(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 19 日 (19.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/255415 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 229/16 (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)
C07C 219/06 (2006.01) *A61K 9/127* (2006.01)
C07C 219/08 (2006.01) *C12N 15/11* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/087231

(22) 国际申请日: 2024 年 4 月 11 日 (11.04.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310720951.5 2023年6月16日 (16.06.2023) CN
202310723466.3 2023年6月16日 (16.06.2023) CN
PCT/CN2023/143111 2023年12月29日 (29.12.2023) CN
202410115561.X 2024年1月26日 (26.01.2024) CN
202410239117.9 2024年3月1日 (01.03.2024) CN

(71) 申请人: 北京剂泰医药科技有限公司 **(BEIJING JITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。杭州剂泰医药科技有限责任公司 **(HANGZHOU JITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州市滨江区西兴街道滨康路101号6幢2楼202室, Zhejiang 310051 (CN)。

(72) 发明人:张林**(ZHANG, Lin)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。石峰**(SHI, Feng)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。刘安东**(LIU, Andong)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。杨柳**(YANG, Liu)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。刘少利**(LIU, Shaoli)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。王旭辉**(WANG, Xuhui)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。刘茉岩**(LIU, Moyan)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。公艳**(GONG, Yan)**; 中国北京市海淀区永腾北路9号院9号楼4层101, Beijing 100094 (CN)。沃灵顿杰弗里•迈克尔**(WARRINGTON, Jeffrey Michael)**; 美国马萨诸塞州阿灵顿市阿普尔顿街287号, Massachusetts 02476 (US)。

(74) 代理人:北京市柳沈律师事务所**(LIU , SHEN & ASSOCIATES)**; 中国北京市海淀区彩和坊路10号1号楼10层, Beijing 100080 (CN)。

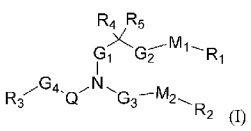
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** RAPIDLY-METABOLIZED LIPID COMPOUND

(54) 发明名称: 一种快速代谢的脂质化合物



(57) **Abstract:** Provided is a rapidly-metabolized lipid compound. The present invention relates in particular to a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, an isotopic variant, a tautomer or a stereoisomer thereof. Also provided are a nanoparticle pharmaceutical composition comprising the compound, and a use of the compound and a composition thereof in delivering nucleic acids.

(57) 摘要: 本发明提供了一种快速代谢的脂质化合物，具体涉及式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体。本发明还提供了包含所述化合物的纳米颗粒药物组合物，以及所述化合物及其组合物在递送核酸中的应用。

WO 2024/255415 A1

一种快速代谢的脂质化合物

本申请要求提交于 2023 年 06 月 16 日的中国申请 CN202310720951.5、2023 年 06 月 16 日的中国申请 CN202310723466.3、以及提交于 2024 年 01 月 26 日的中国申请 CN202410115561.X 的优先权，将它们以其整体引入本文作为参考。

技术领域

本发明涉及一类新的可电离的阳离子脂质化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体。本发明还涉及包含所述化合物的脂质纳米颗粒和药物组合物，以及所述脂质纳米颗粒在递送生物活性物质如核酸（例如 mRNA、siRNA、ASO、DNA 等）中的应用。

背景技术

基因治疗是指将外源基因导入靶细胞，以纠正或补偿细胞内基因缺陷或异常，从而达到治疗目的。在过去几十年中，通过基因治疗手段来治疗临床疾病的相关研究越来越受到重视，特别是近年 siRNA 相关药物和 mRNA 疫苗获得 FDA 批准用于临床治疗，进一步推进了基因治疗领域的研究和相关投入。

核酸物质在生物体内很容易在核酸酶的作用下发生降解，并且核酸物质本身带负电荷，很难通过细胞膜从而进入到细胞内。脂质纳米颗粒(LNP)作为一种核酸递送材料，具有制备简单、生物降解性好、无免疫原性、安全性好等优点，是目前最主要的核酸递送体系之一。LNP 主要成分包括阳离子脂质分子（Cationic Lipid）、胆固醇、中性脂质和聚乙二醇缀合脂质。其中，阳离子脂质分子是 LNP 递送系统的核心，其分子结构对整个脂质体纳米颗粒递送效率、靶向性、制剂稳定性等方面起着决定性的作用。

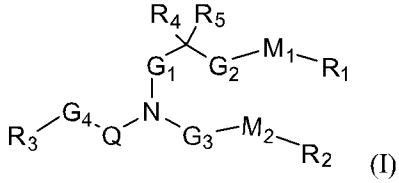
由于实现不同种类核酸物质递送以及不同靶点的特异性递送对于递送体系有不同要求，为了满足基因治疗的不同需求，需要进一步开发新的脂质分子。

发明内容

本发明研发了一类新的可电离的阳离子脂质化合物，可用于递送各种生物活性物质，具有高效的递送效率。

发明人的在先专利 CN115850104A 公开了一类两条尾链都具有双偕二烷基结构的阳离子脂质化合物，其具有高效的递送效率。预料不到的是，经过进一步研究发现，将双偕二烷基结构应用到含有中心氮原子的阳离子脂质时，阳离子脂质在肝脏中降解速度较慢，适用于降解慢的应用场景。针对一些需要加速体内代谢的应用场景，发明人研发了一类新的可电离的阳离子脂质化合物。

本发明提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体:



(I)

其中，各基团如本发明中所定义。

在另一个方面，本发明提供了一种纳米颗粒组合物，所述纳米颗粒组合物包含脂质组分，以及任选地包含荷载；其中，所述脂质组分含有本发明化合物。

US11246933B1 公开了在脂质纳米颗粒中，将可生物降解基团并入脂质化合物的尾链可加快新陈代谢，并在将活性剂输送至目标区域后将脂质从体内清除，从而使得含有可生物降解基团的脂质的毒性低于不含可生物降解基团的类似脂质。本发明的阳离子脂质化合物尾链中具有可生物降解基团，从而毒性优于不含可生物降解基团的类似脂质，例如 DLin-MC3-DMA。

在另一个方面，本发明提供了药物组合物，所述药物组合物含有本发明化合物或本发明的纳米颗粒组合物，和任选地药学上可接受的辅料，例如载体、佐剂或媒介物。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物、本发明纳米颗粒组合物或本发明药物组合物在制备用于治疗、诊断或预防疾病的药物中的用途。在一个实施方式中，所述用于治疗、诊断或预防疾病的药物为治疗性或预防性 mRNA 疫苗。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物、本发明纳米颗粒组合物或本发明药物组合物在制备递送荷载的药物中的用途。

在另一个方面，本发明提供了在受试者中治疗、诊断或预防疾病的方法，包括向所述受试者施用本发明化合物、本发明纳米颗粒组合物或本发明药物组合物。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物、本发明纳米颗粒组合物或本发明药物组合物，其用于治疗、诊断和/或预防疾病。

在另一个方面，本发明提供了在受试者中递送荷载的方法，包括向所述受试者施用本发明化合物、本发明纳米颗粒组合物或本发明药物组合物。

在另一个方面，本发明提供了本发明化合物、本发明纳米颗粒组合物或本发明药物组合物，其用于递送荷载。

在具体实施方案中，所述荷载选自治疗剂、预防剂或诊断剂中的一种或多种；优选地，所述治疗剂、预防剂或诊断剂为核酸。

在更具体实施方案中，所述核酸选自 ASO、RNA 或 DNA 中的一种或多种。

在更具体实施方案中，所述 RNA 选自小干扰 RNA(siRNA)、短发夹 RNA(shRNA)、反义 RNA(aRNA)、信使 RNA(mRNA)、长非编码 RNA(lncRNA)、微 RNA(miRNA)、小激活 RNA(saRNA)、多聚编码核酸(MCNA)、聚合编码核酸(PCNA)、引导 RNA(gRNA)、CRISPRRNA(crRNA)或核酶中的一种或多种，优选为 mRNA，更优选为修饰的 mRNA。

定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时，既定包括每个值和在所述范围内的子范围。例如“C_{1-6}烷基”包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和 C_{5-6}

烷基。

“C_{1-20}烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基团。在一些实施方案中，C_{4-20}烷基、C_{6-14}烷基、C_{7-12}烷基、C_{8-12}烷基、C_{9-12}烷基、C_{4-10}烷基、C_{7-11}烷基、C_{8-11}烷基、C_{9-11}烷基、C_{10-11}烷基、C_{6-10}烷基、C_{7-10}烷基、C_{8-10}烷基、C_{9-10}烷基、C_{10}烷基、C_{8-9}烷基、C_{6-9}烷基、C_{7-9}烷基、C_{4-9}烷基、C_9烷基、C_{10}烷基、C_{11}烷基、C_{2-8}烷基、C_{4-8}烷基、C_{5-8}烷基、C_{6-8}烷基、C_{7-8}烷基、C_8烷基、C_{6-7}烷基、C_7烷基、C_{4-6}烷基、C_{1-20}烷基、C_{1-14}烷基、C_{2-14}烷基、C_{1-13}烷基、C_{1-12}烷基、C_{1-10}烷基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}烷基、C_{1-7}烷基、C_{2-7}烷基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷基、C_{1-5}烷基、C_5烷基、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷基、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烷基、C_{1-2}烷基和Me是优选的。C_{1-6}烷基的例子包括：甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、异丙基(C_3)、正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)、异丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、叔戊基(C_5)和正己基(C_6)。术语“C_{1-6}烷基”还包括杂烷基，其中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烷基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。常规烷基缩写包括：Me(-CH_3)、Et(-CH_2CH_3)、iPr(-$CH(CH_3)_2$)、nPr(-$CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu(-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu(-$CH_2CH(CH_3)_2$)。在一些实施方案中，烷基优选为直链烷基。

“C_{2-13}烯基”是指具有2至13个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。“C_{4-20}烯基”是指具有4至20个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C_{4-14}烯基、C_{6-14}烯基、C_{7-12}烯基、C_{4-10}烯基、C_{2-10}烯基、C_{2-9}烯基、C_{2-6}烯基和C_{2-4}烯基是优选的。C_{2-6}烯基的例子包括：乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)，等等。术语“C_{2-6}烯基”还包括杂烯基，其中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烯基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“C_{2-13}炔基”是指具有2至13个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。“C_{4-20}炔基”是指具有4至20个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中，C_{4-14}炔基、C_{6-14}炔基、C_{7-12}炔基、C_{4-10}炔基、C_{2-10}炔基、C_{2-9}炔基、C_{2-6}炔基和C_{2-4}炔基是优选的。C_{2-6}炔基的例子包括但不限于：乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)，戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)，等等。术语“C_{2-6}炔基”还包括杂炔基，其中一或多个(例如，1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。炔基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“C_{1-20}亚烷基”是指除去C_{1-20}烷基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C_{4-20}亚烷基、C_{6-14}亚烷基、C_{7-12}亚烷基、C_{8-12}亚烷基、C_{4-10}亚烷基、C_{7-11}亚烷基、C_{8-11}亚烷基、C_{8-10}亚烷基、C_{9-10}亚烷基、C_{8-9}亚烷基、C_{4-9}亚烷基、C_{6-9}亚烷基、C_{7-9}亚烷基、C_9亚烷基、C_{2-8}亚烷基、C_{5-8}亚烷基、C_{7-8}亚烷基、C_{4-6}亚烷基、C_{1-20}亚烷基、C_{1-14}亚烷基、C_{2-14}亚烷基、C_{1-13}亚烷基、C_{1-12}亚烷基、C_{1-10}亚烷基、C_{1-9}烷基、C_{1-8}亚烷基、C_{1-7}亚烷基、C_{2-7}亚烷基、C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烷基、C_{1-5}亚烷基、C_5亚烷基、C_{1-4}亚烷基、C_{2-4}亚烷基、C_{1-3}亚烷基、C_{2-3}亚烷基、C_{1-2}

亚烷基和亚甲基是优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于：亚甲基(-CH_2-)、亚乙基(-CH_2CH_2-)、亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、亚戊基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、亚己基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-)，等等。示例性的取代的所述亚烷基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基，包括但不限于：取代的亚甲基(-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-)、取代的亚乙基(-$CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-)、取代的亚丙基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-、-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2CH_2CH_2$-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2C(CH_3)_2$-)，等等。

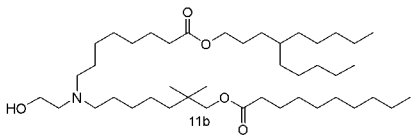
“C_{2-13} 亚烯基”是指除去 C_{2-13} 烯基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。“C_{4-14} 亚烯基”是指除去 C_{4-14} 烯基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C_{6-14} 亚烯基、C_{4-10} 亚烯基、C_{2-10} 亚烯基、C_{2-9} 亚烯基、C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-4} 亚烯基是特别优选的。示例性的未取代的所述亚烯基包括但不限于：亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如，-CH=$CHCH_2$-、-CH_2-CH=CH-)。示例性的取代的所述亚烯基，例如，被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烯基，包括但不限于：取代的亚乙烯基(-$C(CH_3)$=CH-、-CH=$C(CH_3)$-)、取代的亚丙烯基(-$C(CH_3)$=$CHCH_2$-、-CH=$C(CH_3)CH_2$-、-CH=$CHCH(CH_3)$-、-CH=$CHC(CH_3)_2$-、-$CH(CH_3)$-CH=CH-、-$C(CH_3)_2$-CH=CH-、-CH_2-$C(CH_3)$=CH-、-CH_2-CH=$C(CH_3)$-)，等等。

“C_{2-13} 亚炔基”是指除去 C_{2-13} 炔基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。“C_{4-14} 亚炔基”是指除去 C_{4-14} 炔基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C_{6-14} 亚炔基、C_{4-10} 亚炔基、C_{2-10} 亚炔基、C_{2-9} 亚炔基、C_{2-6} 亚炔基和 C_{2-4} 亚炔基是特别优选的。示例性的所述亚炔基包括但不限于：亚乙炔基(-C≡C-)、取代或未取代的亚丙炔基(-C≡CCH_2-)，等等。

“C_{0-6} 亚烷基”是指化学键以及上述“C_{1-6} 亚烷基”，“C_{0-4} 亚烷基”是指化学键以及上述“C_{1-4} 亚烷基”。

术语“变量 A 和变量 B 的总长度为 x 个碳原子”，表示变量 A 所表示的基团中主链的碳原子数和变量 B 所表示的基团中主链的碳原子数之和为 x。

术语“R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 x 个碳原子”，表示变量 R_2 上被变量 R_{1s} 取代的位点与之间的碳原子（包括被-NR'-替换后的 N 原子）个数之和，其它情况以此类推。例如：



，在化合物 11b 中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 3 个碳原子。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

因此，“C_{1-10} 卤代烷基”是指上述“C_{1-10} 烷基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C_{1-8} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷基是特别优选的，更优选 C_{1-2} 卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF_3、-CH_2F、-CHF_2、-$CHFCH_2F$、-CH_2CHF_2、-CF_2CF_3、-CCl_3、-CH_2Cl、-$CHCl_2$、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。卤代烷基基团可以在任何可用的连接点上被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基。

“C_{3-14} 环烷基”或“3 至 14 元环烷基”是指具有 3 至 14 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团，

其中任选地含有 1、2 或 3 个双键或叁键。在一些实施方案中，3 至 10 元环烷基、5 至 10 元环烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 7 元环烷基和 3 至 6 元环烷基是特别优选的，更优选 5 至 7 元环烷基、4 至 6 元环烷基、3 至 5 元环烷基、3 至 4 元环烷基和 5 至 6 元环烷基，更优选 5 元环烷基，更优选 6 元环烷基，更优选环丙基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况中，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。环烷基还包括其中上述环烷基环，其中任意不相邻的碳原子上的取代基相连形成桥环，一起形成共用两个或两个以上碳原子的多环烷烃。环烷基还包括其中上述环烷基环，其中同一碳原子上的取代基相连成环，一起形成共用一个碳原子的多环烷烃。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)、环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)，等等。环烷基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C_{3-14} 亚环烷基”是指除去 C_{3-14} 环烷基的另一个氢而形成的二价基团，并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中，C_{3-10} 亚环烷基、C_{3-7} 亚环烷基、C_{3-6} 亚环烷基、C_{3-5} 亚环烷基和 C_{3-4} 亚环烷基是特别优选的，尤其优选亚环丙基。

“3-14 元杂环基”或“3 至 14 元杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 3 至 14 元非芳香环系的饱和或不饱和基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅，其中任选地含有 1、2 或 3 个双键或叁键。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，优选 3 至 10 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 3 至 10 元非芳香环系；在一些实施方案中，优选 5 至 10 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 5 至 10 元非芳香环系；在一些实施方案中，优选 3 至 8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 8 元非芳香环系；在一些实施方案中，优选 3 至 7 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 7 元非芳香环系；优选 5 至 7 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 7 元非芳香环系；优选 3 至 6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系；优选 4 至 6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 6 元非芳香环系；更优选 5 至 6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系；优选 5 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 元非芳香环系；优选 6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 6 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上，或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。杂环基还包括其中上述杂环基环，其中任意不相邻的碳或氮原子上的取代基相连形成桥环，一起形成共用两个或两个以上碳或氮原子的多环杂烷烃。杂环基还包括其中上述杂环基环，其中同一碳原子上的取代基相连成环，一起形成共用一个碳原子的多环杂烷烃。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、

二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：吡唑烷基、二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C_6 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中也称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基，等等。示例性的与 C_6 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于：四氢喹啉基、四氢异喹啉基，等等。杂环基还包括上述杂环基与一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基共享一个或两个原子，形成桥环或螺环，只要化合价允许，共享的原子可为碳或氮原子。杂环基还包括上述杂环基与杂环基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C_{6-10} 芳基”是指具有 6-10 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如，双环) 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C_6 芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C_{10} 芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和 2-萘基)。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“5-14 元杂芳基” 或“5 至 14 元杂芳基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-14 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6、10 或 14 个 π 电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，5-10 元杂芳基是优选的，其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系。在另一些实施方案中，5-6 元杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-6 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基(例如，1,2,4-噁二唑基)和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于：吡啶基或吡啶酮基。示例性的含有两个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于：

哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于：吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喋啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。杂芳基基团可以被一或多个取代基任选取代，例如，被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的烷基。

“烷氧基”是指直链或支链烷基的氧醚形式，即-O-烷基。类似地，“甲氧基”是指-O-CH_3。

“任选地被…取代”是指可以被指定的取代基取代，也可以为非取代。

上文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基等基团除去另一个氢而形成的二价基团统称为“亚基”。环烷基、杂环基、芳基和杂芳基等成环的基团统称为“环基”。

本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基等为任选取代的基团。

示例性的碳原子上的取代基包括但不局限于：卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-$OC(=O)R^{aa}$、-OCO_2R^{aa}、-$C(=O)N(R^{bb})_2$、-$OC(=O)N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-$SO_2R^{aa}$、-$SO_2OR^{aa}$、-$OSO_2R^{aa}$、-$S(=O)R^{aa}$、-$OS(=O)R^{aa}$、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$、-$C(=S)N(R^{bb})_2$、-$C(=O)SR^{aa}$、-$C(=S)SR^{aa}$、-$SC(=S)SR^{aa}$、-$SC(=O)SR^{aa}$、-$OC(=O)SR^{aa}$、-$SC(=O)OR^{aa}$、-$SC(=O)R^{aa}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$OP(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$P(=O)(NR^{bb})_2$、-$OP(=O)(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$OP(R^{cc})_2$、-$OP(R^{cc})_3$、-$B(R^{aa})_2$、-$B(OR^{cc})_2$、-$BR^{aa}(OR^{cc})$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=$NN(R^{bb})_2$、=$NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$、=$NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$、=$NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代；

R^{aa}的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{aa}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{bb}的每个独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$P(=O)_2N(R^{cc})_2$、-$P(=O)(NR^{cc})_2$、烷基、卤代烷基、

烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{bb} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{cc} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{cc} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代；

R^{dd} 的每个独立地选自：卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OR^{ee}$、$-ON(R^{ff})_2$、$-N(R^{ff})_2$，、$-N(R^{ff})_3^+X^-$、$-N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、$-SR^{ee}$、$-SSR^{ee}$、$-C(=O)R^{ee}$、$-CO_2H$、$-CO_2R^{ee}$、$-OC(=O)R^{ee}$、$-OCO_2R^{ee}$、$-C(=O)N(R^{ff})_2$、$-OC(=O)N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、$-NR^{ff}CO_2R^{ee}$、$-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、$-C(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})R^{ee}$、$-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、$-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$、$-SO_2N(R^{ff})_2$、$-SO_2R^{ee}$、$-SO_2OR^{ee}$、$-OSO_2R^{ee}$、$-S(=O)R^{ee}$、$-Si(R^{ee})_3$、$-OSi(R^{ee})_3$、$-C(=S)N(R^{ff})_2$、$-C(=O)SR^{ee}$、$-C(=S)SR^{ee}$、$-SC(=S)SR^{ee}$、$-P(=O)_2R^{ee}$、$-P(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(R^{ee})_2$、$-OP(=O)(OR^{ee})_2$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代，或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成=O 或=S；

R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代；

R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{gg} 基团取代；

R^{gg} 的每个独立地是：卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-ON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_3^+X^-$、$-NH(C_{1-6}$ 烷基$)_2^+X^-$、$-NH_2(C_{1-6}$ 烷基$)^+X^-$、$-NH_3^+X^-$、$-N(OC_{1-6}$ 烷基$)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-N(OH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-SS(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-CO_2H$、$-CO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=O)NH_2$、$-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHCO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-NHC(=O)NH_2$、$-C(=NH)O(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=NH)(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(=NH)OC_{1-6}$ 烷基、$-C(=NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-OC(NH)NH_2$、$-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-NHC(=NH)NH_2$、$-NHSO_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-SO_2N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-SO_2NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$ 烷基、$-SO_2OC_{1-6}$ 烷基、$-OSO_2C_{1-6}$ 烷基、$-SOC_{1-6}$ 烷基、$-Si(C_{1-6}$ 烷基$)_3$、$-OSi(C_{1-6}$ 烷基$)_3$、$-C(=S)N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$C(=S)NH(C_{1-6}$ 烷基$)$、$C(=S)NH_2$、$-C(=O)S(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-C(=S)SC_{1-6}$ 烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$ 烷基、$-P(=O)_2(C_{1-6}$ 烷基$)$、$-P(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OP(=O)(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-OP(=O)(OC_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_7 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、3-7 元杂环基、5-10 元杂芳基；或者两个偕 R^{gg} 取代基可结合形成=O 或=S；其中，X^- 为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不局限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$P(=O)_2N(R^{cc})_2$、-$P(=O)(NR^{cc})_2$、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa}、R^{bb}、R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

“核酸”是指单链或双链的脱氧核糖核酸（DNA）或核糖核酸(RNA)分子及其杂合分子。核酸分子的实例包括但不限于信使 RNA（mRNA）、微小 RNA（miRNA）、小干扰 RNA(siRNA)、自扩增 RNA(saRNA)和反义寡核苷酸（ASO）等。核酸可进一步被化学修饰，化学修饰选自假尿苷、N1-甲基-假尿苷、5-甲氧基尿苷、5-甲基胞嘧啶之一或其组合。mRNA 分子含有蛋白质编码区，还可进一步含表达调控序列，典型的表达调控序列包括但不限于 5' 帽子（5' cap）、5'非翻译区（5' UTR）、3' 非翻译区（3' UTR）、多聚腺苷酸序列（PolyA）、miRNA 结合位点。

“阳离子脂质”是指在生理 pH 条件下能够带正电的脂质分子。在一些实施方式中，阳离子脂质为氨基脂质。

“中性脂质”是指在特定 pH 条件下不带电荷的脂质分子，例如生理 pH 条件。中性脂质的实例包括但不限于 1，2-二硬脂酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱（DSPC）、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱（DMPC）、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DOPC)、1，2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱(DPPC)、1-棕榈酰基-2-油酰-sn-甘油-3-磷酸胆碱（POPC）、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺（DOPE）、1,2-二肉豆蔻酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺（DMPE）、1-棕榈酰基-2-油酰-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺（POPE）、1,2-二棕榈酰基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺（DPPE）。

“结构性脂质”是指通过填充脂质之间的间隙以增强纳米颗粒稳定性的脂质，常见的如类固醇类。类固醇为具有环戊烷骈多氢菲类碳骨架的化合物，在一个优选的实施方案中，所述类固醇选自胆固醇、谷甾醇、粪甾醇、岩皂甾醇、菜籽甾醇、麦角固醇、番茄碱、熊果酸、α-生育酚、豆甾醇、燕麦甾醇、麦角骨化醇或菜油甾醇。

“聚合物脂质”是指含有聚合物部分和脂质部分的分子。在一些实施方式中，聚合物脂质为聚乙二醇（PEG）脂质。其它能够减少聚集的脂质，如具有不带电荷、亲水性、空间阻隔部分的化合物与脂质偶联的产物亦可使用。

“脂质纳米颗粒”是指含有脂质成分、具有纳米级尺寸的颗粒。

“生物可降解基团”是指含有生物可降解键的官能团，例如酯、二硫键和酰胺等。生物降解作用可以影响从体内清除化合物的过程。本发明的生物可降解基团的方向为从可电离脂质分子中头部到尾部的方向。

其它定义

本文所用的术语“治疗”涉及逆转、减轻、抑制该术语适用的障碍或病症的进展或者预防之，或者这类障碍或病症的一种或多种症状。本文所用的名词“治疗”涉及动词治疗的动作，后者是如刚才所定

义的。

本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的那些羧酸盐、氨基酸加成盐，它们在可靠的医学判断范围内适用于与患者组织接触，不会产生不恰当的毒性、刺激作用、变态反应等，与合理的益处/风险比相称，就它们的预期应用而言是有效的，包括(可能的话)本发明化合物的两性离子形式。

药学上可接受的碱加成盐是与金属或胺生成的，例如碱金属与碱土金属氢氧化物或有机胺。用作阳离子的金属的实例有钠、钾、镁、钙等。适合的胺的实例有 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺和普鲁卡因。

酸性化合物的碱加成盐可以这样制备，按照常规方式使游离酸形式与足量所需的碱接触，生成盐。按照常规方式使盐形式与酸接触，再分离游离酸，可以使游离酸再生。游离酸形式在某些物理性质上多少不同于它们各自的盐形式，例如在极性溶剂中的溶解度，但是出于本发明的目的，盐还是等价于它们各自的游离酸。

盐可以是从无机酸制备的硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物，酸例如盐酸、硝酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸等。代表性盐包括：氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐、月桂基磺酸盐和羟乙磺酸盐等。盐也可以是从有机酸制备的，例如脂肪族一元与二元羧酸、苯基取代的烷酸、羟基烷酸、烷二酸、芳香族酸、脂肪族与芳香族磺酸等。代表性盐包括乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盆、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、萘甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。药学上可接受的盐可以包括基于碱金属与碱土金属的阳离子，例如钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。还涵盖氨基酸的盐，例如精氨酸盐、葡糖酸盐、半乳糖醛酸盐等(例如参见 Berge S. M. et al.，"Pharmaceutical Salts,"J. Pharm. Sci.，1977; 66: 1-19，引入此作为参考)。

给药的“受试者”包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类(例如，食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

除非另作说明，否则，本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”)，还包括在受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

通常，药物组合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样，本发明药物组合物的有效量可以根据下列因素而改变：例如，生物学目标、药物组合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗有效量和预防有效量。

除非另作说明，否则，本文使用的药物组合物的“治疗有效量”是在治疗疾病、障碍或病症的过程中足以提供治疗益处的量，或使与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状延迟或最小化的量。药物组合物的治疗有效量是指单独使用或与其它疗法联用时，治疗剂的量，它在治疗疾病、障碍或病症的过程中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效果的量。

除非另作说明，否则，本文使用的药物组合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症的量，或足以预防与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状的量，或防止疾病、障碍或病症复发的量。药物组合物的预防有效量是指单独使用或与其它药剂联用时，治疗剂的量，它在预防疾病、障碍或病症的过程中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防的量，或增强其它预防药剂的预防效果的量。

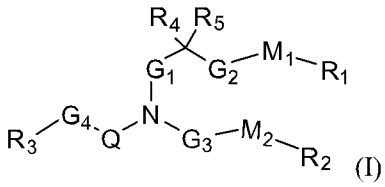
“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明药物组合物和其它治疗剂。例如，本发明药物组合物可以与其它治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药，或与其它治疗剂一起在单一单位剂型中同时给药。

具体实施方式

本文中，“本发明化合物”指的是以下的化合物、其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体。

本文中，化合物使用标准的命名法命名。具有非对称中心的化合物，应该明白(除非另有说明)所有的光学异构体及其混合物均包含在内。此外，除非另有规定，本发明所包括的所有异构体化合物与碳碳双键可能以 Z 和 E 的形式出现。在不同的互变异构形式存在的化合物，一个所述化合物并不局限于任何特定的互变异构体，而是旨在涵盖所有的互变异构形式。

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



(I)

其中，

G_1 和 G_2 独立地选自化学键、C_{1-13} 直链亚烷基、C_{2-13} 直链亚烯基和 C_{2-13} 直链亚炔基，其任选地被一个或多个 R_{G1} 取代；

G_1 和 G_2 的总长度为 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个碳原子；

R_{G1} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_a-OR_a$、$-L_a-SR_a$ 和 $-L_a-NR_aR'_a$；

G_3选自C_{4-14}直链亚烷基、C_{4-14}直链亚烯基和C_{4-14}直链亚炔基，其任选地被一个或多个R_{G3}取代；

R_{G3}独立地选自H、$-L_a-OR_a$、$-L_a-SR_a$和$-L_a-NR_aR'_a$；

L_a独立地选自化学键和C_{1-14}亚烷基；

R_a和R'_a独立地选自H、C_{1-14}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

G_4选自化学键、C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基和C_{2-6}亚炔基，其任选地被一个或多个R_{G4}取代；

R_{G4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、$-L_b-OR_b$、$-L_b-SR_b$和$-L_b-NR_bR'_b$；

L_b独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；

R_b和R'_b独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；

或者连接在同一个碳原子上的两个R_{G4}与它们连接的碳原子一起形成C_{3-14}亚环烷基或3至14元亚杂环基，其任选地被一个或多个R_{4g}取代；

R_{4g}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、$-L_e-OR_e$、$-L_e-SR_e$和$-L_e-NR_eR'_e$；

L_e独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_e和R'_e独立地选自H、C_{1-8}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

M_1和M_2独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-SC(O)O-、-OC(O)NR-、-NRC(O)NR-、-OC(O)S-、-OC(O)O-、-NRC(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NR-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)S-、-SC(O)NR-、-C(O)-、-OC(S)-、-C(S)O-、-OC(S)NR-、-NRC(S)O-、-S-S-和$-S(O)_{0-2}-$；

Q选自化学键、-C(O)O-、-O-、-SC(O)O-、$-OC(O)NR_f-$、$-NR_fC(O)NR_f-$、-OC(O)S-、-OC(O)O-、$-NR_fC(O)O-$、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、$-NR_f-$、$-C(O)NR_f-$、$-NR_fC(O)-$、$-NR_fC(O)S-$、$-SC(O)NR_f-$、-C(O)-、-OC(S)-、-C(S)O-、$-OC(S)NR_f-$、$-NR_fC(S)O-$、-S-S-、$-S(O)_{0-2}-$、亚苯基和亚吡啶基，其中，所述亚苯基或亚吡啶基任选地被一个或多个R*取代；

R*独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤代烷基、$-L_f-OR_f$、$-L_f-SR_f$和$-L_f-NR_fR'_f$；

L_f独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_f和R'_f独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

R_1和R_2独立地选自C_{4-20}烷基、C_{4-20}烯基和C_{4-20}炔基，其任选地被一个或多个R_{1s}取代，以及其中的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-NR'-替换；

R_{1s}独立地选自H、C_{1-20}烷基、$-L_c-OR_c$、$-L_c-SR_c$和$-L_c-NR_cR'_c$；

R和R'各自独立地选自H和C_{1-20}烷基；

L_c独立地选自化学键和C_{1-20}亚烷基；

R_c和R'_c独立地选自H、C_{1-20}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

R_3选自CN、$-OR_g$、$-C(O)R_g$、$-OC(O)R_g$、$-NR''C(O)R_g$、$-NR_gR'_g$、$-NR''C(O)NR_gR'_g$、$-NR''C(O)R_g$、$-NR''S(O)_2R_g$、$-OC(O)NR_gR'_g$、$-NR''C(O)OR_g$、$-N(OR_g)C(O)R_g$、$-N(OR_g)S(O)_2R_g$、$-N(OR_g)C(O)OR_g$、$-N(OR_g)C(O)R_gR'_g$、3至14元杂环基和5至14元杂芳基；

R_g和R'_g独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；

R''独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-8}烷基，其任选地被一个或多个R_{4s}取代；

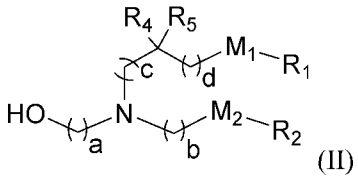
或者 R_4、R_5 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-14} 亚环烷基或 3 至 14 元亚杂环基，其任选地被一个或多个 R_{4s} 取代;

R_{4s} 独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-8} 烷基、C_{1-8} 卤代烷基、$-L_d-OR_d$、$-L_d-SR_d$ 和 $-L_d-NR_dR'_d$;

L_d 独立地选自化学键和 C_{1-8} 亚烷基;

R_d 和 R'_d 独立地选自 H、C_{1-8} 烷基、C_{3-14} 环烷基和 3 至 14 元杂环基。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式(II)的结构:



(II)

其中，

a=1、2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9;

其余各基团如本文中所定义。

G_1 和 G_2

在一个实施方式中，G_1 为化学键；在另一个实施方式中，G_1 为 C_{1-13} 直链亚烷基，优选 C_{1-9} 直链亚烷基，优选 C_{1-6} 直链亚烷基，优选 C_{2-6} 直链亚烷基；在另一个实施方式中，G_1 为 C_{2-13} 直链亚烯基，优选 C_{2-9} 直链亚烯基，优选 C_{2-6} 直链亚烯基；在另一个实施方式中，G_1 为 C_{2-13} 直链亚炔基，优选 C_{2-9} 直链亚炔基，优选 C_{2-6} 直链亚炔基；在另一个实施方式中，G_1 任选地被一个或多个 R_{G1} 取代；在另一个实施方式中，G_1 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G1} 取代；在另一个实施方式中，G_1 未被取代。

在一个更具体的实施方式中，G_1 选自化学键、C_{1-9} 直链亚烷基、C_{2-9} 直链亚烯基和 C_{2-9} 直链亚炔基；在另一个更具体的实施方式中，G_1 选自 C_{1-6} 直链亚烷基、C_{2-6} 直链亚烯基和 C_{2-6} 直链亚炔基；在另一个更具体的实施方式中，G_1 选自 C_{1-6} 直链亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，G_1 选自 C_{2-6} 直链亚烷基。

在一个实施方式中，G_2 为化学键；在另一个实施方式中，G_2 为 C_{1-13} 直链亚烷基，优选 C_{1-9} 直链亚烷基，优选 C_{1-6} 直链亚烷基，优选 C_{1-4} 直链亚烷基；在另一个实施方式中，G_2 为 C_{2-13} 直链亚烯基，优选 C_{2-9} 直链亚烯基，优选 C_{2-6} 直链亚烯基；在另一个实施方式中，G_2 为 C_{2-13} 直链亚炔基，优选 C_{2-9} 直链亚炔基，优选 C_{2-6} 直链亚炔基；在另一个实施方式中，G_2 任选地被一个或多个 R_{G1} 取代；在另一个实施方式中，G_2 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G1} 取代；在另一个实施方式中，G_2 未被取代。

在一个更具体的实施方式中，G_2 选自化学键、C_{1-9} 直链亚烷基、C_{2-9} 直链亚烯基和 C_{2-9} 直链亚炔基；在另一个更具体的实施方式中，G_2 选自化学键、C_{1-6} 直链亚烷基、C_{2-6} 直链亚烯基和 C_{2-6} 直链亚

炔基；在另一个更具体的实施方式中，G_2选自化学键和C_{1-6}直链亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，G_2选自化学键和C_{1-4}直链亚烷基。

在一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为3个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为4个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为5个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为6个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为7个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为8个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为9个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为10个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为11个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为12个碳原子；在另一个实施方式中，G_1和G_2的总长度为13个碳原子。

在一个更具体的实施方式中，G_1和G_2的总长度为3、4、5、6、7、8或9个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，G_1和G_2的总长度为4、5或6个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，G_1和G_2的总长度为5或6个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，G_1和G_2的总长度为5、6或7个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，G_1和G_2的总长度为6或7个碳原子。

R_{G1}

在一个实施方式中，R_{G1}为H；在另一个实施方式中，R_{G1}为C_{1-14}烷基，优选C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基；在另一个实施方式中，R_{G1}为-L_a-OR_a；在另一个实施方式中，R_{G1}为-L_a-SR_a；在另一个实施方式中，R_{G1}为-L_a-$NR_aR'_a$。

在一个更具体的实施方式中，R_{G1}独立地选自H和C_{1-10}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_{G1}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

G_3

在一个实施方式中，G_3为C_{4-14}直链亚烷基，优选C_{4-10}直链亚烷基，优选C_{4-9}直链亚烷基，优选C_{5-8}直链亚烷基；在另一个实施方式中，G_3为C_{4-14}直链亚烯基；在另一个实施方式中，G_3为C_{4-14}直链亚炔基；在另一个实施方式中，G_3任选地被一个或多个R_{G3}取代；在另一个实施方式中，G_3任选地被1、2、3或4个R_{G3}取代；在另一个实施方式中，G_3未被取代。

在一个更具体的实施方式中，G_3选自C_{4-10}直链亚烷基、C_{4-10}直链亚烯基和C_{4-10}直链亚炔基；在另一个更具体的实施方式中，G_3选自C_{4-9}直链亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，G_3选自C_{5-8}直链亚烷基。

R_{G3}

在一个实施方式中，R_{G3}为H；在另一个实施方式中，R_{G3}为-L_a-OR_a；在另一个实施方式中，R_{G3}为-L_a-SR_a；在另一个实施方式中，R_{G3}为-L_a-$NR_aR'_a$。

L_a、R_a和R'_a

在一个实施方式中，L_a为化学键；在另一个实施方式中，L_a为C_{1-14}亚烷基，优选C_{1-10}亚烷基，

优选 C_{1-6} 亚烷基。

在一个更具体的实施方式中，L_a 独立地选自化学键和 C_{1-10} 亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，L_a 选自化学键和 C_{1-6} 亚烷基。

在一个实施方式中，R_a 为 H；在另一个实施方式中，R_a 为 C_{1-14} 烷基，优选 C_{1-10} 烷基，优选 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方式中，R_a 为 C_{3-14} 环烷基，优选 C_{3-10} 环烷基；在另一个实施方式中，R_a 为 3 至 14 元杂环基，优选 3 至 10 元杂环基。

在一个实施方式中，R'_a 为 H；在另一个实施方式中，R'_a 为 C_{1-14} 烷基，优选 C_{1-10} 烷基，优选 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方式中，R'_a 为 C_{3-14} 环烷基，优选 C_{3-10} 环烷基；在另一个实施方式中，R'_a 为 3 至 14 元杂环基，优选 3 至 10 元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_a 和 R'_a 独立地选自 H、C_{1-10} 烷基、C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_a 和 R'_a 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

G_4

在一个实施方式中，G_4 为化学键；在另一个实施方式中，G_4 为 C_{1-6} 亚烷基，优选 C_{1-4} 亚烷基，优选 C_{2-4} 亚烷基，优选 C_{2-3} 亚烷基；在另一个实施方式中，G_4 为 C_{2-6} 亚烯基；在另一个实施方式中，G_4 为 C_{2-6} 亚炔基；在另一个实施方式中，G_4 任选地被一个或多个 R_{G4} 取代；在另一个实施方式中，G_4 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G4} 取代；在另一个实施方式中，G_4 未被取代。

在一个更具体的实施方式中，G_4 选自 C_{1-4} 亚烷基、C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；在另一个更具体的实施方式中，G_4 选自 C_{2-4} 亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，G_4 选自 C_{2-3} 亚烷基。

R_{G4}

在一个实施方式中，R_{G4} 为 H；在另一个实施方式中，R_{G4} 为 C_{1-6} 烷基，优选 C_{1-4} 烷基；在另一个实施方式中，R_{G4} 为 $-L_b-OR_b$；在另一个实施方式中，R_{G4} 为 $-L_b-SR_b$；在另一个实施方式中，R_{G4} 为 $-L_b-NR_bR'_b$。

在一个更具体的实施方式中，R_{G4} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

在一个实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-14} 亚环烷基，优选形成 C_{3-10} 亚环烷基，优选形成 C_{3-7} 亚环烷基；在另一个实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成 3 至 14 元亚杂环基，优选形成 3 至 10 元亚杂环基，优选形成 3 至 7 元亚杂环基；在另一个实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成的环任选地被一个或多个 R_{4g} 取代；在另一个实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成的环任选地被 1、2 或 3 个 R_{4g} 取代；在另一个实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成的环未被取代。

在一个更具体的实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 亚环烷基或 3 至 10 元亚杂环基；在另一个更具体的实施方式中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 亚环烷基或 3 至 7 元亚杂环基。

L_b、R_b和R'_b

在一个实施方式中，L_b为化学键；在另一个实施方式中，L_b为C_{1-6}亚烷基，优选C_{1-4}亚烷基。

在一个更具体的实施方式中，L_b独立地选自化学键和C_{1-4}亚烷基。

在一个实施方式中，R_b为H；在另一个实施方式中，R_b为C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基；在另一个实施方式中，R_b为C_{3-10}环烷基，优选C_{3-7}环烷基；在另一个实施方式中，R_b为3至10元杂环基，优选3至7元杂环基。

在一个实施方式中，R'_b为H；在另一个实施方式中，R'_b为C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基；在另一个实施方式中，R'_b为C_{3-10}环烷基，优选C_{3-7}环烷基；在另一个实施方式中，R'_b为3至10元杂环基，优选3至7元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_b和R'_b独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3至7元杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_b和R'_b独立地选自H和C_{1-6}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_b和R'_b独立地选自H和C_{1-4}烷基。

R_{4g}

在一个实施方式中，R_{4g}为H；在另一个实施方式中，R_{4g}为卤素；在另一个实施方式中，R_{4g}为氰基；在另一个实施方式中，R_{4g}为C_{1-8}烷基，优选C_{1-6}烷基；在另一个实施方式中，R_{4g}为C_{1-8}卤代烷基，优选C_{1-6}卤代烷基；在另一个实施方式中，R_{4g}为$-L_e-OR_e$；在另一个实施方式中，R_{4g}为$-L_e-SR_e$；在另一个实施方式中，R_{4g}为$-L_e-NR_eR'_e$。

在一个更具体的实施方式中，R_{4g}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

L_e、R_e和R'_e

在一个实施方式中，L_e为化学键；在另一个实施方式中，L_e为C_{1-8}亚烷基，优选C_{1-6}亚烷基，优选C_{1-4}亚烷基。

在一个更具体的实施方式中，L_e独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，L_a选自化学键和C_{1-4}亚烷基。

在一个实施方式中，R_e为H；在另一个实施方式中，R_e为C_{1-8}烷基，优选C_{1-6}亚烷基，优选C_{1-4}亚烷基；在另一个实施方式中，R_e为C_{3-14}环烷基，优选C_{3-10}环烷基；在另一个实施方式中，R_e为3至14元杂环基，优选3至10元杂环基。

在一个实施方式中，R'_e为H；在另一个实施方式中，R'_e为C_{1-8}烷基，优选C_{1-6}亚烷基，优选C_{1-4}亚烷基；在另一个实施方式中，R'_e为C_{3-14}环烷基，优选C_{3-10}环烷基；在另一个实施方式中，R'_e为3至14元杂环基，优选3至10元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_e和R'_e独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_e和R'_e独立地选自H和C_{1-4}烷基。

M_1和M_2

在一个实施方式中，M_1为-C(O)O-；在另一个实施方式中，M_1为-OC(O)-；在另一个实施方式中，

M_1 为-O-；在另一个实施方式中，M_1 为-SC(O)O-；在另一个实施方式中，M_1 为-OC(O)NR-；在另一个实施方式中，M_1 为-NRC(O)NR-；在另一个实施方式中，M_1 为-OC(O)S-；在另一个实施方式中，M_1 为-OC(O)O-；在另一个实施方式中，M_1 为-NRC(O)O-；在另一个实施方式中，M_1 为-SC(O)-；在另一个实施方式中，M_1 为-C(O)S-；在另一个实施方式中，M_1 为-NR-；在另一个实施方式中，M_1 为-C(O)NR-，例如-C(O)NH-；在另一个实施方式中，M_1 为-NRC(O)-，例如-NHC(O)-；在另一个实施方式中，M_1 为-NRC(O)S-；在另一个实施方式中，M_1 为-SC(O)NR-；在另一个实施方式中，M_1 为-C(O)-；在另一个实施方式中，M_1 为-OC(S)-；在另一个实施方式中，M_1 为-C(S)O-；在另一个实施方式中，M_1 为-OC(S)NR-；在另一个实施方式中，M_1 为-NRC(S)O-；在另一个实施方式中，M_1 为-S-S-；在另一个实施方式中，M_1 为-$S(O)_{0-2}$-，例如-S-，例如-S(O)-，例如-$S(O)_2$-。

在一个实施方式中，M_2 为-C(O)O-；在另一个实施方式中，M_2 为-OC(O)-；在另一个实施方式中，M_2 为-O-；在另一个实施方式中，M_2 为-SC(O)O-；在另一个实施方式中，M_2 为-OC(O)NR-；在另一个实施方式中，M_2 为-NRC(O)NR-；在另一个实施方式中，M_2 为-OC(O)S-；在另一个实施方式中，M_2 为-OC(O)O-；在另一个实施方式中，M_2 为-NRC(O)O-；在另一个实施方式中，M_2 为-SC(O)-；在另一个实施方式中，M_2 为-C(O)S-；在另一个实施方式中，M_2 为-NR-；在另一个实施方式中，M_2 为-C(O)NR-；在另一个实施方式中，M_2 为-NRC(O)-；在另一个实施方式中，M_2 为-NRC(O)S-；在另一个实施方式中，M_2 为-SC(O)NR-；在另一个实施方式中，M_2 为-C(O)-；在另一个实施方式中，M_2 为-OC(S)-；在另一个实施方式中，M_2 为-C(S)O-；在另一个实施方式中，M_2 为-OC(S)NR-；在另一个实施方式中，M_2 为-NRC(S)O-；在另一个实施方式中，M_2 为-S-S-；在另一个实施方式中，M_2 为-$S(O)_{0-2}$-，例如-S-、例如-S(O)-，例如-$S(O)_2$-。

在一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-C(O)NR-和-NRC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-OC(O)-。

在一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 为-C(O)O-。

在一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，另一为-OC(O)-或-SC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一为-OC(O)-。

在一个更具体的实施方式中，M_1 为-OC(O)-或-SC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 为-OC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-；在另一个更具体的实施方式中，M_2 为-C(O)O-。

在一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NHC(O)-和-C(O)NH-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)S-和-C(O)NH-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-和-C(O)S-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选

自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-，优选为-C(O)O-或-OC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-，优选选自-C(O)O-和-OC(O)-，优选为-C(O)O-，优选为-OC(O)-，M_2 为-OC(O)O-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 为-OC(O)O-，M_2 为-OC(O)-或-OC(O)-，优选为-OC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-、-SC(O)-和-OC(O)O-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-；在另一个更具体的实施方式中，M_1 和 M_2 不同时为-OC(O)O-。

Q

在一个实施方式中，Q 为化学键；在另一个实施方式中，Q 为-C(O)O-；在另一个实施方式中，Q 为-O-；在另一个实施方式中，Q 为-SC(O)O-；在另一个实施方式中，Q 为-OC(O)NR_f-；在另一个实施方式中，Q 为-NR_fC(O)NR_f-；在另一个实施方式中，Q 为-OC(O)S-；在另一个实施方式中，Q 为-OC(O)O-；在另一个实施方式中，Q 为-NR_fC(O)O-；在另一个实施方式中，Q 为-OC(O)-；在另一个实施方式中，Q 为-SC(O)-；在另一个实施方式中，Q 为-C(O)S-；在另一个实施方式中，Q 为-NR_f-；在另一个实施方式中，Q 为-C(O)NR_f-；在另一个实施方式中，Q 为-NR_fC(O)-；在另一个实施方式中，Q 为-NR_fC(O)S-；在另一个实施方式中，Q 为-SC(O)NR_f-；在另一个实施方式中，Q 为-C(O)-；在另一个实施方式中，Q 为-OC(S)-；在另一个实施方式中，Q 为-C(S)O-；在另一个实施方式中，Q 为-OC(S)NR_f-；在另一个实施方式中，Q 为-NR_fC(S)O-；在另一个实施方式中，Q 为-S-S-；在另一个实施方式中，Q 为-$S(O)_{0-2}$-；在另一个实施方式中，Q 为亚苯基；在另一个实施方式中，Q 为亚吡啶基；在另一个实施方式中，Q 为亚苯基时，任选地被一个或多个 R*取代，优选任选地被 1、2 或 3 个 R*取代；在另一个实施方式中，Q 为未被取代的亚苯基；在另一个实施方式中，Q 为亚吡啶基时，任选地被一个或多个 R*取代，优选任选地被 1、2 或 3 个 R*取代；在另一个实施方式中，Q 为未被取代的亚吡啶基。

在一个更具体的实施方式中，Q 选自化学键、-OC(O)-和-SC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，Q 选自化学键和-SC(O)-；在另一个更具体的实施方式中，Q 为亚苯基或亚吡啶基时，任选地被 1、2 或 3 个 R*取代。

R*

在一个实施方式中，R*为 H；在另一个实施方式中，Q 为卤素；在另一个实施方式中，R*为氰基；在另一个实施方式中，R*为 C_{1-10} 烷基，优选 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方式中，R*为 C_{1-10} 卤代烷基，优选 C_{1-6} 卤代烷基；在另一个实施方式中，R*为-L_f-OR_f；在另一个实施方式中，R*为-L_f-SR_f；在另一个实施方式中，R*为-L_f-$NR_fR'_f$。

在一个更具体的实施方式中，R*独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

L_f、R_f 和 R'_f

在一个实施方式中，L_f为化学键；在另一个实施方式中，L_f为C_{1-8}亚烷基，优选C_{1-6}亚烷基，优选C_{1-4}亚烷基。

在一个更具体的实施方式中，L_f独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，L_f独立地选自化学键和C_{1-4}亚烷基。

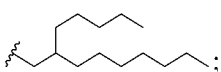
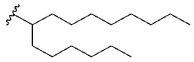
在一个实施方式中，R_f为H；在另一个实施方式中，R_f为C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基；在另一个实施方式中，R_f为C_{3-14}环烷基，优选C_{3-10}环烷基；在另一个实施方式中，R_f为3至14元杂环基，优选3至10元杂环基。

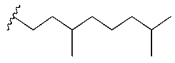
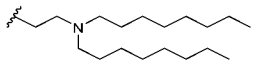
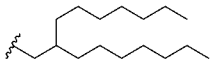
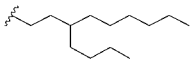
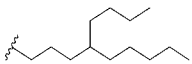
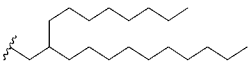
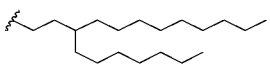
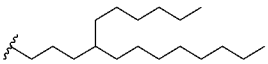
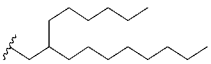
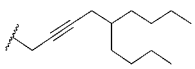
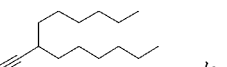
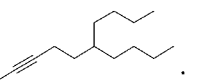
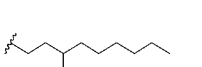
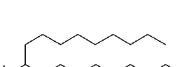
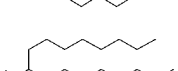
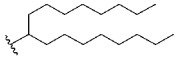
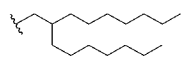
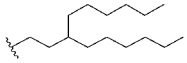
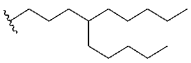
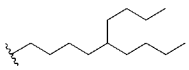
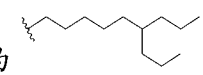
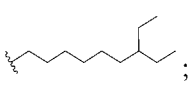
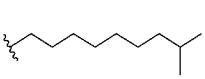
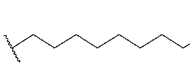
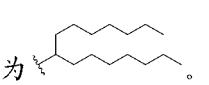
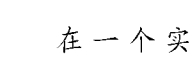
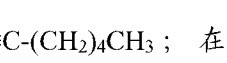
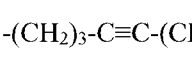
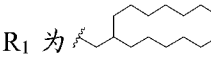
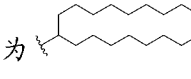
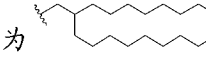
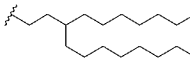
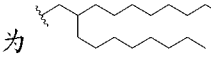
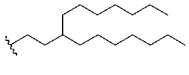
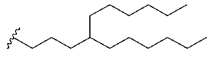
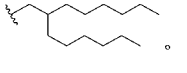
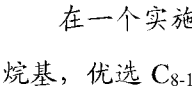
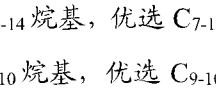
在一个实施方式中，R'_f为H；在另一个实施方式中，R'_f为C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基；在另一个实施方式中，R'_f为C_{3-14}环烷基，优选C_{3-10}环烷基；在另一个实施方式中，R'_f为3至14元杂环基，优选3至10元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_f和R'_f独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_f和R'_f独立地选自H和C_{1-6}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_f和R'_f独立地选自H和C_{1-4}烷基。

R_1和R_2

在一个实施方式中，R_1为C_{4-20}烷基，优选C_{6-14}烷基，优选C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{8-11}烷基，优选C_{9-11}烷基，优选C_{8-10}烷基，优选C_{9-10}烷基，优选C_{8-9}烷基，优选C_9烷基，优选C_{8-12}直链烷基，优选C_{7-11}直链烷基，优选C_{8-11}直链烷基，优选C_{9-11}直链烷基，优选C_{10-11}直链烷基，优选C_{8-10}直链烷基，优选C_{9-10}直链烷基，优选C_{8-9}直链烷基，优选C_{11}直链烷基，优选C_{10}直链烷基，优选C_9直链烷基；在另一个实施方式中，R_1为C_{4-20}烯基，优选C_{6-14}烯基，优选C_{7-12}烯基，优选C_{8-12}烯基；在另一个实施方式中，R_1为C_{4-20}炔基，优选C_{6-14}炔基，优选C_{7-12}炔基，优选C_{8-12}炔基；在另一个实施方式中，R_1任选地被一个或多个R_{1s}取代；在另一个实施方式中，R_1任选地被1、2、3或4个R_{1s}取代，优选任选地被1个R_{1s}取代；在另一个实施方式中，R_1未被取代；在另一个实施方式中，R_1中的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-NR'-替换，优选R_1中的一个亚甲基单元任选地被-NR'-替换；在另一个实施方式中，R_1任选地被1个C_{1-9}烷基（优选C_{6-9}烷基，更优选C_{6-7}烷基）取代。

在一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_6CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_7CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_8CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_9CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_{10}CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_{11}CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-CH_2-C≡C-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-CH_2-C≡C-$(CH_2)_6CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_2$-C≡C-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_4$-C≡C-$(CH_2)_3CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_6CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_2$-CH=CH-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_4$-CH=CH-$(CH_2)_3CH_3$；在另一个实施方式中，R_1为-$(CH_2)_5$-CH=CH-CH_2CH_3；在另一个实施方式中，R_1为；在另一个实施方式中，R_1为；在另一个实施方式中，R_1

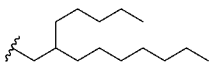
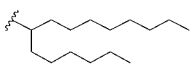
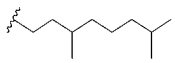
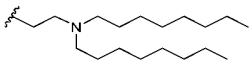
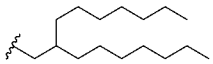
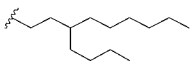
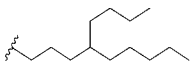
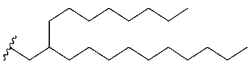
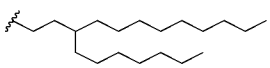
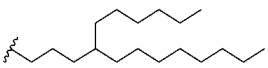
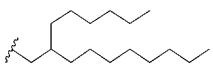
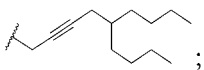
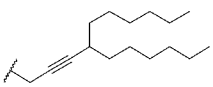
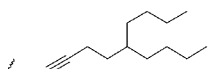
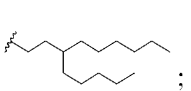
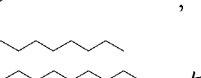
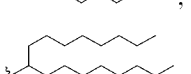
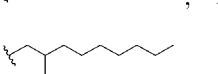
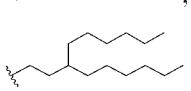
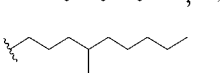
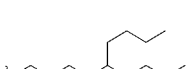
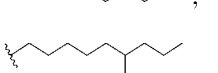
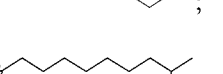
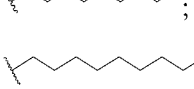
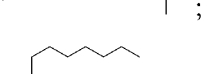
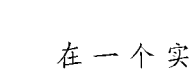
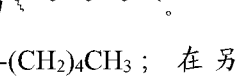
为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为。

在一个实施方式中，R_1 为 $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$；在另一个实施方式中，$R_1$ 为 $-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$；在另一个实施方式中，$R_1$ 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为；在另一个实施方式中，R_1 为。

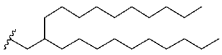
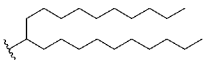
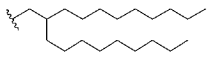
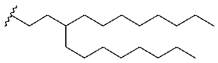
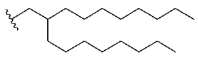
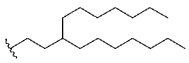
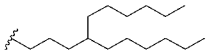
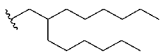
在一个实施方式中，R_2 为 C_{4-20} 烷基，优选 C_{6-14} 烷基，优选 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-12} 烷基，优选 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-11} 烷基，优选 C_{8-10} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_{10} 烷基，优选 C_9 烷基，优选 C_{8-12} 直链烷基，优选 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{10-11} 直链烷基，优选 C_{11} 直链烷基，优选 C_{10} 直链烷基，优选 C_{8-10} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；在另一个实施方式中，R_2 为 C_{4-20} 烯基，优选 C_{6-14} 烯基，优选 C_{7-12} 烯基，优选 C_{8-12} 烯基；在另一个实施方式中，R_2 为 C_{4-20} 炔基，优选 C_{6-14} 炔基，优选 C_{7-12} 炔基，优选 C_{8-12} 炔基；在另一个实施方式中，R_2 任选地被一个或多个 R_{18} 取代；在另一个实施方式中，R_2 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{18} 取代，优选任

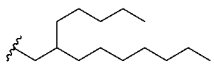
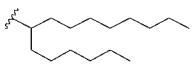
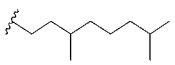
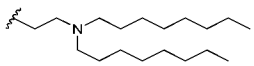
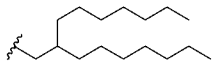
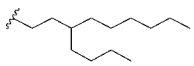
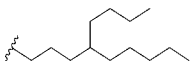
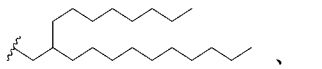
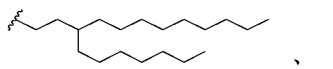
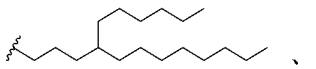
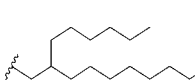
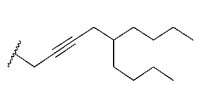
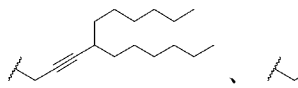
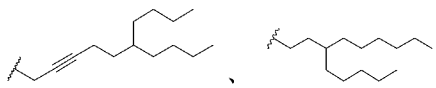
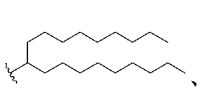
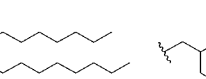
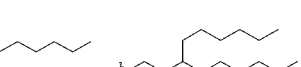
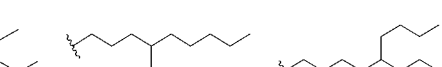
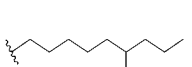
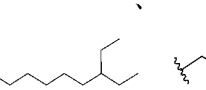
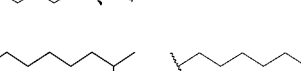
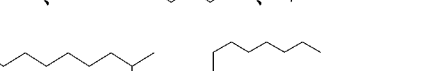
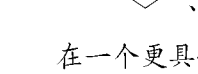
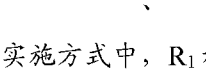
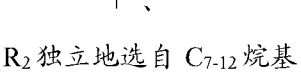
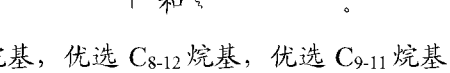
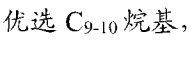
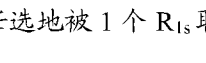
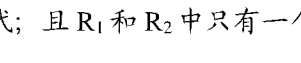
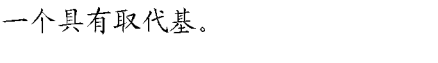
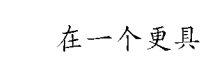
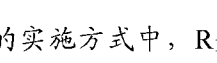
选地被 1 个 R_{1s} 取代，优选任选地被 1 个 C_{1-3} 烷基取代，优选任选地被 1 个甲基取代；在另一个实施方式中，R_2 未被取代；在另一个实施方式中，R_2 中的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-NR'-替换，优选 R_2 中的一个亚甲基单元任选地被-NR'-替换。

在一个实施方式中，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基；在另一个实施方式中，R_1 上有 R_{1s} 取代，且 R_2 上无 R_{1s} 取代；在另一个实施方式中，R_2 上有 R_{1s} 取代，且 R_1 上无 R_{1s} 取代。

在一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_6CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_7CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_8CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_9CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_{10}CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_{11}CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-CH_2-C≡C-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-CH_2-C≡C-$(CH_2)_6CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_2$-C≡C-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_4$-C≡C-$(CH_2)_3CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_6CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_2$-CH=CH-$(CH_2)_5CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_4$-CH=CH-$(CH_2)_3CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_5$-CH=CH-CH_2CH_3；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为。

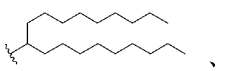
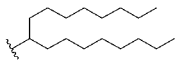
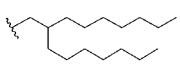
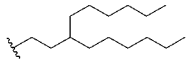
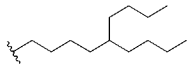
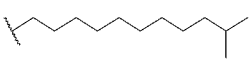
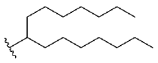
在一个实施方式中，R_2 为-$(CH_2)_2$-C≡C-$(CH_2)_4CH_3$；在另一个实施方式中，R_2 为

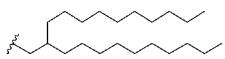
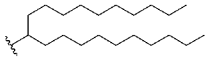
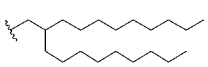
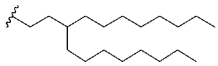
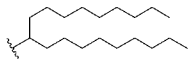
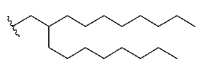
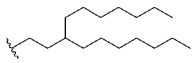
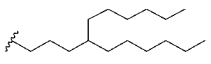
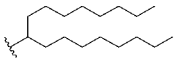
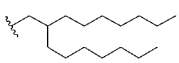
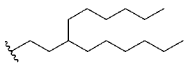
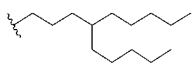
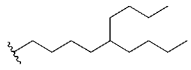
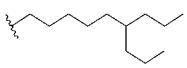
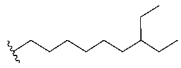
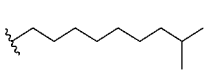
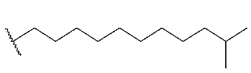
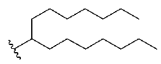
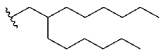
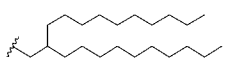
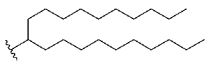
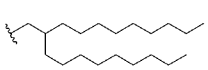
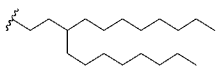
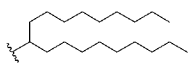
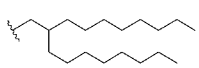
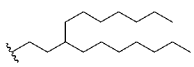
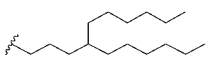
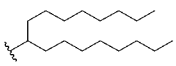
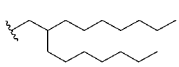
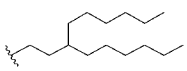
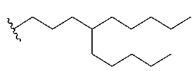
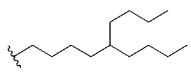
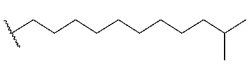
$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$；在另一个实施方式中，$R_2$ 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为；在另一个实施方式中，R_2 为。

在一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基、C_{6-14} 烯基和 C_{6-14} 炔基；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基、C_{7-12} 烯基和 C_{7-12} 炔基；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{8-12} 烷基、C_{8-12} 烯基和 C_{8-12} 炔基；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自如下基团：$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-CH=CH-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_5-CH=CH-CH_2CH_3$、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、和。

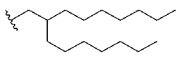
在一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；且 R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基。

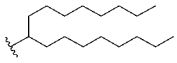
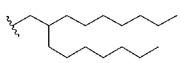
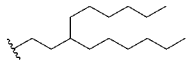
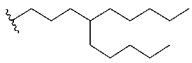
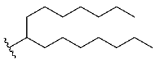
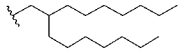
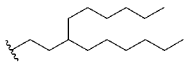
在一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、、、、、、、、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、、、、、、、和；在另一个

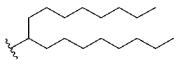
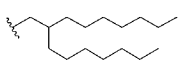
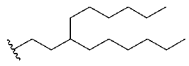
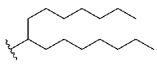
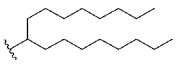
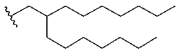
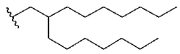
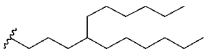
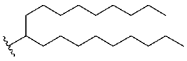
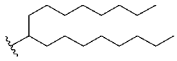
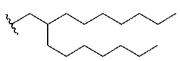
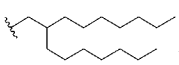
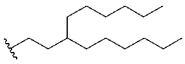
更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、、、、、、和。

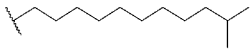
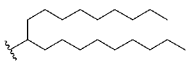
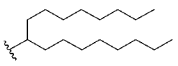
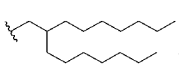
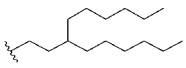
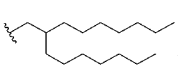
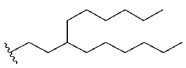
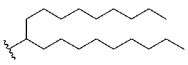
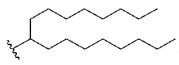
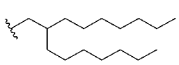
在一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、、、、、、、、、、、、、、、、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、、、、、、、、、、、、、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、、、、、、、、、、、、、、和。

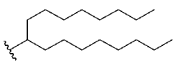
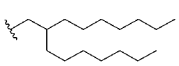
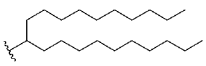
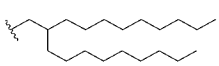
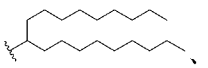
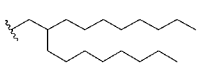
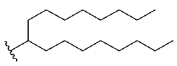
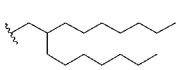
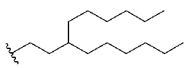
在一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、、、、、、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、、、和

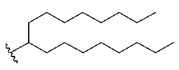
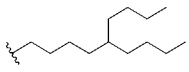
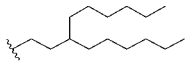
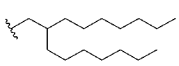
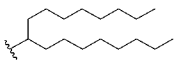
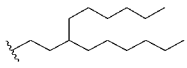
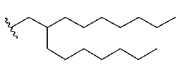
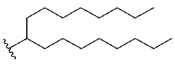
。

在一个更具体的实施方式中，R_1 选自、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 选自和。

在一个更具体的实施方式中，R_1 选自、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 选自-$(CH_2)_8CH_3$、-$(CH_2)_9CH_3$、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 选自、和；在另一个更具体的实施方式中，R_1 选自和。

在一个更具体的实施方式中，R_2 选自-$(CH_2)_9CH_3$、-$(CH_2)_{10}CH_3$和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自、和。

在一个更具体的实施方式中，R_2选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自、、、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_2 选自、和；在另一个更具体的实施方式中，R_2 选自、、、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_2 选自、和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_2 选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自和；在另一个更具体的实施方式中，R_2选自、、、和

；在另一个更具体的实施方式中，R_2 选自、、和；在另一个更具体的实施方式中，R_2 选自、和。

R_{1s}

在一个实施方式中，R_{1s} 为 H；在另一个实施方式中，R_{1s} 为 H；在另一个实施方式中，R_{1s} 为 C_{1-20} 烷基，优选 C_{1-14} 烷基，优选 C_{1-10} 烷基，优选 C_{1-9} 烷基，优选 C_{7-9} 烷基，优选 C_{8-9} 烷基，优选 C_{1-6} 烷基，优选 C_{1-4} 烷基，优选 C_{7-11} 烷基，优选 C_{4-10} 烷基，优选 C_{6-10} 烷基，优选 C_{7-10} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_{4-9} 烷基，优选 C_{6-9} 烷基，优选 C_{1-8} 烷基，优选 C_{4-8} 烷基，优选 C_{6-8} 烷基，优选 C_{7-8} 烷基，优选 C_{6-7} 烷基，优选 C_9 烷基，优选 C_8 烷基，优选 C_7 烷基；在另一个实施方式中，R_{1s} 为-L_c-OR_c；在另一个实施方式中，R_{1s} 为-L_c-SR_c；在另一个实施方式中，R_{1s} 为-L_c-$NR_cR'_c$。

在一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 0 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 1 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 2 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 3 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 4 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 5 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 6 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 7 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 8 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 9 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_1 上的取代位点与 M_1 之间间隔 10 个碳原子。

在一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 0 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 1 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 2 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 3 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 4 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 5 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 6 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 7 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 8 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 9 个碳原子；在另一个实施方式中，R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 10 个碳原子。

在一个更具体的实施方式中，R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、-L_c-OR_c 和-L_c-$NR_cR'_c$；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-9} 烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

在一个更具体的实施方式中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔0-10个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔0-6个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔0-4个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔0-2个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔0个碳原子。

在一个更具体的实施方式中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔1-10个碳原子；在另一个更具体的实施方式中R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔1-6个碳原子；在另一个更具体的实施方式中R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔1-4个碳原子；在另一个更具体的实施方式中R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔1-2个碳原子；在另一个更具体的实施方式中R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔2-10个碳原子；在另一个更具体的实施方式中R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔2-6个碳原子；在另一个更具体的实施方式中R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔2-4个碳原子。

在另一个更具体的实施方式中，R_1上无R_{1s}取代，且R_{1s}在R_2上的取代位点与M_2之间间隔0-10个碳原子，优选间隔1-10个碳原子，优选间隔1-6个碳原子，优选间隔1-4个碳原子，优选间隔1-2个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，R_1上无R_{1s}取代，R_{1s}在R_2上的取代位点与M_2之间间隔0-10个碳原子，优选间隔0-6个碳原子，优选间隔0-4个碳原子，优选间隔0-2个碳原子，优选间隔0个碳原子；在另一个更具体的实施方式中，R_1上无R_{1s}取代，R_{1s}在R_2上的取代位点与M_2之间间隔2-10个碳原子，优选间隔2-6个碳原子，优选间隔2-4个碳原子。

R和R’

在一个实施方式中，R为H；在另一个实施方式中，R为C_{1-20}烷基，优选C_{1-14}烷基，优选C_{1-9}烷基，优选C_{1-6}烷基。

在一个实施方式中，R’为H；在另一个实施方式中，R’为C_{1-20}烷基，优选C_{1-14}烷基，优选C_{1-9}烷基，优选C_{1-6}烷基。

在一个更具体的实施方式中，R和R’各自独立地选自H和C_{1-20}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R和R’各自独立地选自H和C_{1-14}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R和R’各自独立地选自H和C_{1-9}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R和R’各自独立地选自H和C_{1-6}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R为H。

L_c、R_c和R’$_c$

在一个实施方式中，L_c为化学键；在另一个实施方式中，L_c为C_{1-20}亚烷基，优选C_{1-14}亚烷基，优选C_{1-10}亚烷基，优选C_{1-6}亚烷基。

在一个更具体的实施方式中，L_c独立地选自化学键和C_{1-14}亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，L_c独立地选自化学键和C_{1-10}亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，L_c独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基。

在一个实施方式中，R_c为H；在另一个实施方式中，R_c为C_{1-20}烷基，优选C_{1-14}烷基，优选C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基；在另一个实施方式中，R_c为C_{3-14}环烷基，优选C_{3-10}环烷基；在另一个实施方式中，R_c为3至14元杂环基，优选3至10元杂环基。

在一个实施方式中，R'_c为H；在另一个实施方式中，R'_c为C_{1-20}烷基，优选C_{1-14}烷基，优选C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基；在另一个实施方式中，R'_c为C_{3-14}环烷基，优选C_{3-10}环烷基；在另一个实施方式中，R'_c为3至14元杂环基，优选3至10元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_c和R'_c独立地选自H和C_{1-14}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_c和R'_c独立地选自H和C_{1-10}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_c和R'_c独立地选自自H和C_{1-6}烷基。

R_3

在一个实施方式中，R_3为CN；在另一个实施方式中，R_3为-OR_g，例如-OH；在另一个实施方式中，R_3为-$C(O)R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$OC(O)R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$NR''C(O)R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$NR_gR'_g$，例如-$N(CH_3)_2$；在另一个实施方式中，R_3为-$NR''C(O)NR_gR'_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$NR''C(O)R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$NR''S(O)_2R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$OC(O)NR_gR'_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$NR''C(O)OR_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$N(OR_g)C(O)R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$N(OR_g)S(O)_2R_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$N(OR_g)C(O)OR_g$；在另一个实施方式中，R_3为-$N(OR_g)C(O)R_gR'_g$；在另一个实施方式中，R_3为3至14元杂环基；在另一个实施方式中，R_3为5至14元杂芳基。

在一个更具体的实施方式中，R_3选自CN、-OR_g和-$NR_gR'_g$；在另一个更具体的实施方式中，R_3选自-OR_g和-$NR_gR'_g$；在另一个更具体的实施方式中，R_3选自-OH和-$N(CH_3)_2$；在另一个更具体的实施方式中，R_3为-OR_g；在另一个更具体的实施方式中，R_3为OH。

R_g和R'_g

在一个实施方式中，R_g为H；在另一个实施方式中，R_g为C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基，例如Me；在另一个实施方式中，R_g为C_{3-10}环烷基，优选C_{3-7}环烷基；在另一个实施方式中，R_g为3至10元杂环基，优选3至7元杂环基。

在一个实施方式中，R'_g为H；在另一个实施方式中，R'_g为C_{1-10}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基；在另一个实施方式中，R'_g为C_{3-10}环烷基，优选C_{3-7}环烷基；在另一个实施方式中，R'_g为3至10元杂环基，优选3至7元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_g和R'_g独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和3至7元杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_g和R'_g独立地选自H和C_{1-6}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_g和R'_g独立地选自H和C_{1-4}烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_g和R'_g独立地选自H和Me。

R''

在一个实施方式中，R''为H；在另一个实施方式中，R''为C_{1-6}烷基，优选C_{1-4}烷基。

R_4和R_5

在一个实施方式中，R_4为C_{1-8}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-3}烷基，优选甲基；在另一个实施方式中，R_4任选地被一个或多个R_{4s}取代；在另一个实施方式中，R_4任选地被1、2或3个R_{4s}取代；在另一个实施方式中，R_4未被取代。

在一个实施方式中，R_5为C_{1-8}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-3}烷基，优选甲基；在另一个实施方式中，R_5任选地被一个或多个R_{4s}取代；在另一个实施方式中，R_5任选地被1、2或3个R_{4s}取代；在另一个实施方式中，R_5未被取代。

在一个实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-14}亚环烷基，优选形成C_{3-10}亚环烷基，优选形成C_{3-6}亚环烷基（例如亚环丙基，例如亚环丁基，例如亚环戊基，例如亚环己基），优选形成C_{3-5}亚环烷基，优选形成C_{3-4}亚环烷基，优选形成亚环丙基，优选形成亚环戊基；在另一个实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成3至14元亚杂环基，优选形成3至10元亚杂环基，优选形成3至6元亚杂环基；在另一个实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成的环任选地被一个或多个R_{4s}取代；在另一个实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成的环任选地被1、2或3个R_{4s}取代；在另一个实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成的环未被取代。

在一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-10}亚环烷基或3至10元亚杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-6}亚环烷基或3至6元亚杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-6}亚环烷基（例如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基）；在另一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-5}亚环烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成亚环丙基或亚环戊基；在另一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成亚环丙基；在另一个更具体的实施方式中，R_4、R_5与它们连接的碳原子不形成环。

R_{4s}

在一个实施方式中，R_{4s}为H；在另一个实施方式中，R_{4s}为卤素；在另一个实施方式中，R_{4s}为氰基；在另一个实施方式中，R_{4s}为C_{1-8}烷基，优选C_{1-6}烷基，优选C_{1-3}烷基；在另一个实施方式中，R_{4s}为C_{1-8}卤代烷基，优选C_{1-6}卤代烷基，优选C_{1-3}卤代烷基；在另一个实施方式中，R_{4s}为$-L_d-OR_d$；在另一个实施方式中，R_{4s}为$-L_d-SR_d$；在另一个实施方式中，R_{4s}为$-L_d-NR_dR'_d$。

在一个更具体的实施方式中，R_{4s}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-L_d-OR_d$、$-L_d-SR_d$和$-L_d-NR_dR'_d$；在另一个更具体的实施方式中，R_{4s}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；在另一个更具体的实施方式中，R_{4s}独立地选自H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

L_d、R_d和R'_d

在一个实施方式中，L_d为化学键；在另一个实施方式中，L_d为C_{1-8}亚烷基，优选C_{1-6}亚烷基，优选C_{1-3}亚烷基。

在一个更具体的实施方式中，L_d独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；在另一个更具体的实施方式中，

L_d 独立地选自化学键和 C_{1-3} 亚烷基。

在一个实施方式中，R_d 为 H；在另一个实施方式中，R_d 为 C_{1-8} 烷基，优选 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方式中，R_d 为 C_{3-14} 环烷基，优选 C_{3-10} 环烷基；在另一个实施方式中，R_d 为 3 至 14 元杂环基，优选 3 至 10 元杂环基。

在一个实施方式中，R'_d 为 H；在另一个实施方式中，R'_d 为 C_{1-8} 烷基，优选 C_{1-6} 烷基；在另一个实施方式中，R'_d 为 C_{3-14} 环烷基，优选 C_{3-10} 环烷基；在另一个实施方式中，R'_d 为 3 至 14 元杂环基，优选 3 至 10 元杂环基。

在一个更具体的实施方式中，R_d 和 R'_d 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基；在另一个更具体的实施方式中，R_d 和 R'_d 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

a、b、c 和 d

在一个实施方式中，a 为 1；在另一个实施方式中，a 为 2；在另一个实施方式中，a 为 3；在另一个实施方式中，a 为 4；在另一个实施方式中，a 为 5；在另一个实施方式中，a 为 6。

在一个更具体的实施方式中，a=2、3、4、5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，a=2、3 或 4；在另一个更具体的实施方式中，a=2 或 4；在另一个更具体的实施方式中，a=2 或 3；在另一个更具体的实施方式中，a=3 或 4。

在一个实施方式中，b 为 4；在另一个实施方式中，b 为 5；在另一个实施方式中，b 为 6；在另一个实施方式中，b 为 7；在另一个实施方式中，b 为 8；在另一个实施方式中，b 为 9；在另一个实施方式中，b 为 10。

在一个更具体的实施方式中，b=5、6、7 或 8；在另一个更具体的实施方式中，b=5、6 或 7；在另一个更具体的实施方式中，b=5 或 7；在另一个更具体的实施方式中，b=6 或 7。

在一个更具体的实施方式中，b=4、5、6、7、8、9 或 10；在另一个更具体的实施方式中，b=4、5、6、7、8 或 9；在另一个更具体的实施方式中，b=4、5、6 或 7；在另一个更具体的实施方式中，b=5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，b=6、7 或 8；在另一个更具体的实施方式中，b=5、6、7 或 8；

在一个实施方式中，c 为 1；在另一个实施方式中，c 为 2；在另一个实施方式中，c 为 3；在另一个实施方式中，c 为 4；在另一个实施方式中，c 为 5；在另一个实施方式中，c 为 6。

在一个更具体的实施方式中，c=2、3、4、5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，c=2、3 或 4；在另一个更具体的实施方式中，c=3 或 4；在另一个更具体的实施方式中，c=5 或 6。

在一个更具体的实施方式中，c=2、4、5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，c=4、5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，c=4 或 6；在另一个更具体的实施方式中，c=2、3、4 或 5；在另一个更具体的实施方式中，c=2、4 或 5；在另一个更具体的实施方式中，c=2 或 5；

在一个实施方式中，d 为 0；在另一个实施方式中，d 为 1；在另一个实施方式中，d 为 2；在另一个实施方式中，d 为 3；在另一个实施方式中，d 为 4。

在一个更具体的实施方式中，d=0、1、2 或 4；在另一个更具体的实施方式中，d=2、3 或 4；在

另一个更具体的实施方式中，d=0 或 1。

在一个更具体的实施方式中，d=0、1、2、3 或 4；在另一个更具体的实施方式中，d=0、1 或 2；在另一个更具体的实施方式中，d=0 或 2；在另一个更具体的实施方式中，d 不为 0；在另一个更具体的实施方式中，d=1、2、3 或 4；在另一个更具体的实施方式中，d=1 或 2；在另一个更具体的实施方式中，d=1、2 或 4；在另一个更具体的实施方式中，d=1 或 4；

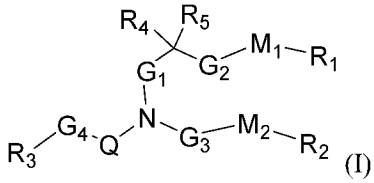
在一个实施方式中，c+d=3；在另一个实施方式中，c+d=4；在另一个实施方式中，c+d=5；在另一个实施方式中，c+d=6；在另一个实施方式中，c+d=7；在另一个实施方式中，c+d=8；在另一个实施方式中，c+d=9。

在一个更具体的实施方式中，c+d=4、5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，c+d=5 或 6。

在一个更具体的实施方式中，c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；在另一个更具体的实施方式中，c+d=4、5、6 或 7；在另一个更具体的实施方式中，c+d=4、5 或 6；在另一个更具体的实施方式中，c+d=5、6 或 7；在另一个更具体的实施方式中，c+d=6、7 或 8；在另一个更具体的实施方式中，c+d=6 或 7。

以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如，G_1 的任一技术方案或其任意组合，可以与 G_2、R_{G1}、G_3、R_{G3}、L_a、R_a、R'_a、G_4、R_{G4}、L_b、R_b、R'_b、R_{4g}、L_e、R_e、R'_e、M_1、M_2、Q、R*、L_f、R_f、R'_f、R_1、R_2、R_{1s}、R、R’、L_c、R_c、R'_c、R_3、R_g、R'_g、R’’、R_4、R_5、R_{4s}、L_d、R_d、R'_d、a、b、c 和 d 等的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

在更具体的实施方案中，本发明提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



(I)

其中，

G_1 和 G_2 独立地选自化学键、C_{1-13} 直链亚烷基、C_{2-13} 直链亚烯基和 C_{2-13} 直链亚炔基，其任选地被一个或多个 R_{G1} 取代；

G_1 和 G_2 的总长度为 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个碳原子；

R_{G1} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_a-OR_a$、$-L_a-SR_a$ 和 $-L_a-NR_aR'_a$；

G_3 选自 C_{4-14} 直链亚烷基、C_{4-14} 直链亚烯基和 C_{4-14} 直链亚炔基，其任选地被一个或多个 R_{G3} 取代；

R_{G3} 独立地选自 H、$-L_a-OR_a$、$-L_a-SR_a$ 和 $-L_a-NR_aR'_a$；

L_a 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；

R_a 和 R'_a 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、C_{3-14} 环烷基和 3 至 14 元杂环基；

G_4 选自化学键、C_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚烯基和 C_{2-6} 亚炔基，其任选地被一个或多个 R_{G4} 取代；

R_{G4} 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、$-L_b-OR_b$、$-L_b-SR_b$ 和 $-L_b-NR_bR'_b$；

L_b独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；

R_b和R'_b独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；

或者连接在同一个碳原子上的两个R_{G4}与它们连接的碳原子一起形成C_{3-14}亚环烷基或3至14元亚杂环基，其任选地被一个或多个R_{4g}取代；

R_{4g}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、$-L_e-OR_e$、$-L_e-SR_e$和$-L_e-NR_eR'_e$；

L_e独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_e和R'_e独立地选自H、C_{1-8}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

M_1和M_2独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-SC(O)O-、-OC(O)NR-、-NRC(O)NR-、-OC(O)S-、-OC(O)O-、-NRC(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NR-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)S-、-SC(O)NR-、-C(O)-、-OC(S)-、-C(S)O-、-OC(S)NR-、-NRC(S)O-、-S-S-和$-S(O)_{0-2}-$；

Q选自化学键、-C(O)O-、-O-、-SC(O)O-、$-OC(O)NR_f-$、$-NR_fC(O)NR_f-$、-OC(O)S-、-OC(O)O-、$-NR_fC(O)O-$、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、$-NR_f-$、$-C(O)NR_f-$、$-NR_fC(O)-$、$-NR_fC(O)S-$、$-SC(O)NR_f-$、-C(O)-、-OC(S)-、-C(S)O-、$-OC(S)NR_f-$、$-NR_fC(S)O-$、-S-S-、$-S(O)_{0-2}-$、亚苯基和亚吡啶基，其中，所述亚苯基或亚吡啶基任选地被一个或多个R*取代；

R*独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤代烷基、$-L_f-OR_f$、$-L_f-SR_f$和$-L_f-NR_fR'_f$；

L_f独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_f和R'_f独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

R_1和R_2独立地选自C_{4-20}烷基、C_{4-20}烯基和C_{4-20}炔基，其任选地被一个或多个R_{1s}取代，以及其中的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-NR'-替换；

R_{1s}独立地选自H、C_{1-20}烷基、$-L_c-OR_c$、$-L_c-SR_c$和$-L_c-NR_cR'_c$；

R和R'各自独立地选自H和C_{1-20}烷基；

L_c独立地选自化学键和C_{1-20}亚烷基；

R_c和R'_c独立地选自H、C_{1-20}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

R_3选自CN、$-OR_g$、$-C(O)R_g$、$-OC(O)R_g$、$-NR''C(O)R_g$、$-NR_gR'_g$、$-NR''C(O)NR_gR'_g$、$-NR''C(O)R_g$、$-NR''S(O)_2R_g$、$-OC(O)NR_gR'_g$、$-NR''C(O)OR_g$、$-N(OR_g)C(O)R_g$、$-N(OR_g)S(O)_2R_g$、$-N(OR_g)C(O)OR_g$、$-N(OR_g)C(O)R_gR'_g$、3至14元杂环基和5至14元杂芳基；

R_g和R'_g独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；

R''独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-8}烷基，其任选地被一个或多个R_{4s}取代；

或者R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-14}亚环烷基或3至14元亚杂环基，其任选地被一个或多个R_{4s}取代；

R_{4s}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、$-L_d-OR_d$、$-L_d-SR_d$和$-L_d-NR_dR'_d$；

L_d独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_d和R'_d独立地选自H、C_{1-8}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、

互变异构体或立体异构体，其中，G_1 和 G_2 独立地选自化学键、C_{1-9} 直链亚烷基、C_{2-9} 直链亚烯基和 C_{2-9} 直链亚炔基。

在更具体的实施方案中，G_1 选自 C_{1-6} 直链亚烷基、C_{2-6} 直链亚烯基和 C_{2-6} 直链亚炔基，优选选自 C_{1-6} 直链亚烷基，优选选自 C_{2-6} 直链亚烷基。

在更具体的实施方案中，G_2 选自化学键、C_{1-6} 直链亚烷基、C_{2-6} 直链亚烯基和 C_{2-6} 直链亚炔基，优选选自化学键和 C_{1-6} 直链亚烷基，优选选自化学键和 C_{1-4} 直链亚烷基。

在更具体的实施方案中，G_1 和 G_2 的总长度为 3、4、5、6、7、8 或 9 个碳原子，优选总长度为 4、5 或 6 个碳原子，优选总长度为 5 或 6 个碳原子；优选总长度为 5、6 或 7 个碳原子，优选总长度为 6 或 7 个碳原子。

优选地，G_1 和 G_2 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G1} 取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{G1} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，G_3 选自 C_{4-10} 直链亚烷基、C_{4-10} 直链亚烯基和 C_{4-10} 直链亚炔基；优选选自 C_{4-9} 直链亚烷基；优选选自 C_{5-8} 直链亚烷基。

在更具体的实施方案中，G_3 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G3} 取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_a 独立地选自化学键和 C_{1-10} 亚烷基，优选选自化学键和 C_{1-6} 亚烷基。

在更具体的实施方案中，R_a 和 R'_a 独立地选自 H、C_{1-10} 烷基、C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，G_4 选自 C_{1-4} 亚烷基、C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；优选选自 C_{2-4} 亚烷基；优选选自 C_{2-3} 亚烷基。

在更具体的实施方案中，G_4 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G4} 取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{G4} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选选自 C_{1-4} 烷基。

在更具体的实施方案中，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 亚环烷基或 3 至 10 元亚杂环基，优选形成 C_{3-7} 亚环烷基或 3 至 7 元亚杂环基，其任选地被 1、2 或 3 个 R_{4g} 取代。

在更具体的实施方案中，R_{4g} 独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_b 独立地选自化学键和 C_{1-4} 亚烷基。

在更具体的实施方案中，R_b 和 R'_b 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基和 3 至 7 元杂环基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-C(O)NR-和-NRC(O)-；优选选自-C(O)O-、-OC(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选选自-C(O)O-和-OC(O)-。

在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-，优选为-C(O)O-。

在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-，另一为-OC(O)-或-SC(O)-，优选为-OC(O)-。

在更具体的实施方案中，M_1 为-OC(O)-或-SC(O)-，优选为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-。

在更具体的实施方案中，M_1 为-C(O)O-，M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-。

在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NHC(O)-和-C(O)NH-。

在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)S-和-C(O)NH-，优选选自-C(O)O-、-OC(O)-和-C(O)S-。

在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-。

在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-，优选为-C(O)O-或-OC(O)-。

在更具体的实施方案中，M_1 选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-，优选选自-C(O)O-和-OC(O)-，优选为-C(O)O-，优选为-OC(O)-，M_2 为-OC(O)O-。

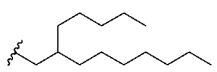
在更具体的实施方案中，M_1 为-OC(O)O-，M_2 为-OC(O)-或-OC(O)-，优选为-OC(O)-。

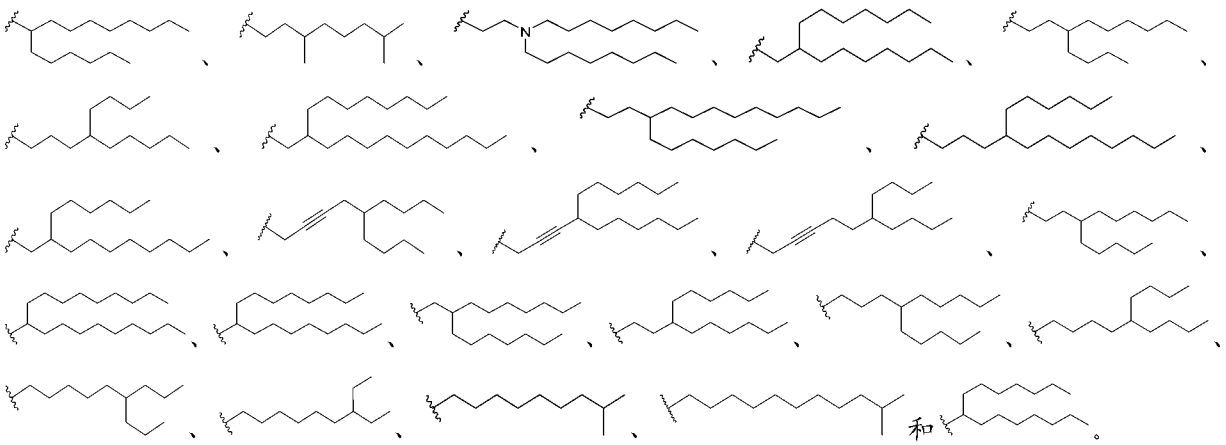
在更具体的实施方案中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-、-SC(O)-和-OC(O)O-，优选-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-；优选地，M_1 和 M_2 不同时为-OC(O)O-。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基、C_{6-14} 烯基和 C_{6-14} 炔基；优选选自 C_{6-14} 烷基；优选选自 C_{7-12} 烷基；优选选自 C_{8-12} 烷基。

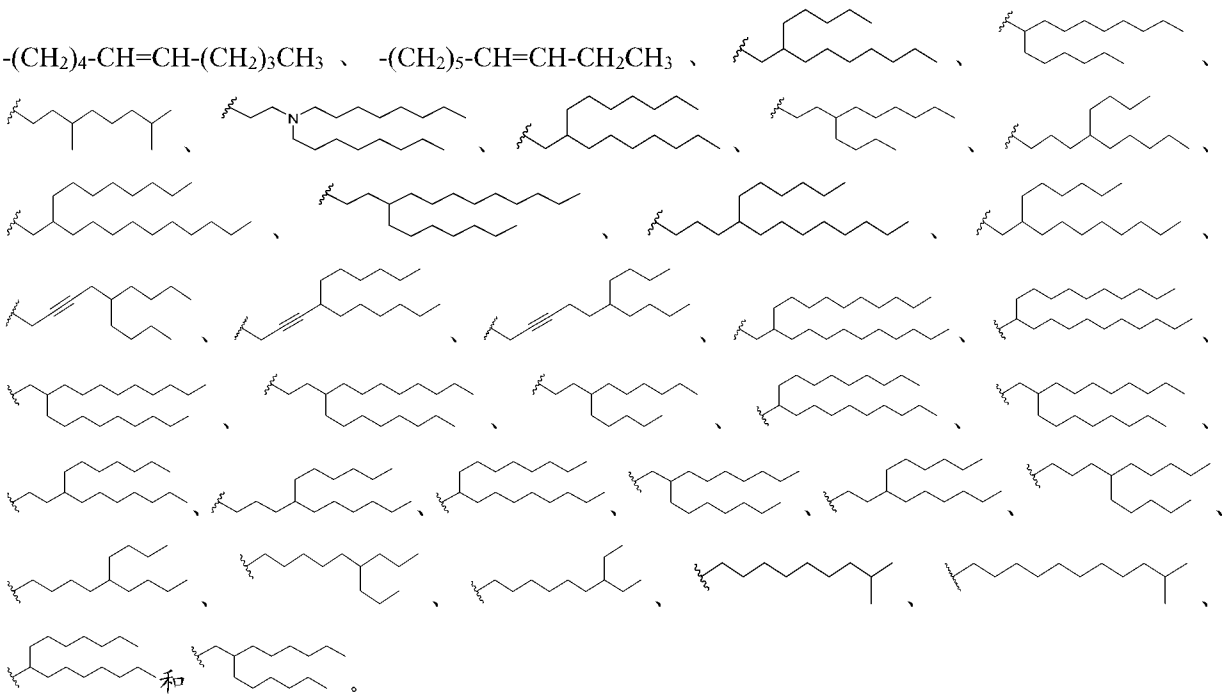
在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基、C_{7-12} 烯基和 C_{7-12} 炔基，优选 C_{8-12} 烷基、C_{8-12} 烯基和 C_{8-12} 炔基；

在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代，优选任选地被 1 个 R_{1s} 取代。

在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 独立地选自如下基团：$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-CH=CH-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_5-CH=CH-CH_2CH_3$、、



在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 独立地选自如下基团：$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_4-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-CH=CH-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_5-CH=CH-CH_2CH_3$、



在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基，优选选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R 和 R'各自独立地选自 H 和 C_{1-20} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选 R 为 H。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；优选选自化学键和 C_{1-10} 亚烷基；优选选自化学键和 C_{1-6} 亚烷基。

在更具体的实施方案中，R_c和R'_c独立地选自 H 和C_{1-14}烷基；优选选自 H 和C_{1-10}烷基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_3选自 CN、$-OR_g$和$-NR_gR'_g$；优选选自$-OR_g$和$-NR_gR'_g$；优选为$-OR_g$；优选为 OH。

在更具体的实施方案中，R_3选自-OH 和$-N(CH_3)_2$。

在更具体的实施方案中，R_g和R'_g独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基和 3 至 7 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基；优选选自 H 和C_{1-4}烷基；优选选自 H 和 Me。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_4和R_5独立地选自C_{1-6}烷基；优选选自C_{1-3}烷基；优选为甲基。

在更具体的实施方案中，R_4和R_5任选地被 1、2 或 3 个R_{4s}取代。

在更具体的实施方案中，R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-10}亚环烷基或 3 至 10 元亚杂环基；优选形成C_{3-6}亚环烷基或 3 至 6 元亚杂环基；优选形成C_{3-6}亚环烷基（例如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基）；优选形成C_{3-5}亚环烷基；优选形成亚环丙基或亚环戊基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_4、R_5与它们连接的碳原子形成的环任选地被 1、2 或 3 个R_{4s}取代。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{4s}独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-L_d-OR_d$、$-L_d-SR_d$和$-L_d-NR_dR'_d$；优选选自 H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；优选选自 H、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_d独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；优选选自化学键和C_{1-3}亚烷基。

在更具体的实施方案中，R_d和R'_d独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_e独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；优选选自化学键和C_{1-4}亚烷基。

在更具体的实施方案中，R_e和R'_e独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基；优选选自 H 和C_{1-4}烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，Q 选自化学键、-OC(O)-和-SC(O)-；优选选自化学键和-SC(O)-。

在更具体的实施方案中，Q 为亚苯基或亚吡啶基时，任选地被 1、2 或 3 个 R*取代。

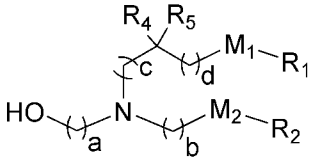
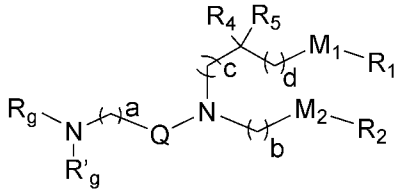
在更具体的实施方案中，R*独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

在更具体的实施方案中，L_f独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；优选选自化学键和C_{1-4}亚烷基。

在更具体的实施方案中，R_f和R'_f独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基；优选选自 H 和C_{1-4}烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、

互变异构体或立体异构体，其为式(II)或式(III)的结构：


(II)或

(III)

其中，

a=1、2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

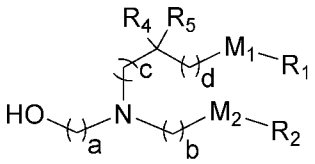
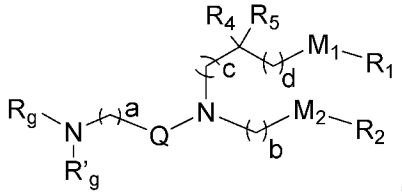
c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9;

其余各基团如本文中所定义。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)或式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，


(II)或

(III)

其中，R_{1s} 在 R_1 或 R_2 上的取代位点与 M_1 或 M_2 之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 0-6 个碳原子，优选间隔 0-4 个碳原子，优选间隔 0-2 个碳原子，优选间隔 0 个碳原子。

在更具体的实施方案中，R_{1s} 在 R_1 或 R_2 上的取代位点与 M_1 或 M_2 之间间隔 1-10 个碳原子，优选间隔 1-6 个碳原子，优选间隔 1-4 个碳原子，优选间隔 1-2 个碳原子，优选间隔 2-10 个碳原子，优选间隔 2-6 个碳原子，优选间隔 2-4 个碳原子。

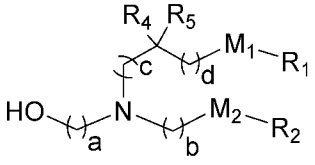
在更具体的实施方案中，R_1 上无 R_{1s} 取代，且 R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 1-10 个碳原子，优选间隔 1-6 个碳原子，优选间隔 1-4 个碳原子，优选间隔 1-2 个碳原子，优选间隔 2-10 个碳原子，优选间隔 2-6 个碳原子，优选间隔 2-4 个碳原子。

在更具体的实施方案中，R_1 上有 R_{1s} 取代，且 R_2 上无 R_{1s} 取代。

在更具体的实施方案中，R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子不形成环。

在更具体的实施方案中，d 不为 0。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，


(II)

其中，

a=2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；优选 c+d=4、5 或 6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选地，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-；或者 M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，另一为-OC(O)-或-SC(O)-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基;

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4;

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5、6 或 7;

c=2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=5 或 6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-OC(O)-；优选地，M_1 和 M_2 为-C(O)O-；或者 M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一为-OC(O)-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基；优选形成 C_{3-5} 亚环烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4;

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5 或 7;

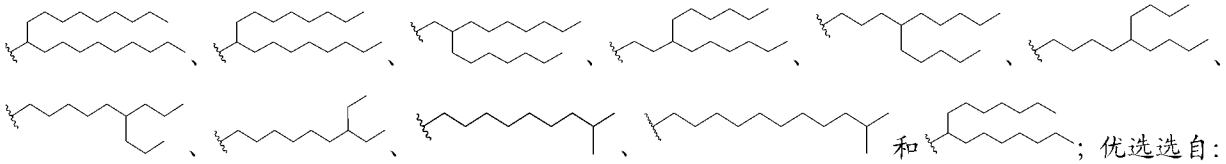
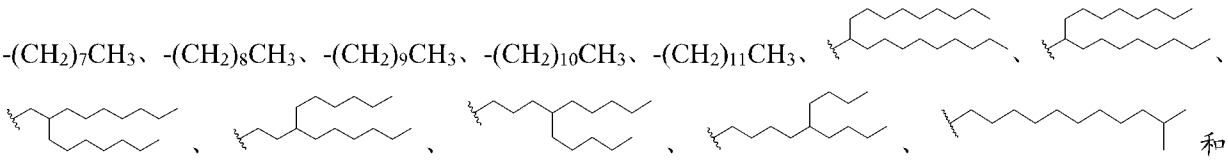
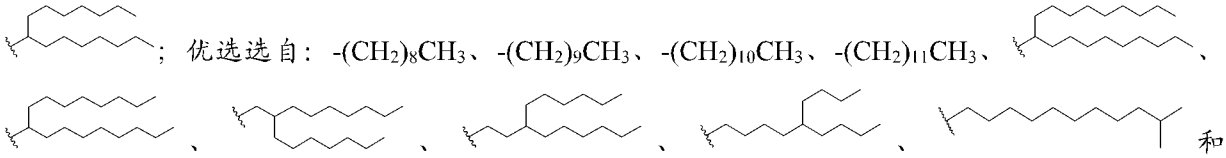
c=2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0、1、2 或 4;

c+d=5 或 6；优选 c+d=6;

M_1 和 M_2 为-C(O)O-;

或者 M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一为-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、；优选选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、；优选选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、；

R_4 和 R_5 为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基；优选形成亚环丙基或亚环戊基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=5；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=6；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 和 M_2 为-C(O)O；

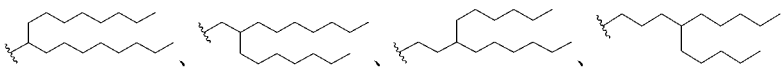
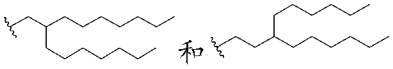
R_1 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{8-9} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

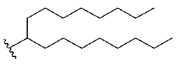
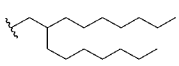
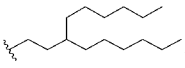
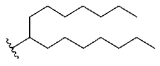
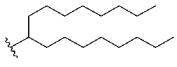
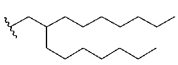
R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 C_{5-8} 烷基；优选选自 C_{6-8} 烷基；优选选自 C_{7-8} 烷基；

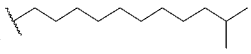
R_2 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{10-11} 直链烷基，优选 C_{11} 直链烷基，其任选地被 1 个 C_{1-3} 烷基取代，优选任选地被 1 个甲基取代；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_1 选自 ，优选选自 。

在更具体的实施方案中，R_1选自、、和；优选选自和。

在更具体的实施方案中，R_2选自$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2；

b=7；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、3 或 4；优选 c=2；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=2、3 或 4；优选 d=4；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1和M_2为-C(O)O；

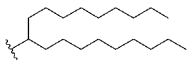
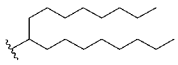
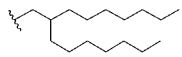
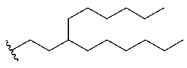
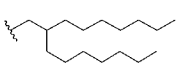
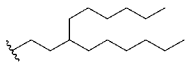
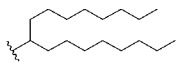
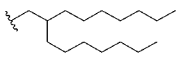
R_1选自C_{8-11}直链烷基，优选C_{9-10}直链烷基，优选C_9直链烷基；

R_2选自C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{9-10}烷基，其任选地被 1 个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自 H 和C_{1-10}烷基；优选选自 H 和C_{1-9}烷基；优选选自C_{6-9}烷基；优选选自C_{7-8}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_2选自、、和，优选选自和，优选选自和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=7；

c=3 或 4；优选 c=4；

d=2；

M_1和M_2为-C(O)O；

R_1选自C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{8-10}烷基，其任选地被 1 个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自 H 和C_{1-10}烷基；优选选自 H 和C_{1-9}烷基；

R_2选自C_{7-11}直链烷基，优选C_9直链烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、

互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4；

b=6 或 7；优选 b=7；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0 或 1；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 为-OC(O)；M_2 为-C(O)O；

R_1 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基；

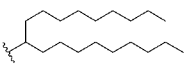
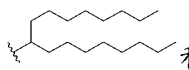
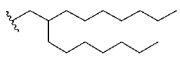
R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基；

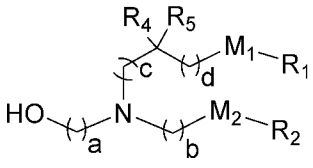
R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，a=4 时，R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子不形成环；优选 R_{1s} 独立地选自 C_{8-9} 烷基。

在更具体的实施方案中，R_2 选自 、和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(II)

其中，

a=2、3、4、5 或 6；

b=4、5、6、7、8、9 或 10；

c=1、2、3、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；优选 c+d=4、5、6 或 7；

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NHC(O)-和-C(O)NH-，优选选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选地，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-和-SC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基、C_{6-14} 烯基和 C_{6-14} 炔基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、-L_c-OR_c 和-L_c-$NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4;

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5、6 或 7;

c=2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=5、6 或 7;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)S-和-C(O)NH-，优选选自-C(O)O-、-OC(O)-和-C(O)S-；优选地，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基、C_{7-12} 烯基和 C_{7-12} 炔基，优选 C_{8-12} 烷基、C_{8-12} 烯基和 C_{8-12} 炔基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基；优选形成 C_{3-5} 亚环烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4;

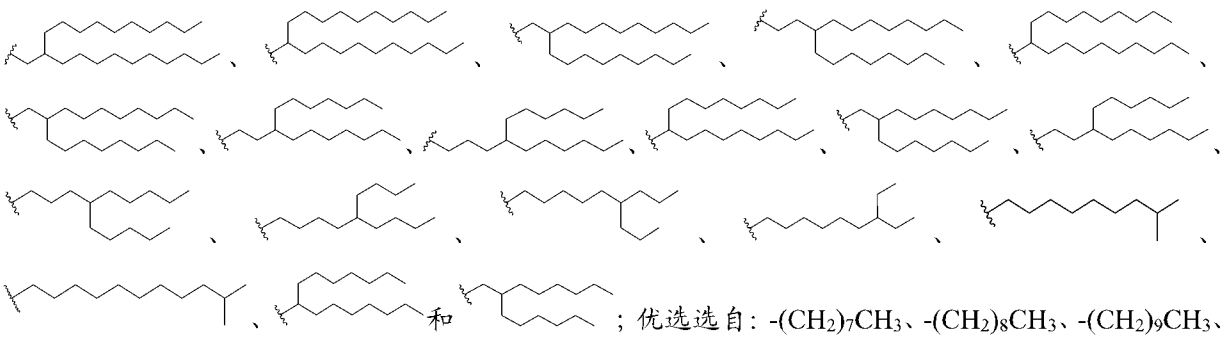
b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5 或 7;

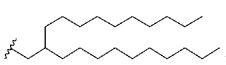
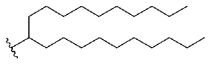
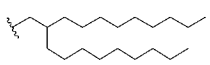
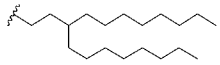
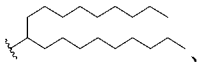
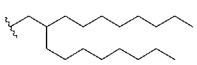
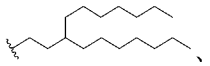
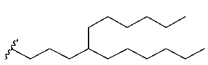
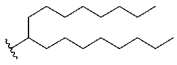
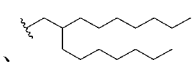
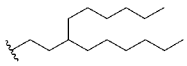
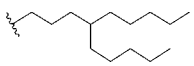
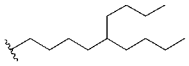
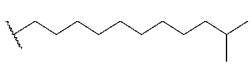
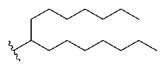
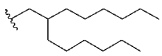
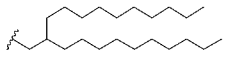
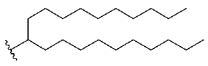
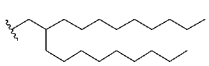
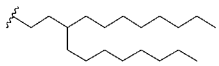
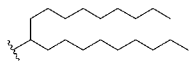
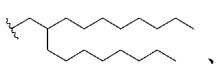
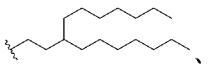
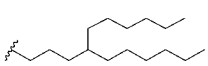
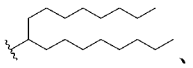
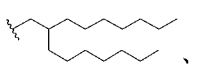
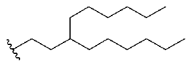
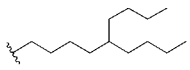
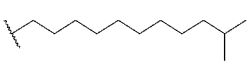
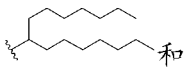
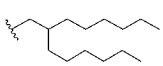
c=2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=5、6 或 7；优选 c+d=6;

M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-;

R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、；优选选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、

-$(CH_2)_3$-C≡C-$(CH_2)_3CH_3$、、、、、、、、、、、、、、、和；优选选自：-$(CH_2)_8CH_3$、-$(CH_2)_9CH_3$、-$(CH_2)_{10}CH_3$、-$(CH_2)_{11}CH_3$、-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_5CH_3$、-CH_2-C≡C-$(CH_2)_5CH_3$、-$(CH_2)_2$-C≡C-$(CH_2)_4CH_3$、-$(CH_2)_3$-C≡C-$(CH_2)_3CH_3$、、、、、、、、、、、、、、和；

R_4和R_5为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基；优选形成亚环丙基或亚环戊基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_1和R_2中只有一个具有取代基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2;

b=5;

c=5 或 6；优选 c=6;

d=0 或 1；优选 d=0;

c+d=5 或 6；优选为 6;

M_1为-C(O)O-，M_2为-C(O)O-或-C(O)S-；优选M_1和M_2为-C(O)O-;

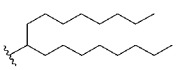
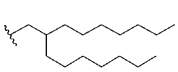
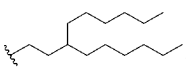
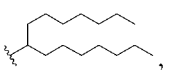
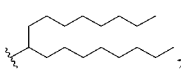
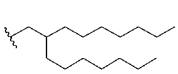
R_1选自C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{8-9}烷基，优选C_9烷基，其任选地被 1 个R_{1s}取代;

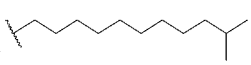
R_{1s}独立地选自 H 和C_{1-10}烷基；优选选自 H 和C_{1-9}烷基；优选选自C_{6-8}烷基；优选选自C_{7-8}烷基；

R_2选自C_{7-11}直链烷基，优选C_{10-11}直链烷基，优选C_{11}直链烷基，其任选地被 1 个C_{1-3}烷基取代，优选任选地被 1 个甲基取代;

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基;

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_1选自、、和，优选选自和。

在更具体的实施方案中，R_2选自-$(CH_2)_9CH_3$、-$(CH_2)_{10}CH_3$和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2；

b=5、6 或 7；优选 b=7；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、3 或 4；优选 c=2；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=2、3 或 4；优选 d=4；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 和 M_2 为-C(O)O-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；且 R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基；

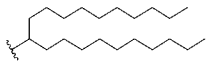
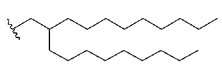
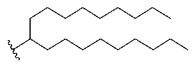
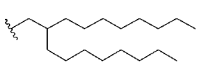
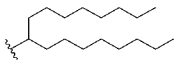
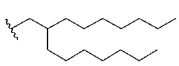
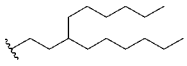
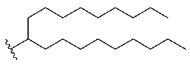
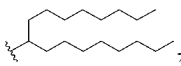
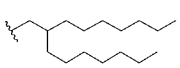
R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 C_{6-10} 烷基；优选选自 C_{7-9} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；优选不形成环；

在更具体的实施方案中，R_1 选自 C_{8-12} 直链烷基，优选 C_{9-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基；

R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；当 R_2 为 C_{10} 直链烷基时，R_{1s} 选自 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基。

在更具体的实施方案中，R_2 选自 、、、、、和，优选选自、和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

b=6；

c=4、5 或 6；优选 c=5 或 6；优选 c=5；

d=1 或 2；优选 d=1；

c+d=6、7 或 8；优选为 6 或 7；优选为 6；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

R_1 选自 C_{7-12} 直链烷基，优选 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-11} 直链烷基；

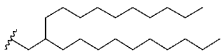
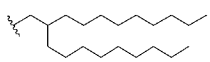
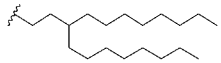
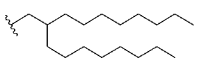
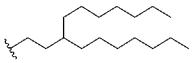
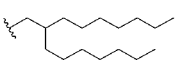
R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-12} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-11} 烷基，优选 C_{7-10} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；

条件是，当 c=4 时，a=2 或 3。

在更具体的实施方案中，R_2 选自、、、、和。

在更具体的实施方案中，a=2 或 4；b=6；c=5 或 6，优选 c=5；d=1；

R_1 选自 C_{8-9} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{9-10} 烷基，优选 C_{10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-8} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基。

在更具体的实施方案中，a=2、3 或 4，优选 a=2 或 4；b=6；c=5；d=2；

R_1 选自 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{9-11} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4；

b=7；

c=5 或 6；优选 c=5；

d=0 或 1；优选 d=1；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

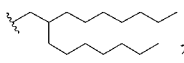
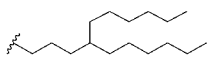
R_1 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，其任选地被 1 个 C_{1-9} 烷基（优选 C_{6-9} 烷基，更优选 C_{6-7} 烷基）取代；

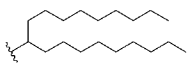
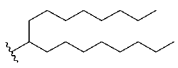
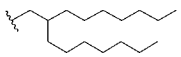
R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_1 选自-$(CH_2)_8CH_3$、-$(CH_2)_9CH_3$、和；

R_2 选自、和。

在更具体的实施方案中，a=4 时，

R_1 选自 C_{9-10} 直链烷基；

R_2 选自 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 选自 C_{8-9} 烷基；

R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子不形成环。

在更具体的实施方案中，a=2 时，

R_1 为 C_{10} 直链烷基。

在更具体的实施方案中，R_{1s} 选自 C_{8-9} 烷基，优选 C_9 烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4；

b=7；

c=4；

d=2；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

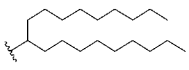
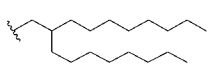
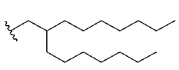
R_1 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基；

R_2 选自 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_2 选自 、和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2；

b=8；

c=5；

d=1；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

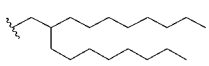
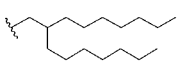
R_1 选自 C_{8-12} 直链烷基，优选 C_{9-11} 直链烷基，优选 C_{10-11} 直链烷基；

R_2 选自 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基，优选 C_{7-8} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_2 选自 和。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=6、7 或 8，优选 b=7；

c=5；

d=1;

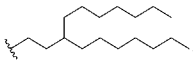
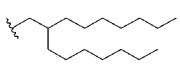
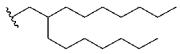
M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-;

R_1 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基;

R_2 选自 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 C_7 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基。

在更具体的实施方案中，R_2 选自  和 ，优选为 。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2 或 3，优选 a=2;

b=7;

c=3;

d=3;

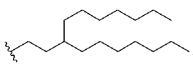
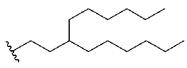
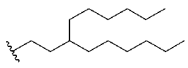
M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-;

R_1 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基;

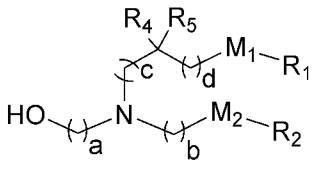
R_2 选自 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 C_{6-7} 烷基，优选为 C_7 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基。

在更具体的实施方案中，R_2 选自  和 ，优选为 。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，


(II)

其中，

a=2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；优选 c+d=4、5 或 6;

M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

b=4、5、6 或 7；优选 b=5 或 6；优选 b=6；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0、1、2 或 4；

c+d=5 或 6；优选 c+d=6；

M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一为-C(O)O-或-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{9-11} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{4-10} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基，优选形成 C_{3-4} 亚环烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

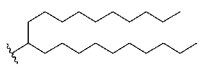
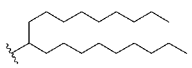
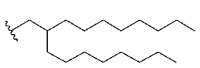
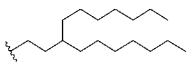
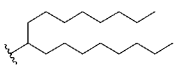
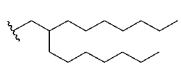
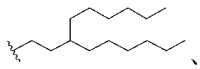
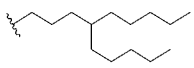
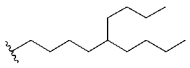
b=4、5、6 或 7；优选 b=5 或 6；优选 b=6；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0、1、2 或 4；

c+d=5 或 6；优选 c+d=6；

M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一为-C(O)O-或-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、、、、、、、、和；

R_4 和 R_5 为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基。

在更具体的实施方案中，M_1 为-C(O)O-或-OC(O)-，优选为-C(O)O-，M_2 为-OC(O)O-。

在更具体的实施方案中，M_1 为-OC(O)O-，M_2 为-OC(O)-。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、

互变异构体或立体异构体，其中，

a=2;

b=5 或 6；优选 b=6;

c=4、5 或 6；优选 c=4 或 6；优选 c=6;

d=0、1 或 2；优选 d=0 或 2;

c+d=6;

M_1 为-C(O)O-，M_2 为-OC(O)O-;

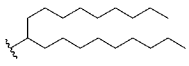
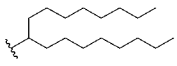
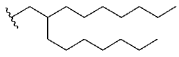
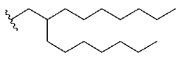
R_1 选自 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 选自 C_{7-9} 烷基，优选为 C_7 烷基;

R_2 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_1 选自 、和，优选为。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2;

b=6;

c=4、5 或 6；优选 c=5 或 6；优选 c=6;

d=0、1 或 2；优选 d=0 或 1;

c+d=6;

M_1 为-C(O)O-，M_2 为-OC(O)O-;

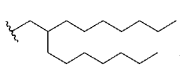
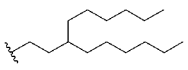
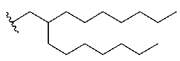
R_1 选自 C_{8-10} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基;

R_2 选自 C_{8-10} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 选自 C_{6-7} 烷基，优选为 C_7 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_2 选自  和 ，优选为 。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2;

b=5 或 6；优选 b=6;

c=5;

d=1;

M_1 为-OC(O)-，M_2 为-OC(O)O-;

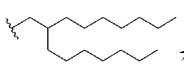
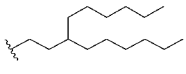
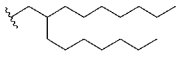
R_1 选自 C_{8-10} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 选自 C_{6-8} 烷基，优选 C_{6-7} 烷基;

R_2 选自 C_{8-12} 直链烷基，优选 C_{10-11} 直链烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_1 选自  和 ，优选为 。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2;

b=5、6、7 或 8；优选 b=6 或 7；优选 b=7;

c=4、5 或 6；优选 c=4;

d=0、1 或 2；优选 d=1;

c+d=5 或 6；优选 c+d=5;

M_1 为-OC(O)O-，M_2 为-OC(O)-;

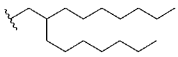
R_1 选自 C_{8-12} 烷基，优选选自 C_{8-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 选自 C_{6-10} 烷基，优选选自 C_{6-8} 烷基;

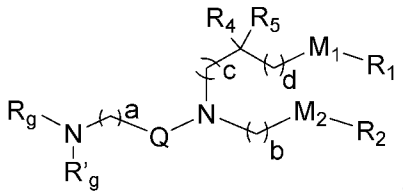
R_2 选自 C_{8-12} 直链烷基，优选 C_{8-10} 直链烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_1 为 。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(III)

其中，

Q 为-SC(O)-或-OC(O)-;

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

a=2、3、4、5 或 6，优选 a=2、3 或 4;

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6 或 7;

c=2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=5 或 6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-、-SC(O)-和-OC(O)O-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基;

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

Q 为-SC(O)-或-OC(O)-;

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

a=3 或 4;

b=6 或 7;

c=2、3、4 或 5；优选 2 或 5;

d=1、2、3 或 4；优选 1 或 4;

c+d=5 或 6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-；优选地，M_1 和 M_2 不同时为-OC(O)O-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-10} 烷基、其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

Q 为-SC(O)-;

R_g 和 R'_g 为甲基;

a=3 或 4;

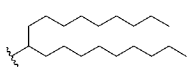
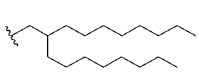
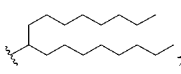
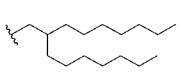
b=6 或 7;

c=2、4 或 5；优选 2 或 5;

d=1、2 或 4；优选 1 或 4;

c+d=6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-；优选地，M_1 和 M_2 不同时为-OC(O)O-;

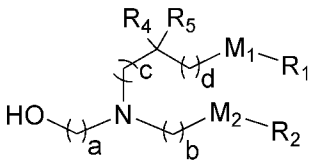
R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、、、和;

R_4和R_5为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基，优选不形成环。

在更具体的实施方案中，R_1和R_2中只有一个具有取代基；优选地，R_1不具有取代基，R_2具有取代基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，

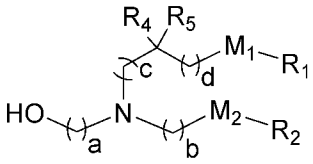


(II)

其中，M_1和M_2独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-，优选为-C(O)O-；

其余各基团如本文中所定义。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(II)

其中，M_1和 M_2之一为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-，另一为-OC(O)-或-SC(O)-，优选为-OC(O)-；

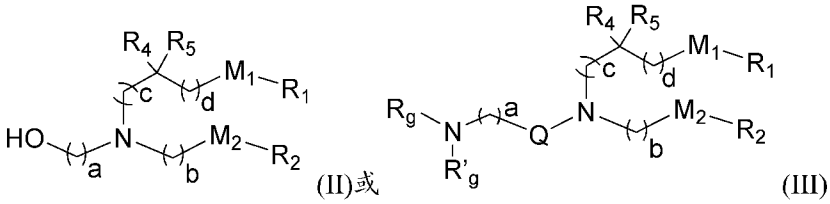
其余各基团如本文中所定义。

在更具体的实施方案中，R_{1s}独立地选自 H 和C_{1-6}烷基，优选选自 H 和C_{1-4}烷基。

在更具体的实施方案中，M_1为-OC(O)-或-SC(O)-，优选为-OC(O)-；M_2为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-。

在更具体的实施方案中，R_{1s}独立地选自C_{1-8}烷基，优选选自C_{4-8}烷基，优选选自C_{6-8}烷基，优选选自C_{7-8}烷基，优选C_8烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)或式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



(II)或 (III)

其中，

Q 选自化学键、-SC(O)-和-OC(O)-；

R_g和R'_g独立地选自C_{1-6}烷基；

a=2、3、4、5 或 6；

b=6 或 7;

c=5 或 6;

d=0 或 1;

c+d=5 或 6;

M_1 为-OC(O)-或-SC(O)-; M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基。

在更具体的实施方案中，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基；优选地，R_1 不具有取代基，R_2 具有取代基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(II)或式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

Q 为-SC(O)-或-OC(O)-，优选为-SC(O)-;

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4；更优选 a=4;

b=6 或 7；优选 b=7;

c=5 或 6；优选 c=5;

d=0 或 1；优选 d=1;

c+d=5 或 6；优选为 6;

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-;

R_1 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基;

R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

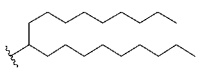
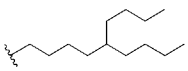
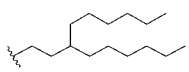
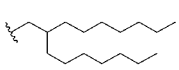
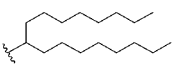
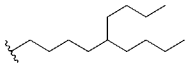
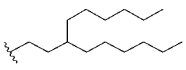
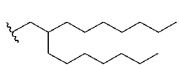
R_{1s} 独立地选自 C_{1-9} 烷基，优选选自 C_{1-8} 烷基，优选选自 C_{4-9} 烷基，优选选自 C_{4-8} 烷基;

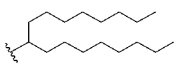
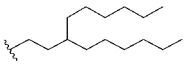
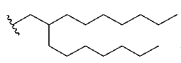
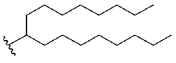
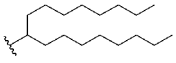
R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基，优选形成亚环丙基。

在更具体的实施方案中，R_{1s} 在 R_1 或 R_2 上的取代位点与 M_1 或 M_2 之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 0-6 个碳原子，优选间隔 0-4 个碳原子，优选间隔 0-2 个碳原子，优选间隔 0 个碳原子。

在更具体的实施方案中，R_1 上无 R_{1s} 取代，且 R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 1-10 个碳原子，优选间隔 1-6 个碳原子，优选间隔 1-4 个碳原子，优选间隔 1-2 个碳原子，优选间隔 2-10 个碳原子,优选间隔 2-6 个碳原子，优选间隔 2-4 个碳原子。

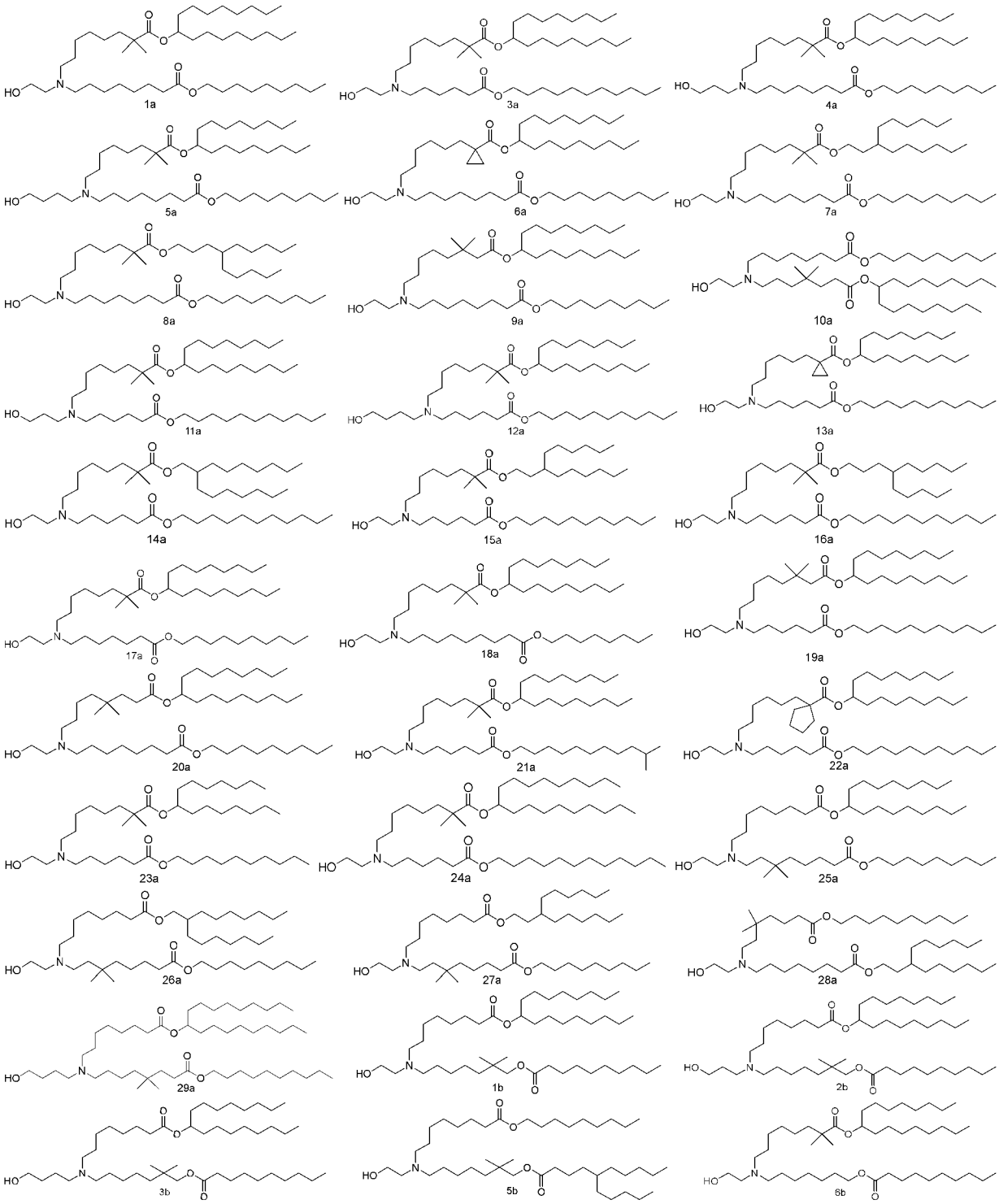
在更具体的实施方案中，R_2 选自 、、、和，优选选自、、和

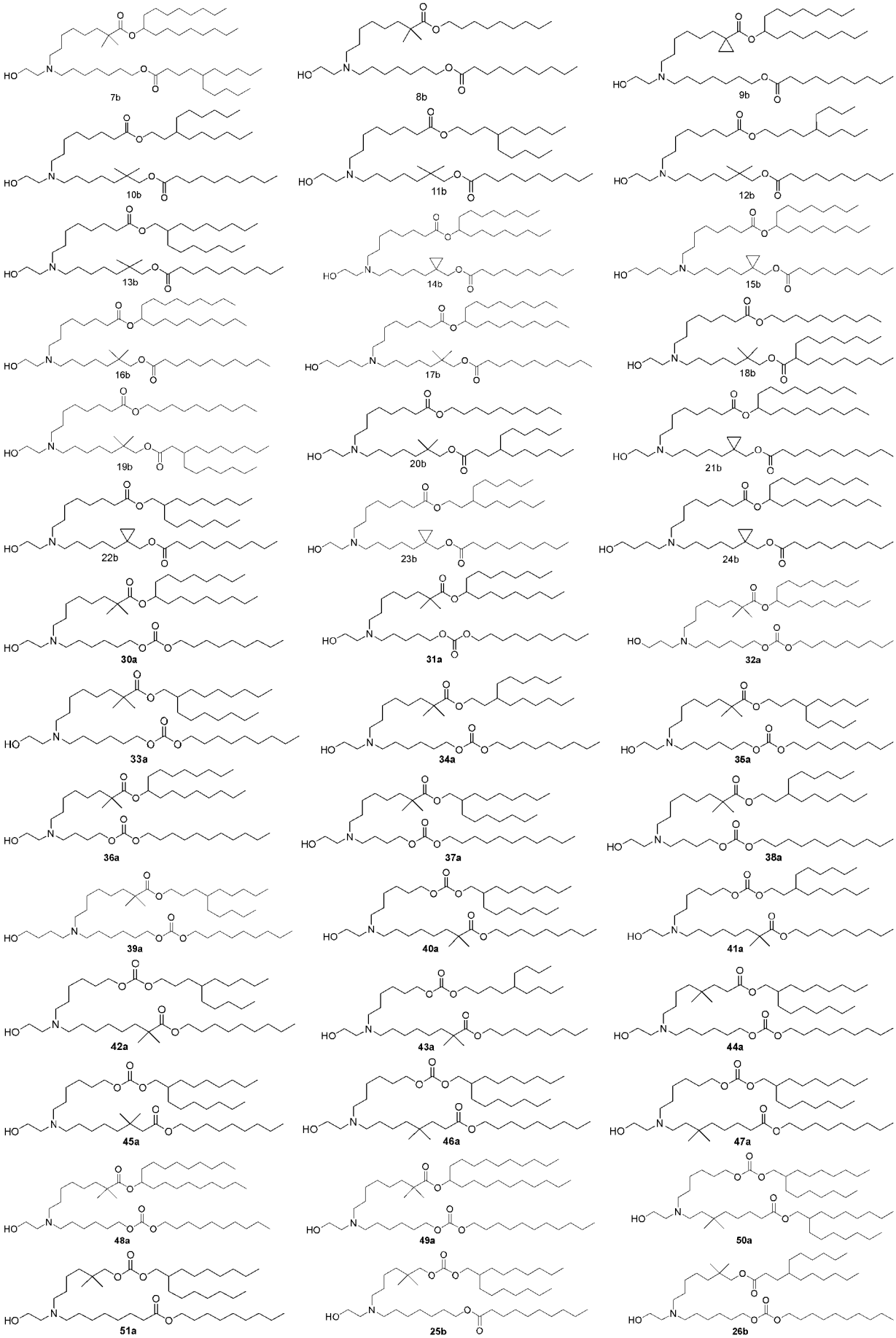
，优选选自、和，优选。

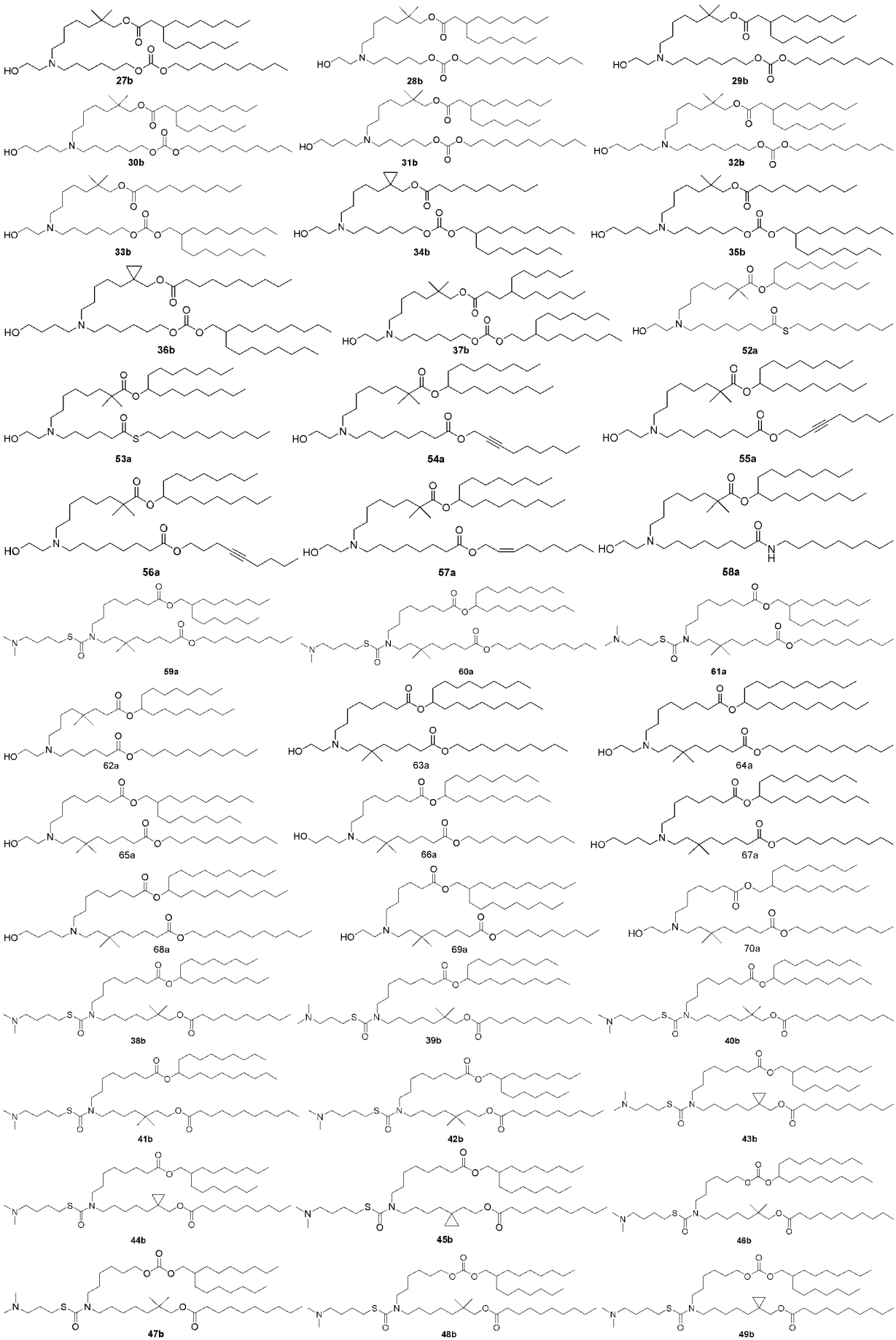
在更具体的实施方案中，R_4和R_5以及他们连接碳原子不形成环。

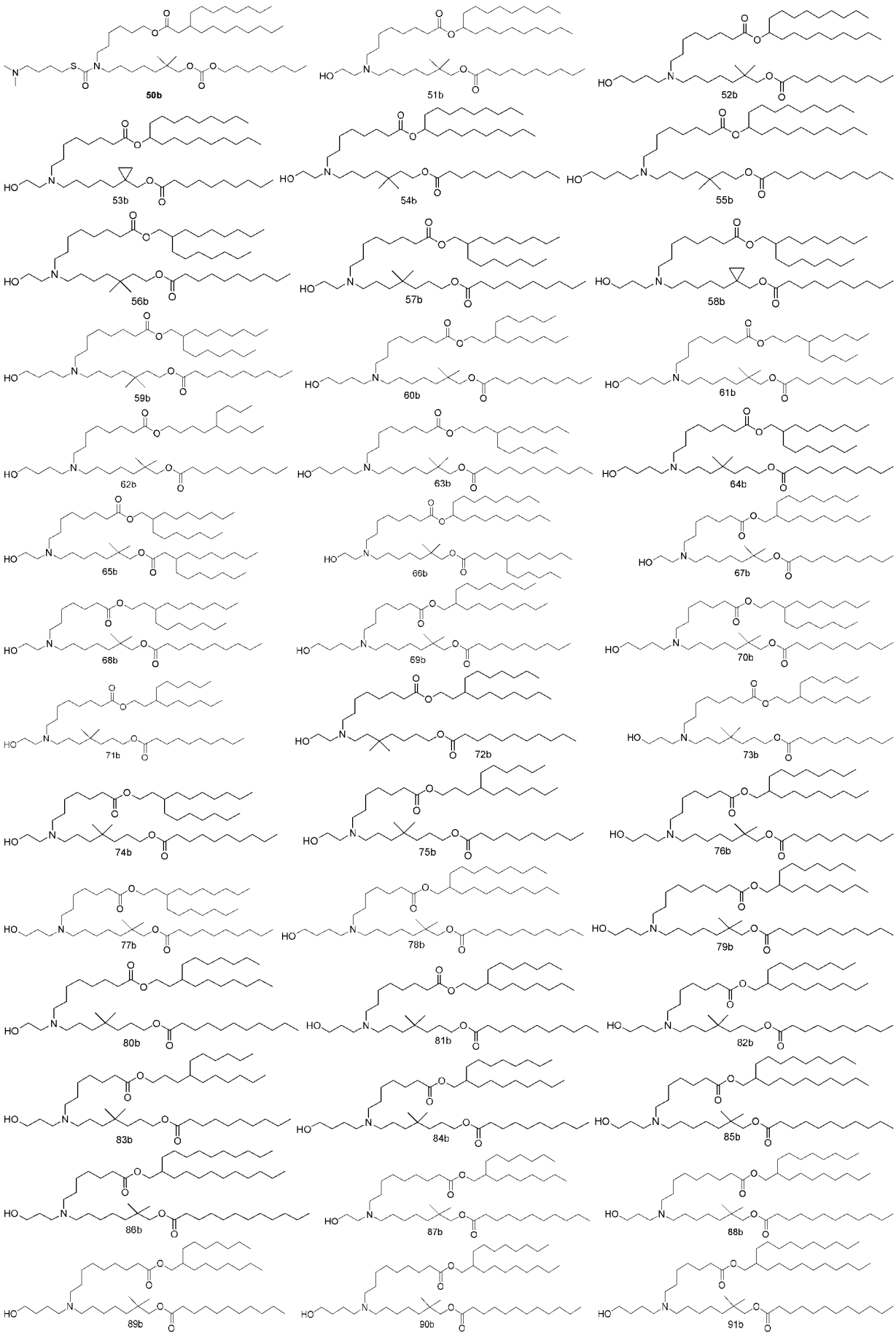
在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，所述化合物选自表(I)。

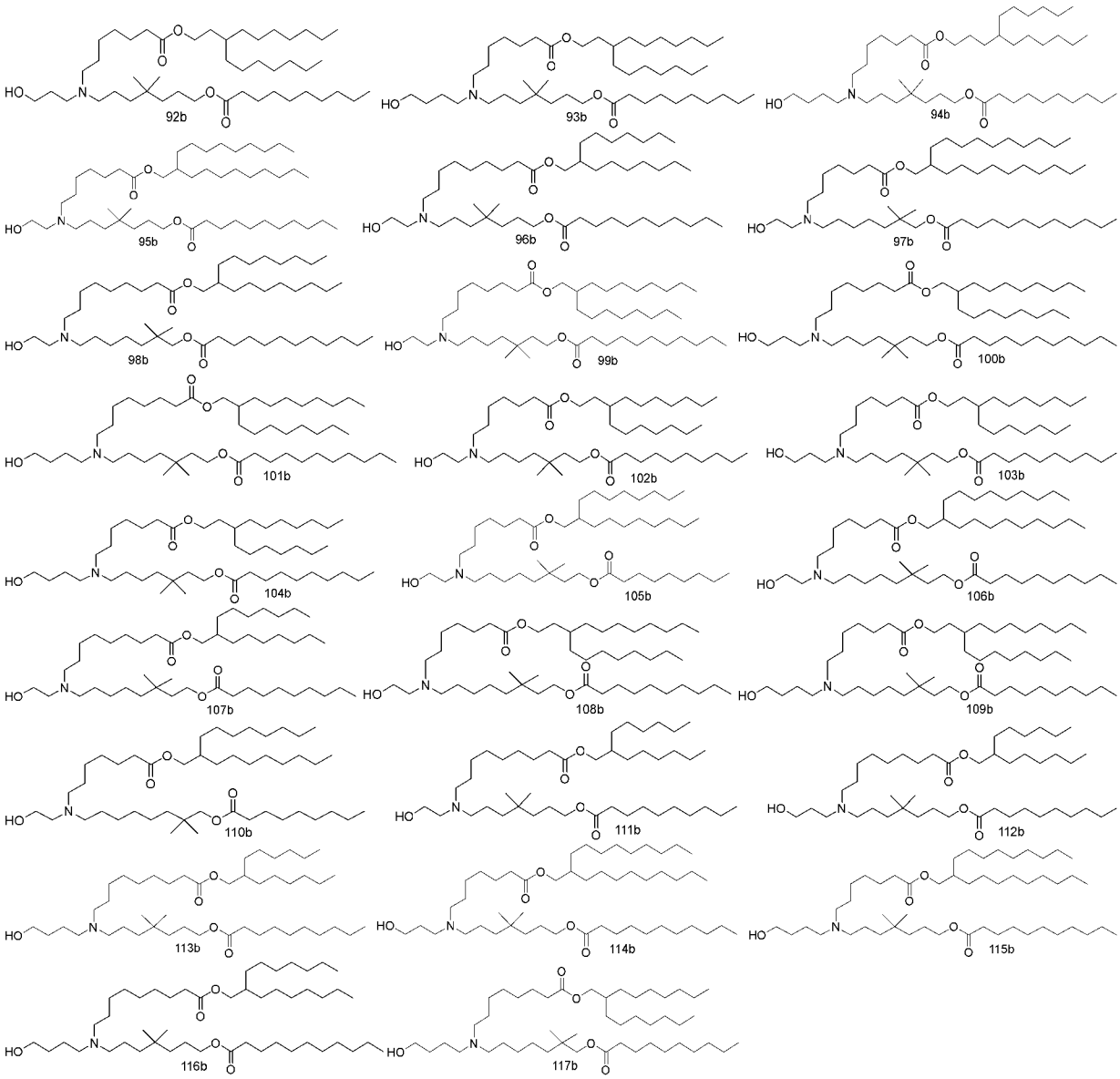
表(I)

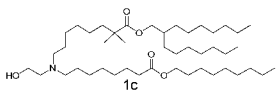


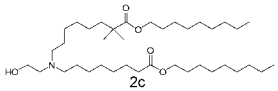

7b
8b
9b
10b
11b
12b
13b
14b
15b
16b
17b
18b
19b
20b
21b
22b
23b
24b
30a
31a
32a
33a
34a
35a
36a
37a
38a
39a
40a
41a
42a
43a
44a
45a
46a
47a
48a
49a
50a
51a
25b
26b

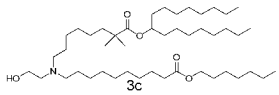

27b
28b
29b
30b
31b
32b
33b
34b
35b
36b
37b
52a
53a
54a
55a
56a
57a
58a
59a
60a
61a
62a
63a
64a
65a
66a
67a
68a
69a
70a
38b
39b
40b
41b
42b
43b
44b
45b
46b
47b
48b
49b

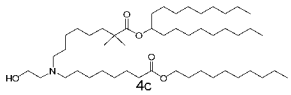

50b
51b
52b
53b
54b
55b
56b
57b
58b
59b
60b
61b
62b
63b
64b
65b
66b
67b
68b
69b
70b
71b
72b
73b
74b
75b
76b
77b
78b
79b
80b
81b
82b
83b
84b
85b
86b
87b
88b
89b
90b
91b

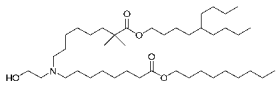

92b
93b
94b
95b
96b
97b
98b
99b
100b
101b
102b
103b
104b
105b
106b
107b
108b
109b
110b
111b
112b
113b
114b
115b
116b
117b

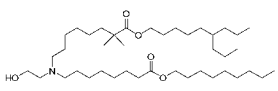

1c

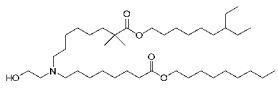

2c

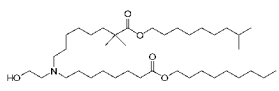

3c

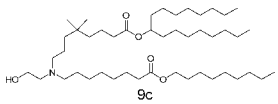

4c

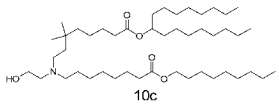

5c

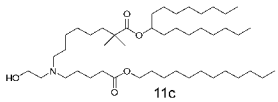

6c

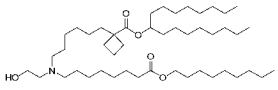

7c

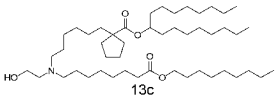

8c

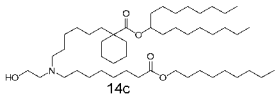

9c

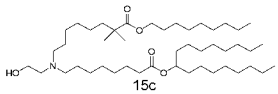

10c

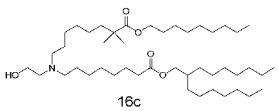

11c

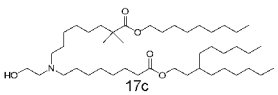

12c

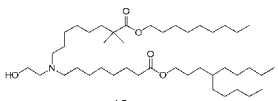

13c

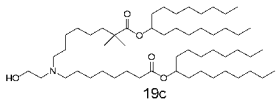

14c

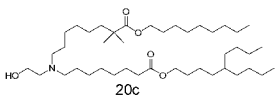

15c

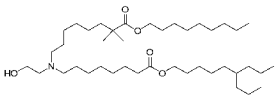

16c

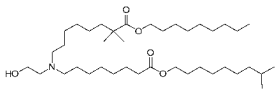

17c

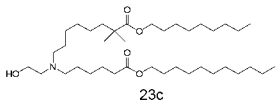

18c

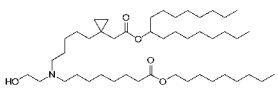

19c

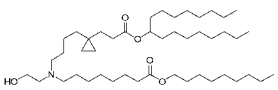

20c

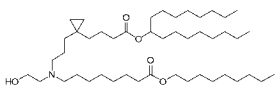

21c

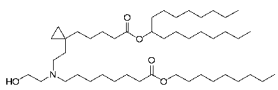

22c

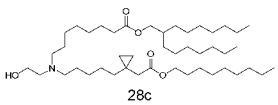

23c

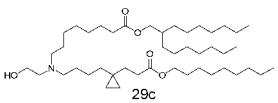

24c

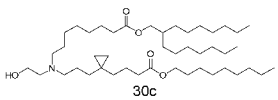

25c

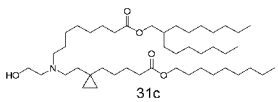

26c

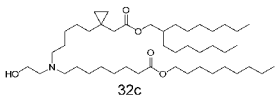

27c

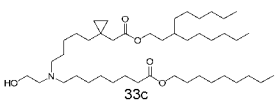

28c

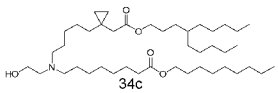

29c

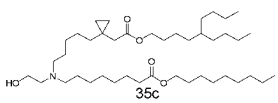

30c

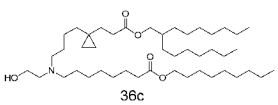

31c

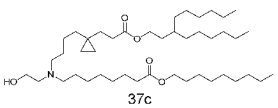

32c

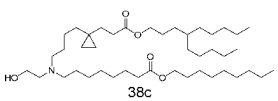

33c

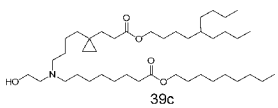

34c

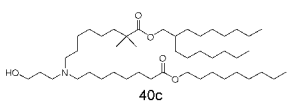

35c

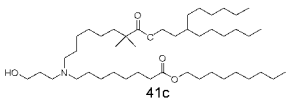

36c

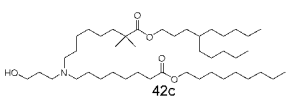

37c

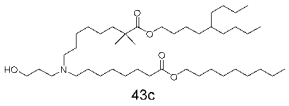

38c

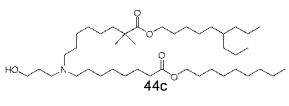

39c

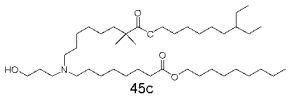

40c

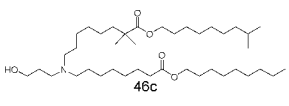

41c

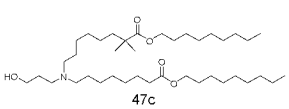

42c

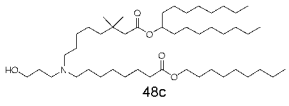

43c

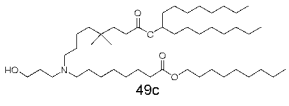

44c

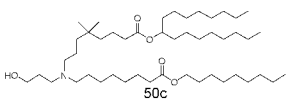

45c

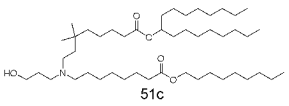

46c

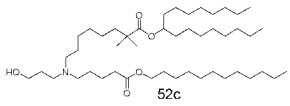

47c

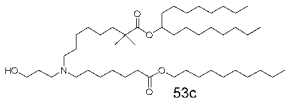

48c

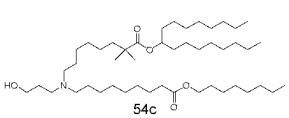

49c

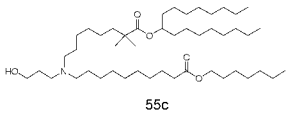

50c

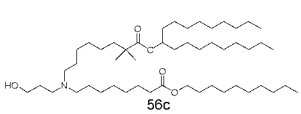

51c

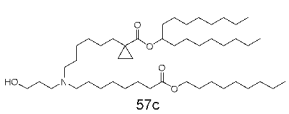

52c

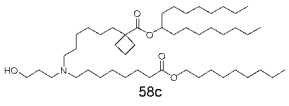

53c

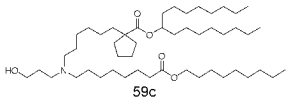

54c

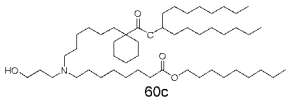

55c

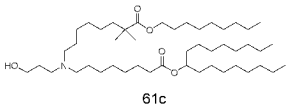

56c

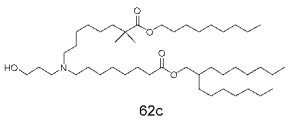

57c

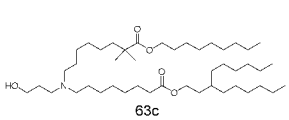

58c

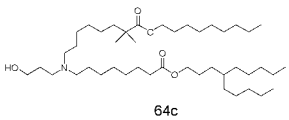

59c

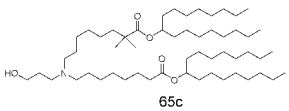

60c

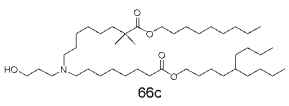

61c

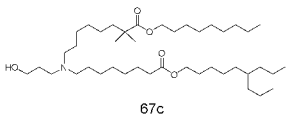

62c

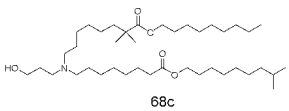

63c

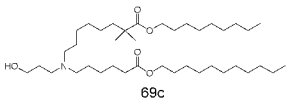

64c

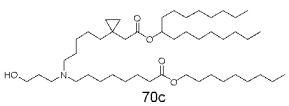

65c

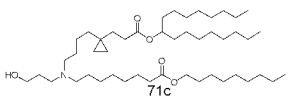

66c

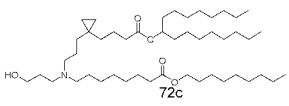

67c

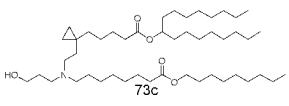

68c

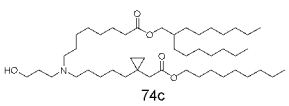

69c

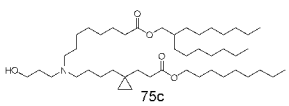

70c

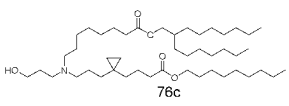

71c

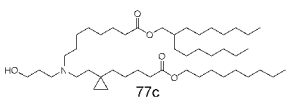

72c

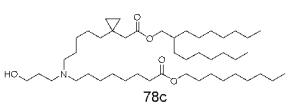

73c

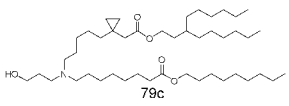

74c


75c


76c


77c


78c


79c

80c

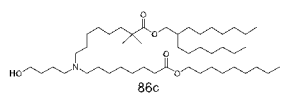
81c

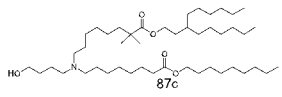
82c

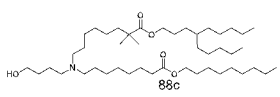
83c

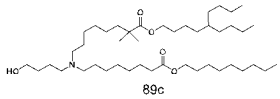
84c

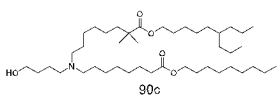
85c

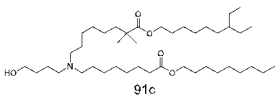

86c

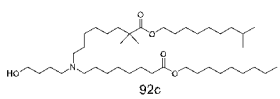

87c

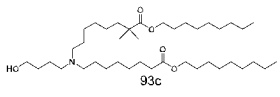

88c

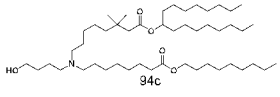

89c

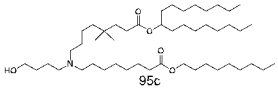

90c

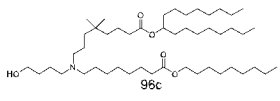

91c

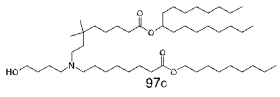

92c

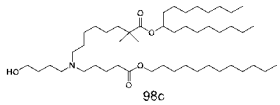

93c

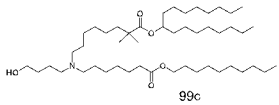

94c

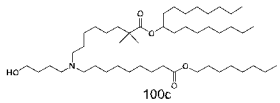

95c

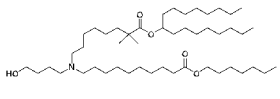

96c

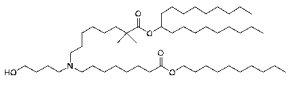

97c

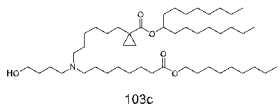

98c

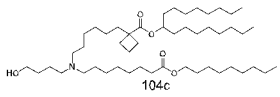

99c

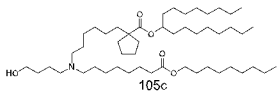

100c

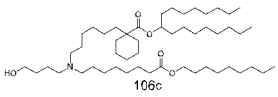

101c

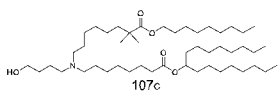

102c

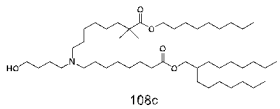

103c

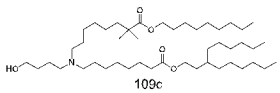

104c

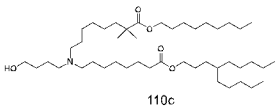

105c

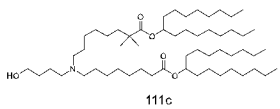

106c

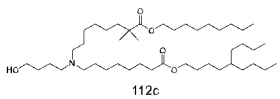

107c

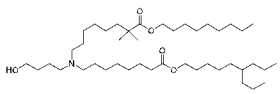

108c

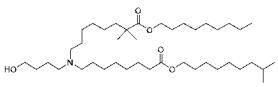

109c

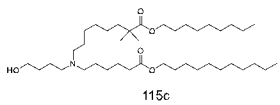

110c

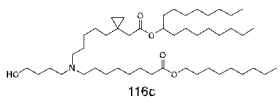

111c

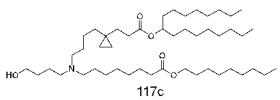

112c

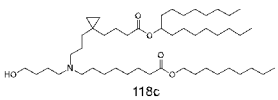

113c

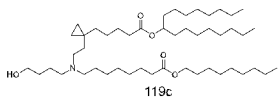

114c

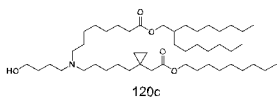

115c

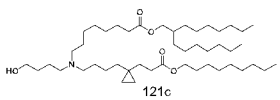

116c

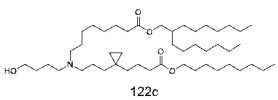

117c

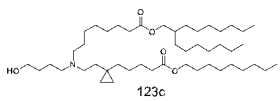

118c

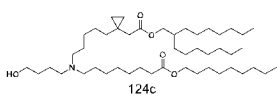

119c

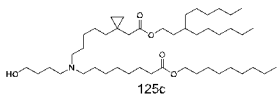

120c


121c


122c


123c


124c


125c

126c

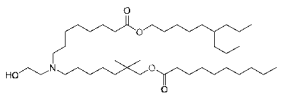
127c

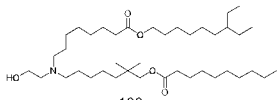
128c

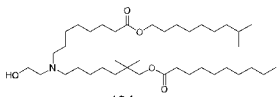
129c

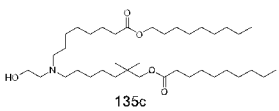
130c

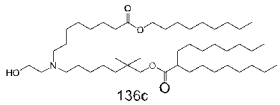
131c

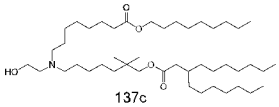

132c

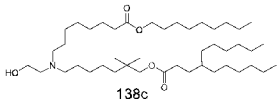

133c

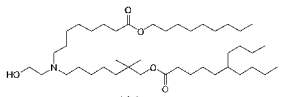

134c

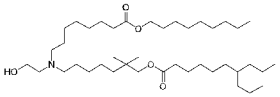

135c

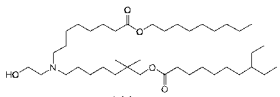

136c

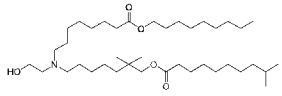

137c

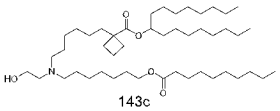

138c

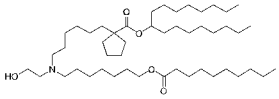

139c

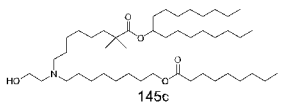

140c

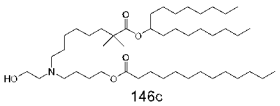

141c

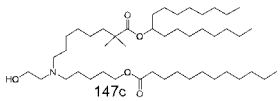

142c

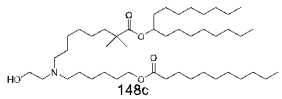

143c

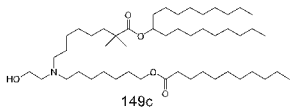

144c

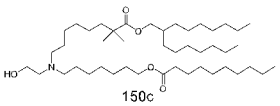

145c

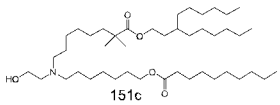

146c

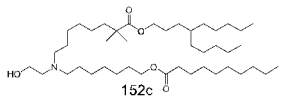

147c

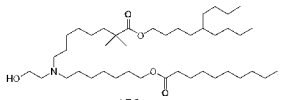

148c

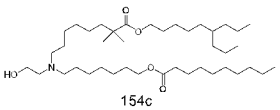

149c

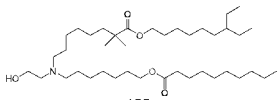

150c

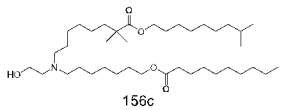

151c

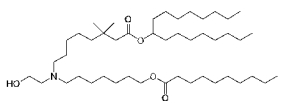

152c

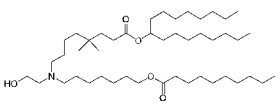

153c

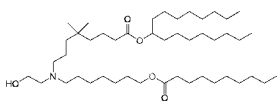

154c

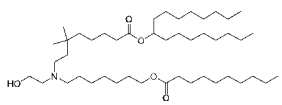

155c

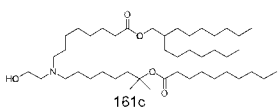

156c

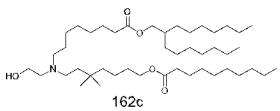

157c

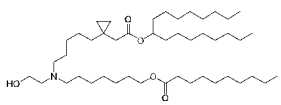

158c

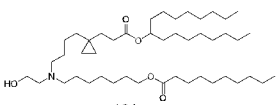

159c

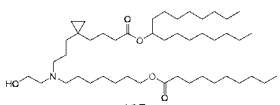

160c

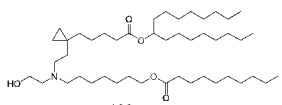

161c

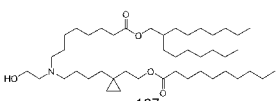

162c

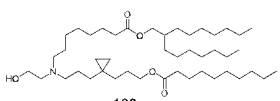

163c

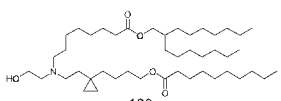

164c

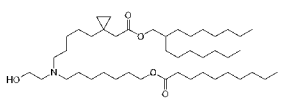

165c

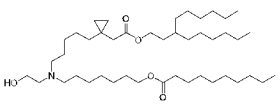

166c


167c


168c


169c


170c


171c

172c

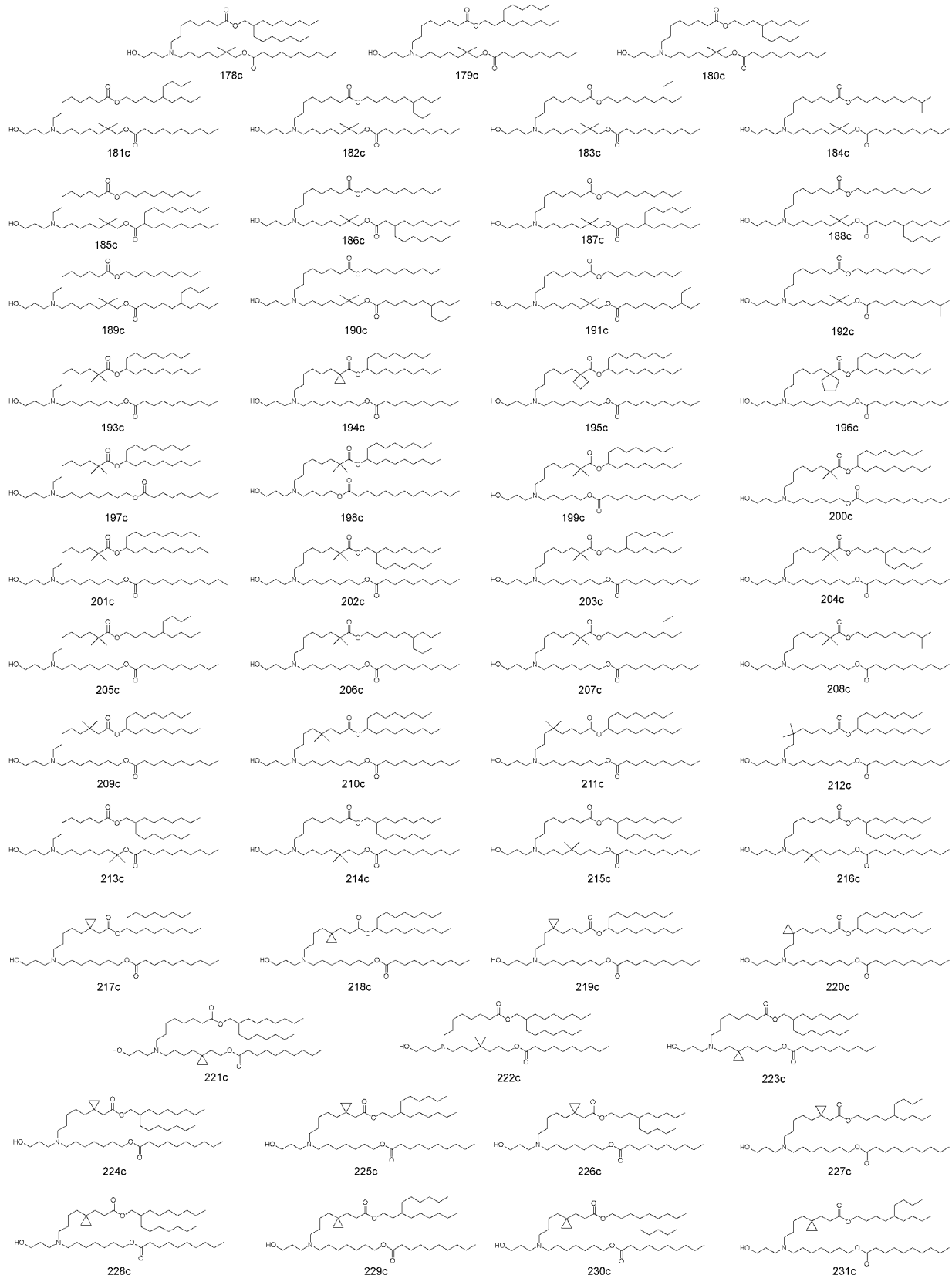
173c

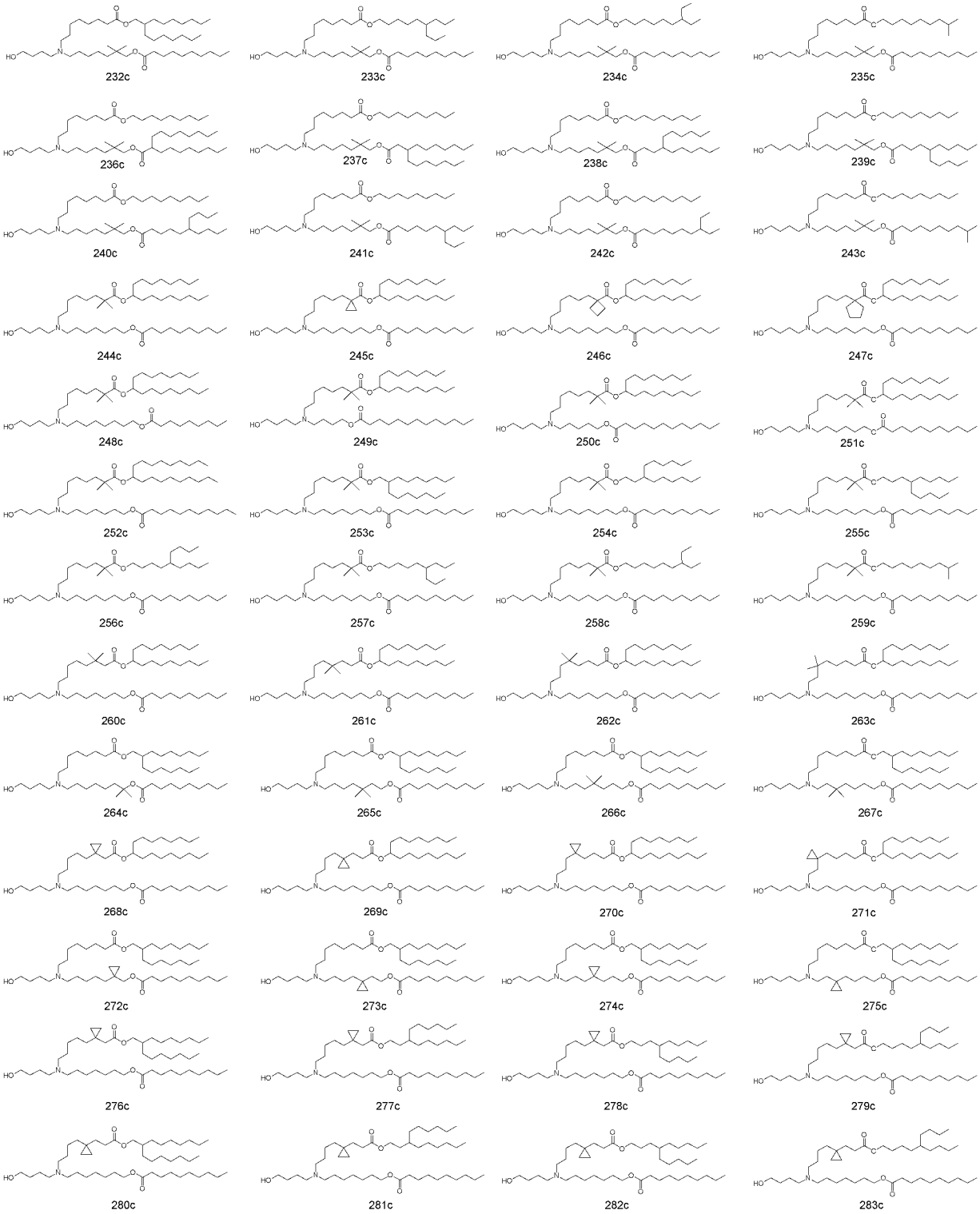
174c

175c

176c

177c

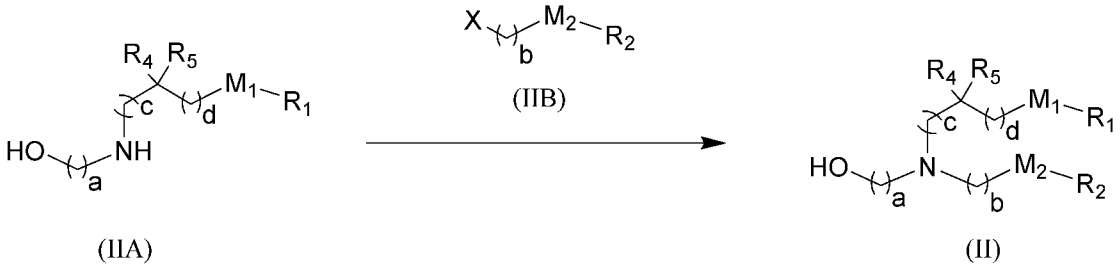

178c
179c
180c
181c
182c
183c
184c
185c
186c
187c
188c
189c
190c
191c
192c
193c
194c
195c
196c
197c
198c
199c
200c
201c
202c
203c
204c
205c
206c
207c
208c
209c
210c
211c
212c
213c
214c
215c
216c
217c
218c
219c
220c
221c
222c
223c
224c
225c
226c
227c
228c
229c
230c
231c



。

本发明还提供了一种式(II)化合物的制备方法，该方法包括:

将式(IIA)化合物与式(IIB)化合物反应，得到式(II)化合物;

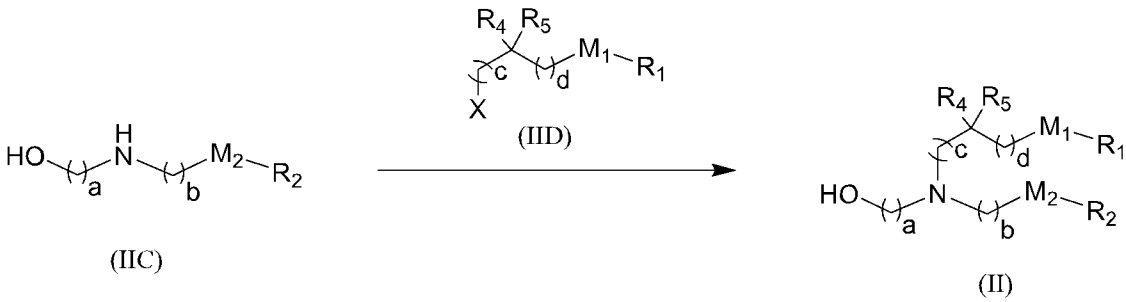


(IIA) (IIB) (II)

其中，X 为卤素，其余变量如本文中所定义。

本发明还提供了一种式(II)化合物的制备方法，该方法包括:

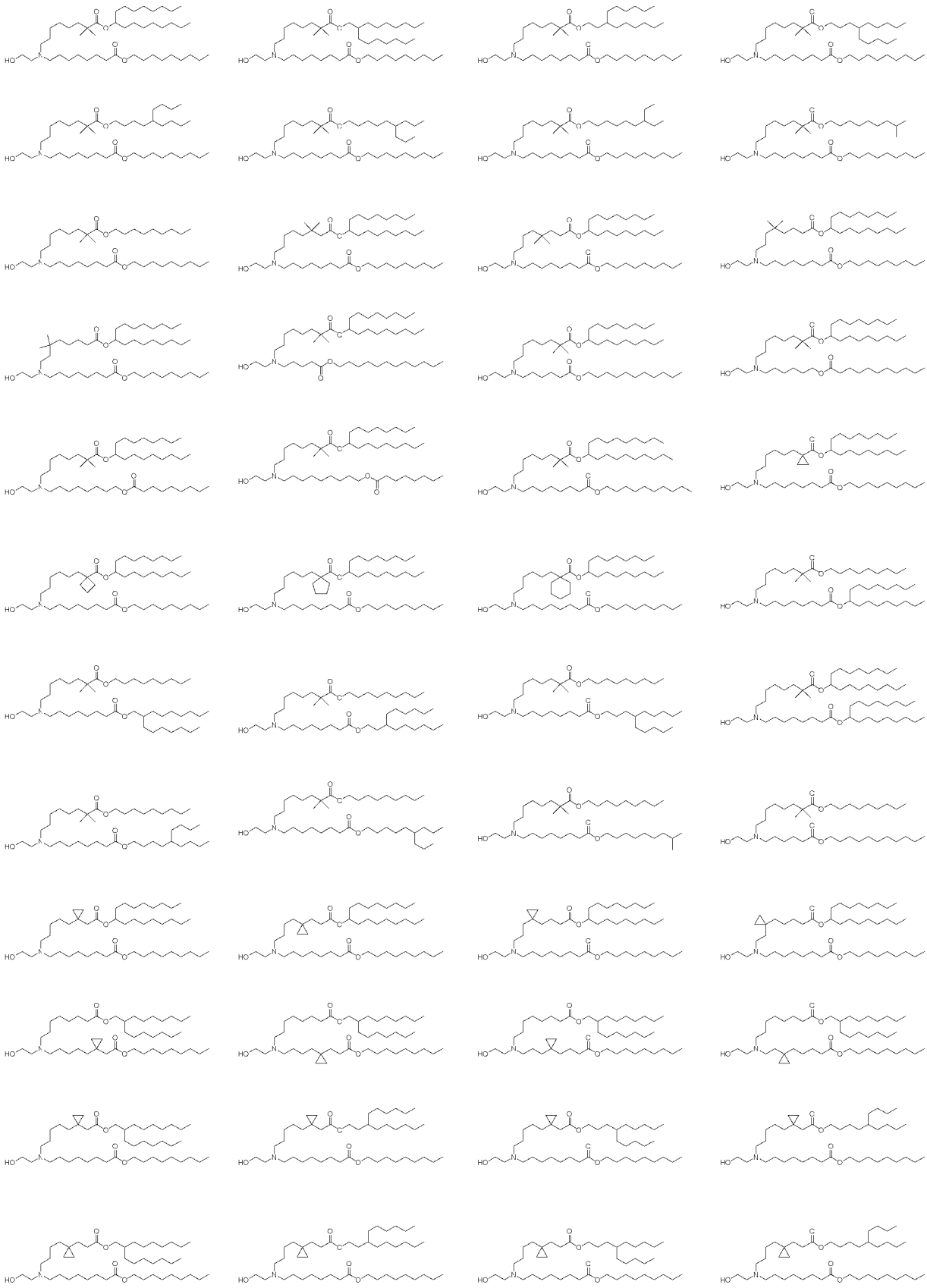
将式(IIC)化合物与式(IID)化合物反应，得到式(II)化合物;

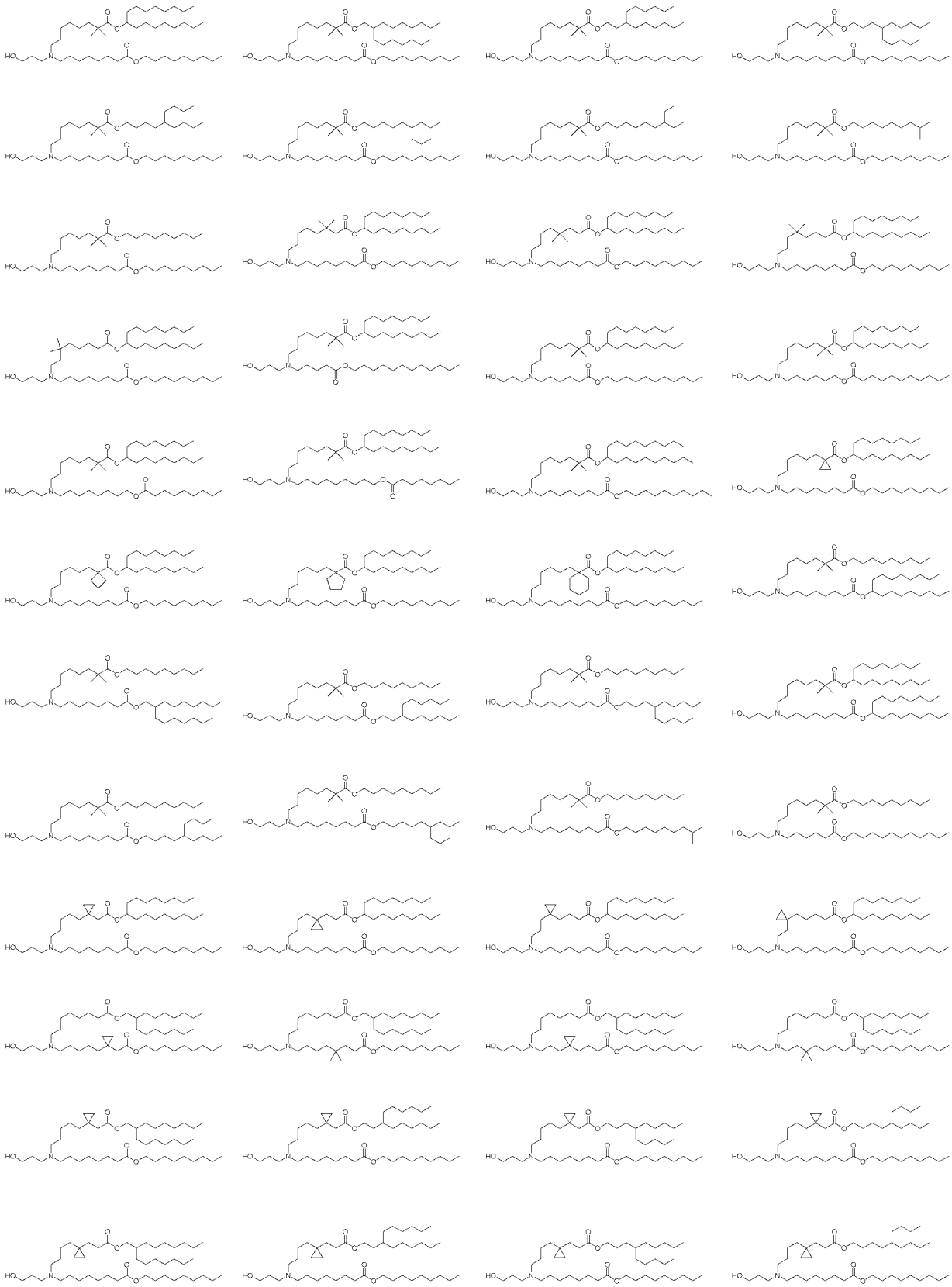


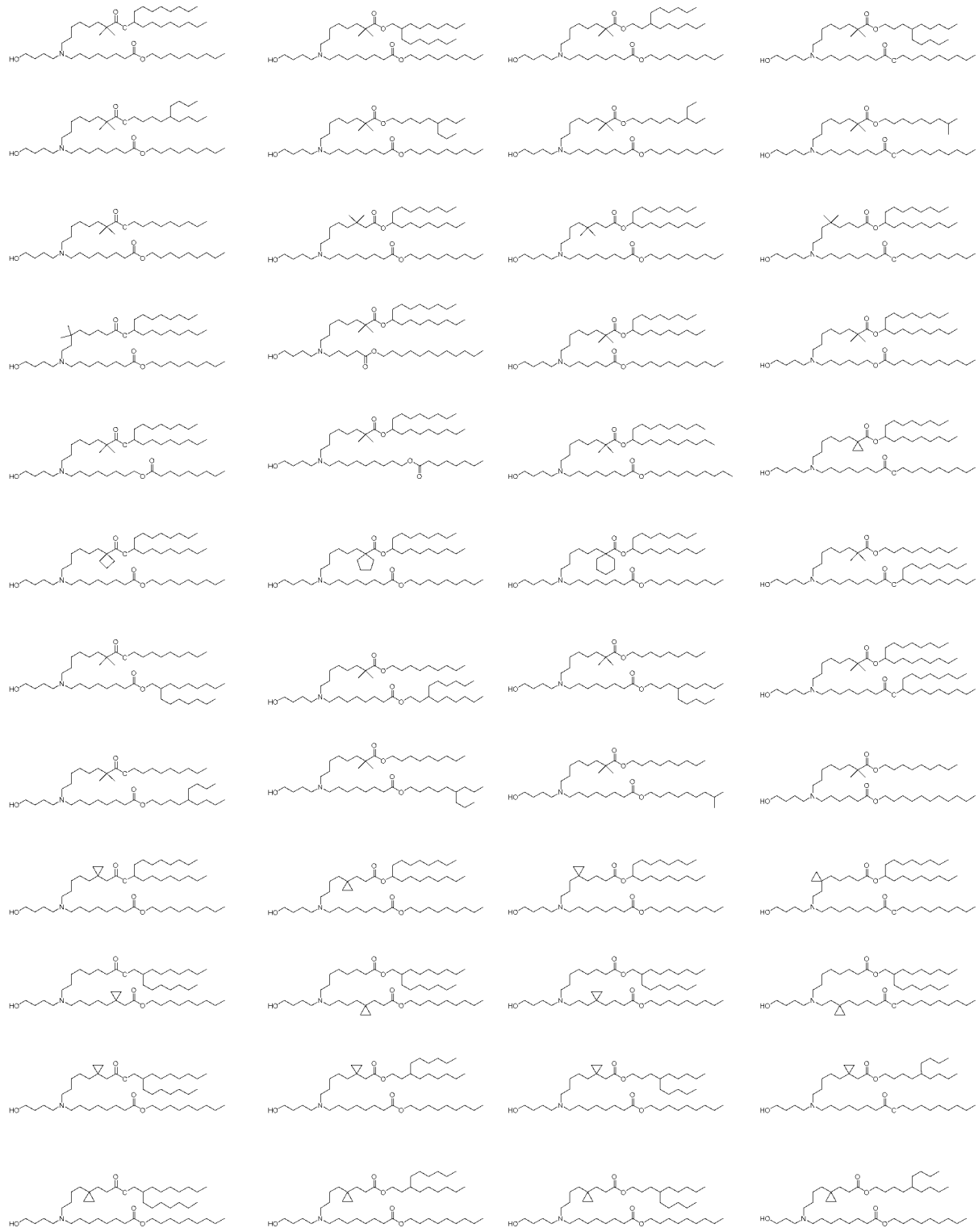
(IIC) (IID) (II)

其中，X 为卤素，其余变量如本文中所定义。

在一个具体的实施方式中，所述化合物选自以下:







在更具体的实施方案中，本发明提供了一种纳米颗粒组合物，其包含脂质组分，以及任选地包含荷载；其中，所述脂质组分含有本发明化合物。

可选地，所述脂质组分中包含如下摩尔百分比的组分：

可电离阳离子脂质 20 mol%-85 mol%：

结构性脂质 10 mol%-75 mol%；

中性脂质 1.0 mol%-30 mol%；

聚合物脂质 0.25 mol%-10 mol%；

可选地，所述脂质组分中包含如下摩尔百分比的组分：

上述任意的本发明化合物 50 mol%；

中性脂质 10 mol%；

结构性脂质 38.5 mol%；

聚合物脂质 1.5 mol%。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述纳米颗粒组合物，其中，所述中性脂质选自 DSPC、DMPC、DOPC、DPPC、POPC、DOPE、DMPE、POPE 或 DPPE 中的一种或多种，优选为 DSPC 和/或 DOPE。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述纳米颗粒组合物，其中，所述结构性脂质选自胆固醇、谷甾醇、粪甾醇、岩皂甾醇、菜籽甾醇、麦角固醇、番茄碱、熊果酸、α-生育酚、豆甾醇、燕麦甾醇、麦角骨化醇或菜油甾醇中的一种或多种，优选胆固醇和/或 β-谷甾醇，更优选为胆固醇。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述纳米颗粒组合物，其中，所述聚合物脂质为聚乙二醇化脂质。

可选地，所述聚乙二醇化脂质选自：PEG 改性的磷脂酰乙醇胺、PEG 改性的磷脂酸、PEG 改性的神经酰胺、PEG 改性的二烷基胺、PEG 改性的二酰基甘油、PEG 改性的二烷基甘油中的一种或多种。

可选地，所述聚乙二醇化脂质中包含约 1000Da 至约 20kDa 的 PEG 部分，优选包含约 1000Da 至约 5000Da 的 PEG 部分。

可选地，所述聚乙二醇化脂质选自 DMPE-PEG1000、DPPE-PEG1000、DSPE-PEG1000、DOPE-PEG1000、DMG-PEG2000、Ceramide-PEG2000、DMPE-PEG2000、DPPE-PEG2000、DSPE-PEG2000、Azido-PEG2000、DSPE-PEG2000-Mannose、Ceramide-PEG5000、DSPE-PEG5000 中的一种或多种，优选为 DMG-PEG2000。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述纳米颗粒组合物，其中，所述荷载选自治疗剂、预防剂或诊断剂中的一种或多种；

优选地，所述治疗剂、预防剂或诊断剂为核酸；

优选地，所述核酸选自 ASO、RNA 或 DNA 中的一种或多种；

优选地，所述 RNA 选自小干扰 RNA(siRNA)、短发夹 RNA(shRNA)、反义 RNA(aRNA)、信使 RNA(mRNA)、长非编码 RNA(lncRNA)、微 RNA(miRNA)、小激活 RNA(saRNA)、多聚编码核酸(MCNA)、聚合编码核酸(PCNA)、引导 RNA(gRNA)、CRISPRRNA(crRNA)或核酶中的一种或多种，优选为 mRNA，更优选为修饰的 mRNA。

本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方

法包括: 手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶; 或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

本发明化合物可以互变异构体形式存在。互变异构体为因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。互变异构体是一种特殊的官能团异构体，一对互变异构体可以互相转换，但通常以比较稳定的一种异构体为其主要的存在形式。最主要的例子为烯醇式和酮式互变异构体。

本发明还包括同位素标记的化合物(同位素变体)，它们等同于式(IV)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{11}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 和 ^{36}Cl。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 ^{3}H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即 ^{3}H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氘、即 ^{2}H，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(IV)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

本发明还提供药物制剂，包含治疗有效量的式(IV)化合物或其治疗学上可接受的盐和其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。所有这些形式都属于本发明。

药物组合物和试剂盒

在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明纳米颗粒组合物和药学上可接受的赋形剂，所述纳米颗粒组合物包含本发明化合物。

用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如，药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明纳米颗粒组合物和其它治疗剂或诊断剂或预防剂，以及含有本发明纳米颗粒组合物和其它治疗剂或诊断剂或预防剂的第一和第二容器(例如，小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中，提供的试剂盒还可以任选包括第三容器，其含有用于稀释或悬浮本发明纳米颗粒组合物和/或其它治疗剂或诊断剂或预防剂的药用赋形剂。在一些实施方案中，提供在第一容器和第二容器中的本发明纳米颗粒组合物和其它治疗剂或诊断剂或预防剂组合形成一个单位剂型。

给药

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常，给予有效量的本发明药物组合物。按照有关情况，包括所治疗或预防的病症、选择的给药途径、实际给予的药物组合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度，等等，可以由医生确定实际上给予的药物组合物的量。

当用于预防本发明所述病症时，给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的药物组合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物，例如，3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、5 年等等，或者可无限期地持续给药，例如，受试者的余生。在一些实施方案中，长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平，例如，在治疗窗内。

可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案中，可以推注给药药物组合物，例如，为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平，例如，肌内或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注(例如，通过 IV 静脉滴注)能够更加快速地递送，使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给予药物组合物，例如，通过 IV 静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给予推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

为了提供与使用注射剂量类似的血液水平，或比使用注射剂量更低的血液水平，通常选择透皮剂量，数量为大约 0.01 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 10%重量，且更优选大约 0.5 至大约 15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时，尤其是 24 至 96 小时，注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组分，经常为约 0.05 至 10%重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

实施例

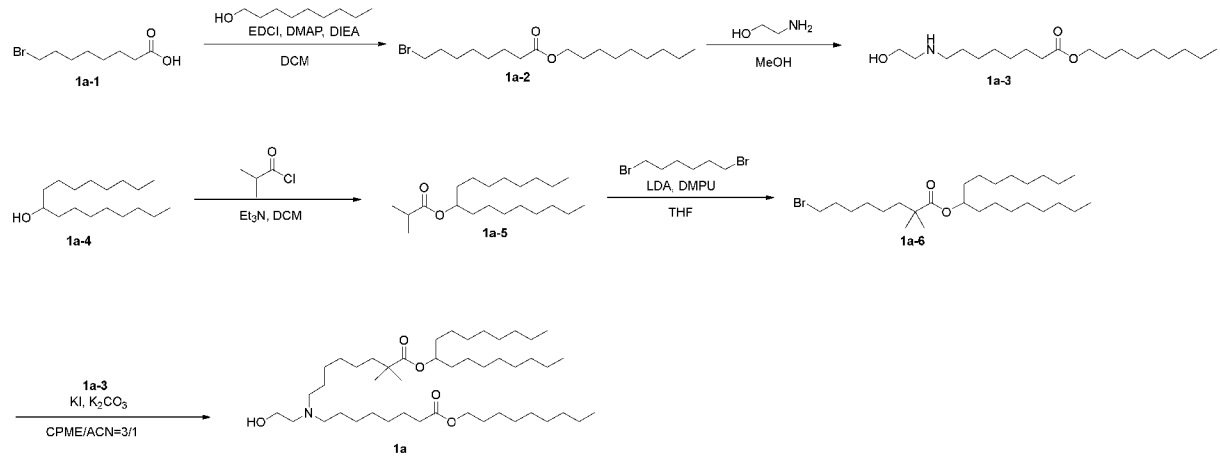
为使本发明的技术方案更清楚、明确，通过以下实施例对本发明进行进一步详细说明。以下实施

例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够理解本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

表 1

化学物质名称缩写	全名
THF	四氢呋喃
ACN	乙腈
DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
DMF	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砜
$CDCl_3$	氘代氯仿
TBAF	四丁基氟化铵
TBAI	四丁基碘化铵
LDA	二异丙基氨基锂
DMAP	4-二甲氨基吡啶
$(COCl)_2$	草酰氯
NaI	碘化钠
NaH	氢化钠
K_2CO_3	碳酸钾
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
$LiAlH_4$	四氢铝锂
CMPE	环戊基甲醚
DMPU	N,N-二甲基丙烯基脲
TMSCl	三甲基氯硅烷
TMSOK	三甲基硅醇钾
TEA	三乙胺

实施例 1：化合物 1a 的合成



室温条件下向 500 mL 三颈圆底烧瓶中加入 1-壬醇 (15 g, 104.0 mmol, 1.0 eq.)、8-溴辛酸 (25.5 g, 114.0 mmol, 1.1 eq.)、DMAP (2.54 g, 20.8 mmol, 0.2 eq.)、DIEA (40.3 g, 312.0 mmol, 3.0 eq.) 以及 EDCI (25.9 g, 135 mmol, 1.3 eq.)，然后加入 250 mL DCM。反应液在常温下搅拌 4 小时，TLC 监测反应完全。将反应液倒入 200 mL 饱和氯化铵水溶液，用 3*100 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 21 g 黄色油状化合物 1a-2。

室温条件下向 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入化合物 1a-2 (21 g, 60.1 mmol, 1.0 eq.)和 2-胺基乙醇 (110 g, 1.80 mol, 30.0 eq.)并溶于 100 mL 甲醇中。加热至 60℃搅拌反应 18 小时，浓缩除去反应溶剂，然后加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯，分层萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 14 g 黄色油状化合物 1a-3。

室温条件下向 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入 9-十七醇 (9.8 g, 38.2 mmol, 1.0 eq.)和三乙胺 (15.5 g, 152.8 mmol, 4.0 eq.)并溶于 100 mL DCM 中。将反应体系冰浴冷却，然后缓慢加入 2-甲基丙酰氯(9.8 g, 91.7 mmol, 2.4 eq.)，升至室温过夜反应。TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 8.7 g 黄色油状化合物 1a-5。

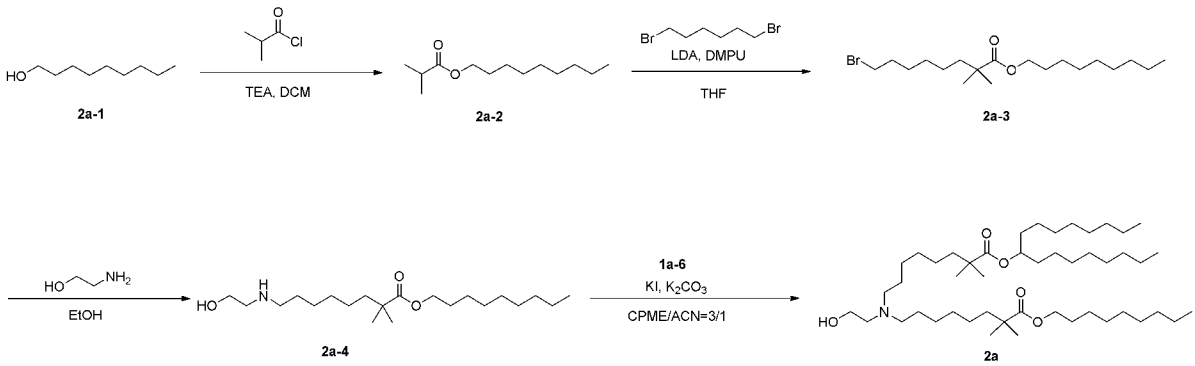
室温条件下向 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入化合物 1a-5 (8.7 g, 26.6 mmol, 1.0 eq.)并溶于 60 mL THF 中。将反应体系冷却至-40°C，然后缓慢滴加 LDA (13.1 mL, 26.2 mmol, 0.98 eq.)，搅拌反应 1 小时，然后向反应体系中加入 1, 6-二溴己烷(9.03 g, 37.0 mmol, 1.39 eq.)和 DMPU (0.48 g, 3.73 mmol, 0.14 eq.)。升至室温过夜反应。TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵冰水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 10.1 g 黄色油状化合物 1a-6。

向 20 mL 圆底烧瓶中加入化合物 1a-6 (1.48 g, 3.04 mmol, 2.0 eq.)、化合物 1a-3 (500 mg, 1.52 mmol, 1.0 eq.)、K_2CO_3 (628.2 mg, 4.55 mmol, 3.0 eq.)、KI (302.3 mg, 1.82 mmol, 1.2 eq.)、环戊基甲醚(7.5 mL)和乙腈 (2.5 mL)。升至 80 °C 反应。TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵冰水溶液淬灭反应，用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 96.98 mg 油状化合物 **1a**。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86-4.80 (m, 1H), 4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.51-1.45 (m, 10H), 1.38-1.23

(m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 738.60 $[M+H]^+$。

实施例 2：化合物 2a 的合成



室温条件下向 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入 1-壬醇 (8.8 g, 61.0 mmol, 1.0 eq.)和三乙胺 (24.7 g, 244.0 mmol, 4.0 eq.)并溶于 100 mL DCM 中。将反应体系冰浴冷却，然后缓慢加入 2-甲基丙酰氯(15.6 g, 146.4 mmol, 2.4 eq.)，升至室温反应。TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 10.8 g 黄色油状化合物 2a-2。

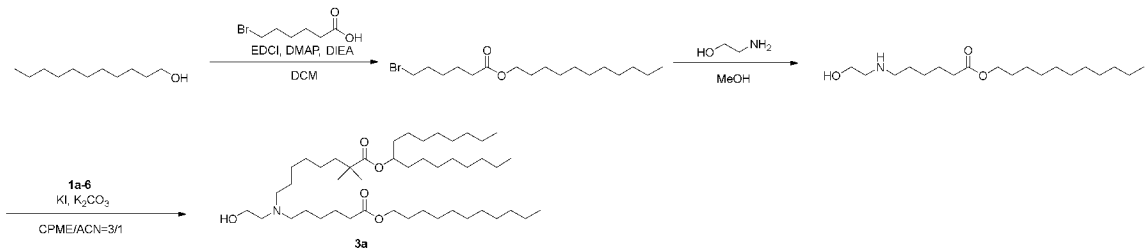
室温条件下向 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入化合物 2a-2 (4.8 g, 22.4 mmol, 1.0 eq.)并溶于 50 mL THF 中。将反应体系冷却至-40°C，然后缓慢滴加 LDA (11.0 mL, 21.9 mmol, 0.98 eq.)，搅拌反应 1 小时，然后向反应体系中加入 1，6-二溴己烷(7.59 g, 31.1 mmol, 1.39 eq.)和 DMPU (0.57 g, 4.48 mmol, 0.2 eq.)。升至室温过夜反应。TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵冰水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 4.6 g 黄色油状化合物 2a-3。

室温条件下向 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入化合物 2a-3 (4.6 g, 12.2 mmol, 1.0 eq.)和 2-胺基乙醇 (14.9 g, 244.0 mmol, 20.0 eq.)并溶于 50 mL 乙醇中。加热至 60°C搅拌反应 18 小时，浓缩除去反应溶剂，然后加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯，分层萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 2.2 g 黄色油状化合物 2a-4。

20 mL 圆底烧瓶中加入化合物 2a-4 (500 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq.)、化合物 1a-6 (1.37 g, 2.8 mmol, 2.0 eq.)、K_2CO_3 (579 mg, 4.2 mmol, 3.0 eq.)、KI (279 mg, 1.68 mmol, 1.2 eq.)、环戊基甲醚(7.5 mL) 和乙腈 (2.5 mL)。升至 80 °C反应。TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵冰水溶液淬灭反应，用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 137.9 mg 油状化合物 **2a**。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (m, 1H), 4.04 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 12H), 1.36-1.20 (m, 48H), 1.15 (m, 12H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 766.50 $[M+H]^+$。

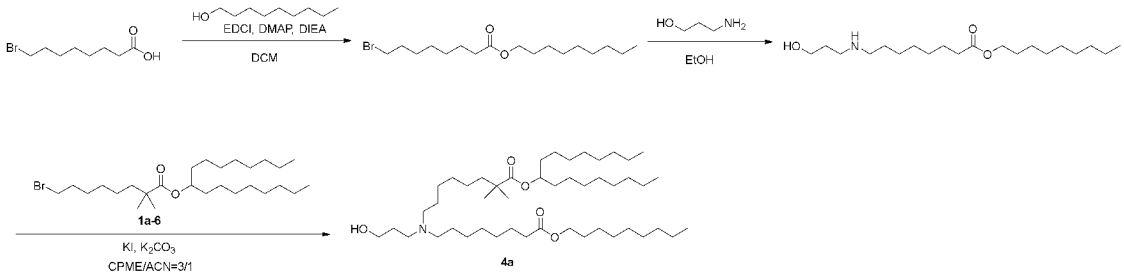
实施例 3：化合物 3a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 3a，得到油状产品 114.7 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.50 (m, 10H), 1.32-1.26 (m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 738.55 $[M+H]^+$。

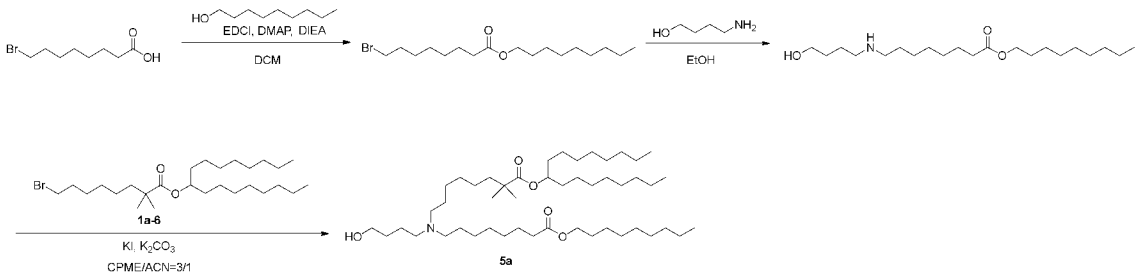
实施例 4：化合物 4a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **4a**，得到油状产品 112.1 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.51-2.73 (m, 6H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.44 (m, 16H), 1.26 (m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.93-0.82 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 752.70 $[M+H]^+$。

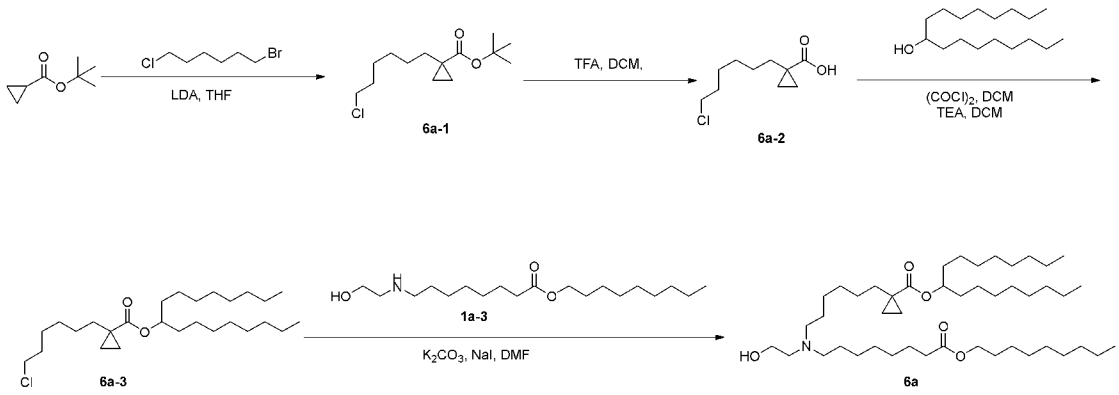
实施例 5：化合物 5a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **5a**，得到油状产品 150.8 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.84 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.41-2.63 (m, 4H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.44 (m, 18H), 1.26-1.34 (m, 51H), 1.14 (s, 6H), 0.93-0.82 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 766.70 $[M+H]^+$。

实施例 6：化合物 6a 的合成



将环丙甲酸叔丁酯 (15.0 g, 150.0 mmol, 1.0 eq.) 溶于 150 mL 无水四氢呋喃中并冷却至-60℃，在氮气保护条件下向反应液中加入 LDA (150.0 mL, 300.0 mmol, 2.0 eq.)，相同温度下搅拌反应 1 小时后加入 1-溴-6-氯己烷(44.9 g, 225.0 mmol, 1.5 eq.)，常温搅拌继续反应 3 小时，TLC 监测至反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 19 g 无色油状化合物 6a-1。

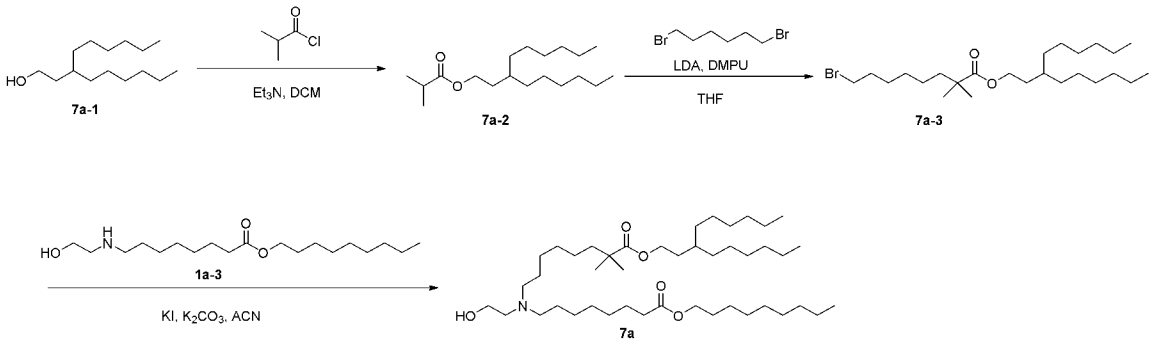
将 10.0 mL 三氟乙酸加入化合物 6a-1 (10.0 g, 38.3 mmol)的 DCM (30.0 mL)溶液中，常温搅拌 3 小时，加压旋蒸除去反应溶剂得粗产物，经硅胶柱纯化得 6.9 g 无色油状化合物 6a-2。

将化合物 6a-2 (500.0 mg, 2.45 mmol, 2.0 eq.)溶于 DCM (5.0 mL)中，冰浴条件下向反应体系中加入 2-3 滴 DMF 和草酰氯 (311.1 mg, 2.45 mmol, 2.0 eq.)，搅拌 30 分钟后减压旋蒸除去溶剂得到酰氯中间体。将所得酰氯溶于 DCM (5.0 mL)，然后加入 9-十七醇(312.3 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq.)和三乙胺 (247.5 mg, 2.45 mmol, 2.0 eq.)，常温反应 5 小时。反应结束后将反应液倒入 50 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 240 mg 油状化合物 6a-3。

向化合物 6a-3 (200.0 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq.)的 DMF (3.0 mL)溶液中加入碳酸钾 (124.2 mg, 0.90 mmol, 3.0 eq.)、碘化钠 (112.5 mg, 0.75 mmol, 2.5 eq.)和化合物 1a-3 (99.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.)。将反应液升温至 80℃，搅拌反应 5 小时，反应结束后将反应体系冷却至室温，用饱和氯化钠水溶液淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，制备液相纯化得 75.2 mg 化合物 **6a**。（柱子型号: XSelect C18 (19×150 mm, 5 μm); 流动相 A: 水: 乙腈 = 90: 10 (10 mmol/L 碳酸氢铵+0.5% 氨水), 流动相 B: 异丙醇: 乙腈 = 90: 10; 流速: 25 mL/min; 梯度: 0-12 分钟内 B 的比例为 75% - 80%，12 分钟后 B 的比例为 90%）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.82 (m, 1H), 4.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.57 (m, 6H), 2.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 (m, 7H), 1.52 (m, 13H); 1.21-1.37 (m, 45H), 1.16 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 9H), 0.64 (q, J = 4.4 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 736.55 $[M+H]^+$。

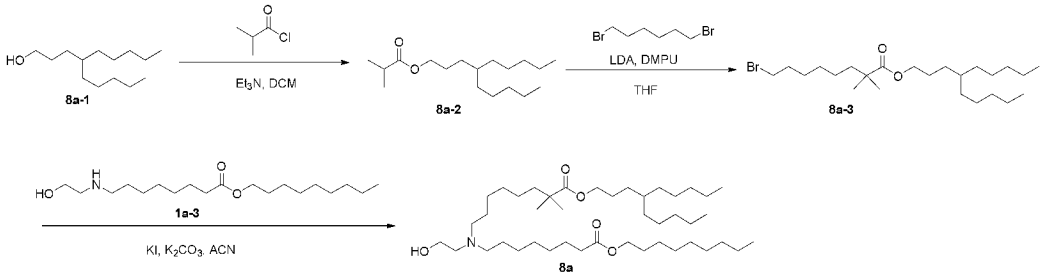
实施例 7: 化合物 7a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **7a**，得到油状产品 102.4 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08 (td, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.58 (m, 2H), 2.57 (d, *J* = 40.6 Hz, 6H), 2.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.40 (m, 14H), 1.20-1.39 (m, 45H), 1.17 (s, 6H), 0.96-0.85 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 710.55 $[M+H]^+$。

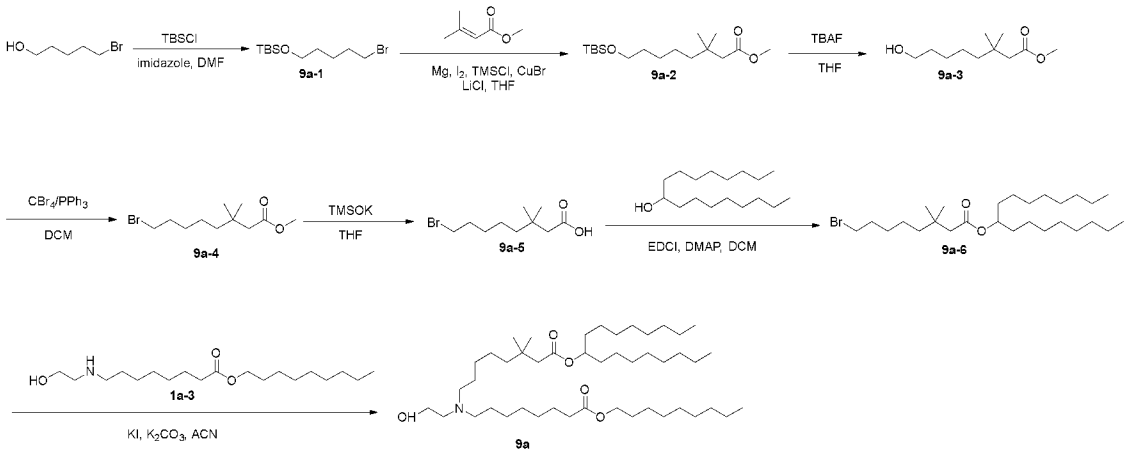
实施例 8：化合物 8a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **8a**，得到油状产品 44.9 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.07-3.91 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 2.31-2.62 (m, 6H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.40 (m, 12H), 1.39-1.20 (m, 44H), 1.16 (s, 6H), 0.93-0.82 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 696.50 $[M+H]^+$。

实施例 9：化合物 9a 的合成



在 250 mL 圆底烧瓶中将 5-溴-1-戊醇 (30 g, 180.0 mmol, 1.0 eq.)和咪唑（30.6 g, 449.0 mmol, 2.5 eq.)溶于 120 mL DMF 中，反应体系置于冰浴条件下，然后向反应体系中加入 TBSCl (29.8 g, 198 mmol, 1.1 eq.)。升至室温过夜反应。TLC 监测反应完全，加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 26 g 淡黄色油状化合物 9a-1。

在 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入 Mg (1.70 g, 70.1 mmol, 1.6 eq.)、I_2 (0.01 g, 0.039 mmol)和 50 mL 无水 THF。将反应体系升温至 37°C，然后于 30 分钟内缓慢加入化合物 9a-1 (18.5 g, 65.7 mmol, 1.5 eq.)，反应至镁粉几乎完全消失，制备得到格氏试剂。氮气保护条件下在 250 mL 三颈圆底烧瓶中加入 CuBr (0.63 g, 4.38 mmol, 0.1 eq.)、LiCl (0.37 g, 8.76 mmol, 0.2 eq.) 及 50 mL 无水 THF, 0°C下搅拌 30 分钟后向所得铜锂试剂溶液中滴加 3,3-二甲基丙烯酸甲酯 (5 g, 43.8 mmol, 1.0 eq.)和 TMSCl (7.14 g, 65.7 mmol, 1.5 eq.)，滴加完成后继续在 0°C 搅拌 30 min，将所制备的格氏试剂缓慢滴加入反应液并在滴加完成后继续反应 2 小时，TLC 监测至反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 13 g 淡黄色油状化合物 9a-2。

冰浴条件下将TBAF (21.5 g, 82.1 mmol, 2.0 eq.) 分批加入化合物 9a-2 (13 g, 41.1 mmol, 1.0 eq.) 的 THF 溶液中，常温搅拌 2 小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品 9a-3，无需纯化，直接用于下一步反应。

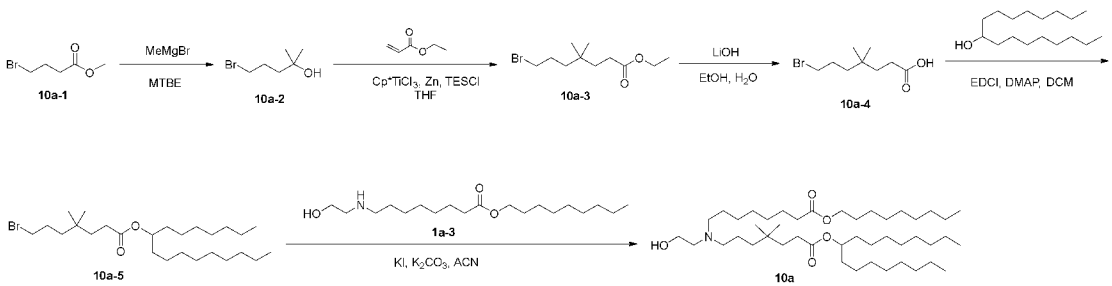
将化合物 9a-3 (14 g, 69.2 mmol, 1 eq.)和 PPh_3 (21.8 g, 83.0 mmol, 1.2 eq.) 溶于 140 mL 二氯甲烷中，将反应体系降温至 0°C，然后分批加入 CBr_4 (25.3 g, 76.1 mmol, 1.1 eq.)。室温搅拌反应至 TLC 监测反应完全，用冰饱和氯化钠水溶液淬灭反应并用乙酸乙酯进行萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 7.6 g 淡黄色油状化合物 9a-4。

将 TMSOK (4.35 g, 33.9 mmol, 1.5 eq.)加入 60 mL 化合物 9a-4 (6 g, 22.6 mmol, 1 eq.)的 THF 溶液中，室温搅拌反应至 TLC 监测反应完全，用 2.0 M 的盐酸调节反应体系的 pH 至 4.0，并用乙酸乙酯进行萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 2.5 g 淡黄色油状化合物 9a-5。

再参考实施例 1 的方法，制备化合物 **9a**，得到油状产品 81.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.85 (m, 1H), 4.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.64-1.43 (m, 12H), 1.22-1.38 (m, 51H), 1.12 (s, 6H), 0.95-0.85 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 738.65 $[M+H]^+$。

实施例 10：化合物 10a 的合成



在 100 mL 圆底烧瓶中将 4-溴-丁酸甲酯 (4 g, 22.1 mmol, 1.0 eq.)溶于 40 mL MTBE 中，反应体系置于冰浴条件下，然后向反应体系中加入甲基溴化镁(22.1 mL, 66.3 mmol, 3.0 eq.)。升至室温反应至 TLC 监测反应完全，加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 EtOAc 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 3.5 克化合物 10a-2。

在氮气保护条件下向 100 mL 圆底烧瓶中加入化合物 10a-2 (3 g, 16.6 mmol 1.0 eq.)、三乙基氯硅烷（7.49 g, 49.7 mmol, 3.0 eq.）、锌粉(3.25 g, 49.7 mmol, 3.0 eq.)、Cp*$TiCl_3$ (519 mg, 1.80 mmol, 0.1 eq.)

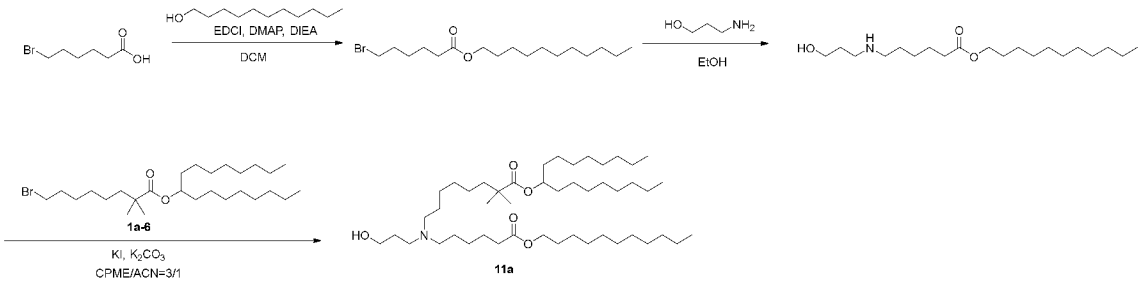
和 5A 分子筛（2.4 g），然后加入 24 mL 无水 THF。将反应体系加热至 50°C，然后向反应体系中加入丙烯酸乙酯(2.49 g, 24.9 mmol, 1.5 eq.)。升温至 60°C 继续反应 12 小时。将反应液冷却至室温并加入饱和氯化钠水溶液淬灭反应，用 EtOAc 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 2.4 克化合物 10a-3。

在 40 mL 反应瓶中将化合物 10a-3 (1 g, 3.77 mmol, 1.0 eq.)溶于 10 mL 乙醇和 2 mL 水的混合溶液中，然后向反应体系中加入氢氧化锂（0.27 g, 11.3 mmol, 3.0 eq），室温反应至 TLC 监测反应完全，旋蒸除去有机溶剂并用 2.0 M 稀盐酸调节溶液 pH 为 4 左右，加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 EtOAc 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 800 毫克化合物 10a-4。

再参考实施例 1 的方法，制备化合物 **10a**，得到油状产品 93.4 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.92-4.72 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 2.33-2.18 (m, 4H), 1.55 (m, 14H), 1.34-1.24 (m, 45H), 0.83 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 724.55 $[M+H]^+$。

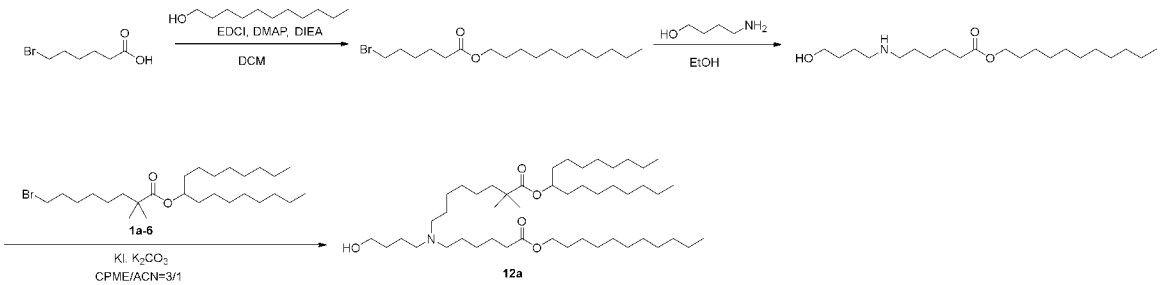
实施例 11：化合物 11a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **11a**，得到油状产品 69.5 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.90-4.80 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.55 (m, 6H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.71-1.46 (m, 16H), 1.40-1.26 (m, 49H), 1.17 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 752.60 $[M+H]^+$。

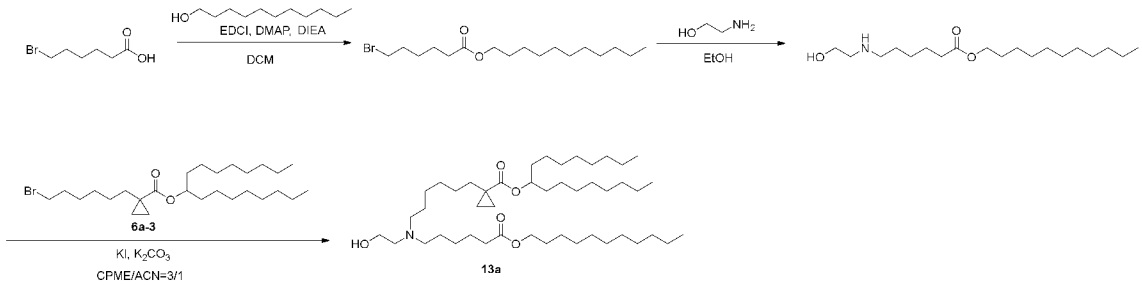
实施例 12：化合物 12a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **12a**，得到油状产品 178.6 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.88-4.77 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (m, 6H), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.71-1.46 (m, 12H), 1.43-1.15 (m, 55H), 1.11 (s, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 766.70 $[M+H]^+$。

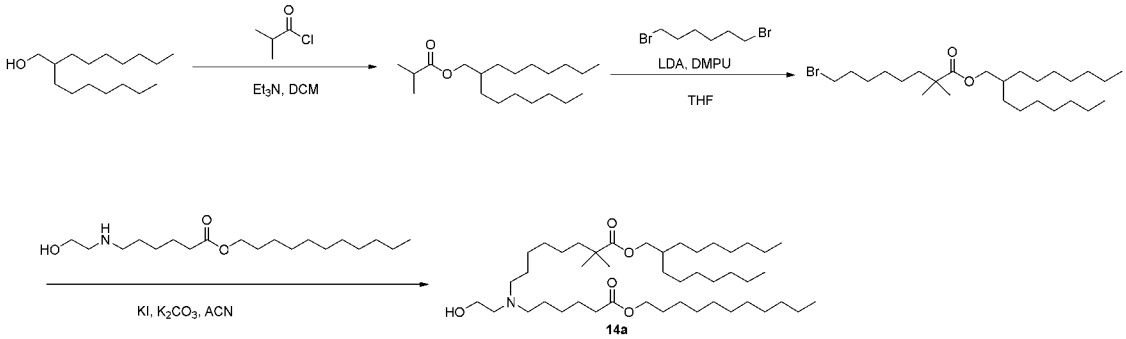
实施例 13：化合物 13a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **13a**，得到油状产品 43.5 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.81 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.58-2.36 (m, 6H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.70-1.51 (m, 16H), 1.48-1.16 (m, 47H), 1.14 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H), 0.64 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 736.60 $[M+H]^+$。

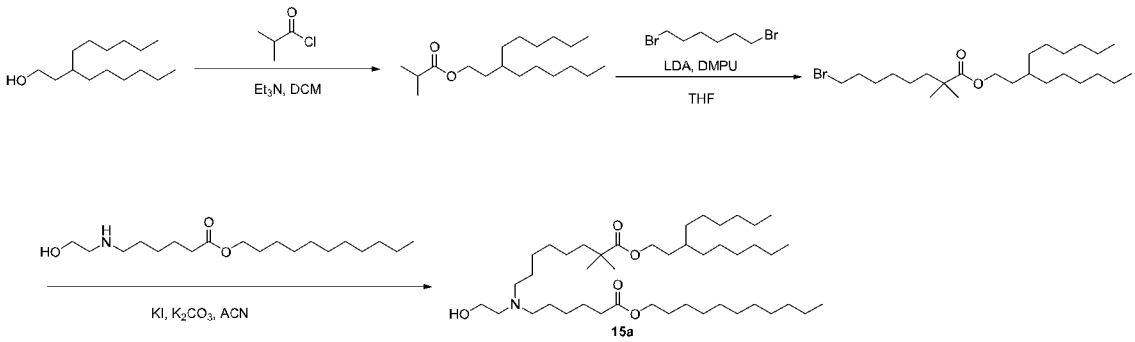
实施例 14：化合物 14a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **14a**，得到油状产品 56.3 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.17-3.06 (m, 5H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.87-1.63 (m, 16), 1.57-1.29 (m, 45H), 1.19 (s, 6H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 724.55 $[M+H]^+$。

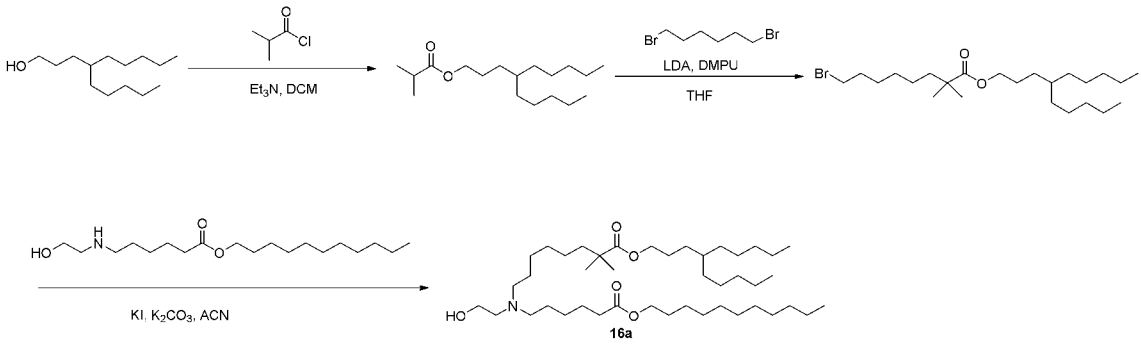
实施例 15：化合物 15a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **15a**，得到油状产品 120.3 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.09-4.03 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 2.62-2.49(m, 5H), 2.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.66-1.55 (m, 14H), 1.52-1.26 (m, 45H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 710.55 $[M+H]^+$。

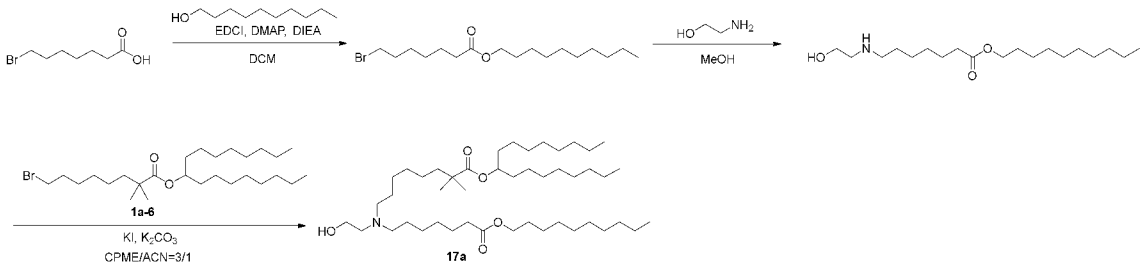
实施例 16：化合物 16a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **16a**，得到油状产品 80.8 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.07-3.92 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 2.66-2.46 (m, 6H), 2.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.68-1.44 (m, 12H), 1.38-1.07 (m, 44H), 1.05 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 696.55 $[M+H]^+$。

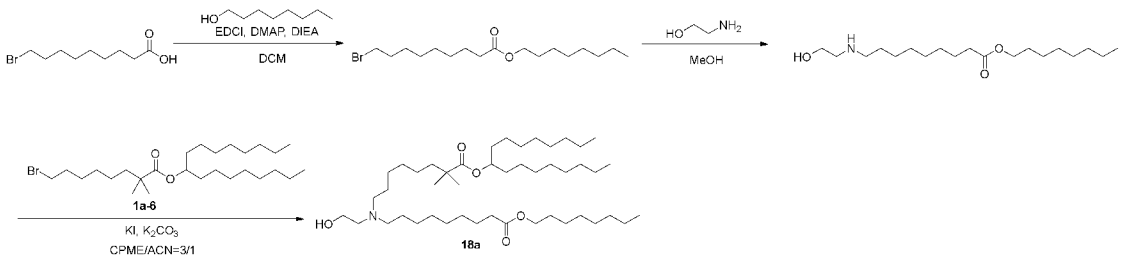
实施例 17：化合物 17a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **17a**，得到油状产品 125.7 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86-4.80 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.60-2.47 (m, 6H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.48 (m, 14H), 1.43-1.26 (m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 738.65 $[M+H]^+$。

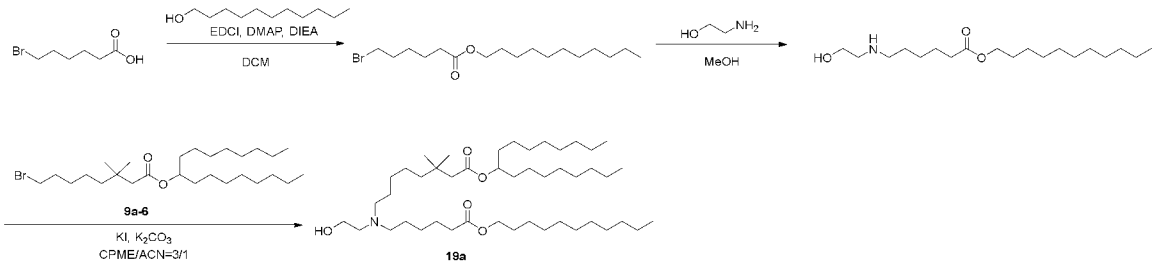
实施例 18：化合物 18a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **18a**，得到油状产品 127.4 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86-4.80 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.65-1.43 (m, 14H), 1.38-1.18 (m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 738.66 $[M+H]^+$。

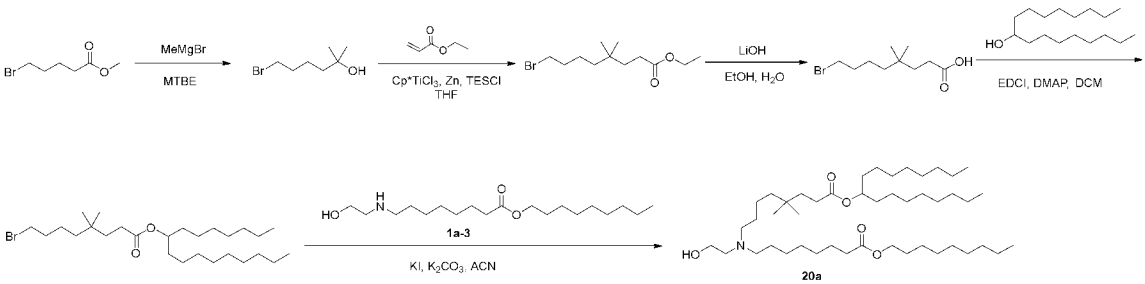
实施例 19：化合物 19a 的合成



参考实施例 9 的方法，制备化合物 **19a**，得到油状产品 79.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.89-4.82 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.70-2.34 (m, 4H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.70-1.49 (m, 12H), 1.38-1.18 (m, 49H), 0.99 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 738.65 $[M+H]^+$。

实施例 20：化合物 20a 的合成

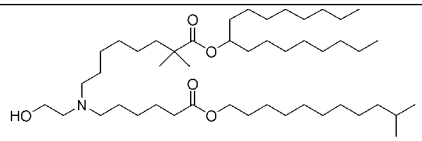
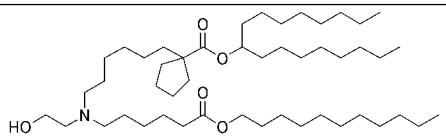
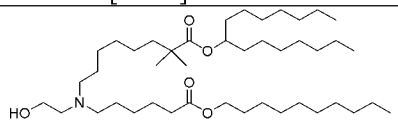
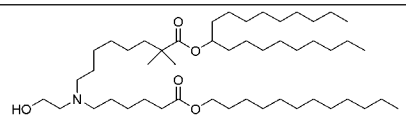
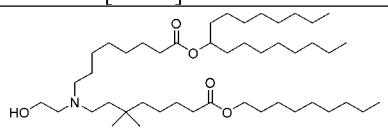
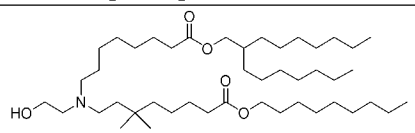
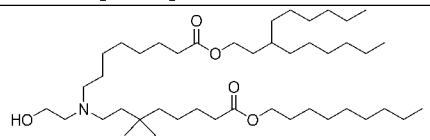
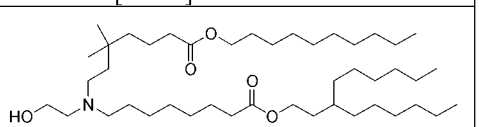


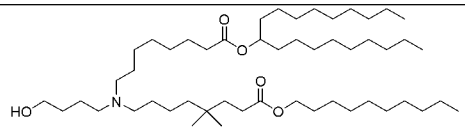
参考实施例 10 的方法，制备化合物 **20a**，得到油状产品 74.5 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.89-4.85 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 6H), 2.35-2.20 (m, 4H), 1.71-1.53 (m, 15H), 1.39-1.19 (m, 46H), 0.94-0.85 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 738.45 $[M+H]^+$。

表 2 化合物采用上述实施例的方法合成，或使用相应中间体的类似方法合成。

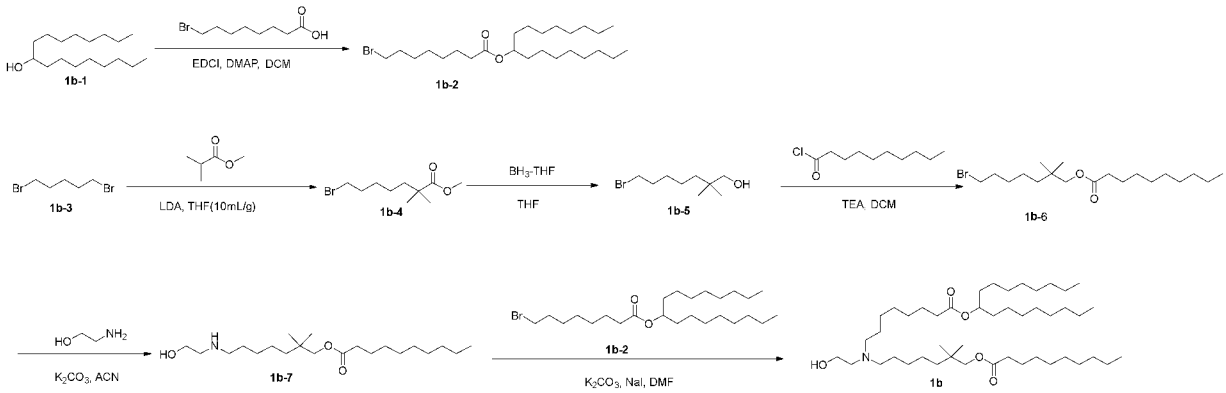
表 2

 实施例 21：化合物 21a $[M+H]^+$: 752.65	 实施例 22：化合物 22a $[M+H]^+$: 764.65
 实施例 23：化合物 23a $[M+H]^+$: 696.65	 实施例 24：化合物 24a $[M+H]^+$: 780.65
 实施例 25：化合物 25a $[M+H]^+$: 738.60	 实施例 26：化合物 26a $[M+H]^+$: 724.55
 实施例 27：化合物 27a $[M+H]^+$: 710.50	 实施例 28：化合物 28a $[M+H]^+$: 710.50



实施例 29：化合物 29a
$[M+H]^+$: 808.70

实施例 30：化合物 1b 的合成



将 9-十七醇 1b-1 (200.0 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq.) 溶于 DCM (2.0 mL) 中，向溶液中加入 8-溴辛酸 (226.2 mg, 1.01 mmol, 1.3 eq.), EDCI(179.4 mg, 0.94 mmol, 1.2 eq.) 和 DMAP(42.9 mg, 1.17 mmol, 1.5 eq.)。反应液在常温下搅拌 3 小时，将反应液倒入 10 mL 饱和氯化钠水溶液中，用 3*20 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 300 mg 黄色油状化合物 1b-2。

将异丁酸甲酯 (21 g, 205.0 mmol, 1.0 eq.) 溶于 200 mL 无水 THF 中并冷却至 0°C，在氮气保护条件下向反应液中加入 LDA (205 mL, 410.0 mmol, 2.0 eq.)。将反应温度升至室温，搅拌 30 分钟后再加入 1，5-二溴戊烷(47 g, 205.0 mmol, 1.0 eq.)，TLC 监测至反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 3*300 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 30 g 黄色油状化合物 1b-4。

化合物 1b-4 (15.0 g, 40.0 mmol, 1.0 eq.) 溶于 30 mL THF 中并冷却至 0°C，氮气保护条件下向反应体系中滴加硼烷-四氢呋喃溶液 (1M, 100.0 mL)。升温至 75°C，搅拌反应 3 小时，反应结束后冷却至室温，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 3*300 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品 1b-5（13.6 g），无需纯化，直接用于下一步反应。

将癸酰氯(11.0 g, 58.0 mmol, 1.3 eq.)加入化合物 1b-5 (10.0 g, 44.0 mmol, 1.0 eq.)的 DCM (100 mL) 溶液中，然后向反应体系中加入三乙胺 (13.5 g, 134.0 mmol, 3.0 eq.)，室温反应 3 小时。将反应液倒入 100 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 10 g 化合物 1b-6。

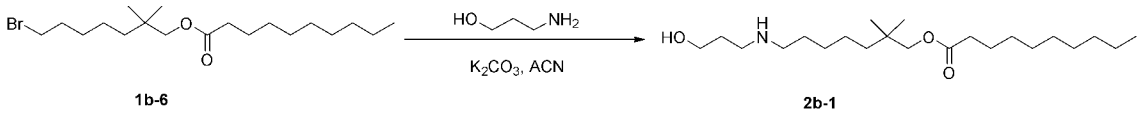
将碳酸钾 (1.5 g, 11.1 mmol, 3.0 eq.)和化合物 1b-6 (1.4 g, 3.7 mmol, 1.0 eq.)加入乙醇胺 (2.3 g, 37.2 mmol, 10.0 eq.)的乙腈(15.0 mL)溶液中，加热至 70°C，搅拌反应 3 小时，将反应液倒入 30 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 1.4 g 化合物 1b-7。^{1}H NMR (300 MHz, CD_3Cl) δ: 0.85-0.89 (m, 9H), 1.20-1.26 (m, 21H), 1.59-1.62 (m, 4H),

2.29-2.34 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 3H)。

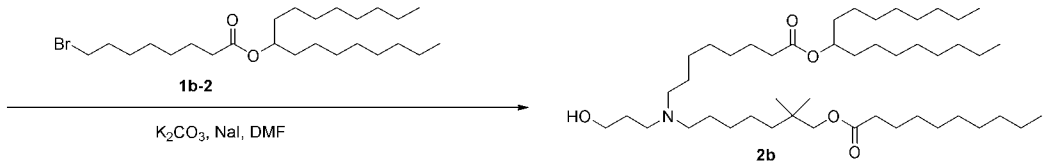
将化合物 1b-2 (300.0 mg, 0.84 mmol, 1.0 eq.)和化合物 1b-7(503.4 mg, 1.09 mmol, 1.3 eq.)溶于 DMF (3.0 mL)，然后加入碳酸钾 (289.9 mg, 2.1 mmol, 2.5 eq.)和碘化钠(314.4 mg, 2.1 mmol, 2.5 eq.)，加热至 70℃，搅拌反应 2 小时，反应液倒入 20 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得化合物 **1b**（158.9 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.17-1.34 (m, 48H), 1.52-1.59 (m, 8H), 1.62-1.64 (m, 4H), 2.27-2.35 (m, 4H), 2.48-2.53 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.84-4.89 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 738.65 $[M+H]^+$。

实施例 31：化合物 2b 的合成



1b-6 2b-1



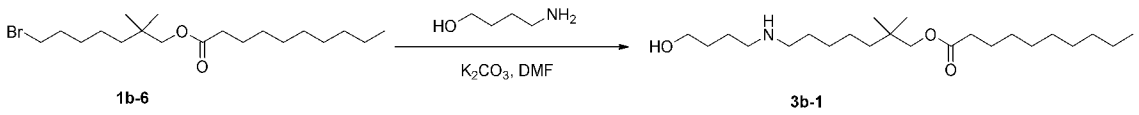
2b

将碳酸钾 (549.3 mg, 4.0 mmol, 3.0 eq.)和化合物 1b-6 (500.0 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq.)加入 3-氨基-1-丙醇(1.0 g, 13.3 mmol, 10.0 eq.)的乙腈(10.0 mL)溶液中，加热至 70℃，搅拌反应 3 小时，将反应液倒入 30 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 350 mg 无色油状化合物 2b-1。

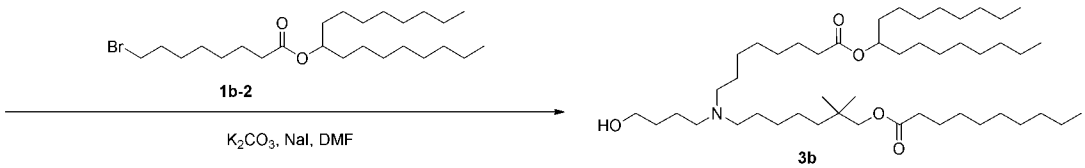
化合物 1b-2 (565 mg, 1.22 mmol, 1.3 eq.)和化合物 2b-1 (350 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF (5.0 mL)，然后加入碳酸钾 (389 mg, 2.82 mmol, 3.0 eq.)和碘化钠(353 mg, 2.35 mmol, 2.5 eq.)，加热至 70℃，搅拌反应 5 小时，将反应液倒入 20 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得化合物 **2b**（160 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.20-1.40 (m, 48H), 1.62-1.70 (m, 12H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 4H), 2.60-2.66 (m, 4H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.82-4.89 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 752.65 $[M+H]^+$。

实施例 32：化合物 3b 的合成



1b-6 3b-1



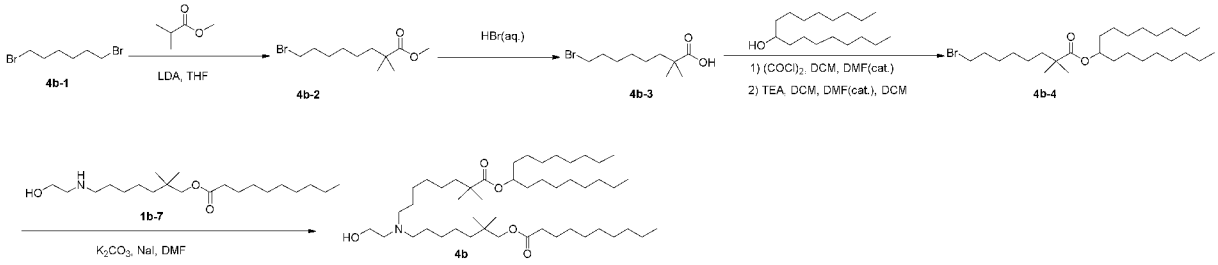
3b

将碳酸钾 (549 mg, 4.0 mmol, 3.0 eq.)和化合物 1b-6 (500 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq.)加入 4-氨基-1-丁醇(1.2 g, 13.3 mmol, 10.0 eq.)的 DMF (10.0 mL)溶液中，加热至 70°C，搅拌反应 3 小时，将反应液倒入 30 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 300 mg 无色油状化合物 3b-1。

将化合物 1b-2 (462 mg, 1.0 mmol, 1.3 eq.)和化合物 3b-1 (297 mg, 0.77 mmol, 1.0 eq.)溶于 DMF (5.0 mL)，然后加入碳酸钾 (269 mg, 1.9 mmol, 2.5 eq.)和碘化钠(285 mg, 1.9 mmol, 2.5 eq.)，加热至 70°C，搅拌反应 5 小时，反应液倒入 20 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得化合物 **3b**（228 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.80-0.90 (m, 15H), 1.25-1.40 (m, 48H), 1.49-1.66 (m, 8H), 1.74-1.81 (m, 8H), 2.24-2.37 (m, 4H), 2.47-2.58 (m, 6H), 3.56 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.81-4.88 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 766.85 $[M+H]^+$。

实施例 33：化合物 4b 的合成



将异丁酸甲酯 (21 g, 205 mmol, 1.0 eq.) 溶于 200 mL 无水 THF 中并冷却至 0°C，在氮气保护条件下向反应液中加入 LDA (205 mL, 410 mmol, 2.0 eq.)。将反应温度升至室温搅拌 30 分钟，再加入 1，6-二溴己烷(50 g, 205 mmol, 1.0 eq.)，TLC 监测至反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 3*300 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 34 g 黄色油状化合物 4b-2。**^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ: 1.05-1.52 (m, 14H), 1.78-1.91 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.71 (s, 3H)。

将化合物 4b-2 (10.0 g, 37.6 mmol, 1.0 eq.)加入氢溴酸水溶液(50.0 mL)中，将反应液升温至 100°C，搅拌反应 24 小时，反应结束后将反应体系冷却至室温，用饱和氯化钠水溶液淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 7.4 g 黄色油状化合物 4b-3。**^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3Cl) δ: 1.19 (s, 6H), 1.25-1.28 (m, 4H), 1.30-1.56 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 2H).

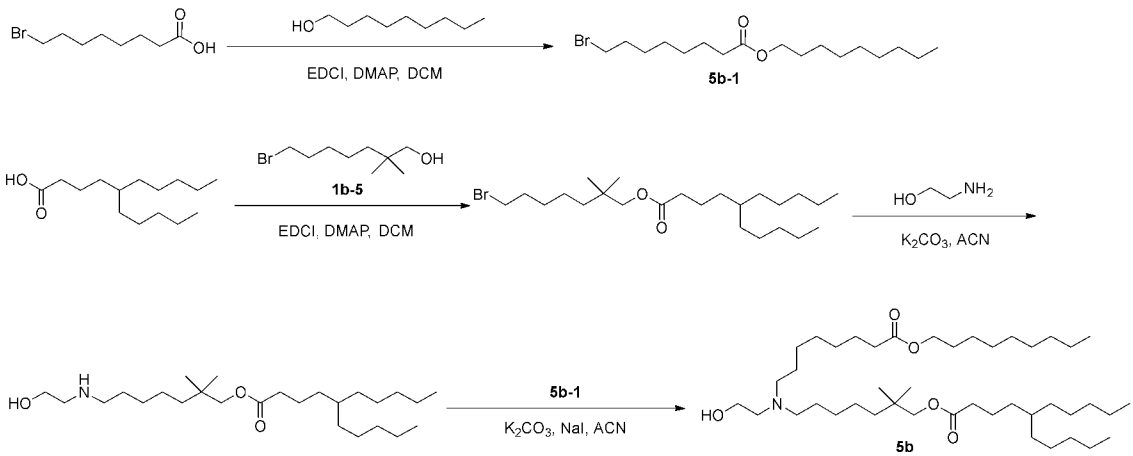
将化合物 4b-3 (5.0 g, 19.9 mmol, 1.0 eq.) 溶于 DCM (50.0 mL)中，冰浴条件下向反应体系中加入 DMF (291.0 mg, 3.98 mmol, 0.2 eq.)和草酰氯 (5.1 g, 39.8 mmol, 2.0 eq.)，搅拌 30 分钟后减压旋蒸除去溶剂得到酰氯中间体。将所得酰氯溶于 DCM (50.0 mL)，然后加入 9-十七醇 (4.08 g, 15.9 mmol, 0.8 eq.)和三乙胺 (6.03 g, 59.7 mmol, 3.0 eq.)，常温过夜反应。反应结束后将反应液倒入 300 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 4.3 g 油状化合物 4b-4。

向化合物 4b-4 (492.9 mg, 1.0 mmol, 1.2 eq.)的 DMF (3.0 mL)溶液中加入碳酸钾 (347.8 mg, 2.5

mmol, 3.0 eq.)、碘化钠 (314.4 mg, 2.1 mmol, 2.5 eq.)和化合物 1b-7 (300.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq.)。将反应液升温至 70℃，搅拌反应 2 小时，反应结束后将反应体系冷却至室温，用饱和氯化钠水溶液淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，制备液相纯化得 106 mg 化合物 4b。（柱子型号：XBridge Shield RP18 OBD Column19x150 mm, 5μm; 流动相 A: 乙腈: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵+0.05% 氨水), 流动相 B: 异丙醇: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 梯度: 9 分钟内将流动相 B 的比例由 75% B 逐渐升高至 95% B）。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.15 (s, 6H), 1.20-1.40 (m, 48H), 1.47-1.54 (m, 10H), 1.60-1.64 (m, 2H), 2.31-2.34 (m, 2H), 2.47-2.51 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.81-4.88 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 766.70 $[M+H]^+$。

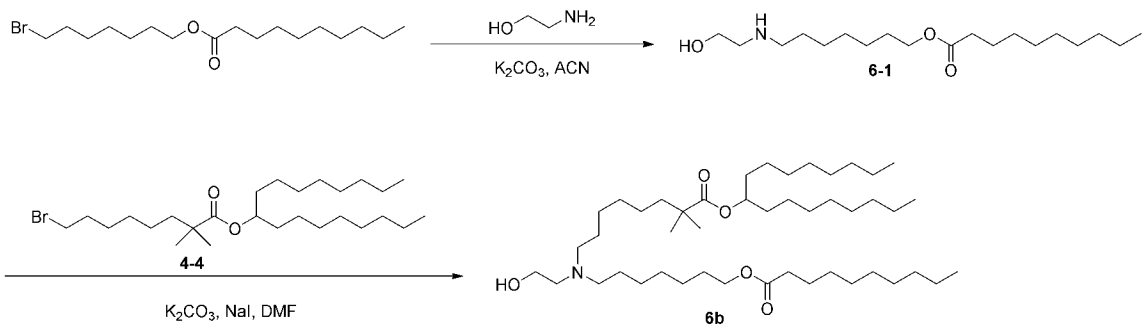
实施例 34：化合物 5b 的合成



参考实施例 30 的方法，制备化合物 **5b**，得到油状产品 174 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.20-1.40 (m, 43H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.61-1.70 (m, 7H), 2.28-2.33 (m, 4H), 2.48-2.64 (m, 5H), 3.51-3.63 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.04-4.08 (m, 2H); **ESI-MS** m/z: 696.60 $[M+H]^+$。

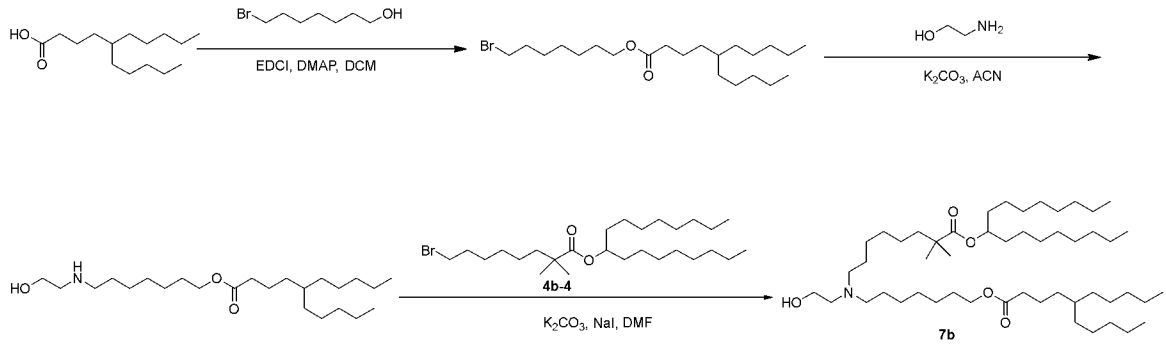
实施例 35：化合物 6b 的合成



参考实施例 30 的方法，制备化合物 **6b**，得到油状产品 113 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 9H), 1.25 (s, 6H), 1.35-1.55 (m, 48H), 1.58-1.65 (m, 14H), 2.27-2.32 (m, 2H), 2.46-2.51 (m, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 738.65 $[M+H]^+$。

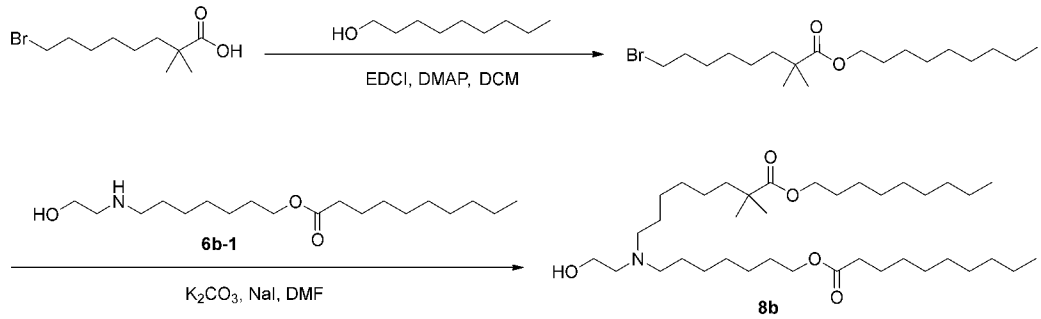
实施例 36：化合物 7b 的合成



参考实施例 30 的方法，制备化合物 **7b**，得到油状产品 91 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85-0.90 (m, 12H), 1.14 (s, 6H), 1.23-1.49 (m, 56H), 1.56-1.64 (m, 14H), 2.24-2.29 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 5H), 3.60 (s, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.80-4.84 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 809.05 $[M+H]^+$。

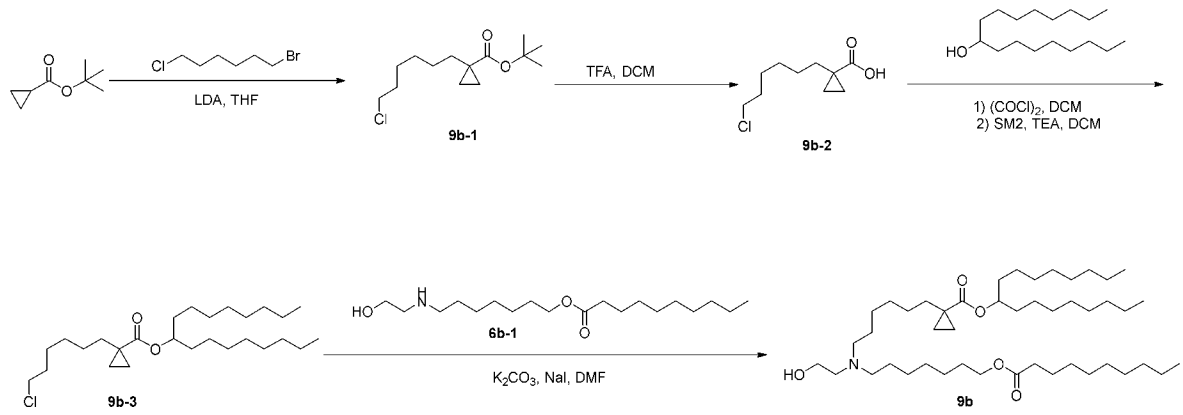
实施例 37: 化合物 8b 的合成



参考实施例 30 的方法，制备化合物 **8b**，得到油状产品 124 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85-0.95 (m, 6H), 1.27-1.49 (m, 42H), 1.52-1.63 (m, 12H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 4H), 2.65-2.68 (m, 2H), 3.47-3.64 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 4H); **ESI-MS** m/z: 626.65 $[M+H]^+$。

实施例 38: 化合物 9b 的合成



将环丙甲酸叔丁酯 (15.0 g, 150.0 mmol, 1.0 eq.) 溶于 150 mL 无水四氢呋喃中并冷却至-60℃，在氮气保护条件下向反应液中加入 LDA (150.0 mL, 300.0 mmol, 2.0 eq.)，在相同温度下搅拌反应 1 小时后加入 1-溴-6-氯己烷(44.9 g,225.0 mmol, 1.5 eq.)，常温搅拌继续反应 3 小时，TLC 监测至反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 3*300 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩

滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 19 g 无色油状化合物 9b-1。

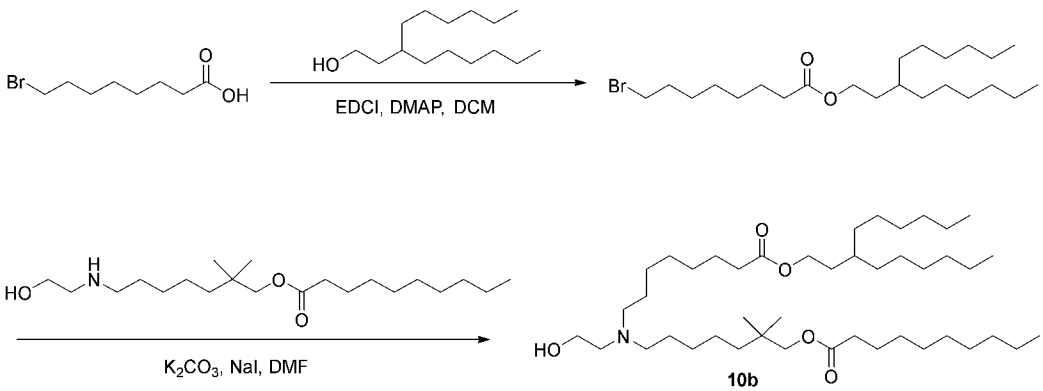
将 10.0 mL 三氟乙酸加入化合物 9b-1 (10.0 g, 38.3 mmol)的 DCM (30.0 mL)溶液中，常温搅拌 3 小时，加压旋蒸除去反应溶剂得粗产物，经硅胶柱纯化得 6.9 g 无色油状化合物 9b-2。

将化合物 9b-2 (500.0 mg, 2.45 mmol, 2.0 eq.)溶于 DCM (5.0 mL)中，冰浴条件下向反应体系中加入 2-3 滴 DMF 和草酰氯 (311.1 mg, 2.45 mmol, 2.0 eq.)，搅拌 30 分钟后减压旋蒸除去溶剂得到酰氯中间体。将所得酰氯溶于 DCM (5.0 mL)，然后加入 9-十七醇(312.3 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq.)和三乙胺 (247.5 mg, 2.45 mmol, 2.0 eq.)，常温反应 5 小时。反应结束后将反应液倒入 50 mL 水中，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 240 mg 油状化合物 9b-3。

向化合物 9b-3 (200.0 mg, 0.45 mmol, 1.5 eq.)的 DMF (3.0 mL)溶液中加入碳酸钾 (124.2 mg, 0.90 mmol, 3.0 eq.)、碘化钠 (112.5 mg, 0.75 mmol, 2.5 eq.) 和化合物 6b-1 (99.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq.)。将反应液升温至 70°C，搅拌反应 5 小时，反应结束后将反应体系冷却至室温，用饱和氯化钠水溶液淬灭反应，DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，制备液相纯化得 85.4 mg 化合物 9b。（柱子型号: XBridge Shield RP18 OBD Column19x150 mm, 5μm; 流动相 A: 乙腈: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵+0.05% 氨水), 流动相 B: 异丙醇: 乙腈; 流速: 20 mL/min; 梯度: 75% B to 95% B in 9 min）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.60-0.70 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 9H), 1.13-1.31 (m, 48H), 1.46-1.48 (m, 12H), 1.57-1.63 (m, 4H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 4H), 2.56-2.59 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 2H), 4.80-4.84 (m, 1H); **ESI-MS** m/z: 736.65 $[M+H]^+$。

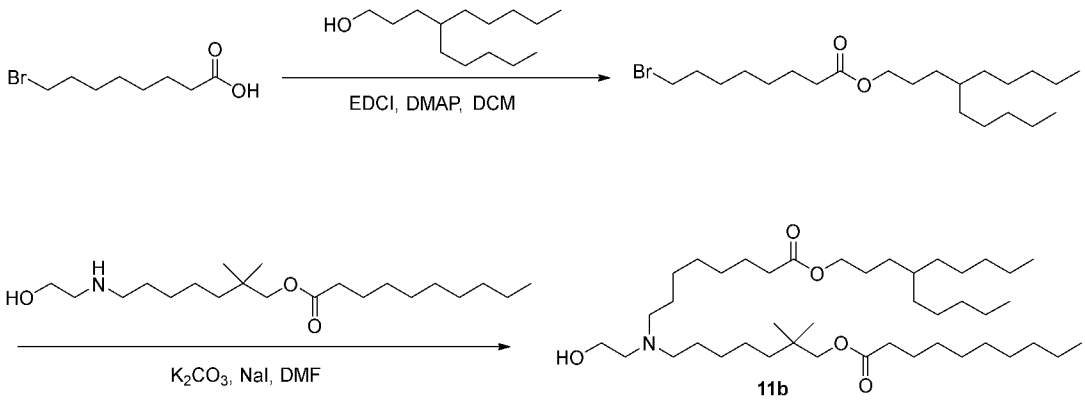
实施例 39: 化合物 10b 的合成



参考实施例 30 的方法，制备化合物 **10b**，得到油状产品 128 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.12-1.36 (m, 43H), 1.40-1.63 (m, 12H), 2.26-2.31 (m, 4H), 2.42-2.65 (m, 6H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 710.80 $[M+H]^+$。

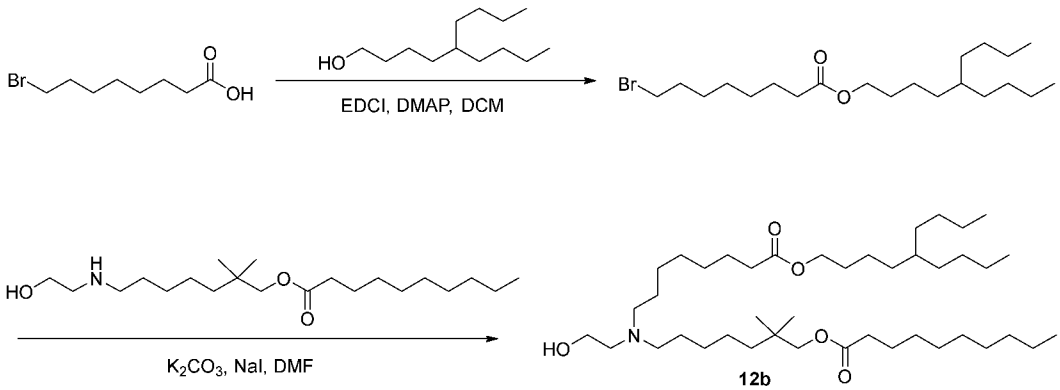
实施例 40: 化合物 11b 的合成



参考实施例 30 的方法，制备化合物 **11b**，得到油状产品 92 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.83-0.94 (m, 15H), 1.18-1.42 (m, 43H), 1.48-1.67 (m, 10H), 2.28-2.35 (m, 4H), 2.46-2.52 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 696.60 $[M+H]^+$。

实施例 41：化合物 12b 的合成

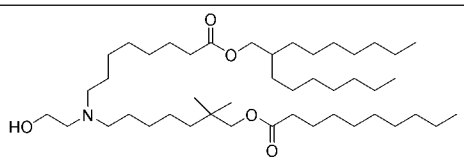
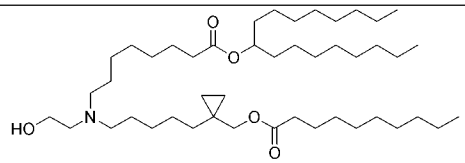
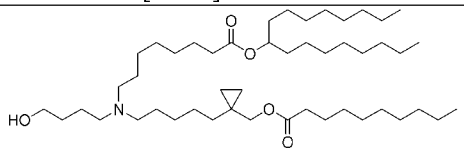
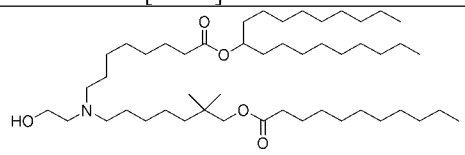


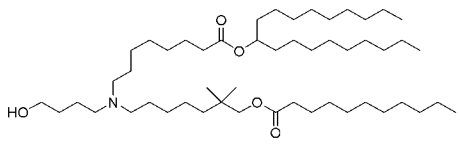
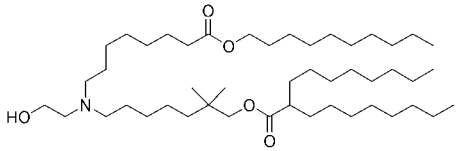
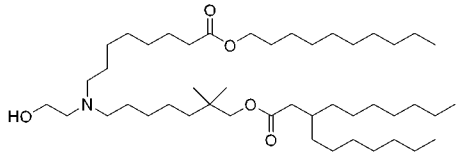
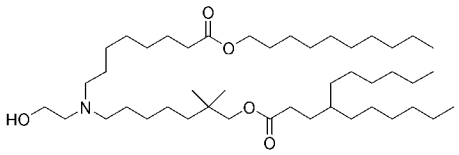
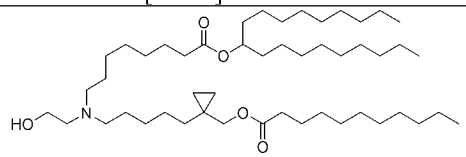
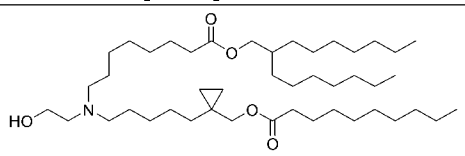
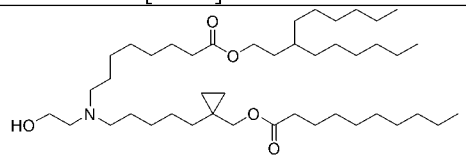
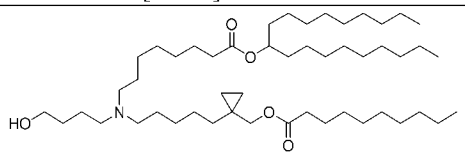
参考实施例 30 的方法，制备化合物 **12b**，得到油状产品 105 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.19-1.34 (m, 41H), 1.42-1.58 (m, 4H), 1.59-1.63 (m, 6H), 2.23 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.53 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 682.60 $[M+H]^+$。

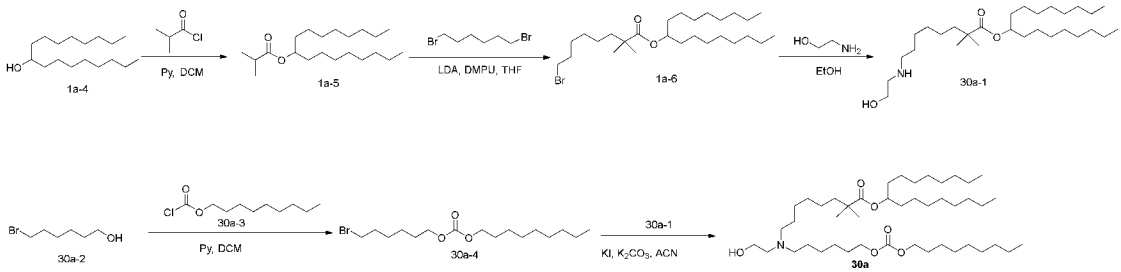
表 3 化合物采用上述实施例的方法合成，或使用相应中间体的类似方法合成。

表 3

 实施例 42：化合物 13b $[M+H]^+$: 724.80	 实施例 43：化合物 14b $[M+H]^+$: 736.70
 实施例 44：化合物 15b $[M+H]^+$: 764.70	 实施例 45：化合物 16b $[M+H]^+$: 780.80

 实施例 46：化合物 17b $[M+H]^+$: 808.80	 实施例 47：化合物 18b $[M+H]^+$: 752.85
 实施例 48：化合物 19b $[M+H]^+$: 738.65	 实施例 49：化合物 20b $[M+H]^+$: 724.80
 实施例 50：化合物 21b $[M+H]^+$: 778.75	 实施例 51：化合物 22b $[M+H]^+$: 722.75
 实施例 52：化合物 23b $[M+H]^+$: 708.70	 实施例 53：化合物 24b $[M+H]^+$: 792.70

实施例 54：化合物 30a 的合成



在 250 mL 圆底烧瓶中将 9-十七醇(10.0 g, 39.0 mmol, 1.0 eq.)和吡啶(6.17 g, 78.0 mmol, 2 eq.)溶于 100 毫升二氯甲烷中，然后将反应体系冷却至 0℃，将异丁酰氯(10.39 g, 97.5 mmol, 2.5 eq.) 缓慢加入反应液中，然后常温搅拌 2 小时。0℃加水淬灭反应，用 DCM 萃取，合并有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤除去干燥剂并旋蒸除去溶剂，所得粗品经硅胶柱纯化得黄色油状化合物 1a-5 (10.4 g)。

将化合物 1a-5 (10.0 g, 30.62 mmol, 1.0 eq.)溶于无水 THF (100 mL)，将反应体系冷却至-40 °C，于氮气保护氛围下向反应液中加入 LDA (15.3 mL, 30.6 mmol, 1 eq.) 于-40 °C 搅拌反应 1 小时后在相同温度下加入 1，6-二溴己烷 (14.9 g, 61.2 mmol, 2.0 eq.) 和 DMPU (471 mg, 3.7 mmol, 0.12 eq.)。反应体系缓慢升至室温然后过夜反应。反应结束后将反应液加入到饱和 NH_4Cl 溶液，用 DCM 萃取，合并有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤除去干燥剂并旋蒸除去溶剂，得粗品化合物 1a-6，无需纯化直接用于下步反应。

将化合物 1a-6 (15 g, 30.6 mmol, 1.0 eq.)，乙醇胺 (37.4 g, 612.0 mmol, 20.0 eq.)溶于 80 毫升乙醇中，反应体系加热至 60℃反应 2 小时。 反应结束后将反应体系降至室温，旋蒸除去乙醇溶剂，粗品溶于

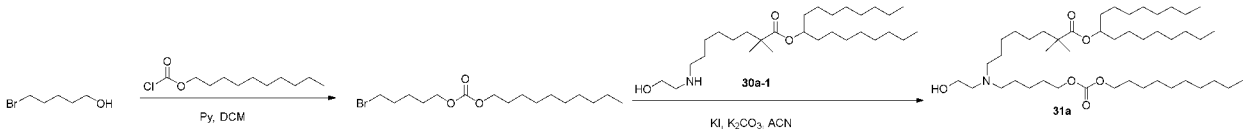
乙酸乙酯然后加入饱和氯化钠溶液，萃取后合并有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤除去干燥剂并旋蒸除去溶剂，所得粗品经硅胶柱纯化得黄色油状化合物 30a-1 (12.4 g)。

于 50 mL 反应瓶中将 6-溴-1-己醇 (1.5 g, 8.3 mmol, 1.0 eq.), 吡啶(1.31 g, 16.6 mmol, 2.0 eq.)溶于 15 毫升 DCM 中，冰浴条件下于 15 min 内滴加氯甲酸正壬酯(1.88 g, 9.1 mmol, 1.1 eq.)，室温过夜。加饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 DCM 萃取，合并有机相，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤除去干燥剂并旋蒸除去溶剂，所得粗品经硅胶柱纯化得黄色油状化合物 30a-4 (2.5 g)。

在 8 mL 密封管中加入化合物 30a-4 (200 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq.), 化合物 30a-1 (294.2 mg, 0.63 mmol, 1.1 eq.), KI (113.4 mg, 0.68 mmol, 1.2 eq.), K_2CO_3 (236.0 mg, 1.71 mmol, 3.0 eq.)和 5.0 毫升无水乙腈。加热至 80℃搅拌过夜反应，冷却至室温，过滤，用乙腈洗涤滤饼后合并有机相，旋蒸除去溶剂后得反应粗品。制备液相色谱纯化得到化合物 30a (87.9 mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.62 (m, 6H), 1.70–1.63 (m, 4H), 1.50 (m, 8H), 1.26 (m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 740.55 $[M+H]^+$。

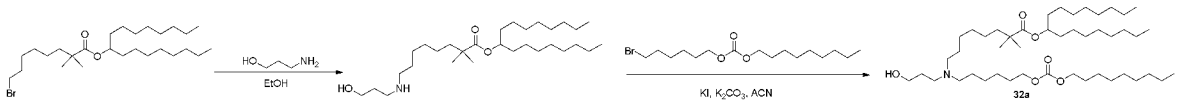
实施例 55: 化合物 31a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 31a，得到油状产品 80.7 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 4H), 3.61 (m, 2H), 2.61 (m, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.50 (m, 8H), 1.26 (m, 49H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 740.65 $[M+H]^+$。

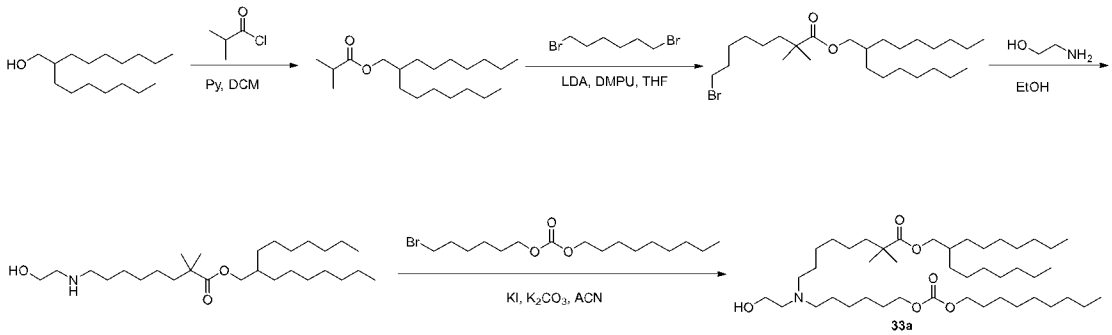
实施例 56: 化合物 32a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 32a，得到油状产品 93.9 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.85 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 6H), 1.51 (t, J = 6.0 Hz, 10H), 1.28 (d, J = 4.5 Hz, 47H), 1.17 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 754.60 $[M+H]^+$。

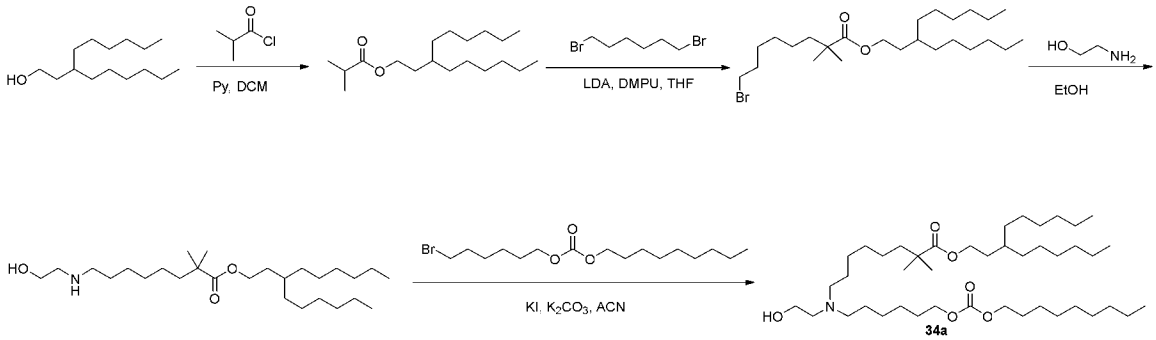
实施例 57: 化合物 33a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 33a，得到油状产品 164.2 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.50-2.41 (m, 4H), 1.67 (m, 5H), 1.53 -1.19 (m, 53H), 1.16 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 726.50 $[M+H]^+$。

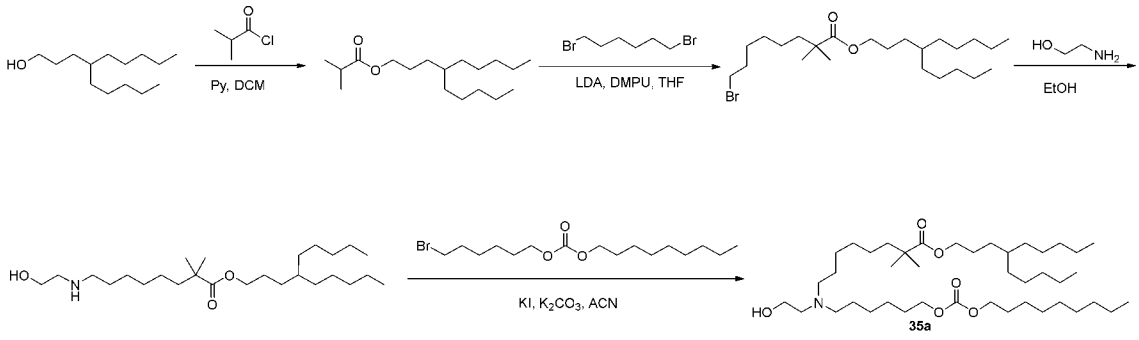
实施例 58：化合物 34a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 34a，得到油状产品 150.1 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 4.08 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.61-2.48 (m, 6H), 1.66 (m, 5H), 1.61-1.26 (m, 51H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.8Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 712.60 $[M+H]^+$。

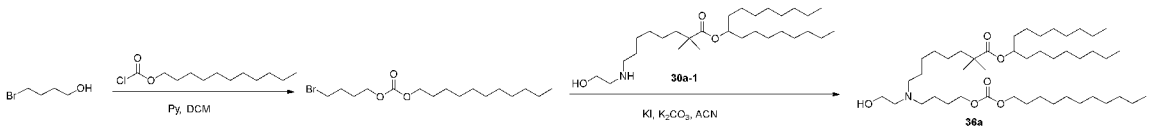
实施例 59：化合物 35a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 35a，得到油状产品 217.9 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 6H), 1.60-1.19 (m, 48H), 1.16 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 698.55 $[M+H]^+$。

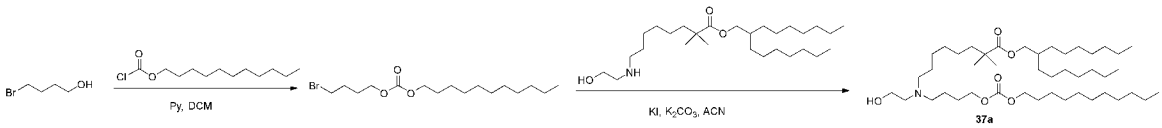
实施例 60：化合物 36a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 36a，得到油状产品 169.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.59-1.18 (m, 57H), 1.15 (s, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 740.60 $[M+H]^+$。

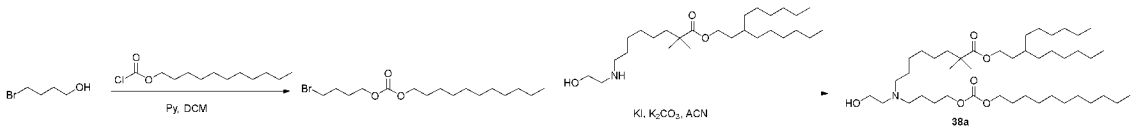
实施例 61：化合物 37a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 37a，得到油状产品 59.4 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 1.74-1.43 (m, 12H), 1.39-1.19 (m, 46H), 1.16 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 726.50 $[M+H]^+$。

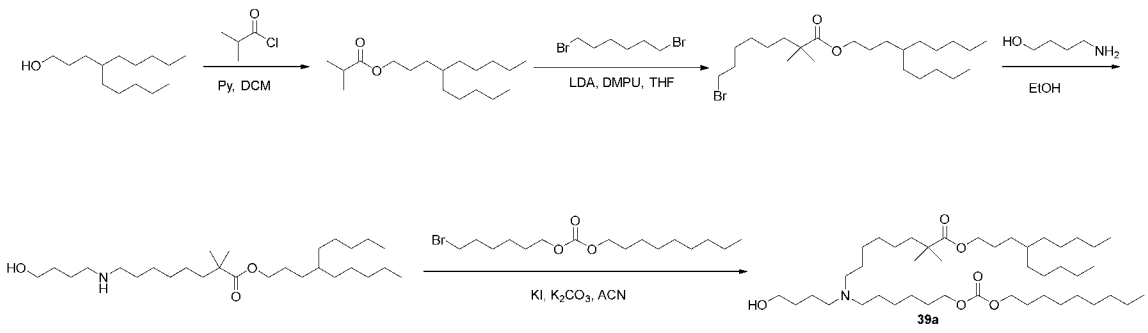
实施例 62：化合物 38a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 38a，得到油状产品 44.8 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.16-4.04 (m, 6H), 3.62 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 6H), 1.74-1.41 (m, 12H), 1.39-1.18 (m, 44H), 1.15 (s, 6H), 0.92-0.87 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 712.55 $[M+H]^+$。

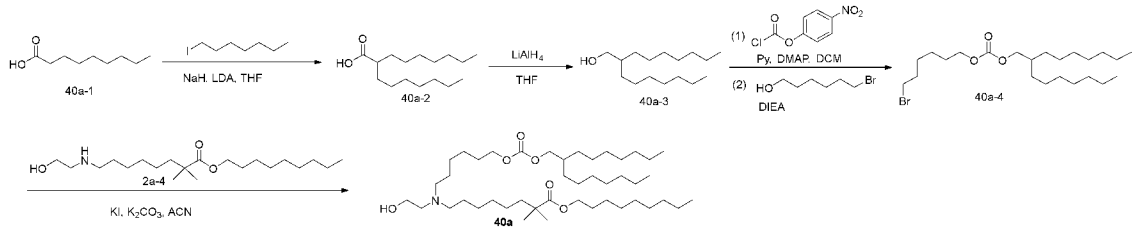
实施例 63：化合物 39a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 39a，得到油状产品 105.4 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.13-4.10 (m, 4H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.46 (m, 6H), 1.73-1.67 (m, 8H), 1.64-1.19 (m, 50H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 726.50 $[M+H]^+$。

实施例 64：化合物 40a 的合成



在 500 mL 圆底烧瓶中室温加入壬酸 (15.0 g, 94.8 mmol, 1.0 eq.)，THF (150 mL)，氮气保护。体系降温至 0℃，依次分批加入 NaH (3.64 g, 151.7 mmol, 1.6 eq.) 和滴加 LDA (85.3 mL, 170.6 mmol, 1.8 eq., 2M in THF)。室温下搅拌 1 小时，于 0℃向体系中加入 1-碘庚烷 (23.6 g, 104.3 mmol, 1.1 eq.)。体系 80℃ 搅拌过夜。TLC 监控反应，发现产品新点。反应冷却至室温，加入冰水淬灭，用 DCM 萃取 3 次。有机相合并后用饱和 NaCl 溶液洗一次，Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩。粗品过硅胶柱纯化得到黄色油状 2-庚基壬酸 (16.36 g)。

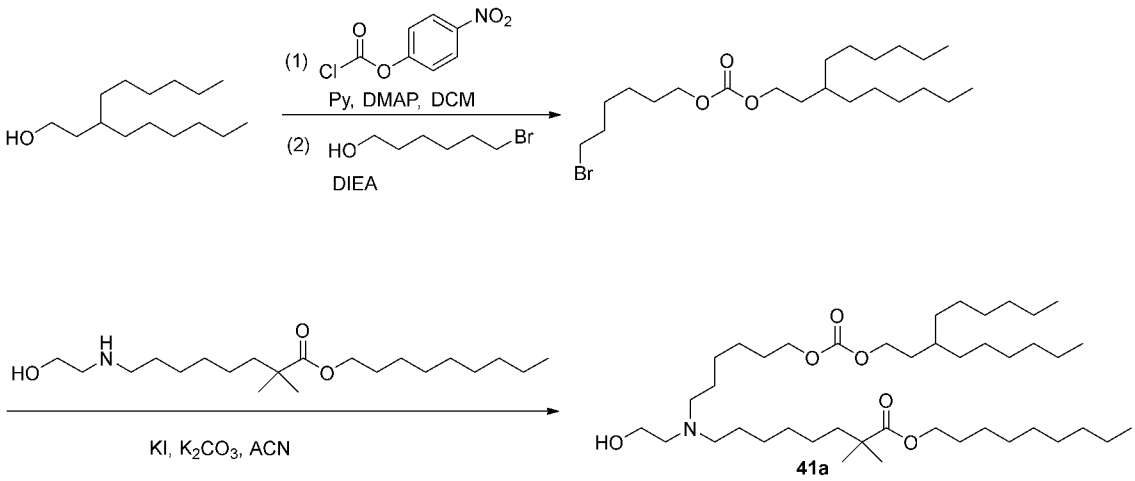
250 mL 圆底烧瓶中室温将 2-庚基壬酸 (7.0 g, 27.3 mmol, 1.0 eq.) 溶于 70 毫升无水 THF，体系降温至 0℃并于 30 分钟内滴加 $LiAlH_4$ (16.38 mL, 2.5M in THF)，滴加完成后升至室温搅拌 2 小时，TLC 监控反应，原料转化完全。反应液倒入饱和氯化钠溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取并合并有机相，Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩。粗品过硅胶柱纯化得到淡黄色油状产物 2-庚基壬醇(6.97 g)。

在 50 mL 三口圆底烧瓶中室温加入 2-庚基壬醇 (400 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq.)，吡啶 (261.0 mg, 3.30 mmol, 2.0 eq.)，DMAP (40.3 mg, 0.33 mmol, 0.2 eq.)，对硝基苯基氯甲酸酯 (399.0 mg, 1.98 mmol, 1.2 eq.) 和 DCM (4 mL)。反应体系室温搅拌 1 小时。之后，向反应体系中加入 6-溴-1-己醇 (896.2 mg, 4.95 mmol, 3.0 eq.) 和 DIEA (639.7 mg, 4.95 mmol, 3.0 eq.)。体系室温搅拌过夜。加入 DCM (4 mL) 稀释，饱和碳酸氢钠溶液 (6 mL) 洗一次。有机相用饱和 NaCl（5 mL）洗一次，并用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩。粗品过硅胶柱纯化得到淡黄色油状碳酸酯中间体化合物 40a-4 (325 mg)。

在 8 mL 封管中室温加入上步反应所得化合物 40a-4 (250 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.)，化合物 2a-4 (179.0 mg, 0.50 mmol, 0.9 eq.)，碘化钾 (110.8 mg, 0.67 mmol, 1.2 eq.)，碳酸钾 (230.6 mg, 1.68 mmol, 3.0 eq.) 和乙腈 (2.5 mL)。加热至 80℃搅拌过夜反应。LC-MS 监控反应，反应体系冷却至室温。过滤，浓缩，Prep-HPLC 纯化得到淡黄色油产物化合物 40a（84.3 mg）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 4H), 3.60 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 6H), 1.73-1.60 (m, 12H), 1.42-1.22 (m, 46H), 1.18 (s, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 726.50 $[M+H]^+$。

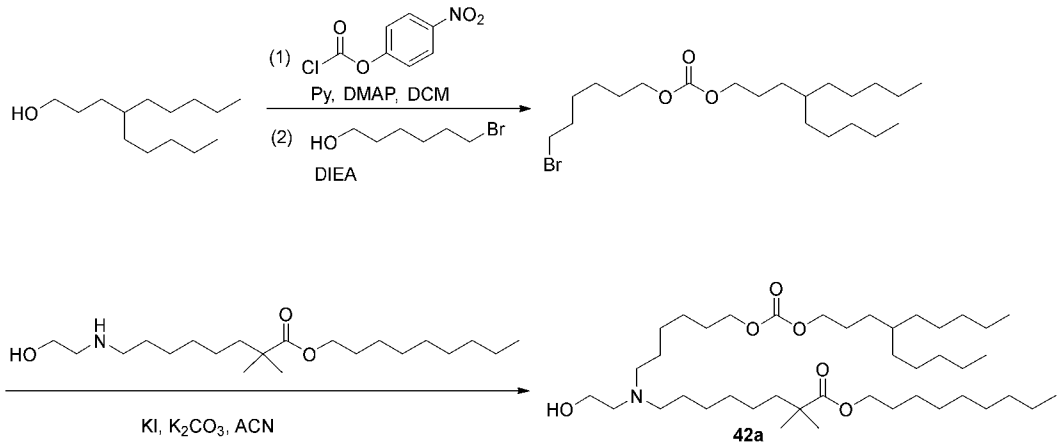
实施例 65: 化合物 41a 的合成



参考实施例 64 的方法，制备化合物 41a，得到油状产品 113.3 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.14 (td, J = 9.2, 6.8 Hz, 4H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 6H), 1.71-1.63 (m, 6H), 1.57-1.22 (m, 50H), 1.17 (s, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 712.55 $[M+H]^+$。

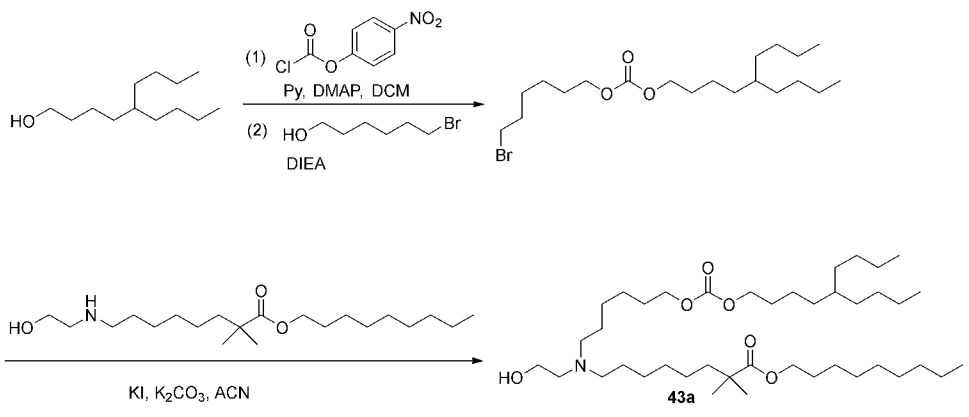
实施例 66：化合物 42a 的合成



参考实施例 64 的方法，制备化合物 42a，得到油状产品 124.2 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (td, J = 6.6, 4.8 Hz, 4H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.60-2.47 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.59-1.19 (m, 48H), 1.15 (s, 6H), 0.93-0.83 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 698.55 $[M+H]^+$。

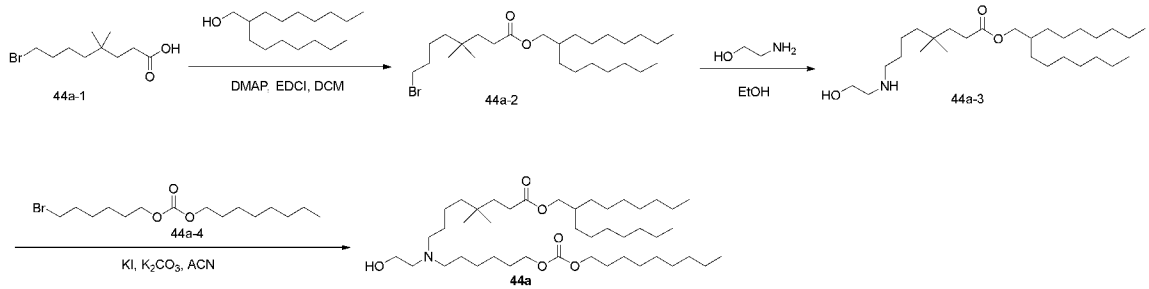
实施例 67：化合物 43a 的合成



参考实施例 64 的方法，制备化合物 43a，得到油状产品 97.7 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.15 (td, J = 6.8, 1.6 Hz, 4H), 4.06 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 6H), 1.76-1.60 (m, 8H), 1.54-1.22 (m, 44H), 1.18 (s, 6H), 0.96-0.86 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 684.45 $[M+H]^+$。

实施例 68：化合物 44a 的合成

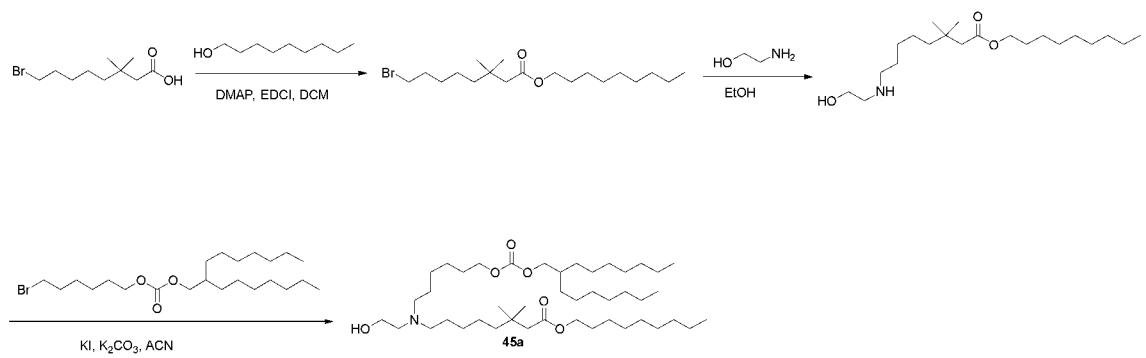


在 20 mL 圆底烧瓶中将化合物 44a-1(587.58 mg, 2.34 mmol, 1.2 eq.)，2-庚基壬醇 (500 mg, 1.95 mmol, 1.0 eq.), EDCI (560.58 mg, 2.93 mmol, 1.5 eq.)和 DMAP (47.63 mg, 0.39 mmol, 0.2 eq.)溶于 5 毫升二氯甲烷中，室温下过夜反应。反应结束后加饱和氯化钠水溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取并合并有机相，Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩得 1 克粗品 44a-2 直接用于后续反应。

参考实施例 54 的方法，制备化合物 44a，得到油状产品 165.3 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 6H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 7H), 1.56-1.19 (m, 49H), 0.92-0.83 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 726.50 $[M+H]^+$。

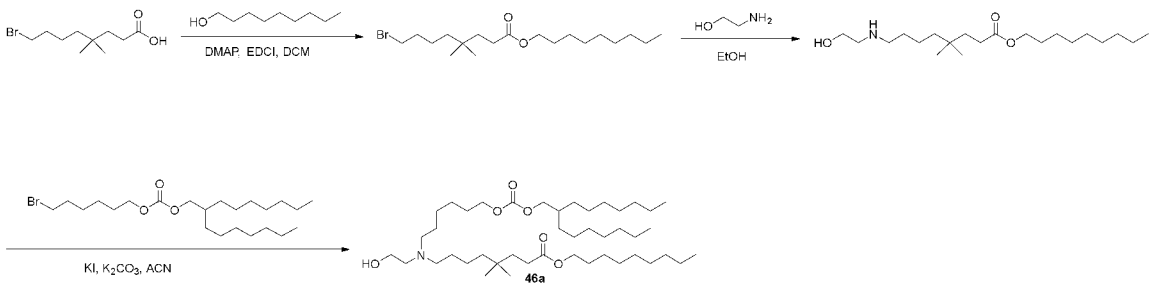
实施例 69：化合物 45a 的合成



参考实施例 68 的方法，制备化合物 45a，得到油状产品 107.2 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.57 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 6H), 2.18 (s, 2H), 1.73-1.61 (m, 5H), 1.59-1.21 (m, 51H), 0.98 (s, 6H), 0.93-0.83 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 726.55 $[M+H]^+$。

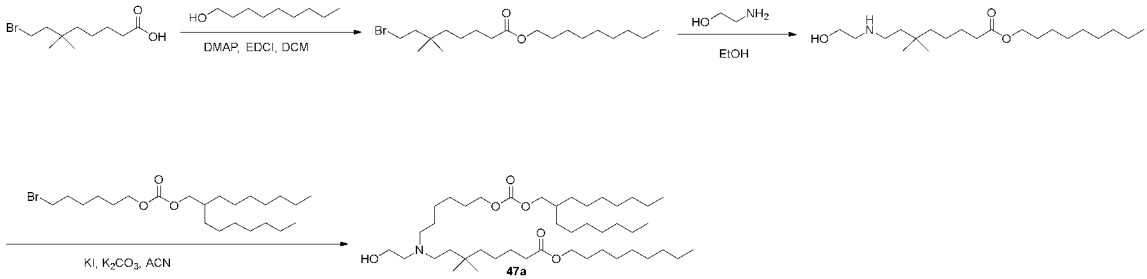
实施例 70：化合物 46a 的合成



参考实施例 68 的方法，制备化合物 46a，得到油状产品 116.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 2.64-2.49 (m, 6H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 5H), 1.56-1.21 (m, 51H), 0.93-0.82 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 726.45 $[M+H]^+$。

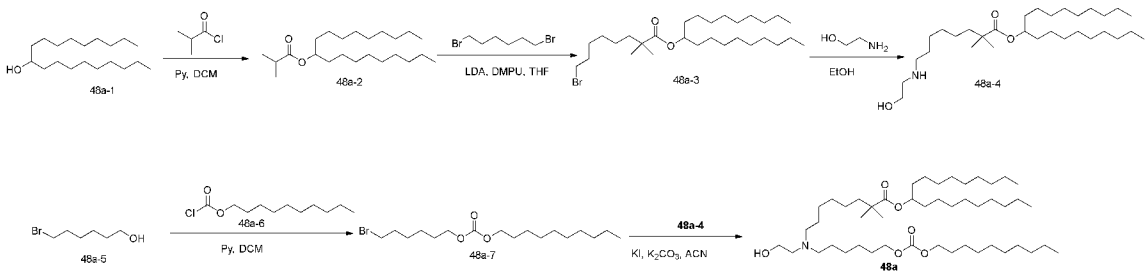
实施例 71：化合物 47a 的合成



参考实施例 68 的方法，制备化合物 47a，得到油状产品 24.2 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 2.81-2.63 (m, 6H), 2.31 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.59 (m, 10H), 1.58-1.22 (m, 46H), 0.92-0.87 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 726.55 $[M+H]^+$。

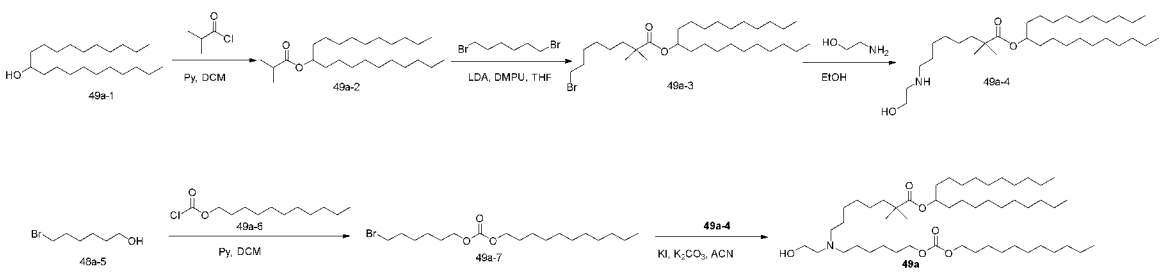
实施例 72：化合物 48a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 48a，得到油状产品 258.1 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.85 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.59 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 6H), 1.67-1.62 (m, 5H), 1.49-1.20 (m, 60H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 782.72 $[M+H]^+$。

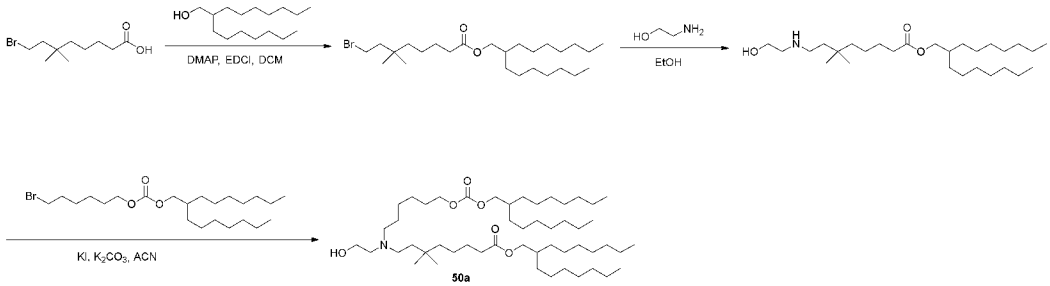
实施例 73：化合物 49a 的合成



参考实施例 54 的方法，制备化合物 49a，得到油状产品 27.9 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.82 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.65 (m, 2H), 2.73-2.61 (m, 6H), 1.83-1.62 (m, 9H), 1.51-1.19 (m, 64H), 1.15 (s, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 824.70 $[M+H]^+$。

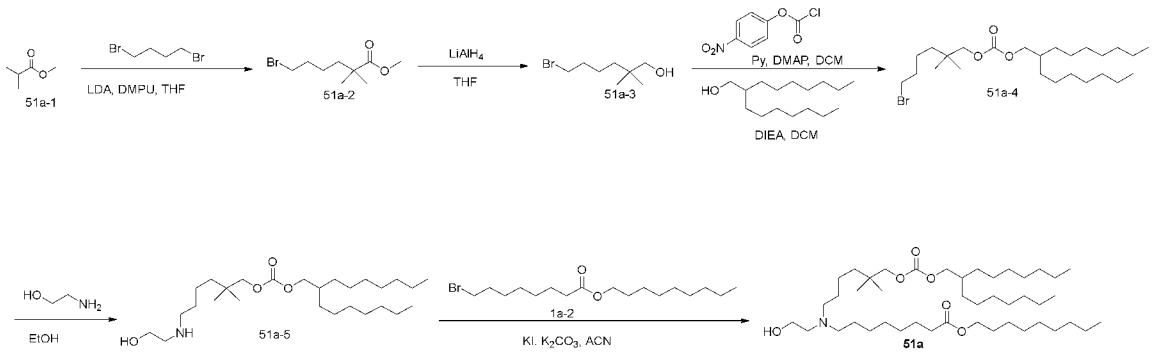
实施例 74：化合物 50a 的合成



参考实施例 68 的方法，制备化合物 50a，得到油状产品 75.9 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.67-2.55 (m, 6H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72-1.54 (m, 10H), 1.52-1.20 (m, 57H), 0.89 (m, 18H); **ESI-MS** m/z: 824.65 $[M+H]^+$。

实施例 75：化合物 51a 的合成



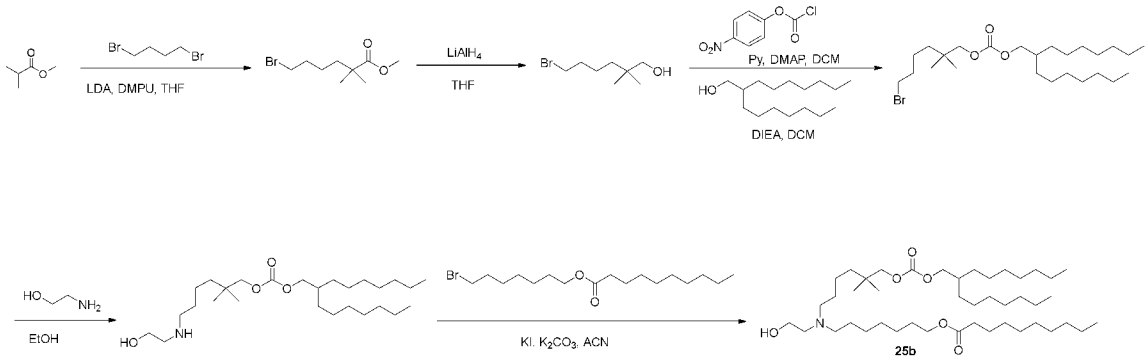
氮气保护，250 mL 反应瓶加入异丁酸甲酯 (3.5 g, 34.3 mmol, 1.0 eq.)，THF (40 mL)，降温至-40℃，10 min 内滴加 LDA (17.2 mL, 34.3 mmol, 1.0 eq.，2M in THF)，滴加完成后继续反应 1.5 h。然后在相同温度下于 5 min 内滴加完 1,4-二溴丁烷 (14.80 g, 68.5 mmol, 2.0 eq.)和 DMPU (0.88 g, 6.85 mmol, 0.2 eq.)，缓慢升温至室温过夜反应。反应结束后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯进行萃取，并合并有机相，Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩旋蒸除去有机溶剂得 7.5 克粗品化合物 2，2-二甲基-6-溴己酸甲酯。

在 250 mL 圆底烧瓶中将 2，2-二甲基-6-溴己酸甲酯(7.5 g, crude)溶于 75 毫升无水 THF，降温至 0°C 后滴加 $LiAlH_4$ (10.12 mL, 25.3 mmol, 2.5 M in THF)，滴加完成后继续反应 30min。反应结束后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯进行萃取，并合并有机相，Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩旋蒸除去有机溶剂得 7.5 克粗品，经硅胶柱纯化得到化合物 2，2-二甲基-6-溴己醇 2.5 g。

参考实施例 64 的方法，制备化合物 51a，得到油状产品 205.5 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08-4.02 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.55-1.22 (m, 50H), 0.92-0.83 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 726.80 $[M+H]^+$。

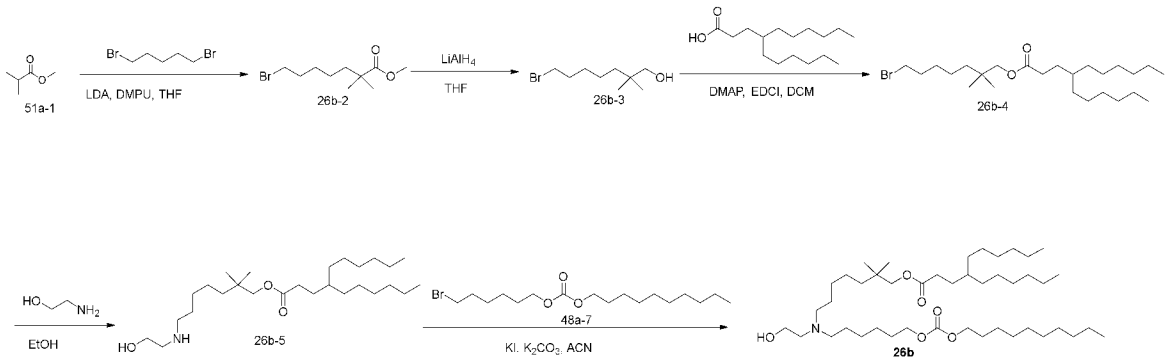
实施例 76: 化合物 25b 的合成



参考实施例 75 的方法，制备化合物 25b，得到油状产品 152.1 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.08-4.02 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.79-1.59 (m, 6H), 1.47-1.24 (m, 50H), 0.95-0.85 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 726.50 $[M+H]^+$。

实施例 77: 化合物 26b 的合成



将异丁酸甲酯 (21 g, 205.0 mmol, 1.0 eq.) 溶于 200 mL 无水 THF 中并冷却至 0℃，在氮气保护条件下向反应液中加入 LDA (205 mL, 410.0 mmol, 2.0 eq.)。将反应温度升至室温搅拌 30 分钟再加入 1，5-二溴戊烷(47 g, 205.0 mmol, 1.0 eq.)，TLC 监测至反应完全，用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 3*300 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 30 g 黄色油状化合物 2，2-二甲基-7-溴庚酸甲酯。

2-二甲基-7-溴庚酸甲酯 (15.0 g, 40.0 mmol, 1.0 eq.) 溶于 30 mL THF 中并冷却至 0℃，氮气保护条件下向反应体系中滴加氢化铝锂溶液 (2M, 50.0 mL) 。搅拌反应 3 小时，反应结束后用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用 3*300 mL DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品 2，2-二甲基-7-溴庚醇（13.6 g），无需纯化，直接用于下一步反应。

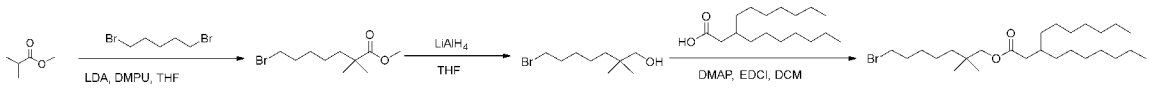
将 2，2-二甲基-7-溴庚醇 (500.0 mg, 2.24 mmol, 1.0 eq.) 溶于 DCM (10.0 mL) 中，向溶液中加入 4-己基癸酸 (746.2 mg, 2.91 mmol, 1.3 eq.), EDCI (515.7 mg, 2.69 mmol, 1.2 eq.) 和 DMAP (410.5 mg, 3.36 mmol, 1.5 eq.)。反应液在常温下搅拌 3 小时，将反应液倒入 10 mL 饱和氯化钠水溶液中，用 DCM 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 858 mg 黄色油状化合物 26b-4。

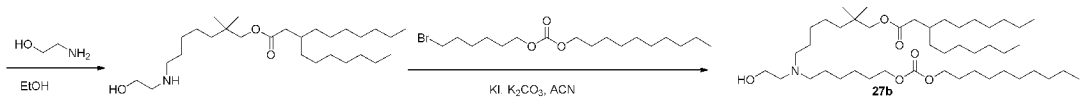
参考实施例 64 的方法，制备化合物 26b，得到油状产品 99.0 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.86-0.91 (m, 15H), 1.21-1.40 (m, 50H), 1.58-1.71 (m, 6H), 2.32 (t,

J = 7.5 Hz, 2H), 2.48-2.53 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (td, J = 2.7, 6.3 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 726.70 $[M+H]^+$。

实施例 78：化合物 **27b** 的合成

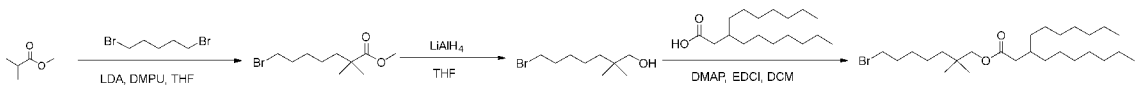


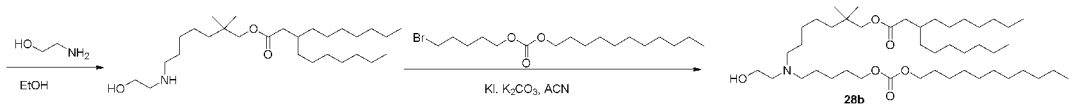


参考实施例 77 的方法，制备化合物 27b，得到油状产品 70.0 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.25-1.55 (m, 48H), 1.59-1.83 (m, 10H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.48-2.53 (m, 4H), 2.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.11 (td, J = 3.0, 6.6 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 740.65 $[M+H]^+$。

实施例 79：化合物 **28b** 的合成

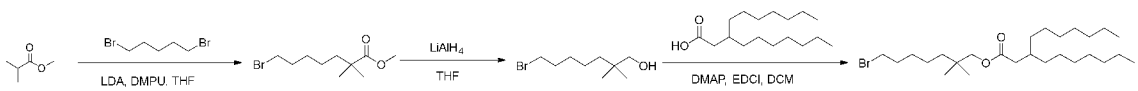


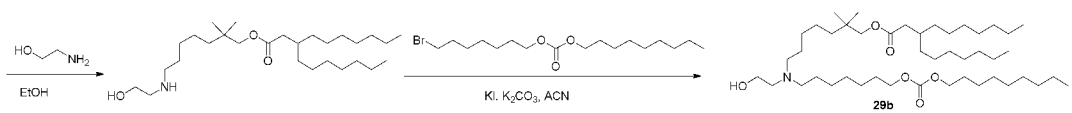


参考实施例 77 的方法，制备化合物 28b，得到油状产品 97.8 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.21-1.55 (m, 48H), 1.60-1.84 (m, 10H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.47-2.53 (m, 4H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.11 (td, J = 4.5, 6.3 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 740.80 $[M+H]^+$。

实施例 80：化合物 **29b** 的合成

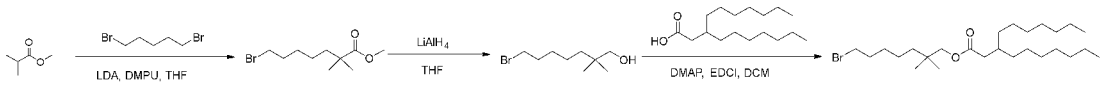


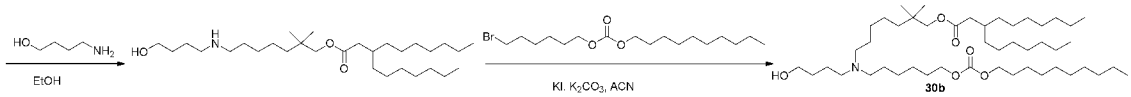


参考实施例 77 的方法，制备化合物 29b，得到油状产品 107.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.85-0.95 (m, 15H), 1.21-1.55 (m, 53H), 1.60-1.84 (m, 5H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50-2.55 (m, 4H), 2.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.11 (td, J = 1.8, 6.6 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 740.60 $[M+H]^+$。

实施例 81：化合物 30b 的合成

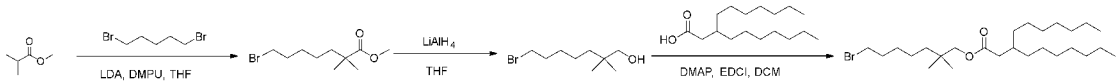


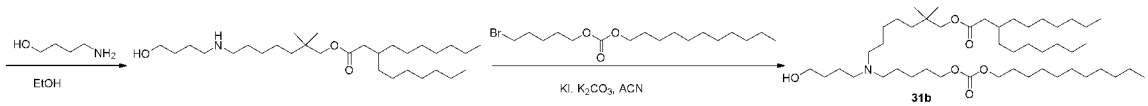


参考实施例 77 的方法，制备化合物 30b，得到油状产品 82.4 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.87-0.92 (m, 15H), 1.21-1.53 (m, 49H), 1.55-1.83 (m, 13H), 2.25 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.46-2.52 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.11 (td, J = 3.0, 6.6 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 768.70 $[M+H]^+$。

实施例 82：化合物 31b 的合成

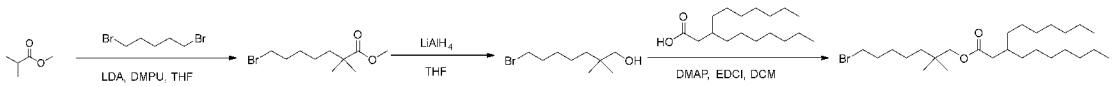


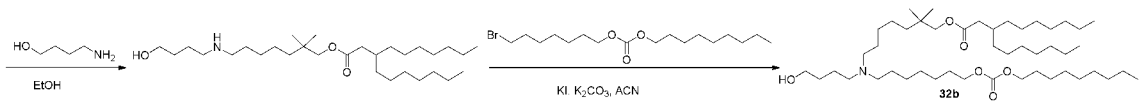


参考实施例 77 的方法，制备化合物 31b，得到油状产品 107.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.86-0.92 (m, 15H), 1.21-1.53 (m, 49H), 1.55-1.83 (m, 13H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.47-2.54 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.10 (td, J = 6.6, 12.3 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 768.70 $[M+H]^+$。

实施例 83：化合物 32b 的合成

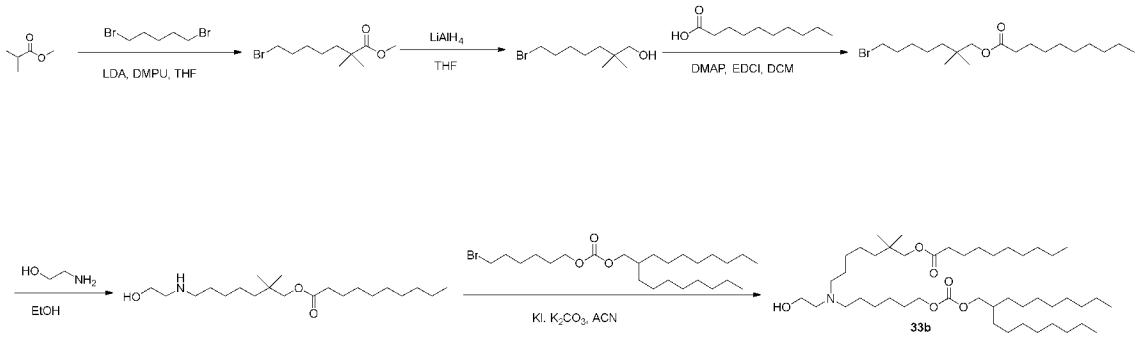




参考实施例 77 的方法，制备化合物 32b，得到油状产品 84.3 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.88-0.93 (m, 15H), 1.22-1.53 (m, 49H), 1.56-1.83 (m, 13H), 2.25 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49-2.54 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.10 (td, J = 2.1, 6.6 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 768.65 $[M+H]^+$。

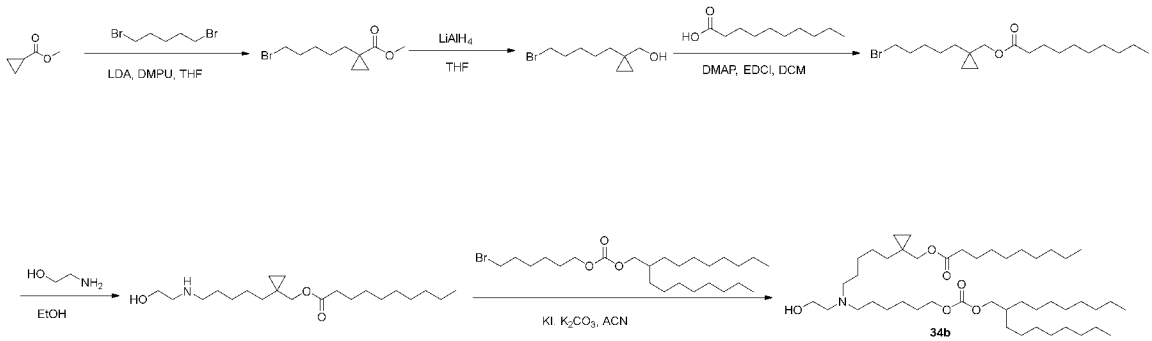
实施例 84：化合物 33b 的合成



参考实施例 77 的方法，制备化合物 33b，得到油状产品 74.9 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.88-0.92 (m, 15H), 1.22-1.53 (m, 51H), 1.48-1.69 (m, 9H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-2.55 (m, 4H), 2.63 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.02 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 754.60 $[M+H]^+$。

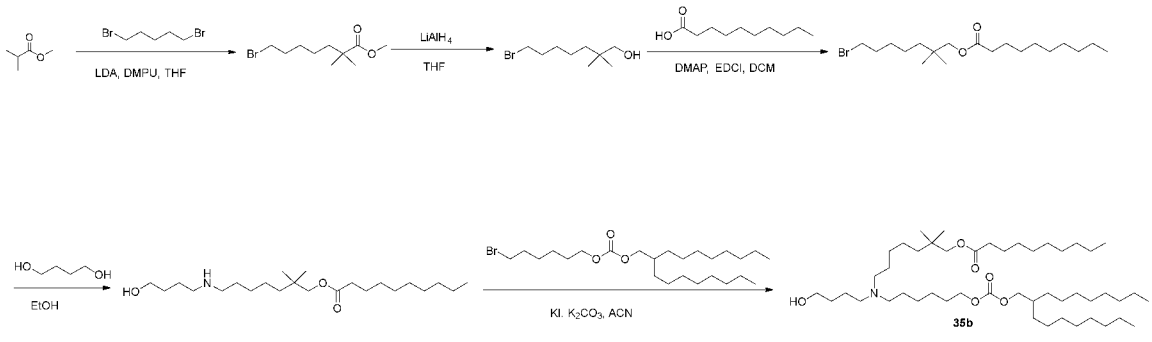
实施例 85：化合物 34b 的合成



参考实施例 77 的方法，制备化合物 34b，得到油状产品 76.6 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.36-0.46 (m, 4H), 0.88-0.92 (m, 9H), 1.20-1.51 (m, 55H), 1.56-1.69 (m, 5H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 4H), 2.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.02 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 752.60 $[M+H]^+$。

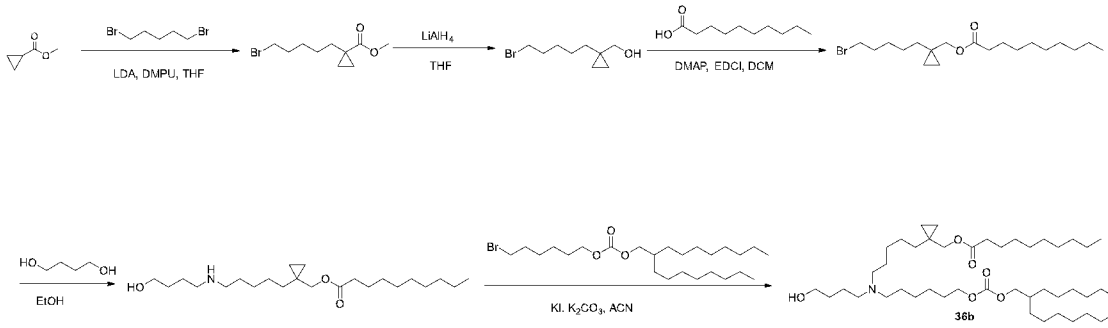
实施例 86：化合物 35b 的合成



参考实施例 77 的方法，制备化合物 35b，得到油状产品 100.0 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.88-0.92 (m, 15H), 1.24-1.72 (m, 64H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45-2.51 (m, 6H), 3.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.02 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 782.65 $[M+H]^+$。

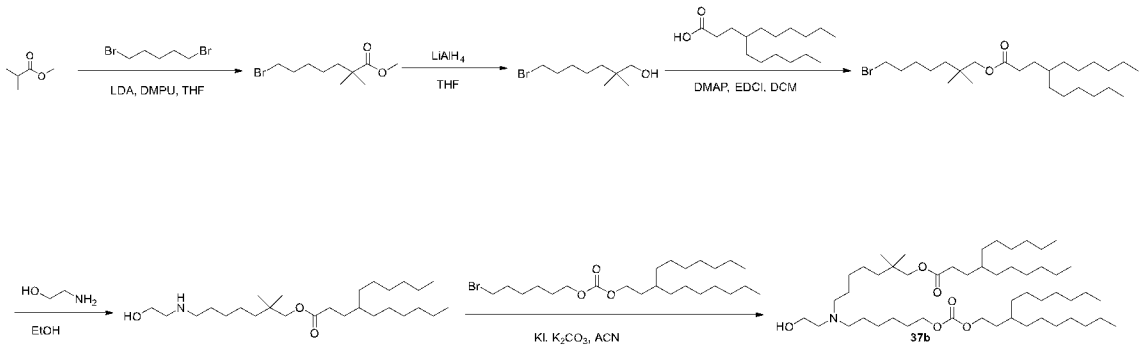
实施例 87：化合物 36b 的合成



参考实施例 77 的方法，制备化合物 36b，得到油状产品 107.0 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.34-0.46 (m, 4H), 0.87-0.92 (m, 9H), 1.22-1.72 (m, 64H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45-2.51 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.02 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H); **ESI-MS** m/z: 780.80 $[M+H]^+$。

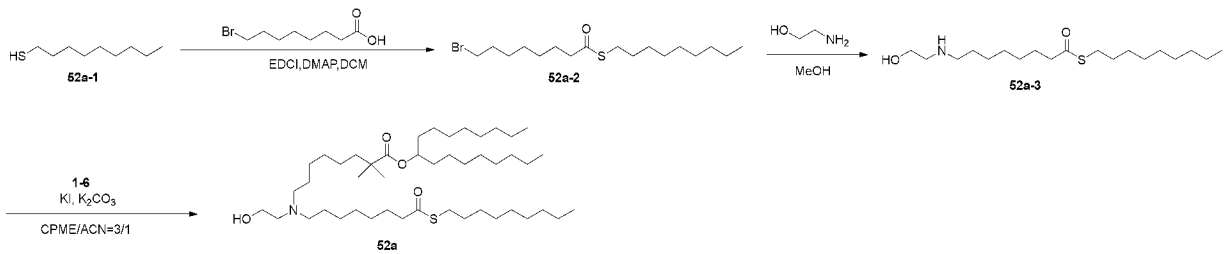
实施例 88：化合物 37b 的合成



参考实施例 77 的方法，制备化合物 37b，得到油状产品 71.6 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ: 0.89-0.94 (m, 18H), 1.24-1.69 (m, 67H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-2.55 (m, 4H), 2.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.11 (td, J = 6.3, 14.7 Hz, 4H); **ESI-MS** m/z: 824.70 $[M+H]^+$。

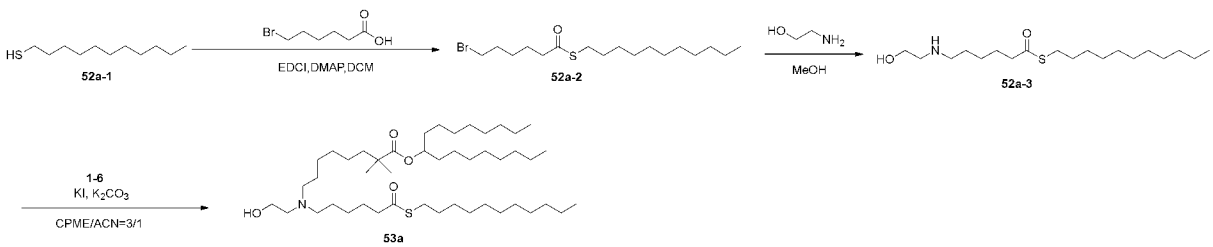
实施例 89：化合物 52a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **52a**，得到油状产品 243.8 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.87-4.81 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65-2.51 (m, 8H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.57-1.43 (m, 11H), 1.39-1.19 (m, 48H), 1.15 (s, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 754.60 $[M+H]^+$。

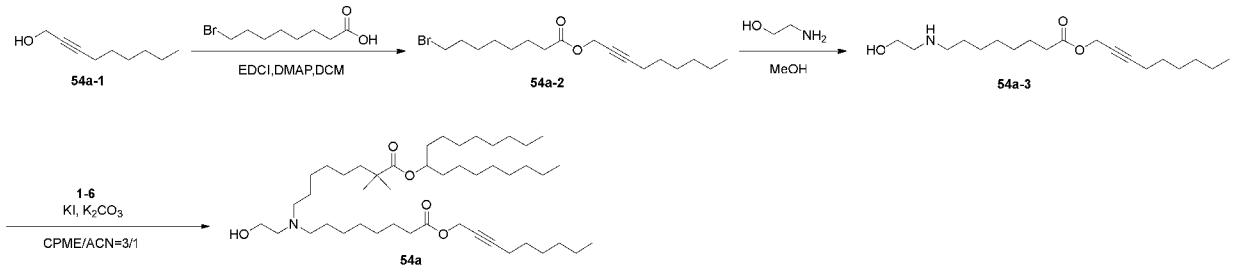
实施例 90：化合物 53a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **53a**，得到油状产品 262.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.90-4.78 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63-2.48 (m, 8H), 1.81-1.19 (m, 63H), 1.16 (s, 6H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 754.60 $[M+H]^+$。

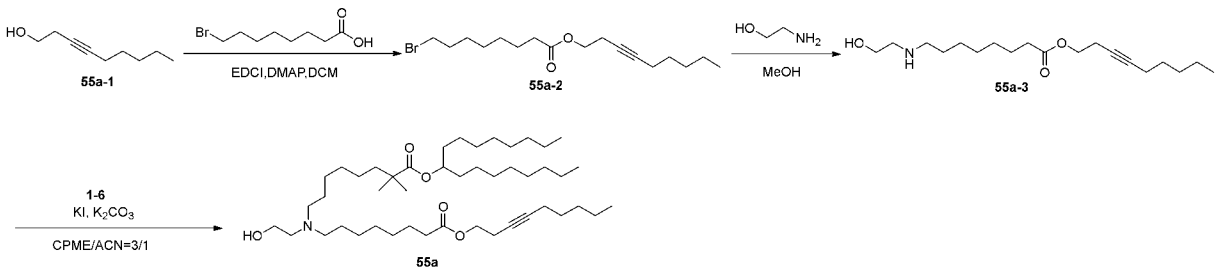
实施例 91：化合物 54a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **54a**，得到油状产品 287.7 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.89-4.79 (m, 1H), 4.66 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.79-1.17 (m, 57H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 734.60 $[M+H]^+$。

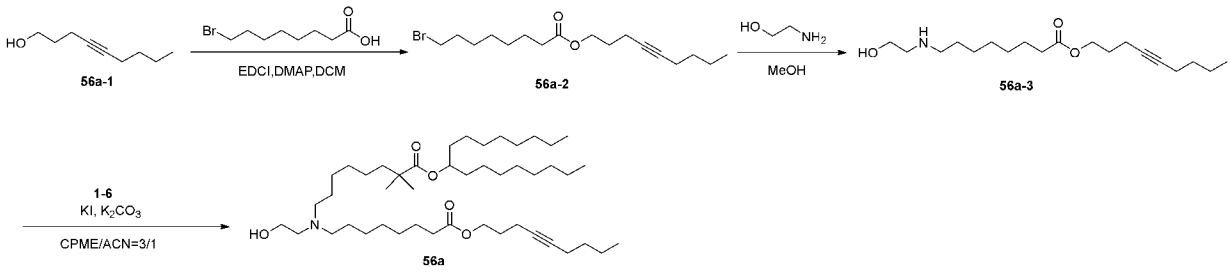
实施例 92：化合物 55a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **55a**，得到油状产品 173.5 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.89-4.78 (m, 1H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 6H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 1.78-1.17 (m, 55H), 1.15 (s, 6H), 0.90 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 734.50 $[M+H]^+$。

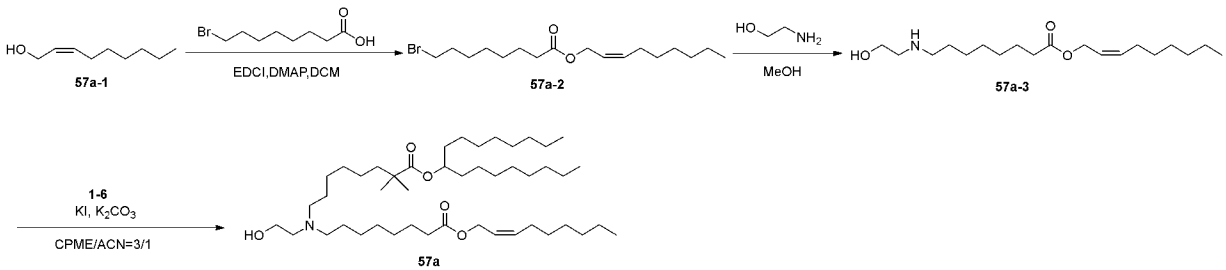
实施例 93：化合物 56a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **56a**，得到油状产品 112.2 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.87-4.79 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.67-2.53 (m, 6H), 2.32-2.11 (m, 6H), 2.32-2.11 (m, 6H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.66-1.18 (m, 53H), 1.14 (s, 6H), 0.88 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 734.55 $[M+H]^+$。

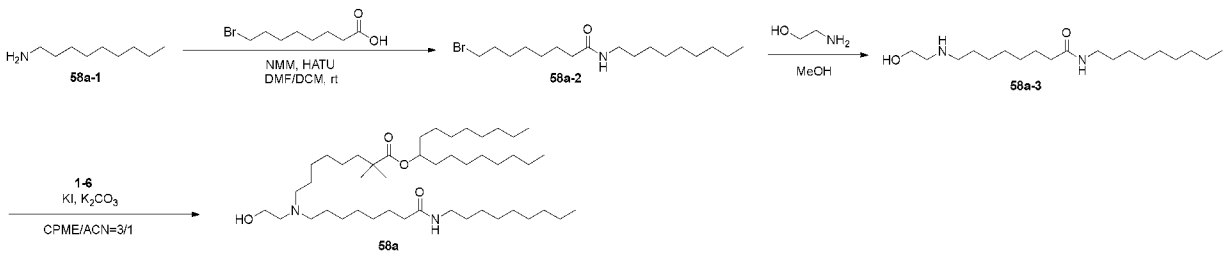
实施例 94：化合物 57a 的合成



参考实施例 1 的方法，制备化合物 **57a**，得到油状产品 45.0 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.68-5.49 (m, 2H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 6H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.66-1.18 (m, 57H), 1.16 (s, 6H), 0.88 (m, 9H); **ESI-MS** m/z: 736.60 $[M+H]^+$。

实施例 95：化合物 58a 的合成

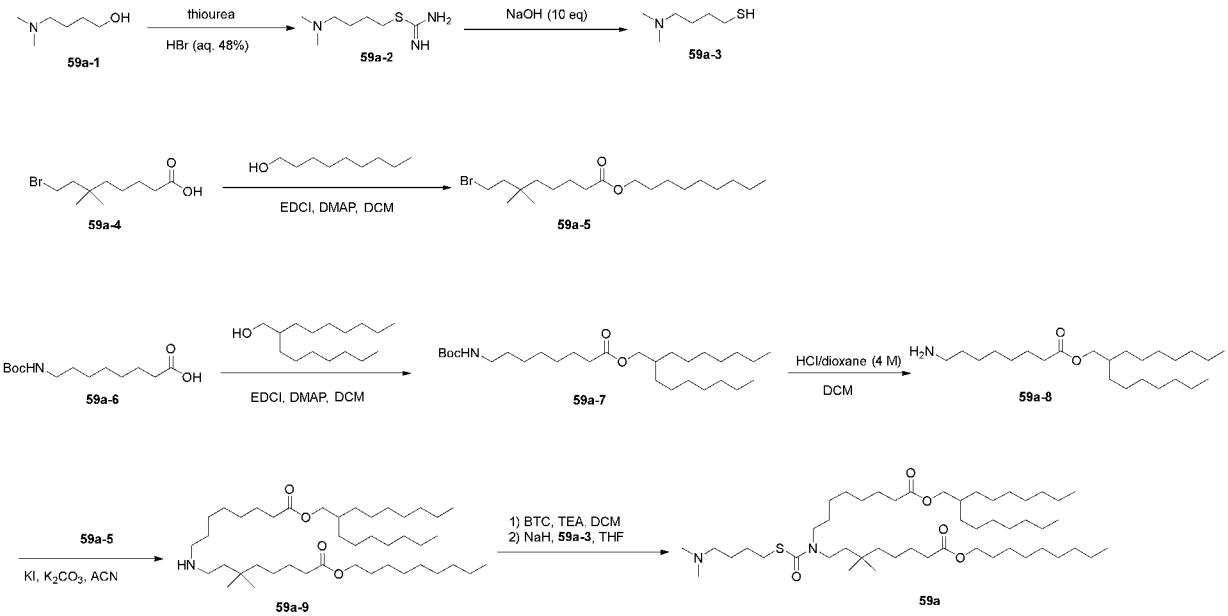


在 50 mL 圆底烧瓶中将反应物 1-壬胺（286.5 mg, 2.0 mmol），8-溴辛酸（535.5 mg, 2.4 mmol），NMM（202.3 mg, 2.0 mmol）和 HATU（1.14 g, 3.0 mmol）溶于 DMF (2.0 mL)和 DCM (10.0 mL)的混合溶液中，常温搅拌反应至 TLC 监测 1-壬胺反应完全。将反应液导入 100 mL 饱和氯化钠溶液中，用 DCM(30 mLx3)进行萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩滤液至干得粗品，经硅胶柱纯化得 610 毫克化合物 58a-2。

参考实施例 1 的方法，制备化合物 **58a**，得到油状产品 104.0 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.53 (s, 1H), 4.87-4.79 (m, 1H), 3.22 (dd, J1 = 6.9 Hz, J2 = 13.2 Hz, 2H), 2.67-2.52 (m, 6H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.65-1.19 (m, 63H), 1.15 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 9H); **ESI-MS** m/z: 737.60 $[M+H]^+$。

实施例 96: 化合物 59a 的合成



在 100 mL 的密封管中加入 4-二甲胺基-1-丁醇(3.0 g, 25.5 mmol, 1.0 eq.) 和硫脲 (8.4 g, 110.0 mmol, 4.3 eq.) 再加入 HBr 的水溶液 (48%, 60 mL)，加热至 120 °C 搅拌过夜反应，不纯化直接投下一步。

将上述体系降温至 0°C，分批加入 NaOH (10.2 g, 255.0 mmol, 10.0 eq.)，加热至 120 °C 反应 2 小时。降至室温，二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤除去干燥剂，除去溶剂得到 2.45 g 无色油状化合物 59a-3。

在 100 mL 三口瓶中加入化合物 59a-6 (1.5 g, 5.8 mmol, 1.0 eq.)、2-庚基-1-壬醇（1.40 g, 5.8 mmol, 1.0 eq.）、EDCI（1.66 g, 8.7 mmol, 1.5 eq.）和 DMAP（0.35 g, 2.9 mmol, 0.5 eq.）溶于 20 mL 二氯甲烷中，室温搅拌过夜。用水洗 3*15 mL，有机相减压旋蒸后直接拌样，硅胶柱层析纯化得 3.3 g 化合物 59a-7。

在 100 mL 三口瓶中将化合物 59a-7 (2.8 g, 5.8 mmol, 1.0 eq.)溶于 20 mL 二氯甲烷中，加入 HCl/dioxane (4 M, 14 mL)室温搅拌过夜。旋蒸除去有机溶剂，用饱和碳酸氢钠溶液将反应液调至中性，DCM 萃取 3*20 mL。收集有机相，无水 Na_2SO_4 干燥。硅胶柱纯化得到 1.95 g 化合物 8。

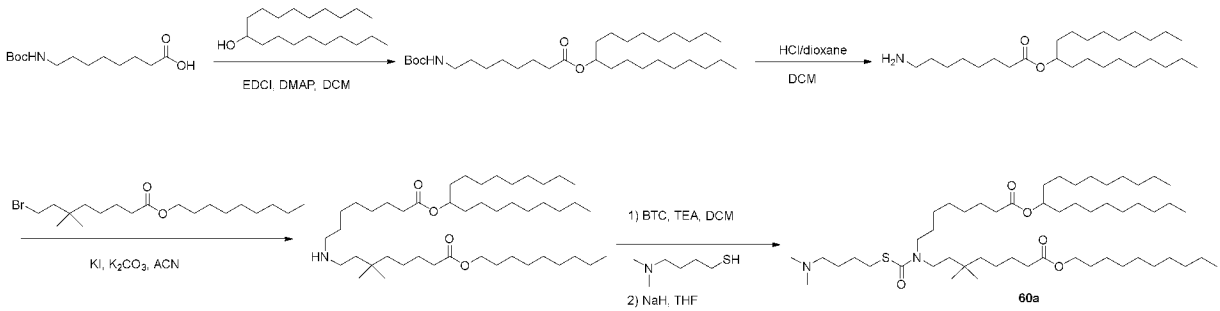
在 40 mL 密封管中将化合物 59a-8 (680 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq.)，KI (365 mg, 2.2 mmol, 1.2 eq.), K_2CO_3 (745 mg, 5.4 mmol, 3.0 eq.)，59a-5 (668.9 mg, 1.8 mmol, 1.0 eq.)溶于 10 mL 乙腈中。加热至 80°C 过夜搅拌反应。反应结束后降至室温，过滤，滤饼用 ACN 洗 5 mL*2。收集滤液，旋干。柱层析纯化得到 580 mg 黄色油状化合物 59a-9。

在 20 mL 密封管中将化合物 59a-9 (200 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.)溶于 5 mL DCM 中，反应体系降温至 5°C后滴加 TEA (59.5 mg, 0.59 mmol, 2.0 eq.)和 BTC (87.3 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.)。保持 5°C搅拌反应 1 小时，浓缩除去 DCM 后加入 5 mL 四氢呋喃。在另一个 20 mL 的封管中将化合物 59a-3 (101.9 mg, 0.76 mmol, 2.6 eq.) 溶于 5 mL 四氢呋喃，降温至 0°C后加入 NaH (60%, 58.0 mg, 1.45 mmol, 5.0 eq.)，0°C 搅拌 1 小时后滴加上面配制好的 THF 混合溶液，继续反应 1 小时。反应液倒入 10 mL 冰水中，用乙

酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后过滤除去干燥剂，除去溶剂后得粗品。用 Prep-HPLC 纯化(Column: XSelect C18 (30×150 mm, 5 μm); Eluent A: H_2O/ACN 60/40, 10 mM NH_4HCO_3 + 1% $NH_3•H_2O$; Eluent B: IPA/ACN 90/10; Flow rate: 60 mL/min; Gradient program: 65%-85% B in 0-12 min)得到 126.9 mg 淡黄色油状化合物 59a。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.36-3.15 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 10H), 1.64-1.16 (m, 61H), 0.93-0.77 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 839.65 $[M+H]^+$。

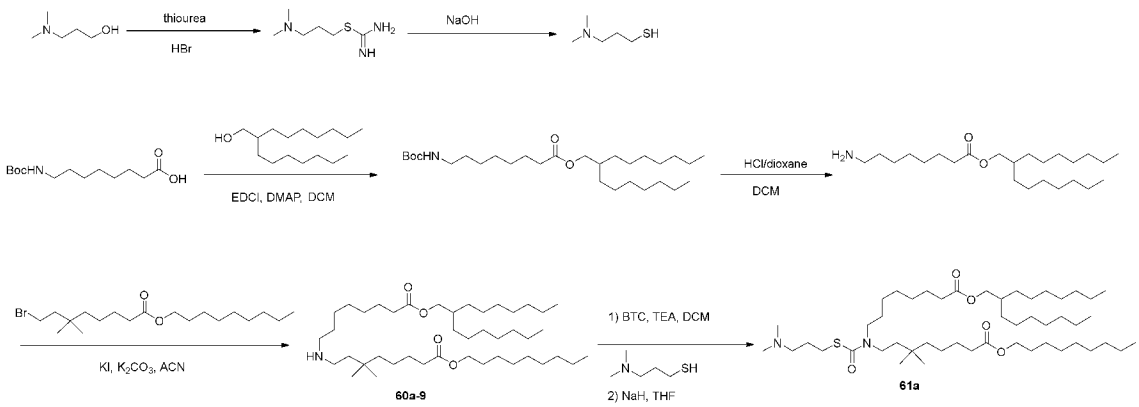
实施例 97：化合物 60a 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 60a，得到油状产品 157.3 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.37-3.17 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.39-2.25 (m, 12H), 1.79-1.18 (m, 70H), 0.93-0.83 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 895.80 $[M+H]^+$。

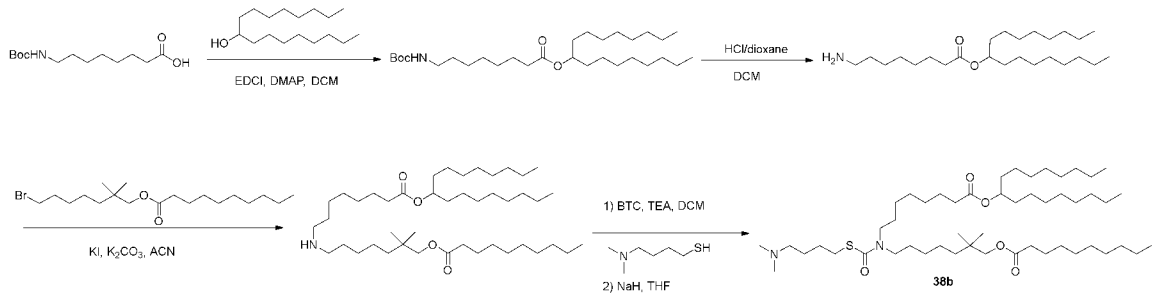
实施例 98：化合物 61a 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 61a，得到油状产品 184.0 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.06 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.35-3.18 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43-2.27 (m, 12H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.61-1.18 (m, 57H), 0.93-0.84 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 825.55 $[M+H]^+$。

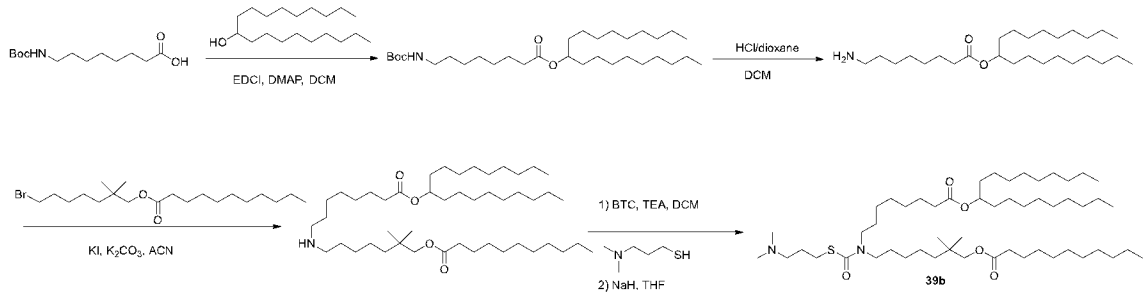
实施例 99：化合物 38b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 38b，得到油状产品 228 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.33-3.18 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.38-2.25 (m, 12H), 1.69-1.44 (m, 16H), 1.34-1.17 (m, 48H), 0.90-0.85 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 853.65 $[M+H]^+$。

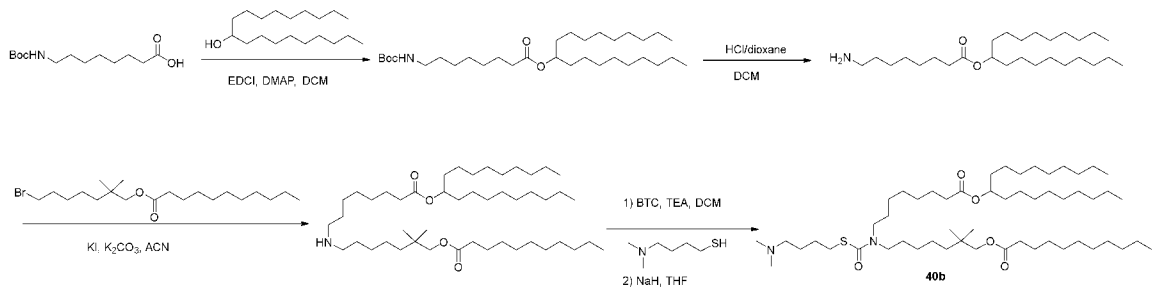
实施例 100：化合物 39b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 39b，得到油状产品 117.9 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.36-3.17 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.34-2.22 (m, 10H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 14H), 1.34-1.17 (m, 51H), 0.93-0.86 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 881.65 $[M+H]^+$。

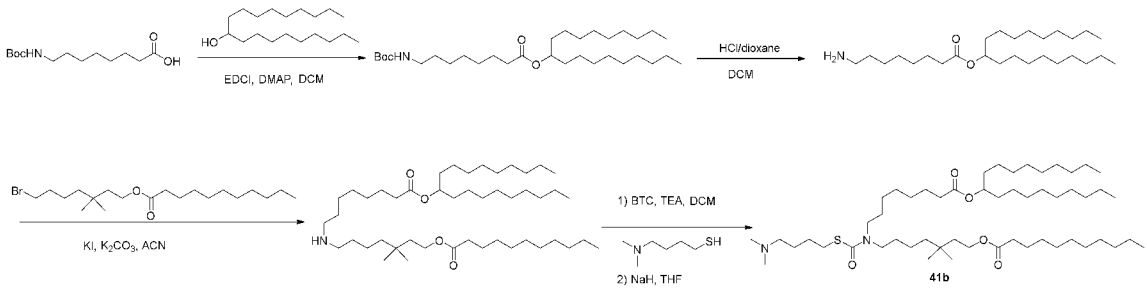
实施例 101：化合物 40b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 40b，得到油状产品 75.3 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.36-3.17 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.48-2.28 (m, 12H), 1.89-1.60 (m, 10H), 1.51-1.16 (m, 60H), 0.93-0.87 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 895.70 $[M+H]^+$。

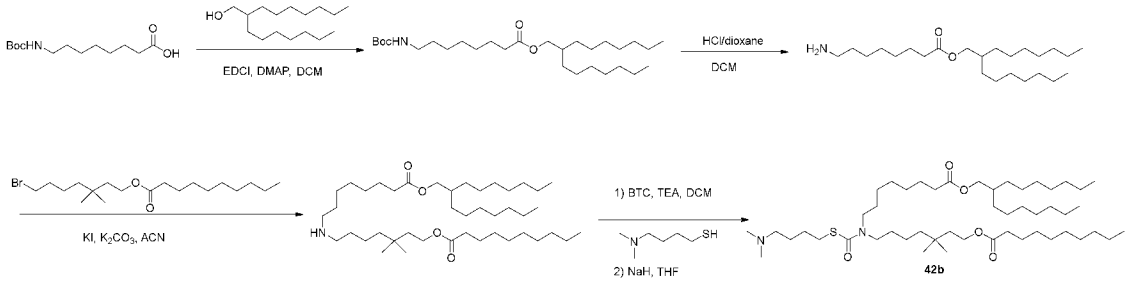
实施例 102：化合物 41b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 41b，得到油状产品 95.1 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.86 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.40-2.26 (m, 12H), 1.63-1.50 (m, 21H), 1.32-1.16 (m, 49H), 0.90-0.86 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 895.80 $[M+H]^+$。

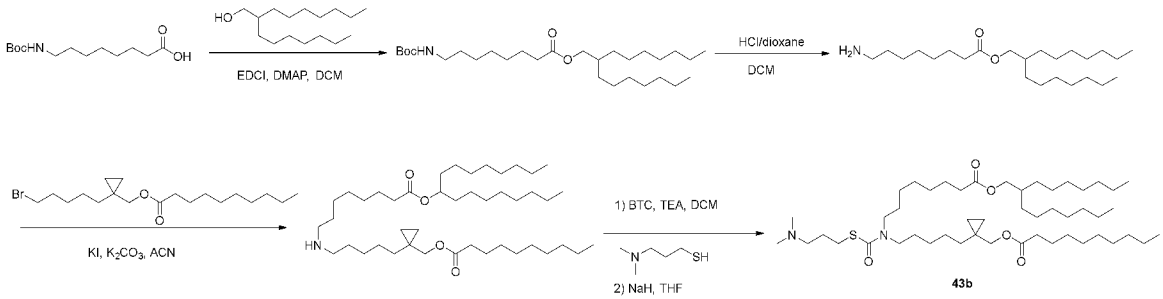
实施例 103：化合物 42b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 42b，得到油状产品 63.6 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.09 (p, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.57-2.26 (m, 12H), 1.67-1.43 (m, 20H), 1.32-1.16 (m, 41H), 0.90-0.86 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 839.70 $[M+H]^+$。

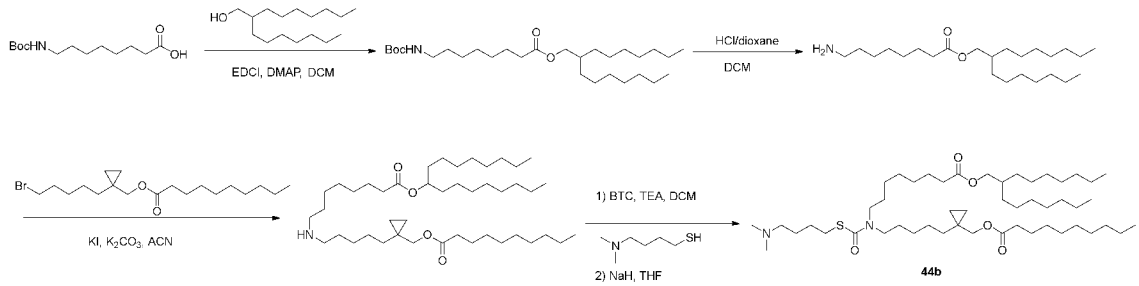
实施例 104：化合物 43b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 43b，得到油状产品 130.5 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.35-3.18 (m, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44-2.28 (m, 12H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 10H), 1.34-1.17 (m, 47H), 0.90-0.85 (m, 9H), 0.52-0.32 (m, 4H); **ESI-MS** m/z: 823.60 $[M+H]^+$。

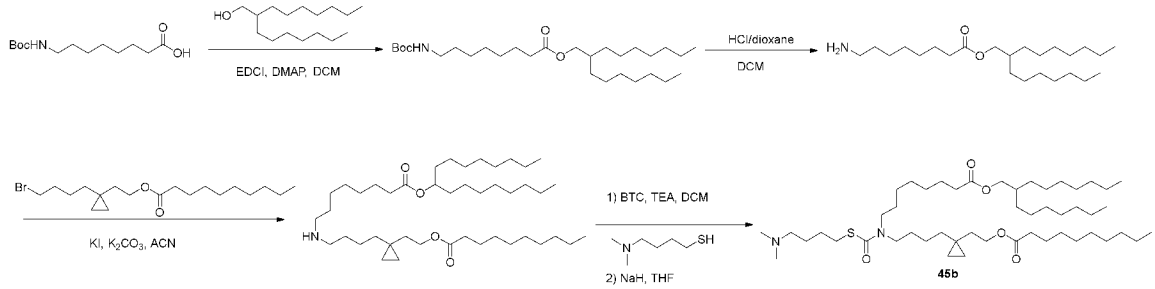
实施例 105：化合物 44b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 44b，得到油状产品 79.4 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.35-3.19 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.34-2.27 (m, 4H), 1.72-1.51 (m, 16H), 1.29-1.21 (m, 49H), 0.90-0.83 (m, 9H), 0.46-0.36 (m, 4H); **ESI-MS** m/z: 837.75 $[M+H]^+$。

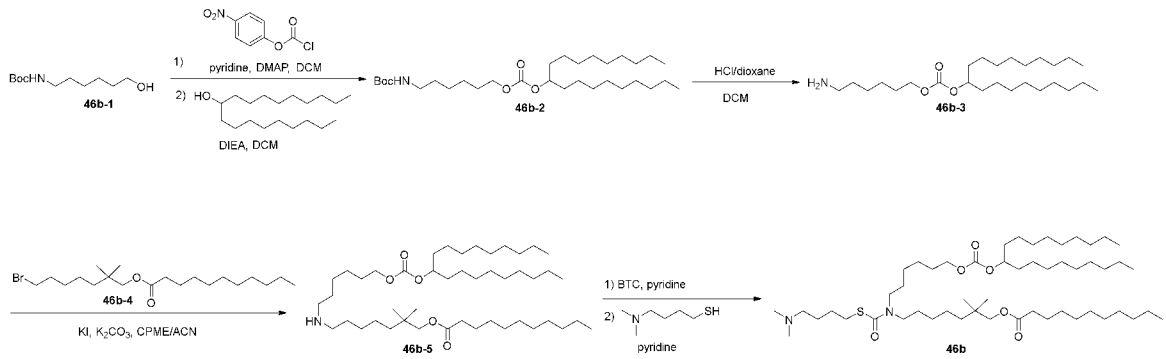
实施例 106：化合物 45b 的合成



参考实施例 96 的方法，制备化合物 45b，得到油状产品 41 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.13 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.31-3.24 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.54-2.26 (m, 10H), 1.67-1.45 (m, 18H), 1.29-1.21 (m, 45H), 0.90-0.82 (m, 9H), 0.32-0.29 (m, 4H); **ESI-MS** m/z: 837.70 $[M+H]^+$。

实施例 107：化合物 46b 的合成

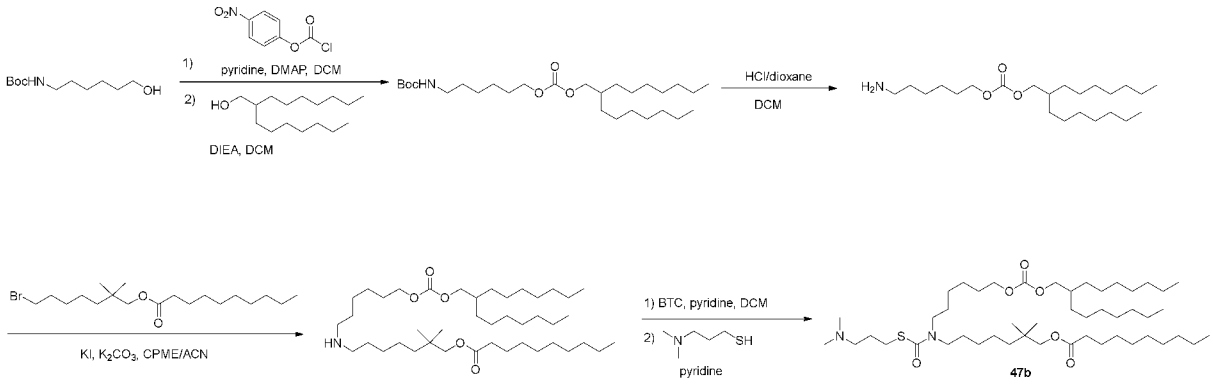


氮气保护下，在 100 mL 三口圆底烧瓶中室温将化合物 46b-1 (1.0 g, 4.60 mmol, 1.0 eq.)，吡啶 (0.74 mL, 9.2 mmol, 2.0 eq.)，DMAP (112.4 mg, 0.92 mmol, 0.2 eq.)，对硝基苯基氯甲酸酯 (1.11 g, 5.52 mmol, 1.2 eq.) 溶于 20 mL 二氯甲烷中。反应体系室温搅拌 1 小时后，向反应体系中加入 2-壬基-1-癸醇 (3.93 g, 13.8 mmol, 3.0 eq.) 和 DIEA (2.40 mL, 13.8 mmol, 3.0 eq.)。反应体系室温搅拌过夜。TLC 监控反应，发现产品新点。加入 DCM (20 mL) 稀释，饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 洗一次。有机相用饱和 NaCl 溶液（40 mL）洗 2 次，并用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩。粗品用硅胶柱纯化得到淡黄色油状化合物 46b-2 (1.68 g)。

参考实施例 96 的方法，制备化合物 46b，得到油状产品 78.5 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.68 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.36-3.22 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.47-2.29 (m, 10H), 1.70-1.56 (m, 18H), 1.29-1.21 (m, 50H), 0.90-0.86 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 897.70 $[M+H]^+$。

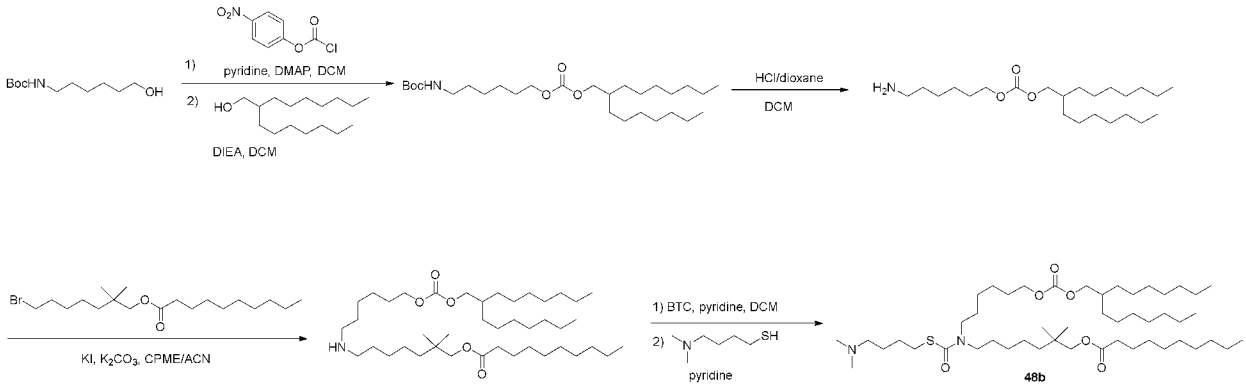
实施例 108：化合物 **47b** 的合成



参考实施例 107 的方法，制备化合物 47b，得到油状产品 189.8 mg。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.32-3.24 (m, 4H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47-2.30 (m, 10H), 1.85-1.84 (m, 2H), 1.66-1.40 (m, 7H), 1.26-1.18 (m, 48H), 0.93-0.88 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 827.55 $[M+H]^+$。

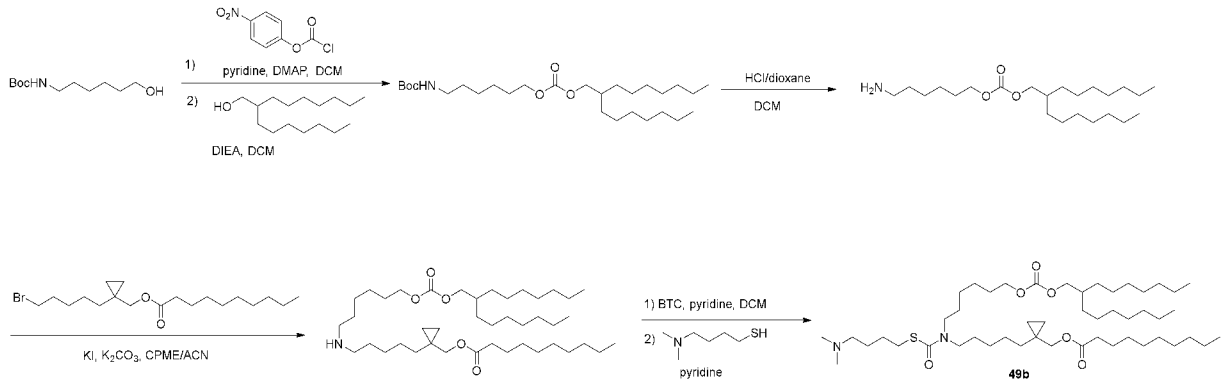
实施例 109：化合物 **48b** 的合成



参考实施例 107 的方法，制备化合物 48b，得到油状产品 129.4 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.36-3.21 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.36-2.26 (m, 10H), 1.63-1.41 (m, 13H), 1.26-1.18 (m, 46H), 0.89-0.86 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 841.65 $[M+H]^+$。

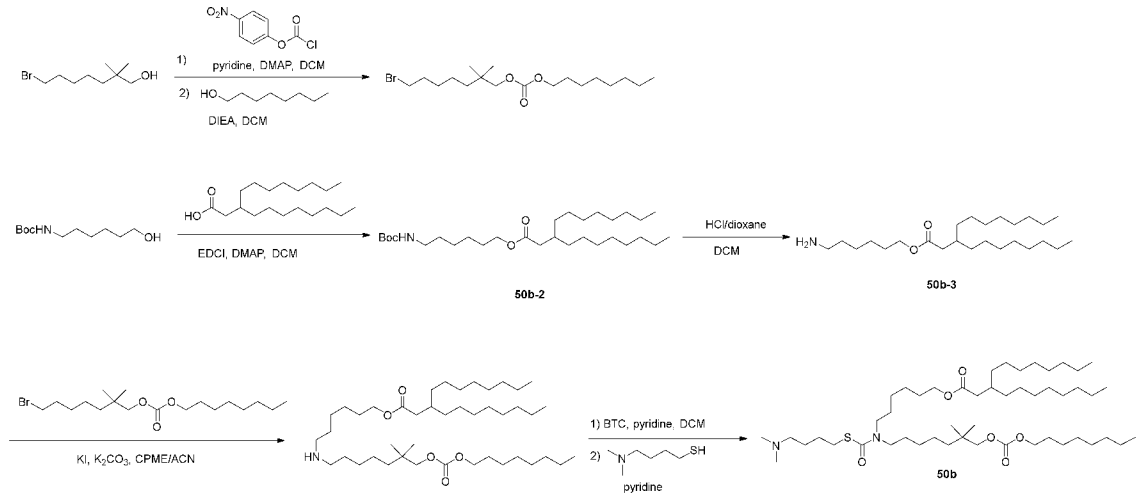
实施例 110：化合物 **49b** 的合成



参考实施例 107 的方法，制备化合物 49b，得到油状产品 135.6 mg。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.34-2.26 (m, 10H), 1.65-1.48 (m, 13H), 1.27-1.19 (m, 46H), 0.90-0.86 (m, 9H), 0.45-0.35 (m, 4H); **ESI-MS** m/z: 839.50 $[M+H]^+$。

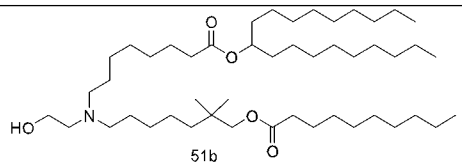
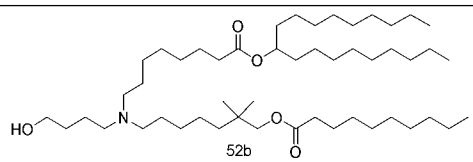
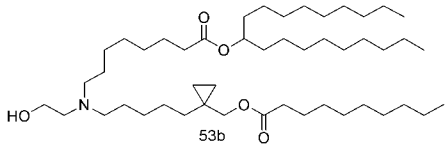
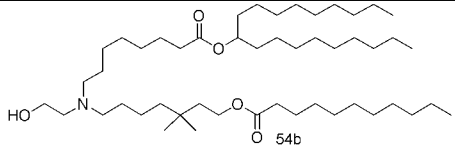
实施例 111：化合物 50b 的合成

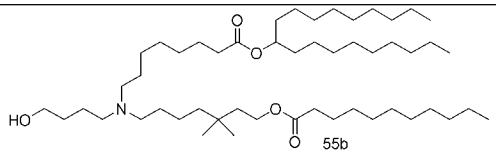
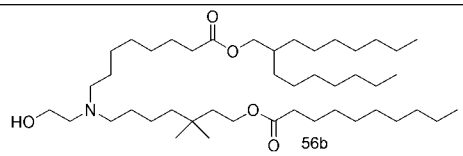
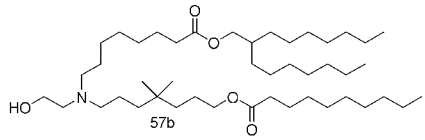
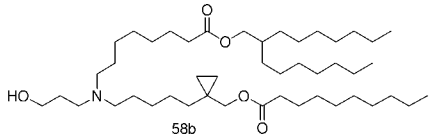
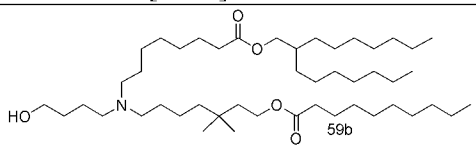
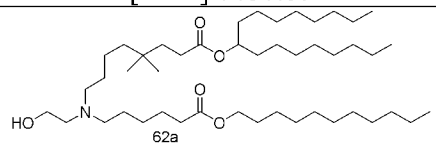
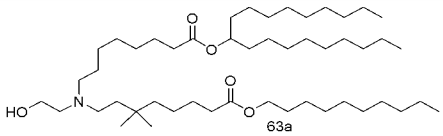
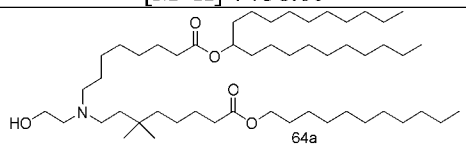
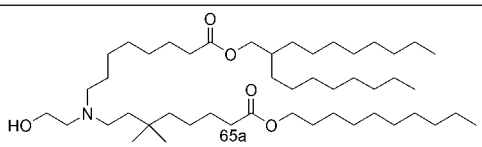
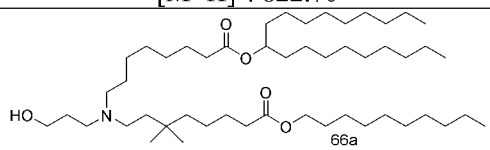
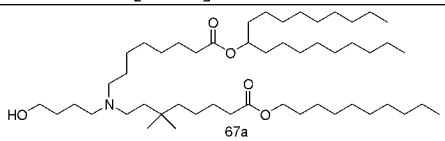
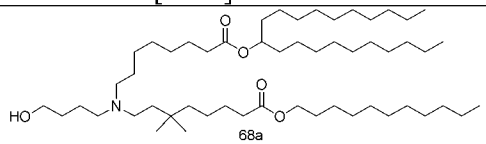
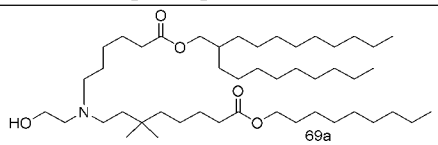
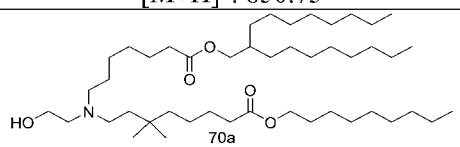
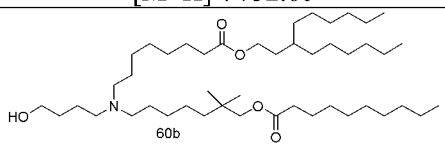
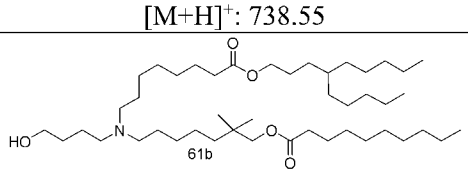
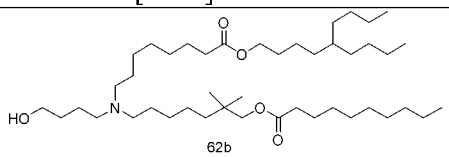
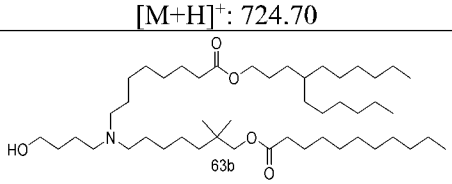


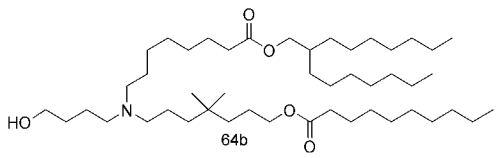
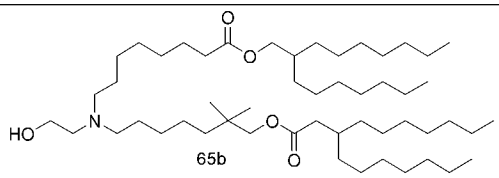
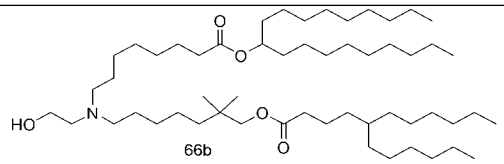
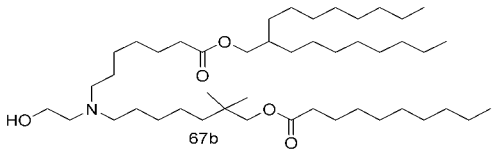
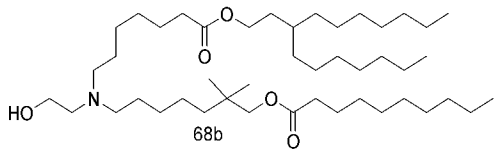
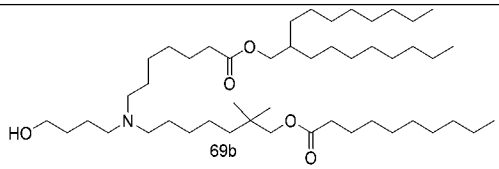
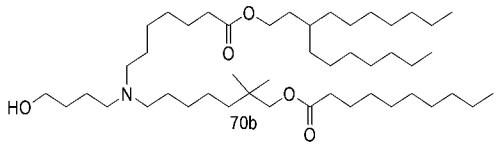
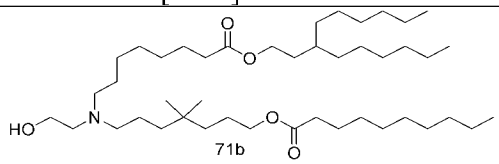
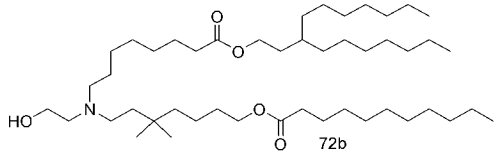
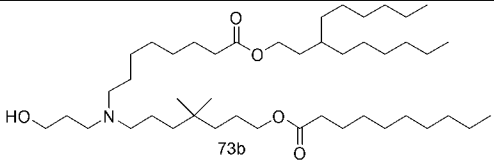
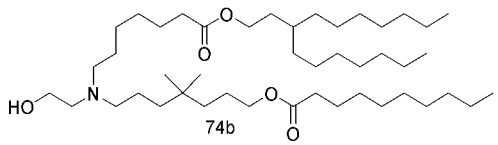
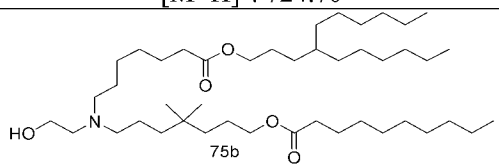
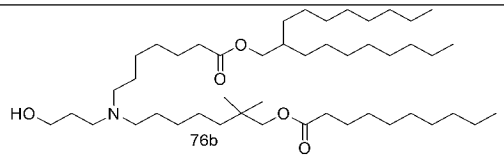
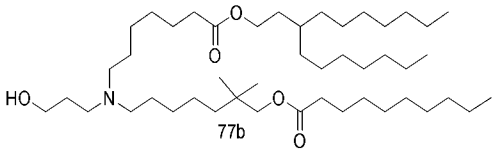
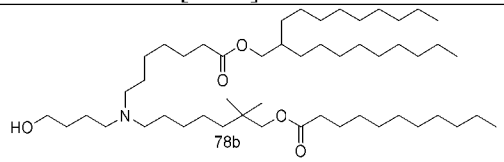
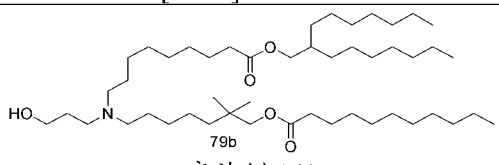
参考实施例 107 的方法，制备化合物 50b，得到油状产品 123.1 mg。

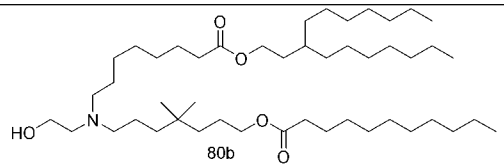
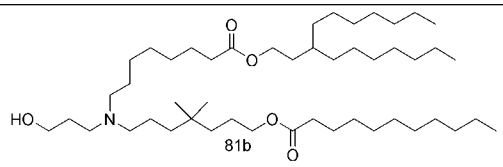
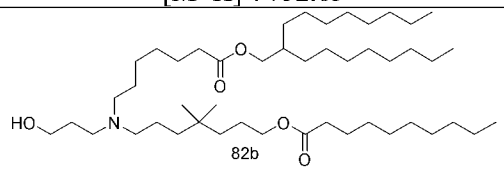
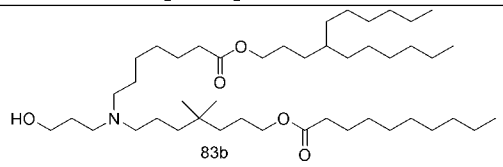
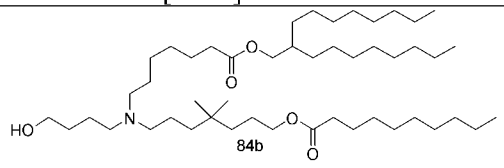
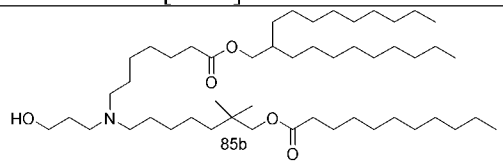
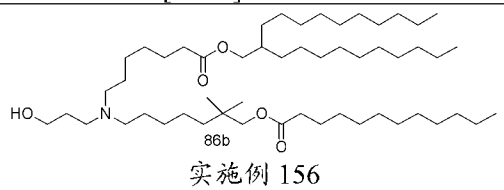
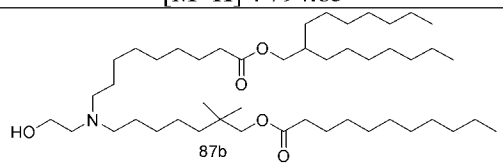
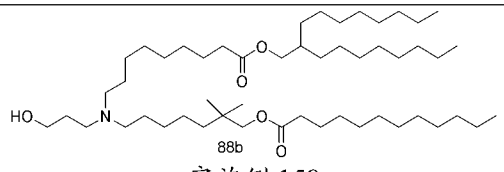
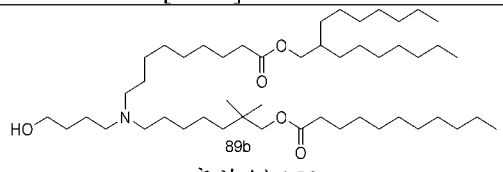
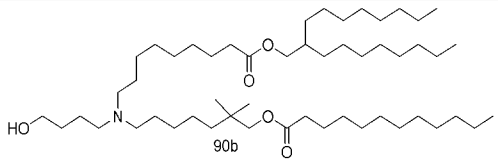
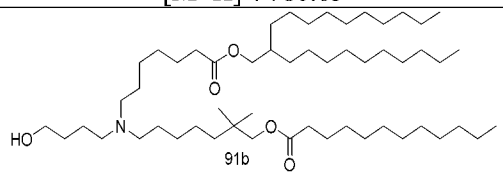
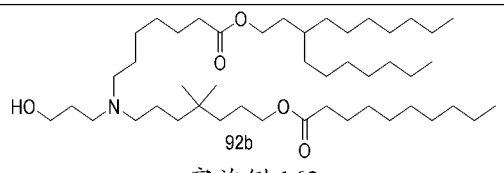
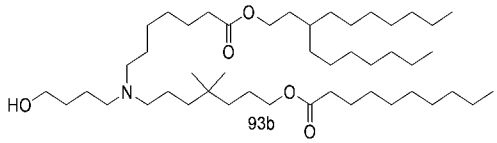
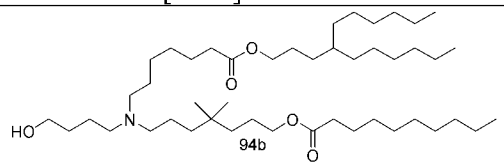
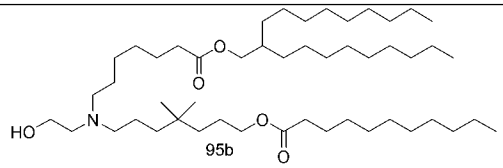
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.34-3.19 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.46-2.20 (m, 10H), 1.84 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 13H), 1.27-1.19 (m, 46H), 0.92-0.86 (m, 15H); **ESI-MS** m/z: 855.60 $[M+H]^+$。

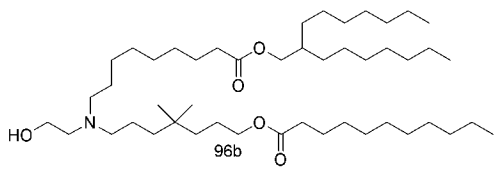
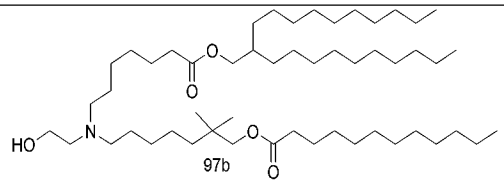
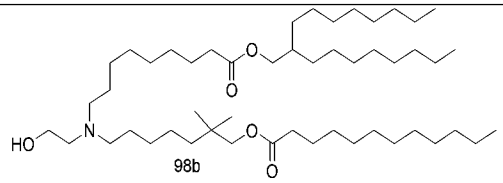
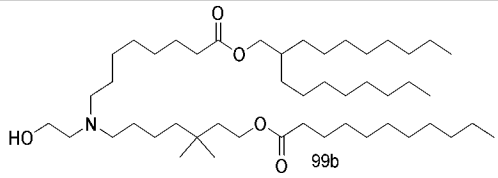
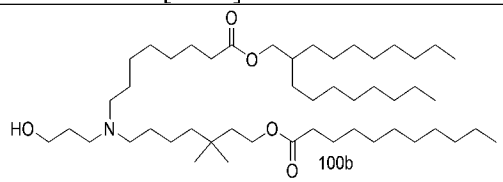
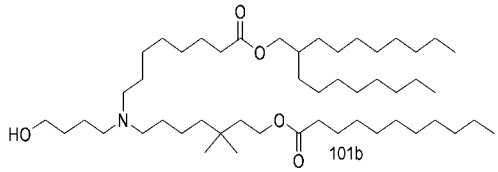
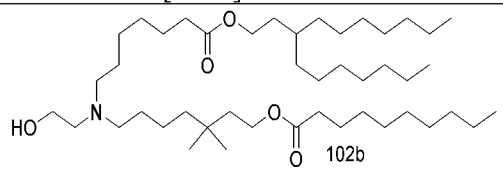
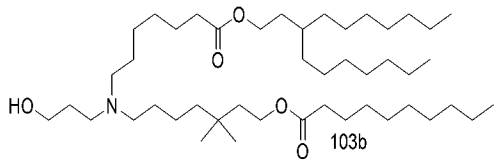
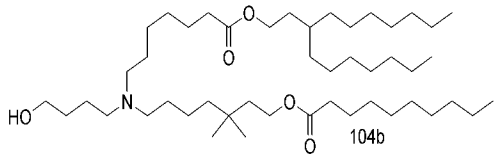
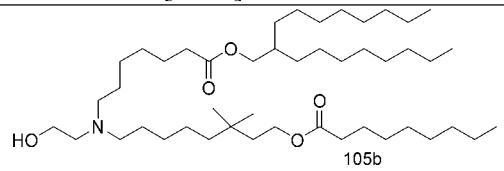
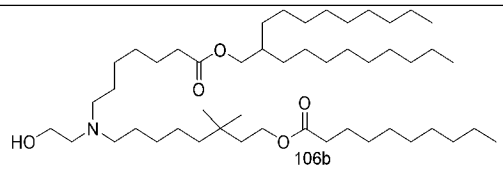
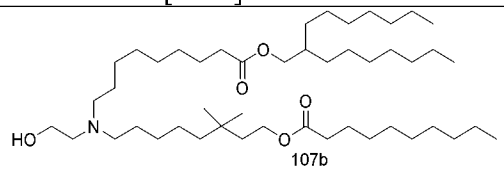
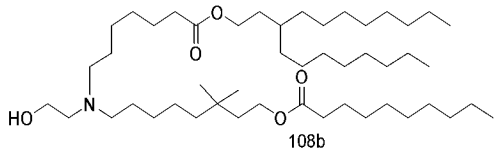
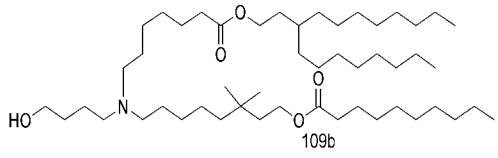
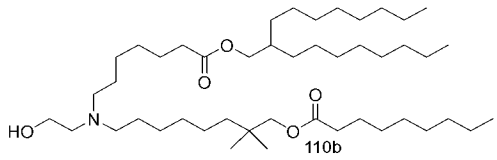
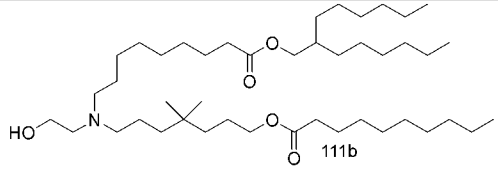
下表化合物采用上述实施例的方法合成，或使用相应中间体的类似方法合成。

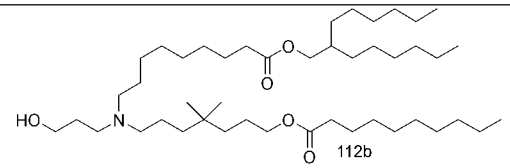
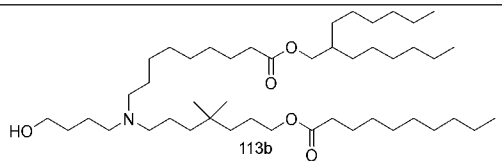
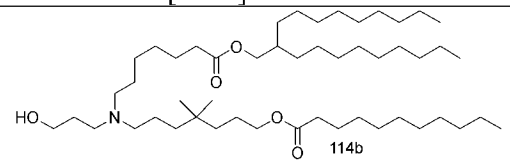
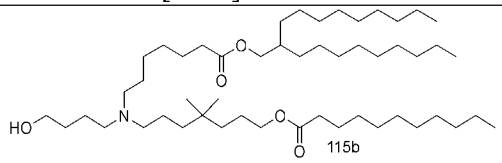
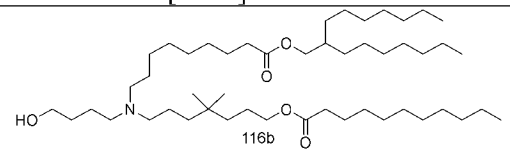
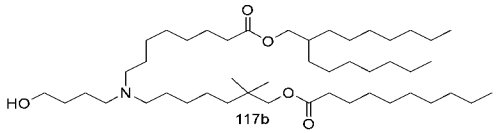
 51b 实施例 112 $[M+H]^+$: 766.65	 52b 实施例 113 $[M+H]^+$: 794.80
 53b 实施例 114 $[M+H]^+$: 764.70	 54b 实施例 115 $[M+H]^+$: 780.85

 实施例 116 [M+H]+: 808.90	 实施例 117 [M+H]+: 724.60
 实施例 118 [M+H]+: 724.60	 实施例 119 [M+H]+: 737.60
 实施例 120 [M+H]+: 752.65	 实施例 121 [M+H]+: 738.60
 实施例 122 [M+H]+: 780.65	 实施例 123 [M+H]+: 822.70
 实施例 124 [M+H]+: 766.60	 实施例 125 [M+H]+: 794.70
 实施例 126 [M+H]+: 808.70	 实施例 127 [M+H]+: 850.75
 实施例 128 [M+H]+: 752.60	 实施例 129 [M+H]+: 738.55
 实施例 130 [M+H]+: 738.75	 实施例 131 [M+H]+: 724.70
 实施例 132 [M+H]+: 710.80	 实施例 133 [M+H]+: 766.95

 实施例 134 [M+H]+: 752.65	 实施例 135 [M+H]+: 822.75
 实施例 136 [M+H]+: 864.85	 实施例 137 [M+H]+: 738.55
 实施例 138 [M+H]+: 724.70	 实施例 139 [M+H]+: 766.70
 实施例 140 [M+H]+: 752.75	 实施例 141 [M+H]+: 710.70
 实施例 142 [M+H]+: 752.70	 实施例 143 [M+H]+: 724.70
 实施例 144 [M+H]+: 724.65	 实施例 145 [M+H]+: 710.65
 实施例 146 [M+H]+: 156	 实施例 147 [M+H]+: 738.80
 实施例 148 [M+H]+: 808.70	 实施例 149 [M+H]+: 766.70

 80b 实施例 150 $[M+H]^+$: 752.65	 81b 实施例 151 $[M+H]^+$: 766.65
 82b 实施例 152 $[M+H]^+$: 752.75	 83b 实施例 153 $[M+H]^+$: 724.65
 84b 实施例 154 $[M+H]^+$: 766.65	 85b 实施例 155 $[M+H]^+$: 794.85
 86b 实施例 156 $[M+H]^+$: 836.70	 87b 实施例 157 $[M+H]^+$: 752.65
 88b 实施例 158 $[M+H]^+$: 808.70	 89b 实施例 159 $[M+H]^+$: 780.65
 90b 实施例 160 $[M+H]^+$: 822.75	 91b 实施例 161 $[M+H]^+$: 850.80
 92b 实施例 162 $[M+H]^+$: 738.65	 93b 实施例 163 $[M+H]^+$: 752.70
 94b 实施例 164 $[M+H]^+$: 738.65	 95b 实施例 165 $[M+H]^+$: 780.90

 实施例 166 $[M+H]^+$: 752.90	 实施例 167 $[M+H]^+$: 822.75
 实施例 168 $[M+H]^+$: 794.60	 实施例 169 $[M+H]^+$: 766.65
 实施例 170 $[M+H]^+$: 780.70	 实施例 171 $[M+H]^+$: 794.75
 实施例 172 $[M+H]^+$: 724.70	 实施例 173 $[M+H]^+$: 738.65
 实施例 174 $[M+H]^+$: 752.75	 实施例 175 $[M+H]^+$: 738.60
 实施例 176 $[M+H]^+$: 780.70	 实施例 177 $[M+H]^+$: 752.65
 实施例 178 $[M+H]^+$: 766.60	 实施例 179 $[M+H]^+$: 794.75
 实施例 180 $[M+H]^+$: 738.70	 实施例 181 $[M+H]^+$: 710.60

 实施例 182 $[M+H]^+$: 724.85	 实施例 183 $[M+H]^+$: 738.85
 实施例 184 $[M+H]^+$: 794.75	 实施例 185 $[M+H]^+$: 808.80
 实施例 186 $[M+H]^+$: 780.75	 实施例 187 $[M+H]^+$: 752.90

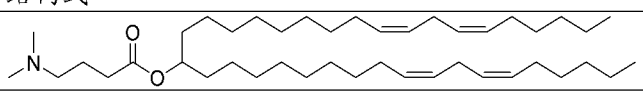
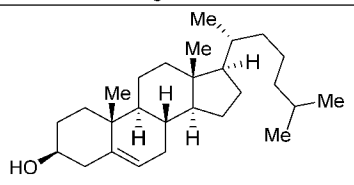
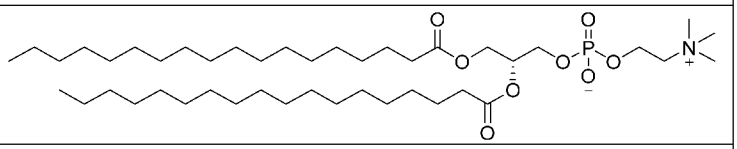
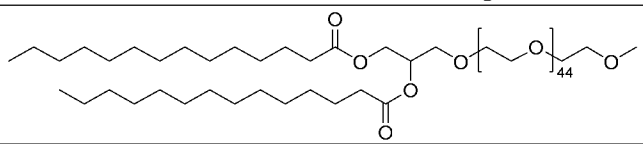
化合物 1c-283c 采用上述实施例的方法合成，或使用相应中间体的类似方法合成。

药理实验

实验例 1：纳米颗粒制备

用于脂质纳米颗粒组装的材料有：（1）可电离的脂质化合物：如本发明所设计合成的可电离脂质或者 DLin-MC3-DMA(购自 AVT)作为对照组；（2）结构性脂质：如胆固醇 Cholesterol (购自 Sigma-Aldrich)；（3）磷脂：如 DSPC 为 1,2-二硬脂酰-SN-甘油-3-磷酸胆碱 (Distearoylphosphatidylcholine, 购自 AVT)；（4）聚乙二醇化脂质化合物：如 DMG-PEG2000 为二肉豆蔻酰甘油-聚乙二醇 2000(1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000, 购自 AVT)；（5）核酸片段有效成分：如 Luciferase mRNA，siRNA, CRISPR Cas 9 mRNA 等(自制)。脂质纳米颗粒组装材料名称及其结构式详见表 4。

表 4

序号	结构名称	结构式
1	DLin-MC3-DMA（MC3）	
2	胆固醇 Cholesterol	
3	DSPC	
4	DMG-PEG2000	

脂质纳米颗粒的制备方法：(1)将可电离的脂质化合物、胆固醇、磷脂和聚乙二醇化脂质分别按(摩尔百分比)50%，38.5%，10%和1.5%依次溶解混合于乙醇中；(2)将mRNA有效成分溶解于25mM醋酸钠溶液(pH = 4.5)；(3) 使用自动化高通量微流控系统将溶解有脂质混合体的有机相和溶解有mRNA成分的水相按1:1到1:4范围的流速比例进行混合，混合速度处于10 mL/min到18 mL/min；(4) 制备出的脂质纳米颗粒（N/P比为6）用磷酸缓冲盐溶液进行稀释，并用截留分子量为30 kDa的超滤管(购自Millipore)对纳米颗粒溶液进行超滤至原制备体积；(5) 所得纳米颗粒经过0.2 μm无菌滤膜的过滤除菌后于密封玻璃瓶中低温保存。

脂质纳米颗粒的制备方式包括微流控混合系统，但不限于此方法，也包括T-型混合器和乙醇注入法等。

实验例2：脂质纳米颗粒物理性质表征

使用Zetasizer Pro (购自Malvern Instruments Ltd)以及DynaPro NanoStar(购自Wyatt)动态光散射仪对制备的脂质纳米颗粒的颗粒大小和粒径分散系数(PDI)进行测量。脂质纳米颗粒对于RNA的包载程度由包封率来表征 (Encapsulation Efficiency%)，该系数反映出脂质纳米颗粒与RNA片段的结合程度。该系数由Quant-it™ RiboGreen RNA Assay (购自Invitrogen)的方法来测量。脂质纳米颗粒样品于TE缓冲液(10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH = 7.5)稀释，取出部分样品溶液加入0.5%曲拉通(Triton X-100)于37° C静置30分钟。加入RIBOGREEN®反应液后立即于Varioskan LUX多功能酶标仪(购自Thermofisher) 在吸收光波段为485 nm和发射光波段为528 nm条件下读取荧光值从而得到包载率数值。

实验例3：动物实验

对包载有荧光素酶mRNA（Trilink, L-7202）的纳米颗粒在小鼠体内的递送效果以及安全性的评估。试验小鼠为SPF级C57BL/6小鼠，雌性，6-8周龄，体重18-22g，购自北京斯贝福生物技术有限公司。所有动物在试验前进行适7天以上的适应性饲养，试验期间自由进食饮水，光照12/12h明暗交替，室内温度为20-26°C，湿度为40-70%。将小鼠随机分组。将以上制备的包载有荧光素酶mRNA的脂质纳米颗粒以0.5 mg/kg mRNA的单剂量以静脉给药的方式注射进入小鼠体内，于给药后6小时用小动物活体成像系统(IVIS LUMINA III, 购自PerkinElmer)对小鼠进行活体生物发光检测。检测的具体操作步骤如下：用生理盐水配制15 mg/mL浓度的D-荧光素溶液，每只小鼠以腹腔注射的方式给予底物。给予底物10分钟以后将小鼠置于麻醉箱中以浓度为2.5%异氟烷进行麻醉。将麻醉好的小鼠放入IVIS中，进行荧光成像并对荧光集中分布的部位进行数据采集以及数据分析。

脂质纳米颗粒载体的体内递送效率以同一受试组内不同动物荧光强度和总光子数的平均值表示，如表5-表11所示。荧光强度和总光子数的数值越高，表示脂质纳米颗粒对于该mRNA片段的体内递送效率越高。含有本发明阳离子脂质的脂质纳米颗粒具有良好的体内递送效率。

表5

化合物	粒径	粒径分布	包封率	给药后6小时活

	(nm)	(PDI)	(%)	体总光子数 (Total Flux)
1a	113.08	0.022	94.61	3.52E+10
3a	89.72	0.021	94.23	1.03E+11
4a	103.7	0.005	92.87	3.25E+10
6a	90.67	0.018	87.22	2.88E+10
7a	103.32	0.018	90.92	5.26E+10
9a	103.03	0.031	89.64	2.06E+10
10a	131.09	0.032	89.69	7.08E+10
11a	98.01	0.021	89.36	2.05E+10
12a	104.85	0.021	85.24	1.39E+10
13a	110.20	0.018	92.96	5.01E+10
14a	90.99	0.012	91.67	1.09E+11
15a	95.94	0.021	90.77	4.15E+10
19a	109.37	0.035	87.90	4.73E+10
20a	102.13	0.032	87.83	1.18E+11
21a	110.00	0.016	88.37	8.84E+10
22a	99.48	0.010	97.25	1.74E+10
23a	99.25	0.011	96.30	9.84E+10
24a	109.53	0.052	88.89	3.07E+10
25a	86.99	0.051	95.62	1.33E+11
26a	106.37	0.050	91.18	1.11E+11
27a	136.43	0.016	93.52	4.31E+10
28a	110.30	0.018	93.90	4.30E+10
29a	88.59	0.012	97.30	5.46E+10
MC3	96.83	0.04	95.62	8.04E+09

表 6

化合物	粒径 (nm)	粒径分布 (PDI)	包封率 (%)	给药后 6 小时活体总光子数 (Total Flux)
1b	88.59	0.031	89.89	9.34E+10
2b	104.61	0.013	80.17	8.31E+10
3b	102.32	0.015	74.43	1.41E+11
6b	99.55	0.029	80.01	7.42E+10
7b	101.67	0.030	88.68	2.00E+10
10b	114.72	0.052	72.72	3.15E+10
12b	104.60	0.031	91.04	1.19E+10
13b	99.02	0.018	89.27	1.81E+11
14b	99.73	0.013	83.54	1.05E+11
15b	120.27	0.015	69.69	8.22E+10
16b	101.90	0.028	89.09	1.28E+11
17b	109.87	0.030	87.72	1.74E+11
18b	100.46	0.037	89.34	3.91E+10
19b	109.53	0.036	83.01	6.13E+10
20b	107.83	0.032	87.69	4.82E+10
21b	94.58	0.051	92.37	4.95E+10
22b	99.44	0.050	93.03	8.78E+10

23b	115.70	0.031	93.14	3.92E+10
24b	83.05	0.019	94.52	7.06E+10
MC3	96.83	0.04	95.62	8.04E+09

表 7

化合物	粒径 (nm)	粒径分布 (PDI)	包封率 (%)	给药后 6 小时活体总光子数 (Total Flux)
30a	107.40	0.12	86.94	8.32E+10
31a	115.56	0.11	86.08	7.04E+10
32a	129.00	0.10	83.51	1.24E+10
33a	111.60	0.17	86.98	1.09E+11
34a	116.67	0.12	95.73	3.14E+10
35a	126.63	0.22	95.00	3.01E+10
36a	104.80	0.15	92.41	2.51E+10
37a	110.67	0.15	92.14	3.54E+10
38a	114.03	0.13	94.51	1.39E+10
39a	144.83	0.08	93.59	2.24E+10
40a	120.90	0.18	95.08	2.03E+11
41a	114.03	0.13	94.51	1.11E+11
42a	104.13	0.17	95.54	3.47E+10
43a	105.63	0.15	97.03	2.23E+10
44a	92.67	0.20	96.84	1.06E+11
45a	114.73	0.15	94.63	1.22E+11
46a	110.83	0.16	93.03	9.06E+10
47a	104.47	0.21	93.23	3.10E+10
48a	81.22	0.16	96.13	8.16E+10
49a	100.56	0.14	94.85	2.28E+10
50a	78.03	0.12	98.67	2.86E+10
51a	92.08	0.15	94.81	3.11E+10
25b	94.39	0.15	95.59	1.11E+11
26b	113.77	0.14	94.58	6.53E+10
27b	91.10	0.18	97.83	5.59E+10
28b	94.55	0.16	96.19	4.18E+10
29b	112.43	0.10	96.28	3.52E+10
30b	115.83	0.08	95.02	4.03E+10
31b	118.73	0.07	95.73	1.87E+10
32b	116.50	0.16	95.31	3.52E+10
33b	85.80	0.15	94.85	8.23E+10
34b	85.20	0.19	97.61	2.78E+10
35b	100.40	0.21	96.35	3.77E+10
36b	112.50	0.19	96.10	3.84E+10
37b	83.72	0.16	95.15	3.72E+10
MC3	96.83	0.04	95.62	8.04E+09

表 8

阳离子脂质	粒径	粒径分布	包封率	给药后 6 小时活

	(nm)	(PDI)	(%)	体总光子数 (Total Flux)
52a	79.40	0.09	93.30	2.58E+10
53a	124.00	0.23	90.96	9.04E+10
54a	87.37	0.14	91.34	1.32E+10
55a	126.17	0.16	73.85	1.96E+10
56a	86.37	0.09	82.84	3.23E+10
57a	79.17	0.17	95.41	3.42E+10
58a	187.50	0.18	68.54	2.72E+10

表 9

阳离子脂质	粒径 (nm)	粒径分布 (PDI)	包封率 (%)	给药后 6 小时活体总光子数 (Total Flux)
60a	92.74	0.15	97.44	1.75E+10
61a	111.90	0.09	95.87	1.32E+10
38b	102.50	0.11	98.29	1.49E+10
39b	102.67	0.07	93.58	7.16E+10
40b	97.10	0.11	96.74	3.70E+10
43b	121.89	0.08	95.26	1.29E+10
44b	92.63	0.15	97.45	1.16E+10
46b	98.91	0.09	97.78	2.44E+10
47b	122.40	0.07	97.27	2.84E+10
50b	98.36	0.13	98.50	1.01E+10

表 10

阳离子脂质	粒径 (nm)	粒径分布 (PDI)	包封率 (%)	给药后 6 小时活体总光子数 (Total Flux)
51b	91.96	0.12	95.92	7.60E+10
52b	105.97	0.06	90.84	1.01E+11
53b	125.03	0.42	91.92	1.00E+11
54b	81.37	0.17	96.69	5.71E+10
55b	90.37	0.11	94.65	1.02E+11
56b	98.59	0.16	93.87	8.35E+10
57b	98.23	0.18	94.15	3.86E+10
58b	112.93	0.15	92.88	6.17E+10
59b	127.23	0.12	80.27	1.04E+11
62a	98.07	0.17	89.88	1.20E+10
63a	80.23	0.17	95.56	1.17E+11
64a	86.99	0.15	96.72	9.82E+10
65a	95.88	0.16	95.93	6.53E+10
66a	105.77	0.11	92.88	9.31E+10
67a	111.33	0.06	91.57	6.07E+10
68a	103.93	0.04	94.47	7.55E+10
69a	107.20	0.34	96.65	7.41E+10
70a	86.08	0.15	96.69	9.33E+10

表 11

阳离子脂质	粒径 (nm)	粒径分布 (PDI)	包封率 (%)	给药后 6 小时活体总光子数 (Total Flux)
63b	165.53	0.09	84.27	2.72E+10
64b	143.67	0.09	89.27	3.36E+10
65b	80.60	0.16	97.75	1.25E+11
66b	81.83	0.17	97.18	4.35E+10
67b	88.28	0.23	96.30	1.71E+11
68b	88.33	0.20	96.31	2.88E+11
69b	99.05	0.13	93.85	1.52E+11
70b	96.20	0.09	96.91	1.15E+11
71b	95.59	0.17	95.95	1.70E+11
72b	92.45	0.12	95.13	7.01E+10
73b	119.37	0.14	92.71	4.73E+10
74b	93.18	0.17	94.92	7.13E+10
75b	91.60	0.19	95.99	7.05E+10
76b	91.27	0.18	94.97	9.41E+10
77b	93.16	0.16	95.88	9.72E+10
78b	98.88	0.12	92.27	5.51E+10
79b	99.27	0.15	92.85	1.62E+11
80b	93.39	0.18	93.59	8.94E+10
81b	107.43	0.19	92.87	5.20E+10
82b	99.57	0.16	90.71	5.03E+10
83b	100.67	0.10	95.70	1.62E+10
84b	123.77	0.11	89.17	6.68E+10
85b	92.14	0.17	95.44	9.61E+10
86b	92.26	0.13	94.74	1.01E+11
87b	92.25	0.22	94.16	1.35E+11
88b	98.16	0.12	94.68	4.51E+10
89b	122.20	0.08	84.88	5.51E+10
90b	109.57	0.08	91.21	4.72E+10
91b	96.43	0.12	91.95	8.66E+10
92b	99.90	0.15	92.47	3.74E+10
93b	141.73	0.10	90.17	2.45E+10
94b	125.60	0.11	93.55	2.23E+10
95b	84.62	0.15	95.41	2.44E+10
96b	97.75	0.15	92.10	3.77E+10
97b	85.56	0.14	93.79	9.01E+10
98b	87.99	0.18	93.04	1.07E+11
99b	85.13	0.15	92.70	4.78E+10
100b	101.50	0.12	91.14	8.51E+10
101b	126.00	0.10	81.76	5.39E+10
102b	92.12	0.16	93.92	7.52E+10
103b	96.82	0.11	94.07	5.95E+10
104b	135.57	0.09	91.51	3.20E+10
105b	89.73	0.16	94.38	9.24E+10
106b	88.22	0.15	94.89	1.42E+11
107b	88.13	0.16	94.05	1.98E+11

108b	86.61	0.16	94.16	1.38E+11
109b	95.32	0.13	93.00	1.90E+11
110b	133.93	0.21	85.48	1.36E+11
111b	187.13	0.21	63.26	3.98E+10
112b	175.67	0.17	69.74	1.31E+10
113b	147.03	0.09	88.21	2.09E+10
114b	103.40	0.13	93.55	4.53E+10
115b	100.25	0.12	93.91	3.71E+10
116b	120.13	0.09	90.71	1.96E+10
117b	151.17	0.09	72.51	1.73E+10

实验例 4：体外递送效率及安全性评估

评估包载有荧光素酶 mRNA 的纳米颗粒在体外细胞水平上的递送效果以及安全性。试验所用细胞为人胚胎肾细胞 293（HEK293T cells），且培养于含有 10% 胎牛血清和 5% 青霉素-链霉素双抗的 DMEM 杜氏改良 Eagle 培养基中（购自赛默飞），培养环境为室内温度为 37°C，CO_2 浓度为为 5%。将细胞均匀地打散并平铺于 48 孔板中，培养箱中静置培养 24 小时后加入包载荧光素 mRNA 的脂质纳米颗粒溶液。24 小时后破碎细胞，用荧光素酶检测试剂（购自 Promega）检测每种脂质纳米颗粒介导的荧光素酶在细胞内表达的强度及相对光单位 （RLU），表达的强度越高，代表着该脂质材料在细胞水平的递送效率越高。同时，24 小时后对于平行的脂质纳米颗粒处理的细胞组应用 CCK-8 试剂（购自 DOJINDO）进行细胞毒性的测试。试验中以仅加入 PBS 的细胞组为阴性对照。具体步骤如下：在细胞中加入 CCK-8 溶液后，于 37°C 细胞培养箱中静置 4 小时，于多功能酶标仪在吸收光波段为 450 nm 的条件下读取吸光值。将经过纳米颗粒处理过的细胞读取吸光值与阴性对照的吸光值的比值作为细胞存活率的表征参数。

纳米颗粒在体外细胞水平上的递送效果以及毒性数据如表 12 所示。

表 12

化合物	细胞荧光强度（RLU）	细胞存活率（%）
20a	6.55E+06	105.11
MC3	2.95E+06	97.84

实验例 5：可电离脂质体内清除速率实验

尾静脉注射 100 uL 由可电离脂质、胆固醇、DSPC 和 DMG-PEG 2000 按照 50: 38.5: 10: 1.5 的比例形成的空载 LNP (0.1 mg/mL)到 6-8 周龄 C57 WT 雌鼠体内（n = 3），分别于给药后 24h、72h 将实验动物脱颈处死并解剖取肝脏，同时取同批次未给药实验动物肝脏作为空白对照组。肝脏样品加水匀浆，沉淀蛋白质，对照匹配空白肝脏组织制备的校准标准品，采用 LC-MS/MS 对样品中的可电离脂质含量进行定量分析。

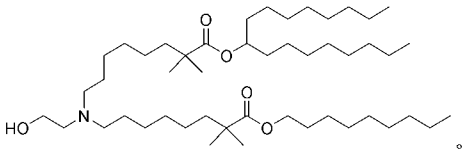
可电离脂质体内清除速率数据如表 13 所示。

表 13

化合物	肝脏中阳离子脂质占总给药量的百分比，给药后 24h（%）	肝脏中阳离子脂质占总给药量的百分比，给药后 72h（%）

1a	< 1	0
4a	< 1	0
1b	15±4.2	< 1
3b	12±3.8	< 1
10b	5±3.1	< 1
12b	< 1	0
13b	8±2.7	< 1
30a	4	< 2
26b	8	< 1
22b	2	< 1
39b	< 1	< 1
56a	< 1	< 1
对照组	92±3.5	89±4.7

对照组化合物为如下结构:



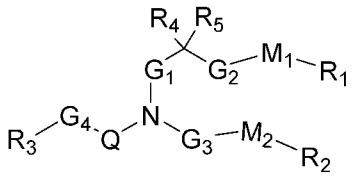
。

通过表 13 的数据可以看出，对照组的双偕二甲基化合物在肝脏中降解较慢，给药后 72h 仍然在肝脏中残留 90%左右；而本发明的化合物具有更快的降解速度，能够在 72h 左右降解完全。

虽然本发明已通过其实施方式进行了全面的描述，但是值得注意的是，各种变化和修改对于本领域技术人员都是显而易见的。这样的变化和修改都应该包括在本发明所附权利要求的范围内。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体：



(I)

其中，

G_1和G_2独立地选自化学键、C_{1-13}直链亚烷基、C_{2-13}直链亚烯基和C_{2-13}直链亚炔基，其任选地被一个或多个R_{G1}取代；

G_1和G_2的总长度为3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子；

R_{G1}独立地选自H、C_{1-14}烷基、$-L_a-OR_a$、$-L_a-SR_a$和$-L_a-NR_aR'_a$；

G_3选自C_{4-14}直链亚烷基、C_{4-14}直链亚烯基和C_{4-14}直链亚炔基，其任选地被一个或多个R_{G3}取代；

R_{G3}独立地选自H、$-L_a-OR_a$、$-L_a-SR_a$和$-L_a-NR_aR'_a$；

L_a独立地选自化学键和C_{1-14}亚烷基；

R_a和R'_a独立地选自H、C_{1-14}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

G_4选自化学键、C_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基和C_{2-6}亚炔基，其任选地被一个或多个R_{G4}取代；

R_{G4}独立地选自H、C_{1-6}烷基、$-L_b-OR_b$、$-L_b-SR_b$和$-L_b-NR_bR'_b$；

L_b独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；

R_b和R'_b独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；

或者连接在同一个碳原子上的两个R_{G4}与它们连接的碳原子一起形成C_{3-14}亚环烷基或3至14元亚杂环基，其任选地被一个或多个R_{4g}取代；

R_{4g}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、$-L_e-OR_e$、$-L_e-SR_e$和$-L_e-NR_eR'_e$；

L_e独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_e和R'_e独立地选自H、C_{1-8}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

M_1和M_2独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-SC(O)O-、-OC(O)NR-、-NRC(O)NR-、-OC(O)S-、-OC(O)O-、-NRC(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NR-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRC(O)S-、-SC(O)NR-、-C(O)-、-OC(S)-、-C(S)O-、-OC(S)NR-、-NRC(S)O-、-S-S-和$-S(O)_{0-2}-$；

Q选自化学键、-C(O)O-、-O-、-SC(O)O-、$-OC(O)NR_f-$、$-NR_fC(O)NR_f-$、-OC(O)S-、-OC(O)O-、$-NR_fC(O)O-$、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、$-NR_f-$、$-C(O)NR_f-$、$-NR_fC(O)-$、$-NR_fC(O)S-$、$-SC(O)NR_f-$、-C(O)-、-OC(S)-、-C(S)O-、$-OC(S)NR_f-$、$-NR_fC(S)O-$、-S-S-、$-S(O)_{0-2}-$、亚苯基和亚吡啶基，其中，所述亚苯基或亚吡啶基任选地被一个或多个R*取代；

R*独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-10}烷基、C_{1-10}卤代烷基、$-L_f-OR_f$、$-L_f-SR_f$和$-L_f-NR_fR'_f$；

L_f独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_f和R'_f独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

R_1和R_2独立地选自C_{4-20}烷基、C_{4-20}烯基和C_{4-20}炔基，其任选地被一个或多个R_{1s}取代，以及其中的一个或多个亚甲基单元任选且独立地被-NR'-替换；

R_{1s}独立地选自H、C_{1-20}烷基、$-L_c-OR_c$、$-L_c-SR_c$和$-L_c-NR_cR'_c$；

R和R'各自独立地选自H和C_{1-20}烷基；

L_c独立地选自化学键和C_{1-20}亚烷基；

R_c和R'_c独立地选自H、C_{1-20}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基；

R_3选自CN、$-OR_g$、$-C(O)R_g$、$-OC(O)R_g$、$-NR''C(O)R_g$、$-NR_gR'_g$、$-NR''C(O)NR_gR'_g$、$-NR''C(O)R_g$、$-NR''S(O)_2R_g$、$-OC(O)NR_gR'_g$、$-NR''C(O)OR_g$、$-N(OR_g)C(O)R_g$、$-N(OR_g)S(O)_2R_g$、$-N(OR_g)C(O)OR_g$、$-N(OR_g)C(O)R_gR'_g$、3至14元杂环基和5至14元杂芳基；

R_g和R'_g独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基和3至10元杂环基；

R''独立地选自H和C_{1-6}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-8}烷基，其任选地被一个或多个R_{4s}取代；

或者R_4、R_5与它们连接的碳原子一起形成C_{3-14}亚环烷基或3至14元亚杂环基，其任选地被一个或多个R_{4s}取代；

R_{4s}独立地选自H、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、$-L_d-OR_d$、$-L_d-SR_d$和$-L_d-NR_dR'_d$；

L_d独立地选自化学键和C_{1-8}亚烷基；

R_d和R'_d独立地选自H、C_{1-8}烷基、C_{3-14}环烷基和3至14元杂环基。

2. 权利要求1的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，G_1和G_2独立地选自化学键、C_{1-9}直链亚烷基、C_{2-9}直链亚烯基和C_{2-9}直链亚炔基；

优选地，G_1选自C_{1-6}直链亚烷基、C_{2-6}直链亚烯基和C_{2-6}直链亚炔基，优选选自C_{1-6}直链亚烷基，优选选自C_{2-6}直链亚烷基；

优选地，G_2选自化学键、C_{1-6}直链亚烷基、C_{2-6}直链亚烯基和C_{2-6}直链亚炔基，优选选自化学键和C_{1-6}直链亚烷基，优选选自化学键和C_{1-4}直链亚烷基；

优选地，G_1和G_2的总长度为3、4、5、6、7、8或9个碳原子，优选总长度为4、5或6个碳原子，优选总长度为5或6个碳原子；优选总长度为5、6或7个碳原子，优选总长度为6或7个碳原子；

优选地，G_1和G_2任选地被1、2、3或4个R_{G1}取代。

3. 权利要求1或2的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{G1}独立地选自H和C_{1-10}烷基；优选选自H和C_{1-6}烷基。

4. 权利要求1-3中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，G_3选自C_{4-10}直链亚烷基、C_{4-10}直链亚烯基和C_{4-10}直链亚炔基；优选选自C_{4-9}直链亚烷基；优选选自C_{5-8}直链亚烷基；

优选地，G_3任选地被1、2、3或4个R_{G3}取代。

5. 权利要求1-4中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或

立体异构体，其中，L_a 独立地选自化学键和 C_{1-10} 亚烷基，优选选自化学键和 C_{1-6} 亚烷基；

优选地，R_a 和 R'_a 独立地选自 H、C_{1-10} 烷基、C_{3-10} 环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

6. 权利要求 1-5 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，G_4 选自 C_{1-4} 亚烷基、C_{2-4} 亚烯基和 C_{2-4} 亚炔基；优选选自 C_{2-4} 亚烷基；优选选自 C_{2-3} 亚烷基；

优选地，G_4 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{G4} 取代。

7. 权利要求 1-6 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{G4} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选选自 C_{1-4} 烷基；

优选地，连接在同一个碳原子上的两个 R_{G4} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 亚环烷基或 3 至 10 元亚杂环基，优选形成 C_{3-7} 亚环烷基或 3 至 7 元亚杂环基，其任选地被 1、2 或 3 个 R_{4g} 取代；

优选地，R_{4g} 独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_b 独立地选自化学键和 C_{1-4} 亚烷基；

优选地，R_b 和 R'_b 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基和 3 至 7 元杂环基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-C(O)NR-和-NRC(O)-；优选选自-C(O)O-、-OC(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选选自-C(O)O-和-OC(O)-；

优选地，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-，优选为-C(O)O-；

优选地，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-，另一为-OC(O)-或-SC(O)-，优选为-OC(O)-；

优选地，M_1 为-OC(O)-或-SC(O)-，优选为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-；

优选地，M_1 为-C(O)O-，M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-；

优选地，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NHC(O)-和-C(O)NH-；

优选地，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)S-和-C(O)NH-，优选选自-C(O)O-、-OC(O)-和-C(O)S-；

优选地，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，优选为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-；

优选地，M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-，优选为-C(O)O-或-OC(O)-；

优选地，M_1 选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-，优选选自-C(O)O-和-OC(O)-，优选为-C(O)O-，优选为-OC(O)-，M_2 为-OC(O)O-；

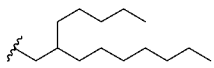
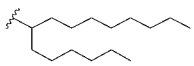
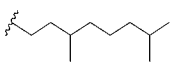
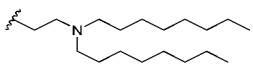
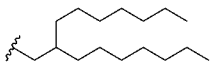
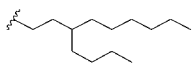
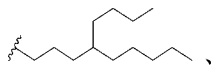
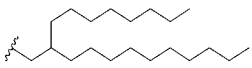
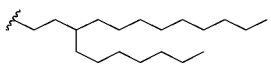
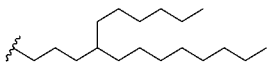
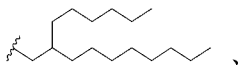
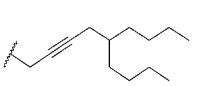
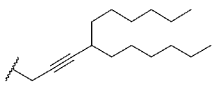
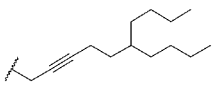
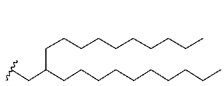
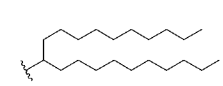
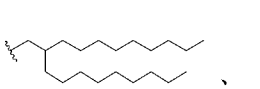
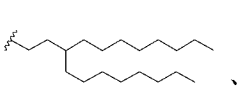
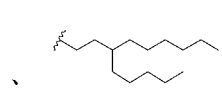
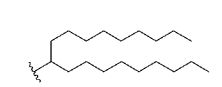
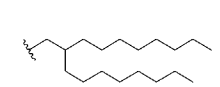
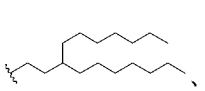
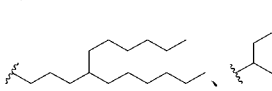
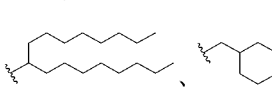
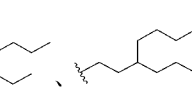
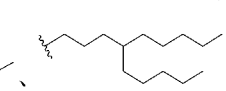
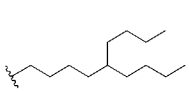
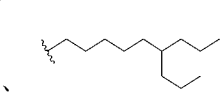
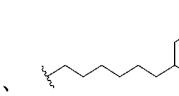
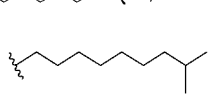
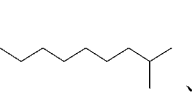
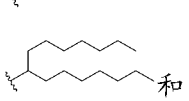
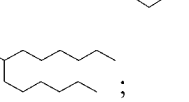
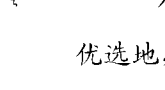
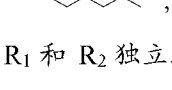
优选地，M_1 为-OC(O)O-，M_2 为-OC(O)-或-OC(O)-，优选为-OC(O)-；

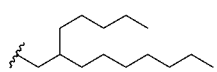
优选地，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-、-SC(O)-和-OC(O)O-，优选-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-；优选地，M_1 和 M_2 不同时为-OC(O)O-。

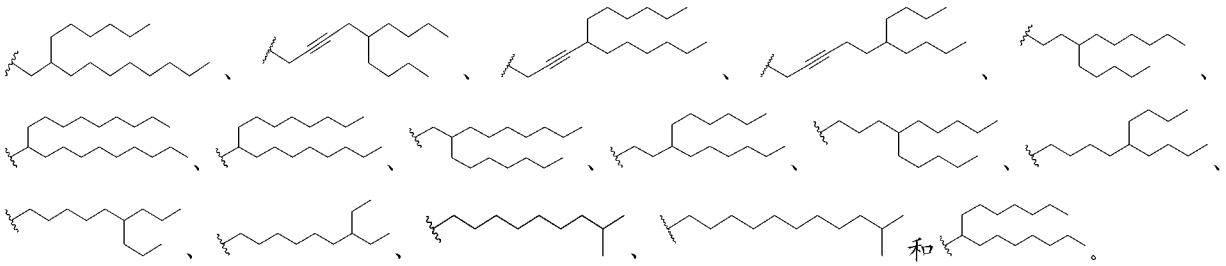
10. 权利要求 1-9 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基、C_{6-14} 烯基和 C_{6-14} 炔基；优选选自 C_{6-14} 烷基；优选选自 C_{7-12} 烷基；优选选自 C_{8-12} 烷基；

优选地，R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基、C_{7-12} 烯基和 C_{7-12} 炔基，优选 C_{8-12} 烷基、C_{8-12} 烯基和 C_{8-12} 炔基；

优选地，R_1 和 R_2 任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代，优选任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

优选地，R_1 和 R_2 独立地选自如下基团：$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_4-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-CH=CH-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_5-CH=CH-CH_2CH_3$、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、和；

优选地，R_1 和 R_2 独立地选自如下基团：$-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_4-CH=CH-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_5-CH=CH-CH_2CH_3$、、、、、、、、、、、



11. 权利要求 1-10 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基，优选选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

12. 权利要求 1-11 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R 和 R'各自独立地选自 H 和 C_{1-20} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选 R 为 H。

13. 权利要求 1-12 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；优选选自化学键和 C_{1-10} 亚烷基；优选选自化学键和 C_{1-6} 亚烷基；

优选地，R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基。

14. 权利要求 1-13 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_3 选自 CN、$-OR_g$ 和 $-NR_gR'_g$；优选选自 $-OR_g$ 和 $-NR_gR'_g$；优选为 $-OR_g$；优选为 OH;

优选地，R_3 选自 OH 和 $-N(CH_3)_2$;

优选地，R_g 和 R'_g 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基和 3 至 7 元杂环基；优选选自 H 和 C_{1-6} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-4} 烷基；优选选自 H 和 Me。

15. 权利要求 1-14 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基；优选选自 C_{1-3} 烷基；优选为甲基；

优选地，R_4 和 R_5 任选地被 1、2 或 3 个 R_{4s} 取代;

优选地，R_4、R_5 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-10} 亚环烷基或 3 至 10 元亚杂环基；优选形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3 至 6 元亚杂环基；优选形成 C_{3-6} 亚环烷基（例如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基）；优选形成 C_{3-5} 亚环烷基；优选形成亚环丙基或亚环戊基；优选形成亚环丙基;

优选地，R_4、R_5 与它们连接的碳原子形成的环任选地被 1、2 或 3 个 R_{4s} 取代。

16. 权利要求 1-15 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，R_{4s} 独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、$-L_d-OR_d$、$-L_d-SR_d$ 和 $-L_d-NR_dR'_d$；优选选自 H、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；优选选自 H、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基。

17. 权利要求 1-16 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_d 独立地选自化学键和 C_{1-6} 亚烷基；优选选自化学键和 C_{1-3} 亚烷基；

优选地，R_d和 R'$_d$独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基。

18. 权利要求 1-17 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，L_e独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；优选选自化学键和C_{1-4}亚烷基；

优选地，R_e和 R'$_e$独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基；优选选自 H 和C_{1-4}烷基。

19. 权利要求 1-18 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，Q 选自化学键、-OC(O)-和-SC(O)-；优选选自化学键和-SC(O)-；

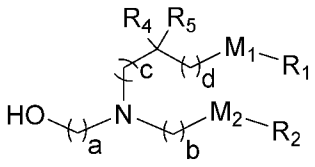
优选地，Q 为亚苯基或亚吡啶基时，任选地被 1、2 或 3 个 R*取代；

优选地，R*独立地选自 H、卤素、氰基、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

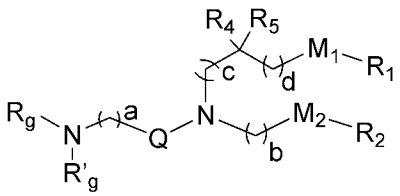
优选地，L_f独立地选自化学键和C_{1-6}亚烷基；优选选自化学键和C_{1-4}亚烷基；

优选地，R_f和 R'$_f$独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基和 3 至 10 元杂环基；优选选自 H 和C_{1-6}烷基；优选选自 H 和C_{1-4}烷基。

20. 权利要求 1-19 中任一项的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其为式(II)或式(III)的结构：



(II)或



(III)

其中，

a=1、2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

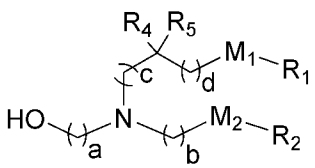
c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

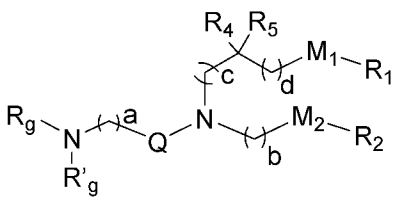
c+d=3、4、5、6、7、8 或 9;

其余各基团如权利要求 1-19 中任一项所定义。

21. 权利要求 20 的式(II)或式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(II)或



(III)

其中，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 0-6 个碳原子，优选间隔 0-4 个碳原子，优选间隔 0-2 个碳原子，优选间隔 0 个碳原子；

优选地，R_{1s}在R_1或R_2上的取代位点与M_1或M_2之间间隔 1-10 个碳原子，优选间隔 1-6 个碳

原子，优选间隔 1-4 个碳原子，优选间隔 1-2 个碳原子，优选间隔 2-10 个碳原子，优选间隔 2-6 个碳原子，优选间隔 2-4 个碳原子；

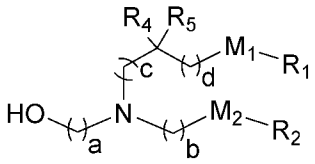
优选地，R_1 上无 R_{1s} 取代，且 R_{1s} 在 R_2 上的取代位点与 M_2 之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 1-10 个碳原子，优选间隔 1-6 个碳原子，优选间隔 1-4 个碳原子，优选间隔 1-2 个碳原子，优选间隔 2-10 个碳原子，优选间隔 2-6 个碳原子，优选间隔 2-4 个碳原子；

优选地，R_1 上有 R_{1s} 取代，且 R_2 上无 R_{1s} 取代；

优选地，R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子不形成环；

优选地，d 不为 0。

22. 权利要求 20 或 21 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(II)

其中，

a=2、3、4、5 或 6；

b=4、5、6、7、8、9 或 10；

c=1、2、3、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；优选 c+d=4、5 或 6；

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选地，M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-；或者 M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，另一为-OC(O)-或-SC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

23. 权利要求 22 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5、6 或 7；

c=2、3、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；

c+d=5 或 6；

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-和-OC(O)-；优选地，M_1 和 M_2 为-C(O)O-；或者 M_1 和 M_2 之一为

-C(O)O-，另一为-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基；优选形成 C_{3-5} 亚环烷基。

24. 权利要求 23 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5 或 7；

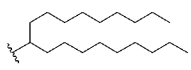
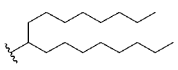
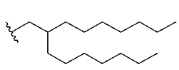
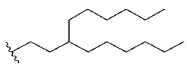
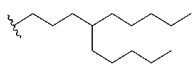
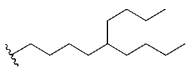
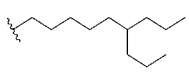
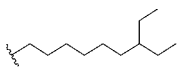
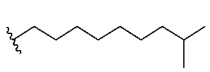
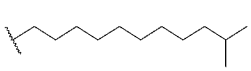
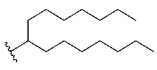
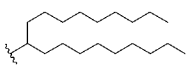
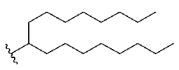
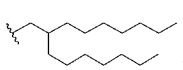
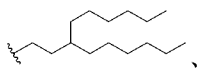
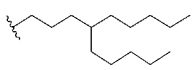
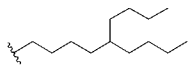
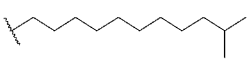
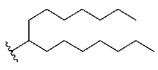
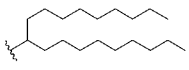
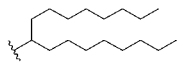
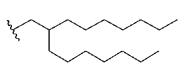
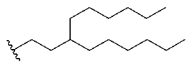
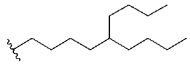
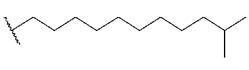
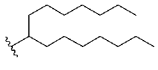
c=2、3、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0、1、2 或 4；

c+d=5 或 6；优选 c+d=6；

M_1 和 M_2 为-C(O)O-；

或者 M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一为-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、、、、、、、、、、和；优选选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、、、、、、、和；优选选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、、、、、、和；

R_4 和 R_5 为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基；优选形成亚环丙基或亚环戊基；优选形成亚环丙基；

优选地，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基。

25. 权利要求 23 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=5；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=6；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 和 M_2 为-C(O)O-；

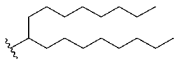
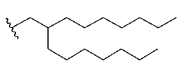
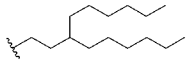
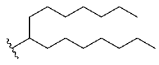
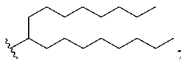
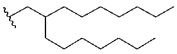
R_1 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{8-9} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

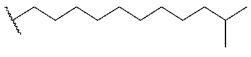
R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 C_{6-8} 烷基；优选选自 C_{7-8} 烷基；

R_2 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{10-11} 直链烷基，优选 C_{11} 直链烷基，其任选地被 1 个 C_{1-3} 烷基取代，优选任选地被 1 个甲基取代；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；

优选地，R_1 选自 、、和；优选选自和；

优选地，R_2 选自-$(CH_2)_9CH_3$、-$(CH_2)_{10}CH_3$ 和。

26. 权利要求 23 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2；

b=7；

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、3 或 4；优选 c=2；

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=2、3 或 4；优选 d=4；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 和 M_2 为-C(O)O-；

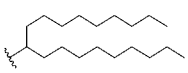
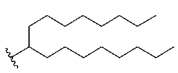
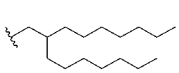
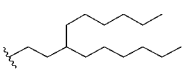
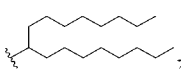
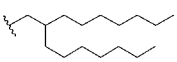
R_1 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 C_{6-9} 烷基；优选选自 C_{7-8} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；

优选地，R_2 选自 、、和，优选选自和。

27. 权利要求 23 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=7;

c=3 或 4；优选 c=4;

d=2;

M_1 和 M_2 为-C(O)O-;

R_1 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{8-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基;

R_2 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基。

28. 权利要求 23 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4;

b=6 或 7；优选 b=7;

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0 或 1;

c+d=5 或 6；优选为 6;

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-;

R_1 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基;

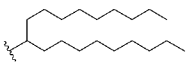
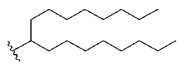
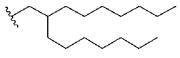
R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基;

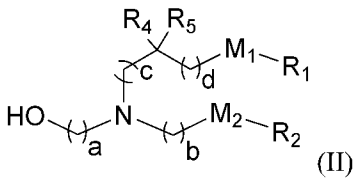
R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基;

优选地，a=4 时，R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子不形成环；优选 R_{1s} 独立地选自 C_{8-9} 烷基;

优选地，R_2 选自 、和。

29. 权利要求 20 或 21 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(II)

其中，

a=2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；优选 c+d=4、5、6 或 7；

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NHC(O)-和-C(O)NH-，优选选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-；优选地，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-或-C(O)S-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-、-OC(O)-和-SC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-和-SC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基、C_{6-14} 烯基和 C_{6-14} 炔基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基；

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

30. 权利要求 29 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5、6 或 7；

c=2、3、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；

c+d=5、6 或 7；

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)S-和-C(O)NH-，优选选自-C(O)O-、-OC(O)-和-C(O)S-；优选地，M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基、C_{7-12} 烯基和 C_{7-12} 炔基，优选 C_{8-12} 烷基、C_{8-12} 烯基和 C_{8-12} 炔基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基；优选形成 C_{3-5} 亚环烷基。

31. 权利要求 30 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6、7 或 8；优选 b=5 或 7；

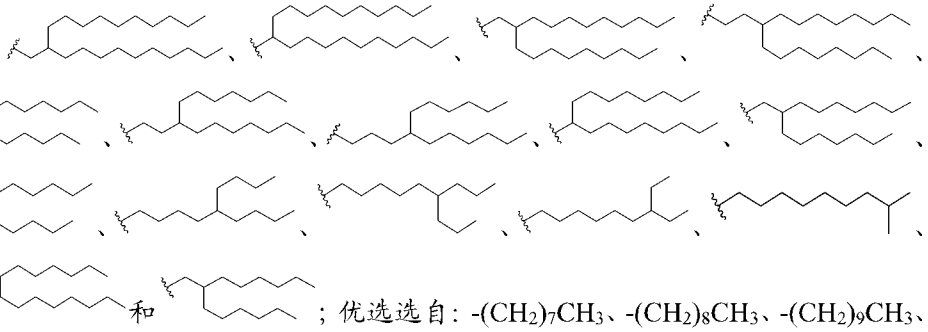
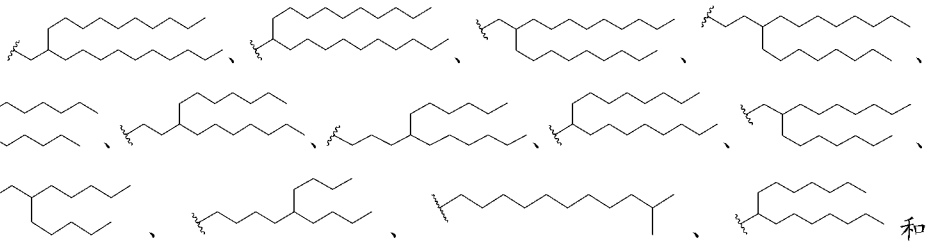
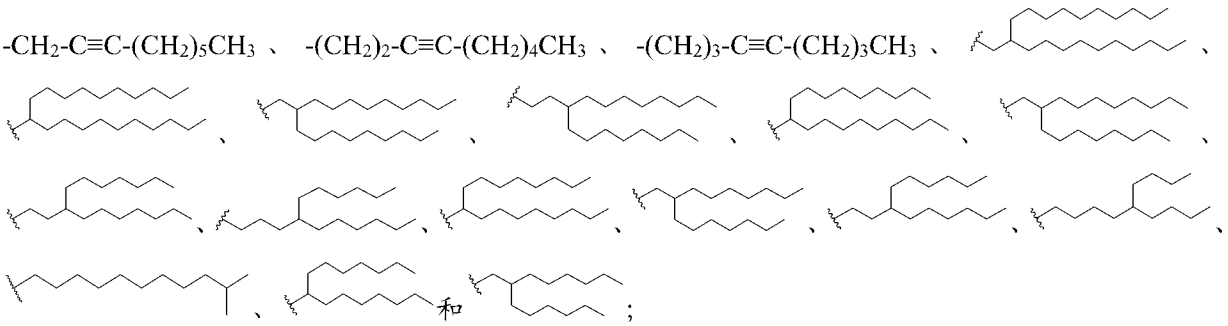
c=2、3、4、5 或 6；

d=0、1、2、3 或 4；

c+d=5、6 或 7；优选 c+d=6；

M_1 和 M_2 之一为-C(O)O-，另一选自-C(O)O-、-C(O)S-、-C(O)NH-和-OC(O)-，优选选自-C(O)O-、-C(O)S-和-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_6CH_3$、$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、

$-(CH_2)_{11}CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、；优选选自：$-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$、$-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$、$-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$、；优选选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、$-(CH_2)_{11}CH_3$、$-CH_2-CH=CH-(CH_2)_5CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_5CH_3$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_4CH_3$ 、 $-(CH_2)_3-C\equiv C-(CH_2)_3CH_3$ 、；

R_4 和 R_5 为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基或亚环己基；优选形成亚环丙基或亚环戊基；优选形成亚环丙基；

优选地，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基。

32. 权利要求 29 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2;

b=5;

c=5 或 6；优选 c=6;

d=0 或 1；优选 d=0;

c+d=5 或 6；优选为 6;

M_1 为-C(O)O-，M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-；优选 M_1 和 M_2 为-C(O)O-;

R_1 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{8-9} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

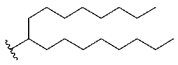
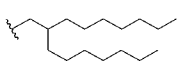
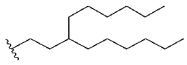
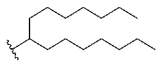
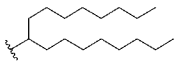
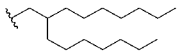
R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基；优选选自 C_{6-8} 烷基；优选选自 C_{7-8} 烷

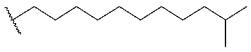
基；

R_2选自C_{7-11}直链烷基，优选C_{10-11}直链烷基，优选C_{11}直链烷基，其任选地被1个C_{1-3}烷基取代，优选任选地被1个甲基取代；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基；

优选地，R_1选自、、和，优选选自和；

优选地，R_2选自$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$和。

33. 权利要求29的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3或4；优选a=2；

b=5、6或7；优选b=7；

c=2、3、4、5或6；优选c=2、3或4；优选c=2；

d=0、1、2、3或4；优选d=2、3或4；优选d=4；

c+d=5或6；优选为6；

M_1和M_2为-C(O)O-；

R_1和R_2独立地选自C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{9-11}烷基，优选C_{9-10}烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；且R_1和R_2中只有一个具有取代基；

R_{1s}独立地选自H和C_{1-10}烷基；优选选自C_{6-10}烷基；优选选自C_{7-9}烷基；

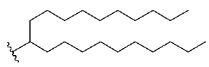
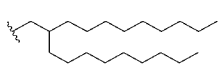
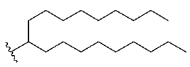
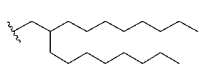
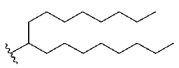
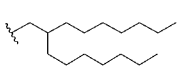
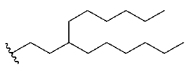
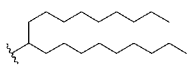
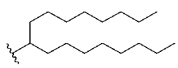
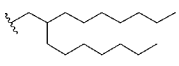
R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基；优选不形成环；

优选地，

R_1选自C_{8-12}直链烷基，优选C_{9-11}直链烷基，优选C_{9-10}直链烷基；

R_2选自C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{9-11}烷基，优选C_{9-10}烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；当R_2为C_{10}直链烷基时，R_{1s}选自C_{9-10}烷基，优选C_9烷基；

优选地，R_2选自、、、、、和，优选选自、和。

34. 权利要求29的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3或4；

b=6；

c=4、5 或 6；优选 c=5 或 6；优选 c=5；

d=1 或 2；优选 d=1；

c+d=6、7 或 8；优选为 6 或 7；优选为 6；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

R_1 选自 C_{7-12} 直链烷基，优选 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-11} 直链烷基；

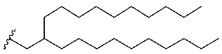
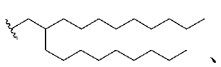
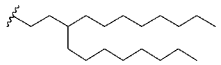
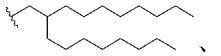
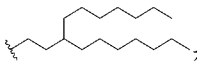
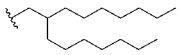
R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-12} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-11} 烷基，优选 C_{7-10} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选形成亚环丙基；

条件是，当 c=4 时，a=2 或 3；

优选地，R_2 选自、、、、和；

优选地，

a=2 或 4；b=6；c=5 或 6，优选 c=5；d=1；

R_1 选自 C_{8-9} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{9-10} 烷基，优选 C_{10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-8} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

优选地，

a=2、3 或 4，优选 a=2 或 4；b=6；c=5；d=2；

R_1 选自 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{9-11} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 C_{7-9} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基。

35. 权利要求 29 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4；

b=7；

c=5 或 6；优选 c=5；

d=0 或 1；优选 d=1；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

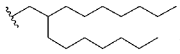
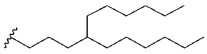
R_1 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，其任选地被 1 个 C_{1-9} 烷基（优选 C_{6-9} 烷基，更优选 C_{6-7} 烷基）取代；

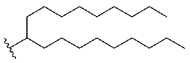
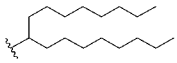
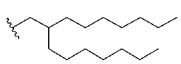
R_2选自C_{7-12}烷基，优选C_{8-12}烷基，优选C_{9-10}烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自C_{7-9}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基；

优选地，R_1选自$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、和；

R_2选自、和；

优选地，a=4时，

R_1选自C_{9-10}直链烷基；

R_2选自C_{9-10}烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；

R_{1s}选自C_{8-9}烷基；

R_4和R_5以及他们连接碳原子不形成环；

优选地，a=2时，

R_1为C_{10}直链烷基；

优选R_{1s}选自C_{8-9}烷基，优选C_9烷基。

36. 权利要求29的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3或4；优选a=2或4；

b=7；

c=4；

d=2；

M_1为-OC(O)-；M_2为-C(O)O-；

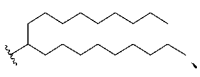
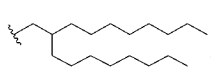
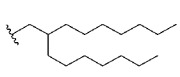
R_1选自C_{8-11}直链烷基，优选C_{9-10}直链烷基；

R_2选自C_{8-11}烷基，优选C_{9-10}烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自C_{7-9}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基；优选不形成环；

优选地，R_2选自、和。

37. 权利要求29的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3或4；优选a=2；

b=8；

c=5；

d=1；

M_1为-OC(O)-；M_2为-C(O)O-；

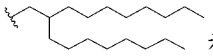
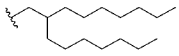
R_1选自C_{8-12}直链烷基，优选C_{9-11}直链烷基，优选C_{10-11}直链烷基；

R_2选自C_{8-11}烷基，优选C_{9-10}烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自C_{7-9}烷基，优选C_{7-8}烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者R_4和R_5以及他们连接碳原子一起形成C_{3-4}亚环烷基；优选形成亚环丙基；优选不形成环；

优选地，R_2选自和。

38. 权利要求 29 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2;

b=6、7或8，优选b=7;

c=5;

d=1;

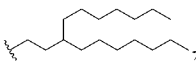
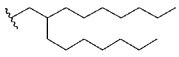
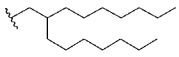
M_1为-OC(O)-；M_2为-C(O)O-;

R_1选自C_{8-11}直链烷基，优选C_{9-10}直链烷基，优选C_9直链烷基；

R_2选自C_{8-11}烷基，优选C_{9-10}烷基，优选C_9烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自C_7烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

优选地，R_2选自和，优选为。

39. 权利要求 29 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2或3，优选a=2;

b=7;

c=3;

d=3;

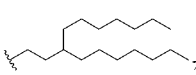
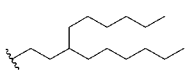
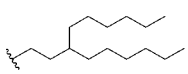
M_1为-OC(O)-；M_2为-C(O)O-;

R_1选自C_{8-11}直链烷基，优选C_{9-10}直链烷基，优选C_9直链烷基；

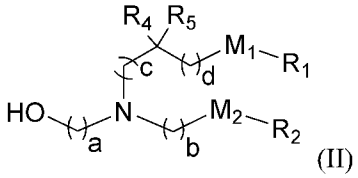
R_2选自C_{8-11}烷基，优选C_{9-10}烷基，优选C_9烷基，其任选地被1个R_{1s}取代；

R_{1s}独立地选自C_{6-7}烷基，优选为C_7烷基；

R_4和R_5独立地选自C_{1-3}烷基，优选为甲基；

优选地，R_2选自和，优选为。

40. 权利要求 20 或 21 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(II)

其中，

a=2、3、4、5 或 6;

b=4、5、6、7、8、9 或 10;

c=1、2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=3、4、5、6、7、8 或 9；优选 c+d=4、5 或 6;

M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一选自-C(O)O-、-OC(O)-、-SC(O)-和-C(O)S-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基;

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

41. 权利要求 40 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4;

b=4、5、6 或 7；优选 b=5 或 6；优选 b=6;

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0、1、2 或 4;

c+d=5 或 6；优选 c+d=6;

M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一为-C(O)O-或-OC(O)-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{9-11} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{4-10} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基，优选形成 C_{3-4} 亚环烷基。

42. 权利要求 40 或 41 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4;

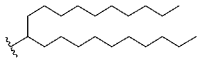
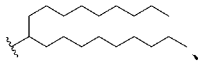
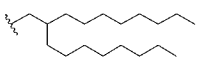
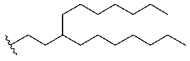
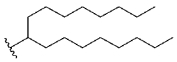
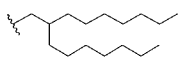
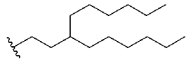
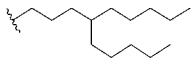
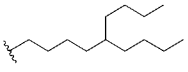
b=4、5、6 或 7；优选 b=5 或 6；优选 b=6;

c=2、3、4、5 或 6；优选 c=2、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4；优选 d=0、1、2 或 4;

c+d=5 或 6；优选 c+d=6;

M_1 和 M_2 之一为-OC(O)O-，另一为-C(O)O-或-OC(O)-；

R_1 和 R_2 独立地选自：$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、$-(CH_2)_{10}CH_3$、、、、、、、、和；

R_4 和 R_5 为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基；

优选地，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基；

优选地，M_1 为-C(O)O-或-OC(O)-，优选为-C(O)O-，M_2 为-OC(O)O-；

优选地，M_1 为-OC(O)O-，M_2 为-OC(O)-。

43. 权利要求 40 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=5 或 6；优选 b=6；

c=4、5 或 6；优选 c=4 或 6；优选 c=6；

d=0、1 或 2；优选 d=0 或 2；

c+d=6；

M_1 为-C(O)O-，M_2 为-OC(O)O-；

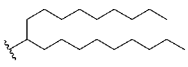
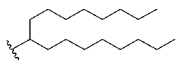
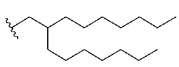
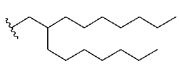
R_1 选自 C_{8-11} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 选自 C_{7-9} 烷基，优选为 C_7 烷基；

R_2 选自 C_{8-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基；优选不形成环；

优选地，R_1 选自、和，优选为。

44. 权利要求 40 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=6；

c=4、5 或 6；优选 c=5 或 6；优选 c=6；

d=0、1 或 2；优选 d=0 或 1；

c+d=6；

M_1 为-C(O)O-，M_2 为-OC(O)O-；

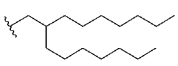
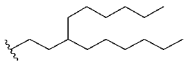
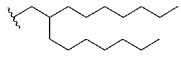
R_1 选自 C_{8-10} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{8-10} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s}选自 C_{6-7}烷基，优选为 C_7烷基；

R_4和 R_5独立地选自 C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者 R_4和 R_5以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4}亚环烷基；优选不形成环；

优选地，R_2选自  和 ，优选为 。

45. 权利要求 40 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2；

b=5 或 6；优选 b=6；

c=5；

d=1；

M_1为-OC(O)-，M_2为-OC(O)O-；

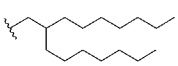
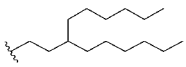
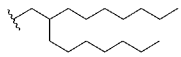
R_1选自 C_{8-10}烷基，优选 C_{9-10}烷基，优选 C_9烷基，其任选地被 1 个 R_{1s}取代；

R_{1s}选自 C_{6-8}烷基，优选 C_{6-7}烷基；

R_2选自 C_{8-12}直链烷基，优选 C_{10-11}直链烷基；

R_4和 R_5独立地选自 C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者 R_4和 R_5以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4}亚环烷基；优选不形成环；

优选地，R_1选自  和 ，优选为 。

46. 权利要求 40 的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

a=2、3 或 4；优选 a=2；

b=5、6、7 或 8；优选 b=6 或 7；优选 b=7；

c=4、5 或 6；优选 c=4；

d=0、1 或 2；优选 d=1；

c+d=5 或 6；优选 c+d=5；

M_1为-OC(O)O-，M_2为-OC(O)-；

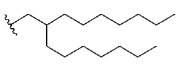
R_1选自 C_{8-12}烷基，优选选自 C_{8-10}烷基，其任选地被 1 个 R_{1s}取代；

R_{1s}选自 C_{6-10}烷基，优选选自 C_{6-8}烷基；

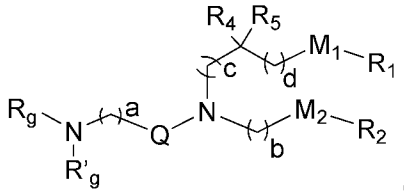
R_2选自 C_{8-12}直链烷基，优选 C_{8-10}直链烷基；

R_4和 R_5独立地选自 C_{1-3}烷基，优选为甲基；

或者 R_4和 R_5以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4}亚环烷基；优选不形成环；

优选地，R_1为 。

47. 权利要求 20 或 21 的式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，



(III)

其中，

Q 为-SC(O)-或-OC(O)-;

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

a=2、3、4、5 或 6，优选 a=2、3 或 4;

b=4、5、6、7、8 或 9；优选 b=5、6 或 7;

c=2、3、4、5 或 6;

d=0、1、2、3 或 4;

c+d=5 或 6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-C(O)S-、-OC(O)-、-SC(O)-和-OC(O)O-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{6-14} 烷基，其任选地被 1、2、3 或 4 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H、C_{1-14} 烷基、$-L_c-OR_c$ 和 $-L_c-NR_cR'_c$；优选选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

L_c 独立地选自化学键和 C_{1-14} 亚烷基;

R_c 和 R'_c 独立地选自 H 和 C_{1-14} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基或 3-6 元亚杂环基。

48. 权利要求 47 的式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

Q 为-SC(O)-或-OC(O)-;

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

a=3 或 4;

b=6 或 7;

c=2、3、4 或 5；优选 2 或 5;

d=1、2、3 或 4；优选 1 或 4;

c+d=5 或 6;

M_1 和 M_2 独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-；优选地，M_1 和 M_2 不同时为-OC(O)O-;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-10} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代;

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；优选选自 H 和 C_{1-9} 烷基;

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基;

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基。

49. 权利要求 47 或 48 的式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

Q 为-SC(O)-;

R_g和 R'$_g$为甲基;

a=3 或 4;

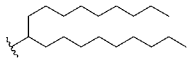
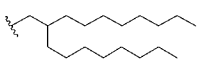
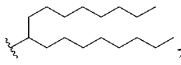
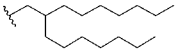
b=6 或 7;

c=2、4 或 5; 优选 2 或 5;

d=1、2 或 4; 优选 1 或 4;

c+d=6;

M_1和 M_2独立地选自-C(O)O-、-OC(O)-和-OC(O)O-; 优选地, M_1和 M_2不同时为-OC(O)O-;

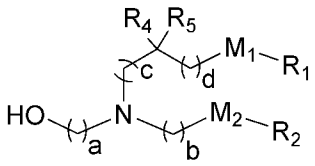
R_1和 R_2独立地选自: $-(CH_2)_7CH_3$、$-(CH_2)_8CH_3$、$-(CH_2)_9CH_3$、、、和;

R_4和 R_5为甲基;

或者 R_4和 R_5以及他们连接碳原子一起形成亚环丙基, 优选不形成环;

优选地, R_1和 R_2中只有一个具有取代基; 优选地, R_1不具有取代基, R_2具有取代基。

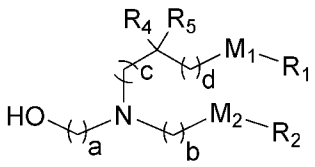
50. 权利要求 20 或 21 的式(II)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体,


(II)

其中, M_1和 M_2独立地选自-C(O)O-和-C(O)S-, 优选为-C(O)O-;

其余各基团如权利要求 21-27 和 29-33 中任一项所定义。

51. 权利要求 20 或 21 的式(II)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体,


(II)

其中, M_1和 M_2之一为-C(O)O-或-C(O)S-, 优选为-C(O)O-, 另一为-OC(O)-或-SC(O)-, 优选为-OC(O)-;

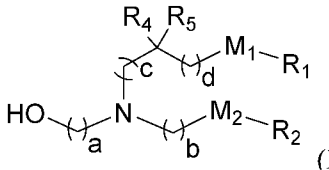
其余各基团如权利要求 21-24、29-31 和 34-39 中任一项所定义;

优选地, R_{1s}独立地选自 H 和 C_{1-6}烷基, 优选选自 H 和 C_{1-4}烷基;

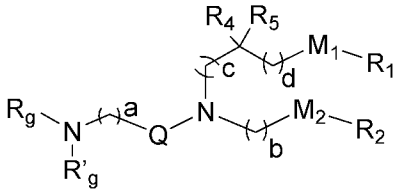
优选地, R_{1s}独立地选自 C_{1-8}烷基, 优选选自 C_{4-8}烷基, 优选选自 C_{6-8}烷基, 优选选自 C_{7-8}烷基, 优选 C_8烷基;

优选地, M_1为-OC(O)-或-SC(O)-, 优选为-OC(O)-; M_2为-C(O)O-或-C(O)S-, 优选为-C(O)O-。

52. 式(II)或式(III)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体:



(II)或



(III)

其中，

Q 选自化学键、-SC(O)-和-OC(O)-；

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

a=2、3、4、5 或 6；

b=6 或 7；

c=5 或 6；

d=0 或 1；

c+d=5 或 6；

M_1 为-OC(O)-或-SC(O)-；M_2 为-C(O)O-或-C(O)S-；

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

R_{1s} 独立地选自 H 和 C_{1-10} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-6} 亚环烷基；

优选地，R_1 和 R_2 中只有一个具有取代基；优选地，R_1 不具有取代基，R_2 具有取代基。

53. 权利要求 52 的式(II)或式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，

Q 为-SC(O)-或-OC(O)-，优选为-SC(O)-；

R_g 和 R'_g 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

a=2、3 或 4；优选 a=2 或 4；更优选 a=4；

b=6 或 7；优选 b=7；

c=5 或 6；优选 c=5；

d=0 或 1；优选 d=1；

c+d=5 或 6；优选为 6；

M_1 为-OC(O)-；M_2 为-C(O)O-；

R_1 选自 C_{7-11} 直链烷基，优选 C_{9-10} 直链烷基，优选 C_9 直链烷基；

R_2 选自 C_{7-12} 烷基，优选 C_{8-12} 烷基，优选 C_{9-10} 烷基，优选 C_9 烷基，其任选地被 1 个 R_{1s} 取代；

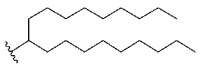
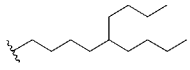
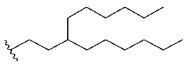
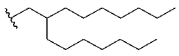
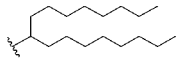
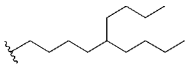
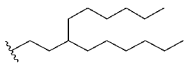
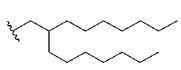
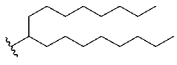
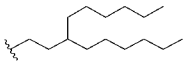
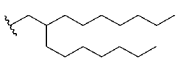
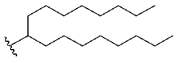
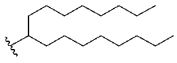
R_{1s} 独立地选自 C_{1-9} 烷基，优选选自 C_{1-8} 烷基，优选选自 C_{4-9} 烷基，优选选自 C_{4-8} 烷基；

R_4 和 R_5 独立地选自 C_{1-3} 烷基，优选为甲基；

或者 R_4 和 R_5 以及他们连接碳原子一起形成 C_{3-4} 亚环烷基，优选形成亚环丙基；

优选地，R_{1s} 在 R_1 或 R_2 上的取代位点与 M_1 或 M_2 之间间隔 0-10 个碳原子，优选间隔 0-6 个碳原子，优选间隔 0-4 个碳原子，优选间隔 0-2 个碳原子，优选间隔 0 个碳原子；

优选地，R_1上无R_{1s}取代，且R_{1s}在R_2上的取代位点与M_2之间间隔0-10个碳原子，优选间隔1-10个碳原子，优选间隔1-6个碳原子，优选间隔1-4个碳原子，优选间隔1-2个碳原子，优选间隔2-10个碳原子，优选间隔2-6个碳原子，优选间隔2-4个碳原子；

优选地，R_2选自、、、和，优选选自、、和，优选选自、和，优选；

优选地，R_4和R_5以及他们连接碳原子不形成环。

54. 权利要求1的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，其中，所述化合物选自表(I)化合物。

55. 药物组合物，其包含权利要求1-54中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，以及药物上可接受的辅料。

56. 纳米颗粒组合物，所述纳米颗粒组合物包含脂质组分，以及任选地包含荷载；其中，所述脂质组分含有权利要求1-54中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，所述荷载选自治疗剂、预防剂或诊断剂中的一种或多种。

57. 权利要求1-54中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，或权利要求55的药物组合物，或权利要求56的纳米颗粒组合物在制备用于治疗、诊断或预防疾病的药物中的用途；优选地，所述用于治疗、诊断或预防疾病的药物为治疗性或预防性mRNA疫苗。

58. 权利要求1-54中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，或权利要求55的药物组合物，或权利要求56的纳米颗粒组合物在制备递送荷载的药物中的用途，所述荷载选自治疗剂、预防剂或诊断剂中的一种或多种。

59. 一种在受试者中治疗、诊断或预防疾病的方法，包括向所述受试者施用权利要求55的药物组合物，或权利要求56的纳米颗粒组合物。

60. 权利要求1-54中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，或权利要求55的药物组合物，或权利要求56的纳米颗粒组合物，其用于治疗、诊断或预防疾病。

61. 一种向受试者体内中递送荷载的方法，包括向所述受试者施用权利要求55的药物组合物或权利要求56的纳米颗粒组合物；

其中，所述荷载选自治疗剂、预防剂或诊断剂中的一种或多种。

62. 权利要求1-54中任一项的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体或立体异构体，或权利要求55的药物组合物，或权利要求56的纳米颗粒组合物，其用于递送荷载；

其中，所述荷载选自治疗剂、预防剂或诊断剂中的一种或多种。

63. 权利要求56的纳米颗粒组合物，或权利要求58或62的用途，或权利要求61的方法，其

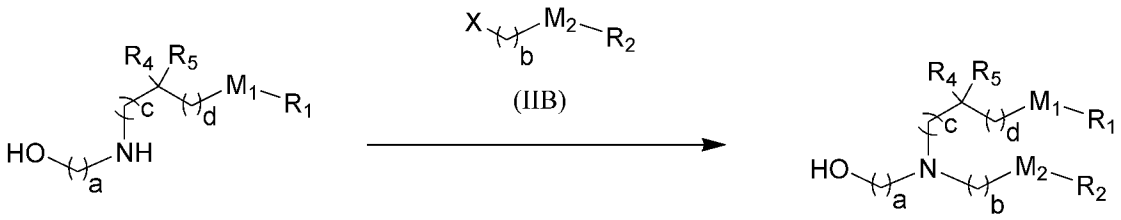
中，所述治疗剂、预防剂或诊断剂为核酸；

优选地，所述核酸选自 ASO、RNA 或 DNA 中的一种或多种；

优选地，所述 RNA 选自小干扰 RNA(siRNA)、短发夹 RNA(shRNA)、反义 RNA(aRNA)、信使 RNA(mRNA)、长非编码 RNA(lncRNA)、微 RNA(miRNA)、小激活 RNA(saRNA)、多聚编码核酸(MCNA)、聚合编码核酸(PCNA)、引导 RNA(gRNA)、CRISPRRNA(crRNA)或核酶中的一种或多种，优选为 mRNA，更优选为修饰的 mRNA。

64. 一种式(II)化合物的制备方法，该方法包括：

将式(IIA)化合物与式(IIB)化合物反应，得到式(II)化合物；

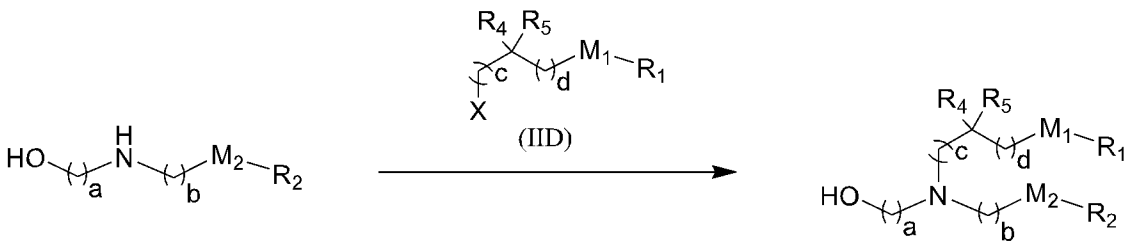


(IIA) (IIB) (II)

其中，X 为卤素，其余变量如权利要求 20-46 中任一项所定义。

65. 一种式(II)化合物的制备方法，该方法包括：

将式(IIC)化合物与式(IID)化合物反应，得到式(II)化合物；



(IIC) (IID) (II)

其中，X 为卤素，其余变量如权利要求 20-46 中任一项所定义。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/087231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C229/16(2006.01)i; C07C219/06(2006.01)i; C07C219/08(2006.01)i; A61K47/18(2017.01)i; A61K9/127(2006.01)i; C12N15/11(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07C,A61K,C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, ENXTXC, DWPI, VEN, STN(CAPLUS, REG), CNKI: 剂泰, 脂质, 核酸, 递送, 含氮, 羟基, JITAI, lipid, nucleic acid, transport, nitrogen, hydroxyl, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 108368028 A (ACUITAS THERAPEUTICS INC.) 03 August 2018 (2018-08-03) claims 1-40, table 1, and description, paragraphs 0187-0188, embodiment 3, and figure 3	1-46, 50-63
Y	CN 108368028 A (ACUITAS THERAPEUTICS INC.) 03 August 2018 (2018-08-03) claims 1-40, table 1, and description, paragraphs 0187-0188, embodiment 3, and figure 3	64-65
X	CN 106795096 A (ACUITAS THERAPEUTICS INC.) 31 May 2017 (2017-05-31) claims 1-53, and description, paragraphs 0002 and 0206-028	1-21, 47-49, 52-63
Y	CN 106795096 A (ACUITAS THERAPEUTICS INC.) 31 May 2017 (2017-05-31) claims 1-53, and description, paragraphs 0002 and 0206-028	64-65
A	CN 105873902 A (ARCTURUS THERAPEUTICS, INC.) 17 August 2016 (2016-08-17) entire document	1-65
A	US 2019314524 A1 (ACUITAS THERAPEUTICS INC.) 17 October 2019 (2019-10-17) entire document	1-65
A	CN 115850104 A (BEIJING JITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 28 March 2023 (2023-03-28) entire document	1-65

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 July 2024	**31 July 2024**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 115887674 A (BEIJING JITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 04 April 2023 (2023-04-04) entire document	1-65
A	US 2015239926 A1 (ARCTURUS THERAPEUTICS, INC.) 27 August 2015 (2015-08-27) entire document	1-65

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2024/087231

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **59-63**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 59-63 relate to a treatment method implemented on a human body/animal, which belongs to subject matter for which no search is required by the International Searching Authority (PCT Rule 39.1(iv)). However, it is expected that the applicant would possibly amend the subject matter of claims 59-63 to be a pharmaceutical use; thus, the international search report is provided on this basis.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/087231

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 108368028 A	03 August 2018	IL 286515 A	31 October 2021
		IL 286515 B1	01 October 2023
		IL 286515 B2	01 February 2024
		US 2020121809 A1	23 April 2020
		US 11712481 B2	01 August 2023
		US 2019314524 A1	17 October 2019
		US 11040112 B2	22 June 2021
		US 2024075163 A1	07 March 2024
		DK 3368507 T3	27 February 2023
		HRP 20230209 T1	14 April 2023
		PL 3368507 T3	27 March 2023
		US 2017119904 A1	04 May 2017
		US 10166298 B2	01 January 2019
		IL 258501 A	31 May 2018
		IL 258501 B	31 October 2021
		IL 307179 A	01 November 2023
		CA 3201644 A1	04 May 2017
		ES 2938557 T3	12 April 2023
		JP 2024081666 A	18 June 2024
		JP 2018533573 A	15 November 2018
		JP 7030690 B2	07 March 2022
		CA 3003055 A1	04 May 2017
		CA 3003055 C	01 August 2023
		WO 2017075531 A1	04 May 2017
		AU 2023274244 A1	21 December 2023
		US 2022072155 A1	10 March 2022
		US 11648324 B2	16 May 2023
		HUE 061564 T2	28 July 2023
		EP 4212510 A1	19 July 2023
		AU 2016343803 A1	26 April 2018
		AU 2016343803 A8	07 June 2018
		AU 2016343803 B2	29 April 2021
		PT 3368507 T	07 February 2023
		FI 3368507 T3	21 March 2023
		JP 2022081512 A	31 May 2022
		JP 7453269 B2	19 March 2024
		RS 63986 B1	31 March 2023
		LT 3368507 T	10 March 2023
		SI 3368507 T1	28 April 2023
		AU 2021206881 A1	19 August 2021
		AU 2021206881 B2	07 September 2023
		EP 3368507 A1	05 September 2018
		EP 3368507 B1	07 December 2022
CN 106795096 A	31 May 2017	AU 2022200794 A1	24 February 2022
		AU 2022200794 B2	08 February 2024
		IL 260772 B	29 October 2020
		HRP 20221536 T1	17 February 2023
		JP 2022008909 A	14 January 2022
		JP 7221353 B2	13 February 2023
		CA 2953341 A1	30 December 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/087231

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		CA	2953341	C	24 January 2023
		US	2021107861	A1	15 April 2021
		US	11634379	B2	25 April 2023
		IL	289934	A	01 March 2022
		IL	289934	B	01 December 2022
		IL	289934	B2	01 April 2023
		WO	2015199952	A1	30 December 2015
		IL	277448	A	30 November 2020
		IL	277448	B	01 February 2022
		JP	2023055841	A	18 April 2023
		PT	3766916	T	28 November 2022
		IL	249718	A0	28 February 2017
		PL	3766916	T3	27 February 2023
		IL	298516	A	01 January 2023
		JP	2019218403	A	26 December 2019
		JP	6957573	B2	02 November 2021
		EP	3160938	A1	03 May 2017
		EP	3160938	B1	16 September 2020
		EP	4148083	A1	15 March 2023
		JP	2017522376	A	10 August 2017
		JP	6594421	B2	23 October 2019
		US	2017157268	A1	08 June 2017
		US	9737619	B2	22 August 2017
		EP	3766916	A1	20 January 2021
		EP	3766916	B1	28 September 2022
		AU	2015280499	A1	09 February 2017
		AU	2015280499	B2	19 March 2020
		ES	2931832	T3	03 January 2023
		ES	2834556	T3	17 June 2021
		AU	2024202770	A1	16 May 2024
		CA	3179824	A1	30 December 2015
		HUE	060907	T2	28 April 2023
		US	2019270697	A1	05 September 2019
		US	10723692	B2	28 July 2020
		LT	3766916	T	10 January 2023
		RS	63848	B1	31 January 2023
		US	2017283367	A1	05 October 2017
		US	10106490	B2	23 October 2018
		US	2015376115	A1	31 December 2015
		US	9738593	B2	22 August 2017
		AU	2020204111	A1	09 July 2020
		AU	2020204111	B2	11 November 2021
		SI	3766916	T1	31 January 2023
CN 105873902 A	17 August 2016	US	2018208555	A1	26 July 2018
		US	2020140380	A9	07 May 2020
		US	10781169	B2	22 September 2020
		US	2018170865	A1	21 June 2018
		US	10399937	B2	03 September 2019
		US	2017114010	A1	27 April 2017
		US	10556861	B2	11 February 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/087231

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2018072664 A1	15 March 2018
		US 9951002 B2	24 April 2018
		US 2015239834 A1	27 August 2015
		US 9567296 B2	14 February 2017
		WO 2015074085 A1	21 May 2015
		US 2017144967 A1	25 May 2017
		US 9850202 B2	26 December 2017
		KR 20160098273 A	18 August 2016
		KR 102095085 B1	31 March 2020
		AU 2014348212 A1	09 June 2016
		AU 2014348212 B2	30 August 2018
		AU 2014348212 C1	29 November 2018
		US 2015141678 A1	21 May 2015
		US 9593077 B2	14 March 2017
		US 2017267631 A1	21 September 2017
		US 9896413 B2	20 February 2018
		US 2021002217 A1	07 January 2021
		USRE 49233 E	04 October 2022
		US 2017101370 A1	13 April 2017
		US 9670152 B2	06 June 2017
		IL 245638 A0	30 June 2016
		IL 245638 B	30 September 2020
		EP 3071547 A1	28 September 2016
		EP 3071547 B1	10 July 2024
		JP 2016538343 A	08 December 2016
		JP 6486955 B2	20 March 2019
		NZ 720174 A	30 November 2018
		CA 2930602 A1	21 May 2015
		CA 2930602 C	28 May 2019
US 2019314524 A1	17 October 2019	IL 286515 A	31 October 2021
		IL 286515 B1	01 October 2023
		IL 286515 B2	01 February 2024
		US 2020121809 A1	23 April 2020
		US 11712481 B2	01 August 2023
		US 11040112 B2	22 June 2021
		US 2024075163 A1	07 March 2024
		DK 3368507 T3	27 February 2023
		HRP 20230209 T1	14 April 2023
		PL 3368507 T3	27 March 2023
		US 2017119904 A1	04 May 2017
		US 10166298 B2	01 January 2019
		IL 258501 A	31 May 2018
		IL 258501 B	31 October 2021
		IL 307179 A	01 November 2023
		CA 3201644 A1	04 May 2017
		ES 2938557 T3	12 April 2023
		JP 2024081666 A	18 June 2024
		JP 2018533573 A	15 November 2018
		JP 7030690 B2	07 March 2022
		CA 3003055 A1	04 May 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/087231

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				CA	3003055	C	01 August 2023
				WO	2017075531	A1	04 May 2017
				AU	2023274244	A1	21 December 2023
				US	2022072155	A1	10 March 2022
				US	11648324	B2	16 May 2023
				HUE	061564	T2	28 July 2023
				EP	4212510	A1	19 July 2023
				AU	2016343803	A1	26 April 2018
				AU	2016343803	A8	07 June 2018
				AU	2016343803	B2	29 April 2021
				PT	3368507	T	07 February 2023
				FI	3368507	T3	21 March 2023
				JP	2022081512	A	31 May 2022
				JP	7453269	B2	19 March 2024
				RS	63986	B1	31 March 2023
				LT	3368507	T	10 March 2023
				SI	3368507	T1	28 April 2023
				AU	2021206881	A1	19 August 2021
				AU	2021206881	B2	07 September 2023
				EP	3368507	A1	05 September 2018
				EP	3368507	B1	07 December 2022
CN	115850104	A	28 March 2023	CN	115850104	B	18 July 2023
CN	115887674	A	04 April 2023	CN	115887674	B	25 August 2023
US	2015239926	A1	27 August 2015	US	2017152223	A1	01 June 2017
				US	9365610	B2	14 June 2016
				US	2016244761	A1	25 August 2016
				US	9580711	B2	28 February 2017

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/087231

A. 主题的分类

C07C229/16(2006.01)i；C07C219/06(2006.01)i；C07C219/08(2006.01)i；A61K47/18(2017.01)i；A61K9/127(2006.01)i；C12N15/11(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07C,A61K,C12N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT,ENXTXC,DWPI,VEN,STN(CAPLUS,REG),CNKI:剂泰,脂质,核酸,递送,含氮,羟基,JITAI,lipid,nucleic acid,transport,nitrogen,hydroxyl,结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 108368028 A (爱康泰生治疗公司) 2018年8月3日 (2018 - 08 - 03) 权利要求1-40，表1，说明书第0187-0188段，施例3和图3	1-46、50-63
Y	CN 108368028 A (爱康泰生治疗公司) 2018年8月3日 (2018 - 08 - 03) 权利要求1-40，表1，说明书第0187-0188段，施例3和图3	64-65
X	CN 106795096 A (爱康泰生治疗公司) 2017年5月31日 (2017 - 05 - 31) 利要求1-53，说明书第0002、0206-028段	1-21、47-49和52-63
Y	CN 106795096 A (爱康泰生治疗公司) 2017年5月31日 (2017 - 05 - 31) 利要求1-53，说明书第0002、0206-028段	64-65
A	CN 105873902 A (阿克丘勒斯治疗公司) 2016年8月17日 (2016 - 08 - 17) 全文	1-65
A	US 2019314524 A1 (ACUITAS THERAPEUTICS INC) 2019年10月17日 (2019 - 10 - 17) 全文	1-65
A	CN 115850104 A (北京剂泰医药科技有限公司 等) 2023年3月28日 (2023 - 03 - 28) 全文	1-65

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2024年7月30日	2024年7月31日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 陈蔚 电话号码 (+86) 010-62084576

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 115887674 A (北京剂泰医药科技有限公司 等) 2023年4月4日 (2023 - 04 - 04) 全文	1-65
A	US 2015239926 A1 (ARCTURUS THERAPEUTICS INC) 2015年8月27日 (2015 - 08 - 27) 全文	1-65

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2024/087231

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 59-63
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求59-63涉及对人体/动物实施的治疗方法，属于不需要国际检索单位进行检索的主题（细则39.1(iv) PCT）。但是，预期申请人可能将权利要求59-63修改为制药用途，故在此基础上作出国际检索报告。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/087231

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	108368028	A	2018年8月3日	IL	286515	A	2021年10月31日
				IL	286515	B1	2023年10月1日
				IL	286515	B2	2024年2月1日
				US	2020121809	A1	2020年4月23日
				US	11712481	B2	2023年8月1日
				US	2019314524	A1	2019年10月17日
				US	11040112	B2	2021年6月22日
				US	2024075163	A1	2024年3月7日
				DK	3368507	T3	2023年2月27日
				HRP	20230209	T1	2023年4月14日
				PL	3368507	T3	2023年3月27日
				US	2017119904	A1	2017年5月4日
				US	10166298	B2	2019年1月1日
				IL	258501	A	2018年5月31日
				IL	258501	B	2021年10月31日
				IL	307179	A	2023年11月1日
				CA	3201644	A1	2017年5月4日
				ES	2938557	T3	2023年4月12日
				JP	2024081666	A	2024年6月18日
				JP	2018533573	A	2018年11月15日
				JP	7030690	B2	2022年3月7日
				CA	3003055	A1	2017年5月4日
				CA	3003055	C	2023年8月1日
				WO	2017075531	A1	2017年5月4日
				AU	2023274244	A1	2023年12月21日
				US	2022072155	A1	2022年3月10日
				US	11648324	B2	2023年5月16日
				HUE	061564	T2	2023年7月28日
				EP	4212510	A1	2023年7月19日
				AU	2016343803	A1	2018年4月26日
				AU	2016343803	A8	2018年6月7日
				AU	2016343803	B2	2021年4月29日
				PT	3368507	T	2023年2月7日
				FI	3368507	T3	2023年3月21日
				JP	2022081512	A	2022年5月31日
				JP	7453269	B2	2024年3月19日
				RS	63986	B1	2023年3月31日
				LT	3368507	T	2023年3月10日
				SI	3368507	T1	2023年4月28日
				AU	2021206881	A1	2021年8月19日
				AU	2021206881	B2	2023年9月7日
				EP	3368507	A1	2018年9月5日
				EP	3368507	B1	2022年12月7日
CN	106795096	A	2017年5月31日	AU	2022200794	A1	2022年2月24日
				AU	2022200794	B2	2024年2月8日
				IL	260772	B	2020年10月29日
				HRP	20221536	T1	2023年2月17日
				JP	2022008909	A	2022年1月14日
				JP	7221353	B2	2023年2月13日
				CA	2953341	A1	2015年12月30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/087231

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CA	2953341	C	2023年1月24日
				US	2021107861	A1	2021年4月15日
				US	11634379	B2	2023年4月25日
				IL	289934	A	2022年3月1日
				IL	289934	B	2022年12月1日
				IL	289934	B2	2023年4月1日
				WO	2015199952	A1	2015年12月30日
				IL	277448	A	2020年11月30日
				IL	277448	B	2022年2月1日
				JP	2023055841	A	2023年4月18日
				PT	3766916	T	2022年11月28日
				IL	249718	A0	2017年2月28日
				PL	3766916	T3	2023年2月27日
				IL	298516	A	2023年1月1日
				JP	2019218403	A	2019年12月26日
				JP	6957573	B2	2021年11月2日
				EP	3160938	A1	2017年5月3日
				EP	3160938	B1	2020年9月16日
				EP	4148083	A1	2023年3月15日
				JP	2017522376	A	2017年8月10日
				JP	6594421	B2	2019年10月23日
				US	2017157268	A1	2017年6月8日
				US	9737619	B2	2017年8月22日
				EP	3766916	A1	2021年1月20日
				EP	3766916	B1	2022年9月28日
				AU	2015280499	A1	2017年2月9日
				AU	2015280499	B2	2020年3月19日
				ES	2931832	T3	2023年1月3日
				ES	2834556	T3	2021年6月17日
				AU	2024202770	A1	2024年5月16日
				CA	3179824	A1	2015年12月30日
				HUE	060907	T2	2023年4月28日
				US	2019270697	A1	2019年9月5日
				US	10723692	B2	2020年7月28日
				LT	3766916	T	2023年1月10日
				RS	63848	B1	2023年1月31日
				US	2017283367	A1	2017年10月5日
				US	10106490	B2	2018年10月23日
				US	2015376115	A1	2015年12月31日
				US	9738593	B2	2017年8月22日
				AU	2020204111	A1	2020年7月9日
				AU	2020204111	B2	2021年11月11日
				SI	3766916	T1	2023年1月31日
CN	105873902	A	2016年8月17日	US	2018208555	A1	2018年7月26日
				US	2020140380	A9	2020年5月7日
				US	10781169	B2	2020年9月22日
				US	2018170865	A1	2018年6月21日
				US	10399937	B2	2019年9月3日
				US	2017114010	A1	2017年4月27日
				US	10556861	B2	2020年2月11日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/087231

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	2018072664	A1	2018年3月15日
				US	9951002	B2	2018年4月24日
				US	2015239834	A1	2015年8月27日
				US	9567296	B2	2017年2月14日
				WO	2015074085	A1	2015年5月21日
				US	2017144967	A1	2017年5月25日
				US	9850202	B2	2017年12月26日
				KR	20160098273	A	2016年8月18日
				KR	102095085	B1	2020年3月31日
				AU	2014348212	A1	2016年6月9日
				AU	2014348212	B2	2018年8月30日
				AU	2014348212	C1	2018年11月29日
				US	2015141678	A1	2015年5月21日
				US	9593077	B2	2017年3月14日
				US	2017267631	A1	2017年9月21日
				US	9896413	B2	2018年2月20日
				US	2021002217	A1	2021年1月7日
				US-RE	49233	E	2022年10月4日
				US	2017101370	A1	2017年4月13日
				US	9670152	B2	2017年6月6日
				IL	245638	A0	2016年6月30日
				IL	245638	B	2020年9月30日
				EP	3071547	A1	2016年9月28日
				EP	3071547	B1	2024年7月10日
				JP	2016538343	A	2016年12月8日
				JP	6486955	B2	2019年3月20日
				NZ	720174	A	2018年11月30日
				CA	2930602	A1	2015年5月21日
				CA	2930602	C	2019年5月28日
US	2019314524	A1	2019年10月17日	IL	286515	A	2021年10月31日
				IL	286515	B1	2023年10月1日
				IL	286515	B2	2024年2月1日
				US	2020121809	A1	2020年4月23日
				US	11712481	B2	2023年8月1日
				US	11040112	B2	2021年6月22日
				US	2024075163	A1	2024年3月7日
				DK	3368507	T3	2023年2月27日
				HRP	20230209	T1	2023年4月14日
				PL	3368507	T3	2023年3月27日
				US	2017119904	A1	2017年5月4日
				US	10166298	B2	2019年1月1日
				IL	258501	A	2018年5月31日
				IL	258501	B	2021年10月31日
				IL	307179	A	2023年11月1日
				CA	3201644	A1	2017年5月4日
				ES	2938557	T3	2023年4月12日
				JP	2024081666	A	2024年6月18日
				JP	2018533573	A	2018年11月15日
				JP	7030690	B2	2022年3月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/087231

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				CA	3003055	A1	2017年5月4日
				CA	3003055	C	2023年8月1日
				WO	2017075531	A1	2017年5月4日
				AU	2023274244	A1	2023年12月21日
				US	2022072155	A1	2022年3月10日
				US	11648324	B2	2023年5月16日
				HUE	061564	T2	2023年7月28日
				EP	4212510	A1	2023年7月19日
				AU	2016343803	A1	2018年4月26日
				AU	2016343803	A8	2018年6月7日
				AU	2016343803	B2	2021年4月29日
				PT	3368507	T	2023年2月7日
				FI	3368507	T3	2023年3月21日
				JP	2022081512	A	2022年5月31日
				JP	7453269	B2	2024年3月19日
				RS	63986	B1	2023年3月31日
				LT	3368507	T	2023年3月10日
				SI	3368507	T1	2023年4月28日
				AU	2021206881	A1	2021年8月19日
				AU	2021206881	B2	2023年9月7日
				EP	3368507	A1	2018年9月5日
				EP	3368507	B1	2022年12月7日
CN	115850104	A	2023年3月28日	CN	115850104	B	2023年7月18日
CN	115887674	A	2023年4月4日	CN	115887674	B	2023年8月25日
US	2015239926	A1	2015年8月27日	US	2017152223	A1	2017年6月1日
				US	9365610	B2	2016年6月14日
				US	2016244761	A1	2016年8月25日
				US	9580711	B2	2017年2月28日