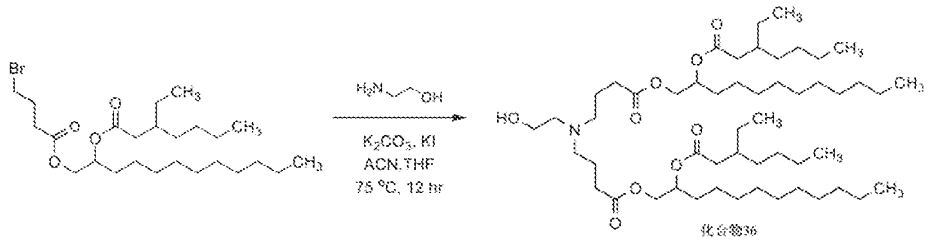
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 3-乙基庚酯	342	1.0 eq	750 mg	2.19
4-溴丁酸	167	1.1 eq	402 mg	2.41
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	629 mg	3.28
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	26.7 mg	0.218
二氯甲烷	-	-	8 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基 3-乙基庚酯(750 mg，2.19 mmol)，4-溴丁酸(402 mg，2.41 mmol)，溶于二氯甲烷(8 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(629 mg，3.28 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(26.7 mg，0.218 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯(850 mg，78.9%收率)。

步骤七：1-[(4-{[4-({2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基}氧代)-4-氧亚基丁基](2-羟基乙基)氨基}丁酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯	491	1.0 eq	750 mg	1.53
2-氨基乙烷-1-醇	61.0	0.45 eq	41.9 mg	0.686
碳酸钾	138	3.0 eq	632 mg	4.58
碘化钾	166	1.5 eq	379 mg	2.29
乙腈	-	-	7 mL	-
四氢呋喃	-	-	3 mL	-

操作过程：

把 1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯(750 mg，1.53 mmol)溶于乙腈(7 mL)，依次加入 2-氨基乙烷-1-醇(41.9 mg，0.686 mmol)，碳酸钾(632 mg，4.58 mmol)，碘化钾(379 mg，2.29 mmol)，四氢呋喃(3 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到亮黄色液体 1-[(4-{[4-({2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基}氧代)-4-氧亚基丁基](2-羟基乙基)氨基}丁酰)氧代]十二烷-2-基 3-乙基庚酯(340 mg，24.0%收率)。

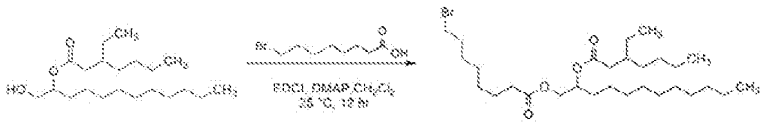
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.20 - 5.00 (m, 2H), 4.24 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.50 (m, 2H), 2.61 (br s, 2H), 2.51 (br t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 6H), 1.59 (br s, 13H), 1.33 - 1.26 (m, 40H), 0.95 - 0.84 (m, 18H).

LCMS: RT = 2.213, m/z 882.7 $[M+H]^+$.

制备例 37 制备化合物 37

步骤一：2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基 8-溴辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 3-乙基庚酯	342	1.0 eq	750 mg	2.19
8-溴辛酸	222	1.1 eq	537 mg	2.41

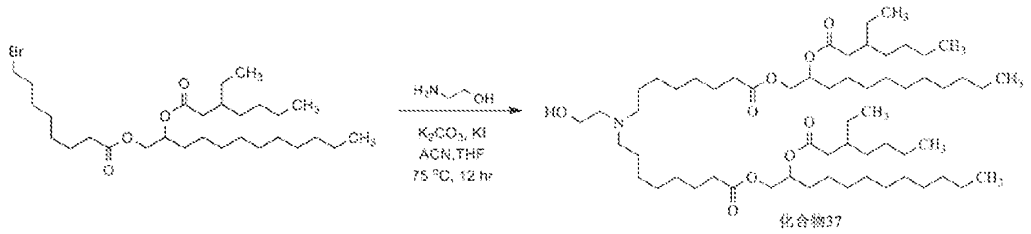
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	629 mg	3.28
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	26.7 mg	0.218
二氯甲烷	-	-	8 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基 3-乙基庚酯(750 mg，2.19 mmol)，8-溴辛酸(537 mg，2.41 mmol)，溶于二氯甲烷(8 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(629 mg，3.28 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(26.7 mg，0.218 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基 8-溴辛酯(1.15 g，95.9%收率)。

步骤二：2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基 8-{[8-({2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基}氧代)-8-氧亚基辛基](2-羟基乙基)氨基}辛酯的合成

反应式：



化合物37

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基 8-溴辛酯	546	1.0 eq	1.00 g	1.83
2-氨基乙烷-1-醇	61.0	0.50 eq	55.7 mg	0.913
碳酸钾	138	3.0 eq	757 mg	5.48
碘化钾	166	1.5 eq	454 mg	2.74
乙腈	-	-	7 mL	-
四氢呋喃	-	-	3 mL	-

操作过程：

把 2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基 8-溴辛酯(1.00 g，1.83 mmol)溶于乙腈(7 mL)，依次加入 2-氨基乙烷-1-醇(55.7 mg，0.913 mmol)，碳酸钾(757 mg，5.48 mmol)，碘化钾(454 mg，2.74 mmol)，四氢呋喃(3 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到黄色液体 2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基 8-{[8-({2-[(3-乙基庚酰)氧代]十二基}氧代)-8-氧亚基辛基](2-羟基乙基)氨基}辛酯(656 mg，34.6%收率)。

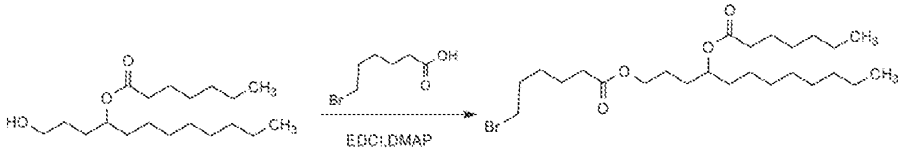
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.16 - 5.03 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 6.8, 11.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 2.65 (br s, 2H), 2.52 (br s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 1.61 (br s, 8H), 1.52 - 1.42 (m, 6H), 1.37 - 1.22 (m, 60H), 0.96 - 0.82 (m, 18H).

LCMS: RT = 2.297, m/z 994.9 $[M+H]^+$.

制备例 38 制备化合物 47

步骤一：1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-4-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

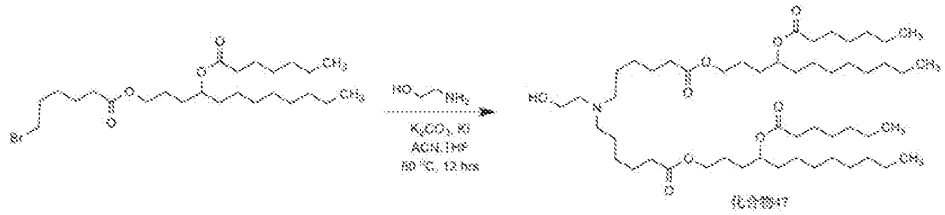
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-4-基庚酯	314	1.00 eq	1.60 g	5.09
6-溴己酸	193	1.20 eq	1.19 g	6.10
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	1.46 g	7.63
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	62.1 mg	0.508
二氯甲烷	-	-	16.0 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-4-基庚酯(1.60 g, 5.09 mmol), 6-溴己酸 (1.19 g, 6.10 mmol)，溶于二氯甲烷(16.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.46 g, 7.63 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(62.1 mg, 508 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时。 TLC 监测反应有新点生成，加入 100 mL 水，二氯甲烷萃取两次，每次 100 mL，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到亮黄色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-4-基庚酯 (1.70 g，67.9%收率)。

步骤二：1-({6-[(6-{[4-(庚酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十二烷-4-基庚酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-4-基庚酯	490	1.00 eq	1.00 g	2.03
乙醇胺	61	0.48 eq	59.6 mg	0.976
碳酸钾	138	3.50 eq	984 mg	7.12
碘化钾	166	1.20 eq	405 mg	2.44
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-4-基庚酯 (1.00 g, 2.03 mmol)溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺(59.6 mg, 976 μmol)，碳酸钾 (984 mg, 7.12 mmol)，碘化钾 (405 mg, 2.44 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({6-[(6-{[4-(庚酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十二烷-4-基庚酯(608 mg，32.7%收率)。

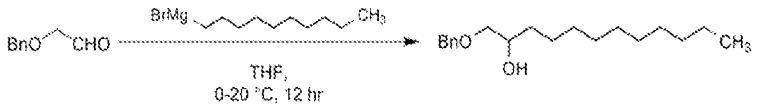
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 4.90 (quin, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17 - 3.93 (m, 4H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.62 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.50 (br t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.30 (dt, *J1* = 4.8, *J2* =7.6 Hz, 8H), 1.67 - 1.47 (m, 24H), 1.34 - 1.16 (m, 40H), 0.98 - 0.76 (m, 12H)ppm.

LCMS: RT = 2.059, m/z 882 $[M+H]^+$.

制备例 39 制备化合物 49

步骤一：1-(苄氧基)十二烷-2-醇的合成

反应式：



物料配比：

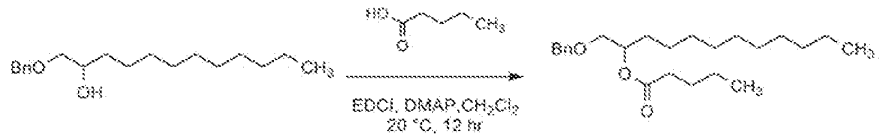
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(苄氧基)乙醛	150	1.0 eq	5.0 g	33.29
溴(癸基)镁	244	1.2 eq	9.81 g	39.95
四氢呋喃	-	-	50 mL	-

操作过程：

将 2-(苄氧基)乙醛(5.0 g, 33.29 mmol) 溶于四氢呋喃(50 mL)，0℃下加入溴(癸基)镁(9.81 g，0.5 M, 79.91 Ml, 19.06 mmol)，氮气保护下 25℃反应 12 小时。TLC 监测反应结束，加入 50 mL 氯化铵水溶液，乙酸乙酯萃取两次，每次 200 mL，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-2-醇(7.5 g，77.0%收率)。

步骤二：1-(苄氧基)十二烷-2-基戊酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-醇	292	1.0 eq	4.0 g	13.6
戊酸	102	1.5 eq	2.10 g	20.5
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基	192	1.5 eq	3.93 g	20.5

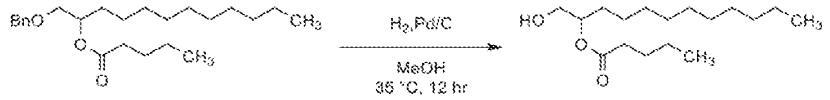
碳二亚胺盐酸盐				
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	167 mg	1.37
二氯甲烷	-	-	40 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-醇(4.0 g，13.6 mmol)，戊酸(2.10 g，20.5 mmol)，溶于二氯甲烷(40 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.93 g，20.5 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(167 mg，1.37 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-2-基戊酯(3.8 g，73.7%收率)。

步骤三：1-羟基十二烷-2-基戊酯的合成

反应式：



物料配比：

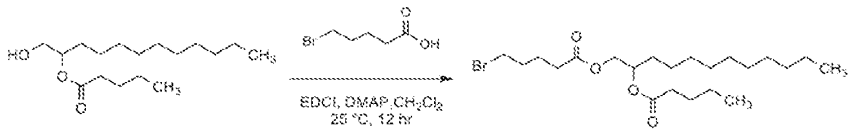
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-基戊酯	376	1.0 eq	3.80 g	10.0
钯碳	105.9	0.2 eq	2.15 g	2.02
甲醇	-	-	40 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-基戊酯(3.80 g，10.0 mmol)溶于甲醇(40 mL)，加入钯碳(2.15 g, 2.02 mmol)，在氢气保护下 35℃，40 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-羟基十二烷-2-基戊酯(2.00 g，69.1%收率)。

步骤四：2-(戊酰基氧代)十二基 5-溴戊酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基戊酯	286	1.0 eq	1.00 g	3.49
5-溴戊酸	181	1.2 eq	758 mg	4.19
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	1.00 g	5.24
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	42.6 mg	0.349
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

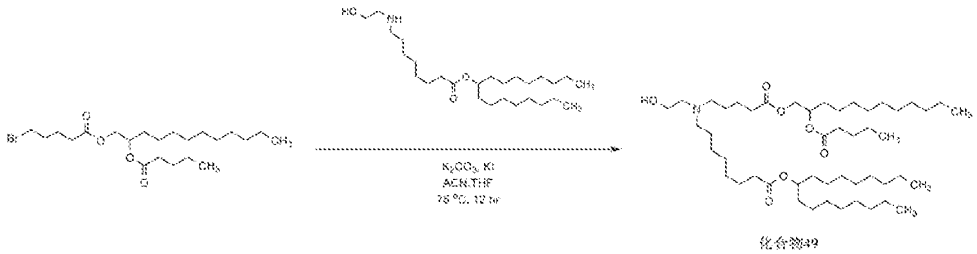
操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基戊酯(1.00 g，3.49 mmol)，5-溴戊酸(758 mg，4.19 mmol)，溶于二氯甲烷(80 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.00 g，5.24 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(42.6

mg，0.349 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-(戊酰基氧代)十二基 5-溴戊酯(1.40 g，89.2%收率)。

步骤五：十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(5-氧亚基-5-{[2-(戊酰基氧代)十二基]氧代}戊基)氨基]辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(戊酰基氧代)十二基 5-溴戊酯	449	1.1 eq	1.12 g	2.49
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	441	1.0 eq	1.00 g	2.26
碳酸钾	138	3.5 eq	1.10 g	7.92
碘化钾	166	1.2 eq	450 mg	2.72
乙腈	-	-	8 mL	-
四氢呋喃	-	-	2 mL	-

操作过程：

把 2-(戊酰基氧代)十二基 5-溴戊酯(1.12 g，2.49 mmol)溶于乙腈(8 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯(1.00 g，2.26 mmol)，碳酸钾(1.10 g，7.92 mmol)，碘化钾(450 mg，2.72 mmol)，四氢呋喃(2 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到黄色液体十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(5-氧亚基-5-{[2-(戊酰基氧代)十二基]氧代}戊基)氨基]辛酯(1.00 g，50.2%收率)。

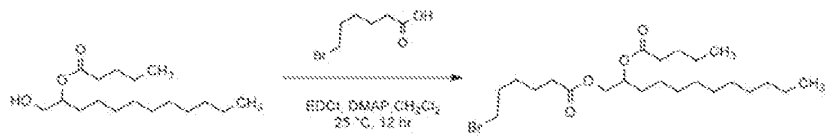
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.11 (dq, *J* = 3.2, 6.8 Hz, 1H), 4.88 (quin, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 1H), 3.58 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 4H), 2.32 (dt, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 6H), 1.63 (quin, *J* = 7.6 Hz, 7H), 1.59 - 1.44 (m, 10H), 1.42 - 1.23 (m, 48H), 0.99 - 0.85 (m, 12H).

LCMS: RT = 2.146, m/z 810.7 $[M+H]^+$.

制备例 40 制备化合物 50

步骤一：2-(戊酰基氧代)十二基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

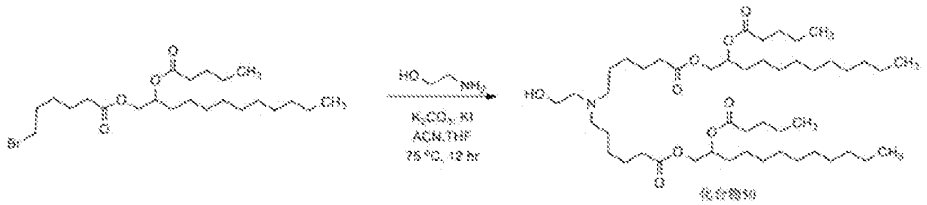
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基戊酯	286	1.0 eq	1.0 g	3.49
6-溴己酸	195	1.2 eq	817 mg	4.19
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	1.00 g	5.24
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	42.65 mg	0.349 μmol
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基戊酯(1.00 g，3.49 mmol)，6-溴己酸(817 mg，4.19 mmol)，溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.00 g，5.24 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(42.6 mg，0.349 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-(戊酰基氧代)十二基 6-溴己酯(1.5 g，92.7%收率)。

步骤二：2-(戊酰基氧代)十二基 6-[(2-羟基乙基)(6-氧亚基-6-{[2-(戊酰基氧代)十二基]氧代}己基)氨基]己酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(戊酰基氧代)十二基 6-溴己酯	463	1.0 eq	1.40 g	3.02
乙醇胺	61.0	0.45 eq	83.0 mg	1.36
碳酸钾	138	3.5 eq	1.25 g	9.06
碘化钾	166	1.2 eq	752 mg	4.53
乙腈	-	-	10 mL	-
四氢呋喃	-	-	4mL	-

操作过程：

把 2-(戊酰基氧代)十二基 6-溴己酯(1.40 g，3.02 mmol)溶于乙腈(10 mL)，依次加入乙醇胺(83.0 mg，1.36 mmol)，碳酸钾(1.25 g，9.06 mmol)，碘化钾(752 mg，4.53 mmol)，四氢呋喃(4 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到黄色液体 2-(戊酰基氧代)十二基 6-[(2-羟基乙基)(6-氧亚基-6-{[2-(戊酰基氧代)十二基]氧代}己基)氨基]己酯(670 mg，

25.2%收率)。

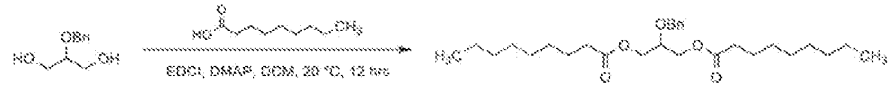
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.17 - 5.05 (m, 2H), 4.25 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.56 (br d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 8H), 1.68 - 1.49 (m, 17H), 1.44 - 1.26 (m, 40H), 0.92 (td, *J* = 7.2, 16.4 Hz, 12H) .

LCMS: RT = 2.013, m/z 826.5 $[M+H]^+$.

制备例 41 制备化合物 67

步骤一：2-(苄氧基)-3-(壬酰氧代)丙基壬酯的合成

反应式：



物料配比：

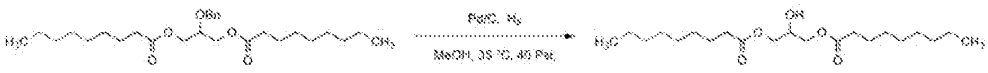
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(苄氧基)丙烷-1,3-二醇	182	1.0 eq	3.00 g	16.5
任酸	158	2.3 eq	5.99 g	37.9
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	2.5 eq	7.89 g	41.2
4-二甲基氨基吡啶	122	0.2 eq	402 mg	3.29
二氯甲烷	-	-	60 mL	-

操作过程：

把 2-(苄氧基)丙烷-1,3-二醇(3.00 g，16.5 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL)，依次加入任酸(5.99 g，37.9 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(7.89 g，41.2 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(402 mg，3.29 mmol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-(苄氧基)-3-(壬酰氧代)丙基壬酯(6.00 g，78.8%收率)。

步骤二：2-羟基-3-(壬酰氧代)丙基壬酯合成

反应式：



物料配比：

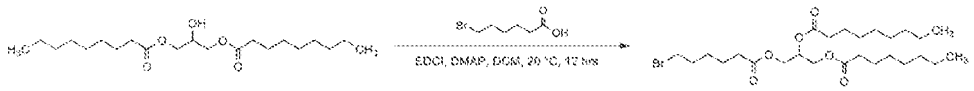
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(苄氧基)-3-(壬酰氧代)丙基壬酯	463	1.0 eq	6.00 g	13.0
钯/碳（10%）	106	0.1 eq	1.38 g	1.30
氢气	-	(40 Psi)	-	-
甲醇	-	-	50 mL	-
四氢呋喃	-	-	10 mL	-

操作过程：

把 2-(苄氧基)-3-(壬酰氧代)丙基壬酯(6.00 g，13.0 mmol)溶于甲醇(50 mL)和四氢呋喃(10 mL)，在氮气氛围下加入钯/碳(1.38 g，1.30 mmol)，最后在氢气(40 Psi)氛围下 35℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液过滤，浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-羟基-3-(壬酰氧代)丙基壬酯(3.80 g，78.7%收率)。

步骤三：1-[(6-溴己酰)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基壬酯的合成

反应式：



物料配比：

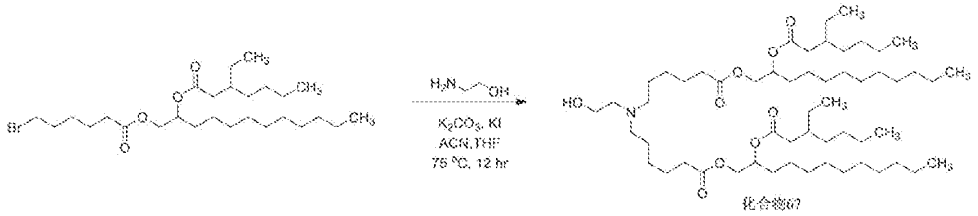
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟基-3-(壬酰氧代)丙基壬酯	372	1.0 eq	2.00 g	5.37
6-溴己酸	194	1.3 eq	1.36 g	6.98
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.54 g	8.05
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	65.6 mg	537 μmol
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 2-羟基-3-(壬酰氧代)丙基壬酯(2.00 g，5.37 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 6-溴己酸(1.36 g，6.98 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.54 g，8.05 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(65.6 mg，537 μmol)，最后在氮气保护下 20℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基壬酯(2.50 g，87.0%收率)。

步骤四：1-{[6-({6-[2,3-二(壬酰氧代)丙氧基]-6-氧亚基己基}(2-羟基乙基)氨基)己酰]氧代}-3-(壬酰氧代)丙烷-2-基壬酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(6-溴己酰)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基壬酯	534	2.0 eq	2.50 g	4.67
乙醇胺	75	1.0 eq	175 mg	2.33
碳酸钾	138	6.5 eq	2.10 g	15.2
碘化钾	166	2.2 eq	852 mg	5.13

乙腈	-	-	25 mL	-

操作过程：

把 1-[(6-溴己酰)氧代]-3-(辛酰氧代)丙烷-2-基壬酯(2.50 g，4.67 mmol)溶于乙腈(25 mL)，依次加入乙醇胺(175 mg，2.33 mmol)，碳酸钾(2.10 g，15.2 mmol)，碘化钾(852 mg，5.13 mmol)，最后在氮气保护下 70℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到淡黄色液体 1-{[6-({6-[2,3-二(壬酰氧代)丙氧基]-6-氧亚基己基}(2-羟基乙基)氨基)己酰]氧代}-3-(壬酰氧代)丙烷-2-基壬酯(300 mg，11.1%收率)。

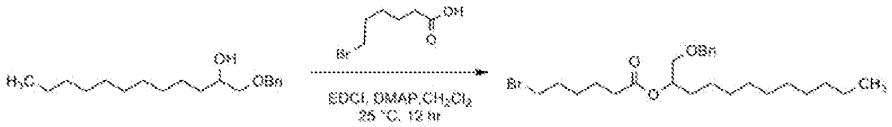
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.31 - 5.23 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 4.4, 11.9 Hz, 4H), 4.16 (dd, *J* = 5.9, 11.9 Hz, 4H), 3.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 4H), 2.37 - 2.29 (m, 12H), 1.70 - 1.59 (m, 12H), 1.51 - 1.43 (m, 4H), 1.29 (br d, *J* = 5.3 Hz, 43H), 1.02 - 0.77 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.135, m/z 824.6 $[M+H]^+$.

制备例 42 制备化合物 68

步骤一：1-(苄氧基)十二烷-2-基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

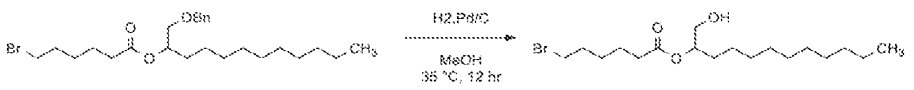
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-醇	292	1.0 eq	2.50 g	8.55
6-溴己酸	102	1.2 eq	2.00 g	10.2
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.46 g	12.8
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	104 mg	0.854
二氯甲烷	-	-	40 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-醇(2.50 g，8.55 mmol)，6-溴己酸(2.00 g，10.2 mmol)，溶于二氯甲烷(40 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.46 g，12.8 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(104 mg，0.854 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-2-基 6-溴己酯(3.18 g，79.2%收率)。

步骤二：1-羟基十二烷-2-基 6-溴己酯的合成

反应式：



物料配比：

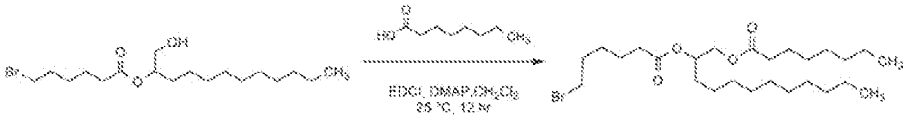
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-基 6-溴己酯	469	1.0 eq	3.18 g	6.77
钯碳	105.9	0.2 eq	1.44 g	1.35
甲醇	-	-	32 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-基 6-溴己酯(3.18 g，6.77 mmol)溶于甲醇(32 mL)，加入钯碳(1.44 g, 1.35 mmol)，在氢气保护下 35℃，40 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-羟基十二烷-2-基 6-溴己酯(1.88 g，73.1%收率)。

步骤三：2-[(6-溴己酰)氧代]十二基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

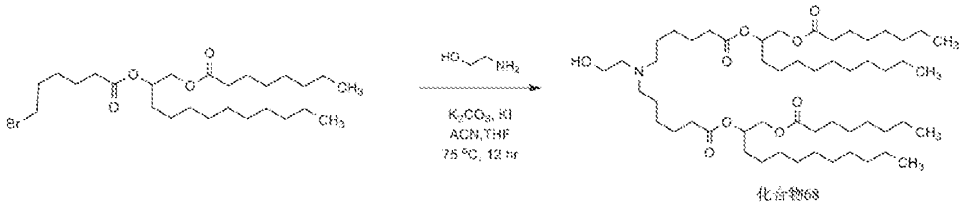
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 6-溴己酯	378	1.0 eq	1.88 g	4.96
辛酸	144	1.2 eq	857 mg	5.95
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	1.42 g	7.43
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	60.5 mg	0.495
二氯甲烷	-	-	40 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基 6-溴己酯(1.88 g，4.96 mmol)，辛酸(857 mg，5.95 mmol)，溶于二氯甲烷(40 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.42 g，7.43 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(60.5 mg，0.495 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-[(6-溴己酰)氧代]十二基辛酯(2.28 g，91.0%收率)。

步骤四：2-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[1-(辛酰氧代)十二烷-2-基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二基辛酯的合成

反应式：



化合物68

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-[(6-溴己酰)氧代]十二基辛酯	504	1.0 eq	2.00 g	1.78

2-氨基乙烷-1-醇	61.0	0.45 eq	108 mg	3.96
碳酸钾	138	3.0 eq	1.64 g	11.8
碘化钾	166	1.5 eq	985 mg	5.93
乙腈	-	-	15 mL	-
四氢呋喃	-	-	5mL	-

操作过程：

把 2-[(6-溴己酰)氧代]十二基辛酯(2.00 g，1.78 mmol)溶于乙腈(15 mL)，依次加入 2-氨基乙烷-1-醇(108 mg，3.96 mmol)，碳酸钾(1.64 g，11.8 mmol)，碘化钾(985 mg，5.93 mmol)，四氢呋喃(5 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到黄色液体 2-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[1-(辛酰氧代)十二烷-2-基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二基辛酯(840 mg，20.6%收率)。

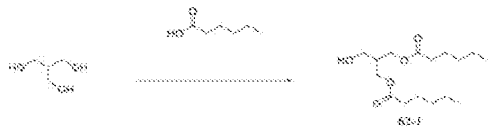
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.09 (dq, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 2H), 4.25 (dd, *J* = 3.2, 12.0 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 6.4, 12.0 Hz, 2H), 3.64 (br s, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.33 (dt, *J* = 4.8, 7.6 Hz, 8H), 1.71 - 1.51 (m, 17H), 1.40 - 1.24 (m, 52H), 0.96 - 0.84 (m, 12H).

LCMS: RT = 2.128, m/z 910.8 $[M+H]^+$.

制备例 43 制备化合物 62

步骤 1：62-1 的制备

反应式：



物料配比：

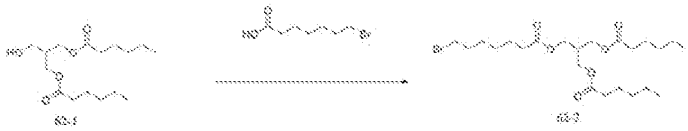
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-羟甲基-1,3-丙二醇	106	1 eq	3 g	30
己酸	116	2 eq	6.5 g	60
EDCI	192	2.5 eq	14 g	75
DMAP	122	0.25 eq	900 mg	7.5
DCM	-	-	200 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 2-羟甲基-1,3-丙二醇、己酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.4，TLC（PE:EA=4:1）。反应液用 200 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 3.5 g 油状物。

步骤 2：62-2 的制备

反应式：



物料配比：

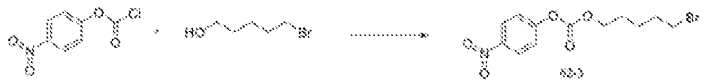
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
62-1	302	1.2 eq	3.5 g	11.6
7-溴庚酸	209	1 eq	2 g	9.7
EDCI	192	1.5 eq	3 g	15
DMAP	122	0.5 eq	200 mg	1.5
DCM	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 62-1、7-溴庚酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.6，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 60 mL 水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析纯化后得到 4.2 g 油状物。

步骤 3：化合物 62-3 的制备

反应式：



物料配比：

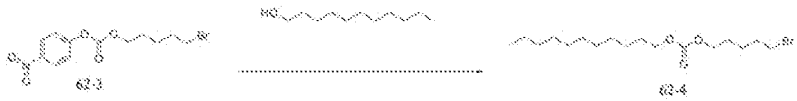
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-溴戊醇	167	1 eq	3.34 g	20
对硝基苯基氯甲酸酯	201	1.2 eq	4.8 g	24
吡啶	79	1.5 eq	2.4 g	30
DCM	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 5-溴戊醇、对硝基苯基氯甲酸酯、吡啶和 DCM，室温下反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1），产物 Rf 值为 0.6。柱层析纯化后得到 5.3 g 无色油状物。

步骤 4：化合物 62-4 的制备

反应式：



物料配比：

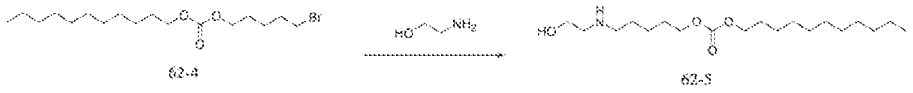
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
62-3	332	1 eq	3.32 g	10
十一醇	172	4 eq	6.88 g	40
吡啶	79	1.2 eq	950 mg	12
DMAP	122	0.2 eq	250 mg	2
DCM	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 62-3、十一醇、吡啶、DMAP 和 DCM，室温下反应 16 h。TLC（PE:EA=10:1），产物 Rf 值为 0.6。柱层析纯化后得到 2.8 g 无色油状物。

步骤 5：化合物 62-5 的制备

反应式：



物料配比：

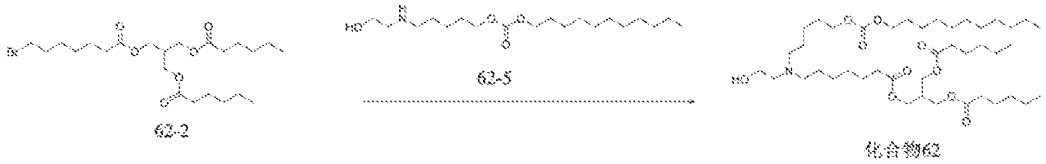
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
62-4	365	1 eq	2.8 g	7.67
乙醇胺	61	10 eq	4.7 g	77
乙腈	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 62-4、乙醇胺和乙腈，室温下反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.3。柱层析纯化后得到 1.8 g 无色油状物。

步骤 6：化合物 62 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
62-5	345	1 eq	1.8 g	5.2
62-2	493	1.2 eq	3 g	6.3
碳酸钾	138	1.5 eq	1.1 g	7.8
碘化钾	166	0.5 eq	430 mg	2.6
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 62-5、62-2、碳酸钾、碘化钾和乙腈，65℃下反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 100 mL 的乙酸乙酯稀释，再用 100 mL 的水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 1.5 g 油状物。

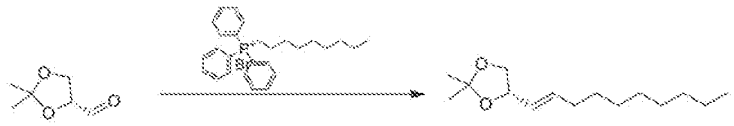
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.12 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 10H), 3.57 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.47 (m, 4H), 2.39 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 6H), 1.72 – 1.58 (m, 10H), 1.50 (dp, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 4H), 1.38 – 1.23 (m, 30H), 0.88 (q, *J* = 6.7 Hz, 9H).

MS (ES+) *m/z*)：758.6$(M+H)^+$.

制备例 44 制备化合物 63

步骤一：(4S)-4-[(1E)-癸碳-1-烯-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环的合成

反应式：



物料配比：

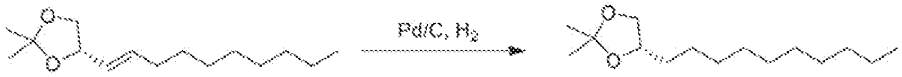
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(4R)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛	130	1.00 eq	5.54 g	40.4
溴化壬基三苯基磷烷正离子	469	1.00 eq	19.0 g	40.4
正丁基锂	64	1.10 eq	2.85 g	44.5
四氢呋喃	-	-	190 mL	-

操作过程：

把溴化壬基三苯基磷烷正离子 (19.0 g, 40.4 mmol)溶于四氢呋喃 (190 mL)，-20 ℃下加入正丁基锂 (2.5 M, 17.8 mL)，-20 ℃反应半小时，-20 ℃ 将(4R)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛 (5.54 g, 40.4 mmol) 加入到反应液中，在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，淬灭，乙酸乙酯萃取两次，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体(4S)-4-[(1E)-癸碳-1-烯-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (6.37 g，65.4%收率)。

步骤二：(4S)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环的合成

反应式：



物料配比：

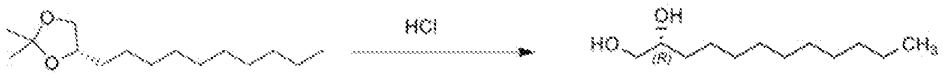
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(4S)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环	240	1.00 eq	6.37 g	26.5
钯碳	105	0.10 eq	2.82 g	2.65
甲醇	-	-	60.0 mL	-

操作过程：

把(4S)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (6.37 g, 26.5 mmol) 溶于甲醇 (60.0 mL)，加入钯碳 (2.82 g, 2.65 mmol)，在氢气氛围下 25℃，30 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩得到无色液体(4S)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (6.42 g，100%收率)

步骤三：(2R)-十二烷-1,2-二醇的合成

反应式：



物料配比：

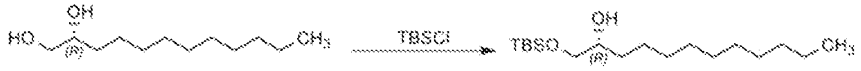
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(4S)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环	242	1.00 eq	6.42 g	26.4
盐酸	36	0.72 eq	6.40 mL	0.72
四氢呋喃	-	-	64.0 mL	-

操作过程：

把(4S)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (6.42 g, 26.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (64.0 mL)，加入盐酸 (3 M, 6.40 mL)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，调节 pH 中性后，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到白色固体(2R)-十二烷-1,2-二醇 (4.43 g，82.6%收率)。

步骤四：(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇的合成

反应式：



物料配比：

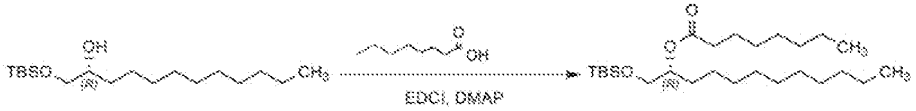
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2R)-十二烷-1,2-二醇	202	1.00 eq	2.00 g	9.88
叔-丁基氯二甲基硅烷	150	1.05 eq	1.56 g	10.3
咪唑	68	1.05 eq	0.706 g	10.3
四氢呋喃	-	-	20.0 mL	-

操作过程：

把(2R)-十二烷-1,2-二醇 (2.00 g, 9.88 mmol)，咪唑 (706 mg, 10.3 mmol)，溶于四氢呋喃(20.0 mL)，0 ℃缓慢加入叔-丁基氯二甲基硅烷 (1.56 g, 10.3 mmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇 (2.40 g，76.6%收率)。

步骤五：(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

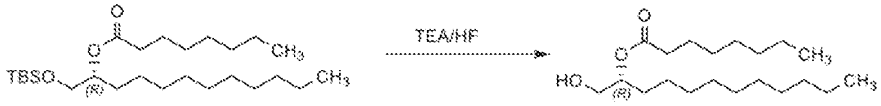
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇	316	1.00 eq	2.40 g	7.58
正辛酸	144	1.20 eq	1.31 g	9.10
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	2.18 g	11.3
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	92.6 mg	758 μmol
二氯甲烷	-	-	24.0 mL	-

操作过程：

把(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇 (2.40 g, 7.58 mmol), 正辛酸 (1.31 g, 9.10 mmol)，溶于二氯甲烷 (24.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.18 g, 11.3 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (92.6 mg, 758 μmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯 (3.00 g，89.3%收率)。

步骤六：(2R)-1-羟基十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

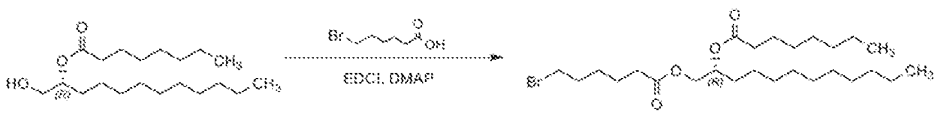
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯	442	1.00 eq	3.00 g	6.78
氢氟化三乙基胺	161	3.00 eq	3.28 g	20.3
四氢呋喃	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把(2R)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯 (3.00 g, 6.78 mmol)溶于四氢呋喃 (30.0 mL)，0℃加入氢氟化三乙基胺 (3.28 g, 20.3 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，调节 pH 中性后，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2R)-1-羟基十二烷-2-基辛酯 (1.82 g，81.7%收率)。

步骤七：(2R)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol

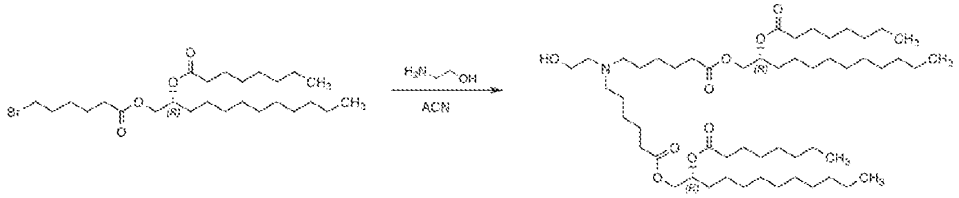
(2R)-1-羟基十二烷-2-基辛酯	328	1.00 eq	1.82 g	5.54
6-溴己酸	193	1.20 eq	1.30 g	6.65
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.50 eq	1.59 g	8.31
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	67.6 mg	553 μmol
二氯甲烷	-	-	20.0 mL	-

操作过程：

把(2R)-1-羟基十二烷-2-基辛酯 (1.82 g, 5.54 mmol), 6-溴己酸 (1.30 g, 6.65 mmol)，溶于二氯甲烷 (20.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.59 g, 8.31 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (67.6 mg, 553 μmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2R)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯 (2.49 g，88.9%收率)。

步骤八：(2R)-1-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[(2R)-2-(辛酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



化合物63

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2R)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯	504	1.00 eq	1.00 g	1.98
乙醇胺	61	0.48 eq	57.9 mg	0.949
碳酸钾	138	3.50 eq	956 mg	6.92
碘化钾	166	1.20 eq	394 mg	2.37
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把(2R)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯 (1.00 g, 1.98 mmol) 溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺 (57.9 mg, 949 μmol)，碳酸钾 (956 mg, 6.92 mmol)，碘化钾 (394 mg, 2.37 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2R)-1-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[(2R)-2-(辛酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯 (523 mg，27.4%收率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.09 (dq, *J1* = 3.4, *J2* = 6.6 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J1* = 3.4, *J2* = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J1* = 6.8, *J2* = 11.8 Hz, 2H), 3.56 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (br t, *J* = 4.8 Hz, 2H),

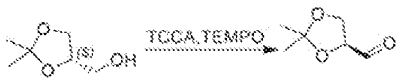
2.49 (br t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (dt, *J1* = 2.2, *J2* = 7.6 Hz, 8H), 1.65 - 1.55 (m, 12H), 1.51 - 1.43 (m, 4H), 1.34 - 1.17 (m, 52H), 0.98 - 0.78 (m, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.180, m/z 910.8 $[M+H]^+$.

制备例 45 制备化合物 64

步骤一：(4S)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛的合成

反应式：



物料配比：

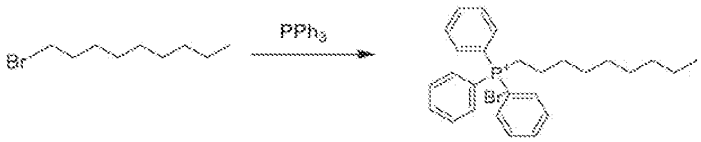
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基]甲醇	132	1.00 eq	5.00 g	37.8
三氯异氰脲酸	232	0.40 eq	3.52 g	15.1
1-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶	157	0.0025 eq	2.85 g	0.0945
乙酸钠	82	1.20 eq	3.72 g	45.4
丙酮	-	-	25.0 mL	-
丙酮	-	-	15.0 mL	-

操作过程：

把[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-基]甲醇 (5.00 g, 37.8 mmol)溶于丙酮 (25.0 mL)，25 ℃下加入三氯异氰脲酸 (3.52 g, 15.1 mmol)，乙酸钠(3.72 g, 45.4 mmol)，将 1-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶 (14.8 mg, 94.5 μmol,)溶于丙酮 (15.0 mL) 缓慢加入到反应液中，在氮气保护下 59℃反应 0.5 小时，TLC 监测反应结束，过滤，有机相浓缩得到无色液体(4S)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛 (7.00 g，粗品)。

步骤二：溴化壬基三苯基磷烷正离子的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-溴壬烷	206	1.00 eq	5.54 g	40.4
三苯基膦	262	1.05 eq	19.0 g	40.4
甲苯	-	-	200 mL	-

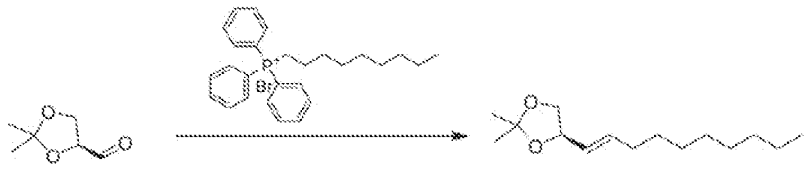
操作过程：

把 1-溴壬烷 (20.0 g, 96.5 mmol)溶于甲苯 (200 mL)，加入三苯基膦 (26.5 g, 101 mmol)，115 ℃反

应 48 小时，TLC 监测反应结束，降温异丙醚稀释，过滤得到白色固体 溴化壬基三苯基磷烷正离子 (28.0 g，61.7%收率)。

步骤三：(4R)-4-[(1E)-癸碳-1-烯-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环的合成

反应式：



物料配比：

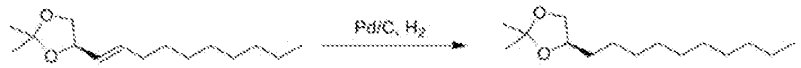
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(4S)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛	130	1.00 eq	5.54 g	40.4
溴化壬基三苯基磷烷正离子	469	1.00 eq	9.96 g	21.2
正丁基锂	64	1.10 eq	1.36 g	21.2
四氢呋喃	-	-	96.0 mL	-

操作过程：

把溴化壬基三苯基磷烷正离子 (9.96 g, 21.2 mmol)溶于四氢呋喃 (96.0 mL)，-20 ℃下加入正丁基锂 (2.5 M, 8.48 mL)，-20 ℃反应半小时，-20 ℃ 将(4S)-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环-4-甲醛 (5.54 g, 40.4 mmol) 加入到反应液中，在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，淬灭，乙酸乙酯萃取两次，有机相浓缩，通过柱层析纯化得到无色液体(4R)-4-[(1E)-癸碳-1-烯-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (2.24 g，50.5%收率)。

步骤四：(4R)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环的合成

反应式：



物料配比：

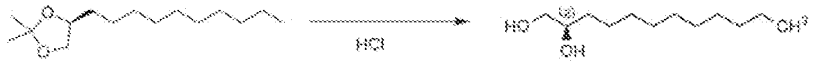
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(4R)-4-[(1E)-癸碳-1-烯-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环	240	1.00 eq	2.24 g	9.32
钯碳	105	0.10 eq	0.991 g	0.931
甲醇	-	-	24.0 mL	-

操作过程：

把((4R)-4-[(1E)-癸碳-1-烯-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (2.24 g, 9.32 mmol) 溶于甲醇 (24.0 mL)，加入钯碳 (991 mg, 931 μmol)，在氢气氛围下 25℃，30 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩得到无色液体(4R)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (2.26 g，100%收率)

步骤五：(2S)-十二烷-1,2-二醇的合成

反应式：



物料配比：

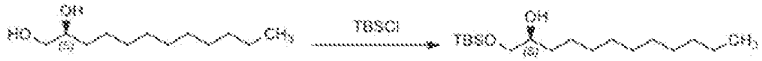
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(4R)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环	242	1.00 eq	2.26 g	9.32
盐酸	36	0.72 eq	2.25 mL	6.76
四氢呋喃	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把(4R)-4-癸基-2,2-二甲基-1,3-二噁戊环 (2.26 g, 9.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (30.0 mL)，加入盐酸 (3 M, 2.25 mL)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，调节 pH 中性后，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到白色固体(2S)-十二烷-1,2-二醇 (1.49 g，78.9%收率)。

步骤六：(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇的合成

反应式：



物料配比：

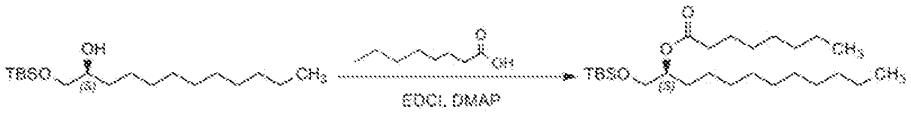
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2S)-十二烷-1,2-二醇	202	1.00 eq	1.49 g	7.36
叔-丁基氯二甲基硅烷	150	1.05 eq	1.17 g	7.73
咪唑	68	1.05 eq	0.526 g	7.73
四氢呋喃	-	-	20.0 mL	-

操作过程：

把(2S)-十二烷-1,2-二醇 (1.49 g, 7.36 mmol)，咪唑 (526 mg, 7.73 mmol)，溶于四氢呋喃(20.0 mL)，0 ℃缓慢加入叔-丁基氯二甲基硅烷 (1.17 g, 7.73 mmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇 (2.00 g，85.7%收率)。

步骤七：(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇	316	1.00 eq	2.00 g	6.32

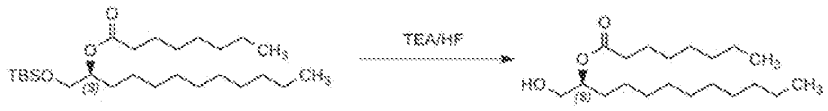
正辛酸	144	1.40 eq	1.28 g	8.84
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.80 eq	2.18 g	11.3
4-二甲基氨基吡啶	122	0.20 eq	154 mg	1.26
二氯甲烷	-	-	20.0 mL	-

操作过程：

把(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-醇 (2.00 g, 6.32 mmol)，正辛酸 (1.28 g, 8.84 mmol)，溶于二氯甲烷 (20.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (2.18 g, 11.3 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (154 mg, 1.26 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯 (2.50 g，89.3%收率)。

步骤八：(2S)-1-羟基十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

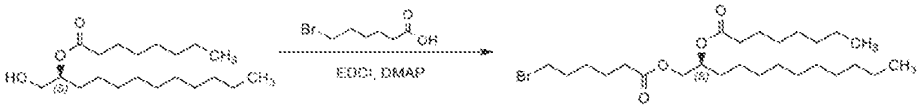
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯	442	1.00 eq	2.50g	5.65
氢氟化三乙基胺	161	3.00 eq	2.73 g	16.9
四氢呋喃	-	-	30.0 mL	-

操作过程：

把(2S)-1-[(叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧代]十二烷-2-基辛酯 (2.50 g, 5.65 mmol)溶于四氢呋喃 (25.0 mL)，0℃加入氢氟化三乙基胺 (2.73 g, 16.9 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，调节 pH 中性后，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2S)-1-羟基十二烷-2-基辛酯 (1.37 g，73.8%收率)。

步骤九：(2S)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2S)-1-羟基十二烷-2-基辛酯	328	1.00 eq	1.37 g	4.17
6-溴己酸	193	1.40 eq	1.14 g	5.84
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳	192	1.80 eq	1.44 g	7.51

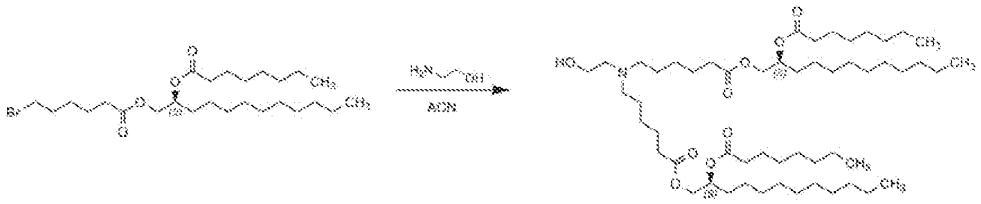
二亚胺盐酸盐				
4-二甲基氨基吡啶	122	0.20 eq	101 mg	834 μmol
二氯甲烷	-	-	20.0 mL	-

操作过程：

把(2S)-1-羟基十二烷-2-基辛酯 (1.37 g, 4.17 mmol), 6-溴己酸 (1.14 g, 5.84 mmol)，溶于二氯甲烷(13.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.44 g, 7.51 mmol,)，4-二甲基氨基吡啶 (101 mg, 834. μmol,)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2S)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯 (1.94 g，92.0%收率)。

步骤十：(2S)-1-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[(2S)-2-(辛酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



化合物64

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2S)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯	504	1.00 eq	1.00 g	1.98
乙醇胺	61	0.48 eq	57.9 mg	0.949
碳酸钾	138	3.50 eq	956 mg	6.92
碘化钾	166	1.20 eq	394 mg	2.37
乙腈	-	-	10.0 mL	-
四氢呋喃	-	-	5.00 mL	-

操作过程：

把(2S)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯 (1.00 g, 1.98 mmol) 溶于乙腈(10.0 mL)，依次加入乙醇胺 (57.9 mg, 949 μmol)，碳酸钾 (956 mg, 6.92 mmol)，碘化钾 (394 mg, 2.37 mmol)，四氢呋喃 (5.00 mL)，最后在氮气保护下 75 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2S)-1-({6-[(2-羟基乙基)(6-{[(2S)-2-(辛酰氧代)十二基]氧代}-6-氧亚基己基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯 (430 mg，22.3%收率)。

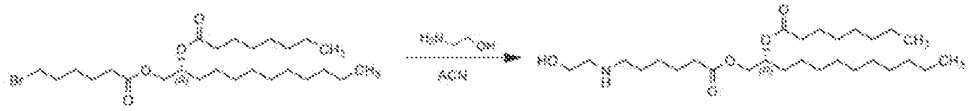
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.09 (br dd, *J1* = 3.2, *J2* = 6.2 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J1* = 3.2, *J2* = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J1* = 6.8, *J2* = 11.8 Hz, 2H), 3.56 (br t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (br t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.49 (br t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (dt, *J1* = 2.2, *J2* =7.4 Hz, 8H), 1.70 - 1.57 (m, 12H), 1.51 - 1.43 (m, 4H), 1.35 - 1.22 (m, 52H), 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 12H) ppm.

LCMS: RT = 2.204, m/z 910.8 $[M+H]^+$.

制备例 46 制备化合物 65

步骤一: (2R)-1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

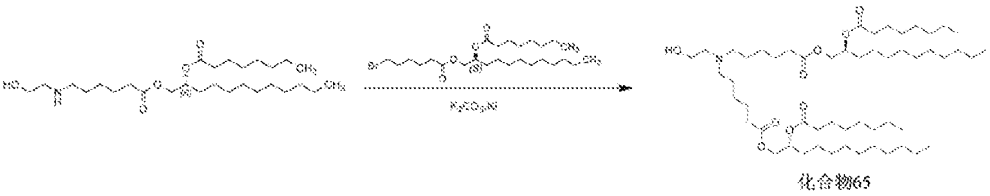
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2R)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯	504	1.00 eq	1.15 g	2.27
乙醇胺	61	10.0 eq	1.39 g	22.7
乙腈	-	-	11.0 mL	-

操作过程：

把(2R)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯 (1.15 g, 2.27 mmol) 溶于乙腈(11.0 mL)，依次加入乙醇胺(1.39 g, 22.7 mmol)，最后在氮气保护下 30℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体(2R)-1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯 (740 mg，66.9%收率)。

步骤二：2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)[6-(壬氧基)-6-氧亚基己基]氨基]辛酯的合成

反应式：



化合物65

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
(2R)-1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯	485	1.00 eq	400 mg	0.823
(2S)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯	504	1.00 eq	416 mg	0.823
碳酸钾	138	3.5 eq	398 mg	2.88
碘化钾	166	1.2 eq	164 mg	0.988
乙腈	-	-	4.00 mL	-
四氢呋喃	-	-	2.00 mL	-

操作过程：

把(2R)-1-({6-[(2-羟基乙基)氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基辛酯 (400 mg, 823 μmol) 溶于乙腈(4.00

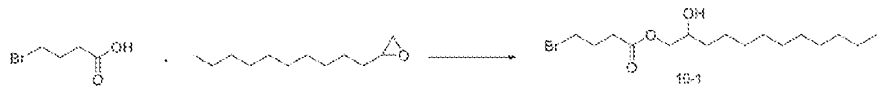
mL)，依次加入(2S)-1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基辛酯 (416 mg, 823 μmol)，碳酸钾 (398 mg, 2.88 mmol)，碘化钾(164 mg, 988 μmol,)，四氢呋喃(2.00 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 2-(辛酰氧代)壬基 8-[(2-羟基乙基)[6-(壬氧基)-6-氧亚基己基]氨基]辛酯 (780 mg，69.2%收率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.18 - 5.00 (m, 2H), 4.23 (dd, *J1* = 3.4, *J2* = 11.8 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J1* = 6.8, *J2* = 11.8 Hz, 2H), 3.59 (br t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.64 (br s, 2H), 2.52 (br t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 2.31 (dt, *J1* = 2.8, *J2* = 7.6 Hz, 8H), 1.64 - 1.44 (m, 16H), 1.38 - 1.20 (m, 52H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 12H) ppm.
LCMS: RT = 2.212, m/z 910.7 $[M+H]^+$.

制备例 47 制备化合物 10

步骤 1：10-1 的制备

反应式：



物料配比：

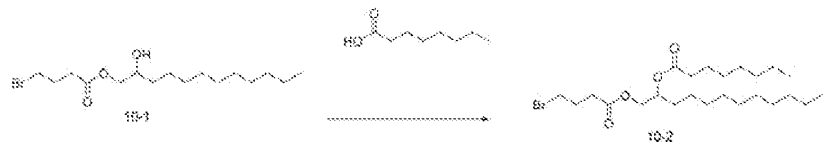
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
4-溴丁酸	167	1 eq	6.68 g	40
1,2-环氧十二烷	184	1 eq	7.36 g	40
三氯化铁	162	0.05 eq	324 mg	2
吡啶	79	0.05 eq	158 mg	2

操作过程：

反应瓶中加入 4-溴丁酸、1,2-环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，室温下反应 16 h。产物 Rf 值为 0.4，TLC（PE:EA=4:1）。反应液浓缩后柱层析纯化后得到 8 g 油状物。

步骤 2：10-2 的制备

反应式：



物料配比：

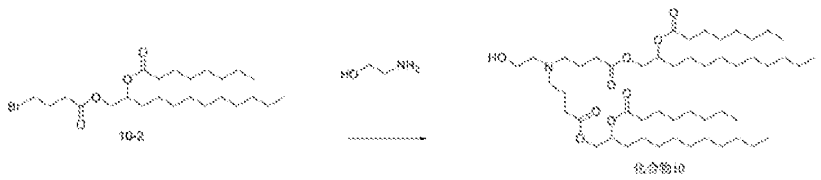
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
10-1	351.33	1 eq	8 g	22.8
辛酸	144.21	1.1 eq	3.6 g	25
EDCI	155	1.5 eq	5.3 g	34
DMAP	122	0.15 eq	420 mg	3.4
DCM	-	-	150 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 10-1、辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.6，TLC（PE:EA=10:1）。反应液浓缩后柱层析纯化后得到 7.5 g 油状物。

步骤 3：化合物 10 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
10-2	477.5	2.2 eq	3.15 g	6.6
乙醇胺	61	1 eq	183 mg	3
碳酸钾	138	3 eq	1.24 g	9
碘化钾	166	1 eq	500 mg	3
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 10-2、乙醇胺、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 100 mL 的乙酸乙酯稀释，用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 1 g 无色油状物。

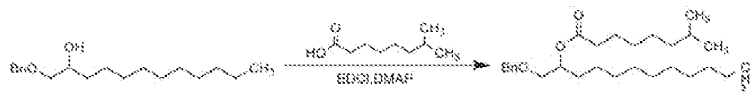
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 (qd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 6.9 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 8H), 1.76 (p, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.65 – 1.52 (m, 12H), 1.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 44H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 12H).

MS (ES+) *m/z*)：854.7(M)$^+$.

制备例 48 制备化合物 12

步骤一：1-(苄氧基)十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-醇	292	1.00 eq	5.60 g	19.1
7-甲基辛酸	158	1.00 eq	3.03 g	19.1

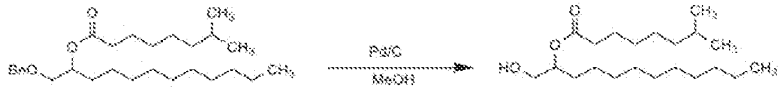
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.50 eq	5.51 g	28.7
4-二甲基氨基吡啶	122	0.10 eq	245 mg	2.01
二氯甲烷	-	-	58.0 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十二烷-2-醇(5.60 g, 19.1 mmol)和 7-甲基辛酸(3.03 g, 19.1 mmol)溶于二氯甲烷(50.0 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(5.51 g, 28.7 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(245 mg, 2.01 mmol)。最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (5.75g，64.4%收率)。

步骤二：1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

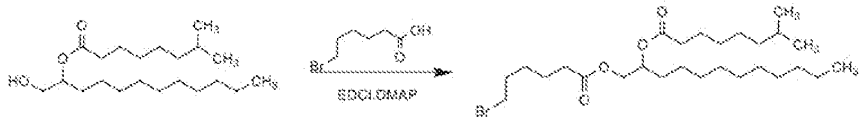
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十二烷-2-基 7-甲基辛酯	432	1.0 eq	2.87 g	6.63
钯/碳	106	0.10 eq	0.233 g	1.91
氢气	-	(40 Psi)	-	-
甲醇		-	50.0 mL	-

操作过程：

平行两个批次，把 1-(苄氧基)十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (2.87 g, 6.63 mmol) 溶于甲醇(50.0 mL)，在氩气氛围下加入钯/碳(233 mg, 1.91 mmol)，最后在氢气(40 Psi)氛围下 25℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液过滤，浓缩。旋干得到无色液体 1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (3.65g，80.3%收率)。

步骤三：1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

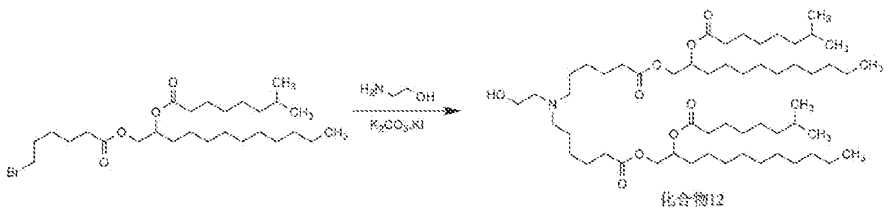
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯	342	1.00 eq	1.20 g	3.50
6-溴己酸	193	1.40 eq	0.956 g	4.90
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.01 g	5.25
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	42.8 mg	0.350
二氯甲烷	-	-	12.0 mL	-

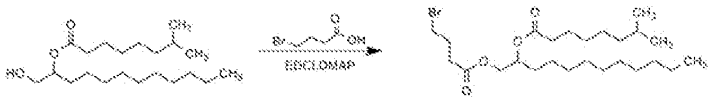
操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (1.20 g, 3.50 mmol) 溶于二氯甲烷(12.0 mL)，依次加入 6-溴己酸 (956 mg, 4.90 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.01 g, 5.25 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (42.8 mg, 350 μmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(6-溴己酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (1.57 g，86.2%收率)。

步骤四：1-({6-[(2-羟基乙基)[6-({2-[(7-甲基辛酰)氧代]十二基}氧代)-6-氧亚基己基]氨基]己酰}氧代)十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：


Br
H_2N
OH
K_2CO_3,KI
HO
N
O
O
O



物料配比：

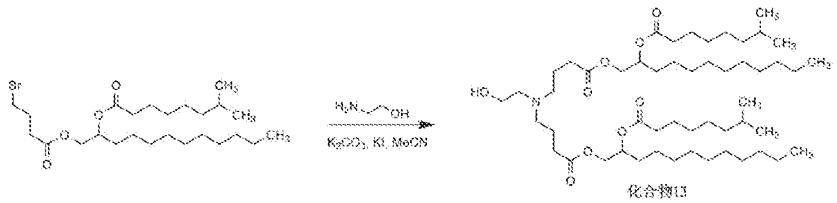
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯	342	1.00 eq	1.20 g	3.50
4-溴丁酸	165	1.40 eq	0.819 g	4.90
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.01 g	5.25
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	42.8 mg	0.350
二氯甲烷	-	-	12.0 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (1.20 g, 3.50 mmol) 溶于二氯甲烷(12.0 mL)，依次加入 4-溴丁酸 (819. mg, 4.90 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.01 g, 5.25 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (42.8 mg, 350 μmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (1.20 g，69.6%收率)。

步骤二：1-({4-[(2-羟基乙基)[4-({2-[(7-甲基辛酰)氧代]十二基}氧代)-4-氧亚基丁基]氨基]丁酰}氧代)十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：



化合物13

物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯	490	1.00 eq	200 mg	0.406
乙醇胺	61	0.48 eq	11.9 mg	0.195
碳酸钾	138	3.50 eq	196 mg	1.42
碘化钾	166	1.20 eq	81.0 mg	0.488
乙腈	-	-	2.00 mL	-
四氢呋喃	-	-	1.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(4-溴丁酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (200 mg, 406 μmol)溶于乙腈(2.00 mL)，依次加入乙醇胺 (11.9 mg, 195 μmol)，碳酸钾 (196 mg, 1.42 mmol)，碘化钾 (81.0 mg, 488 μmol)，四氢呋喃 (1.00 mL)，最后在氮气保护下 75 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({4-[(2-羟基乙基)[4-({2-[(7-甲基辛酰)氧代]十二基}氧代)-4-氧亚基丁基]氨基]丁酰}氧代)十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (84.0 mg，23.4%收率)。

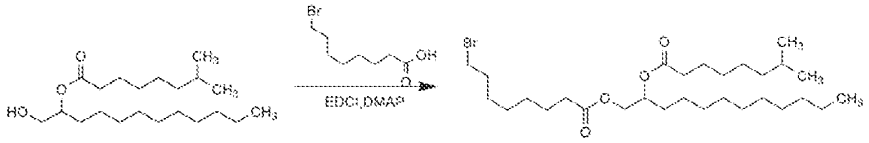
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ= 5.23 - 4.92 (m, 2H), 4.25 (dd, *J1* = 3.0, *J2*=11.8 Hz, 2H), 4.09 - 3.92 (m, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.71 - 2.43 (m, 6H), 2.40 - 2.25(m, 6H), 2.20 - 1.99 (m, 4H), 1.88 - 1.70 (m, 4H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.42 - 1.07 (m,38H), 1.04 - 0.79 (m, 30H) ppm.

LCMS: RT = 2.143, m/z 882.6 $[M+H]^+$.

制备例 50 制备化合物 14

步骤一：1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

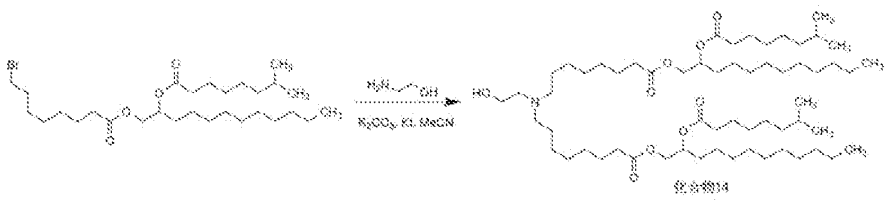
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯	342	1.00 eq	1.20 g	3.50
8-溴辛酸	222	1.40 eq	1.09 g	4.90
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	191	1.5 eq	1.01 g	5.25
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	42.8 mg	0.350
二氯甲烷	-	-	12.0 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (1.20 g, 3.50 mmol) 溶于二氯甲烷(12.0 mL)，依次加入 8-溴辛酸 (1.09 g, 4.90 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.01 g, 5.25 mmol)，4-二甲基氨基吡啶 (42.8 mg, 350 μmol)，最后在氮气保护下 25 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (1.87 g，97.4%收率)。

步骤二：1-({8-[(2-羟基乙基)[8-({2-[(7-甲基辛酰)氧代]十二基}氧代)-8-氧亚基辛基]氨基]辛酰}氧代)十二烷-2-基 7-甲基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯	490	1.00 eq	200 mg	0.365

乙醇胺	61	0.48 eq	10.7 mg	0.175
碳酸钾	138	3.50 eq	176 mg	1.28
碘化钾	166	1.20 eq	72.7 mg	0.438
乙腈	-	-	2.00 mL	-
四氢呋喃	-	-	1.00 mL	-

操作过程：

把 1-[(8-溴辛酰)氧代]十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (200 mg, 365 μmol)溶于乙腈(2.00 mL)，依次加入乙醇胺 (10.7 mg, 175 μmol)，碳酸钾 (176 mg, 1.28 mmol)，碘化钾 (72.7 mg, 438 μmol)，四氢呋喃 (1.00 mL)，最后在氮气保护下 75 ℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-({8-[(2-羟基乙基)[8-({2-[(7-甲基辛酰)氧代]十二基}氧代)-8-氧亚基辛基]氨基]辛酰}氧代)十二烷-2-基 7-甲基辛酯 (112 mg，30.8%收率)。

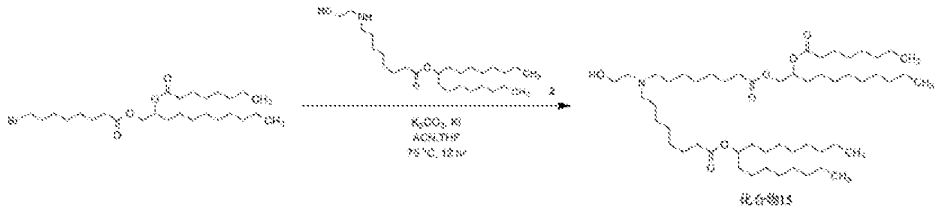
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.21 - 4.94 (m, 2H), 4.35 - 4.14 (m, 2H), 4.03(ddd, *J1* = 2.8, *J2* = 6.8, *J3* = 11.8 Hz, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.79 - 2.51 (m, 5H), 2.37 - 2.25 (m, 6H), 2.19- 1.97 (m, 5H), 1.66 - 1.57 (m, 9H), 1.39 - 1.05 (m, 51H), 1.03 - 0.80 (m, 30H) ppm.

LCMS: RT = 2.209, m/z 995.2 $[M+H]^+$.

制备例 51 制备化合物 15

步骤一：十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(8-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-8-氧亚基辛基)氨基]辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(辛酰氧代)十一烷基 8-溴辛酯	518	1.2 eq	50.0 mg	0.096
十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	441	1.0 eq	35.4 mg	0.08
碳酸钾	138	3.5 eq	38.7 mg	0.28
碘化钾	166	1.2 eq	15.9 mg	0.096
乙腈	-	-	0.3 mL	-
四氢呋喃	-	-	0.2mL	-

操作过程：

把 2-(辛酰氧代)十一烷基 8-溴辛酯(50.0 mg，0.096 mmol)溶于乙腈(0.3 mL)，依次加入十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯 (35.4 mg，0.08 mmol)，碳酸钾(38.7 mg，0.28 mmol)，碘化钾(15.9 mg，0.096 mmol)，四氢呋喃(0.2 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，

浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体十七烷-9-基 8-[(2-羟基乙基)(8-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-8-氧亚基辛基)氨基]辛酯(33 mg，46.2%收率)。

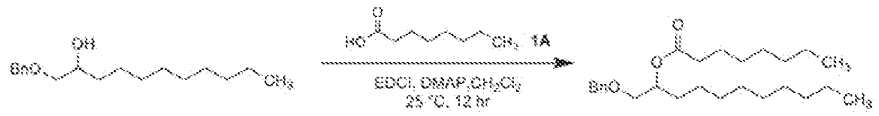
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.08 (dq, J_1 = 3.2, J_2 = 6.8 Hz, 1H), 4.87 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J_1 = 3.2, J_2 =12.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, J_1 = 6.8, J_2 =12.0 Hz, 1H), 3.58 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.65 (br t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.48 (m, 3H), 2.30 (q, J = 8.0 Hz, 6H), 1.63 (br d, J = 6.8 Hz, 10H), 1.53 - 1.42 (m, 9H), 1.37 - 1.19 (m, 57H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 12H).

LCMS: RT = 2.222, m/z 880.7 $[M+H]^+$.

制备例 52 制备化合物 16

步骤一：1-(苄氧基)十一烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

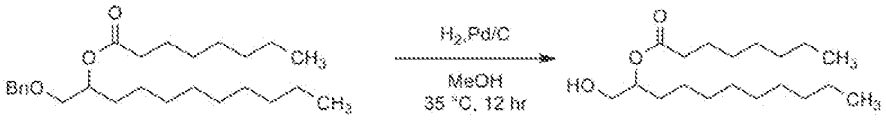
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十一烷-2-醇	278	1.0 eq	2.0 g	7.18
辛酸	144	1.2 eq	1.24 g	8.62
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	2.07 g	10.7
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	87.7 mg	0.718
二氯甲烷	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十一烷-2-醇(2.0 g，7.18 mmol)，辛酸(1.24 g，8.62 mmol)，溶于二氯甲烷(20 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.07 g，10.7 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(87.7 mg，0.718 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 1-(苄氧基)十一烷-2-基辛酯(1.56 g，53.6%收率)。

步骤二：1-羟基十一烷-2-基辛酯的合成

反应式：



物料配比：

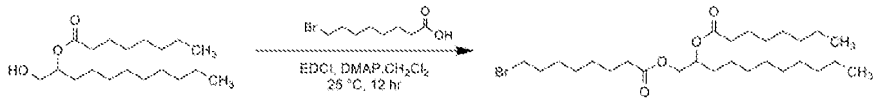
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-(苄氧基)十一烷-2-基辛酯	404	1.0 eq	1.56 g	3.86
钯碳	105.9	0.2 eq	820 mg	0.771
甲醇	-	-	20 mL	-

操作过程：

把 1-(苄氧基)十一烷-2-基辛酯(1.56 g，3.86 mmol)溶于甲醇(20 mL)，加入钯碳(820 mg, 0.771 mmol)，在氢气保护下 35℃，40 Psi 反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 1-羟基十一烷-2-基辛酯(600 mg，49.4%收率)。

步骤三：2-(辛酰氧代)十一烷基 8-溴辛酯的合成

反应式：



物料配比：

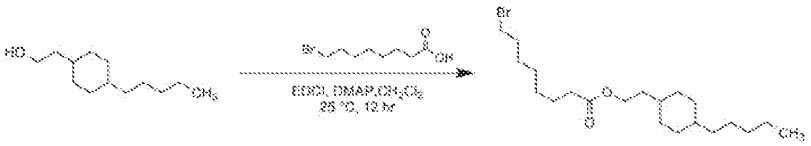
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
1-羟基十一烷-2-基辛酯	286	1.0 eq	600 mg	1.91
8-溴辛酸	222	1.2 eq	510 mg	2.29
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	192	1.5 eq	548 mg	2.86
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	23.3 mg	0.19
二氯甲烷	-	-	10 mL	-

操作过程：

把 1-羟基十一烷-2-基辛酯(600 mg，1.91 mmol)，8-溴辛酸(510 mg，2.29 mmol)，溶于二氯甲烷(10 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(548 mg，2.86 mmol)，4-二甲基氨基吡啶(23.3 mg，0.19 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，反应液浓缩。粗品经柱层析得到无色液体 2-(辛酰氧代)十一烷基 8-溴辛酯(846 mg，85.3%收率)。

步骤四：2-(4-戊基环己基)乙基 8-溴辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(4-戊基环己基)乙烷-1-醇	198	1.0 eq	1.0 g	5.04
8-溴辛酸	144	1.2 eq	1.35 g	6.05
1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐	222	1.5 eq	1.45 g	7.56
4-二甲基氨基吡啶	122	0.1 eq	61.5 mg	0.504
二氯甲烷	-	-	15 mL	-

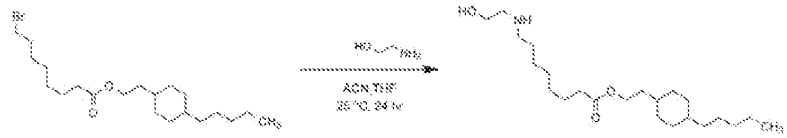
操作过程：

把 2-(4-戊基环己基)乙烷-1-醇(1.0 g，5.04 mmol)，8-溴辛酸(1.35 g，6.05 mmol)，溶于二氯甲烷(15 mL)，依次加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.45 g，1.45 g)，4-二甲基氨基吡啶(61.5 mg，0.504 mmol)，最后在氮气保护下 25℃反应 12 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品

经柱层析得到无色液体 2-(4-戊基环己基)乙基 8-溴辛酯(2.0 g，98.3%收率)。

步骤五：2-(4-戊基环己基)乙基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯的合成

反应式：



物料配比：

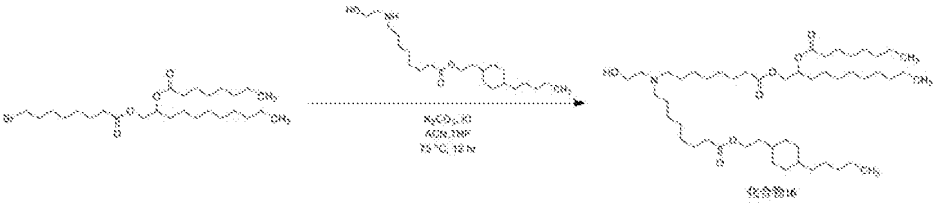
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(4-戊基环己基)乙基 8-溴辛酯	402	1.0 eq	2.00 g	4.96
乙醇胺	61	10.0 eq	3.03 g	49.5
乙腈	-	-	20 mL	-

操作过程：

把十一烷基 8-溴辛酯(2.00 g，4.96 mmol)溶于乙腈(20 mL)，将乙醇胺(3.03 g，49.5 mmol)加入反应液，在氮气保护下 25℃反应 24 小时， TLC 监测反应有新点生成，有机相浓缩。粗品经柱层析得到亮黄色液体 2-(4-戊基环己基)乙基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯(1.23 g，64.0%收率)。

步骤六：2-(4-戊基环己基)乙基 8-[(2-羟基乙基)(8-{[2-(辛酰氧代)十一烷基]氧代}-8-氧亚基辛基)氨基]辛酯的合成

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
2-(辛酰氧代)十一烷基 8-溴辛酯	518	1.2 eq	50.0 mg	0.096
2-(4-戊基环己基)乙基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯	383	1.0 eq	30.7 mg	0.08
碳酸钾	138	3.5 eq	38.7 mg	0.28
碘化钾	166	1.2 eq	15.9 mg	0.096
乙腈	-	-	0.3 mL	-
四氢呋喃	-	-	0.2 mL	-

操作过程：

把 2-(辛酰氧代)十一烷基 8-溴辛酯(50.0 mg，0.096 mmol)溶于乙腈(0.3 mL)，依次加入 2-(4-戊基环己基)乙基 8-[(2-羟基乙基)氨基]辛酯(30.7 mg，0.08 mmol)，碳酸钾(38.7 mg，0.28 mmol)，碘化钾(15.9 mg，0.096 mmol)，四氢呋喃(0.2 mL)，最后在氮气保护下 75℃反应 12 小时，TLC 监测反应结束，过滤，浓缩。通过柱层析纯化得到无色液体 2-(4-戊基环己基)乙基 8-[(2-羟基乙基)(8-{[2-(辛酰氧

代)十一烷基]氧代}-8-氧亚基辛基)氨基]辛酯(33 mg，50.0%收率)。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 5.10 (dq, J_1 = 4.0, J_2 =6.8 Hz, 1H), 4.24 (dd, J_1 = 3.6, J_2 = 12.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.05 (dd, J_1 = 6.8, J_2 =12.0 Hz, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 6H), 1.76 (br d, J = 10.8 Hz, 5H), 1.62 (br d, J = 6.0 Hz, 17H), 1.38 - 1.23 (m, 44H), 1.20 - 1.15 (m, 2H), 0.90 (br t, J = 6.8 Hz, 9H) ppm.

LCMS: RT = 2.103, m/z 822.7 $[M+H]^+$.

制备例 53 制备化合物 17

步骤 1：17-1 的制备

反应式：



物料配比：

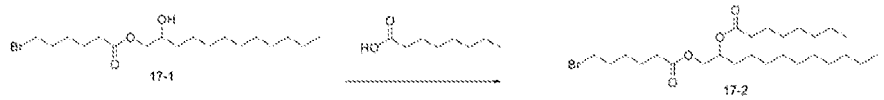
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
6-溴己酸	195	1 eq	19.5 g	100
1,2-环氧十二烷	184	1 eq	18.4 g	100
三氯化铁	162	0.05 eq	800 mg	5
吡啶	79	0.025 eq	200 mL	2.5

操作过程：

反应瓶中加入 6-溴己酸、1,2-环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，室温下反应 16h。产物 Rf 值为 0.4，TLC（PE:EA=4:1）。反应液用 200mL 的乙酸乙酯稀释，用 200mL 的饱和碳酸氢钠水溶液洗一次，再用 200mL 的饱和氯化钠水溶液洗一次，取有机相用无水硫酸镁干燥，过滤后浓缩后柱层析纯化后得到 18g 油状物。

步骤 2：17-2 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
17-1	379.38	1 eq	3.45 g	9.1
正辛酸	144.21	1 eq	1.3 g	9.1
EDCI	192	1.5 eq	2.7 g	13.7
DMAP	122	0.15 eq	200 mg	1.4
DCM	-	-	60 mL	-

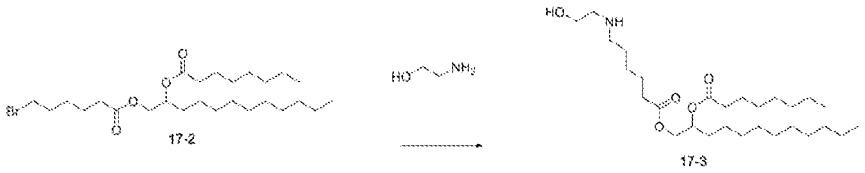
操作过程：

反应瓶中加入 17-1、正辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下搅拌反应 2h。产物 Rf 值为 0.6，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 100mL 的二氯甲烷稀释，用 100mL 的饱和碳酸氢钠水溶液洗一次，再

用 100mL 的饱和氯化钠水溶液洗一次，取有机相用无水硫酸镁干燥，过滤后浓缩后柱层析纯化后得到 4g 油状物。

步骤 3：17-3 的制备

反应式：



物料配比：

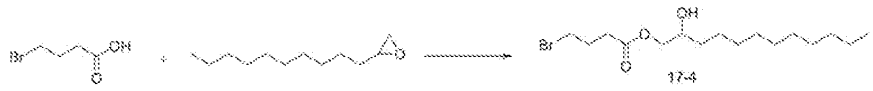
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
17-2	505.58	1 eq	4 g	7.9
乙醇胺	61	10 eq	4.8 g	79
乙腈	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 17-2、乙醇胺和乙腈，室温下反应 16h。产物 rR 值为 0.3，TLC（DCM:MeOH=10:1）。反应液加 100mL 的乙酸乙酯稀释，再用 100mL 的水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.8g 油状物。

步骤 4：17-4 的制备

反应式：



物料配比：

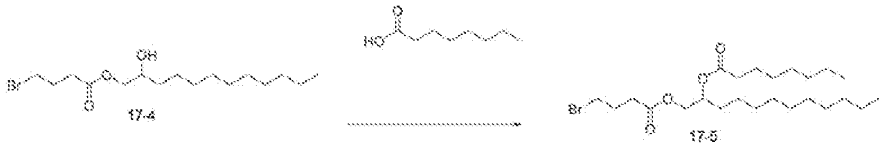
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
4-溴丁酸	167	1 eq	6.68 g	40
1,2-环氧十二烷	184	1 eq	7.36 g	40
三氯化铁	162	0.05 eq	324 mg	2
吡啶	79	0.05 eq	158 mg	2

操作过程：

反应瓶中加入 4-溴丁酸、1,2-环氧十二烷、三氯化铁和吡啶，室温下反应 16h。产物 Rf 值为 0.4，TLC（PE:EA=4:1）。反应液浓缩后柱层析纯化后得到 8g 油状物。

步骤 5：17-5 的制备

反应式：



物料配比：

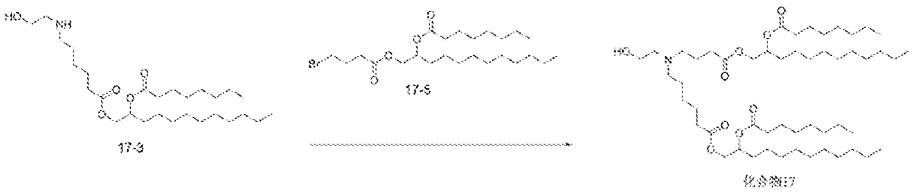
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
17-4	351.33	1 eq	8 g	22.8
辛酸	144.21	1.1 eq	3.6 g	25
EDCI	155	1.5 eq	5.3 g	34
DMAP	122	0.15 eq	420 mg	3.4
DCM	-	-	150 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 17-4、辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2h。产物 Rf 值为 0.6，TLC（PE:EA=10:1）。反应液浓缩后柱层析纯化后得到 7.5g 油状物。

步骤 6：化合物 17 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
17-3	485.75	1 eq	2.4 g	5
17-5	477.52	1.2 eq	2.9 g	6
碳酸钾	138	1.5 eq	1 g	7.5
碘化钾	166	0.5 eq	420 mg	2.5
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 17-3、17-5、K_2CO_3、KI 和乙腈，加热至 65℃搅拌反应 16h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 100mL 的乙酸乙酯稀释，用 100mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2g 无色油状物。

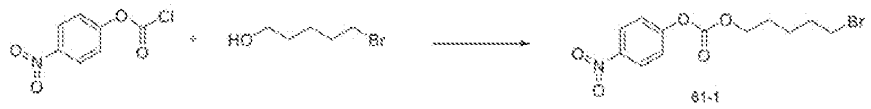
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.08 (qd, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 2H), 4.22 (ddd, *J* = 11.9, 5.6, 3.4 Hz, 2H), 4.02 (ddd, *J* = 11.8, 6.8, 2.1 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.47 (dt, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 4H), 2.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 8H), 1.76 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 12H), 1.44 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 48H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 12H).

MS (ES+) *m/z*)：882.7(M)$^+$.

制备例 54 制备化合物 61

步骤 1：61-1 的制备

反应式：



物料配比：

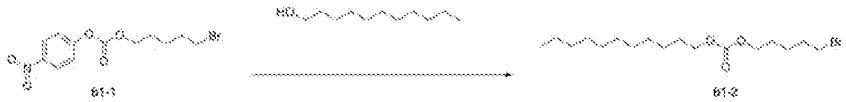
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
5-溴戊醇	167	1 eq	3.34 g	20
对硝基苯基氯甲酸酯	201	1.2 eq	4.8 g	24
吡啶	79	1.5 eq	2.4 g	30
DCM	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 5-溴戊醇、对硝基苯基氯甲酸酯、吡啶和 DCM，室温下反应 16 h。TLC（PE:EA=4:1），产物 Rf 值为 0.6。柱层析纯化后得到 5.3 g 无色油状物。

步骤 2：61-2 的制备

反应式：



物料配比：

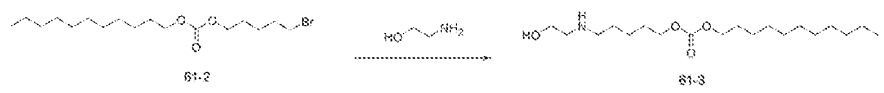
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
61-1	332	1 eq	3.32 g	10
十一醇	172	4 eq	6.88 g	40
吡啶	79	1.2 eq	950 mg	12
DMAP	122	0.2 eq	250 mg	2
DCM	-	-	60 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 61-1、十一醇、吡啶、DMAP 和 DCM，室温下反应 16 h。TLC（PE:EA=10:1），产物 Rf 值为 0.6。柱层析纯化后得到 2.8 g 无色油状物。

步骤 3：61-3 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
61-2	365	1 eq	2.8 g	7.67
乙醇胺	61	10 eq	4.7 g	77
乙腈	-	-	60 mL	-

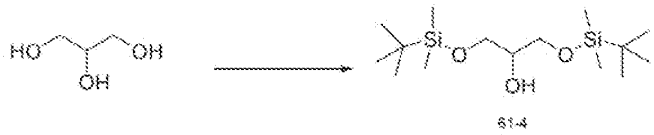
操作过程：

反应瓶中加入 61-2、乙醇胺和乙腈，室温下反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为

0.3。柱层析纯化后得到 1.8 g 无色油状物。

步骤 4：61-4 的制备

反应式：



61-4

物料配比：

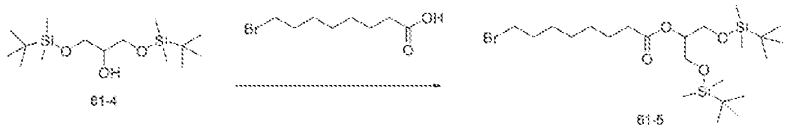
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
甘油	92	1 eq	9.2 g	100
咪唑	68	2.5 eq	17 g	250
叔丁基二甲基氯硅烷	150.72	2.1 eq	31.7 g	210
四氢呋喃	-	-	200 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入甘油、咪唑、和四氢呋喃，降温至 0-5℃，滴加叔丁基二甲基氯硅烷的四氢呋喃溶液，室温搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=10:1）产物 Rf 值为 0.3。反应液加入 500 mL 水，随后用 500 mL 的乙酸乙酯萃取，取有机相干燥后浓缩，柱层析纯化后得 28 g 无色油状物。

步骤 5：61-5 的制备

反应式：



61-4 61-5

物料配比：

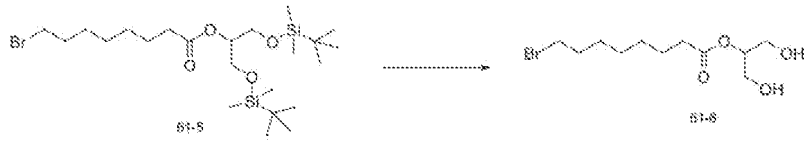
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
61-4	320.62	1 eq	12.8 g	40
8-溴辛酸	223.11	1.1 eq	9.8 g	44
EDCI	192	2 eq	15.4 g	80
DMAP	122	0.2 eq	1 g	8
二氯甲烷	-	-	200 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 61-4、8-溴辛酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温下反应 2 h。产物 Rf 值为 0.6，TLC（PE:EA=10:1）。反应液用 200 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 13.2 g 无色油状物。

步骤 6：61-6 的制备

反应式：



物料配比：

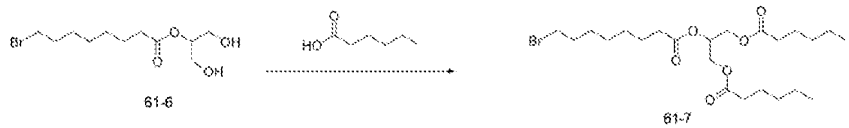
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
61-5	525.72	1 eq	13.2 g	25
1M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液	-	3 eq	75 mL	75
四氢呋喃	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 61-5 和四氢呋喃，然后加入 1M 的四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液，室温下搅拌反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 400 mL 的水和 400 mL 的乙酸乙酯萃取，取有机相干燥后浓缩，柱层析纯化后得到 6.5 g 无色油状物。

步骤 7：61-7 的制备

反应式：



物料配比：

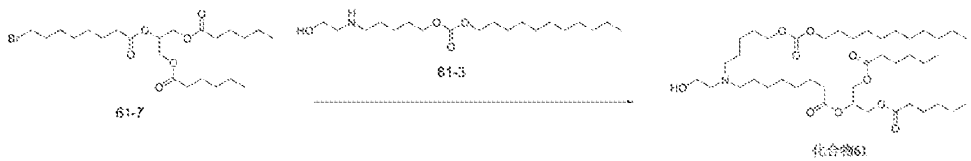
物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol
61-6	297.19	1 eq	6 g	20
己酸	116	2.2 eq	5.1 g	44
EDCI	192	3 eq	11.5 g	60
DMAP	122	0.2 eq	488 mg	4
DCM	-	-	100 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 61-6、己酸、EDCI、DMAP 和 DCM，室温搅拌反应 16 h。TLC（PE:EA=20:1）产物 Rf 值为 0.6。反应液用 100 mL 的水洗 1 次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 8.2 g 无色油状物。

步骤 8：化合物 61 的制备

反应式：



物料配比：

物料名称	分子量	投料比	投料量	mmol

61-3	345	1 eq	1.8 g	5.2
61-7	493	1.2 eq	3 g	6.3
碳酸钾	138	1.5 eq	1.1 g	7.8
碘化钾	166	0.5 eq	430 mg	2.6
乙腈	-	-	50 mL	-

操作过程：

反应瓶中加入 61-3、61-7、碳酸钾、碘化钾和乙腈，65℃下反应 16 h。TLC（DCM:MeOH=10:1）产物 Rf 值为 0.5。反应液加 100 mL 的乙酸乙酯稀释，再用 100 mL 的水洗一次，取有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，柱层析纯化后得到 2.5 g 油状物。

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.29 – 5.23 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.9, 4.3 Hz, 2H), 4.17 – 4.08 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.31 (td, *J* = 7.6, 2.6 Hz, 6H), 1.74 – 1.44 (m, 14H), 1.40 – 1.23 (m, 32H), 0.88 (q, *J* = 6.8 Hz, 9H).

MS (ES+) *m/z*)：758.6$(M+H)^+$.

实施例 1 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

用于验证由本申请公开的可电离脂质化合物制得的脂质纳米粒（Lipid Nanoparticle，LNP）制剂是否能有效包载 mRNA 并维持 mRNA 的结构完整。将制得的可电离脂质化合物、二硬脂酰基磷脂酰胆碱（DSPC，购自日本精化株式会社，货号：S01005）、胆固醇（购自日本精化株式会社，货号：O01001）和二肉豆蔻酰甘油-聚乙二醇 2000（DMG-PEG2000，购自国邦药业，货号：O02005）分别溶于乙醇（厂家：南京化学试剂股份有限公司，纯度 99.6%）溶液，继而依据一定的摩尔比混合，制得混合脂质的乙醇溶液，其中脂质总浓度为 12.5 mM（本申请出现的计量单位"M"是指 mol/L）。将萤火虫荧光素酶（Fluc）mRNA 在 pH 为 5.0 的 25 mM 的醋酸钠缓冲液中稀释得到 mRNA 溶液。通过使用微流控装置，控制流速为 12 mL/min，控制混合脂质的乙醇溶液与前述步骤制得的 mRNA 溶液的体积比为 1：3，按可电离脂质与 mRNA 的氮磷比为 3~15：1 制备脂质纳米颗粒。经 20 mM 的 Tris 醋酸中透析 12 至 24 小时除去乙醇。最后，LNP 溶液通过孔径为 0.22 μm 的无菌过滤器（厂家：Millex，货号：SLGPR33RB）过滤，并经超滤浓缩（厂家：Amicon-Ultra，截留分子量：10 kDa）得到由本申请所述的可电离脂质与 DSPC、胆固醇及 DMG-PEG2000 包封 Fluc mRNA 得到的 LNP 制剂。使用动态光散射法，通过 Malvern Zetasizer Ultra 仪器（厂家：马尔文）测定各 LNP 制剂的粒径大小及多分散指数（Polymer dispersity index，PDI）；使用 Quant-it Ribogreen RNA 定量测定试剂盒（厂家：ThermoFisher Scientific，货号：R11490）测定 LNP 的包封率。

表 1

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
SM102	SM102：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	73.57	0.102	94.0

化合物 2	化合物 2：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	61.55	0.073	98.1
化合物 3	化合物 3：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	69.72	0.090	96.9
化合物 6	化合物 6：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	70.08	0.097	97.7

在本领域中，PDI 小于 0.3，则说明该 LNP 制剂中纳米颗粒大小相对均匀；包封率用来说明 LNP 是否能有效包载 mRNA，包封率高于 70%，则说明该 LNP 可有效包载 mRNA。由本申请制备的 LNP 粒径保持在 60~100 nm，PDI 均小于 0.2，包封率均高于 90%。

实施例 2 LNP 制剂的动物体内研究

在该实施例中，按 5 μg/只的剂量将实施例 1 制备的 LNP 通过尾静脉注射或下肢肌肉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠（维通利华）体内（n=3，即每组采用 3 只小鼠进行注射和测试，所呈现的数据结果为各组的测定均值），并在给药后特定的时间节点（本实施例中为第 4 小时、第 24 小时、第 48 小时）腹腔注射 D-荧光素钾盐，然后经 IVIS Spectrum 小动物活体成像仪（厂家：PerkinElmer）检测发光情况，统计小鼠活体表达部位（例如肝脏、下肢给药等部位）的总发光强度，发光强度越高则代表荧光素酶表达越高，即相应的 LNP 制剂在小鼠体内表达越好。该总发光强度是通过生物发光成像测量，在腹腔内注射 D-荧光素钾盐的 6 至 15 分钟（min）后，发光部位的发光强度数据。通过 Living Image 软件（厂家：PerkinElmer）统计活体表达区域的总发光强度。通常情况下，未进行给药处理的小鼠经活体成像仪检测总发光强度的读数数量级为 10^5。

参考上述的小鼠体内实验方法，对实施例 1 中的 LNP 制剂按 5 μg/只的剂量通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄雌性 Balb/C 小鼠体内，统计肝脏区域的总发光强度，测试结果见图 1 和表 2。该实施例测试的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达，AUC 范围在 10^9~10^{12}，说明制备例所述的可电离脂质对应的 LNP 制剂均可有效递送 mRNA 至体内并表达。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 2 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 2	9.30E+11
化合物 3	3.00E+12
化合物 6	4.93E+12

同样地，按 5 μg/只的剂量将实施例 1 制备的 LNP 制剂通过肌肉注射（小腿右下肢）到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，统计该给药方式下肝脏区域和给药肌肉部位各自的总发光强度并计算对应的 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC），测试结果见图 2、图 3 和表 3。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 3 肝脏区域和给药部位 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	给药局部 AUC（p/s×小时）	肝脏 AUC（p/s×小时）

化合物 2	1.08E+11	2.74E+10
化合物 3	1.33E+11	1.08E+11
化合物 6	2.72E+11	2.88E+11

实施例 3 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 8、化合物 9 作为可电离脂质，按照表 4 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 4 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 60-110 nm 之间，PDI 均小于 0.2，包封率均高于 90%。

表 4

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
化合物 8	化合物 8：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	89.89	0.118	95.0
化合物 9	化合物：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	107.37	0.166	92.9

实施例 4

LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 3 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度，测试结果见图 4 和表 5。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 5 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 8	1.98E+12
化合物 9	1.50E+12

同样地，按 5 μg/只的剂量将实施例 3 制备的 LNP 制剂通过肌肉注射（小腿右下肢）到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，统计该给药方式下肝脏区域和给药肌肉部位各自的总发光强度并计算对应的 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC），测试结果见图 5、图 6 和表 6。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 6 肝脏区域和给药部位 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	给药局部 AUC（p/s×小时）	肝脏 AUC（p/s×小时）
化合物 8	1.30E+11	4.22E+10
化合物 9	1.12E+11	3.45E+10

实施例 5 雾化稳定性测试

将实施例 1 和实施例 3 制备的 LNP 制剂通过气雾针（上海玉研科学仪器有限公司）进行雾化发生（相同的组名代表制剂的摩尔百分含量和氮磷比与实施例 1、3 相同），检测雾化前后样品的理化特征，结果见表 7。可见，各样品雾化后均可见粒径增加、PDI 增加, 包封率降低。本领域通常认为，采用本申请所述的测定方法，雾化后制剂稳定性较优标准为：PDI＜0.3、包封率＞85%，化合物 3、化合物 6、化合物 8、化合物 9 雾化后的制剂稳定性较优，有望在提高其开发为气雾剂时的稳定性及药效。

表 7

组别	成品特征		
	粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
SM102 雾化前	68.40	0.035	96.4
SM102 雾化后	86.79	0.267	82.9
化合物 2 雾化前	61.55	0.073	98.1
化合物 2 雾化后	90.97	0.380	89.9
化合物 3 雾化前	69.72	0.090	96.9
化合物 3 雾化后	83.79	0.255	87.5
化合物 6 雾化前	70.08	0.097	97.7
化合物 6 雾化后	86.59	0.252	86.2
化合物 8 雾化前	89.89	0.118	95.0
化合物 8 雾化后	102.97	0.225	85.4
化合物 9 雾化前	107.37	0.166	92.9
化合物 9 雾化后	119.10	0.275	85.6

实施例 6 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 5、化合物 28 作为可电离脂质，按照表 8 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 8 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~100 nm 之间，PDI 均小于 0.2，包封率均高于 90%。

表 8

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
化合物 5	化合物 5：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	59.75	0.084	95.2
化合物 28	化合物 28：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	57.29	0.077	94.6

实施例 7 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 6 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 7 和表 9，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。整体表达趋势上，化合物 5、化合物 28 都略优于 SM102。

表 9 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
SM102	2.73E+12
化合物 5	4.00E+12
化合物 28	3.81E+12

同样地，按 5 μg/只的剂量将实施例 6 制备的 LNP 制剂通过肌肉注射（小腿右下肢）到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，统计该给药方式下肝脏区域和给药肌肉部位各自的总发光强度并计算对应的 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC），测试结果见图 8、图 9 和表 10。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 10 肝脏区域和给药部位 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	给药局部 AUC（p/s×小时）	肝脏 AUC（p/s×小时）
化合物 5	1.60E+11	1.35E+11
化合物 28	1.47E+11	1.07E+11

实施例 8 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 23~27、化合物 29、化合物 34 作为可电离脂质，按照表 11 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 11 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 60~100 nm 之间，PDI 均小于 0.3，包封率均高于 90%。

表 11

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成晶特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
SM102	SM102：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	73.57	0.102	94.0
化合物 23	化合物 23：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	76.39	0.110	97.4
化合物 24	化合物 24：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	69.38	0.134	97.6
化合物 25	化合物 25：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	75.20	0.072	96.7
化合物 26	化合物 26：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	72.67	0.099	97.3
化合物 27	化合物 27：DSPC：胆固醇：	6:1	97.55	0.269	96.7

	DMG-PEG=50：10：38.5：1.5				
化合物 29	化合物 29：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	63.76	0.082	97.2
化合物 34	化合物 34：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	64.17	0.062	97.6

实施例 9 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 8 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度，测试结果见图 10 和表 12。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 12 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 23	4.22E+12
化合物 24	5.37E+12
化合物 25	3.02E+12
化合物 26	7.92E+12
化合物 29	5.12E+12
化合物 34	4.43E+12

同样地，按 5 μg/只的剂量将实施例 8 制备的 LNP 制剂通过肌肉注射（小腿右下肢）到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，统计该给药方式下肝脏区域和给药肌肉部位各自的总发光强度并计算对应的 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC），测试结果见图 11、图 12 和表 13。可见，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。整体表达趋势上，化合物 23~26、化合物 29、化合物 34 都略优于 SM102，化合物 27 的给药局部优于 SM102。

表 13 肝脏区域和给药部位 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	给药局部 AUC（p/s×小时）	肝脏 AUC（p/s×小时）
SM102	1.45E+11	7.20E+10
化合物 23	3.74E+11	2.08E+11
化合物 24	3.07E+11	1.62E+11
化合物 25	3.41E+11	8.68E+10
化合物 26	3.59E+11	1.07E+11
化合物 27	2.02E+11	2.82E+10
化合物 29	2.70E+11	8.88E+10
化合物 34	2.27E+11	1.44E+11

实施例 10 雾化稳定性测试

将实施例 6 和实施例 8 制备的 LNP 制剂通过气雾针（上海玉研科学仪器有限公司）进行雾化发生（相同的组名代表制剂的摩尔百分含量和氮磷比与实施例 6、8 相同），检测雾化前后样品的理化特

征，结果见表 14。

表 14

组别	成品特征		
	粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
SM102 雾化前	69.57	0.085	94.4
SM102 雾化后	95.45	0.316	78.8
化合物 5 雾化前	59.75	0.084	95.2
化合物 5 雾化后	99.47	0.402	77.7
化合物 23 雾化前	76.39	0.110	97.4
化合物 23 雾化后	100.95	0.281	83.7
化合物 24 雾化前	69.38	0.134	97.6
化合物 24 雾化后	95.91	0.339	79.7
化合物 25 雾化前	75.20	0.072	96.7
化合物 25 雾化后	92.04	0.242	85.4
化合物 26 雾化前	72.67	0.099	97.3
化合物 26 雾化后	104.50	0.329	75.3
化合物 27 雾化前	97.55	0.269	96.7
化合物 27 雾化后	97.76	0.374	79.2
化合物 28 雾化前	57.29	0.077	94.6
化合物 28 雾化后	98.79	0.417	78.0
化合物 29 雾化前	63.76	0.082	97.2
化合物 29 雾化后	90.93	0.351	81.3
化合物 34 雾化前	64.17	0.062	97.6
化合物 34 雾化后	87.61	0.308	83.2

可见，各样品雾化后均可见粒径增加、PDI 增加，包封率降低。本领域通常认为，采用本申请所述的测定方法，雾化后制剂稳定性较优标准为：PDI＜0.3、包封率＞85%，化合物 25 雾化后的制剂稳定性较优，有望在提高其开发为气雾剂时的稳定性及药效。

实施例 11 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 4 作为可电离脂质，按照表 15 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 15 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 60~70 nm 之间，PDI 均小于 0.1，包封率高于 90%。

表 15

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）

化合物 4	化合物 4：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	63.36	0.065	95.8

实施例 12 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 11 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见表 16，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 16 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 4	3.56E+12

实施例 13 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 1、化合物 7、化合物 21、化合物 32、化合物 48、化合物 55 和化合物 57 作为可电离脂质，按照表 17 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 17 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~80 nm 之间，PDI 均小于 0.15，包封率均高于 90%。

表 17

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
化合物 1	化合物 1：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	56.53	0.074	95.0
化合物 7	化合物 7：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	71.25	0.062	96.0
化合物 21	化合物 21：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	57.66	0.106	96.6
化合物 32	化合物 32：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	60.92	0.089	94.3
化合物 48	化合物 48：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	55.68	0.108	96.6
化合物 55	化合物 55：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	56.19	0.090	96.0
化合物 57	化合物 57：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	55.52	0.078	95.9

实施例 14 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 13 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 13 和表 18，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 18 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 1	1.96E+12
化合物 7	2.01E+12
化合物 21	9.44E+11
化合物 32	2.37E+12
化合物 48	2.50E+12
化合物 55	1.16E+12
化合物 57	1.93E+12

实施例 15 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 2、化合物 3 和化合物 6 作为可电离脂质，按照表 19 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 VZV mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 19 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 60~80 nm 之间，PDI 均小于 0.1，包封率均高于 90%。

表 19

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
化合物 2	化合物 2：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	67.96	0.085	98.3
化合物 3	化合物 3：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	69.51	0.063	95.4
化合物 6	化合 6：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	79.13	0.084	96.8

实施例 16 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 60 μg/只的剂量将实施例 15 制得的 VZV-LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 BABL/c 小鼠体内，在注射后 3 小时采集小鼠全血。4℃、2000 g 离心 10 min 从全血中分离出血清，于-80℃保存以用于分析。按照制造商说明书，使用 Glycoprotein E (VZV) Standard（百普赛斯，货号 RAS102-C02）、Biotin-Anti-Glycoprotein E (VZV) Antibody（百普赛斯，货号 RAS102-C03）进行酶联免疫吸附测定（ELISA）分析，测得 VZV 抗原浓度，测试结果见图 14 和表 20（血清中 VZV 抗原浓度（n=5），通过 ANOVA 进行统计学分析，**** $p<0.0001$，***** $p<0.0001$，与安慰剂组比较）。与安慰剂组动物相比，SM102、化合物 2、化合物 3、化合物 6 组动物的 VZV 抗原浓度都有显著的增加，且化合物 6 组的 VZV 抗原浓度较优于 SM102 组。

表 20 静脉药后 3 小时 BABL/c 小鼠血清中 VZV 抗原含量

组别	血清抗原含量（ng/mL）

Placebo	0.08
SM102	189.23
化合物 2	33.31
化合物 3	170.05
化合物 6	245.49

实施例 17 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 11、化合物 19~20、化合物 22、化合物 30~31、化合物 52、化合物 58 和化合物 60 作为可电离脂质，按照表 21 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 21 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~100 nm 之间，PDI 均小于 0.2，包封率均高于 90%。

表 21

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
SM102	SM102：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	82.88	0.174	95.9
化合物 11	化合物 11：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	60.56	0.088	94.8
化合物 19	化合物 19：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	73.84	0.083	94.0
化合物 20	化合物 20：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	65.61	0.075	91.8
化合物 22	化合物 22：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	58.72	0.101	95.4
化合物 30	化合物 30：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	69.39	0.095	96.4
化合物 31	化合物 31：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	75.09	0.126	97.3
化合物 52	化合物 52：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	76.88	0.112	93.8
化合物 58	化合物 58：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	65.99	0.075	95.6
化合物 60	化合物 60：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	97.60	0.117	93.0

实施例 18 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 22 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 15 和表 22，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 22 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 11	2.48E+12
化合物 19	6.27E+12
化合物 20	4.37E+12
化合物 22	2.68E+12
化合物 30	1.33E+12
化合物 31	1.07E+12
化合物 52	5.25E+12
化合物 58	2.89E+12
化合物 60	1.43E+12

实施例 19 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 33、化合物 35、化合物 36、化合物 37、化合物 47、化合物 49、化合物 50、化合物 62~68 作为可电离脂质，按照表 23 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 23 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~115 nm 之间，PDI 均小于 0.20，包封率均高于 90%。

表 23

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
化合物 33	化合物 33：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	60.98	0.044	96.7
化合物 35	化合物 35：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	57.47	0.100	97.3
化合物 36	化合物 36：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	51.68	0.109	93.7
化合物 37	化合物 37：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	65.48	0.123	95.8
化合物 47	化合物 47：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	70.92	0.117	93.1
化合物 49	化合物 49：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	62.38	0.089	95.1
化合物 50	化合物 50：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	84.28	0.158	93.7
化合物 62	化合物 62：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	112.10	0.196	90.2
化合物 63	化合物 63：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	58.70	0.067	96.6
化合物 64	化合物 64：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	60.53	0.102	96.0
化合物 65	化合物 65：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	67.48	0.072	95.9

化合物 66	化合物 66：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	51.48	0.064	95.6
化合物 67	化合物 67：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	57.18	0.067	39.1
化合物 68	化合物 68：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	65.79	0.101	94.4

实施例 20 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 19 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 16 和表 24，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 24 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 33	4.39E+12
化合物 35	1.56E+12
化合物 36	2.87E+10
化合物 37	1.88E+12
化合物 47	1.25E+12
化合物 49	2.63E+12
化合物 50	1.05E+12
化合物 62	1.82E+11
化合物 63	3.81E+12
化合物 64	2.97E+12
化合物 65	3.92E+12
化合物 66	2.32E+12
化合物 67	4.02E+12
化合物 68	9.62E+11

实施例 21 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 6 作为可电离脂质，按照表 21 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 25 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~100 nm 之间，PDI 均小于 0.3，包封率均高于 90%。

表 25

组别	化合物 6：DSPC：胆固醇：DMG-PEG [制剂组分的摩尔百分含量（%）]	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
LNP1	35：10：53.5：1.5	6:1	83.66	0.246	94.2

LNP2	40：10：48.5：1.5	6:1	64.73	0.132	93.5
LNP3	45：10：43.5：1.5	6:1	65.84	0.095	95.3
LNP4	50：10：38.5：1.5	6:1	68.45	0.072	95.6
LNP5	55：10：33.5：1.5	6:1	77.16	0.049	95.1
LNP6	60：10：28.5：1.5	6:1	89.98	0.029	95.1
LNP7	50：0：48.5：1.5	6:1	96.87	0.074	97.1
LNP8	50：5：43.5：1.5	6:1	77.45	0.094	96.8
LNP9	50：15：33.5：1.5	6:1	66.49	0.078	95.1
LNP10	50：20：28.5：1.5	6:1	67.76	0.092	94.6
LNP11	50：10：39.5：0.5	6:1	93.29	0.087	94.7
LNP12	50：10：39.0：1.0	6:1	77.10	0.086	95.2
LNP13	50：10：38.0：2.0	6:1	64.95	0.069	96.0
LNP14	50：10：37.0：3.0	6:1	58.39	0.058	97.1

实施例 22 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 21 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 17 和表 26，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 26 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
LNP1	1.27E+12
LNP2	2.26E+12
LNP3	2.80E+12
LNP4	4.45E+12
LNP5	3.59E+12
LNP6	2.17E+12
LNP7	8.26E+12
LNP8	7.62E+12
LNP9	1.23E+12
LNP10	3.08E+11
LNP11	4.61E+12
LNP12	5.13E+12
LNP13	2.08E+12
LNP14	6.88E+11

实施例 23 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 6 作为可电离脂质，按照表 26 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透

析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 27 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~70 nm 之间，PDI 均小于 0.10，包封率均高于 95%。

表 27

组别	化合物 6：DSPC：胆固醇：DMG-PEG [制剂组分的摩尔百分含量（%）]	氮磷比	成品特征		
			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
NP3	50：10：38.5：1.5	3:1	69.45	0.034	97.0
NP4	50：10：38.5：1.5	4:1	63.31	0.056	96.8
NP5	50：10：38.5：1.5	5:1	59.09	0.047	97.2
NP6	50：10：38.5：1.5	6:1	58.83	0.050	97.2
NP7	50：10：38.5：1.5	7:1	58.22	0.049	97.2
NP8	50：10：38.5：1.5	8:1	60.97	0.037	96.9
NP9	50：10：38.5：1.5	9:1	56.96	0.038	96.0

实施例 24 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 23 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 18 和表 28，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 28 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
NP3	2.82E+12
NP4	3.41E+12
NP5	4.30E+12
NP6	4.90E+12
NP7	5.20E+12
NP8	6.35E+12
NP9	5.95E+12

实施例 25 脂质纳米颗粒（LNP）的制备和检测

该实施例选取化合物 10、化合物 12~17 和化合物 61 作为可电离脂质，按照表 28 中的摩尔比及氮磷比，参考实施例 1 的方式制备 LNP 制剂（包载 Fluc mRNA）。该实施例的 mRNA 稀释于 25 mM、pH 为 5.0 的醋酸钠溶液，透析时采用 20 mM、pH 为 7.5 的 Tris-醋酸溶液。测定该实施例中所有 LNP 制剂的粒径、PDI 及包封率。由表 29 可知，该实施例制备的 LNP 制剂粒径介于 50~140 nm 之间，PDI 均小于 0.3，包封率均高于 90%。

表 29

组别	制剂组分的摩尔百分含量（%）	氮磷比	成品特征

			粒径（nm）	多分散指数（PDI）	包封率（%）
化合物 10	化合物 10：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	69.23	0.214	97.1
化合物 12	化合物 12：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	59.78	0.101	97.1
化合物 13	化合物 13：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	55.71	0.131	94.9
化合物 14	化合物 14：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	60.83	0.148	96.0
化合物 15	化合物 15：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	56.85	0.119	96.2
化合物 16	化合物 16：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	69.31	0.094	96.8
化合物 17	化合物 17：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	62.09	0.074	97.8
化合物 61	化合物 61：DSPC：胆固醇：DMG-PEG=50：10：38.5：1.5	6:1	134.03	0.149	90.1

实施例 26 LNP 制剂的动物体内研究

参考实施例 2 的小鼠体内试验方法，按 5 μg/只的剂量将实施例 25 制得的 LNP 试剂通过尾静脉注射到 6 至 8 周龄的雌性 Balb/C 小鼠体内，并统计小鼠活体肝脏部位总发光强度。测试结果见图 19 和表 30，该实施例制备的 LNP 制剂在小鼠体内均有较强表达。

表 30 肝脏区域 4~48 h 表达动力学曲线下面积（AUC）

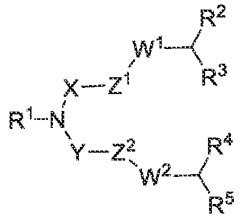
组别	肝脏 AUC（p/s*小时）
化合物 10	1.86E+11
化合物 12	2.35E+12
化合物 13	5.53E+10
化合物 14	1.75E+12
化合物 15	8.35E+11
化合物 16	1.50E+12
化合物 17	1.19E+12
化合物 61	2.90E+10

。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

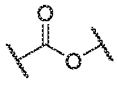
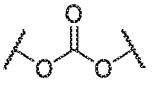
1. 一种化合物 I 或其药学上可接受的盐，



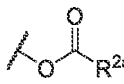
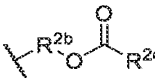
I

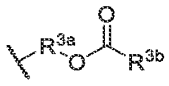
其中，R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

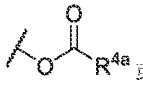
X 和 Y 独立地为 C_{1-12} 亚烷基；

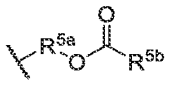
Z^1 和 Z^2 独立地为  或 ；

W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

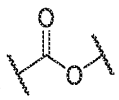
R^2 为  或 ，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；R^{2b} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{2c} 为 C_{1-15} 烷基；

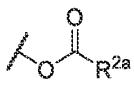
R^3 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{3a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{1-15} 烷基；

R^4 为 H、C_{1-15} 烷基、或-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{4aa}；R^{4aa} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^5 为 C_{1-15} 烷基或 ，R^{5a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{5b} 为 C_{1-15} 烷基。

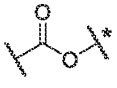
2. 如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足如下任一方案：

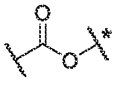
方案（1）Z^1 和 Z^2 独立地为 ；

R^2 为，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基、C_{1-15} 烯基或-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

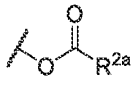
方案（2）R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

X 和 Y 独立地为 C_{1-12} 亚烷基；

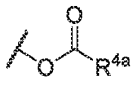
Z^1 为，*表示与 W^1 连接；

Z^2 为，*表示与 W^2 连接；

W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 为，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

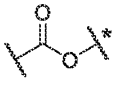
R^3 为 C_{1-15} 烷基；

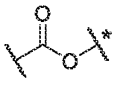
R^4 为 C_{1-15} 烷基或；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

R^5 为 C_{1-15} 烷基；

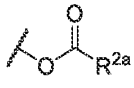
方案（3）R^1 为被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

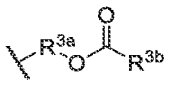
X 和 Y 独立地为 C_{1-12} 亚烷基；

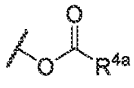
Z^1 为，*表示与 W^1 连接；

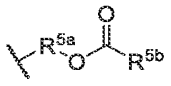
Z^2 为，*表示与 W^2 连接；

W^1 和 W^2 独立地为化学键或 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 为，R^{2a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

R^3 为 C_{1-15} 烷基或，R^{3a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{1-15} 烷基；

R^4 为 C_{1-15} 烷基或  ；R^{4a} 为 C_{1-15} 烷基或 C_{1-15} 烯基；

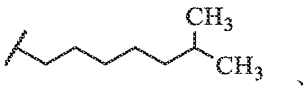
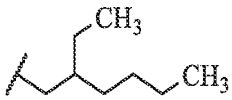
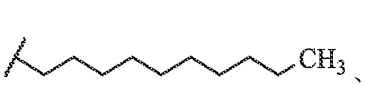
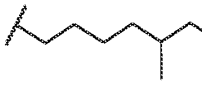
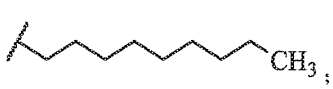
R^5 为 C_{1-15} 烷基或  ，R^{5a} 为 C_{1-6} 亚烷基，R^{5b} 为 C_{1-15} 烷基。

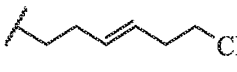
3. 如权利要求 2 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

（1）R^1、R^{2aa} 和 R^{4aa} 中，所述被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基中的“C_{1-6} 烷基”各自独立地为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基或正丁基；

（2）X、Y、R^{2a} 和 R^{4a} 中，所述 C_{1-12} 亚烷基、-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}、-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{4aa} 中的“C_{1-12} 亚烷基”各自独立地为 C_{3-7} 亚烷基，例如  、 、 、 或  ；

（3）W^1、W^2、R^{3a} 和 R^{5a} 中，所述 C_{1-6} 亚烷基各自独立地为亚甲基、-CH_2CH_2-、  、 、 或  ；

（4）R^{2a}、R^3、R^{3b}、R^4、R^{4a}、R^5 和 R^{5b} 中，所述 C_{1-15} 烷基、-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基中的“C_{1-15} 烷基”独立地为 C_{3-12} 烷基，例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、 、 、 、 、 或  ；

（5）R^{2a} 和 R^{4a} 中，所述 C_{1-15} 烯基独立地为 C_{3-10} 烯基，例如  ；

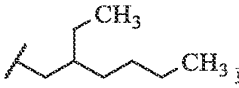
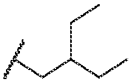
（6）R^{2a} 和 R^{4a} 中，所述-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa} 和-C_{1-12} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{4aa} 中的“C_{3-6} 环烷基”独立地为环丙基或环丁基；

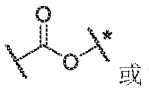
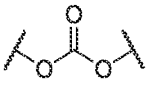
（7）R^4 中，所述-C_{3-10} 环烷基-C_{1-15} 烷基中的“C_{3-10} 环烷基”为 C_{3-6} 环烷基，例如环己基。

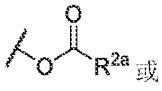
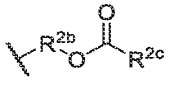
4. 如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

（1）R^{2b} 中，所述 C_{1-6} 亚烷基为 C_{1-3} 亚烷基，例如亚甲基；

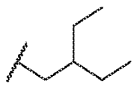
（2）R^{2c} 中，所述 C_{1-15} 烷基为 C_{3-12} 烷基，例如正戊基或正庚基；

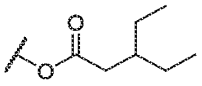
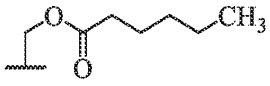
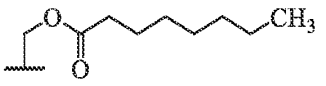
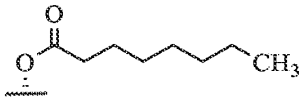
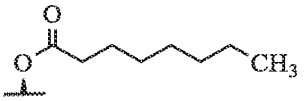
（3）R^{2a}中，所述C_{1-15}烷基为C_{3-10}烷基，例如正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、或；

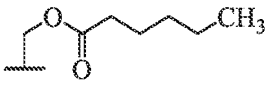
（4）Z^2为或，*表示与W^1连接；

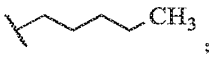
（5）R^2为或，R^{2a}为C_{3-10}烷基、C_{3-10}烯基或-C_{3-7}亚烷基-C_{3-6}环烷基-R^{2aa}，其中R^{2aa}为H或C_{1-3}烷基；R^{2b}为C_{1-3}亚烷基，R^{2c}为C_{3-10}烷基；

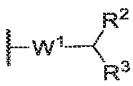
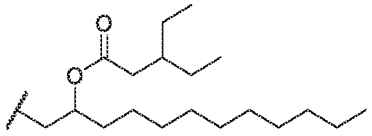
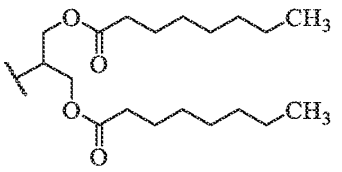
（6）R^{2b}为C_{1-3}亚烷基，例如亚甲基；R^{2c}为C_{3-10}烷基，例如或；

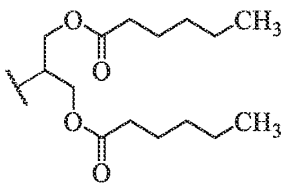
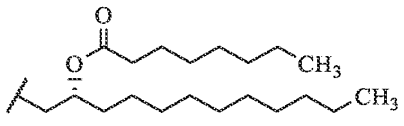
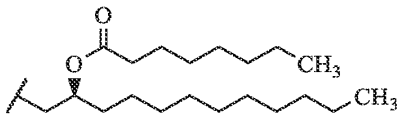
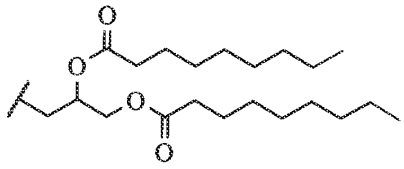
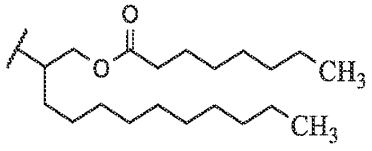
（7）R^{2a}为；

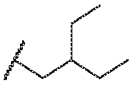
（8）R^2为、或、或；

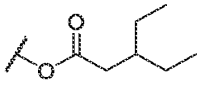
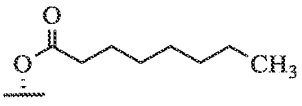
（9）R^3为或；

（10）R^{3b}为或；

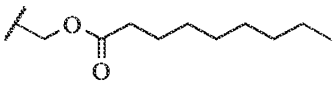
（11）为、、

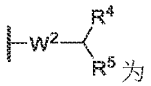
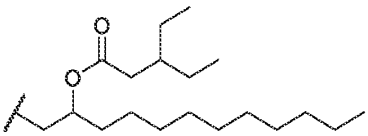
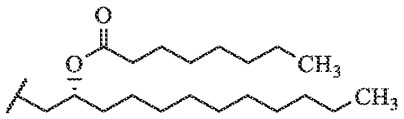
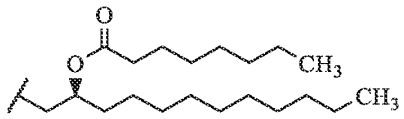
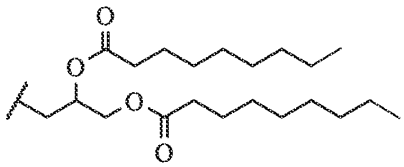
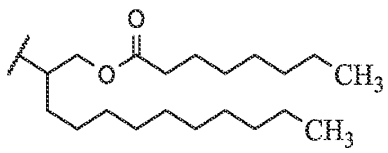
、、、或；

（12）R^{4a}为；

（13）R^4为、、或；

（14）R^{5b}为正辛基；

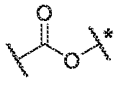
（15）R^5为；

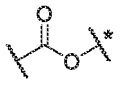
（16）为、、、、或。

5. 如权利要求 2 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

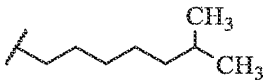
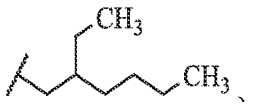
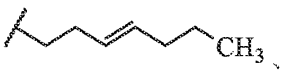
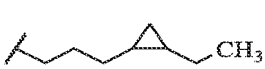
（1）R^1 为被一个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

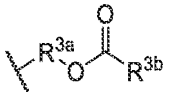
（2）X 和 Y 独立地为 C_{3-7} 亚烷基；

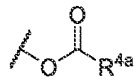
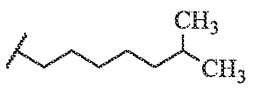
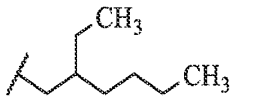
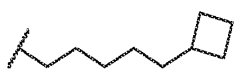
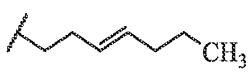
（3）Z^1 为 ，*表示与 W^1 连接；

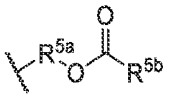
（4）Z^2 为 ，*表示与 W^2 连接；

（5）W^1 和 W^2 独立地为化学键、亚甲基、-CH_2CH_2-、、、或；

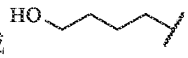
（6）R^{2a} 为 C_{3-10} 烷基、C_{3-10} 烯基或-C_{3-7} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{2aa}，其中 R^{2aa} 为 H 或 C_{1-3} 烷基；优选地，R^{2a} 为正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、、、、或；

（7）R^3 为 C_{4-12} 烷基或 ，R^{3a} 为 C_{1-3} 亚烷基，R^{3b} 为 C_{6-12} 烷基；优选地，R^{3a} 为亚甲基；R^{3b} 为正庚基；

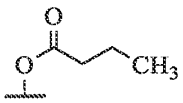
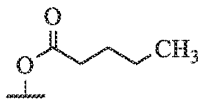
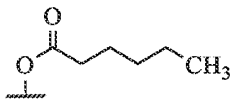
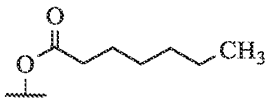
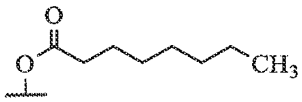
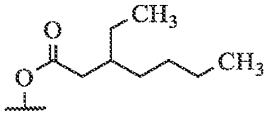
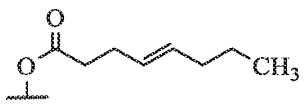
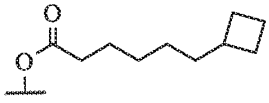
（8）R^4 为 H、C_{3-10} 烷基、或-C_{3-6} 环烷基-C_{3-10} 烷基；R^{4a} 为 C_{3-10} 烷基、C_{3-10} 烯基或-C_{3-7} 亚烷基-C_{3-6} 环烷基-R^{4aa}；R^{4aa} 为 H 或 C_{1-3} 烷基；优选地，R^{4a} 为正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、、、、、或；

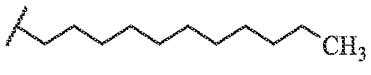
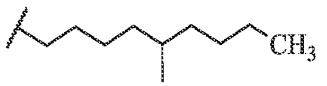
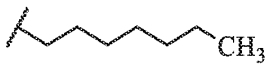
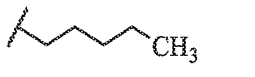
（9）R^5为C_{6-10}烷基或，R^{5a}为C_{1-3}亚烷基，R^{5b}为C_{6-10}烷基；优选地，R^{5a}为亚甲基；R^{5b}为正庚基。

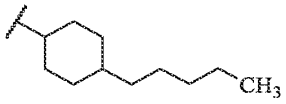
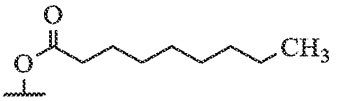
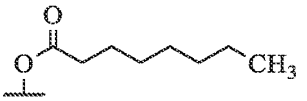
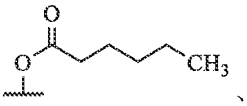
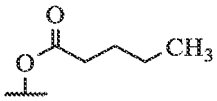
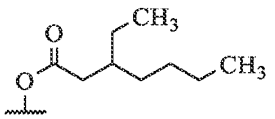
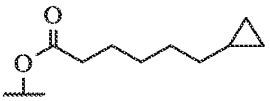
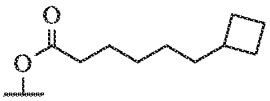
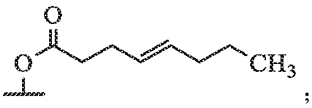
6. 如权利要求2所述的化合物I或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

（1）R^1为、或；

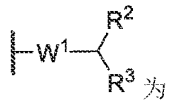
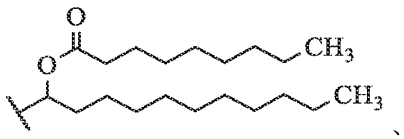
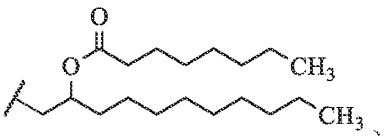
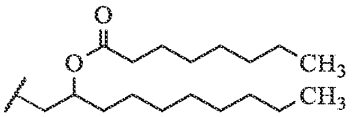
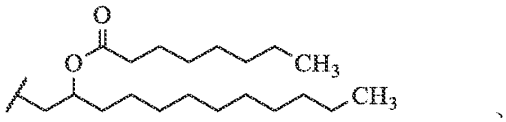
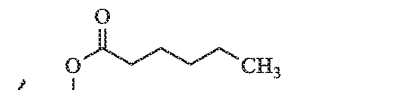
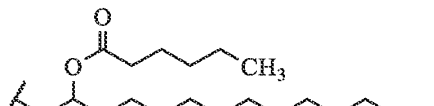
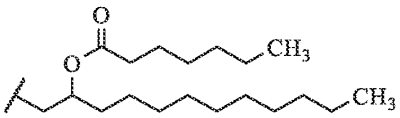
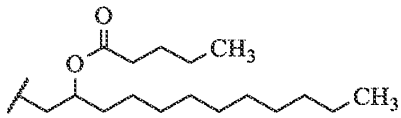
（2）X和Y独立地为、或；

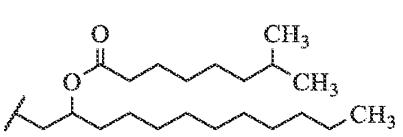
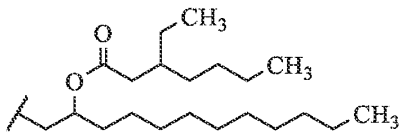
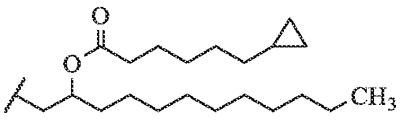
（3）R^2为、、、、、、、、、或；

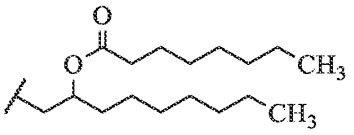
（4）R^3为、、、、、、、或；

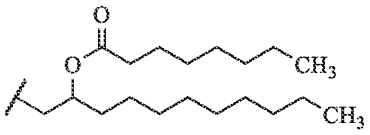
（5）R^4为H、、、、、、、、、、、、或；

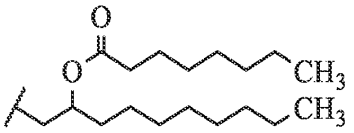
（6）R^5为、、、或；

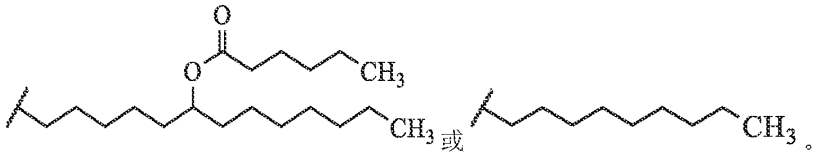
（7）为、、、、、、、、


、

、

、







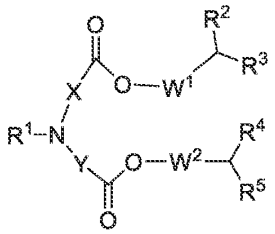


或

。

7. 如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物 I 满足如下任一方案：

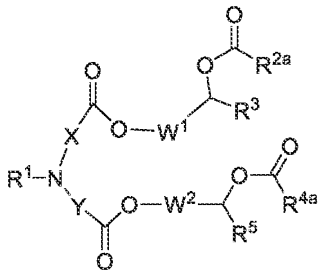
方案（1）所述化合物 I 为如下结构：



I-A ；

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^1、W^2、X 和 Y 的定义如权利要求 1-6 中任一项所述；

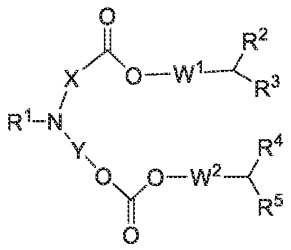
优选地，所述化合物 I 为如下结构：



I-A-1 ；

其中，R^1、R^{2a}、R^3、R^{4a}、R^5、W^1、W^2、X 和 Y 的定义如权利要求 1-6 中任一项所述；

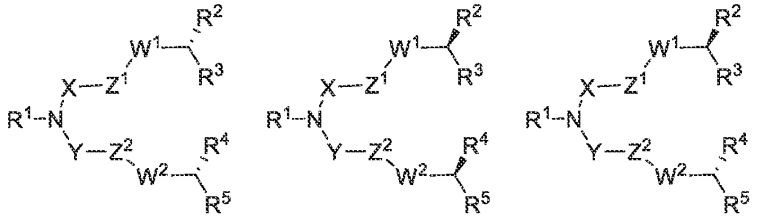
方案（2）所述化合物 I 为如下结构：



I-B ；

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^1、W^2、X 和 Y 的定义如权利要求 1-6 中任一项所述；

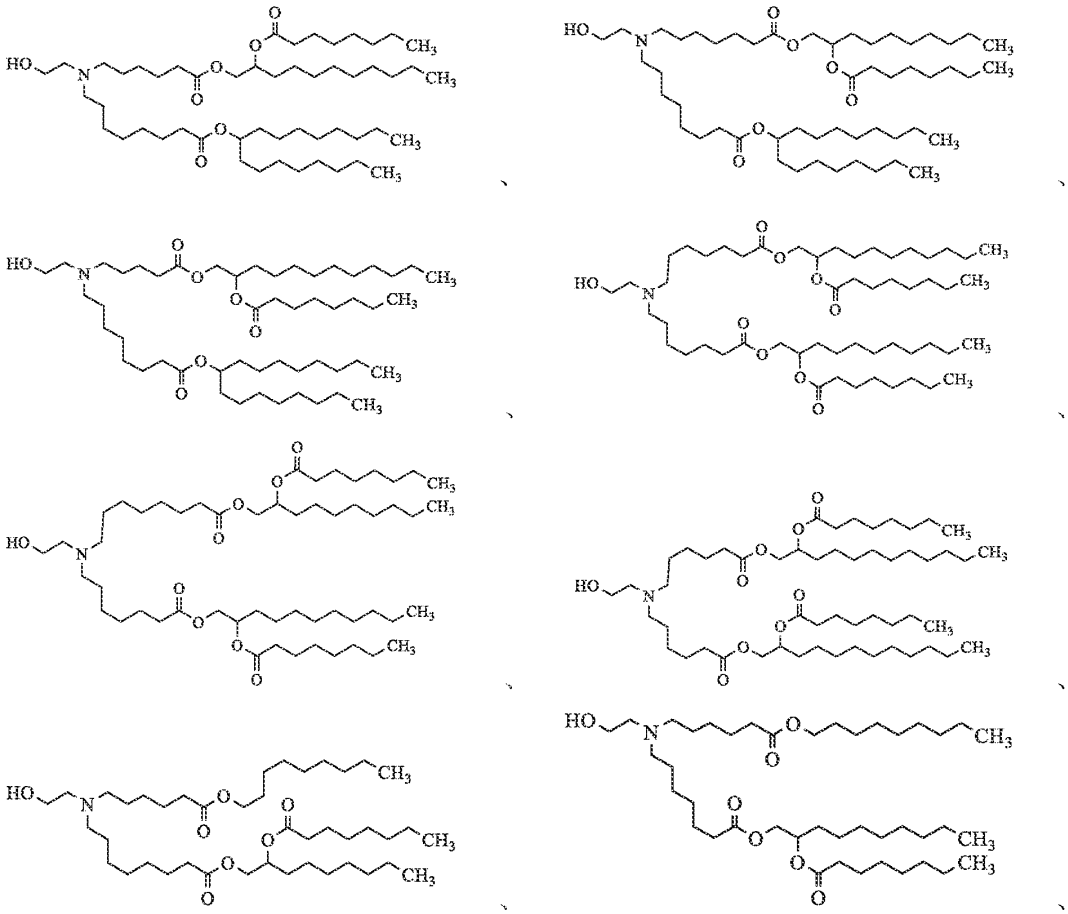
方案（3）所述化合物 I 为如下任一结构：

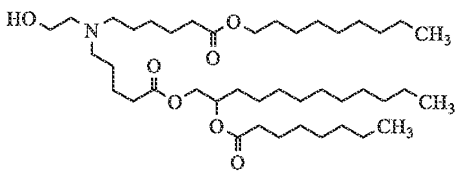


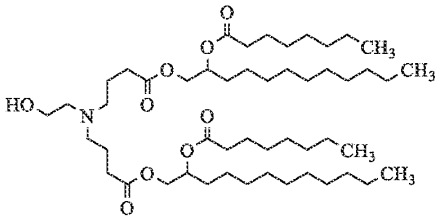
I-C 、 I-D 或 I-E ；

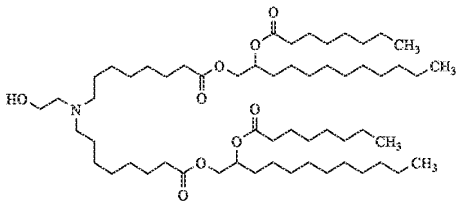
其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、W^1、W^2、Z^1、Z^2、X 和 Y 的定义如权利要求 1-6 中任一项所述。

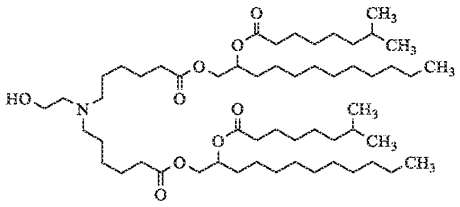
8. 如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物 I 为如下任一结构：

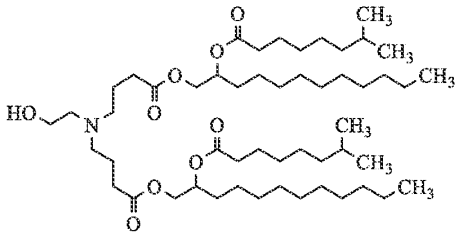


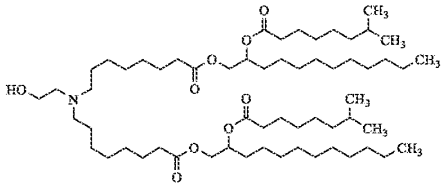


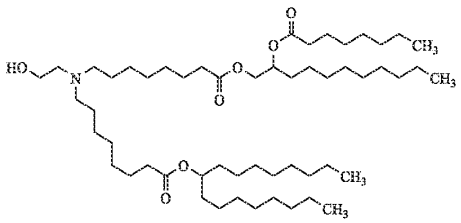


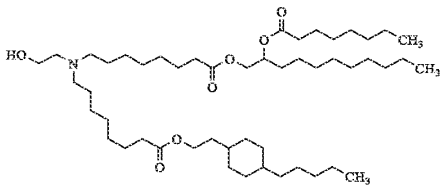


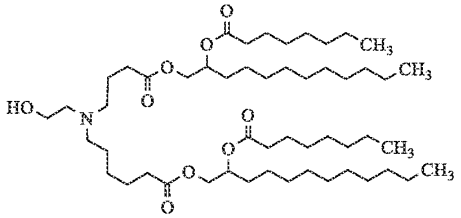


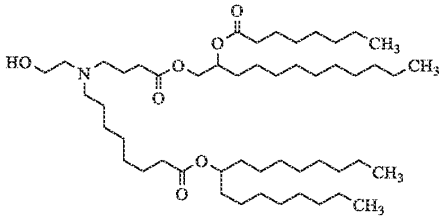


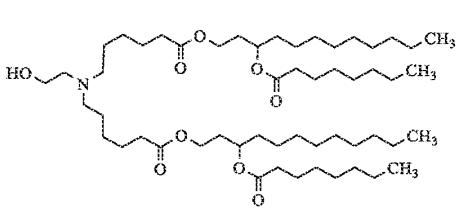


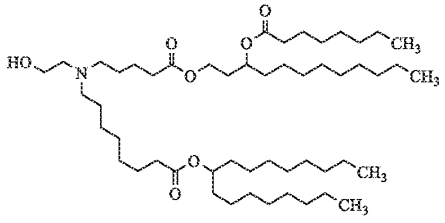




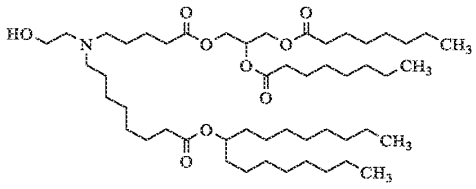


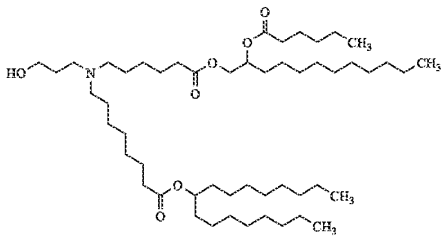


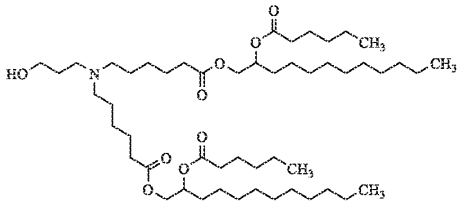


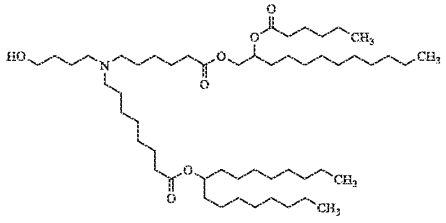


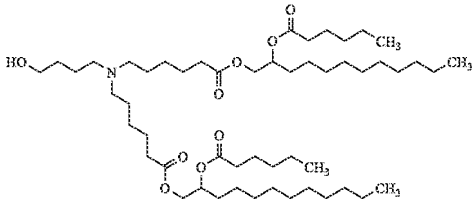


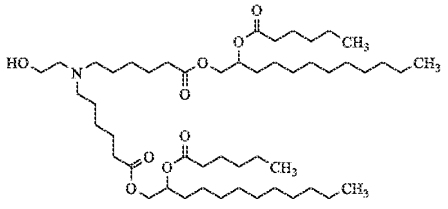


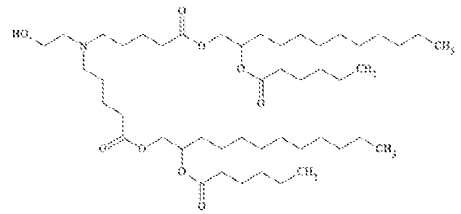


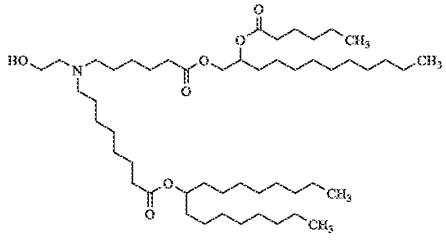


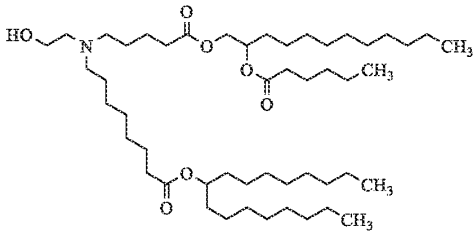


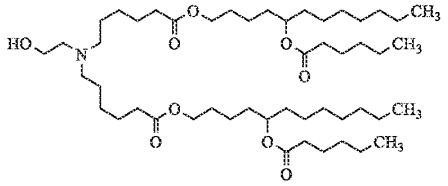


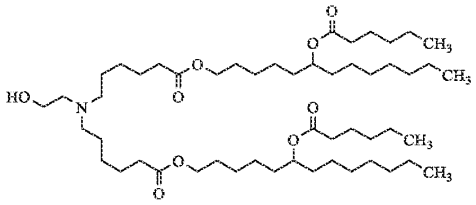


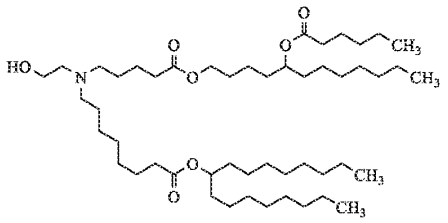


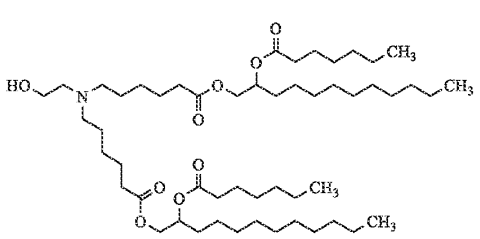


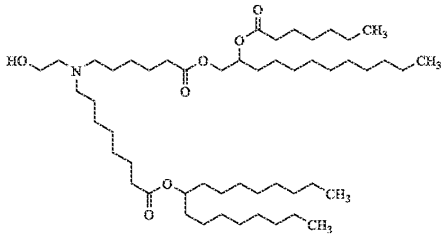


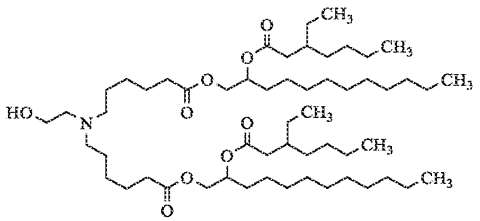


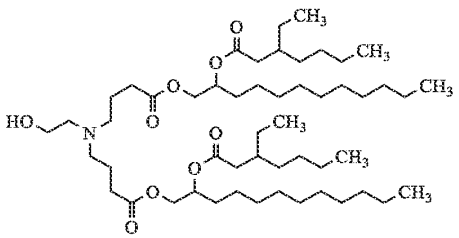


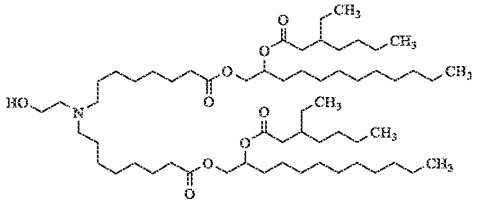


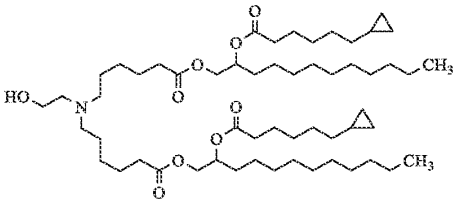


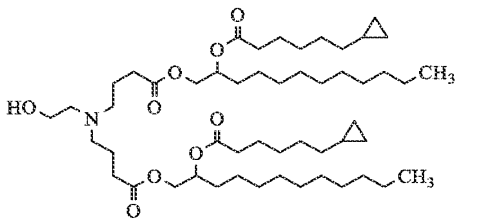


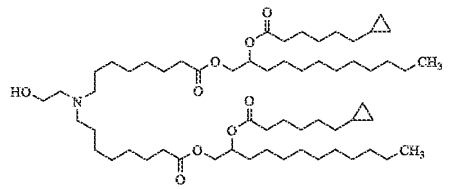


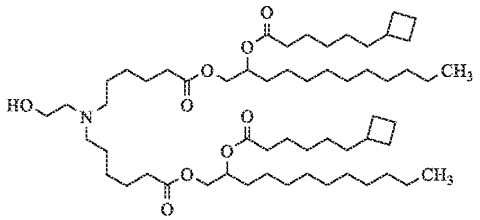


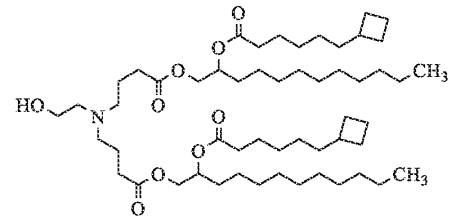


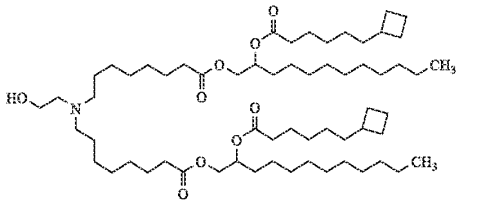


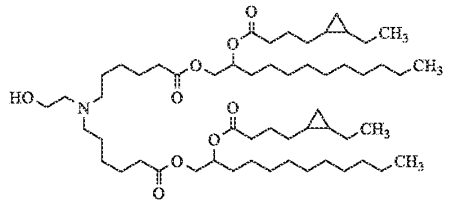


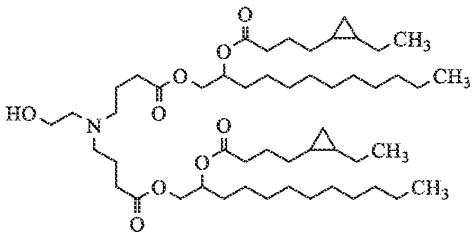


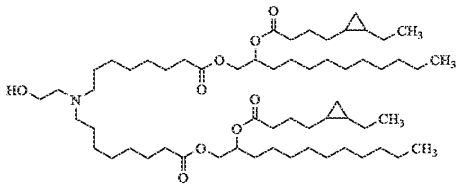


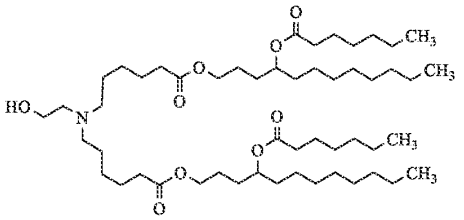


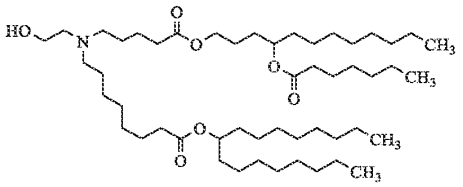


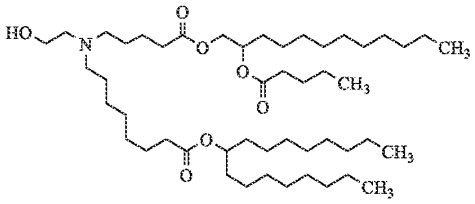


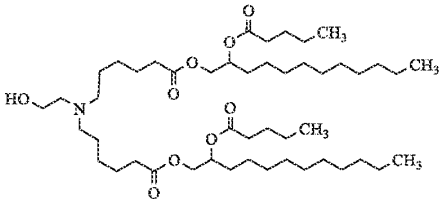


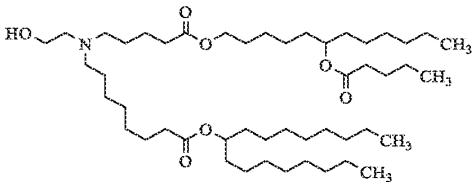


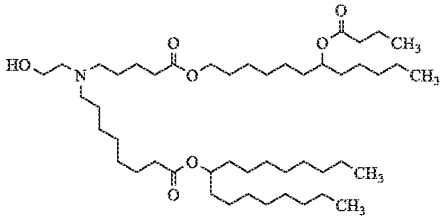


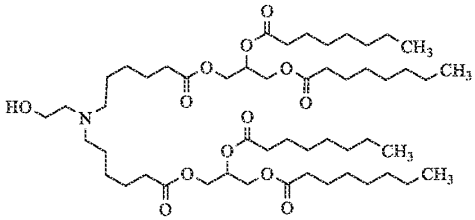


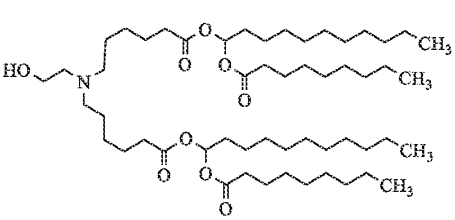


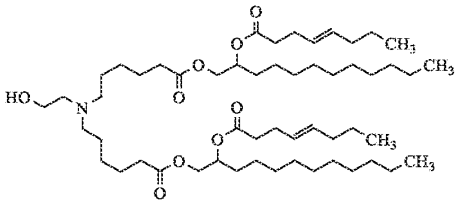


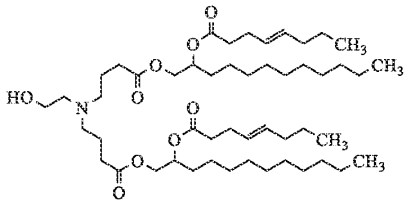


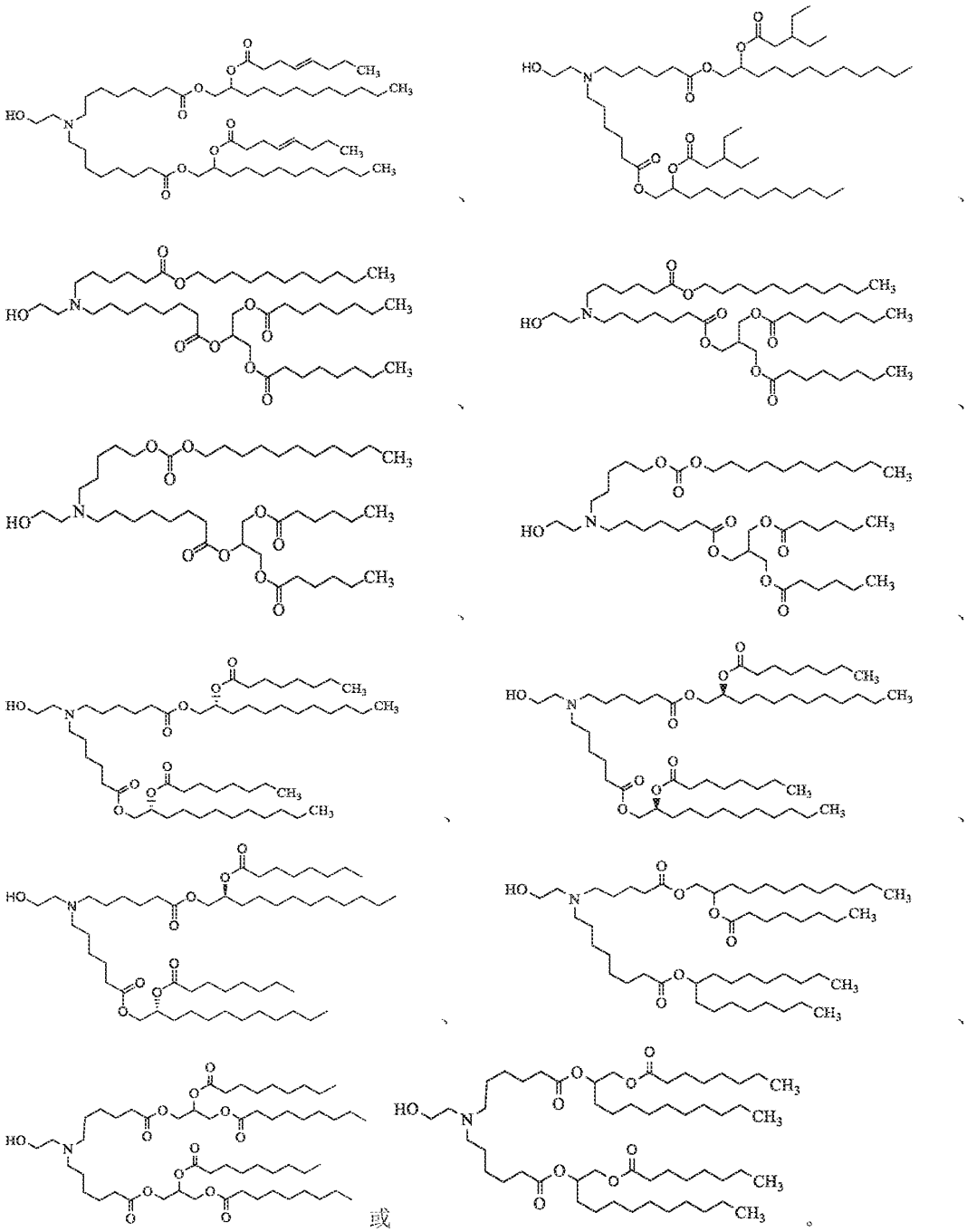












或

9. 一种脂质载体，其包括物质 Z，所述物质 Z 为如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物 I 或其药学可接受的盐；

优选地，所述脂质载体满足以下条件中的一种或多种：

（1）所述脂质载体还包括稀释剂，例如磷酸盐缓冲液或 Tris 缓冲液；

（2）所述脂质载体还包括磷脂，所述磷脂为具有带电极性端和脂肪链非极性端的磷脂类分子，

例如二硬脂酰基磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷酸胆碱、二油酰磷酸胆碱、棕榈酰磷酸胆碱、1,2-二硬脂酰磷酸胆碱、二十一烷酰磷酸胆碱或棕榈酰磷酸胆碱；

（3）所述脂质载体还包括 PEG 脂质，所述 PEG 脂质为具有聚乙二醇亲水端修饰的脂质分子，例如 PEG 修饰的二肉豆蔻酰甘油；

（4）所述脂质载体还包括甾醇，所述甾醇选自胆固醇、谷甾醇、麦角甾醇、菜油甾醇、豆甾醇、芸苔甾醇、番茄碱、熊果酸和 α-生育酚中的一种或多种，例如胆固醇；

（5）所述脂质载体中，所述物质 Z 与甾醇的摩尔比为 0.5-5：1，优选为 0.5-3：1，例如 1.3：1；

（6）所述脂质载体中，所述物质 Z 与磷脂的摩尔比为 1-15：1，优选为 2-8：1，例如 3-6：1；

（7）所述脂质载体中，所述物质 Z 与磷脂的摩尔比为 1-15：1，优选为 1-10：1，例如 5：1；

（8）所述脂质载体中，所述物质 Z 与 PEG 脂质的摩尔比为 10-100：1，优选为 10-50:1，例如 33.3：1；

（9）所述脂质载体中，所述物质 Z 的摩尔含量为 30mol%至 70mol%，例如 50mol%；

（10）所述脂质载体中，所述磷脂的摩尔含量为 5mol%至 20mol%，例如 10mol%；

（11）所述脂质载体中，所述甾醇的摩尔含量为 20mol%至 60mol%，例如 38.5mol %；

（12）所述脂质载体中，所述 PEG 脂质的摩尔含量约为 0.2mol%至 5mol%，例如 1.5%mol；

（13）所述脂质载体中，所述脂质载体由所述物质 Z、所述稀释剂、所述磷脂、所述 PEG 脂质和所述甾醇组成。

10. 如权利要求 9 所述的脂质载体，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

（1）所述脂质载体中，所述物质 Z 的摩尔含量为 35mol%、40mol%、45mol%、50mol%、55mol%或 60mol%；

（2）所述脂质载体中，所述磷脂的摩尔含量为 0mol%至 30mol%，例如 0mol%、5mol%、10mol%、15mol%或 20mol%；

（3）所述脂质载体中，所述甾醇的摩尔含量为 28.5 mol%、33.5 mol%、37.0 mol%、38.0 mol%、38.5 mol%、39.0 mol%、39.5 mol%、43.5 mol%、48.5 mol%或 53.5mol%；

（4）所述脂质载体中，所述 PEG 脂质的摩尔含量为 0.5%mol、1.0%mol、1.5%mol、2.0%mol 或 3.0%mol；

（5）所述脂质载体为如下任一处方：

处方	化合物 6 或其药学上可接受的盐：DSPC：胆固醇：DMG-PEG2000
1	35：10：53.5：1.5
2	40：10：48.5：1.5
3	45：10：43.5：1.5
4	50：10：38.5：1.5
5	55：10：33.5：1.5

6	60：10：28.5：1.5
7	50：0：48.5：1.5
8	50：5：43.5：1.5
9	50：15：33.5：1.5
10	50：20：28.5：1.5
11	50：10：39.5：0.5
12	50：10：39.0：1.0
13	50：10：38.0：2.0
14	50：10：37.0：3.0

。

11. 一种如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐、或如权利要求 9 所述的脂质载体在制备核酸预防剂和/或治疗剂递送载体中的应用；

所述核酸治疗剂和/或预防剂优选为单链脱氧核糖核酸、双链 DNA、小干扰 RNA、不对称双链小干扰 RNA、微小 RNA、小发夹 RNA、环状 RNA、转运 RNA 或信使 RNA 中的一种或多种，优选为 mRNA，例如萤火虫荧光素酶 mRNA、SARS-CoV-2 刺突蛋白 mRNA、带状疱疹病毒 mRNA、呼吸道合胞病毒 mRNA 或流感病毒 mRNA。

12. 一种脂质纳米颗粒，其包括核酸预防剂和/或治疗剂以及如权利要求 9 所述的脂质载体；

所述核酸治疗剂和/或预防剂优选为单链脱氧核糖核酸、双链 DNA、小干扰 RNA、不对称双链小干扰 RNA、微小 RNA、小发夹 RNA、环状 RNA、转运 RNA 或信使 RNA 中的一种或多种，优选为 mRNA，例如萤火虫荧光素酶 mRNA、SARS-CoV-2 刺突蛋白 mRNA、带状疱疹病毒 mRNA、呼吸道合胞病毒 mRNA 或流感病毒 mRNA。

13. 如权利要求 12 所述的脂质纳米颗粒，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

（1）所述脂质纳米粒中氮磷比为(2-30):1，优选为(2-20):1，更优选为(3-20):1，例如(3-16):1；

（2）所述脂质纳米颗粒的粒径为 10-200 nm，优选为 40-150 nm，进一步优选为 50-130nm，例如 57.29 nm、61.55 nm、69.72nm、70.08 nm、76.03nm、89.89 nm、97.55 nm、107.37 nm 或 119.10 nm；

（3）所述脂质纳米颗粒的多分散指数为 0.001-0.3，例如 0.035、0.074、0.090、0.097、0.118、0.166 或 0.269；

（4）所述脂质纳米颗粒的包封率为 90%-100%，例如 96.73%、98.07%、96.90%、97.71%、96.36%、95.02%、92.94%、94.44%、95.23%或 94.63%；

（5）所述脂质纳米颗粒中，所述脂质载体包裹所述核酸预防剂和/或治疗剂。

14. 如权利要求 12 所述的脂质纳米颗粒，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

（1）所述脂质纳米颗粒中，氮磷比为 3：1、4：1、5：1、6：1、7：1、8：1 或 9：1；

（2）所述脂质纳米颗粒的粒径为 57.29 nm、61.55 nm、69.72nm、70.08 nm、76.03nm、89.89 nm、97.55 nm、107.37 nm、119.10 nm、63.36mm、56.53mm、71.25mm、57.66mm、60.92mm、55.68mm、

56.19mm、55.52mm、67.96mm、69.51mm 或 79.13mm；

（3）所述脂质纳米颗粒的多分散指数为 0.035、0.074、0.090、0.097、0.118、0.166、0.269、0.065、0.074、0.062、0.106、0.089、0.108、0.090、0.078、0.085、0.063 或 0.084；

（4）所述脂质纳米颗粒的包封率为 96.73%、98.07%、96.90%、97.71%、96.36%、95.02%、92.94%、94.44%、95.23%、94.63%、95.83%、94.95%、96.00%、96.62%、94.28%、96.56%、96.04%、95.94%、98.33%、95.38%或 96.78%。