



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118984719 A

(43) 申请公布日 2024.11.19

(21) 申请号 202380032945.9

(22) 申请日 2023.04.13

(30) 优先权数据

22305549.2 2022.04.14 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/059629 2023.04.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/198812 EN 2023.10.19

(71) 申请人 超级分行

地址 法国阿特斯塔

申请人 国立科学研究中心

(72) 发明人 德尔菲娜·费尔德-弗莱施

本杰明·阿耶拉

玛丽·皮埃尔·克拉夫特 石达

哈古普·阿巴迪安

萨利马·艾尔-亚克利菲

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
责任公司 11240

专利代理师 李海霞

(51) Int. Cl.

A61K 49/22 (2006.01)

权利要求书3页 说明书58页 附图5页

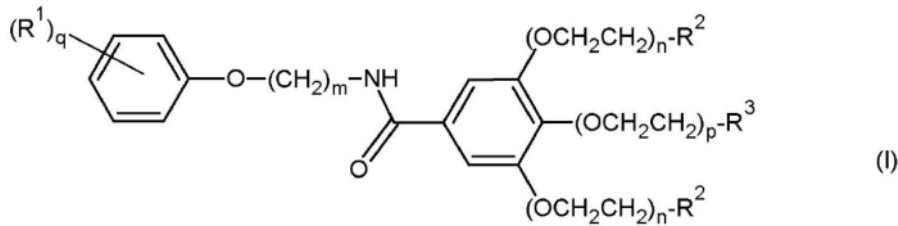
(54) 发明名称

用于生物医学应用的分散系统的组合物、其  
制备方法及其用途

(57) 摘要

本发明涉及低聚(环氧乙烷)树枝状分子用于  
稳定基于氟碳化合物的纳米乳液的用途,涉及  
包含此类树枝状分子的基于氟碳化合物的纳米  
乳液,并且涉及它们用于生物医学应用、特别是  
作为造影剂、药物载体或供氧剂的用途。

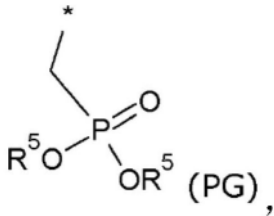
1. 下式 (I) 的低聚 (环氧乙烷) 树枝状分子用于稳定基于氟碳化合物的纳米乳液的用途:



其中:

-R<sup>1</sup>是选自以下的基团:

- \*具有至少2个碳原子的烷基或者具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基,
- \*基团-OR<sup>4</sup>或-COOR<sup>4</sup>, 其中R<sup>4</sup>表示具有至少4个碳原子的直链烷基或者具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基, 以及
- \*下式 (PG) 的磷酸酯基团:



其中每个R<sup>5</sup>表示氢原子或具有至少1个碳原子的直链烷基, 并且星

号表示式 (PG) 的基团与苯环的连接点;

- 每个R<sup>2</sup>表示具有从1至20个碳原子的直链烷氧基;
- R<sup>3</sup>表示具有从1至20个碳原子的直链烷氧基、羧基或基团-COOtBu, 其中tBu表示叔丁基;
- n是1至16范围内的整数;
- p是1至16范围内的整数;
- m是1至4范围内的整数, 优选m=1或2, 并且更优选m=2; 并且
- q是1至3范围内的整数, 条件是当R<sup>1</sup>表示磷酸酯基团PG时, 则q=2,

所述基于氟碳化合物的纳米乳液由通过水相和液态氟碳化合物之间的界面处存在的薄脂质膜而稳定在连续水相中的液态氟碳化合物的纳米液滴的分散体组成, 氟碳化合物氟碳化合物所述脂质膜包含磷脂和至少一种式 (I) 的低聚 (环氧乙烷) 树枝状物。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述式 (I) 的低聚 (环氧乙烷) 树枝状分子是以下化合物: 其中q=2且R<sup>1</sup>表示式 (PG) 的磷酸酯基团, 其中每个R<sup>5</sup>表示氢原子或具有4至12个碳原子的烷基。

3. 根据权利要求2所述的用途, 其中所述式 (I) 的低聚 (环氧乙烷) 树枝状分子接枝在磁性纳米颗粒上。

4. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述式 (I) 的低聚 (环氧乙烷) 树枝状分子是以下化合物: 其中q=2并且R<sup>1</sup>表示选自辛基、癸基和十二烷基的烷基或者选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>的氟化基团。

5. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述式 (I) 的低聚 (环氧乙烷) 树枝状分子是以下化合物: 其中q=2并且R<sup>1</sup>表示基团-OR<sup>4</sup>或-COOR<sup>4</sup>, 其中R<sup>4</sup>表示选自辛基、癸基和十二烷基的烷

基或者选自  $-(\text{CH}_2)_6-\text{CF}_2\text{CF}_3$  和  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$  的氟化基团。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是其中每个  $\text{R}^2$  表示甲氧基的化合物。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的用途,其中所述式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是以下化合物:其中  $\text{R}^3$  表示甲氧基、羧基或基团  $-\text{COOtBu}$ ,其中  $\text{tBu}$  表示叔丁基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中所述式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是选自式(I-A)至(I-T)化合物中的化合物,所述化合物的  $\text{R}^1$  至  $\text{R}^5$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$  和  $q$  的含义在下表1中给出:

表1

化合物	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	$\text{R}^5$	$n$	$p$	$m$	$q$
(I-A)	PG	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	-	$-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	4	4	2	2
(I-B)	PG	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	-	$-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$	4	4	2	2
(I-C)	PG	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	-	$-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	4	4	2	2
(I-D)	PG	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	-	$-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	4	9	2	2
(I-E)	PG	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	-	$-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3$	4	9	2	2
(I-F)	PG	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	-	$-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CH}_3$	4	9	2	2
(I-G)	$-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	-	-	4	9	2	2
(I-H)	$-(\text{CH}_2)_6\text{CF}_2\text{CF}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	-	-	4	9	2	2
(I-I)	$-(\text{CH}_2)_2\text{CF}(\text{CF}_3)_2$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	-	-	4	9	2	2
(I-J)	$-\text{COOR}^4$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$	-	4	9	2	2
(I-K)	$-\text{COOR}^4$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{COOH}$	$-(\text{CH}_2)_6\text{CF}_2\text{CF}_3$	-	4	9	2	2

(I-L)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	9	2	2
(I-M)	-OR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-N)	-OR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	9	2	2
(I-O)	-OR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-P)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	H	4	9	2	2
(I-Q)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4	9	2	2
(I-R)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-S)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	9	2	2
(I-T)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	4	9	2	2

9. 基于氟碳化合物的纳米乳液,所述基于氟碳化合物的纳米乳液包含水性连续相和纳米液滴的分散体,所述纳米液滴的分散体由包封至少一种液态氟碳化合物的脂质相的膜组成,其中所述脂质相包含至少一种磷脂和至少一种在权利要求1至8中任一项所限定的式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子。

10. 根据权利要求9所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,其中至少一种氟碳化合物选自全氟丁烷、全氟戊烷、2H, 3H-全氟戊烷、全氟己烷、全氟庚烷、全氟辛烷、全氟壬烷、全氟癸烷、全氟辛基溴和全氟三丙胺。

11. 根据权利要求9或10所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,其中氟碳化合物的浓度从1至30%w/w变化。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,其中所述至少一种磷脂选自二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱和二硬脂酰磷脂酰胆碱。

13. 根据权利要求9至12中任一项所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,其中所述至少一种磷脂的浓度从0.25至10%w/w变化。

14. 根据权利要求9至13中任一项所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,其中所述式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子的浓度从0.07至0.7%w/w变化。

15. 根据权利要求9至14中任一项所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,其中所述磷脂/式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子的摩尔比从约5:1至50:1变化。

16. 权利要求9至15中任一项所述的基于氟碳化合物的纳米乳液作为造影剂的用途。

17. 权利要求9至15中任一项所述的基于氟碳化合物的纳米乳液,用于在通过疗法的治疗方法中作为药物载体或作为供氧剂使用。

## 用于生物医学应用的分散系统的组合物、其制备方法及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于用于生物医学应用的分散系统领域。

[0002] 更具体地,本发明涉及特定树枝状分子(树枝状物,dendron)用于稳定基于氟碳化合物的纳米乳液的用途、涉及包含这种树枝状分子的基于氟碳化合物的纳米乳液以及它们在生物医学应用中的用途,特别是作为造影剂的用途。

### 背景技术

[0003] 气态微泡(gaseous microbubble)目前是医学诊断和治疗领域中深入研究的主题。与各种超声技术组合,微泡在临床上用于心血管成像和癌症的早期检测。在此背景下,对微泡用于超声诊断、疗法(在聚焦超声下递送治疗剂)、治疗能量递送(组织摧毁术、栓塞疗法、超声血栓溶解和组织消融)、以及氧依赖性癌症疗法(放疗和化疗、动态光(超声)疗法)的增强的潜力进行深入研究。其他潜在的应用包括细胞疗法和通过穿过血脑屏障治疗神经退行性疾病(阿尔茨海默病、帕金森病)。

[0004] 功能化的微泡表面的多功能(这使得可以移植和/或结合治疗剂、生物标志物、本身具有功能的各种纳米颗粒、添加其他诊断(例如荧光和光声)和治疗(例如,光热)方式的光(声)敏剂)极大地增加了应用领域并且导致多种治疗诊断平台的评估,从而确保更好的诊断/指导,并且因此改进治疗。

[0005] 对于这些应用中的许多应用,微泡的微米尺寸(这将它们限制在血管系统中)以及它们在循环中的短寿命是重要的限制。特别地,微泡不能穿透肿瘤组织。为了克服这些问题,一种方法在于注入液体氟碳化合物的纳米液滴(纳米乳液)并且然后一旦它们达到其靶标就用超声脉冲将它们汽化。这种方法在癌症的治疗中是特别有希望的。已经显示,纳米液滴倾向于在肿瘤组织中积聚;然后施加超声可以使液体氟碳化合物汽化。因此,纳米乳液液滴转变成微泡,该微泡在经受低声功率超声时,可以用作造影剂。所产生的微泡还可以通过空化(cavitation)破坏以递送掺入的治疗成分。

[0006] 基于氟碳化合物的纳米乳液通常包含水性连续相,其中分散有液体氟碳化合物的纳米液滴,通过至少一种表面活性剂的界面膜稳定所述纳米液滴。常用的表面活性剂选自长链氟烷基化表面活性剂或磷脂。

[0007] 然而,使用长链氟烷基化表面活性剂( $C \geq 7$ )是非常有问题的,因为全氟烷基物质(PFAS)倾向于散布、生物积累并且在环境中持续存在,并且这些化合物中的一些是有毒的(Marie Pierre Krafft and Jean G.Riess, "Per- and polyfluorinated substances (PFASs): Environmental challenges", Elsevier-Current Opinion in Colloid & Interface Science, 20(2015) 192-212。它们的生产和使用现在在西方国家和在日本被严格地管理。此外,使用磷脂表面活性剂,任选地与其他表面活性剂诸如例如十二烷基硫酸钠(SDS)混合以稳定基于氟碳化合物的乳液,不能得到完全满意,因为它们导致其中分散液滴的平均尺寸为微米级的乳液,或导致在超声活化后不产生稳定的气态微泡的乳液。

[0008] 因此,开发可活化的微泡的主要限制是缺乏针对以下特别设计的表面活性剂1) 有效地稳定基于氟碳化合物的乳液中的氟碳化合物纳米液滴,2) 提供对液滴活化成微泡的控制,以及3) 稳定微泡以避免诸如肺栓塞的副作用,增加它们的血管内持久性并促进诊断。

[0009] 本发明人已经自己设定开发克服这些缺点的技术方案的目标,特别是获得稳定的基于氟碳化合物的纳米乳液,其可以容易地活化成平均直径不超过2至3 $\mu\text{m}$ 的稳定微泡。

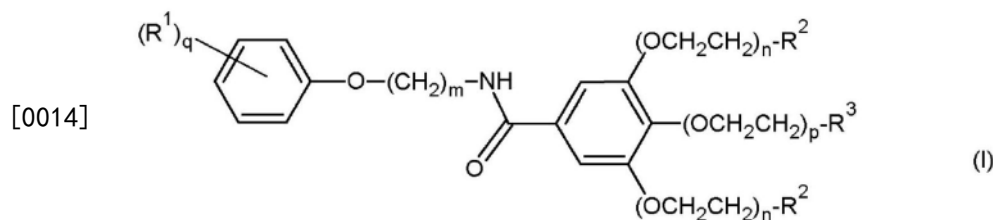
[0010] 本发明的第一目的是提供可以用于基于氟碳化合物的纳米乳液或相变乳液(PCE)的一类树枝状分子,该基于氟碳化合物的纳米乳液或相变乳液可以通过各种刺激(包括超声或温度)活化以产生稳定的微泡。这些树枝状分子能够(i) 控制尺寸并稳定氟碳化合物纳米液滴,(ii) 精确地控制相变现象,(iii) 获得具有预定尺寸和尺寸分布的微泡,和(iv) 稳定这些微泡。根据它们的取代基的性质,这些树枝状分子中的一些还能够接枝在金属氧化物纳米颗粒上,它们作为医学成像工具、特别是作为光学成像工具或磁共振成像(MRI)工具、更特别是MRI造影剂、或作为用于治疗肿瘤或其他病理组织的高热和/或放射性敏化剂是特别有用的。

[0011] 本发明的第二目的还提供了独立于相变过程,在控制纳米乳液和微泡的特性中有效且有用的一类树枝状分子。

[0012] 由于使用下文详细描述的特殊设计的式(I)的树枝状分子实现了这些目的。

### 发明内容

[0013] 本发明的第一目的是以下式(I)的低聚(环氧乙烷)(oligo(ethylene oxide))树枝状分子用于稳定基于氟碳化合物的纳米乳液的用途:



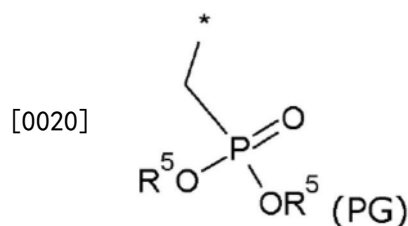
[0015] 其中:

[0016]  $-R^1$ 是选自以下的基团:

[0017] \*具有至少2个碳原子的烷基或具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基,

[0018] \*基团 $-OR^4$ 或 $-COOR^4$ ,其中 $R^4$ 表示具有至少4个碳原子的直链烷基或具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基,以及

[0019] \*下式(PG)的磷酸酯基:



[0021] 其中每个 $R^5$ 表示氢原子或具有至少1个碳原子的直链烷基,并且星号表示所述式(PG)的基团与苯基环的连接点;

[0022] -每个 $R^2$ 表示具有从1至20个碳原子的直链烷氧基;

[0023] - $R^3$ 表示具有从1至20个碳原子的直链烷氧基、羧基或基团-COOtBu,其中tBu表示叔丁基;

[0024] -n是从1至16范围内的整数;

[0025] -p是从1至16范围内的整数;

[0026] -m是从1至4范围内的整数,优选 $m=1$ 或 $2$ ,并且更优选 $m=2$ ;并且

[0027] -q是从1至3范围内的整数,条件是当 $R^1$ 表示磷酸酯基PG时,则 $q=2$ ,

[0028] 该基于氟碳化合物的纳米乳液由通过存在于水相和所述液态氟碳化合物之间的界面处的薄脂质膜稳定在连续水相中的液态氟碳化合物的纳米液滴的分散体组成,所述脂质膜包含磷脂和至少一种式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状物。

[0029] 由于这些特别设计的树枝状分子,现在可以介绍具有增强稳定性的基于氟碳化合物的纳米乳液,其易于制备,其不涉及使用长链氟烷基化表面活性剂,并且其可以容易地活化成直径不超过 $2-3\mu\text{m}$ 的稳定气态微泡,并且特别适用于不同的生物医学应用。

[0030] 更具体地,式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子表现出(1)与磷脂单层非常好的混溶性(广泛用于医学微泡的配制品中),(2)与被脂质膜包封的氟碳化合物良好的亲和力,尤其是当将树枝状分子氟化时,并且允许在通过超声或温度受控活化纳米乳液之后,(3)通过控制脂质单层中的横向相互作用,界面膜在微泡表面的再铺展,以及最后4)在气体/水界面处足够的锚定以确保微泡的稳定性。

[0031] 因此,创新在于通过受控活化稳定的基于氟碳化合物的纳米乳液来获得微泡,该纳米乳液具有比微米尺寸的微泡长得多的血管内持久性,这允许其在肿瘤中积聚。低聚(亚乙基)树枝状化合物代表多功能平台,如果需要,可以将配体接枝到其上以用于靶向递送。

[0032] 此外,式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子(其中 $q=2$ 并且 $R^1$ 表示式PG的磷酸酯基团)可以接枝在磁性纳米颗粒上,它们结合磁性纳米颗粒的优点(asset),例如以允许在磁共振成像过程中的指导(监测)。

[0033] 在本说明书中,术语“式(I)的低聚(乙二醇)树枝状分子”和“式(I)的树枝状物”是同义词。

[0034] 关于 $R^1$ ，“具有至少2个碳原子的直链烷基”是指具有至少2个碳原子、优选从2至12个碳原子并且更优选从2至8个碳原子的直链的烃基。所述基团的实例是甲基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0035] 关于 $R^1$ 和 $R^4$ ，“具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基”是指具有至少2个碳原子、优选从2至12个碳原子、并且更优选从2至8个碳原子的直链或支链的并且在所述链的末端带有至少一个氟化基团的烃基。氟化基团的非限制性实例是 $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ 。

[0036] 关于 $R^4$ ，“具有至少4个碳原子的直链烷基”是指具有至少4个碳原子、优选从4至12个碳原子并且更优选从4至8个碳原子的直链的烃基。所述基团的实例是丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0037] 关于 $R^5$ ，“具有至少1个碳原子的直链烷基”是指具有至少1个碳原子、优选从2至12个碳原子并且更优选从2至8个碳原子的直链的烃基。所述基团的实例是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

[0038] 关于 $R^2$ 以及 $R^3$ ，“具有从1至20个碳原子的直链烷氧基”是指具有1至20个碳原子、优选从1至4个碳原子、并且更优选仅具有一个碳原子的直链的烷基，所述碳原子的直链连接到氧原子上。所述基团的实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0039] 根据本发明的优选实施方式， $n$ 是从4至6范围内(包括端点)的整数，并且甚至更优选地 $n=4$ 。

[0040] 根据本发明的另一个优选实施方式， $P$ 为4至10范围内的整数(包括端点)，并且甚至更优选 $p=4$ 或 $p=9$ 。

[0041] 根据本发明的具体且优选的实施方式，式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是一种化合物，其中 $q=2$ 并且 $R^1$ 表示式(PG)的膦酸酯基团，其中每个 $R^5$ 表示氢原子或具有从4至12个碳原子的烷基，更优选地 $R^5$ 是选自辛基、癸基、以及十二烷基的烷基。

[0042] 根据这个具体实施方式，并且当 $R^5$ 是氢原子时，所述式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子可以接枝在磁性纳米颗粒、优选金属氧化物纳米颗粒并且甚至更特别地氧化铁纳米颗粒上。总是根据这个具体的实施方式，由于它们可以吸附到膦酸酯基团(PG)或者与所述纳米颗粒的表面上存在的羟基反应以形成共价键，从而接枝所述纳米颗粒。根据这个实施方式，所得的金属氧化物纳米颗粒通过与至少一种式(I)的树枝状分子(其中 $q=2$ 并且 $R^1$ 表示式(PG)的膦酸酯基团，其中每个 $R^5$ 表示氢原子)反应进行官能化，并且根据本发明的第一目的进行使用，即用于稳定基于氟碳化合物的纳米乳液，该基于氟碳化合物的纳米乳液通过在所述水相和所述液体氟碳化合物之间的界面处存在的薄脂质膜稳定在连续水相中的液体氟碳化合物的纳米液滴的分散体组成，所述脂质膜包含磷脂和所述官能化的金属氧化物纳米颗粒。

[0043] 根据这个实施方式，术语“反应”包括经由PG基团的至少一个OH基团与金属氧化物纳米颗粒的至少一个OH基团之间的离子连接或共价连接在所述纳米颗粒的表面处吸附所述树枝状分子。

[0044] 作为金属氧化物纳米颗粒的实例，可以提及在国际申请W02005/150502中使用和公开的那些。

[0045] 根据本发明的另一个具体实施方式，式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是一种化合物，其中 $q=2$ 并且 $R^1$ 表示选自辛基、癸基和十二烷基的烷基或选自 $-(CH_2)_6-CF_2CF_3$ 和 $-(CH_2)_2-CF(CF_3)_2$ 的氟化基团。

[0046] 根据本发明的另一个具体实施方式，式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是一种化合物，其中 $q=2$ 并且 $R^1$ 表示基团 $-OR^4$ 或 $-COOR^4$ ，其中 $R^4$ 表示选自辛基、癸基和十二烷基的烷基或选自 $-(CH_2)_6-CF_2CF_3$ 和 $-(CH_2)_2-CF(CF_3)_2$ 的氟化基团。

[0047] 根据本发明的具体且优选的实施方式，式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是一种化合物，其中每个 $R^2$ 表示甲氧基。

[0048] 根据本发明的另一个具体且优选的实施方式，式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是一种化合物，其中 $R^3$ 表示甲氧基、羧基或基团 $-COOtBu$ ，其中 $tBu$ 是指叔丁基。

[0049] 根据本发明的最优选实施方式，式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子是选自式(I-A)至(I-T)化合物的化合物，其 $R^1$ - $R^5$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 和 $q$ 的含义在下表1中给出：

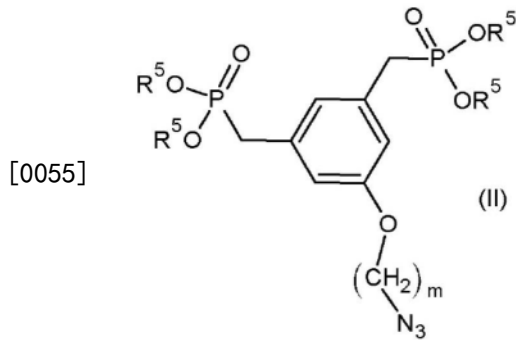
[0050] 表1

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	n	p	m	q
[0051] (I-A)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	4	4	2	2
(I-B)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	4	4	2	2
(I-C)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	4	4	2	2
(I-D)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	4	9	2	2
(I-E)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> -CH <sub>3</sub>	4	9	2	2
(I-F)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	4	9	2	2
(I-G)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-	-	4	9	2	2
(I-H)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-	-	4	9	2	2
(I-I)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-	-	4	9	2	2
(I-J)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-K)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-L)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	9	2	2
[0052] (I-M)	-OR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-N)	-OR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	9	2	2
(I-O)	-OR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-P)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	H	4	9	2	2
(I-Q)	PG	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4	9	2	2
(I-R)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	-	4	9	2	2
(I-S)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	9	2	2
(I-T)	-COOR <sup>4</sup>	-OCH <sub>3</sub>	-COOtBu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-	4	9	2	2

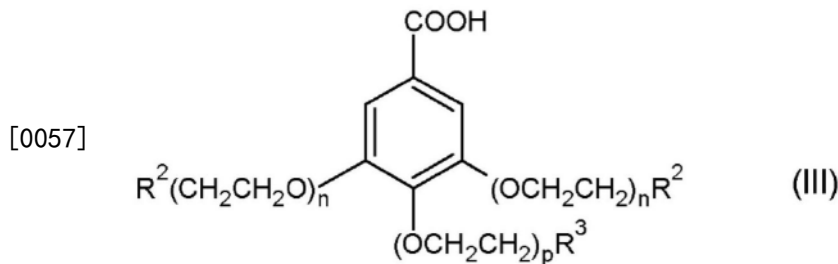
[0053] 在上表1中具体列举的化合物中,式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-P)、(I-Q)、(I-R)、(I-S)以及(I-T)的化合物是最优选的。

[0054] 式(I)的树枝状分子(其中R<sup>1</sup>是式(PG)的磷酸酯基团,其中R<sup>5</sup>具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,q=2,n=p并且R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是相同的并且表示在上述式(I)中所定义的烷氧基)可以根据以下方法制备,该方法包括使以下式(II)的化合物与以下式(III)的化合物反

应的至少一个步骤:



[0056] 其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且 $m$ 具有与上述式(I)中相同的含义,

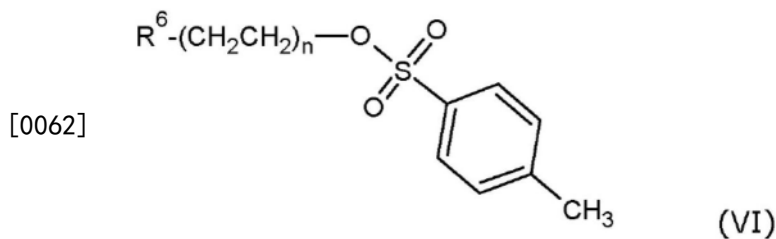


[0058] 其中 $n=p$ 并且具有与上述式(I)中相同的定义并且进一步其中 $R^2$ 和 $R^3$ 是相同的并且表示在式(I)中所定义的烷氧基,以产生相应的式(I)的化合物。

[0059] 可以在室温下,即在从 $18^\circ\text{C}$ 至 $25^\circ\text{C}$ 范围内的温度下,在催化剂(例如钯/C)的存在下,通过将式(II)的化合物在适当的溶剂(诸如例如乙酸乙酯)中的溶液与式(III)的化合物在适当溶剂(诸如例如二氯甲烷)中的溶液(在草酰氯、二甲基甲酰胺和 $N,N$ -二异丙基乙胺的存在下)混合进行式(II)和(III)化合物的反应。然后可以根据本领域技术人员已知的常规实践回收和纯化所得的式(I)化合物。

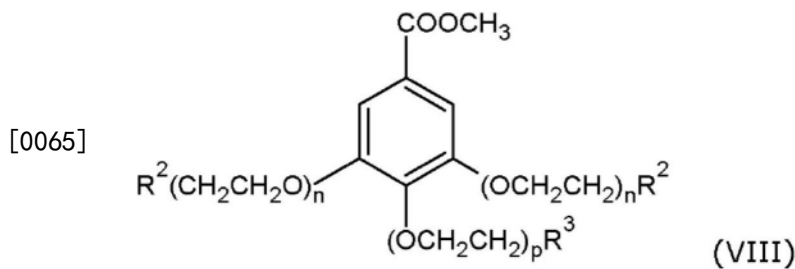
[0060] 可以根据包括至少以下步骤的方法来制备式(III)化合物:

[0061] -使式 $R^6-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (IV)(其中 $R^6$ 表示具有从1至20个碳原子的直链烷氧基)的醇与对甲苯磺酰氯反应以获得以下式(VI)的化合物:



[0063] 其中, $R^6$ 和 $n$ 具有与式(III)中相同的含义;

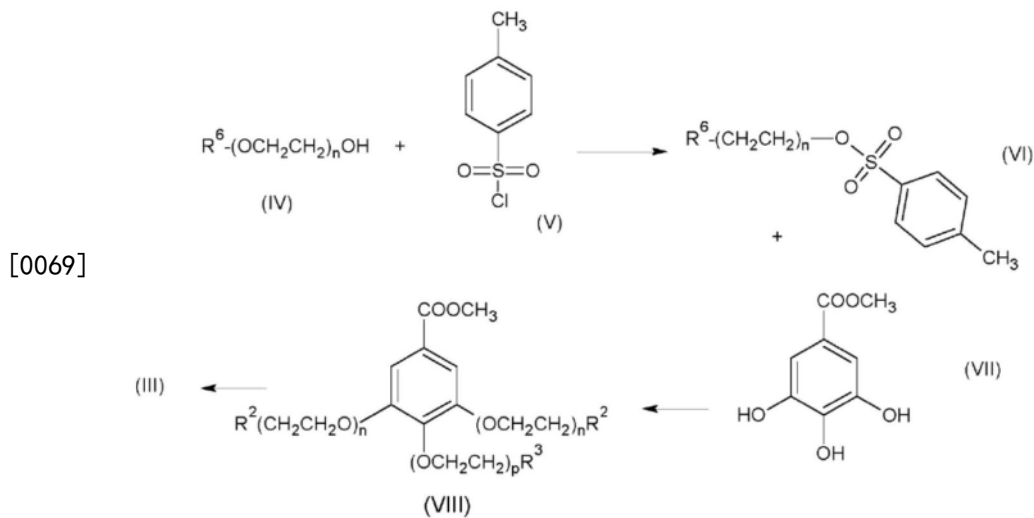
[0064] -使所述式(VI)的化合物与没食子酸甲酯反应以获得以下式(VIII)的化合物:



[0066] 其中, n、p、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>具有与式 (III) 中相同的含义; 以及

[0067] -对获得的式 (VIII) 化合物的羧基官能团进行去保护以得到相应的式 (III) 化合物。

[0068] 用于制备式 (III) 化合物的方法可以由以下方案1表示:

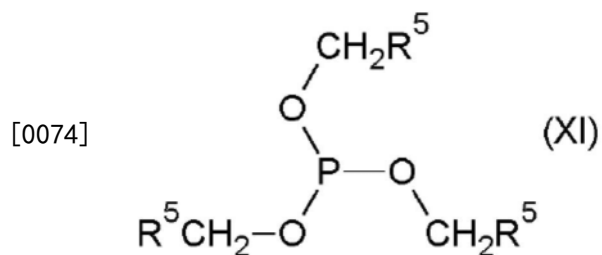


[0070] 方案1

[0071] 根据方案1上所表示的方法, 在胺 (诸如例如三乙胺) 的存在下, 将式 (IV) 的化合物 (其中R<sup>6</sup>具有与上述式 (III) 的化合物中的R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>相同的含义 (R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是相同的)) 在适当的溶剂 (诸如例如二氯甲烷) 中的溶液与式 (V) 的化合物接触, 在室温下混合, 直到获得式 (VI) 的化合物 (其中R<sup>6</sup>具有与上述式 (IV) 中相同的含义 (R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>是相同的))。然后在碳酸钾和碘化钾的存在下, 式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物 (没食子酸甲酯) 在适当的溶剂 (诸如例如丙酮) 中的溶液进行反应, 并且在混合下加热至回流持续约8至16小时, 以获得式 (VIII) 的化合物 (其中R<sup>2</sup>与R<sup>3</sup>相同并且是在上述式 (I) 中所定义的烷基)。然后在碱化剂 (诸如例如氢氧化钠) 的存在下, 在室温下, 通过使溶解在适当溶剂 (诸如低级醇, 即甲醇或低级醇与水的混合物, 特别是甲醇与水的混合物) 中的所述式 (VIII) 的化合物反应, 对式 (VIII) 的化合物的羧基去保护, 以得到相应的式 (III) 的化合物。

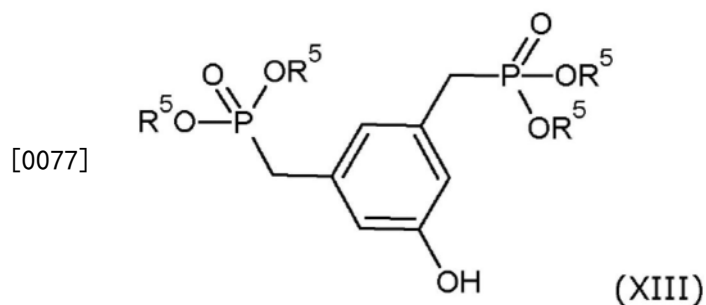
[0072] 可以根据包括至少以下步骤的方法来制备式 (II) 的化合物:

[0073] -使式R<sup>5</sup>-OH (IX) 的醇 (其中R<sup>5</sup>具有与上述式 (I) 相同的含义, 除了氢原子) 与三甲基亚磷酸酯 (式 (X) 的化合物) 反应, 以获得下式 (XI) 的化合物:



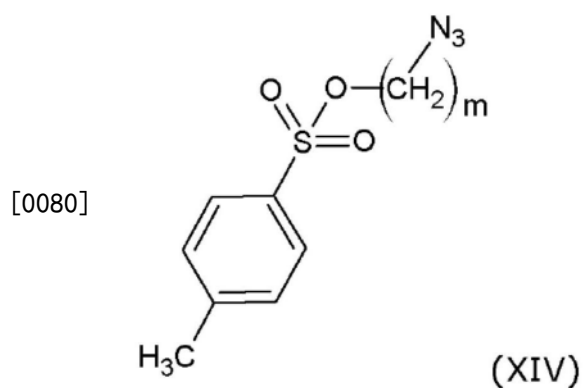
[0075] 其中R<sup>5</sup>具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子;

[0076] -使所获得的式XI的化合物与3,5-双(溴甲基)苯酚(式(XII)的化合物)反应,以获得下式(XIII)的化合物:



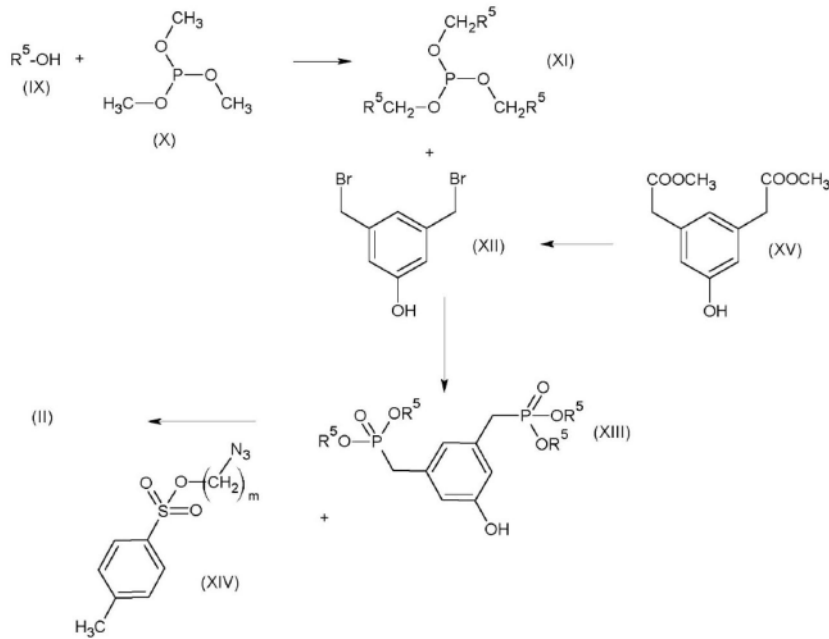
[0078] 其中R<sup>5</sup>具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子;以及

[0079] -使所获得的式(XIII)的化合物与下式(XIV)的化合物反应:



[0081] 其中m具有与式(I)中相同的含义,以获得相应的式(II)的化合物。

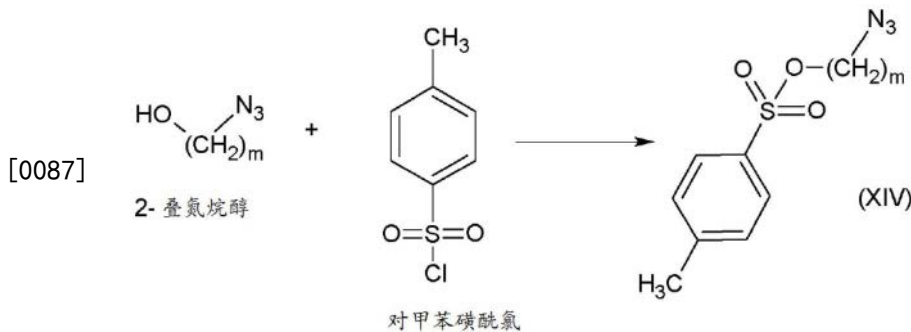
[0082] 用于制备式(II)的化合物的方法可以由以下方案2表示:



## [0084] 方案2

[0085] 根据方案2上表示的方法,将式(X)的化合物(三甲基亚磷酸酯)添加至式(IX)的醇中,其中 $R^5$ 具有与上述式(I)中相同的含义,所述式(IX)的醇先前已经在 $30^{\circ}\text{C}$ 至 $75^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热。然后将所得的混合物在氩气气氛下在5至16小时内加热到 $130^{\circ}\text{C}$ 至 $230^{\circ}\text{C}$ 的温度,以得到式(XI)的化合物,其中 $R^5$ 具有与在上述式(I)中相同的含义。可以例如通过蒸馏将化合物(XI)与剩余的式(IX)的醇分离。然后将式(XI)的化合物与式(XII)的化合物接触,在约 $110^{\circ}\text{C}$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 的温度下搅拌从8至16小时范围内的时间段,以得到式(XIII)的化合物,其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子。将式(XIV)的化合物(其中m具有与式(I)中相同的含义)加入到式(XIII)的化合物在适当溶剂(诸如例如甲苯)中的溶液中,所述溶液包括碱化剂(诸如例如氢氧化钾和碘化钾)并且预先在 $60^{\circ}\text{C}$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 的温度下加热。将所得混合物维持在 $60^{\circ}\text{C}$ 至 $90^{\circ}\text{C}$ 的温度下并且搅拌8至16小时以得到式(II)的化合物,该化合物可以通过本领域技术人员熟知的常规技术回收并且纯化。

[0086] 式(XIV)的化合物可以根据由以下方案3表示的方法预先制备:



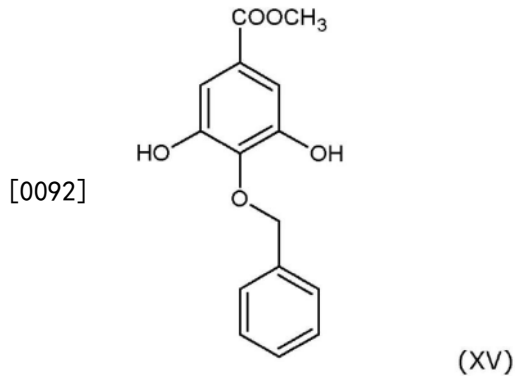
## [0088] 方案3

[0089] 根据方案3上表示的方法,在三胺的存在下,将2-叠氮乙醇(其中m具有与式(I)中相同的含义)在合适溶剂(诸如例如二氯甲烷)中的溶液与对甲苯磺酰氯在室温下反应8至16小时,以得到式(XIV)的化合物(其中m具有与式(I)中相同的含义)。

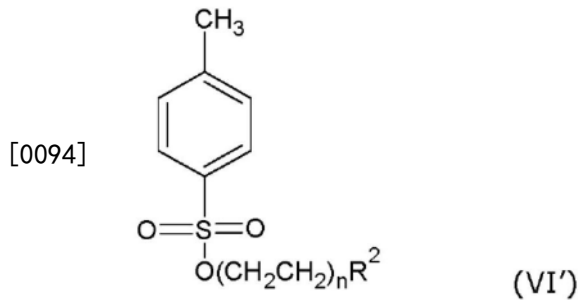
[0090] 式(I)的树枝状分子(其中 $R^1$ 是磷酸酯基团(PG),其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含

义,除了氢原子, $q=2$ , $n$ 和 $p$ 是相同或不同的,并且其中 $R^2$ 是在上述式(I)中所定义的烷氧基,并且 $R^3$ 是羧基或基团 $-COOtBu$ 可以根据以下方法来制备,该方法至少包括以下步骤:

[0091] -使没食子酸甲酯(以上定义的式(VII)的化合物)与苄基溴反应以获得下式(XV)的化合物:

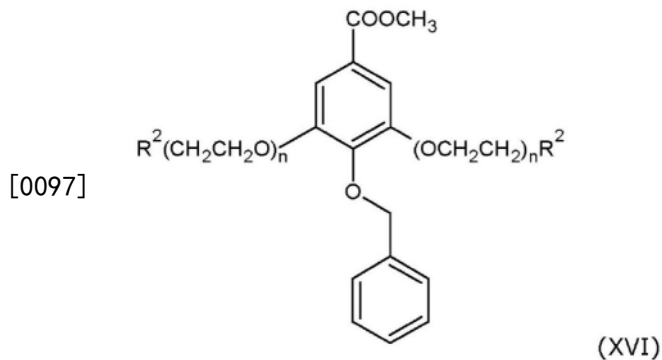


[0093] -独立地,使式 $R^2-(CH_2CH_2)_nOH$ (IV')的醇(其中 $R^2$ 和 $n$ 具有与上述式(I)中相同的含义)与对甲苯磺酰氯(以上定义的式(V)的化合物)反应,以获得下式(VI')的化合物:



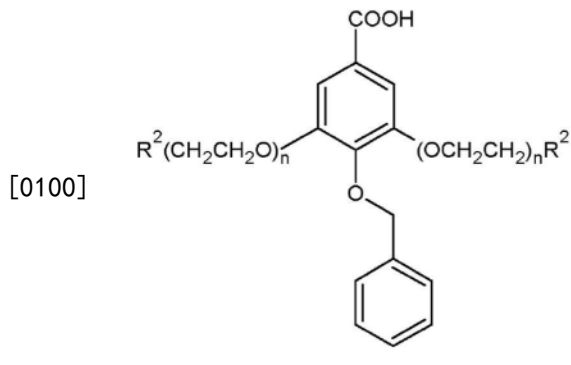
[0095] 其中 $R^2$ 和 $n$ 具有与上述式(I)中相同的含义;

[0096] -使式(XV)的化合物与所获得的式(VI')的化合物反应以获得下式(XVI)的化合物:



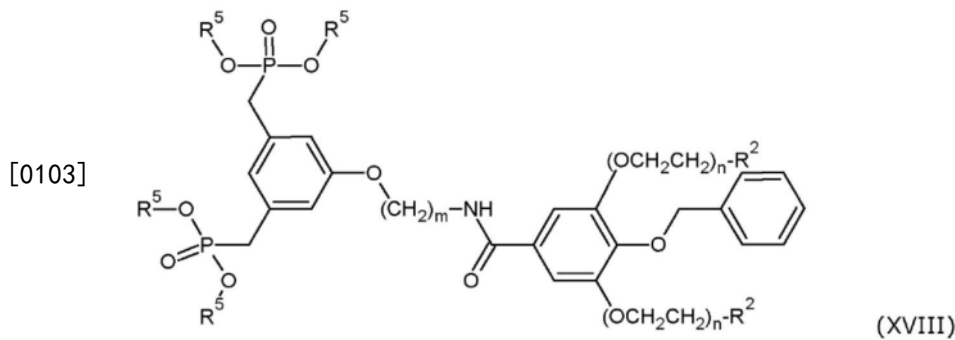
[0098] 其中 $R^2$ 和 $n$ 具有与上述式(I)中相同的含义;

[0099] -对所获得的式(XVI)的化合物的羧基官能团进行去保护以得到下式(XVII)的化合物:



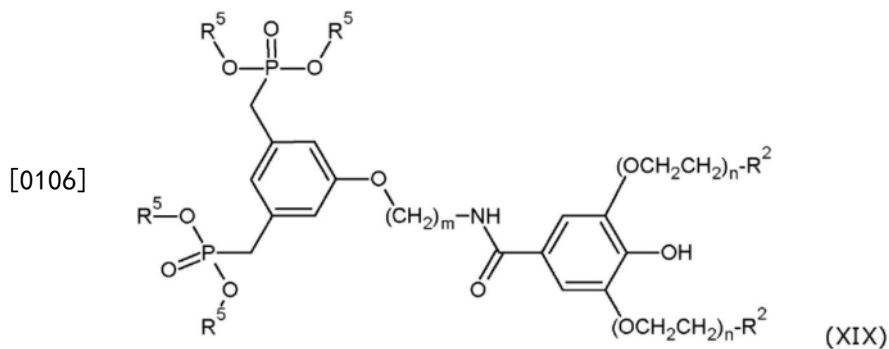
[0101] 其中R<sup>2</sup>和n具有与以上定义的式(I)中相同的含义；

[0102] -使所获得的式(XVII)的化合物与以上定义的式(II)的化合物反应以获得下式(XVIII)的化合物：



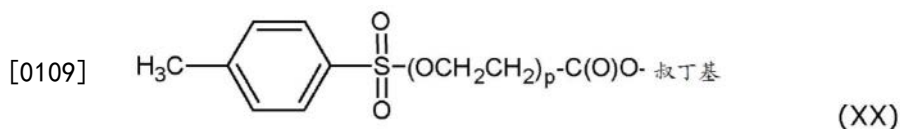
[0104] 其中R<sup>5</sup>具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且R<sup>2</sup>、m和n具有与上述式(I)中相同的含义；

[0105] -水解所获得的式(XVIII)的化合物的苯基以获得下式(XIX)的化合物：

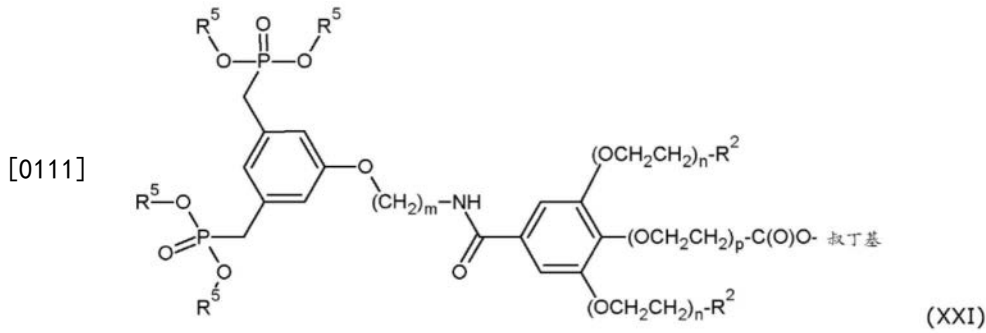


[0107] 其中R<sup>5</sup>具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且R<sup>2</sup>、m和n具有与上述式(I)中相同的含义；

[0108] -使所获得的式(XIX)的化合物与下式(XX)的化合物反应：



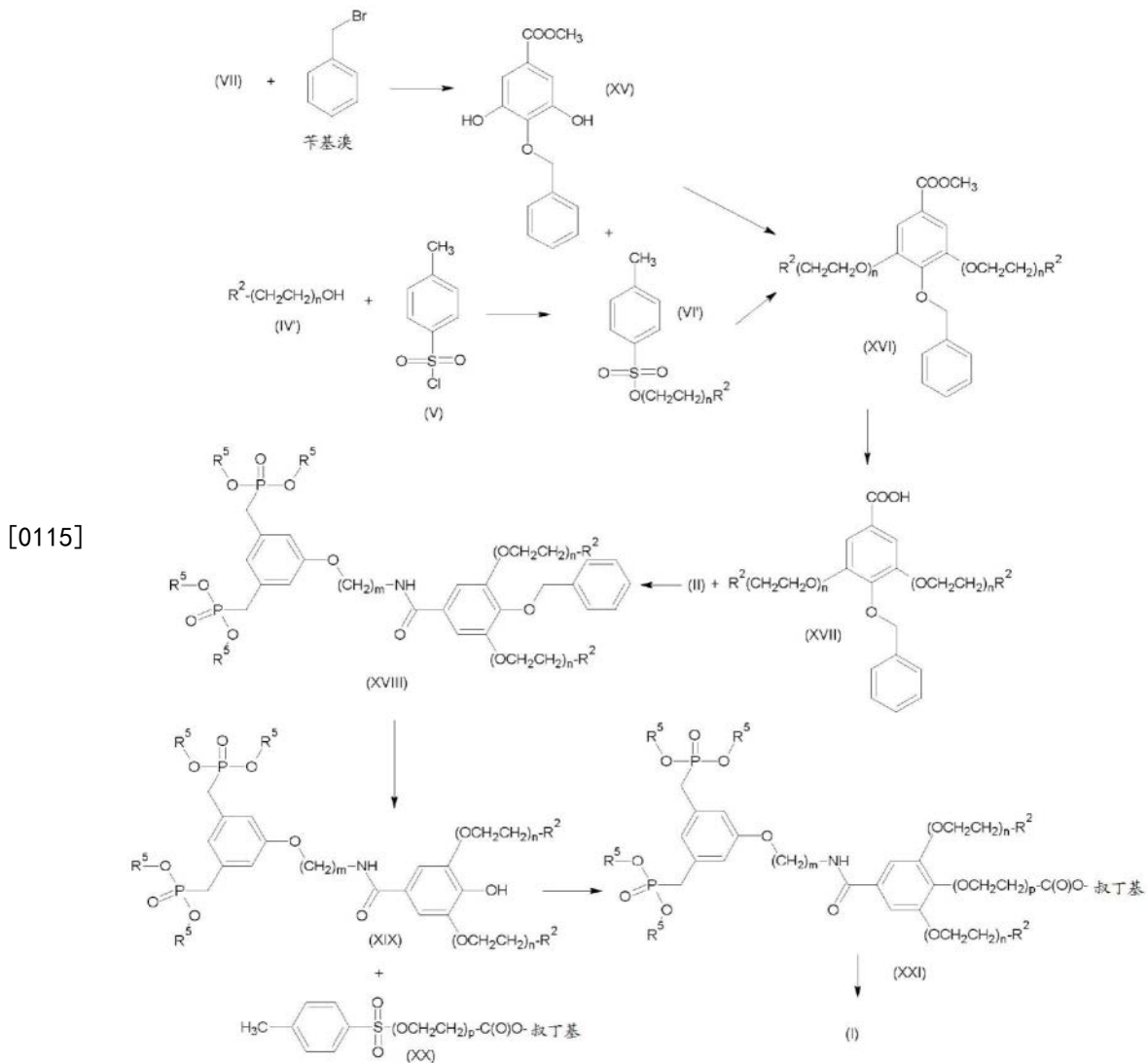
[0110] 其中p具有与式(I)中相同的含义并且具有与以上定义的式(XIX)中化合物的n值相同或不同的值,以获得下式(XXI)的化合物：



[0112] 其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且 $R^2$ 、 $m$ 、 $n$ 和 $p$ 具有与上述式(I)中相同的含义并且 $p$ 具有与式(I)中相同的含义并且具有与以上定义的式(XIX)化合物中的 $n$ 值相同或不同的值并且对应于式(I)的具体化合物,其中 $R^3$ 是基团-COOtBu;和可选地;

[0113] -对所获得的式(XXI)的化合物的羧基官能团进行去保护以得到相应的式(I)的树枝状分子,其中 $R^3$ 是基团-COOH。

[0114] 用于制备式(I)的树枝状分子(其中 $n$ 和 $p$ 是相同或不同的并且其中 $R^2$ 是在上述式(I)中定义的烷氧基并且 $R^3$ 是羧基)的方法可以由以下方案4表示:

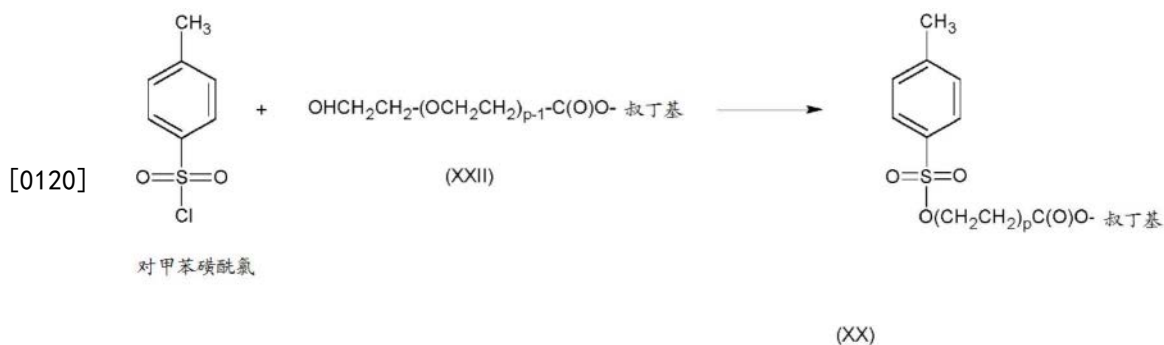


## [0116] 方案4

[0117] 根据方案4上表示的方法,在碳酸氢钾和碘化钾的存在下,将在上述方案1中所定义的式(VII)的化合物在适当溶剂(诸如例如二甲基甲酰胺)中的溶液与苄基溴在室温下反应8至24小时,以得到式(XV)的化合物。独立地,在胺(诸如例如三甲胺)的存在下,将式(IV')的化合物(其中 $R^2$ 具有与上述式(I)中相同的含义)在合适溶剂(诸如例如二氯甲烷)中的溶液与式(V)的化合物在室温下混合接触,直至获得式(VI')的化合物(其中 $R^2$ 具有与上述式(I)中的相同含义)。然后在碱化剂(诸如例如碳酸钾和碘化钾)的存在下,将式(XV)的化合物在适当溶剂(诸如例如丙酮)中的溶液与所获得的式(VI')的化合物反应。然后将所得混合物在回流下加热8至24小时,以获得相应的式(XVI)的化合物(其中 $R^2$ 和 $n$ 具有与在式(VI')的化合物中相同的含义)。然后在碱化剂(诸如例如氢氧化钠)的存在下,通过使溶解在适当溶剂(如低级醇,即甲醇或低级醇与水的混合物,特别是甲醇与水的混合物)中的所述式(XVI)的化合物在室温下反应,将所得的式(XVI)的化合物的羧基去保护,以获得相应的式(XVII)的化合物(其中 $R^2$ 和 $n$ 具有与在式(XVI)的化合物中相同的含义)。式(II)的化合物(参照方案2中表示的方法的以上所定义的并且其中基团 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义(除了氢原子)并且 $m$ 具有与式(I)中相同含义)与所得的式(XVII)的化合物的反应可以在室温下进行,通过在催化剂(例如钯/C)的存在下,将所述式(II)的化合物在适当溶剂(诸如例如乙酸乙酯)中的溶液与式(XVII)的化合物在适当溶剂(诸如二氯甲烷)中的溶液(在草酰氯、二甲基甲酰胺,然后N,N-二异丙基乙胺的存在下)混合,以获得相应的式(XVIII)的化合物(其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且 $R^2$ 、 $m$ 和 $n$ 具有与式(I)中相同的含义)。然后将生成的式(XVIII)的化合物在适当溶剂(诸如例如乙酸乙酯)中的溶液(包含催化剂,诸如例如钯/C)用氢气气氛在室温下在搅拌下吹扫5至24小时,以获得相应的式(XIX)的化合物(其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且 $R^2$ 、 $m$ 和 $n$ 具有与式(I)中相同的含义)。然后在碳酸钾和碘化钾的存在下,将所获得的式(XIX)的化合物在适当溶剂(诸如例如丙酮)中的溶液与式(XX)的化合物(其中 $p$ 具有与在上述式(I)中相同的含义, $p$ 的值等于或不同于在式(XIX)化合物中的 $n$ 值)接触。然后将所得混合物在回流下加热8至24小时,以获得相应的式(XXI)化合物(其中 $R^5$ 具有与上述式(I)相同的含义,除了氢原子,并且 $R^2$ 、 $m$ 、 $n$ 和 $p$ 是先前所定义的)。式(XXI)的化合物对应于式(I)的化合物,其中 $R^3$ 是基团-COOtBu。然后通过将强酸(诸如例如三氟乙酸)添加至所述式(XXI)的化合物在适当溶剂(诸如例如二氯甲烷)中的溶液中并且在室温下搅拌1至2小时,将所得的式(XXI)的化合物去保护,以得到预期的相应的式(I)的化合物。可以根据本领域普通技术人员已知的常规实践回收和纯化式(XXI)和式(I)的化合物。

[0118] 可以根据以下方法制备式(XX)的化合物,该方法包括使对甲苯磺酰氯与式(XXII)的化合物: $\text{OHCH}_2\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{p-1}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基反应的步骤,其中 $p$ 具有与在上述式(I)中相同的含义。

[0119] 该方法可以由以下方案5表示:



[0121] 方案5

[0122] 根据方案5所表示的方法,在胺(诸如例如三甲胺)的存在下,将对甲苯磺酰氯与式(XXII)的化合物(其中p具有与式(I)化合物中相同的含义且其中p可以具有与n相同的值或与n不同的值)在适当溶剂(诸如例如二氯甲烷)中的溶液在室温下反应8至24小时。然后可以通过本领域普通技术人员熟知的技术回收和纯化所获得的式(XXII)的化合物。

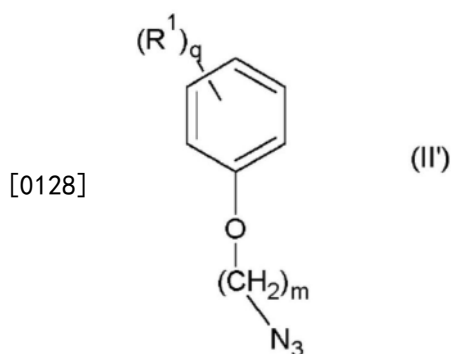
[0123] 然后可以根据国际申请WO 2015/150502中描述的方法进行金属氧化物纳米颗粒在式(I)的化合物(其中 $q=2$ 并且 $R^1$ 表示磷酸酯基团(PG))上的接枝。

[0124] 可以根据以下方法制备式(I)化合物,其中 $R^1$ 是:

[0125] \*具有至少2个碳原子的烷基或具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基;或

[0126] \*基团 $-OR^4$ 或 $-COOR^4$ ,其中 $R^4$ 表示具有至少4个碳原子的直链烷基或具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基,

[0127] 该方法包括以下步骤:使式(II')的化合物与上述式(III)的化合物反应(当在所希望的式(I)的化合物中, $n$ 和 $p$ 是相同或不同的,并且 $R^2$ 与 $R^3$ 相同时),或者与上述式(XVII)的化合物反应(当在所希望的式(I)的化合物中, $n$ 和 $p$ 是相同或不同的,并且 $R^2$ 是在上述式(I)中所定义的烷氧基,并且 $R^3$ 是羧基时);



[0129] 该式(II')的化合物,其中 $m$ 是在式(I)中所定义的并且 $R^1$ 是具有至少2个碳原子的烷基或具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基,或基团 $-OR^4$ 或 $-COOR^4$ (其中 $R^4$ 表示具有至少4个碳原子的直链烷基或具有至少2个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基),并且 $q$ 是从1至3范围内的整数。

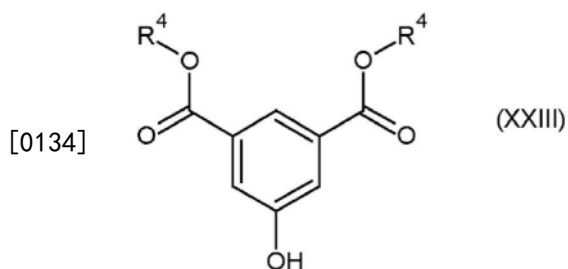
[0130] 先前描述的用于使式(II)的化合物与式(III)的化合物或与式(XVII)的化合物反应的条件还分别适用于式(II')的化合物与式(III)的化合物或与式(XVII)的化合物的反应。

[0131] 可以根据本领域技术人员熟知的方法以及例如描述于“Spacing-dependent

dipolar interactions in dendronized magnetic iron oxide nanoparticle 2D arrays and powders.”Solenne Fleutot, et al., Nanoscale, 2013, 5, 1507 中的方法类似地制备不可商购的式 (II') 的化合物。

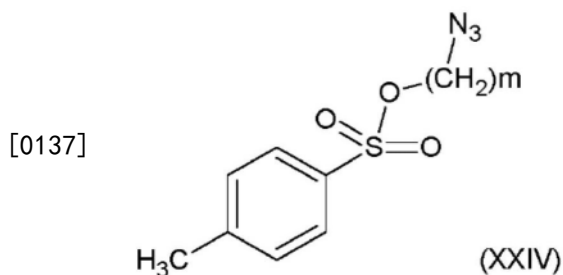
[0132] 可以通过以下步骤制备式 (II') 的化合物 (其中  $R^1$  是  $-COOR^4$ , 其中  $R^4$  表示具有至少 4 个碳原子的直链烷基, 并且  $q$  是从 1 至 3 范围内的整数 (式 (II' a) 的化合物)):

[0133] -使 5-羟基间苯二甲酸与式  $R^4-OH$  (其中  $R^4$  是具有至少 4 个碳原子的直链烷基) 的醇反应, 以获得式 (XXIII) 的化合物:



[0135] 其中  $R^4$  具有与式 (II' a) 化合物中相同的含义, 以及

[0136] -使式 (XXIII) 的化合物与下式 (XXIV) 的化合物反应:



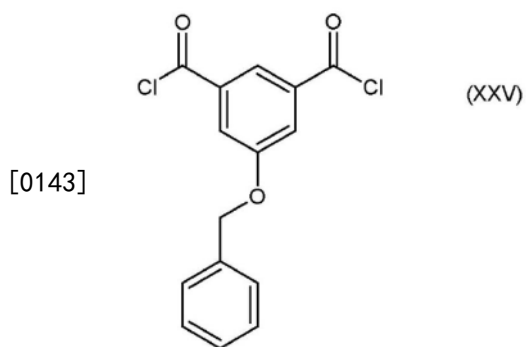
[0138] 其中  $m$  是在式 (I) 中所定义的, 以获得相应的式 (II' a) 的化合物。

[0139] 5-羟基苯-1,3-二羧酸与所述式  $R^4-OH$  的醇的反应以获得式 (XXIII) 的化合物, 可以在苯磺酸的存在下在适当溶剂 (诸如例如甲苯) 中进行, 并且加热至回流持续 2 至 4 天。

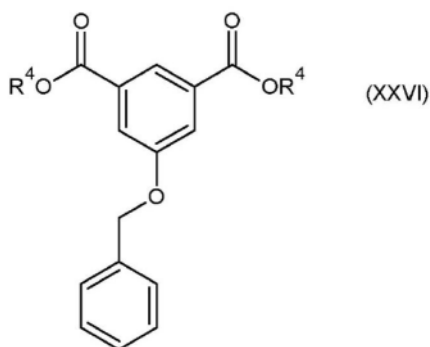
[0140] 所得的式 (XXIII) 的化合物与式 (XXIV) 的化合物的反应可以在适当溶剂 (诸如例如无水丙酮) 中、在约  $80^\circ\text{C}$  的温度下、在碳酸钾和碘化钾的存在下进行约 10-12 小时。

[0141] 式 (II') 的化合物 (其中  $R^1$  是  $-COOR^4$ , 其中  $R^4$  表示具有至少 2 个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基, 并且  $q$  是从 1 至 3 范围内的整数 (式 (II' b) 的化合物)) 可以通过以下方法制备, 该方法包括以下步骤:

[0142] i) 使 5-(苄氧基)苯-1,3-二羧酸 (CAS N°114274-39-4) 与草酰氯反应以获得下式 (XXV) 的化合物:



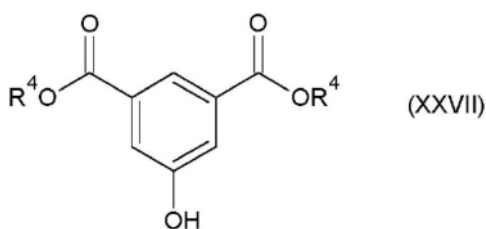
[0144] ii) 使所获得的式 (XXV) 的化合物与式  $R^4-OH$  的醇反应 (其中  $R^4$  是具有至少 2 个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基), 以获得下式 (XXVI) 的化合物,



[0145]

[0146] 其中  $R^4$  是具有至少 2 个碳原子并且包含末端氟化基团的烷基,

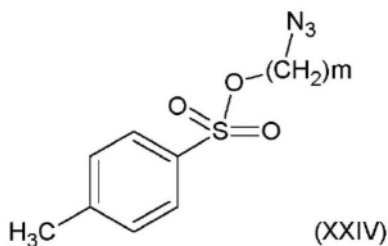
[0147] iii) 对所获得的式 (XXVI) 的化合物脱保护, 以得到下式 (XXVII) 的化合物:



[0148]

[0149] 其中,  $R^4$  具有与式 (XXVI) 化合物中相同的含义, 以及

[0150] iv) 使所获得的式 (XXVII) 的化合物与下式 (XXIV) 的化合物反应:



[0151]

[0152] 其中  $m$  是在式 (I) 中所定义的, 以获得相应的式 (II' b) 的化合物。

[0153] 根据该方法:

[0154] -步骤 i) 可以在适当溶剂 (诸如例如甲苯、二甲基甲酰胺和它们的混合物) 中的溶液中进行,

[0155] -步骤 ii) 可以在  $N,N$ -二乙胺的存在下, 在适合溶剂 (诸如例如二氯甲烷) 中的溶液中进行,

[0156] -步骤 iii) 是优选地在  $H_2$  和氢化催化剂 (诸如例如钯/碳 (Pd/C)) 的存在下, 在合适溶剂 (诸如乙酸乙酯) 中在室温 (约  $20^\circ C$  至  $25^\circ C$ ) 下进行氢化反应。

[0157] -步骤 iv) 可以在适当溶剂 (诸如例如丙酮) 中, 在碳酸钾和碘化钾的存在下, 优选在约  $80^\circ C$  的温度下进行约 10-12 小时。

[0158] 可以如国际申请 W02015150502 中所描述制备式 (I) 的化合物 (其中  $R^1$  表示 PG 基团, 其中  $R^5$  表示氢原子)。

[0159] 本发明的第二目的是基于氟碳化合物的纳米乳液, 该纳米乳液包含水性连续相和纳米液滴的分散体, 该纳米液滴的分散体由包封至少一种液体氟碳化合物的脂质相的膜组成, 其中该脂质相包含至少一种磷脂和至少一种根据本发明的第一目的以上定义的式 (I)

的低聚(环氧乙烷)树枝状分子。

[0160] 如本文使用的,术语“纳米乳液”是指在水性介质中的纳米液滴的乳液。术语“纳米液滴”是指包含液体氟碳化合物的亚微米液滴。

[0161] 如本文使用的,术语“氟碳化合物”(FC)是指其中大部分或所有的碳-氢键被碳-氟键替代的物质。

[0162] FC可以例如被卤素原子(如溴)取代。

[0163] FC可以包含碳长度在4至约10个碳原子范围内的直链或支链氟碳化合物链。

[0164] 有用的FC包括全氟丁烷、全氟戊烷、2H,3H-全氟戊烷、全氟己烷、全氟庚烷、全氟辛烷、全氟壬烷、全氟癸烷、全氟萘烷、全氟辛基溴、以及全氟三丙胺。优选的PFC包括全氟戊烷、2H,3H-全氟戊烷、全氟己烷、以及全氟辛基溴。最优选全氟己烷。

[0165] 根据本发明的纳米乳液中FC的浓度可以从约1至30%w/w、优选从约2.5至20%w/w、并且甚至更优选从约5至10%w/w变化。

[0166] 如本文使用的,“磷脂”是指一类脂质,其分子具有包含磷酸酯基团的亲水头部和两个衍生自脂肪酸的疏水链,它们通过醇残基(通常是甘油分子)连接。

[0167] 根据本发明的有用的磷脂可以具有任何适合的碳链长度,例如长度范围从约12个碳原子至约18个碳原子(例如,12、13、14、15、16、17、18)。磷脂分子也可以包含不饱和度。根据本发明有用的磷脂的实例包括磷脂酰胆碱衍生物,诸如例如二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、以及二硬脂酰磷脂酰胆碱。

[0168] 根据本发明的纳米乳液中磷脂的浓度可以从约0.25至10%w/w、优选从约0.4至5%w/w、并且甚至更优选从约0.6至2.5%w/w变化。

[0169] 在根据本发明的最终纳米乳液中式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子的浓度可以从约0.07%至0.7%w/w、优选地从约0.11%至0.50%w/w、并且甚至更优选地从约0.13%至0.38%w/w变化。

[0170] 在式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子中,特别优选其中脂质相包含式(I-P)、(I-Q)、(I-D)、(I-E)、(I-A)、(I-B)或(I-C)的树枝状物的纳米乳液。

[0171] 根据本发明的具体且优选的实施方式,磷脂/式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子的摩尔比从约5:1至50:1、更优选从约7:1至30:1并且甚至更优选从约9:1至25:1变化。

[0172] 纳米液滴的平均直径可以从约50至900nm,优选地从约150至600nm,并且甚至更优选地从约200至400nm变化。

[0173] 可以通过改变磷脂/树枝状分子比率来调节平均直径。也可以通过改变制备参数诸如均质化的压力或纳米乳液通过高压均质化器的循环次数来调节。

[0174] 纳米乳液的水相可以包含水,例如注射用水(WFI)、盐水溶液或缓冲溶液诸如磷酸盐缓冲盐水(PBS)或HEPES缓冲溶液。

[0175] 可以通过本领域技术人员已知的任何方法,特别是通过包括以下步骤的方法制备根据本发明的第二目的所定义的基于氟碳化合物的纳米乳液:(i)在适当温度下将磷脂和式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子分散在水相中以获得分散体;(ii)将液体氟碳化合物加入到在(i)中获得的分散体中;(iii)将所得的混合物均质化以获得由包封至少一种液体氟碳化合物或全氟碳化合物的脂质相的膜组成的纳米液滴的分散体,其中该脂质相包含至少一种磷脂和至少一种式(I)的低聚(环氧乙烷)树枝状分子。

[0176] 如本文所使用的,“适当温度”是指高于磷脂转变温度的温度。根据纳米乳液中存在的磷脂的性质,适当温度可以从约25°C至80°C、优选地从约25°C至50°C变化。

[0177] 可以用任何适当的装置,诸如尖端超声处理、低能装置和/或高压均质化装置进行均质化。

[0178] 在步骤(iii)之后,在表征和使用之前可以将所得纳米乳液离心、过滤或进行任何其他所需程序。

[0179] 根据本发明的第二目的所定义的纳米乳液可以用于不同的生物医学应用中,特别是作为造影剂。

[0180] 根据本发明的第二目的所定义的基于氟碳化合物的纳米乳液可以用于不同的生物医学应用中,特别是作为造影剂。

[0181] 因此,本发明的第三目的是根据本发明的第二目的所定义的基于氟碳化合物的纳米乳液作为造影剂的用途,例如在双模式诊断方法中。

[0182] 根据具体实施方式,在包含金属氧化物纳米颗粒并且特别是氧化铁纳米颗粒的纳米乳液的情况下,所述双模式诊断方法是回声超声检查法或磁共振成像(MRI)。

[0183] 根据本发明的第二目的所定义的基于氟碳化合物的纳米乳液还可以用于不同的治疗方法,例如药物载体或供氧剂(oxygenating agent)。

[0184] 因此,本发明的第四目的是根据本发明的第二目的所定义的基于氟碳化合物的纳米乳液,其在通过疗法的治疗方法中作为药物载体或作为供氧剂应用。

[0185] 根据该实施方式,所述应用包括:

[0186] -将治疗剂(如药物或遗传物质)超声引导地和空间受限地递送至靶标区域中,

[0187] -治疗缺氧(这在肿瘤学中是有用的)。这种特性是基于以下事实:已知氟碳化合物是优异的气体溶剂,并且特别是呼吸气体如氧气和二氧化碳的溶剂。

## 附图说明

[0188] 通过以下实施例和附图给出了本发明的其他优点和实施方式,其中:

[0189] -图1是表示在仅由二棕榈酰磷脂酰胆碱稳定的参考纳米乳液中液滴尺寸分布(图1a)和在根据本发明的(即由二棕榈酰磷脂酰胆碱和式(I-P)的树枝状物稳定的)纳米乳液中液滴尺寸分布(图1b)的图。在图1a和图1b上,强度(%)表示为在 $t=0$ 时(即刚好在制备纳米乳液之后(虚线曲线)和在25°C的温度下储存2个月之后(实线曲线)的直径的函数,

[0190] -图2是表示对于仅由二棕榈酰磷脂酰胆碱稳定的参考纳米乳液(具有黑色正方形的曲线)以及对于根据本发明的(即由二棕榈酰磷脂酰胆碱和式(I-P)的树枝状物稳定的)纳米乳液(具有黑色圆盘的曲线),液滴的平均直径(以nm计)作为时间(以天计)函数的演变的图,

[0191] -图3是表示对于不形成本发明的一部分的参考纳米乳液(即仅包含二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)) (具有黑色正方形的曲线)与根据本发明的纳米乳液(即包含DMPC和式(I-P)的树枝状物) (具有黑色圆的曲线)相比,纳米液滴的平均直径(以nm计)作为时间(以天计)函数的图,

[0192] -图4是表示对于不形成本发明的一部分的参考纳米乳液(即仅包含DMPC) (方形符号)与根据本发明的纳米乳液(即包含DMPC和式(I-E)的树枝状物) (圆形)或根据本发明的

纳米乳液(即包含DMPC和式(I-D)的树枝状物)(星形)相比,纳米液滴的平均直径(以nm计)作为时间(以天计)函数的图,

[0193] -图5是表示刚好在其制备之后频率(以%计)作为通过活化由式(I-P)树枝状化合物稳定的纳米乳液获得的微泡分散体的微泡直径(以 $\mu\text{m}$ 计)函数的图;

[0194] -图6是表示在室温下7小时后频率(以%计)作为通过活化由式(I-P)树枝状化合物稳定的纳米乳液获得的微泡分散体的微泡直径(以 $\mu\text{m}$ 计)函数的图;

[0195] -图7是图6的微泡分散体的光学照片,

[0196] -图8是在蒸发过程开始时(图8a)以及在 $37^\circ\text{C}$ 下15分钟后(图8b),用低温透射电子显微镜在 $37^\circ\text{C}$ 下观察到的使用式(I-F)树枝状物制备的实施例14的纳米乳液的纳米乳液液滴变成微泡的相移的光学照片,

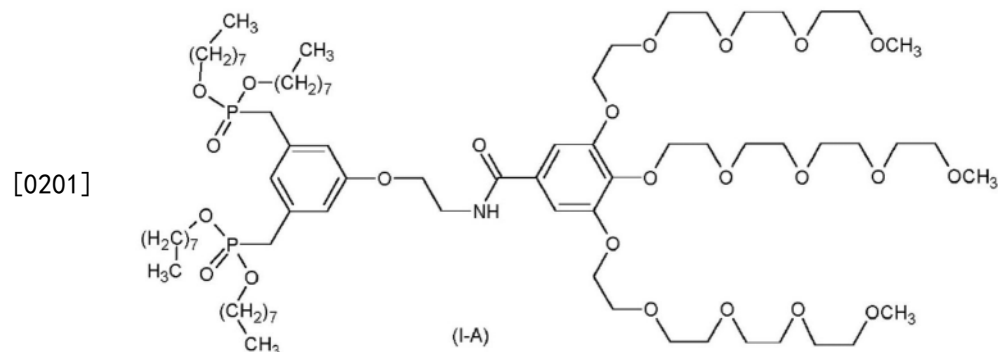
[0197] -图9是表示由式(I-A)树枝状化合物(实线曲线)、式(I-B)树枝状化合物(具有短划线的曲线)、式(I-C)树枝状化合物(具有点虚线的曲线)或不形成本发明的一部分的式(DM)的比较树枝状化合物(具有交替的短划线和点虚线的曲线)形成的朗格缪尔(Langmuir)单层的压缩等温线(表面压力 $\pi$ (以 $\text{mN m}^{-1}$ 计)表示为分子面积A(以 $\text{\AA}^2$ 计)的函数)的图。

## 具体实施方式

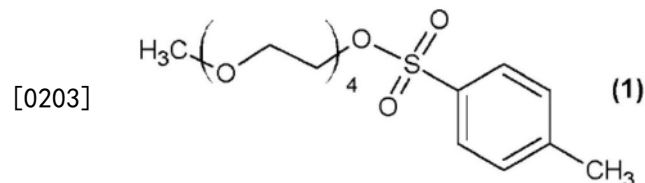
[0198] 实施例

[0199] 实施例1:根据本发明的式(I-A)的树枝状分子的合成

[0200] 在该实施例中,制备了下式(I-A)的树枝状分子:



[0202] 1.1步骤1-2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基4-甲基苯磺酸酯(化合物1)的制备



[0204] 在室温下,将 $30.1\text{mmol}$ (1当量)的四乙二醇单甲醚溶解于 $170.0\text{mL}$ 的二氯甲烷中,然后添加 $5\text{mL}$ 的三乙胺( $\text{Et}_3\text{N}$ )( $36.2\text{mmol}$ ,1.2当量),并且将反应搅拌 $10\text{min}$ 。缓慢添加 $22.3\text{g}$ ( $36.2\text{mmol}$ ,1.2当量)的甲苯磺酰氯(固体)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。

[0205] 薄层色谱法(TLC)分析(染色磷钼酸(PMA)溶液)显示出PEG-OMe完全消耗。将混合物在硅藻土(celite)上过滤以除去盐。然后在减压下蒸发溶剂。

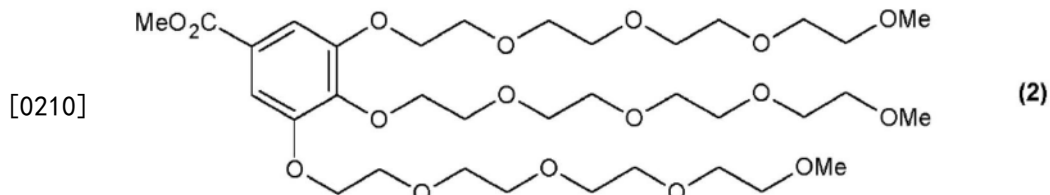
[0206] 通过快速色谱法(100%二氯甲烷(DCM)然后100%乙酸乙酯(AcOEt))的纯化得到

澄清液体 (10.1g, 93%)。

[0207] 分析:

[0208]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.85 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (dd,  $J=8.6, 0.8\text{Hz}$ , 2H), 4.23-4.14 (m, 3H), 3.74-3.68 (m, 3H), 3.68-3.64 (m, 7H), 3.62-3.55 (m, 7H), 3.40 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

[0209] 1.2步骤2-化合物(2)的制备



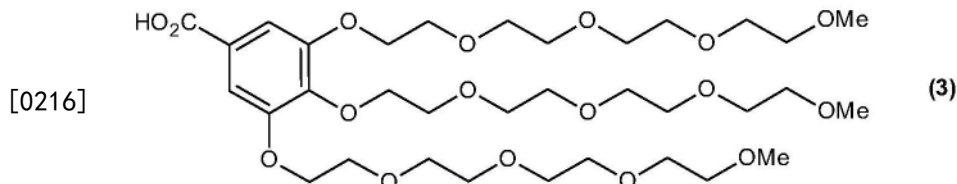
[0211] 向8.8mmol (1.0当量)的没食子酸甲酯在丙酮(60mL)中的溶液添加18.1mmol (3.2当量)的碳酸钾( $\text{K}_2\text{CO}_3$ )、0.6mmol (0.1当量)的碘化钾(KI)和18.9mmol (3.3当量)的在以上步骤1中的制备的化合物(1)。将所得溶液加热至回流持续42小时。

[0212] 将反应混合物冷却至室温,去除溶剂,将固体悬浮于二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )中,经硅藻土过滤,用2N硫代硫酸钠( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ )的水溶液和盐水洗涤,经硫酸钠( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2至96/4至9/1)的纯化得到3.9g (89%)淡黄色油。

[0213] 分析:

[0214]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.46 (d, 2H: Ar-H), 4.15 (dd,  $J=5.6, 4.2\text{Hz}$ , 6H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.86 (s, 3H:  $\text{CH}_3$ -O-C=O-R), 3.85-3.81 (m, 6H: -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -R), 3.70-3.66 (m, 6H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.63-3.56 (m, 24H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.51-3.47 (m, 6H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.33 (s, 9H:  $\text{CH}_3$ -O-)。

[0215] 1.3步骤3-化合物(3)的制备



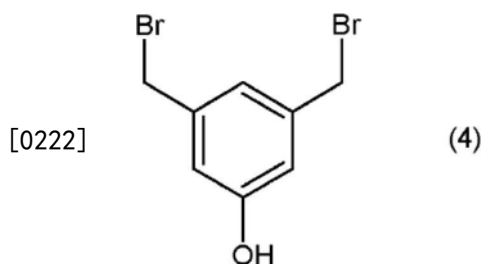
[0217] 向6.0g (6.9mmol-1.0当量)的化合物(2)在甲醇(MeOH)中的溶液中依次添加1.1g (34.5mmol-5.0当量)的氢氧化钠(NaOH)和15.0mL的蒸馏水。将黄色溶液在室温(RT)下搅拌过夜。

[0218] TLC分析显示化合物(2)的消耗。通过旋转蒸发器去除溶剂,然后将粗产物溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。加入2N HCl (20.0mL)并且继续搅拌15分钟。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 收集有机产物,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗涤水层(五次),用盐水洗涤合并的有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生呈黄色油的化合物(3) (5.1g, 6.8mmol, 99%)。

[0219] 分析:

[0220]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.46 (d, 2H: Ar-H), 4.15 (dd,  $J=5.6, 4.2\text{Hz}$ , 6H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.85-3.81 (m, 6H: -O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -R), 3.70-3.66 (m, 6H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.63-3.56 (m, 24H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.51-3.47 (m, 6H: -O- $\text{CH}_2$ -R), 3.33 (s, 9H:  $\text{CH}_3$ -O-)。

[0221] 1.4步骤4-3,5-双(溴甲基)苯酚(化合物(4))的制备



[0223] 在0℃下,将72mL的氢化铝锂1M(LiAlH<sub>4</sub>) (72mmol-1.8当量) 溶解于150mL的四氢呋喃(THF)中。然后小心地添加8.40g (40mmol-1当量)的5-羟基间苯二甲酸二甲酯。将所得溶液在室温下搅拌5小时,然后在0℃下小心添加EtOAc (30.0mL) 和10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60.0mL) 的水溶液。继续搅拌过夜。添加另外的10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60.0mL) 的水溶液。在室温继续搅拌另外24h。

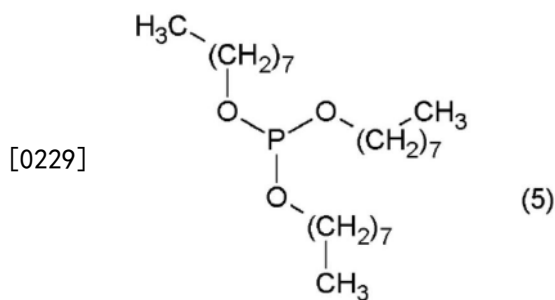
[0224] 一旦铝盐完全溶解,用EtOAc洗涤水层(至少5次)。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生8.3831g的橙色油。然后在0℃下小心地添加36mL的氢溴酸(HBr 33%w/w,在AcOH中) (200mmol-5.0当量)之前,将粗苯甲醇溶解在100mL的乙酸(AcOH)中。将所得混合物在室温下搅拌2天。

[0225] TLC分析显示双苄醇的完全消耗,该双苄醇是在通过LiAlH<sub>4</sub>还原5-羟基间苯二甲酸二甲酯之后形成的但未分离的中间体。将有机产物用盐水洗涤(1次),将水层用EtOAc洗涤(至少5次),将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 1/0至96/4至9/1)的纯化得到淡黄色固体。用石油醚/二乙基氧化物(EtP/Et<sub>2</sub>O)的混合物重结晶,得到呈白色固体的化合物(4) (10.40g,37.4mmol,93.6%)。

[0226] 分析:

[0227] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.99 (s, 1H: Ar-H), 6.81 (d, J=1.43Hz, 2H: Ar-H), 4.41 (s, 4H: -CH<sub>2</sub>-Ar)。

[0228] 1.5. 步骤5-化合物(5)的制备



[0230] 在连接至Dean-Stark的100mL两颈烧瓶中,加入33.9mL辛醇(107.25mmol-6当量),然后搅拌反应装置并在氩气流下通过10min。

[0231] 之后,将液体加热至75℃并用2个氩气球替代氩气流。从注射器缓慢添加4.23mL的三甲基亚磷酸酯(35.8mmol-1当量),然后在220℃下加热该装置6h。

[0232] 然后将装置冷却至环境温度,并且移开包含在反应期间形成的甲醇的Dean-Stark。获得橙色油。

[0233] 在160℃下,使用减压蒸馏从所形成的化合物(5)中分离剩余的辛醇。

[0234] 回收9.205g的橙色油(产率=61%)

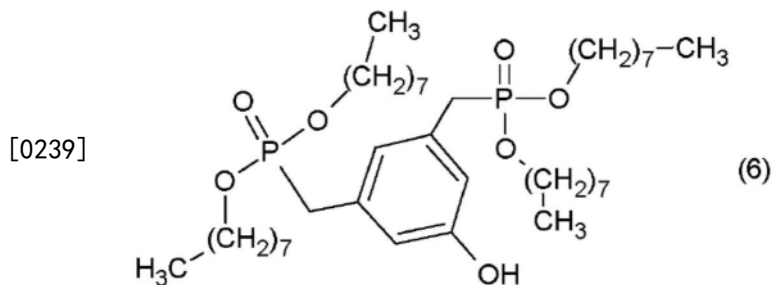
[0235] 分析:

[0236] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ3.77 (q, J=6.9Hz, 6H, O-CH<sub>2</sub>-R), 1.61-1.57 (m, 6H, O-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}$ ), 1.28-1.25 (m, 30H,  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 9H,  $\text{CH}_3\text{-R}$ ).

[0237]  $^{31}\text{P-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 139.15

[0238] 1.6. 步骤6-化合物(6)的制备



[0240] 将152mg (0.543mmol-1当量)的化合物(4)和916mg (2.188mmol-4.0当量)的化合物(5)添加至50mL烧瓶中。将反应搅拌并加热至140℃过夜。获得黄橙色的油并且进行TLC (石油醚/EtOAc 1/1):

[0241] 第二天,在冷却该溶液之后,制备石油醚/EtOAc色谱柱(1/1至2/3)。

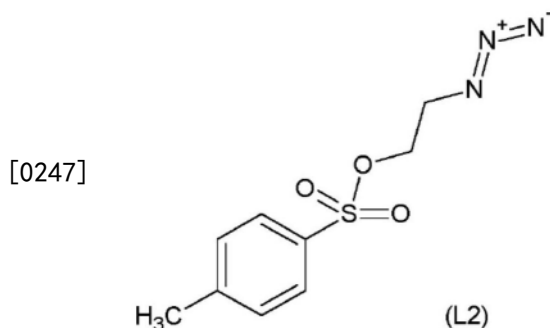
[0242] 回收248mg的化合物(6) (产率=64%)。

[0243] 分析:

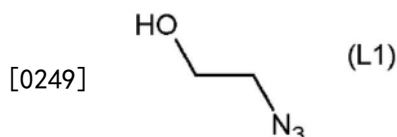
[0244]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.81 (s, 2H, Ar-H), 6.64 (s, 1H, Ar-H), 4.02-3.77 (m, 8H, P- $\text{CH}_2$ ), 3.28-2.81 (m, 4H, Ar- $\text{CH}_2\text{-P}$ ), 1.58 (m, 8H, P- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.42-1.14 (m, 44H, C- $\text{CH}_2$ ), 0.95-0.77 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 12H, C- $\text{CH}_3$ ).

[0245]  $^{31}\text{P NMR}$  (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 26.51.

[0246] 1.7. 步骤7-接头2(L2)的制备



[0248] 1.7.1. 步骤7.1-接头1(L1)的制备



[0250] 将10.0g (77.6mmol-1当量)的2-溴乙醇(97%)溶解在12mL水中,然后在室温下添加6.12g (93.2mmol-1.2当量)的叠氮化钠( $\text{NaN}_3$ )。将混合物在80°C下加热过夜。通过TLC (DCM/MeOH, 95:5, SM  $R_f=0$ , EP  $R_f=0.5$ )进行监测。

[0251] 过夜后,TLC显示仅痕量的起始材料,停止混合物,然后添加10mL的DCM。将相分离。将水层用20mL的DCM萃取,并且在每次萃取时添加NaCl固体。有机相不经蒸发或进一步纯化直接用于下一步骤。

[0252] 1.7.2. 步骤7.-接头2(L2)的制备

[0253] 向在DCM中的6.76g (77.6mmol-1当量)的接头1中缓慢添加16.4mL (116.0mmol-1.5当量)的Et<sub>3</sub>N,将混合物搅拌10min,然后缓慢添加17.9g (93.2mmol-1.2当量)的甲苯磺酰氯(TsCl)。

[0254] 过夜后,TLC(石油醚,AcOEt 7:3,KMnO<sub>4</sub>)显示痕量的起始材料。将混合物浓缩,将TsCl盐在AcOEt中沉淀并且经硅藻土垫过滤,用AcOEt洗涤3次,以给出所需的接头2(22g,棕色油)。

[0255] 然后通过快速色谱法进行纯化:Interchim-220g-30,在EtP/AcOEt(9:1)中的液体沉积,洗脱液:15min EtP/AcOEt(9:1)、10min EtP/AcOEt(8:2)(等度),以及10min EtP/AcOEt(7:3)。

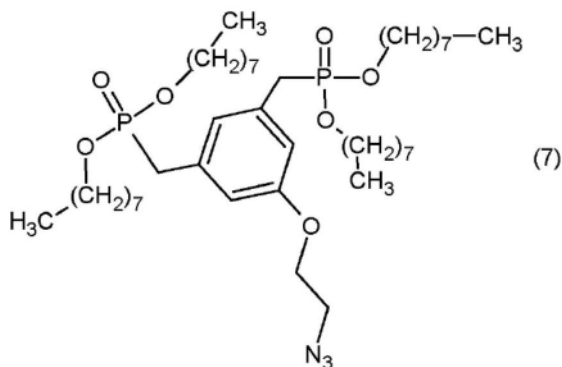
[0256] 回收12.13g呈无色油的接头2。

[0257] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=7.8Hz,

[0258] 2H),4.25-4.12(m,2H),3.54-3.40(m,3H),2.49(s,3H)。

[0259] 1.8.步骤8-化合物(7)的制备

[0260]



(7)

[0261] 在25mL烧瓶中添加在15mL甲苯中的297.0mg (1.23mmol-1.8当量)的化合物(6)、57.2mg (1.02mmol-1.5当量)的氢氧化钾(KOH)和11.3mg (0.068mmol-0.1当量)的KI。将溶液搅拌20min并加热至60℃以溶解试剂。加入500.0mg (0.684mmol-1.0当量)的接头2(在上述实施例1的步骤1.7中制备)并将反应搅拌过夜。

[0262] 将烧瓶冷却至室温,然后在减压下蒸发掉甲苯。然后将粗产物溶解在DCM中,并且通过硅藻土过滤。色谱柱在DCM/MeOH(1/0至98/2至96/4)下进行。因此回收530mg的化合物(7)(97%)。

[0263] 分析:

[0264] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ6.90-6.82(m,3H,Ar-H),4.17(t,J=4.9Hz,2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>),3.98(m,8H,P-O-CH<sub>2</sub>),3.59(t,J=4.8Hz,2H,O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>),3.27-3.16(BX,J=21.9Hz,4H,Ar-CH<sub>2</sub>-P),1.67-1.55(m,8H,P-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>),1.41-1.26(m,40H,C-CH<sub>2</sub>),0.95-0.85(t,J=6.5Hz,12H,C-CH<sub>3</sub>)。

[0265] <sup>13</sup>C NMR(101MHz,MeOD) δ160.00,134.57,134.51,134.45,125.49,115.95(C-Ar),68.46,67.76,67.73,67.69,51.32,34.29,33.01,32.92,31.67,31.64,31.61,30.41,30.29,26.70,23.75,14.47(C-CH<sub>3</sub>)。

[0266] <sup>31</sup>P NMR(162MHz,MeOD) δ27.11。

[0267] 1.9.步骤9-式(I-A)的树枝状分子的制备

[0268] 向350.0mg (0.434mmol-1.1当量)的化合物(7)在15mL的EtOAc中的溶液中添加

120mg (0.1当量)的作为催化剂的Pd/C 10%。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。在单独的烧瓶中,在添加0.22mL (1.2mmol-3.0当量)的草酰氯(COCl)<sub>2</sub>和4滴二甲基甲酰胺(DMF)之前,将300mg (0.398mmol-1当量)的化合物(3)溶解在10.0mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。将橙色溶液在室温下搅拌5h。当TLC证实化合物(7)完全消耗时,将催化剂经硅藻土过滤并且将粗产物在室温下在减压下浓缩。将酰氯在减压下同时浓缩,溶解在10mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,然后在0℃下依次添加粗伯胺(形成的但未纯化的中间产物)和0.16mL (0.916mmol-2.3当量)的N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0269] 将反应混合物用盐水稀释。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(五次),将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生7.17g橙色油。通过快速色谱法(100%EtOAc然后CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/MeOH 80/12/8至6/0/4)进行纯化,以分离纯的和未纯的级分,以提供呈无色油的式(I-A)的树枝状分子(487.2mg,81%)。

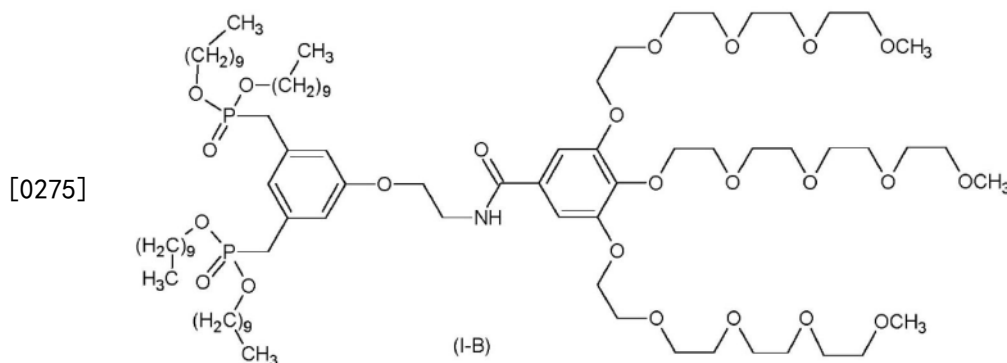
[0270] 分析:

[0271] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.23 (s, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.22 (m, 4H), 4.17 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.97 (m, 8H), 3.91-3.84 (t, J=4.6Hz, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 6H), 3.69-3.57 (m, 20H), 3.56-3.48 (m, 6H), 3.33 (m, 9H), 3.24-3.14 (AB<sub>x</sub>, J=22Hz, 4H), 1.60 (m, 8H), 1.29 (m, 38H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 12H)。

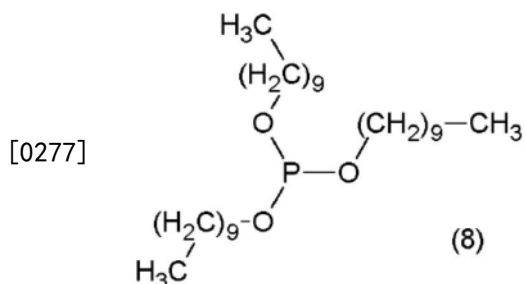
[0272] <sup>31</sup>P NMR (162MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ25.88。

[0273] 实施例2:根据本发明的式(I-B)的树枝状分子的合成

[0274] 在该实施例中,制备了下式(I-B)的树枝状分子:



[0276] 2.1. 步骤1-化合物(8)的制备



[0278] 在连接到Dean-Stark的100mL两颈烧瓶中,添加91.4mL (469.0mmol-6.0当量)的癸醇,然后将反应装置搅拌并在氩气流下通过10min。

[0279] 之后,将液体加热至75℃并且用2个氩气球替代氩气流。从注射器缓慢添加9.51mL (78.2mmol-1.0当量)的三甲基亚磷酸酯,并且然后将装置在220℃下加热6h。

[0280] 然后将装置冷却至环境温度,并且移开包含在反应期间形成的甲醇的Dean-

Stark。获得橙色油。

[0281] 在160℃下,使用减压蒸馏从所形成的化合物(8)中分离剩余的癸醇。

[0282] 回收36.2g呈无色油的化合物(8)(产率=92%)。

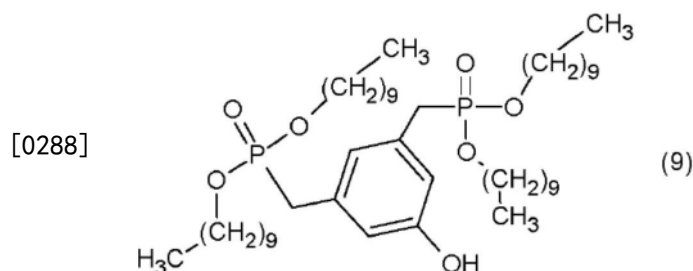
[0283] 分析:

[0284]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 3.77 (m, 6H), 1.64-1.55 (m, 6H), 1.41-1.18 (m, 44H), 0.87 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 9H) .

[0285]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 62.48, 62.37, 32.04, 32.02, 31.33, 31.28, 29.76, 29.75, 29.71, 29.67, 29.64, 29.47, 29.43, 26.00, 22.82, 14.23.

[0286]  $^{31}\text{P}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 139.19.

[0287] 2.2. 步骤2-化合物(9)的制备



[0289] 将在以上实施例1的步骤1.4中制备的2.0g (7.14mmol-1.0当量)的化合物(4)和14.4g (28.6mmol-4.0当量)的化合物(8)添加至100mL烧瓶中。将反应搅拌并加热至140℃过夜。获得黄橙色油;进行TLC(石油醚/EtOAc 1/1)。

[0290] 第二天,在冷却该溶液之后,制备石油醚/EtOAc色谱柱(1/1至2/3)。

[0291] 回收4.9g的化合物(9)(产率=81%)。

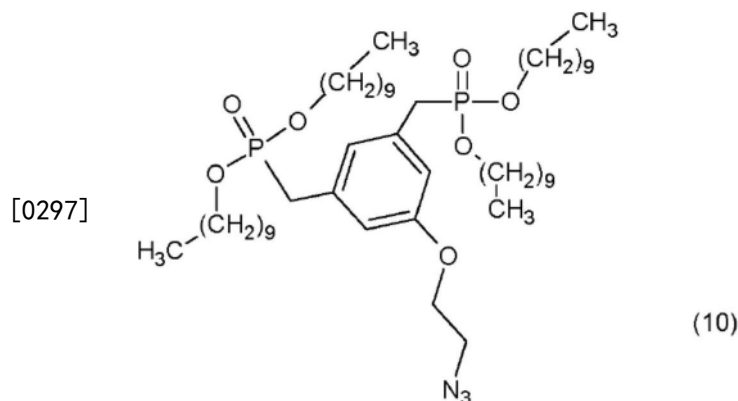
[0292] 分析:

[0293]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.81-6.77 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.92 (m, 8H), 3.11-3.01 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 8H), 1.26 (m, 56H), 0.94-0.82 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 12H) .

[0294]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 26.40

[0295] HRMS:  $m/z$ 理论值:  $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{O}_7\text{P}_2$  842.63g·mol<sup>-1</sup>, 测定值:  $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{O}_7\text{P}_2\text{Na}$ : 866.235g·mol<sup>-1</sup>

[0296] 2.3. 步骤3-化合物(10)的制备



[0298] 在100mL烧瓶中添加在50mL甲苯中的2.45g (2.91mmol-1.0当量)的化合物(9)、0.25g (4.36mmol-1.5当量)的KOH和49g (0.3mmol-0.1当量)的KI。将溶液搅拌20min并加热至60℃以溶解试剂。加入1.05g (4.36mmol-1.5当量)的接头2(在以上实施例1的步骤1.7中

制备)并且将反应搅拌过夜。

[0299] 将烧瓶冷却至室温,然后在减压下蒸发掉甲苯。然后将粗产物溶解于DCM中,并且通过硅藻土过滤。在DCM/MeOH(1/0至98/2至96/4)中进行色谱柱。由此回收2.1g的化合物(10)(79%)。

[0300] 分析:

[0301]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ 6.90-6.82(m, 3H), 4.17(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.98(m, 8H), 3.63-3.56(t,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H), 3.25-3.13(d,  $J=22\text{Hz}$ , 4H), 1.62(p,  $J=6.6\text{Hz}$ , 8H), 1.32(m, 54H), 0.96-0.85(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 12H)。

[0302]  $^{13}\text{C}$  NMR(101MHz, MeOD)  $\delta$ 160.00, 134.57, 134.45, 125.47, 115.96, 68.46, 67.77, 67.73, 67.70, 51.32, 34.31, 33.12, 32.94, 31.67, 31.64, 31.61, 30.75, 30.74, 30.51, 30.33, 26.71, 23.78, 14.48。

[0303]  $^{31}\text{P}$  NMR(162MHz, MeOD)  $\delta$ 31.03。

[0304] 2.4.步骤4-式(I-B)的树枝状分子的制备

[0305] 向237mg(0.259mmol-1.1当量)的化合物(10)在15mL的EtOAc的溶液中加入251mg(0.1当量)的作为催化剂的Pd/C 10%。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。在单独的烧瓶中,将175mg(0.236mmol-1.0当量)的在上述实施例1的步骤1.3制备的化合物(3)溶解在15mL的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,然后添加0.13mL(0.71mmol-3.0当量)的 $(\text{COCl})_2$ 和4滴DMF。将橙色溶液在室温下搅拌5h。当TLC证实化合物(3)完全消耗时,将催化剂经硅藻土过滤并且将粗产物在室温下在减压下浓缩。将酰氯在减压下同时浓缩,溶解于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,然后在 $0^\circ\text{C}$ 下依次添加粗伯胺和0.11mL(0.916mmol-2.3当量)的DIPEA。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0306] 将反应混合物用盐水稀释。将水层用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取(五次),将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩以产生橙色油。通过快速色谱法(100%EtOAc然后 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /EtOAc/MeOH 80/12/8至6/0/4)进行纯化,以分离纯的和纯的级分,以提供呈无色油的式(I-B)的树枝状分子(293mg, 67%)。

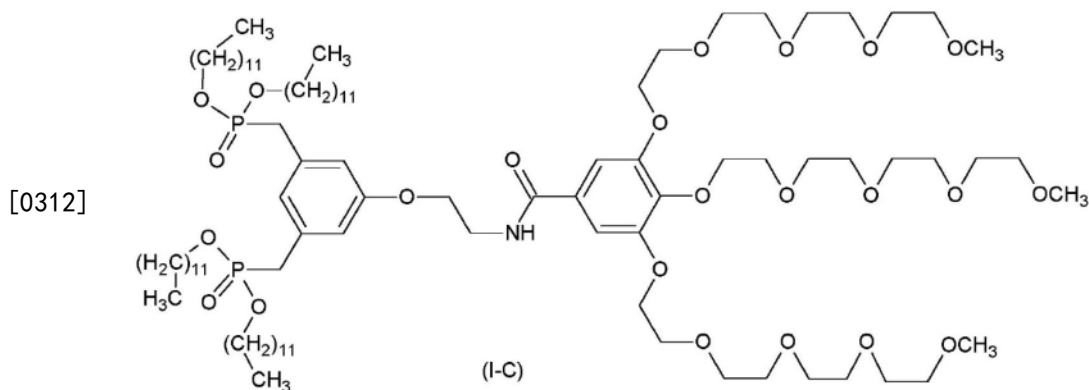
[0307] 分析:

[0308]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.23(s, 2H), 6.85(m, 2H), 4.26-4.13(m, 6H), 4.08-3.90(m, 8H), 3.88-3.85(t,  $J=4.2\text{Hz}$ , 2H), 3.81-3.78(m, 1H), 3.76(t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.71(m, 4H), 3.67-3.57(m, 19H), 3.55-3.49(m, 4H), 3.37-3.31(bs, 9H), 3.24-3.14( $\text{AB}_x$ ,  $J=21.9\text{Hz}$ , 4H), 1.67-1.55(m, 8H), 1.29(m, 55H), 0.90(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 12H)。

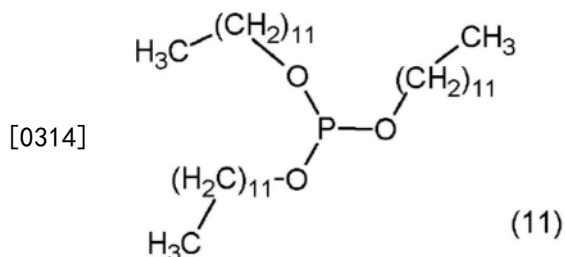
[0309]  $^{31}\text{P}$  NMR(162MHz, MeOD) 627.14。

[0310] 实施例3:根据本发明的式(I-C)的树枝状分子的合成

[0311] 在该实施例中,制备了下式(I-C)的树枝状分子:



[0313] 3.1. 步骤1-化合物(11)的制备



[0315] 在连接至Dean-Stark的250mL两颈烧瓶中,加入107.0mL (469.0mmol-6.0当量)的十二烷醇,然后将反应装置搅拌并在氩气流下通过10min。

[0316] 之后,将液体加热至75℃并且用2个氩气球替代氩气流。从注射器缓慢添加9.51mL (78.2mmol-1.0当量)的三甲基亚磷酸酯,并且然后将装置在220℃下加热6h。

[0317] 然后将装置冷却至环境温度,并且移开包含在反应期间形成的甲醇的Dean-Stark。获得橙色油。

[0318] 在160℃下,使用减压蒸馏从所形成的化合物(11)中分离剩余的十二烷醇。

[0319] 回收43.0g呈无色油的化合物(11) (产率=94%)。

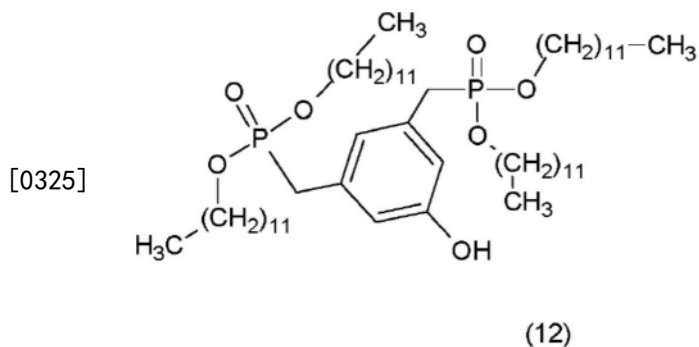
[0320] 分析:

[0321]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.78 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.26 (m, 65H), 0.91-0.83 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 9H) .

[0322]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  62.97, 62.94, 62.44, 62.33, 32.88, 32.03, 31.29, 31.24, 29.79, 29.76, 29.73, 29.72, 29.58, 29.47, 29.44, 25.96, 25.89, 22.79, 14.17 .

[0323]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.19 .

[0324] 3.2. 步骤2-化合物(12)的制备



[0326] 将1.0g (3.57mmol-1.0当量)的在以上实施例1的步骤1.4中制备的化合物(4)和

8.39g (14.3mmol-4.0当量)的化合物(11)添加至100mL烧瓶中。将反应搅拌并加热至140℃过夜。获得黄橙色油;进行TLC(石油醚/EtOAc 1/1)。

[0327] 第二天,在冷却该溶液之后,制备石油醚/EtOAc色谱柱(1/1至2/3)。

[0328] 回收2.28g的化合物(12)(产率=67%)。

[0329] 分析:

[0330]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.80(s, 2H), 6.66(s, 1H), 3.92(dq,  $J=13.0, 8.0\text{Hz}$ , 8H), 3.11-3.01(m, 4H), 1.58(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 8H), 1.25(s, 75H), 0.88(t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 12H)。

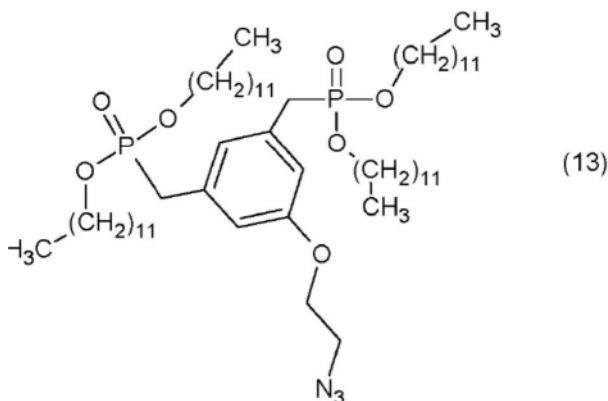
[0331]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 157.61, 132.68, 122.76, 115.79(C, Ar), 66.45( $\text{CH}_2\text{-O-R}$ ), 31.94, 30.61, 29.70, 29.68, 29.64, 29.59, 29.38, 29.25, 25.53, 23.84, 22.70( $\text{CH}_2$ ), 14.12( $\text{CH}_3$ )。

[0332]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 26.40。

[0333]  $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{NaO}_7\text{P}_2$   $m/z$ 计算值:978, 3898,  $m/z$ 测定值:978, 3990。

[0334] 3.3. 步骤3-化合物(13)的制备

[0335]



[0336] 在100mL烧瓶中添加在25mL甲苯中的500mg (0.523mmol-1.0当量)的化合物(12)、44.0mg (0.785mmol-1.5当量)的KOH和26mg (0.157mmol-0.1当量)的KI。将溶液搅拌20min并加热至60℃以溶解试剂。加入252.4mg (0.785mmol-1.5当量)的接头2(在上述实施例1的步骤1.7中制备)并且将反应搅拌过夜。

[0337] 将烧瓶冷却至室温,然后在减压下蒸发掉甲苯。然后将粗品溶解于DCM中,并且通过硅藻土过滤。在DCM/MeOH(1/0至98/2至96/4)下进行色谱柱。由此回收500mg的化合物(13)(93%)。

[0338] 分析:

[0339]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 6.87-6.68(m, 3H), 4.13(t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 4.01-3.85(m, 8H), 3.56(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.08( $\text{AB}_x$ ,  $J=21.9\text{Hz}$ , 4H), 1.64-1.52(m, 8H), 1.32-1.20(m, 72H), 0.88(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 12H)。

[0340]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 25.94。

[0341] 3.4. 步骤4-式(I-C)的树枝状分子的制备

[0342] 向305mg (0.297mmol-1.1当量)的化合物(13)在15mL的EtOAc中的溶液中添加320mg (0.1当量)的作为催化剂的Pd/C 10%。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。在单独的烧瓶中,将200mg (0.270mmol-1.0当量)的在以上实施例1的步骤1.3制备的化合物(3)溶解于15mL的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,然后添加0.15mL (0.81mmol-3.0当量)的

(COCl)<sub>2</sub>和4滴DMF。将橙色溶液在室温下搅拌5h。当TLC证实化合物(3)完全消耗时,将催化剂经硅藻土过滤并且将粗产物在室温下在减压下浓缩。将酰氯在减压下同时浓缩,溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,然后在0℃下依次添加粗伯胺和0.11mL(0.916mmol-2.3当量)的DIPEA。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0343] 将反应混合物用盐水稀释。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(五次),将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且通过快速色谱法(100%EtOAc然后CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/MeOH 80/12/8至6/0/4)在减压下浓缩,以分离纯的和 unpure 的级分,以提供呈无色油的式(I-C)的树枝状分子(265mg, 58%)。

[0344] 分析:

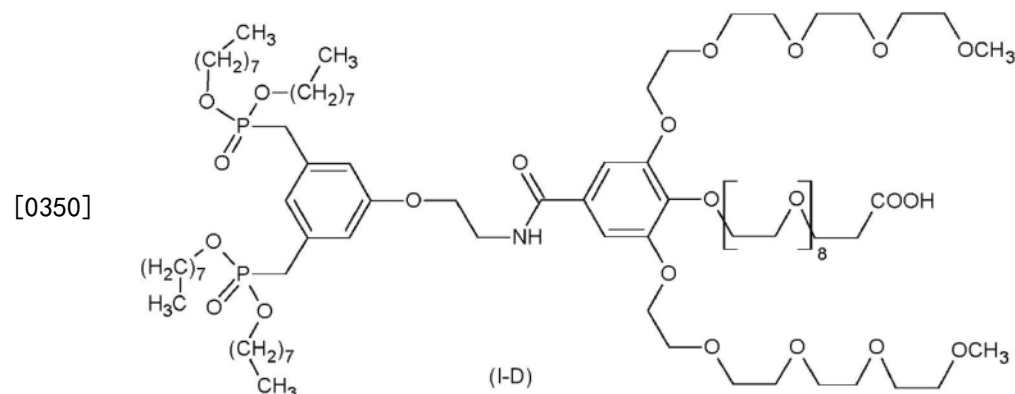
[0345] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.12(s, 2H), 6.74(m, 3H), 4.19(m, 4H),

[0346] 4.09(t, J=5.8Hz, 2H), 3.90(m, 8H), 3.82(t, J=4.8Hz, 2H), 3.78-3.71(m, 4H), 3.61(m, 19H), 3.51-3.48(m, 4H), 3.35-3.27(m, 9H), 3.10-2.97(AB<sub>x</sub>, J=21.8Hz, 4H), 1.55(h, J=6.2Hz, 8H), 1.22(m, 76H), 0.84(t, J=6.4Hz, 12H)。

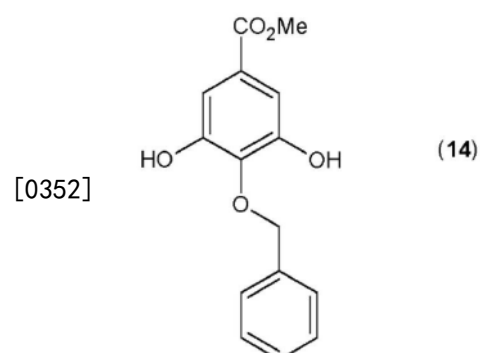
[0347] <sup>31</sup>P NMR(162MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ25.88。

[0348] 实施例4:根据本发明的式(I-D)的树枝状分子的合成

[0349] 在该实施例中,制备了下式(I-D)的树枝状分子:



[0351] 4.1. 步骤1-化合物(14)的制备



[0353] 向30g(163mmol-1当量)没食子酸甲酯在150mL DMF中的溶液中依次添加49.1g(489mmol-4.5当量)KHCO<sub>3</sub>、0.136g(0.82mmol-0.006当量)KI和21.3mL(163mmol-1.0当量)苄基溴(BnBr)。将所得混合物在室温下搅拌36小时。

[0354] 将固体经硅藻土过滤,将滤液用2N HCl(50.0mL)的水溶液酸化。将水性混合物用EtOAc萃取(三次),将合并的有机层用NaHCO<sub>3</sub>的水性饱和溶液洗涤(两次)、盐水洗涤(三次),经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,在减压下浓缩并且在真空下干燥过夜。用色谱柱(DCM/MeOH, 100:0

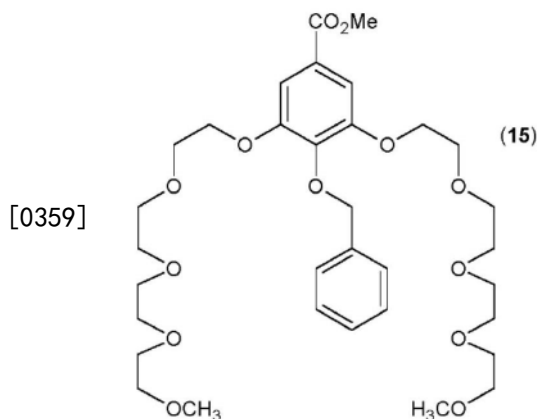
至98:2至96:4至90:10)纯化给出半透明的油。然后将混合物用少量的AcOEt溶解,并且缓慢倾倒石油醚直到发生沉淀。获得呈白色固体的化合物(14)(16.5g,38%)

[0355] 分析:

[0356]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.53-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (qd,  $J=6.9, 3.7\text{Hz}$ , 3H, Ar-H), 7.01 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 2H, Ar-H), 5.14 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.82 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 3H, O-CH<sub>3</sub>).

[0357]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD) 168.49, 151.90, 139.62, 138.80, 129.87, 129.19, 129.16, 129.11, 126.44 (12C, C-Ar), 110.07 (1C, C-COOR), 75.12 (1C, Ar-CH<sub>2</sub>), 52.46 (1C, O-CH<sub>3</sub>).

[0358] 4.2. 步骤2-化合物(15)的制备



[0360] 向5.81g (16.1mmol-2.2当量)的化合物(14)在150.0mL丙酮中的溶液中添加3.22g (23.4mmol-3.2当量)的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、0.12g (0.73mmol-0.4当量)的KI和2.0g (7.3mmol-1.0当量)的在实施例1的步骤1.1中制备的化合物(1)。将所得溶液加热至回流过夜。

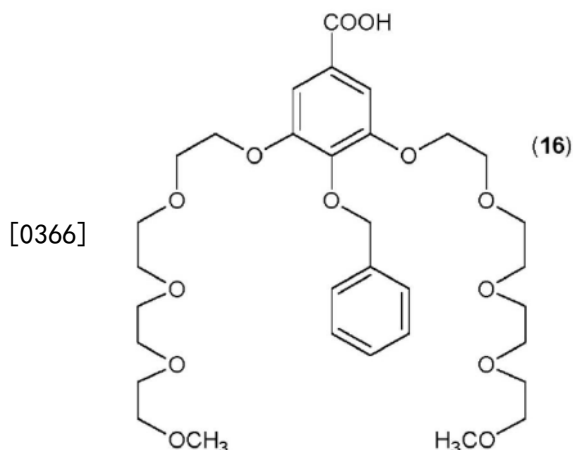
[0361] 将反应混合物冷却至室温,去除溶剂,将固体悬浮于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,经硅藻土过滤,用2N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的水溶液和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2至96/4至9/1)纯化得到3.3g (71%)以淡黄色油的形式化合物(15)。

[0362] 分析:

[0363]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.46 (d, 2H: Ar-H), 7.35-7.20 (m, 5H: Ar-H), 5.09 (s, 2H: -CH<sub>2</sub>-OAr), 4.15 (dd,  $J=5.6, 4.2\text{Hz}$ , 4H: -O-CH<sub>2</sub>-R), 3.86 (s, 3H: CH<sub>3</sub>-O-C=O-R), 3.85-3.81 (m, 4H: -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-R), 3.70-3.66 (m, 4H: -O-CH<sub>2</sub>-R), 3.63-3.56 (m, 16H: -O-CH<sub>2</sub>-R), 3.51-3.47 (m, 4H: -O-CH<sub>2</sub>-R), 3.33 (s, 6H: CH<sub>3</sub>-O-).

[0364]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.26, 153.95, 142.97, 139.17, 129.74, 129.22, 129.01, 127.17, 109.67, 75.95, 72.93, 71.83, 71.65, 71.57, 71.50, 71.32, 70.81, 69.98, 59.06.

[0365] 4.3. 步骤3-化合物(16)的制备



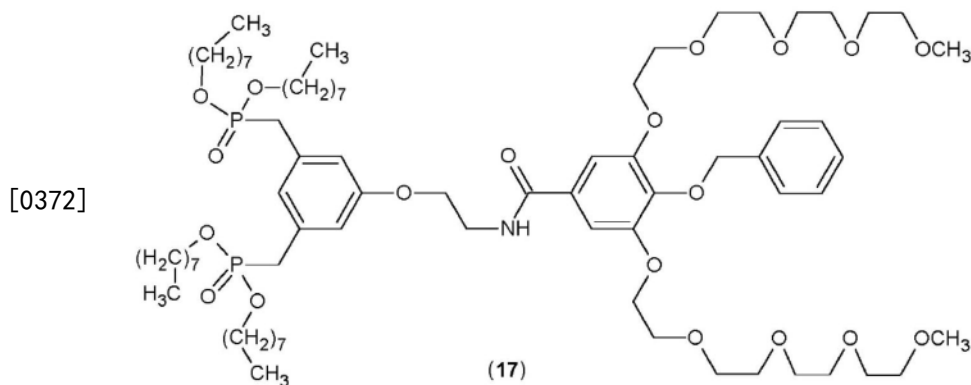
[0367] 将1.01g (25.22mmol-5.0当量)的NaOH添加至3.3g (5.04mmol-1.0当量)的化合物(15)在27mL的MeOH和3mL的蒸馏水中的溶液中。将橙色溶液在室温下搅拌过夜。

[0368] 去除溶剂,将粗产物悬浮在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,用2N HCl的水溶液淬灭,将水层用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取(五次),将合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生呈浅黄色油的化合物(16) (3.05g, 95%)。

[0369] 分析:

[0370]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.46 (d, 2H: Ar-H), 7.35-7.20 (m, 5H: Ar-H), 5.09 (s, 2H:  $-\text{CH}_2-\text{OAr}$ ), 4.15 (dd,  $J=5.6, 4.2\text{Hz}$ , 4H:  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}$ ), 3.85-3.81 (m, 4H:  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$ ), 3.70-3.66 (m, 4H:  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}$ ), 3.63-3.56 (m, 16H:  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}$ ), 3.51-3.47 (m, 4H:  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}$ ), 3.33 (s, 6H:  $\text{CH}_3-\text{O}-$ )。

[0371] 4.4. 步骤4-化合物(17)的制备



[0373] 向1.67g (2.09mmol-1.0当量)的在实施例1的步骤1.8制备的化合物(7)在40mL EtOAc中的溶液中添加1.1g (0.1当量)的作为催化剂的Pd/C 10%。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。当TLC证实化合物(7)完全消耗时,将催化剂经硅藻土过滤并且将粗产物在室温下在减压下浓缩。平行地,将化合物(16) (1.00当量, 2.09mmol, 1.34g)溶解在DCM(67.0mL)中,然后添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC) (1.50当量, 3.13mmol, 612mg)和DMAP (0.10当量, 0.21mmol, 26mg),并且在添加粗伯胺之前将反应搅拌10min。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC DCM/MeOH, 6:4,  $\text{KMnO}_4$ 进行监测。将反应混合物在减压下浓缩,将粗品通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$  40.0g, 在DCM中的固体沉积物,洗脱液:DCM/MeOH 100/0至90/10)进行纯化并且给出呈无色油的预期产物(17) (2.55g, 89%产率)。

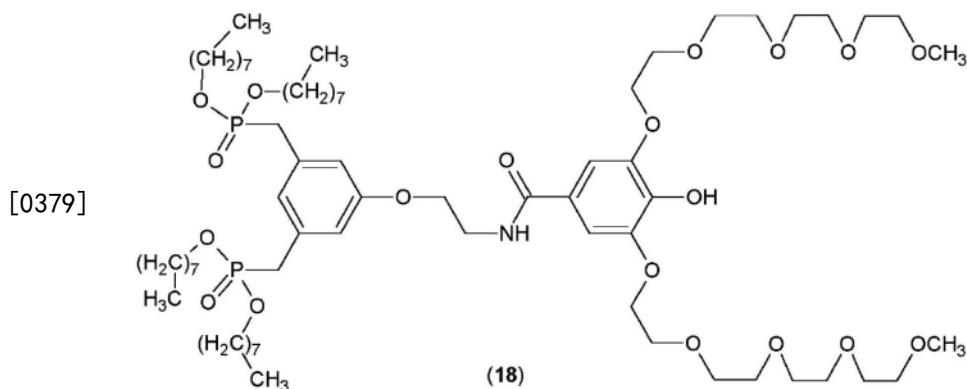
[0374] 分析:

[0375]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD) :  $\delta$ 7.54-7.52 (m, 2H, Ar-H) , 7.36-7.28 (m, 3H, Ar-H) , 7.21 (s, 2H, Ar-H) , 6.86-6.85 (m, 3H, Ar-H) , 5.49 (s, 3H, ?) , 5.10 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-Ar) , 4.19 (t, 4H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O, J) , 4.18 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N, J) , 3.99-3.94 (m, 9H, P-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) , 3.88-3.86 (m, 4H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) , 3.77-3.74 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N, J) , 3.72-3.69 (m, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) , 3.63-3.54 (m, 17H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) , 3.49-3.47 (m, 4H, ...) , 3.31 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>) , 3.19 (d, 4H, P-CH<sub>2</sub>, J) , 1.62-1.58 (m, 9H, P-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) , 1.33-1.28 (m, 44H) , 0.89 (t, 12H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J) .

[0376]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 169.56, 160.38, 154.04, 141.70, 139.20, 130.67, 129.73, 129.22, 129.00, 115.98, 107.49, 75.94, 72.93, 71.83, 71.64, 71.56, 71.51, 71.32, 70.82, 69.99, 67.74, 67.71, 67.67, 67.54, 59.09, 54.80, 34.29, 32.98, 31.65, 31.62, 31.59, 30.69, 30.38, 30.26, 26.68, 23.73, 14.49.

[0377]  $^{31}\text{P}$  NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) :  $\delta$ 27.16

[0378] 4.5. 步骤5-化合物(18)的制备



[0380] 向2.55g (1.83mmol-1.0当量)的化合物(17)在40.0mL的EtOAc中的溶液中添加355.0mg的作为催化剂的Pd/C 10%。将非均相溶液用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌过夜,将催化剂经硅藻土滤出,将粗产物在减压下浓缩,以给出呈无色油的2.32化合物(18) (97%)。

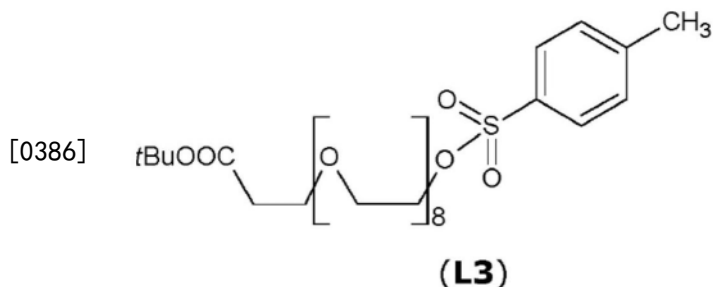
[0381] 分析:

[0382]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.24 (s, 2H) , 6.85 (m, 3H) , 4.25-4.18 (m, 4H) , 4.16 (t, J=5.7Hz, 2H) , 4.13-4.05 (m, 1H) , 4.06-3.90 (m, 8H) , 3.91-3.84 (m, 4H) , 3.78-3.69 (m, 6H) , 3.68-3.58 (m, 19H) , 3.55-3.47 (m, 4H) , 3.33 (s, 6H) , 3.24-3.13 (AB<sub>x</sub>, J=21.9Hz, 4H) , 1.59 (m, 8H) , 1.37-1.20 (m, 44H) , 0.90 (t, J=6.85Hz, 12H) .

[0383]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 169.79, 148.23, 141.70, 125.33, 115.98, 108.36, 72.96, 71.66, 71.58, 71.53, 71.36, 70.77, 70.03, 67.74, 67.67, 61.53, 59.09, 58.32, 40.71, 34.28, 33.00, 31.66, 31.60, 30.67, 30.40, 30.27, 26.69, 23.74, 20.86, 18.37, 14.49, 14.46.

[0384]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.17.

[0385] 4.6. 步骤6-接头3(L3)的制备



[0387] 向3.00g (6.02mmol-1当量)的1-羟基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧杂二十七烷-27-酸叔丁酯在50mL DCM中的溶液中缓慢添加1.69mL (12.04mmol-2当量)的Et<sub>3</sub>N,将混合物搅拌10min,然后缓慢添加2.32g (12.04mmol-2当量)的对甲苯磺酰氯。

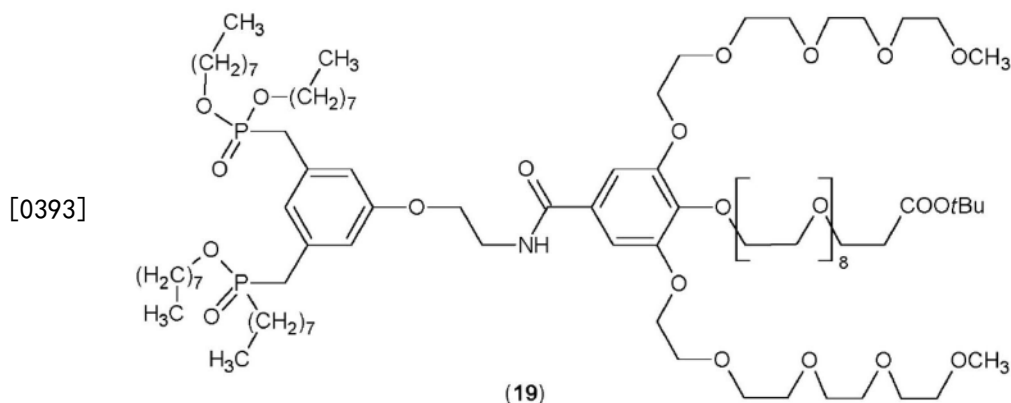
[0388] 过夜后,TLC(EtP,AcOEt 7:3,KMnO<sub>4</sub>)显示没有痕量的起始材料。将混合物浓缩,将对甲苯磺酰氯盐在AcOEt中沉淀并且经硅藻土垫过滤,用AcOEt洗涤3次,以给出粗产物(橙色油)。然后通过快速色谱法,Interchim-80g-50,在EtP/AcOEt (9:1)中的液体沉积物,洗脱液:15min EtP/AcOEt (9:1),10min EtP/AcOEt (8:2) (等度),以及10min EtP/AcOEt (7:3)进行纯化。

[0389] 回收3.52g呈无色油的接头3 (90%)

[0390] 分析:

[0391] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.80 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.14 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.77-3.50 (m, 32H), 2.51-2.43 (m, 5H), 1.45 (s, 9H) .

[0392] 4.7.步骤7-化合物(19)的制备



[0394] 向1.0g (0.76mmol-1.0当量)的化合物(18)在25mL丙酮中的溶液中依次添加0.48g (0.84mmol-1.1当量)的接头3、51.3mg (0.30mmol-0.4当量)的KI和340mg (2.45mmol-3.2当量)的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。将所得反应混合物加热至回流过夜。

[0395] 将反应混合物冷却至室温,去除溶剂,将粗产物悬浮于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,过滤出固体;将粗产物在减压下浓缩。通过快速色谱法(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5至8/2至6/4)纯化得到827mg呈淡黄色油的纯化合物(19) (65%产率)。

[0396] 分析:

[0397] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.26 (s, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.29-4.22 (m, 6H), 4.18 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.97 (m, 8H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.78 (m, 3H), 3.73-3.50 (m, 48H), 3.34 (s, 6H), 3.25-3.11 (AB<sub>x</sub>, J=21.9Hz, 4H), 2.48 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 8H), 1.41-1.23 (m, 44H), 0.94-0.86 (t, J=6.7Hz 12H) .

[0398]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 172.76, 169.27, 153.62, 140.98, 134.50, 131.15, 116.01, 107.25, 81.74, 73.60, 72.94, 71.51, 71.44, 71.29, 71.25, 71.23, 71.15, 71.10, 71.05, 70.99, 70.51, 69.57, 67.85, 67.75, 67.68, 67.51, 59.16, 58.32, 40.80, 37.18, 34.27, 32.99, 31.67, 31.61, 30.40, 30.27, 28.41, 26.69, 23.74, 18.37, 14.49.

[0399]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.17.

[0400] 4.8. 步骤8-式 (I-D) 的树枝状分子的制备

[0401] 在包含溶解在8mL的DCM中的826mg (0.48mmol-1.0当量) 的烧瓶中, 滴加1.23mL (15.9mmol, 33当量) 的三氟乙酸 (TFA)。将混合物搅拌2h, 然后在减压下蒸发, 从而提供呈无色油的式 (I-D) 的树枝状分子 (91%)。

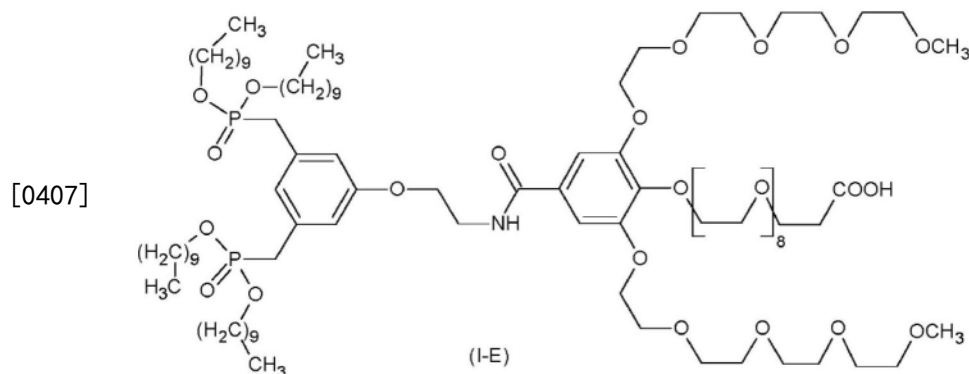
[0402] 分析:

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.25 (s, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 6H), 4.17 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (m, 8H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.76-3.53 (m, 45H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.20 (AB $_x$ ,  $J=21.9\text{Hz}$ , 4H), 2.54 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.67-1.53 (m, 8H), 1.31 (m, 44H), 0.90 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 11H)。

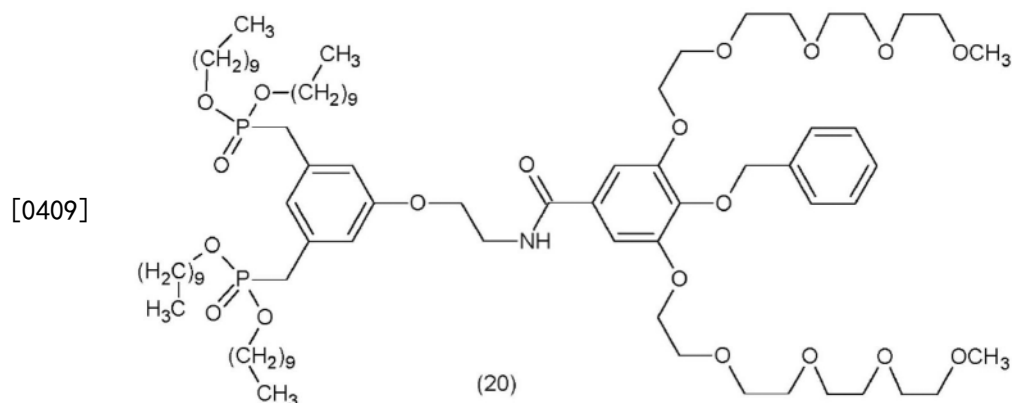
[0404]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 167.99, 152.31, 129.42, 114.57, 106.20, 72.22, 71.56, 70.20, 70.10, 70.00, 69.92, 69.88, 69.85, 69.26, 68.43, 66.38, 66.35, 66.28, 66.13, 57.73, 39.41, 34.37, 32.87, 31.59, 30.26, 30.20, 28.99, 28.87, 25.29, 22.33, 13.08.

[0405]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.17.

[0406] 实施例5: 根据本发明的式 (I-E) 的树枝状分子的合成



[0408] 5.1. 步骤1-化合物 (20) 的制备



[0410] 向1.64g (1.80mmol-1.0当量) 的在实施例4的步骤3制备的化合物 (10) 在40mL EtOAc中的溶液中添加960mg (0.1当量) 的作为催化剂的Pd/C 10%。将所得混合物用氢气气

氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。

[0411] 当TLC证实化合物(10)的完全消耗时,将催化剂经硅藻土过滤并且将粗产物在室温下在减压下浓缩。平行地,将化合物(16)(1.1当量,1.98mmol,1.27g)溶解于DCM(60.0mL),然后添加EDC(1.50当量,2.7mmol,529mg)和DMAP(0.10当量,0.18mmol,22mg),并在添加粗伯胺之前搅拌反应10分钟。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC DCM/MeOH,6:4,KMnO<sub>4</sub>进行监测。将反应混合物在减压下浓缩,将粗品通过快速色谱法进行纯化,

[0412] (SiO<sub>2</sub> 40.0g,在DCM中固体沉积物,洗脱液:DCM/MeOH 100/0至90/10)并且给出呈无色油的预期产物(20)(2.41g,88%产率)。

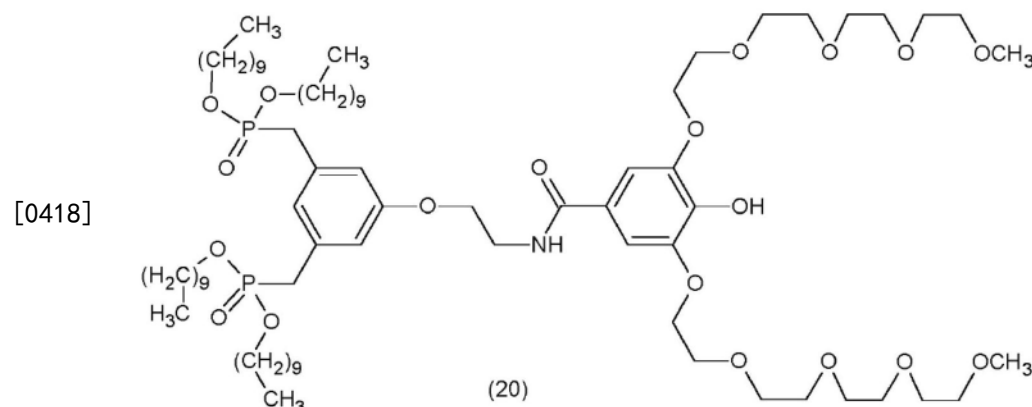
[0413] 分析:

[0414] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ7.46-7.39(s,2H),7.28-7.14(m,3H),7.11(s,2H),6.79-6.72(m,3H),5.00(s,2H),4.13-4.03(m,6H),3.91-3.81(m,8H),3.79-3.75(m,4H),3.65(t,J=5.6Hz,2H),3.62-3.59(m,4H),3.55-3.42(m,17H),3.40-3.36(m,4H),3.21(s,6H),3.09(AB<sub>x</sub>,J=21.4Hz,4H),1.56-1.44(m,8H),1.31-1.11(m,56H),0.79(t,J=6.7Hz,12H)。

[0415] <sup>13</sup>C NMR(101MHz,MeOD) δ169.55,160.40,154.06,141.75,139.23,130.67,129.73,129.22,128.99,116.01,107.50,75.94,72.95,71.85,71.67,71.58,71.53,71.35,70.84,70.00,67.75,67.68,67.55,59.09,54.80,40.78,34.31,33.11,32.94,31.67,31.61,30.75,30.73,30.67,30.52,30.32,26.70,23.78,14.50。

[0416] <sup>31</sup>P NMR(162MHz,MeOD) δ27.15。

[0417] 5.2.步骤2-化合物(21)的制备



[0419] 向2.41g(1.6mmol-1.0当量)的化合物(20)在40mL EtOAc中的溶液中添加340.0mg的作为催化剂的Pd/C 10%。将非均相溶液用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h,将催化剂经硅藻土滤出,将粗产物在减压下浓缩,以给出2.25g呈无色油的化合物(21)(99%)。

[0420] 分析:

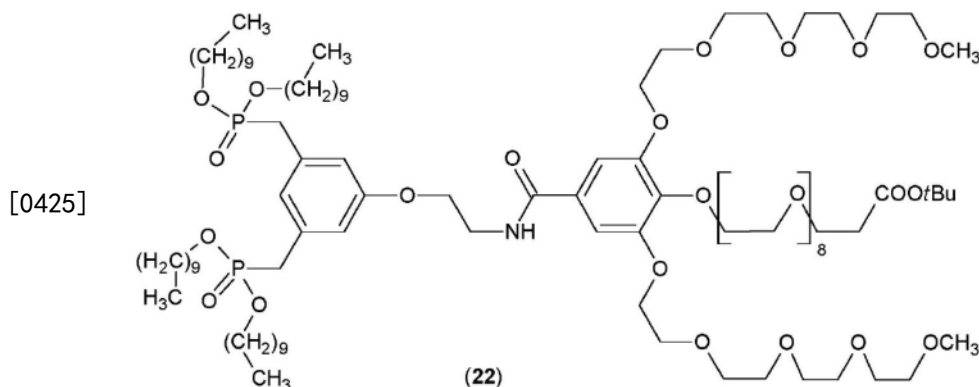
[0421] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) 7.24(s,2H),6.85(m,3H),4.22-4.20(m,4H),4.16(t,J=5.7Hz,2H),4.13-4.07(m,2H),4.01-3.92(m,8H),3.89-3.85(m,3H),3.77-3.71(m,6H),3.69-3.57(m,26H),3.54-3.47(m,4H),3.33(s,6H),3.19(AB<sub>x</sub>,J=22.0Hz,4H),1.66-1.55(m,8H),1.29(m,56H),0.90(d,J=7.3Hz,12H)。

[0422] <sup>13</sup>C NMR(101MHz,MeOD): δ172.97,169.77,148.23,141.71,125.32,115.99,108.37,72.97,71.67,71.58,71.54,71.36,70.77,70.03,67.75,67.67,61.53,59.10,

58.32, 40.71, 34.30, 33.12, 32.94, 31.67, 31.64, 31.61, 30.75, 30.73, 30.67, 30.52, 30.32, 26.70, 23.78, 20.86, 18.37, 14.50, 14.47.

[0423]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.16.

[0424] 5.3. 步骤3-化合物(22)的制备



[0426] 向1.01g (0.705mmol-1.0当量)的化合物(21)在25mL丙酮中的溶液中依次添加0.440g (0.775mmol-1.1当量)的在实施例4的步骤6制备的接头3, 8mg (0.282mmol-0.4当量)的KI和313mg (2.26mmol-3.2当量)的 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 。将所得反应混合物加热至回流过夜。

[0427] 将反应混合物冷却至室温, 去除溶剂, 将粗产物悬浮于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中, 过滤出固体; 将粗产物在减压下浓缩。通过快速色谱法( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5至8/2至6/4)纯化得到736mg呈淡黄色油的化合物(22) (59%收率)。

[0428] 分析:

[0429]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.27 (s, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 6H), 4.18 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.03-3.91 (m, 8H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.81-3.75 (m, 3H), 3.76-3.46 (m, 48H), 3.34 (s, 6H), 3.20 ( $\text{AB}_x$ ,  $J=21.9\text{Hz}$ , 4H), 2.48 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.60 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (s, 56H), 0.90 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H) .

[0430]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 153.63, 116.02, 107.32, 81.74, 72.95, 71.52, 71.46, 71.30, 70.53, 69.60, 67.86, 67.75, 59.15, 58.32, 37.19, 33.11, 31.67, 31.61, 30.75, 30.73, 30.51, 30.32, 28.40, 26.70, 23.77, 14.49.

[0431]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.16.

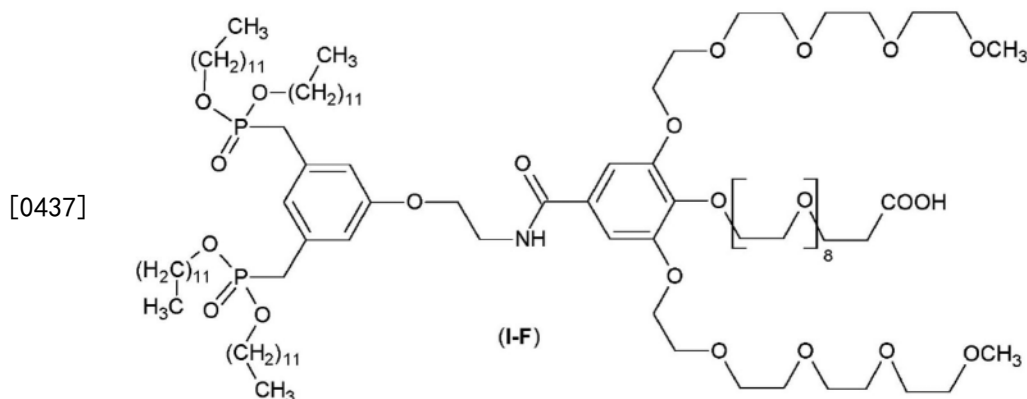
[0432] 5.4. 步骤4-式(I-E)的树枝状分子的制备

[0433] 在包含溶解在DCM中的736mg (0.406mmol-1.0当量)的化合物(22)的烧瓶中, 逐滴添加30当量的TFA。将混合物搅拌2h, 然后在减压下蒸发, 从而提供645mg的呈无色油的式(I-E)的树枝状分子(93%)。

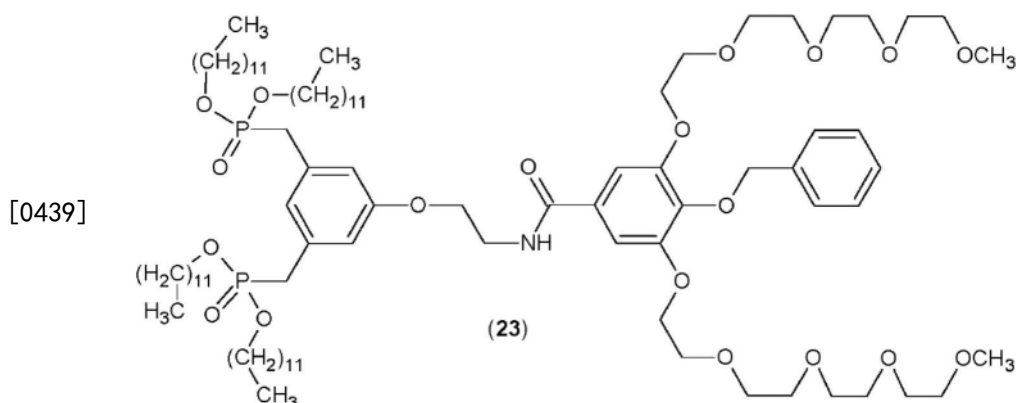
[0434] 分析:

[0435]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.15 (s, 2H), 6.76 (m, 3H), 4.18-4.11 (m, 6H), 4.07 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.94-3.82 (m, 8H), 3.81-3.77 (m, 4H), 3.71-3.45 (m, 48H), 3.44-3.40 (m, 4H), 3.23 (s, 6H), 3.10 ( $\text{AB}_x$ ,  $J=21.8\text{Hz}$ , 4H), 2.48 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.50 (q,  $J=6.7\text{Hz}$ , 8H), 1.30-1.14 (m, 56H), 0.84-0.73 (m, 12H) .

[0436] 实施例6: 根据本发明的式(I-F)的树枝状分子的合成



[0438] 6.1. 步骤1-化合物 (23) 的制备



[0440] 向300mg (0.312mmol-1.1当量)的在实施例3的步骤3制备的化合物(13)在15mL的EtOAc中的溶液中添加120mg (0.1当量)的作为催化剂的Pd/C 10%。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。在单独的烧瓶中,在添加0.1mL (1.3mmol-3.0当量)的(COCl)<sub>2</sub>和4滴DMF之前,将200mg (0.260mmol-1.0当量)的在实施例4的步骤3中制备的化合物(16)溶解在10mL的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。将橙色溶液在室温下搅拌5h。当TLC证实化合物(13)完全消耗时,将催化剂经硅藻土过滤并且将粗产物在室温下在减压下浓缩。将酰氯在减压下同时浓缩,溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,然后在0℃下依次添加粗伯胺和0.16mL (0.916mmol-2.3当量)的DIPEA。将所得溶液在室温下搅拌过夜。

[0441] 将反应混合物用盐水稀释。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(五次),将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速色谱法(100%EtOAc然后CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc/MeOH 80/12/8至6/0/4)进行纯化,以分离纯的和 not 纯的级分,以提供呈无色油的化合物(23) (487.2mg, 81%)。

[0442] 分析:

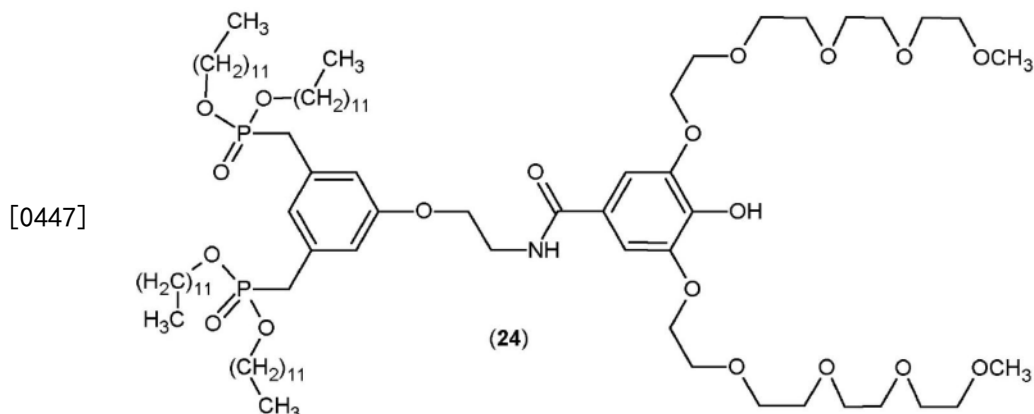
[0443] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.24 (s, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.22-4.20 (m, 4H), 4.16 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.13-4.07 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 8H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.77-3.71 (m, 6H), 3.69-3.57 (m, 26H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.19 (AB<sub>x</sub>, J=22.0Hz, 4H), 1.66-1.55 (m, 8H), 1.29 (m, 78H), 0.90 (d, J=7.3Hz, 12H)。

[0444] <sup>13</sup>C NMR (101MHz, MeOD) δ173.10, 169.67, 148.33, 141.71, 125.32, 116.02, 108.47, 72.97, 71.67, 71.58, 71.54, 71.36, 70.83, 70.03, 67.75, 67.67, 61.53, 59.10, 58.32, 40.71, 34.30, 33.12, 32.94, 31.67, 31.64, 31.61, 30.75, 30.73, 30.67, 30.52, 30.32,

26.70, 23.78, 20.86, 18.37, 14.50, 14.47.

[0445]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.16.

[0446] 6.2. 步骤2-化合物(24)的制备



[0448] 向382mg (0.236mmol-1.0当量)的化合物(23)在40mL EtOAc中的溶液中添加150.0mg的作为催化剂的Pd/C 10%。将非均相溶液用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h,将催化剂经硅藻土滤出,将粗产物在减压下浓缩,以给出320mg呈无色油的化合物(24) (89%)。

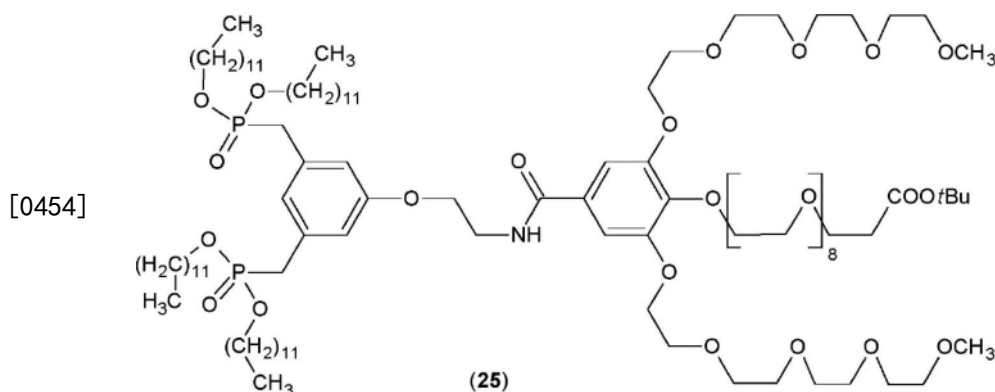
[0449] 分析:

[0450]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.24 (s, 2H), 6.85 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 4H), 4.16 (t, J=5.7Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 8H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.78-3.69 (m, 6H), 3.68-3.58 (m, 19H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.24-3.13 (AB<sub>x</sub>, J=21.9Hz, 4H), 1.59 (m, 8H), 1.37-1.20 (m, 78H), 0.90 (t, J=6.85Hz, 12H)。

[0451]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 169.82, 148.27, 141.74, 125.30, 116.0, 108.40, 72.93, 71.71, 71.60, 71.53, 71.33, 70.77, 70.03, 67.74, 67.67, 61.53, 59.09, 58.35, 40.73, 34.27, 33.02, 31.66, 31.60, 30.67, 30.40, 30.27, 26.69, 23.74, 20.86, 18.39, 14.51, 14.46.

[0452]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$  27.17.

[0453] 6.3. 步骤3-化合物(25)的制备



[0455] 向320mg (0.209mmol-1.0当量)的化合物(24)在40mL丙酮中的溶液中依次添加0.145g (0.219mmol-1.05当量)的在实施例4的步骤6制备的接头3、33mg (0.02mmol-0.1当量)的KI和45mg (0.315mmol-1.5当量)的K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。将所得反应混合物加热至回流过夜。

[0456] 将反应混合物冷却至室温,去除溶剂,将粗产物悬浮于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中,过滤出固体;将粗产物在减压下浓缩以产生橙色油。通过快速色谱法( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5至8/2至6/4)纯化得到321mg呈淡黄色油的化合物(25)(76%收率)。

[0457] 分析:

[0458]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.27 (s, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.30-4.22 (m, 6H), 4.18 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.03-3.91 (m, 8H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.81-3.75 (m, 3H), 3.76-3.46 (m, 48H), 3.34 (s, 6H), 3.20 ( $\text{AB}_x$ ,  $J=21.9\text{Hz}$ , 4H), 2.48 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.60 (m, 8H), 1.45 (s, 8H), 1.29 (s, 78H), 0.90 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H) .

[0459]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 153.63, 116.02, 107.32, 81.74, 72.95, 71.52, 71.46, 71.30, 70.53, 69.60, 67.86, 67.75, 59.15, 58.32, 37.19, 33.11, 31.67, 31.61, 30.75, 30.73, 30.51, 30.32, 28.40, 26.70, 23.77, 14.49.

[0460]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.16.

[0461] 6.4. 步骤4-式(I-F)的树枝状分子的制备

[0462] 在包含溶解在DCM中的321mg (0.159mmol-1.0当量)的化合物(25)的烧瓶中,逐滴添加30当量的TFA。将混合物搅拌2h,然后在减压下蒸发,从而提供271mg的呈无色油的式(I-F)的树枝状分子(87%)。

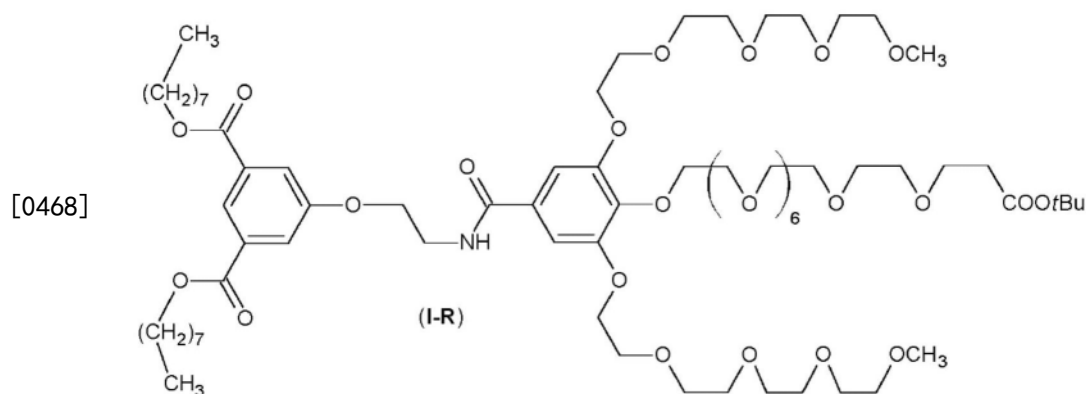
[0463] 分析:

[0464]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.25 (s, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 6H), 4.17 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (m, 8H), 3.92-3.85 (m, 4H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.76-3.53 (m, 45H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.20 ( $\text{AB}_x$ ,  $J=21.9\text{Hz}$ , 4H), 2.54 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.67-1.53 (m, 8H), 1.31 (m, 78H), 0.90 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 12H) .

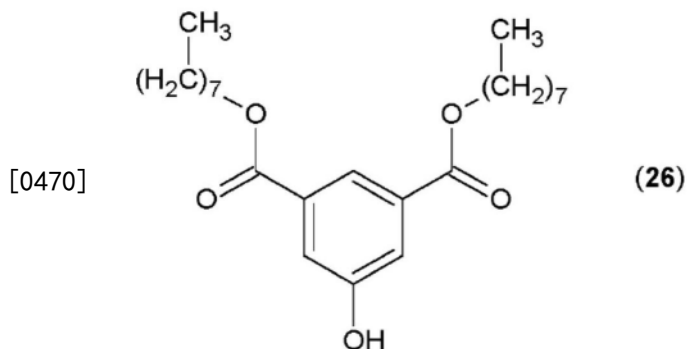
[0465]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, MeOD)  $\delta$ 168.00, 152.33, 129.45, 114.59, 106.23, 72.25, 71.58, 70.22, 70.15, 70.02, 69.94, 69.86, 69.87, 69.23, 68.44, 66.39, 66.37, 66.25, 66.14, 57.69, 39.41, 34.37, 32.87, 31.59, 30.24, 30.21, 28.99, 28.85, 25.29, 22.33, 13.08.

[0466]  $^{31}\text{P}$  NMR (162MHz, MeOD)  $\delta$ 27.16.

[0467] 实施例7:根据本发明的式(I-R)的树枝状分子的合成



[0469] 7.1. 步骤1-化合物(26)的制备

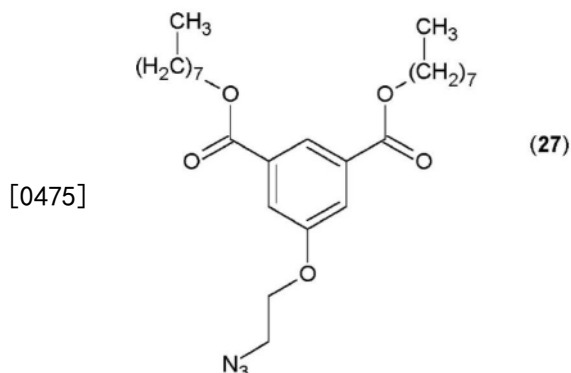


[0471] 将5-羟基间苯二甲酸(1.00当量,27.45mmol,5.00g)、辛-1-醇(3.60当量,38.92mmol,5.43mL)、以及对甲苯磺酸一水合物(3.6当量,190.22mmol,7.42g)在甲苯(50.00mL)中的溶液在Dean-Stark下回流3天。在真空下去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯中,用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并且蒸发以给出呈米色(off-white)固体的化合物(26)(6.51g,16.01mmol,58%)。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.52 (df, 2H), 4.22 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 4H), 1.72-1.65 (m, 4H), 1.41-1.18 (m, 20H), 0.82-0.78 (m, 6H) ppm

[0473]  $^{13}\text{C}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 165.78, 157.87, 131.95, 120.84, 65.11, 31.57, 28.96, 28.36, 25.78, 22.30, 13.02.

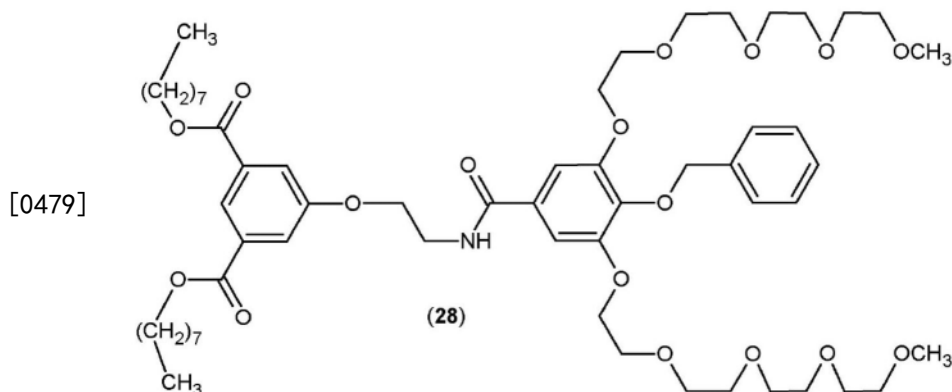
[0474] 7.2. 步骤2-化合物(27)的制备



[0476] 向保持在氩气下的化合物(26)(1当量,0.49mmol,200mg)在无水乙腈(ACN)(10mL)中的溶液中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.5当量,0.74mmol,102mg)和KI(0.5当量,0.25mmol,41mg)并且将反应混合物在室温下搅拌15min。然后添加根据实施例1步骤1.7制备的接头2(1.8当量,0.88mmol,213.6mg)。将反应混合物在80°C下加热过夜。将混合物经硅藻土垫过滤,用二氯甲烷洗涤,并且浓缩。通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , EtP/EtOAc, 100:0至9:1)纯化粗产物,并且纯级分提供123.7mg(产率53%)的以无色油形式的化合物(27)。

[0477]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.30 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 2H), 4.33 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 4H), 4.28-4.19 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 5H), 1.50-1.15 (m, 21H), 0.97-0.76 (m, 7H).

[0478] 7.3. 步骤3-化合物(28)的制备



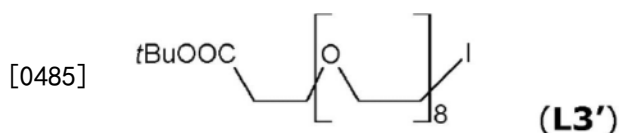
[0480] 将催化量的Pd/C 10% (0.5当量, 0.13mmol, 13.8mg) 添加至以上在步骤7.2获得的化合物(27) (1.10当量, 0.26mmol, 123.7mg) 在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次), 然后在室温下剧烈搅拌过夜。将催化剂滤出并且将粗产物在减压下在室温下进行浓缩。将所获得的粗产物进一步用于与根据实施例4步骤4.3制备的化合物(16)的偶联反应中。

[0481] 平行地, 将EDC(1.2当量, 0.28mmol, 54mg) 和DMAP(0.1当量, 0.024mmol, 3mg) 依次加入化合物(16) (1.00当量, 0.24mmol, 152mg) 在DCM(5mL)中的溶液中。在添加粗产物在DCM(1mL, 0.26mmol/mL)中的溶液之前, 将所获得的黄色溶液在室温下搅拌15min。将所得黄色溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并且将粗产物通过快速色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 100:0至9:1)纯化, 以给出131.4mg(产率51%)的以无色油形式的化合物(28)。

[0482] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.19(t, J=1.4Hz, 1H), 7.79(d, J=1.5Hz, 2H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.40-7.26(m, 3H), 7.17(s, 2H), 5.09(s, 2H), 4.40-4.27(m, 7H), 4.22-4.13(m, 4H), 3.90-3.84(m, 4H), 3.81(t, J=5.4Hz, 2H), 3.75-3.67(m, 4H), 3.66-3.52(m, 15H), 3.52-3.42(m, 3H), 3.31(s, 7H), 1.91-1.73(m, 4H), 1.61-1.17(m, 13H), 0.89(d, J=7.0Hz, 3H)。

[0483] <sup>13</sup>C NMR(101MHz, MeOD) δ14.47, 23.73, 27.18, 29.74, 30.38, 32.99, 40.81, 59.08, 66.70, 68.14, 69.94, 70.83, 71.32, 71.50, 71.55, 71.65, 71.81, 72.93, 75.93, 107.45, 120.74, 123.64, 129.01, 129.22, 129.77, 130.69, 133.51, 139.20, 141.66, 154.04, 160.58, 166.83, 169.84。

[0484] 7.4. 步骤4-接头3'(L3')的制备



[0486] 在室温下, 将KI(2.00当量, 1.90mmol, 315.32mg) 加入到根据实施例4步骤4.6制备的接头3(1.00当量, 0.95mmol, 620.00mg) 在丙酮(14.00mL)中的溶液中。将所得溶液加热至回流过夜。将反应混合物经硅藻土过滤, 将溶剂蒸发。将粗产物溶解于乙酸乙酯中并且用2M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的水溶液洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 以给出以黄色液体的化合物(L3') (749.1mg, 1.23mmol, 82%)。

[0487] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) : 3.76--3.59(m, 34H), 2.49(t, J=6.0Hz, 2H), 1.46(s, 9H)。

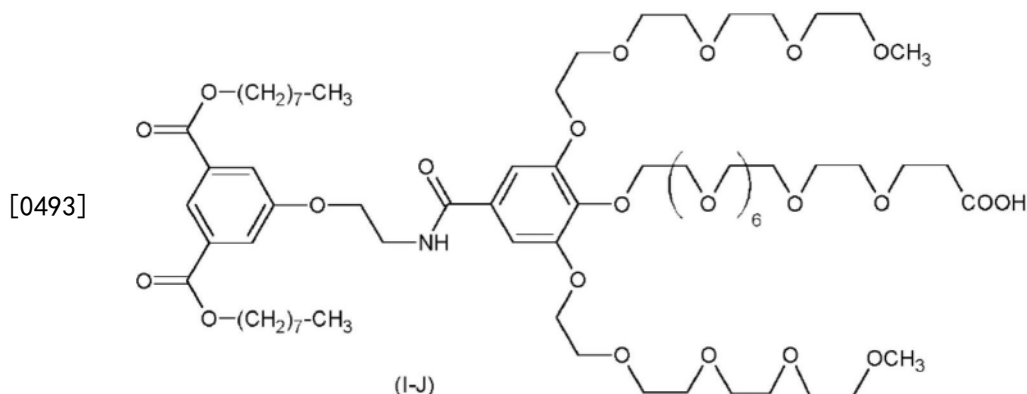
[0488] 7.5. 步骤5-化合物(I-R)的制备

[0489] 向在以上步骤7.3中获得的化合物(28)(1.00当量,0.12mmol,131.4mg)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中添加Pd/C 10%(0.1当量,0.012mmol,11.7mg)。用氢气(气球)回填(backfill)非均相混合物五次,然后在室温下剧烈搅拌过夜。然后将催化剂经硅藻土过滤,将粗产物在减压下浓缩并且用于随后的威廉姆逊反应(Williamson reaction)中而无需进一步纯化。将粗产物溶解于DMF(1.5mL)中并且添加 $K_2CO_3$ (1.50当量,0.18mmol,25mg)、KI(0.10当量,0.012mmol,2mg)和以上在步骤7.4中制备的化合物(L3')(1.05当量,0.13mmol,82mg)。将所得悬浮液加热至回流16h,冷却至室温。去除溶剂,将粗产物悬浮于 $CH_2Cl_2$ 中,经硅藻土过滤并且在减压下浓缩,然后通过快速色谱法( $SiO_2$ ,DCM/MeOH,100:0至9:1)纯化,以给出120mg以浅棕色油形式的化合物(I-R)(68%产率)。

[0490]  $^1H$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.09(t,J=1.4Hz,1H),7.68(d,J=1.5Hz,2H),7.11(s,2H),4.25-4.18(m,6H),4.14-4.11(m,6H),3.80-3.75(m,4H),3.73-3.68(m,4H),3.66-3.44(m,51H),3.45-3.38(m,4H),3.23(s,6H),2.36(t,J=6.3Hz,2H),1.72-1.64(m,4H),1.43-1.14(m,27H),0.87-0.74(m,6H)。

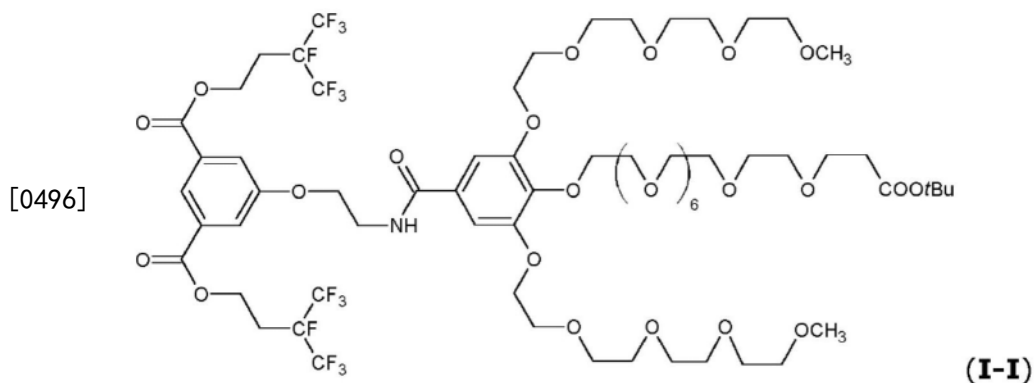
[0491]  $^{13}C$  NMR(101MHz,MeOD)  $\delta$ 172.75,169.63,166.82,160.57,153.73,141.97,133.54,130.66,123.65,120.72,107.78,81.71,73.60,72.95,71.66,71.62,71.60,71.53,71.51,71.48,71.44,71.40,71.38,71.35,71.33,71.30,70.73,69.94,68.18,67.88,66.70,59.12,40.79,37.22,32.98,30.78,30.36,29.74,28.39,27.17,23.71,14.46。

[0492] 实施例8:根据本发明的式(I-J)的树枝状分子的合成

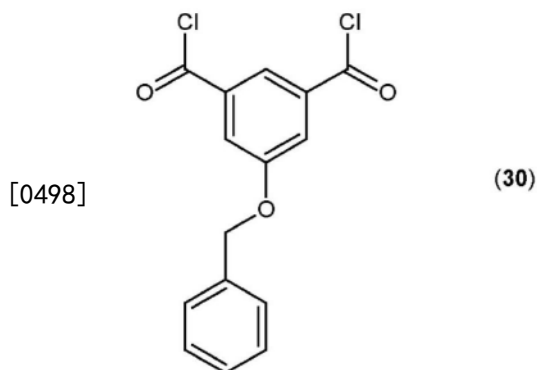


[0494] 将三氟乙酸(TFA)(1.00当量,)添加至保持在 $0^\circ C$ 下的在上述实施例7步骤7.5中获得的化合物(I-R)(1.00当量)在DCM中的溶液中。将溶液在 $0^\circ C$ 下搅拌。将混合物在减压下浓缩,并且将粗产物通过快速色谱法(反相硅胶 $C_{18}$ , $H_2O$ /乙腈+0.1%TFA)纯化,以给出最终化合物(I-G)。

[0495] 实施例9:根据本发明的式(I-S)的树枝状分子的合成

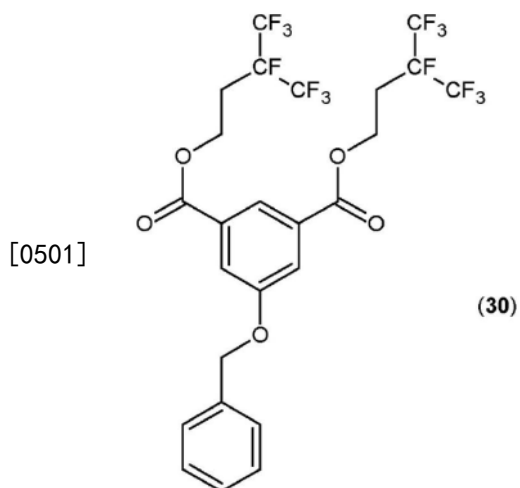


[0497] 9.1. 步骤1-化合物(29)的制备



[0499] 将二甲基甲酰胺 (100.00 $\mu$ L) 和草酰氯 (6.00当量, 33.10mmol, 2.85mL) 添加至5-(苄氧基)苯-1,3-二羧酸 (1.00当量, 5.51mmol, 1.50g) 的溶液中。将溶液在回流下加热3h。然后泵出挥发物并分离淡黄色固体的产物。然后将粗化合物(29)用于下一步骤。

[0500] 9.2. 步骤2-化合物(30)的制备

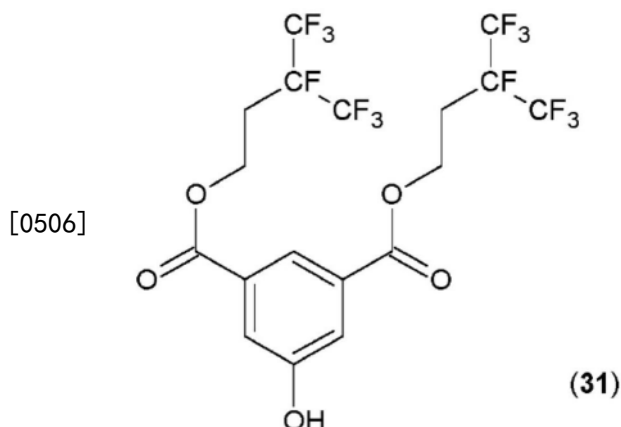


[0502] 将化合物(29) (1当量, 5.5mmol, 1.7g)、三乙胺 (2.5当量, 13.75mmol, 1.91mL) 以及  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$  (Sigma Aldrich, 2.5当量, 13.75mmol, 2.01mL) 在DCM (50mL) 中的溶液在室温下搅拌12小时。添加水并且将分离的油用DCM萃取。将有机层用稀HCl溶液洗涤, 并且经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将有机溶剂蒸发以产生橙色油。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶, DCM/己烷 2:1) 纯化 (固体形式)。由此获得1.30g以白色固体形式的化合物(30) (36%产率)。

[0503]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.29 (t,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60-7.30 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.40 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 5H), 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 7H)。

[0504]  $^{19}\text{F}$  NMR (471MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -83.16, -53.20, -53.19, -53.17, -53.16, -53.08.

[0505] 9.3.-化合物(31)的制备



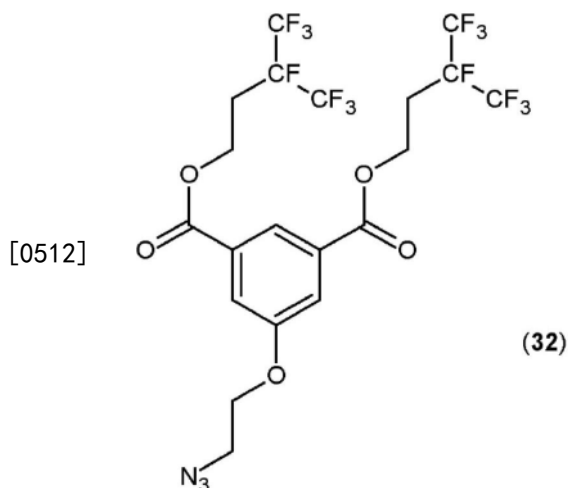
[0507] 将催化量的Pd/C 10% (0.5当量, 0.98mmol, 104.11mg) 添加至在上述步骤8.2获得的化合物(30) (1当量, 1.96mmol, 1.30g) 的溶液中。将非均相用氢气气氛吹扫(五次), 然后在室温下剧烈搅拌5h。将催化剂经硅藻土滤出, 将粗产物在减压下浓缩, 以给出799.20mg (产率72%) 以白色固体形式的化合物(31)。

[0508]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.25 (t,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 2H), 4.40 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 4H), 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 6H) .

[0509]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 165.74, 155.83, 132.49, 123.23, 120.74, 61.63, 14.44.

[0510]  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz, MeOD)  $\delta$ -53.18, -83.16.

[0511] 9.4.-化合物(32)的制备



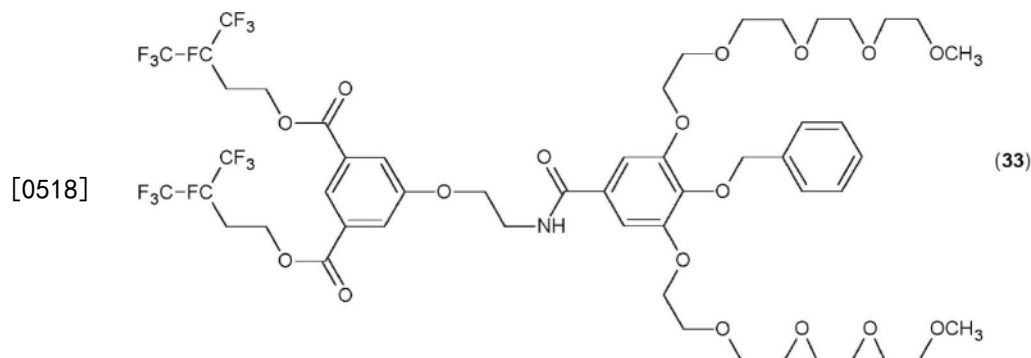
[0513] 向化合物(31) (1当量, 1.39mmol, 799mg) 在氩气下保持的21mL无水乙腈中的溶液中添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3当量, 4.17mmol, 576.84mg) 和KI (0.6当量, 0.83mmol, 138.58mg) 并且将反应混合物在室温下搅拌15min。然后添加根据实施例1, 步骤1.7获得的接头L2 (1.5当量, 2.09mmol, 503.53mg)。将反应混合物在80°C下加热过夜。将混合物经硅藻土垫过滤, 用DCM洗涤并浓缩。将粗产物通过快速色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , EtP/EtOAc, 100:0至9:1) 纯化, 并且纯的级分提供335.3mg (产率37%) 的以白色固体的化合物(32)。

[0514]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.32 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 2H), 4.41 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 5H), 4.24 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (t,  $J=4.9\text{Hz}$ , 3H), 1.41 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 7H) .

[0515]  $^{13}\text{C}$  NMR (126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 14.46, 18.59, 50.22, 61.65, 67.58, 119.83, 123.69, 132.41, 158.38, 165.72.

[0516]  $^{19}\text{F}$  NMR (471MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ -83.16, -72.91, -53.16.

[0517] 9.5.-化合物(33)的制备



[0519] 将催化量的Pd/C 10% (0.5当量, 0.10mmol, 10.75mg) 添加至在上述步骤8.4获得的化合物(32) (1.10当量, 0.20mmol, 130mg) 在乙酸乙酯(5mL) 中的溶液中。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次), 然后在室温下剧烈搅拌过夜。将催化剂滤出并且将粗产物在减压下在室温下浓缩。将所获得的粗产物进一步用于与根据实施例4步骤4.3制备的化合物(16) 的偶联反应中。

[0520] 平行地, 将EDC (1.2当量, 0.22mmol, 42.26mg) 和DMAP (0.1当量, 0.018mmol, 2.24mg) 依次加入化合物(16) (1.00当量, 0.18mmol, 117.70mg) 在DCM(5mL) 中的溶液中。在添加粗产物在DCM(1mL, 0.20mmol/mL) 中的溶液之前, 将所获得的黄色溶液在室温下搅拌15min。将所得黄色溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并且将粗产物通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH, 100:0至9:1) 纯化, 以给出107.2mg (产率48%) 的以无色油形式的化合物(33)。

[0521]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.19(dt,  $J=3.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78(dt,  $J=3.7, 1.3\text{Hz}$ , 2H), 7.56-7.47(m, 2H), 7.40-7.24(m, 3H), 7.17(s, 2H), 5.09(s, 2H), 4.38(qd,  $J=7.1, 0.9\text{Hz}$ , 5H), 4.31-4.26(m, 2H), 4.18(td,  $J=4.0, 3.4, 1.7\text{Hz}$ , 4H), 3.92-3.83(m, 4H), 3.80(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.75-3.67(m, 4H), 3.66-3.50(m, 16H), 3.51-3.43(m, 4H), 3.30(s, 7H), 1.39(td,  $J=7.2, 0.6\text{Hz}$ , 5H)。

[0522]  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, 甲醇- $d_4$ ) 169.85, 166.83, 160.54, 154.04, 141.69, 139.20, 133.51, 130.71, 129.76, 129.22, 129.00, 123.67, 120.74, 107.48, 75.94, 72.92, 71.81, 71.64, 71.55, 71.50, 71.32, 70.83, 69.96, 68.15, 62.63, 59.07, 40.80, 14.58.

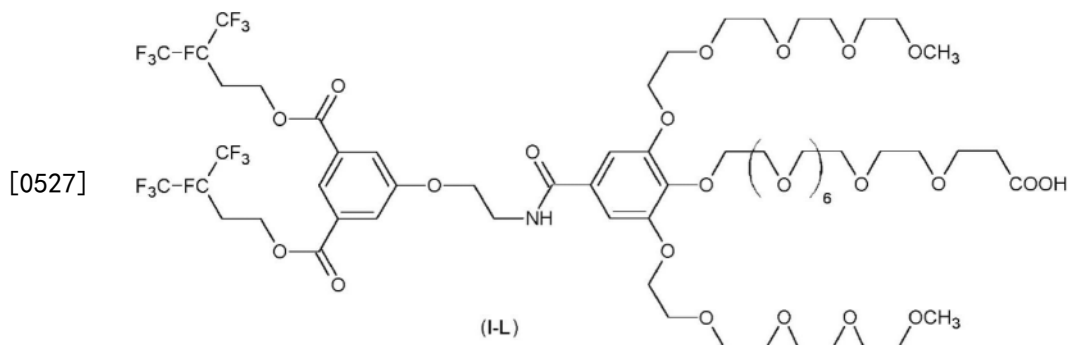
[0523]  $^{19}\text{F}$  NMR (471MHz, 甲醇- $d_4$ ) -54.55, -84.67, -86.99, -119.41.

[0524] 9.6.-化合物(I-S)的制备

[0525] 向在上述步骤8.5中获得的化合物(33) (1.00当量, 0.086mmol, 107.2mg) 在乙酸乙酯(5mL) 中的溶液中添加Pd/C 10% (0.1当量, 0.0086mmol, 8.19mg)。用氢气(气球) 回填非均相混合物五次, 然后在室温下剧烈搅拌过夜。然后将催化剂经硅藻土过滤, 将粗产物在减压下浓缩并且用于随后的威廉姆逊反应(Williamson reaction) 中而无需进一步纯化。将粗产物溶解于DMF(1.5mL) 中并且添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.50当量, 0.12mmol, 16mg)、KI (0.10当量, 0.0077mmol, 1.27mg) 和在上述实施例7步骤7.4中制备的化合物(L3') (1.05当量,

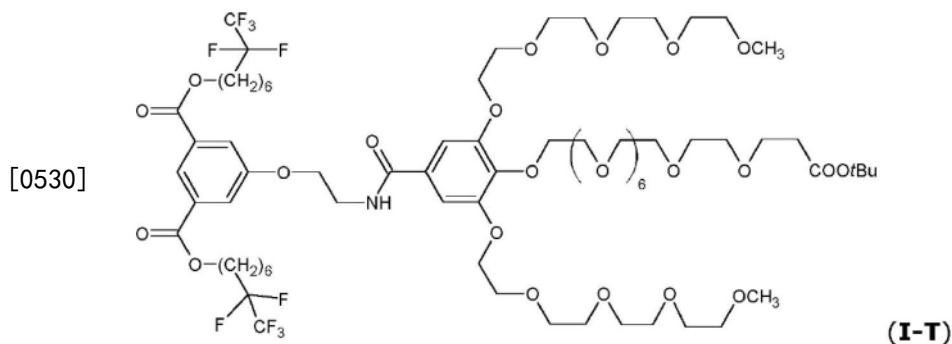
0.081mmol, 53mg)。将所得悬浮液加热至回流16h, 冷却至室温。去除溶剂, 将粗产物悬浮于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中, 经硅藻土过滤并且在减压下浓缩, 然后通过快速色谱法( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH, 100:0至9:1)纯化, 以给出50mg以浅棕色油形式的化合物(I-S) (43%产率)。

[0526] 实施例10: 根据本发明的式(I-L)的树枝状分子的合成

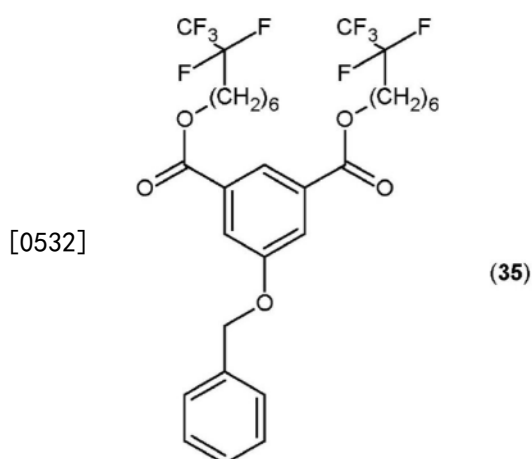


[0528] 将三氟乙酸(TFA) (1.00当量, 0.031mmol, 2.37 $\mu\text{L}$ )添加至保持在 $0^\circ\text{C}$ 下的在上述实施例9步骤9.6中获得的化合物(I-S) (1.00当量, 0.031mmol, 50mg)在DCM(1mL)中的溶液中。将溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下搅拌。将混合物在减压下浓缩, 并且将粗产物通过快速色谱法(反相硅胶 $\text{C}_{18}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ /乙腈+0.1% TFA)进行纯化, 以给出最终化合物(I-L)。

[0529] 实施例11: 根据本发明的式(I-T)的树枝状分子的合成



[0531] 11.1. 步骤1-化合物(35)的制备



[0533] 将如在上述实施例9步骤9.1中获得的化合物(29) (1当量, 3.59mmol, 1.11g)、三乙胺(2.5当量, 8.98mmol, 1.26mL)以及 $\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CH}_2)_5-\text{CF}_2\text{CF}_3$  (Sigma Aldrich, 2.5当量, 8.98mmol, 1.24mL)在DCM(33mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。添加水并且将分离的油用DCM萃取。将有机层用稀HCl溶液洗涤, 并且经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将有机溶剂蒸发以产生橙色油。将

粗产物通过柱色谱法(硅胶,DCM/己烷2:1)纯化(以固体形式)。

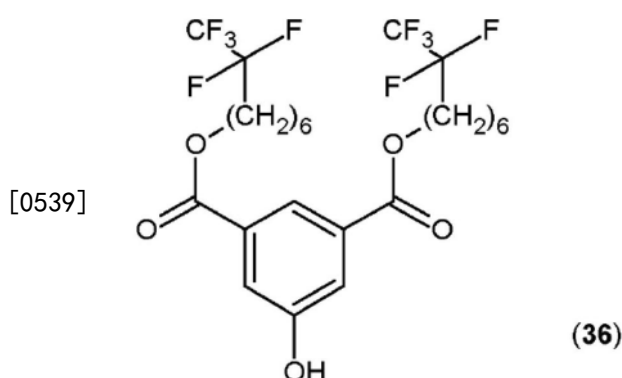
[0534] 由此获得980.1mg以无色油形式的化合物(35)(40%产率)。

[0535]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.15(d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.68(m, 2H), 7.48-7.28(m, 5H), 5.14(d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 4.31(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 4H), 2.08(m, 4H), 1.87-1.69(m, 5H), 1.69-1.54(m, 5H), 1.47(m, 8H)。

[0536]  $^{13}\text{C}$  NMR(101MHz, MeOD)  $\delta$  21.34, 21.37, 21.41, 26.52, 26.80, 29.12, 29.50, 29.58, 29.75, 31.15, 31.37, 31.58, 66.45, 71.45, 120.98, 123.64, 128.64, 129.15, 129.63, 133.33, 137.84, 160.28, 166.77。

[0537]  $^{19}\text{F}$  NMR(376MHz, MeOD)  $\delta$  -119.40, -86.98, -86.98, -86.97。

[0538] 11.2.-化合物(36)的制备



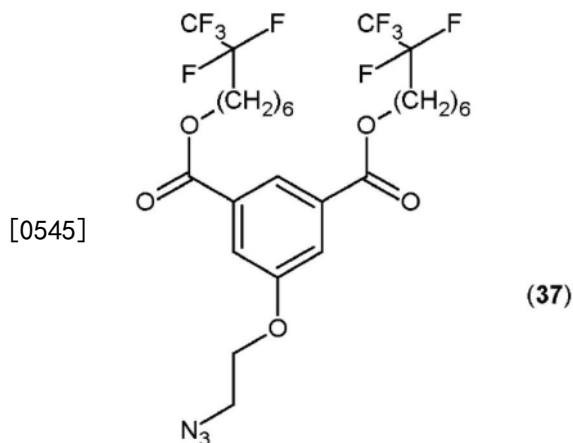
[0540] 将催化量的Pd/C 10% (0.5当量, 0.72mmol, 77mg)添加至在上述步骤9.1获得的化合物(35)(1当量, 1.45mmol, 980mg)在乙酸乙酯12mL中的溶液中。将非均相用氢气气氛吹扫(五次),然后在室温下剧烈搅拌5h。将催化剂经硅藻土滤出,将粗产物在减压下浓缩,以给出789.90mg(产率94%)以白色固体的化合物(36)。

[0541]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.24(t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.73(d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 2H), 4.34(t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 4H), 2.12-1.96(m, 4H), 1.84-1.76(m, 5H), 1.66-1.58(m, 7H), 1.52-1.42(m, 9H)。

[0542]  $^{13}\text{C}$  NMR(126MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.13, 165.82, 158.47, 156.47, 132.29, 132.20, 123.67, 122.86, 121.06, 120.77, 120.48, 120.19, 119.93, 118.50, 118.21, 118.05, 117.92, 117.75, 116.35, 116.05, 115.75, 115.46, 114.05, 113.75, 77.41, 77.36, 77.16, 76.91, 67.62, 65.59, 65.55, 65.39, 53.56, 50.18, 30.87, 30.69, 30.52, 28.87, 28.57, 28.54, 25.83, 23.42, 20.38, 20.35, 20.35, 20.32。

[0543]  $^{19}\text{F}$  NMR(376MHz, MeOD)  $\delta$  -118.25, -85.48

[0544] 11.3.-化合物(37)的制备



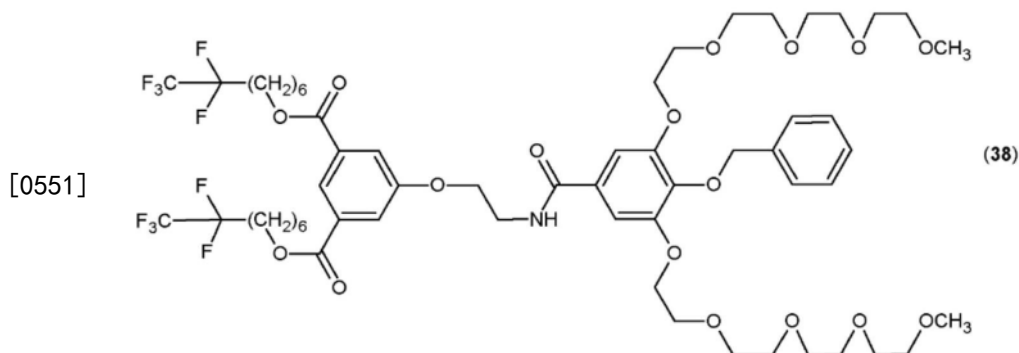
[0546] 向化合物(36) (1当量, 1.35mmol, 789.9mg) 在氩气下保持的16mL无水乙腈中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (3当量, 4.04mmol, 558.41mg) 和KI (0.6当量, 0.81mmol, 134.15mg) 并且将反应混合物在室温下搅拌15min。然后添加根据实施例1, 步骤1.7获得的接头L2 (1.5当量, 2.02mmol, 487.44mg)。将反应混合物在80°C下加热过夜。将混合物经硅藻土垫过滤, 用DCM洗涤并浓缩。将粗产物通过快速色谱法 ( $SiO_2$ , EtP/EtOAc, 100:0至9:1) 纯化, 并且纯的级分提供449.4mg (产率51%) 的以无色油的化合物(37)。

[0547]  $^1H$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.30 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d,  $J=1.5$ Hz, 2H), 4.35 (t,  $J=6.6$ Hz, 4H), 4.24 (t,  $J=4.9$ Hz, 2H), 3.65 (t,  $J=4.9$ Hz, 2H), 2.02 (dt,  $J=26.8, 9.2$ Hz, 4H), 1.80 (p,  $J=6.8$ Hz, 4H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.48 (tq,  $J=10.8, 5.8, 4.5$ Hz, 8H)。

[0548]  $^{13}C$  NMR (126MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20.33, 20.35, 20.36, 20.39, 25.83, 28.58, 28.88, 30.53, 30.70, 30.88, 31.08, 50.19, 65.46, 67.62, 119.88, 123.66, 132.33, 158.44, 165.69。

[0549]  $^{19}F$  NMR (471MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -118.26, -118.22, -118.18, -85.44。

[0550] 11.4.-化合物(38)的制备



[0552] 将催化量的Pd/C 10% (0.5当量, 0.11mmol, 12mg) 添加至在上述步骤9.3获得的化合物(37) (1.10当量, 0.23mmol, 150mg) 在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中。将所得混合物用氢气气氛吹扫(五次), 然后在室温下剧烈搅拌过夜。将催化剂滤出并且将粗产物在减压下在室温下浓缩。将所获得的粗产物进一步用于与根据实施例4步骤4.3制备的化合物(16)的偶联反应中。

[0553] 平行地, 将EDC (1.2当量, 0.25mmol, 48mg) 和DMAP (0.1当量, 0.021mmol, 2.54mg) 依次加入化合物(16) (1.00当量, 0.21mmol, 133.3mg) 在DCM (5mL) 中的溶液中。在添加粗产物在DCM (1mL, 0.23mmol/mL) 中的溶液之前, 将所获得的黄色溶液在室温下搅拌15min。将所得黄色溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 并且将粗产物通过快速色谱法

(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 100:0至9:1) 纯化, 以给出142.4mg (产率54%) 的以无色油形式的化合物(38)。

[0554] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.18 (q, J=1.5Hz, 1H), 7.78 (t, J=1.7Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.34 (t, J=6.5Hz, 4H), 4.29 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.17 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.85 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.80 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.69 (dd, J=5.7, 3.7Hz, 4H), 3.63-3.59 (m, 4H), 3.59-3.52 (m, 12H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.30 (s, 9H), 2.18-2.05 (m, 5H), 1.80 (t, J=6.8Hz, 5H), 1.62 (p, J=6.8Hz, 5H), 1.52-1.46 (m, 10H)。

[0555] <sup>13</sup>C NMR (126MHz, MeOD) δ169.82, 166.81, 160.60, 154.04, 141.68, 139.21, 133.46, 130.69, 129.76, 129.22, 129.00, 123.64, 121.85, 120.78, 119.59, 117.63, 117.33, 107.46, 75.93, 72.92, 71.81, 71.64, 71.55, 71.50, 71.32, 70.83, 69.95, 68.15, 66.50, 59.07, 40.81, 31.54, 31.36, 31.19, 30.67, 29.75, 29.52, 26.83, 26.80, 21.42, 21.39, 21.36。

[0556] <sup>19</sup>F NMR (471MHz, MeOD) δ-119.38, -86.98。

[0557] 11.5.-化合物(I-T)的制备

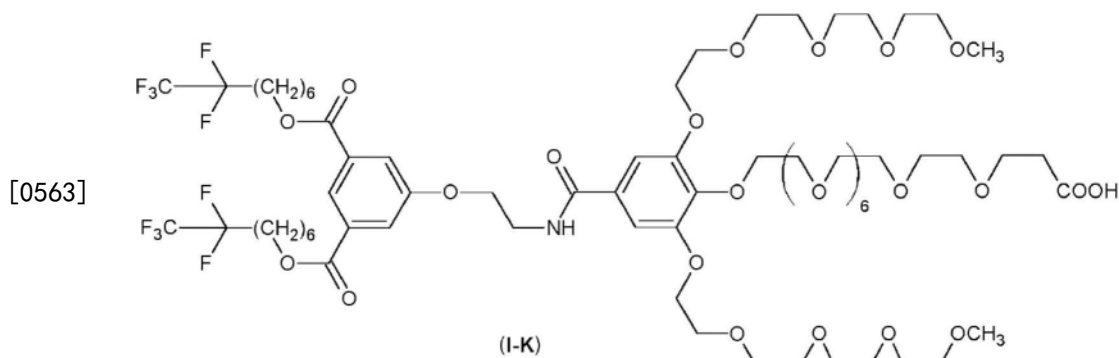
[0558] 向在上述步骤11.4中获得的化合物(38) (1.00当量, 0.11mmol, 142.4mg) 在乙酸乙酯(5mL) 中的溶液中添加Pd/C 10% (0.1当量, 0.011mmol, 11mg)。用氢气(气球) 回填非均相混合物五次, 然后在室温下剧烈搅拌过夜。然后将催化剂经硅藻土过滤, 将粗产物在减压下浓缩并且用于随后的威廉姆逊反应(Williamson reaction) 中而无需进一步纯化。将粗产物溶解于DMF(3mL) 中并且添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.50当量, 0.16mmol, 23mg)、KI (0.10当量, 0.011mmol) 和在上述实施例7步骤7.4中制备的化合物(L3') (1.05当量, 0.12mmol, 75mg)。将所得悬浮液加热至回流16h, 冷却至室温。去除溶剂, 将粗产物悬浮于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中, 经硅藻土过滤并且在减压下浓缩, 然后通过快速色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH, 100:0至9:1) 纯化, 以给出105.9mg以棕色油形式的化合物(I-T) (59%产率)。

[0559] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.20 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=1.5Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.35 (t, J=6.6Hz, 4H), 4.30 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.26-4.17 (m, 6H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.80 (q, J=5.4, 4.9Hz, 4H), 3.75-3.54 (m, 56H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.46 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.22-2.02 (m, 5H), 1.85-1.78 (m, 5H), 1.67-1.57 (m, 5H), 1.52-1.49 (m, 9H), 1.45 (s, 10H)。

[0560] <sup>13</sup>C NMR (126MHz, MeOD) δ172.76, 169.71, 166.80, 160.60, 153.78, 142.31, 133.49, 130.46, 129.79, 126.96, 123.64, 120.75, 107.89, 81.70, 73.59, 72.96, 71.74, 71.66, 71.62, 71.56, 71.54, 71.54, 71.53, 71.52, 71.51, 71.50, 71.48, 71.39, 71.35, 71.31, 70.81, 70.05, 67.89, 66.51, 59.10, 49.85, 37.21, 31.53, 31.35, 31.18, 29.75, 29.53, 28.37, 28.36, 26.81, 21.39。

[0561] <sup>19</sup>F NMR (471MHz, MeOD) -86.97, -119.36, -119.40, -119.44。

[0562] 实施例12: 根据本发明的式(I-K) 的树枝状分子的合成



[05664] 将三氟乙酸 (TFA) (1.00当量, 0.064mmol, 5 $\mu$ L) 添加至保持在0 $^{\circ}$ C下的在上述实施例11步骤11.5中获得的化合物 (I-T) (1.00当量, 0.064mmol, 105.9mg) 在DCM (1.5mL) 中的溶液中。将溶液在0 $^{\circ}$ C下搅拌。将混合物在减压下浓缩, 并且将粗产物通过快速色谱法 (反相硅胶C<sub>18</sub>, H<sub>2</sub>O/乙腈+0.1% TFA) 纯化, 以给出最终化合物 (I-K)。

[05665] 实施例13: 根据本发明的纳米乳液的制备

[05666] 材料和方法

[05667] 根据以下通用程序制备根据本发明的包含全氟碳化合物、磷脂和式 (I) 的低聚 (乙二醇) (OEG) 树枝状分子的纳米乳液。在高于磷脂转变温度的温度下, 通过磁力搅拌将磷脂和式 (I) 的树枝状物分散在缓冲溶液中。将全氟碳化合物逐滴添加到分散体中并且用低能量装置预均质化混合物。然后使所得分散体经受超声处理或高压均质化。在冷却至室温后, 将分散体离心并将透明相在0.44 $\mu$ m膜上过滤。取1.5mL试样并且用缓冲液稀释用于通过光沉淀法 (例如, Horiba-Capa 700) 或动态光散射 (例如DLS, Malvern Zeta Sizer Nano ZS) 进行尺寸分析。

[05668] -全氟己烷 (PFH, Fluorochem, Hadfield, 英国),

[05669] -全氟戊烷 (PFP, Fluorochem, Hadfield, 英国),

[05670] -全氟辛基溴 (Alliance Pharmaceutical, San Diego (CA, 美国)),

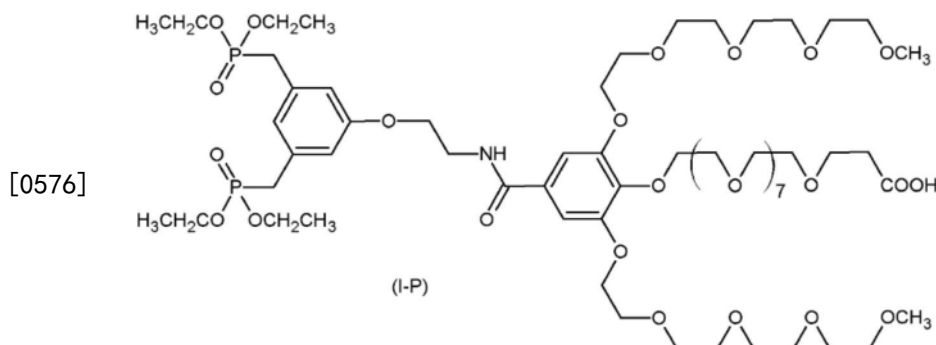
[05671] -二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC): Avanti Polar Lipids,

[05672] -二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC): Avanti Polar Lipids,

[05673] -HEPES缓冲液 (Sigma Aldrich)。

[05674] 实施例13.1: 包含全氟己烷 (PFH)、二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC) 和式 (I-P) 的树枝状物的纳米乳液的制备

[05675] 式 (I-P) 的树枝状物可以如下表示:



[05677] 在50 $^{\circ}$ C下, 将DPPC ( $9 \times 10^{-3}$  mol L<sup>-1</sup>, 6.60g L<sup>-1</sup>) 和式 (I-P) 的树枝状物 ( $0.5 \times 10^{-3}$

$3\text{mol L}^{-1}$ ,  $0.64\text{g L}^{-1}$ ) 通过磁力搅拌2h分散在4mL HEPES缓冲液中。将PFH( $400\mu\text{L}$ ) 逐滴添加至分散体中,并且将混合物用涡旋混合器均质化2min。将所得分散体在 $25^{\circ}\text{C}$ 下经受尖端超声处理(Vibracell Sonicator, Bioblock Scientific, Illkirch)5分钟。在冷却至室温之后,将分散体在3000rpm下离心3分钟并且在 $0.44\mu\text{m}$ 膜上过滤。通过DLS测量,在制备后所得的纳米乳液中的全氟碳化合物液滴的平均直径是 $170\pm 10\text{nm}$ 。

[0578] 作为不形成本发明的一部分的比较实施例,确实在相同条件下制备的仅含有DPPC和PFH而不含有式(I-P)的树枝状物的参考纳米乳液导致更粗糙的纳米乳液(制备后230nm)。

[0579] 通过DLS在 $25^{\circ}\text{C}$ 下在2个月的储存期过程中的不同时间(在 $t=3$ 天、10天、15天、30天、40天和60天时)再次测量这两种制备的纳米乳液的每一种的全氟碳化合物液滴的平均直径。

[0580] 结果报告在所附的图1和图2上。图1a对应于仅由DPPC稳定的参考纳米乳液中的液滴尺寸分布,以及图1b对应于根据本发明的(即由DPPC和式(I-P)树枝状物稳定的)纳米乳液中的液滴尺寸分布。在图1a和图1b上,强度(%)表示为在 $t=0$ 时(即刚好在制备纳米乳液之后(点虚线曲线))和在 $25^{\circ}\text{C}$ 的温度下储存2个月之后(实线曲线)的直径的函数。图2显示每种纳米乳液的液滴的平均直径(以nm计)作为时间(以天计)函数的演化。在图2中,具有黑色正方形的曲线对应于由DPPC稳定的参考纳米乳液,并且具有黑色圆盘的曲线对应于根据本发明的(即由DPPC和式(I-P)树枝状物稳定的)纳米乳液。

[0581] 从这些图上可以看到,与其中PFH液滴仅由DPPC稳定的参考纳米乳液相比,当所述纳米乳液由DPPC和式(I-P)树枝状物两者稳定时,包含PFH液滴的纳米乳液的稳定性极大地增强。实际上,在 $25^{\circ}\text{C}$ 下2个月根据本发明的纳米乳液中PFH液滴的平均直径没有显著变化(平均 $190\pm 10\text{nm}$ ,图1b和图2),而在 $25^{\circ}\text{C}$ 下2个月在参考纳米乳液中发生显著变化,液滴尺寸大于 $600\text{nm}$ (图1a和图2)。

[0582] 实施例13.2:包含PFH、DPPC和式(I-P)树枝状物的纳米乳液的制备

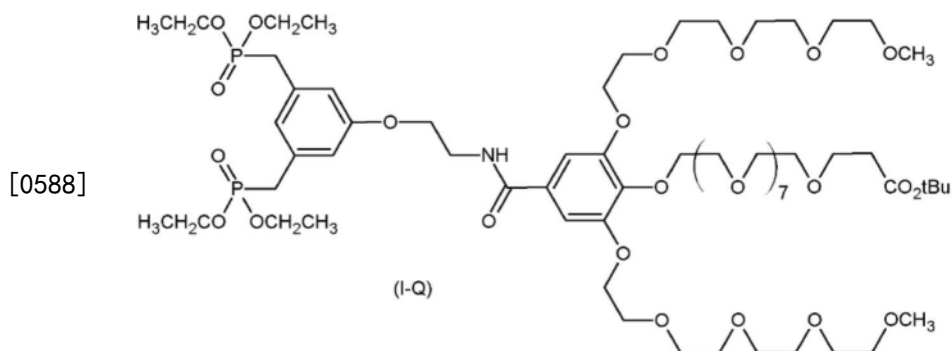
[0583] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC( $9\times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60\text{g L}^{-1}$ )和式(I-P)树枝状物( $1\times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ ,  $1.28\text{g L}^{-1}$ )。在添加PFH( $400\mu\text{L}$ )之后,通过涡旋混合器均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得具有 $130\pm 10\text{nm}$ 的平均液滴直径(DLS)的稳定的PFH纳米乳液。在 $25^{\circ}\text{C}$ 下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0584] 实施例13.3:包含PFH、DPPC和式(I-P)树枝状物的纳米乳液的制备

[0585] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC( $4.5\times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ ,  $3.30\text{g L}^{-1}$ )和式(I-P)树枝状物( $0.5\times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ ,  $0.64\text{g L}^{-1}$ )。在添加PFH( $200\mu\text{L}$ )之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得具有 $130\pm 8\text{nm}$ 的平均液滴直径(DLS)的稳定的PFH纳米乳液。在 $25^{\circ}\text{C}$ 下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0586] 实施例13.4:包含PFH、DPPC和式(I-Q)树枝状物的纳米乳液的制备

[0587] 式(I-Q)树枝状物可以如下表示:



[0589] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-Q) 树枝状物 ( $1 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.45 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFH ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得了具有  $145 \pm 10 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFH纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0590] 实施例13.5:包含PFH、DPPC和式 (I-Q) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0591] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-Q) 树枝状物 ( $0.5 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.72 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFH ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器均质化,并且尖端超声处理,随后膜过滤,获得具有  $185 \pm 15 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFH纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0592] 实施例13.6:包含全氟戊烷 (PFP)、DPPC和式 (I-P) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0593] 将实施例7.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-P) 树枝状物 ( $1 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.28 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFP ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得具有  $250 \pm 21 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFP纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0594] 实施例13.7:包含PFP、DPPC和式 (I-P) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0595] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-P) 树枝状物 ( $0.5 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.64 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFP ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得了具有  $202 \pm 12 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFP纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0596] 实施例13.8:包含PFP、DPPC和式 (I-Q) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0597] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-Q) 树枝状物 ( $0.5 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.72 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFP ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得了具有  $202 \pm 12 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFP纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0598] 实施例13.9:包含全氟辛基溴 (PFOB)、DPPC和式 (I-P) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0599] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-P) 树枝状物 ( $1 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.28 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFOB ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器均质化,并且尖端超声处理,随后膜过滤,获得了具有  $90 \pm 8 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFOB纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0600] 实施例13.10:包含PFOB、DPPC和式 (I-Q) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0601] 将实施例13.1的上述方案应用于DPPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.60 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-Q) 树枝

状物 ( $1 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.45 \text{g L}^{-1}$ )。在加入PFOB ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得了具有  $105 \pm 10 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFOB纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  下2个月后,平均液滴直径没有显著变化。

[0602] 实施例13.11:包含PFP、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC) 和式 (I-P) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0603] 将实施例10.1的上述方案应用于DMPC ( $9 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $6.10 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-P) 树枝状物 ( $0.5 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.64 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFP ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器进行均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得了具有  $154 \pm 8 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFP纳米乳液。在  $25^\circ\text{C}$  2个月之后,平均液滴直径没有显著变化。

[0604] 实施例13.12:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC) 和式 (I-P) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0605] 将实施例13.1的上述方案应用于DMPC ( $3 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20.0 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-P) 树枝状物 ( $1.2 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.5 \text{g L}^{-1}$ )。在添加PFH ( $400 \mu\text{L}$ ) 之后,通过涡旋混合器均质化,并且尖端超声处理,随后进行膜过滤,获得了具有  $257 \pm 10 \text{nm}$  的平均液滴直径 (DLS) 的稳定的PFH纳米乳液。

[0606] 实施例13.13:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC) 和式 (I-P) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0607] 在室温下通过磁力搅拌,将DMPC ( $3 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20.0 \text{g L}^{-1}$ ) 和式 (I-P) 树枝状物 ( $1.2 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.5 \text{g L}^{-1}$ ) 分散于  $4 \text{mL}$  HEPES缓冲液中持续2小时。在室温下,将PFH ( $400 \mu\text{L}$ ) 逐滴添加至分散体中,并且将混合物用IKAT10Basic Ultra-Turrax混合器均质化2min。然后将所得分散体在4巴 (6个循环) 下经受高压均质化 (B15, Avestin, 加拿大)。通过DLS测量的全氟碳化合物液滴的平均直径是  $221 \pm 10 \text{nm}$ 。

[0608] 作为不形成本发明的一部分的比较实施例,在完全相同的条件下制备的仅包含DMPC和PFH而不包含式 (I-P) 树枝状物的参考纳米乳液导致更粗糙的纳米乳液 (制备后  $270 \text{nm}$ )。

[0609] 在  $25^\circ\text{C}$  下在1个月的储存期间的不同时间通过DLS再次测量这两种制备的纳米乳液的每一种的全氟碳化合物液滴的平均直径。

[0610] 结果报告于随附的图3。

[0611] 在该图上,对于每种纳米乳液,液滴的平均直径 (以  $\text{nm}$  计) 表示为时间 (以天计) 的函数:具有黑色正方形的曲线对应于由DMPC稳定的参考纳米乳液,并且具有黑色圆的曲线对应于根据本发明的 (即由DMPC和式 (I-P) 树枝状物稳定的) 纳米乳液。

[0612] 从图3可以看出,与其中PFH液滴仅由DMPC稳定的不形成本发明的一部分的参考纳米乳液相比,当所述纳米乳液由DMPC和式 (I-P) 树枝状物两者稳定时,包含PFH液滴的纳米乳液的稳定性极大地增强。实际上,在  $25^\circ\text{C}$  下2个月之后根据本发明的纳米乳液中PFH液滴的平均直径低于  $400 \text{nm}$ ,而在相同的时间段之后高于  $550 \text{nm}$ 。

[0613] 实施例13.14:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC) 和式 (I-D) 树枝状物的纳米乳液的制备

[0614] 将实施例13.13中所描述的方案应用于DMPC ( $3 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ ) 和根据上述实施例4制备的式 (I-D) 树枝状物 ( $1.2 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.93 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化 (B15,

Avestin加拿大,4巴,6个循环)之后,平均液滴直径是 $144 \pm 10\text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位是 $-30\text{mV}$ 。值得注意的是不形成本发明的一部分的参考纳米乳液的 $\zeta$ 电位是 $-6\text{mV}$ ,因为仅包含DMPC。

[0615] 这些结果表明,根据本发明的纳米乳液的稳定性极大地优于参考纳米乳液的稳定性,因为众所周知,在分散系统中, $\zeta$ 电位越高,液滴越倾向于彼此排斥,这有利于纳米乳液的稳定性。具体地,如通常在文献中承认和报道的,当胶体分散体的 $\zeta$ 电位是至少 $30\text{mV}$ (绝对值)时,它被认为是“稳定的”。

[0616] 实施例13.15:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)以及式(I-D)的树枝状物的纳米乳液的制备

[0617] 将实施例13.13中所描述的方案应用于DMPC( $3 \times 10^{-2}\text{mol L}^{-1}$ , $20\text{g L}^{-1}$ )和以上根据实施例4制备的式(I-D)的树枝状物( $1.2 \times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ , $1.87\text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15,Avestin加拿大,6巴,6次通过)后,平均液滴直径为 $231 \pm 10\text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位为 $-46.1\text{mV}$ 。未形成本发明的一部分的参考纳米乳液的 $\zeta$ 电位为 $-3.5\text{mV}$ ,因为仅用DMPC配制。

[0618] 实施例13.16:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)和式(I-D)树枝状物的纳米乳液的制备

[0619] 将实施例13.12中描述的方案应用于DMPC( $3 \times 10^{-2}\text{mol L}^{-1}$ , $20\text{g L}^{-1}$ )和式(I-D)的树枝状物( $1.9 \times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ , $3.2\text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15,Avestin加拿大,6巴,6个循环)后,平均液滴直径为 $227 \pm 10\text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位为 $-16\text{mV}$ 。

[0620] 实施例13.17:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)和式(I-E)的树枝状物的纳米乳液的制备

[0621] 将实施例13.12中所描述的方案应用于DMPC( $3 \times 10^{-2}\text{mol L}^{-1}$ , $20\text{g L}^{-1}$ )和以上根据实施例5制备的式(I-E)的树枝状物( $1.2 \times 10^{-3}\text{mol L}^{-1}$ , $2.1\text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15,Avestin加拿大,6巴,6个循环)后,平均液滴直径是 $216 \pm 10\text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位是 $-25\text{mV}$ 。

[0622] 作为不形成本发明的一部分的比较实施例,在完全相同的条件下制备的仅包含DMPC和PFH而不包含式(I-E)的树枝状物的参考纳米乳液导致更粗糙的纳米乳液(制备后 $260\text{nm}$ )。

[0623] 在 $25^\circ\text{C}$ 下在20天的储存期过程中的不同时间再次通过DLS测量这两种制备的纳米乳液的每一个以及还有以上根据实施例13.15制备的纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径。

[0624] 结果报告于附图4中。

[0625] 在该图上,对于每种纳米乳液,液滴的平均直径(以 $\text{nm}$ 计)表示为时间(以天计)的函数:具有黑色正方形的曲线对应于由DMPC稳定的参考纳米乳液,具有黑色圆的曲线对应于根据本发明的实施例13.15(由DMPC和式(I-D)的树枝状物稳定的)的纳米乳液,并且具有黑色星的曲线对应于根据本发明的实施例13.16(即由DMPC和式(I-E)的树枝状物稳定的)的纳米乳液。

[0626] 从图4中可以看出,与其中PFH液滴仅由DMPC稳定的不形成本发明的一部分的参考纳米乳液相比,当所述纳米乳液由DMPC和式(I-D)或(I-E)的树枝状物稳定时,包含PFH液滴的纳米乳液的稳定性极大增强。实际上,在 $25^\circ\text{C}$ 下在10天之后根据本发明的纳米乳液中PFH液滴的平均直径没有显著变化,而在 $25^\circ\text{C}$ 下在20天之后在参考纳米乳液中出现显著变化,液滴尺寸达到 $400\text{nm}$ 。

[0627] 实施例13.18:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)和式(I-A)树枝状物的纳米乳液的制备

[0628] 在25℃下,通过磁力搅拌2小时,将DMPC( $3 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和在上述实施例1中制备的式(I-A)的树枝状物( $1.2 \times \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.75 \text{g L}^{-1}$ )分散于4mL HEPES缓冲液中。在25℃下将PFH(400 $\mu\text{L}$ )逐滴添加至分散体中,并且使混合物经受超声处理。通过DLS测量的全氟碳化合物液滴的平均直径是 $550 \pm 20 \text{nm}$ 。 $\zeta$ 电位是-2.1mV。

[0629] 实施例13.19:包含PFH、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)和式(I-B)树枝状物的纳米乳液的制备

[0630] 在25℃下,通过磁力搅拌2小时,将DMPC( $3 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20.0 \text{g L}^{-1}$ )和在上述实施例2中制备的式(I-B)树枝状物( $1.5 \times \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.75 \text{g L}^{-1}$ )分散于4mL HEPES缓冲液中。在25℃下将PFH(400 $\mu\text{L}$ )逐滴添加至分散体中,并且使混合物经受超声处理。通过DLS测量的全氟碳化合物液滴的平均直径是 $515 \pm 8 \text{nm}$ 。 $\zeta$ 电位是-4.0mV。

[0631] 实施例13.20:包含PFH、DPPC和式(I-S)树枝状物的纳米乳液的制备

[0632] 在50℃下,通过磁力搅拌2小时,将DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $10.0 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例10制备的式(I-S)树枝状物( $5.4 \times 10^{-4} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.8 \text{g L}^{-1}$ )分散于3mL的HEPES缓冲液中。将PFH(300 $\mu\text{L}$ )逐滴添加至分散体中,并且将混合物用IKA T10Basic Ultra-Turrax混合器均质化2min。然后使所得分散体在6巴(4个循环)下经受高压均质化(B15, Avestin, 加拿大)。通过DLS测量的全氟碳化合物液滴的平均直径是 $212 \pm 10 \text{nm}$ 。 $\zeta$ 电位是-2.7mV。在4℃下在1个月的储存期间,这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径没有显著变化。

[0633] 实施例13.21:包含PFH、DPPC和式(I-S)树枝状物的纳米乳液的制备

[0634] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例10制备的式(I-S)树枝状物( $1.36 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $2.2 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后,平均液滴直径为 $140 \pm 10 \text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位为-2.4mV。在4℃下在1个月的储存期间,没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0635] 实施例13.22:包含PFH、DPPC和式(I-T)树枝状物的纳米乳液的制备

[0636] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例11制备的式(I-T)的树枝状物( $5.4 \times 10^{-4} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.9 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后,平均液滴直径为 $165 \pm 10 \text{nm}$ ,并且 $\zeta$ 电位为-7.8mV。在4℃下在1个月的储存期间,没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0637] 实施例13.23:包含PFH、DPPC和式(I-T)树枝状物的纳米乳液的制备

[0638] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例10制备的式(I-T)树枝状物( $1.36 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $2.2 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后,平均液滴直径是 $226 \pm 10 \text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位是-12.4mV。在4℃下在1个月的储存期间,没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0639] 实施例13.24:包含PFH、DPPC和式(I-R)树枝状物的纳米乳液的制备

[0640] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据

上述实施例7制备的式(I-R)树枝状物( $5.4 \times 10^{-4} \text{mol L}^{-1}$ ,  $0.8 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后, 平均液滴直径为 $162 \pm 10 \text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位为 $-4.3 \text{mV}$ 。在 $4^\circ\text{C}$ 下在1个月的储存期间, 没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0641] 实施例13.25: 包含PFH、DPPC和式(I-R)树枝状物的纳米乳液的制备

[0642] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例7制备的式(I-R)树枝状物( $1.36 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.9 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后, 平均液滴直径为 $277 \pm 10 \text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位为 $-6.2 \text{mV}$ 。在 $4^\circ\text{C}$ 下在1个月的储存期间, 没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0643] 实施例13.26: 包含PFH、DPPC和式(I-F)树枝状物的纳米乳液的制备

[0644] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例6制备的式(I-F)树枝状物( $5.4 \times 10^{-4} \text{mol L}^{-1}$ ,  $1.0 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后, 平均液滴直径是 $171 \pm 10 \text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位是 $-38.0 \text{mV}$ 。在 $4^\circ\text{C}$ 下在1个月的储存期间, 没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0645] 实施例13.27: 包含PFH、DPPC和式(I-F)树枝状物的纳米乳液的制备

[0646] 将实施例13.20中所描述的方案应用于DPPC( $1.36 \times 10^{-2} \text{mol L}^{-1}$ ,  $20 \text{g L}^{-1}$ )和根据上述实施例6制备的式(I-F)树枝状物( $1.36 \times 10^{-3} \text{mol L}^{-1}$ ,  $2.6 \text{g L}^{-1}$ )。在经受高压均质化(B15, Avestin加拿大, 6巴, 4个循环)后, 平均液滴直径是 $188 \pm 10 \text{nm}$ 并且 $\zeta$ 电位是 $-56.0 \text{mV}$ 。在 $4^\circ\text{C}$ 下在1个月的储存期间, 没有观察到这种纳米乳液的全氟碳化合物液滴的平均直径的显著变化。

[0647] 实施例14: 全氟碳化合物纳米乳液的汽化以及在活化之后微泡尺寸的控制

[0648] 以下描述了将全氟碳化合物纳米乳液相移成稳定微泡的一般方法: 通过超声或光照将基于树枝状物的全氟碳化合物纳米乳液活化成微泡。在制备之后立即测定微泡平均直径并且通过光学显微镜和声衰减的测定随时间进行监测。

[0649] 实施例14.1: 10% v/v-浓缩的PFH纳米乳液的相移。

[0650] 使用上述方案, 在 $37^\circ\text{C}$ 下使用在 $2.2 \text{MHz}$ 和 $1.1 \text{MPa}$ 下的两个连续超声脉冲, 根据上述实施例13.1制备的纳米乳液, 其为10% v/v-浓缩的PFH纳米乳液(平均直径:  $202 \pm 12 \text{nm}$ )。

[0651] 所附的图5和图6示出了刚好在制备之后(图5)以及在室温下7小时之后(图6)的所得的微泡分散体的平均直径(频率(以%计)作为微泡的直径(以 $\mu\text{m}$ 计)的函数)。

[0652] 图7是在室温下7小时后所得到的微泡分散体的光学显微照片。

[0653] 这些图中呈现的结果显示, 如通过光学显微镜和声衰减系数的测定所评估的, 在制备之后所得的微泡分散体的平均直径是 $2.5 \pm 0.7 \mu\text{m}$ (图5)。在室温下7h之后, 微泡平均直径没有显著变化(图6和图7), 这表明微泡分散体的优异的稳定性。

[0654] 实施例14.2: 5% v/v-浓缩的PFH纳米乳液的相移。

[0655] 应用上述方案, 在 $37^\circ\text{C}$ 下使用在 $2.2 \text{MHz}$ 和 $1.1 \text{MPa}$ 下的两个连续超声脉冲, 根据上述实施例13.3制备的纳米乳液, 即5% v/v-浓缩的PFH5纳米乳液(平均直径:  $130 \pm 8 \text{nm}$ )。如通过光学显微镜和声衰减系数的测定所评估的, 在制备后微泡平均直径是 $1.8 \pm 0.6 \mu\text{m}$ 。在

室温下7h之后,微泡平均直径没有显著变化。

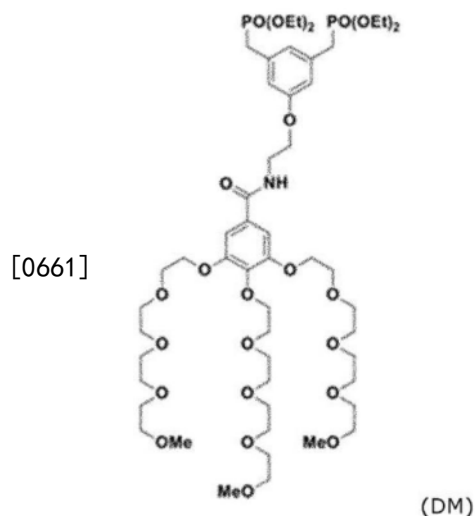
[0656] 实施例14.3:5%v/v-浓缩的PFH纳米乳液的相移。

[0657] 使用上述方案,在37°C下在2.2MHz和1.1MPa下使用两个连续超声脉冲,根据上述实施例13.26制备的纳米乳液,即5%v/v浓缩的PFP纳米乳液(平均直径:171±10nm)。通过低温透射电子显微镜评价在37°C下观察到的纳米乳液液滴变成微泡的移动。结果报告在所附图8中。图8a示出了在每个全氟己烷液体纳米液滴中发生的蒸发过程(白色部分)的开始。图8b显示在37°C下15分钟后,大部分纳米乳液的液滴已转化成微米级气态微泡。

[0658] 实施例15:树枝状物锚定在空气/水界面处的评估

[0659] 树枝状物在微泡的界面膜处的锚定能力的评估通过研究由这些分子在空气/水界面处形成的朗格缪尔单层的等温压缩来评估。朗格缪尔单层构成纳米乳液的界面膜的二维实验模型。在以上提及的实验中,使用配备有两个可移动阻挡物(初始面积:365×75mm<sup>2</sup>,压缩速度:10cm<sup>2</sup>min<sup>-1</sup>,这对应于约3.6%min<sup>-1</sup>的总面积的减少)的朗格缪尔迷你槽(KSV NIMA, 芬兰)记录表面压力( $\pi$ )相对于分子面积(A)等温线。使用威廉氏(Wilhelmy)板(纸)方法测量 $\pi$ 。将槽保持在25±0.5°C。将低聚(环氧乙烷)树枝状物(1mmol L<sup>-1</sup>) 在氯仿中的溶液铺展在水(320mL)的表面上。随后,允许氯仿蒸发15分钟,并在开始压缩之前使膜平衡。所有实验进行至少三次。因为我们的朗格缪尔槽仅允许约10的表面积压缩,所以在三个单独的实验中记录等温线。

[0660] 使用根据本发明的式(IA)、(IB)和(IC)的树枝状化合物以及还有不形成本发明的一部分的具有下式DM的比较树枝状分子进行这些实验:



[0662] 结果报告在所附的图8上,在该图上,表面压力 $\pi$ (以mN m<sup>-1</sup>表示)表示为分子面积A(以Å<sup>2</sup>表示)的函数。在该图上,实线曲线对应于使用式(I-A)的树枝状化合物进行的实验,具有短划线的曲线对应于使用式(I-B)的树枝状化合物进行的实验,具有点虚线的曲线对应于使用式(I-C)的树枝状化合物进行的实验,并且具有交替的短划线和点虚线的曲线对应于使用不形成本发明的一部分的式(DM)树枝状化合物进行的实验,因为存在于磷酸酯基团上的烷基链仅具有两个碳原子并且不包括末端氟化基团。

[0663] 这些结果表明,如通过高得多的坍塌压力所证明的(例如约45mN m<sup>-1</sup>),将具有至少4个碳原子的烷基链(式I-A的树枝状物、式I-B的树枝状物和式I-C的树枝状物)接枝到树枝状物的二磷酸酯基团上极大地增加了单层的稳定性(图8)。例如,含有仅具有2个碳原子并

且没有末端氟化基团的烷基链的结构相关的比较树枝状物DM在空气/水界面处的稳定性较低,表现出约 $10\text{mN m}^{-1}$ 的低得多的表面压力,揭示了在界面处较弱的锚定。

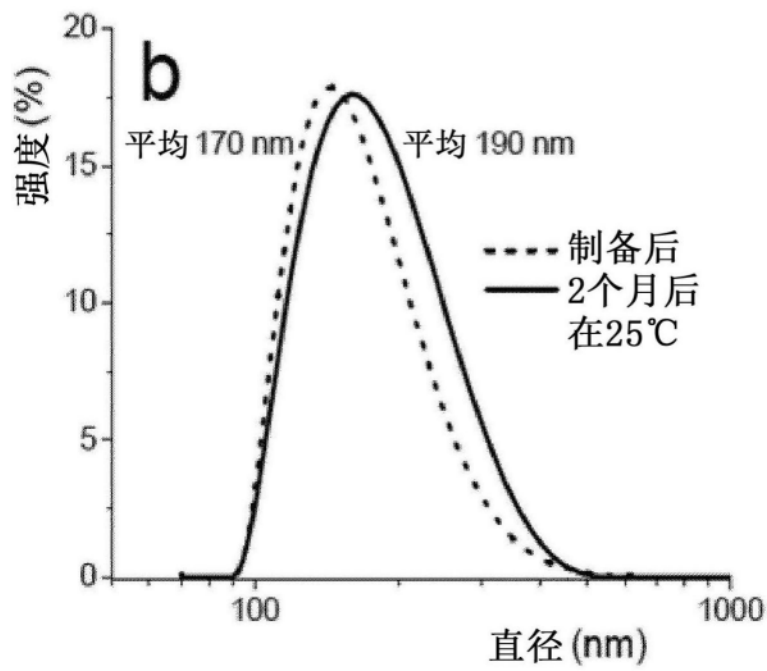
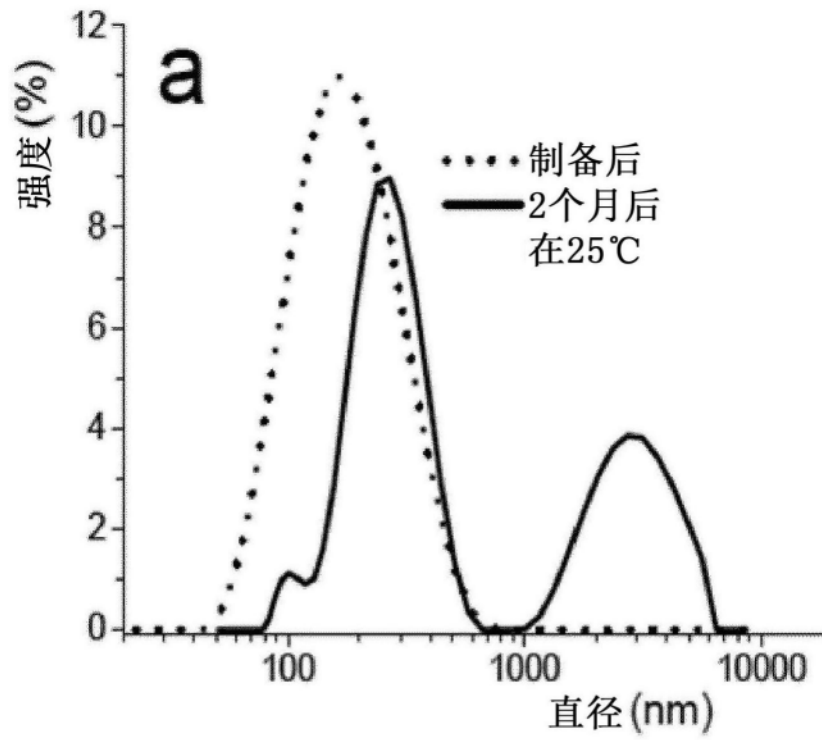


图1

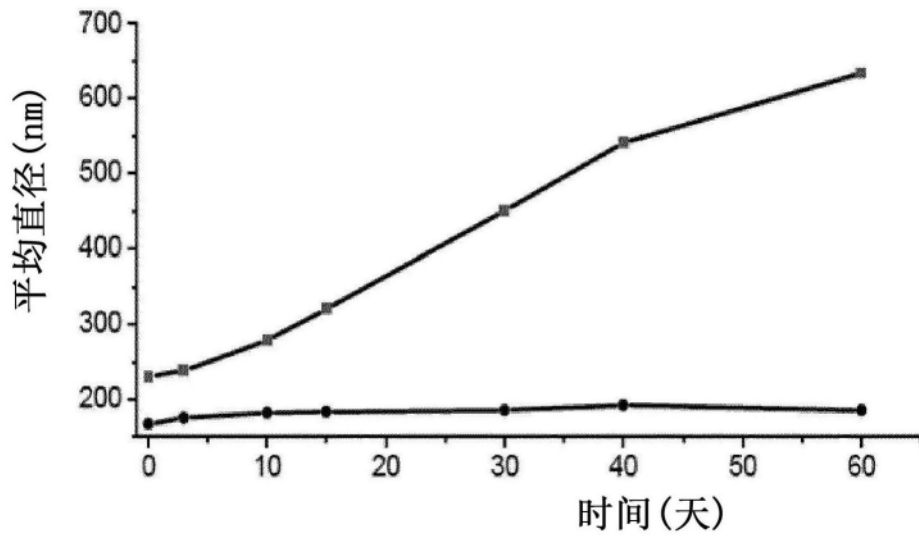


图2

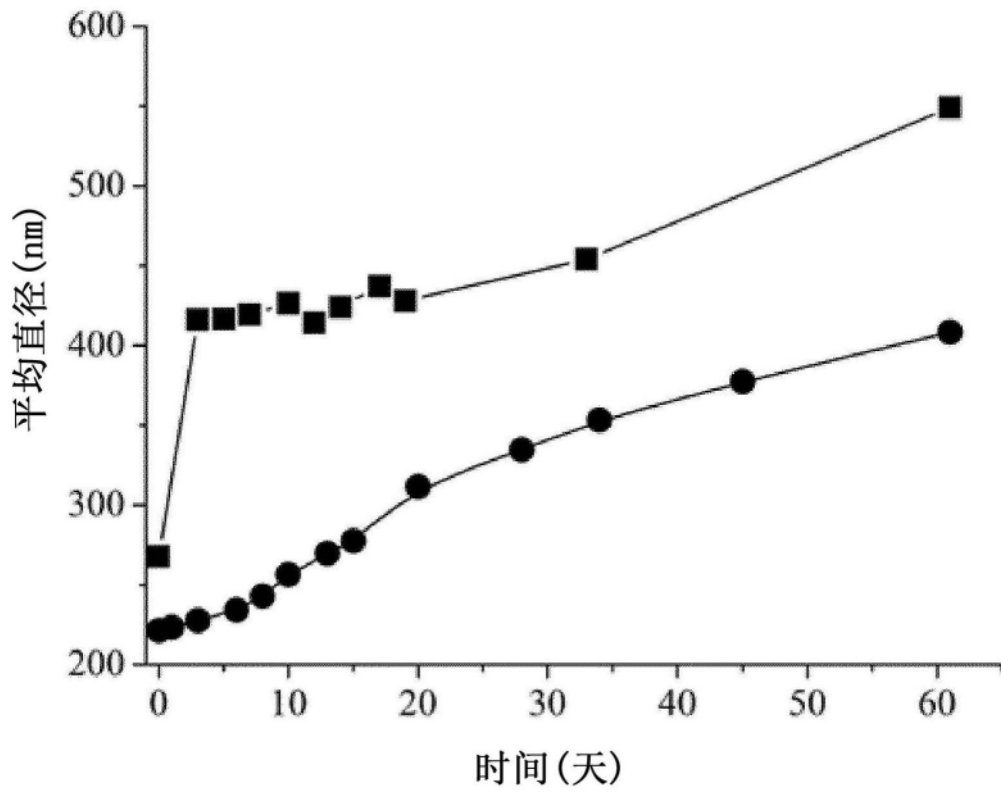


图3

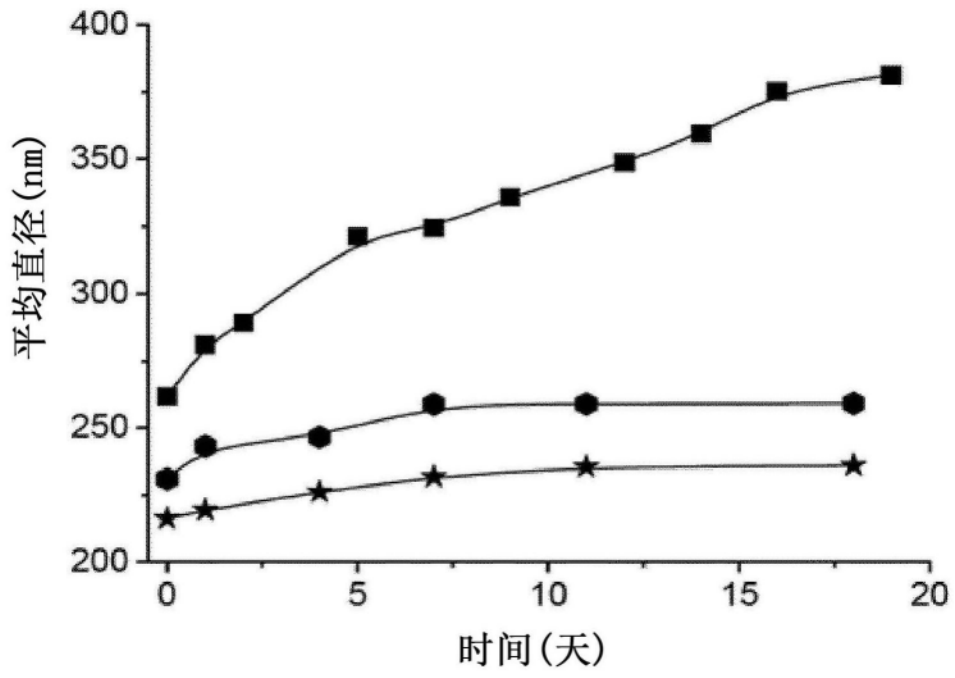


图4

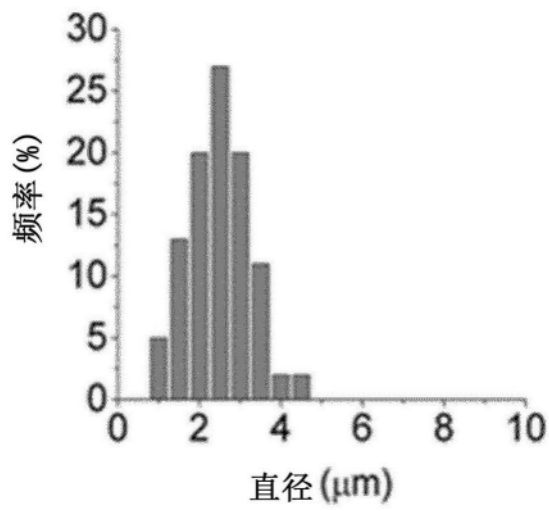


图5

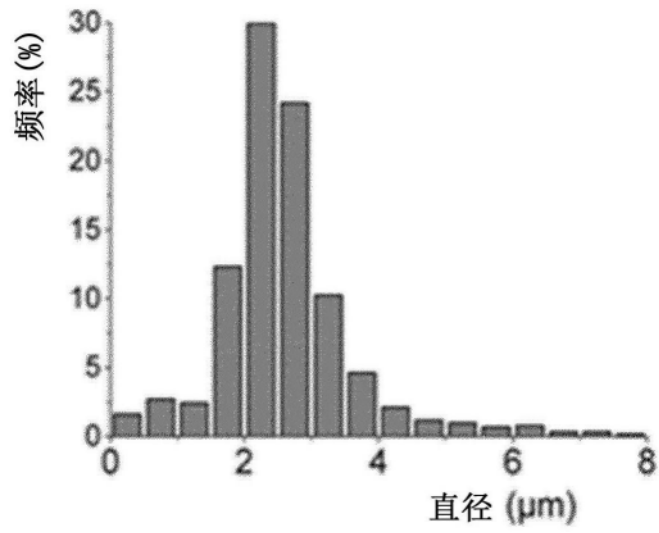


图6

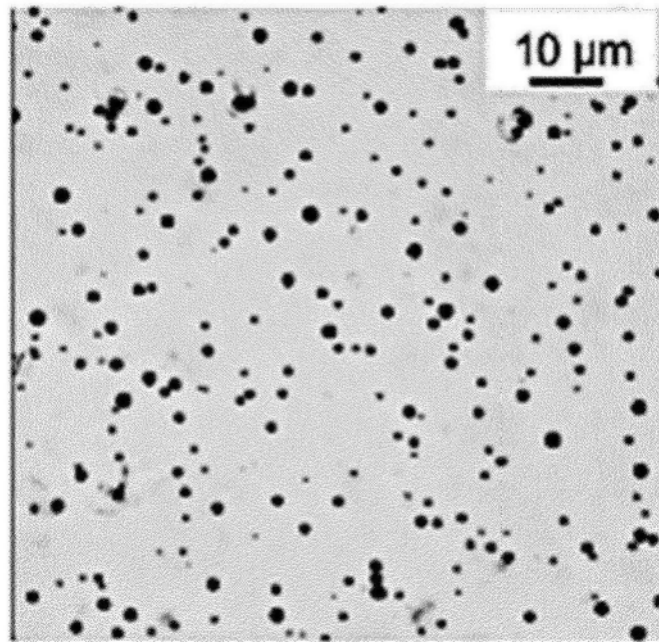


图7

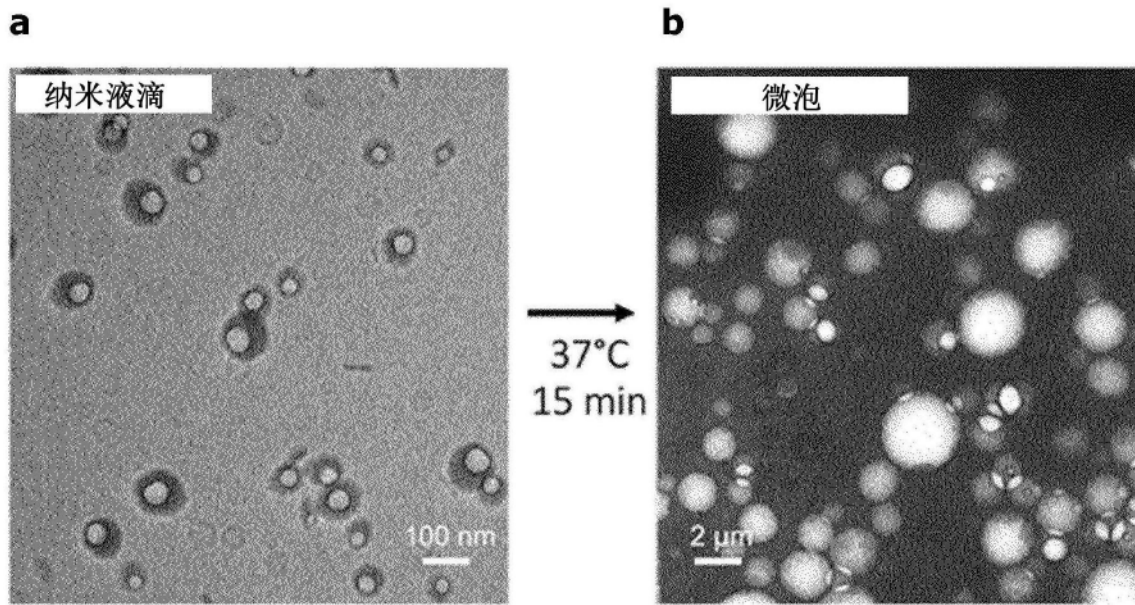


图8

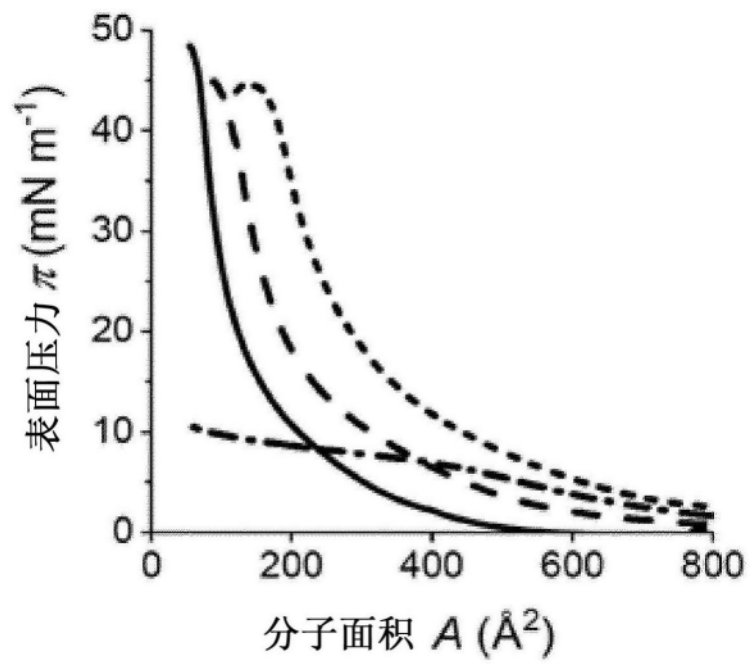


图9