



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202142261 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：110104096

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 02 月 03 日

(51)Int. Cl.：

A61K47/54 (2017.01)

A61K47/60 (2017.01)

C07D495/14 (2006.01)

C07D215/44 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2020/02/03 美國

62/969,644

2021/01/08 美國

63/135,476

(71)申請人：美商規劃醫療公司 (美國) DESIGN THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：安薩里 阿西姆 ANSARI, ASEEM (IN)；杰弗里斯 肖恩 J JEFFRIES, SEAN J.

(US)；沙 普拉蒂克 SHAH, PRATIK (US)；張 承智 ZHANG, CHENGZHI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：70 項 圖式數：1 共 508 頁

(54)名稱

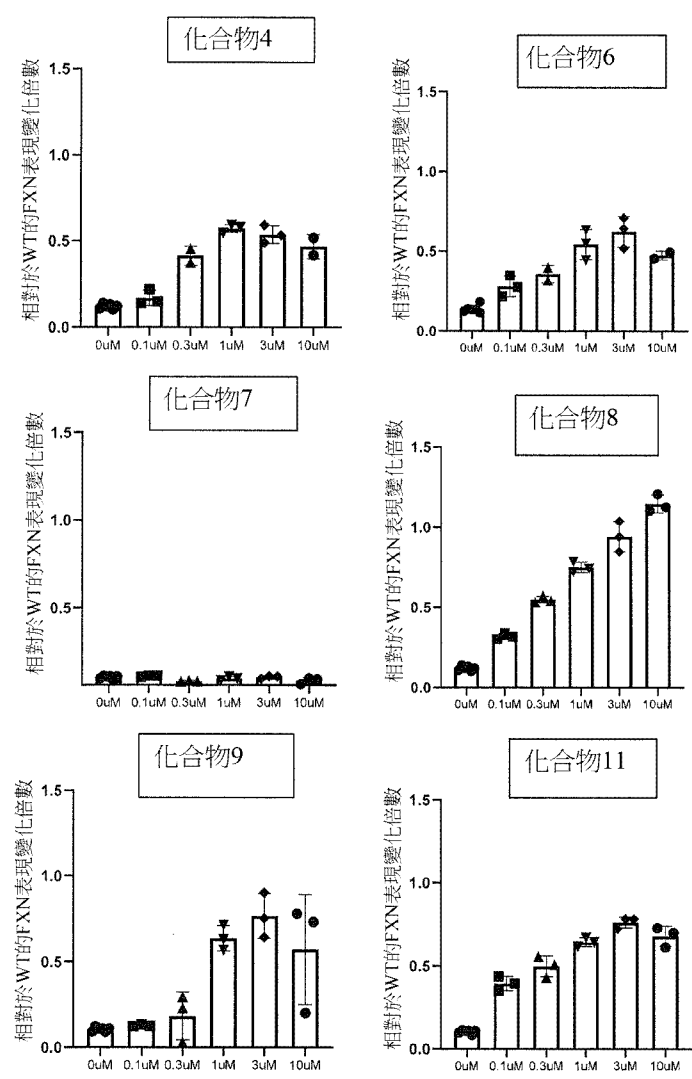
治療遺傳性疾病之方法及化合物

(57)摘要

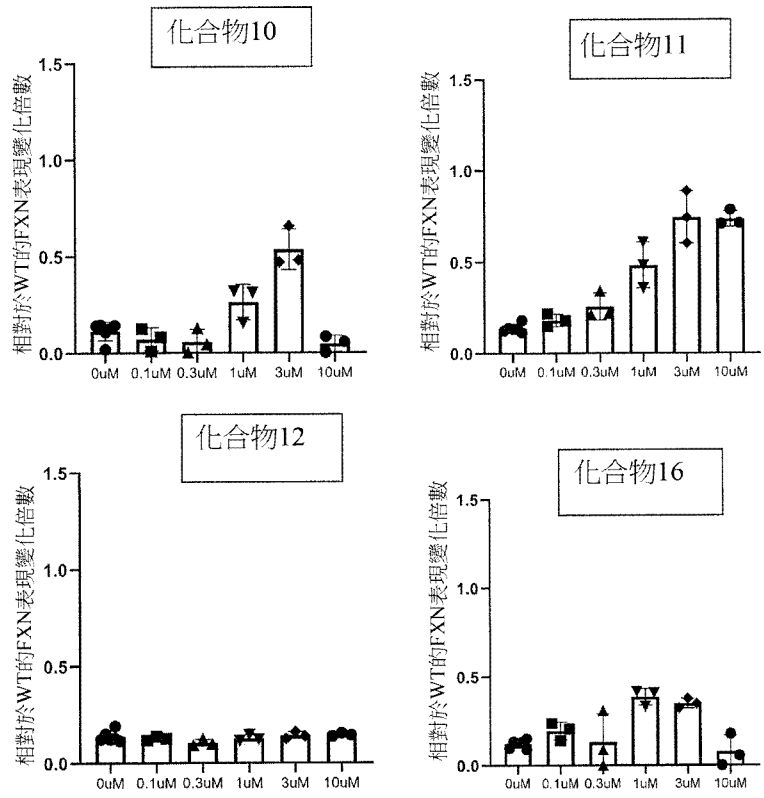
本發明係關於調節 dmpk 之表現及治療 dmpk 在其中發揮活躍作用之疾病及病況的化合物及方法。該化合物可為具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈的轉錄調節分子，其中：a)該第一末端包含能夠非共價結合於核苷酸重複序列 CAG 或 CTG 的 DNA 結合部分；b)該第二末端包含結合於調控分子的蛋白結合部分，該調控分子調節包含該核苷酸重複序列 CAG 或 CTG 之基因的表現；且 c) 該寡聚主鏈包含該第一末端與該第二末端之間的連接子。

The present disclosure relates to compounds and methods for modulating the expression of dmpk, and treating diseases and conditions in which dmpk plays an active role. The compound can be a transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and oligomeric backbone, wherein: a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG or CTG; b) the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG or CTG; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus.

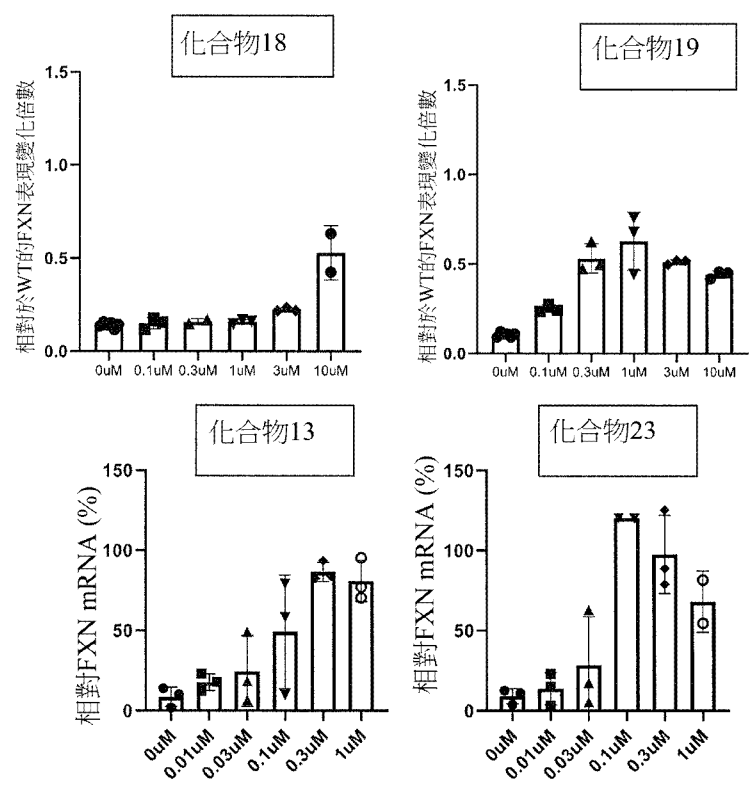
指定代表圖：



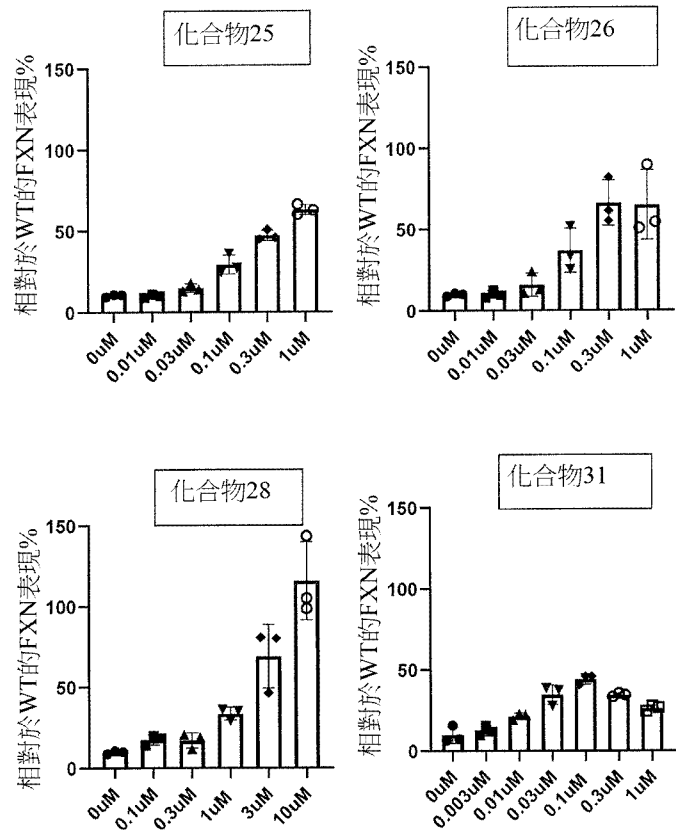
【圖1】



【圖1】(續)



【圖1】(續)



【圖1】(續)



202142261

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療遺傳性疾病之方法及化合物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF
GENETIC DISEASE

【中文】

本發明係關於調節*dmpk*之表現及治療*dmpk*在其中發揮活躍作用之疾病及病況的化合物及方法。該化合物可為具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈的轉錄調節分子，其中：a)該第一末端包含能夠非共價結合於核苷酸重複序列CAG或CTG的DNA結合部分；b)該第二末端包含結合於調控分子的蛋白結合部分，該調控分子調節包含該核苷酸重複序列CAG或CTG之基因的表現；且c)該寡聚主鏈包含該第一末端與該第二末端之間的連接子。

【英文】

The present disclosure relates to compounds and methods for modulating the expression of *dmpk*, and treating diseases and conditions in which *dmpk* plays an active role. The compound can be a transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and oligomeric backbone, wherein: a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG or CTG; b) the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an

expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG or CTG; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療遺傳性疾病之方法及化合物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF
GENETIC DISEASE

【技術領域】

【0001】 本文揭示新穎嵌合雜環聚醯胺化合物及組合物，以及其作為藥品以供治療疾病之應用。亦提供用於治療諸如弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)之疾病的調節人類或動物個體之*fxn*表現的方法。

【先前技術】

【0002】 本發明係關於治療以過度產生mRNA為特徵之繼承性遺傳病。

【0003】 弗里德希氏共濟失調(FA或FRDA)為一種由*fxn*基因突變引起的體染色體隱性神經退化性病症，該*fxn*基因編碼一種參與電子傳輸及代謝之鐵結合蛋白共濟蛋白(frataxin；FXN)。在大部分患有FA之個體中，*fxn*之第一內含子中包括GAA三核苷酸重複(約66至超過1000個三核苷酸)，且此過度延伸造成所觀測到之病理。GAA重複之過度延伸導致FXN之表現降低。

【0004】 弗里德希氏共濟失調之特徵在於神經系統、尤其感覺神經元之進行性退化。另外，心肌細胞及胰臟β細胞容易受共濟蛋白耗乏之影響。症狀通常在18歲出現；但FA之較遲診斷較為常見。FA患者顯現大感覺神經元及脊髓小腦束之神經退化以及心肌病及糖尿病。FA之臨床症狀

包括：共濟失調；步態共濟失調；肌無力；上身力量喪失；平衡喪失；下肢及肌腱反射缺乏；感覺(尤其對振動之感覺)喪失；位置感覺障礙；溫度、觸摸及疼痛感知減弱；聽覺及視覺障礙，包括色覺失真及不自主眼動；足部結構不正常，包括弓形足及內翻；聽覺障礙；發音困難；吞咽困難；呼吸減弱；脊柱側彎；糖尿病；葡萄糖及碳水化合物耐受不良；心臟功能障礙，包括肥厚型心肌病、心律不整、心肌纖維化及心臟衰竭。目前不存在FA治癒方法，醫學治療限於脊椎及心臟手術干預，以及輔助平衡與協調、運動與語言之療法。

【發明內容】

【0005】 本發明利用存在於細胞核中的控制基因表現之調控分子。真核細胞提供若干用於控制基因複製、轉錄及/或轉譯的機制。由細胞內之各種生物化學機制產生的調控分子可調節遺傳資訊轉化成細胞組分所涉及之各種過程。已知若干種調控分子可調節mRNA之產生，且若針對*fxn*，將調節引起弗里德希氏共濟失調之*fxn* mRNA之產生並因此逆轉疾病進展。

【0006】 本發明提供用於將調控分子招募至極為貼近*fxn*處的化合物及方法。本文所揭示之化合物含有：(a)將結合於調控分子之招募部分，其連接至(b)將選擇性結合於*fxn*之DNA結合部分。化合物將以以下方式抵消缺陷性*fxn*之表現：

- (1)DNA結合部分將選擇性地結合*fxn*之特徵性GAA三核苷酸重複序列；
- (2)連接至DNA結合部分之招募部分將因此保持在接近*fxn*處；
- (3)現接近*fxn*之招募部分將招募調控分子至基因附近；且

(4)調控分子將調節表現，且因此藉由與基因直接相互作用而抵消缺陷性*fxn*之產生。

【0007】 上述機制將提供由缺陷性*fxn*之表現引起的弗里德希氏共濟失調之有效治療。因此，缺陷性*fxn*基因之表現的校正代表一種有前景的治療弗里德希氏共濟失調之方法。

【0008】 本發明提供將結合於調控分子的招募部分。調控分子之小分子抑制劑充當設計招募部分之模板，因為此等抑制劑一般經由非共價結合於調控分子而起作用。

【0009】 本發明進一步提供DNA結合部分，其將選擇性結合於作為缺陷性*fxn*基因之特性的GAA三核苷酸重複的一或多個複本。由於與缺陷性*fxn*基因相關之高GAA計數而變得可能的DNA結合部分與*fxn*之選擇性結合會將招募部分導向至基因附近，且將調控分子招募至上調基因轉錄的位置。

【0010】 DNA結合部分將包含將選擇性結合於目標GAA序列的聚醯胺片段。聚醯胺已由Dervan及其他人進行設計，從而可選擇性結合於所選DNA序列。此等聚醯胺位於雙螺旋DNA之小凹槽中且與沃森-克里克鹼基對形成氫鍵結相互作用。選擇性結合於特定DNA序列之聚醯胺可藉由根據現有化學規則連接單醯胺建構嵌段來設計。為每一DNA鹼基對提供一個建構嵌段，每一建構嵌段非共價且選擇性地結合於DNA鹼基對中之一者：A/T、T/A、G/C及C/G。根據此準則，三核苷酸將藉由三個醯胺單元(亦即三醯胺)結合於分子。一般而言，此等聚醯胺將在DNA序列之任一方向上定向，使得*fxn*之5'-GAA-3'三核苷酸重複序列可由對GAA或AAG具選擇性之聚醯胺靶向。此外，結合於互補序列(在此情況下為TTC

或CTT)之聚醯胺亦將結合於 fxn 之三核苷酸重複序列且亦可進行使用。

【0011】 原則上，較長DNA序列可藉由將較大數目之單醯胺建構嵌段組合成較長聚醯胺鏈而以較高特異性及/或較高親和力靶向。理想情況下，聚醯胺之結合親和力將簡單地等於每一個別單醯胺/DNA鹼基對相互作用之總和。然而，實際上，歸因於極其剛性之聚醯胺與DNA結構之間的幾何失配，較長聚醯胺序列不會如根據簡單相加份額所預期般緊密地結合於較長DNA序列。較長聚醯胺序列與較長DNA序列之間的幾何失配誘導消減原本預期之結合親和力的不利幾何應變。

【0012】 因此，本發明提供包含由可撓性間隔子連接之三醯胺的DNA部分。間隔子減輕原本會降低較大聚醯胺序列之結合親和力的幾何應變。

【0013】 本文揭示可結合於三核苷酸重複序列GAA之一或多個複本且可調節缺陷性 fxn 基因之表現的聚醯胺化合物。用此等化合物治療個體將抵消缺陷性 fxn 基因之表現，且如此可降低與弗里德希氏共濟失調相關之症狀的發生率、嚴重度及/或頻率。本文所揭示之某些化合物將提供的結合親和力及/或選擇性高於先前針對此類化合物所觀測到的結合親和力及/或選擇性。

【0014】 本文所描述之嵌段共聚物、方法及組合物之其他目標、特徵及優勢將自以下實施方式而變得顯而易見。然而，應理解，實施方式及特定實例雖然指示特定實施例，但僅作為說明而給出，因為根據此實施方式，本發明精神及範疇內之各種變化及修改對於熟習此項技術者而言將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0015】 在隨附申請專利範圍中細緻闡述本發明之各種態樣。將參考闡述其中利用本發明原理之說明性實施例及下文隨附圖式之以下實施方式來獲得對本發明之特徵及優勢的較佳理解。

【0016】 圖1展示在用轉錄調節分子處理後，弗里德希氏共濟失調患者細胞中的*fxn*基因表現之變化。

【實施方式】

交叉參考

【0017】 本申請案主張2020年2月3日申請的美國申請案第62/969,644號及2021年1月8日申請的美國申請案第63/135,476號之權益，該等申請案以全文引用之方式併入本文中。
以引用之方式併入

【0018】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用的程度如同各個別公開案、專利或專利申請案經具體且個別地指示以引用之方式併入一般。

【0019】 本文描述之轉錄調節分子代表化學、生物學及精確醫學之界面，因為該分子可經程式化以調控含有核苷酸重複GAA之目標基因的表現。轉錄調節分子含有DNA結合部分，其將選擇性結合於作為缺陷性*fxn*基因之特性的GAA六核苷酸重複的一或多個複本。轉錄調節分子亦含有結合於調控蛋白之部分。目標基因之選擇性結合將使調控蛋白接近目標基因並因此下調目標基因之轉錄。本文所揭示之分子及化合物提供的結合親和力及選擇性高於先前針對此類化合物所觀測到之結合親和力及選擇性，且該等分子及化合物可更有效治療與缺陷性*fxn*基因相關之疾病。

【0020】 用此等化合物治療個體將調節缺陷性*fxn*基因之表現，且如

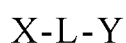
此可降低與ALS相關之症狀的發生率、嚴重度或頻率。本文描述之轉錄調節分子招募調控分子以調節缺陷性*fxn*基因之表現並有效地治療及減輕與諸如弗里德希氏共濟失調之疾病相關的症狀。

轉錄調節分子

【0021】 本文所揭示之轉錄調節分子具有適用於調節具有一或多個GAA重複之目標基因(例如*fxn*)之轉錄的活性，且可用於治療或預防目標基因(例如*fxn*)發揮活躍作用的疾病或病況。因此，在廣泛態樣中，某些實施例亦提供包含本文所揭示之一或多種化合物以及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物，以及製造及使用該等化合物及組合物之方法。某些實施例提供用於調節*fxn*之表現的方法。其他實施例提供用於治療需要此類治療之患者的*fxn*介導之病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量的根據本發明之化合物或組合物。亦提供本文所揭示之某些化合物的用途，其用於製造供治療藉由調節*fxn*表現而改善之疾病或病況的藥物。

【0022】 一些實施例係關於一種轉錄調節分子或化合物，其具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈，其中：a)該第一末端包含能夠非共價結合於核苷酸重複序列GAA之DNA結合部分；b)該第二末端包含結合於調控分子的蛋白結合部分，該調控分子調節包含該核苷酸重複序列GAA之基因的表現；且c)該寡聚主鏈包含該第一末端與該第二末端之間的連接子。在一些實施例中，第二末端不為Brd4結合部分。

【0023】 在某些實施例中，化合物具有結構式(I)：



式(I)

或其鹽，其中：

X包含能夠非共價結合於細胞核內之調控部分的招募部分；

Y包含能夠非共價結合於三核苷酸重複序列GAA之一或多個複本的DNA識別部分；且

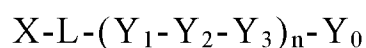
L為連接子。

【0024】 本文所揭示之某些化合物可具有適用於調節 fxn 之轉錄的活性，且可用於治療及/或預防其中 fxn 發揮活躍作用之疾病或病況。因此，在廣泛態樣中，某些實施例亦提供包含本文所揭示之一或多種化合物以及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物，以及製造及使用該等化合物及組合物之方法。某些實施例提供用於調節 fxn 之表現的方法。其他實施例提供用於治療需要此類治療之患者的 fxn 介導之病症的方法，其包含向該患者投與治療有效量的根據本發明之化合物或組合物。亦提供本文所揭示之某些化合物的用途，其用於製造供治療藉由調節 fxn 表現而改善之疾病或病況的藥物。

【0025】 在某些實施例中，調控分子係選自含溴域蛋白、核小體重塑因子(NURF)、溴域PHD指形轉錄因子(BPTF)、十-十一易位酶(ten-eleven translocation enzyme；TET)、甲基胞嘧啶二氧酶(TET1)、DNA去甲基酶、解螺旋酶、乙醯轉移酶及組蛋白去乙醯酶(「HDAC」)。

【0026】 在一些實施例中，第一末端為Y，且第二末端為X，且寡聚主鏈為L。

【0027】 在某些實施例中，化合物具有結構式(II)：



式(II)

或其鹽，其中：

X包含能夠非共價結合於細胞核內之調控分子的招募部分；

L為連接子；

Y_1 、 Y_2 及 Y_3 為內部亞單元，其各包含選自雜環或 C_{1-6} 直鏈脂族片段的部分，且其各化學連接至其兩個相鄰者；

Y_0 為末端亞單元，其包含選自雜環或直鏈脂族片段之部分，其化學連接至其單一相鄰者；

各亞單元可非共價結合於GAA重複序列中之個別核苷酸；

n為1與200之間的整數(包括端點)；且

$(Y_1-Y_2-Y_3)_n-Y_0$ 組合而形成能夠非共價結合於三核苷酸序列GAA之一或多個複本的DNA識別部分。

【0028】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含用於GAA重複序列中之各個別核苷酸的亞單元。

【0029】 在某一實施例中，各內部亞單元具有胺基(-NH-)及羧基(-CO-)。

【0030】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含每對內部亞單元之間的醯胺(-NHCO-)鍵。

【0031】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含L與最左內部亞單元之間的醯胺(-NHCO-)鍵。

【0032】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含最右內部亞單元與末端亞單元之間的醯胺鍵。

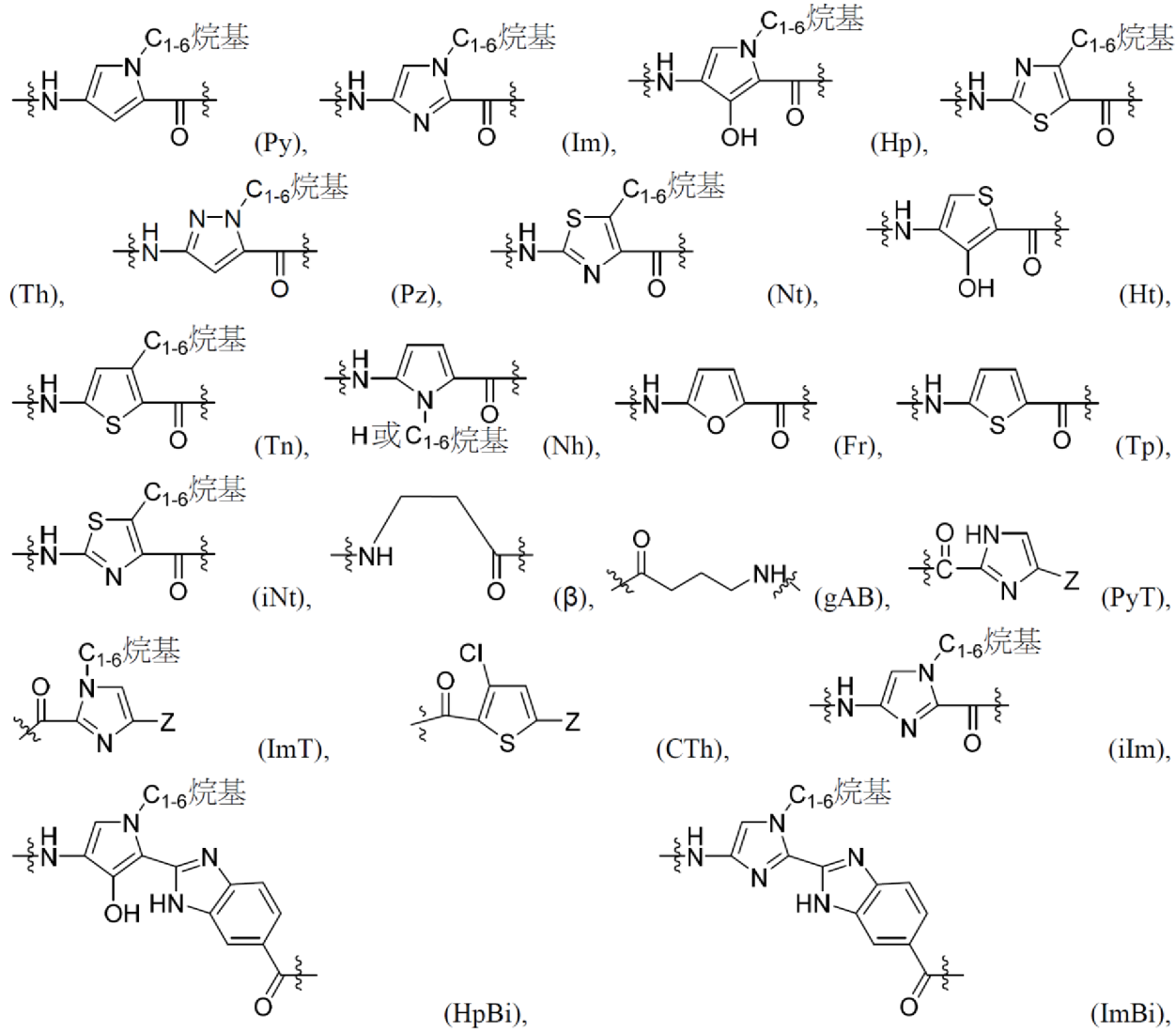
【0033】 在某些實施例中，各亞單元包含獨立地選自雜環及脂族鏈的部分。

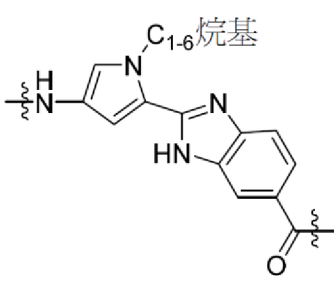
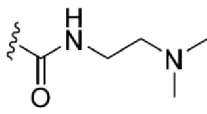
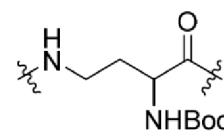
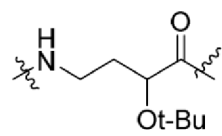
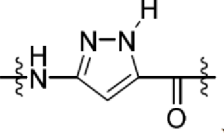
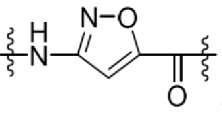
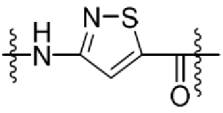
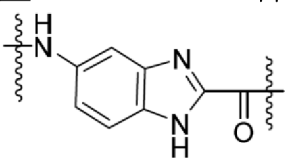
【0034】 在某些實施例中，雜環為單環雜環。在某些實施例中，雜

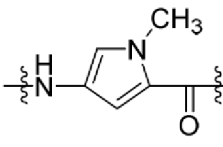
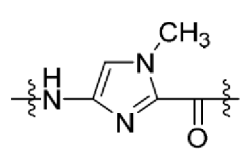
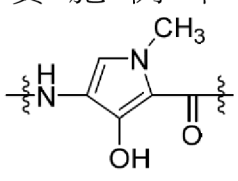
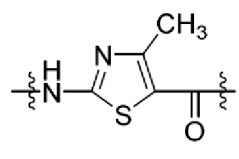
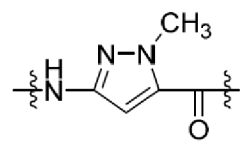
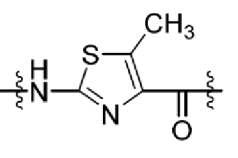
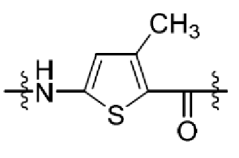
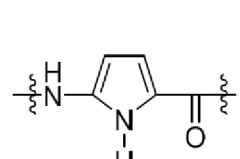
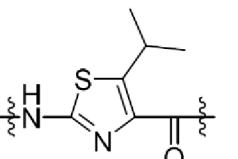
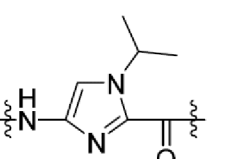
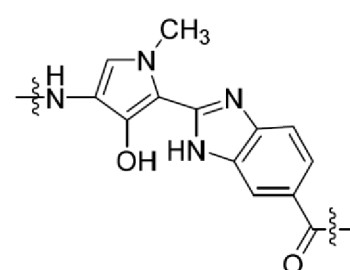
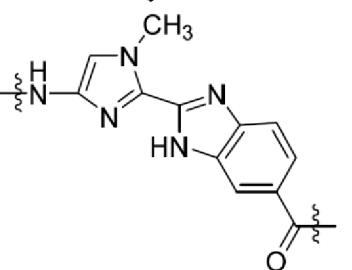
環為單環5員雜環。在某些實施例中，各雜環含有獨立地選自N、O或S之雜原子。在某些實施例中，各雜環係獨立地選自吡咯、咪唑、噻唑、呋唑、噻吩及呋喃。

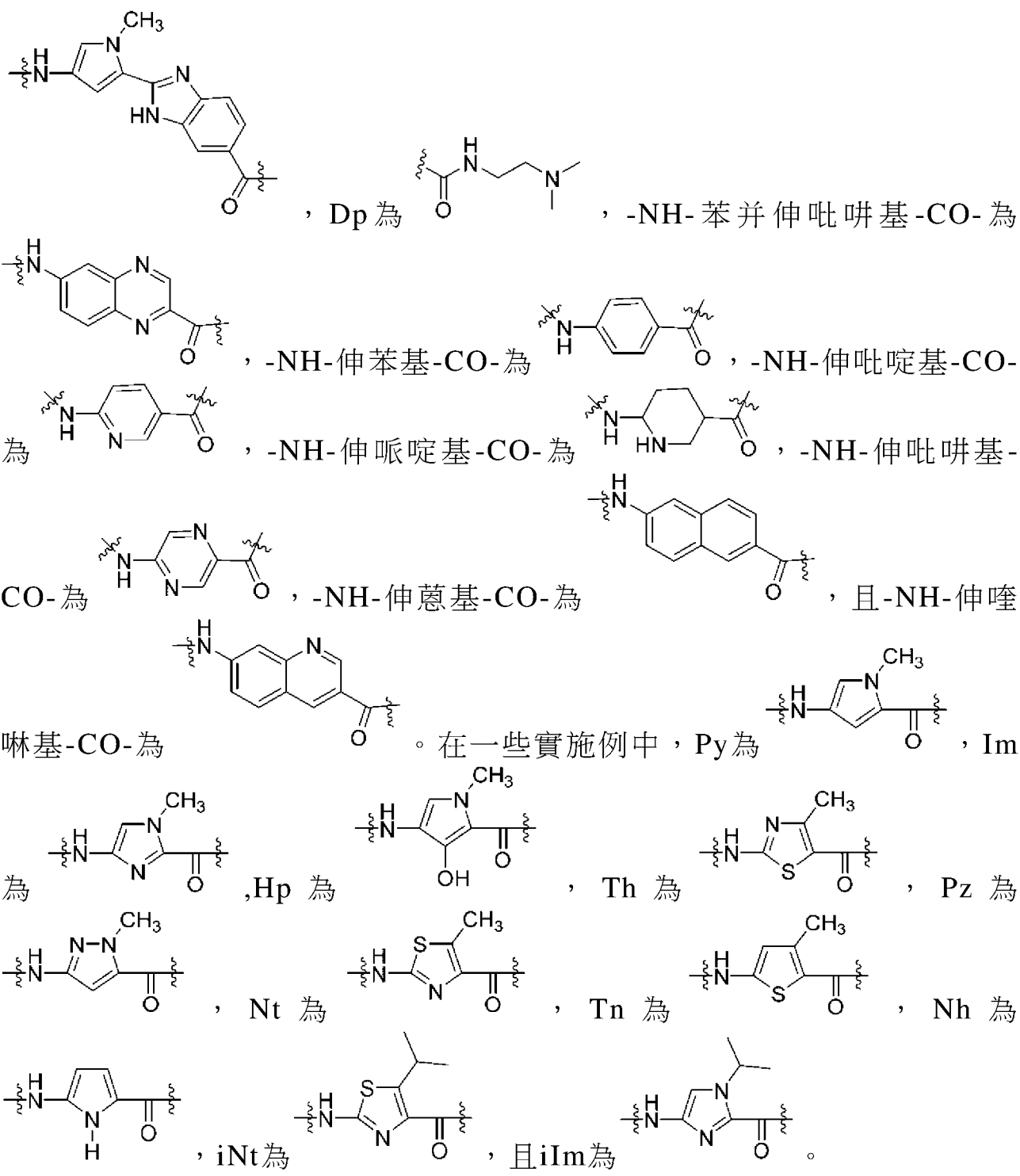
【0035】 在某些實施例中，脂族鏈為C₁₋₆直鏈脂族鏈。在某些實施例中，脂族鏈具有結構式-(CH₂)_m-，m選自1、2、3、4及5。在某些實施例中，脂族鏈為-CH₂CH₂-。

【0036】 在某些實施例中，各亞單元包含獨立地選自以下之部分：



 (PyBi),  ("Dp"),  ,  ,
 ,  ,  , -NH- 苯并伸吡咩基 -CO- 、 -NH-伸苯基-CO- 、 -NH-伸吡咩基-CO- 、 -NH-伸哌咩基-CO- 、 -NH-伸噻咩基-CO- 、 -NH-伸噻基-CO- 、 -NH-伸喹咩基-CO- 及  , 其中Z為H、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆烷基-NH₂。

【0037】 在一些實施例中，Py 為  , Im 為  , Hp 為  , Th 為  , Pz 為  , Nt 為  , Tn 為  , Nh 為  , iNt 為  , iIm 為  , HpBi 為  , ImBi 為  , PyBi 為 



【0038】 在某些實施例中, n 介於 1 與 100 之間(包括端點)。在某些實施例中, n 介於 1 與 50 之間(包括端點)。在某些實施例中, n 介於 1 與 20 之間(包括端點)。在某些實施例中, n 介於 1 與 10 之間(包括端點)。在某些實施例中, n 介於 1 與 5 之間(包括端點)。在某些實施例中, n 為 1 與 3 之間的整數(包括端點)。在某些實施例中, n 係選自 1 及 2。在某些實施例中, n 為

1。

【0039】在某些實施例中， n 為1與5之間的整數(包括端點)。

【0040】在某些實施例中， n 為1與3之間的整數(包括端點)。

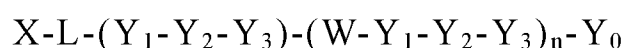
【0041】在某些實施例中， n 為1與2之間的整數(包括端點)。

【0042】在某些實施例中， n 為1。

【0043】在某些實施例中， L 包含 C_{1-6} 直鏈脂族片段。

【0044】在某些實施例中， L 包含 $(CH_2OCH_2)_m$ ；且 m 為1與20之間的整數(包括端點)。在某些實施例中， m 為1與10之間的整數(包括端點)。在某些實施例中， m 為1與5之間的整數(包括端點)。

【0045】在某些實施例中，化合物具有結構式(III)：



式(III)

或其鹽，其中：

X 包含能夠非共價結合於細胞核內之調控分子的招募部分；

L 為連接子；

Y_1 、 Y_2 及 Y_3 為內部亞單元，其各包含選自雜環或 C_{1-6} 直鏈脂族片段的部份，且其各化學連接至其兩個相鄰者；

Y_0 為末端亞單元，其包含選自雜環或直鏈脂族片段之部份，其化學連接至其單一相鄰者；

各亞單元可非共價結合於 GAA 重複序列中之個別核苷酸；

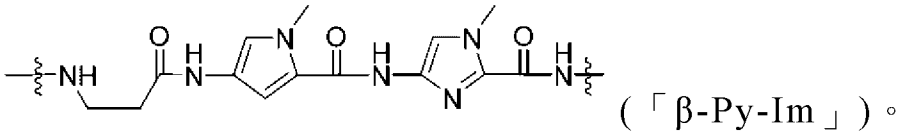
W 為間隔基；

n 為1與200之間的整數(包括端點)；且

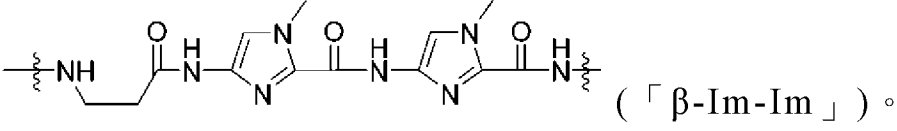
$(Y_1-Y_2-Y_3)-(W-Y_1-Y_2-Y_3)_n-Y_0$ 組合而形成能夠非共價結合於三核苷

酸重複序列GAA之一或多個複本的DNA識別部分。

【0046】 在某些實施例中，Y₁-Y₂-Y₃為：



【0047】 在某些實施例中，Y₁-Y₂-Y₃為：



【0048】 在某些實施例中，Y₁-Y₂-Y₃為Im-Py-β。

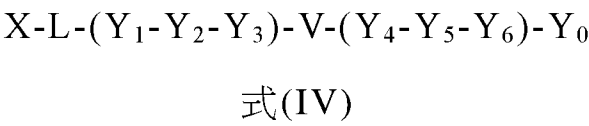
【0049】 在某些實施例中，Y₁-Y₂-Y₃為Im-Im-β。

【0050】 在一些實施例中，各Y₁-Y₂-Y₃係獨立地選自β-Py-Im及β-Im-Im。

【0051】 在某些實施例中，至多一個Y₁-Y₂-Y₃為β-Im-Im。

【0052】 在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n介於1與100之間(包括端點)。在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n介於1與50之間(包括端點)。在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n介於1與20之間(包括端點)。在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n介於1與10之間(包括端點)。在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n介於1與5之間(包括端點)。在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n係選自1及2。在結構式(III)之化合物之某些實施例中，n為1。

【0053】 在某些實施例中，化合物具有結構式(IV)：



或其鹽，其中：

X包含能夠非共價結合於細胞核內之調控分子的招募部分；

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及 Y_6 為內部亞單元，其各包含選自雜環或 C_{1-6} 直鏈脂族片段的部分，且其各化學連接至其兩個相鄰者；

Y_0 為末端亞單元，其包含選自雜環或直鏈脂族片段之部分，其化學連接至其單一相鄰者；

各亞單元可非共價結合於GAA重複序列中之個別核苷酸；

L為連接子；

V為用於形成髮夾轉折(turn)的轉折組件；

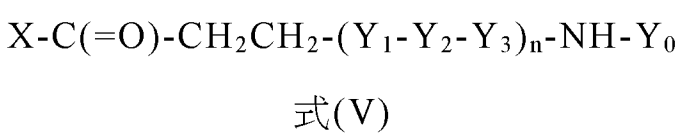
n為1與200之間的整數(包括端點)；且

$(Y_1-Y_2-Y_3)-V-(Y_4-Y_5-Y_6)-Y_0$ 組合而形成能夠非共價結合於三核苷酸重複序列GAA之一或多個複本的DNA識別部分。

【0054】 在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n介於1與100之間(包括端點)。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n介於1與50之間(包括端點)。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n介於1與20之間(包括端點)。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n介於1與10之間(包括端點)。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n介於1與5之間(包括端點)。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n係選自1及2。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中，n為1。

【0055】 在某些實施例中，V為 $-HN-CH_2CH_2CH_2-CO-$ 。

【0056】 在某些實施例中，化合物具有結構式(V)：



或其鹽，其中：

X包含能夠非共價結合於細胞核內之調控分子的招募部分；

各 Y_1 - Y_2 - Y_3 係獨立地選自 β -Py-Im及 β -Im-Im；

Y_0 為末端亞單元，其包含選自雜環或直鏈脂族片段之部分，其化學連接至其單一相鄰者；且

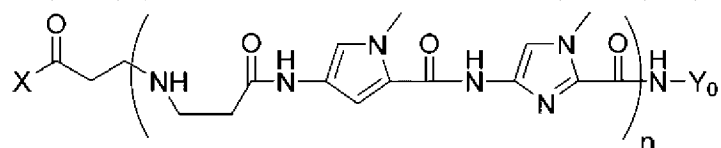
n 為1與200之間的整數(包括端點)。

【0057】 在結構式(V)之化合物之某些實施例中， Y_1 - Y_2 - Y_3 中之至多一者為 β -Im-Im。

【0058】 在結構式(V)之化合物之某些實施例中， Y_1 - Y_2 - Y_3 為 β -Py-Im。

【0059】 在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 介於1與100之間(包括端點)。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 介於1與50之間(包括端點)。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 介於1與20之間(包括端點)。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 介於1與10之間(包括端點)。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 介於1與5之間(包括端點)。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 係選自1及2。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 為1。

【0060】 在某些實施例中，化合物具有結構式(VI)：



式(VI)，

或其鹽，其中：

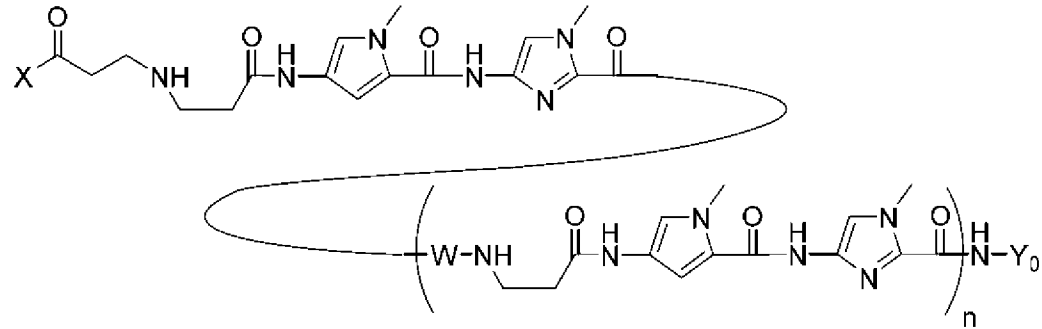
X 包含能夠非共價結合於細胞核內之調控分子的招募部分；

Y_0 為末端亞單元，其包含選自雜環或直鏈脂族片段之部分，其化學連接至其單一相鄰者；且

n為1與200之間的整數(包括端點)。

【0061】 在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n介於1與100之間(包括端點)。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n介於1與50之間(包括端點)。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n介於1與20之間(包括端點)。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n介於1與10之間(包括端點)。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n介於1與5之間(包括端點)。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n係選自1及2。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中，n為1。

【0062】 在某些實施例中，化合物具有結構式(VII)：



式(VII)，

或其鹽，其中：

X包含能夠非共價結合於細胞核內之調控分子的招募部分；且

W為間隔基；

Y₀為末端亞單元，其包含選自雜環或直鏈脂族片段之部分，其化學連接至其單一相鄰者；且

n為1與200之間的整數(包括端點)。

【0063】 在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n介於1與100之間(包括端點)。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n介於1與50之間(包括端點)。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n介於1與20之

間(包括端點)。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中， n 介於1與10之間(包括端點)。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中， n 介於1與5之間(包括端點)。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中， n 係選自1及2。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中， n 為1。

【0064】 在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，其中： W 為 $-NHCH_2-(CH_2OCH_2)_p-CH_2CO-$ ；且 p 為1與4之間的整數(包括端點)。

【0065】 在一些實施例中， (V) 為 $-(CH_2)_a-NR^1-(CH_2)_b-$ 、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$ 、 $-(CH_2)_a-CH(NHR^1)-$ 、 $-(CH_2)_a-CH(NHR^1)-$ 、 $-(CR^2R^3)_a-$ 或 $-(CH_2)_a-CH(NR^1_3)^+-(CH_2)_b-$ ，其中各 a 獨立地為2與4之間的整數； R^1 為H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之4員至10員雜環基或視情況經取代之5員至10員雜芳基；各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， R^1 為H。在一些實施例中， R^1 為視情況經1至3個選自 $-C(O)-$ 苯基字取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， (V) 為 $-(CR^2R^3)-(CH_2)_a-$ 或 $-(CH_2)_a-(CR^2R^3)-(CH_2)_b-$ ，其中各 a 獨立地為1至3， b 為0至3，且各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， (V) 為 $-(CH_2)-CH(NH_3)^+-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-CH_2CH(NH_3)^+-$ 。

【0066】 在一個態樣中，本發明化合物結合於 fxn 之GAA且將調控部分招募至 fxn 附近。歸因於其接近基因，調控部分將更可能調節 fxn 之表現。

【0067】 亦提供其中上文所揭示之任何化合物(包括式(I)-(VIII)化合物)單獨、部分或完全氙化的實施例。用於實現氫之氙更換的方法為此項技術中已知的。

【0068】亦提供其中任何上述實施例可與此等實施例中之任何一或多者組合的實施例，其限制條件為組合不相互排斥。

【0069】如本文所用，當一個實施例被定義為不同於另一實施例之某物時，兩個實施例為「相互排斥的」。舉例而言，其中兩個基團組合而形成環烷基之實施例與其中一個基團為乙基而另一基團為氫之實施例相互排斥。類似地，其中一個基團為CH₂之實施例與其中相同基團為NH之實施例相互排斥。

【0070】在一個態樣中，本發明化合物結合於 fxn 之GAA且將調控部分招募至 fxn 附近。歸因於其接近基因，調控部分將更可能調節 fxn 之表現。

【0071】在一個態樣中，本發明化合物提供聚醯胺序列以便單一聚醯胺亞單元與GAA重複序列中之各鹼基對相互作用。在一個態樣中，本發明化合物提供轉折組件V，以便使得化合物能夠髮夾結合於GAA，其中各核苷酸對與聚醯胺之兩個亞單元相互作用。

【0072】在一個態樣中，本發明化合物提供聚醯胺序列之超過一個複本以非共價結合於 fxn ，且此化合物中之個別聚醯胺序列係藉由如上文所定義之間隔基W連接。間隔基W允許此化合物按需要調整其幾何結構以減輕原本會影響較長聚醯胺序列之非共價結合的幾何應變。

第一末端DNA結合部分

【0073】第一末端與尤其具有GAA序列之小凹槽的基因相互作用及結合。在一個態樣中，本發明化合物提供聚醯胺序列以便單一聚醯胺亞單元與GAA重複序列中之各鹼基對相互作用。在一個態樣中，本發明化合物提供轉折組件(例如脂族胺基酸部分)，以便使得化合物能夠髮夾結合於

GAA，其中各核苷酸對與聚醯胺之兩個亞單元相互作用。

【0074】 在一個態樣中，歸因於與 fxn 相關之大量GAA重複，與個體DNA中別處之GAA相比，本發明化合物更可能結合於 fxn 之重複GAA。

【0075】 在一個態樣中，本發明化合物提供聚醯胺序列之超過一個複本以非共價結合於GAA。在一個態樣中，本發明化合物以大於含有單一聚醯胺序列之對應化合物的親和力結合於 fxn 。

【0076】 在一個態樣中，本發明化合物提供聚醯胺序列之超過一個複本以非共價結合於GAA，且此化合物中之個別聚醯胺序列係藉由如上文所定義之間隔基W連接。間隔基W允許此化合物按需要調整其幾何結構以減輕原本會影響較長聚醯胺序列之非共價結合的幾何應變。

【0077】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分結合於DNA之小凹槽中。

【0078】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分包含單體之聚合序列，其中聚合物中之各單體選擇性地結合於某一DNA鹼基對。

【0079】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分包含聚醯胺部分。

【0080】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分包含含有雜芳族單體之聚醯胺部分，其中各雜芳族單體非共價結合於特定核苷酸，且各雜芳族單體經由醯胺鍵連接於其一或多個相鄰者。

【0081】 在某些實施例中，DNA識別部分結合於包含至少1000個五核苷酸重複的序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合於包含至少500個三核苷酸重複的序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合於包含至少200個三核苷酸重複的序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合於包含至少100個三核苷酸重複的序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合

於包含至少50個三核苷酸重複的序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合於包含至少20個三核苷酸重複的序列。

【0082】 在某些實施例中，化合物包含細胞穿透配體部分。

【0083】 在某些實施例中，細胞穿透配體部分為多肽。

【0084】 在某些實施例中，細胞穿透配體部分為含有少於30個胺基酸殘基的多肽。

【0085】 在某些實施例中，多肽係選自SEQ ID NO. 1至SEQ ID NO. 37 (包括端點)中之任一者。

【0086】 所選聚醯胺之形式可基於目標基因而變化。第一末端可包括選自由以下組成之群的聚醯胺：線型聚醯胺、髮夾聚醯胺、H鎖聚醯胺(H-pin polyamide)、重疊型聚醯胺、接枝型聚醯胺、環狀聚醯胺、串聯聚醯胺及延伸型聚醯胺。在一些實施例中，第一末端包含線型聚醯胺。在一些實施例中，第一末端包含髮夾聚醯胺。

【0087】 聚醯胺與目標基因之間的結合親和力可基於聚醯胺之組成而調整。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約600 nM、約500 nM、約400 nM、約300 nM、約250 nM、約200 nM、約150 nM、約100 nM或約50nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約300 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約500 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約300 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約200 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約100 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約50 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以大於約200 nM、約150 nM、約

100 nM、約50 nM、約10 nM或約1 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以約1-600 nM、10-500 nM、20-500 nM、50-400 nM或100-300 nM範圍內之親和力結合DNA。

【0088】聚醯胺與目標DNA之間的結合親和力可使用定量足跡滴定實驗測定。實驗包含在24°C或37°C下量測聚醯胺針對目標序列之解離常數 K_d ，及使用標準聚醯胺分析溶液條件或近似細胞內溶液條件。

【0089】調控蛋白與第二末端上之配體之間的結合親和力可使用適合於特定蛋白質之分析來測定。實驗包含量測配體針對蛋白質之解離常數 K_d 及使用標準蛋白質分析溶液條件或近似細胞內溶液條件。

【0090】在一些實施例中，第一末端包含-NH-Q-C(O)-，其中Q為視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或視情況經取代之伸烷基。在一些實施例中，Q為視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基或視情況經取代之5員至10員伸雜芳基。在一些實施例中，Q為視情況經取代之5員至10員伸雜芳基。在一些實施例中，5員至10員伸雜芳基視情況經1至4個選自以下之取代基取代：H、OH、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 NO_2 、CN、 $NR'R''$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 $(C_{1-6}$ 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、4員至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5員至10員雜芳基、 $(C_{3-7}$ 碳環基) C_{1-6} 烷基、(4員至10員雜環基) C_{1-6} 烷基、 $(C_{6-10}$ 芳基) C_{1-6} 烷基、 $(C_{6-10}$ 芳基) C_{1-6} 烷氧基、(5員至10員雜芳基) C_{1-6} 烷基、 $(C_{3-7}$ 碳環基)-胺、(4員至10員雜環基)胺、 $(C_{6-10}$ 芳基)胺、(5員至10員雜芳基)胺、醯基、C-羧基、O-羧基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、-SR'、COOH或CONR'R''；其中各R'及R''獨立地為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基、 C_{1-10} 烷

氧基。

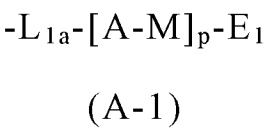
【0091】 在一些實施例中，第一末端包含-NH-Q-C(O)-，其中Q為視情況經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或視情況經取代之伸烷基。

【0092】 在一些實施例中，第一末端包含至少三個經選擇對應於核苷酸重複序列GAA之芳族甲醯胺部分以及至少一個選自由以下組成之群的脂族胺基酸殘基：甘胺酸、β-丙胺酸、γ-胺基丁酸、2,4-二胺基丁酸及5-胺基戊酸。在一些實施例中，第一末端包含至少一個β-丙胺酸亞單元。在一些實施例中，第一末端包含至少三個包含至少一個選自O、N及S之雜原子的雜芳族甲醯胺部分，以及至少一個選自由以下組成之群的脂族胺基酸殘基：甘胺酸、β-丙胺酸、γ-胺基丁酸、2,4-二胺基丁酸及5-胺基戊酸。

【0093】 在一些實施例中，雜芳族甲醯胺部分為單環或雙環部分。

【0094】 在一些實施例中，單體元件係獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之吡咯甲醯胺單體、視情況經取代之咪唑甲醯胺單體、視情況經取代之C-C連接雜單環/雜雙環部分及β-丙胺酸。第一末端包含一或多個選自由以下組成之群的甲醯胺部分：視情況經取代之吡咯甲醯胺單體、視情況經取代之咪唑甲醯胺單體及β-丙胺酸單體。

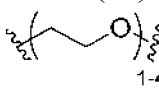
【0095】 在一些實施例中，第一末端包含式(A-1)結構或其醫藥學上可接受之鹽：



其中：

各[A-M]出現p次，且p為1至10範圍內之整數，

L_{1a}為一鍵、C₁₋₆伸烷基、-NR^a-C₁₋₆伸烷基-C(O)-、-NR^aC(O)-、-NR^a-C₁₋₆伸烷基、-O-或-O-C₁₋₆伸烷基；

各A係選自由以下組成之群：一鍵、C₁₋₁₀伸烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、-C₁₋₁₀伸烷基-C(O)-、-C₁₋₁₀伸烷基-NR^a-、-CO-、-NR^a-、-CONR^a-、-CONR^aC₁₋₄伸烷基-、-NR^aCO-C₁₋₄伸烷基-、-C(O)O-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(=S)-NH-、-C(O)-NH-NH-、-C(O)-N=N-、-C(O)-CH=CH-、(CH₂)₀₋₄-CH=CH-(CH₂)₀₋₄、-N(CH₃)-C₁₋₆伸烷基及  ；-NH-C₁₋₆伸烷基-NH-、-O-C₁₋₆伸烷基-O-、-NH-N=N-、-NH-C(O)-NH-及其任何組合，且至少一個A為-CONH-；

各M為視情況經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或視情況經取代之伸烷基；

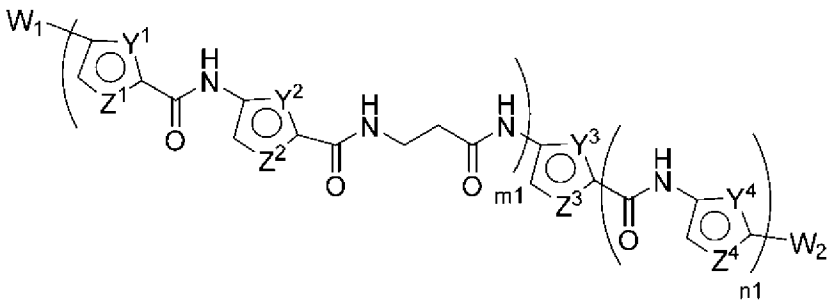
E₁為H或-A^E-G；

A^E不存在或為-NHCO-；

G係選自由以下組成之群：視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、視情況經取代之C₁₋₆伸烷基、C₀₋₄伸烷基-NHC(=NH)NH、-CN、-C₀₋₄伸烷基-C(=NH)(NR^aR^b)、-C₀₋₄伸烷基-C(=N⁺H₂)-(NR^aR^b)-C₁₋₅伸烷基-NR^aR^b、C₀₋₄伸烷基-NHC(=NH)R^a及視情況經取代之胺；且

各R^a及R^b係獨立地選自由以下組成之群：H、視情況經取代之C₁₋₆伸烷基、視情況經取代之C₃₋₁₀環烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基及視情況經取代之5員至10員伸雜芳基。

【0096】 在一些實施例中，第一末端包含具有式(A-2)結構之聚醯胺或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-2) ,

其中：

m 1 為 1 至 4 ；

n1 為 0 至 2 ；

各Y¹、Y²、Y³及Y⁴獨立地為CH或N；

各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為O、S或NR^{1D}；

W₁為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基、-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}、-C(O)-NR^{1E}R^{1F}或(AA)₁₋₁₀；

W₂為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基、-C(O)-NR^{1E}R^{1F}或(AA)₁₋₁₀；

其中

AA為選自β-丙胺酸、離胺酸及精胺酸之胺基酸殘基；

各R^{1D}及R^{1E}獨立地為氫或C₁-C₆烷基；且

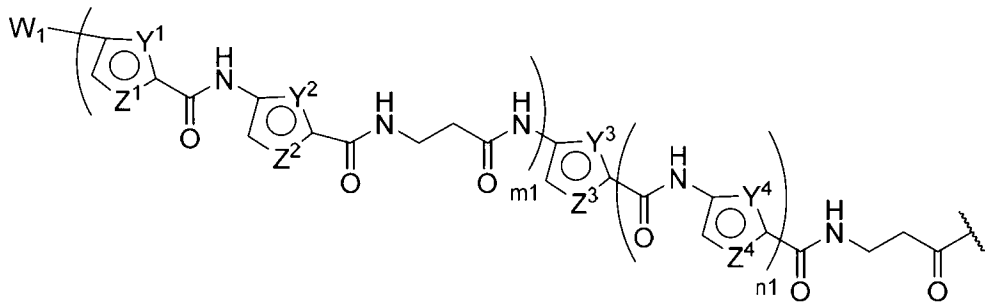
R^{1F}為氫、視情況經取代之C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀雜烷基、PEG₁₋₂₀或一或多個AA。

【0097】 在一些實施例中，W₂為視情況經取代之C₁-C₆烷基、-C(O)-NR^{1E}R^{1F}或(AA)₁₋₁₀。在一些實施例中，W²為氫。

【0098】 在一些實施例中， W^2 為 $(AA)_{1-10}$ 。在一些實施例中，AA為

天然存在或非天然存在之胺基酸。在一些實施例中，AA為天然存在之胺基酸。在一些實施例中，AA為β-丙胺酸(β丙胺酸)、離胺酸或精胺酸。在一些實施例中，AA為至少一種β-丙胺酸。

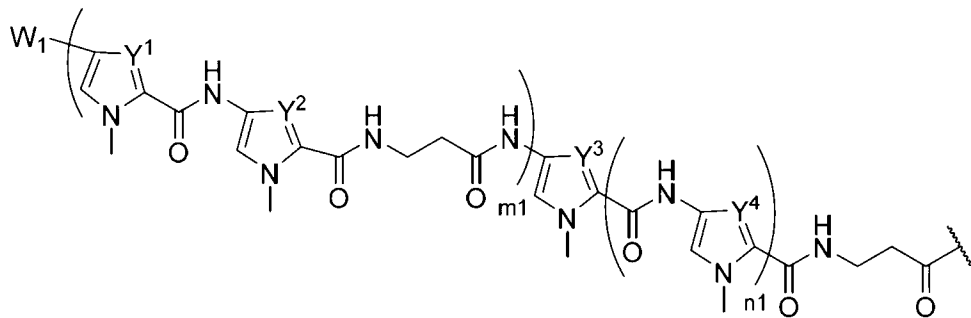
【0099】 在一些實施例中，第一末端包含具有式(A-3)結構之聚醯胺或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-3)。

【0100】 在一些實施例中，各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為NR^{1D}，其中R^{1D}為C₁-C₆烷基。在一些實施例中，各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為NCH₃。

【0101】 在一些實施例中，第一末端包含具有式(A-4)結構之聚醯胺或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-4)。

【0102】 在一些實施例中，各Y¹及Y³為N；且各Y²及Y⁴獨立地為CH或N。在一些實施例中，各Y²及Y⁴獨立地為CH。在一些實施例中，各Y²及Y⁴獨立地為N。在一些實施例中，Y²為CH且Y⁴為N。在一些實施例中，Y²為N且Y⁴為CH。

【0103】 在一些實施例中， m_1 為2或3；且 n_1 為0或1。

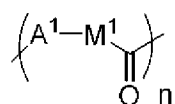
【0104】 在一些實施例中， m_1 為2。在一些實施例中， m_1 為1。

【0105】 在一些實施例中， n_1 為0。在一些實施例中， n_1 為1。

【0106】 在一些實施例中， W_1 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或- $C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 。在一些實施例中， W_1 為- $C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ ，其中 R^{1E} 為氫；且 R^{1F} 為氫、視情況經取代之 C_1-C_{10} 烷基或 PEG_{1-20} 。

【0107】 在一些實施例中， W_1 為氫。

【0108】 在一些實施例中，第一末端包含具有式(A-6)結構之聚醯胺或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-6)，

其中：

各 A^1 為-NH-或-NH-(CH₂)_m-CH₂-C(O)-NH-；

各 M 為視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或視情況經取代之伸烷基；

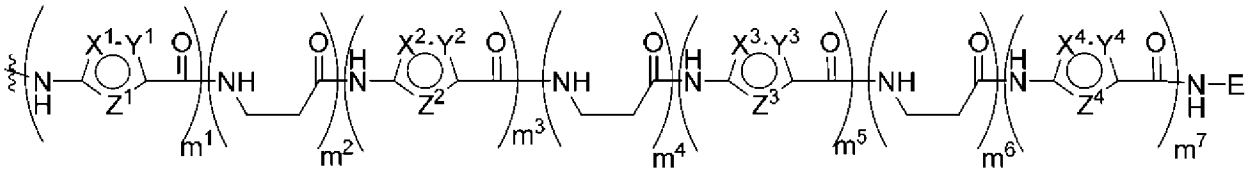
m 為1與10之間的整數；且

n 為1與6之間的整數。

【0109】 在一些實施例中，式(A-6)之 $[A^1-M^1]$ 中之各 M^1 為 C_{6-10} 伸芳基、4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或 C_{1-6} 伸烷基；其各視情況經1至3個選自以下之取代基取代：H、OH、鹵素、 C_{1-10} 烷基、NO₂、CN、NR'R''、 C_{1-6} 鹵烷基、- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 碳環基、4員至10員雜環基、4員至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5員至10員雜芳基、-(C_{3-7} 碳環

基) C_{1-6} 烷基、(4員至10員雜環基4員至10員雜環基) C_{1-6} 烷基、(C_{6-10} 芳基) C_{1-6} 烷基、(C_{6-10} 芳基) C_{1-6} 烷氧基、(5員至10員雜芳基) C_{1-6} 烷基、-(C_{3-7} 碳環基)-胺、(4員至10員雜環基)胺、(C_{6-10} 芳基)胺、(5員至10員雜芳基)胺、醯基、C-羧基、O-羧基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、-SR'、COOH或CONR'R''；其中各R'及R''獨立地為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基、- C_{1-10} 烷氧基。在一些實施例中，式(A-6)之[A¹-R¹]中之各R¹為含有至少一個選自O、S及N之雜原子的5員至10員伸雜芳基或 C_{1-6} 伸烷基，且伸雜芳基或 C_{1-6} 伸烷基視情況經1至3個選自以下之取代基取代：OH、鹵素、 C_{1-10} 烷基、NO₂、CN、NR'R''、 C_{1-6} 鹵烷基、- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-7} 碳環基、4員至10員雜環基、 C_{6-10} 芳基、5員至10員雜芳基、-SR'、COOH或CONR'R''；其中各R'及R''獨立地為H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 鹵烷基、- C_{1-10} 烷氧基。在一些實施例中，式(A-6)之[A¹-R¹]中之各R¹為含有至少一個選自O、S及N之雜原子的5員至10員伸雜芳基，且伸雜芳基視情況經1至3個選自OH、 C_{1-6} 烷基、鹵素及 C_{1-6} 烷氧基之取代基取代。

【0110】 在一些實施例中，第一末端具有式(A-7)結構或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-7) ,

其中：

E為包含選自雜環基或直鏈脂族基之部分的末端亞單元，其化學連接至其單一相鄰者；

各 m^1 單元中之 X^1 、 Y^1 及 Z^1 係獨立地選自 CR^4 、N或 NR^5 ；

各 m^3 單元中之 X^2 、 Y^2 及 Z^2 係獨立地選自 CR^4 、N或 NR^5 ；

各 m^5 單元中之 X^3 、 Y^3 及 Z^3 係獨立地選自 CR^4 、N或 NR^5 ；

各 m^7 單元中之 X^4 、 Y^4 及 Z^4 係獨立地選自 CR^4 、N或 NR^5 ；

各 R^4 獨立地為H、-OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；

各 R^5 獨立地為H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基胺；

各 m^1 、 m^3 、 m^5 及 m^7 獨立地為0與5之間的整數；

各 m^2 、 m^4 及 m^6 獨立地為0與3之間的整數；且

$m^1 + m^2 + m^3 + m^4 + m^5 + m^6 + m^7$ 介於3與15之間。

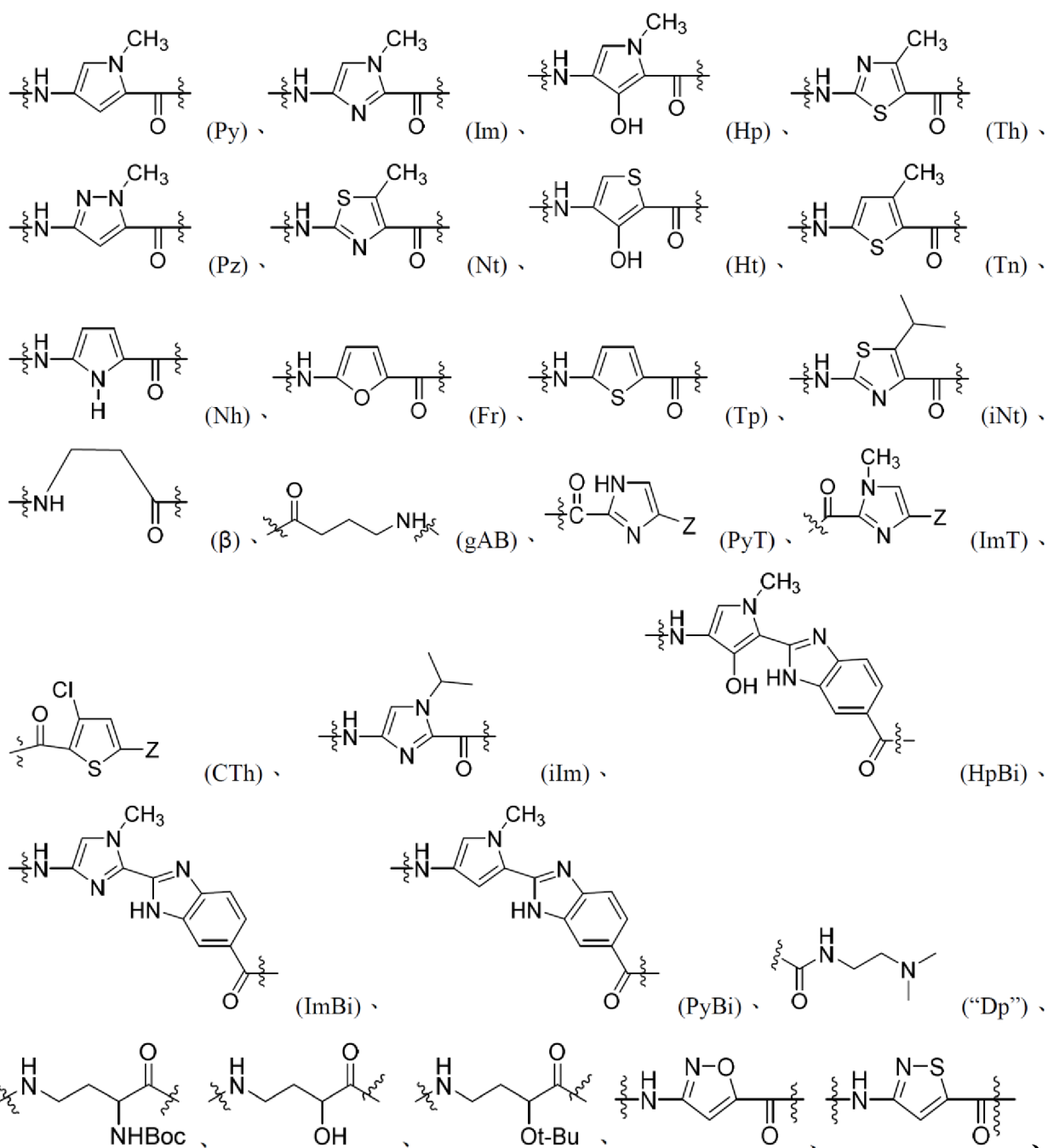
【0111】 在一些實施例中， m^1 為3，且第一單元中之 X^1 、 Y^1 及 Z^1 分別為CH、N(CH₃)及CH；第二單元中之 X^1 、 Y^1 及 Z^1 分別為CH、N(CH₃)及N；且第三單元中之 X^1 、 Y^1 及 Z^1 分別為CH、N(CH₃)及N。在一些實施例中， m^3 為1，且第一單元中之 X^2 、 Y^2 及 Z^2 分別為CH、N(CH₃)及CH。在一些實施例中， m^5 為2，且第一單元中之 X^3 、 Y^3 及 Z^3 分別為CH、N(CH₃)及N；第二單元中之 X^3 、 Y^3 及 Z^3 分別為CH、N(CH₃)及N。在一些實施例中， m^7 為2，且第一單元中之 X^4 、 Y^4 及 Z^4 分別為CH、N(CH₃)及CH；第二單元中之 X^4 、 Y^4 及 Z^4 分別為CH、N(CH₃)及CH。在一些實施例中，各 m^2 、 m^4 及 m^6 獨立地為0或1。在一些實施例中，各 m^1 單元中之 X^1 、 Y^1 及 Z^1 中之每一者係獨立地選自CH、N或N(CH₃)。在一些實施例中，各 m^3 單元中之 X^2 、 Y^2 及 Z^2 中之每一者係獨立地選自CH、N或N(CH₃)。在一些實施例中，各 m^5 單元中之 X^3 、 Y^3 及 Z^3 中之每一者係獨立地選自CH、N或N(CH₃)。在一些實施例中，各 m^7 單元中之 X^4 、 Y^4 及 Z^4 中之每一者係獨立地選自CH、N或N(CH₃)。在一些實施例中，各 m^1 單元中之各 Z^1 係獨立地

選自 CR^4 或 NR^5 。在一些實施例中，各 m^3 單元中之各 Z^2 係獨立地選自 CR^4 或 NR^5 。在一些實施例中，各 m^5 單元中之各 Z^3 係獨立地選自 CR^4 或 NR^5 。在一些實施例中，各 m^7 單元中之各 Z^4 係獨立地選自 CR^4 或 NR^5 。在一些實施例中， R^4 為H、 CH_3 或OH。在一些實施例中， R^5 為H或 CH_3 。

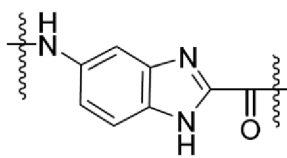
【0112】 在一些實施例中，對於式(A-7)， m^2 、 m^4 及 m^6 之總和介於1與6之間。在一些實施例中，對於式(A-7)， m^2 、 m^4 及 m^6 之總和介於2與6之間。在一些實施例中，對於式(A-7)， m^1 、 m^3 、 m^5 及 m^7 之總和介於2與10之間。在一些實施例中， m^1 、 m^3 、 m^5 及 m^7 之總和介於3與8之間。在一些實施例中，對於式(A-7)， $(m^1 + m^2 + m^3 + m^4 + m^5 + m^6 + m^7)$ 介於3與12之間。在一些實施例中， $(m^1 + m^2 + m^3 + m^4 + m^5 + m^6 + m^7)$ 介於4與10之間。

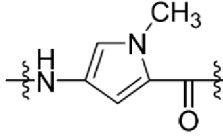
【0113】 在一些實施例中，對於式(A-1)至(A-7)，第一末端包含至少一個 β -丙胺酸部分。在一些實施例中，對於式(A-1)至(A-7)，第一末端包含至少兩個 β -丙胺酸部分。在一些實施例中，對於式(A-1)至(A-7)，第一末端包含至少三個或四個 β -丙胺酸部分。

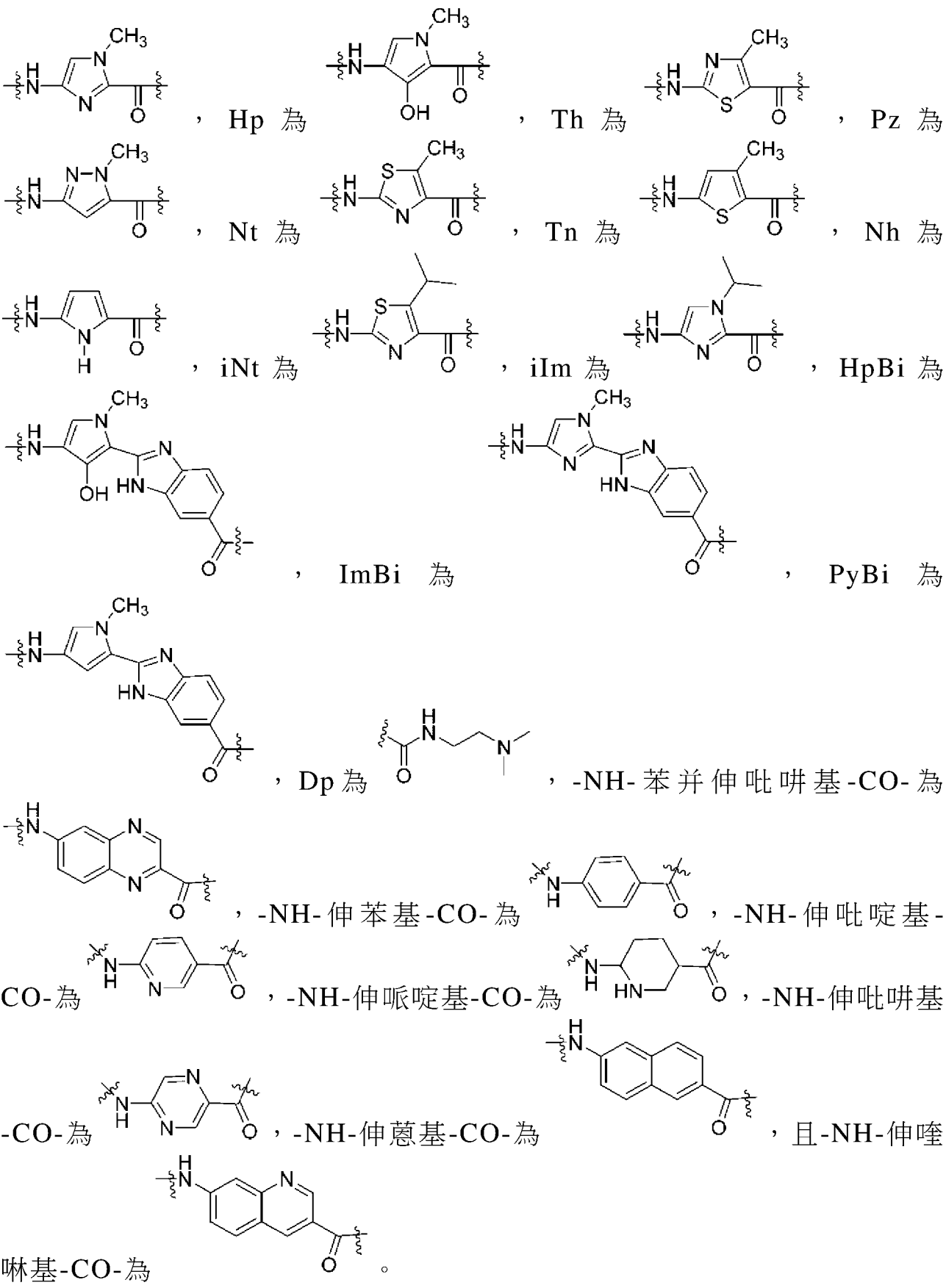
【0114】 DNA識別或結合部分可包括一或多個選自由以下組成之群的亞單元：



NH-苯并伸吡啶基-CO-、-NH-伸苯基-CO-、-NH-伸吡啶基-CO-、-NH-伸哌啶基-CO-、-NH-伸嘧啶基-CO-、-NH-伸噻基-CO-、-NH-伸喹啉基-CO-及

，其中Z為H、NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基NH₂。

【0115】 在一些實施例中，Py 為 ，Im 為



【0116】 在一些實施例中，第一末端包含一或多個選自由以下組成之群的亞單元：視情況經取代之N-甲基吡咯、視情況經取代之N-甲基咪

第 31 頁(發明說明書)

唑及 β -丙胺酸(β)。

【0117】 本文所描述之分子中的第一末端具有與具有多個GAA重複之序列的高結合親和力，且相比其他核苷酸重複或核苷酸序列優先結合於目標核苷酸重複。在一些實施例中，與具有CGG重複的序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。在一些實施例中，與具有CCG重複之序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。在一些實施例中，與具有CCTG重複的序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。在一些實施例中，與具有TGGAA重複的序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。在一些實施例中，與具有GGGGCC重複的序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。在一些實施例中，與具有CAG重複的序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。在一些實施例中，與具有CTG重複的序列相比，第一末端與具有多個GAA重複之序列的結合親和力更高。

【0118】 歸因於第一末端與目標核苷酸重複序列之間的優先結合，本文所描述之轉錄調節分子定位於具有多個GAA重複之區域周圍。在一些實施例中，與具有CGG重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個GAA重複之序列附近更高。在一些實施例中，與具有CCG重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個GAA重複之序列附近更高。在一些實施例中，與具有CCTG重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個GAA重複之序列附近更高。在一些實施例中，與具有TGGAA重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個

GAA重複之序列附近更高。在一些實施例中，與具有GGGGCC重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個GAA重複之序列附近更高。在一些實施例中，與具有CTG重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個GAA重複之序列附近更高。在一些實施例中，與具有CAG重複之序列附近相比，本文所描述之第一末端或分子之局部濃度在具有多個GAA重複之序列附近更高。

【0119】 第一末端定位於具有多個GAA重複之序列，且與其他核苷酸重複相比優先結合於目標核苷酸重複。在一些實施例中，序列具有GAA之至少2、3、4、5、8、10、12、15、20、25、30、40、50、100、200、300、400或500個重複。在某些實施例中，序列包含GAA之至少1000個核苷酸重複。在某些實施例中，序列包含GAA之至少500個核苷酸重複。在某些實施例中，序列包含GAA之至少200個核苷酸重複。在某些實施例中，序列包含GAA之至少100個核苷酸重複。在某些實施例中，序列包含GAA之至少50個核苷酸重複。在某些實施例中，序列包含GAA之至少20個核苷酸重複。

【0120】 在一個態樣中，本發明化合物可結合於 fxn 之重複GAA而非個體DNA中別處之GAA。

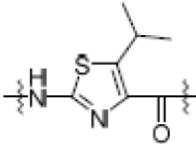
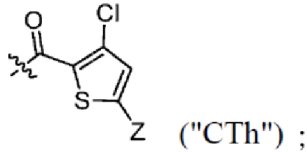
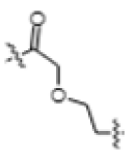
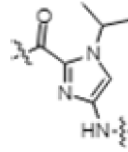
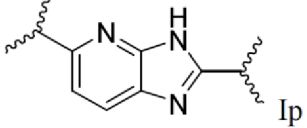
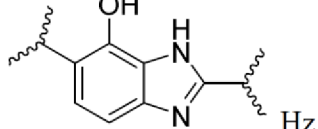
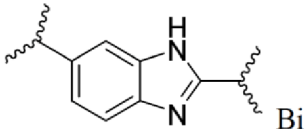
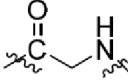
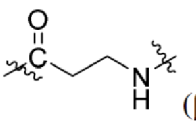
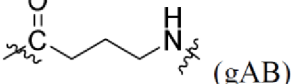
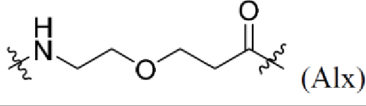
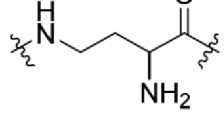
【0121】 由預選亞單元組合構成之聚醯胺可在小凹槽中選擇性結合於DNA。在其髮夾結構中，兩個芳族胺基酸之反平行並列對結合於DNA序列，其中聚醯胺環針對各DNA鹼基而特異性堆積。N-甲基吡咯(Py)偏好T、A及C鹼基，排除G；N-甲基咪唑(Im)為G讀取物；且3-羥基-N-甲基吡咯(Hp)對胸腺嘧啶鹼基具特異性。核苷酸鹼基對可使用下文表1A及表

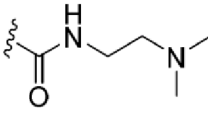
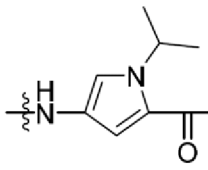
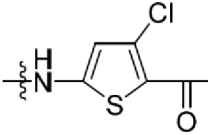
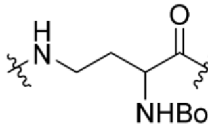
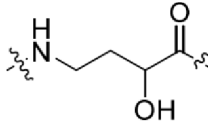
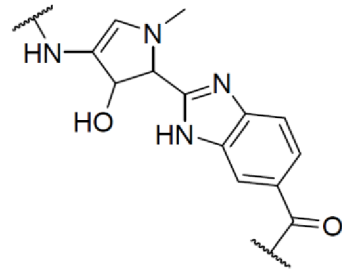
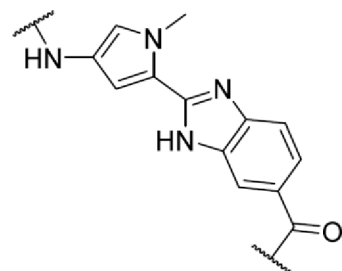
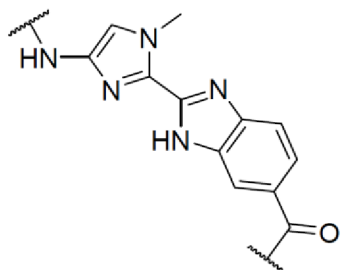
1B 中所示之配對原理，使用不同胺基酸亞單元對來識別。舉例而言，Im/Py 對根據對稱性讀作 G·C，Py/Im 對讀作 C·G，Hp/Py 對可區分 T·A 與 A·T、及 C·G，且 Py/Py 對自 G·C 及 C·G 非特異性地區分 A·T 及 T·A 兩者。

【0122】 在一些實施例中，第一末端包含對應於核苷酸 G 之 Im；對應於核苷酸 A 之 Py 或 β；對應於核苷酸 A 之 Py，其中 Im 為 N-烷基咪唑，Py 為 N-烷基吡咯，且 β 為 β-丙胺酸。在一些實施例中，第一末端包含對應於核苷酸對 G/C 之 Im/Py、Py/β 或對應於核苷酸對 A/T 之 Py/Py，且其中 Im 為 N-烷基咪唑(例如 N-甲基咪唑)，Py 為 N-烷基吡咯(例如 N-甲基吡咯)，且 β 為 β-丙胺酸。

表1A. 單一胺基酸亞單元之鹼基配對(有利的(+)，不利的(-))。

亞單元	G	C	A	T
Py	-	+	+	+
Im	+	-	-	
(Hp)	-	-	-	+
(Th)	-	-	+	+
(Pz)	-	-	+	+
(Tp)	-	-	+	+
(Nt)	+	-	-	-
(Ht)	-	-	-	+

 (iPTA)	+	-	-	-
 ("CTh") ;	-	-	-	+
 PEG	-	+	+	+
 ilm	+	-	-	-
 Ip	+	-	-	-
 Hz	-	-	-	+
 Bi	-	-	-	+
 (gly)	-	-	-	-
 (β)	-	-	+	+
 (gAB)	-	-	+(作為轉折之部分)	+(作為轉折之部分)
 (Alx)	-	+	-	-
 (Da)	-	-	+	+

 (Dp)	-	-	+	+
 (iPP)	-	-	+	+
 (CTh)	+	+	-	-
 NHBoc (Dab)	-	-	+	+
 (gAH)	-	-	+	+
 HpBi	WW* (以與Hp-Py相同之選擇性結合於兩個核苷酸)			
 PyBi	WW* (以與Py-Py相同之選擇性結合於兩個核苷酸)			
 ImBi	GW* (以與Im-Py相同之選擇性結合於兩個核苷酸)			

*亞單元HpBi、ImBi及PyBi充當兩個單體亞單元之結合物且結合於兩個核苷酸。HpBi、ImBi及PyBi之結合特性分別對應於Hp-Py、Im-Py及Py-Py。

表1B.髮夾聚醯胺之鹼基配對。

	G·C	C·G	T·A	A·T
Im/β	+	-	-	-
β/Im	-	+	-	-
Py/ β	-	-	+	+
β/Py	-	-	+	+
β/ β	-	-	+	+
Py/Py	-	-	+	+
Im/Im	-	-	-	-
Im/Py	+	-	-	-
Py/Im	-	+	-	-
Th/Py	-	-	+	-
Py/Th	-	-	-	+
Th/Im	+	-	-	-
Im/Th	-	+	-	-
β/Th	-	-	+	-
Th/β	-	-	-	+
Hp/Py,	-	-	+	-
Py/Hp,	-	-	-	+
Hp/Im	+	-	-	-
Im/Hp	-	+	-	-
Tn/Py	-	-	+	+
Py/Tn,	-	-	+	+
Ht/Py,	-	-	+	+
Py/Ht,	-	-	+	+
Bi/Py,	-	-	+	+
Py/Bi,	-	-	+	+
β/Bi	-	-	+	+
Bi/β	-	-	+	+
Bi/Im,	-	+	-	-

Im/Bi,	+	-	-	-
Tp/Py,	-	-	+	+
Py/Tp,	-	-	+	+
β/Tp	-	-	+	+
Tp/β	-	-	+	+
Tp/Im,	-	+	-	-
Im/Tp	+	-	-	-
Tp/Tp	-	-	+	+
Tp/Tn	-	-	+	+
Tn/Tp	-	-	+	+
Hz/Py,	-	-	+	-
Py/Hz,	-	-	-	+
Ip/Py	+	-	-	-
Py/Ip,	-	+	-	-
Bi/Hz,	-	-	+	+
Hz/Bi,	-	-	+	+
Bi/Bi	-	+	+	+
Th/Py,	-	-	+	+
Py/Th	-	-	+	+
Im/gAB	+	-	-	-
gAB/Im	-	+	-	-
Py/ gAB	+	-	-	-
gAB/Py	-	+	-	-
gAB/ β	-	-	+	+
β/gAB	-	-	+	+
Im/Dp	+	-	-	-
Dp/Im	-	+	-	-
Py/ Dp	-	-	+	+
Dp/Py	-	-	+	+
Dp/β	-	-	+	+
HpBi、ImBi及PyBi中之每一者可結合於兩個核苷酸且具有分別對應於Hp-Py、Im-Py及Py-Py之結合特性。HpBi、ImBi及PyBi可與兩個單體亞單元配對或以髮夾結構與自身配對以結合於兩個核苷酸對。				

【0123】 聚醯胺之單體亞單元可基於表1A及表1B中所示之配對原

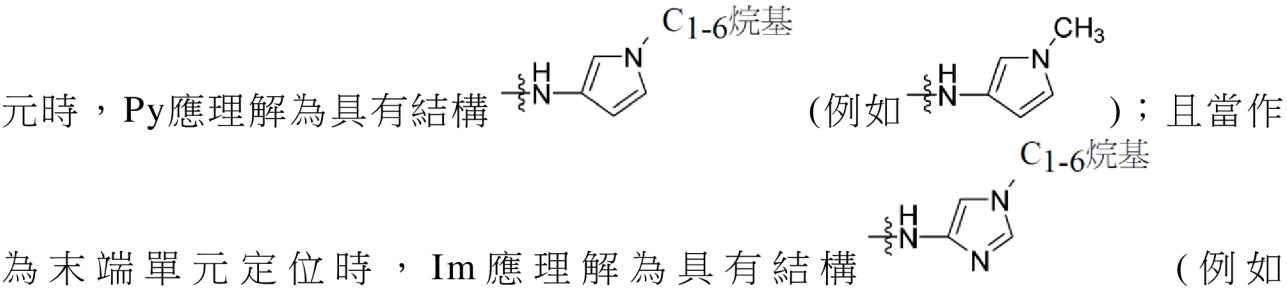
理而串連在一起。聚醯胺之單體子單元可基於表1C及表1D中所示之配對原理串連在一起。

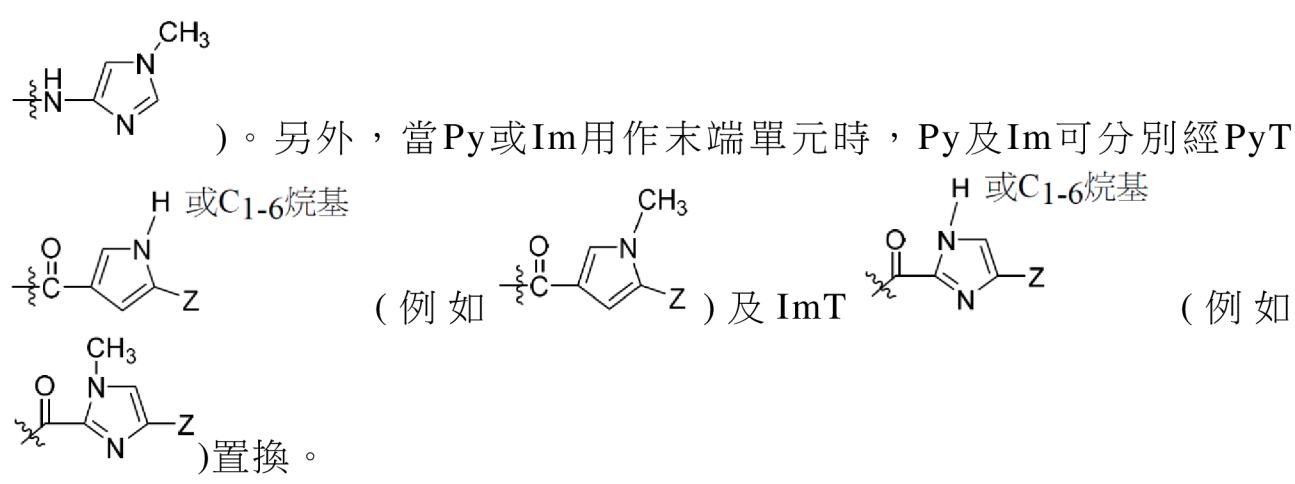
【0124】 表1C展示可結合於特定核苷酸的單體亞單元之實例。第一末端可包括經描述若干單體亞單元串連在一起的聚醯胺，其中單體亞單元選自每一列。舉例而言，聚醯胺可包括結合於GAA之Im-β-Py，Im選自第一G行，β選自A行，且Py選自第二A行。聚醯胺可為結合於GAA之亞單元的任何組合，其中亞單元選自表1C中之每一行，其中亞單元遵循GAA次序串連在一起。

【0125】 另外，聚醯胺亦可包括五個亞單元之部分或多個集合，諸如三個亞單元之1.5、2、2.5、3、3.5或4個集合。聚醯胺可包括3、4、5、6、7、8、9、10、12、14及16個單體亞單元。多個集合可藉由W連接在一起。除五個亞單元或十個亞單元以外，聚醯胺亦可包括1至4個可連接五個亞單元之多個集合的額外亞單元。

【0126】 聚醯胺可包括結合於GAA之2、3、4或5個核苷酸的單體亞單元。舉例而言，聚醯胺可結合於GA、AA、GAA、AAG、AGA、GAAG、AAGA、GAAGA或GAAGAA。聚醯胺可包括結合於GAA重複之3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸的單體亞單元。核苷酸可藉由W連接。

【0127】 當作為末端單元而定位時，單體亞單元之末端不具有胺、羰基或羧酸基。末端中之胺或羧酸基經氫置換。舉例而言，當用作末端單元時，Py應理解為具有結構





【0128】 線型聚醯胺可具有包括但不限於以下之非限制性實例：β-Py-Im、Im-Py-β-Im-Py-β-Im-Py、Im-Py-β-Im-Py-Py-Im-β、Im-Py-Py-Im-Py-β-Im-β及其任何組合。

表1C.線型聚醯胺中結合於GAA之單體亞單元之實例。

核苷酸	G	A	A
選擇性結合於核苷酸之亞單元	Im或ImT	Py	Py
	iIm或iImT	Th	Th
	PEG	Pz	Pz
	CTh	Tp	Tp
	Nt	PEG	PEG
	iPTA	β	β
	Ip	iPP	iPP
	CTh	Da	Da
		Dp	Dp
		Dab	Dab
		gAH	gAH

【0129】 DNA結合部分亦可包括具有基於表1B中所示之配對原理而串連在一起之亞單元的髮夾聚醯胺。表1D展示選擇性結合於核苷酸對之單體亞單元對之一些實例。髮夾聚醯胺可包括2n個單體亞單元(n為2至8範圍內之整數)，且聚醯胺亦包括在2n個單體亞單元之中心的W。W可為-(CH₂)_a-NR¹-(CH₂)_b-、-(CH₂)_a-、-(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-、-(CH₂)_a-

$\text{CH}(\text{NHR}^1)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NHR}^1)-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NR}^1_3)^+-$
 $(\text{CH}_2)_b-$ ，其中各 a 獨立地為 2 與 4 之間的整數； R^1 為 H 、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之 4 員至 10 員雜環基或視情況經取代之 5 員至 10 員雜芳基；各 R^2 及 R^3 獨立地為 H 、鹵素、 OH 、 NHAc 或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， W 為 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{NH}_3)^+-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3)^+-$ 。在一些實施例中， R^1 為 H 。在一些實施例中， R^1 為視情況經 1 至 3 個選自 $-\text{C}(\text{O})-$ 苯基字取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， W 為 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-(\text{CR}^2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_b-$ ，其中各 a 獨立地為 1 至 3， b 為 0 至 3，且各 R^2 及 R^3 獨立地為 H 、鹵素、 OH 、 NHAc 或 C_{1-4} 烷基。 W 可為表 4 中所示之脂族胺氨基酸殘基，諸如 gAB 。

【0130】 由於目標基因可包括 GAA 之多個重複，亞單元可串連在一起以結合一或多個 GAA 重複(例如 GAAGAAGAAGAA)中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個核苷酸。舉例而言，聚醯胺可藉由結合於 GAA 之部分複本、完全複本或多個重複(諸如 GA 、 AA 、 GAA 、 AAG 、 AGA 、 GAAG 、 AAGA 、 GAAGA 或 GAAGAA)而結合於 GAA 重複。舉例而言，聚醯胺可包括結合於 GAA 及其在雙鏈 DNA 上之互補核苷酸的 $\text{Im-Py-}\beta\text{-W-Py-}\beta\text{-Py}$ ，其中 Im/Py 對結合於 $\text{G}\cdot\text{C}$ ， Py/β 對結合於 $\text{A}\cdot\text{T}$ ，且 β/Py 對結合於 $\text{G}\cdot\text{A}$ 。在另一實例中，結合於 GAAG 及其在雙鏈 DNA 上之互補核苷酸的 $\text{Im-Py-}\beta\text{-Im-W-}\beta\text{-Py-}\beta\text{-Py}$ ，其中 Im/Py 對結合於 $\text{G}\cdot\text{C}$ ， Py/β 對結合於 $\text{A}\cdot\text{T}$ ， β/Py 對結合於 $\text{G}\cdot\text{A}$ ，且 Im/β 對結合於 $\text{G}\cdot\text{C}$ 。 W 可為諸如 gAB 之脂族胺氨基酸殘基或如表 4 中所示之其他適當間隔基。在另一實例中， $\text{Im-Py-}\beta\text{-Im-gAB-Im-Py}$ 結合於雙鏈 DNA 上之互補核苷酸之

一部分(ACG)，其中Im結合於G，Py結合於A，□/Py結合於A·T，Im/Im結合於G·C。

【0131】聚醯胺之一些額外實例包括但不限於Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py、Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT、Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β、Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β-G、Im-β-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β、Im-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β-G、Im-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py、Im-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT、Py-Py-Im-β-gAB-Im-Py-Im-Im、Py-Py-Im-β-gAB-Im-Py-Im-ImT、Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-Im、Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-ImT、Py-Py-Im-β-gAB-Im-β-Im-Im、Py-Py-Im-β-gAB-Im-β-Im-ImT、Py-Py-Im-Py-gAB-Im-β-Im-Im、Py-Py-Im-Py-gAB-Im-β-Im-ImT、Im-β-Py-gAB-Im-Im-Py、Im-β-Py-gAB-Im-Im-PyT、Im-β-Py-gAB-Im-Im-β、Im-β-Py-gAB-Im-Im-β-G、Im-Py-Py-gAB-Im-Im-β、Im-Py-Py-gAB-Im-Im-β-G、Im-Py-Py-gAB-Im-Im-Py、Im-Py-Py-gAB-Im-Im-PyT、Im-p-Py-gAB-Im-Im-Py及Im-β-Py-gAB-Im-Im-PyT；其中G可為氫、烷基、烯基、炔基或-C(O)-R_B；且R_B可為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基或C₁-C₆炔基。在一些實施例中，髮夾聚醯胺具有Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py、Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py-β-Im、Py-β-Im-gAB-Im-Py-β-Im或β-Im-gAB-Im-Py-β-Im之結構。

表1D.髮夾或H鎖聚醯胺中結合於CAG或CTG之單體對之實例。

核苷酸	G·C	A·T	A·T
選擇性結合於核苷酸之亞單元對	Im/β	Py/β	Py/β
	Im/Py	β/Py	β/Py
	Th/Im	β/β	β/β
	Hp/Im	Py/Py	Py/Py
	Im/Bi	Py/Th	Py/Th
	Im/Tp	Th/β	Th/β

	Ip/Py	Py/Hp,	Py/Hp,
	Im/gAB	Tn/Py	Tn/Py
	Py/gAB	Py/Tn,	Py/Tn,
	Im/Dp	Ht/Py,	Ht/Py,
		Py/Ht,	Py/Ht,
		Bi/Py,	Bi/Py,
		Py/Bi,	Py/Bi,
		β/Bi	β/Bi
		Bi/β	Bi/β
		Tp/Py,	Tp/Py,
		Py/Tp,	Py/Tp,
		β/Tp	β/Tp
		Tp/β	Tp/β
		Tp/Tp	Tp/Tp
		Tp/Tn	Tp/Tn
		Tn/Tp	Tn/Tp
		Py/Hz,	Py/Hz,
		Bi/Hz,	Bi/Hz,
		Hz/Bi,	Hz/Bi,
		Bi/Bi	Bi/Bi
		Th/Py,	Th/Py,
		Py/Th	Py/Th
		gAB/ β	gAB/ β
		β/gAB	β/gAB
		Py/ Dp	Py/ Dp
		Dp/Py	Dp/Py
		Dp/β	Dp/β

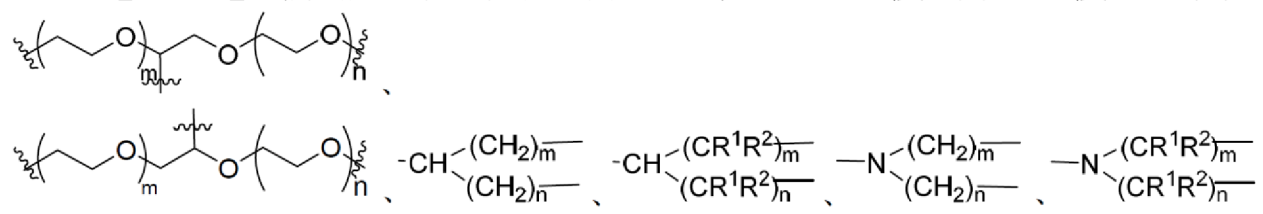
【0132】 藉由兩個反平行聚醯胺股識別核苷酸重複或DNA序列取決於通常相對於DNA螺旋之5'至3'方向定向為N至C的小凹槽中之並列芳族胺基酸對之密碼。聚醯胺核苷酸結合之親和力及特異性增強係藉由共價連接反平行股而實現。「髮夾模體」藉由W(例如γ-胺基丁酸單元(γ-轉折))連接兩個股之N及C端，以形成摺疊式直鏈。「H銷模體」藉由短可撓性橋鍵

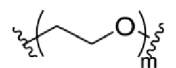
跨中心或近中心環/環對連接反平行股。

【0133】 DNA結合部分亦可包括具有基於表1A及/或表1B中所示之配對原理而串連在一起之亞單元的H鎖聚醯胺。表1C展示選擇性地結合於核苷酸之單體亞單元之一些實例，且表1D展示選擇性結合於核苷酸對之單體亞單元對之一些實例。H鎖聚醯胺可包括2個股，且各股可具有多個單體亞單元(各股可包括2至8個單體亞單元)，且聚醯胺亦包括橋鍵 L_1 以連接各股之中心或中心附近的兩個股。根據表1D中之配對原理，各股上之單體亞單元中之至少一個或兩個與另一股上之對應單體亞單元配對，以有利於結合G·C或C·G、A·T或T·A對，且此等單體亞單元對通常定位於連接兩個股之橋鍵的中心、接近中心區域處、該橋鍵處或附近。在一些情況下，H鎖聚醯胺之所有單體亞單元可基於表1B及表1D中之配對原理與反平行股上之對應單體亞單元配對，以結合於雙股DNA上之核苷酸對。在一些情況下，H鎖聚醯胺之一部分單體亞單元(2、3、4、5或6個)可基於表1B及表1D中之結合原理與反平行股上之對應單體亞單元配對，以結合於雙鏈DNA上之核苷酸對，而其餘單體亞單元基於表1A及表1C中之結合原理結合於核苷酸，但不與反平行股上之單體亞單元配對。H鎖聚醯胺可具有結合於核苷酸但不與反平行股上之單體亞單元配對的一或多個懸伸單體亞單元。

【0134】 來源於H鎖結構之另一聚醯胺結構將經由橋鍵在末端連接兩個反平行股，而僅藉由橋鍵連接之兩個單體亞單元形成基於表1B/1D中之結合原理結合於核苷酸對G·C或C·G的一對，但該股上之其餘單體亞單元形成懸伸端，基於表1A及/或表1C中之結合原理結合於核苷酸且不與另一股上之單體亞單元配對。

【0135】橋鍵可為選自以下之二價或三價基團：



、a C₁₋₁₀ 伸烷基、-NH-C₀₋₆ 伸烷基 -C(O)-、-N(CH₃)-C₀₋₆ 伸烷基及 、-(CH₂)_a-NR¹-(CH₂)_b-、-(CH₂)_a-、-(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-、-(CH₂)_a-CH(NHR¹)-、-(CH₂)_a-CH(NHR¹)-、-(CR²R³)_a- 或 -(CH₂)_a-CH(NR¹)₃⁺-(CH₂)_b-，其中m為0至10範圍內之整數；n為0至10範圍內之整數；各a獨立地為2與4之間的整數；R¹為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₁₀環烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之4員至10員雜環基或視情況經取代之5員至10員雜芳基；各R²及R³獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或C₁₋₄烷基。在一些實施例中，W為-(CH₂)-CH(NH₃)⁺-(CH₂)-或-(CH₂)-CH₂CH(NH₃)⁺。在一些實施例中，R¹為H。在一些實施例中，R¹為視情況經1至3個選自-C(O)-苯基字取代基取代的C₁₋₆烷基。在一些實施例中，L₁為-(CR²R³)-(CH₂)_a-或-(CH₂)_a-(CR²R³)-(CH₂)_b-，其中各a獨立地為1至3，b為0至3，且各R²及R³獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或C₁₋₄烷基。L₁可為C₂₋₉伸烷基或(PEG)₂₋₈。

【0136】聚醯胺之一些額外實例包括但不限於Im-Py-Py-Im（連接於中間—位置2或3）-Py-Py-Py-Py、Im-Py-Py-Im（連接於中間—位置3 py及Py）-Im-Py-β-Py-Py、Im-Py-β-Im（連接於加粗位置）Im-Py、Im-Py-β-Im（連接於中間，位置2或3）Im-Py-b-Im、Py-β-Im（連接於加粗之中間位置）Im-Py-β-Im；或β-Im（連接於加粗位置）Im-Py-β-Im。

第二末端-調控結合部分

【0137】在某些實施例中，調控分子係選自核小體重塑因子

(NURF)、溴域PHD指形件轉錄因子(BPTF)、十-十一易位酶(TET)、甲基胞嘧啶二氧酶(TET1)、DNA去甲基酶、解螺旋酶、乙醯轉移酶及組蛋白去乙醯酶(「HDAC」)。

【0138】 調控蛋白與第二末端之間的結合親和力可基於分子之組成或蛋白質類型而調整。在一些實施例中，第二末端以小於約600 nM、約500 nM、約400 nM、約300 nM、約250 nM、約200 nM、約150 nM、約100 nM或約50 nM之親和力結合調控分子。在一些實施例中，第二末端以小於約300 nM之親和力結合調控分子。在一些實施例中，第二末端以小於約200 nM之親和力結合調控分子。在一些實施例中，聚醯胺能夠以大於約200 nM、約150 nM、約100 nM、約50 nM、約10 nM或約1 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以約1-600 nM、10-500 nM、20-500 nM、50-400 nM、100-300 nM或50-200 nM範圍內之親和力結合DNA。

【0139】 在一些實施例中，第二末端包含一或多個視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之C₄₋₁₀碳環、視情況經取代之4員至10員雜環或視情況經取代之5員至10員雜芳基。

【0140】 在一些實施例中，蛋白結合部分結合於選自由以下組成之群的調控分子：CREB結合蛋白(CBP)、P300、O鍵聯β-N-乙醯葡萄糖胺轉移酶- (OGT-)、P300-CBP相關因子- (PCAF-)、組蛋白甲基轉移酶、組蛋白去甲基酶、染色質域(chromodomain)、週期蛋白依賴型激酶-9-(CDK9-)、核小體重塑因子- (NURF-)、溴域PHD指形件轉錄因子- (BPTF-)、十-十一易位酶- (TET-)、甲基胞嘧啶二氧酶- (TET1-)、組蛋白乙醯轉移酶(HAT)、組蛋白去乙醯酶(HDAC)、宿主細胞因子-1

(HCF1-)、八聚體結合轉錄因子- (OCT1-)、P-TEFb-、週期蛋白-T1-、PRC2-、DNA去甲基酶、解螺旋酶、乙醯轉移酶、組蛋白去乙醯酶、甲基化組蛋白離胺酸蛋白。

【0141】 在一些實施例中，第二末端包含結合於O鍵聯 β -N-乙醯葡萄糖胺轉移酶(OGT)或CREB結合蛋白(CBP)的部分。在一些實施例中，蛋白結合部分為化合物的結合於O鍵聯 β -N-乙醯葡萄糖胺轉移酶(OGT)或CREB結合蛋白(CBP)之殘基。

【0142】 在一些實施例中，第二末端包含JQ1、iBET762、OTX015、RVX208或AU1。在一些實施例中，第二末端包含JQ1。在一些實施例中，第二末端包含結合於溴域蛋白之部分。

【0143】 在一些實施例中，第二末端包含一或多個視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之 C_{4-10} 碳環、視情況經取代之4員至10員雜環或視情況經取代之5員至10員雜芳基。在一些實施例中，第二末端包含二吡或二氮吡環，其中二吡或二氮吡環與 C_{6-10} 芳基或包含一或多個選自S、N及O之雜原子的5員至10員雜芳基稠合。在一些實施例中，第二末端包含至少一個具有至少兩個氮原子之5員至10員雜芳基。

【0144】 在一些實施例中，第二末端包含視情況經取代之雙環或三環結構。在一些實施例中，視情況經取代之雙環或三環結構包含與噻吩環稠合之二氮吡環。

【0145】 在一些實施例中，第二末端包含視情況經取代之雙環結構，其中雙環結構包含與噻吩環稠合之二氮吡環。在一些實施例中，第二末端包含至少一個選自以下之基團：視情況經取代之二吡、視情況經取代之二氮吡及視情況經取代之苯基。

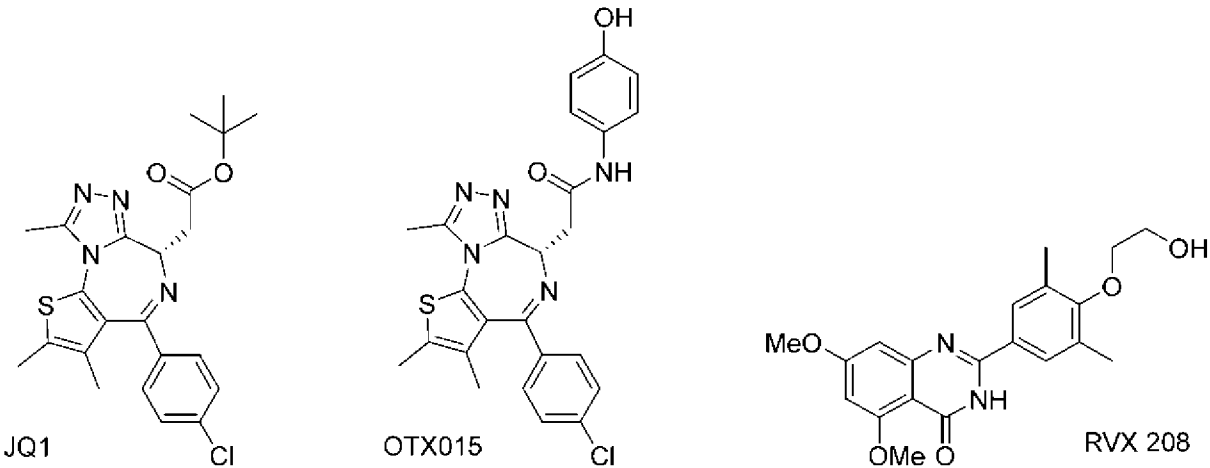
【0146】 在一些實施例中，第二末端包含視情況經取代之三環結構，其中三環結構為與噻吩及三唑稠合之二氮呋環。

【0147】 在一些實施例中，第二末端包含能夠結合於調控蛋白之部分，且該部分係來自能夠結合於調控蛋白之化合物。

【0148】 在一些實施例中，第二末端包含JQ1、JQ-1、OTX015、RVX208酸或RVX208羥基。

【0149】 在一些實施例中，第二末端包含結合於溴域蛋白之部分。在某些實施例中，調控分子為選自BRD2、BRD3、BRD4及BRDT之含溴域蛋白。

【0150】 在某些實施例中，調控分子為BRD4。在某些實施例中，招募部分為BRD4活化子。在某些實施例中，BRD4活化子係選自JQ-1、OTX015、RVX208酸及RVX208羥基。



【0151】 在某些實施例中，調控分子調節組蛋白之重排。

【0152】 在某些實施例中，調控分子調節組蛋白之糖基化、磷酸化、烷基化或醯化。

【0153】 在某些實施例中，調控分子為轉錄因子。

【0154】 在某些實施例中，調控分子為RNA聚合酶。

【0155】 在某些實施例中，調控分子為調控RNA聚合酶之活性的部分。

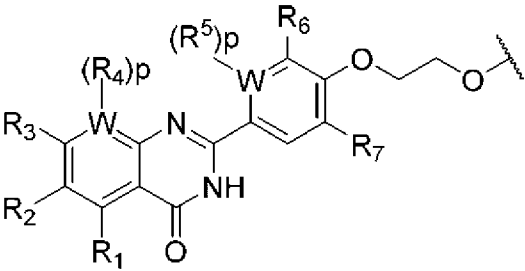
【0156】 在某些實施例中，調控分子與TATA結合蛋白相互作用。

【0157】 在某些實施例中，調控分子與轉錄因子II D相互作用。

【0158】 在某些實施例中，X結合於調控分子，但不抑制調控分子之活性。在某些實施例中，X結合於調控分子且抑制調控分子之活性。在某些實施例中，X結合於調控分子且增加調控分子之活性。

【0159】 在某些實施例中，X結合於調控分子之活性位點。在某些實施例中，X結合於調控分子之調控位點。

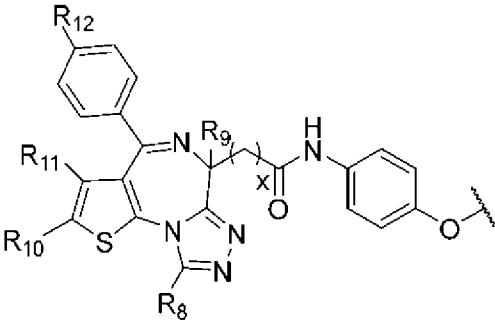
【0160】 在一些實施例中，第二末端為式7化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式7，

其中：R₁及R₃各獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；R₂係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；R₆及R₇各獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；R₅為氫；各W係獨立地選自C及N，其中若W為N，則p為0或1，且若W為C，則p為1；對於W-(R₄)_p，若W為C，則p為1且R₄為H，或若W為N，則p為0；若R₁為氫，則R₃為烷氧基；若R₃為氫，則R₁係選自胺基及烷氧基；且R₆及R₇中之至少一者係獨立地選自烷基、烷氧基、胺基及鹵素，及

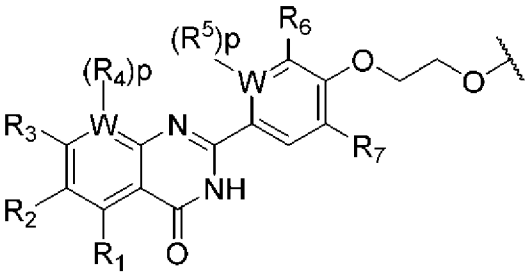
溴域結合部分具有式9之結構或其醫藥學上可接受之鹽：



式9

其中： R_8 、 R_{10} 及 R_{11} 各獨立地選自氫、甲基、乙基及鹵甲基； R_9 係選自氫、 C_1 - C_6 烷基及經取代之 C_1 - C_6 烷基； R_{12} 係選自鹵素、芳基、經取代之芳基、胺基及醯胺基；且 x 為1至6之整數。

【0161】 在一些實施例中，第二末端包含具有式7之結構的化合物：



式7，

其中：

R_1 及 R_3 各獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

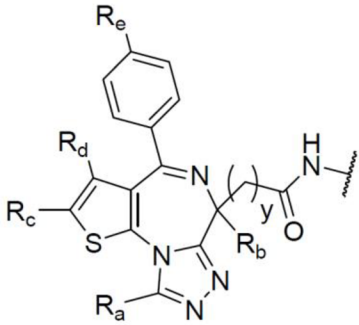
R_2 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

R_6 及 R_7 各獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

R_5 為氫；

各 W 係獨立地選自 C 及 N ，其中若 W 為 N ，則 p 為0或1，且若 W 為 C ，則 p 為1；對於 $W-(R_4)_p$ ，若 W 為 C ，則 p 為1且 R_4 為 H ，或若 W 為 N ，則 p 為0；若 R_1 為氫，則 R_3 為烷氧基；若 R_3 為氫，則 R_1 係選自胺基及烷氧基；且 R_6 及 R_7 中之至少一者係獨立地選自烷基、烷氧基、胺基及鹵素。

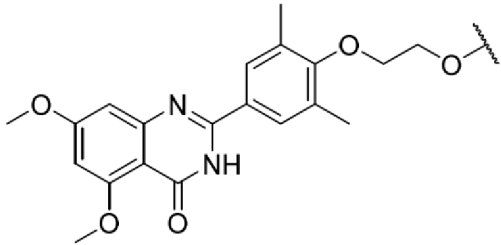
【0162】 在一些實施例中，第二末端為式7化合物、具有式9之結構的溴域結合部分及具有式20之結構的溴域結合部分：



式20，

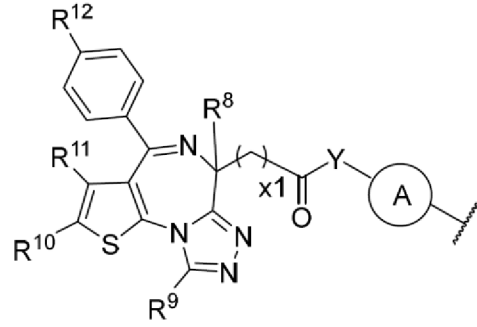
其中： R_b 為氫、 C_1 - C_6 烷基或經取代之 C_1 - C_6 烷基； R_a 、 R_c 及 R_d 各獨立地為氫、甲基、乙基或鹵甲基； R_e 為鹵素、芳基、經取代之芳基、胺基或醯胺基；且y為1至6之整數。

【0163】 在一些實施例中，溴域結合部分具有式8之結構或其醫藥學上可接受之鹽：



式8。

【0164】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(9-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(9-A)，

其中：

環A不存在或為6員單環芳基或雜芳基；

Y為-NH-或-O-；

R⁸為氫或C₁₋₆烷基；

R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基；

R¹²係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視情況經取代之芳基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基；

或R¹²為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；且
x1為1至6之整數。

【0165】 在一些實施例中，環A為6員單環芳基或雜芳基。在一些實施例中，環A為苯基。在一些實施例中，環A為6員單環雜芳基。在一些實施例中，環A為吡啶或嘧啶。

【0166】 在一些實施例中，環A不存在。

【0167】 在一些實施例中，Y為-NH-。在一些實施例中，Y為-O-。

【0168】 在一些實施例中，R⁸為氫。

【0169】 在一些實施例中，R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地選自視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基。在一些實施例中，R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地選自視情況經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地為甲基。

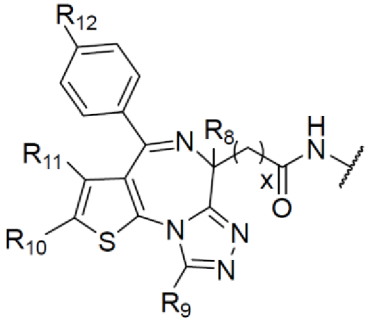
【0170】 在一些實施例中，R¹²係選自氫、鹵素、視情況經取代之

C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基。在一些實施例中，R¹²為溴基、氯基或氟基。

【0171】 在一些實施例中，R¹²為-NR^AR^B，其中R^A及R^B各獨立地為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基。

【0172】 在一些實施例中，x1為1至5、1至4、1至3或1至2之整數。在一些實施例中，x1為1。在一些實施例中，x1為2。

【0173】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(9-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(9-B)，

其中：

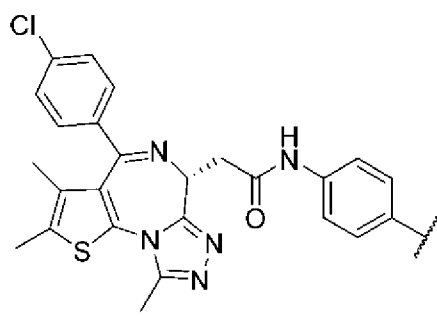
R₈、R₁₀及R₁₁各獨立地選自氫、甲基、乙基及鹵甲基；

R₉係選自氫、C₁₋₆烷基及經取代之C₁₋₆烷基；

R₁₂係選自鹵素、芳基、經取代之芳基、胺基及醯胺基；且

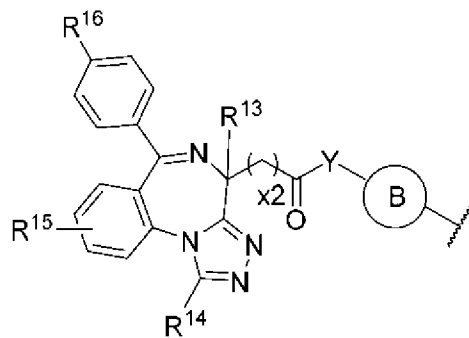
x為1至6之整數。

【0174】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(9-C)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(9-C)。

【0175】 在一些實施例中，第二末端包含式(10-A)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(10-A)，

其中：

環B不存在或為5員至6員單環芳基或雜芳基或4員至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹³係選自氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基；

R¹⁶係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視情況經取代之芳基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基；

或R¹⁶為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；且

x2為1至6之整數。

【0176】 在一些實施例中，環B為6員單環芳基或雜芳基。在一些實施例中，環B為苯基。在一些實施例中，環A為6員單環雜芳基。在一些實施例中，環B為吡啶或嘧啶。

【0177】 在一些實施例中，環B不存在。

【0178】 在一些實施例中，Y為-NH-。在一些實施例中，Y為-O-。

【0179】 在一些實施例中，R¹³為氫。

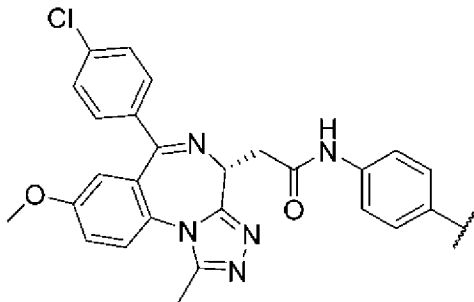
【0180】 在一些實施例中，R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基。在一些實施例中，R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自視情況經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R¹⁴及R¹⁵各獨立地為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，R¹⁴及R¹⁵各獨立地為甲基。

【0181】 在一些實施例中，R¹⁶係選自氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基。在一些實施例中，R¹⁶為溴基、氯基或氟基。

【0182】 在一些實施例中，R¹⁶為-NR^AR^B，其中R^A及R^B各獨立地為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基。

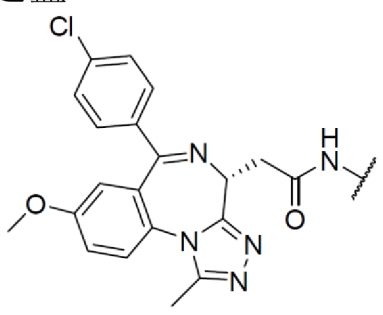
【0183】 在一些實施例中，x2為1至5、1至4、1至3或1至2之整數。在一些實施例中，x2為1。在一些實施例中，x2為2。

【0184】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(10-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



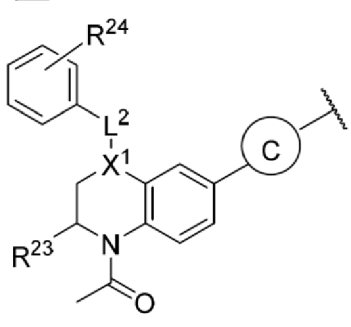
式(10-B)。

【0185】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(10-C)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(10-C)。

【0186】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(12-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(12-A)，

其中：

環C不存在或為單環6員芳基或雜芳基；

X¹為CH或N；

L²為-NR^D-或-CR^DH-；

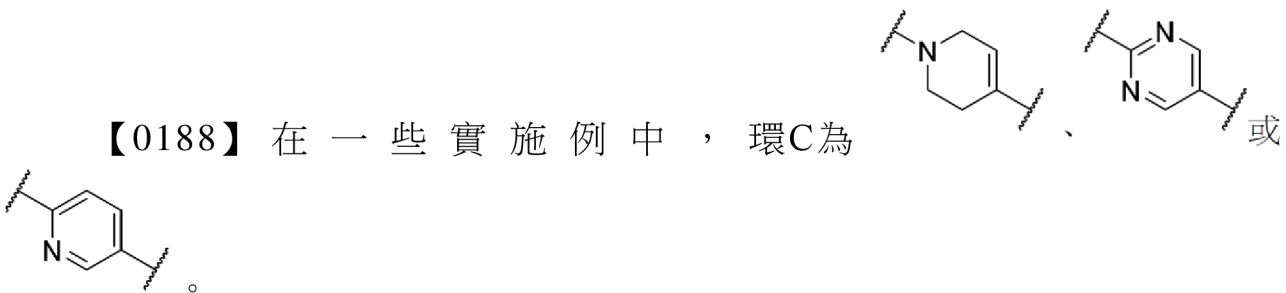
R²³為C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；且

R²⁴為鹵素、烷基、羥烷基、鹵烷基；視情況經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥烷基；且

R^D為氫或C₁₋₃烷基。

【0187】 在一些實施例中，環C為6員單環芳基或雜芳基。在一些實

施例中，環B為苯基。在一些實施例中，環A為6員單環雜芳基。在一些實施例中，環B為吡啶或嘧啶。



【0189】 在一些實施例中，環C不存在。

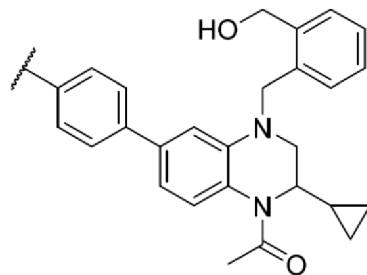
【0190】 在一些實施例中， X^1 為CH。在一些實施例中， X^1 為N。

【0191】 在一些實施例中， L^2 為 $-NR^D-$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-NH-$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-CR^DH$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-CH_2-$ 。

【0192】 在一些實施例中， R^{23} 為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， R^{23} 為甲基。在一些實施例中， R^{23} 為乙基。在一些實施例中， R^{23} 為丙基。在一些實施例中， R^{23} 為環丙基。

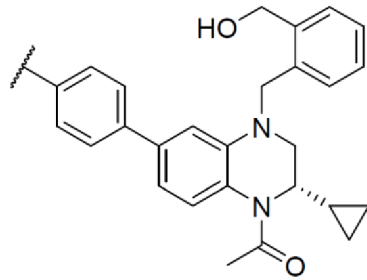
【0193】 在一些實施例中， R^{24} 為烷基、羥烷基、鹵烷基；視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 羥烷基。在一些實施例中， R^{24} 為羥烷基。在一些實施例中， R^{24} 為鹵素。在一些實施例中， R^{24} 為溴基、氯基或氟基。

【0194】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(12-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



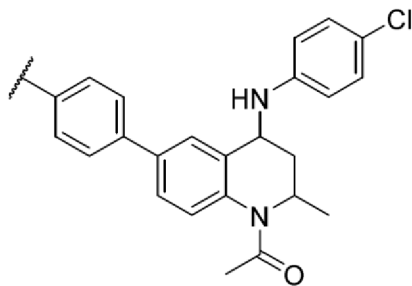
式(12-B)。

【0195】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(12-B1)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



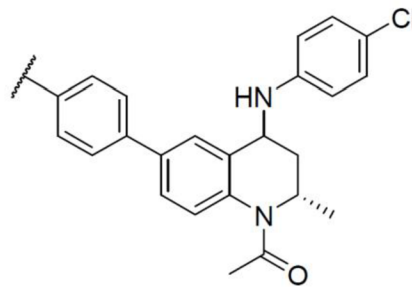
式(12-B1)。

【0196】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(12-C)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



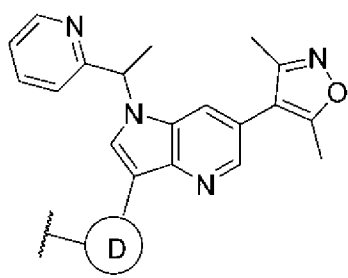
式(12-C)。

【0197】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(12-C1)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(12-C1)。

【0198】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(13-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



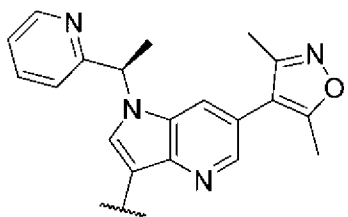
式(13-A)，

其中：

環D不存在或為視情況經取代之苯基或視情況存在之5員或6員雜芳基。

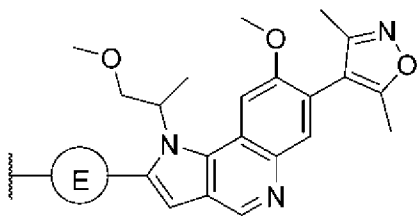
【0199】 在一些實施例中，環D為苯基。在一些實施例中，環D不存在。

【0200】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(13-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(13-B)。

【0201】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(14-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(14-A)，

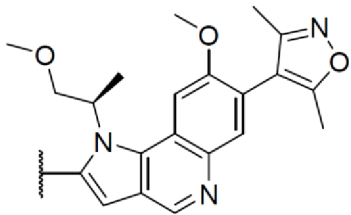
其中：

環E不存在，或為視情況經取代之苯基或視情況存在之5員或6員雜芳

基。

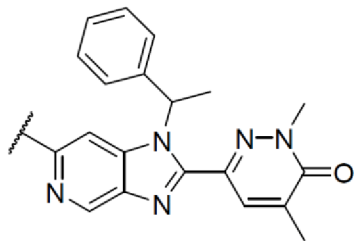
【0202】 在一些實施例中，環D為苯基。在一些實施例中，環D不存在。

【0203】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(14-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



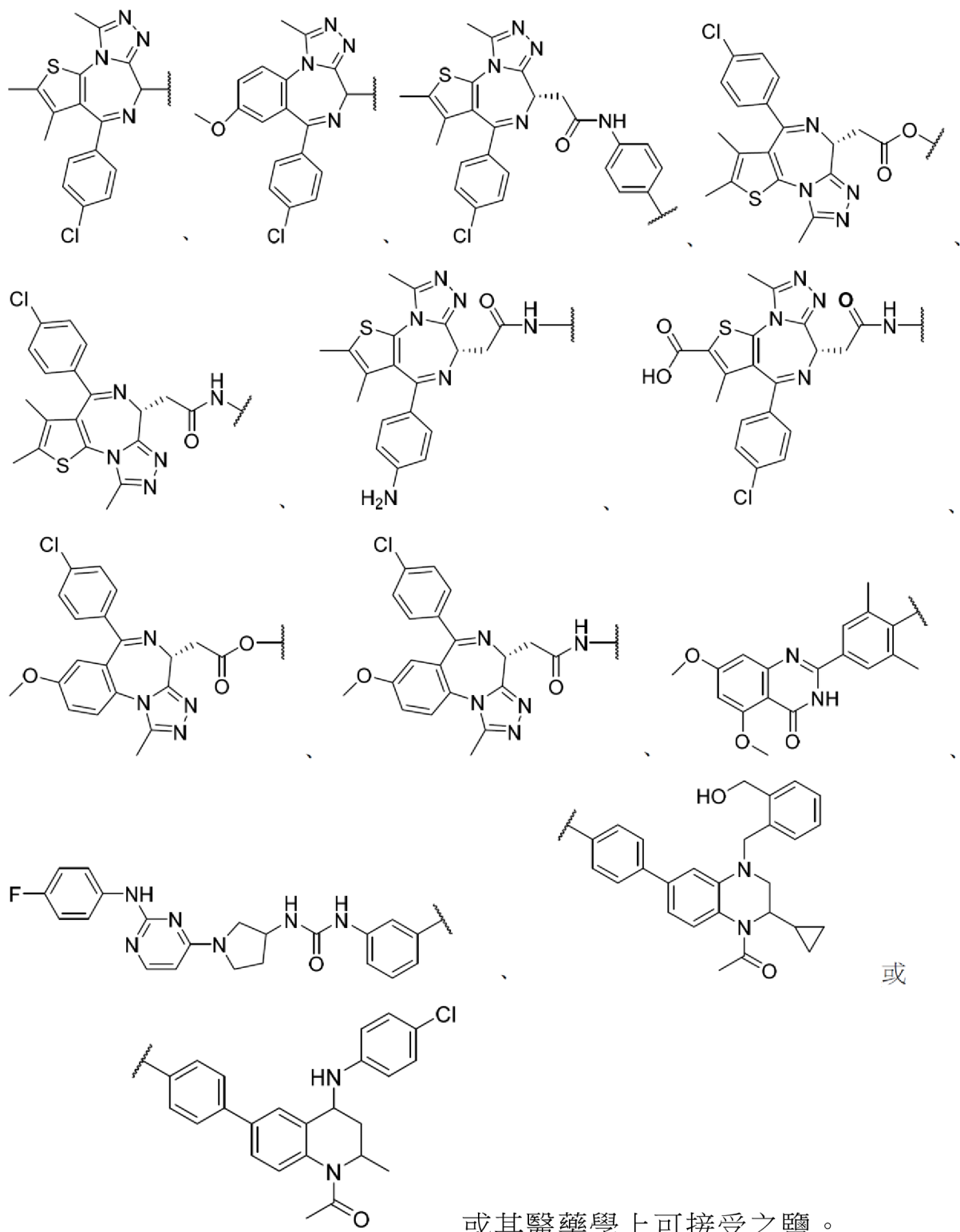
式(14-B)。

【0204】 在一些實施例中，第二末端包含具有式(15-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



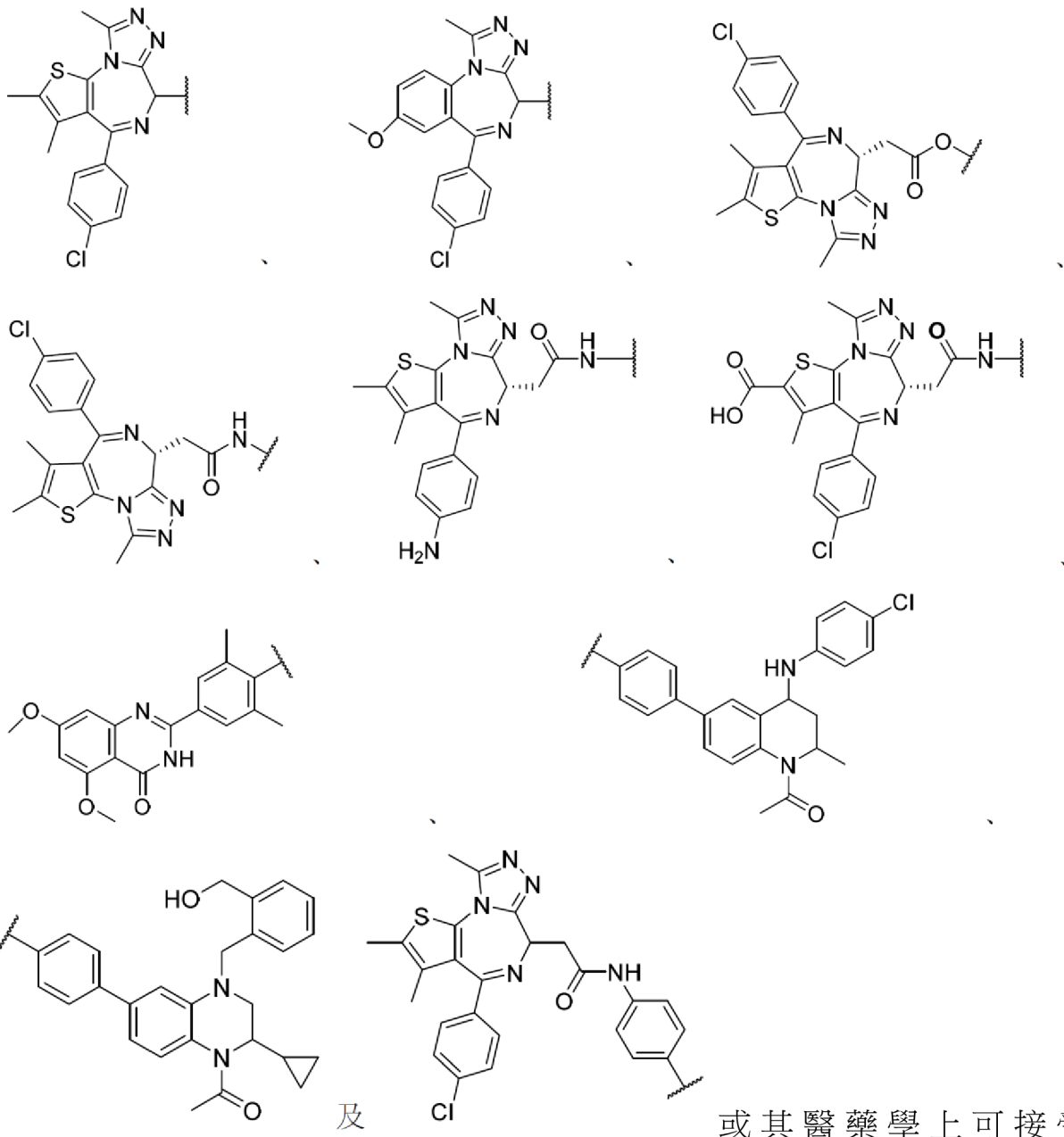
式(15-A)。

【0205】 在一些實施例中，第二末端為：



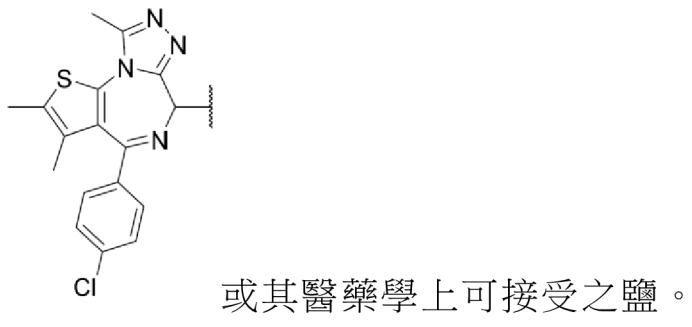
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0206】 在一些實施例中，蛋白結合部分係選自：



鹽。

【0207】 在一些實施例中，蛋白結合部分為



連接子

【0208】寡聚主鏈含有連接第一末端及第二末端且使調控分子接近目標基因以調節基因表現的連接子。

【0209】連接子之長度視調控蛋白以及目標基因之類型而定。在一些實施例中，連接子之長度小於約50埃。在一些實施例中，連接子之長度為約15至40埃。在一些實施例中，連接子包含5至50個鏈原子。在一些實施例中，連接子之長度為約20至30埃。

【0210】在一些實施例中，連接子包含5至50個鏈原子。

【0211】在一些實施例中，連接子包含具有2至50個間隔部分之多聚體，且其中間隔部分係獨立地選自由以下組成之群： $-\text{((CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-O)}_y-$ 、 $-\text{((CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-NR}^{4a})_y-$ 、 $-\text{((CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-CH=CH-(CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-O)}_y-$ 、視情況經取代之 -C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基、胺基酸殘基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C(O)NR}^{4a}-$ 、 $-\text{NR}^{4a}\text{C(O)}-$ 、 $-\text{C(O)}-$ 、 $-\text{NR}^1-$ 、 $-\text{C(O)O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{4a}-$ 、 $-\text{NR}^{4a}\text{SO}_2-$ 及 $-\text{P(O)OH}-$ 以及其任何組合；其中

各x獨立地為2至4；

各y獨立地為1至10；

各 R^{3a} 及 R^{3b} 係獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、視情況經取代之烷基醯胺、磺醯基、視情況經取代之硫烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之雜環

基；且

各R^{4a}獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基。

【0212】 在一些實施例中，寡聚主鏈包含-(T¹-V¹)_a-(T²-V²)_b-(T³-V³)_c-(T⁴-V⁴)_d-(T⁵-V⁵)_e-，

其中a、b、c、d及e各獨立地為0或1，且其中a、b、c、d及e之總和為1至5；

T¹、T²、T³、T⁴及T⁵各獨立地選自視情況經取代之(C₁-C₁₂)伸烷基、視情況經取代之伸烯基、視情況經取代之伸炔基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改質PEG)_n、(AA)_p、-(CR^{2a}OH)_h-、視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、視情況經取代之C₃₋₇伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基、縮醛基、二硫化物、肼、碳水化合物、β-內醯胺及酯，

w為1至20之整數；

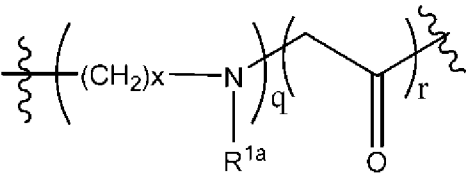
m為1至20之整數；

n為1至30之整數；

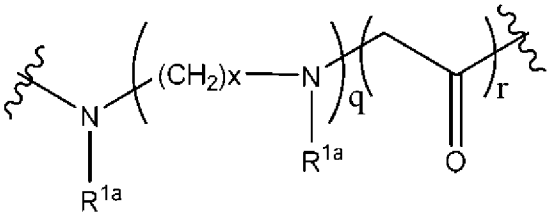
p為1至20之整數；

h為1至12之整數；

EA具有以下結構：



EDA具有以下結構：



其中各q獨立地為1至6之整數，各x獨立地為1至4之整數，且各r獨立地為0或1；

(PEG)_n具有結構-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-；

(改質PEG)_n具有用-(CH₂-CR^{2a}=CR^{2a}-CH₂-O)-或-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-S)-置換(PEG)_n中之至少一個-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-的結構；

AA為胺基酸殘基；

V¹、V²、V³、V⁴及V⁵各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基-、-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{1a}-、-NR^{1a}SO₂-及-P(O)OH-；

各R^{1a}獨立地為氫或及視情況經取代之C₁₋₆烷基；且

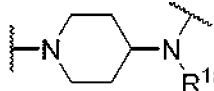
各R^{2a}及R^{2b}係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、烷基醯胺、經取代之烷基醯胺、磺醯基、硫烷氧基、經取代之硫烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

【0213】 在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e之總和為1。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e之總和為2。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e之總和為3。在一些實施例中，a、b、

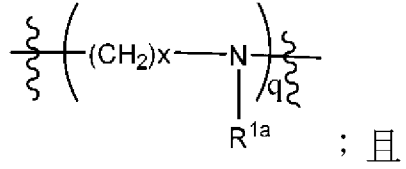
c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e之總和為4。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e之總和為5。

【0214】 在一些實施例中，n為3至9。在一些實施例中，n為4至8。在一些實施例中，n為5或6。

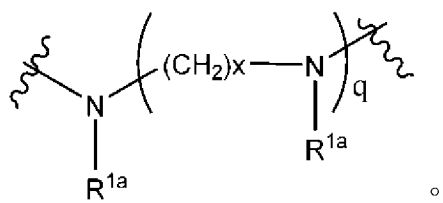
【0215】 在一些實施例中，T¹、T²、T³及T⁴以及T⁵各獨立地選自(C₁-C₁₂)烷基、經取代之(C₁-C₁₂)烷基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改質PEG)_n、(AA)_p、-(CR^{2a}OH)_h-、苯基、經取代之苯基、哌啶-4-胺基(P4A)、對胺基苯甲氧羰基(PABC)、間胺基苯甲氧羰基(MABC)、對胺基苯甲氧基(PABO)、間胺基苯甲氧基(MABO)、對胺基苯甲基、縮醛基、二硫化物、肼、碳水化合物、β-內醯胺、酯、(AA)_p-MABC-(AA)_p、(AA)_p-MABO-(AA)_p、(AA)_p-PABO-(AA)_p及(AA)_p-PABC-(AA)_p。在

一些實施例中，哌啶-4-胺基(P4A)為，其中R^{1a}為H或C₁₋₆烷基。

【0216】 在一些實施例中，T¹、T²、T³、T⁴及T⁵各獨立地選自(C₁-C₁₂)烷基、經取代之(C₁-C₁₂)烷基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改質PEG)_n、(AA)_p、-(CR^{2a}OH)_h-、視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、4員至10員雜環烯、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基。在一些實施例中，EA具有以下結構：



EDA具有以下結構：



【0217】 在一些實施例中，對於EA及EDA，x為2至3且q為1至3。
 在一些實施例中，R^{1a}為H或C₁₋₆烷基。

【0218】 在一些實施例中，T⁴或T⁵為視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基。

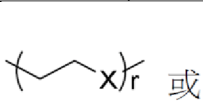
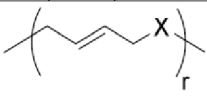
【0219】 在一些實施例中，T⁴或T⁵為伸苯基或經取代之伸苯基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為伸苯基或經1至3個選自-C₁₋₆烷基、鹵素、OH或胺之取代基取代的伸苯基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為5員至10員伸雜芳基或經取代之伸雜芳基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為4員至10員伸雜環基或經取代之伸雜環基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為視情況經1至3個選自-C₁₋₆烷基、鹵素、OH或胺之取代基取代的伸雜芳基或伸雜環基。

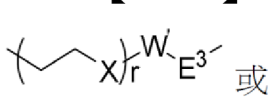
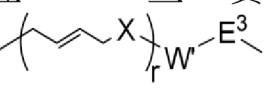
【0220】 在一些實施例中，T¹、T²、T³、T⁴及T⁵以及V¹、V²、V³、V⁴及V⁵係選自下表2。

表2.

T ¹	V ¹	T ²	V ²	T ³	V ³	T ⁴	V ⁴	T ⁵	V ⁵
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ¹¹ CO	----	----	--- -	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	伸芳基	NR ¹¹ CO	--- -	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	經取代 之伸芳 基	NR ¹¹ CO	--- -	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	NR ¹¹ CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	經 取代 之	NR ¹¹ CO

								伸芳基	
(C ₁ -C ₁₂)伸烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(C ₁ -C ₁₂)烷基	NR ¹¹ CO-C ₁₋₄ 烷基	經取代之伸芳基	NR ¹¹	---	----
(C ₁ -C ₁₂)伸烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	經取代之伸芳基	---	---	----
(PEG) _n	CONR ^{1a} -C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----	----	----	---	---
(EA) _w	CO	(C ₁ -C ₁₂)烷基	CONR ¹¹ -C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----	---	---
(C ₁ -C ₁₂)伸烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ¹¹ CO-C ₁₋₄ 烷基	----	----	---	----
(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	苯基	NR ¹¹ CO-C ₁₋₄ 烷基	----	----	---	----
(C ₁ -C ₁₂)伸烷基	CONR ^{1a}	(PEG) _n	CO	----	----	----	----	---	---
(C ₁ -C ₁₂)伸烷基	CONR ^{1a}	(EA) _w	CO	改質(PEG) _n	O	伸芳基	NR ¹¹ CO	---	----

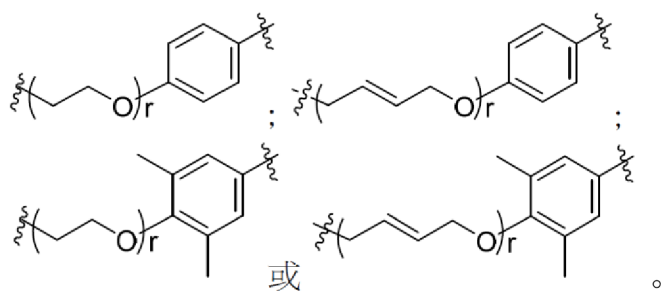
【0221】 在一些實施例中，連接子包含  或  ；或其任何組合，其中r為1與10之間、較佳3與7之間的整數；且X為O、S或NR^{1a}。在一些實施例中，X為O或NR^{1a}。在一些實施例中，X為O。

【0222】 在一些實施例中，連接子包含  或  ；或其任何組合；其中至少一個-(CH₂-CH₂-O)-經-((CR^{1a}R^{1b})_x-CH=CH-(CR^{1a}R^{1b})_x-O)-或其任何組合置換；W'為不存在、(CH₂)₁₋₅、-(CH₂)₁₋₅O、(CH₂)₁₋₅.C(O)NH-(CH₂)₁₋₅-O、(CH₂)₁₋₅.C(O)NH-(CH₂)₁₋₅、-(CH₂)₁₋₅NHC(O)-(CH₂)₁₋₅-O 或 -(CH₂)₁₋₅-NHC(O)-

$(\text{CH}_2)_{1-5}$ -； E^3 為視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基或視情況經取代之5員至10員伸雜芳基； X 為 O 、 S 或 NH ；各 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為 H 或 C_{1-6} 烷基； r 為1與10之間的整數；且 x 為1與15之間的整數。在一些實施例中， X 為 O 。在一些實施例中， X 為 NH 。在一些實施例中， E^3 為視情況經1至3個選自 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、鹵素、 OH 或胺之取代基取代的 C_{6-10} 伸芳基。

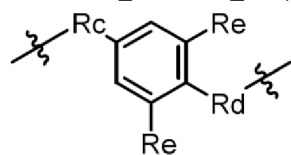
【0223】 在一些實施例中， E^3 為伸苯基或經取代之伸苯基。

【0224】 在一些實施例中，連接子包含



【0225】 在一些實施例中，連接子包含 $-\text{X}(\text{CH}_2)_m(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ ，其中 X 為 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{S}-$ ，其中 m 為0或更大，且 n 為至少1。

【0226】 在一些實施例中，連接子包含第二末端之後的

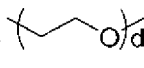


，其中 R_c 係選自一鍵、 $-\text{N}(\text{R}^{1a})-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{S}-$ ； R_d 係選自 $-\text{N}(\text{R}^{1a})-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{S}-$ ；且 R_e 係獨立地選自氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0227】 在一些實施例中，連接子包含一或多個選自以下之結構：

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_d-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O})_d-$ 、 $-\text{C}_{1-12}$ 烷基、伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基、伸雜環烷基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_y-$ 及 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{1a})_y-$ ，其中各 d 及 y 獨立地為1至10，且各 R^{1a} 獨立地為氫或

C₁₋₆烷基。在一些實施例中，d為4至8。

【0228】 在一些實施例中，連接子包含  且各d獨立地為3至7。在一些實施例中，d為4至6。

【0229】 在一些實施例中，連接子包含 -N(R^{1a})(CH₂)_xN(R^{1b})(CH₂)_xN-，其中R^{1a}及R^{1b}各獨立地選自氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；且各x獨立地為1至6範圍內之整數。

【0230】 在一些實施例中，連接子包含 -(CH₂ -C(O)N(R''))-(CH₂)_q-N(R')-(CH₂)_q-N(R'')C(O)-(CH₂)_x-C(O)N(R'')-A²-、-(CH₂)_x-C(O)N(R'')-(CH₂ CH₂O)_y(CH₂)_x-C(O)N(R'')-A²-、-C(O)N(R'')-(CH₂)_q-N(R')-(CH₂)_q-N(R'')C(O)-(CH₂)_x-A²-、-(CH₂)_x-O-(CH₂ CH₂O)_y-(CH₂)_x-N(R'')C(O)-(CH₂)_x-A²- 或 -N(R'')C(O)-(CH₂)-C(O)N(R'')-(CH₂)_x-O(CH₂CH₂O)_y(CH₂)_x-A²-；其中R'為甲基；R''為氫；各x及y獨立地為1至10之整數；各q獨立地為2至10之整數；且各A²係獨立地選自一鍵、視情況經取代之C₁₋₁₂烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視情況經取代之C₃₋₇伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基。

【0231】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第一末端連接：-CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基-、-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{1a}-、-NR^{1a}SO₂-、-P(O)OH-、-((CH₂)_x-O)-、-((CH₂)_y-NR^{1a})-、視情況經取代之-C₁₋₁₂伸烷基、視情況經取代之C₂₋₁₀伸烯基、視情況經取代之C₂₋₁₀伸炔基、視情況經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視情況經取代之C₃₋₇伸環烷

基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基；其中各x及y獨立地為1至4，且各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0232】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第一末端連接： $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-CONR^{1a}-$ 及 $-NR^{1a}CO-$ ；其中各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 $-C_{1-12}$ 伸烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸炔基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基。

【0233】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第一末端連接： $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-CONR^{1a}-$ 及 $-NR^{1a}CO-$ ；其中各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0234】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第一末端連接： $-CO-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-CONR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}CO-$ 、 $-CONR^{1a}C_{1-4}$ 烷基-、 $-NR^{1a}CO-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}SO_2-$ 、 $-P(O)OH-$ 、 $-((CH_2)_x-O)-$ 、 $-((CH_2)_y-NR^{1a})-$ 、視情況經取代之 $-C_{1-12}$ 伸烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸炔基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基；其中各x立地為1至4，各y獨立地為1至4，且各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0235】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第一末端連接： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 及 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 。

【0236】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第二末端連接： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}\text{C}_{1-4}$ 烷基-、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_x\text{-O)}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_y\text{-NR}^{1a})-$ 、視情況經取代之 C_{1-12} 伸烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸炔基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基；其中各 x 獨立地為1至4，各 y 獨立地為1至4，且各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0237】 在一些實施例中，連接子藉由選自以下之基團與第二末端連接： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_x\text{-O)}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_y\text{-NR}^{1a})-$ 、 $-\text{O}-$ 、視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基，其中各 x 獨立地為1至4，各 y 獨立地為1至4，且各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0238】 在一些實施例中，連接子藉由選自視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基之基團與第二末端連接。

細胞穿透配體

【0239】 在某些實施例中，化合物包含細胞穿透配體部分。

【0240】 在某些實施例中，細胞穿透配體部分為多肽。

【0241】 在某些實施例中，細胞穿透配體部分為含有少於30個胺基酸殘基的多肽。

【0242】 在某些實施例中，多肽係選自SEQ ID NO. 1至SEQ ID NO. 37 (包括端點)中之任一者。

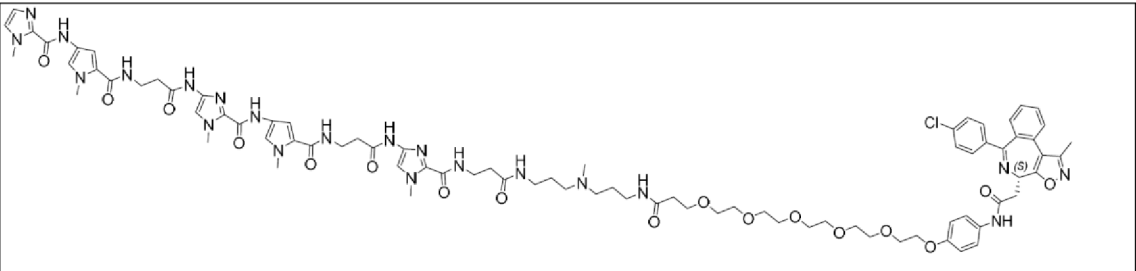
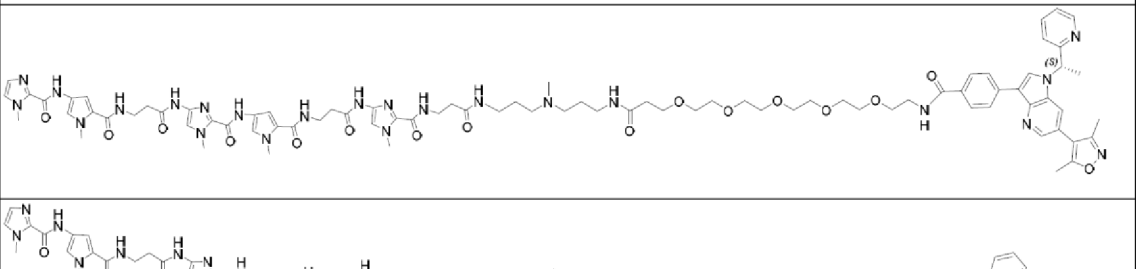
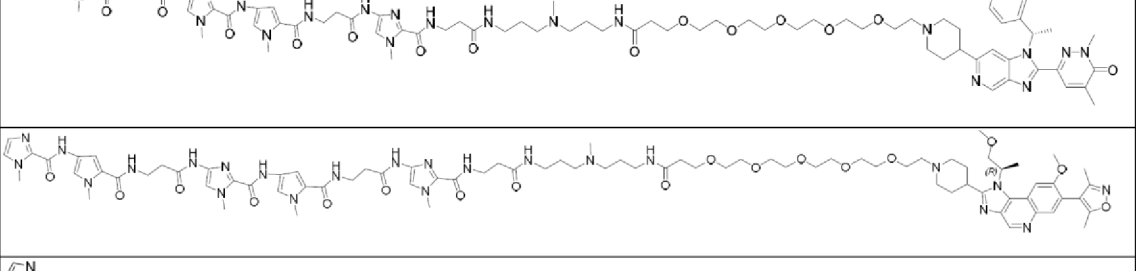
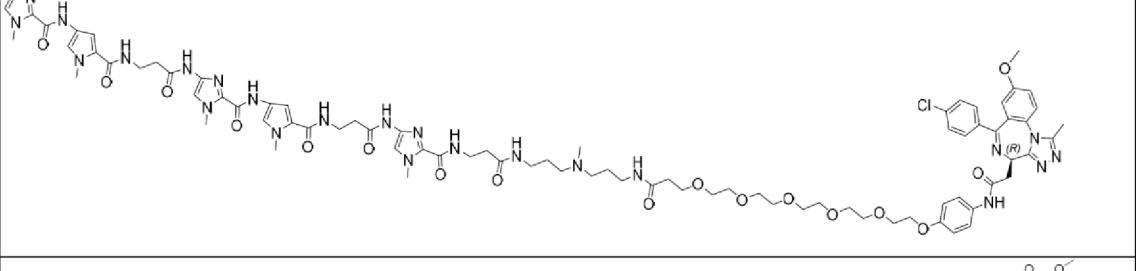
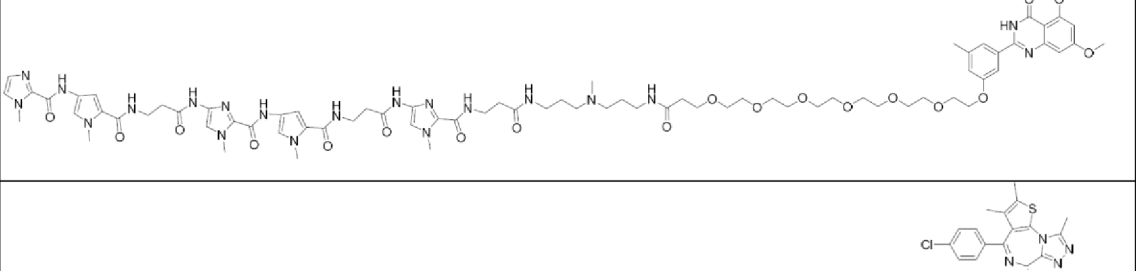
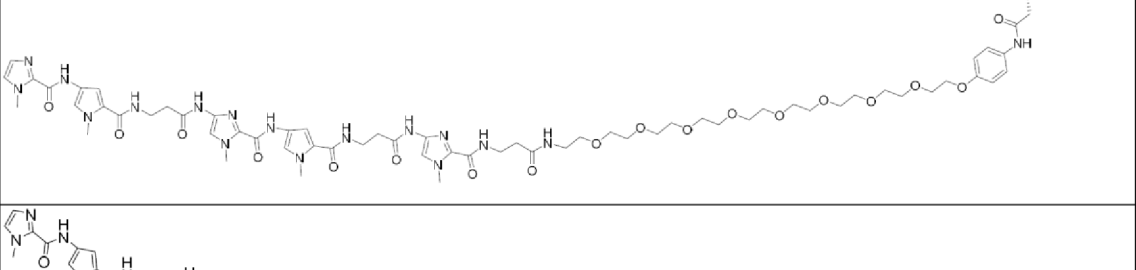
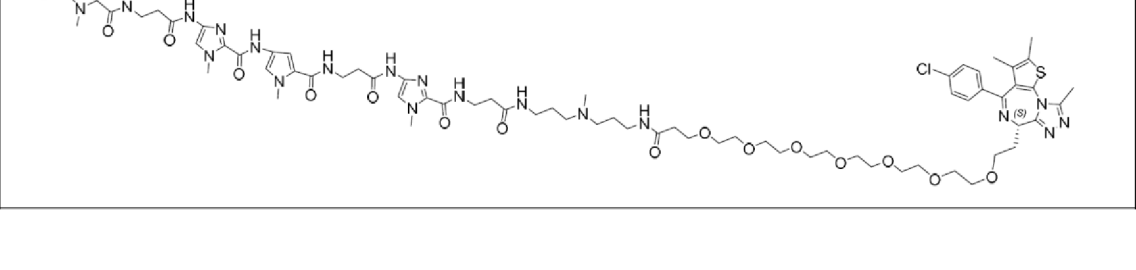
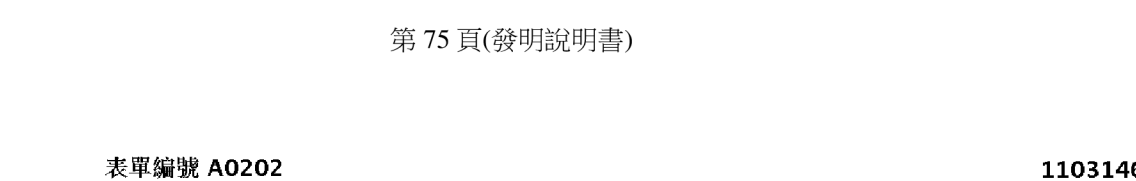
【0243】 亦提供其中任何上述實施例可與此等實施例中之任何一或多者組合的實施例，其限制條件為組合不相互排斥。

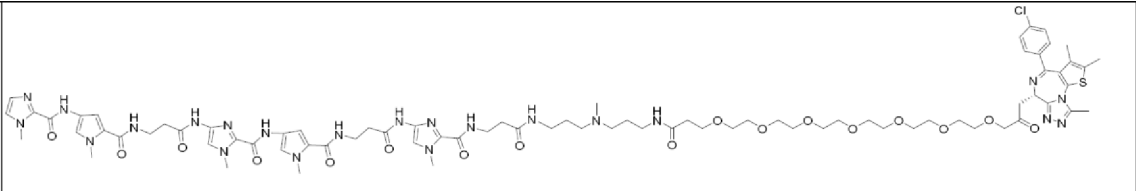
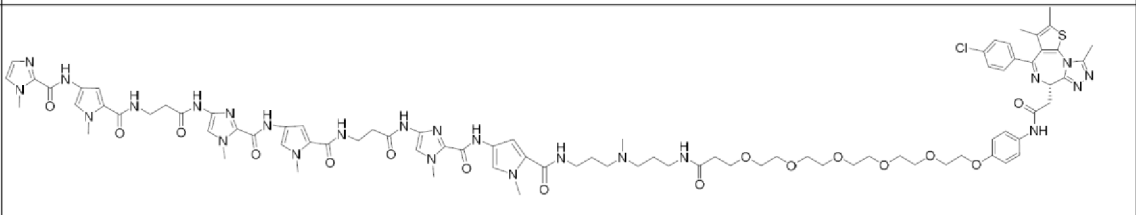
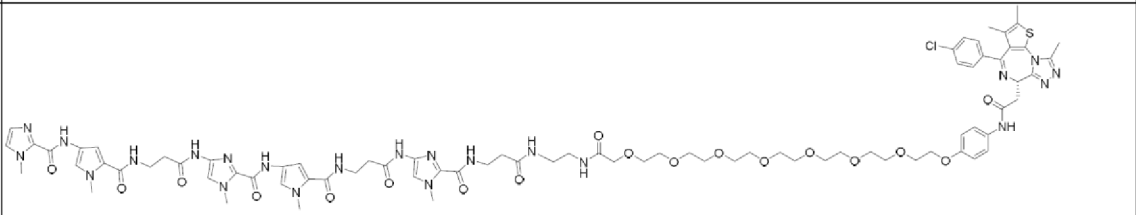
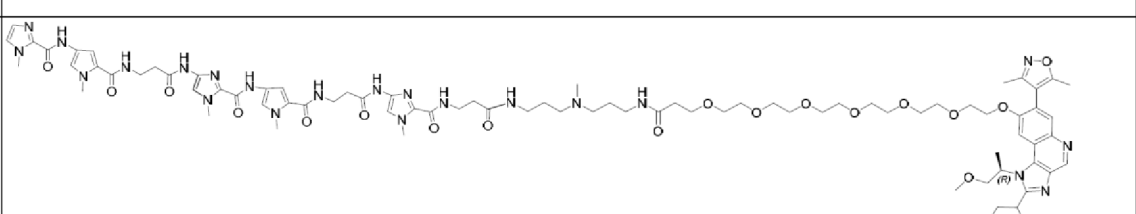
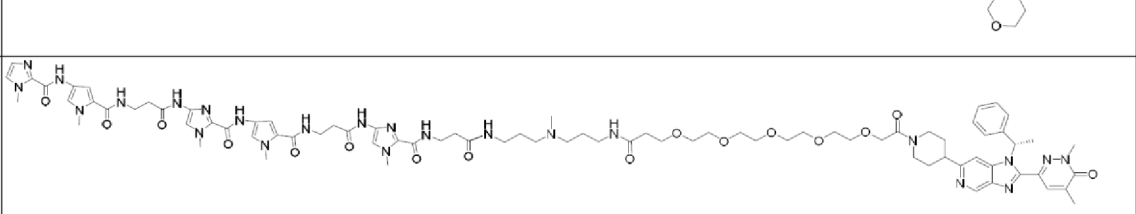
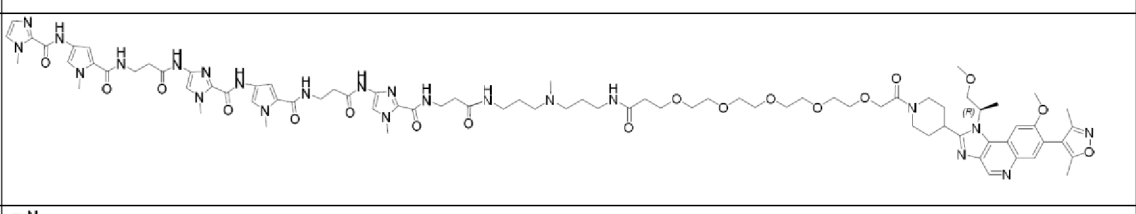
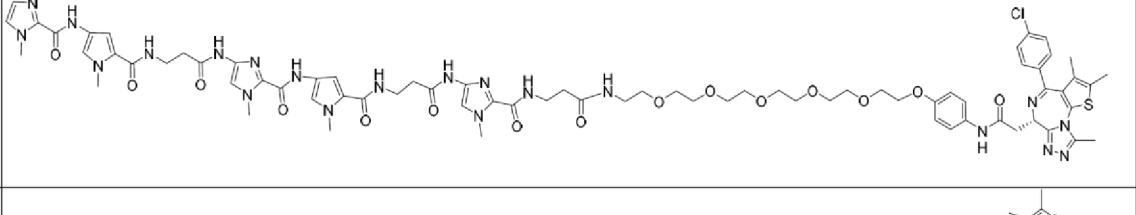
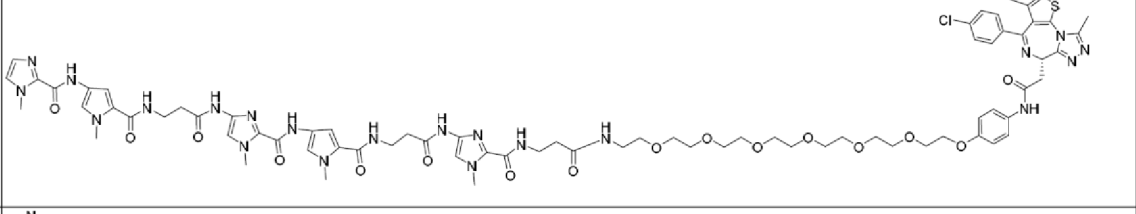
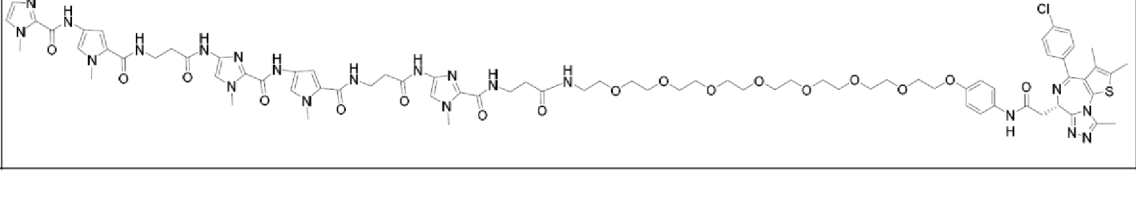
【0244】 如本文所用，當一個實施例被定義為不同於另一實施例之某物時，兩個實施例為「相互排斥的」。舉例而言，其中兩個基團組合而形成環烷基之實施例與其中一個基團為乙基而另一基團為氫之實施例相互排斥。類似地，其中一個基團為CH₂之實施例與其中相同基團為NH之實施例相互排斥。

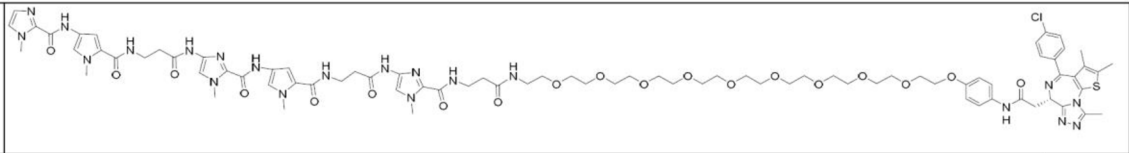
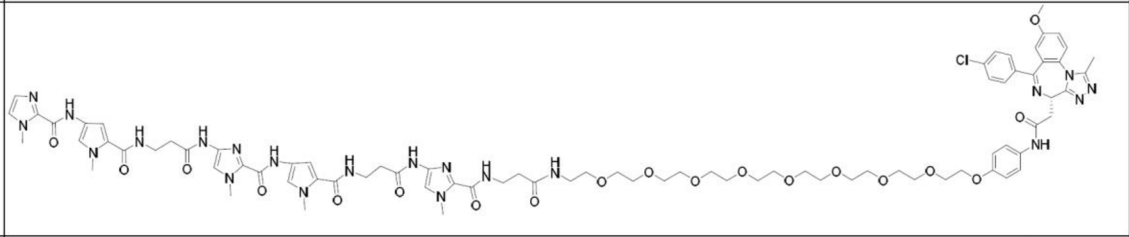
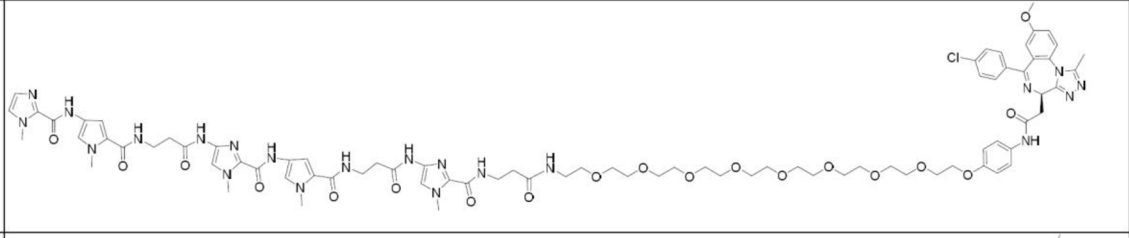
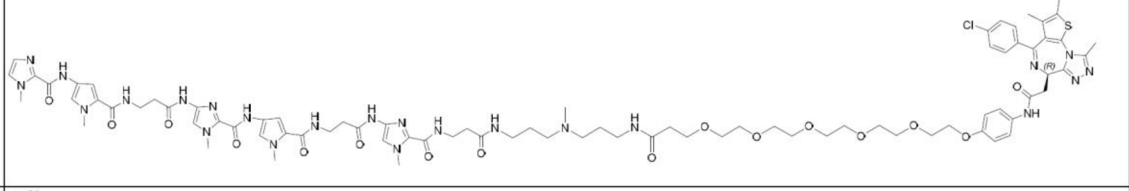
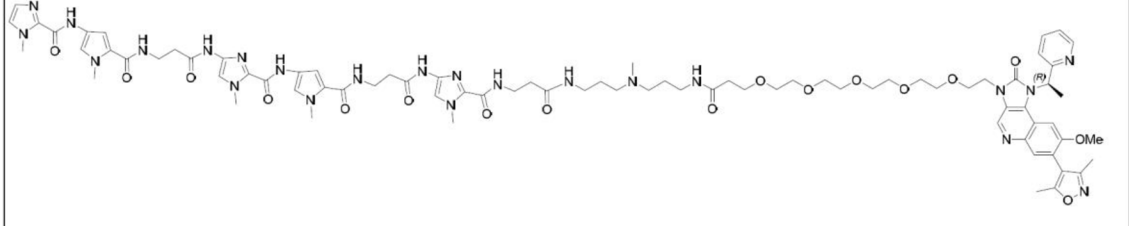
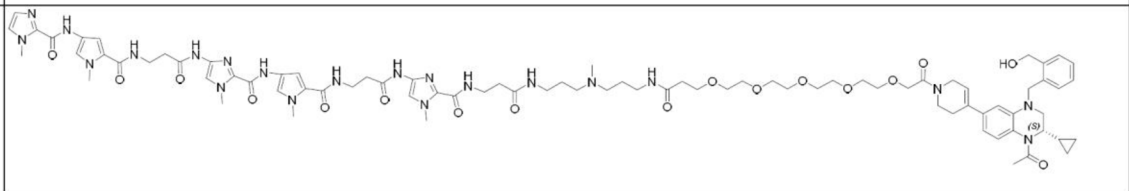
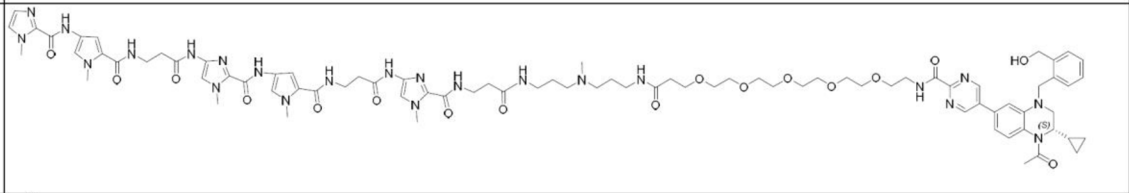
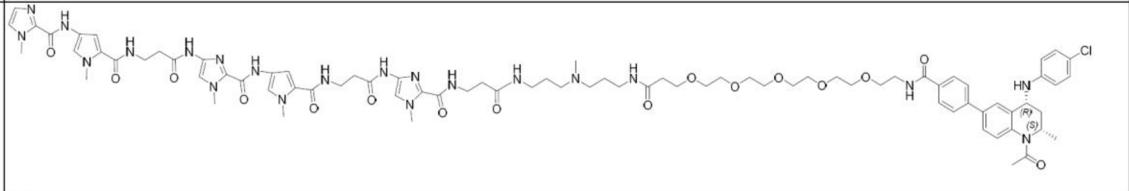
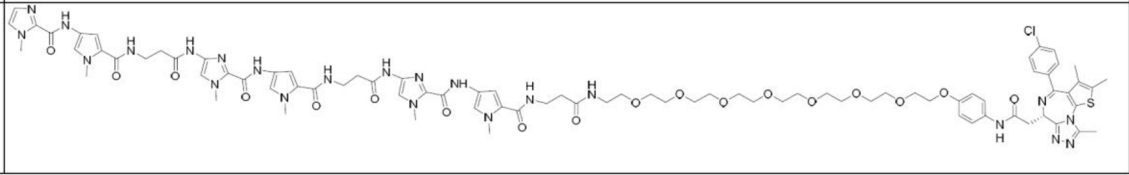
【0245】 在一些實施例中，本文所描述之轉錄調節化合物之非限制性實例呈現於表3中。

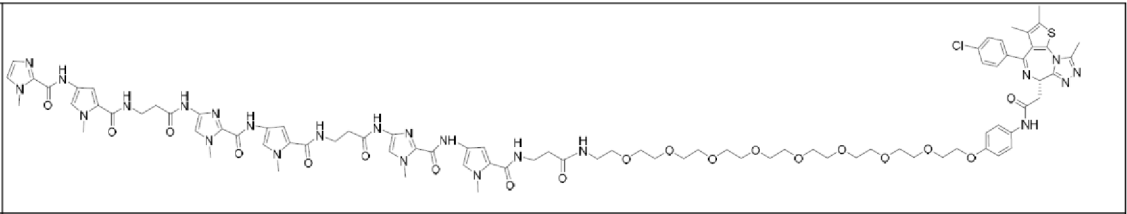
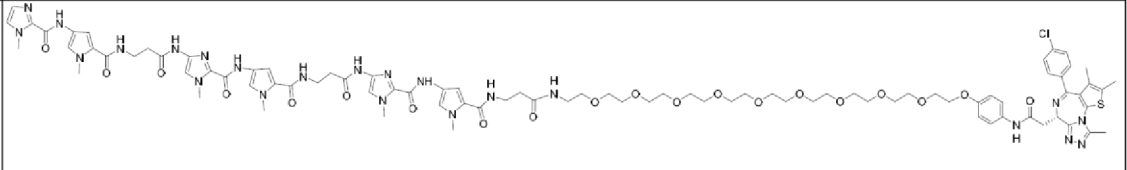
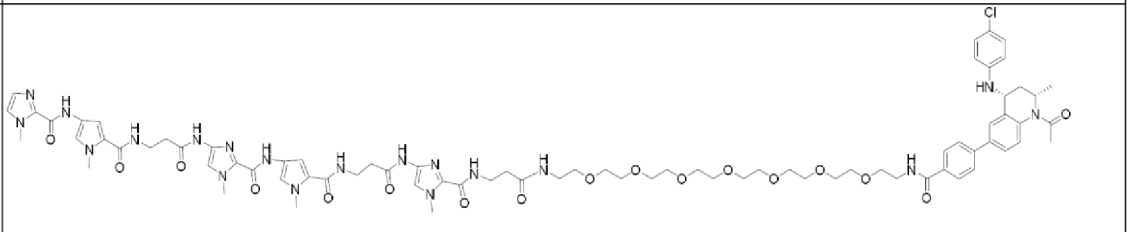
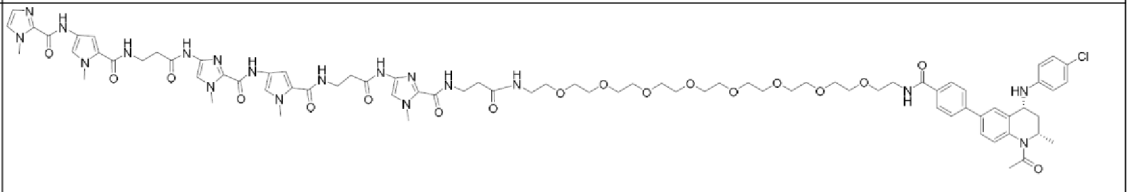
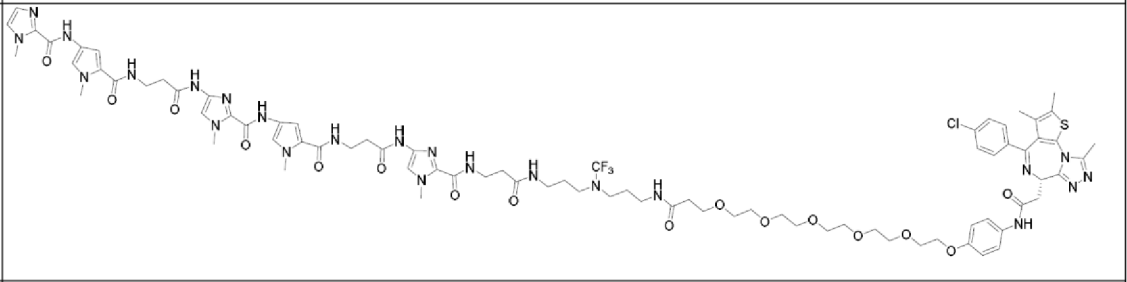
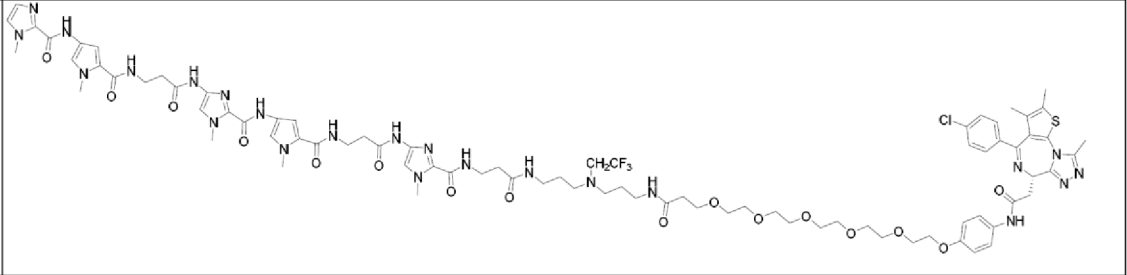
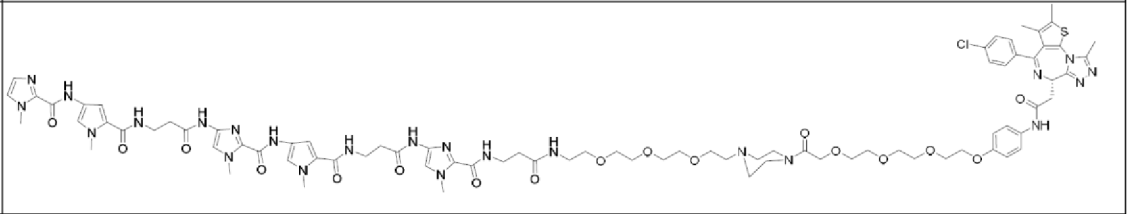
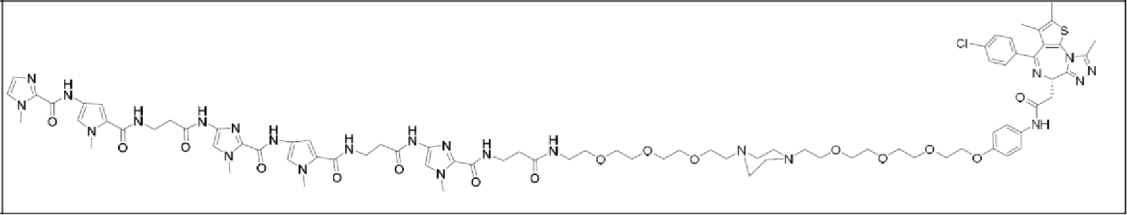
表3.本發明之化合物。

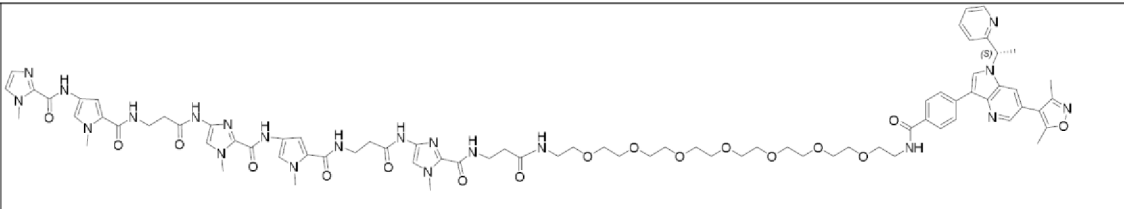
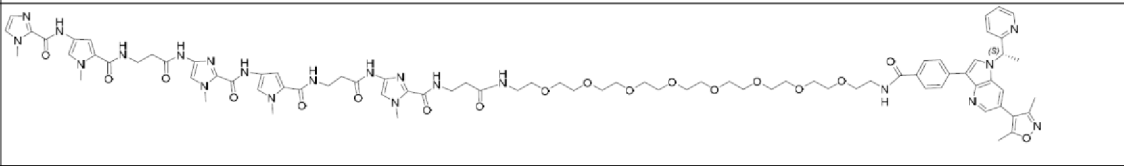
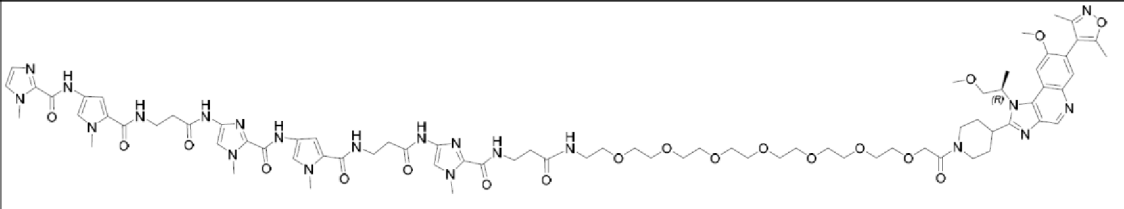
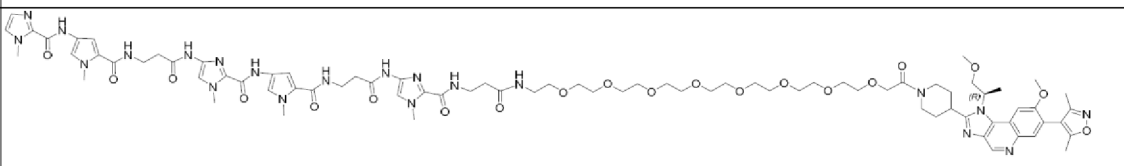
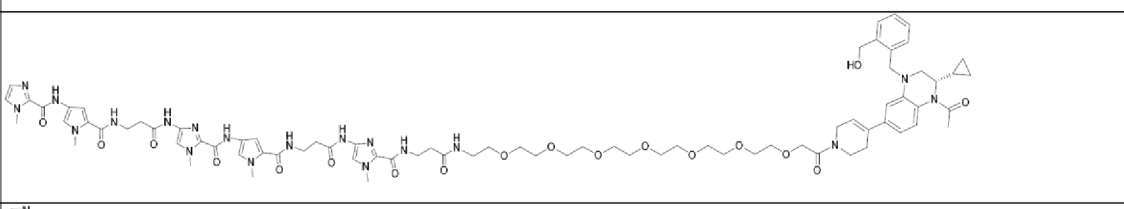
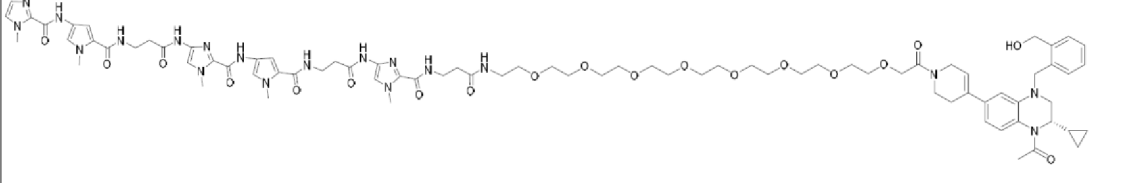
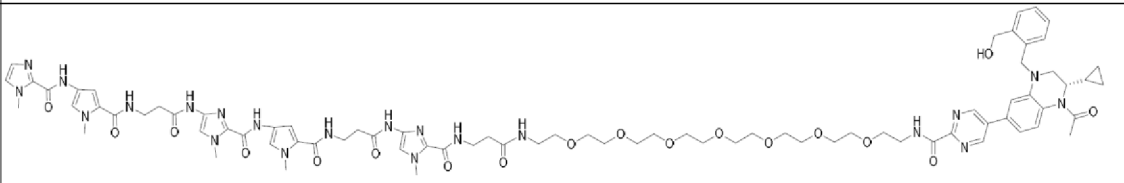
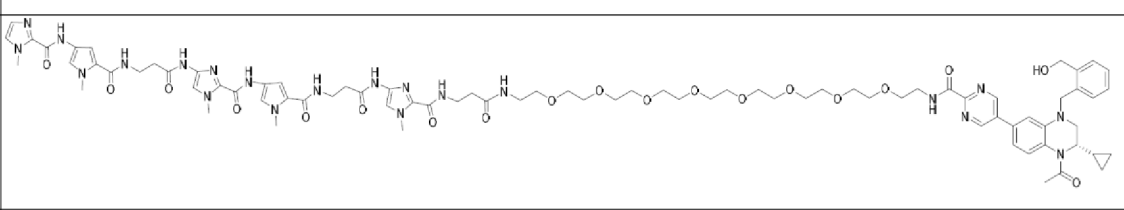
化合物	結構
1	
2	
3	
4	
5	
6	

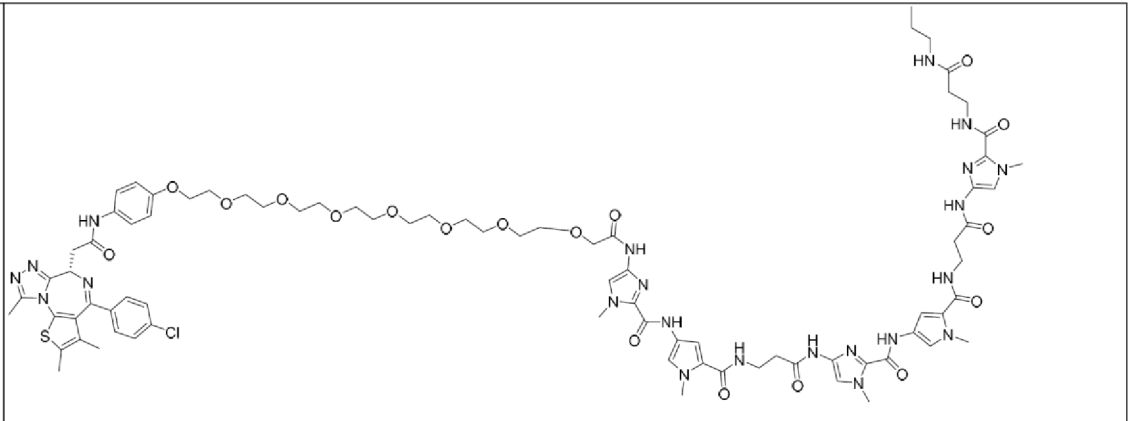
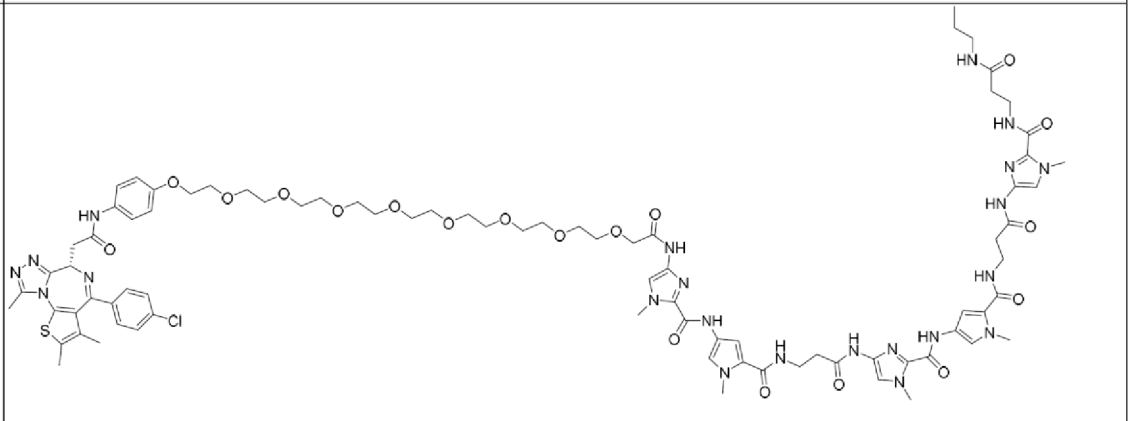
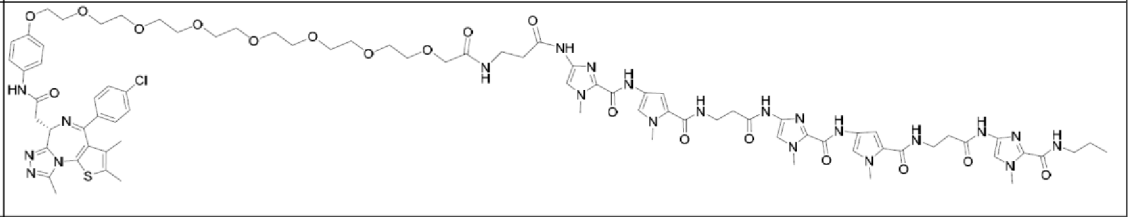
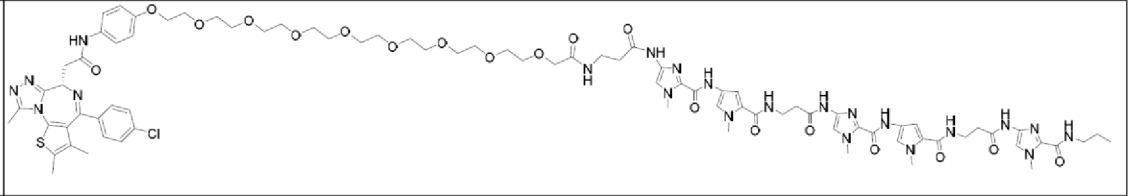
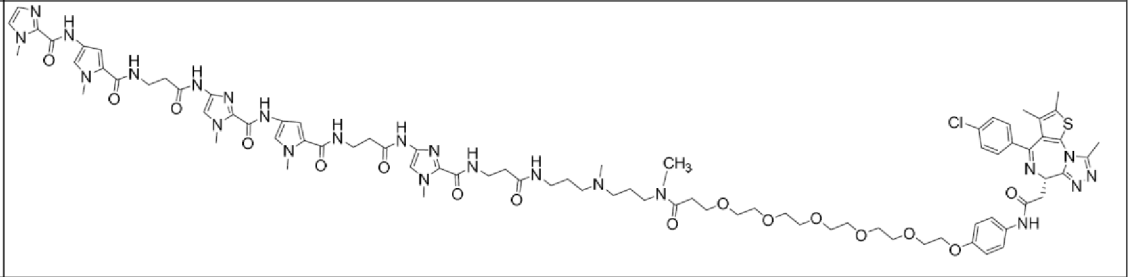
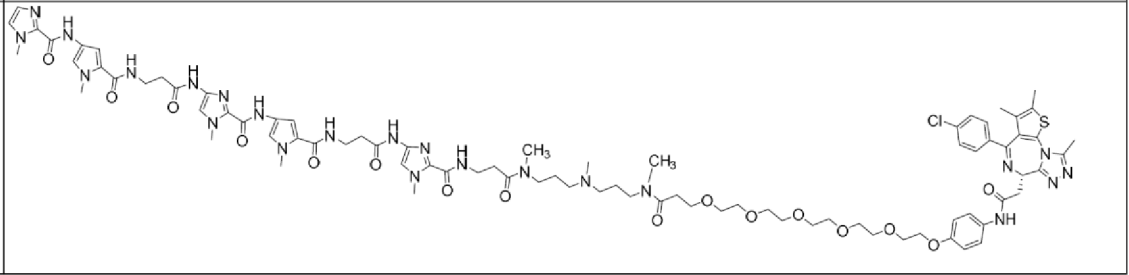
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

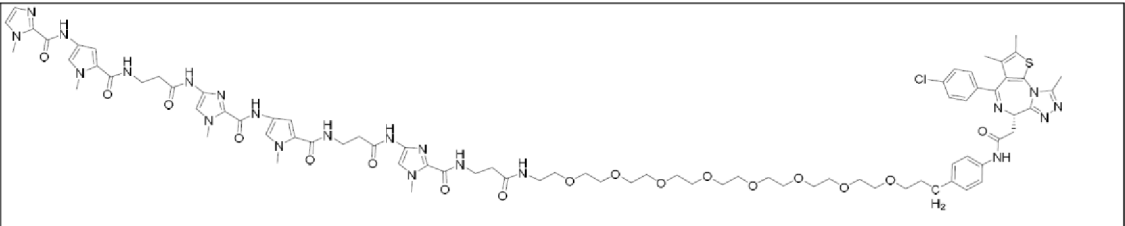
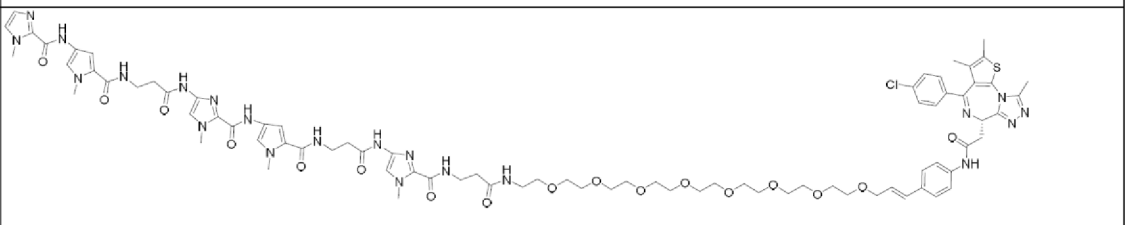
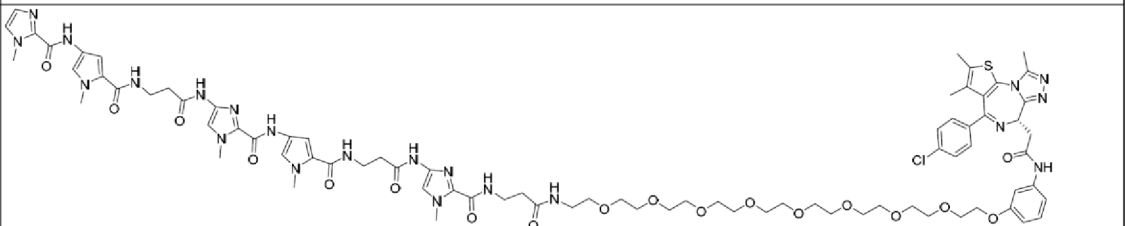
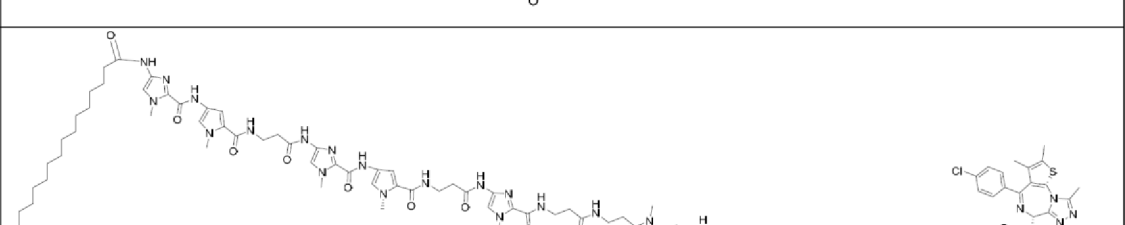
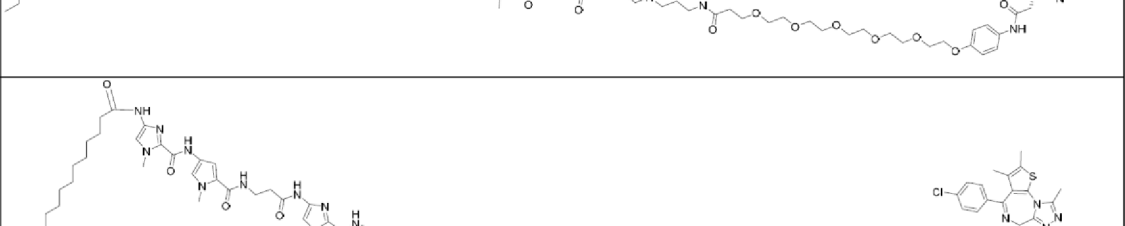
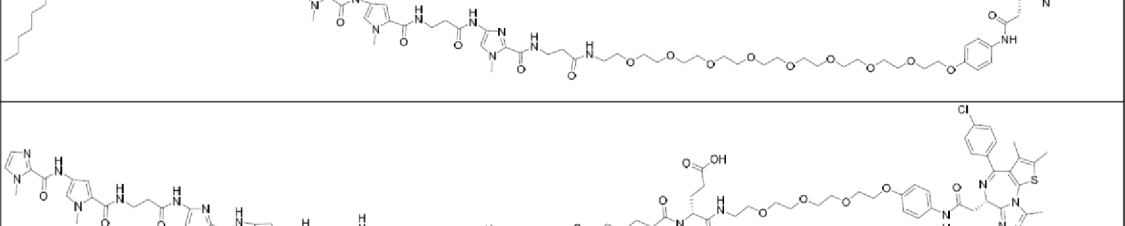
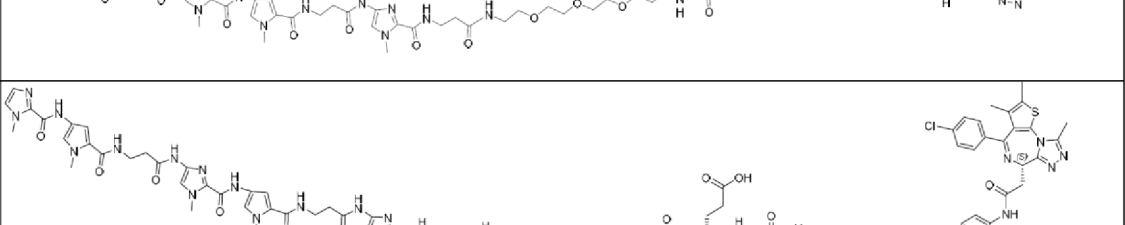
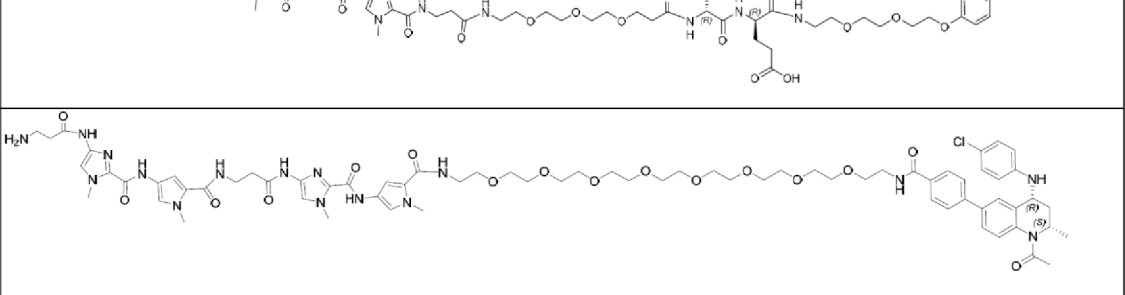
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

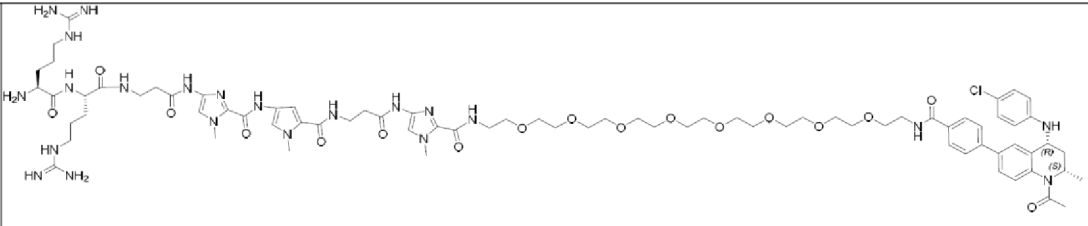
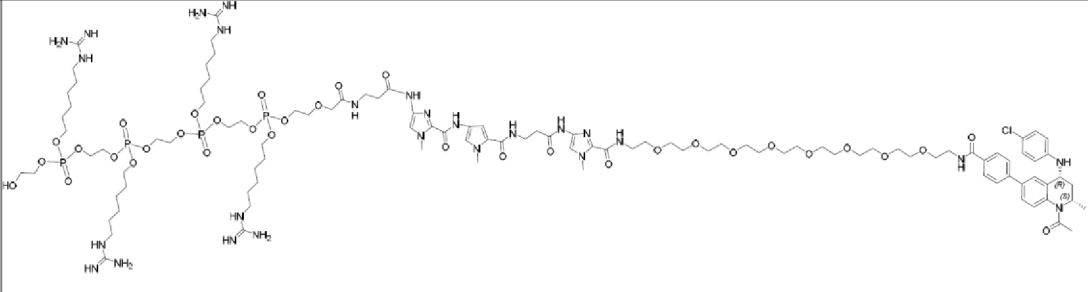
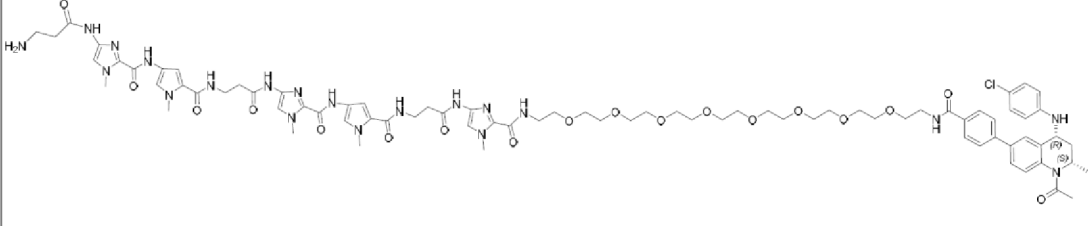
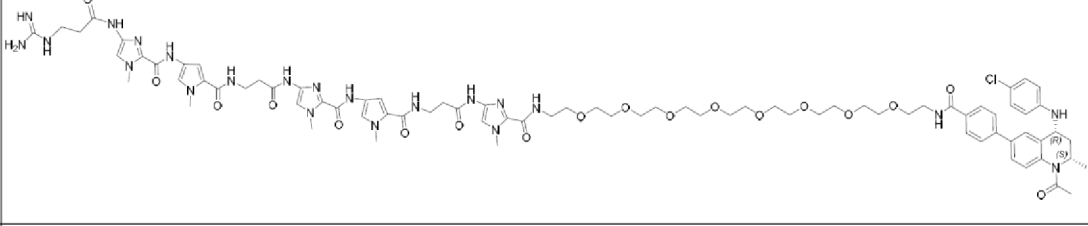
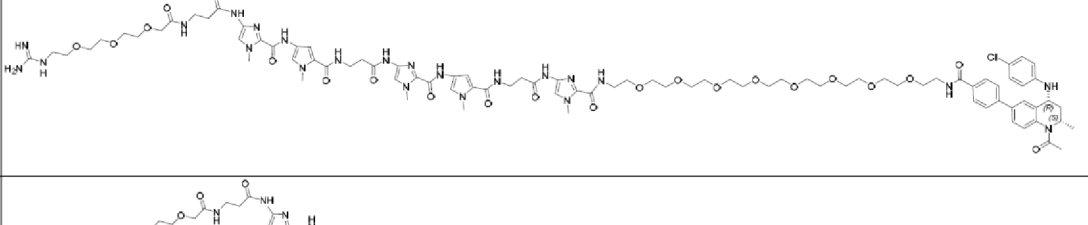
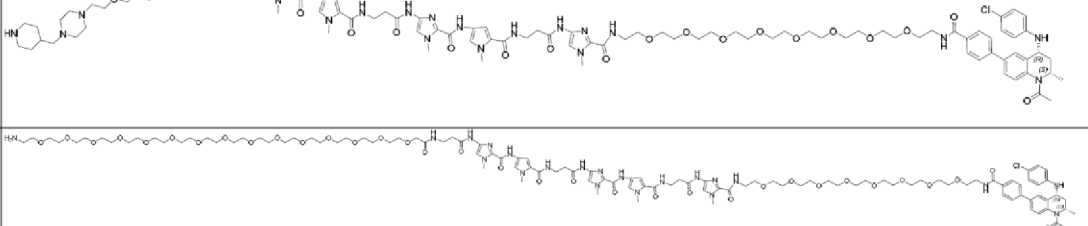
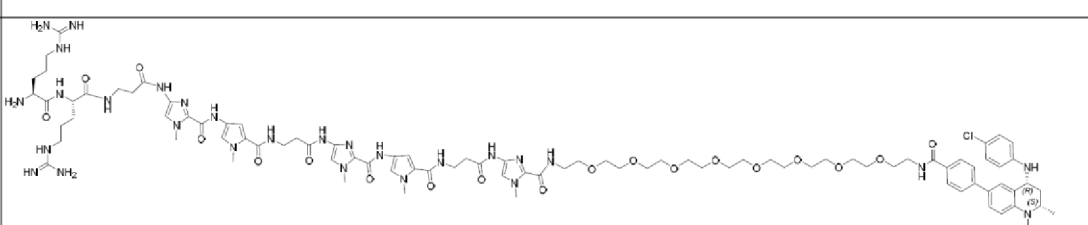
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

49	
50	
51	
52	
53	
54	

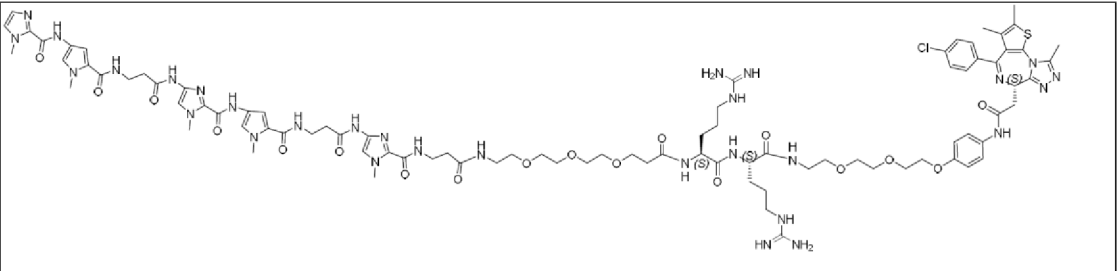
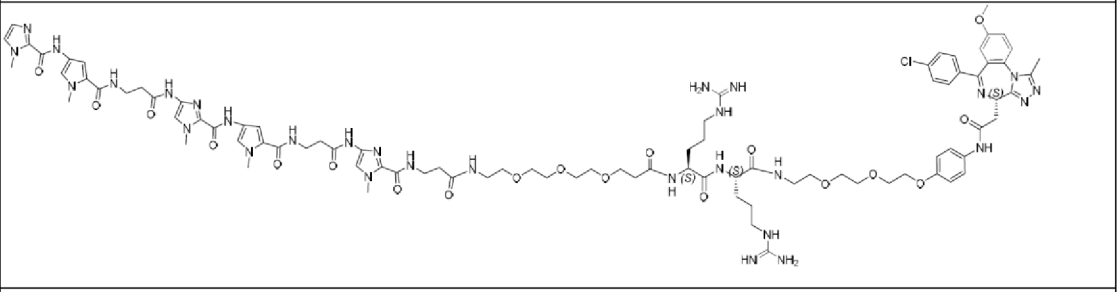
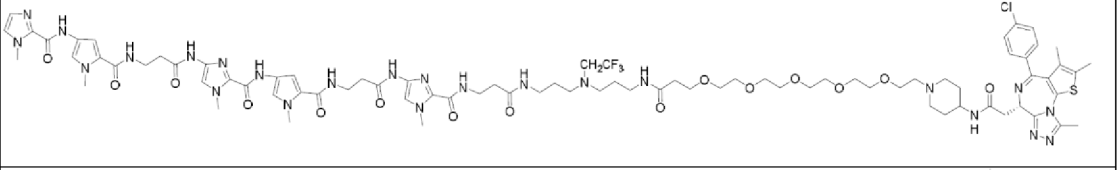
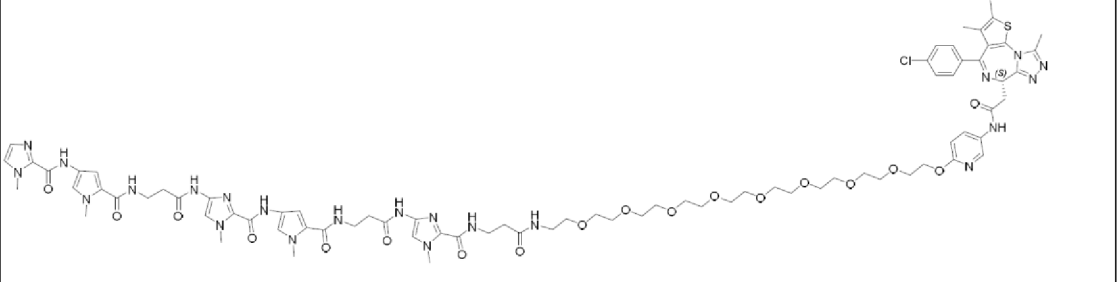
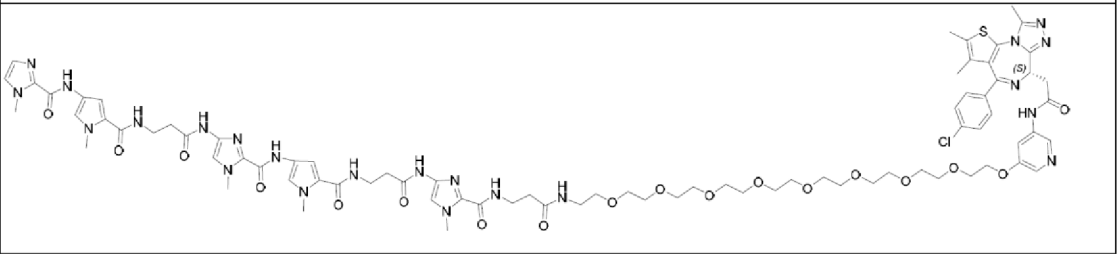
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	

71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

82	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

99	
100	
101	
102	
103	

使用方法

【0246】 本發明亦係關於一種調節*fxn*之轉錄的方法，其包含使*fxn*與如本文所描述之化合物接觸的步驟。可監控細胞表型、細胞增殖、*fxn*之轉錄、由*fxn*之轉錄引起的mRNA產生、*fxn*之轉譯、藉由*fxn*所編碼之蛋白質產生的生物化學輸出物之變化或*fxn*所編碼之蛋白質與天然結合搭配物之非共價結合。此類方法可為疾病之治療模式、生物分析、細胞分析、生物化學分析或其類似物。

【0247】 本文亦提供一種治療由 fxn 之轉錄介導之疾病的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如本文所揭示之化合物。

【0248】 在某些實施例中，疾病為弗里德希氏共濟失調。

【0249】 本文亦提供用作藥物之如本文所揭示之化合物。

【0250】 本文亦提供一種如本文所揭示之化合物，其用作供治療由 fxn 之轉錄介導之疾病的藥物。

【0251】 亦提供如本文所揭示之化合物作為藥物的用途。

【0252】 亦提供一種如本文所揭示之化合物的用途，其用作供治療由 fxn 之轉錄介導之疾病的藥物。

【0253】 亦提供一種如本文所揭示之化合物，其用於製造供治療由 fxn 之轉錄介導之疾病的藥物。

【0254】 亦提供一種如本文所揭示之化合物的用途，其用於治療由 fxn 之轉錄介導之疾病。

【0255】 本文亦提供一種調節 fxn 之轉錄的方法，其包含使 fxn 與如本文所揭示之化合物或其鹽接觸。

【0256】 本文亦提供一種在患者中實現作用的方法，其包含向患者投與治療有效量的如本文所揭示之化合物或其鹽，其中該作用係選自改善神經感覺、改善視覺、改善平衡、改善步態、降低葡萄糖敏感性及降低碳水化合物化合物敏感性。

【0257】 本發明之某些化合物可有效治療基因型具有GAA之5個或更多個重複的個體。本發明之某些化合物可有效治療基因型具有GAA之10個或更多個重複的個體。本發明之某些化合物可有效治療基因型具有GAA之20個或更多重複的個體。本發明之某些化合物可有效治療基因型

具有GAA之50個或更多個重複的個體。本發明之某些化合物可有效治療基因型具有GAA之100個或更多個重複的個體。本發明之某些化合物可有效治療基因型具有GAA之200個或更多個重複的個體。本發明之某些化合物可有效治療基因型具有GAA之500個或更多個重複的個體。

【0258】 亦提供一種調節個體中之 fxn 介導之功能的方法，其包含投與治療有效量之如本文所揭示之化合物。

【0259】 亦提供一種醫藥組合物，其包含如本文所揭示之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0260】 在某些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。

【0261】 在某些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射及/或輸注。

【0262】 在某些實施例中，口服醫藥組合物係選自錠劑及膠囊。

【0263】 在某些實施例中，提供離體治療方法。離體方法通常包括自個體移除之細胞、器官及/或組織。細胞、器官及/或組織可例如在適當條件下與藥劑一起培育。經接觸細胞、器官及/或組織通常被返回至供體、置於接受者中或儲存以供將來使用。因此，化合物一般處於醫藥學上可接受之載劑中。

【0264】 在某些實施例中，投與醫藥組合物可在治療6小時內調節 fxn 之表現。在某些實施例中，投與醫藥組合物可在治療24小時內調節 fxn 之表現。在某些實施例中，投與醫藥組合物可在治療72小時內調節 fxn 之表現。

【0265】 在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現增加2倍。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現增加5倍。在某些實

施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現增加10倍。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現增加20倍。

【0266】 在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現減少20%。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現減少50%。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現減少80%。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現減少90%。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現減少95%。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現減少99%。

【0267】 在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現處於針對健康個體所觀測到之表現量的25%內。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現處於針對健康個體所觀測到之表現量的50%內。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現處於針對健康個體所觀測到之表現量的75%內。在某些實施例中，投與醫藥組合物引起 fxn 之表現處於針對健康個體所觀測到之表現量的90%內。

醫藥組合物及投與

【0268】 亦提供一種調節個體中之 fxn 介導之功能的方法，其包含投與治療有效量之如本文所揭示之化合物。

【0269】 亦提供一種醫藥組合物，其包含如本文所揭示之化合物以及醫藥學上可接受之載劑。

【0270】 在某些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。

【0271】 在某些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射或輸注。

【0272】 在某些實施例中，口服醫藥組合物係選自錠劑及膠囊。

【0273】 在某些實施例中，提供離體治療方法。離體方法通常包括自個體移除之細胞、器官或組織。細胞、器官或組織可例如在適當條件下與藥劑一起培育。經接觸細胞、器官或組織通常被返回至供體、置於接受者中或儲存以供將來使用。因此，化合物一般處於醫藥學上可接受之載劑中。

【0274】 在某些實施例中，化合物在小於約5 μ M之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約1 μ M之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約400 nM之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約200 nM之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約100 nM之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約50 nM之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約20 nM之濃度下有效。在某些實施例中，化合物在小於約10 nM之濃度下有效。

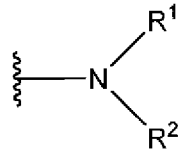
縮寫及定義

【0275】 如本文所用，以下術語具有所指示之含義。

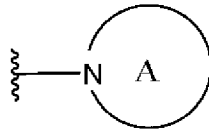
【0276】 應理解某些基團命名慣例可視上下文而定包括單基團或二基團。舉例而言，當取代基需要與分子其餘部分之兩個連接點時，應理解取代基為二基團。舉例而言，鑑別為烷基的需要兩個連接點之取代基包括諸如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-及其類似基團之二基團。其他基團命名慣例明確指示基團為二基團，諸如「伸烷基」、「伸烯基」、「伸芳基」、「伸雜芳基」。

【0277】 當兩個R基團據稱「與其所連接之原子一起」形成環(例如碳環基、雜環基、芳基或雜芳基環)時，意謂原子及兩個R基團之整體單元為所述環。環不另外受限於各R基團在個別地採用時的定義。舉例而言，

當存在以下子結構：

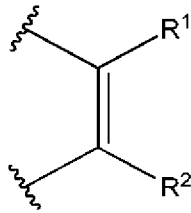


且 R^1 及 R^2 定義為選自由氫及烷基組成之群，或 R^1 及 R^2 與其所連接之氮一起形成雜環基時，意謂 R^1 及 R^2 可選自氫或烷基，或者子結構具有結構：

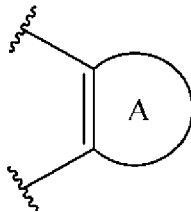


其中環A為含有所描繪之氮的雜芳基環。

【0278】 類似地，當兩個「相鄰」R基團據稱「與其所連接之原子一起」形成環時，意謂原子、插入鍵及兩個R基團之整體單元為所述環。舉例而言，當存在以下子結構：

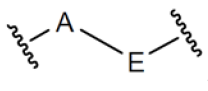


且 R^1 及 R^2 定義為選自由氫及烷基組成之群，或 R^1 及 R^2 與其所連接之原子一起形成芳基或碳環基時，意謂 R^1 及 R^2 可選自氫或烷基，或者子結構具有結構：



其中環A為含有所描繪之雙鍵的芳基環或碳環基。

【0279】 除非另有指示，否則每當取代基經描繪為二基團(亦即與分子之其餘部分具有兩個連接點)時，應理解，取代基可以任何定向構形連

接。因此，舉例而言，描繪為-AE-或之取代基包括經定向使得A在分子之最左連接點處連接之取代基以及A在分子之最右連接點處連接的情況。

【0280】 當揭示值之範圍，且使用「 n_1 ...至 n_2 」或「在 n_1 ...與 n_2 之間」之表示法，其中 n_1 及 n_2 為數字時，則除非另有規定，否則此表示法意欲包括數字本身及在其之間的範圍。此範圍可在端值間為整數或連續的，且包含端值在內。舉例而言，「2至6個碳」之範圍意欲包括兩個、三個、四個、五個及六個碳，此係因為碳係以整數單位出現。舉例而言，將「1至3 μM (微莫耳)」之範圍(其意欲包括1 μM 、3 μM 及之間的所有數值)與任何數目的有效數字進行比較(例如1.255 μM 、2.1 μM 、2.9999 μM 等)。

【0281】 如本文所用，術語「約」意欲限定其修飾之數值，將此類值表示為在誤差邊際內之變數。當不敘述特定誤差邊際(諸如在資料表或圖表中給出之平均值的標準差)時，術語「約」應理解為意謂(考慮到有效數字)涵蓋所述值及同樣涵蓋藉由入或捨彼值而包括之範圍。

【0282】 術語「聚醯胺」係指藉由醯胺(亦即CONH)鍵聯而化學鍵結之可鍵聯單元之聚合物；視情況，聚醯胺包括與其結合之化學探針。聚醯胺可藉由使用此項技術中已知之方法逐步地縮合甲酸(COOH)與胺(RR'NH)而合成。或者，聚醯胺可體外使用酶反應或藉由採用微生物醱酵而形成。

【0283】 術語「可鍵聯單元」係指視情況含有氮取代基之甲基咪唑、甲基吡咯及直鏈及分支鏈脂族官能基(例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基及類似基團)以及其化學衍生物。可鍵聯單元之脂族官能基可例如在合成聚醯胺期間藉由此項技術中熟知之方法縮合B-丙胺酸或二甲胺

基丙胺來提供。

【0284】術語「連接子」係指具有至少10個連續原子之鏈。在某些實施例中，連接子含有不超過20個非氫原子。在某些實施例中，連接子含有不超過40個非氫原子。在某些實施例中，連接子含有不超過60個非氫原子。在某些實施例中，連接子含有選自C、H、N、O及S之原子。在某些實施例中，每一非氫原子化學鍵結至連接子中之2個相鄰原子，或連接子中之一個相鄰原子及連接子之末端。在某些實施例中，連接子與其所連接之兩個其他基團中之至少一者形成醯胺鍵。在某些實施例中，連接子與其所連接之兩個其他基團中之至少一者形成酯鍵或醚鍵。在某些實施例中，連接子與其所連接之兩個其他基團中之至少一者形成硫酯鍵或硫醚鍵。在某些實施例中，連接子與其所連接之兩個其他基團中之至少一者形成直接碳-碳鍵。在某些實施例中，連接子與其所連接之兩個其他基團中之至少一者形成胺鍵或醯胺鍵。在某些實施例中，連接子包含-(CH₂OCH₂)-單元。在某些實施例中，連接子包含-(CH(CH₃)OCH₂)-單元。在某些實施例中，連接子包含-(CH₂NR_NCH₂)單元，R_N=C₁₋₄烷基。在某些實施例中，連接子包含仲芳基、仲環烷基或仲雜環烷基部分。

【0285】術語「間隔基」係指具有至少5個連續原子之鏈。在某些實施例中，間隔基含有不超過10個非氫原子。在某些實施例中，間隔基含有選自C、H、N、O及S之原子。在某些實施例中，間隔基與其所連接之兩個其他基團形成醯胺鍵。在某些實施例中，間隔基包含-(CH₂OCH₂)-單元。在某些實施例中，間隔基包含-(CH₂NR_NCH₂)單元，R_N=C₁₋₄烷基。在某些實施例中，在生理pH下，間隔基含有至少一個正電荷。

【0286】術語「轉折組件(turn component)」係指具有約4至10個連

續原子之鏈。在某些實施例中，轉折組件含有選自C、H、N、O及S之原子。在某些實施例中，轉折組件與其所連接之兩個其他基團形成醯胺鍵。在某些實施例中，在生理pH下，轉折組件含有至少一個正電荷。

【0287】術語「核酸」及「核苷酸」係指此項技術中熟知之核糖核苷酸及去氧核糖核苷酸以及其類似物。

【0288】術語「寡核苷酸序列」係指具有已確定序列及長度(例如2、3、4、5、6或甚至更多個核苷酸)的複數個核酸。術語「寡核苷酸重複序列」係指寡核苷酸序列之持續擴展。

【0289】此項技術中熟知之術語「轉錄」係指藉由DNA指導性RNA聚合酶合成RNA(亦即核糖核酸)。術語「調節轉錄」係指轉錄量之變化，其可藉由此項技術中熟知之方法(例如轉錄產物mRNA之分析)量測。在某些實施例中，調節為增加轉錄。在其他實施例中，調節為減少轉錄。

【0290】如本文單獨或以組合形式使用，術語「醯基」係指羰基，其連接至烯基、烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環或其中連接至羰基之原子為碳的任何其他部分。「乙醯基」係指-C(O)CH₃基團。「烷基羰基」或「烷醯基」係指經由羰基連接至母分子部分之烷基。此類基團之實例包括甲基羰基及乙基羰基。醯基之實例包括甲醯基、烷醯基及芳醯基。

【0291】如本文單獨或以組合形式使用，術語「烯基」係指具有一或多個雙鍵且含有2至20個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。在某些實施例中，該烯基將包含2至6個碳原子。術語「伸烯基」係指在兩個或更多個位置連接之碳碳雙鍵系統，諸如伸乙烯基[(-CH=CH-),(-C::C-)]。適合之烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基及其類似基團。除非另有規定，否則術語「烯基」可包括「伸烯基」。

【0292】如本文單獨或以組合形式使用，術語「烷基氧基」係指烷基醚基團，其中術語烷基如下文所定義。適合的烷基醚基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基及其類似基團。

【0293】如本文單獨或以組合形式使用，術語「烷基」係指含有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。在某些實施例中，該烷基將包含1至10個碳原子。在其他實施例中，該烷基將包含1至8個碳原子。烷基可視情況如本文中所述定義經取代。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基、辛基、壬基及其類似基團。如本文單獨或以組合形式使用，術語「伸烷基」係指衍生自在兩個或更多個位置處連接之直鏈或分支鏈飽和烴的飽和脂族基團，諸如亞甲基(-CH₂-)。除非另有規定，否則術語「烷基」可包括「伸烷基」。

【0294】如本文單獨或以組合形式使用，術語「烷基胺基」係指經由胺基連接至母分子部分之烷基。適合的烷基胺基可為單烷基化或二烷基化的，其形成諸如N-甲胺基、N-乙胺基、N,N-二甲胺基、N,N-乙基甲胺基及其類似基團之基團。

【0295】如本文單獨或組合使用，術語「亞烷基」係指其中碳碳雙鍵之一個碳原子屬於烯基所連接之部分的烯基。

【0296】如本文單獨或以組合形式使用，術語「烷基硫基」係指烷基硫醚(R-S-)基團，其中術語烷基如上文所定義且其中硫可經單一或雙重氧化。適合的烷基硫醚基團之實例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、二級丁硫基、三級丁硫基、甲磺醯基、乙磺醯

基及其類似基團。

【0297】如本文單獨或組合使用，術語「炔基」係指具有一或多個參鍵且含有2至20個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。在某些實施例中，該炔基包含2至6個碳原子。在其他實施例中，該炔基包含2至4個碳原子。術語「伸炔基」係指連接在諸如伸乙炔基之兩個位置處的碳-碳參鍵($\text{-C}::\text{C-}$ ， $\text{-C}\equiv\text{C-}$)。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、羥丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基及其類似基團。除非另有規定，否則術語「炔基」可包括「伸炔基」。

【0298】如本文單獨或以組合形式使用，術語「醯胺基」及「胺甲醯基」係指如下文所描述經由羰基連接至母分子部分之胺基，或反過來。如本文單獨或以組合形式使用，術語「C-醯胺基」係指 -C(O)N(RR') 基團，其具有如本文所定義或如由特別列舉之「R」基團所指示來定義之R及R'。如本文單獨或以組合形式使用，術語「N-醯胺基」係指 RC(O)N(R')- 基團，其具有如本文所定義或如由特別列舉之「R」基團所指示來定義之R及R'。如本文單獨或以組合形式使用，術語「醯胺基」涵蓋經由胺基連接至母部分之醯基。「醯胺基」之實例為乙醯胺基($\text{CH}_3\text{C(O)NH-}$)。

【0299】如本文單獨或以組合形式使用，術語「醯胺」係指 -C(O)NRR' ，其中R及R'獨立地選自氫、烷基、醯基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中任一者本身可視情況經取代。另外，R及R'可組合以形成雜環烷基，其中任一者可視情況經取代。醯胺可藉由羧酸與胺之直接縮合或藉由使用酸氯化物形成。另外，偶合試劑為此項技術中已知的，包括基於碳化二亞胺之化合物，諸如DCC及EDCI。

【0300】如本文單獨或以組合形式使用，術語「胺基」係指-NRR'，其中R及R'獨立地選自氫、烷基、鹵基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中任一者本身可視情況經取代。另外，R及R'可組合以形成雜環烷基，其中任一者可視情況經取代。

【0301】如本文單獨或以組合形式使用，術語「芳基」意謂含有一個、兩個或三個環之碳環芳族系統，其中此類多環系統稠合在一起。術語「芳基」涵蓋諸如苯基、萘基、蒽基及菲基之芳族基團。術語「伸芳基」涵蓋諸如伸苯基、伸萘基、伸蒽基及伸菲基之芳族基團。

【0302】如本文單獨或以組合形式使用，術語「芳基烯基」或「芳烯基」係指經由烯基連接至母分子部分之芳基。

【0303】如本文單獨或以組合形式使用，術語「芳基烷氧基」或「芳烷氧基」係指經由烷氧基連接至母分子部分之芳基。

【0304】如本文單獨或以組合形式使用，術語「芳基烷基」或「芳烷基」係指經由烷基連接至母分子部分之芳基。

【0305】如本文單獨或以組合形式使用，術語「芳基炔基」或「芳炔基」係指經由炔基連接至母分子部分之芳基。

【0306】如本文單獨或以組合形式使用，術語「芳基烷醯基」或「芳烷醯基」或「芳醯基」係指衍生自經芳基取代之烷羧酸之醯基，諸如苯甲醯基、萘甲醯基、苯基乙醯基、3-苯基丙醯基(氫桂皮醯基)、4-苯基丁醯基、(2-萘基)乙醯基、4-氯氫桂皮醯基及其類似醯基。

【0307】如本文單獨或以組合形式使用，術語芳氧基係指經由氧基連接至母分子部分之芳基。

【0308】如本文單獨或以組合形式使用，術語「苯并(benzo及

benz)」係指衍生自苯之二價基團 C_6H_4- 。實例包括苯并噻吩及苯并咪唑。

【0309】如本文單獨或以組合形式使用，術語「胺基甲酸酯」係指胺基甲酸($-NHCOO-$)之酯，其可連接至來自氮或酸端之母分子部分，且其可視情況如本文所定義經取代。

【0310】如本文單獨或以組合形式使用，術語「O-胺甲醯基」係指 $-OC(O)NRR'$ 基團，其中R及R'如本文所定義。

【0311】如本文單獨或以組合形式使用，術語「N-胺甲醯基」係指 $ROC(O)NR'$ -基團，其中R及R'如本文所定義。

【0312】如本文所用，術語「羰基」在單獨使用時包括甲醯基 $[-C(O)H]$ 且呈組合形式時為 $-C(O)-$ 基團。

【0313】如本文所用，術語「羧基(carboxyl或carboxy)」係指 $-C(O)OH$ 或對應「羧酸鹽」陰離子，諸如在羧酸鹽中。「O-羧基」係指 $RC(O)O-$ 基團，其中R如本文所定義。「C-羧基」係指 $-C(O)OR$ 基團，其中R如本文所定義。

【0314】如本文單獨或以組合形式使用，術語「氰基」係指 $-CN$ 。

【0315】如本文單獨或以組合形式使用，術語「環烷基」或替代地「碳環」係指飽和或部分飽和單環、雙環或三環烷基，其中各環狀部分含有3至12個碳原子環成員且其可視情況為如本文所定義視情況經取代之苯并稠環系統。在某些實施例中，該環烷基將包含5至7個碳原子。此類環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、四氫萘基、茛滿基、八氫萘基、2,3-二氫-1H-茛基、金剛烷基及其類似基團。如本文所用，「雙環」及「三環」意欲包括兩種稠環系統，諸如十氫萘、八氫萘以及多環(多中心)飽和或部分不飽和類型。後一類異構體一般藉由雙環

[1,1,1]戊烷、樟腦、金剛烷及雙環[3,2,1]辛烷例示。

【0316】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「酯」係指橋接在碳原子處連接之兩個部分的羧基。

【0317】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「醚」係指橋接在碳原子處連接之兩個部分的氧基。

【0318】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

【0319】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「鹵烷氧基」係指經由氧原子連接至母分子部分之鹵烷基。

【0320】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「鹵烷基」係指具有如上文所定義之含義的烷基，其中一或多個氫經鹵素置換。尤其涵蓋單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基。單鹵烷基例如可在基團內含有碘、溴、氯或氟原子。二鹵烷基及多鹵烷基可具有兩個或更多個相同鹵原子或不同鹵基之組合。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。「鹵伸烷基」係指在兩個或更多個位置處連接之鹵烷基。實例包括氟亞甲基(-CFH-)、二氟亞甲基(-CF₂-)、氯亞甲基(-CHCl-)及其類似基團。

【0321】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「雜烷基」係指完全飽和或含有1至3度不飽和度之穩定直鏈或分支鏈或其組合，其由規定數目個碳原子及一至三個選自N、O及S之雜原子組成，且其中N及S原子可視情況經氧化且N雜原子可視情況經四級銨化。雜原子可置於雜烷基之任一內部位置。至多兩個雜原子可為連續的，諸如-CH₂-NH-OCH₃。

【0322】如本文單獨或以組合形式使用，術語「雜芳基」係指3員至15員不飽和雜單環或稠合單環、雙環或三環系統，其中至少一個稠環為芳族環，其含有至少一個選自N、O及S之原子。在某些實施例中，該雜芳基將包含1至4個雜原子作為環成員。在其他實施例中，該雜芳基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜芳基將包含5至7個原子。該術語亦涵蓋稠合多環基團，其中雜環與芳基環稠合，其中雜芳基環與其他雜芳基環稠合，其中雜芳基環與雜環烷基環稠合，或其中雜芳基環與環烷基環稠合。雜芳基之實例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三唑基、哌喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、吲哚基、吲哚基、苯并三唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并哌喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并哌喃基、四氫喹啉基、四唑并噻吩基、四氫異喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基及其類似基團。例示性三環雜環基團包括吡啶基、苯并吲哚基、啡啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、啡啉基、吡啶基及其類似基團。

【0323】如本文單獨或以組合形式使用，術語「雜環烷基」及可互換地「雜環」各自係指含有至少一個雜原子作為環成員之飽和、部分不飽和或完全不飽和(但非芳族)單環、雙環或三環雜環基，其中各該雜原子可獨立地選自氮、氧及硫。在某些實施例中，該雜環烷基將包含1至4個雜原子作為環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至8個環成員。在其

他實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至7個環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將在各環中包含5至6個環成員。「雜環烷基」及「雜環」意欲包括礬、亞礬、三級氮環成員之N-氧化物及碳環稠環及苯并稠環系統；另外，兩個術語亦包括其中雜環與如本文所定義的芳基稠合之系統，或額外雜環基團。雜環基團之實例包括四氫異喹啉、氮丙啶基、吡丁啶基、1,3-苯并間二氧雜環戊烯基、二氫異吲哚基、二氫異喹啉基、二氫吡啶基、二氫苯并二氧雜環己烯基、二氫[1,3]呋唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氫吲哚基、二氫吡啶基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、異吲哚啉基、咪啉基、哌啶基、吡咯啶基、四氫吡啶基、哌啶基、硫咪啉基及其類似基團。除非特別禁止，否則雜環基可視情況經取代。

【0324】如本文單獨或以組合形式使用，術語「胼基」係指藉由單鍵連接之兩個胺基，亦即-N-N-。

【0325】如本文單獨或以組合形式使用，術語「羥基」係指-OH。

【0326】如本文單獨或以組合形式使用，術語「羥烷基」係指經由烷基連接至母分子部分之羥基。

【0327】如本文單獨或以組合形式使用，術語「亞胺基」係指=N-。

【0328】如本文單獨或以組合形式使用，術語「亞胺基羥基」係指=N(OH)及=N-O-。

【0329】片語「主鏈中」係指在基團與本文所揭示之調配物中之任一者的化合物或分子的連接點處開始的最長連續或相鄰碳原子鏈。

【0330】術語「異氰酸基」係指-NCO基團。

【0331】術語「異硫氰基」係指-NCS基團。

【0332】片語「原子之直鏈」係指獨立地選自碳、氮、氧及硫之原子的最長直鏈。

【0333】如本文單獨或以組合形式使用，在不以其他方式明確定義之情況下，術語「低碳數」意謂含有1至6個且包括6個碳原子(亦即C₁-C₆烷基)。

【0334】如本文單獨或以組合形式使用，術語「低碳數芳基」意謂可如所提供而視情況經取代之苯基或萘基。

【0335】如本文單獨或以組合形式使用，術語「低碳數雜芳基」意謂1)包含五個或六個環成員之單環雜芳基，其中一至四個該等成員可為選自N、O及S之雜原子，或2)雙環雜芳基，其中各稠環包含五個或六個環成員，包含一至四個選自N、O及S之雜原子。

【0336】如本文單獨或以組合形式使用，術語「低碳環烷基」意謂具有三至六個環成員之單環環烷基(亦即C₃-C₆環烷基)。低碳數環烷基可為不飽和的。低碳數環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0337】如本文單獨或以組合形式使用，術語「低碳數雜環烷基」意謂具有三至六個環成員之單環雜環烷基(亦即C₃-C₆雜環烷基)，其中一至四個環成員可為選自N、O及S之雜原子。低碳數雜環烷基之實例包括吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、哌啶基、哌啉基及咪啉基。低碳數雜環烷基可為不飽和的。

【0338】如本文單獨或以組合形式使用，術語「低碳數胺基」係指-NRR'，其中R及R'獨立地選自氫及低碳數烷基，其中之任一者可視情況經取代。

【0339】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「巯基(mercaptyl)」係指RS-基團，其中R如本文所定義。

【0340】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「硝基」係指-NO₂。

【0341】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「氧基」或「氧雜」係指-O-。

【0342】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「側氧基」係指=O。

【0343】 術語「全鹵烷氧基」係指其中所有氫原子經鹵素原子置換的烷氧基。

【0344】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「全鹵烷基」係指其中所有氫原子經鹵素原子置換的烷基。

【0345】 如本文單獨或以組合形式使用，因為磺酸用於鹽形成，術語「磺酸根」、「磺酸(sulfonic acid)」及「磺酸(sulfonic)」係指-SO₃H基團及其陰離子。

【0346】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「硫基」係指-S-。

【0347】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「亞磺醯基」係指-S(O)-。

【0348】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「磺醯基」係指-S(O)₂-。

【0349】 術語「N-磺醯胺基」係指RS(=O)₂NR'-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0350】 術語「S-磺醯胺基」係指-S(=O)₂NRR'基團，其中R及R'如本文所定義。

【0351】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「硫雜」及「硫基」

係指-S-基團或其中氧經硫置換之醚。硫基之氧化衍生物(亦即亞磺醯基及磺醯基)包括於硫雜及硫基之定義中。

【0352】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「硫醇基」係指-SH基團。

【0353】 如本文所用，術語「硫羰基」在單獨使用時包括硫甲醯基-C(S)H且呈組合形式時為-C(S)-基團。

【0354】 術語「N-硫胺甲醯基」係指ROC(S)NR'-基團，其中R及R'如本文所定義。

【0355】 術語「O-硫胺甲醯基」係指-OC(S)NRR'基團，其中R及R'如本文所定義。

【0356】 術語「硫氰基」係指-CNS基團。

【0357】 術語「三鹵甲烷磺醯胺基」係指X₃CS(O)₂NR-基團，其中X為鹵素且R如本文所定義。

【0358】 術語「三鹵甲磺醯基」係指X₃CS(O)₂-基團，其中X為鹵素。

【0359】 術語「三鹵甲氧基」係指X₃CO-基團，其中X為鹵素。

【0360】 如本文單獨或以組合形式使用，術語「經三取代之矽烷基」係指在其三個自由價態下經如下文在經取代胺基的定義下所列之基團取代的聚矽氧基團。實例包括三甲基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、三苯基矽烷基及其類似矽烷基。

【0361】 本文中之任何定義可與任何其他定義組合使用以描述複合結構基團。藉由定則，任何該定義之尾隨要素為與母部分連接之要素。舉例而言，複合基團烷基醯胺基將表示經由醯胺基連接至母分子之烷基，且

術語烷氧基烷基將表示經由烷基連接至母分子之烷氧基。

【0362】 當基團定義為「空」時，意指該基團不存在。

【0363】 術語「視情況經取代」意謂前面之基團可經取代或未經取代。當經取代時，「視情況經取代」之基團的取代基可包括但不限於：一或多個獨立地選自以下基團或單獨或呈組合形式之基團之特定指定集合的取代基：低碳數烷基、低碳數烯基、低碳數炔基、低碳數烷醯基、低碳數雜烷基、低碳數雜環烷基、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烯基、低碳數鹵炔基、低碳數全鹵烷基、低碳數全鹵烷氧基、低碳數環烷基、苯基、芳基、芳氧基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基、側氧基、低碳數醯氧基、羰基、羧基、低碳數烷羰基、低碳數羧基酯、低碳數甲醯胺基、氰基、氫、鹵素、羥基、胺基、低碳數烷基胺基、芳基胺基、醯胺基、硝基、硫醇基、低碳數烷基硫基、低碳數鹵烷基硫基、低碳數全鹵烷基硫基、芳基硫基、磺酸酯、磺酸、經三取代之矽烷基、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、吡啶基、噻吩、呋喃基、低碳數胺基甲酸酯及低碳數脲。在結構上可行之情況下，兩個取代基可連接在一起以形成由零至三個雜原子組成之稠合五、六或七員碳環或雜環，例如形成亞甲二氧基或仲乙二氧基。視情況經取代之基團可未經取代(例如 $-CH_2CH_3$)、經完全取代(例如 $-CF_2CF_3$)、經單取代(例如 $-CH_2CH_2F$)或以在完全取代與單取代之間的任何水準經取代(例如 $-CH_2CF_3$)。當在不敘述關於取代之限定條件的情況下敘述取代基時，涵蓋經取代及未經取代之兩種形式。在取代基限定為「經取代」之情況下，尤其意欲表述經取代形式。另外，特定部分之視情況存在之取代基的不同集合可定義為必需的；在此等情況下，視情況存在之取代將如所定義，通常緊隨片語「視情況經取代」。

【0364】 如本文所用，經取代之基團衍生自未經取代之母基團，其中已存在一或多個氫原子換成另一原子或基團。除非另有指示，否則當認為基團「經取代」時，意謂基團經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₇碳環基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、C₃-C₇碳環基-C₁-C₆烷基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、3員至10員雜環基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、3員至10員雜環基-C₁-C₆烷基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、芳基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、芳基(C₁-C₆)烷基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5員至10員雜芳基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5員至10員雜芳基(C₁-C₆)烷基(視情況經鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵基、氰基、羥基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基(亦即醚)、芳氧基、硫氨基(巰基)、鹵基(C₁-C₆)烷基(例如-CF₃)、鹵基(C₁-C₆)烷氧基(例如-OCF₃)、C₁-C₆烷基硫基、芳基硫基、胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、硝基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫胺甲醯基、N-硫胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、醯基、氰酸基、異氰酸基、硫氰基、異硫氰基、亞磺醯基、磺醯基及側氧基(=O)。每當描述基團「視情況經取代」時，該基團可經上述取代基取代。

【0365】 除非另有定義，否則在單獨地及在無指明數目的情況下出

現時，術語R或術語R'係指選自以下之部分：氫、烷基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基及雜環烷基，其中之任一者視情況經取代。此類R及R'基團應理解為如本文所定義視情況經取代。不管R基團是否具有數目指定，每個R基團(包括R、R'及Rⁿ，其中n=(1、2、3...n))、每個取代基及每個術語應理解為在自群組之選擇方面彼此獨立。若任何變數、取代基或術語(例如芳基、雜環、R等)在式或通用結構中出現一次以上，則其在每次出現時之定義獨立於在其他每次出現時之定義。熟習此項技術者將進一步認識到某些基團可連接至母分子或可自如所書寫之任一末端佔據元件之鏈中之位置。舉例而言，諸如-C(O)N(R)-之不對稱基團可在碳或氮處連接至母部分。

【0366】 非對稱中心存在於本文所揭示之化合物或分子中。取決於圍繞對掌性碳原子之取代基的構形，此等中心由符號「R」或「S」表示。應理解，本發明涵蓋所有立體化學異構體形式，包括非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式以及d型異構體及l型異構體及其混合物。化合物或分子之個別立體異構體可由含有對掌性中心之可商購的起始材料合成製備，或藉由製備對映異構體產物之混合物，繼之以分離，諸如轉化成非對映異構體之混合物，繼之以分離或再結晶、層析技術、在對掌性層析柱上直接分離對映異構體或本領域中已知的任何其他適當的方法。特定立體化學之起始化合物或分子為可商購的或可藉由此項技術中已知之技術製備及溶解。另外，本文所揭示之化合物或分子可以幾何異構體之形式存在。本發明包括所有順式、反式、同、逆、異側(E)及同側(Z)異構體以及其適當的混合物。另外，化合物或分子可以互變異構體之形式存在；所有互變異構體由本發明提供。另外，本文所揭示之化合物或分子可以非溶劑

化以及與諸如水、乙醇及類似物之醫藥學上可接受之溶劑的溶劑化形式存在。一般而言，溶劑化形式被視為等效於未溶劑化形式。

【0367】術語「鍵」係指兩個原子之間的共價鍵，或當認為由鍵連接之原子為較小子結構之一部分時，係指兩個部分之間的共價鍵。除非另有規定，否則鍵可為單鍵、雙鍵或參鍵。分子圖中兩個原子之間的虛線指示在彼位置處可存在或不存在額外鍵。

【0368】如本文所用，術語「疾病」一般意欲與術語「病症」、「症候群」及「病況」(如同醫學病況)同義且可與互換使用，此係因為其全部反映人類或動物身體或其部分中之一者的損害正常功能之異常情況，通常藉由突出的病徵及症狀體現，且使得人類或動物之存活期減短或生活品質降低。

【0369】術語「組合療法」意謂投與兩種或更多種治療劑以治療本發明中所描述之治療性病況或病症。此類投與涵蓋以實質上同步之方式共投與此等治療劑，諸如以具有固定比率之活性成分的單個膠囊或以多個用於各活性成分之獨立膠囊投與。另外，此類投與亦涵蓋以依序方式使用各類型之治療劑。在任一情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文所描述之病況或病症方面的有益作用。

【0370】片語「治療有效」意欲限定用於治療疾病或病症或實現臨床指標之活性成分的量。

【0371】術語「治療上可接受」係指適用於與患者之組織接觸而無異常毒性、刺激及過敏反應的彼等化合物或分子(或鹽、前藥、互變異構體、兩性離子形式等)滿足合理效益/風險比且對其預期用途有效。

【0372】如本文所用，提及「治療」患者意欲包括預防。治療亦可

在本質上為搶先式的，亦即其可包括預防疾病。預防疾病可涉及完全免於疾病，例如在預防病原體感染之情況下，或可涉及預防疾病進展。舉例而言，預防疾病可能不意謂在任何水準上完全排除與疾病相關之任何作用的可能，但取而代之地可意謂在臨床上顯著或可偵測水準上預防疾病之症狀。預防疾病亦可意謂預防疾病進展至疾病晚期。

【0373】 術語「患者」一般與術語「個體」同義且包括所有哺乳動物，包括人類。患者之實例包括人類、家畜(諸如牛、山羊、綿羊、豬及兔)及伴侶動物(諸如狗、貓、兔及馬)。較佳地，患者為人類。

【0374】 術語「前藥」係指使得其在活體內更具活性之化合物或分子。本文所揭示之某些化合物或分子亦可以前藥形式存在，如*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard及Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003)中所描述。本文所描述之化合物的前藥為易於在生理條件下經歷化學變化以得到化合物的化合物之結構上經修飾形式。另外，前藥可藉由化學方法或生物化學方法在離體環境中轉化成化合物。舉例而言，當前藥與適合之酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，其可緩慢轉化成化合物。前藥通常適用，因為在一些情況下其比化合物或原藥更容易投與。其可例如藉由經口投與而為生物可用的，而原藥並非如此。前藥亦可具有優於原藥之於醫藥組合物中之改良溶解性。此項技術中已知多種前藥衍生物，諸如依賴於前藥之水解分裂或氧化活化的彼等衍生物。前藥之一實例為(但不限於)以酯(「前藥」)形式投與，但隨後代謝水解為羧酸，即活性實體的化合物。額外實例包括化合物之肽基衍生物。

【0375】 本文所揭示之化合物或分子可以治療上可接受之鹽形式存

在。本發明包括呈鹽形式的上文所列之化合物或分子，包括酸加成鹽。適合之鹽包括由有機及無機酸形成之鹽。此類酸加成鹽通常將為醫藥學上可接受的。然而，在所討論之化合物或分子之製備及純化中，非醫藥學上可接受之鹽的鹽可具有效用。亦可形成鹼加成鹽且其係醫藥學上可接受的。鹽之製備及選擇之更全面論述參考 *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)。

【0376】可於化合物或分子之最終分離及純化期間藉由使羧基與適合之鹼(諸如金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)或與氨或有機一級、二級或三級胺反應來製備鹼加成鹽。治療上可接受之鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁，以及無毒性四級胺陽離子，諸如銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、*N,N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基咪啉、二環己胺、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、*N,N*-二苯甲基苯乙胺、1-安非胺(ephedrine)及*N,N'*-二苯甲基乙二胺。適用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌啉。

【0377】亦可使用醫藥技術中已知之其他載劑材料及投與模式。本發明之醫藥組合物可藉由任一種熟知藥學技術製備，諸如有效的調配及投與程序。較佳單位劑量調配物為含有如本文下文所述之有效劑量或其適當分率之活性成分的調配物。

【0378】應理解，除上文所特定提及之成分以外，上文所描述之調配物可包括關於所討論之調配物類型的此項技術中習知之其他試劑，例如適用於經口投與之調配物可包括調味劑。

【0379】可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之主體及特定投與模式而變化。

【0380】化合物或分子可以各種模式投與，例如經口、體表或藉由注射。向患者投與之化合物之精確量將為主治醫師之職責。任何特定患者之特定劑量水準將視多種因素而定，該等因素包括所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、投與途徑、排泄速率、藥物組合、所治療之確切病症及所治療之適應症或病況之嚴重度。此外，投與途徑可視病況及其嚴重度而變化。上文關於有效調配及投與程序之考慮因素在此項技術中已熟知且描述於標準教科書中。

組合及組合療法

【0381】在某些情況下，可適於與另一治療劑組合投與本文所描述之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)中之至少一者。僅舉例而言，若患者在接受本文化合物中之一者後經歷之副作用中之一者為高血壓，則與初始治療劑組合投與抗高血壓劑可為適合的。或，僅舉例而言，本文所描述之化合物中之一者的治療有效性可藉由投與佐劑而增強(亦即佐劑本身可僅具有最低治療效益，但與另一治療劑組合，對患者之總體治療效益增強)。或，僅舉例而言，患者所經歷之效益可藉由將本文所描述之化合物中之一者與亦具有治療效益之另一治療劑(其亦包括治療方案)一起投與而增加。僅舉例而言，在涉及投與本文所描述之化合物中之一者的糖尿病之治療中，可藉由亦向患者提供用於糖尿病之另一治療劑來產生增加之治療效益。在任何情況下，不論治療中之疾病、病症或病況如何，患者所經歷之總體效益均可簡單地為兩種治療劑累加，或患者可經歷協同效益。

【0382】可能組合療法之特定非限制性實例包括與ACE抑制劑一起

使用某些本發明化合物。

【0383】 在任何情況下，多種治療劑(其中之至少一者為本文所揭示之化合物)可以任何次序或甚至同時投與。若同時，則多種治療劑可以單一統一形式或以多種形式(僅舉例而言，以單一丸劑形式或以兩種獨立丸劑形式)提供。治療劑中之一者可以多個劑量給出，或兩者均可以多個劑量形式給出。若不同時，則多個劑量之間的時間可為介於幾分鐘至四周範圍內之任何持續時間。

【0384】 因此，在另一態樣中，某些實施例提供治療需要此類治療之人類或動物個體之 fxn 介導之病症的方法，其包含與至少一種此項技術中已知之用於治療該病症的額外藥劑組合向該個體投與可有效緩解或預防個體之該病症之量的本文所揭示之化合物。在一相關態樣中，某些實施例提供治療組合物，其包含至少一種本文所揭示之化合物與一或多種用於治療 fxn 介導之病症的額外藥劑之組合。

【0385】 除適用於人類治療以外，本文所揭示之某些化合物及調配物亦可適用於獸醫治療伴侶動物、外來動物及農耕動物，包括哺乳動物、嚙齒動物及其類似動物。更佳動物包括馬、狗及貓。

化合物合成

【0386】 本發明化合物可使用下文詳述之通用合成流程及實驗程序中所說明的方法製備。通用合成流程及實驗程序出於說明之目的提供且不欲為限制性的。用於製備本發明化合物之起始物質可購得或可使用此項技術中已知之常規方法製備。

縮寫清單

【0387】 Ac_2O =乙酸酐； $AcCl$ =乙醯氯； $AcOH$ =乙酸； $AIBN$ =偶氮

二異丁腈；aq.=含水的； Bu_3SnH =氫化三丁基錫； CD_3OD =氘化甲醇； CDCl_3 =氘化氯仿；CDI= 1,1'-羰基二咪唑；DBU= 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；DCM =二氯甲烷；DEAD =偶氮二甲酸二乙酯；DIBAL-H =氫化二異丁基鋁；DIEA = DIPEA =N,N-二異丙基乙胺；DMAP = 4-二甲胺基吡啶；DMF = N,N-二甲基甲醯胺； DMSO-d_6 =氘化二甲亞砜；DMSO =二甲亞砜；DPPA =疊氮磷酸二苯酯； $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ = $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ = 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽； Et_2O =二乙醚； EtOAc =乙酸乙酯； EtOH =乙醇；h =小時；HATU=2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄六氟磷酸甲銨；HMDS =六甲基二矽氮烷；HOBT = 1-羥基苯并三唑；i-PrOH =異丙醇；LAH =氫化鋁鋰；LiHMDS =雙(三甲基矽基)胺基鋰；MeCN =乙腈；MeOH =甲醇；MP-碳酸酯樹脂=三乙銨甲基聚苯乙烯碳酸酯樹脂；MsCl =甲磺醯氯；MTBE =甲基三級丁基醚；MW =微波輻射；n-BuLi =正丁基鋰；NaHMDS =雙(三甲基矽基)胺基鈉；NaOMe =甲醇鈉；NaOtBu =三級丁醇鈉；NBS =N-溴丁二醯亞胺；NCS =N-氯-丁二醯亞胺；NMP =N-甲基-2-吡咯啉酮； $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ =肆-(三苯基膦)-鈀(0)； $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =參(二苯亞甲基丙酮)-二鈀(0)； $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)；PG =保護基；製備型HPLC =製備型高效液相層析；PyBop =六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯啉鎂；Pyr =吡啶；RT =室溫；RuPhos =2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯；sat. =飽和；ss =飽和溶液；t-BuOH =三級丁醇；T3P =丙基膦酸酐；TBS = TBDMS =三級丁基二甲基矽基；TBSCl = TBDMSCl =三級丁基二甲基氯矽烷；TEA = Et_3N =三乙胺；TFA =三氟乙酸；TFAA =三氟乙酸酐；THF =四氫呋喃；Tol=甲苯；TsCl =甲苯磺醯氯；XPhos =2-二環己基膦基-2',4',6'-三異

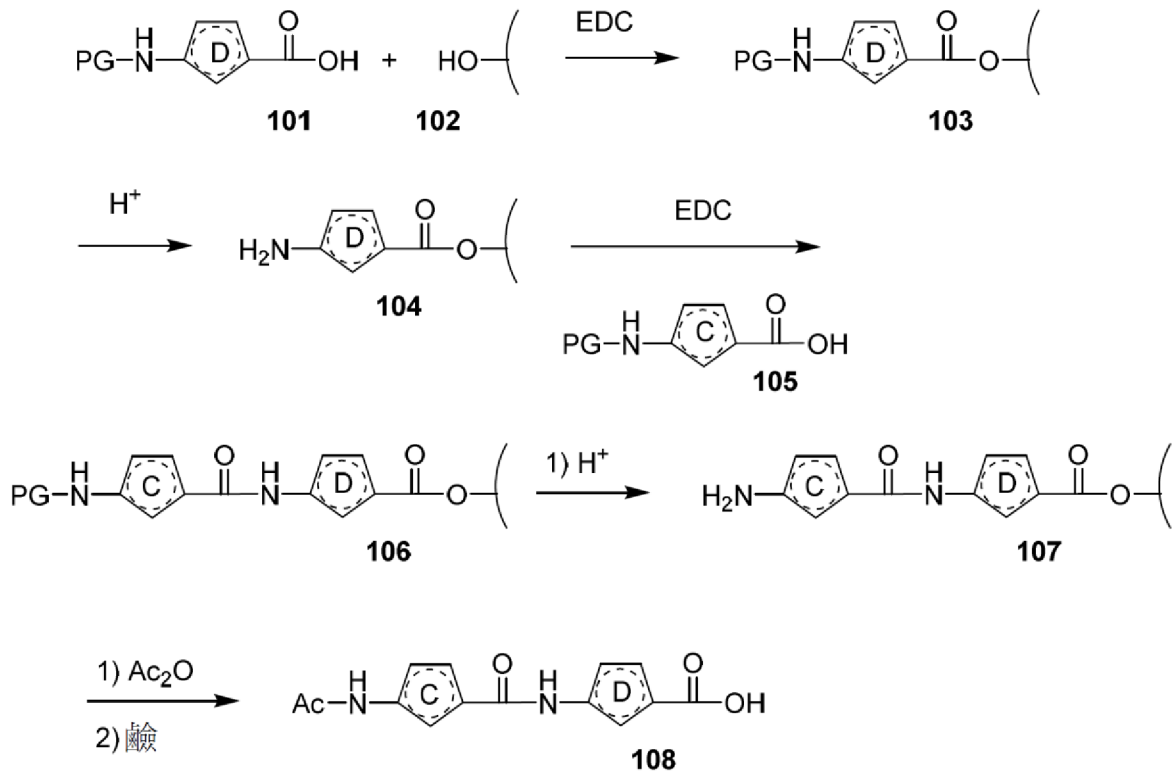
丙基聯苯。

用於製備化合物之通用合成方法

【0388】 一般而言，本發明之聚醯胺可藉由固體支撐合成方法，使用諸如受Boc保護之直鏈脂族及雜芳族胺基酸之化合物以及其烷基化衍生物，藉由胺解自撐體裂解、脫除保護基(例如使用苯硫氧化鈉)且藉由此項技術中熟知之逆相HPLC純化來合成。聚醯胺之屬性及純度可使用熟習此項技術者可用之各種分析技術中之任一者(諸如¹H-NMR、分析型HPLC或質譜法)來驗證。

【0389】 以下流程可用於實踐本發明：

【0390】 流程I：合成聚醯胺



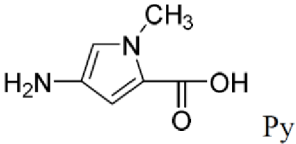
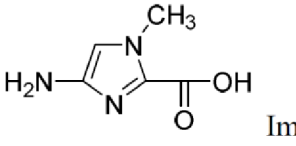
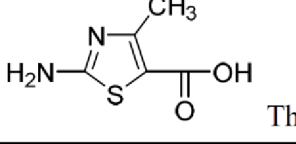
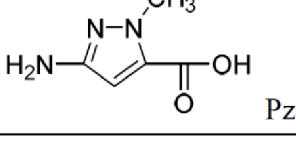
【0391】 本文所揭示之化合物可使用流程I合成。為了清楚性及緊湊性起見，流程描繪包含亞單元「C」及「D」之二醯胺的合成，該等兩個亞單元表示為具有胺基及羧基部分之未指定五員環。用諸如Boc或CBz胺基甲酸酯基之保護基「PG」保護亞單元「D」之胺基，得到101。隨後使

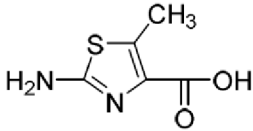
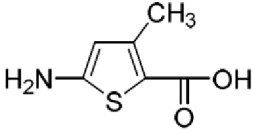
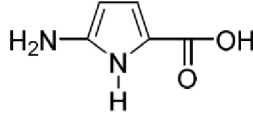
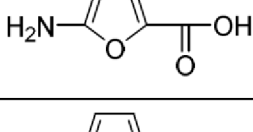
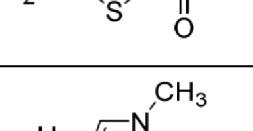
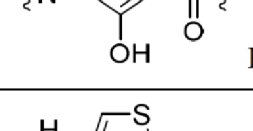
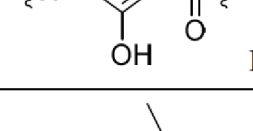
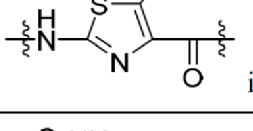
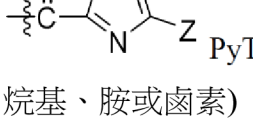
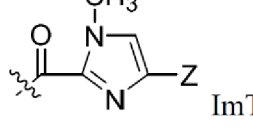
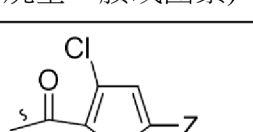
用諸如EDC之偶合劑使游離甲酸與固體撐體反應，得到經支撐化合物103。在酸性條件下移除PG得到游離胺104，使其與經氮保護甲酸105偶合，得到醯胺106。在酸性條件下移除PG得到游離胺107。在此實例中，使游離胺與乙酸酐反應以形成乙醯胺(未展示)。隨後在鹼性條件下自固體撐體裂解分子，得到甲酸108。以下揭示連接子L與招募部分X的連接方法。

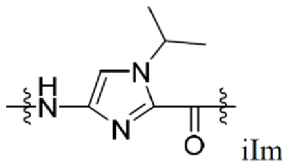
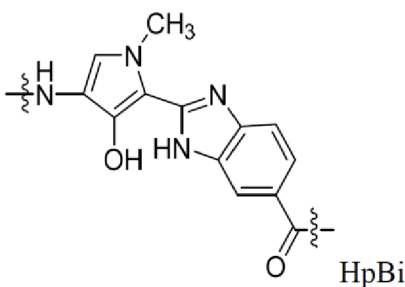
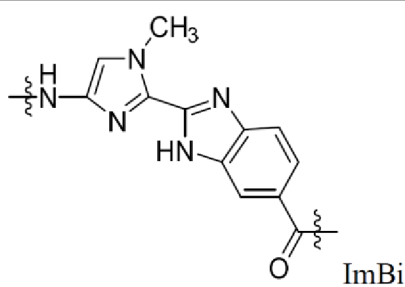
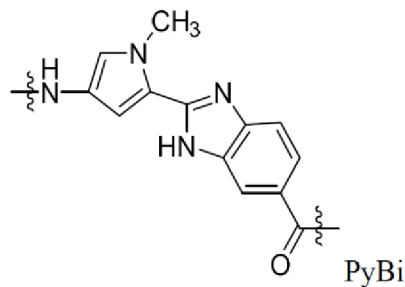
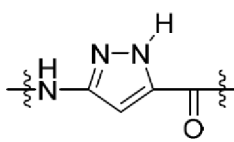
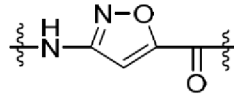
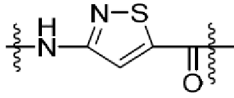
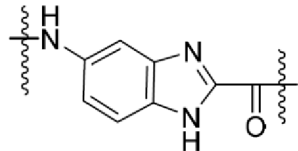
【0392】 熟習此項技術者應瞭解，上述流程之許多變化形式可用於提供廣泛範圍之化合物：

- 1) 可如所需頻繁重複順序104-106-107，以便形成較長聚胺序列。
- 2) 可使用各種胺基雜環羧酸以形成不同亞單元。表4提供考慮用於合成本發明中之化合物的若干雜環胺基酸，但並不欲為限制性的。可使用此項技術中明確之技術併入胺基甲酸酯保護基PG。

表4.雜環胺基酸。

結構
 Py
 Im
 Th
 Pz

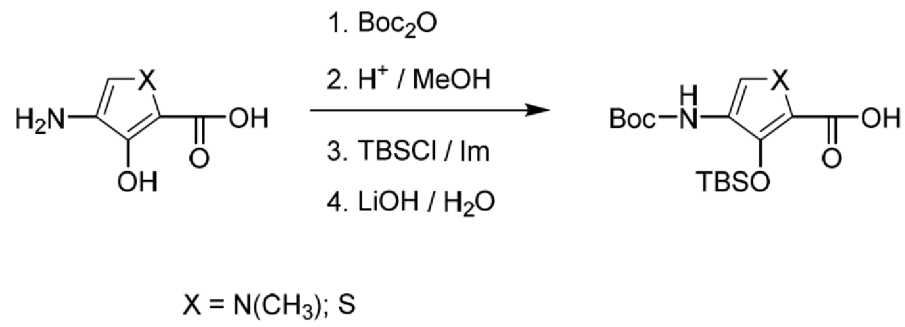
 Nt
 Tn
 Nh
 Fr
 Tp
 Hp
 Ht
 iNt
 PyT (Z為H、C ₁₋₆ 烷基、胺或鹵素)
 ImT (Z為H、C ₁₋₆ 烷基、胺或鹵素)
 CTh

 iIm
 HpBi
 ImBi
 PyBi





【0393】 3) 可將呈其TBS醚形式之含羟基雜環胺基酸併入流程I中。流程II提供考慮用於合成本發明中之分子的經TBS保護之雜環胺基酸

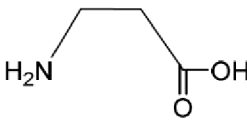
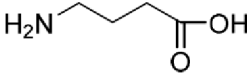
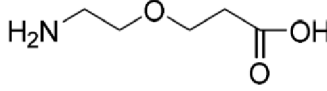
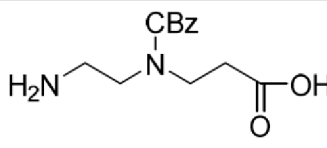
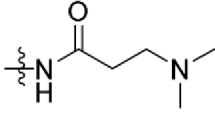
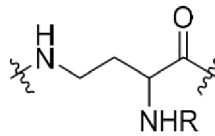
的合成，但並不欲為限制性的。

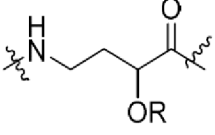
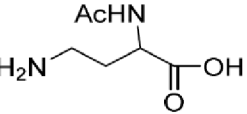
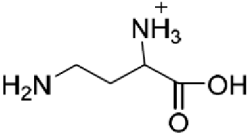
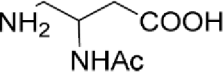
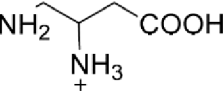
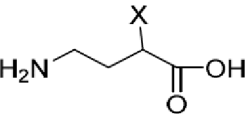
【0394】 流程II：合成經TBS保護之雜環胺基酸



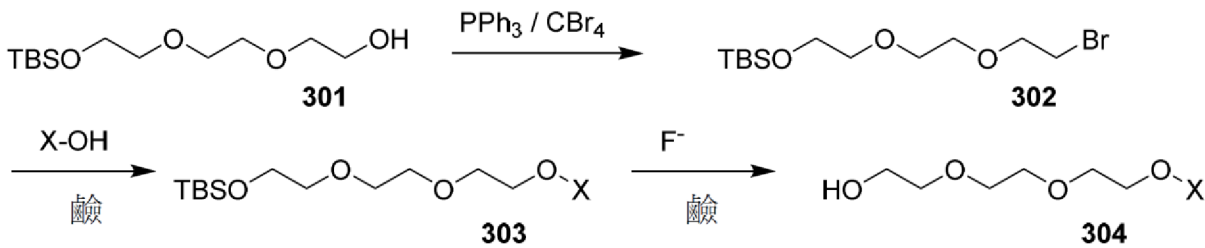
【0395】 4) 可將脂族胺基酸用於上述用於形成間隔單元「W」及供識別DNA核苷酸之亞單元的合成。表5提供考慮用於合成本發明中之化合物或分子的若干脂族胺基酸，但並不欲為限制性的。

表5.脂族胺基酸

結構	
	β-丙胺酸(□)
	γ-胺基丁酸(「gAB」或□)
	3-(2-胺基乙氧基)-丙酸
	3-((2-胺基乙基)(2-側氧基-2-苯基-1β ² -乙基)胺基)-丙酸
	Dp
	(R為H、C ₁₋₆ 烷基)

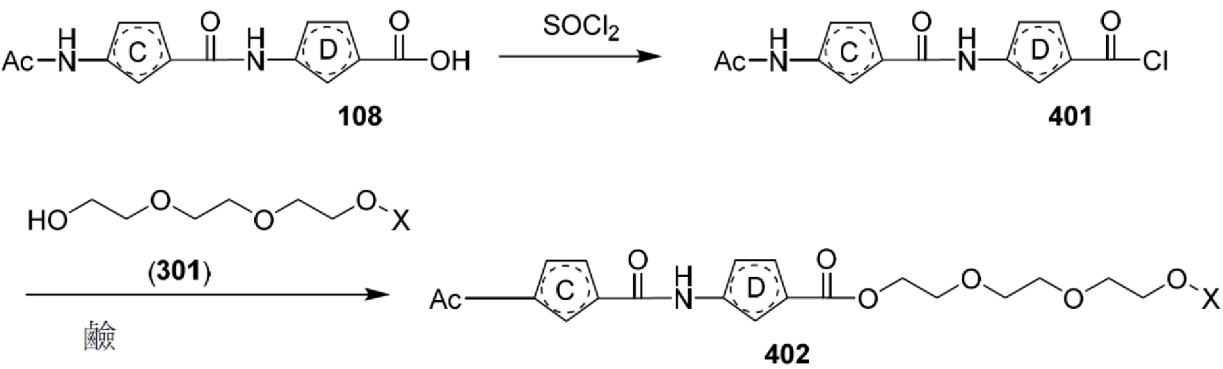
 (R為H、C ₁₋₆ 烷基、芳基或雜芳基)




 X為F或OH

【0396】 流程III：合成聚醯胺/招募劑/連接子結合物。



【0397】 可藉由流程III中所揭示之方法實現連接子L與招募部分X之連接，該方法使用三甘醇部分用於連接子L。在光延反應條件下將三甘醇301之單TBS醚轉化為溴化合物302。藉由用羥基部分置換溴來連接招募部分X，得到醚303。隨後藉由用氟化物處理移除TBS基團，得到醇304，其將適合於與聚醯胺部分偶合。熟習此項技術者將顯而易見包括替代性連接子L（包括但不限於丙二醇或聚胺連接子）或替代性招募部分X連接點（包括但不限於使用胺及硫醇）的其他方法。

【0398】 流程IV：合成聚醯胺/招募劑/連接子結合物。



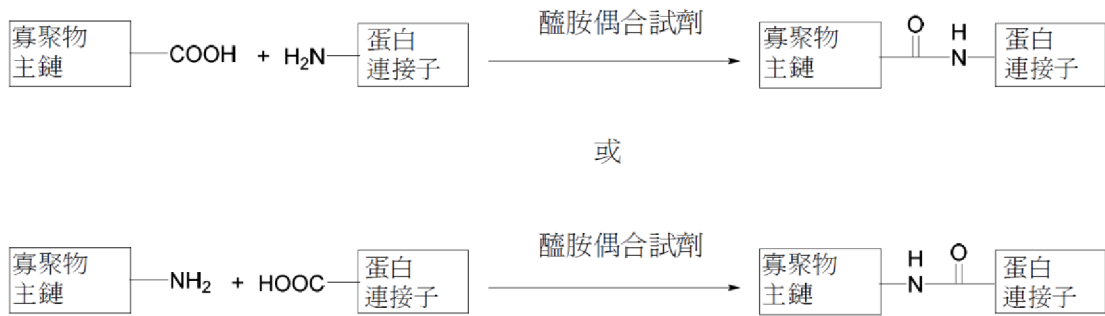
【0399】可藉由流程IV中所述之方法完成X-L-Y分子之合成。將甲酸**108**轉化為酸氯化物**401**。在鹼性條件下與**301**之醇官能基反應，得到偶合產物**402**。熟習此項技術者將顯而易見進行偶合程序之其他方法，包括但不限於使用碳化二亞胺試劑。舉例而言，可使用以下醯胺偶合劑(但不限於)：諸如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)、乙基-(N',N'-二甲胺基)丙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)之碳化二亞胺與諸如1-羥基苯并三唑(HOBt)、4-(N,N-二甲胺基)吡啶(DMAP)及二異丙基乙胺(DIEA)之試劑的組合。取決於實際偶合反應亦通常使用之其他試劑為六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲胺基)鎂(BOP)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂(PyBOP)、六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂(PyAOP)、六氟磷酸溴三吡咯啶鎂(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次磷醯氯(BOP-Cl)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HBTU)、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(TBTU)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)、四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(TATU)、六氟磷酸O-(6-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HCTU)、羰基二咪唑(CDI)及六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基氯甲脒

(TCFH)。

使蛋白結合分子連接至寡聚主鏈

【0400】 一般而言，可使寡聚主鏈官能化以適應化學反應之類型，以使寡聚物連接至蛋白結合部分中之連接位置。適合之反應類型為(但不限於)醯胺偶合反應、醚形成反應(O-烷基化反應)、胺形成反應(N-烷基化反應)及有時的碳-碳偶合反應。以下流程(VIII至X)展示用於連接寡聚物與蛋白結合子的通用反應。表2中所示之化合物及結構可在化學上可行但不干擾化合物與調控蛋白之間的氫鍵的任何位置連接至本文所描述之寡聚主鏈。

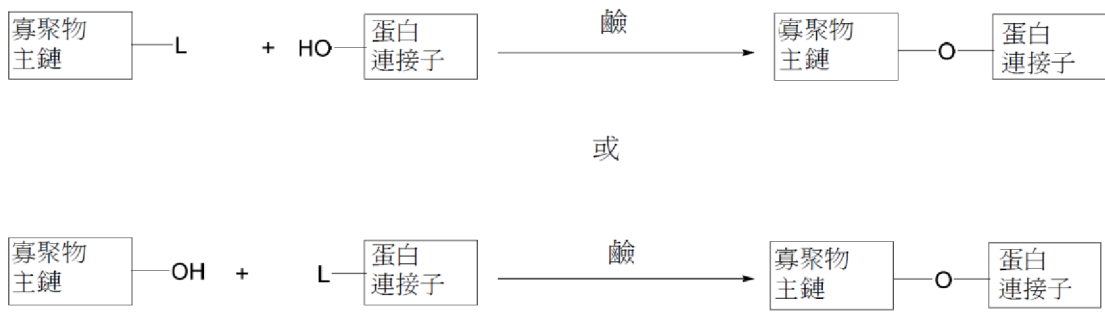
【0401】 流程V.醯胺偶合



【0402】 可將低聚物或蛋白結合子官能化以具有甲酸，且另一偶合對應物藉由胺基官能化，因此該等部分可由醯胺偶合劑介導而結合在一起。可使用以下醯胺偶合劑(但不限於)：諸如二環己基碳化二亞胺(DCC)、二異丙基碳化二亞胺(DIC)、乙基-(N',N'-二甲胺基)丙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)之碳化二亞胺與諸如1-羥基苯并三唑(HOBt)、4-(N,N'-二甲胺基)吡啶(DMAP)及二異丙基乙胺(DIEA)之試劑的組合。取決於實際偶合反應亦通常使用之其他試劑為六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)參(二

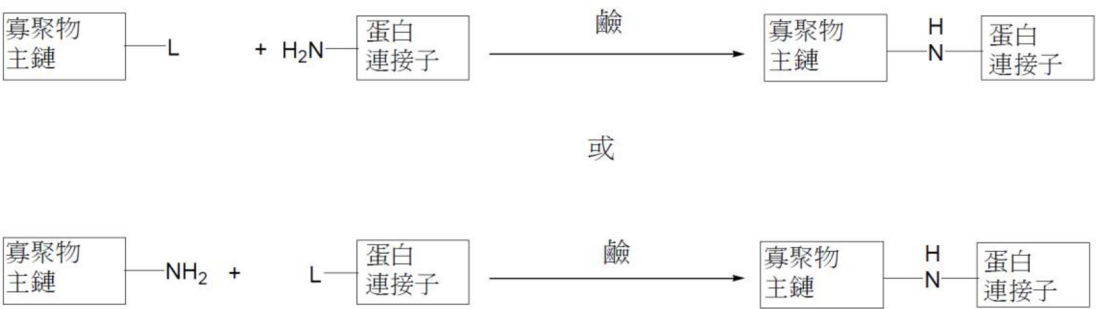
甲胺基)磷(BOP)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉磷(PyBOP)、六
氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉磷(PyAOP)、六氟磷酸溴三吡
咯啉磷(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯(BOP-Cl)、六氟磷
酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銲(HBTU)、四氟硼酸O-(苯并三
唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銲(TBTU)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-
基)-N,N,N',N'-四甲基銲(HATU)、四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-
N,N,N',N'-四甲基銲(TATU)、六氟磷酸O-(6-氮苯并三唑-1-基)-
N,N,N',N'-四甲基銲(HCTU)、羰基二咪唑(CDI)及六氟磷酸N,N,N',N'-四
甲基氮甲脒(TCFH)。

【0403】 流程VI. 醚調配反應(O-烷基化反應)



【0404】 在醚形成反應中，可將低聚物或蛋白結合子官能化以具有
羟基(苯酚或醇)，且另一偶合對應物用諸如鹵化物、甲苯磺酸酯及甲磺酸
根之脫離基官能化，因此該等部分可由鹼或催化劑介導而結合在一起。鹼
可選自(但不限於)氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸
鉀。催化劑可選自氧化銀、相轉移試劑、碘鹽及冠醚。

【0405】 流程VII. 胺形成反應(N-烷基化反應)



L = 諸如碘化物、溴化物、氯化物、甲磺酸根、苯磺酸根、甲苯磺酸根之脫離基



【0406】 在N-烷基化反應中，可將低聚物或蛋白結合子官能化以具有胺基(芳胺或烷基胺)，且另一偶合對應物用諸如鹵化物、甲苯磺酸酯及甲磺酸根之脫離基官能化，因此該等部分可由鹼或催化劑介導而結合在一起。鹼可選自(但不限於)氯化鈉、氯化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀。催化劑可選自氧化銀、相轉移試劑、碘鹽及冠醚。胺之烷基化亦可經由還原胺化反應實現，其中可將低聚物或蛋白結合子官能化以具有胺基(芳胺或烷基胺)，且另一偶合對應物用醛或酮基團官能化，因此該等部分可藉由還原劑(氫化物來源)直接處理或與脫水劑組合處理而結合在一起。還原試劑可選自(但不限於)NaBH₄、NaHB(OAc)₃、NaBH₃CN，且脫水劑一般為Ti(iPrO)₄、Ti(OEt)₄、Al(iPrO)₃、原甲酸鹽及活化分子篩。

細胞穿透配體

【0407】 在一個態樣中，本發明之分子包含細胞穿透配體部分。細胞穿透配體部分用以促進跨細胞膜轉運化合物。在某些實施例中，細胞穿

透配體部分為多肽。若干肽序列可有助於傳遞至細胞中，包括聚陽離子序列，諸如聚-R；穿插有間隔基之富精胺酸序列，諸如(RXR)_n (X = 6-胺基己酸)及(RXRRBR)_n (B = β-丙胺酸)；來源於穿透蛋白(Penetratin)肽之序列；以及來源於PNA/PMO內化肽(Pip)之序列。Pip5系列之特徵在於序列ILFQY。

【0408】 在某些實施例中，細胞穿透多肽包含N端陽離子序列H₂N-(R)_n-CO⁻，其中n = 5-10 (包括端點)。在某些實施例中，N端陽離子序列含有1、2或3個將R取代為獨立地選自β-丙胺酸及6-胺基己酸之胺基酸殘基的取代。

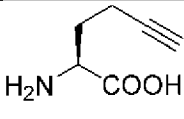
【0409】 在某些實施例中，細胞穿透多肽包含ILFQY序列。在某些實施例中，細胞穿透多肽包含QFLY序列。在某些實施例中，細胞穿透多肽包含QFL序列。

【0410】 在某些實施例中，細胞穿透多肽包含C端陽離子序列-HN-(R)_n-COOH，其中n = 5-10 (包括端點)。在某些實施例中，C端陽離子序列含有1、2或3個將R取代為獨立地選自β-丙胺酸及6-胺基己酸之胺基酸殘基的取代。在某些實施例中，C端陽離子序列在每一其他位置經獨立地選自β-丙胺酸及6-胺基己酸之胺基酸殘基取代。在某些實施例中，C端陽離子序列為-HN-RXRBRXRB-COOH。

【0411】 表6.細胞穿透肽。

SEQ ID NO.	序列
SEQ ID NO. 1	GRKKRRQRRPPQ
SEQ ID NO. 2	RQIKIWFQNRRMKWKK
SEQ ID NO. 3	KLALKLALKALKAALKLA
SEQ ID NO. 4	GWTLNS/AGYLLGKINLKALAALAKKIL
SEQ ID NO. 5	NAKTRRHERRRKLAIER

SEQ ID NO. 6	RRRRRRRR
SEQ ID NO. 7	RRRRRRRR
SEQ ID NO. 8	GALFLGFLGAAGSTMGA
SEQ ID NO. 9	KETWWETWWTEWSQPKKKRKV
SEQ ID NO. 10	LLIILRRRIRKQAHASK
SEQ ID NO. 11	YTAIAWVKAFIRKLK
SEQ ID NO. 12	IAWVKAFIRKLKGPLG
SEQ ID NO. 13	MVTVLFRRLRIRACGPPRV
SEQ ID NO. 14	GLWRALWRLRLSLWRLLWRA
SEQ ID NO. 15	RRRRRRR QIKIWFQNRRMKWKKGG
SEQ ID NO. 16	RXRRXRRXRIKILFQNRRMKWKK
SEQ ID NO. 17	RXRRXRRXRIKILFQNRRMKWHKB
SEQ ID NO. 18	RXRRXRRXRIHILFQNRRMKWHKB
SEQ ID NO. 19	RXRRBRRXRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 20	RXRRBRRXRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 21	RXRRXRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 22	RBRRXRRBRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 23	RBRRXRRBRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 24	RBRRXRRBRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 25	RBRRXRRBRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 26	RXRRBRRXRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 27	RXRRBRRXRILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 28	RXRRBRRXRYQFLIRBRBRB
SEQ ID NO. 29	RXRRBRRXRIQFLIRBRBRB
SEQ ID NO. 30	RXRRBRRXRQFLIRBRBRB
SEQ ID NO. 31	RXRRBRRXRQFLIRBRBRB
SEQ ID NO. 32	RXRRBRRXYRFLIRBRBRB
SEQ ID NO. 33	RXRRBRRXRFQILYRBRBRB
SEQ ID NO. 34	RXRRBRRXYRFLIRBRBRB
SEQ ID NO. 35	RXRRBRRXILFYRBRBRB
SEQ ID NO. 36	Ac-RRLSYSRRRFXBpgG
SEQ ID NO. 37	Ac-RRLSYSRRRFPFVYLIXBpgG

Ac = 乙醯基 ; Bpg = L-雙高炔丙基甘胺酸 =  ; B = β-丙胺

酸；X = 6-胺基己酸；dK/dR = 對應D-胺基酸。

實例

【0412】 以下實例出於說明本發明之各種實施例之目的給出且不意欲以任何方式限制本發明。本發明實例以及本文所描述之方法係目前較佳實施例之代表，為例示性的且不欲作為對本發明範圍之限制。熟習此項技術者將想到涵蓋在如由申請專利範圍之範疇所限定的本發明之精神範圍內的其中之變化及其他用途。

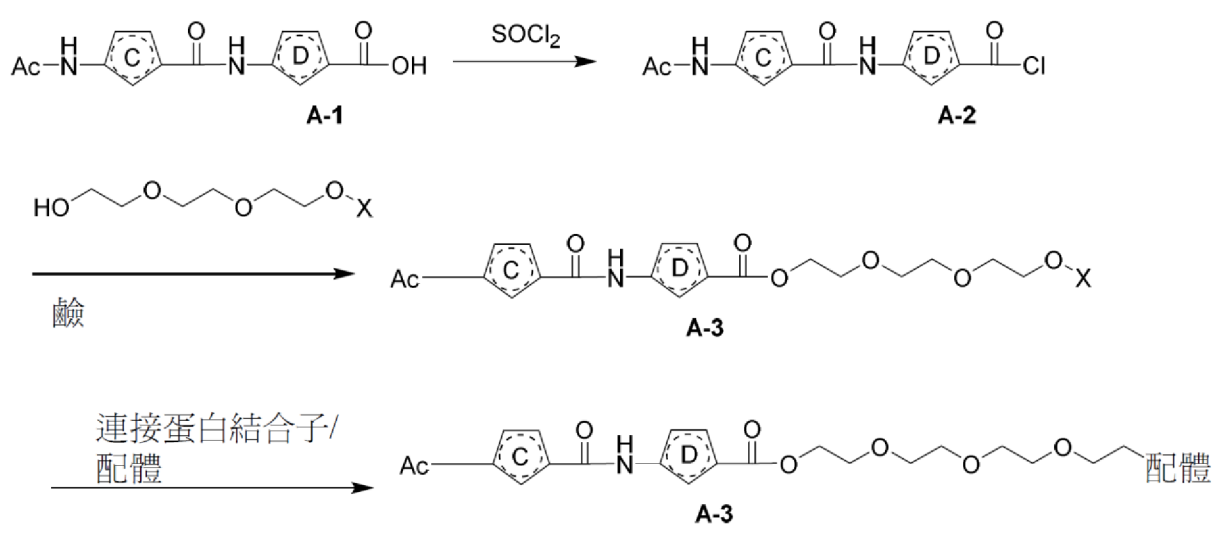
【0413】 儘管本文已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將明白，此類實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變化形式、變化及替代。應理解，可採用本文所描述之實施例的各種替代方案。希望以下申請專利範圍限定本發明之範疇，且因此涵蓋此申請專利範圍及其等效者之範疇內的方法及結構。

實例1.合成化合物

【0414】 以下實例意欲說明而非限制所揭示之實施例。

【0415】 流程A描述製備聚醯胺、將聚醯胺連接至寡聚主鏈並接著將配體連接至寡聚主鏈之另一端所涉及的步驟。可使用下文所示之合成流程製備諸如下表8中所列舉之彼等的轉錄調節分子。

【0416】 流程A：合成第一末端/第二連接子/連接子結合物。

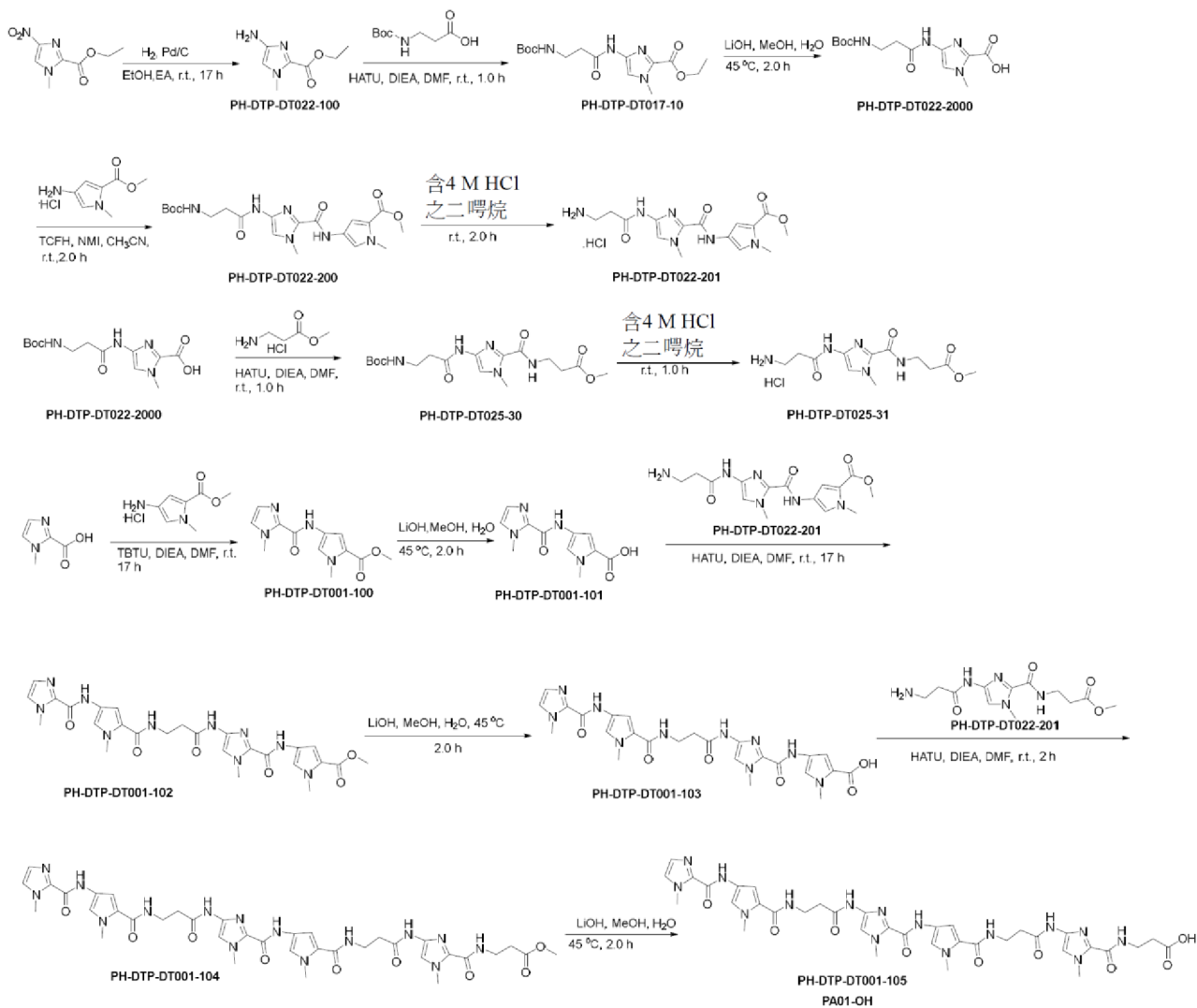


【0417】 可使用下文描述之流程將配體或蛋白結合子連接至寡聚主鏈。寡聚主鏈可在蛋白結合子上的化學上可行但不干擾蛋白結合子與調控蛋白之間結合的任何位置連接至蛋白結合子。蛋白結合子通常經由氫鍵結合於調控蛋白，且連接寡聚主鏈與調控蛋白不應干擾氫鍵形成。

【0418】 實例1A 合成聚醯胺(第一結合域)及衍生物

【0419】 Synthesis of 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)

【0420】 流程1.



【0421】 步驟1：合成4-胺基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0422】 向1-甲基-4-硝基咪唑-2-甲酸乙酯 (30.00 g，150.63 mmol，1.00當量)於EtOH (120.00 mL)及EA (120.00 mL)中之溶液中添加Pd/C (8.01 g，27% w/w)。隨後在室溫下於H₂氛圍下攪拌反應物17 h。濾出固體，且濃縮濾液，得到呈黃色固體之4-胺基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯 (22.30 g，75.20%)。LC/MS：C₇H₁₁N₃O₂之質量計算值：169.09，實驗值：170.10 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.37 (s, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0423】 步驟2：合成4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0424】向500 mL燒瓶中添加3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙酸(22.45 g, 118.65 mmol, 0.90當量)、DMF (180.00 mL)。將混合物冷卻至0℃，隨後添加HATU (75.18 g, 197.71 mmol, 1.50當量)及DIEA (51.11 g, 395.43 mmol, 3.00當量)，攪拌混合物10 min，隨後分批添加4-胺基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(22.30 g, 131.81 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌反應物1 h。用冰水(600 mL)淬滅反應物，且攪拌溶液15 min。藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×50 mL)洗滌並真空乾燥。得到呈淡黃色固體之4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(34.50 g, 76.90%)。LC/MS：C₁₅H₂₄N₄O₅之質量計算值：340.17，實驗值：341.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.28 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 - 3.20 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0425】步驟3：合成4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【0426】在室溫下向4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑2-甲酸乙酯(34.50 g, 101.36 mmol, 1.00當量)於MeOH (200.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加LiOH溶液(2 M, 202.00 mL, 4.00當量)。在45℃下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (50 mL)中。用2 M HCl將混合物酸化至pH 3~5。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×30 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈白色固體之4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(30.00 g, 94.77%)。LC/MS：C₁₃H₂₀N₄O₅之質量計算值：312.14，實驗值：313.15 [M+H]⁺。¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.53 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.79 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 -3.22 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【0427】 步驟4：合成4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯

【0428】 在0°C下向4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(16.00 g, 51.23 mmol, 1.00當量)於CH₃CN (150.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加TCFH (21.56 g, 76.84 mmol, 1.50當量)、NMI (12.62 g, 153.69 mmol, 3.00當量)及4-胺基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(10.74 g, 56.34 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物2.0 h。藉由過濾收集沈澱固體且CH₃CN (3×20 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈白色固體之4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(19.00 g, 82.70%)。LC/MS：C₂₀H₂₈N₆O₆之質量計算值：448.21，實驗值：449.25 [M+H]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.24 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.16 - 3.23 (m, 2H), 2.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0429】 步驟5：合成4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽

【0430】 在室溫下攪拌4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(19.00 g, 42.37 mmol, 1.00當量)於HCl/1,4-二噁烷(4 M, 200.00 mL)中之溶液2 h。真空濃縮所得混合物。獲得呈黃色固體之4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽。

基]-1-甲基咪唑-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(19.00 g 粗物質)。LC/MS：
 $C_{15}H_{21}ClN_6O_4$ 之質量計算值：348.15，實驗值：349.05 $[M+H]^+$ 。 1H
 NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.37 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88
 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0431】步驟6：合成3-[(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯

【0432】 向1000 ml燒瓶中添加4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(11.00 g，35.22 mmol，1.00當量)、DMF (300.00 mL)，將混合物冷卻至0℃，隨後逐滴添加HATU (20.09 g，52.83 mmol，1.50當量)、DIEA (18.21 g，140.88mmol，4.00當量)，攪拌混合物10 min，分批添加3-胺基丙酸甲酯(3.63 g，35.22 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌反應物1 h。將反應混合物倒入冰/水(600 mL)中，濾出固體，且真空乾燥。藉由EA (3×200 mL)萃取水相，且合併有機相並藉由 H_2O (1×200 mL)及NaCl (1×200 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱，用純EA溶離來純化殘餘物。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色固體之3-[(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(13.00 g，87.95%)。LC/MS： $C_{17}H_{27}N_5O_6$ 之質量計算值：397.20，實驗值：398.20 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.28 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.42 - 3.47 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。

【0433】步驟7：合成3-[[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲

醯胺基]丙酸甲酯鹽酸鹽

【0434】 在室溫下攪拌3-[(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(11.00 g, 27.678 mmol, 1.00當量)於HCl/1,4-二噁烷(4 M, 110.00 mL)中之溶液1.0 h。真空濃縮所得混合物，得到呈黃色油狀物之3-[[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯鹽酸鹽(11.00 g, 粗物質)。LC/MS: C₁₂H₁₉N₅O₄之質量計算值: 297.14, 實驗值: 298.20 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.57 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.43 - 3.47 (m, 2H), 2.97 - 3.05 (m, 2H), 2.57 - 2.71 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

【0435】 步驟8：合成1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯

【0436】 在0℃下向1-甲基咪唑-2-甲酸(10.00 g, 79.29 mmol, 7.00當量)於DMF (150.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加TBTU (38.19 g, 118.94 mmol, 1.50當量)、4-胺基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(16.63 g, 87.24 mmol, 1.10當量)及DIEA (30.74 g, 237.88 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。將反應物倒入冰/水(450 mL)中。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×50 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈白色固體之1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(16.50 g, 78.37%)。LC/MS: C₁₂H₁₄N₄O₃之質量計算值: 262.11, 實驗值: 263.15 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

【0437】 步驟9：合成1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸

【0438】 在室溫下向1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(16.50 g, 62.91 mmol, 1.00當量)於MeOH (100.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加LiOH溶液(2 M, 158.00 mL, 5.00當量)。在45℃下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (50 mL)中。用2 M HCl將混合物酸化至pH 3~5。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×30 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈白色固體之1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(12.00 g, 76.84%)。LC/MS：C₁₁H₁₂N₄O₃之質量計算值：248.09，實驗值：249.10 [M+H]⁺。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

【0439】 步驟10：合成1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯

【0440】 在0℃下向1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(9.00 g, 36.255 mmol, 1.00當量)於DMF (150.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加HATU (20.68 g, 54.38 mmol, 1.50當量)、DIEA (14.06 g, 108.77 mmol, 3.00當量)及4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(13.89 g, 39.872 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。將反應物倒入0℃下之水/冰(450 mL)中。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×50 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈黃色固體之1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯(14.00 g, 63.54%)。LC/MS：C₂₆H₃₀N₁₀O₆之質量計算值578.23，實驗值：579.10 [M+H]⁺。¹H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.53 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H)。

【0441】 步驟11：合成1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-*afford*醯胺基]吡咯-2-甲酸

【0442】 向1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基甲酸甲酯(14.00 g, 24.20 mmol, 1.00 當量)於MeOH (70.00 mL)中之溶液中添加LiOH (2 M, 72.00 mL, 6.00當量)。在45°C下攪拌混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (50 mL)中。用2 M HCl將混合物酸化至pH 3~5。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×20 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈黃色固體之1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-*afford*醯胺基]吡咯-2-甲酸(12.00 g, 81.49%)。LC/MS：C₂₅H₂₈N₁₀O₆之質量計算值：564.22，實驗值：565.15 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.44 - 3.46 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0443】 步驟12：合成3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯

【0444】 在0℃下向1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸(12.00 g, 21.26 mmol, 1.00當量)於DMF (100.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加HATU (12.12 g, 31.88 mmol, 1.50當量)、DIEA (8.24 g, 63.77 mmol, 3.00當量)及3-[[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯(6.95 g, 23.38 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。將反應物倒入0℃下之水/冰(300 mL)中。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×30 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈黃色固體之3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(13.00 g, 64.77%)。LC/MS：C₃₇H₄₅N₁₅O₉之質量計算值：843.35，實驗值：844.55 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.41 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 9H), 3.60 (s, 6H), 2.57 - 2.69 (m, 6H)。

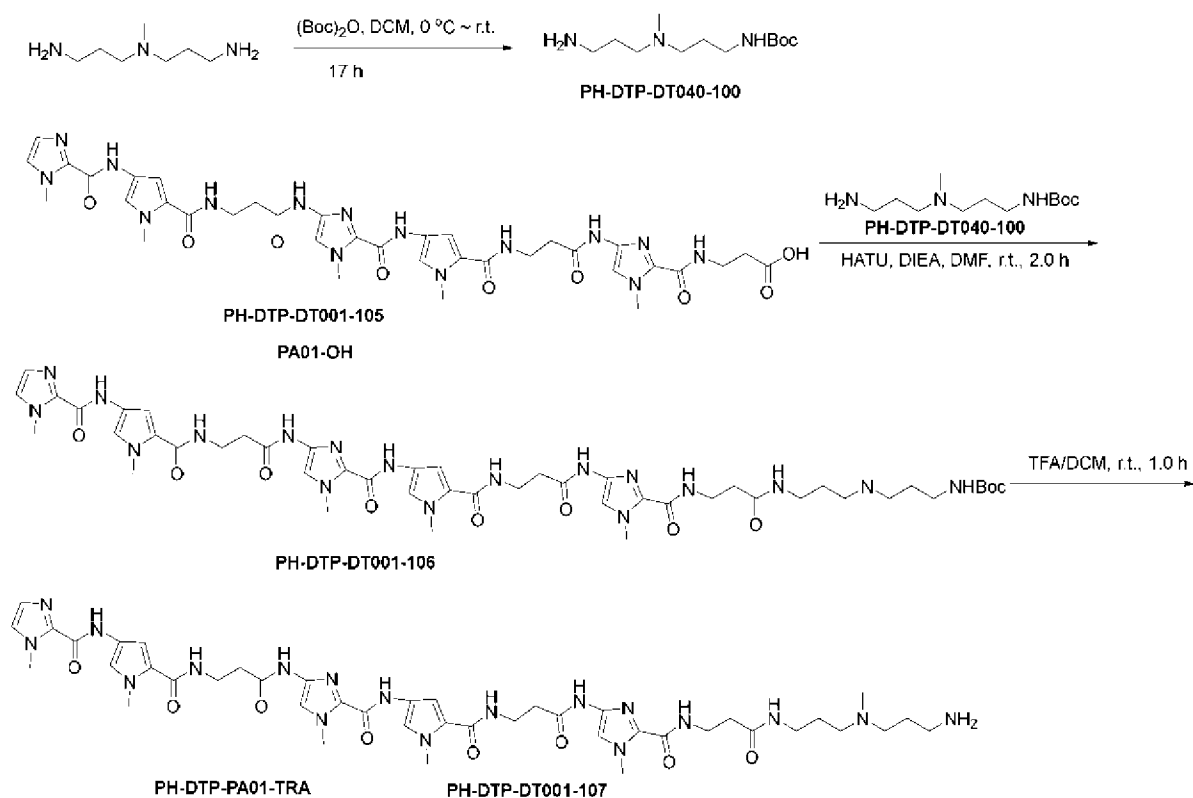
【0445】 步驟13：合成3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)

【0446】 向3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(10.00 g, 10.59

mmol，1.00當量)於MeOH (60.00 mL)中之溶液中添加2 M LiOH (21.20 mL，42.40 mmol，4.00當量)，在45°C下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。用水(60 mL)稀釋所得混合物。用2 M HCl將混合物酸化至pH 3~5。藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×20 mL)洗滌。真空乾燥固體。得到呈棕色固體之3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(8.70 g，84.14%)。LC/MS：C₃₆H₄₃N₁₅O₉之質量計算值：829.34，實驗值：830.25 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.05 -8.10 (m, 2H), 7.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 3H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 - 3.41 (m, 6H), 2.44 - 2.59 (m, 6H)。

【0447】 合成N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)

【0448】 流程2.



【0449】 步驟1：合成(3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯

【0450】 在 0°C 下在4.0 h內向雙(3-胺基丙基)(甲基)胺(30.00 g，206.54 mmol，2.00當量)於DCM (100.00 mL)中之溶液中逐滴添加 Boc_2O (22.40 g，102.64 mmol，1.00當量)於DCM (100.00 mL)中之溶液。隨後在室溫下攪拌混合物過夜。濾出固體且濃縮濾液。將粗物質溶解於 CH_3CN (10 mL)中且藉由逆相管柱純化：管柱，C18管柱；移動相， CH_3CN 水溶液(0.05% NH_4HCO_3)，2.0 h內5%至30%梯度，偵測器UV 220 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈無色油狀物之(3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(18.00 g，64.00%)。LC/MS： $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 之質量計算值：245.21，實驗值：246.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 6.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.57 - 3.60 (m, 2H), 2.87 - 2.92 (m, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.41 - 1.52 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。

【0451】 步驟2：合成(3-(甲基(3-(3-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯

【0452】 向3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(2.50 g, 3.37 mmol, 1.00當量)於DMF (100.00 mL)中之溶液中添加N-[3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(1.11 g, 4.52 mmol, 1.50當量)及HATU (1.72 g, 4.52 mmol, 1.50當量)。隨後添加DIEA (1.17 g, 9.04 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌混合物2.0 h。將混合物倒入200 mL冰/水中，濾出固體且藉由H₂O (20 mL)洗滌濾餅，高真空乾燥。獲得呈黃色固體之(3-(甲基(3-(3-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(2.80 g, 79.12%)。LC/MS：C₄₈H₆₈N₁₈O₁₀之質量計算值：1056.54，實驗值：1057.80 [M+H]⁺。

【0453】 步驟3：合成N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基(PA01-TRA)

【0454】 向N-[3-[甲基([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(2.80 g, 79.12%)。LC/MS：C₄₈H₆₈N₁₈O₁₀之質量計算值：1056.54，實驗值：1057.80 [M+H]⁺。

2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基])胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(2.80 g，2.65 mmol，1.00當量)於DCM (30.00 mL)中之溶液中添加TFA (10.00 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1.0 h。隨後移除溶劑且凍乾殘餘物。獲得呈深黃色固體之N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺)-1H-咪唑-2-甲醯胺(2.80 g，93.89%)。LC/MS：C₄₃H₆₀N₁₈O₈之質量計算值：956.48，實驗值：957.70 [M+H]⁺。

【0455】 合成N-[5-[(2-[[2-[(2-[(2-胺基乙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-EDA)

【0456】 流程3.



【0457】 步驟1：合成N-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

【0458】 程序與1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈黃色油狀物的120.00 mg N-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(產率66.73%)。LC/MS：C₄₃H₅₇N₁₇O₁₀之質量計算值：971.45，實驗值：487.05 [1/2M+H]⁺。

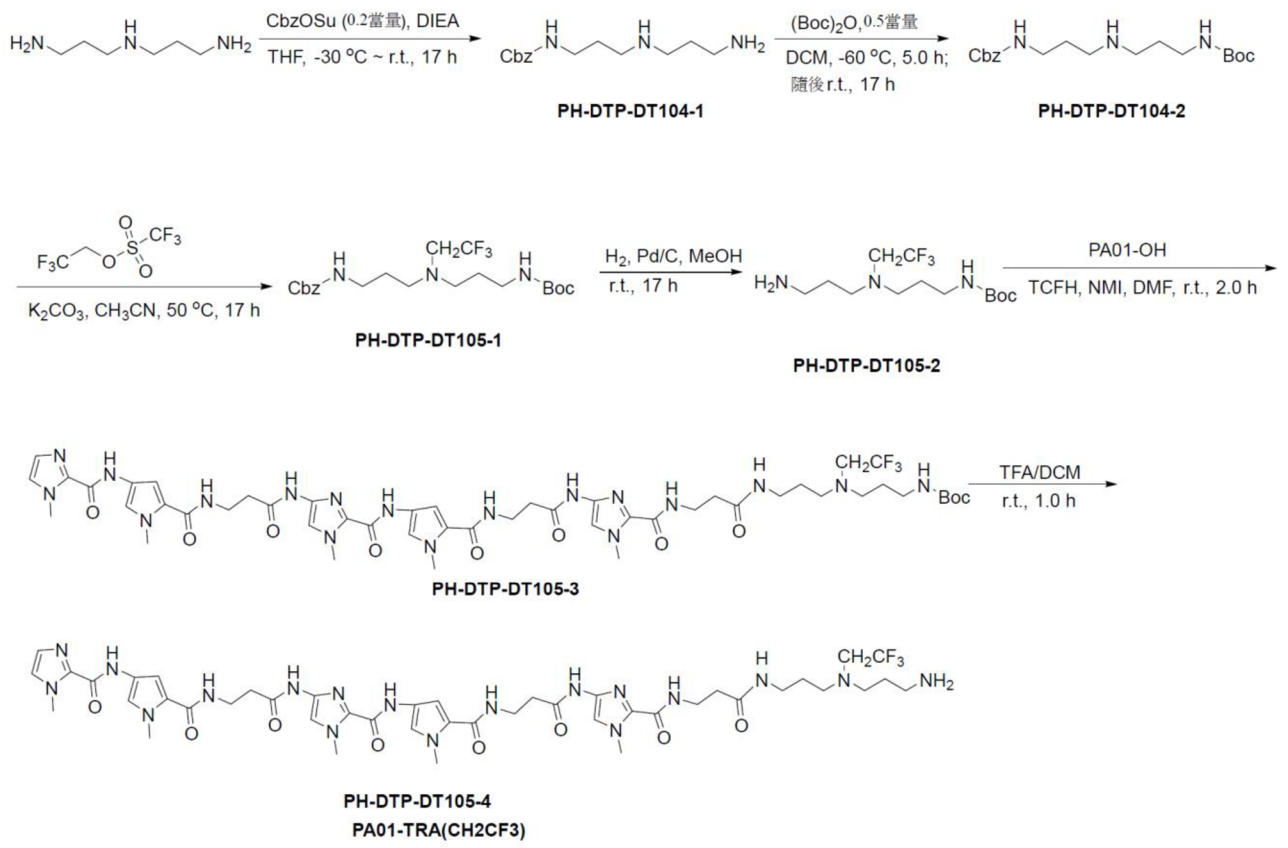
【0459】 步驟2：合成N-[5-[(2-[(2-[(2-胺基乙基)胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-EDA)

【0460】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使用110.00 mg N-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物的100.00 mg N-[5-[(2-[(2-[(2-胺基乙

基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率 81.08%)。LC/MS：
C₃₈H₄₉N₁₇O₈之質量計算值：871.40，實驗值：894.60 [M+Na]⁺。

【0461】 1.4合成N-[5-([2-([2-([2-([3-[(3-胺基丙基)(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(CH₂CF₃))

【0462】 流程4.



【0463】 步驟1：合成N-[3-[(3-胺基丙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯

【0464】 向去甲精胺(norspermidine)(6.00 g，45.72 mmol，1.00 當量)於THF (50.00 mL)中之攪拌溶液中添加DIEA (5.91 g，45.72 mmol，

1.00當量)。在-30℃下逐滴添加含2,5-二側氧基吡咯啉-1-基碳酸苯甲酯(2.28 g, 9.15 mmol, 0.20 當量)之THF (30.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。過濾所得混合物，用THF (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，CH₃CN水溶液(0.05% TFA)，10 min內15%至30%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之N-[3-[(3-胺基丙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯(1.50 g, 60.00%)。LC/MS：C₁₄H₂₃N₃O₂之質量計算值：265.18，實驗值：266.15 [M+H]⁺。

【0465】 步驟2：合成N-[3-[(3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯

【0466】 在-60℃下向N-[3-[(3-胺基丙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯(1.40 g, 5.28 mmol, 1.00當量)於DCM (20.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含(Boc)₂O (0.58 g, 2.66 mmol, 0.50當量)之DCM (10.00 mL)溶液。在-60℃下攪拌所得混合物5 h，且使其升溫至室溫，並在室溫下再攪拌12 h。減壓濃縮反應混合物。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，CH₃CN水溶液(0.05% NH₄HCO₃)，20 min內30%至50%梯度；偵測器，UV 220 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之N-[3-[(3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯(500 mg, 23.63%)。LC/MS：C₁₉H₃₁N₃O₄之質量計算值：365.23，實驗值：366.10 [M+H]⁺。

【0467】 步驟3：合成N-[3-[(3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基]胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯

【0468】 在室溫下向N-[3-[(3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基)胺基]丙基]胺基甲酸苯甲酯

基]胺基甲酸苯甲酯(280.00 mg, 0.77 mmol, 1.00當量)於CH₃CN (8.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(177.82 mg, 0.77 mmol, 1.00當量)及K₂CO₃ (317.65 mg, 2.30 mmol, 3.00當量)。在50℃下攪拌所得混合物17 h。濾出固體且濃縮濾液。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18矽膠管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% NH₄HCO₃)，100 min內20%至30%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈無色油狀物之N-[3-([3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基](2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基]胺基甲酸苯甲酯(150 mg, 43.75%)。LC/MS：C₂₁H₃₂F₃N₃O₄之質量計算值：447.23，實驗值：448.20 [M+H]⁺。

【0469】 步驟4：合成N-[3-[(3-胺基丙基)(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯

【0470】 向N-[3-([3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙基](2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基]胺基甲酸苯甲酯(150.00 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)於MeOH (8.00 mL)中之溶液中添加Pd/C (30.00 mg, 20% w/w)。隨後在室溫下於H₂氛圍下攪拌反應物17 h。過濾所得混合物且用MeOH (3×5 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。獲得呈無色油狀物之N-[3-[(3-胺基丙基)(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(90.00 mg, 85.68%)。LC/MS：C₁₃H₂₆F₃N₃O₂之質量計算值：313.20，實驗值：314.15 [M+H]⁺。

【0471】 步驟5：合成N-[3-([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基](2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯

【0472】 程序與4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT116-6)相同。使用212.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)，獲得呈黃色固體的150.00 mg N-[3-([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基](2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率42.94%)。LC/MS：C₄₉H₆₇F₃N₁₈O₁₀之質量計算值：1124.52，實驗值：1125.45 [M+H]⁺。

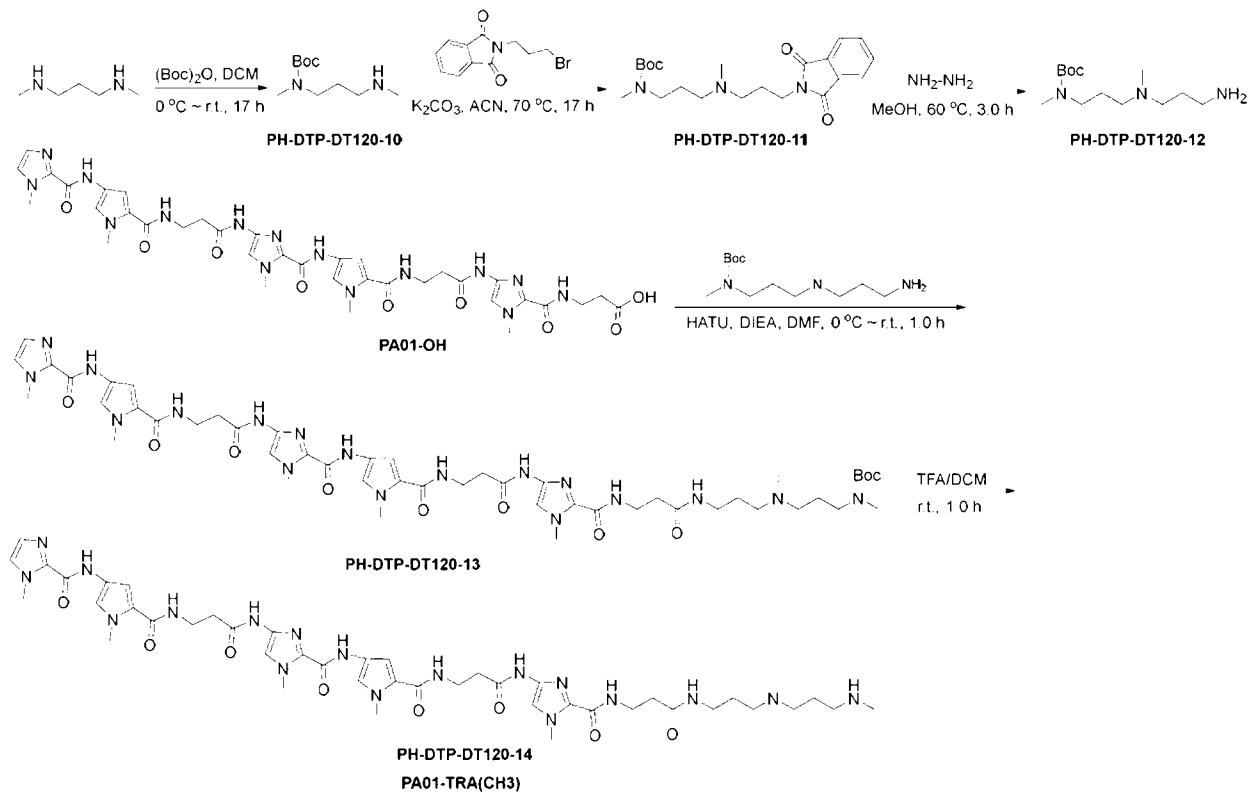
【0473】 步驟6：合成N-[5-([2-([2-([2-([3-[(3-胺基丙基)(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(CH₂CF₃))

【0474】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使用150.00 mg N-[3-([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基](2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率42.94%)。LC/MS：C₄₉H₆₇F₃N₁₈O₁₀之質量計算值：1124.52，實驗值：1125.45 [M+H]⁺。

基](2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物的 150.00 mg粗物質N-[5-([2-([2-([2-([3-[(3-胺基丙基) (2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑- 4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₄H₅₉F₃N₁₈O₈之質量計算值：1024.47，實驗值：1025.35 [M+H]⁺。

【0475】 合成1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-N-[1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-[(2-[(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(CH₃))

【0476】 流程5



【0477】 步驟1：合成N-甲基-N-[3-(甲基胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯

【0478】 在0℃下向甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺(2000.00 mg, 19.57 mmol, 1.00當量)於DCM (4.00 mL)中之攪拌溶液總逐滴添加(Boc)₂O (2135.89 mg, 9.79 mmol, 0.50當量)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。此後，將反應物用水(30 mL)猝滅且用DCM (3×50 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀物之N-甲基-N-[3-(甲基胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯(2500.00 mg, 63.14%)。LC/MS：C₁₀H₂₂N₂O₂之質量計算值：202.18，實驗值：203.20 [M+H]⁺。

【0479】 步驟2：合成N-(3-[[3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)丙基](甲基)胺基]丙基)-N-甲基胺基甲酸三級丁酯

【0480】 在室溫下向N-甲基-N-[3-(甲基胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯(2500.00 mg, 12.36 mmol, 1.00當量)於CH₃CN (100.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加N-(3-溴丙基)鄰苯二甲醯亞胺(3313.31 mg, 12.36 mmol, 1.00當量)及K₂CO₃ (5123.83 mg, 37.07 mmol, 3.00 當量)。在70℃下攪拌所得混合物17 h。在冷卻至室溫後，濾出固體且減壓濃縮濾液。藉由矽膠層析(DCM:MeOH=10:1)純化獲得之殘餘物，得到呈黃色油狀物之N-(3-[[3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)丙基](甲基)胺基]丙基)-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(2600.00 mg, 54.02%)。LC/MS：C₂₁H₃₁N₃O₄之質量計算值：389.23，實驗值：390.20 [M+H]⁺。

【0481】 步驟3：合成N-[3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯

【0482】 在室溫下向N-(3-[[3-(1,3-二側氧基異吡啶-2-基)丙基](甲基)胺基]丙基)-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(2500.00 mg, 6.42 mmol, 1.00當量)於MeOH (30.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加胍(1028.44 mg,

32.09 mmol，5.00當量)。在60℃下攪拌所得混合物3 h。此後，將反應物用水(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。獲得呈黃色油狀物之N-[3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]-N-甲基胺基甲酸三級丁酯(2.30 g，粗物質)。LC/MS： $C_{13}H_{29}N_3O_2$ 之質量計算值：259.23，實驗值：260.20 $[M+H]^+$ 。

【0483】 步驟4：合成N-甲基-N-[3-[甲基([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯

【0484】 程序與(3-(甲基(3-(3-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT001-106)相同。使用300.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)，獲得呈黃色油狀物之200.00 mg N-甲基-N-[3-[甲基([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率42.86%)。LC/MS： $C_{49}H_{70}N_{18}O_{10}$ 之質量計算值：1070.55，實驗值：1071.75 $[M+H]^+$ 。

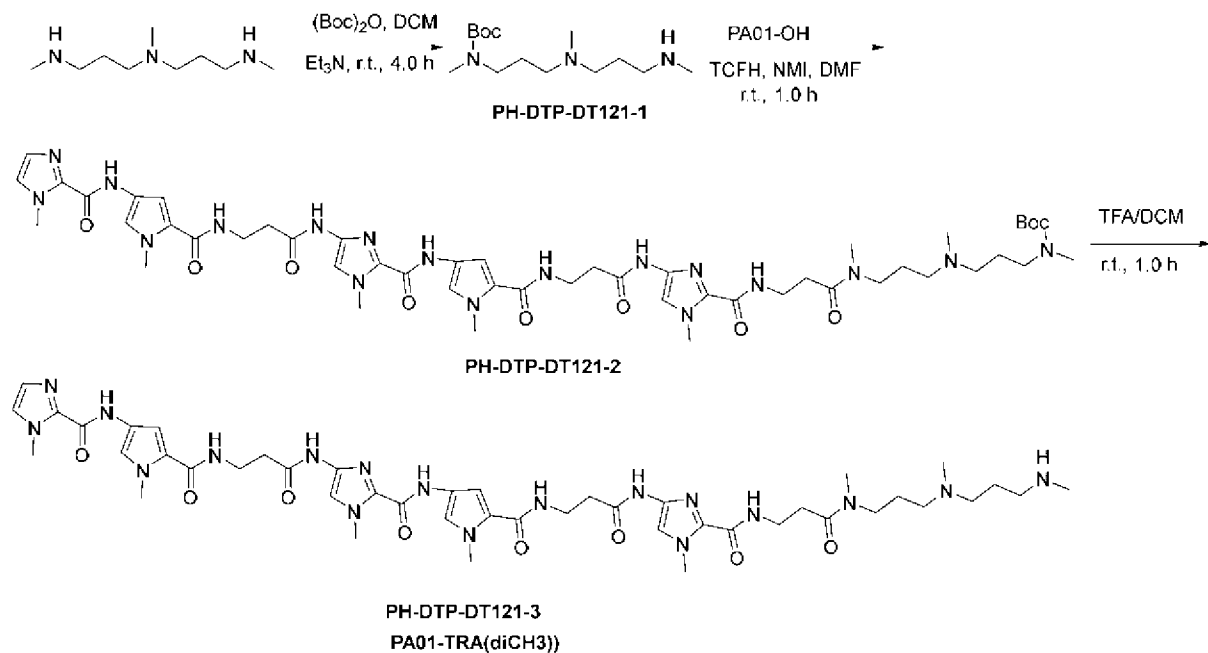
【0485】 步驟5：合成1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基

基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-N-[1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-[(2-[(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺 (PA01-OH-TRA(CH3))

【0486】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使用90.00 mg N-甲基-N-[3-[甲基([3-[3-[(1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg 1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-N-[1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-[(2-[(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₄H₆₂N₁₈O₈之質量計算值：970.50，實驗值：971.75 [M+H]⁺。

【0487】 合成1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-N-[1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-[(2-[甲基[3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(diCH3))

【0488】 流程6



【0489】 步驟1：合成N-甲基-N-(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺基甲酸三級丁酯

【0490】 程序與(3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基丙基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT040-100)相同。使用1.40 g 甲基(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺，獲得呈黃色油狀物之350.00 mg N-甲基-N-(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺基甲酸三級丁酯(產率15.85%)。LC/MS：C₁₄H₃₁N₃O₂之質量計算值：273.24，實驗值：274.10 [M+H]⁺。

【0491】 步驟2：合成N-甲基-N-[3-[甲基([3-[N-甲基-3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基))咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基]胺基]丙基)胺基甲酸三級丁酯

【0492】 程序與4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT116-6)相同。使用300.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基]胺基]丙基)胺基甲酸三級丁酯

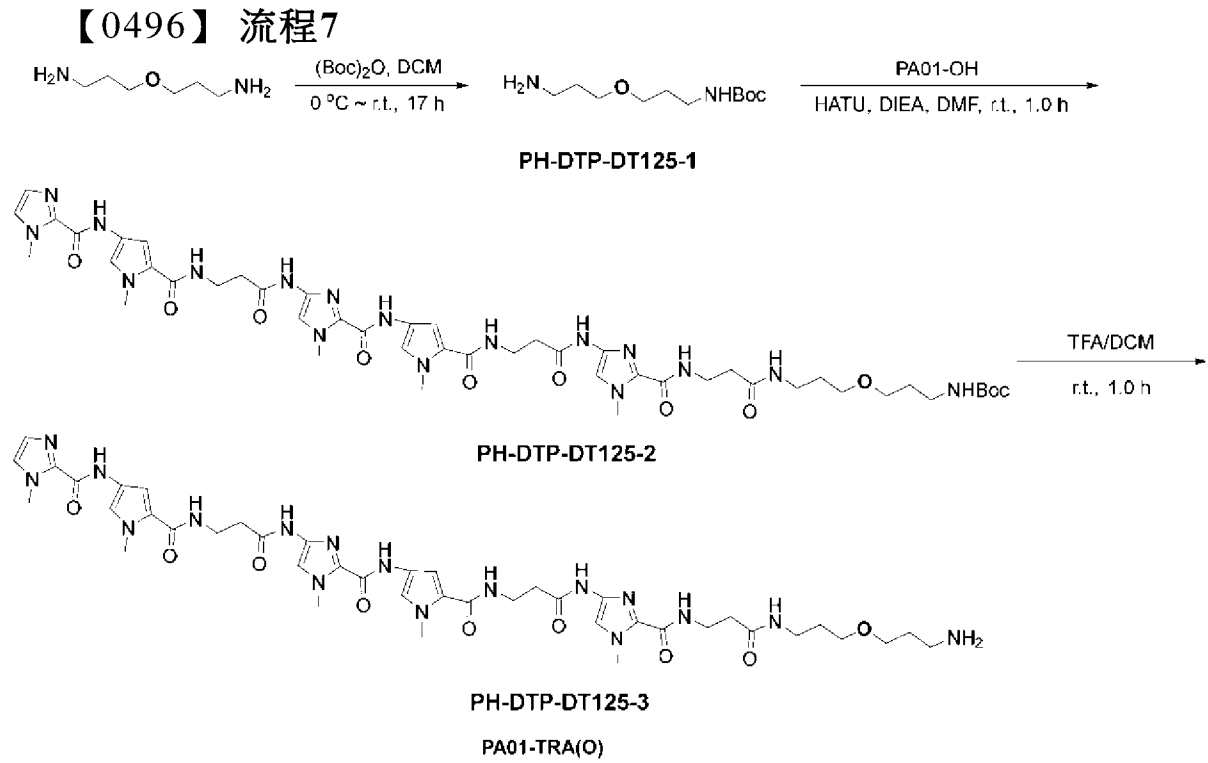
基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)，獲得呈黃色固體之150.00 mg N-甲基-N-[3-[甲基([3-[N-甲基-3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率38.10%)。LC/MS：C₅₀H₇₂N₁₈O₁₀之質量計算值：1084.57，實驗值：543.70 [M/2+H]⁺。

【0493】 步驟3：合成1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)-N-[1-甲基-5-[(2-[1-甲基-2-[(2-[甲基(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(diCH3))

【0494】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使用150.00 mg N-甲基-N-[3-[甲基([3-[N-甲基-3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg粗物質1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)-N-[1-甲基-5-[(2-[1-甲基-2-[(2-[甲基(3-[甲基[3-(甲基胺基)丙基]胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]

乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₅H₆₄N₁₈O₈之質量計算值：984.52，實驗值：985.40 [M+H]⁺。

【0495】 合成N-(5-[[2-([2-([2-[[3-(3-胺基丙氧基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(O))



【0497】 步驟1：合成N-[3-(3-胺基丙氧基)丙基]胺基甲酸三級丁酯

【0498】 程序與(3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT040-100)相同。使用1.00 g 3-(3-胺基丙氧基)丙-1-胺，獲得呈黃色油狀物之430.00 mg N-[3-(3-胺基丙氧基)丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率24.47%)。LC/MS：C₁₁H₂₄N₂O₃之質量計算值：232.18，實驗值：233.15 [M+H]⁺。

【0499】 步驟2：合成N-(3-[3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-

4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙氧基]丙基)胺基甲酸三級丁酯

【0500】 程序與(3-(甲基(3-(3-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT001-106)相同。使用100.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg N-(3-[3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙氧基]丙基)胺基甲酸三級丁酯(產率64.37%)。LC/MS：C₄₇H₆₅N₁₇O₁₁之質量計算值：1043.50，實驗值：1044.75 [M+H]⁺。

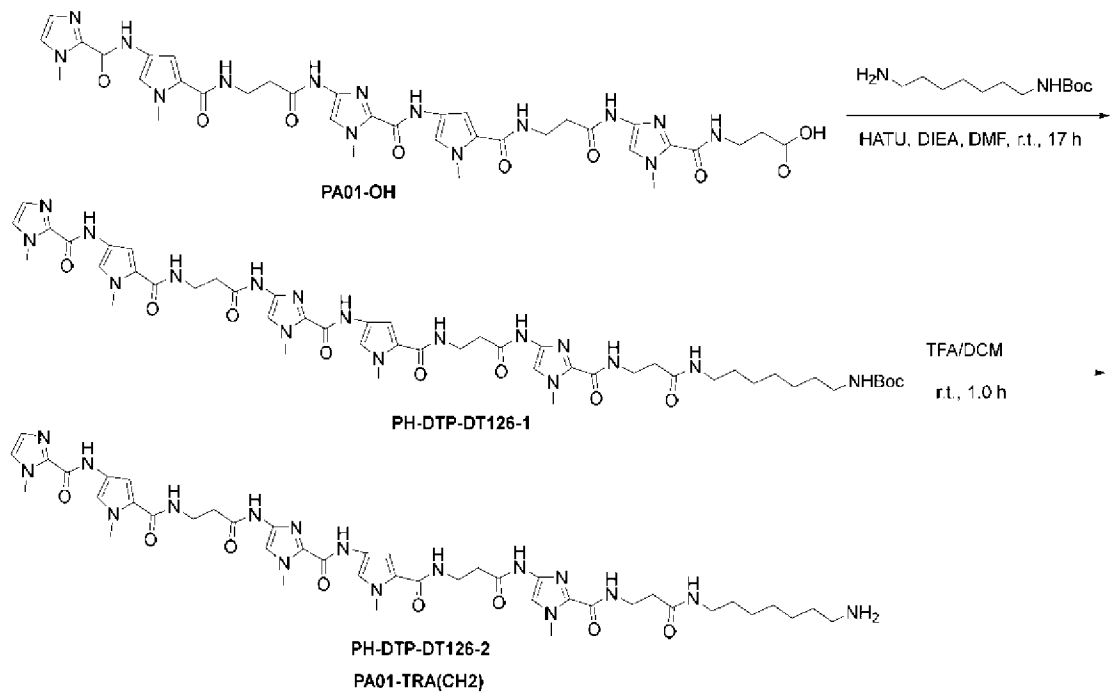
【0501】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-[[3-(3-胺基丙氧基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(O))

【0502】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使

用90.00 mg N-(3-[3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙氧基]丙基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg粗物質N-(5-[[2-([2-[(2-[[3-(3-胺基丙氧基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₂H₅₇N₁₇O₉之質量計算值：943.45，實驗值：944.70 [M+H]⁺。

【0503】 合成N-[5-[(2-[[2-[(2-[(7-胺基庚基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(CH₂))

【0504】 流程8



【0505】 步驟1：合成N-[7-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-

第 153 頁(發明說明書)

(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]庚基]胺基甲酸三級丁酯

【0506】 程序與(3-(甲基(3-(3-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT001-106)相同。使用150.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg N-[7-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]庚基]胺基甲酸三級丁酯(產率33.23%)。LC/MS： $C_{48}H_{67}N_{17}O_{10}$ 之質量計算值：1041.53，實驗值：1042.85 $[M+H]^+$ 。

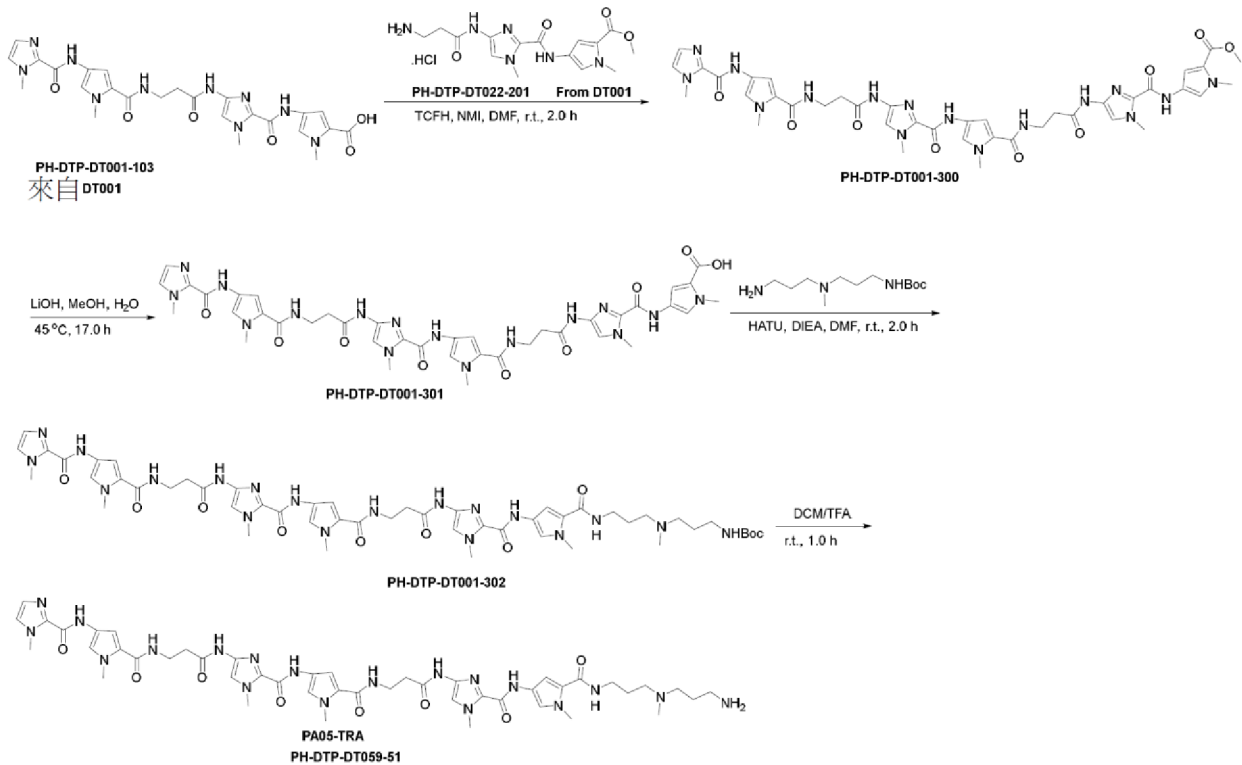
【0507】 步驟2：合成N-[5-[(2-[[2-[(2-[(7-胺基庚基)胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA(CH2))

【0508】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。獲

得90.00 mg N-[7-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]庚基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg粗物質N-[5-[(2-[(2-[(2-[(7-胺基庚基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₃H₅₉N₁₇O₈之質量計算值：941.47，實驗值：942.75 [M+H]⁺。

【0509】 合成N-[5-[(2-[(2-[(2-[(3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA05-TRA)

【0510】 流程9



【0511】 步驟1：合成1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-

(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯

【0512】 向1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲酸(1.00 g, 1.77 mmol, 1.00當量)於DMF (10.00 mL)中之溶液中添加NMI (727.14 mg, 8.86 mmol, 5.00當量)、TCFH (546.68 mg, 1.95 mmol, 1.10當量)及4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(748.19 mg, 1.95 mmol, 1.10當量)。隨後在室溫下攪拌反應物2 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物：管柱，C18管柱；移動相，含MeOH之H₂O (0.05% TFA)，70 min內5%至75%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到呈白色固體之1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯(1.00 g, 產率63.09%)。LC/MS：C₄₀H₄₆N₁₆O₉之質量計算值：894.36，實驗值：895.55 [M+H]⁺。

【0513】 步驟2：合成1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸

【0514】 程序與3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用1.00 g 1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-

基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯，獲得呈白色固體之800.00 mg 1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸(產率81.27%)。LC/MS：C₃₉H₄₄N₁₆O₉之質量計算值：880.35，實驗值：881.45 [M+H]⁺。

【0515】步驟3：合成N-[3-[甲基([3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3 ([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯

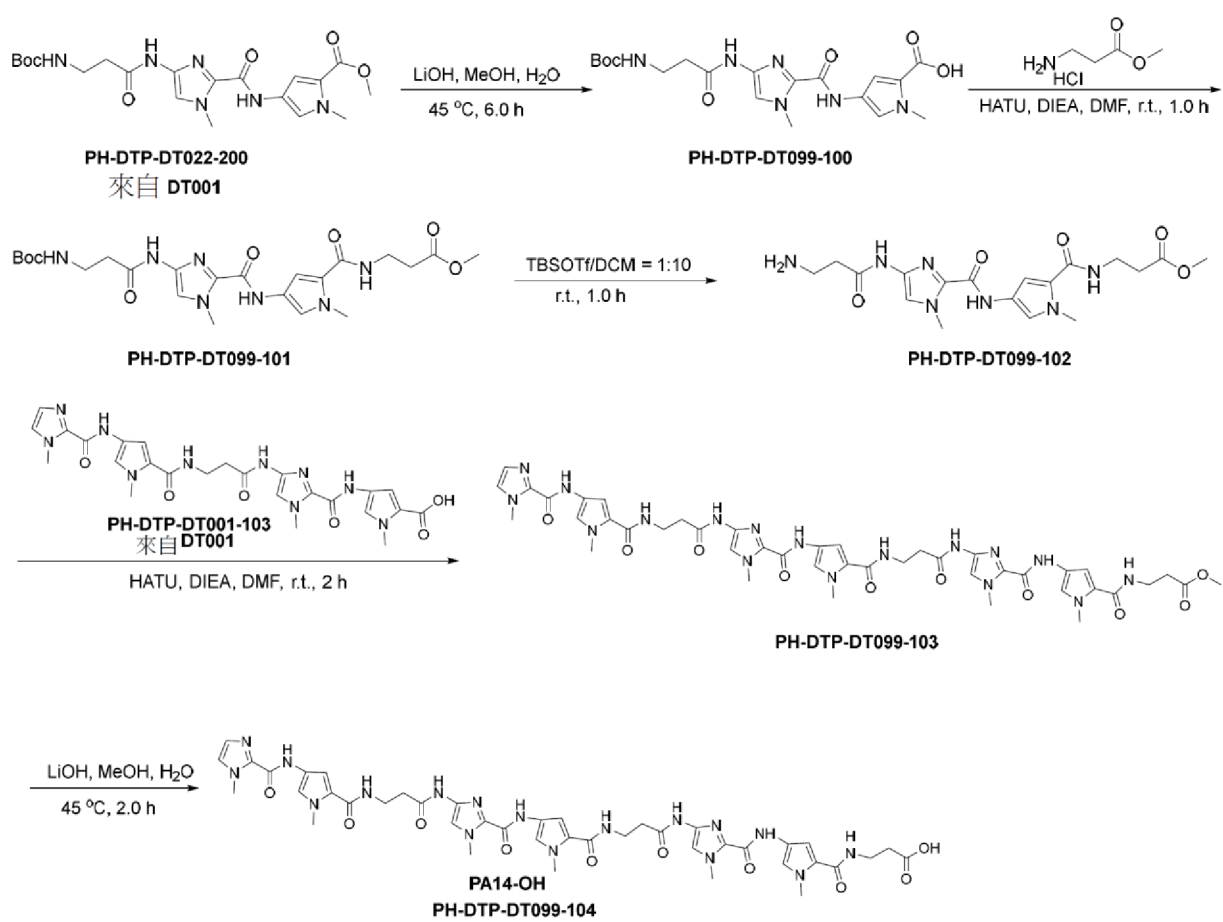
【0516】程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基(PH-DTP-DT001-106)相同。使用800.00 mg 1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸，獲得呈白色固體之800.00 mg N-[3-[甲基([3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率79.49%)。LC/MS：C₅₁H₆₉N₁₉O₁₀之質量計算值：1107.55 實驗值：1108.80 [M+H]⁺。

【0517】 步驟4：合成N-[5-([2-[(2-[[2-[(3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PA05-TRA)

【0518】 程序與N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使用800.00 mg N-[3-[甲基([3-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基))胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色固體之800.00 mg N-[5-([2-[(2-[[2-[(3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₆H₆₁N₁₉O₈之質量計算值：1007.50 實驗值：1008.80 [M+H]⁺。

【0519】 合成3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基]丙酸(PA14-OH)

【0520】 流程10



【0521】 步驟1：合成4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸

【0522】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同。使用2.50 g 4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯，獲得呈白色固體之2.12 g 4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(產率85.94%)。LC/MS：C₁₉H₂₆N₆O₆之質量計算值：434.19，實驗值：435.20 [M+H]⁺。

【0523】 步驟2：合成3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯

【0524】 程序與3-[(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(PH-DTP-DT025-30)相同。使用2.12 g 4-

(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之2.30 g 3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯(產率87.33%)。LC/MS： $C_{23}H_{33}N_7O_7$ 之質量計算值：519.24，實驗值：520.35 $[M+H]^+$ 。

【0525】 步驟3：合成3-([4-[4-(3-胺基丙-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯

【0526】 在室溫下向3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯(1.50 g，2.89 mmol，1.00 當量)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBSOTf (1.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。真空濃縮所得混合物。獲得呈紅色油狀物之3-([4-[4-(3-胺基丙-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(1.70 g，粗物質)。LC/MS： $C_{18}H_{25}N_7O_5$ 之質量計算值：419.19，實驗值：420.15 $[M+H]^+$ 。

【0527】 步驟4：合成3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯

【0528】 程序與3-[(1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(PH-DTP-DT001-104)相同。使用800.00 mg 1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-

甲酸，獲得呈黃色固體之800.00 mg 3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(產率41.11%)。LC/MS：C₄₂H₄₉N₁₇O₁₀之質量計算值：965.40，實驗值：966.40 [M+H]⁺。

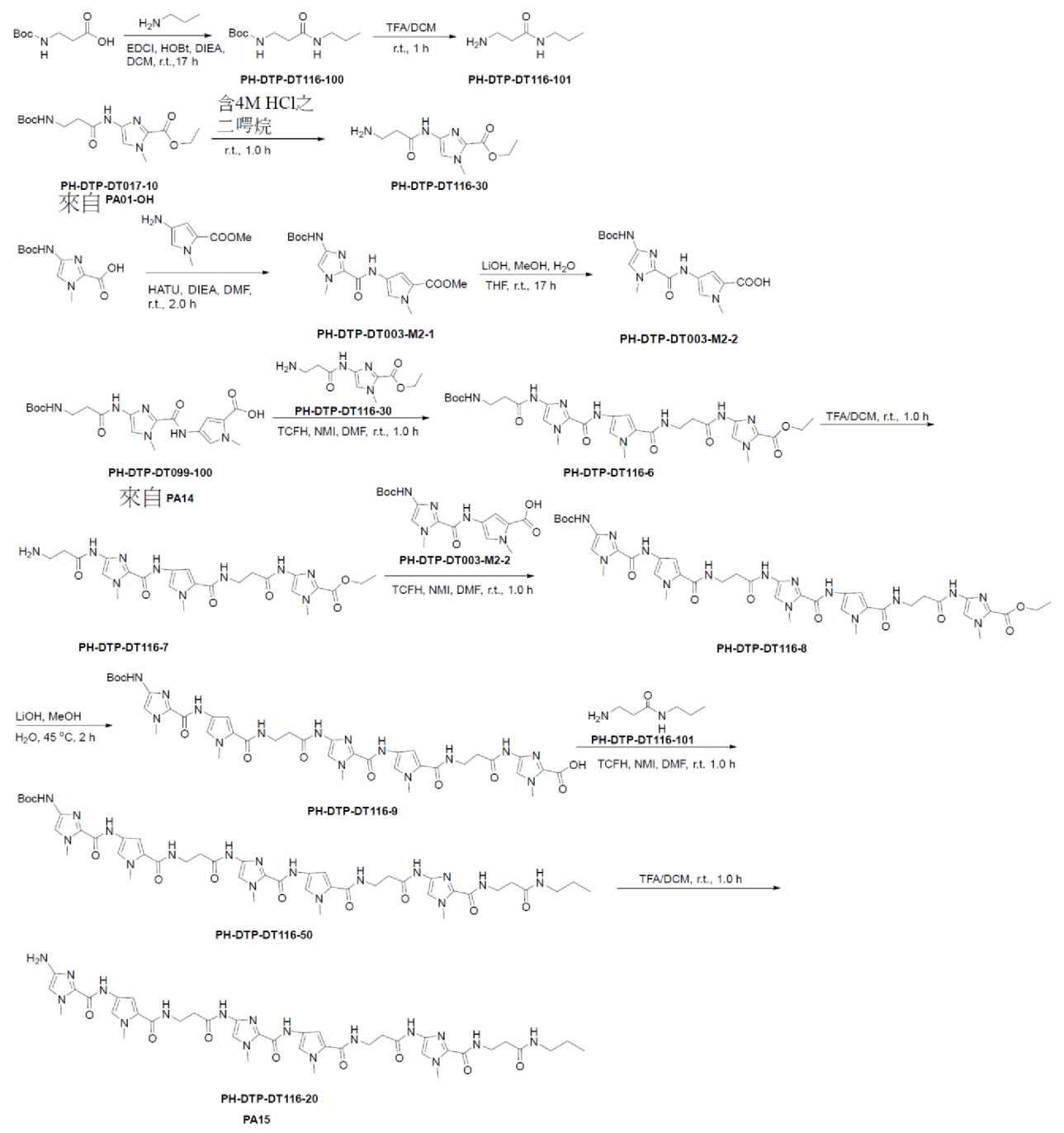
【0529】 步驟5：合成3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙酸(PA14-OH)

【0530】 程序與3-[(1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用800.00 mg 3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯，獲得呈黃色固體之650 mg 3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-[3-[(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基)甲醯胺基]丙酸(產率68.67%)。LC/MS：C₄₂H₄₉N₁₇O₁₀之質量計算值：951.38，實驗值：952.35 [M+H]⁺。

【0531】 合成4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]咪

唑-2-甲醯胺(PA15)

【0532】 流程11



【0533】 步驟1：合成(3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯

【0534】 在室溫下向3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙酸(1000.00 mg，5.29 mmol，1.00當量)於DCM (30.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加EDC

(114.48 mg, 5.81 mmol, 1.10當量)、HOBt (785.56 mg, 5.81 mmol, 1.10當量)及丙胺(312.41 mg, 5.23 mmol, 1.00當量)以及DIEA (2732.26 mg, 21.14 mmol, 4.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。用冷水(30 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取所得混合物。合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。獲得呈白色固體之(3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(600.00 mg, 粗物質)。LC/MS: $C_{11}H_{22}N_2O_3$ 之質量計算值: 230.16, 實驗值: 231.15 $[M+H]^+$ 。

【0535】 步驟2：合成3-胺基-N-丙基丙醯胺

【0536】 在室溫下向N-[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺基甲酸三級丁酯(500.00 mg, 2.17 mmol, 1.00當量)於DCM (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (2.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。真空濃縮所得混合物。獲得呈黃色油狀物之3-胺基-N-丙基丙醯胺(500.00 mg, 粗物質)。LC/MS: $C_6H_{14}N_2O$ 之質量計算值: 130.11, 實驗值: 131.20 $[M+H]^+$ 。

【0537】 步驟3：合成4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0538】 程序與4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(PH-DTP-DT022-201)相同。使用4.00 g 4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈白色固體之4.00 g 粗物質4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯。LC/MS: $C_{10}H_{16}N_4O_3$ 之質量計算值: 240.12, 實驗值: 241.15 $[M+H]^+$ 。

【0539】 步驟4：合成4-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

【0540】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT017-10)相同。使用1.00 g 4-[(三級丁氧基羰基)

胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈棕色固體之1.34 g 4-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(產率85.00%)。LC/MS： $C_{17}H_{23}N_5O_5$ 之質量計算值：377.17，實驗值：378.25 [M+H]⁺。

【0541】 步驟5：合成4-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸

【0542】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同。使用1.33 g 4-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯，獲得呈白色固體之946 mg 4-(4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸(產率74.00%)。LC/MS： $C_{16}H_{21}N_5O_5$ 之質量計算值：363.15，實驗值：364.25 [M+H]⁺。

【0543】 步驟6：合成4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0544】 在0℃下向4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(3.60 g，8.29 mmol，1.00當量)於DMF (50.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加NMI (2.04 g，24.86 mmol，3.00當量)、TCFH (3.49 g，12.43 mmol，1.50當量)及4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(2.19 g，9.12 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。用0℃下之冰/水(150 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×30 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈黃色固體之4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲

基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(5.00 g, 90.08%)。LC/MS： $C_{29}H_{40}N_{10}O_8$ 之質量計算值：656.30，實驗值：657.50 $[M+H]^+$ 。

【0545】步驟7：合成4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0546】程序與3-胺基-N-丙基丙醯胺(PH-DTP-DT116-101)相同。使用4.90 g 4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈黃色油狀物之4.90 g粗物質4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯。LC/MS： $C_{24}H_{32}N_{10}O_6$ 之質量計算值：556.25，實驗值：557.45 $[M+H]^+$ 。

【0547】步驟8：合成4-(3-[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0548】程序與4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT116-6)相同。使用2.80 g 4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈黃色固體之5.00 g 4-(3-[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(產率71.94%)。LC/MS：

C₄₀H₅₁N₁₅O₁₀之質量計算值：901.39，實驗值：902.70 [M+H]⁺。

【0549】 步驟9：4-(3-[[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸

【0550】 程序與3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用2.00 g 4-(3-[[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈黃色固體之1.60 g 4-(3-[[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸(產率71.60%)。LC/MS：C₃₈H₄₇N₁₅O₁₀之質量計算值：873.36，實驗值：874.55 [M+H]⁺。

【0551】 步驟10：合成N-(1-甲基-2-[[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺基甲酸三級丁酯

【0552】 程序與4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT116-6)相同。使用550.00 mg 4-(3-[[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯

胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈黃色固體之310.00 mg N-(1-甲基-2-[[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺基甲酸三級丁酯(產率44.96%)。LC/MS：C₄₄H₅₉N₁₇O₁₀之質量計算值：985.46，實驗值：986.35 [M+H]⁺。

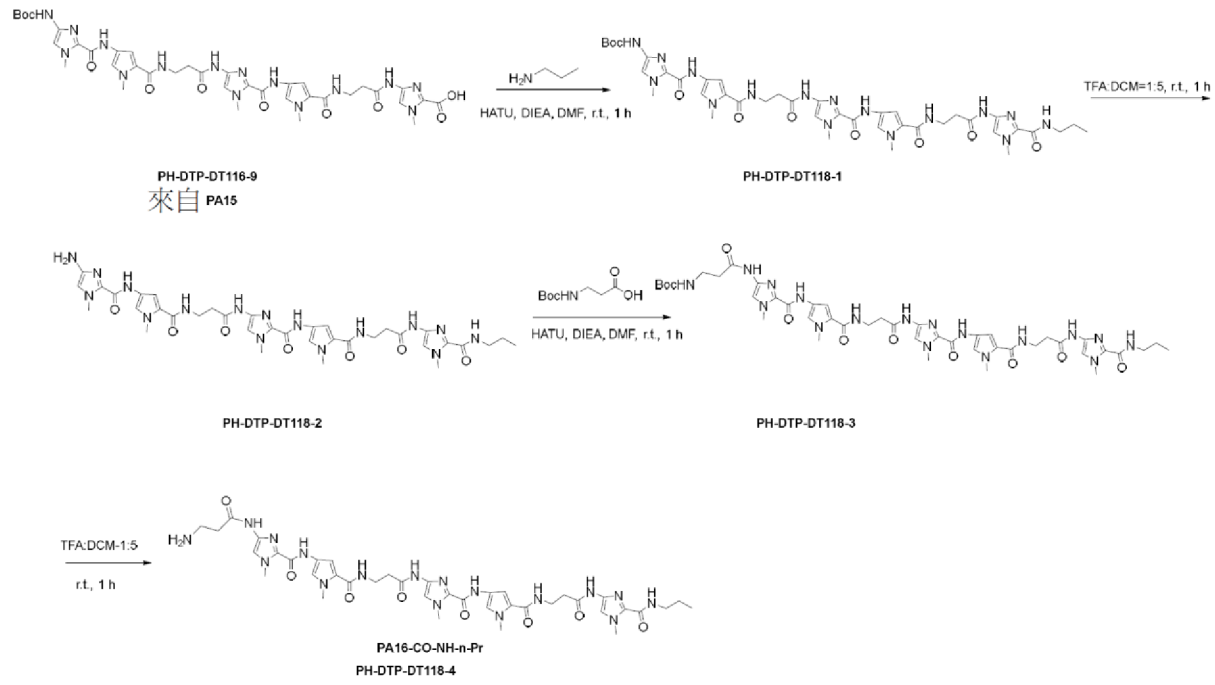
【0553】 步驟11：合成4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺(PA15)

【0554】 程序與3-胺基-N-丙基丙醯胺(PH-DTP-DT116-101)相同。使用140.00 mg N-(1-甲基-2-[[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]胺甲醯基]imidazole-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之140.00 mg粗物質4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基-N-[1-甲基-5-([2-[(1-甲基-2-[[2-(丙基胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)吡咯-3-基]咪唑-2-甲醯胺。LC/MS：C₃₉H₅₁N₁₇O₈之質量計算值：885.41，實驗值：886.60 [M+H]⁺。

【0555】 合成4-[3-[[4-[4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-

1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基-N-丙基咪唑-2-甲醯胺
(PA16-CO-NH-n-Pr)

【0556】 流程12



【0557】 步驟1：合成N-[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯

【0558】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT017-10)相同。使用1.00 g 4-(3-[4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈棕色固體之680.00 mg N-[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯(產率

57.86%)。LC/MS： $C_{41}H_{54}N_{16}O_9$ 之質量計算值：914.43，實驗值：915.65 $[M+H]^+$ 。

【0559】步驟2：合成4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基-N-丙基咪唑-2-甲醯胺

【0560】程序與3-胺基-N-丙基丙醯胺(PH-DTP-DT116-101)相同。使用657.00 mg N-[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之630.00 mg粗物質4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基-N-丙基咪唑-2-甲醯胺。LC/MS： $C_{36}H_{46}N_{16}O_7$ 之質量計算值：814.37，實驗值：815.60 $[M+H]^+$ 。

【0561】步驟3：合成N-(2-[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯

【0562】程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT017-10)相同，但產物藉由 $NH_3 \cdot H_2O$ 系統下之逆相管柱純化。使用630.00 mg 4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-N-乙基-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈

黃色固體之200.00 mg N-(2-[[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺基甲酸三級丁酯(產率25.80%)。
LC/MS : $C_{44}H_{59}N_{17}O_{10}$ 之質量計算值 : 985.46 , 實驗值 : 986.70
[M+H]⁺。

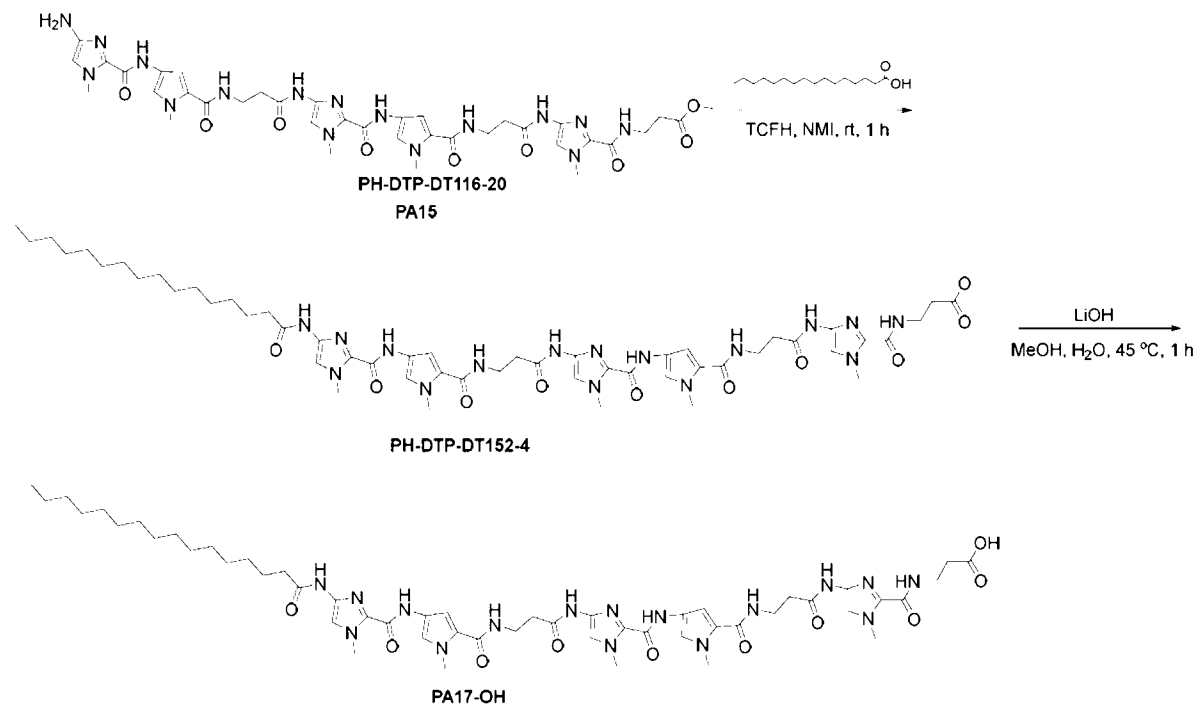
【0563】 步驟4：合成4-[3-[(4-[4-[3-[(4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基-N-丙基咪唑-2-甲醯胺(PA16-CO-NH-n-Pr)

【0564】 程序與3-胺基-N-丙基丙醯胺(PH-DTP-DT116-101)相同。
使用100.00 mg N-(2-[[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-([1-甲基-5-[(2-[[1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]吡咯-3-基]胺甲醯基)咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg粗物質4-[3-[(4-[4-[3-[(4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基-N-丙基咪唑-2-甲醯胺。
LC/MS : $C_{39}H_{51}N_{17}O_8$ 之質量計算值 : 885.41 , 實驗值 : 886.70
[M+H]⁺。

【0565】 合成3-[(4-[3-[(4-[4-(3-[[4-(4-十六烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸

(PA17-OH)

【0566】 流程13



【0567】 步驟1：合成3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯

【0568】 程序與4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT116-6)相同。使用500.00 mg 3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯，獲得呈棕色固體之510.00 mg 3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基

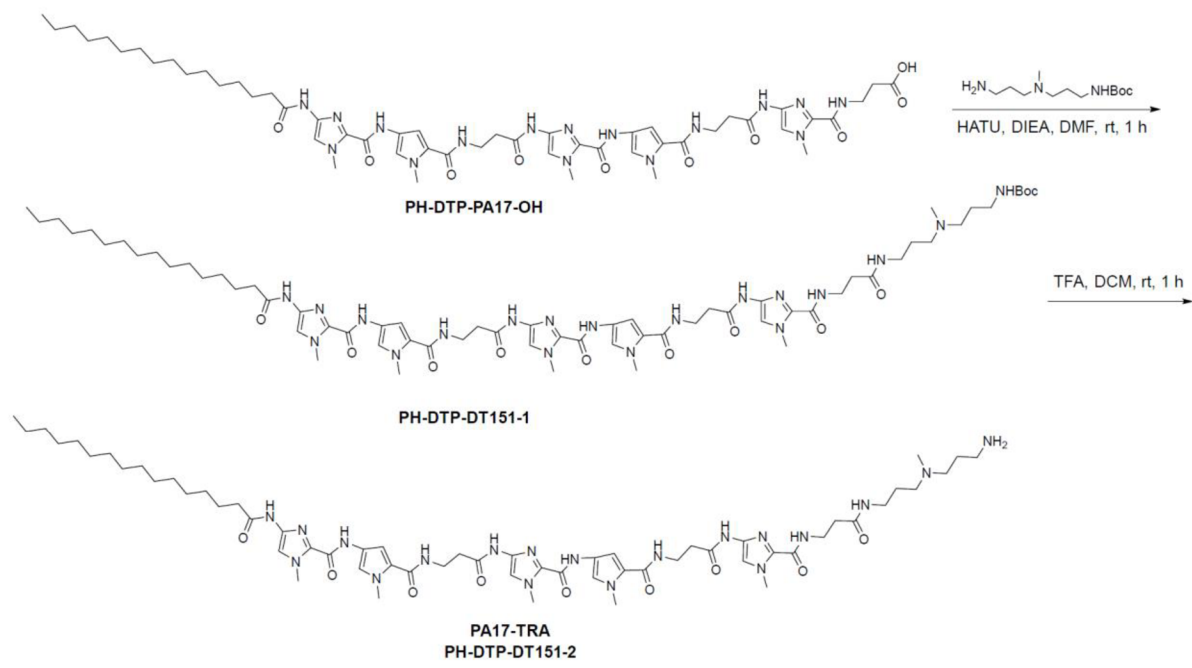
基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(產率79.84%)。LC/MS：
C₅₃H₇₆N₁₆O₁₀之質量計算值：1096.59，實驗值：1097.50 [M+H]⁺。

【0569】 步驟2：合成3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸

【0570】 程序與3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4- (3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用270.00 mg 3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯，獲得呈棕色固體之260.00 mg粗物質3-([4-[3- ([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸。LC/MS：C₅₂H₇₄N₁₆O₁₀之質量計算值：1082.57，實驗值：1083.90 [M+H]⁺。

【0571】 合成N-[5-([2-([2-[5-([2-([2-[2-([3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(PA17-TRA)

【0572】 流程14



【0573】 步驟1：合成N-[3-([3-[3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯

【0574】 程序與(3-(甲基(3-(3-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)丙醯胺基)丙基)胺基)丙基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT001-106)相同。使用70.00 mg 3-([4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯(產率

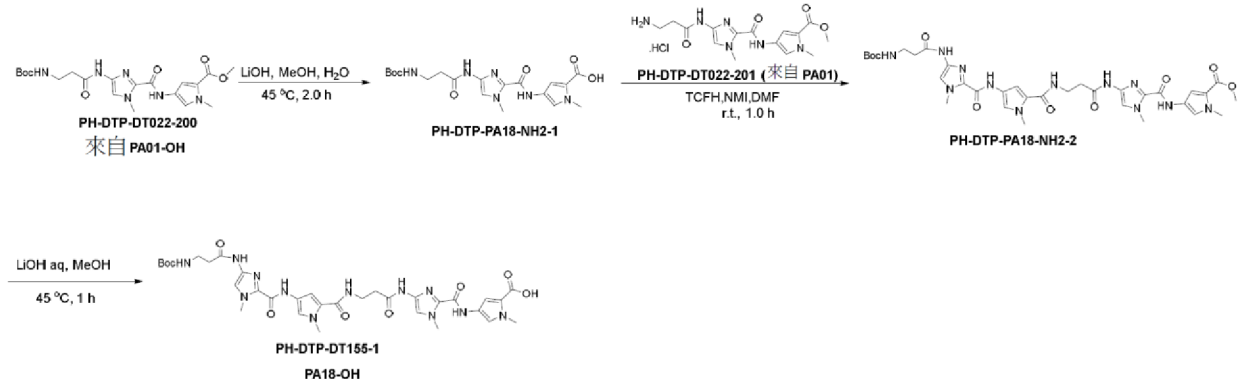
59.04%)。LC/MS：C₆₄H₉₉N₁₉O₁₁之質量計算值：1309.78，實驗值：1311.20 [M+H]⁺。

【0575】步驟2：合成N-[5-([2-([2-[5-([2-([2-([3-[(3-氨基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(PA17-TRA)

【0576】程序與N-(3-((3-((3-氨基丙基)(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PA01-TRA)相同。使用50.00 mg N-[3-([3-([3-([4-([3-([4-[4-(3-[4-(4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]丙基)(甲基)胺基)丙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之40.00 mg粗物質N-[5-([2-([2-[5-([2-([2-([2-([3-[(3-氨基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-十六烷醯胺基-1-甲基咪唑-2-甲醯胺。LCMS：C₅₉H₉₁N₁₉O₉之質量計算值：1209.72，實驗值：1211.05 [M+H]⁺。

【0577】合成4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸(PA18-OH)

【0578】 流程15



【0579】 步驟1：合成4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸

【0580】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同。使用10.00 g 4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯，獲得呈白色固體之8.50 g 4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(產率87.74%)。LC/MS：C₁₉H₂₆N₆O₆之質量計算值：434.19，實驗值：435.20 [M+H]⁺。

【0581】 步驟2：合成4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯

【0582】 程序與4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(PH-DTP-DT022-200)相同。使用1.00 g 4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈白色固體之1.65 g 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(產率

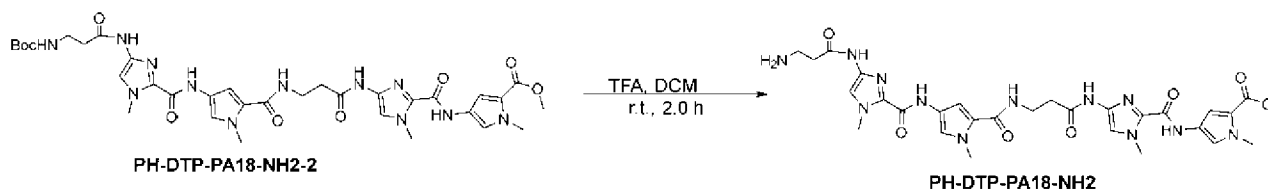
80.11%)。LCMS： $C_{34}H_{44}N_{12}O_9$ 之質量計算值：764.34，實驗值：765.50 $[M+H]^+$ 。

【0583】步驟3：合成4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸

【0584】程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同。使用100.00 mg 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸酯，獲得呈黃色固體之80.00 mg 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸(產率77.42%)。LC/MS： $C_{33}H_{42}N_{12}O_9$ 之質量計算值：750.32，實驗值：751.30 $[M+H]^+$ 。

【0585】合成4-[4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(PA18-NH2)

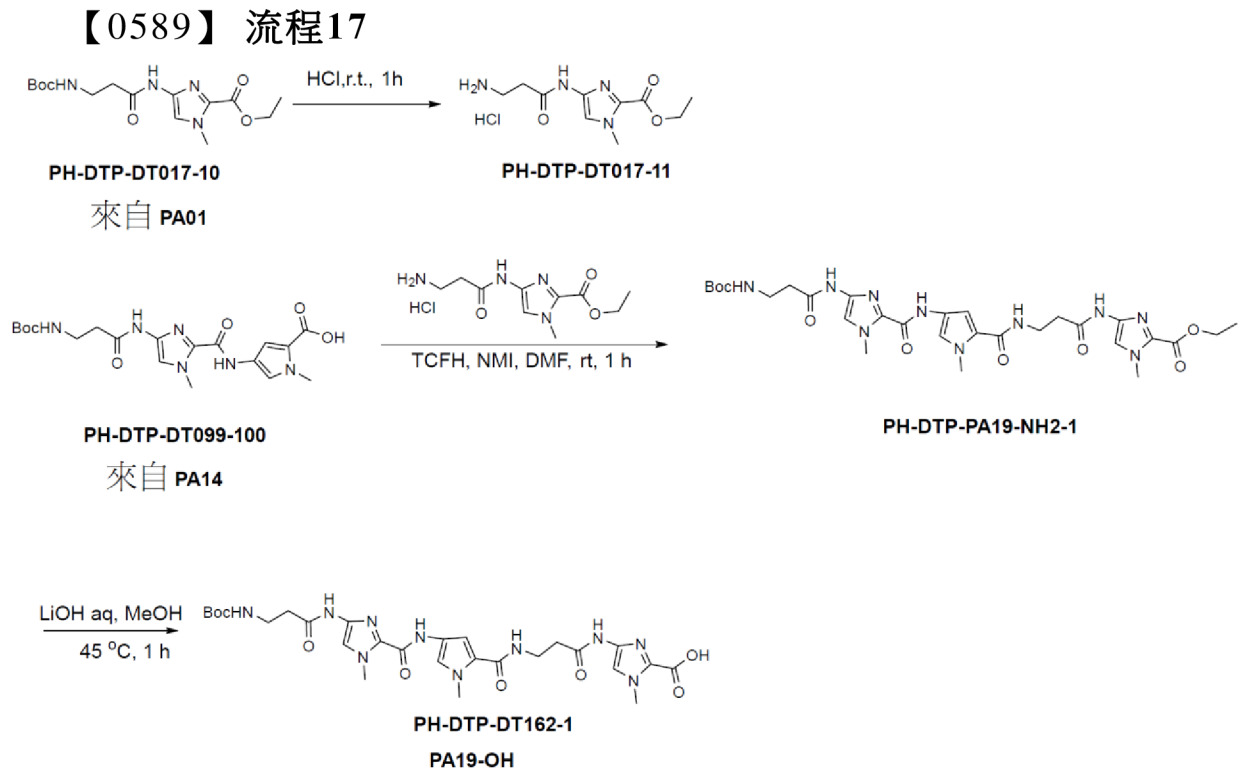
【0586】流程16



【0587】程序與3-胺基-N-丙基丙醯胺(PH-DTP-DT116-101)相同，但反應時間為2.0 h。使用500.00 mg 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯，獲得呈黃色固體之

500.00 mg 4-[4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯。HRMS：C₂₉H₃₆N₁₂O₇之質量計算值：664.2830，實驗值：665.2891 [M+H]⁺。

【0588】 合成4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸(PA19-OH)



【0590】 步驟1：合成4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0591】 程序與4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(PH-DTP-DT022-201)相同。使用2.00 g 4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈灰白色固體之2.00 g粗物質4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯。LCMS：C₁₀H₁₆N₄O₃之質量計算值：240.12，實驗值：241.10 [M+H]⁺。

【0592】 步驟2：合成4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0593】 程序與4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT116-6)相同。使用900.00 mg 4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈灰白色固體之1.10 g 4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(產率75.80%)。LCMS：C₂₉H₄₀N₁₀O₈之質量計算值：656.30，實驗值：657.50 [M+H]⁺。

【0594】 步驟3：合成4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸

【0595】 程序與3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-([1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用600 mg 4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈黃色固體之500.00 mg 4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸(產率78.35%)。LCMS：C₂₇H₃₆N₁₀O₈之質量計算值：628.27，實驗值：629.45 [M+H]⁺。

【0596】 合成4-(3-(4-(4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸乙酯(PA19-NH2)

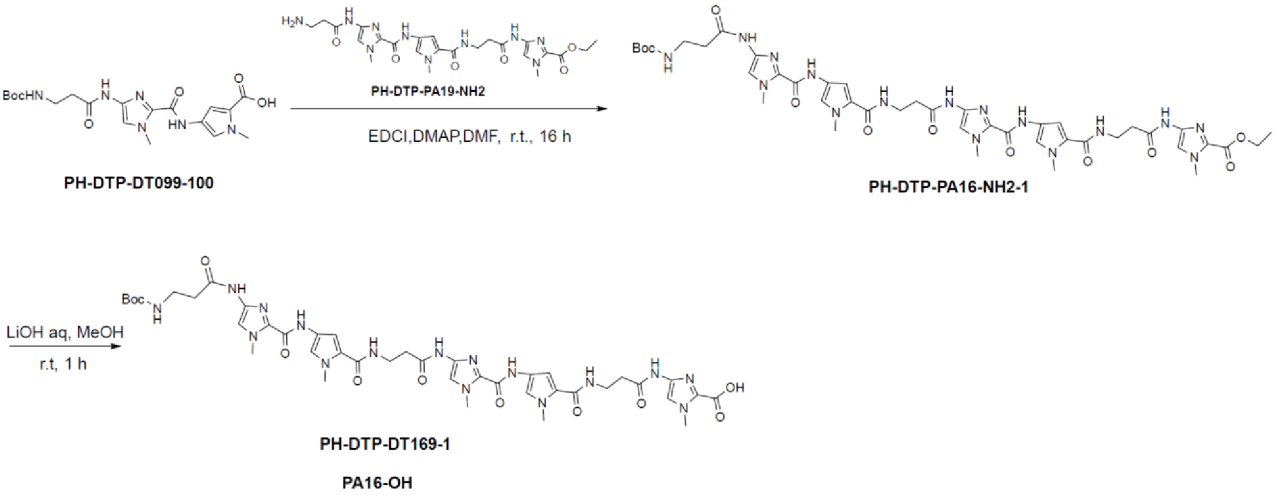
【0597】 流程18



【0598】 程序與3-胺基-N-丙基丙醯胺(PH-DTP-DT116-101)相同。使用900.00 mg 4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈白色固體之900.00 mg粗物質4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯。LCMS：C₂₄H₃₂N₁₀O₆之質量計算值：556.25，實驗值：557.50 [M+H]⁺。

【0599】 合成4-(3-(4-(4-(3-(4-(4-(3-((三級丁氧基羰基)胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸(PA16-OH)

【0600】 流程19



【0601】 步驟1：合成4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

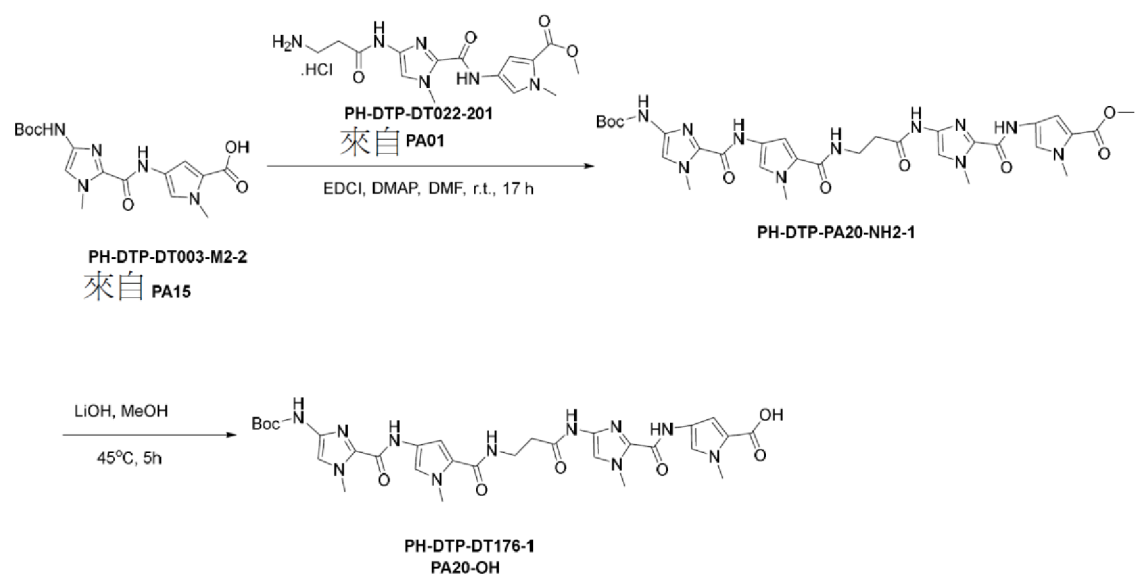
【0602】 向4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(120.00 mg，0.276 mmol，1.00當量)及EDCI (134.00 mg，0.70 mmol，2.53當量)、DMAP (86.00 mg，0.70 mmol，2.55當量)於DMF (5.00 mL)中之攪拌溶液中添加4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(199.85 mg，0.36 mmol，1.30當量)。在室溫下攪拌所得溶液16 h。將所得混合物倒入冰/水(20 mL)中，藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×10mL)洗滌。減壓乾燥固體，得到呈黃色固體之4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(240.00 mg，80.37%)。LCMS：C₄₃H₅₆N₁₆O₁₁之質量計算值：972.43，實驗值：973.45 [M+H]⁺。

【0603】 步驟2：合成4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【0604】 程序與3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用400.00 mg 4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈白色固體之260.00 mg 4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(產率66.93%)。LC/MS：C₄₁H₅₂N₁₆O₁₁之質量計算值：944.40，實驗值：945.40[M+H]⁺。

【0605】 合成4-(4-[3-([4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(PA20-OH)

【0606】 流程20



【0607】 步驟1：合成4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸酯

【0608】 程序與4-[3-([4-[4-(3-[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-PA16-NH2-1)相同。使用1.00 g 4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈深黃色固體之1.10 g 4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(產率51.28%)。LC/MS：C₃₁H₃₉N₁₁O₈之質量計算值：693.30，實驗值：694.15 [M+H]⁺。

【0609】 步驟2：合成4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸

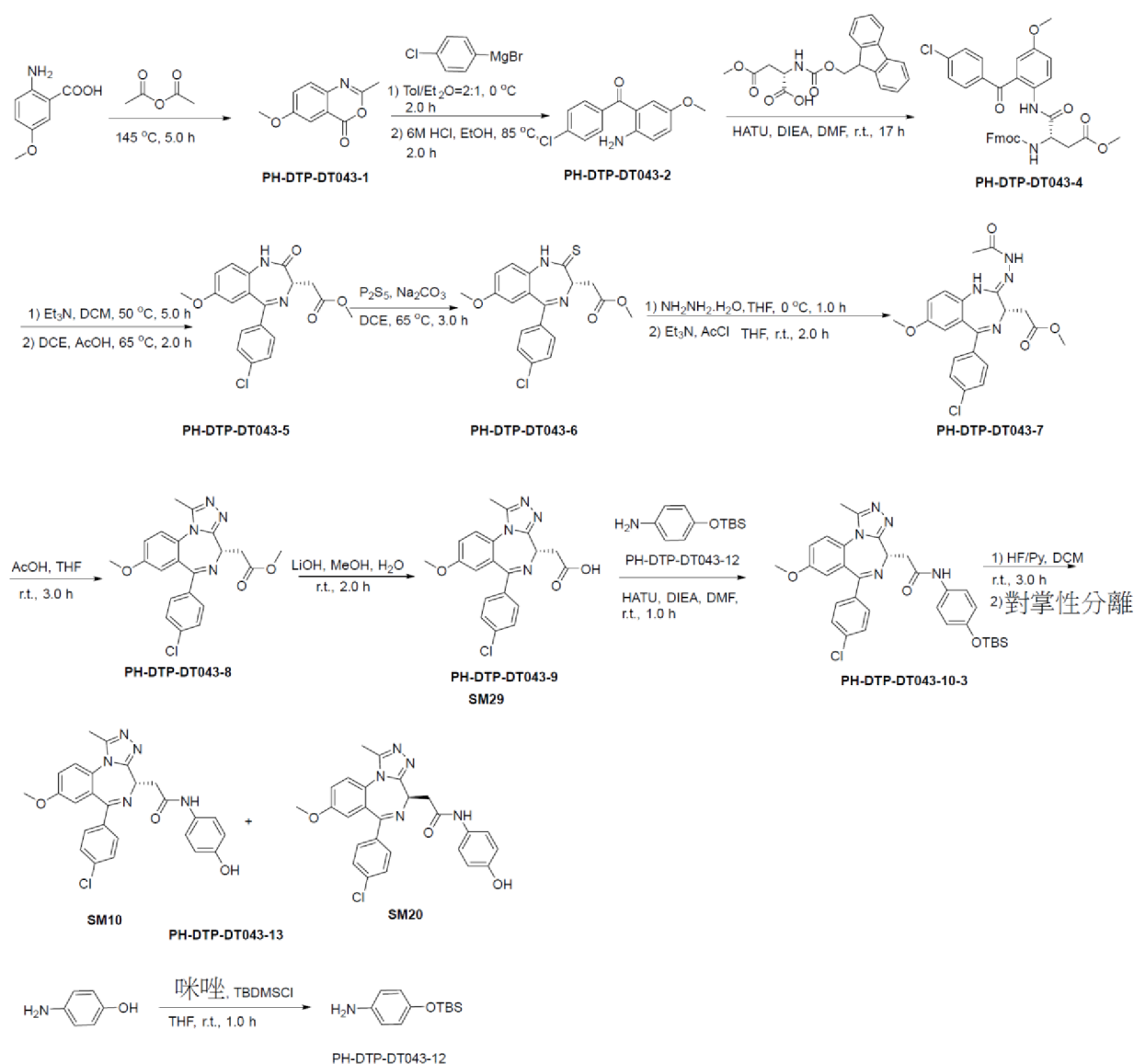
【0610】 程序與3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-

4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA01-OH)相同。使用500.00 mg 4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯，獲得呈深黃色固體之400.00 mg 4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(產率81.65%)。LCMS：C₃₀H₃₇N₁₁O₈之質量計算值：679.28，實驗值：680.25 [M+H]⁺。

【0611】 實例1B 合成蛋白結合子(第二結合域)

【0612】 合 成(S)-2-(6-(4-氯 苯 基)-8-甲 氧 基-1-甲 基-4H-苯 并[f][1,2,4]三 唑 并[4,3-a][1,4]二 氮 呋-4-基)-N-(4-羥 苯 基)乙 醯 胺(SM10)及(R)-2-(6-(4-氯 苯 基)-8-甲 氧 基-1-甲 基-4H-苯 并[f][1,2,4]三 唑 并[4,3-a][1,4]二 氮 呋-4-基)-N-(4-羥 苯 基)乙 醯 胺(SM20)

【0613】 流程21



【0614】 步驟1：合成6-甲氧基-2-甲基-4H-苯并[d][1,3]嘔咩-4-酮

【0615】 向1000 mL圓底燒瓶中添加2-胺基-5-甲氧基苯甲酸(55.00 g, 0.33 mol, 1.00當量)及乙酸酐(700.00 mL)。在145℃下攪拌混合物5.0 h。隨後移除溶劑，用Et₂O (100 mL)洗滌殘餘物。濾出固體且乾燥。得到呈淡黃色固體之57.00 g (產率90%) 6-甲氧基-2-甲基-4H-苯并[d][1,3]嘔啡-4-酮。LC/MS：C₁₀H₉NO₃之質量計算值：191.06，實驗值：192.20 [M+H]⁺。

【0616】 步驟2：合成(2-胺基-5-甲氧基苯基)(4-氯苯基)甲酮

【0617】 在0℃下向6-甲氧基-2-甲基-3,1-苯并呋啉-4-酮(30.00 g ,

156.92 mmol，1.00當量)於Tol (300.00 mL)及Et₂O (150.00 mL)中之溶液中逐滴添加溴(4-氯苯基)鎂(1.0 M於THF中，141.00 mL，141.00 mmol，0.90當量)。隨後在0℃下攪拌混合物2.0 h，隨後藉由2 M HCl (100 mL)淬滅。藉由EA (3×200 mL)萃取混合物，合併有機相且藉由NaCl飽和溶液(300 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮。將粗物質溶解於EtOH (300 mL)中，添加6 M HCl (100 mL)。在85℃下攪拌混合物2.0 h。移除溶劑，將殘餘物溶解於水中，用2 N NaOH將pH值調節至9。藉由EA (3×300 mL)萃取混合物，合併有機相且用NaCl飽和溶液(1×300 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由PE/EA = 3:1之矽膠管柱純化殘餘物。得到30.00 g呈橙色固體之所要產物(產率58%)。LC/MS：C₁₄H₁₂ClNO₂之質量計算值：261.06，實驗值：262.00 [M+H]⁺。

【0618】步驟3：合成(S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-((2-(4-氯苯甲醯基)-4-甲氧基苯基)胺基)-4-氧丁酸甲酯

【0619】向(2S)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-4-甲氧基-4-氧丁酸(6.21 g，16.81 mmol，1.10當量)於DMF (50.00 mL)中之溶液中添加HATU (7.55 g，19.87 mmol，1.30當量)及DIEA (5.93 g，45.85 mmol，3.00當量)。隨後添加2-(4-氯苯甲醯基)-4-甲氧基苯胺(4.00 g，15.28 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌混合物17 h。將混合物倒入300 mL冰/水中，濾出固體。隨後將固體溶解於DCM中且藉由PE:EA = 3:1之矽膠管柱純化。獲得呈黃色固體之(S)-3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-4-((2-(4-氯苯甲醯基)-4-甲氧基苯基)胺基)-4-氧丁酸甲酯(5.00 g，53.00%)。LC/MS：C₃₄H₂₉ClN₂O₇之質量計算值：612.17，實驗值：

613.15 [M+H]⁺。

【0620】 步驟4：合成(S)-2-(5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)乙酸甲酯

【0621】 向(3S)-3-[[2-(4-氯苯甲酰基)-4-甲氧基苯基]胺甲酰基]-3-[[2-(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙酸甲酯(5.00 g, 8.16 mmol, 1.00當量)於DCM (15.00 mL)中之溶液中添加Et₃N (15.00 mL)。在50℃下攪拌混合物5.0 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於DCE (50.00 mL)中，添加AcOH (4.50 g, 73.404 mmol, 9.00當量)。在65℃下攪拌混合物2.0 h。移除溶劑且用PE:EA = 1:1之矽膠管柱純化殘餘物。獲得呈黃色固體之(S)-2-(5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)乙酸甲酯(2.80 g, 產率78.00%)。LC/MS：C₁₉H₁₇ClN₂O₄之質量計算值：372.09，實驗值：373.15 [M+H]⁺。

【0622】 步驟5：合成(S)-2-(5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-硫酮基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)乙酸甲酯

【0623】 向250 mL燒瓶中添加P₂S₅ (4.51 g, 20.28 mmol, 3.60當量)、Na₂CO₃ (1.07 g, 0.01 mmol, 1.80當量)、ClCH₂CH₂Cl (60.00 mL)。在室溫下攪拌混合物2 h，隨後添加2-[(3S)-5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-側氧基-1,3-二氫-1,4-苯并二氮呋-3-基]乙酸甲酯(2.10 g, 5.63 mmol, 1.00當量)。在65℃下攪拌反應物3 h，隨後過濾固體，用水(50 mL)洗滌有機相，藉由Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。得到呈黃色固體之2-[(3S)-5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-亞氫硫基-1,3-二氫-1,4-苯并二氮呋-3-基]乙酸甲酯(1.70 g, 63.53%)。LC/MS：C₁₉H₁₇ClN₂O₃S之質量計算值：388.06，實驗值：389.10 [M+H]⁺。

【0624】 步驟6：合成2-[(2Z,3S)-5-(4-氯苯基)-2-(乙醯胺基亞胺基)-7-甲氧基-1,3-二氫-1,4-苯并二氮呋-3-基]乙酸甲酯

【0625】 向250 mL燒瓶中添加2-[(3S)-5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-亞氫硫基-1,3-二氫-1,4-苯并二氮呋-3-基]乙酸甲酯(1.50 g, 3.86 mmol, 1.00當量)、THF (40.00 mL)。將混合物冷卻至0℃，隨後逐滴添加NH₂NH₂•H₂O (0.58 g, 0.01 mmol, 3.00當量)，在0~5℃下攪拌混合物1 h。隨後添加Et₃N (1.17 g, 0.01 mmol, 3.00當量)，在0~5℃下逐滴添加AcCl (0.91 g, 0.01 mmol, 3.00當量)，在室溫下攪拌反應物2 h。在室溫下用H₂O淬滅反應物，用EA (3×40 mL)萃取，合併有機層且用鹽水(2×20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。得到呈黃色固體之2-[(2Z,3S)-5-(4-氯苯基)-2-(乙醯胺基亞胺基)-7-甲氧基-1,3-二氫-1,4-苯并二氮呋-3-基]乙酸甲酯(1.70 g, 粗物質)。LC/MS：C₂₁H₂₁ClN₄O₄之質量計算值：428.13，實驗值：429.15 [M+H]⁺。

【0626】 步驟7：合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸甲酯

【0627】 向100 mL燒瓶中添加2-[(2Z,3S)-5-(4-氯苯基)-2-(乙醯胺基亞胺基)-7-甲氧基-1,3-二氫-1,4-苯并二氮呋-3-基]乙酸甲酯(1.77 g粗物質)、THF (10.00 mL)、AcOH (10.00 mL)，在室溫下攪拌反應物3 h。隨後濃縮反應混合物。向殘餘物中添加NaHCO₃/DCM混合物(20 mL/20 mL)，分離有機相且用DCM (2×20 mL)萃取水相。合併有機相且用水(20 ml)、NaCl溶液(20 ml)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用CH₂Cl₂:MeOH = 20:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]

三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸甲酯(1.58 g，兩個步驟之產率為75.0%)。LC/MS： $C_{21}H_{19}ClN_4O_3$ 之質量計算值：410.11，實驗值：411.25 $[M+H]^+$ 。

【0628】 步驟8：合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸(SM29)

【0629】 向100 mL燒瓶中添加(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸甲酯(1.58 g，3.85 mmol，1.00當量)、LiOH溶液(2 M，6.00 mL，12.00 mmol，3.12當量)、MeOH (20.00 mL)、THF (10.00 mL)。在室溫下攪拌反應物2 h。隨後濃縮混合物，用30 mL水溶解殘餘物，冷卻至0℃，藉由2 M HCl將PH調節至3~5。

【0630】 藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×20 mL)洗滌，真空乾燥。得到呈黃色固體之(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸(1.30 g，產率80.62%)。藉由對掌性製備型HPLC在以下條件下純化粗物質：管柱：Reg-AD，3*25 cm，5 μ m；移動相A： CO_2 ，移動相B：MeOH (0.1% 2 M NH_3 -MeOH)；流動速率：100 mL/min；梯度：30% B；UV：220 nm；RT1：3.05；RT2：4.08。可獲得純SM29。LC/MS： $C_{20}H_{17}ClN_4O_3$ 之質量計算值：396.10，實驗值：397.15 $[M+H]^+$ 。

【0631】 步驟9：合成(S)-N-(4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺

【0632】 向250 mL燒瓶中添加胺基苯酚(2.00 g，18.33 mmol，1.00

當量)、THF (60.00 mL)、咪唑(1.62 g, 0.02 mmol, 1.30當量)。將混合物冷卻至0°C, 隨後緩慢添加TBDMSCl (4.14 g, 0.03 mmol, 1.50當量), 在室溫下攪拌反應物1 h。將反應物用水(100 mL)淬滅, 用EA (3×50 mL)萃取, 用NaCl溶液(50 mL)洗滌有機相, 藉由Na₂SO₄乾燥, 濾出固體且濃縮濾液。

【0633】 藉由矽膠管柱層析, 用PE:EA = 1:1溶離來純化殘餘物, 得到呈棕色油狀物之4-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]苯胺(3.80 g, 92.82%)。LC/MS: C₁₂H₂₁NOSi之質量計算值: 223.14, 實驗值: 224.15 [M+H]⁺。

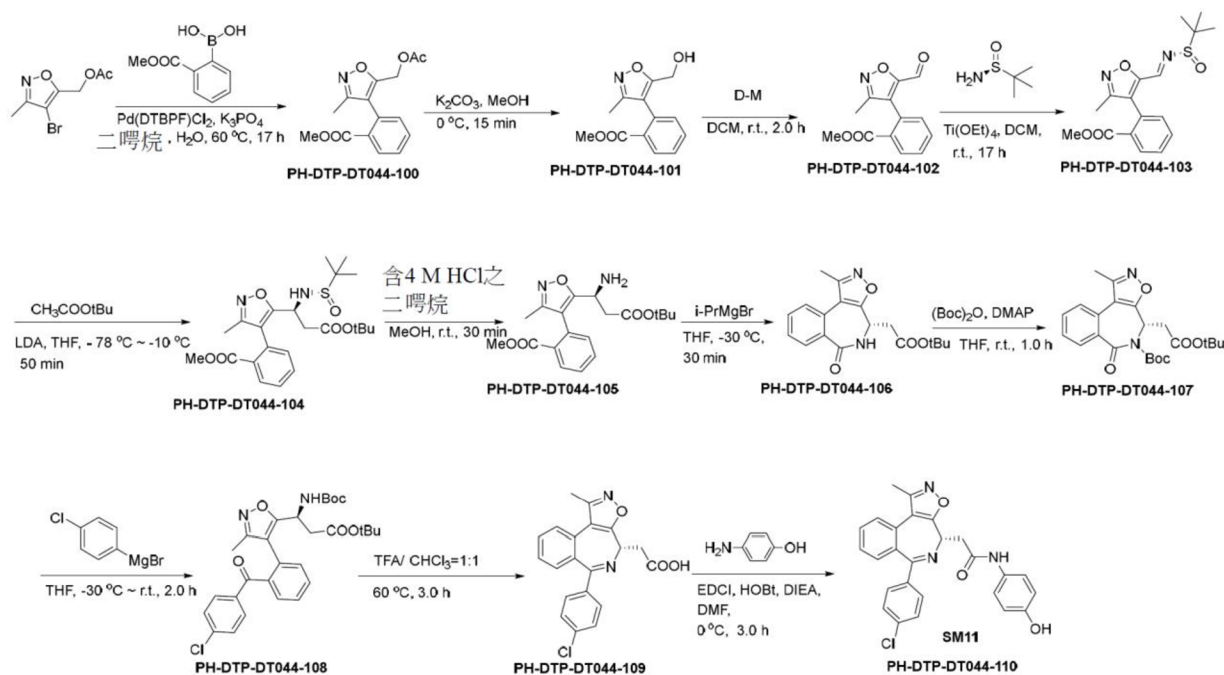
【0634】 向100 mL燒瓶中添加(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸(500.00 mg, 1.26 mmol, 1.00當量)、DMF (10.00 mL)、HATU (718.63 mg, 1.89 mmol, 1.50當量)、DIEA (651.38 mg, 5.04 mmol, 4.00當量)。在室溫下攪拌混合物10 min, 隨後添加4-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]苯胺(281.47 mg, 1.26 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌反應物1 h。隨後將混合物倒入冰水(20 mL)中, 濾出固體, 用H₂O (5 mL)洗滌, 且真空乾燥。得到呈黃色固體之(S)-N-(4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺(740.00 mg, 77.32%)。LC/MS: C₃₂H₃₆ClN₅O₃Si之質量計算值: 601.23, 實驗值: 602.15 [M+H]⁺。

【0635】 步驟10: 合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(SM10)及(R)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(SM20)

【0636】 向100 mL燒瓶中添加(S)-N-(4-((三級丁基二甲基矽基)氧基)苯基)-1-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺(740.00 mg, 1.23 mmol, 1.00當量)、DCM (10.00 mL)、HF/吡啶(0.55 mL, 6.11 mmol, 4.97當量)。在室溫下攪拌反應物3 h。濃縮反應物，且藉由矽膠管柱層析，用DCM:MeOH = 20:1溶離來純化殘餘物，得到粗產物(380.00 mg)。藉由Perp-對掌性-HPLC在以下條件下純化粗產物：管柱：CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μ m；移動相A：Hex (0.1% FA)-HPLC，移動相B：EtOH-HPLC；流動速率：17 mL/min；梯度：在23 min內50 B至50 B；254/220 nm；RT1：10.619；RT2：18.297。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色固體之(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(150 mg, 24.17%)及(R)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(70.00 mg, 11.10%)。LC/MS：C₂₆H₂₂ClN₅O₃之質量計算值：487.14，實驗值：488.10 [M+H]⁺。

【0637】 合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(SM11)

【0638】 流程22



【0639】 步驟1：合成2-[5-[(乙醯氧基)甲基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]

苯甲酸甲酯

【0640】 在 N_2 氛圍下在 60°C 下攪拌乙酸(4-溴-3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲酯(4.00 g, 17.09 mmol, 1.00當量)、2-(甲氧羰基)苯基硼酸(phenylboronic acid)(3998.50 mg, 22.22 mmol, 1.30當量)、 K_3PO_4 (11136.81 mg, 34.18 mmol, 2.00當量)及 $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (697.84 mg, 0.86 mmol, 0.05當量)於二噁烷(20.00 mL)及 H_2O (4.00 mL)中之溶液17 h。濾出固體且用EA(10 mL)洗滌濾餅。合併濾液及EA溶液且濃縮。

【0641】 藉由矽膠管柱層析，用 $\text{PE}/\text{EA} = 5:1$ 溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之2-[5-[(乙醯氧基)甲基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1.90 g, 38.43%)。LCMS： $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ 之質量計算值：289.10，實驗值：290.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0642】 步驟2：合成2-[5-(羥甲基)-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸

甲酯

【0643】 在 0°C 下向2-[5-[(乙醯氧基)甲基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯

甲酸甲酯(1.90 g, 6.57 mmol, 1.00當量)於MeOH (40.00 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1815.43 mg, 13.14 mmol, 2.00當量)。隨後在0°C下攪拌反應物15 min。用H₂O (30 mL)稀釋混合物，用DCM (3×50 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-[5-(羥甲基)-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1.40 g, 86.21%)。LCMS：C₁₃H₁₃NO₄之質量計算值：247.08，實驗值：248.20 [M+H]⁺。

【0644】 步驟3：合成2-(5-甲醯基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲酸甲酯

【0645】 向2-[5-(羥甲基)-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1.40 g, 5.66 mmol, 1.00當量)於DCM (50.00 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-martin)(4803.23 mg, 11.33 mmol, 2.00當量)。隨後在室溫下攪拌反應物2 h。用Na₂S₂O₃水溶液及NaHCO₃水溶液淬滅反應物，用DCM (3×50 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之2-(5-甲醯基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲酸甲酯(1.50 g, 粗物質)。LCMS：C₁₃H₁₁NO₄之質量計算值：245.07，實驗值：246.15 [M+H]⁺。

【0646】 步驟4：合成2-[3-甲基-5-([(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基)甲基]-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯

【0647】 向2-(5-甲醯基-3-甲基-1,2-噁唑-4-基)苯甲酸甲酯(1.50 g, 6.12 mmol, 1.00當量)於DCM (15.00 mL)中之溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(889.60 mg, 7.34 mmol, 1.20當量)及四乙氧基鈦(2790.53 mg, 12.23 mmol, 2.00當量)。隨後在室溫下攪拌反應物17 h。用水(3

mL)淬滅混合物且濾出固體。濃縮濾液。

【0648】藉由矽膠管柱層析，用PE/EA = 1:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之2-[3-甲基-5-([(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基)甲基)-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1.70 g，79.77%)。LCMS：C₁₇H₂₀N₂O₄S之質量計算值：348.11，實驗值：349.20 [M+H]⁺。

【0649】步驟5：合成2-[5-[3-(三級丁氧基)-1-[(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]-3-側氧基丙基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯

【0650】在-78℃下向乙酸三級丁酯(364.00 mg，3.13 mmol，1.00當量)於THF (7.00 mL)中之溶液中逐滴添加LDA (3 M於THF中，0.50 mL，4.67 mmol，1.49當量)。隨後將反應物攪拌1 h，使得溫度升高至-10℃。隨後將反應混合物冷卻至-78℃，經20 min逐滴添加含2-[3-甲基-5-([(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]亞胺基)甲基)-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1200.99 mg，3.45 mmol，1.10當量)之THF (10.00 mL)。再攪拌所得混合物30 min，溫度升高至-10℃。用NH₄Cl水溶液(5 mL)淬滅混合物，用EA (3×15 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由PE/EA = 3:1之矽膠管柱純化殘餘物，得到呈白色固體之2-[5-[3-(三級丁氧基)-1-[(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]-3-側氧基丙基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1.00 g，68.69%)。LCMS：C₂₃H₃₂N₂O₆S之質量計算值：464.20，實驗值：465.10 [M+H]⁺。

【0651】步驟6：合成(S)-2-(5-(1-胺基-3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-3-甲基異噁唑-4-基)苯甲酸甲酯

【0652】向2-[5-[(1S)-3-(三級丁氧基)-1-[(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯基]胺基]-3-側氧基丙基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(1.20 g，

2.58 mmol，1.00當量)於甲醇(15.00 mL)中之溶液添加含4 M HCl之1,4-二噁烷(1.03 mL，4.133 mmol，1.60當量)。在0℃下攪拌混合物30 min。濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之1.00 g粗物質(S)-2-(5-(1-胺基-3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-3-甲基異噁唑-4-基)苯甲酸甲酯。LCMS： $C_{19}H_{24}N_2O_5$ 之質量計算值：360.17，實驗值：361.25 $[M+H]^+$ 。

【0653】 步驟7：合成(S)-2-(1-甲基-6-側氧基-5,6-二氫-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙酸三級丁酯

【0654】 在 N_2 氛圍下向2-[5-[(1S)-1-胺基-3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基]-3-甲基-1,2-噁唑-4-基]苯甲酸甲酯(840.00 mg，2.33 mmol，1.00當量)於THF (8.00 mL)中之溶液中逐滴添加溴(異丙基)鎂(2.9 M於2-Me-THF中，2.41 mL，6.99 mmol，3.00當量)。在-30℃下攪拌反應混合物30 min。隨後用 NH_4Cl 水溶液(15 mL)淬滅反應物，用EA (3×15 mL)萃取。合併有機相且用鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱，用PE/EA = 2:1溶離來純化殘餘物。將溶離份合併在一起且濃縮，得到呈白色固體之(S)-2-(1-甲基-6-側氧基-5,6-二氫-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙酸三級丁酯(750.00 mg，98.00%)。LCMS： $C_{18}H_{20}N_2O_4$ 之質量計算值：328.14，實驗值：329.10 $[M+H]^+$ 。

【0655】 步驟8：合成(S)-4-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-1-甲基-6-側氧基-4,6-二氫-5H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-5-甲酸三級丁酯

【0656】 向(S)-2-(1-甲基-6-側氧基-5,6-二氫-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙酸三級丁酯(720.00 mg，2.19 mmol，1.00當量)於THF (6.00 mL)中之溶液中添加 Boc_2O (574.25 mg，2.63 mmol，1.20當量)及DMAP (13.39 mg，0.11 mmol，0.05當量)。隨後在室溫下攪拌反應

物1 h。移除溶劑且藉由矽膠管柱，用PE/EA = 2:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之(S)-4-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-1-甲基-6-側氧基-4,6-二氫-5H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-5-甲酸三級丁酯(800 mg，85.15%)。LCMS： $C_{23}H_{28}N_2O_6$ 之質量計算值：428.19，實驗值：451.10 $[M+Na]^+$ 。

【0657】 步驟9：合成(3S)-3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-[4-[2-(4-氯苯甲醯基)苯基]-3-甲基-1,2-喹啉-5-基]丙酸三級丁酯

【0658】 在 N_2 氛圍下在 $-30^\circ C$ 下向(S)-4-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙基)-1-甲基-6-側氧基-4,6-二氫-5H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-5-甲酸三級丁酯(800.00 mg，1.87 mmol，1.00當量)於THF (10.00 mL)中之溶液中逐滴添加氯(4-氯苯基)鎂(1.0 M於THF中，2.24 mL，2.24 mmol，1.20當量)。使反應混合物自然升溫至室溫且攪拌2.0 h。用 NH_4Cl 水溶液(5 mL)淬滅混合物，用EA (3×10 mL)萃取，鹽水(15 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱，用PE/EA = 4:1溶離來純化殘餘物，得到呈白色固體之(3S)-3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-[4-[2-(4-氯苯甲醯基)苯基]-3-甲基-1,2-喹啉-5-基]丙酸三級丁酯(940.00 mg，93.06%)。LCMS： $C_{29}H_{33}ClN_2O_6$ 之質量計算值：540.20，實驗值：541.20 $[M+H]^+$ 。

【0659】 步驟10：合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-4-基)乙酸

【0660】 在 $60^\circ C$ 下攪拌(3S)-3-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3-[4-[2-(4-氯苯甲醯基)苯基]-3-甲基-1,2-喹啉-5-基]丙酸三級丁酯(930.00 mg，1.72 mmol，1.00當量)於TFA (4.00 mL)及 $CHCl_3$ (4.00 mL)中之溶液3 h。濃縮

混合物至乾燥，得到呈黃色油狀物之(S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-4-基)乙酸(600.00 mg，95.16%)。LC/MS： $C_{20}H_{15}ClN_2O_3$ 之質量計算值：366.08，實驗值：367.15 $[M+H]^+$ 。

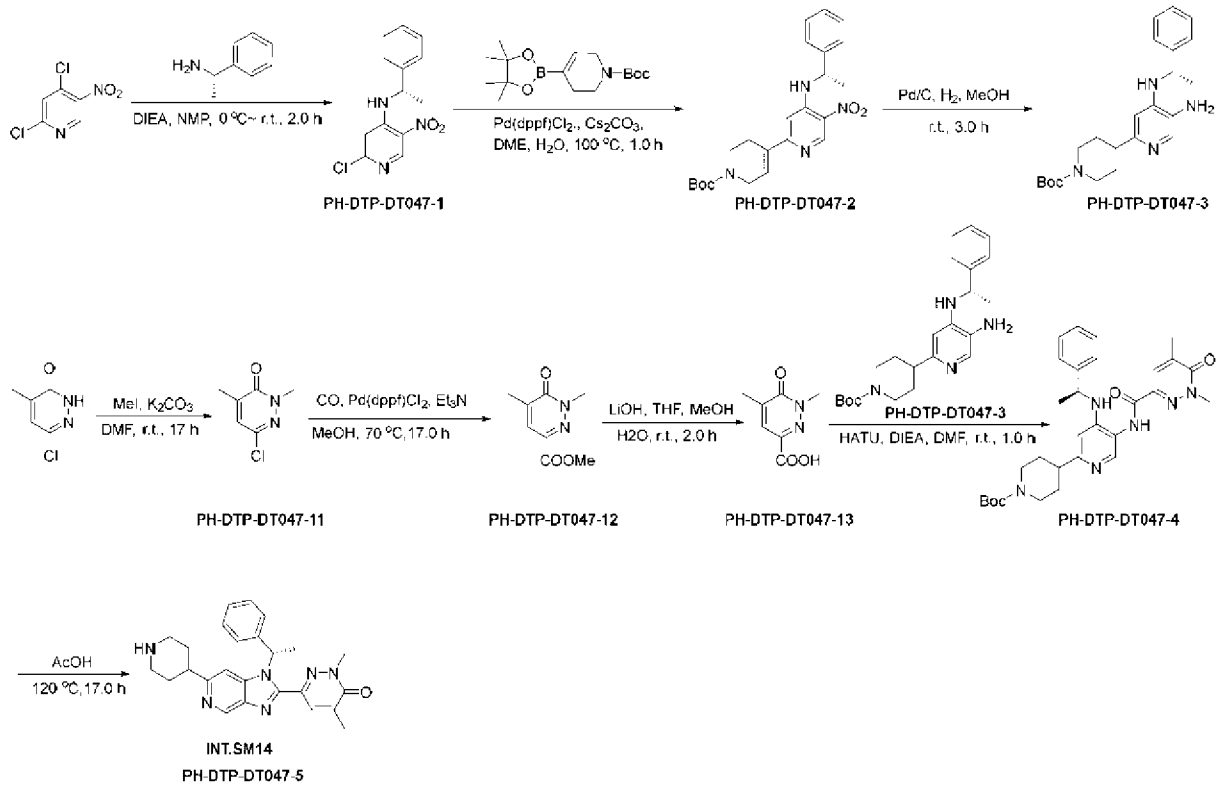
【0661】 步驟11：合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺

【0662】 向(S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-4-基)乙酸(400.00 mg，1.09 mmol，1.00當量)於DMF (5.00 mL)中之溶液中添加HOBt (221.03 mg，1.64 mmol，1.50當量)、EDCI (313.58 mg，1.64 mmol，1.50當量)、4-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]苯胺(255.79 mg，1.15 mmol，1.05當量)及DIEA (281.88 mg，2.18 mmol，2.00當量)。隨後在0℃下攪拌反應物3 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物：

【0663】 隨後在0℃下攪拌反應物3 h。藉由逆相急驟層析純化反應混合物：管柱，C18管柱；移動相，MeCN水溶液(0.05% TFA)，30 min內5%至60%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到所要產物(600.00 mg)。藉由以下條件之製備型對掌性HPLC純化粗產物(管柱：CHIRALPAK IE，2*25 cm，5 μ m；移動相A：Hex (0.1% FA)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：20 mL/min；梯度：23 min內20 B至20 B；220/254 nm；RT1：15.425；RT2：20.514；注入體積：0.8 ml；輪數：14；)。合併溶離份且濃縮，得到呈白色固體之(S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異喹啉并[4,5-e]氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(300.00 mg，60.08%)。LC/MS： $C_{26}H_{20}ClN_3O_3$ 之質量計算值：457.17，實驗值：458.20 $[M+H]^+$ 。

【0664】 合成2,4-二甲基-6-[1-[(1S)-1-苯基乙基]-6-(哌啶-4-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]嗒啉-3-酮(SM14)

【0665】 流程23



【0666】 步驟1：合成2-氯-5-硝基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡啶-4-胺

【0667】 在0℃下向2,4-二氯-5-硝基吡啶(3.00 g，15.55 mmol，1.00當量)於NMP (80.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加(S)-1-苯基乙-1-胺(1.87 g，15.43 mmol，0.90當量)及DIEA (6.02 g，46.64 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。用0℃下之冰/水(240 mL)淬滅反應物。用EA (3×300 mL)萃取所得混合物。用NaCl水溶液(2×300 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。獲得呈黃色液體之2-氯-5-硝基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡啶-4-胺(4.00 g，83.39%)。LC/MS：C₁₃H₁₂ClN₃O₂之質量計算值：277.06，實驗值：278.05 [M+H]⁺。

【0668】 步驟2：合成5-硝基-4-[[(1S)-1-苯基乙基]胺基]-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-二吡啶]-1'-甲酸三級丁酯

【0669】 在室溫下向2-氯-5-硝基-N-[(1S)-1-苯基乙基]吡啶-4-胺(4.00 g, 14.40 mmol, 1.00當量)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(10.02 g, 32.41 mmol, 2.25當量)於DME (100.00 mL)及H₂O (25.00 mL)中之攪拌混合物中添加Cs₂CO₃ (9.39 g, 28.81 mmol, 2.00當量)及Pd(dppf)Cl₂ (1.05 g, 1.44 mmol, 0.10當量)。隨後交換N₂三次。在N₂氛圍下在100℃下攪拌所得混合物1 h。用水(50 mL)稀釋所得混合物。用EA (3×200 mL)萃取所得混合物。用NaCl水溶液(2×200 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 3:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之5-硝基-4-[[(1S)-1-苯基乙基]胺基]-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-二吡啶]-1'-甲酸三級丁酯(5.50 g, 89.95%)。LC/MS：C₂₃H₂₈N₄O₄之質量計算值：424.21，實驗值：425.25 [M+H]⁺。

【0670】 步驟3：合成4-(5-胺基-4-[[(1S)-1-苯基乙基]胺基]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0671】 在室溫下向5-硝基-4-[[(1S)-1-苯基乙基]胺基]-3',6'-二氫-2'H-[2,4'-二吡啶]-1'-甲酸三級丁酯(3.00 g, 7.07 mmol, 1.00 當量)於MeOH (40.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (300.00 mg, 10% w/w)。隨後交換H₂三次。在H₂氛圍下在室溫下攪拌所得混合物3 h。過濾所得混合物，用MeOH (3×20 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。獲得呈紅色油狀物之4-(5-胺基-4-[[(1S)-1-苯基乙基]胺基]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.50 g, 89.21%)。LC/MS：C₂₃H₃₂N₄O₂之質量計算值：396.25，實驗

值：397.25 [M+H]⁺。

【0672】 步驟4：合成6-氯-2,4-二甲基嘧啶-3-酮

【0673】 在室溫下向6-氯-4-甲基-2H-嘧啶-3-酮(2.20 g，15.22 mmol，1.00當量)及K₂CO₃ (4.21 g，30.44 mmol，2.00當量)於DMF (40.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加MeI (2.38 g，16.77 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。用0℃下之冰/水(120 mL)淬滅反應物。用EA (3×200 mL)萃取所得混合物。用NaCl(3×200 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。獲得呈粉色固體之6-氯-2,4-二甲基嘧啶-3-酮(2.00 g，82.87%)。LC/MS：C₆H₇ClN₂O之質量計算值：158.02，實驗值：159.05 [M+H]⁺。

【0674】 步驟5：合成1,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-3-甲酸甲酯

【0675】 在室溫下向6-氯-2,4-二甲基嘧啶-3-酮(1.70 g，10.72 mmol，1.00當量)於MeOH (50.00 mL)中之攪拌溶液中添加Et₃N (2.71 g，26.80 mmol，2.50當量)及Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (262.62 mg，0.32 mmol，0.03當量)。隨後交換CO三次。在CO氛圍下在70℃下攪拌所得混合物17 h。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 3:1溶離來純化殘餘物，得到呈淡黃色固體之1,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-3-甲酸甲酯(1.90 g，95.82%)。LC/MS：C₈H₁₀N₂O₃之質量計算值：182.07，實驗值：183.10 [M+H]⁺。

【0676】 步驟6：合成1,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-3-甲酸

【0677】 向1,5-二甲基-6-側氧基嘧啶-3-甲酸甲酯(1.70 g，9.33 mmol，1.00當量)於THF (4.00 mL)及MeOH (4.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含LiOH (670.41 mg，28.00 mmol，3.00當量)之H₂O (4.00 mL)。

在室溫下攪拌所得混合物2 h。減壓濃縮所得混合物。隨後將殘餘物溶解於H₂O (5 mL)中。用2 N HCl將混合物酸化至pH 4~5。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×5 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈白色固體之1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-甲酸(1.40 g，89.22%)。LC/MS：C₇H₈N₂O₃之質量計算值：168.05，實驗值：169.05 [M+H]⁺。

【0678】 步驟7：合成4-[5-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-醯胺基)-4-[(1S)-1-苯基乙基]胺基]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0679】 在室溫下向1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-甲酸(650.00 mg，3.87 mmol，1.00當量)於DMF (30.00 mL)中之攪拌溶液中添加HATU (1.76 g，4.64 mmol，1.20當量)、DIEA (1.50 g，11.60 mmol，3.00當量)及4-(5-胺基-4-[(1S)-1-苯基乙基]胺基]吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.84 g，4.64 mmol，1.20當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。用0℃下之水/冰(90 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×20 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈粉色固體之4-[5-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-醯胺基)-4-[(1S)-1-苯基乙基]胺基]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.30 g，61.52%)。LC/MS：C₃₀H₃₈N₆O₄之質量計算值：546.30，實驗值：547.40 [M+H]⁺。

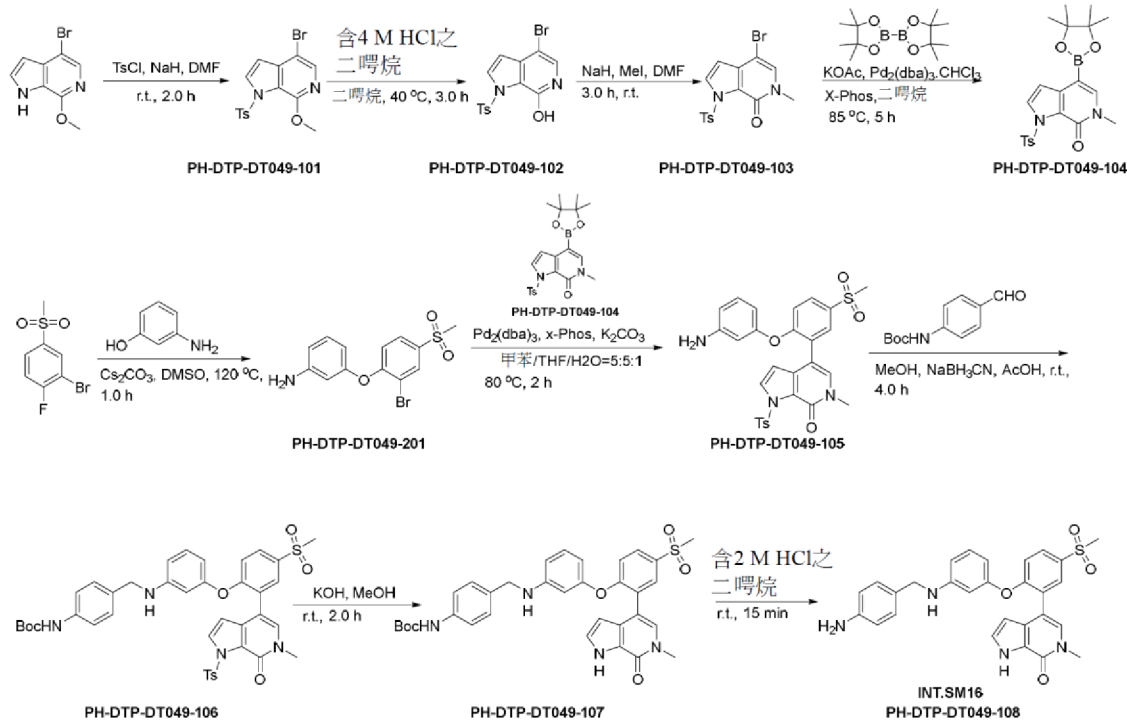
【0680】 步驟8：合成2,4-二甲基-6-[1-[(1S)-1-苯基乙基]-6-(哌啶-4-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]嗒吡-3-酮

【0681】 在120℃下攪拌4-[5-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-醯胺基)-4-[(1S)-1-苯基乙基]胺基]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.00 g，1.83 mmol，1.00當量)於乙酸(10.00 mL)中之溶液17 h。真空濃縮所得混合物。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動

相，ACN水溶液(0.05% TFA)，40 min內20%至60%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得300 mg粗SM14。隨後藉由製備型HPLC在以下條件下對其進行純化：管柱：XBridge C18 OBD製備型管柱，100Å，10 μm，19 mm×250 mm；移動相A：水(10 MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃•H₂O)，移動相B：MeOH--HPLC；流動速率：25 mL/min；梯度：16.5 min內27 B至55 B；220 nm；RT1：14.55。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之2,4-二甲基-6-[1-[(1S)-1-苯基乙基]-6-(哌啶-4-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]嗒咩-3-酮(80.00 mg，9.16%)。LC/MS：C₂₅H₂₈N₆O之質量計算值：428.23，實驗值：429.15 [M+H]⁺。

【0682】 合成4-(2-(3-((4-氨基苯甲基)胺基)苯氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(SM16)

【0683】 流程24



【0684】 步驟1：合成4-溴-7-甲氧基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶

【0685】 在0℃下向4-溴-7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(2.00 g, 8.81 mmol, 1.00當量)於DMF (10.00 mL)中之溶液中分批添加NaH (60%) (317.07 mg, 13.21 mmol, 1.50當量)。隨後將反應物攪拌15 min, 之後在0℃下添加TsCl (2518.89 mg, 13.21 mmol, 1.50當量)。在室溫下再攪拌所得混合物2 h。將混合物倒入冰水(50 mL)中, 過濾固體, 藉由H₂O (10 mL)洗滌且乾燥, 得到呈白色固體之4-溴-7-甲氧基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶(3.50 g, 100%)。LCMS: C₁₅H₁₃BrN₂O₃S之質量計算值: 379.98, 381.98, 實驗值: 381.05, 383.05 [M+H, M+2+H]⁺。

【0686】 步驟2: 合成4-溴-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-醇

【0687】 在40℃下攪拌4-溴-7-甲氧基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶(4.00 g, 10.47 mmol, 1.00當量)於HCl/1,4-二噁烷(4 M, 40.00 mL)中之溶液3.0 h。濃縮混合物至乾燥, 得到呈黃色固體之4-溴-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-醇(3.50 g 粗物質)。LCMS: C₁₄H₁₁BrN₂O₃S之質量計算值: 365.97, 367.97, 實驗值: 365.05, 367.05 [M+H, M+2+H]⁺。

【0688】 步驟3: 合成4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0689】 在N₂氛圍下在0℃下向4-溴-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-醇(3.50 g, 9.53 mmol, 1.00當量)於DMF (30.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加NaH (60%) (0.27 g, 11.44 mmol, 1.20當量)。在0℃下攪拌混合物10 min, 隨後在0℃下逐滴添加MeI (1.62 g, 11.44 mmol, 1.20當量)。在室溫下攪拌混合物3.0 h。隨後倒入100 mL冰/水中。濾出固

體，用水(10 mL)洗滌，且真空乾燥。獲得呈白色固體之4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(3.30 g，產率90.82%)。LCMS： $C_{15}H_{13}BrN_2O_3S$ 之質量計算值：379.98, 381.98，實驗值：380.05, 381.05 $[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0690】 步驟4：合成6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0691】 在 N_2 氛圍下在室溫下向4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(2.00 g，5.25 mmol，1.00當量)於二噁烷(60.00 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(2664.36 mg，10.50 mmol，2.00當量)、KOAc (1132.69 mg，11.54 mmol，2.20當量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (271.51 mg，0.26 mmol，0.05當量)及X-Phos (250.09 mg，0.53 mmol，0.10當量)。在 N_2 氛圍下在85℃下攪拌所得混合物5 h。濃縮混合物濃縮，溶解於EA (40 mL)及 H_2O (40 mL)中，用EA (3×40 mL)萃取。合併有機相且經 Na_2SO_4 乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE/EA = 1:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(1.40 g，62.31%)。LCMS： $C_{21}H_{25}BN_2O_5S$ 之質量計算值：428.16，實驗值：429.20 $[M+H]^+$ 。

【0692】 步驟5：合成3-(2-溴-4-甲磺醯基苯氧基)苯胺

【0693】 向2-溴-1-氟-4-甲磺醯基苯(700.00 mg，2.77 mmol，1.00當量)於DMSO (15.00 mL)中之溶液中添加間胺基苯酚(362.19 mg，3.32 mmol，1.20當量)及 Cs_2CO_3 (1.11 g，3.41 mmol，1.50當量)。隨後在120℃下攪拌反應物1 h。將反應混合物倒入30 mL冰水中，用EA (3×25

mL)萃取。合併有機相且用鹽水(2×50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 1:2溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之3-(2-溴-4-甲磺醯基苯氧基)苯胺(0.90 g，產率95.43%)。LCMS：C₁₃H₁₂BrNO₃S之質量計算值：340.97, 342.97，實驗值：341.95, 343.95 [M+H, M+2+H]⁺

【0694】 步驟6：合成4-[2-(3-胺基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0695】 向3-(2-溴-4-甲磺醯基苯氧基)苯胺(400.00 mg，1.17 mmol，1.00當量)於二噁烷(10.00 mL)、甲苯(10.00 mL)及H₂O (2.00 mL)中之溶液中添加Pd₃(dba)₂ (76.18 mg，0.12 mmol，0.10當量)、K₂CO₃ (496.22 mg，2.34 mmol，2.00當量)及6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(352.47 mg，1.29 mmol，1.10當量)。隨後在80℃下攪拌反應物2 h。隨後濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用DCM:MeOH = 15:1溶離來純化固體，得到呈黃色固體之4-[2-(3-胺基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(600.00 mg，91.14%)。LCMS：C₂₈H₂₅N₃O₆S₂之質量計算值：563.12，實驗值：564.25 [M+H]⁺。

【0696】 步驟7：合成N-(4-[(3-[4-甲磺醯基-2-[6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基]苯基)胺基]甲基)苯基)胺基甲酸三級丁酯

【0697】 向4-[2-(3-胺基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(900.00 mg，1.60 mmol，1.00當量)於MeOH (20.00 mL)中之溶液中添加N-(4-甲磺醯基苯基)胺基甲酸三級丁酯

(353.29 mg , 1.60 mmol , 1.00 當量)、NaBH₃CN (120.41 mg , 1.92 mmol , 1.20當量)及AcOH (191.78 mg , 3.19 mmol , 2.00當量)。隨後在室溫下攪拌反應物4 h。用NH₄Cl水溶液(25 mL)淬滅混合物，用EA (3×20 mL)萃取，鹽水(50 mL)洗滌，Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用DCM:MeOH = 20:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之N-(4-[[3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基]苯基)胺基]甲基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(900.00 mg , 73.30%)。LCMS：C₄₀H₄₀N₄O₈S₂之質量計算值：768.23，實驗值：769.40 [M+H]⁺。

【0698】 步驟8：合成N-[4-[[3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基)苯基]胺基]甲基)苯基]胺基甲酸三級丁酯

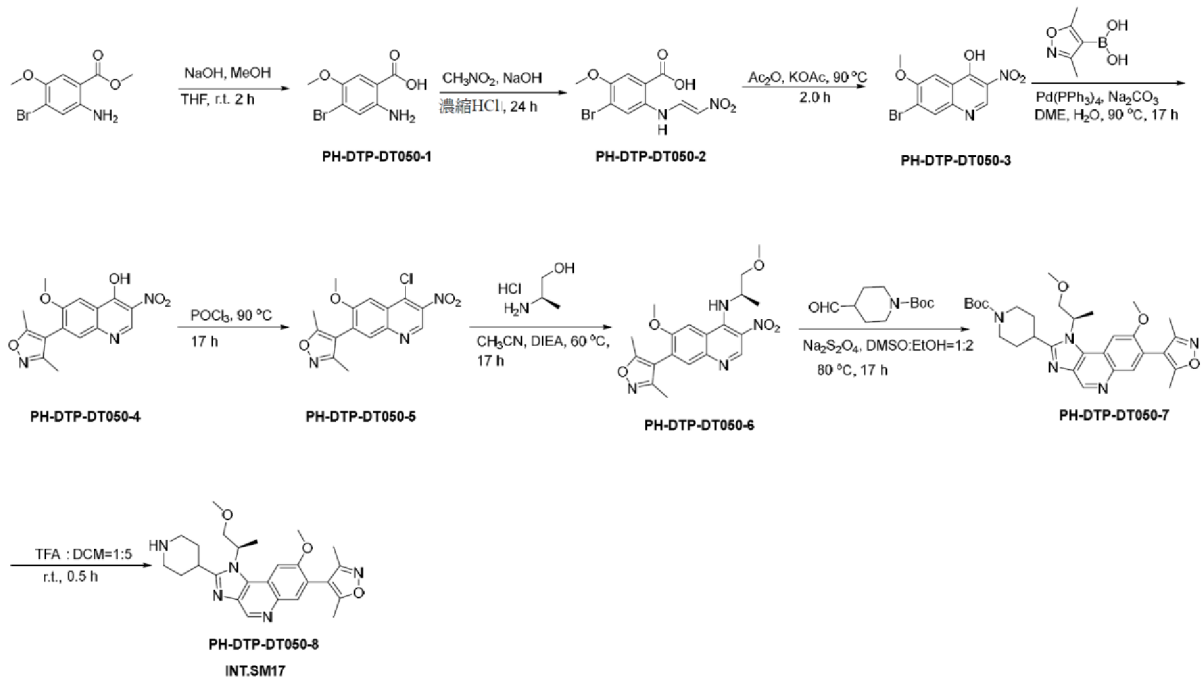
【0699】 向N-(4-[[3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基]苯基)胺基]甲基)苯基)胺基甲酸三級丁酯(900.00 mg , 1.17 mmol , 1.00當量)於甲醇(10.00 mL)中之溶液中添加KOH (262.68 mg , 4.68 mmol , 4.00當量)。隨後在室溫下攪拌反應物2 h。過濾混合物且濃縮濾液。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，MeCN水溶液(0.05% TFA)，30 min內5%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到呈白色固體之N-[4-[[3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基)苯基]胺基]甲基)苯基]胺基甲酸三級丁酯(400.00 mg , 55.59%)。LCMS：C₃₃H₃₄N₄O₆S之質量計算值：614.22，實驗值：615.40 [M+H]⁺。

【0700】 步驟9：合成4-(2-(3-((4-胺基苯甲基)胺基)苯氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮

【0701】 在室溫下攪拌N-[4-([3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基)苯基]胺基)甲基)苯基]胺基甲酸三級丁酯(200.00 mg)於HCl/1,4-二噁烷(2.00 mL，2 M)中之溶液15 min。減壓濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之4-(2-(3-((4-胺基苯甲基)胺基)苯氧基)-5-(甲基磺醯基)苯基)-6-甲基-1,6-二氫-7H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(200 mg，粗物質)。其不經進一步純化即用於下一步驟。LCMS：C₂₈H₂₆N₄O₄S之質量計算值：514.17，實驗值：537.25 [M+Na]⁺。

【0702】 合成(R)-4-(8-甲氧基-1-(1-甲氧基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基)-3,5-二甲基異噁唑(SM17-哌啶鍵聯)

【0703】 流程25



【0704】 步驟1：合成2-胺基-4-溴-5-甲氧基苯甲酸

【0705】 向250 mL燒瓶中添加2-胺基-4-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯(5.00 g，18.24 mmol，1.00當量)、LiOH•H₂O (2.0 M，36.00 mL，72.00

mmol, 3.95當量)、MeOH (70.00 mL)、THF (36.00 mL)。在室溫下攪拌反應物2 h。濃縮混合物, 用50 mL水溶解殘餘物, 冷卻至0℃, 藉由2 M HCl將pH調節至3~5, 藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×20 mL)洗滌, 真空乾燥。得到呈白色固體之2-胺基-4-溴-5-甲氧基苯甲酸(4.00 g, 86.88%)。LC/MS: C₈H₈BrNO₃之質量計算值: 244.97, 246.97, 實驗值: 246.10, 248.10 [M+H, M+2+H]⁺。

【0706】 步驟2: 合成4-溴-5-甲氧基-2-[[*(E)*-2-硝基乙基]胺基]苯甲酸

【0707】 向250 mL燒瓶中添加NaOH (6.18 g, 154.43 mmol, 10.00當量)、H₂O (20.00 mL), 將溶液冷卻至0℃, 隨後逐滴添加CH₃NO₂ (9.43 g, 154.43 mmol, 10.00當量), 隨後在70℃下攪拌溶液20 min, 其變為棕色, 隨後冷卻至0℃, 添加H₂O (20 mL), 藉由濃HCl將溶液調節至pH = 2~3。向另一250 mL燒瓶中添加2-胺基-4-溴-5-甲氧基苯甲酸(3.80 g, 15.44 mmol, 1.00當量)、HCl/H₂O (10.00 mL: 60.00 mL)。隨後添加以上溶液。在室溫下攪拌混合物24 h。藉由過濾收集沈澱固體, 用水(3×10 mL)洗滌, 且真空乾燥。得到呈黃色固體之4-溴-5-甲氧基-2-[[*(E)*-2-硝基乙基]胺基]苯甲酸(4.46 g, 89.35%)。LC/MS: C₁₀H₉BrN₂O₅之質量計算值: 315.97, 317.94, 實驗值: 316.95, 318.95 [M+H, M+2+H]⁺。

【0708】 步驟3: 合成7-溴-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇

【0709】 向250 mL燒瓶中添加4-溴-5-甲氧基-2-[[*(E)*-2-硝基乙基]胺基]苯甲酸(4.91 g, 15.48 mmol, 1.00當量)、Ac₂O (60.00 mL)、KOAc (1.82 g, 0.02 mmol, 1.20當量), 在90℃下攪拌反應物2 h。用水60 mL淬滅反應物。濾出固體且用AcOH (2×20 mL)洗滌, 真空乾燥。得

到呈棕色固體之7-溴-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(4.30 g, 84.67%)。
LC/MS: $C_{10}H_7BrN_2O_4$ 之質量計算值: 297.96, 299.96, 實驗值: 298.95, 300.95 $[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0710】 步驟4：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇

【0711】 向500 mL燒瓶中添加7-溴-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(4.30 g, 14.38 mmol, 1.00當量)、3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基酮酸(3.05 g, 21.53 mmol, 1.50當量)、 Na_2CO_3 (4.57 g, 0.04 mmol, 3.00當量)、DME (60.00 mL)、 H_2O (30.00 mL), 隨後添加 $Pd(PPh_3)_4$ (1.66 g, 2.15 mmol, 0.10當量), 在 N_2 氛圍下在 $90^\circ C$ 下攪拌反應物17 h。濃縮反應物且溶解於EA (50 mL)中, 過濾固體。藉由EA (3×30 mL)萃取濾液, 合併有機相且經無水 Na_2SO_4 乾燥。濾出固體且濃縮濾液, 且藉由矽膠管柱層析, 用 $CH_2Cl_2:MeOH = 20:1$ 溶離來純化殘餘物, 得到呈黃色固體之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(3.60 g, 62.58%)。LC/MS: $C_{15}H_{13}N_3O_5$ 之質量計算值: 315.09, 實驗值: 316.10 $[M+H]^+$ 。

【0712】 步驟5：合成4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉

【0713】 向100 mL燒瓶中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(1.00 g, 3.17 mmol, 1.00當量)、 $POCl_3$ (10.00 mL, 107.28 mmol, 33.82當量), 在 $90^\circ C$ 下攪拌反應物17 h。濃縮反應物, 藉由矽膠管柱層析, 用 $PE:EA = 1:1$ 溶離來純化殘餘物, 得到呈黃色油狀物之4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉(0.80 g, 61.43%)。LC/MS: $C_{15}H_{12}ClN_3O_4$ 之質量計算值: 333.05, 實驗值:

334.05 [M+H]⁺。

【0714】 步驟6：合成(R)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-硝基喹啉-4-胺

【0715】 向100 mL燒瓶中添加4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉(1.30 g, 3.90 mmol, 1.00當量)、CH₃CN (30.00 mL)、(2R)-1-甲氧基丙-2-胺鹽酸鹽(0.73 g, 5.84 mmol, 1.50當量)、DIEA (1.51 g, 11.69 mmol, 3.00當量)。在60℃下攪拌反應物17 h。濃縮反應物，藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 3:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之(R)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-6-甲氧基-N-(1-甲氧基丙-2-基)-3-硝基喹啉-4-胺(1.48 g, 94.69%)。LC/MS：C₁₉H₂₂N₄O₅之質量計算值：386.16，實驗值：387.25 [M+H]⁺。

【0716】 步驟7：合成4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

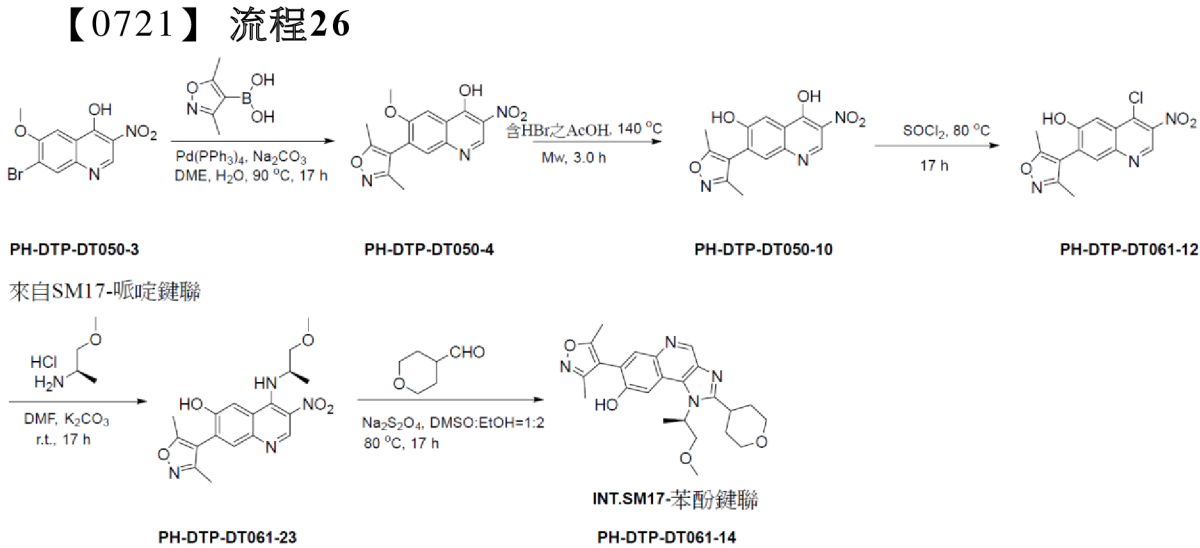
【0717】 向20 mL試管中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-N-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-3-硝基喹啉-4-胺(400.00 mg, 1.04 mmol, 1.00當量)、4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(264.93 mg, 1.24 mmol, 1.20當量)、Na₂S₂O₄ (67.59 mg, 0.39 mmol, 3.00當量)、DMSO (4.00 mL)、EtOH (8.00mL)。在80℃下攪拌反應物17 h。用水(15 mL)淬滅反應物，用EA (3×15 mL)萃取，用水(25 mL)、NaCl溶液(25 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液，藉由DCM:MeOH = 20:1之TLC板純化殘餘物。得到呈灰白色固體之4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(390.00 mg, 61.69%)。LC/MS：C₃₀H₃₉N₅O₅之質量計算值：549.30，實

驗值：550.40 [M+H]⁺。

【0718】 步驟8：合成4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶

【0719】 向25 mL燒瓶中添加4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(390.00 mg，0.71 mmol，1.00當量)、DCM (5.00 mL)、TFA (1.00 mL)。在室溫下攪拌反應物0.5 h。濃縮反應物。得到呈黃色油狀物之4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶(320.00 mg，83.69%)。LC/MS：C₂₅H₃₁N₅O₃之質量計算值：449.24，實驗值：450.25 [M+H]⁺。

【0720】 合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-醇(SM17-苯酚-鍵聯)



【0722】 步驟1：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇

【0723】 向500 mL燒瓶中添加7-溴-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(2.00 g，6.69 mmol，1.00當量)、3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基硼酸(1.41 g，

10.04 mmol, 1.50當量)、 Na_2CO_3 (4.25 g, 40.12 mmol, 6.00當量)、DME (60.00 mL)、 H_2O (30.00 mL), 隨後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.77 g, 0.67 mmol, 0.10當量), 在 N_2 氛圍下在 90°C 下攪拌反應物17 h。濃縮反應物且溶解於EA (50 mL)中, 過濾固體。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析, 用 $\text{DCM}:\text{MeOH} = 20:1$ 溶離來純化殘餘物, 得到呈黃色固體之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(1.50 g, 71.2%)。LC/MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ 之質量計算值: 315.09, 實驗值: 316.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0724】 步驟2: 合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-硝基喹啉-4,6-二醇

【0725】 向50 mL試管中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-3-硝基喹啉-4-醇(600.00 mg, 1.90 mmol, 1.00當量)、含33% HBr 之 AcOH (20.00 mL), 在微波反應器中在 140°C 下攪拌反應物3 h。濃縮反應物且藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物: 管柱, C_{18} 管柱; 移動相, MeCN 水溶液(0.05% TFA), 40 min內10%至50%梯度; 偵測器, 254 nm。合併溶離份且濃縮。得到呈黃色固體之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-硝基喹啉-4,6-二醇(600.00 mg, 83.72%)。LC/MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5$ 之質量計算值: 301.07, 實驗值: 302.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0726】 步驟3: 合成4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-硝基喹啉-6-醇

【0727】 向50 mL燒瓶中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-硝基喹啉-4,6-二醇(300.00 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)、 SOCl_2 (10.00 mL), 在 80°C 下攪拌反應物17 h。用冰/水(10 mL)淬滅反應物, 用EA (3×10 mL)萃取, 用鹽水(20 mL)洗滌有機相, 藉由 Na_2SO_4 乾燥。過濾之後, 濃縮濾

液。得到呈黃色固體之4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-硝基喹啉-6-醇(300.00 mg粗物質)。LC/MS： $C_{14}H_{10}ClN_3O_4$ 之質量計算值：319.04，實驗值：320.10 $[M+H]^+$ 。

【0728】 步驟4：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-[[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]胺基]-3-硝基喹啉-6-醇

【0729】 向50 ml燒瓶中添加4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-3-硝基喹啉-6-醇(160.00 mg，0.50 mmol，1.00當量)、DMF (5.00 mL)、(2R)-1-甲氧基丙-2-胺鹽酸鹽(94.29 mg，0.75 mmol，1.50當量)、 K_2CO_3 (276.67 mg，2.00 mmol，4.00當量)，在室溫下攪拌反應物17 h。隨後濾出 K_2CO_3 ，藉由以下條件之逆相急驟層析純化濾液(6.00 mL DMF)：管柱，C18 管柱；移動相，MeOH水溶液(0.05% TFA)，10 min內10%至50%梯度；UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。得到呈黃色油狀物之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-[[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]胺基]-3-硝基喹啉-6-醇(170.00 mg，72.97%)。LC/MS： $C_{18}H_{20}N_4O_5$ 之質量計算值：372.14，實驗值：373.15 $[M+H]^+$ 。

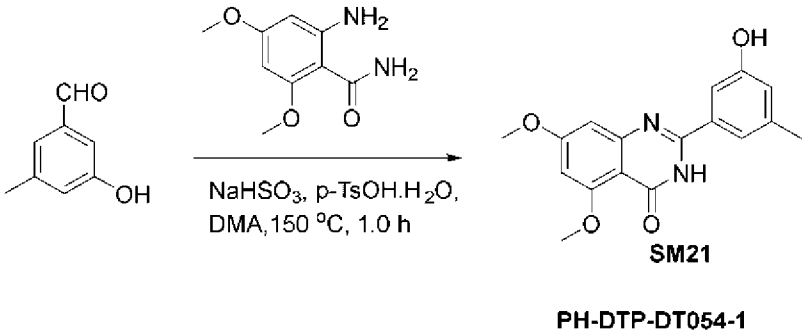
【0730】 步驟5：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-醇

【0731】 向20 ml試管中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-[[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]胺基]-3-硝基喹啉-6-醇(170.00 mg，0.46 mmol，1.00當量)、DMSO (2.00 mL)、EtOH (4.00 mL)、噁烷-4-甲醛(62.53 mg，0.55 mmol，1.20當量)、 $Na_2S_2O_4$ (238.45 mg，1.37 mmol，3.00當量)。在80℃下攪拌反應物17 h。用水(20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×20 mL)萃取所得混合物。合併經合併之有機層且用鹽水(1×20 mL)洗

滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 1:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-醇(190.00 mg，95.34%)。LC/MS：C₂₄H₂₈N₄O₄之質量計算值：436.21，實驗值：437.30 [M+H]⁺。

【0732】 合成2-(3-羥基-5-甲基苯基)-5,7-二甲氧基-3H-喹啉-4-酮 (SM21)

【0733】 流程27



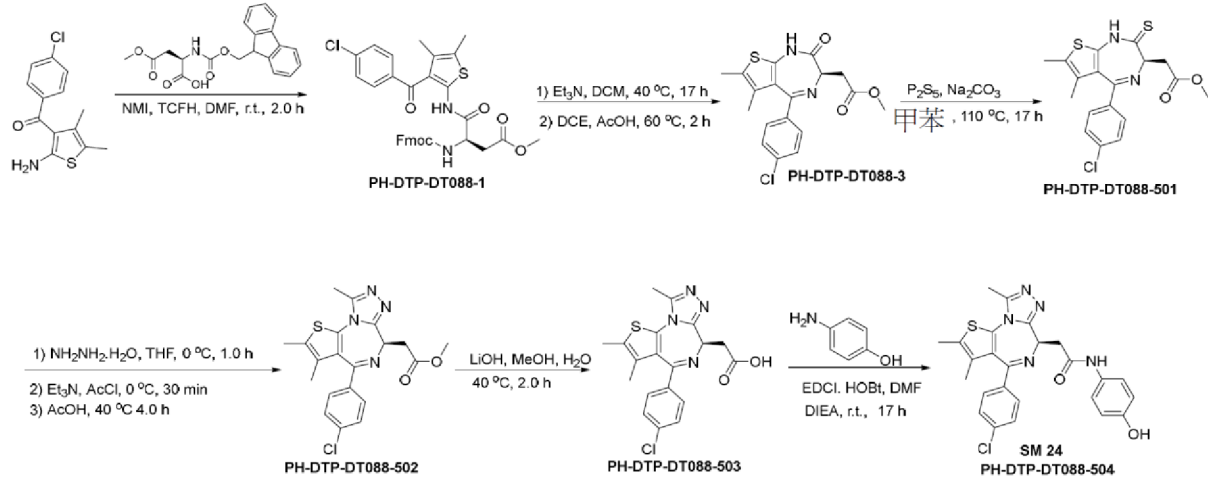
【0734】 步驟1：合成2-(3-羥基-5-甲基苯基)-5,7-二甲氧基-3H-喹啉-4-酮

【0735】 向100 ml燒瓶中添加3-羥基-5-甲基苯甲醛(500.00 mg，3.67 mmol，1.00當量)、2-胺基-4,6-二甲氧基苯甲醯胺(720.55 mg，3.67 mmol，1.00當量)、NaHSO₃ (382.16 mg，3.67 mmol，1.00當量)、TsOH·H₂O (69.86 mg，0.37 mmol，0.10當量)、DMA (15.00 mL)，在150℃下攪拌反應物1 h。用MeCN (20 mL)淬滅反應物，分離且獲得白色固體，濃縮溶劑且藉由以下條件之逆相急驟層析純化：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，30 min內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。得到呈白色固體之2-(3-羥基-5-甲基苯基)-5,7-二甲氧基-3H-喹啉-4-酮(1.00 g，83.62%)。LC/MS：

C₁₇H₁₆N₂O₄之質量計算值：312.32，實驗值：313.05 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.88 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

【0736】 合成(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(SM24)

【0737】 流程28



【0738】 步驟1：合成(3R)-3-[[3-(4-氯苯甲醯基)-4,5-二甲基噻吩-2-基]胺甲醯基]-3-[[9H-萸-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙酸甲酯

【0739】 在0℃下向(2R)-2-[[9H-萸-9-基甲氧基)羰基]胺基]-4-甲氧基-4-氧丁酸(5.00 g，13.54 mmol，1.00當量)於DMF (60.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加NMI (3.33 g，40.61 mmol，3.00當量)、TCFH (5.70 g，20.31 mmol，1.50當量)及3-(4-氯苯甲醯基)-4,5-二甲基噻吩-2-胺(3.96 g，14.90 mmol，1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。將反應物倒入水/冰(200 mL)中。藉由過濾收集沈澱固體且用水(3×30 mL)洗滌，真空乾燥。藉由矽膠管柱層析，用PE/EA (3:1)溶離來純化固體，得到呈黃色固體之(3R)-3-[[3-(4-氯苯甲醯基)-4,5-二甲基噻吩-2-基]胺甲醯基]-3-

[[**(9H-第-9-基甲氧基)羰基]胺基]丙酸甲酯**(4.95 g , 56.00%)。LCMS：
C₃₃H₂₉ClN₂O₆S之質量計算值：616.14，實驗值：617.05 [M+H]⁺。

【0740】 步驟2：合成2-[(3R)-5-(4-氯苯基)-6,7-二甲基-2-側氧基-1H,3H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-3-基]乙酸甲酯

【0741】 程序與(S)-2-(5-(4-氯苯基)-7-甲氧基-2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[e][1,4]二氮呋-3-基)乙酸甲酯(PH-DTP-DT043-5)相同。使用4.95 g (3R)-3-胺基-3-[[3-(4-氯苯甲酰基)-4,5-二甲基噻吩-2-基]胺甲酰基]丙酸甲酯，獲得呈黃色固體之2.10 g 2-[(3R)-5-(4-氯苯基)-6,7-二甲基-2-側氧基-1H,3H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-3-基]乙酸甲酯(兩個步驟之產率為70.00%)。LCMS：C₁₈H₁₇ClN₂O₃S之質量計算值：376.06，實驗值：377.15 [M+H]⁺。

【0742】 步驟3：合成2-[(3R)-5-(4-氯苯基)-6,7-二甲基-2-亞氫硫基-1H,3H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-3-基]乙酸甲酯

【0743】 向2-[(3R)-5-(4-氯苯基)-6,7-二甲基-2-側氧基-1H,3H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-3-基]乙酸甲酯(1.10 g , 2.92 mmol , 1.00當量)於甲苯(25.00 ml)中之溶液中添加P₂S₅ (1.30 g , 0.006 mmol , 2.00當量)及Na₂CO₃ (0.62 g , 5.85 mmol , 2.00當量)。隨後在110℃下攪拌反應物17 h。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 1:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之2-[(3R)-5-(4-氯苯基)-6,7-二甲基-2-亞氫硫基-1H,3H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-3-基]乙酸甲酯(2 g , 粗物質)。LCMS：C₁₈H₁₇ClN₂O₂S₂之質量計算值：392.04，實驗值：393.10 [M+H]⁺。

【0744】 步驟4：合成(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸甲酯

【0745】 在0℃下向2-[(3R)-5-(4-氯苯基)-6,7-二甲基-2-亞氫硫基-1H,3H-噻吩并[2,3-e][1,4]二氮呋-3-基]乙酸甲酯(900.00 mg, 2.29 mmol, 1.00當量)於THF (6.00 mL)中之溶液中逐滴添加NH₂NH₂·H₂O (344.00 mg, 6.87 mmol, 3.00當量)。隨後在0℃下攪拌反應物1 h。將AcCl (539.41 mg, 6.87 mmol, 3.00當量)及Et₃N (695.34 mg, 6.87 mmol, 3.00當量)添加至混合物中且在0℃下攪拌30 min。用H₂O (15 mL)淬滅混合物，用EA (3×15 mL)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液至乾燥。將粗物質溶解於AcOH (10.0 mL)中且在40℃下攪拌4 h。移除溶劑且藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，MeCN水溶液(0.05% TFA)，40 min內5%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到呈黃色固體之(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸甲酯(400.00 mg, 42.09%)。LCMS：C₂₀H₁₉ClN₄O₂S之質量計算值：414.09，實驗值：415.10 [M+H]⁺。

【0746】 步驟5：合成(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸

【0747】 在40℃下攪拌(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸甲酯(400.00 mg, 0.96 mmol, 1.00當量)於LiOH (2 M, 2.00 mL, 4.00當量)及MeOH (2.00 mL)中之溶液2 h。用HCl (2 M)酸化混合物且濃縮。將殘餘物溶解於DMF (2 mL)中且藉由以下條件之逆相管柱純化：管柱，C18管柱；移動相，MeCN水溶液(0.05% TFA)，40 min內5%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到呈白色固體之(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三

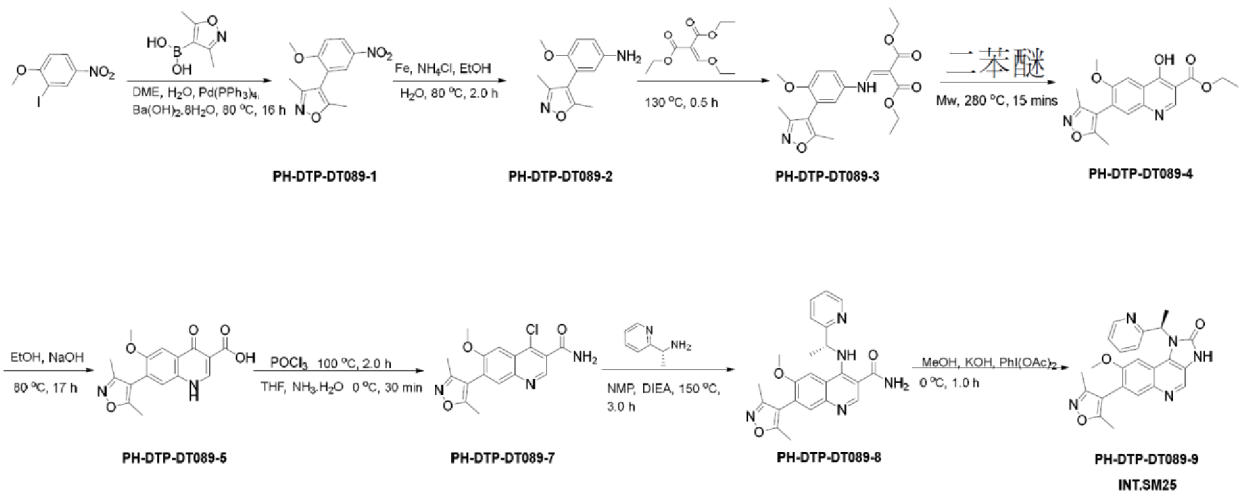
甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(340.00 mg，產率87.97%)。LCMS：C₁₉H₁₇ClN₄O₂S之質量計算值：400.09，實驗值：401.10 [M+H]⁺。

【0748】 步驟6：合成(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺

【0749】 向(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(340.00 mg，0.85 mmol，1.00當量)於DMF (4.00 mL)中之溶液中添加EDCI (243.88 mg，1.27 mmol，1.50當量)、HOBt (171.90 mg，1.27 mmol，1.50當量)、胺基苯酚(101.81 mg，0.93 mmol，1.10當量)及DIEA (328.85 mg，2.54 mmol，3.00當量)。隨後在室溫下攪拌反應物17 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物：管柱，C18管柱；移動相，MeCN水溶液(0.05% TFA)，40 min內5%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到粗產物(380 mg)。隨後藉由以下條件之製備型對掌性HPLC對其進行純化(管柱：CHIRALPAK，2*25 cm，5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH₃.MeOH)--HPLC，移動相B：EtOH--HPLC；流動速率：18 mL/min；梯度：23 min內50 B至50 B；254/220 nm；RT1：6.708；RT2：14.304)。合併溶離份且濃縮，得到呈白色固體之(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(190.00 mg，45.53%)。LCMS：C₂₅H₂₂ClN₅O₂S之質量計算值：491.12，實驗值：492.15 [M+H]⁺。

【0750】 合成(R)-7-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,3-二氫-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(SM25)

【0751】 流程29



【0752】 步驟1：合成4-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-1,2-噁唑

【0753】 向500 mL燒瓶中添加2-碘-1-甲氧基-4-硝基苯(7.50 g，26.88 mmol，1.00當量)、DME (160.00 mL)、H₂O (30.00 mL)、(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸(11.36 g，80.636 mmol，3.00當量)、Ba(OH)₂·8H₂O (16.93 g，53.746 mmol，2.00當量)、Pd(PPh₃)₄ (3.11 g，2.69 mmol，0.10當量)。在N₂氛圍下在80℃下攪拌反應物16 h。濾出固體，用DCM (3×50 mL)萃取所得混合物。合併經合併之有機層且用NaHCO₃溶液(50 mL)、水(50 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。得到呈紅色固體之4-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-1,2-噁唑(6.50 g，75.43%)。LC/MS：C₁₂H₁₂N₂O₄之質量計算值：248.08，實驗值：249.05 [M+H]⁺。

【0754】 步驟2：合成3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-甲氧基苯胺

【0755】 向250 ml燒瓶中添加4-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-1,2-噁唑(6.50 g，26.19 mmol，1.00當量)、EtOH (100.00 mL)、H₂O (20.00 mL)、NH₄Cl (2.80 g，52.37 mmol，2.00當量)、Fe粉(8.77 g，

157.11 mmol，6.00當量)，在80℃下攪拌反應物2 h。過濾所得混合物，用EA (2×20 mL)洗滌濾餅。用EA (3×30 mL)萃取濾液，合併有機相且用鹽水(50 mL)洗滌，藉由Na₂SO₄乾燥。濾出固體，濃縮濾液。得到呈紅色油狀物之3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-甲氧基苯胺(5.60 g，61.73%)。LC/MS：C₁₂H₁₄N₂O₂之質量計算值：218.11，實驗值：219.15 [M+H]⁺。

【0756】 步驟3：合成2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-甲氧基丙基]胺基]亞甲基)丙二酸1,3-二乙酯

【0757】 向250 mL燒瓶中添加3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-甲氧基苯胺(5.60 g，25.66 mmol，1.00當量)、2-(乙氧基亞甲基)丙二酸1,3-二乙酯(5.60 g，25.92 mmol，1.01當量)。在130℃下攪拌混合物0.5 h。藉由急驟層析，用PE:EA = 3:1溶離來純化反應混合物，得到呈橙色固體之2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-甲氧基丙基]胺基]亞甲基)丙二酸1,3-二乙酯(6.60 g，63.71%)。LC/MS：C₂₀H₂₄N₂O₆之質量計算值：388.16，實驗值：389.05 [M+H]⁺。

【0758】 步驟4：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯

【0759】 向20 mL試管中添加2-([3-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-甲氧基丙基]胺基]亞甲基)丙二酸1,3-二乙酯(3.60 g，9.27 mmol，1.00當量)、二苯基醚(14.00 mL)，藉由微波在280℃下攪拌反應物15 min。當反應溫度降至50℃時添加正己烷(15 mL)，出現一些固體。當混合物冷卻至室溫時，移除清液層，在80℃下於EA (20 mL)中加熱殘餘物20 min，隨後用正己烷(15 mL)稀釋，冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用二乙醚(15 mL)洗滌，且真空乾燥。得到呈棕色固體之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-

4- 羥基 -6- 甲氧基喹啉 -3- 甲酸乙酯 (2.00 g , 47.27%) 。 LC/MS : $C_{18}H_{18}N_2O_5$ 之質量計算值 : 342.12 , 實驗值 : 343.15 $[M+H]^+$ 。

【0760】 步驟5：7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲酸

【0761】 向100 mL燒瓶中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-4-羥基-6-甲氧基喹啉-3-甲酸乙酯(2.00 g , 5.842 mmol , 1.00當量)、EtOH (9.00 mL)、NaOH (2.0 M , 8.76 mL , 17.52 mmol , 3.00當量)。在80℃下攪拌反應物17 h。濃縮反應物，用水(10 mL)稀釋殘餘物，用EA (5 mL)洗滌所得溶液，藉由2 M HCl將水相酸化至pH=4。藉由過濾收集固體，用水(10 mL)洗滌，真空乾燥。得到呈棕色固體之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲酸(1.50 g , 57.19%)。LC/MS : $C_{16}H_{14}N_2O_5$ 之質量計算值 : 314.09 , 實驗值 : 315.15 $[M+H]^+$ 。

【0762】 步驟6：合成4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲醯胺

【0763】 向100 mL燒瓶中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲酸(1.50 g , 4.77 mmol , 1.00當量)、氧氯化磷(20.00 mL)，在100℃下攪拌反應物2 h。濃縮反應物，使殘餘物與甲苯(2×10 mL)共沸，將所得深棕色膠狀物溶解於THF (20.00 mL)中，在0℃下逐滴添加至 $NH_3 \cdot H_2O$ (20.00 mL)。在0℃下攪拌反應物30 min，將反應物濃縮至一半體積，用水(10 mL)稀釋，且藉由過濾收集所得深棕色固體。用水(10 mL)洗滌固體，且真空乾燥。得到呈黑色固體之4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲醯胺(1.20 g , 66.82%)。LC/MS : $C_{16}H_{14}ClN_3O_3$ 之質量計算值 : 331.07 , 實驗值 : 332.10

$[M+H]^+$ 。

【0764】 步驟7：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-4-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]胺基]喹啉酮-3-甲醯胺

【0765】 向8 L密封管中添加4-氯-7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基喹啉-3-甲醯胺(200.00 mg, 0.60 mmol, 1.00當量)、NMP (5.00 mL)、(1R)-1-(吡啶-2-基)乙胺(88.38 mg, 0.72 mmol, 1.20當量)、DIEA (272.70 mg, 2.11 mmol, 3.50當量)，在 N_2 氛圍下藉由微波在 $150^\circ C$ 下攪拌反應物3 h。藉由以下條件之逆相管柱純化反應混合物：管柱，C18矽膠；移動相，MeCN水溶液(0.05% NH_4HCO_3)，30 min內10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。得到呈黃色固體之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-4-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]胺基]喹啉酮-3-甲醯胺(140.00 mg, 52.62%)。LC/MS： $C_{23}H_{23}N_5O_3$ 之質量計算值：417.18，實驗值：418.20 $[M+H]^+$ 。

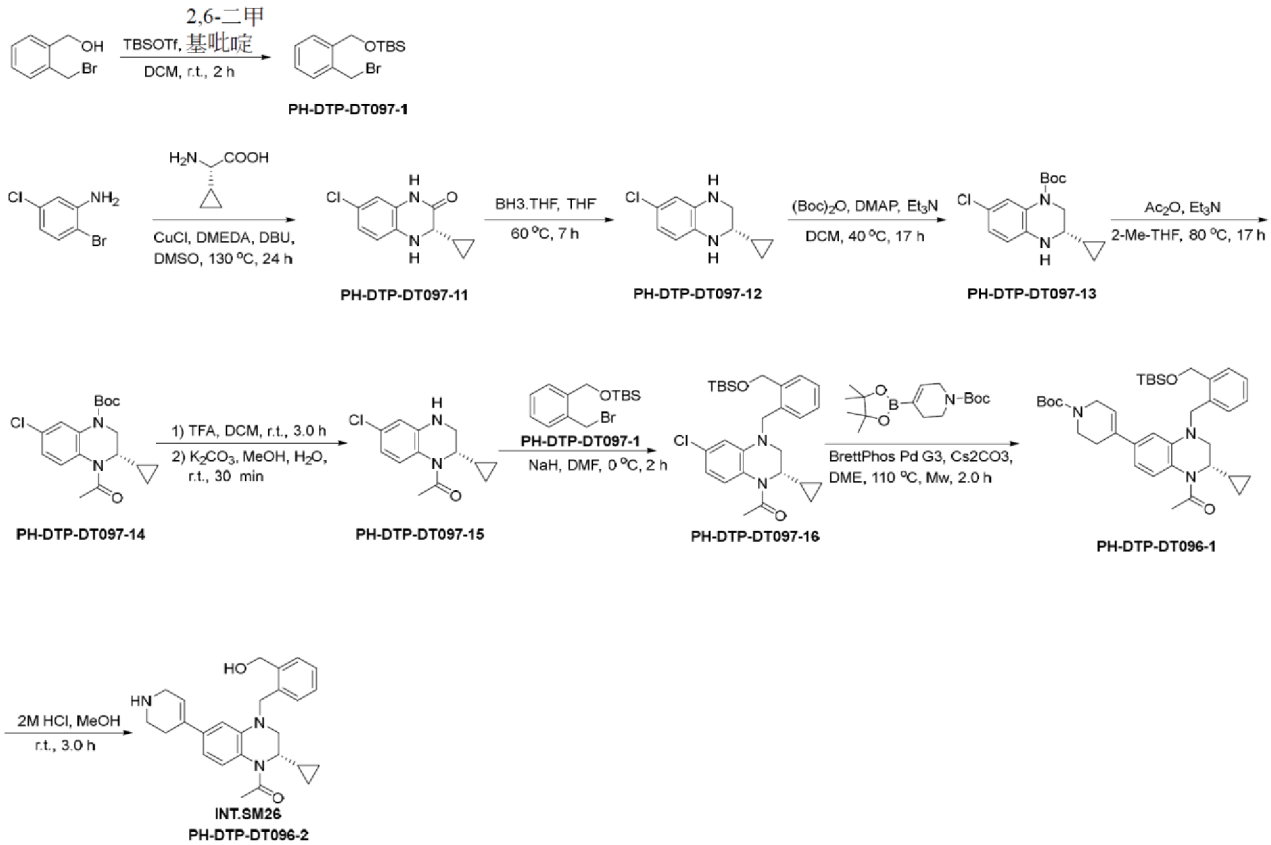
【0766】 步驟8：合成7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

【0767】 向8 mL燒瓶中添加7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-6-甲氧基-4-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]胺基]喹啉-3-甲醯胺(140.00 mg, 0.34 mmol, 1.00當量)、MeOH (3.00 mL)、KOH (24.46 mg, 0.44 mmol, 1.30當量)，將混合物冷卻至 $0^\circ C$ ，分批次添加 $PhI(OAc)_2$ (129.58 mg, 0.40 mmol, 1.20當量)。在 $0^\circ C$ 下攪拌反應物1 h。濃縮反應物，藉由DCM:MeOH = 10:1之TLC板純化殘餘物。得到呈黃色油狀物之7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(140.00 mg, 95.46%)。LC/MS： $C_{23}H_{21}N_5O_3$ 之質量計算

值：415.16，實驗值：416.25 [M+H]⁺。

【0768】 合成(S)-1-(2-環丙基-4-(2-(羥甲基)苯甲基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-1(2H)-基)乙-1-酮(SM26)

【0769】 流程30



【0770】 步驟1：合成[[2-(溴甲基)苯基]甲氧基](三級丁基)二甲基矽烷

【0771】 在室溫下向[2-(溴甲基)苯基]甲醇(2.00 g，9.95 mmol，1.00當量)於DCM (30.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2,6-二甲基吡啶(2.32 mL，21.62 mmol，2.00當量)及TBSOTf (3.43 mL，14.92 mmol，1.50當量)。在室溫下攪拌所得混合物2 h。隨後用H₂O (50 mL)對其進行稀釋。用DCM (3×100 mL)萃取所得混合物。用鹽水(80 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。

【0772】 過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA

= 10:1 溶離來純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之[[2-(溴甲基)苯基]甲氧基](三級丁基)二甲基矽烷(2.40 g, 76.52%)。LC/MS： $C_{14}H_{23}BrOSi$ 之質量計算值：277.06，實驗值：222.05, 224.05 $[M-OTBS+2+Na, M-OTBS+2+Na+2]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46 - 7.48 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.29 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

【0773】步驟2：合成(3S)-7-氯-3-環丙基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

【0774】在室溫下向2-溴-5-氯苯胺(4.00 g, 19.37 mmol, 1.00當量)及(S)-胺基(環丙基)乙酸(4.46 g, 38.74 mmol, 2.00當量)於DMSO (40.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加CuCl (95.90 mg, 0.97 mmol, 0.05當量)、DMEDA (341.56 mg, 3.88 mmol, 0.20當量)及DBU (5.90 g, 38.75 mmol, 2.00當量)。在 N_2 氛圍下在130℃下攪拌所得混合物24 h。用EA (80 mL)稀釋所得混合物。過濾所得混合物，用EA (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，40 min內30%至45%梯度；偵測器，UV254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色固體之(3S)-7-氯-3-環丙基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(2.60 g, 57.50%)。LC/MS： $C_{11}H_{11}ClN_2O$ 之質量計算值：222.06，實驗值：223.05 $[M+H]^+$ 。

【0775】步驟3：合成(2S)-6-氯-2-環丙基-1,2,3,4-四氫-喹啉

【0776】在室溫下向(3S)-7-氯-3-環丙基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(2.60 g, 11.70 mmol, 1.00當量)於THF (50.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加 $BH_3 \cdot THF$ (1.0 M, 250.00 mL, 21.37當量)。在 N_2 氛圍下在60℃下攪

拌所得混合物7 h。藉由添加MeOH (30 mL)及1 M HCl (30 mL)淬滅反應物，且在室溫下攪拌30 min。使用2 M NaOH將混合物鹼化至pH 8~10。減壓濃縮所得混合物。用EA (3×100 mL)萃取所得混合物。用鹽水(1×80 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 8:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之(2S)-6-氯-2-環丙基-1,2,3,4-四氫-喹啉(2.10 g，產率86.30%)。LC/MS：C₁₁H₁₃ClN₂之質量計算值：208.08，實驗值：209.05 [M+H]⁺。

【0777】 步驟4：合成(3S)-7-氯-3-環丙基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-甲酸三級丁酯

【0778】 在室溫下向(2S)-6-氯-2-環丙基-1,2,3,4-四氫喹啉(2.10 g，10.06 mmol，1.00當量)於DCM (40.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加Et₃N (2.04 g，20.13 mmol，2.00當量)、DMAP (0.61 g，5.03 mmol，0.50當量)及(Boc)₂O (2.64 g，12.10 mmol，1.20當量)。在40℃下攪拌所得混合物17 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 25:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之(3S)-7-氯-3-環丙基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-甲酸三級丁酯(2.10 g，55.46%)。LC/MS：C₁₆H₂₁ClN₂O₂之質量計算值：308.13，實驗值：309.15 [M+H]⁺。

【0779】 步驟5：合成(3S)-4-乙醯基-7-氯-3-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-甲酸三級丁酯

【0780】 在室溫下向(3S)-7-氯-3-環丙基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-甲酸三級丁酯(2.10 g，6.80 mmol，1.00當量)於2-甲基四氫呋喃(20.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加Et₃N (11.34 mL，112.01 mmol，12.00當量)及Ac₂O (6.34 mL，68.02 mmol，10.00當量)。在80℃下攪拌所得混合物17

h。使混合物冷卻至室溫。用EA (60 mL)稀釋所得混合物，用1 M HCl (3×40 mL)、NaHCO₃飽和水溶液(3×40 mL)及鹽水(1×40 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。獲得呈紅色油狀物之(3S)-4-乙醯基-7-氯-3-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-甲酸三級丁酯(2.90 g，粗物質)。LC/MS：C₁₈H₂₃ClN₂O₃之質量計算值：350.14，實驗值：373.20 [M+Na]⁺。

【0781】 步驟6：合成1-[(2S)-6-氯-2-環丙基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]乙酮

【0782】 向(3S)-4-乙醯基-7-氯-3-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-甲酸三級丁酯(2.90 g，8.27 mmol，1.00當量)於DCM (30.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (10.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物3 h。隨後真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於MeOH (30.00 mL)中。在室溫下向以上混合物中逐滴添加含K₂CO₃ (3.43 g，24.82 mmol，3.00當量)之H₂O (15.00 mL)。在室溫下再攪拌所得混合物30 min。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (30 mL)中。用EA (3×50 mL)萃取所得混合物。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，真空濃縮濾液。獲得呈黃色油狀物之1-[(2S)-6-氯-2-環丙基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]乙酮(1.70 g，粗物質)。LC/MS：C₁₃H₁₅ClN₂O之質量計算值：250.09，實驗值：251.15 [M+H]⁺。

【0783】 步驟7：合成1-[(2S)-4-[(2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-6-氯-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮

【0784】 在N₂氛圍下在0℃下向1-[(2S)-6-氯-2-環丙基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基]乙酮(700.00 mg，2.79 mmol，1.00當量)於DMF (10.00

mL)中之攪拌溶液中分批添加NaH (60%, 200.99 mg, 8.38 mmol, 3.00 當量)。在N₂氛圍下在0°C下攪拌所得混合物30 min。在0°C下向以上混合物逐滴添加含[[2-(溴甲基)苯基]甲氧基](三級丁基)二甲基矽烷(1.10 g, 3.488 mmol, 1.25當量)之DMF (5.00 mL)。在0°C下再攪拌所得混合物1.5 h。用H₂O (45 mL)稀釋所得混合物。用EA (3×80 mL)萃取所得混合物。用鹽水(3×120 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，真空濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 8:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之1-[(2S)-4-[(2-[[三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-6-氯-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮(1.10 g, 77.90%)。LC/MS: C₂₇H₃₇ClN₂O₂Si之質量計算值: 484.23, 實驗值: 485.30 [M+H]⁺。

【0785】 步驟8: 合成4-[(2S)-1-乙醯基-4-[(2-[[三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯

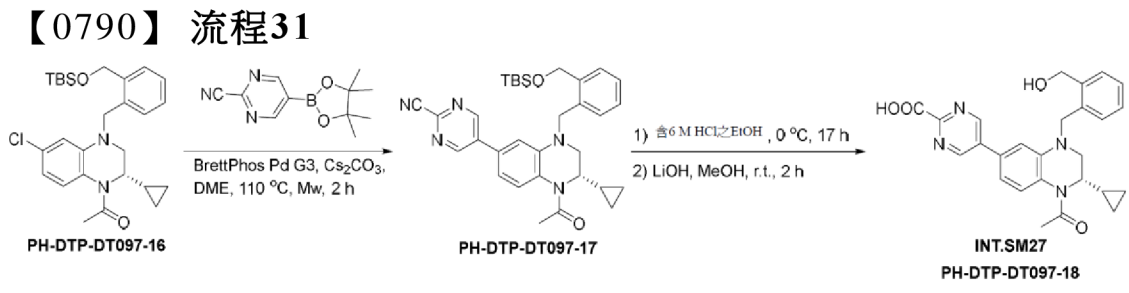
【0786】 在室溫下向1-[(2S)-4-[(2-[[三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-6-氯-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮(400.00 mg, 0.83 mmol, 1.00當量)於DME (12.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(509.89 mg, 1.65 mmol, 2.00當量)、Cs₂CO₃ (805.92 mg, 2.47 mmol, 3.00當量)及BrettPhos Pd G3 (74.74 mg, 0.08 mmol, 0.10當量)。在N₂氛圍下在110°C下藉由微波輻射照射最終反應混合物2 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 4:1溶離來純化殘餘物，得到呈黃色固體之4-[(2S)-1-乙醯基-4-[(2-[[三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯。

基]甲基]苯基)甲基]-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(450.00 mg , 75.62%)。LC/MS : C₃₇H₅₃N₃O₄Si之質量計算值 : 631.38 , 實驗值 : 632.55 [M+H]⁺。

【0787】 步驟9：合成1-[(2S)-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮(SM26)

【0788】 在室溫下向4-[(2S)-1-乙醯基-4-[(2-[[三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯(430.00 mg , 0.68 mmol , 1.00當量)於MeOH (10.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2 M HCl (10.00 mL)。在室溫下攪拌所得混合物3 h。真空濃縮所得混合物。獲得呈黃色固體之1-[(2S)-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮(340.00 mg , 粗物質)。LC/MS : C₂₆H₃₁N₃O₂之質量計算值 : 417.24 , 實驗值 : 418.30 [M+H]⁺。

【0789】 合成(S)-5-(1-乙醯基-2-環丙基-4-(2-(羥甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)嘧啶-2-甲酸(SM27)



【0791】 步驟1：合成(S)-5-(1-乙醯基-4-(2-(((三級丁基二甲基矽基)氧基)甲基)苯基)-2-環丙基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)嘧啶-2-甲腈

【0792】 在室溫下向1-[(2S)-4-[(2-[[三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)-6-氯-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮(600.00 mg ,

1.24 mmol, 1.00 當量)於DME (12.00 ml)中之攪拌溶液中分批添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶-2-甲腈(571.53 mg, 2.47 mmol, 2.00 當量)、Cs₂CO₃ (1.20 g, 3.71 mmol, 3.00 當量)及BrettPhos Pd G3 (112.11 mg, 0.12 mmol, 0.10 當量)。在N₂氛圍下在110°C下藉由微波輻射照射最終反應混合物2 h。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析, 用PE:EA = 3:1溶離來純化殘餘物, 得到呈黃色油狀物之5-[(2S)-1-乙醯基-4-[(2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-甲腈(550.00 mg, 80.30%)。LC/MS: C₃₂H₃₉N₅O₂Si之質量計算值: 553.29, 實驗值: 554.40 [M+H]⁺。

【0793】 步驟2: 合成(S)-5-(1-乙醯基-2-環丙基-4-(2-(羥甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)嘧啶-2-甲酸(SM27)

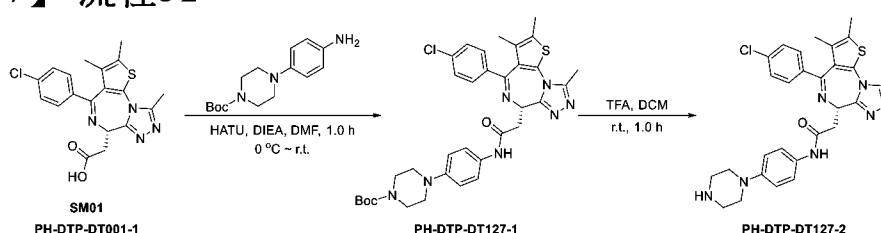
【0794】 在0°C下攪拌5-[(2S)-1-乙醯基-4-[(2-[(三級丁基二甲基矽基)氧基]甲基]苯基)甲基]-2-環丙基-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-甲腈(400.00 mg, 0.72 mmol, 1.00 當量)於含HCl之EtOH (38%)(10.00 mL)中之溶液17 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於MeOH (8.00 mL)中。在室溫下向以上混合物逐滴添加含LiOH·H₂O (90.93 mg, 2.17 mmol, 3.00 當量)之H₂O (4.00 mL)。在室溫下再攪拌所得混合物2 h。真空濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (4 mL)中。用2 M HCl將混合物酸化至pH 3~5。藉由過濾收集沈澱固體且用H₂O (3×5 mL)洗滌, 真空乾燥。藉由以下條件之逆相急驟層析純化固體: 管柱, C18管柱; 移動相, ACN水溶液(0.05% TFA), 20 min內15%至30%梯度; 偵測器, UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基

-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-甲酸(140.00 mg, 40.81%)。LC/MS: $C_{26}H_{26}N_4O_4$ 之質量計算值: 458.20, 實驗值: 459.30 $[M+H]^+$ 。

【0795】 實例1C: 合成蛋白結合部分衍生物

【0796】 合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙醯胺

【0797】 流程32



【0798】 步驟1: 合成(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

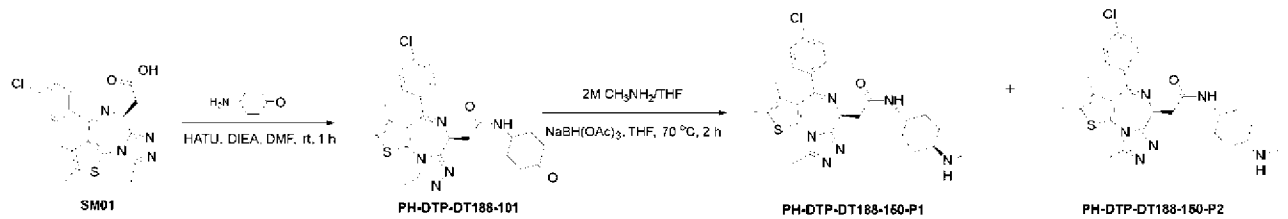
【0799】 在0°C下向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(150.00 mg, 0.37 mmol, 1.00當量)於DMF (3.50 mL)中之攪拌溶液中分批添加HATU (170.73 mg, 0.45 mmol, 1.20當量)、DIEA (145.08 mg, 1.12 mmol, 3.00當量)及4-(4-胺基苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(114.16 mg, 0.41 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。將反應混合物倒入冰/水(10 mL)中, 濾出固體且用水(3 mL)洗滌, 真空乾燥。獲得呈純淨固體之(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(240.00 mg, 87.43%)。LC/MS: $C_{34}H_{38}ClN_7O_3S$ 之質量計算值: 659.24, 實驗值: 660.10 $[M+H]^+$ 。

【0800】 步驟2：合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙醯胺

【0801】 在室溫下向(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(220.00 mg，0.33 mmol，1.00當量)於DCM (4.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (0.80 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。真空濃縮所得混合物。獲得呈黃色油狀物之(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙醯胺(220.00 mg，粗物質)。LC/MS：C₂₉H₃₀ClN₇OS之質量計算值：559.19，實驗值：560.45 [M+H]⁺。

【0802】 合成2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1*r*,4*S*)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺及2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1*s*,4*R*)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺

【0803】 流程33



【0804】 步驟1：合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-側氧基環己基)乙醯胺

【0805】 程序與(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸

三級丁酯(PH-DTP-DT127-1)相同。使用500.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得呈淡黃色固體之600.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-側氧基環己基)乙醯胺(產率92.13%)。LC/MS： $C_{25}H_{26}ClN_5O_2S$ 之質量計算值：495.15，實驗值：496.15 $[M+H]^+$ 。

【0806】 步驟2：合成2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1r,4S)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺及2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1s,4R)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺

【0807】 在室溫下向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-側氧基環己基)乙醯胺(620.00 mg，1.25 mmol，1.00當量)及甲胺(2 M於THF中，6.25 mL，12.50 mmol，10.00當量)於四氫呋喃(10.00 mL)中之攪拌溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(317.89 mg，1.50 mmol，1.20當量)。在70℃下攪拌所得混合物2.0 h。反應後，在室溫下用飽和 NH_4Cl (10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。用水(3×5 mL)洗滌合併之有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMF (3.0 mL)中。過濾殘餘物，且藉由以下條件之製備型HPLC純化含濾液之DMF (3.0 mL)：管柱：YMC-Actus Triart C18，30 mm×150 mm，5 μm ；移動相A：水(10 MMOL/L NH_4HCO_3 +0.1% $NH_3\cdot H_2O$)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：9 min內27 B至43 B，254 nm；RT1：6,6.73。合併溶離份且直接凍乾。得到呈淡黃色油狀物之2-((S)-4-(4-氯苯

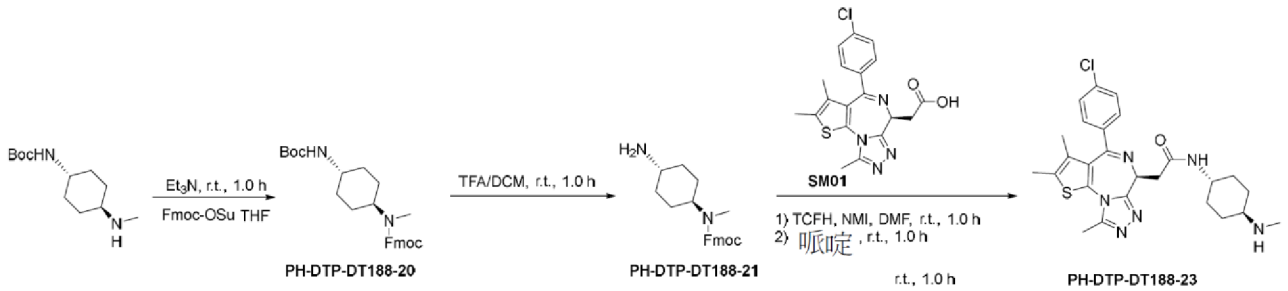
基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1r,4S)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺(DT188-150-P1)(230.00 mg , 34.92%)及呈淡黃色油狀物之2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1s,4R)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺(DT188-150-P2) (183.00 mg , 26.64%)。LC/MS : C₂₆H₃₁ClN₆OS之質量計算值 : 510.20 , 實驗值 : 511.15 [M+H]⁺。

【0808】 DT188-150-P1之¹H NMR : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.42 - 7.48 (m, 4H), 4.68 - 4.71 (m, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09 - 2.16 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.43 - 1.48 (m, 4H) 。 DT188-150-P1之HPLC : rt = 3.425

【0809】 DT188-150-P2之¹H NMR : ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.42 - 7.47 (m, 4H), 4.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 3.35 - 3.47 (m, 2H), 3.08 - 3.15 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.92 - 2.00 (m, 4H), 1.72 - 1.82 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67- 1.72 (m, 1H) 。 DT188-150-P2之HPLC : rt = 3.528 。

【0810】 結構確認

【0811】 流程34



【0812】 步驟1：合成N-甲基-N-[(1r,4r)-4-[(三級丁氧基羰基)胺基]環己基]胺基甲酸9H-蒽-9-基甲酯

【0813】 在0℃下向N-[(1r,4r)-4-(甲基胺基)環己基]胺基甲酸三級丁酯(500.00 mg, 2.19 mmol, 1.00當量)及碳酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯9H-蒾-9-基甲酯(738.67 mg, 2.19 mmol, 1.00當量)於四氫呋喃(10.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加Et₃N (663.57 mg, 6.57 mmol, 3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。反應後，用0℃下之水(10 mL)淬滅反應物。用EtOAc (3×10 mL)萃取所得混合物。用水(3×5 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE/EA (3:1)溶離來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之N-甲基-N-[(1r,4r)-4-[(三級丁氧基羰基)胺基]環己基]胺基甲酸9H-蒾-9-基甲酯(830.00 mg, 74.87%)。LC/MS：C₂₇H₃₄N₂O₄之質量計算值：450.25，實驗值：473.20 [M+Na]⁺。

【0814】 步驟2：合成N-甲基-N-[(1r,4r)-4-胺基環己基]胺基甲酸9H-蒾-9-基甲酯

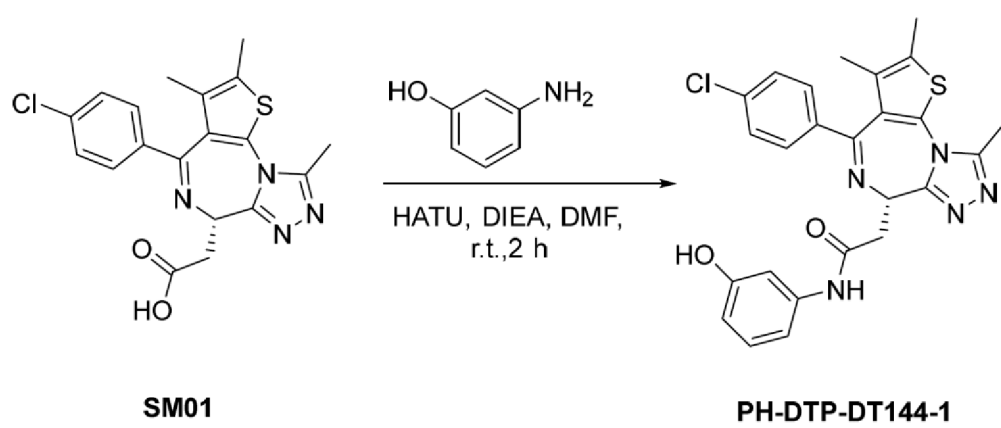
【0815】 在0℃下向N-甲基-N-[(1r,4r)-4-[(三級丁氧基羰基)胺基]環己基]胺基甲酸9H-蒾-9-基甲酯(20.00 mg)於DCM (1.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TFA (0.25 mL)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。反應後，減壓濃縮所得混合物。得到呈淡黃色油狀物之N-甲基-N-[(1r,4r)-4-胺基環己基]胺基甲酸9H-蒾-9-基甲酯(18.00 mg粗物質)。粗產物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。LC/MS：C₂₂H₂₆N₂O₂之質量計算值：350.20，實驗值：351.30 [M+H]⁺。

【0816】 步驟3：合成2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-嚟吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1r,4S)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺

【0817】 在0℃下向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(20.59 mg, 0.05 mmol, 1.00當量)於二甲基甲醯胺(1.00 mL)中之攪拌溶液中添加NMI(21.08 mg, 0.255 mmol, 5.00當量)、TCFH(28.82 mg, 0.102 mmol, 2.00當量)及N-甲基-N-[(1*r*,4*r*)-4-胺基環己基]胺基甲酸9H-芡-9-基甲酯(17.50 mg, 0.05 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。隨後在室溫下將哌啶(0.10 mL)逐滴添加至混合物中。在室溫下攪拌所得混合物1 h。反應後，過濾反應混合物且藉由以下條件之製備型HPLC純化含濾液之DMF(2.0 mL)：管柱：YMC-Actus Triart C18, 30 mm×150 mm, 5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：60 mL/min；梯度：9 min內27 B至43 B；254 nm；RT1：7.42。合併溶離份且直接凍乾。得到呈淡黃色油狀物之2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-((1*r*,4*S*)-4-(甲基胺基)環己基)乙醯胺(10 mg, 39.22%)。LC/MS：C₂₆H₃₁ClN₆OS之質量計算值：510.20，實驗值：511.20 [M+H]⁺。HPLC: rt= 3.433。HPLC/NMR顯示產物與PH-DTP-DT188-150-P1相同。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.42 - 7.48 (m, 4H), 4.68 - 4.68 (m, 1H), 3.72 - 3.78 (m, 1H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.28 - 3.30 (m, 1H), 3.05 - 3.09 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.45 - 1.54 (m, 4H)。

【0818】 合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(3-羥苯基)乙醯胺

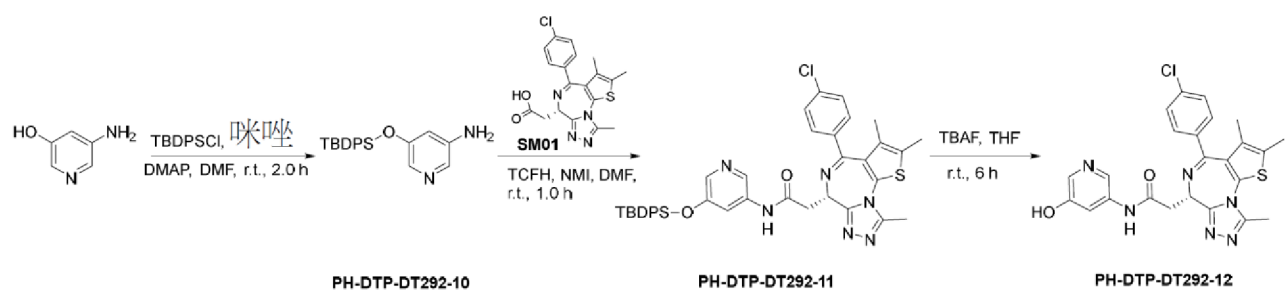
【0819】 流程35



【0820】 程序與(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-1)相同。使用300.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得呈白色固體之250.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(3-羥苯基)乙醯胺(產率57.72%)。LC/MS：C₂₅H₂₂ClN₅O₂S之質量計算值：491.12，實驗值：492.25 [M+1]⁺。

【0821】 合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(5-羥基吡啶-3-基)乙醯胺

【0822】 流程36



【0823】 步驟1：合成5-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]吡啶-3-胺

【0824】 在0℃下向5-胺基吡啶-3-醇(200.00 mg，1.82 mmol，1.00當量)及DMAP (443.78 mg，3.63 mmol，2.00當量)於DMF (10.00 mL)中

之攪拌溶液中添加咪唑(12.36 mg, 0.18 mmol, 0.10當量)及TBDPSCI (549.14 mg, 2.00 mmol, 1.10當量)。在室溫下攪拌溶液2 h。將反應混合物倒入30 mL冰/水中。用EA (3×20 mL)萃取所得混合物。用水(50 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。藉由PE:EA = 2:1之TLC板純化殘餘物，得到呈黃色油狀物之5-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]吡啶-3-胺(230.5 mg, 43.70%)。LC/MS: C₂₁H₂₄N₂OSi之質量計算值: 348.17, 實驗值: 349.20 [M+H]⁺。

【0825】 步驟2：合成(S)-N-(5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0826】 在0℃下向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(220.00 mg, 0.55 mmol, 1.00當量)及NMI (135.17 mg, 1.65 mmol, 3.00當量)於DMF (5.00 mL)中之攪拌溶液中添加TCFH (461.94 mg, 1.65 mmol, 3.00當量)及5-[(三級丁基二苯基矽基)氧基]吡啶-3-胺(191.27 mg, 0.55 mmol, 1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。將反應物倒入15 mL冰水中。濾出固體且藉由水(3×2 mL)洗滌。真空乾燥固體。得到呈黃色固體之(S)-N-(5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(360.00 mg, 80.72%)。LC/MS: C₄₀H₃₉ClN₆O₂SSi之質量計算值: 730.23, 實驗值: 493.15 [M-TBDPS+H]⁺。

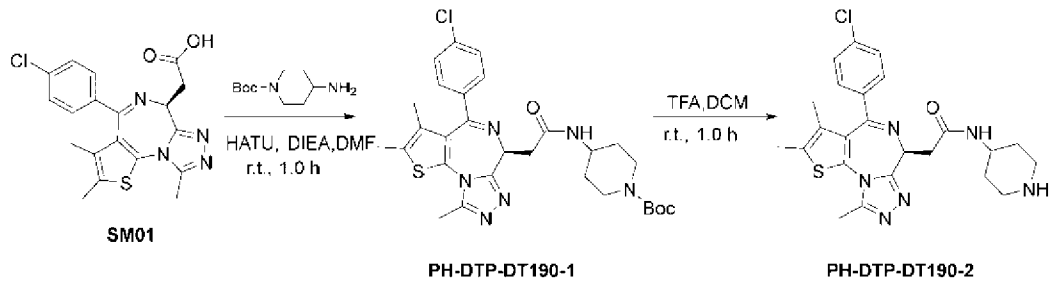
【0827】 步驟3：合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3, 2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(5-羥基吡啶-3-基)乙醯

胺

【0828】 在0℃下向(S)-N-(5-((三級丁基二苯基矽基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(350.00 mg , 0.48 mmol , 1.00當量)於THF (2.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加TBAF (1 M於THF中 , 0.50 mL)。隨後在室溫下攪拌溶液6 h。將10.0 mL H₂O添加至混合物中 , 用EA (3×10 mL)萃取所得混合物。用H₂O (10 mL)洗滌合併之有機層 , 經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後 , 減壓濃縮濾液。且藉由矽膠管柱層析 , 用CH₂Cl₂/MeOH (10:01)溶離來純化殘餘物 , 得到呈黃色固體之(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(5-羥基吡啶-3-基)乙醯胺(160.00 mg , 63.75%)。LC/MS : C₂₄H₂₁ClN₆O₂S之質量計算值 : 492.11 , 實驗值 : 493.20 [M+H]⁺。

【0829】 合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺

【0830】 流程37



【0831】 步驟1：合成(S)-4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0832】 程序與(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸

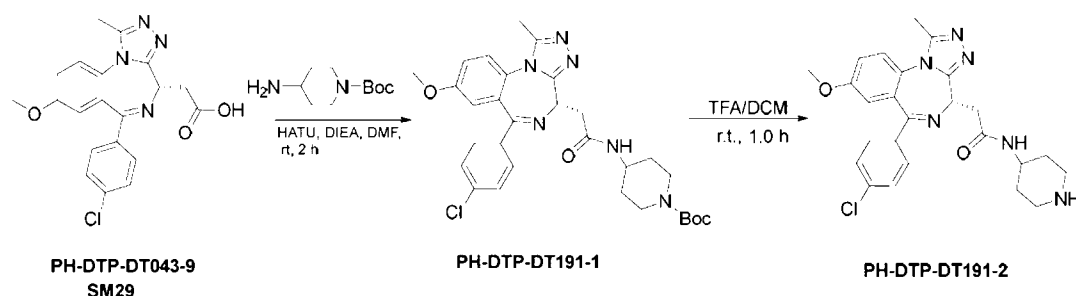
三級丁酯(PH-DTP-DT127-1)相同。使用1.00 g(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得呈黃色固體之1.30 g (S)-4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(產率80.43%)。LCMS： $C_{29}H_{35}ClN_6O_3S$ 之質量計算值：582.22，實驗值：583.40 $[M+H]^+$ 。

【0833】 步驟2：合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺

【0834】 程序與(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙醯胺(PH-DTP-DT127-2)相同。使用700.00 mg (S)-4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之700.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺。LCMS： $C_{24}H_{27}ClN_6OS$ 之質量計算值：482.17，實驗值：483.25 $[M+H]^+$ 。

【0835】 合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺

【0836】 流程38



【0837】 步驟1：合成(S)-4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0838】 程序與(S)-4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-1)相同。使用800.00 mg (S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙酸，獲得呈白色固體之1.00 g (S)-4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(產率79.74%)。LCMS： $C_{30}H_{35}ClN_6O_4$ 之質量計算值：578.24，實驗值：579.15 $[M+H]^+$ 。

【0839】 步驟2：合成(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺

【0840】 程序與(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙醯胺(PH-DTP-DT127-2)相同。使用800.00 mg (S)-4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之800.00 mg粗物質(S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(哌啶-4-基)乙醯胺。LCMS： $C_{25}H_{27}ClN_6O_2$ 之質量計算值：478.19，實驗值：479.20 $[M+H]^+$ 。

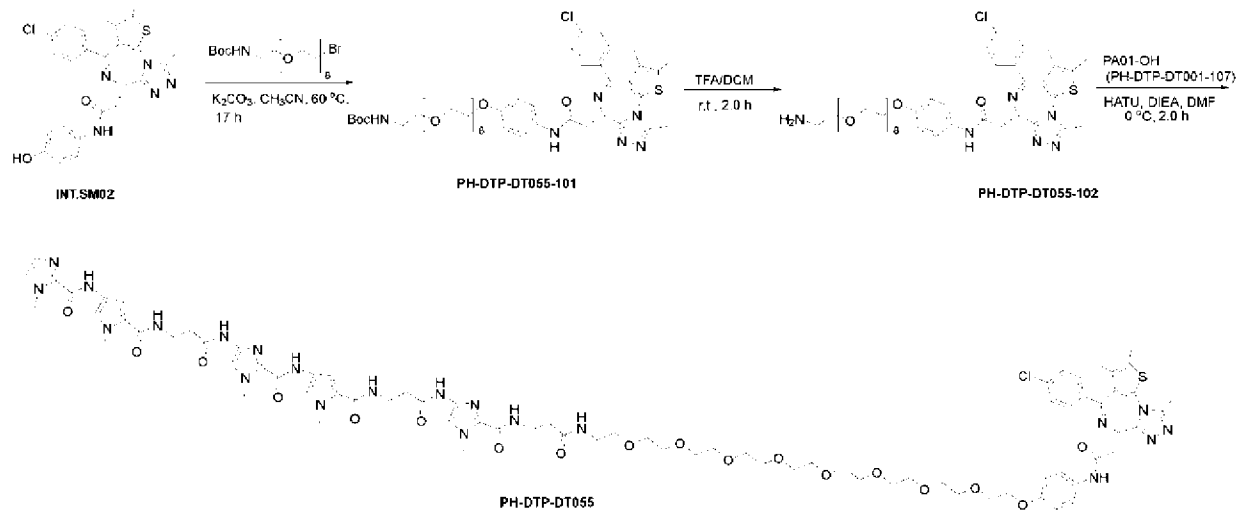
【0841】 實例1D：合成本發明之轉錄調節分子化合物

【0842】 已應用許多合成策略來組裝DNA結合部分蛋白結合部分及

連接子，從而形成最終轉錄調節分子。

【0843】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4- 氯 苯 基)-2,3,9- 三 甲 基 -6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物13)

【0844】 流程40.



【0845】 步驟1：合成(S)-(26-(4-(2-(4-(4- 氯 苯 基)-2,3,9- 三 甲 基 -6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯

【0846】 向(S)-2-(4-(4- 氯 苯 基)-2,3,9- 三 甲 基 -6H- 噻 吩 并 [3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4- 羥 苯 基)乙醯胺(150.00 mg，0.31 mmol，1.00當量)於MeCN (4.00 mL)中之溶液中添加N-(26-溴-3,6,9,12, 15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(175.77 mg，0.31 mmol，1.00當量)及K₂CO₃ (84.27 mg，0.61 mmol，2.00當量)。隨後在60°C下攪拌反應混合物17 h。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽

膠管柱層析，用DCM:MeOH = 10:1溶離來純化殘餘物。呈白色固體之(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(350.00 mg，定量產率)。LCMS： $C_{48}H_{67}ClN_6O_{12}S$ 之質量計算值：986.42，實驗值：1009.60 $[M+Na]^+$ 。

【0847】 步驟2：合成(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0848】 在室溫下攪拌(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(350.00 mg，0.35 mmol，1.00當量)於DCM (4.00 mL)及TFA (1.00 mL)中之溶液2 h。濃縮混合物，得到呈黃色油狀物之350.00 mg粗物質(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LCMS： $C_{43}H_{59}ClN_6O_{10}S$ 之質量計算值：886.37，實驗值：887.50 $[M+H]^+$ 。

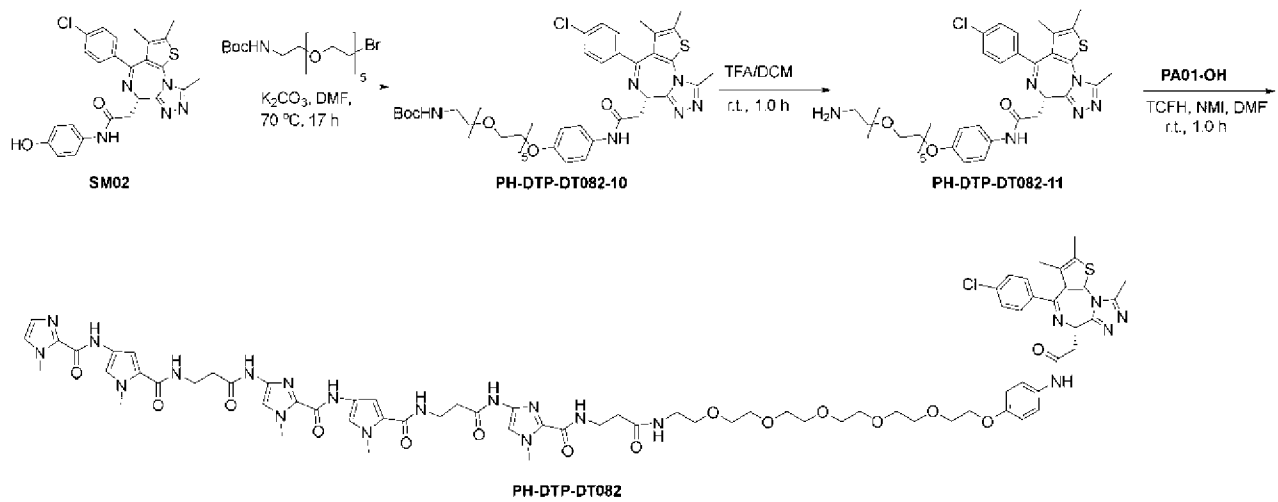
【0849】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0850】 向3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(180.00 mg, 0.22 mmol, 1.10當量)於DMF (3.00 mL)中之溶液中添加HATU (123.71 mg, 0.33 mmol, 1.50當量)、(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21, 24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(157.00 mg, 0.15 mmol, 1.00當量)及DIPEA (84.10 mg, 0.65 mmol, 3.00當量)。隨後在0℃下攪拌反應物2 h。過濾反應混合物，且藉由以下條件之製備型HPLC純化含濾液之DMF (3 mL)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250 mm，10 μm；移動相A：水(10 MMOL/L NH₄HCO₃)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：13 min內40 B至42 B；254 nm；RT1：11.65。合併溶離份且直接凍乾，得到呈白色固體之(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(27.70 mg, 8.93%)。HRMS：C₇₉H₁₀₀ClN₂₁O₁₈S之質量計算值：1697.6964，實驗值：1698.7034 [M+H]⁺。

【0851】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-

甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲鹽基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲鹽胺基)-1H-吡咯-2-甲鹽胺基)丙鹽胺基)-1H-咪唑-2-甲鹽胺(化合物21)

【0852】 流程41



【0853】 步驟1：合成(S)-(17-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙鹽胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)胺基甲酸三級丁酯

【0854】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙鹽胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用70.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙鹽胺，獲得呈黃色油狀物之50.00 mg (S)-(17-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙鹽胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)胺基甲酸三級丁酯(產率34.57%)。LC/MS：C₄₂H₅₅ClN₆O₉S之質量計算值：854.34，實驗值：856.60 [M+H]⁺。

【0855】 步驟2：合成(S)-N-(4-((17-胺基-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0856】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用50.00 mg (S)-(17-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)胺基甲酸三級丁酯且獲得呈黃色油狀物之50.00 mg粗物質(S)-N-(4-((17-胺基-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LC/MS：C₃₇H₄₇ClN₆O₇S之質量計算值：754.29，實驗值：755.45 [M+H]⁺。

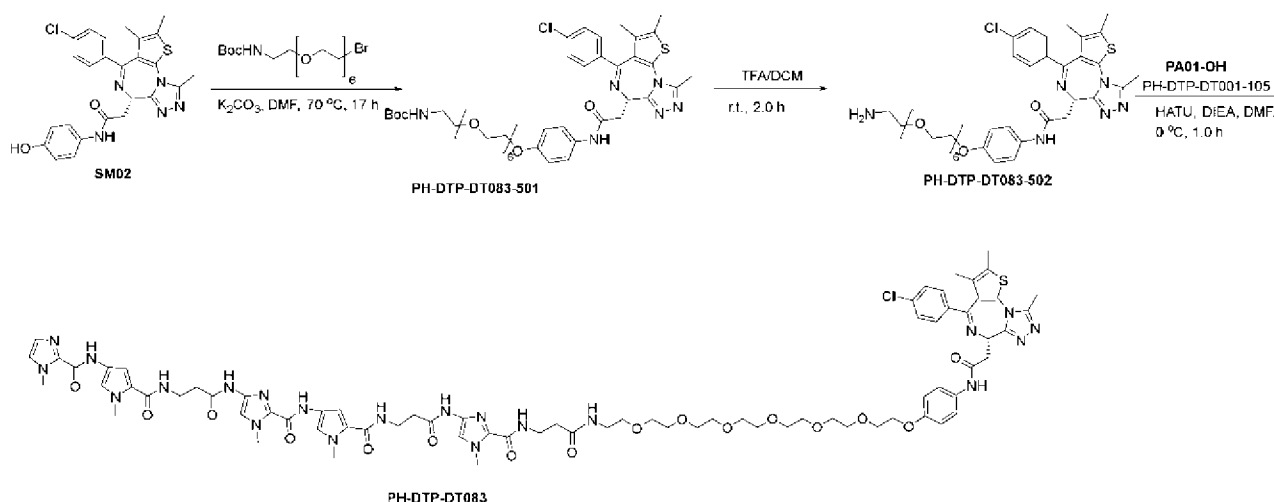
【0857】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0858】 向8 ml燒瓶中添加3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3- [[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(55.00 mg，0.07 mmol，1.00當量)、DMF (2.00 mL)、NMI (32.65 mg，0.40

mmol，6.00當量)、TCFH (22.32 mg，0. mmol，1.20 當量)，在室溫下攪拌混合物5 min，隨後添加(S)-N-(4-((17-胺基-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(50.00 mg，0.07 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌反應物1 h。過濾反應混合物且藉由以下條件之製備型HPLC純化含濾液之DMF (3 mL)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250 mm，10 μm；移動相A：水(10 MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃•H₂O)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：12 min內40 B至43 B；254 nm；RT1：10.85。合併溶離份且直接凍乾。得到呈白色固體之(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(10.00 mg，9.25%)。HRMS：C₇₃H₈₈ClN₂₁O₁₅S之質量計算值：1565.6178，實驗值：1566.6221 [M+H]⁺。

【0859】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-側氧基-3,6,9,12,15,18-六氧雜-21-氮雜二十四烷-24-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物22)

【0860】 流程42



【0861】 步驟1：合成(S)-(20-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十基)胺基甲酸三級丁酯

【0862】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之120.00 mg (S)-(20-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十基)胺基甲酸三級丁酯(產率65.64%)。LCMS：C₄₄H₅₉ClN₆O₁₀S之質量計算值：898.37，實驗值：921.55 [M+Na]⁺。

【0863】 步驟2：合成(S)-N-(4-((20-胺基-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0864】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二

十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用120.00 mg (S)-(20-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之105.00 mg粗物質(S)-N-(4-((20-胺基-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LCMS：C₃₉H₅₁ClN₆O₈S之質量計算值：798.32，實驗值：799.45 [M+H]⁺。

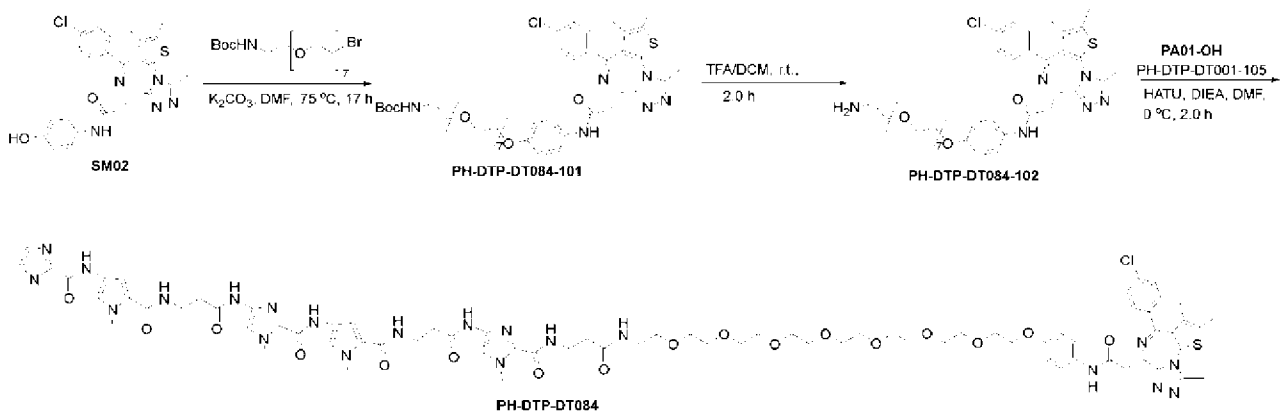
【0865】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-側氧基-3,6,9,12,15,18-六氧雜-21-氮雜二十四烷-24-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0866】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055-0)相同。使用101.15 mg (S)-N-(4-((20-胺基-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]

二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之29.10 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-側氧基-3,6,9,12,15,18-六氧雜-21-氮雜二十四烷-24-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率13.86%)。HRMS：C₇₅H₉₂ClN₂₁O₁₆S之質量計算值：1609.6440，實驗值：1610.6553 [M+H]⁺。

【0867】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-25-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物23)

【0868】 流程43



【0869】 步驟1：合成(S)-((23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯

【0870】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg (S)-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(產率41.71%)。LCMS：C₄₆H₆₃ClN₆O₁₁S之質量計算值：942.40，實驗值：943.60 [M+H]⁺。

【0871】 步驟2：合成(S)-N-(4-((23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺

【0872】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用80.00 mg (S)-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg粗物質(S)-N-(4-((23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺。LCMS：C₄₁H₅₅ClN₆O₉S之質量計算值：842.34，實驗值：843.30 [M+H]⁺。

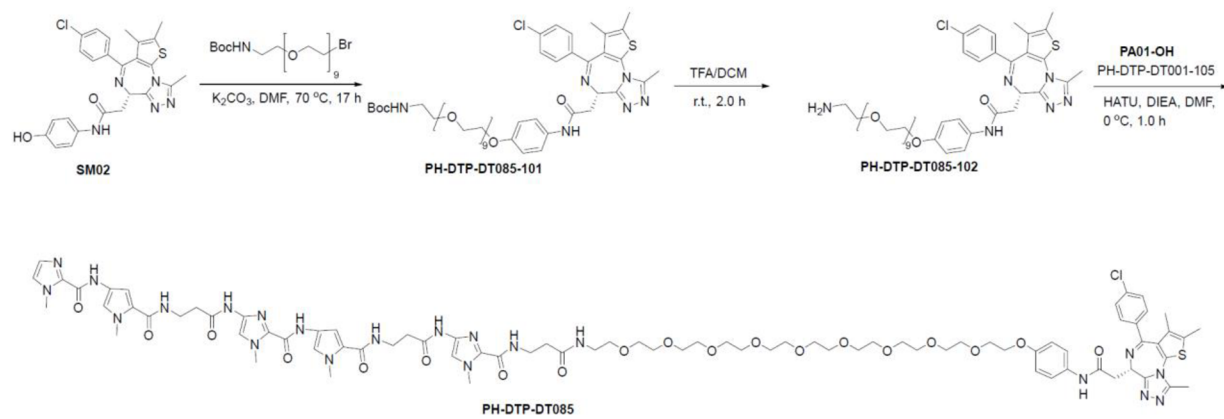
【0873】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-25-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0874】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用80.00 mg粗物質(S)-N-(4-((23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之32.00 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-25-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率21.80%)。HRMS：C₇₇H₉₆ClN₂₁O₁₇S之質量計算值：1653.6702，實驗值：1654.6807 [M+H]⁺。

【0875】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-

6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-31-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜-30-氮雜三十三烷-33-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物24)

【0876】 流程44



【0877】 步驟1：合成(S)-(29-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九基)胺基甲酸三級丁酯

【0878】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈淡黃色油狀物之150.00 mg (S)-(29-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九基)胺基甲酸三級丁酯(產率71.53%)。LCMS：C₅₀H₇₁ClN₆O₁₃S之質量計算值：1030.45，實驗

值：1031.70 [M+H]⁺。

【0879】 步驟2：合成(S)-N-(4-((29-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0880】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用150.00 mg (S)-(29-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg粗物質(S)-N-(4-((29-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LCMS：C₄₅H₆₃ClN₆O₁₁S之質量計算值：930.40，實驗值：931.55 [M+H]⁺。

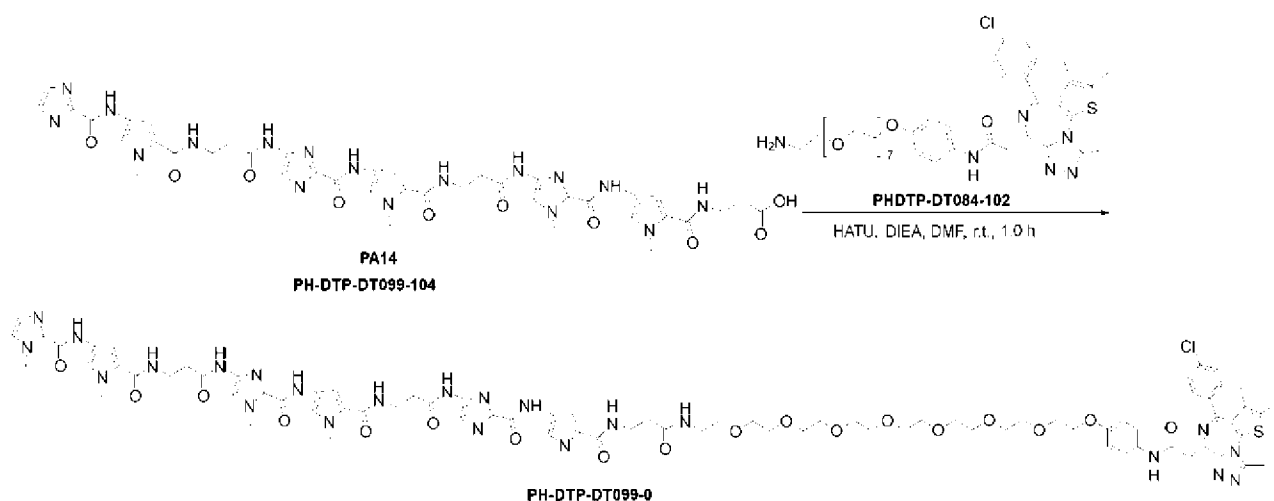
【0881】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-31-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜-30-氮雜三十烷-33-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0882】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲

醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用 100.00 mg 粗物質(S)-N-(4-((29-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之 34.60 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-31-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜-30-氮雜三十三烷-33-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率 16.47%)。HRMS : $C_{81}H_{104}ClN_{21}O_{19}S$ 之質量計算值：1741.7227，實驗值：1742.7294 $[M+H]^+$ 。

【0883】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-25-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物32)

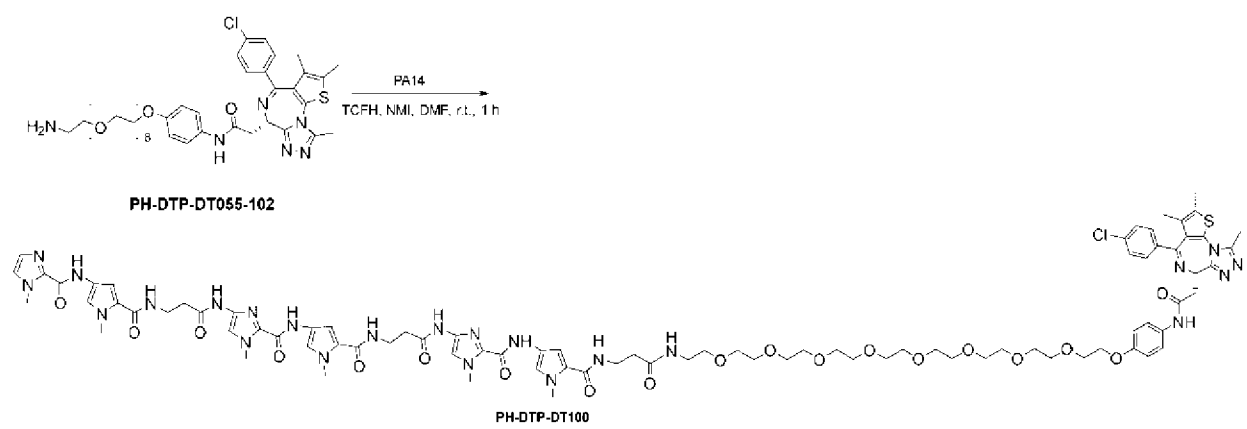
【0884】 流程45



【0885】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)(PH-DTP-DT055)相同。使用 140.00 mg粗物質(S)-N-(4-((23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之47.90 mg (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-25-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)(產率 15.17%)。HRMS：C₈₃H₁₀₂ClN₂₃O₁₈S之質量計算值：1775.7182，實驗值：1776.7324 [M+H]⁺。

【0886】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物33)

【0887】 流程46

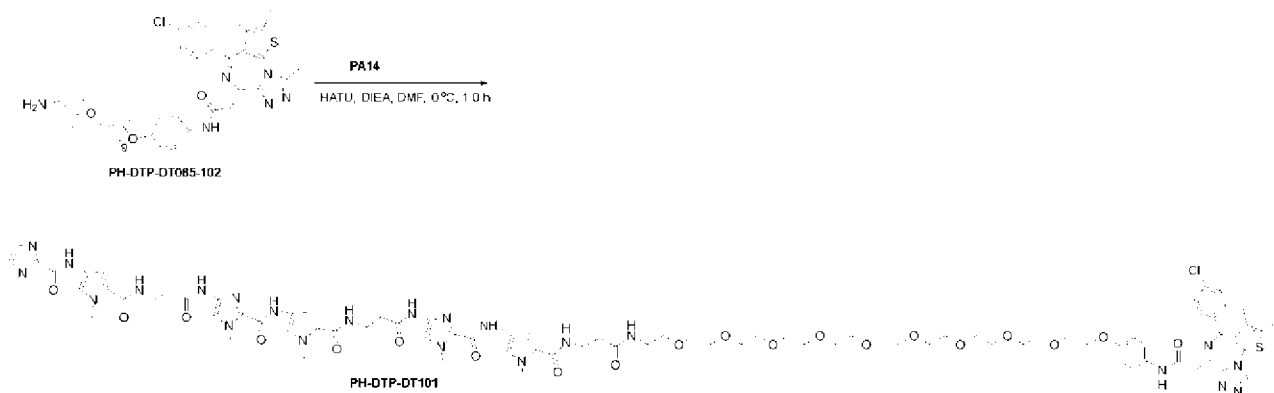


【0888】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用93.23 mg (S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得47.70 mg呈白色固體之(S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜

三十烷-30-(基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-(基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率23.70%)。HRMS：C₈₅H₁₀₆ClN₂₃O₁₉S之質量計算值：1819.7445，實驗值：1820.7548 [M+H]⁺。

【0889】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酰胺基)苯氧基)-31-侧氧基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧杂-30-氮杂三十三烷-33-基)胺甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-1H-咪唑-2-甲酰胺基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺基)-1H-咪唑-2-甲酰胺(化合物34)

【0890】 流程47

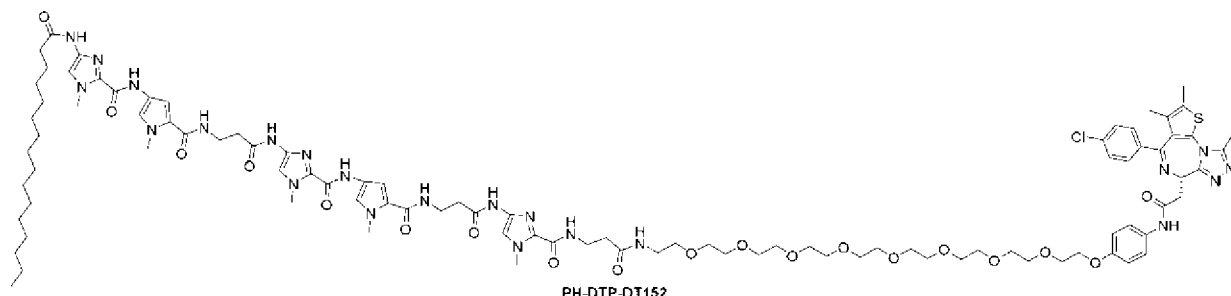
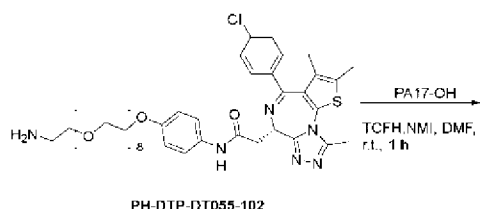


【0891】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用

97.85 mg (S)-N-(4-((29-胺基-3,6,9,12,15,18, 21,24,27-九氧雜二十九基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之53.30 mg (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-31-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜-30-氮雜三十三烷-33-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率26.06%)。HRMS：C₈₇H₁₁₀ClN₂₃O₂₀S之質量計算值：1863.7707，實驗值：1864.7745 [M+H]⁺。

【0892】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-棕櫚醯胺基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物67)

【0893】 流程48



【0894】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用60.00 mg (S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(1.33當量)，獲得呈白色固體之10.33 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-棕櫚醯胺基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率9.99%)。HRMS： $C_{95}H_{131}ClN_{22}O_{19}S$ 之質量計算值：1950.9370，實驗值：1951.9484

[M+H]⁺。

【0895】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物25)

【0896】 流程49



【0897】 步驟1：合成(S)-(26-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯

【0898】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用130.00 mg (S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，

獲得呈黃色油狀物之140.00 mg (S)-(26-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(產率45.41%)。LC/MS : C₄₉H₆₇ClN₆O₁₃ 之質量計算值 : 982.45 , 實驗值 : 983.65 [M+H]⁺。

【0899】 步驟2：合成(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺

【0900】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用140.00 mg (S)-(26-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之130.00 mg粗物質(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺。LC/MS : C₄₄H₅₉ClN₆O₁₁之質量計算值 : 882.39 , 實驗值 : 883.60 [M+H]⁺。

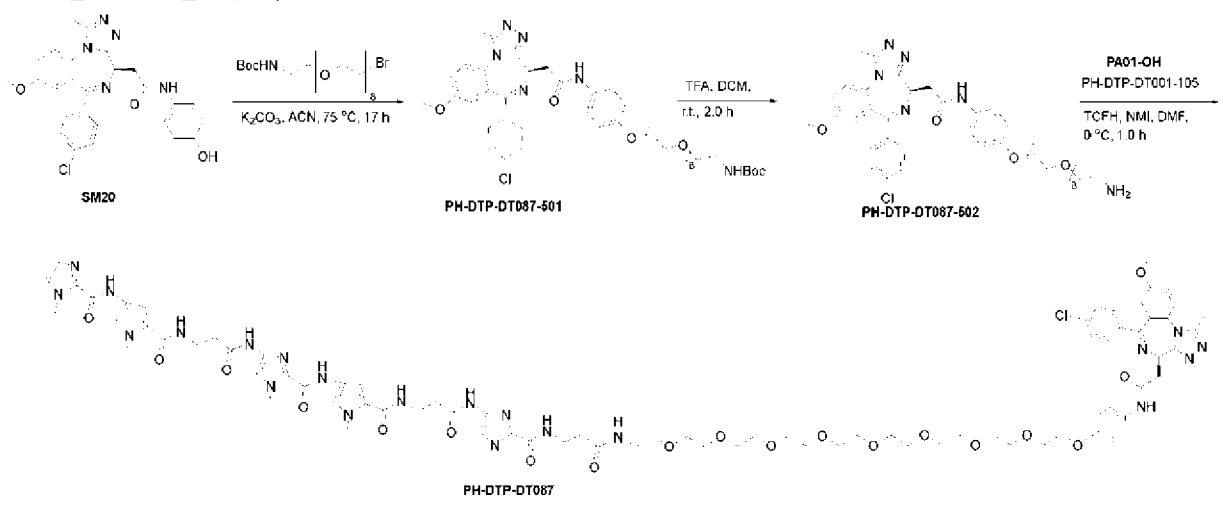
【0901】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-

1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0902】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用130.00 mg粗物質(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之27.30 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率10.66%)。HRMS：C₈₀H₁₀₀ClN₂₁O₁₉之質量計算值：1693.72，實驗值：1694.7252 [M+H]⁺。

【0903】 (R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物26)

【0904】 流程50



【0905】 步驟1：合成(R)-(26-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯

【0906】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用120.00 mg (R)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之350.00 mg粗物質(R)-(26-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(定量產率)。LCMS：C₄₉H₆₇ClN₆O₁₃之質量計算值：982.45，實驗值：1005.60 [M+Na]⁺。

【0907】 步驟2：合成(R)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺

【0908】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用350.00 mg粗物質(R)-(26-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之350.00 mg粗物質(R)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺。LCMS：C₄₄H₅₉ClN₆O₁₁之質量計算值：882.39，實驗值：443.25 [M/2+H]⁺。

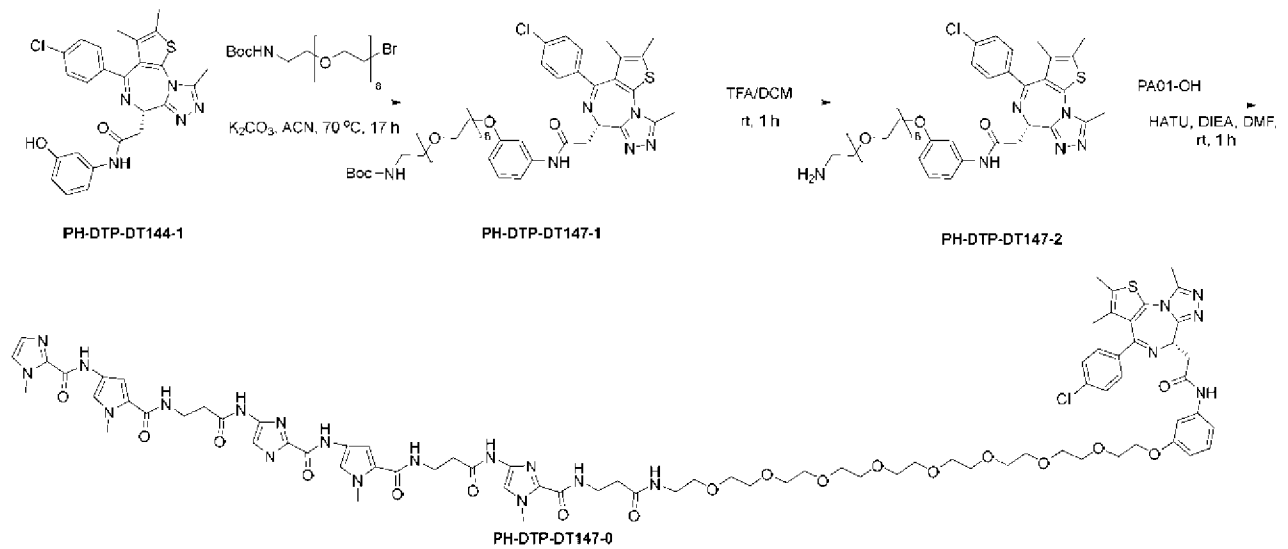
【0909】 步驟3：合成(R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0910】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用350.00 mg粗物質(R)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧

基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之38.3 mg (R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率6.60%)。HRMS：C₈₀H₁₀₀ClN₂₁O₁₉之質量計算值：1693.7193，實驗值：1694.7240 [M+H]⁺。

【0911】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物65)

【0912】 流程51



【0913】 步驟1：合成(S)-(26-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯

【0914】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(3-羥苯基)乙醯胺，獲得呈無色油狀物之150.00 mg (S)-(26-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(產率67.70%)。LC/MS：C₄₈H₆₇ClN₆O₁₂S之質量計算值：986.42，實驗值：494.50 [M/2+H]⁺。

【0915】 步驟2：合成(S)-N-(3-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0916】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用140.00 mg (S)-(26-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之140.00 mg粗物質(S)-N-(3-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜

二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LCMS：
C₄₃H₅₉ClN₆O₁₀S之質量計算值：886.37，實驗值：887.65 [M+H]⁺。

【0917】 步驟3：3-((2-((1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0918】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用140.00 mg (S)-N-(3-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之21.20 mg 3-((2-((1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

胺(產率8.32%)。HRMS：C₇₉H₁₀₀ClN₂₁O₁₈S之質量計算值：1697.6964，實驗值：1698.7102 [M+H]⁺。

【0919】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物103)

【0920】 流程52



【0921】 步驟1：合成(S)-(26-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯

【0922】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用135.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(5-羥基吡啶-3-基)

乙醯胺，獲得呈黃色固體之156.00 mg (S)-(26-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(產率46.68%)。LC/MS：C₄₇H₆₆ClN₇O₁₂S之質量計算值：987.42，實驗值：1010.90 [M+Na]⁺。

【0923】 步驟2：合成(S)-N-(5-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0924】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用90.00 mg (S)-(26-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg粗物質(S)-N-(5-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LC/MS：C₄₂H₅₈ClN₇O₁₀S之質量計算值：887.37，實驗值：888.35 [M+H]⁺

【0925】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-

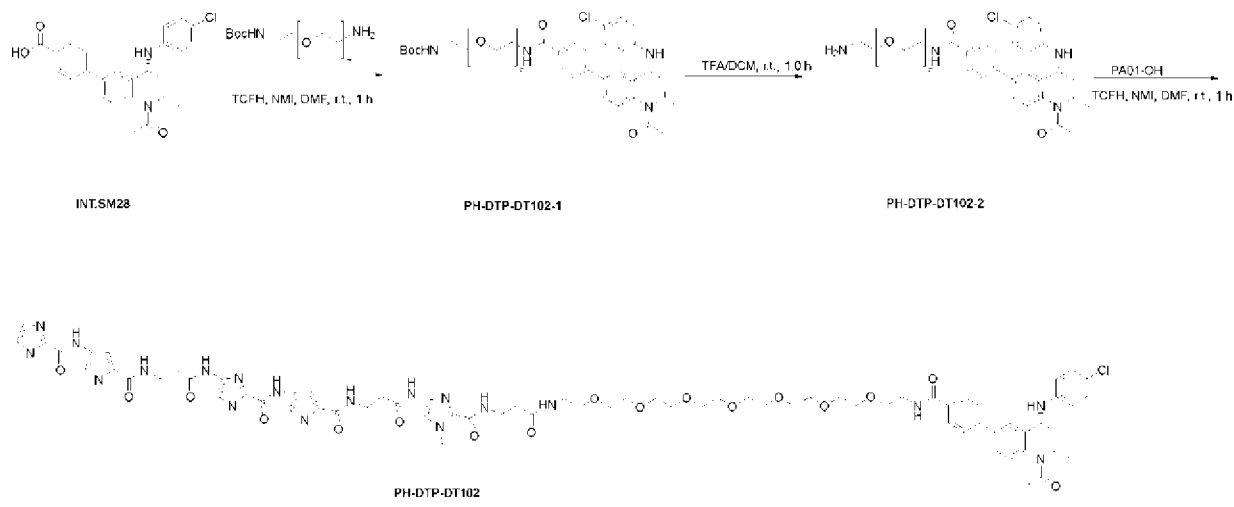
甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0926】 在0℃下向3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(84.06 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)及PyBOP (79.07 mg, 0.15 mmol, 1.50當量)於DMF (2.00 mL)中之攪拌混合物中逐滴添加(S)-N-(5-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(90.00 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)及DIEA (130.92 mg, 1.01 mmol, 10.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。反應後，過濾反應混合物且藉由以下條件之製備型HPLC純化含濾液之DMF (3 mL)：管柱：YMC-Actus Triart C18, 20*250 mm, 5 μm, 12 nm；移動相A：水(10 MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃•H₂O)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：17 min內35% B至43% B, 43% B；波長：254 nm；RT1 (min)：15.53。合併溶離份且直接凍乾，得到呈白色固體之(S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(33.9 mg, 19.68%)。HRMS：C₇₈H₉₉ClN₂₂O₁₈S之質量計算值：1698.6917，實驗值：1699.7018 [M+H]⁺。

【0927】 N-(5-((3-((2-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺

基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1,27-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物35)

【0928】 流程54



【0929】 步驟1：合成N-[23-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【0930】 向50 mL燒瓶中添加4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯甲酸(100.00 mg，0.23 mmol，1.00當量)、DMF (5.00 mL)、NMI (113.27 mg，1.38 mmol，6.00當量)、TCFH (77.42 mg，0.28 mmol，1.20當量)，在室溫下攪拌混合物5 min，隨後添加N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(107.74 mg，0.23 mmol，1.00當量)，在室溫下攪拌反應物1 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18矽膠；移動相：CH₃CN水溶液(0.05% TFA)，20 min內40%至50%梯度；偵測器，UV 254

nm。合併溶離份且濃縮。得到呈黃色油狀物之N-[23-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(230.00 mg，定量產率)。LC/MS：C₄₆H₆₅ClN₄O₁₁之質量計算值：884.43，實驗值：885.65 [M+H]⁺。

【0931】 步驟2：合成4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)苯甲醯胺

【0932】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用110.00 mg N-[23-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之110.00 mg粗物質4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)苯甲醯胺。LC/MS：C₄₁H₅₇ClN₄O₉之質量計算值：784.38，實驗值：785.55 [M+H]⁺。

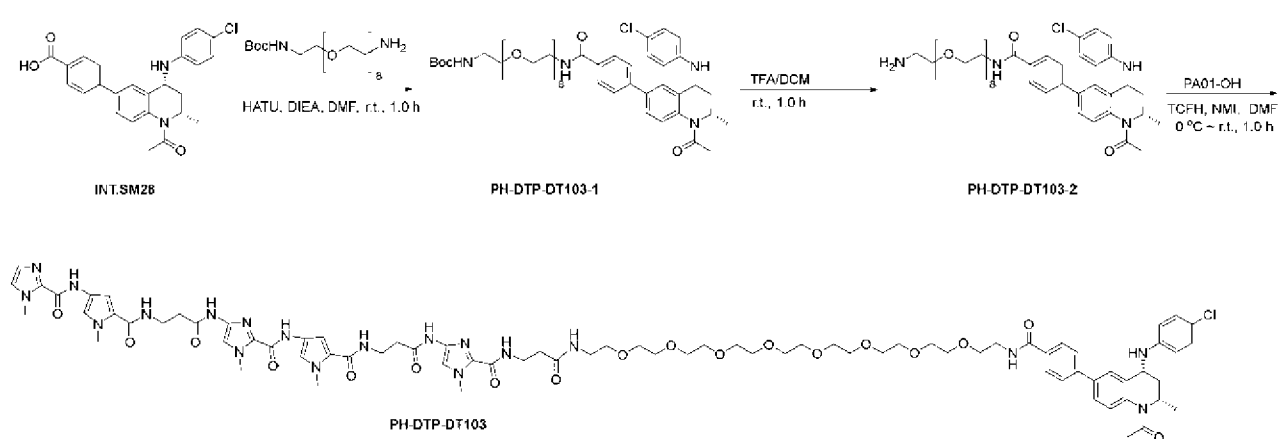
【0933】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-[[23-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-

甲醯胺

【0934】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用100.00 mg 4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)苯甲醯胺，獲得呈白色固體之29.10 mg N-(5-[[2-[[2-[[23-[[4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率13.95%)。HRMS：C₇₇H₉₈ClN₁₉O₁₇之質量計算值：1595.7077，實驗值：1596.7179 [M+H]⁺。

【0935】 N-(5-((3-((2-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1,30-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物36)

【0936】 流程55



【0937】 步驟1：合成N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【0938】 在0℃下向4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯甲酸(100.00 mg，0.23 mmol，1.00當量)於DMF (3.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加HATU (131.14 mg，0.35 mmol，1.50當量)、DIEA (89.15 mg，0.69 mmol，3.00當量)及N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(117.87 mg，0.23 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，20 min內35%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(170.00 mg，76.18%)。LC/MS：C₄₈H₆₉ClN₄O₁₂之質量計算值：928.46，實驗值：929.35 [M+H]⁺。

【0939】 步驟2：合成4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二

十六烷-1-基)苯甲醯胺

【0940】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用170.00 mg N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之170.00 mg粗物質4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)苯甲醯胺。LC/MS：C₄₃H₆₁ClN₄O₁₀之質量計算值：828.41，實驗值：829.60 [M+H]⁺。

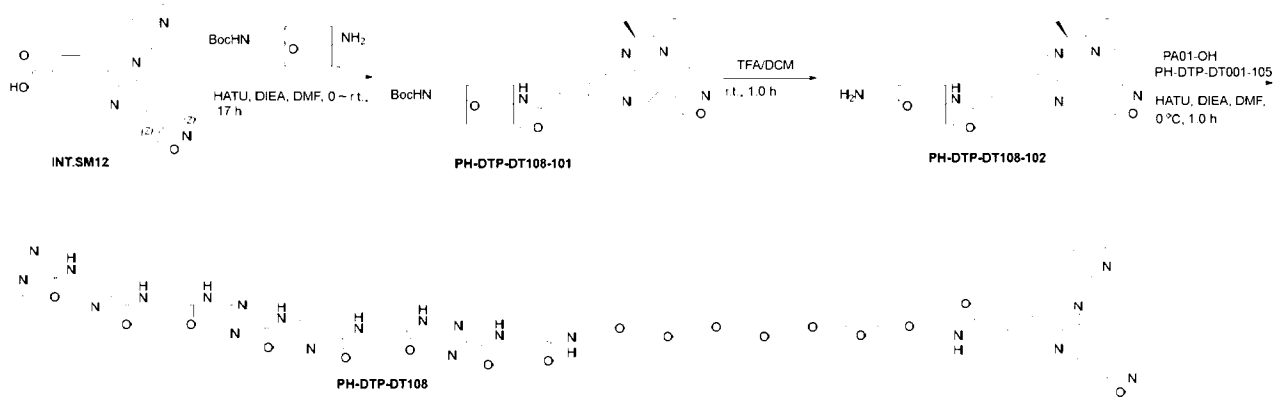
【0941】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0942】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用160.00

mg粗物質4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)苯甲醯胺，獲得呈白色固體之27.20 mg N-(5-[[2-([2-[(2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率8.46%)。LC/MS：C₇₉H₁₀₂ClN₁₉O₁₈之質量計算值：1639.7339，實驗值：1640.7479 [M+H]⁺。

【0943】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1,27-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物41)

【0944】 流程56



【0945】 步驟1：合成(S)-(1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1-側氧基-

5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2-氮雜二十五烷-25-基)胺基甲酸三級丁酯

【0946】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用100.00 mg 4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸，獲得呈黃色油狀物之329.00 mg粗物質(S)-(1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2-氮雜二十五烷-25-基)胺基甲酸三級丁酯。LC/MS： $C_{47}H_{64}N_6O_{11}$ 之質量計算值：888.46，實驗值：889.70 $[M+H]^+$ 。

【0947】 步驟2：合成(S)-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)-4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲醯胺

【0948】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用300.00 mg (S)-(1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2-氮雜二十五烷-25-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之300.00 mg粗物質(S)-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)-4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲醯胺。LC/MS： $C_{42}H_{56}N_6O_9$ 之質量計算值788.41，實驗值：789.60 $[M+H]^+$ 。

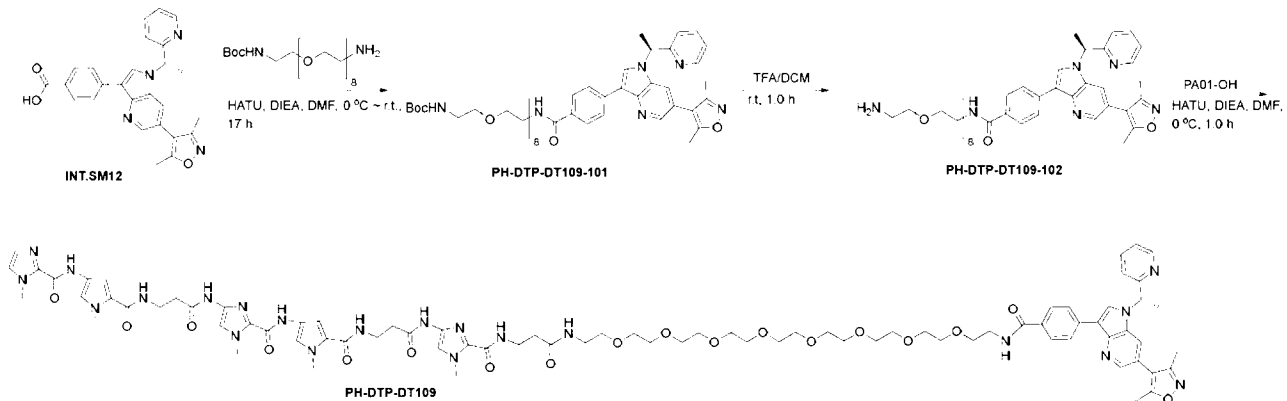
【0949】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1,27-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0950】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用 107.50 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈白色固體之48.20 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1,27-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23-七氧雜-2,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率 22.63%)。HRMS：C₇₈H₉₇N₂₁O₁₇之質量計算值：1599.7371，實驗值：1600.7404 [M+H]⁺。

【0951】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-

(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1,30-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物42)

【0952】 流程57



【0953】 步驟1：合成(S)-(1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺基甲酸三級丁酯

【0954】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用 100.00 mg 4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸，獲得呈黃色油狀物之353.00 mg粗物質(S)-(1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺基甲酸三級丁酯。LC/MS：C₄₉H₆₈N₆O₁₂之質量計算值：932.49，實驗值：467.50 [M/2+H]⁺。

【0955】 步驟2：合成(S)-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)-4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲醯胺

【0956】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用330.00 mg (S)-(1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得330.00粗物質(S)-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)-4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯甲醯胺。LC/MS：C₄₄H₆₀N₆O₁₀之質量計算值：832.44，實驗值：833.60 [M+H]⁺。

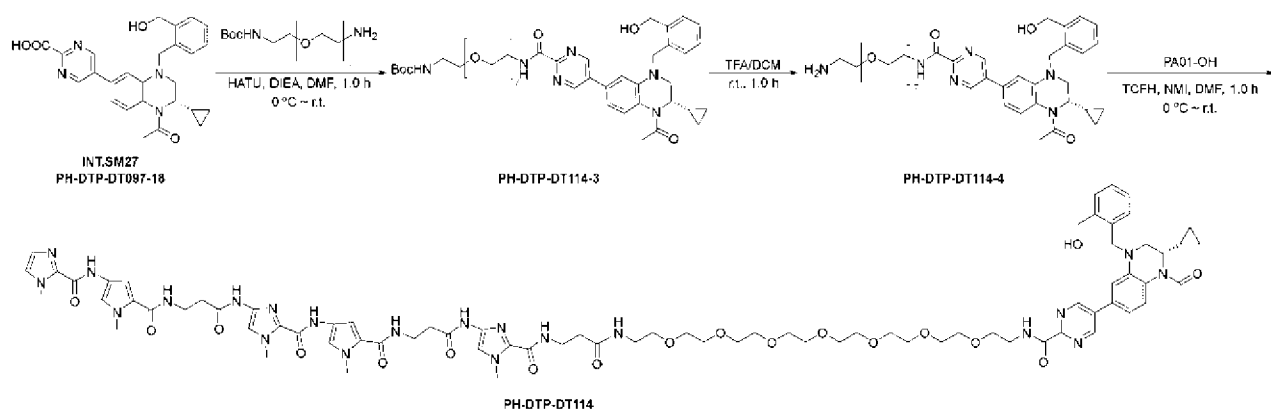
【0957】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1,30-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0958】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡

咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用 100.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈白色固體之40.5 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(6-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)苯基)-1,30-二側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率 19.97%)。HRMS：C₈₀H₁₀₁N₂₁O₁₈之質量計算值：1643.7633，實驗值：1644.7672 [M+H]⁺。

【0959】 N-(5-[[2-([2-([2-[[23-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物47)

【0960】 流程58



【0961】 步驟1：合成N-[23-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【0962】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用 60.00 mg 5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之 90.00 mg N-[23-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(產率68.09%)。LC/MS：C₄₇H₆₈N₆O₁₂之質量計算值：908.49，實驗值：909.45 [M+H]⁺。

【0963】 步驟2：合成5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)嘧啶-2-甲醯胺

【0964】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相

同。使用90.00 mg N-[23-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg粗物質5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-N-(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)嘧啶-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₂H₆₀N₆O₁₀之質量計算值：808.44，實驗值：809.35 [M+H]⁺。

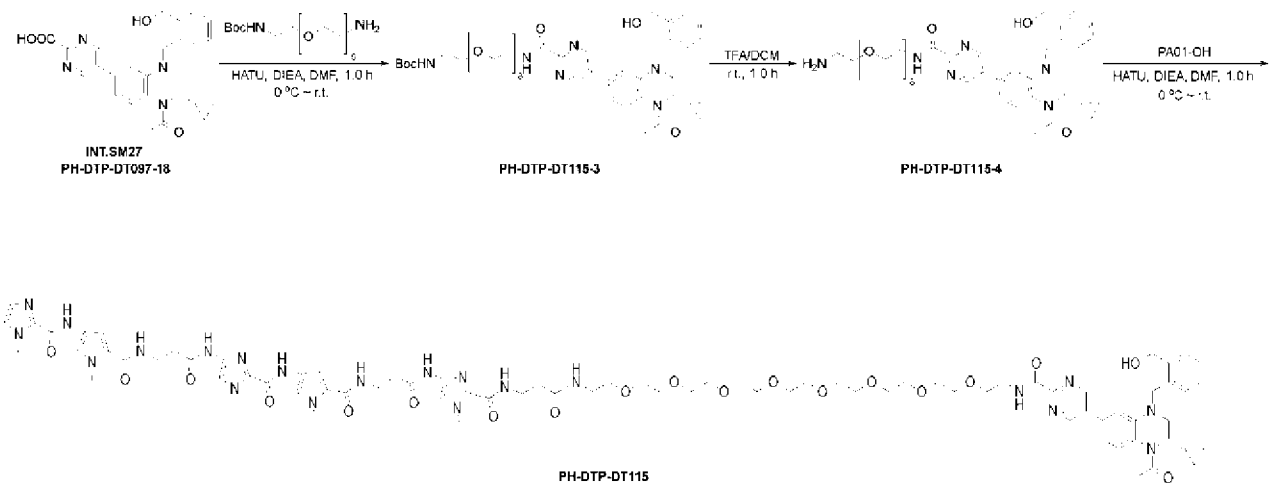
【0965】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-([23-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲醯基]乙基)胺基甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺基甲醯基)乙基]胺基甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0966】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺基甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺基甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用85.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈黃色固體之11.20 mg N-(5-[[2-([2-([2-([23-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-

二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三
烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲
醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡
咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率6.49%)。HRMS：
C₇₈H₁₀₁N₂₁O₁₈之質量計算值：1619.76，實驗值：1620.7650 [M+H]⁺。

【0967】 N-(5-[[2-([2-([2-[[26-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-
(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-
3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-
甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-
[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-
甲醯胺(化合物48)

【0968】 流程59



【0969】 步驟1：合成N-[26-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥
甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-
3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【0970】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-
2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八

氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用 50.00 mg 5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之 101.00 mg N-[26-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(產率 87.46%)。LC/MS：C₄₉H₇₂N₆O₁₃ 之質量計算值：952.52，實驗值：953.40 [M+H]⁺。

【0971】 步驟2：合成5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)嘧啶-2-甲醯胺

【0972】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用 100.00 mg N-[26-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之 100.00 mg 粗物質 5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-N-(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)嘧啶-2-甲醯胺。LC/MS：C₄₄H₆₄N₆O₁₁ 之質量計算值：852.46，實驗值：853.35 [M+H]⁺。

【0973】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-[(2-[[26-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯

基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

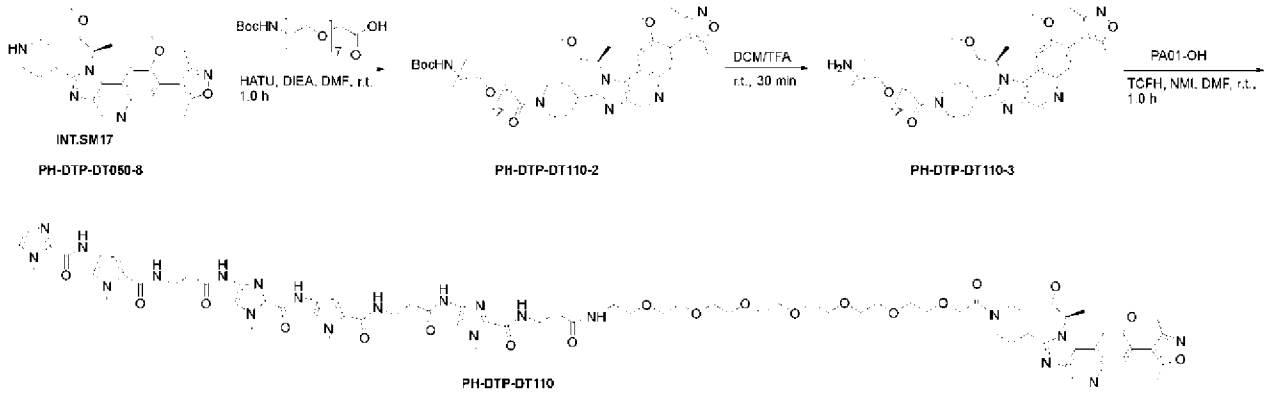
【0974】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055-0)相同。使用 95.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈白色固體之20.00 mg N-(5-[[2-([2-([2-([26-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率10.15%)。HRMS：C₈₀H₁₀₅N₂₁O₁₉之質量計算值：1663.79，實驗值：1664.7964 [M+H]⁺。

【0975】 類型3.

【0976】 N-[5-[(2-[[2-([2-[(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]噻啉-2-基]吡啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯

基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物43)

【0977】 流程61



【0978】 步驟1：合成N-(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯

【0979】 在0℃下向23-[(三級丁氧基羰基)胺基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸(107.56 mg，0.22 mmol，1.00當量)於DMF (3.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加HATU (126.87 mg，0.33 mmol，1.50當量)、DIEA (86.25 mg，0.67 mmol，3.00當量)及4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶(100.00 mg，0.22 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，30 min內25%至35%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之N-(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲

酸三級丁酯(140.00 mg, 61.53%)。LC/MS: $C_{46}H_{70}N_6O_{13}$ 之質量計算值: 914.50, 實驗值: 915.45 $[M+H]^+$ 。

【0980】 步驟2: 23-胺基-1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-酮

【0981】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用140.00 mg N-(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸酯, 獲得呈黃色油狀物之140.00 mg粗物質23-胺基-1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-酮。LC/MS: $C_{41}H_{62}N_6O_{11}$ 之質量計算值: 814.45, 實驗值: 815.30 $[M+H]^+$ 。

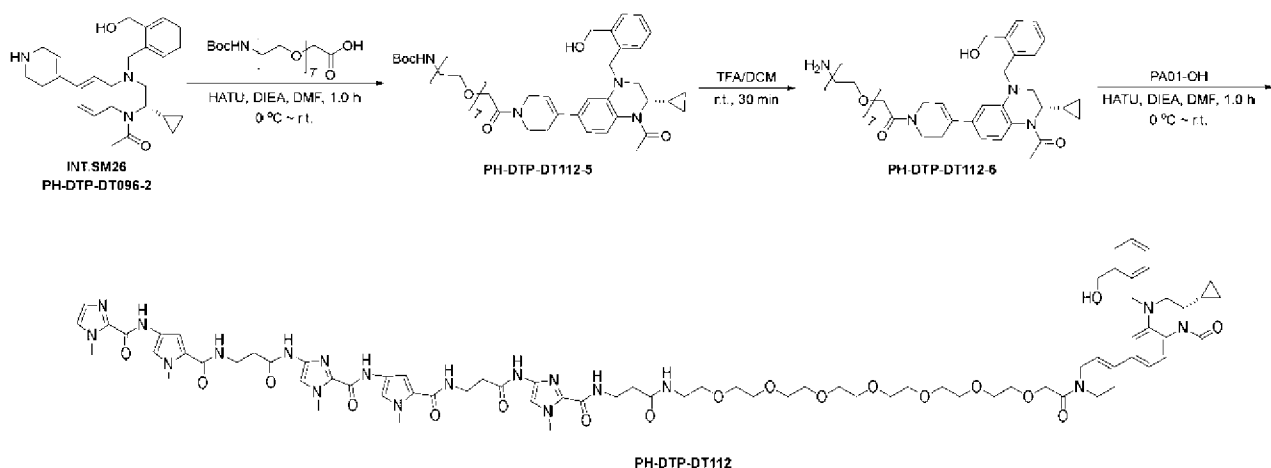
【0982】 步驟3: N-[5-[(2-[[2-[(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0983】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯

氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用70.00 mg 23-胺基-1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-酮，獲得呈白色固體之13.80 mg N-[5-[(2-[[2-[(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率9.64%)。HRMS：C₇₇H₁₀₃N₂₁O₁₉之質量計算值：1625.7739，實驗值：1626.7821 [M+H]⁺。

【0984】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(1-乙醯基-2-環丙基-4-(2-(羥甲基)苯甲基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-1,25-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物45)

【0985】 流程62



【0986】 步驟1：合成N-(23-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯

【0987】 程序與N-(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT110-2)相同。使用60.00 mg 1-[(2S)-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮，獲得呈黃色油狀物之113.00 mg N-(23-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(產率82.82%)。LC/MS：C₄₇H₇₀N₄O₁₂之質量計算值：882.50，實驗值：883.70 [M+H]⁺。

【0988】 步驟2：合成1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-酮

【0989】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二

十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用100.00 mg N-(23-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之146.00 mg粗物質1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-酮。LC/MS：C₄₇H₇₀N₄O₁₂之質量計算值：782.45，實驗值：783.60 [M+H]⁺。

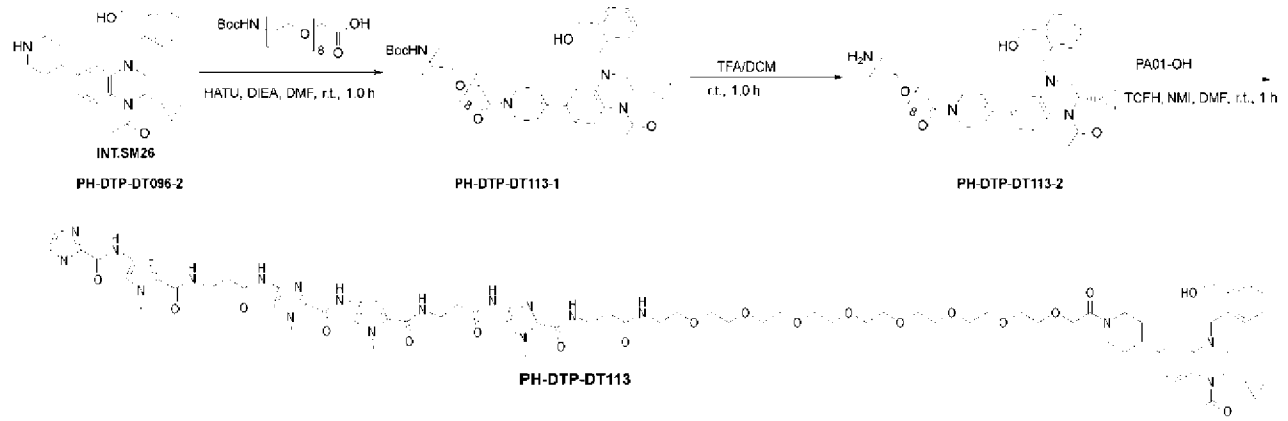
【0990】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(1-乙醯基-2-環丙基-4-(2-(羥甲基)苯基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-1,25-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【0991】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT055)相同。使用100.00 mg 1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七

氧雜二十三烷-1-酮，獲得呈白色固體之13.90 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(1-乙醯基-2-環丙基-4-(2-(羥甲基)苯甲基)-1,2,3, 4-四氫喹啉-6-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-基)-1,25-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率6.82%)。LC/MS：C₇₈H₁₀₃N₁₉O₁₈之質量計算值：1593.77，實驗值：1594.7822 [M+H]⁺。

【0992】 N-[5-[(2-[[2-[(26-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物46)

【0993】 流程63



【0994】 步驟1：合成N-(26-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯

【0995】 程序與N-(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT110-2)相同。使用70.44 mg 1-[(2S)-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-2,3-二氫喹啉-1-基]乙酮，獲得呈黃色油狀物之110.00 mg N-(26-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(產率70.33%)。LC/MS：C₄₉H₇₄N₄O₁₃之質量計算值：926.53，實驗值：927.75 [M+H]⁺。

【0996】 步驟2：合成1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-酮

【0997】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用100.00 mg N-(26-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg粗物質1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-酮。LC/MS：C₄₄H₆₆N₄O₁₁之質量計算值：826.47，實驗值：827.70 [M+H]⁺。

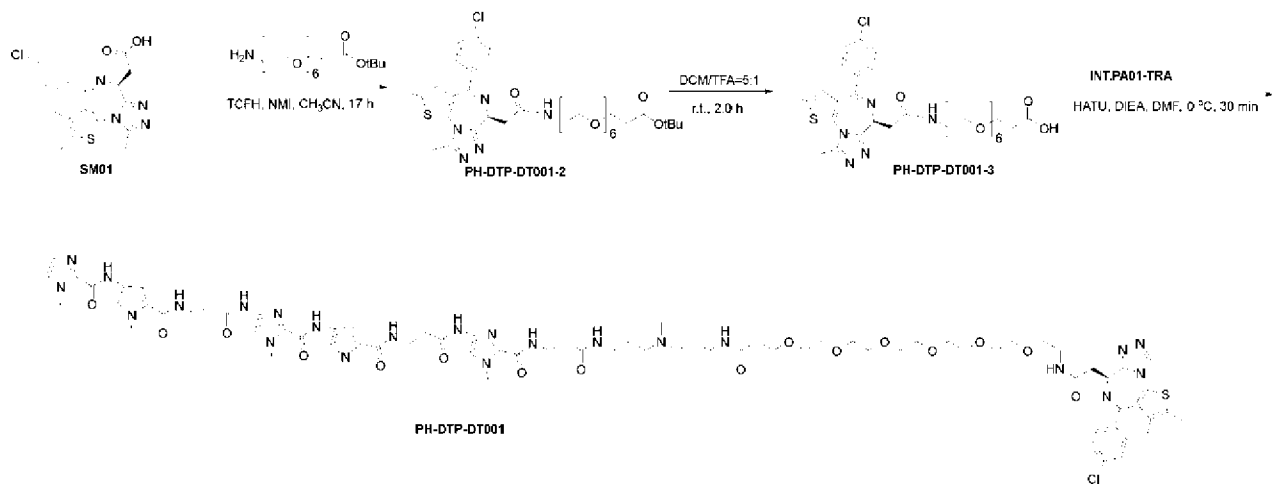
【0998】 步驟3：合成N-[5-[(2-[[2-[(2-[(26-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0999】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用100.00 mg 1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-酮，獲得呈白色固體之22.10 mg N-[5-[(2-[[2-[(2-[(26-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率10.96%)。HRMS：C₈₀H₁₀₇N₁₉O₁₉之質量計算值：1637.7991，實驗值：1638.8066 [M+H]⁺。

【1000】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧

基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物1)

【1001】 流程71



【1002】 步驟1：合成(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸三級丁酯

【1003】 程序與N-[23-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氮-2H-喹啉-6-基]苯基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT102-1)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得呈黃色油狀物之120.00 mg (S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸三級丁酯(產率55.71%)。LC/MS：C₃₈H₅₄ClN₅O₉S之質量計算值：791.33，實驗值：792.30 [M+H]⁺。

【1004】 步驟2：合成(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸

【1005】 向50 mL燒瓶中添加(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸三級丁酯(120.00 mg, 0.15 mmol, 1.00當量)、DCM (2.50 mL)及TFA (0.50 mL)。在室溫下攪拌混合物2.0 h。LCMS顯示反應完成。濃縮反應物。獲得呈黃色油狀物之(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(120.00 mg, 粗物質)。LC/MS：C₃₄H₄₆ClN₅O₉S之質量計算值：735.27，實驗值：736.25 [M+H]⁺。

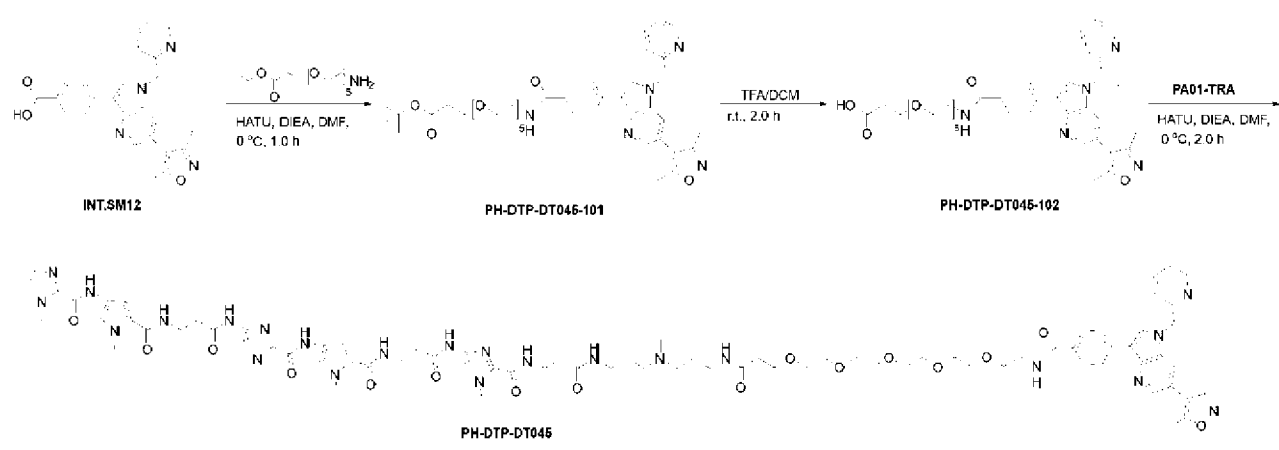
【1006】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1007】 在0℃下向(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(75.00 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)於DMF (2.00 mL)中之溶液中添加HATU (58.12 mg, 0.15 mmol, 1.50當量)、DIEA (39.51 mg, 0.31 mmol, 3.00當量)及N-(3-((3-((3-胺基丙基)(甲基)

胺基)丙基)胺基)-3-側氧基丙基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基(PA01-TRA)(106.14 mg, 0.11 mmol, 1.05當量)。在冰浴中攪拌混合物 30 min。過濾溶液且用以下條件之製備型HPLC純化：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD 管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(10 MMOL/L NH₄HCO₃)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：11 min內30 B至50 B；220 nm；RT1：9.98。直接凍乾溶離份。獲得呈白色固體之(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基(37.5 mg, 25.3%)。HRMS：C₇₇H₁₀₄ClN₂₃O₁₆S之質量計算值：1673.7441，實驗值：1674.7498 [M+H]⁺。

【1008】 N-(5-[[2-([2-([2-[[3-([3-[1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺基(化合物8)

【1009】 流程72



【1010】 步驟1：合成1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1011】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用150.00 mg 4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯甲酸，獲得呈黃色油狀物之350.00 mg粗物質1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯。LCMS：C₄₃H₅₅N₅O₉之質量計算值：785.40，實驗值：786.55 [M+H]⁺。

【1012】 步驟2：合成1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1013】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用350.00 mg粗物

質1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之350.00 mg粗物質1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LCMS：C₃₉H₄₇N₅O₉之質量計算值：729.34，實驗值：730.45 [M+H]⁺。

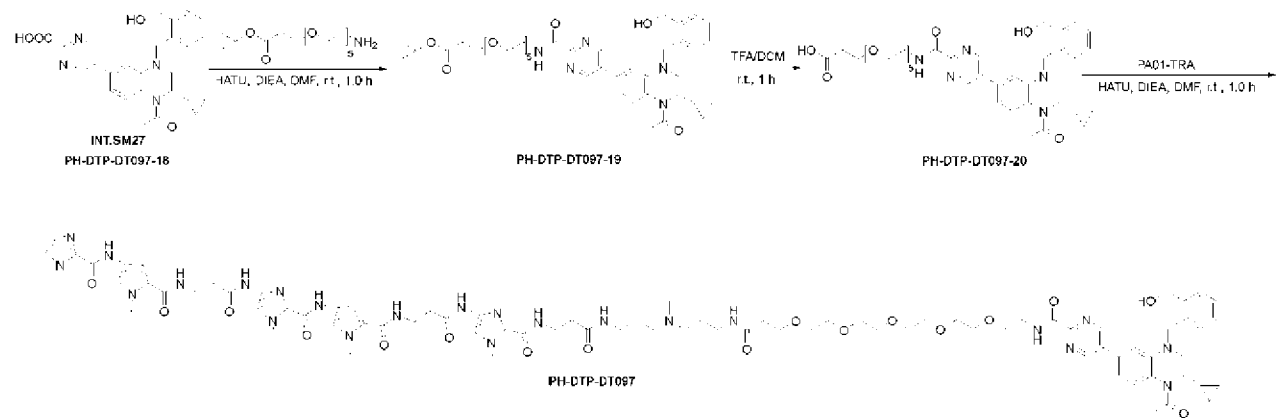
【1014】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-[[3-([3-[1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1015】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用150.00 mg 1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之34.3 mg N-(5-[[2-([2-([2-[[3-([3-[1-([4-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(1S)-1-(吡啶-2-基)乙基]吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲

基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率9.79%)。HRMS：C₈₂H₁₀₅N₂₃O₁₆之質量計算值：1667.8110，實驗值：1668.8252 [M+H]⁺。

【1016】 N-(5-[[2-([2-([2-([3-([3-[1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物30)

【1017】 流程73



【1018】 步驟1：合成1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1019】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用130.00 mg 5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫

喹啉-6-基]嘧啶-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg 1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率27.31%)。LC/MS：C₄₃H₅₉N₅O₁₀之質量計算值：805.43，實驗值：806.40 [M+H]⁺。

【1020】 步驟2：合成1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

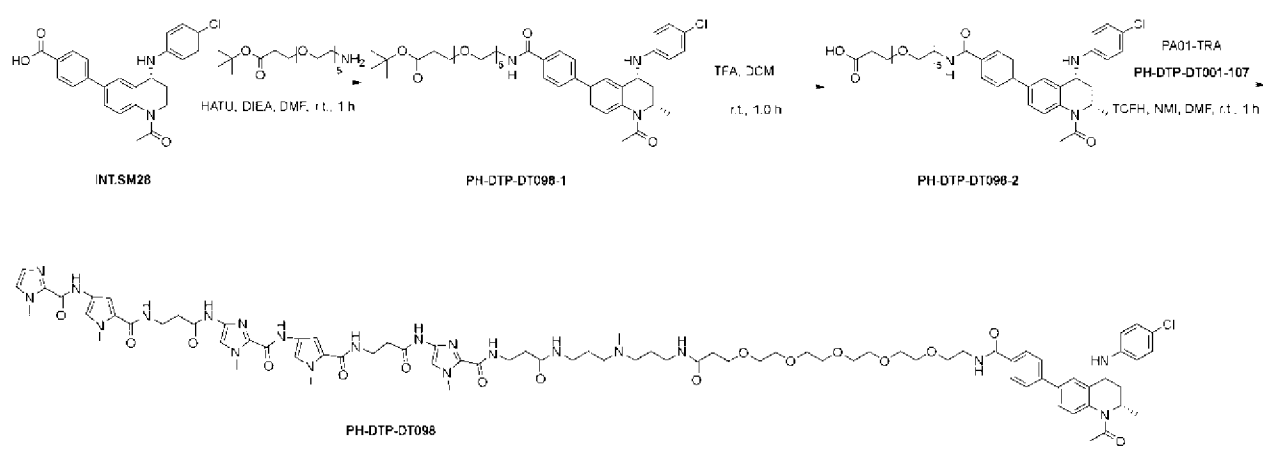
【1021】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用80.00 mg 1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg粗物質1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS：C₃₉H₅₁N₅O₁₀之質量計算值：749.36，實驗值：750.55 [M+H]⁺。

【1022】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-([3-([3-[1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1023】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用 75.00 mg 1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之 24.50 mg N-(5-[[2-([2-[(2-[[3-([3-[1-([5-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]嘧啶-2-基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率 13.71%)。HRMS：C₈₂H₁₀₉N₂₃O₁₇之質量計算值：1687.8372，實驗值：1688.8383 [M+H]⁺。

【1024】 N-(5-[[2-([2-[(2-[[3-([3-[1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-噻吩-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物31)

【1025】 流程74



【1026】 步驟1：合成1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1027】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用 120.00 mg 4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯甲酸，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg 1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率63.99%)。LC/MS：C₄₂H₅₆ClN₃O₉之質量計算值：781.37，實驗值：804.20 [M+Na]⁺。

【1028】 步驟2：合成1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1029】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用150.00 mg 1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯

基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg粗物質1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS：C₃₈H₄₈ClN₃O₉之質量計算值：725.31，實驗值：726.45 [M+H]⁺。

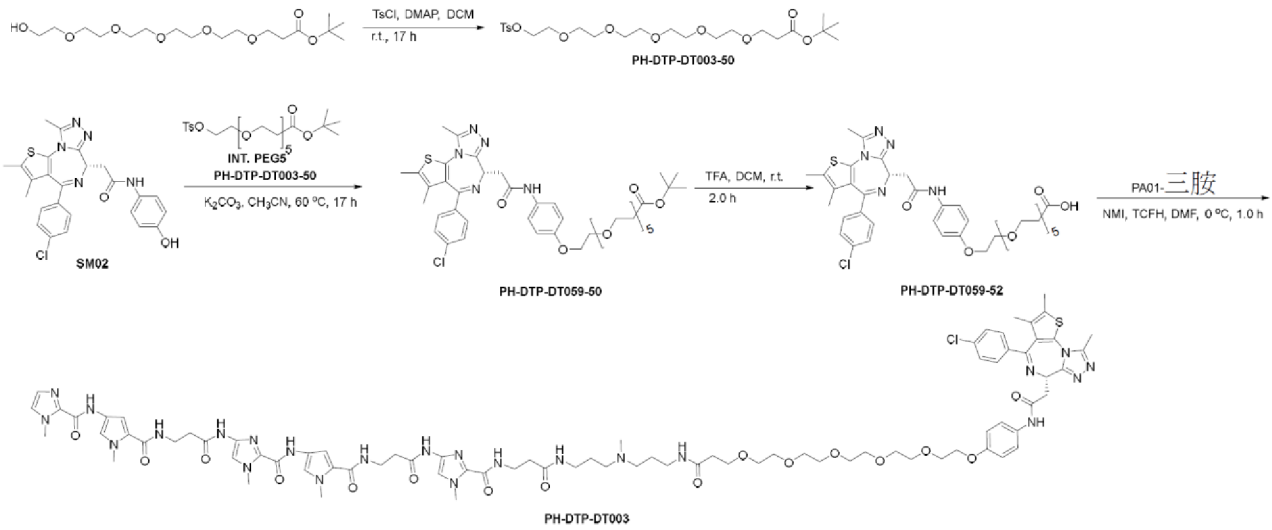
【1030】 步驟3：合成N-(5-[[2-([2-([2-[[3-([3-[1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1031】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用140.00 mg 1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之31.60 mg N-(5-[[2-([2-([2-[[3-([3-[1-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基](甲基)胺基)丙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-

1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率 9.48%)。HRMS：
 $C_{81}H_{106}ClN_{21}O_{16}$ 之質量計算值：1663.7815，實驗值：1664.7825
[M+H]⁺。

【1032】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物3)

【1033】 流程76



【1034】 步驟1：合成1-[(4-甲基苯磺醯基)氧基]-3,6,9,12,15-酸三級丁酯

【1035】 向50 mL圓底燒瓶中添加1-羥基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(500.00 mg，1.36 mmol，1.00當量)及DCM (10.00 mL)。向此溶液添加Et₃N (0.23 mL，1.66 mmol，1.21當量)、DMAP (16.67 mg，0.14 mmol，0.10當量)，最後添加TsCl (312.14 mg，1.64 mmol，

1.20當量)。在室溫下攪拌混合物17 h。減壓濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 3:1溶離來純化殘餘物。獲得呈無色油狀物之1-[(4-甲基苯磺醯基)氧基]-3,6,9,12,15-酸三級丁酯(700.00 mg，95.00%)。LC/MS：C₂₄H₄₀O₁₀S之質量計算值：精確質量：520.23，實驗值：543.20 [M+Na]⁺。

【1036】 步驟2：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1037】 向(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺(110.00 mg，0.22 mmol，1.00當量)於MeCN (10.00 mL)中之溶液中添加1-[(4-甲基苯磺醯基)氧基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(116.40 mg，0.22 mmol，1.00當量)及K₂CO₃ (61.80 mg，0.45 mmol，2.00當量)。隨後在60℃下攪拌反應物17 h。過濾混合物且濃縮。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，50 min內5%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(180.00 mg，產率95.70%)。LC/MS：C₄₂H₅₄ClN₅O₉S之質量計算值：839.33 實驗值：840.55 [M+H]⁺。

【1038】 步驟3：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1039】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用200.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之200.00 mg粗物質(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{46}ClN_5O_9S$ 之質量計算值：783.27，實驗值：784.50 $[M+H]^+$ 。

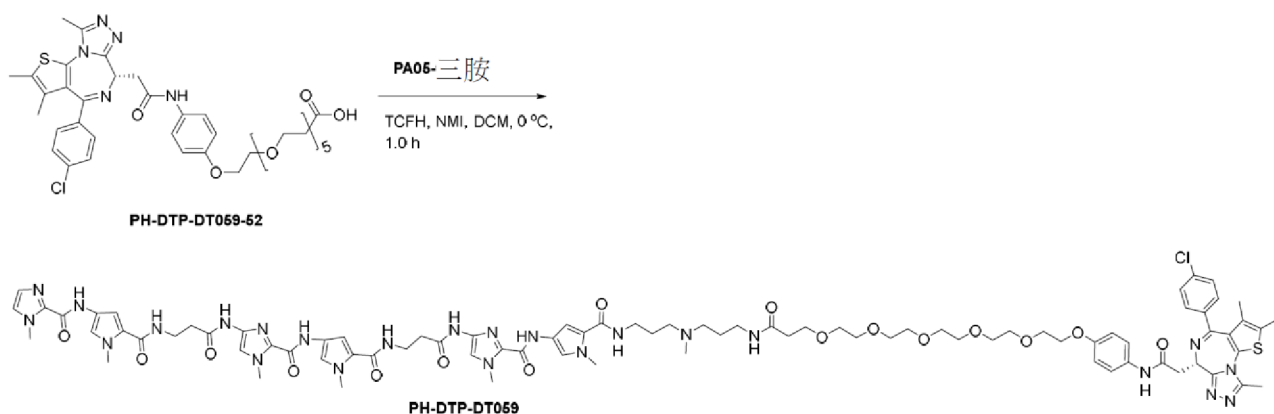
【1040】 步驟4：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1041】 向(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸(210.00 mg，0.27 mmol，1.00當量)於DMF (2.00 mL)中之溶液中添加NMI (219.83 mg，2.68 mmol，10.00當量)及TCFH (112.69 mg，0.40 mmol，1.50當量)。隨後在0℃下添加N-[5-([2-([2-([2-([3-([3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

(256.25 mg, 0.27 mmol, 1.00當量)。在0℃下攪拌反應物1 h。隨後藉由以下條件之製備型HPLC純化反應混合物：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19×150mm 5 μm 13 nm；移動相A：水(10 MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃•H₂O)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：14 min內35 B至42 B；254 nm；RT1：12.92。合併溶離份且直接凍乾。獲得呈白色固體之(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(21.9 mg，產率4.75%)。HRMS：C₈₁H₁₀₄ClN₂₃O₁₆S之質量計算值：1721.7441，實驗值：1722.7501 [M+H]⁺。

【1042】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23-二氮雜二十六烷-26-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物16)

【1043】 流程77

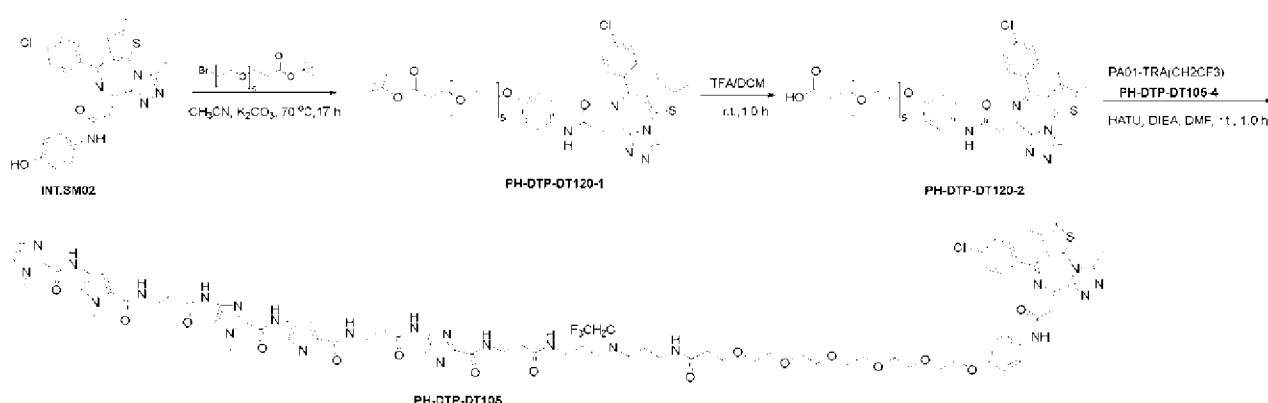


【1044】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用100.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之26.90 mg (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23-二氮雜二十六烷-26-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率11.72%)。HRMS：C₈₄H₁₀₅ClN₂₄O₁₆S之質量計算值：1772.7550，實驗值：1773.7657 [M+H]⁺。

【1045】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-

6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-23-(2,2,2-三氟乙基)-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物38)

【1046】 流程78



【1047】 步驟1：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁基

【1048】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之190.00 mg 粗物質(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯。LC/MS：

$C_{42}H_{54}ClN_5O_9S$ 之質量計算值：839.33，實驗值：862.25[M+Na]⁺。

【1049】 步驟2：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1050】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用190.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之190.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{46}ClN_5O_9S$ 之質量計算值：783.27，實驗值：784.14 [M+H]⁺。

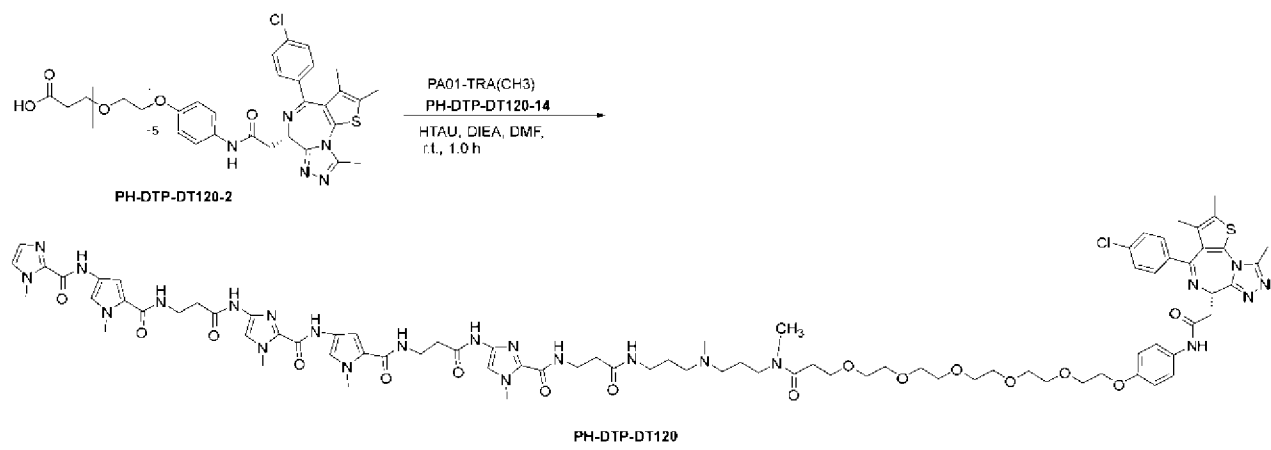
【1051】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-23-(2,2,2-三氟乙基)-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1052】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺

甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用 70.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之 13.20 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-23-(2,2,2-三氟乙基)-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率7.83%)。HRMS：C₈₂H₁₀₃ClF₃N₂₃O₁₆S之質量計算值：1789.7314，實驗值：1790.7422 [M+H]⁺。

【1053】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19,23-二甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物53)

【1054】 流程79

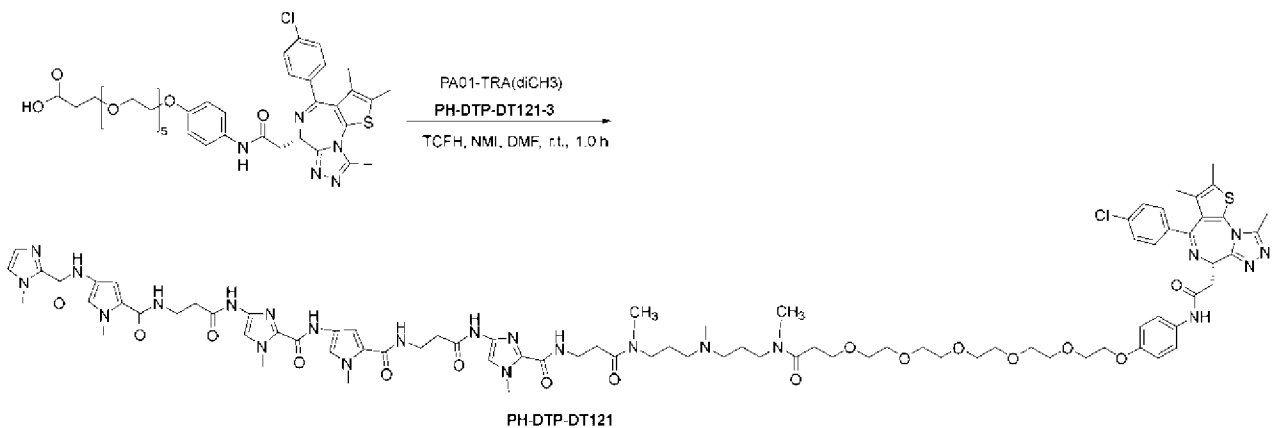


【1055】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用 50.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之18.70 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19,23-二甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率16.54%)。HRMS：C₈₂H₁₀₆ClN₂₃O₁₆S之質量計算值：1735.76，實驗值：1736.7681 [M+H]⁺。

【1056】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧

基)-19,23,27-三甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物 54)

【1057】 流程80

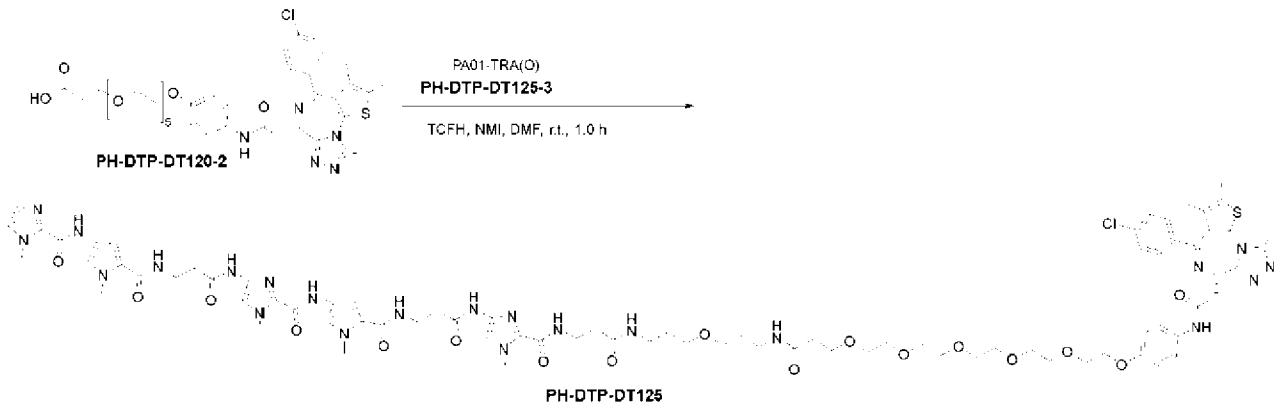


【1058】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用80.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之17.60 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19,23,27-三甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-

甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率 9.81%)。HRMS： $C_{83}H_{108}ClN_{23}O_{16}S$ 之質量計算值：1749.7754，實驗值：1750.7806 $[M+H]^+$ 。

【1059】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15,23-六氧雜-19,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物58)

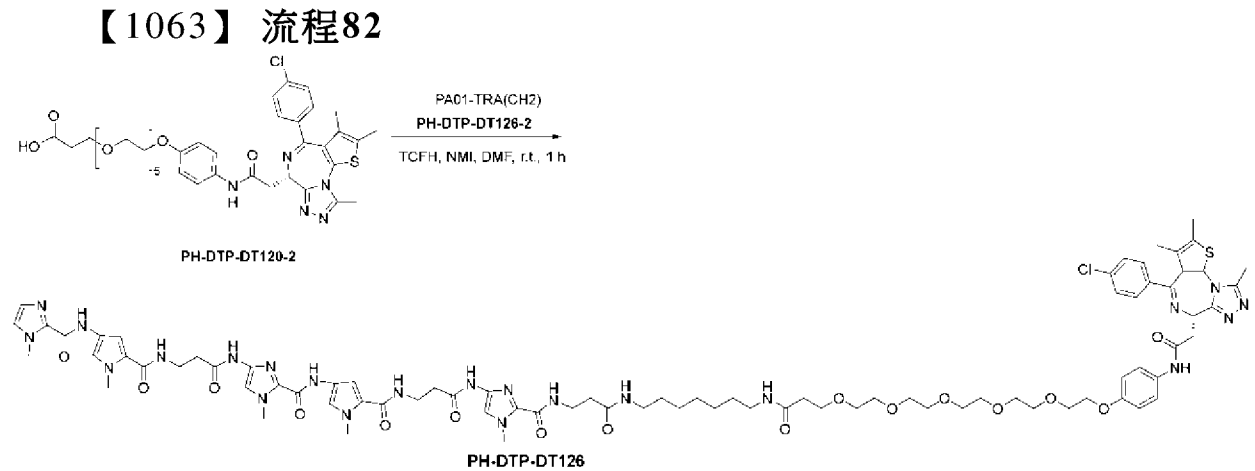
【1060】 流程81



【1061】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-

DT003)相同。使用80.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之21.30 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15,23-六氧雜-19,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率13.66%)。HRMS：C₈₀H₁₀₁ClN₂₂O₁₇S之質量計算值：1708.71，實驗值：1709.7173 [M+H]⁺。

【1062】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物59)

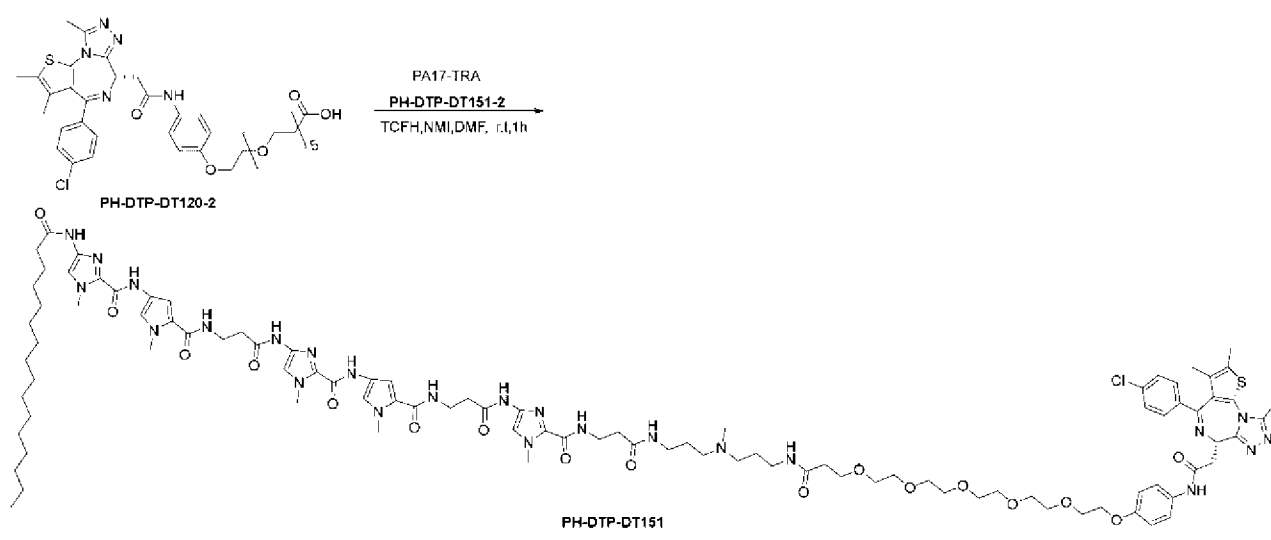


【1064】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三

甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用70.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之17.10 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率10.82%)。HRMS：C₈₁H₁₀₃ClN₂₂O₁₆S之質量計算值：1706.7332，實驗值：1707.7401 [M+H]⁺。

【1065】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-棕櫚醯胺基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物66)

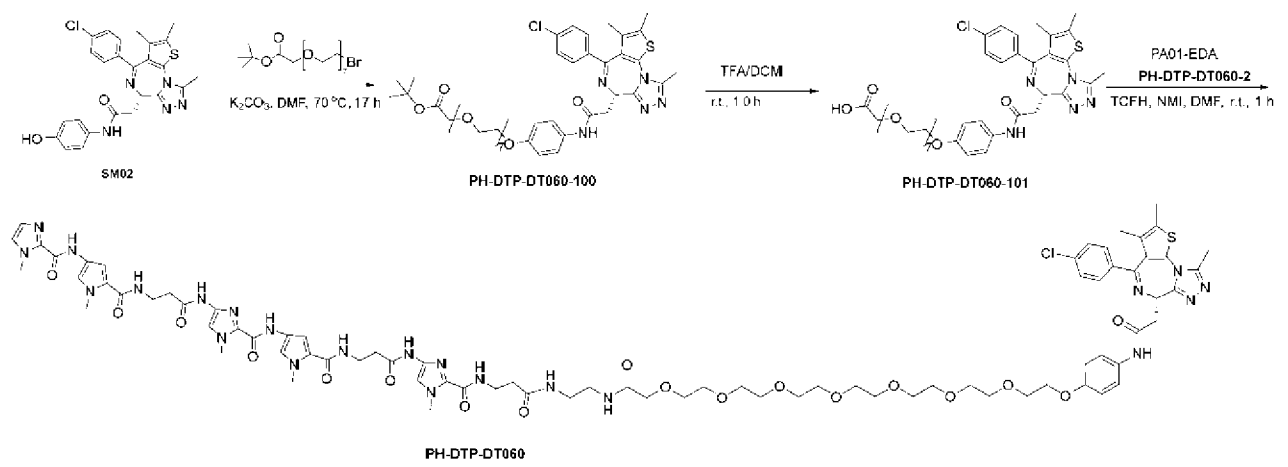
【1066】 流程83



【1067】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用22.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之5.40 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-棕櫚醯胺基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率15.31%)。HRMS：C₉₇H₁₃₅ClN₂₄O₁₇S之質量計算值：1974.9846，實驗值：1975.9928 [M+H]⁺。

【1068】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4- 氯 苯 基)-2,3,9- 三 甲 基 -6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23,28-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物17)

【1069】 流程84



【1070】 步驟1：合成(S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸三級丁酯

【1071】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用150.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之200.00 mg (S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯

氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸三級丁酯(產率59.39%)。
LC/MS：C₄₅H₆₀ClN₅O₁₁S之質量計算值：913.37，實驗值：914.55
[M+H]⁺。

【1072】 步驟2：合成(S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸

【1073】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用100.00 mg (S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg粗物質(S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸。LC/MS：C₄₁H₅₂ClN₅O₁₁S之質量計算值：857.31，實驗值：858.55 [M+H]⁺。

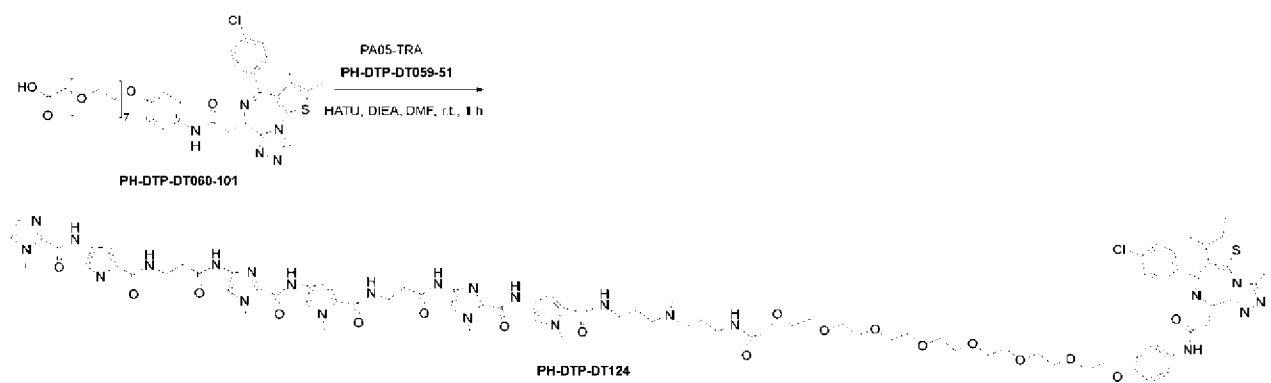
【1074】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23,28-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1075】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯

氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用100.00 mg (S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸，獲得呈白色固體之21.40 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23,28-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24,27-二氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率10.44%)。HRMS：C₇₉H₉₉ClN₂₂O₁₈S之質量計算值：1710.6917，實驗值：1711.6923 [M+H]⁺。

【1076】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-甲基-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24,28-二氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物57)

【1077】 流程85

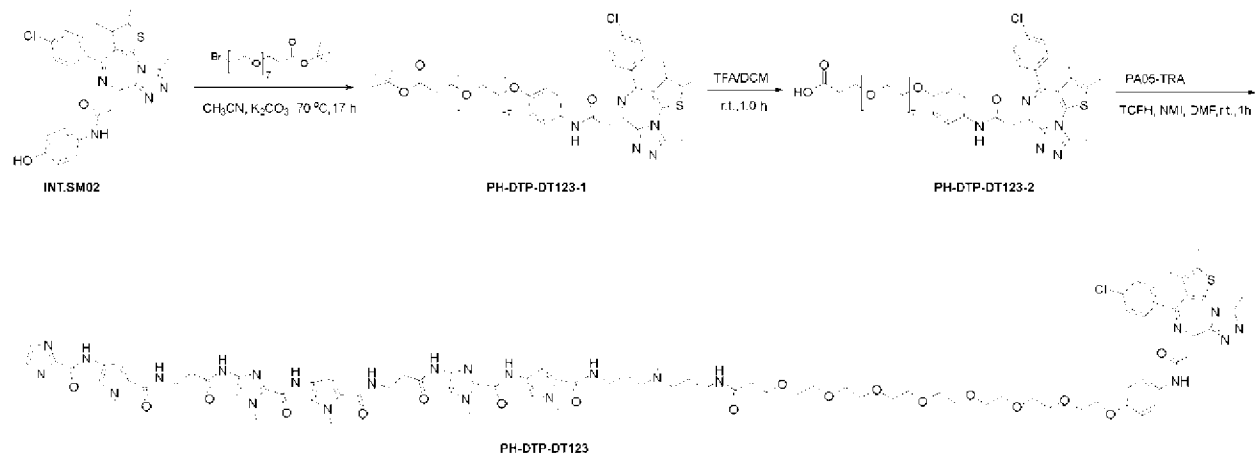


【1078】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用 80.00 mg (S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸，獲得呈白色固體之14.90 mg (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-甲基-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24,28-二氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率8.62%)。HRMS：C₈₇H₁₁₁ClN₂₄O₁₈S之質量計算值：1846.7917，實驗值：1847.7949 [M+H]⁺。

【1079】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并

[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-29-甲基-24-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-25,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物56)

【1080】 流程86



【1081】 步驟1：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸三級丁酯

【1082】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之113.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧

基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸三級丁酯(產率57.48%)。
LC/MS : $C_{34}H_{38}ClN_5O_5S$ 之質量計算值 : 927.38 , 實驗值 : 465.25
[M/2+H]⁺。

【1083】 步驟2：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸

【1084】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用113.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之158.00 mg粗物質(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸。
LCMS : $C_{42}H_{54}ClN_5O_{11}S$ 之質量計算值 : 871.32 , 實驗值 : 894.60
[M+Na]⁺。

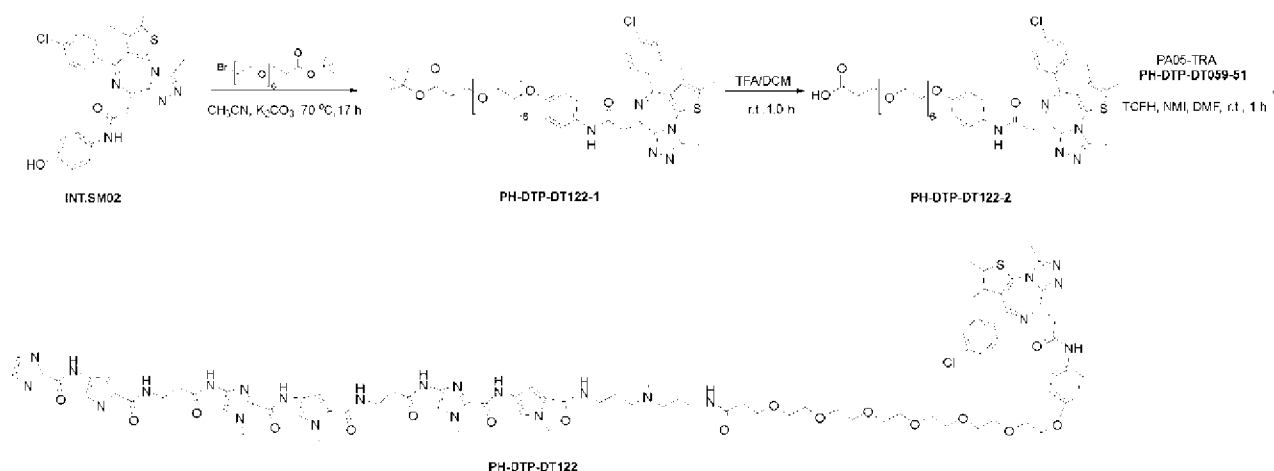
【1085】 步驟3：合成(S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-29-甲基-24-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-25,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)

【1086】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用138.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸，獲得呈白色固體之16.50 mg (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-29-甲基-24-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-25,29-二氮雜三十二烷-32-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率7.92%)。HRMS：C₈₈H₁₁₃ClN₂₄O₁₈S之質量計算值：1860.8074，實驗值：1861.8131 [M+H]⁺。

【1087】 (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-26-甲基-21-側氧基-3,6,9,12,15,18-六氧雜-22,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合

物55)

【1088】 流程87



【1089】 步驟1：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯

【1090】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用50.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯(產率85.13%)。LC/MS：C₄₄H₅₈ClN₅O₁₀S之質量計算值：883.36，實驗值：884.60 [M+H]⁺。

【1091】 步驟2：合成(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-

3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸

【1092】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用80.00 mg (S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg粗物質(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸。LC/MS：
 $C_{40}H_{50}ClN_5O_{10}S$ 之質量計算值：827.30，實驗值：828.50 $[M+H]^+$ 。

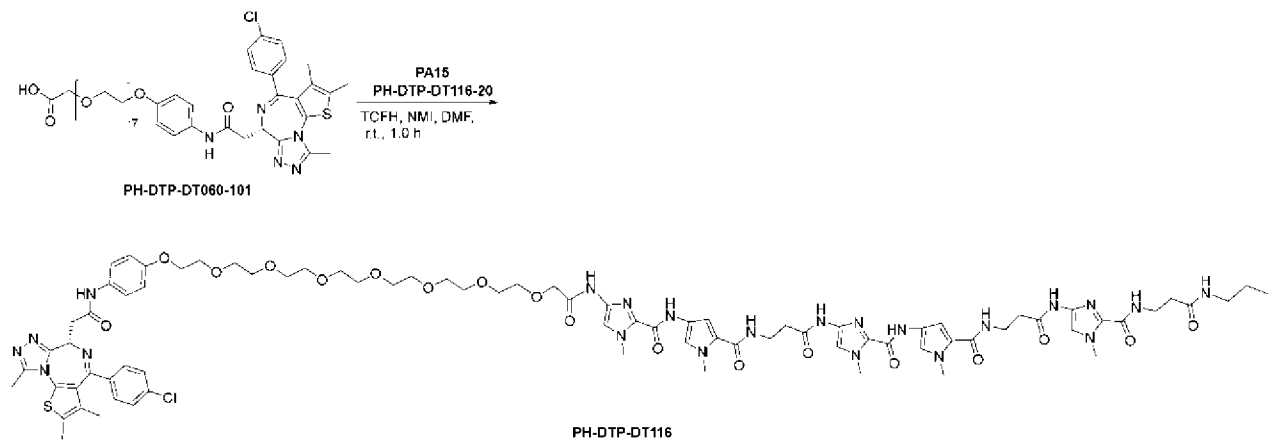
【1093】 步驟3：合成(S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-26-甲基-21-側氧基-3,6,9,12,15,18-六氧雜-22,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)

【1094】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)(PH-DTP-

DT003)相同。使用100.00 mg粗物質(S)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸，獲得呈白色固體之20.30 mg (S)-N-(5-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-26-甲基-21-側氧基-3,6,9,12,15,18-六氧雜-22,26-二氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率8.91%)。HRMS：C₈₆H₁₀₉ClN₂₄O₁₇S之質量計算值：1816.7812，實驗值：1817.7858 [M+H]⁺。

【1095】 (S)-4-(3-(4-(4-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物49)

【1096】 流程88



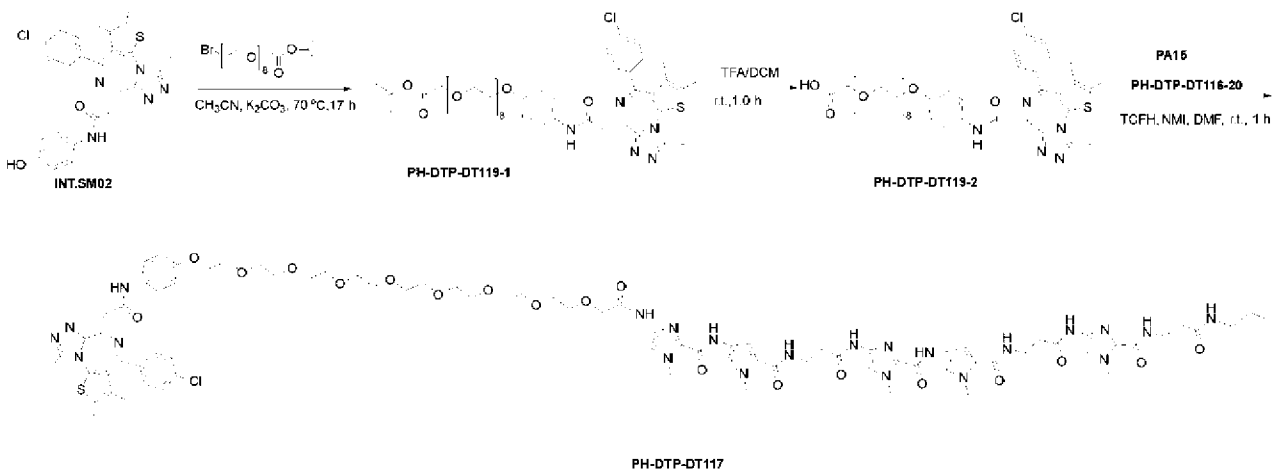
【1097】 步驟1：合成(S)-4-(3-(4-(4-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物49)

【1098】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用80.00 mg (S)-23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸，獲得呈白色固體之5.20 mg (S)-4-(3-(4-(4-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率3.12%)。HRMS：C₈₀H₁₀₁ClN₂₂O₁₈S之質量計算值：1724.7073，實驗值：1725.7118 [M+H]⁺。

【1099】 (S)-4-(3-(4-(4-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-

噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物50)

【1100】 流程89



【1101】 步驟1：合成(S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸三級丁酯

【1102】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之140.00 mg (S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸三級丁酯(產率68.50%)。

LC/MS : $C_{47}H_{64}ClN_5O_{12}S$ 之質量計算值 : 957.40 , 實驗值 : 981.60
 $[M+Na]^+$ 。

【1103】 步驟2：合成(S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸

【1104】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用140.00 mg (S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之140.00 mg (S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸。LC/MS : $C_{43}H_{56}ClN_5O_{12}S$ 之質量計算值 : 901.33 , 實驗值 : 924.60 $[M+Na]^+$ 。

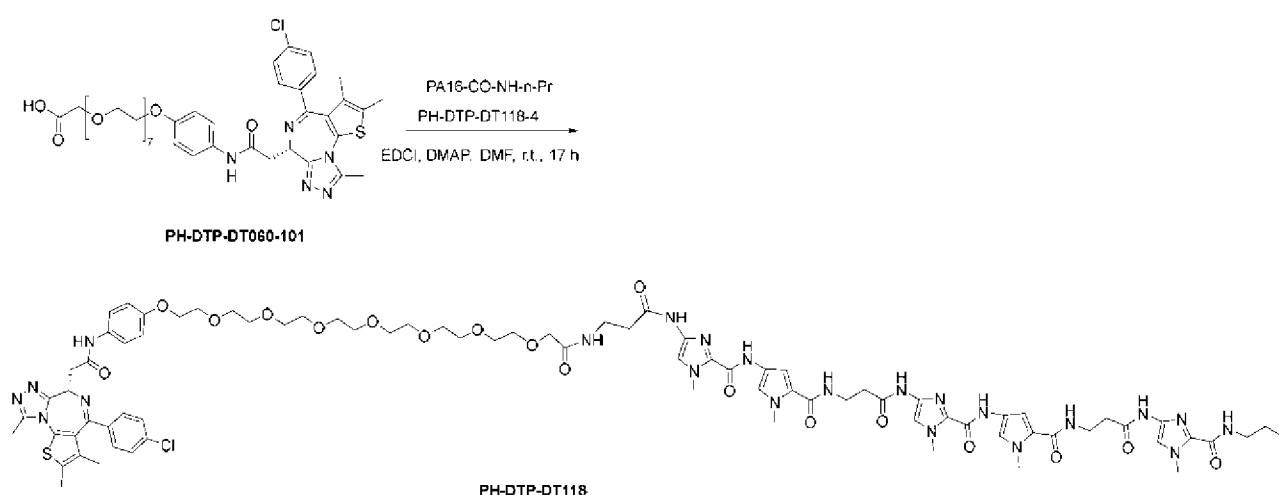
【1105】 步驟3：合成(S)-4-(3-(4-(4-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1106】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十

烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用60.00 mg (S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸，獲得呈白色固體之2.30 mg (S)-4-(3-(4-(4-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((3-側氧基-3-(丙基胺基)丙基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率1.94%)。HRMS：C₈₂H₁₀₅ClN₂₂O₁₉S之質量計算值：1768.7336，實驗值：1769.7437 [M+H]⁺。

【1107】 (S)-4-(3-(4-(4-(1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物51)

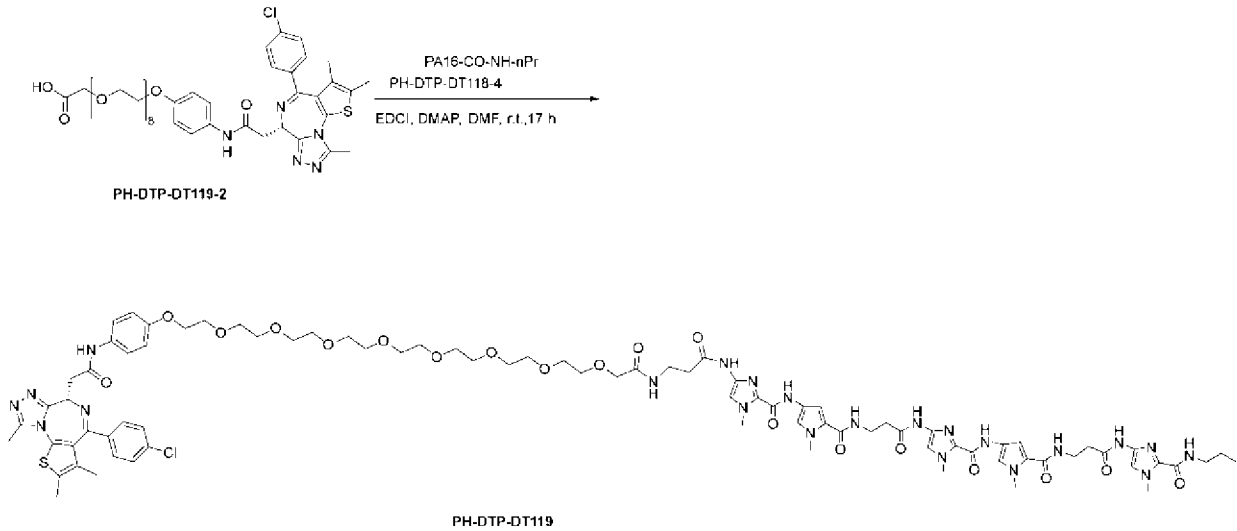
【1108】 流程90



【1109】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1- [4-[7-(3,5-二甲基-1,2- 噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基] 哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺 基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲 醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡 咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同。使用 78.00 mg (S)-23-(4-(2-(4-(4- 氯 苯 基)-2,3,9- 三 甲 基 -6H- 噻 吩 并 [3,2- f][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a][1,4] 二 氮 呋 -6- 基) 乙 醯 胺 基) 苯 氧 基)- 3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三酸，獲得呈白色固體之18.80 mg (S)-4- (3-(4-(4-(1-(4-(2-(4-(4- 氯 苯 基)-2,3,9- 三 甲 基 -6H- 噻 吩 并 [3,2-f][1,2,4] 三 唑 并 [4,3-a][1,4] 二 氮 呋 -6- 基) 乙 醯 胺 基) 苯 氧 基)-23- 側 氧 基 - 3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-24-氮雜二十七烷-27-醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑- 2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5- ((3-((1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯 基)-1H- 吡 咯 -3- 基)-1H- 咪 唑 -2- 甲 醯 胺 (產 率 11.85%)。HRMS： C₈₀H₁₀₁ClN₂₂O₁₈S 之 質 量 計 算 值：1724.7073，實驗值：1725.7189 [M+H]⁺。

【1110】 (S)-4-(3-(4-(4-(1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物52)

【1111】 流程91

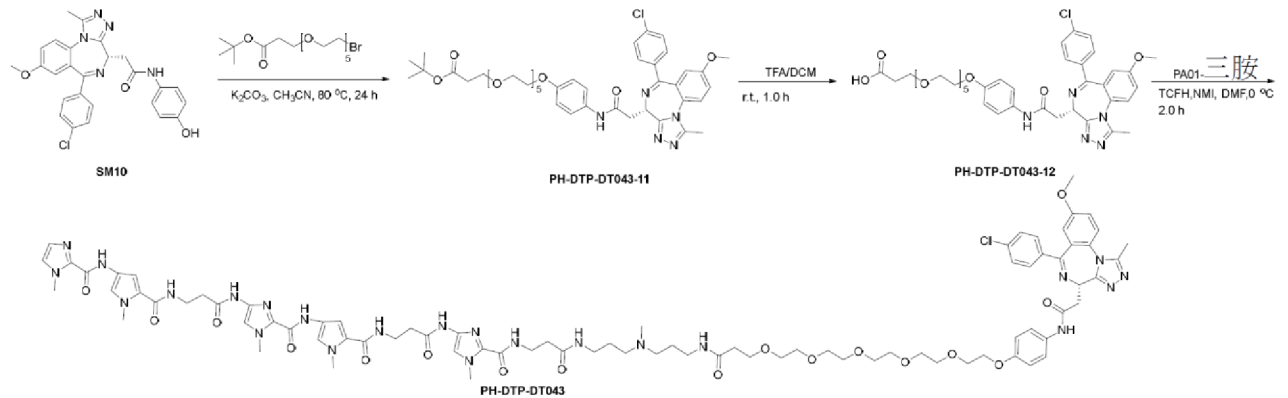


【1112】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[[3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同。使用 71.00 mg (S)-26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六酸，獲得呈白色固體之17.10 mg (S)-4-(3-(4-(4-(1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]

三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-26-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-(丙基胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率 11.88%)。HRMS：C₈₂H₁₀₅ClN₂₂O₁₉S 之質量計算值：1768.7336，實驗值：1769.7389 [M+H]⁺。

【1113】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物6)

【1114】 流程92



【1115】 步驟1：合成(S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1116】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩

并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用120.00 mg (S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之60.00 mg (S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率25.96%)。LC/MS： $C_{43}H_{54}ClN_5O_{10}$ 之質量計算值：835.35，實驗值：858.25 $[M+Na]^+$ 。

【1117】 步驟2：合成(S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1118】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用120.00 mg (S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之120.00 mg粗物質(S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{39}H_{46}ClN_5O_{10}$ 之質量計算值：779.29，實驗值：780.45 $[M+H]^+$ 。

【1119】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜

三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1120】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用120.00 mg (S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之29.60 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率11.04%)。HRMS：C₈₂H₁₀₄ClN₂₃O₁₇之質量計算值：1717.7669，實驗值：1718.7736 [M+H]⁺。

【1121】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噻唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-

4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物7)

【1122】 步驟1：合成(S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1123】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同，但反應溫度為80℃。使用100.00 mg (S)-2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色固體之70.00 mg (S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率38.05%)。LC/MS：C₄₃H₅₂ClN₃O₁₀之質量計算值：805.33，實驗值：806.50 [M+H]⁺。

【1124】 步驟2：合成(S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1125】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用70.00 mg (S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之70.00 mg粗物質(S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異噁唑

并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。

LC/MS : C₃₉H₄₄ClN₃O₁₀ 之質量計算值 : 749.27 , 實驗值 : 750.40 [M+H]⁺。

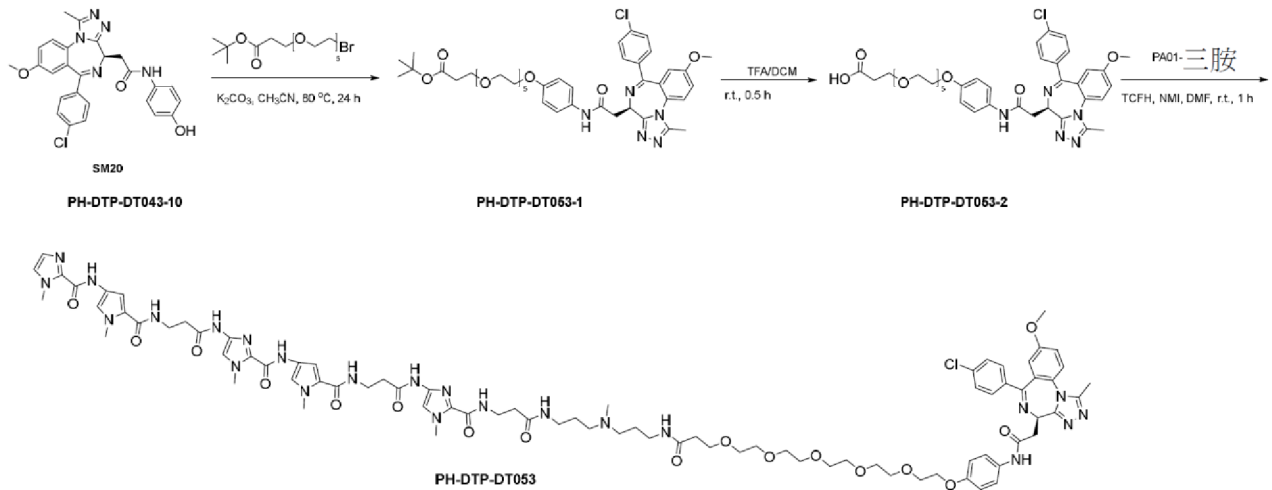
【1126】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異呋啶并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1127】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用60.00 mg (S)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異呋啶并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之26.80 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-苯并[c]異呋啶并[4,5-e]氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率19.61%)。

HRMS : C₈₂H₁₀₂ClN₂₁O₁₇ 之 質 量 計 算 值 : 1687.7451 , 實 驗 值 : 1688.7509 [M+H]⁺ 。

【1128】 (R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物11)

【1129】 流程94



【1130】 步驟1：合成(R)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1131】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同，但反應溫度為80℃且反應時間為24 h。使用120.00 mg (R)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-

a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之86.00 mg (R)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率37.00%)。LC/MS：C₄₃H₅₄ClN₅O₁₀之質量計算值：835.36，實驗值：836.50 [M+H]⁺。

【1132】 步驟2：合成(R)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

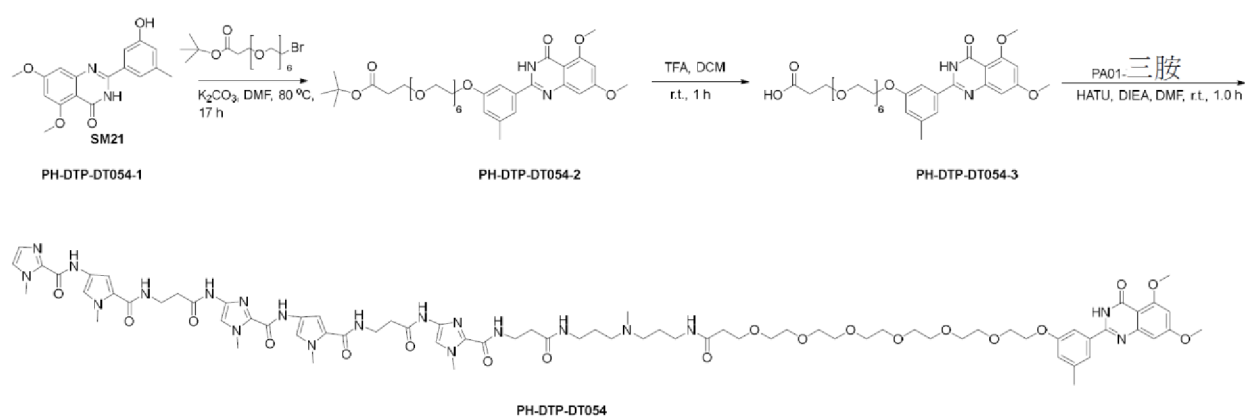
【1133】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用120.00 mg (R)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之120.00 mg粗物質(R)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS：C₃₉H₄₆ClN₅O₁₀之質量計算值：779.29，實驗值：780.20 [M+H]⁺。

【1134】 步驟3：合成(R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1135】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用80.00 mg (R)-1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之23.10 mg (R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率12.79%)。HRMS：C₈₂H₁₀₄ClN₂₃O₁₇之質量計算值：1717.7669，實驗值：1718.7760 [M+H]⁺。

【1136】 N-[5-([2-([2-([2-([3-([3-[1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-噻唑啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-醯胺基]丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物12)

【1137】 流程95



【1138】 步驟1：合成1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯

【1139】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同，但反應溫度為80℃。使用200.00 mg 2-(3-羥基-5-甲基苯基)-5,7-二甲氧基-3H-喹啉啉-4-酮，獲得呈黃色固體之280.00 mg 1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯(產率55.55%)。LC/MS：C₃₆H₅₂N₂O₁₂之質量計算值：704.35，實驗值：705.50 [M+H]⁺。

【1140】 步驟2：合成1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸

【1141】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用130.00 mg 1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之130.00 mg粗物質1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-

3,6,9,12,15,18- 六 氧 雜 二 十 一 烷 -21- 酸 (產 率 87.14%) 。 LC/MS : $C_{32}H_{44}N_2O_{12}$ 之質量計算值：648.29，實驗值：649.45 $[M+H]^+$ 。

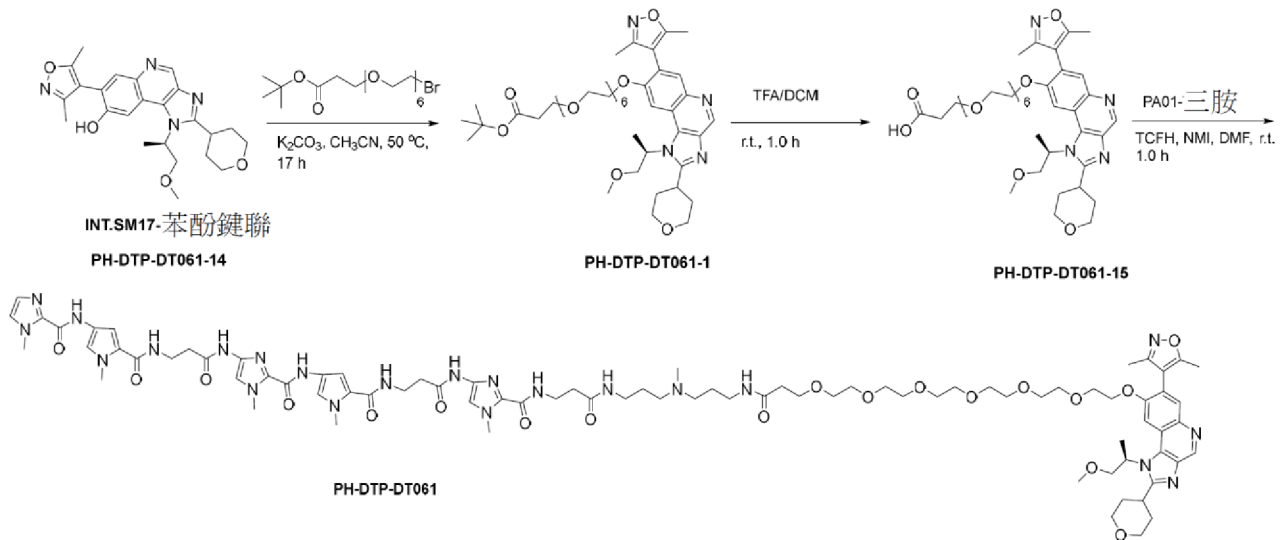
【1142】 步驟3：合成N-[5-([2-[(2-[(2-[(3-[(3-[1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-醯胺基]丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1143】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用130.00 mg 1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸，獲得呈白色固體之20.00 mg N-[5-([2-[(2-[(2-[(3-[(3-[1-[3-(5,7-二甲氧基-4-側氧基-3H-喹啉-2-基)-5-甲基苯氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-醯胺基]丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率6.19%)。HRMS： $C_{75}H_{102}N_{20}O_{19}$ 之質量計算值：1586.7630，實驗值：1587.7682 $[M+H]^+$ 。

【1144】 N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]噻啉-8-基]氧

基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺
甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲
基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲
醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物18)

【1145】 流程96



【1146】 步驟1：合成1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-
甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-
3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯

【1147】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩
并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-
3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-
DT055-101)相同，但反應溫度為50℃。使用100.00 mg 7-(3,5-二甲基-
1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹
啉-8-醇，獲得呈黃色油狀物之70.00 mg 1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-
基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧
基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯(產率32.55%)。

LC/MS：C₄₃H₆₄N₄O₁₂之質量計算值：828.45，實驗值：851.75

$[M+Na]^+$ 。

【1148】 步驟2：合成1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸

【1149】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用60.00 mg 1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之60.00 mg粗物質1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸。LC/MS： $C_{39}H_{56}N_4O_{12}$ 之質量計算值：772.39，實驗值：773.60 $[M+H]^+$ 。

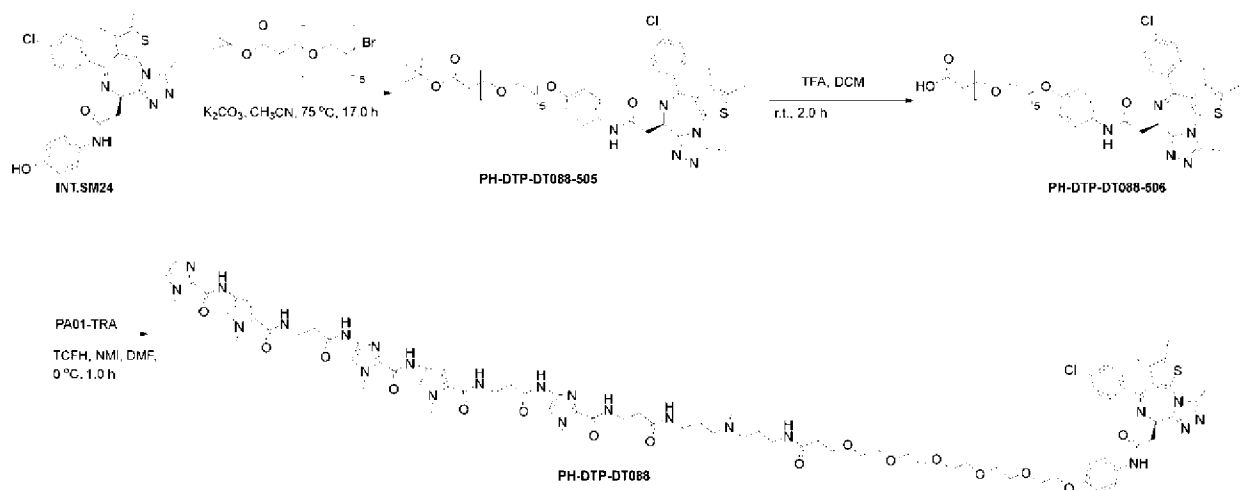
【1150】 步驟3：合成N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-醯胺基)丙基](甲基)胺基)丙基)胺甲醯基]乙基)胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1151】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯

基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲
 醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-
 DT003)相同。使用60.00 mg 1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-
 甲氧基丙-2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-
 3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸，獲得呈白色固體之23.50 mg N-[5-
 [(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-1-[(2R)-1-甲氧基丙
 -2-基]-2-(噁烷-4-基)咪唑并[4,5-c]喹啉-8-基]氧基]-3,6,9,12,15,18-六氧雜
 二十一烷-21-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-
 甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-
 [[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-
 甲醯胺(產率 17.15%)。HRMS：C₈₂H₁₁₄N₂₂O₁₉之質量計算值：
 1710.8631，實驗值：1711.8661 [M+H]⁺。

【1152】 (R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-
 6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧
 基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-
 30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-
 甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺
 基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物27)

【1153】 流程97



【1154】 步驟1：合成(R)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1155】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同，但反應溫度為75℃。使用80.00 mg (R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg (R)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率73.18%)。LCMS：C₄₂H₅₄ClN₅O₉S之質量計算值：839.33，實驗值：840.50[M+H]⁺。

【1156】 步驟2：合成(R)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1157】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-

f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用100.00 mg (R)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg粗物質(R)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LCMS： $C_{38}H_{46}ClN_5O_9S$ 之質量計算值：783.27，實驗值：784.30 $[M+H]^+$ 。

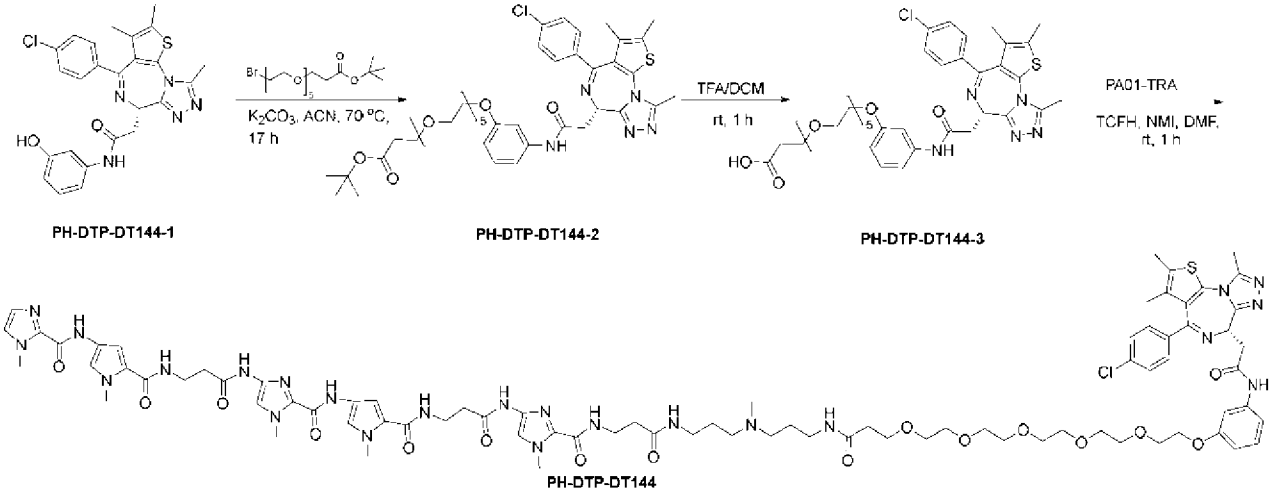
【1158】 步驟3：合成(R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1159】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用100.00 mg (R)-1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之10.40 mg (R)-N-

(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率4.65%)。HRMS：C₈₁H₁₀₄ClN₂₃O₁₆S之質量計算值：1721.7441，實驗值：1722.7570 [M+H]⁺。

【1160】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物62)

【1161】 流程98



【1162】 步驟1：合成(S)-1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1163】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-N-(3-羥苯基)乙醯胺，獲得呈無色油狀物之140.00 mg粗物質(S)-1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯。LCMS： $C_{42}H_{54}ClN_5O_9S$ 之質量計算值：839.33，實驗值：862.55 $[M+Na]^+$ 。

【1164】 步驟2：合成(S)-1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1165】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用130.00 mg (S)-1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之130.00 mg粗物質(S)-1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{46}ClN_5O_9S$ 之質量計算值：783.23，實驗值：784.50 $[M+H]^+$ 。

【1166】 步驟3：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙

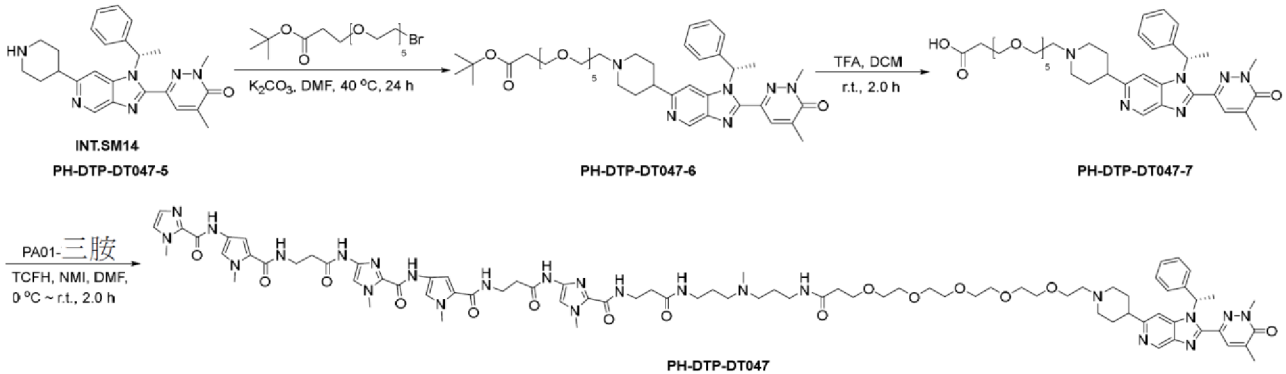
醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三
氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)
胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪
唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1167】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三
甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯
氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十
烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯
基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲
醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-
DT003)相同。使用130.00 mg (S)-1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-
6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧
基)-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之21.40 mg (S)-N-
(5-((3-((2-((1-(3-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]
三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧
基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-
1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲
基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙
醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率8.12%)。HRMS：C₈₁H₁₀₄ClN₂₃O₁₆S之質
量計算值：1721.7441，實驗值：1722.7520 [M+H]⁺。

【1168】 N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基噻
吩-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-
3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙

基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物9)

【1169】 流程100



【1170】 步驟1：合成1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1171】 程序與(S)-(23-(4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-3)相同。使用80.00 mg 2,4-二甲基-6-[1-[(1S)-1-苯基乙基]-6-(哌啶-4-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]嗒吡-3-酮，獲得呈黃色油狀物之140.00 mg 1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率94.29%)。LC/MS：C₄₂H₆₀N₆O₈之質量計算值：776.45，實驗值：777.65 [M+H]⁺。

【1172】 步驟2：合成1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1173】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用140.00 mg 1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基噻吩-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之140.00 mg粗物質1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基噻吩-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{52}N_6O_8$ 之質量計算值：720.38，實驗值：721.25 $[M+H]^+$ 。

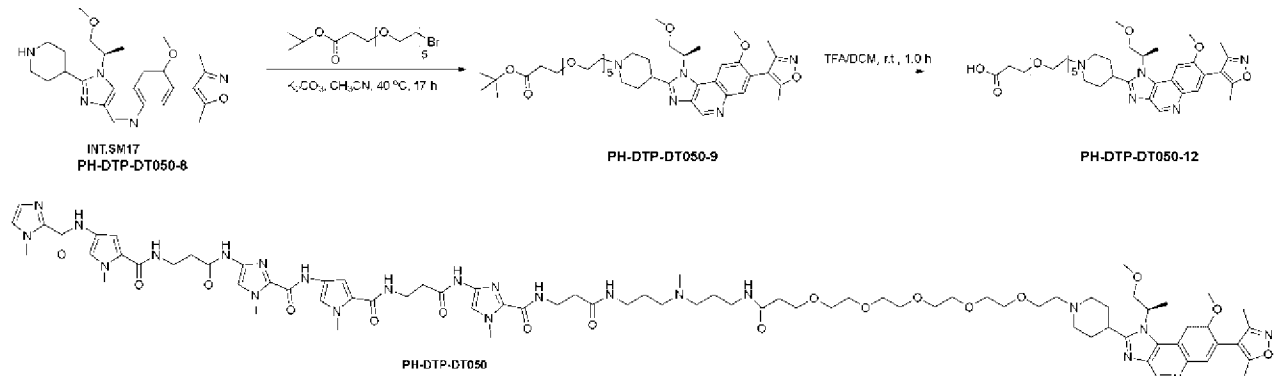
【1174】 步驟3：合成N-[5-[(2-[(2-[(3-[(3-(1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基噻吩-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基)(甲基)胺基)丙基)胺甲醯基]乙基)胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1175】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用140.00 mg 1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基噻吩-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜

十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之29.10 mg N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒啉-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基)(甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率8.81%)。HRMS：
C₈₁H₁₁₀N₂₄O₁₅之質量計算值：1658.8582，實驗值：1659.8629 [M+H]⁺。

【1176】 N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基)(甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物10)

【1177】 流程101



【1178】 步驟1：合成1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1179】 程序與(S)-(23-(4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻

吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-3)相同。使用120.00 mg 4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶，獲得呈黃色油狀物之120.00 mg 1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率53.45%)。LC/MS： $C_{42}H_{63}N_5O_{10}$ 之質量計算值：797.46，實驗值：798.35 $[M+H]^+$ 。

【1180】 步驟2：合成1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1181】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用200.00 mg 1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之200.00 mg粗物質1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{55}N_5O_{10}$ 之質量計算值：741.39，實驗值：742.55 $[M+H]^+$ 。

【1182】 步驟3：合成N-[5-[(2-[[2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙

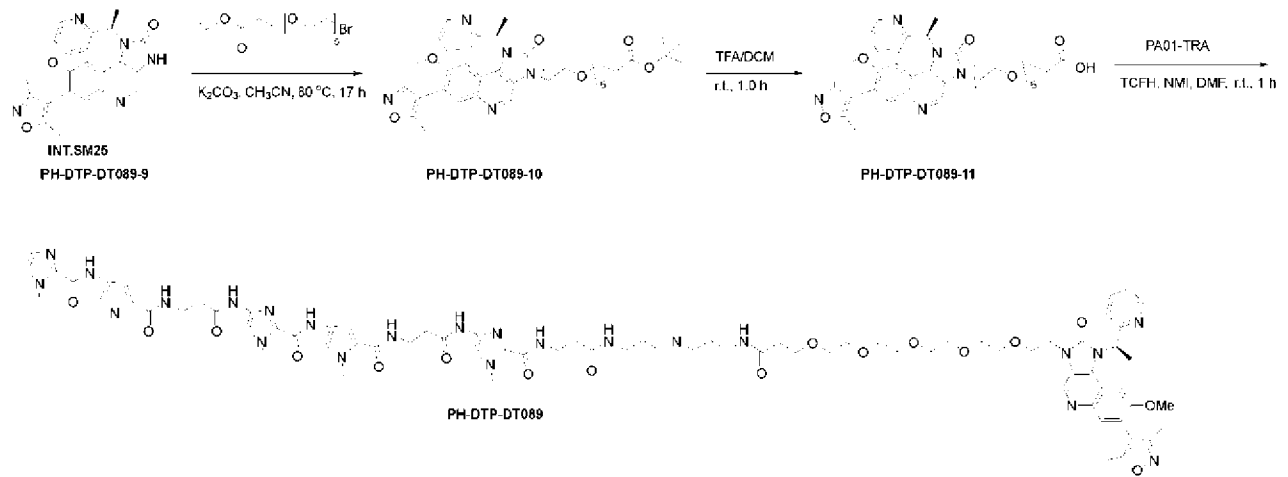
基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1183】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用 100.00 mg 1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得26.80 mg呈白色固體之N-[5-[(2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率 11.64%)。HRMS：C₈₁H₁₁₃N₂₃O₁₇之質量計算值：1679.8685，實驗值：1680.8708 [M+H]⁺。

【1184】 N-[5-[(2-[(2-[(2-[(3-[[3-(1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡

咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物28)

【1185】 流程102



【1186】 步驟1：合成1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1187】 程序與(S)-(23-(4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-3)相同。使用140.00 mg 7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮，獲得呈黃色油狀物之130.00 mg 1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率49.54%)。LC/MS：C₄₀H₅₃N₅O₁₀之質量計算值：763.38，實驗值：764.40 [M+H]⁺。

【1188】 步驟2：合成1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-

五氧雜十八烷-18-酸

【1189】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用130.00 mg 1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之130.00 mg粗物質1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{36}H_{45}N_5O_{10}$ 之質量計算值：707.32，實驗值：708.50 [M+H]⁺。

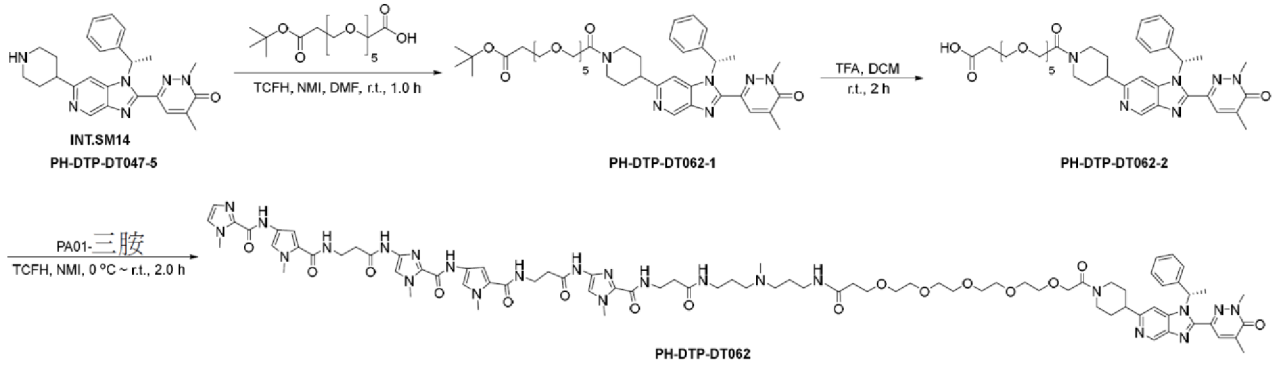
【1190】 步驟3：合成N-[5-([2-([2-([2-([3-([3-1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1191】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用130.00 mg 1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-

2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之52.20 mg N-[5-[(2-[(2-[(3-[(3-[1-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-側氧基-1-[(1R)-1-(吡啶-2-基)乙基]咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基]-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基]丙基)(甲基)胺基]丙基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率16.96%)。HRMS：C₇₉H₁₀₃N₂₃O₁₇之質量計算值：1645.79，實驗值：1646.7905 [M+H]⁺。

【1192】 N-[5-[(2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物19)

【1193】 流程106



【1194】 步驟1：合成1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1195】 程序與1-[4-([3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基)苯基]胺基]甲基)苯基]胺甲磺基]-2,5,8,11,14-五氧雜十七烷-17-酸三級丁酯(PH-DTP-DT049-109)相同。使用120.00 mg 2,4-二甲基-6-[1-[(1S)-1-苯基乙基]-6-(吡啶-4-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]嗒吡-3-酮，獲得呈無色油狀物之82.00 mg 1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率33.32%)。LC/MS： $C_{42}H_{58}N_6O_9$ 之質量計算值：790.43，實驗值：791.50 $[M+H]^+$ 。

【1196】 步驟2：合成1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1197】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用77.00 mg 1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基][4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之75.00 mg粗物質1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{50}N_6O_9$ 之質量計算值：734.36，實驗值：757.45 $[M+Na]^+$ 。

【1198】 步驟3：合成N-[5-[(2-[[2-[(3-[[3-(1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-1-

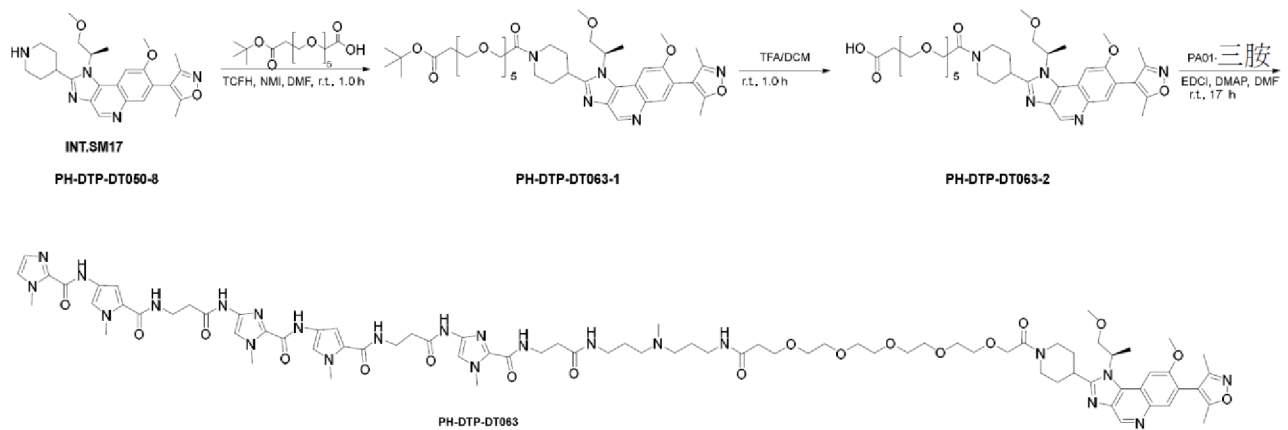
基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1199】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用75.00 mg 1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之20.50 mg N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[2-(1,5-二甲基-6-側氧基嗒吡-3-基)-1-[(1S)-1-苯基乙基]咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率11.56%)。HRMS：C₈₁H₁₀₈N₂₄O₁₆之質量計算值：1672.8375，實驗值：1673.8425 [M+H]⁺

【1200】 N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物20)

【1201】 流程107



【1202】 步驟1：合成1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1203】 程序與1-[[4-([3-(4-甲磺醯基-2-[6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基)苯基]胺基]甲基)苯基]胺甲醯基]-2,5,8,11,14-五氧雜十七烷-17-酸三級丁酯(PH-DTP-DT049-109)相同。使用120.00 mg 4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg 1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率 67.23%)。LC/MS：C₄₂H₆₁N₅O₁₁ 之質量計算值：811.44，實驗值：812.60 [M+H]⁺。

【1204】 步驟2：合成1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-

3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1205】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用140.00 mg 1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg粗物質1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS： $C_{38}H_{53}N_5O_{11}$ 之質量計算值：755.37，實驗值：778.50 $[M+Na]^+$ 。

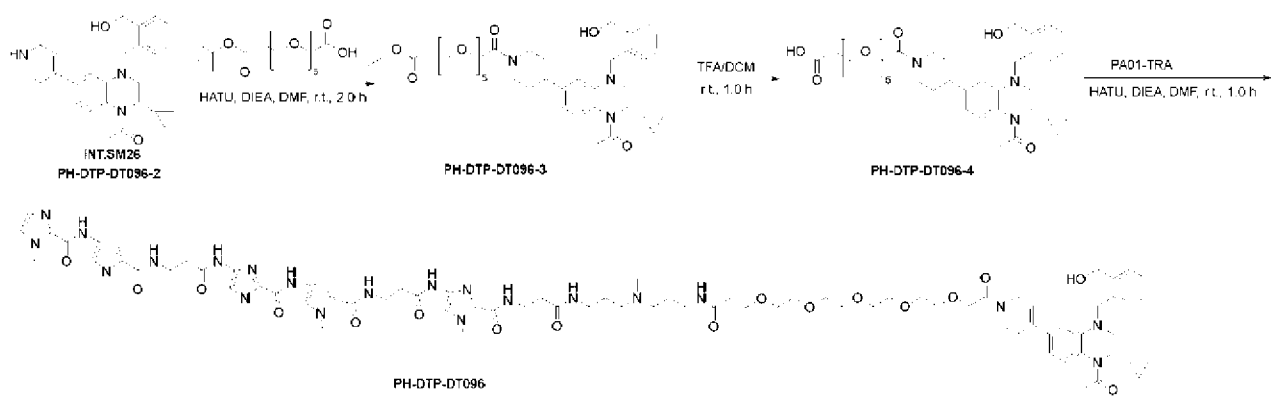
【1206】 步驟3：合成N-[5-[(2-[(2-[(3-[(3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基)(甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1207】 向25 mL燒瓶中添加1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸(100.00 mg，0.13 mmol，1.00當量)、DMF (5.00 mL)、N-[5-[(2-[(2-[(3-[(3-(胺基丙基)(甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(126.62 mg，0.13 mmol，1.00當

量)、EDCI (38.04 mg, 0.20 mmol, 1.50當量), 在室溫下攪拌混合物5 min, 隨後添加DMAP (40.41 mg, 0.33 mmol, 2.50當量)。在室溫下攪拌反應物17 h。過濾反應混合物且藉由以下條件之製備型HPLC純化含濾液之DMF (5.5 mL): 管柱: Xselect CSH F-Phenyl OBD管柱, 19*250, 5 μ m; 移動相A: 水(0.05% TFA), 移動相B: ACN; 流動速率: 25 mL/min; 梯度: 10 min內50 B至57 B; 254 nm; RT1: 9。合併溶離份且直接凍乾。得到呈白色固體之N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(43.3 mg, 19.27%)。HRMS: C₈₁H₁₁₁N₂₃O₁₈之質量計算值: 1693.8477, 實驗值: 1694.8518 [M+H]⁺。

【1208】 N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物29)

【1209】 流程108



【1210】 步驟1：合成1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯

【1211】 程序與N-(23-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-23-側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT110-2)相同。使用170.00 mg 1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯(產率47.58%)。LC/MS：C₄₃H₆₁N₃O₁₀之質量計算值：779.44，實驗值：780.60 [M+H]⁺。

【1212】 步驟2：合成1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸

【1213】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用160.00 mg 1-[4-

[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之160.00 mg粗物質1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸。LC/MS：C₃₉H₅₃N₃O₁₀之質量計算值：723.37，實驗值：724.50 [M+H]⁺。

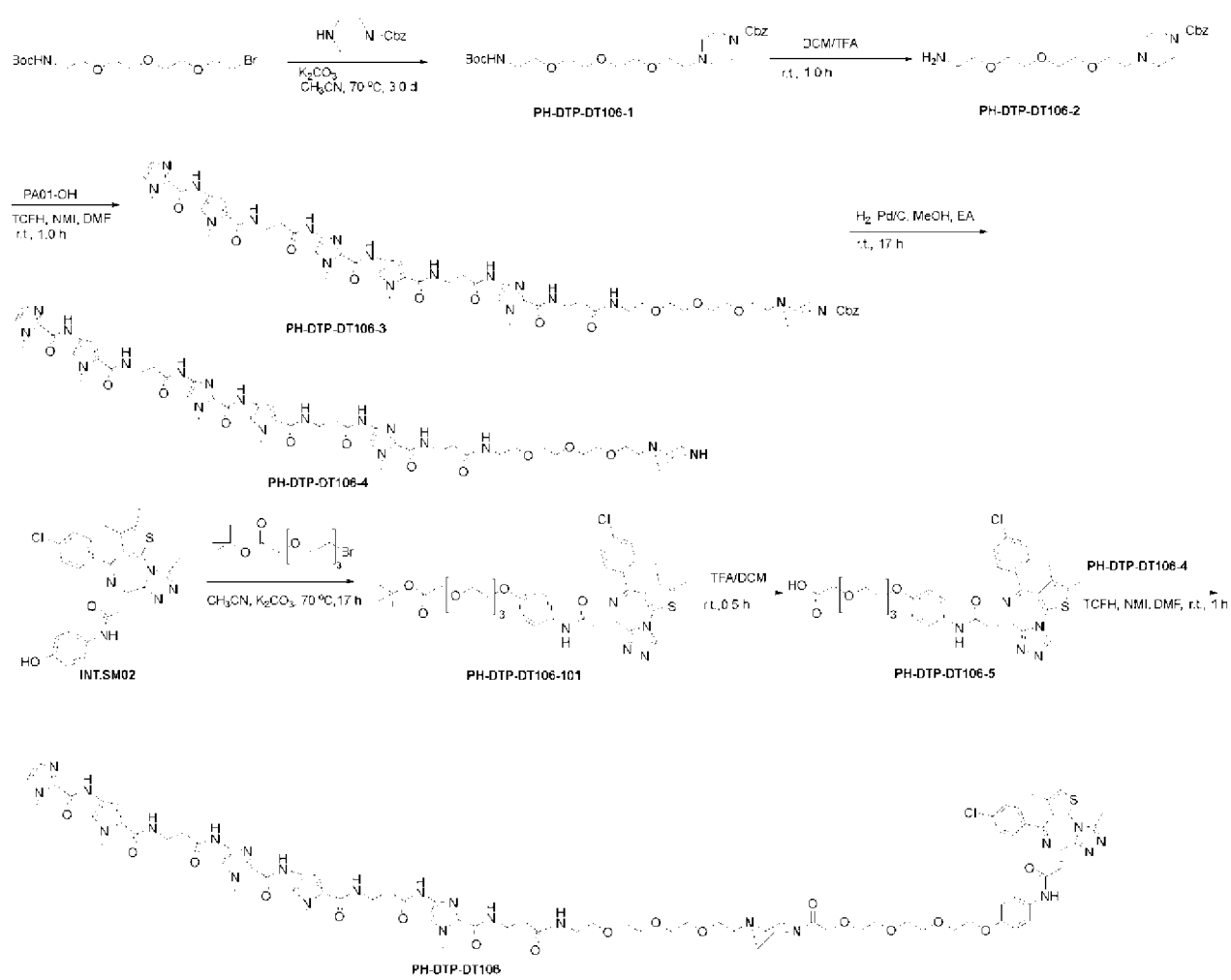
【1214】 步驟3：合成N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺]

【1215】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用160.00 mg 1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-酸，獲得呈白色固體之28.10 mg N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[(2S)-1-乙醯基-2-環丙基-4-[[2-(羥甲基)苯基]甲基]-2,3-二氫喹啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺

基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率7.43%)。HRMS：C₈₂H₁₁₁N₂₁O₁₇之質量計算值：1661.8467，實驗值：1662.8562 [M+H]⁺。

【1216】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醯基)哌啶-1-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十五烷-15-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物39)

【1217】 流程110



【1218】 步驟1：合成4-[2-[2-(2-[2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1219】 程序與(S)-(23-(4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-3)相同，但反應時間為3 d。使用600.00 mg N-(2-[2-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)胺基甲酸三級丁酯，呈黃色油狀物之600.00 mg 4-[2-[2-(2-[2-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(產率71.88%)。LC/MS：C₂₅H₄₁N₃O₇之質量計算值：495.29，實驗值：496.45 [M+H]⁺。

【1220】 步驟2：合成4-(2-[2-[2-(2-胺基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙

基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1221】 程序與(S)-N-(4-((26-氨基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用300.00 mg 4-[2-[2-(2-[2-[(三級丁氧基羰基)氨基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯，獲得呈黃色油狀物之300.00 mg 4-(2-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)哌啶-1-甲酸苯甲酯。LC/MS： $C_{20}H_{33}N_3O_5$ 之質量計算值：395.24，實驗值：396.25 $[M+H]^+$ 。

【1222】 步驟3：合成4-[2-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙基]哌咩-1-甲酸苯甲酯

【1223】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三
甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯
氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-
1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-
基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯
胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用210.00
mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯
胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)
丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈黃色油狀物之300.00 mg 4-
[2-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基- 4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基
咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]

甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(產率75.19%)。LC/MS：C₅₆H₇₄N₁₈O₁₃之質量計算值：1206.57，實驗值：1207.85 [M+H]⁺。

【1224】 步驟4：1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-N-(1-甲基-5-[[2-([1-甲基-2-[(2-[[2-(2-[2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]吡咯-3-基)咪唑-2-甲醯胺

【1225】 向25 mL燒瓶中添加4-[2-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(150.00 mg，0.12 mmol，1.00 當量)、MeOH (2.00 mL)、EA (2.00 mL)、Pd/C (40.00 mg，27% w/w)。在H₂氛圍下在室溫下攪拌反應物17 h。過濾Pd/C，將含1 M HCl之MeOH (1.0 mL)添加至濾液中，且濃縮濾液。得到呈淡綠色固體之1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-N-(1-甲基-5-[[2-([1-甲基-2-[(2-[[2-(2-[2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]吡咯-3-基)咪唑-2-甲醯胺(100 mg，68.31%)。LC/MS：C₄₈H₆₈N₁₈O₁₁之質量計算值：1072.53，實驗值：1095.80 [M+Na]⁺

【1226】 步驟5：合成(S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸三級丁酯

【1227】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之150.00 mg (S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸三級丁酯(產率100%)。LC/MS：C₃₇H₄₄ClN₅O₇S之質量計算值：737.26，實驗值：738.45 [M+H]⁺。

【1228】 步驟6：合成(S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸

【1229】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用150.00 mg (S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之160.00 mg粗物質(S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸。LC/MS：

C₃₃H₃₆ClN₅O₇S之質量計算值：681.20，實驗值：682.35 [M + H]⁺。

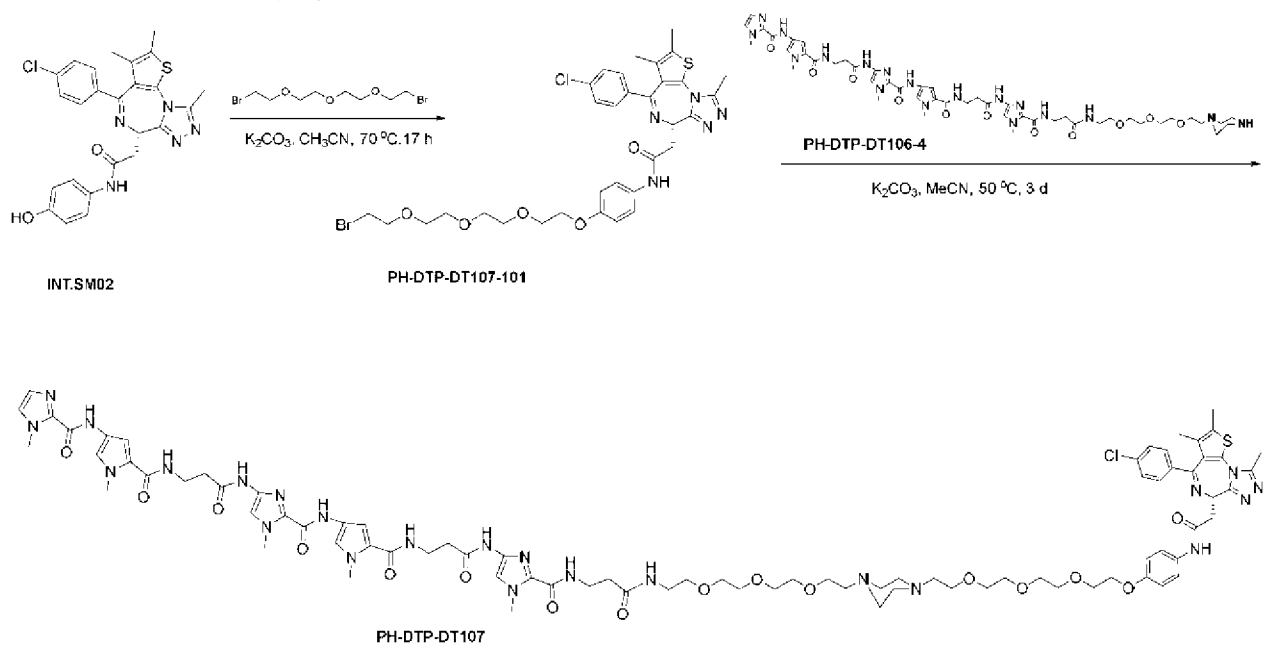
【1230】 步驟7：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醯基)哌啶-1-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十五烷-15-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1231】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-23-甲基-18,28-二側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-19,23,27-三氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT003)相同。使用63.57 mg (S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酸，獲得呈白色固體之8.80 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙醯基)哌啶-1-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十五烷-15-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-

甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率5.09%)。
HRMS：C₈₁H₁₀₂ClN₂₃O₁₇S 之質量計算值：1735.7233，實驗值：1736.7289 [M+H]⁺。

【1232】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十五烷-15-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物40)

【1233】 流程111



【1234】 步驟1：合成(S)-N-(4-(2-(2-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]

三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【1235】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用300.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之240.00 mg (S)-N-(4-(2-(2-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(產率53.84%)。LC/MS： $C_{33}H_{37}BrClN_5O_5S$ 之質量計算值：729.14，實驗值：731.10, 732.30 [M+H, M+2+H]⁺。

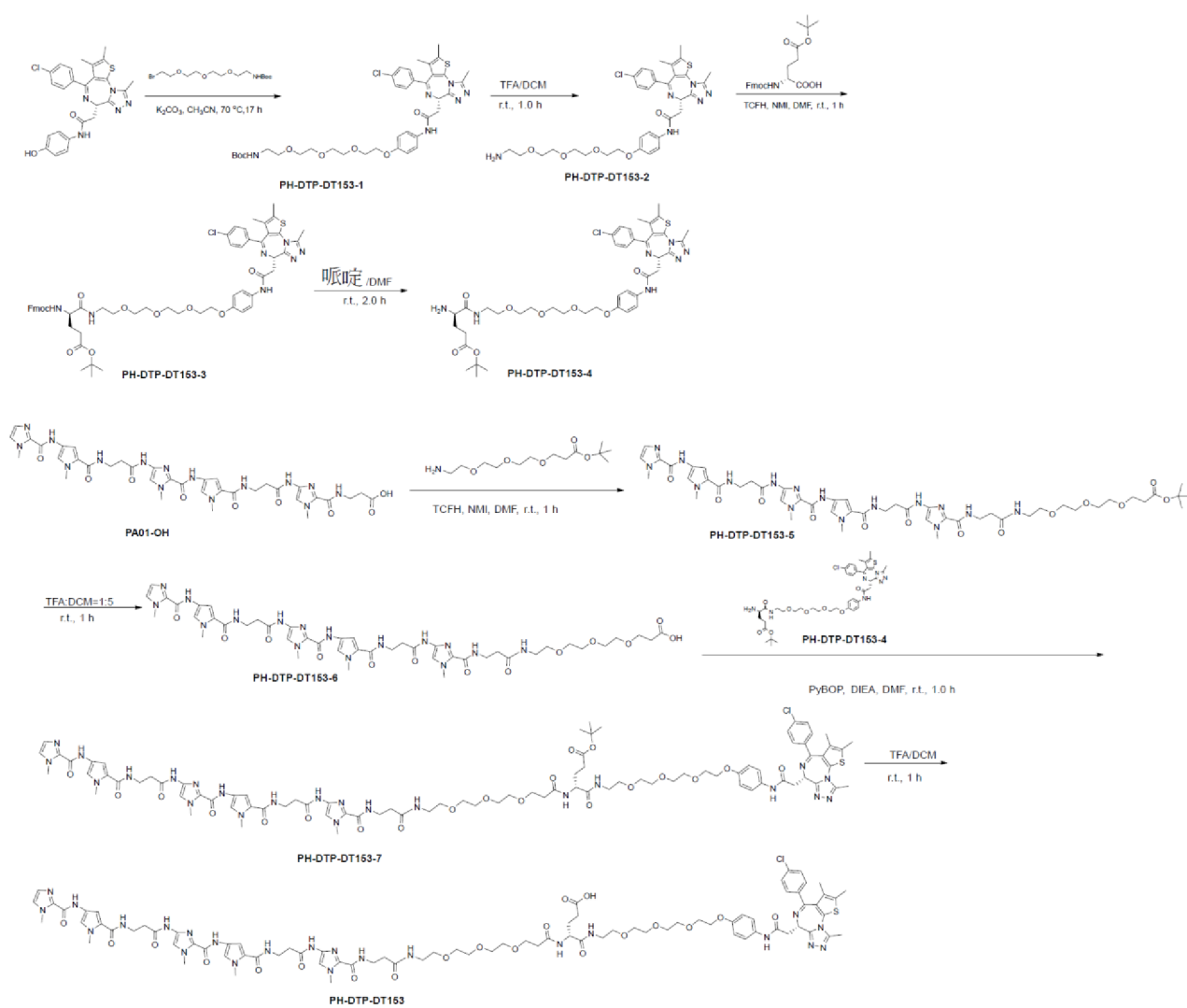
【1236】 步驟2：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十五烷-15-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1237】 程序與(S)-(23-(4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-

DT127-3)相同，但反應溫度降至50℃，且反應時間為3.0 天。藉由製備型 HPLC純化產物。使用34.06 mg (S)-N-(4-(2-(2-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之3.70 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)哌啶-1-基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十五烷-15-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率4.60%)。HRMS：C₈₁H₁₀₄ClN₂₃O₁₆S之質量計算值：1721.7441，實驗值：1722.7517 [M+H]⁺。

【1238】 (R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸(化合物68)

【1239】 流程112



【1240】 步驟1：合成(S)-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【1241】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4- (4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24- 八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用150.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之200.00 mg (S)-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-

2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(產率85.49%)。LC/MS： $C_{38}H_{47}ClN_6O_7S$ 之質量計算值：766.29，實驗值：767.50 $[M+H]^+$ 。

【1242】步驟2：合成(S)-N-(4-(2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【1243】程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用200.00 mg (S)-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之300.00 mg粗物質(S)-N-(4-(2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LC/MS： $C_{33}H_{39}ClN_6O_5S$ 之質量計算值：666.24，實驗值：667.45 $[M+H]^+$ 。

【1244】步驟3：合成(R)-14-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十七烷-17-酸三級丁酯

【1245】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同，但此產物藉由逆相管柱純化。使用150.00 mg粗物質(S)-N-(4-(2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg (R)-14-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(產率37.25%)。LC/MS：C₅₇H₆₄ClN₇O₁₀S之質量計算值：1073.41，實驗值：1074.55 [M+H]⁺。

【1246】 步驟4：合成(R)-14-胺基-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十七烷-17-酸三級丁酯

【1247】 向25 ml燒瓶中添加(R)-14-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(100.00 mg，0.09 mmol，1.00當量)、吡啶

(0.50 mL)、DMF (2.50 mL)，在室溫下攪拌反應物2 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，50 min內20%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併分離份且濃縮。得到呈黃色油狀物之(R)-14-胺基-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(50.00 mg，58.86%)。LC/MS：C₄₂H₅₄ClN₇O₈S之質量計算值：851.34，實驗值：852.60 [M+H]⁺。

【1248】 步驟5：合成3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸三級丁酯

【1249】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基(PH-DTP-DT082)相同，但此產物藉由逆相管柱純化。使用300.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈

黃色油狀物之386.00 mg 3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸三級丁酯(96.36%)。LC/MS：
C₄₉H₆₈N₁₆O₁₃之質量計算值：1088.52，實驗值：1111.70 [M+Na]⁺。

【1250】 步驟6：合成3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸

【1251】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用386.00 mg 3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之400.00 mg粗物質3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸。LC/MS：
C₄₅H₆₀N₁₆O₁₃之質量計算值：1032.45，實驗值：1033.65[M+H]⁺。

【1252】 步驟7：合成(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-

2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯

【1253】 向8 mL燒瓶中添加3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基)乙氧基)乙氧基]丙酸(43.00 mg, 0.04 mmol, 1.00當量)、DMF (2.50 mL)、(R)-14-胺基-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-13-側氧基-3,6,9-三氧雜-12-氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(35.00 mg, 0.04 mmol, 1.00當量)、PyBOP (22.00 mg, 0.04 mmol, 1.00當量), 在室溫下攪拌混合物5 min, 隨後添加DIEA (22.00 mg, 0.17 mmol, 4.15當量), 在室溫下攪拌反應物1 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化反應混合物: C18管柱; 移動相A: 含0.05% TFA之水, 移動相B: MeCN, 50 min內10%至50%梯度; 偵測器, UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。得到呈黃色油狀物之(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-

甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(60.00 mg, 72.68%)。LC/MS: C₈₇H₁₁₂ClN₂₃O₂₀S之質量計算值: 1865.79, 實驗值: 934.70 [M/2 +H]⁺。

【1254】 步驟8: 合成(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸

【1255】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。但藉由製備型HPLC純化產物。使用55.00 mg (R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧

雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯，獲得呈白色固體之9.40 mg (R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸(產率17.08%)。HRMS：C₈₃H₁₀₄ClN₂₃O₂₀S之質量計算值：1809.7237，實驗值：1810.7229 [M+H]⁺。

【1256】 (20R,23R)-20-(2-羧基乙基)-23-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18,21-四側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19,22-四氮雜二十六烷-26-酸(化合物69)

【1257】 流程113



【1259】 向100 mL燒瓶中添加(2R)-5-(三級丁氧基)-2-[(9H-芴-9-

基甲氧基)羰基]胺基]-5-側氧基戊酸(1.00 g, 2.35 mmol, 1.00當量)、EA (15.00 mL)、HOSu (0.41 g, 3.53 mmol, 1.50當量)、DCC (0.58 g, 2.82 mmol, 1.20當量), 在室溫下攪拌反應物17 h。

【1260】 過濾所得混合物, 用EA (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。得到呈白色固體之(4R)-4-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]戊二酸1-三級丁酯2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.25 g, 95.39%)。LC/MS: C₂₈H₃₀N₂O₈之質量計算值: 522.20, 實驗值: 545.35 [M+Na]⁺。

【1261】 步驟2: 合成(2R)-5-(三級丁氧基)-2-[(2R)-5-(三級丁氧基)-2-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-5-側氧基戊烷醯胺基]-5-側氧基戊酸

【1262】 向100 mL燒瓶中添加(4R)-4-[[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]戊二酸1-三級丁酯2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(1.25 g, 2.39 mmol, 1.00當量)、二噁烷(15.00 mL), 在室溫下攪拌混合物, 隨後將(2R)-2-胺基-5-(三級丁氧基)-5-側氧基戊酸(0.73 g, 3.59 mmol, 1.50當量)及NaHCO₃ (0.40 g, 4.78 mmol, 2.00當量)於H₂O (20.00 mL)中之溶液添加至以上溶液中, 在室溫下攪拌反應物17 h。將反應物冷卻至0°C, 藉由2 M HCl調節至pH=4~5, 隨後用EA (3×20 mL)萃取, 用水(30 mL)、NaCl溶液(30 mL)洗滌有機相, 經無水Na₂SO₄乾燥。濾出固體且濃縮濾液。得到呈白色油狀物之(2R)-5-(三級丁氧基)-2-[(2R)-5-(三級丁氧基)-2- [[[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-5-側氧基戊烷醯胺基]-5-側氧基戊酸(1.20 g, 71.47%)。LC/MS: C₃₃H₄₂N₂O₉之質量計算值: 610.29, 實驗值: 611.30 [M+H]⁺。

【1263】 步驟3: 合成(S)-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲

基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【1264】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用200.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之240.00 mg (S)-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(產率81.05%)。LC/MS：C₃₆H₄₃ClN₆O₆S之質量計算值：722.27，實驗值：723.45 [M+H]⁺。

【1265】 步驟3：合成(S)-N-(4-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【1266】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用120.00 mg (S)-(2-(2-(2-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之120.00 mg粗物質(S)-N-(4-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙

醯胺。LC/MS：C₃₁H₃₅ClN₆O₄S之質量計算值：622.21，實驗值：623.35 [M+H]⁺。

【1267】 步驟4：合成(11R,14R)-14-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-11-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-10,13-二側氧基-3,6-二氧雜-9,12-二氮雜十七烷-17-酸三級丁酯

【1268】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用98.00 mg (2R)-5-(三級丁氧基)-2-[(2R)-5-(三級丁氧基)-2-[[9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基]-5-側氧基戊烷醯胺基]-5-側氧基戊酸，獲得呈黃色油狀物之145.00 mg (11R,14R)-14-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-11-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-10,13-二側氧基-3,6-二氧雜-9,12-二氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(產率72.23%)。LC/MS：C₆₄H₇₅ClN₈O₁₂S之質量計算值：1214.49，實驗值：1215.50 [M+H]⁺。

【1269】 步驟5：合成(11R,14R)-14-胺基-11-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-

f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-10,13-二側氧基-3,6-二氧雜-9,12-二氮雜十七烷-17-酸三級丁酯

【1270】 向25 mL燒瓶中添加(11R,14R)-14-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-11-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-10,13-二側氧基-3,6-二氧雜-9,12-二氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(140.00 mg, 0.12 mmol, 1.00當量)、DCM (3.00 mL)、二乙胺(84.0 mg, 1.15 mmol, 10.00當量), 在40°C下攪拌反應物1 h。濃縮反應物。藉由DCM:MeOH = 10:1之TLC板純化殘餘物。得到呈黃色油狀物之(11R,14R)-14-胺基-11-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-10,13-二側氧基-3,6-二氧雜-9,12-二氮雜十七烷-17-酸三級丁酯(60.00 mg, 47.20%)。LC/MS: C₄₉H₆₅ClN₈O₁₀S之質量計算值: 992.42, 實驗值: 993.70 [M+H]⁺。

【1271】 步驟6: 合成(20R,23R)-20-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-23-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18,21-四側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19,22-四氮雜二十六烷-26-酸三級丁酯

【1272】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)

苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用55.00 mg 3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg (20R,23R)-20-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-23-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18,21-四側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19,22-四氮雜二十六烷-26-酸三級丁酯(產率65.14%)。LC/MS：C₉₄H₁₂₃ClN₂₄O₂₂S之質量計算值：2006.87，實驗值：1005.45 [M/2+H]⁺。

【1273】 步驟7：合成(20R,23R)-20-(2-羧基乙基)-23-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18,21-四側氧基-9,12,15-三氧雜-

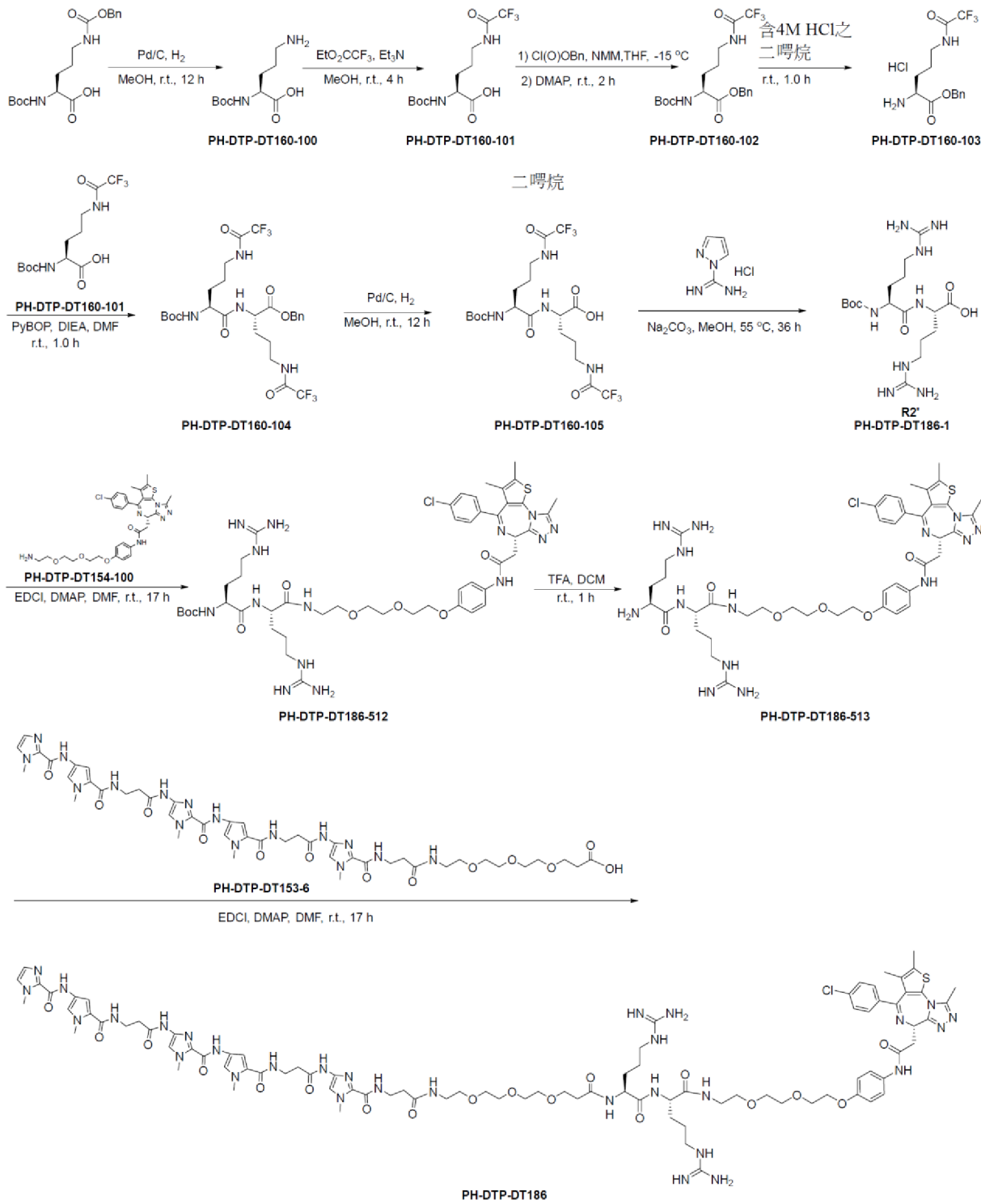
2,6,19,22-四氮雜二十六烷-26-酸

【1274】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用100.00 mg (20R,23R)-20-(3-(三級丁氧基)-3-側氧基丙基)-23-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18,21-四側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19,22-四氮雜二十六烷-26-酸三級丁酯，獲得呈白色固體之12.70 mg (20R,23R)-20-(2-羧基乙基)-23-((2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18,21-四側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19,22-四氮雜二十六烷-26-酸(產率12.06%)。HRMS：C₈₆H₁₀₇ClN₂₄O₂₂S之質量計算值：1894.7401，實驗值：1895.7407 [M+H]⁺。

【1275】 N-(5-((3-((2-(((11S,14S)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-11,14-雙(3-胍基丙基)-10,13,16,29-四側氧基-3,6,19,22,25-五氧雜-9,12,15,28-四氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺

基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物99)

【1276】 流程114



【1277】 步驟1：合成(2S)-5-胺基-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]戊酸

第 391 頁(發明說明書)

【1278】 在室溫下向(2S)-5-[(苯甲氧基)羰基]胺基]-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]戊酸(10.00 g, 27.29 mmol, 1.00當量)於MeOH (150.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (1.0 g, 10% w/w)。在H₂氛圍下在室溫下攪拌所得混合物17 h。隨後用矽藻土過濾所得混合物，真空濃縮有機層。獲得呈無色油狀物之(2S)-5-胺基-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]戊酸(10.00 g, 粗物質)。LC/MS：C₁₀H₂₀N₂O₄之質量計算值：232.14，實驗值：233.10 [M+H]⁺。

【1279】 步驟2：合成(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸

【1280】 在室溫下向(2S)-5-胺基-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]戊酸(10.00 g, 43.05 mmol, 1.00當量)於MeOH (300.00 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸三氟乙酯(9.17 g, 64.58 mmol, 1.50當量)及Et₃N (8.71 g, 86.10 mmol, 2.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物4 h。真空濃縮所得混合物。獲得呈黃色油狀物之(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸(9.40 g, 66.51%)。LC/MS：C₁₂H₁₉F₃N₂O₅之質量計算值：328.12，實驗值：351.05 [M+Na]⁺。

【1281】 步驟3：合成(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯

【1282】 在室溫下向(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸(5.00 g, 15.23 mmol, 1.00當量)於THF (40.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加NMM (1.54 g, 15.23 mmol, 1.00當量)。將所得混合物冷卻至-15℃且在-15℃下將含氯甲酸苯甲酯(2.73 g, 15.99 mmol, 1.05當量)之THF (10.00 mL)添加至所得混合物中。在-15℃下攪拌所得混合物

2 min，且升溫至0℃並攪拌15min。將DMAP (0.47 g，3.81 mmol，0.25當量)添加至所得混合物中，且使所得混合物升溫至室溫並攪拌2 h。用0℃下之H₂O (50 mL)淬滅反應物。用EA (3×100 mL)萃取所得混合物。用鹽水(1×100 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。獲得呈黃色油狀物之(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯(6.00 g，94.15%)。LC/MS：C₁₉H₂₅F₃N₂O₅之質量計算值：418.17，實驗值：441.25 [M+Na]⁺。

【1283】 步驟4：合成(2S)-2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯鹽酸鹽

【1284】 在室溫下攪拌(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯(6.00 g，14.34 mmol，1.00當量)於HCl/1,4-二噁烷(4 M，60.00 mL)中之溶液1 h。減壓濃縮所得混合物。獲得呈黃色固體之(2S)-2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯鹽酸鹽(5.00 g，粗物質)。LC/MS：C₁₄H₁₈ClF₃N₂O₃之質量計算值：318.12，實驗值：319.10 [M+H]⁺。

【1285】 步驟5：合成(2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊烷醯胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯

【1286】 在0℃下向(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸(4.63 g，14.10 mmol，1.00當量)於DMF (60.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加PyBOP (11.00 g，21.14 mmol，1.50當量)、(2S)-2-胺基-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯鹽酸鹽(5.00 g，14.09 mmol，1.00當量)及DIEA (5.46 g，42.28 mmol，3.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物1 h。用0℃下之水/冰(180 mL)淬滅反應物。藉由過濾收集沈澱固體且

用H₂O (3×20 mL)洗滌，真空乾燥。獲得呈淡黃色固體之(2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊烷醯胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯(5.00 g, 56.44%)。LC/MS：C₂₆H₃₄F₆N₄O₇之質量計算值：628.23，實驗值：646.15 [M+H₂O]⁺。

【1287】 步驟6：合成(2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊烷醯胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸

【1288】 程序與(2S)-5-胺基-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]戊酸(PH-DTP-DT160-100)相同。使用2.00 g (2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊烷醯胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸苯甲酯，獲得呈白色固體之1.30 g (2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊烷醯胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸(產率75.88%)。LC/MS：C₁₉H₂₈F₆N₄O₇之質量計算值：538.19，實驗值：539.20 [M+H]⁺。

【1289】 步驟7：合成(2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊酸

【1290】 在室溫下向(2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊烷醯胺基]-5-(2,2,2-三氟乙醯胺基)戊酸(800.00 mg, 1.49 mmol, 1.00當量)於MeOH (20.00 mL)及Na₂CO₃飽和水溶液(10.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加吡啶-1-甲脒鹽酸鹽(872.00 mg, 5.96 mmol, 4.00當量)。在55℃下攪拌所得混合物36 h。過濾所得混合物，用MeOH (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18矽膠管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% NH₄HCO₃)，30 min內0%至10%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份

且濃縮。獲得呈白色固體之(2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊酸(400.00 mg, 62.54%)。LC/MS: $C_{17}H_{34}N_8O_5$ 之質量計算值: 430.27, 實驗值: 431.25 $[M+H]^+$ 。

【1291】 步驟8：合成((6S,9S)-1-胺基-19-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-9-(3-胍基丙基)-1-亞胺基-7,10-二側氧基-14,17-二氧雜-2,8,11-三氮雜十九烷-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【1292】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基)胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同。藉由逆相管柱純化產物。使用90.00 mg (2S)-2-[(2S)-2-[(三級丁氧基羰基)胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊酸, 獲得呈黃色油狀物之100.00 mg ((6S,9S)-1-胺基-19-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-9-(3-胍基丙基)-1-亞胺基-7,10-二側氧基-14,17-二氧雜-2,8,11-三氮雜十九烷-6-基)胺基甲酸三級丁酯(產率46.19%)。LC/MS: $C_{48}H_{67}ClN_{14}O_8S$ 之質量計算值: 1034.47, 實驗值: 1035.55 $[M+H]^+$ 。

【1293】 步驟9：合成(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-16-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-1-亞胺基-7-側氧基-11,14-二氧雜-2,8-二氮雜十六

烷-6-基)-5-胍基戊醯胺

【1294】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用100.00 mg ((6S,9S)-1-胺基-19-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-9-(3-胍基丙基)-1-亞胺基-7,10-二側氧基-14,17-二氧雜-2,8,11-三氮雜十九烷-6-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg粗物質(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-16-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-1-亞胺基-7-側氧基-11,14-二氧雜-2,8-二氮雜十六烷-6-基)-5-胍基戊醯胺。LC/MS：C₄₃H₅₉ClN₁₄O₆S之質量計算值：934.42，實驗值：935.65 [M+H]⁺。

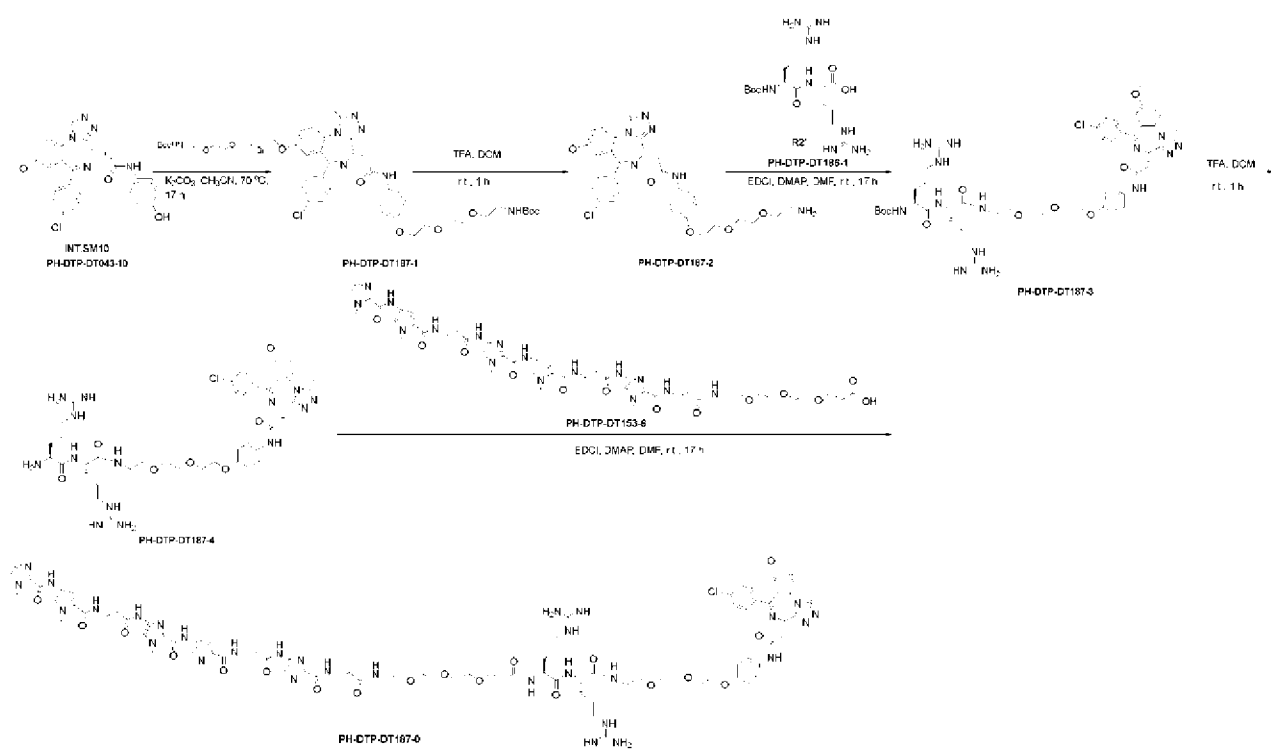
【1295】 步驟10：合成N-(5-((3-((2-(((11S,14S)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-11,14-雙(3-胍基丙基)-10,13,16,29-四側氧基-3,6,19,22,25-五氧雜-9,12,15,28-四氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1296】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺

基]丙基)胺甲醯基]乙基)胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同。使用 100.00 mg 3-[2-(2-[2-[3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]丙酸，獲得呈黃色固體之10.00 mg N-(5-((3-((2-(((11S,14S)-1-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-11,14-雙(3-胍基丙基)-10,13,16,29-四側氧基-3,6,19,22,25-五氧雜-9,12,15,28-四氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率5.17%)。HRMS：C₈₈H₁₁₇ClN₃₀O₁₈S之質量計算值：1948.8571，實驗值：1949.8616 [M+H]⁺。

【1297】 N-(5-((3-((2-(((11S,14S)-1-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-11,14-雙(3-胍基丙基)-10,13,16,29-四側氧基-3,6,19,22,25-五氧雜-9,12,15,28-四氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物100)

【1298】 流程115



【1299】 步驟1：合成(S)-(2-(2-(2-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯

【1300】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之65.00 mg (S)-(2-(2-(2-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯(產率44.10%)。LC/MS：C₃₇H₄₃ClN₆O₇之質量計算值：718.29，實驗值：719.30 [M+H]⁺。

【1301】 步驟2：合成(S)-N-(4-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-

a)[1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺

【1302】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用65.00 mg (S)-(2-(2-(2-(4-(2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之65.00 mg粗物質(S)-N-(4-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺。LC/MS：C₃₂H₃₅ClN₆O₅之質量計算值：618.24，實驗值：619.45 [M+H]⁺。

【1303】 步驟3：合成((6S,9S)-1-胺基-19-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-9-(3-胍基丙基)-1-亞胺基-7,10-二側氧基-14,17-二氧雜-2,8,11-三氮雜十九烷-6-基)胺基甲酸三級丁酯

【1304】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同。藉由逆相管柱純化產物。使用60.00 mg (S)-N-(4-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)

乙氧基)苯基)-2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺，獲得呈黃色油狀物之60.00 mg ((6S,9S)-1-胺基-19-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-9-(3-胍基丙基)-1-亞胺基-7,10-二側氧基-14,17-二氧雜-2,8,11-三氮雜十九烷-6-基)胺基甲酸三級丁酯(產率54.03%)。LC/MS：C₄₉H₆₇ClN₁₄O₉之質量計算值：1030.49，實驗值：516.45 [M/2+H]⁺。

【1305】 步驟4：合成(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-16-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-1-亞胺基-7-側氧基-11,14-二氧雜-2,8-二氮雜十六烷-6-基)-5-胍基戊醯胺

【1306】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用40.00 mg ((6S,9S)-1-胺基-19-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-9-(3-胍基丙基)-1-亞胺基-7,10-二側氧基-14,17-二氧雜-2,8,11-三氮雜十九烷-6-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之40.00 mg粗物質(S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-16-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-1-亞胺基-7-側氧基-11,14-二氧雜-2,8-二氮雜十六烷-6-基)-5-胍基戊醯胺。

LC/MS：C₄₄H₅₉ClN₁₄O₇之質量計算值：930.44，實驗值：931.40

$[M+H]^+$ 。

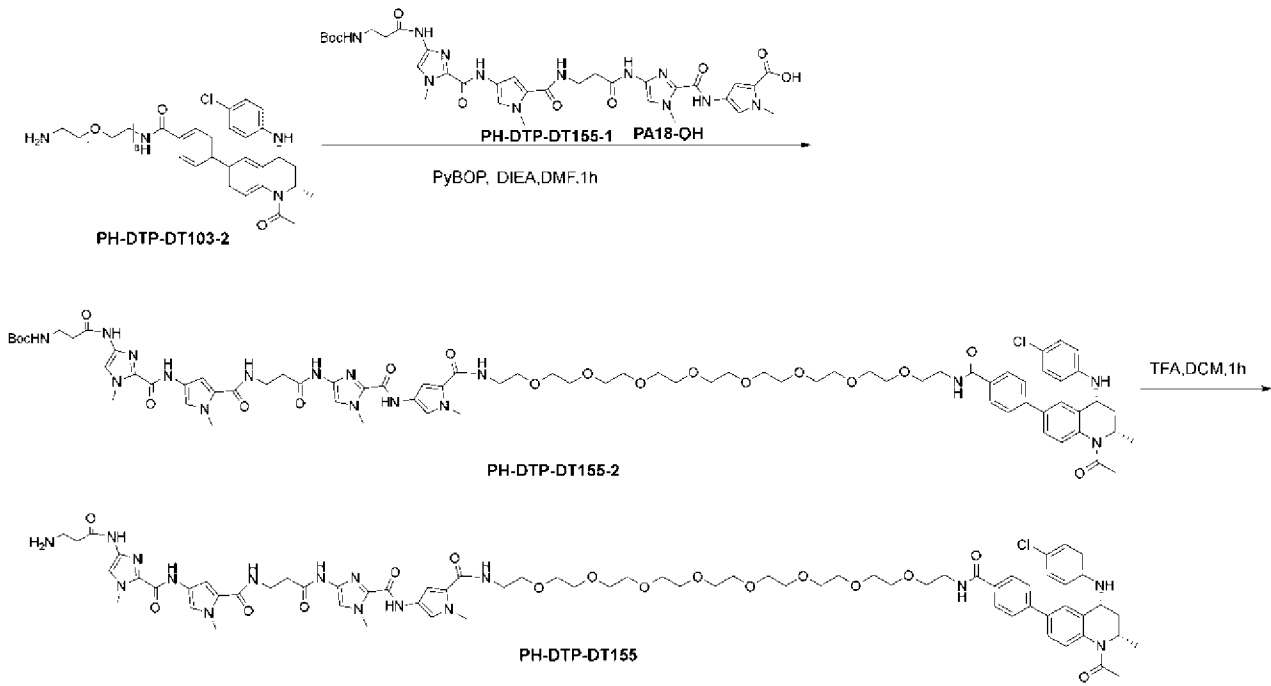
【1307】 步驟5：合成N-(5-((3-((2-(((11S,14S)-1-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-11,14-雙(3-胍基丙基)-10,13,16,29-四側氧基-3,6,19,22,25-五氧雜-9,12,15,28-四氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1308】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同。使用40.00 mg (S)-2-胺基-N-((S)-1-胺基-16-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-1-亞胺基-7-側氧基-11,14-二氧雜-2,8-二氮雜十六烷-6-基)-5-胍基戊醯胺，獲得呈白色固體之17.60 mg N-(5-((3-((2-(((11S,14S)-1-(4-(2-((S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-4-基)乙醯胺基)苯氧基)-11,14-雙(3-胍基丙基)-10,13,16,29-四側氧基-3,6,19,22,25-五氧雜-9,12,15,28-四氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-

甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率19.73%)。HRMS：C₈₉H₁₁₇ClN₃₀O₁₉之質量計算值：1944.8800，實驗值：1945.8893 [M+H]⁺。

【1309】 N-(5-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-(3-(4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物70)

【1310】 流程121



【1311】 步驟1：(3-((2-((5-((3-((2-((5-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側

氧基丙基)胺基甲酸三級丁酯

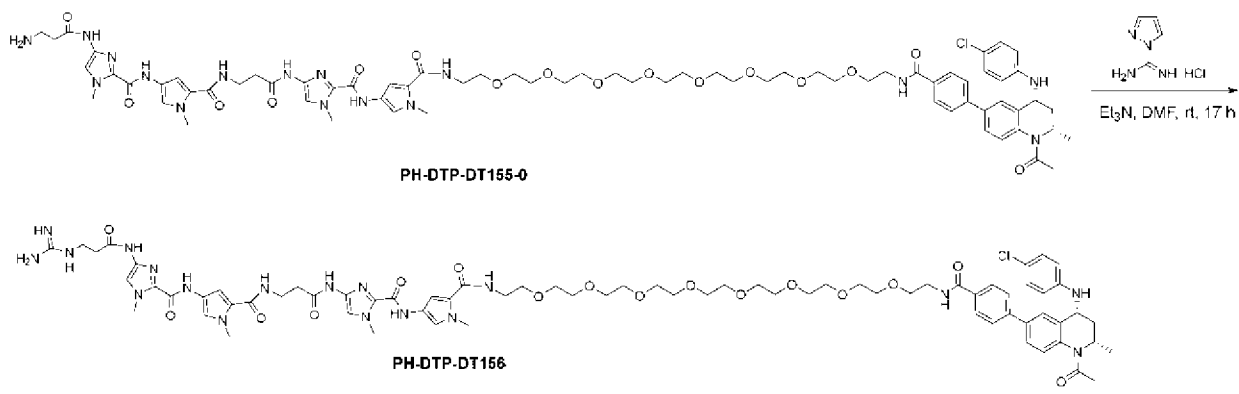
【1312】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用75.00 mg 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈黃色固體之78.00 mg (3-((2-((5-((3-((2-((5-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺基甲酸三級丁酯(產率43.98%)。LCMS：C₇₇H₁₀₇ClN₁₆O₁₇之質量計算值：1560.72，實驗值：781.15 [M/2+H]⁺。

【1313】 步驟2：合成N-(5-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-(3-(4-(4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基

【1314】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。藉由製備型HPLC純化產物。使用50.00 mg (3-((2-((5-((3-((2-((5-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之7.30 mg N-(5-((1-(4-((2S,4R)-1-乙醯基-4-((4-氯苯基)胺基)-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基)苯基)-1-側氧基-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧雜-2-氮雜二十八烷-28-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-4-(3-(4-(4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率16.62%)。HRMS：C₇₁H₉₃ClN₁₆O₁₆之質量計算值：1460.6644，實驗值：1461.6675 [M+H]⁺。

【1315】 N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物71)

【1316】 流程122

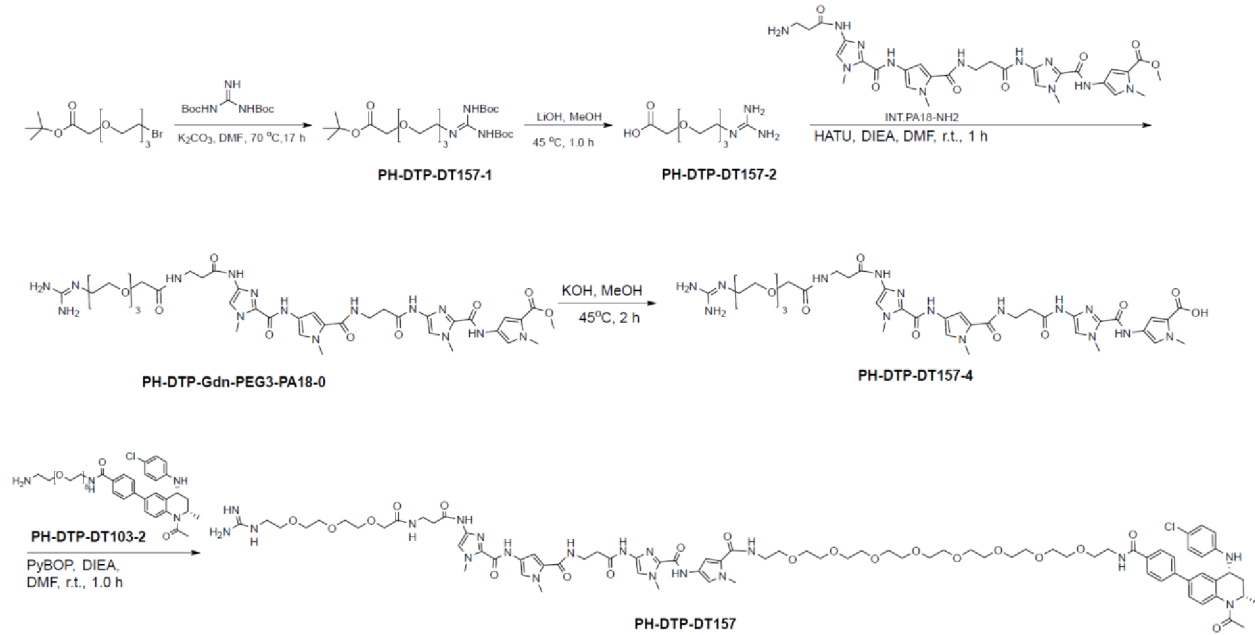


【1317】 向N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(40.00 mg , 0.03 mmol , 1.00 當量)及吡啶-1-甲脒(15.00 mg , 0.14 mmol , 5.00 當量)於DMF (4.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加TEA (40.00 mg , 0.40 mmol , 14.45當量)。在室溫下攪拌所得混合物17 h。過濾反應混合物，且藉由以下條件之製備型HPLC進一步純化濾液(4.5 mL)：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：13 min內33% B至39% B，39% B；波長：254 nm；RT1 (min)：11.7。合併溶離份且凍乾，得到呈白色固體之N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(10.2 mg , 24.71%)。HRMS：C₇₁H₉₃ClN₁₆O₁₆之質量計算值：

1502.6862，實驗值：1503.6971 [M+H]⁺。

【1318】 N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物72)

【1319】 流程123



【1320】 步驟1：合成1,1-雙[(三級丁氧基羰基)胺基]-5,8,11-三氧雜-2-氮雜十三-1-烯-13-酸三級丁酯

【1321】 在室溫下向2-[2-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙酸三級丁酯(500.00 mg，1.53 mmol，1.00當量)於DMF (2.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加N-[[[(三級丁氧基羰基)胺基]甲醯亞胺基]胺基甲酸酯(396.23 mg，1.53 mmol，1.00當量)及K₂CO₃ (1900.66 mg，13.75 mmol，9.00當

量)。在70℃下攪拌所得混合物17 h。濾出固體且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 4:1溶離來純化殘餘物。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之1,1-雙[(三級丁氧基羰基)胺基]-5,8,11-三氧雜-2-氮雜十三-1-烯-13-酸三級丁酯(420.00 mg, 54.36%)。LC/MS： $C_{23}H_{43}N_3O_9$ 之質量計算值：505.61，實驗值：506.20 $[M+H]^+$ 。

【1322】 步驟2：合成1-胺基-1-亞胺基-5,8,11-三氧雜-2-氮雜十三烷-13-酸

【1323】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同，但可不自 H_2O 沈澱產物，因此濃縮溶液，且粗固體直接用於下一步驟中。使用320.00 mg 1,1-雙[(三級丁氧基羰基)胺基]-5,8,11-三氧雜-2-氮雜十三-1-烯-13-酸三級丁酯，獲得呈白色固體之150.00 mg粗物質1-胺基-1-亞胺基-5,8,11-三氧雜-2-氮雜十三烷-13-酸。LC/MS： $C_9H_{19}N_3O_5$ 之質量計算值：249.13，實驗值：250.15 $[M+H]^+$ 。

【1324】 步驟3：合成4-(4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯

【1325】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(PH-DTP-DT017-10)相同。使用35.00 mg 1-胺基-1-亞胺基-5,8,11-三氧雜-2-氮雜十三烷-13-酸，獲得呈黃色固體之80.00 mg 4-(4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-

醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(產率63.56%)。LC/MS： $C_{38}H_{53}N_{15}O_{11}$ 之質量計算值：895.40，實驗值：896.45 $[M+H]^+$ 。

【1326】 步驟4：合成4-(4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸

【1327】 在室溫下向4-(4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(50.00 mg，0.06 mmol，1.00當量)於MeOH (4.00 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加KOH溶液(2 M，0.28 mL，10.00當量)。在45°C下攪拌所得混合物2 h。移除溶劑且將殘餘物溶解於H₂O (1.0 mL)中，用2 N HCl將pH值調節至6。藉由以下條件之逆相急驟層析純化所得溶液：管柱，C18矽膠；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，10 min內15%至30%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之4-(4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸(35 mg，產率71.00%)。LC/MS： $C_{37}H_{51}N_{15}O_{11}$ 之質量計算值：881.39，實驗值：882.70 $[M+H]^+$ 。

【1328】 步驟5：合成N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基)-

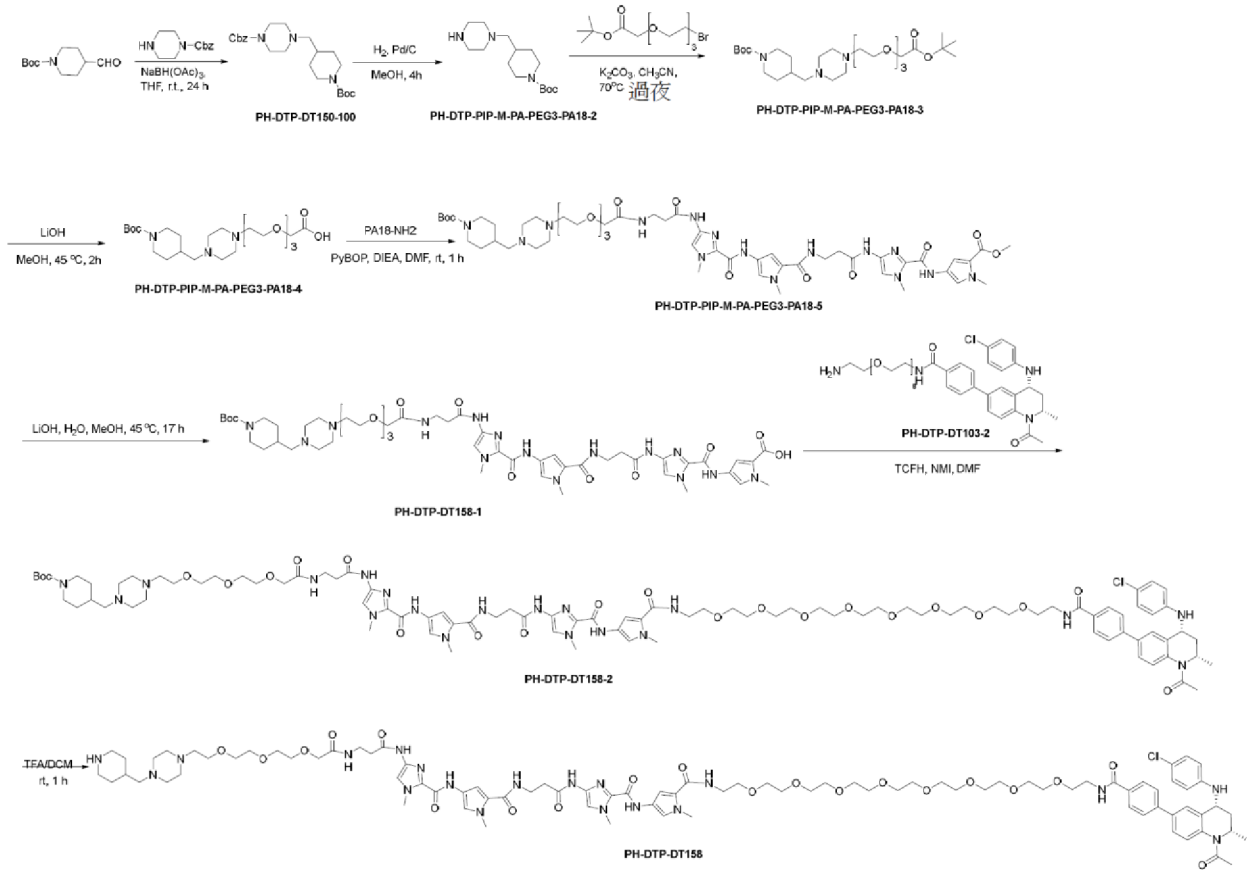
4-[3-(2-[2-(2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1329】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同，藉由製備型HPLC純化產物。使用33.00 mg 4-(4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈白色固體之4.50 mg N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率6.80%)。HRMS：C₈₀H₁₁₀ClN₁₉O₂₀之質量計算值：1691.7863，實驗值：1692.8020 [M+H]⁺。

【1330】 N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)

胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-
1-甲基-4-(3-[2-[2-(2-[2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙氧基]乙氧基)乙
氧基]乙醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物73)

【1331】 流程124



【1332】 步驟1：合成4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸苯甲酯

【1333】 向4-甲醯基哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g，9.38 mmol，1.00當量)及哌啶-1-甲酸苯甲酯(2065.60 mg，9.38 mmol，1.00當量)於THF (50.00 mL)中之攪拌溶液中添加NaBH(OAc)₃ (1987.47 mg，9.387 mmol，1.00當量)。在室溫下攪拌所得混合物24 h。反應後，用0℃下之飽和NH₄Cl (20 mL)淬滅反應物。用EA (3×30 mL)萃取所得混合物。用水 (3×10 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮

濾液。藉由矽膠管柱層析，用PE:EA = 1:1溶離來純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀物之4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(3.28 g, 83.77%)。LC/MS: $C_{23}H_{35}N_3O_4$ 之質量計算值: 417.26, 實驗值: 418.30 $[M+H]^+$ 。

【1334】 步驟2：合成4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1335】 向4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-甲酸苯甲酯(2.80 g, 6.71 mmol, 1.00當量)於MeOH (30.00 mL)中之攪拌溶液中添加Pd/C (560.00 mg, 20% w/w)。在 H_2 氛圍下在室溫下攪拌所得混合物4 h。過濾所得混合物，用MeOH (3×10 mL)洗滌濾餅。減壓濃縮濾液。得到呈灰白色半固體之4-(哌啶-1-基甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(2.00 g, 94.71%)。LCMS: $C_{15}H_{29}N_3O_2$ 之質量計算值: 283.23, 實驗值: 284.15 $[M+H]^+$ 。

【1336】 步驟3：合成4-([4-[2-(2-[2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1337】 程序與(S)-(23-(4-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)哌啶-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT127-3)相同。藉由矽膠管柱純化產物。使用500.00 mg 2-[2-[2-(2-溴乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙酸三級丁酯，獲得呈淡黃色油狀物之430.00 mg 4-([42-(2-[2-[2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(產率53.23%)。LCMS: $C_{27}H_{51}N_3O_7$ 之質量計算值: 529.37, 實驗值: 530.35 $[M+H]^+$ 。

【1338】 步驟4：合成(2-[2-[2-(4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]

甲基]哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙酸

【1339】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同，但可不自H₂O沈澱產物，因此在酸化後濃縮溶液，且粗固體直接用於下一步驟中。使用410.00 mg 4-([4-[2-(2-[2-(2-(三級丁氧基)-2-側氧基乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，獲得灰白色固體之340.00 mg粗物質(2-[2-[2-(4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙酸。LCMS：C₂₃H₄₃N₃O₇之質量計算值：473.31，實驗值：474.20 [M+H]⁺。

【1340】 步驟5：合成4-([4-[2-(2-[2-[(2-[2-[[5-([2-[(2-[[5-(甲氧羰基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1341】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用70.00 mg (2-[2-[2-(4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙酸，獲得呈淡黃色固體之100.00 mg 4-([4-[2-(2-[2-[(2-[2-[[5-([2-[(2-[[5-(甲氧羰基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙

基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS： $C_{52}H_{77}N_{15}O_{13}$ 之質量計算值：1119.58，實驗值：1142.80 $[M+Na]^+$ 。

【1342】 步驟6：合成4-[4-(3-[[4-(4-[3-[2-(2-[2-(4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸

【1343】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同，但反應時間為17 h且藉由逆相管柱純化產物。使用84.00 mg 4-([4-[2-(2-[2-[(2-[2- [[5-[(2-[[(2-[5-(甲氧羰基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，獲得呈淡黃色固體之50.00 mg 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[2-(2-[2- [2-(4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸(產率48.22%)。LCMS： $C_{51}H_{75}N_{15}O_{13}$ 之質量計算值：1105.57，實驗值：1106.55 $[M+H]^+$ 。

【1344】 步驟7：合成4-[[4-(2-[2-[2-[(2-[2-[(5-[2-[(2-[5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯

基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1345】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同，但經由萃取及濃縮獲得粗產物，從而獲得產物。使用46.00 mg 4-[4-(3-[[4-(4-[3-[2-(2-[2-(4-[[1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基]甲基]哌啶-1-基)乙氧基]乙氧基]乙氧基)乙醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之40.00 mg粗物質4-[[4-(2-[2-[2-([2-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(產率41.64%)。LCMS：C₉₄H₁₃₄ClN₁₉O₂₂之質量計算值：1915.96，實驗值：959.60 [M/2+H]⁺。

【1346】 步驟8：合成N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)

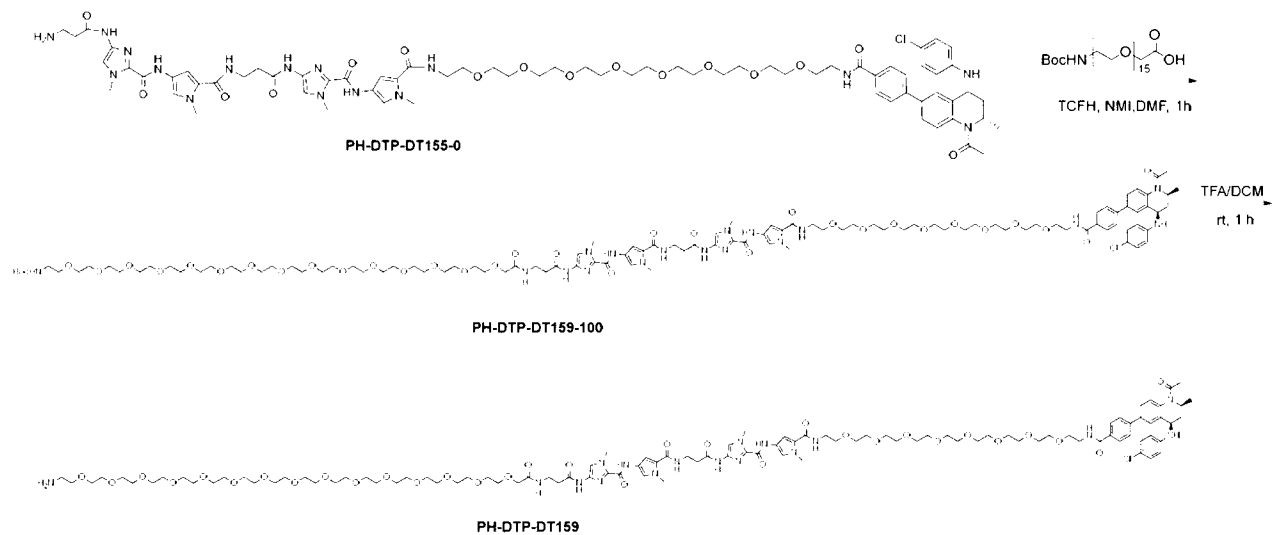
胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-
1-甲基-4-(3-[2-[2-(2-[2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙氧基]乙氧基)乙
氧基]乙醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【1347】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十
十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-
f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相
同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用35.00 mg 4-[[4-(2-[2-[2-([2-([2-
[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-
3,4-二氫-2H-噻啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十
六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲
醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲
醯基)乙基]胺甲醯基]甲氧基)乙氧基]乙氧基]乙基)哌啶-1-基]甲基]哌啶-1-
甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之6.20 mg N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-
[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-噻啉-6-基]苯
基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲
基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲
基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-[2-[2-(2-[2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙氧
基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(產率18.53%)。
HRMS：C₈₉H₁₂₆ClN₁₉O₂₀之質量計算值：1815.9115，實驗值：
1816.9139 [M+H]⁺。

【1348】 N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯
基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-噻啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-
3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)

胺甲鹽基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲鹽基)乙基]胺甲鹽基]-1-甲基吡咯-3-基)-
4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十
七烷鹽胺基)丙鹽胺基]-1-甲基咪唑-2-甲鹽胺(化合物74)

【1349】 流程125



【1350】 步驟 1：合成 N-(1-[[2-([2-([5-[[2-([2-([5-[[26-([4-
[(2S,4R)-1-乙鹽基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯
基]甲鹽胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲鹽基]-1-甲
基吡咯-3-基)胺甲鹽基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲鹽基)乙基]胺甲鹽基]-1-甲
基吡咯-3-基)胺甲鹽基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲鹽基)乙基]胺甲鹽基]-
2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基)胺
基甲酸三級丁酯

【1351】 程序與1-[[4-([3-(4-甲磺鹽基-2-[6-甲基-7-側氧基-1H-吡
咯并[2,3-c]吡啶-4-基]苯氧基)苯基]胺基)甲基)苯基]胺甲鹽基]-
2,5,8,11,14-五氧雜十七烷-17-酸三級丁酯(PH-DTP-DT049-109)相同。使
用70.00 mg N-(5-[[2-([2-([5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙鹽基-4-[(4-氯苯基)胺
基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲鹽胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-
八氧雜二十六烷-1-基]胺甲鹽基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲鹽基]-1-甲基咪唑-

4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈黃色油狀物之102.00 mg N-(1-[[2-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基)胺基甲酸三級丁酯(產率84.10%)。LCMS：C₁₀₈H₁₆₄ClN₁₇O₃₄之質量計算值：2278.13，實驗值：1141.15 [M/2+H]⁺。

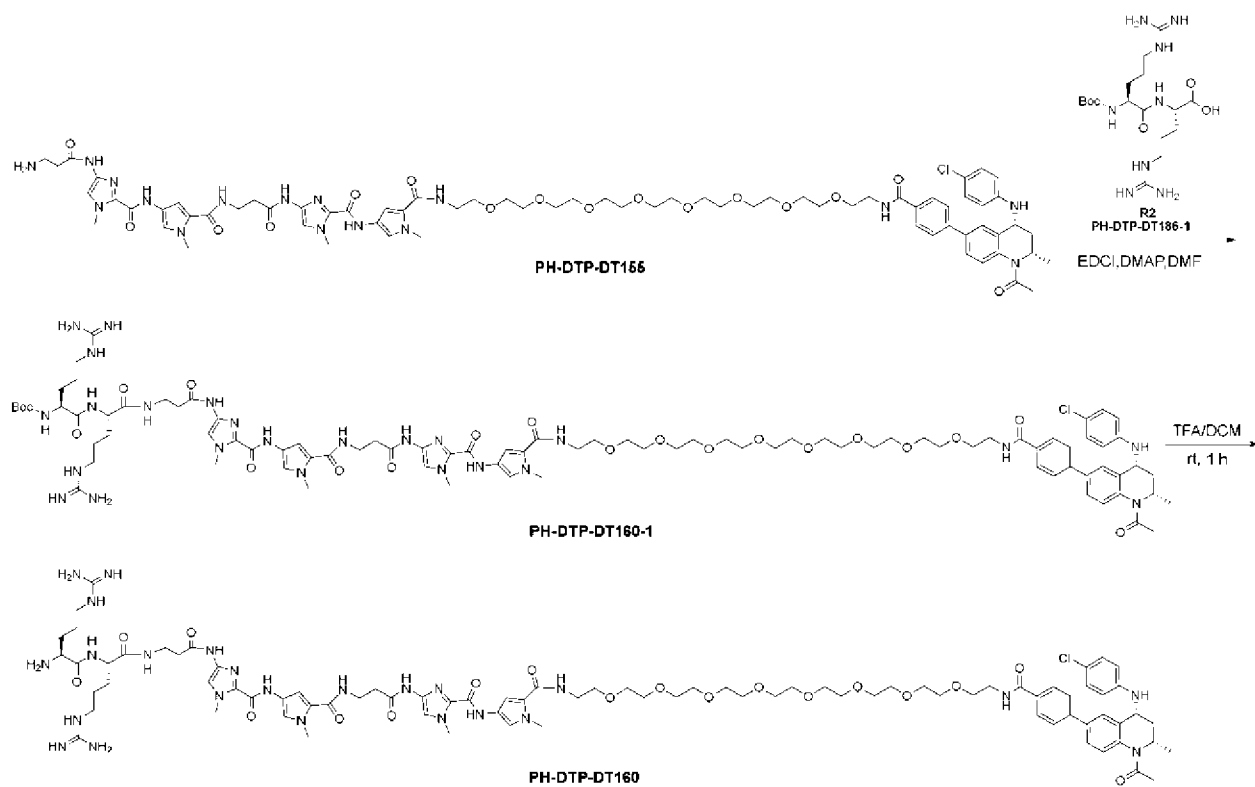
【1352】 步驟2：合成N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1353】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-嚙吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用60.00 mg N-(1-[[2-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基)胺基甲酸三級丁酯(產率84.10%)。LCMS：C₁₀₈H₁₆₄ClN₁₇O₃₄之質量計算值：2278.13，實驗值：1141.15 [M/2+H]⁺。

基]胺甲醯基]-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈無色油狀物之9.80 mg N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率16.43%)。HRMS：C₁₀₃H₁₅₆ClN₁₇O₃₂之質量計算值：2178.0791，實驗值：2179.0806 [M+H]⁺。

【1354】 N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物75)

【1355】 流程126



【1356】 步驟 1：合成 N-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[[2-[(2-[(5-[[2-[(2-[(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯

【1357】 程序與 N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同，且藉由逆相管柱純化產物。使用 45.00 mg N-(5-[[2-[(2-[(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-

1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈黃色油狀物之 35.00 mg N-[(1S)-1-[(1S)-1-[[2-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯(產率 55.81%)。LCMS：C₈₈H₁₂₅ClN₂₄O₂₀之質量計算值：1872.92，實驗值：938.25 [M/2+H]⁺。

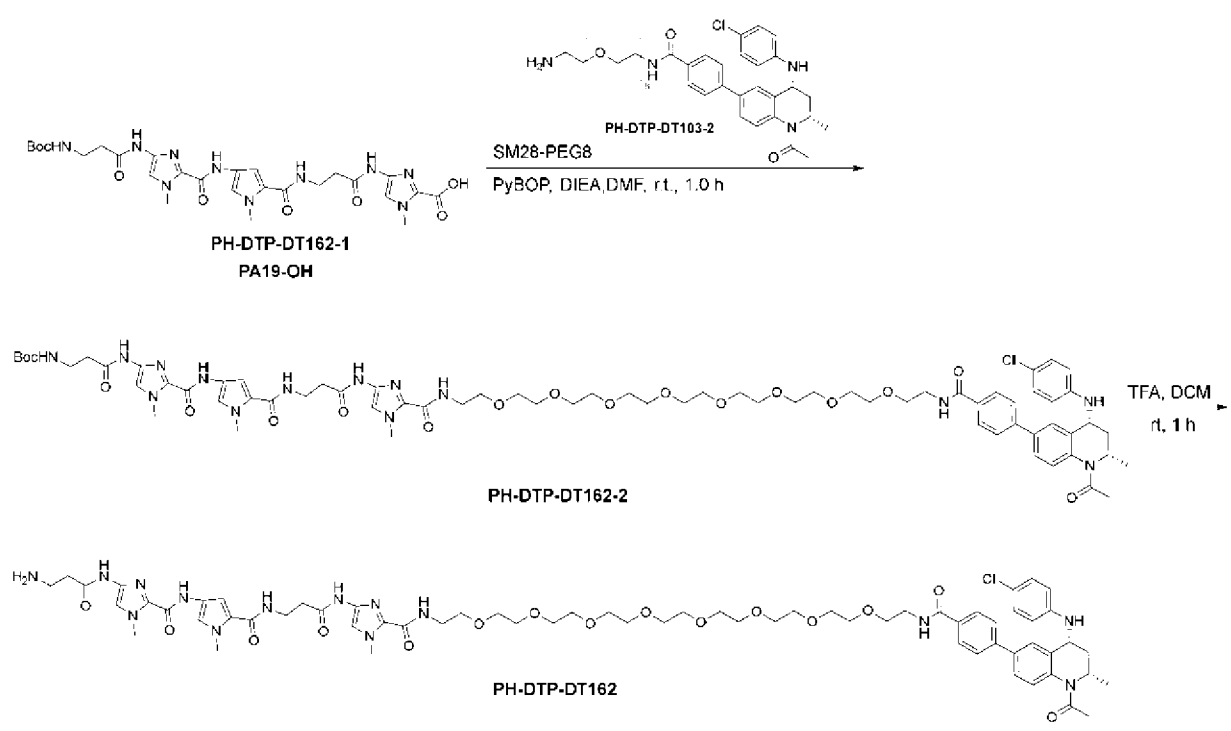
【1358】 步驟2：合成N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1359】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，且藉由製備型HPLC純化產物。使用35.00 mg N-[(1S)-1-[(1S)-1-[[2-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜

二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之11.60 mg N-(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率33.43%)。HRMS：C₈₃H₁₁₇ClN₂₄O₁₈之質量計算值：1772.8666，實驗值：1773.8661 [M+H]⁺。

【1360】 N-[5-([2-([2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物 77)

【1361】 流程127



【1362】 步驟1：合成N-[2-[(2-[[5-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

【1363】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用200.00 mg 4-(3-[[4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈黃色固體之380.00 mg N-

[2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(產率71.33%)。LCMS：C₇₀H₉₅ClN₁₄O₁₇之質量計算值：1438.67，實驗值：721.10 [M/2+H]⁺。

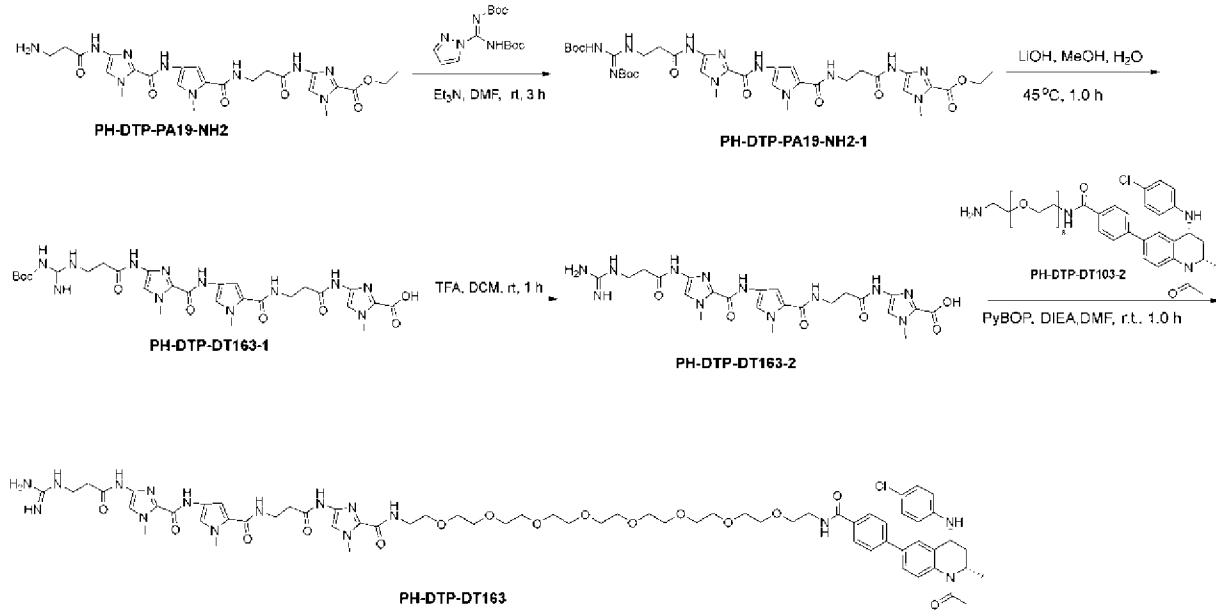
【1364】 步驟2：合成N-[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1365】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，且藉由製備型HPLC純化產物。使用60.00 mg N-[2-[(2-[[5-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之10.50 mg N-[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率

18.25%)。HRMS：C₆₅H₈₇ClN₁₄O₁₅之質量計算值：1338.6164，實驗值：1339.6271 [M+H]⁺。

【1366】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物78)

【1367】 流程128



【1368】 步驟1：合成4-[3-[(4-[4-[3-[[[(三級丁氧基羰基)胺基][[(三級丁氧基羰基)亞胺基]甲基]胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【1369】 程序與N-(5-[2-([2-([5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT156)相同，但反

應時間為3 h且藉由矽膠管柱純化產物。使用130.00 mg 4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈白色固體之122.00 mg 4-[3-([4-[4-[3-([[(三級丁氧基羰基)胺基][(三級丁氧基羰基)亞胺基]甲基]胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(產率67.56%)。LCMS： $C_{35}H_{50}N_{12}O_{10}$ 之質量計算值：798.38，實驗值：799.60 $[M+H]^+$ 。

【1370】 步驟2：合成4-[3-([4-[4-[3-([[(三級丁氧基羰基)胺基]甲醯亞胺基]胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【1371】 程序與4-[3-([4-[4-[3-([[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同，且反應時間為1 h。使用75.00 mg 4-[3-([4-[4-[3-([[(三級丁氧基羰基)胺基][(三級丁氧基羰基)亞胺基]甲基]胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈黃色固體之52.00 mg 4-[3-([4-[4-[3-([[(三級丁氧基羰基)胺基]甲醯亞胺基]胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(產率86.20%)。LCMS： $C_{28}H_{38}N_{12}O_8$ 之質量計算值：670.29，實驗值：671.50 $[M+H]^+$ 。

【1372】 步驟3：合成4-[3-([4-[4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【1373】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-

f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用50.00 mg 4-[3-[(4-[4-[3-([(三級丁氧基羰基)胺基]甲醯亞胺基)胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之50.00 mg粗物質4-[3-[(4-[4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸。LCMS：C₂₃H₃₀N₁₂O₆之質量計算值：570.24，實驗值：571.40 [M+H]⁺。

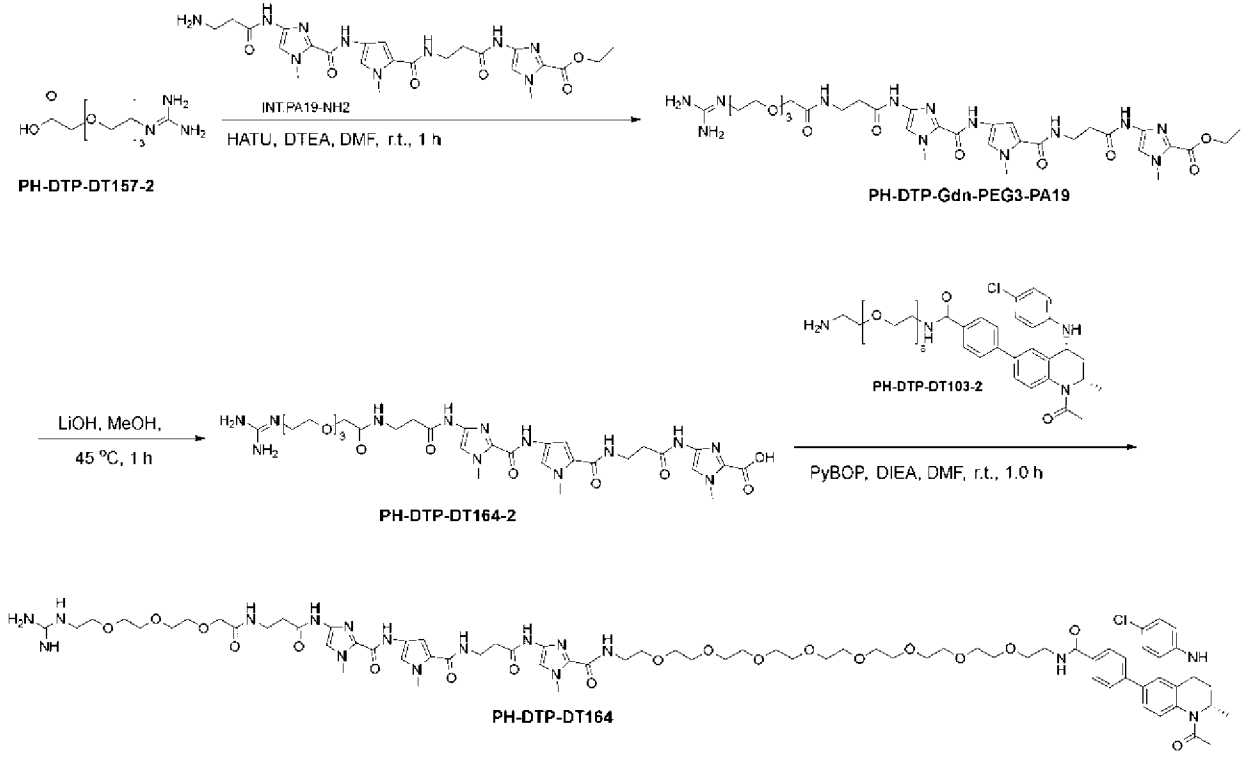
【1374】 步驟4：合成N-[5-([2-[(2-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1375】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同，且藉由製備型HPLC純化產物。使用40.00 mg 4-[3-[(4-[4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈灰白色固體之11.50 mg N-[5-([2-[(2-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-

八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率 12.65%)。HRMS：C₆₆H₈₉ClN₁₆O₁₅之質量計算值：1380.6382，實驗值：1381.6415 [M+H]⁺。

【1376】 N-[5-([2-[(2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物79)

【1377】 流程129



【1378】 步驟1：合成4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【1379】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-

6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。藉由逆相管柱純化產物。使用40.00 mg [2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙酸，獲得呈淡黃色固體之60.00 mg 4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(產率47.62%)。LC/MS：C₃₃H₄₉N₁₃O₁₀之質量計算值：787.37，實驗值：788.45 [M+H]⁺。

【1380】 步驟2：合成4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【1381】 程序與4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(PH-DTP-DT022-2000)相同且藉由逆相管柱純化產物。使用45.00 mg 4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得呈黃色油狀物之39.00 mg 4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(產率89.47%)。LC/MS：C₃₁H₄₅N₁₃O₁₀之質量計算值：759.34，實驗值：380.80 [M/2+H]⁺。

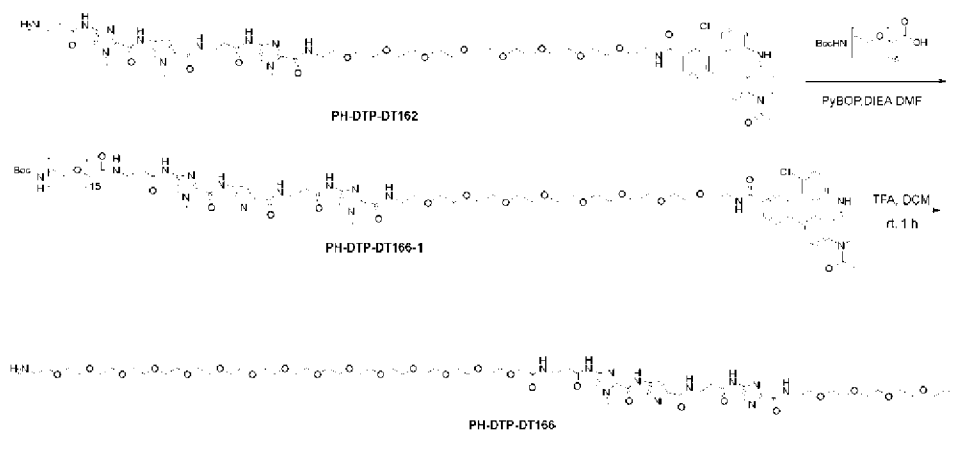
【1382】 步驟3：合成N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1383】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同，且藉由製備型HPLC純化產物。使用34.00 mg 4-[3-([4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈白色固體之2.30 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率3.19%)。HRMS：C₇₄H₁₀₄ClN₁₇O₁₉之質量計算值：1569.7383，實驗值：1570.7457 [M+H]⁺。

【1384】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-

八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1- 甲 基 吡 咯 -3- 基]-4-[3-(47- 胺 基 - 3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物81)

【1385】 流程131



【1386】 步驟1：合成N-[5-([2-[(2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1387】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用45.00 mg N-[5-([2-[(2-

第 430 頁(發明說明書)

[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈黃色油狀物之40.00 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率54.99%)。LCMS：C₁₀₂H₁₅₈ClN₁₅O₃₃之質量計算值：2156.08，實驗值：1079.65 [M/2+H]⁺

【1388】步驟2：合成N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1389】程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用35.00 mg N-[1-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺

甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈無色油狀物之12.80 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺。HRMS：C₉₇H₁₅₀ClN₁₅O₃₁之質量計算值：2056.0311，實驗值：2057.0349 [M+H]⁺。

【1390】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物82)

【1391】 流程132



【1392】 步驟1：合成N-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[26-[[4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯

【1393】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同，且藉由逆相管柱純化產物。使用60.00 mg N-[5-[(2-[(2-[[26-[[4-[(2S,4R)-1-乙

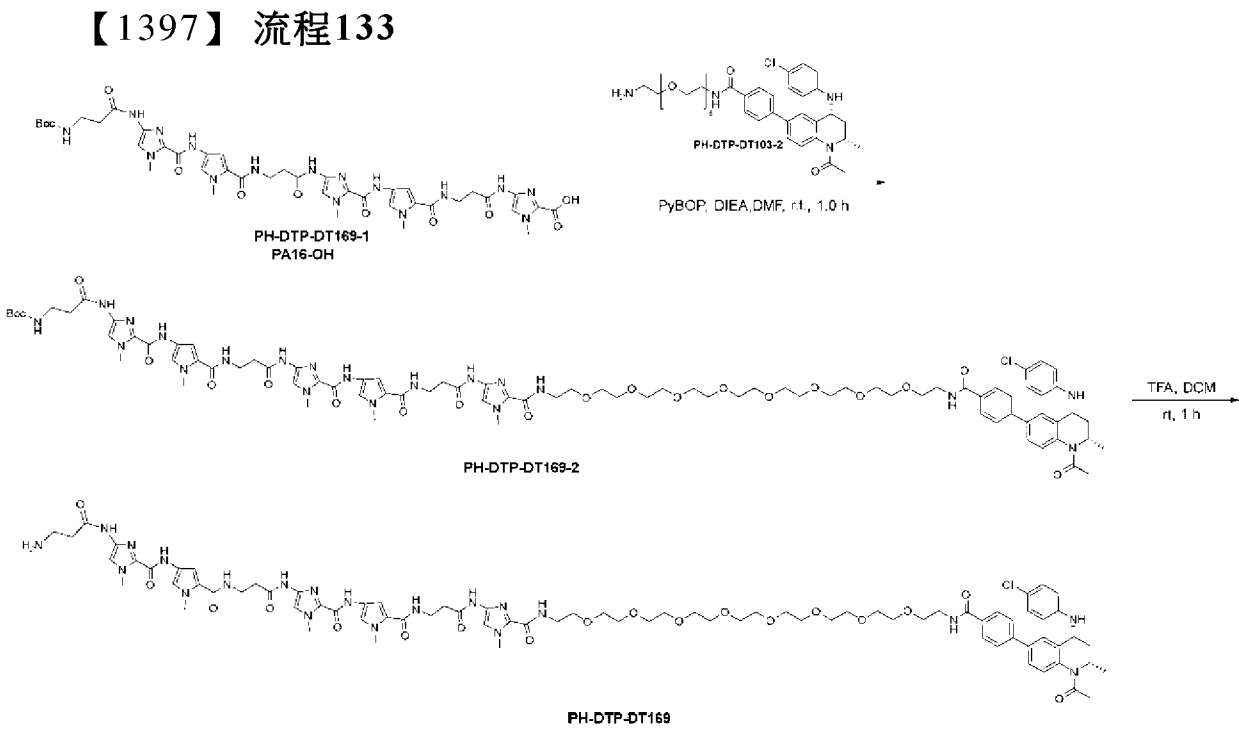
醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈黃色油狀物之50.00 mg N-[(1S)-1-[(1S)-1-[(2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯(產率58.62%)。LCMS：C₈₂H₁₁₉ClN₂₂O₁₉之質量計算值：1750.87，實驗值：877.20 [M/2+H]⁺。

【1394】步驟2：合成N-[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1395】程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-嚙吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用50.00 mg N-[(1S)-1-[(1S)-1-[(2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-4-胍基

丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之15.8 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率36.32%)。HRMS： $C_{77}H_{111}ClN_{22}O_{17}$ 之質量計算值：1650.8186，實驗值：1651.8245 $[M+H]^+$ 。

【1396】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物 85)



【1398】 步驟 1：合成 N-[2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯

【1399】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用60.00 mg 4-[3-[(4-[4-(3-[(4-(4-[3-[(三級丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸，獲得呈黃色油狀物之65.00 mg N-[2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯(產率 52.46%)。LCMS：C₈₄H₁₁₁ClN₂₀O₂₀之質量計算值：1754.80，實驗值：879.10 [M/2+H]⁺。

【1400】 步驟2：合成N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1401】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用60.00 mg N-[2-([2-([5-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之8.70 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率14.67%)。HRMS：C₇₉H₁₀₃ClN₂₀O₁₈之質量計算值：1654.7448，實驗值：1655.7561 [M+H]⁺。

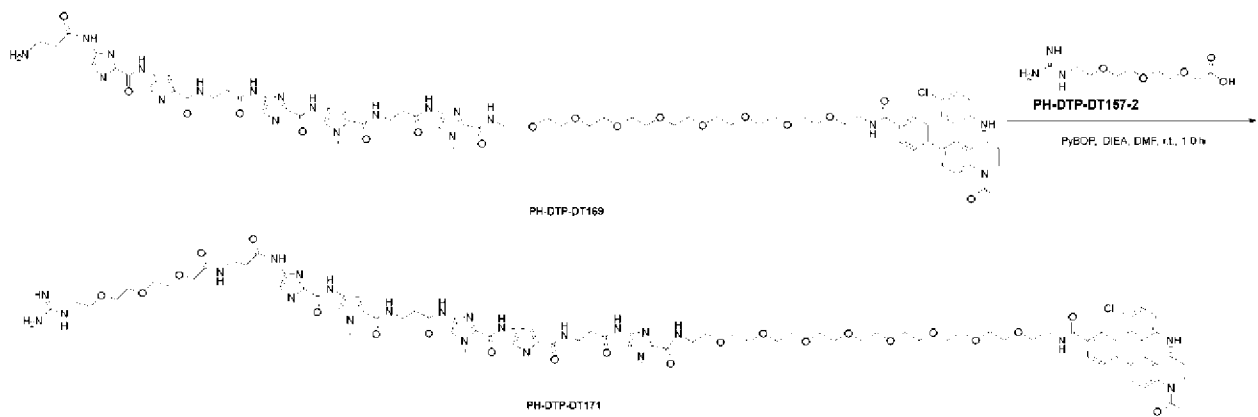
【1402】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺

基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物 86)

【1403】 在室溫下向 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(40.00 mg, 0.02 mmol, 1.00當量)於DMF (1.00 mL)中之攪拌溶液中分批添加K₂CO₃ (32.70 mg, 0.236 mmol, 10.00當量)及吡啶-1-甲脒鹽酸鹽(14.00 mg, 0.10 mmol, 5.00當量)。在50℃下攪拌所得混合物17 h。濾出固體且藉由以下條件之製備型HPLC純化濾液：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250 mm，10 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：13 min內33 B至39 B；254 nm；RT1：12.18。合併溶離份且凍乾。獲得呈白色固體之N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[4-(3-胍基丙烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(4.5 mg, 10.66%)。HRMS：C₈₀H₁₀₅ClN₂₂O₁₈之質量計算值：1696.7666 實驗值：1697.7723

[M+H]⁺。

【1404】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物87)

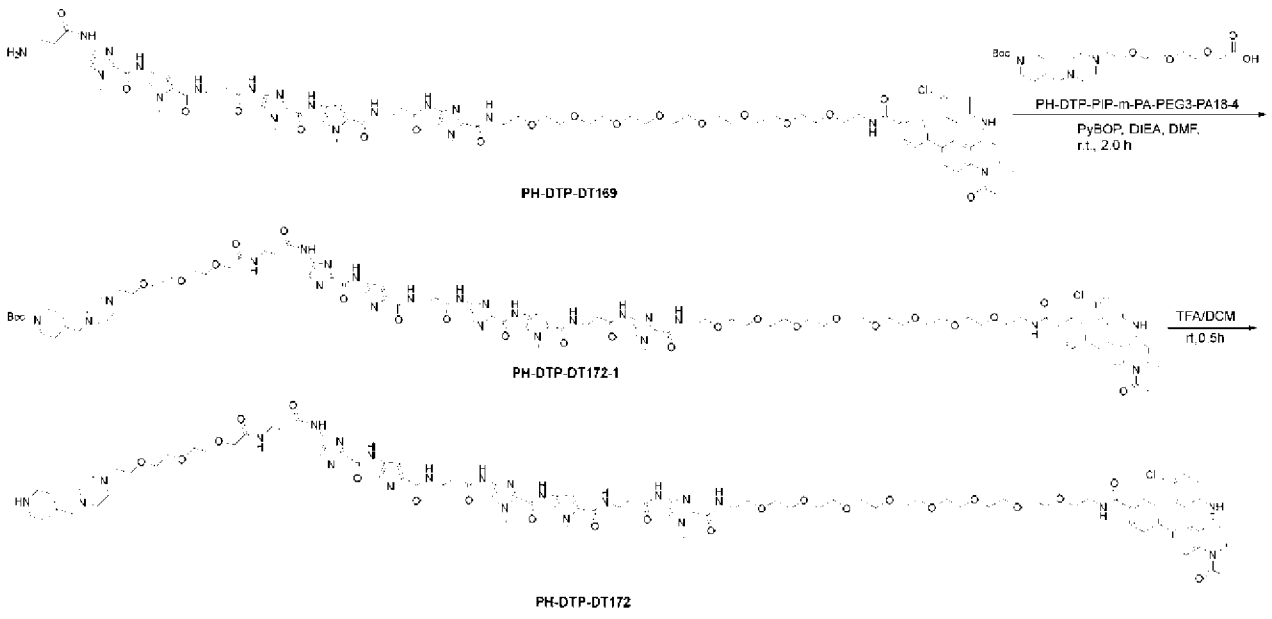


【1405】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用50.00 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺

基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈白色固體之1.90 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(4-[4-[3-(2-[2-[2-(2-胍基乙氧基)乙氧基]乙氧基]乙醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率3.30%)。HRMS：C₈₈H₁₂₀ClN₂₃O₂₂之質量計算值：1885.8667，實驗值：1886.8723 [M+H]⁺。

【1406】 N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[2-[2-(2-[2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(化合物88)

【1407】 流程136



【1408】 步驟 1：合成 4-([4-[2-(2-[2-([2-([2-([5-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1409】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用50.00 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺基，獲得呈白色固體之30.00 mg 4-([4-[2-(2-[2-([2-([2-([5-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)

胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)
胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌
啶-1-甲酸三級丁酯(產率44.70%)。LC/MS：C₁₀₂H₁₄₄ClN₂₃O₂₄之質量計算
值：2110.04 實驗值：1057.05 [M/2+H]⁺。

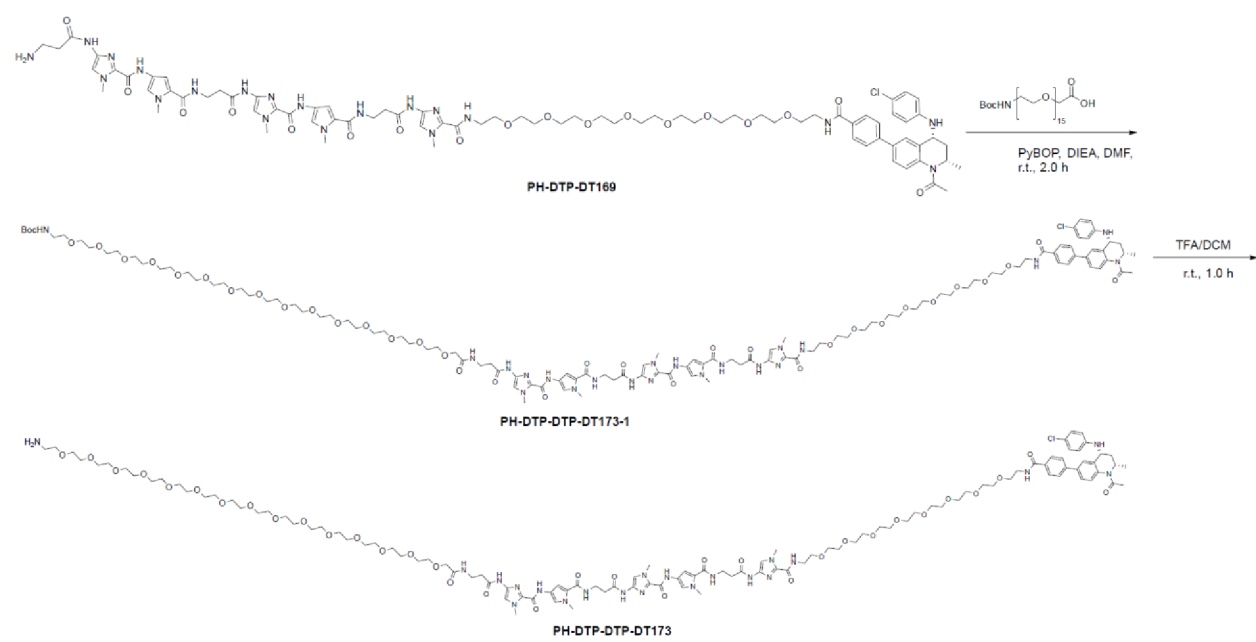
【1410】 步驟2：合成N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-
[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-
3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)
胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-
甲基-4-(3-[2-[2-(2-[2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙氧基]乙氧基)乙氧
基]乙醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪
唑-2-甲醯胺

【1411】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二
十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-
f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相
同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用30.00 mg 4-([4-[2-(2-[2-([2-([2-
[5-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-
甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧
雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-
1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-
1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲
氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，獲得呈
白色固體之5.70 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯
基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[2-[2-(2-[2-[4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-基]乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(產率 1.63%)。HRMS：C₉₇H₁₃₆ClN₂₃O₂₂之質量計算值：2009.9919 實驗值：2010.9990 [M+H]⁺。

【1412】 N-[5-([2-[(2-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(4-[4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物89)

【1413】 流程137



【1414】 步驟 1：合成 4-([4-[2-(2-[2-[(2-[2-[5-([2-[(2-[5-([2-

[(2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【1415】 流程與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f] [1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同，且反應時間為2 h。使用50.00 mg N-[5-([2-([2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺基，獲得呈白色固體之30.00 mg 4-([4-[2-(2-[2-([2-([2-[[5-([2-([2-[[5-([2-([2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲

基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)甲氧基]乙氧基]乙氧基)乙基]哌啶-1-基]甲基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(產率 44.70%)。LC/MS：
C₁₁₆H₁₇₄ClN₂₁O₃₆之質量計算值：2472.21 實驗值：1237.90 [M/2+H]⁺。

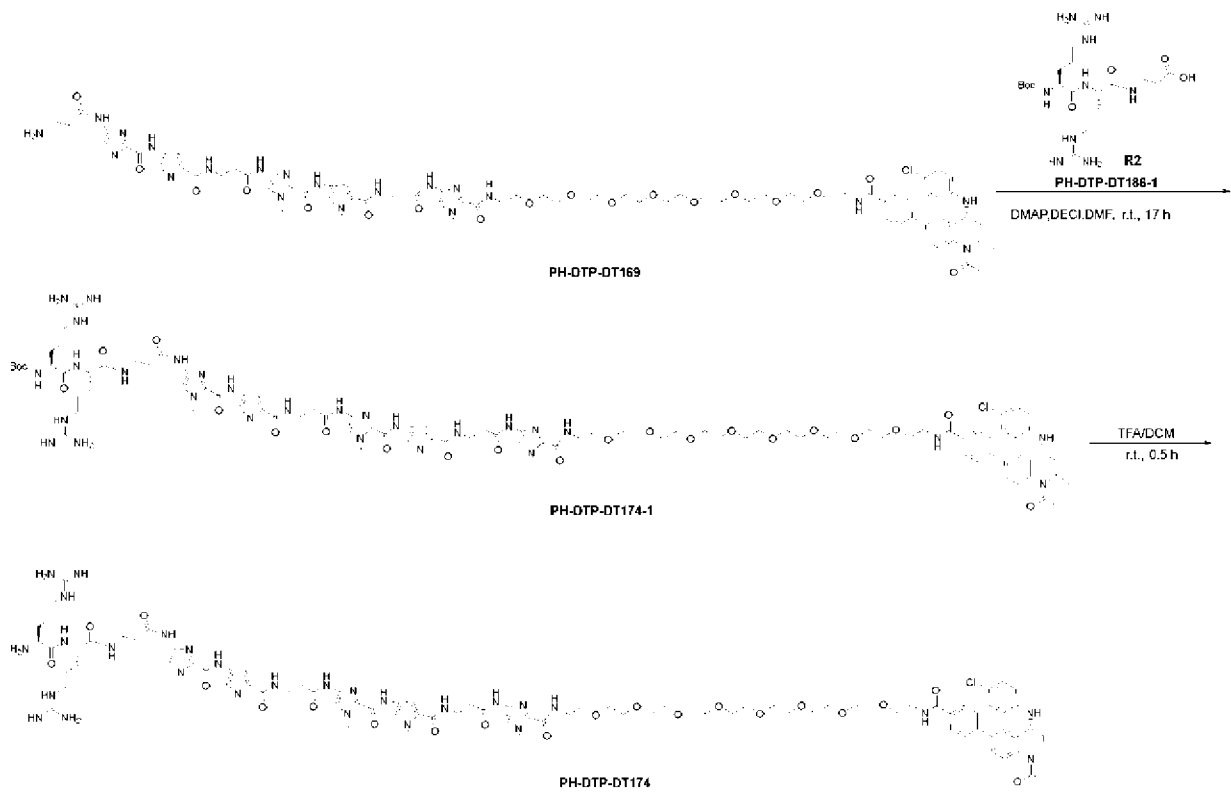
【1416】步驟2：合成N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(4-[4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺]

【1417】程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用30.00 mg N-[1-([2-([2-([5-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之0.60 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲

基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-[(4-[4-[3-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率2.08%)。HRMS：C₁₁₁H₁₆₆ClN₂₁O₃₄之質量計算值：2372.1595 實驗值：2373.1733 [M+H]⁺。

【1418】 N-[5-[(2-[(2-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-[[4-(4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物90)

【1419】 流程138



【1420】 步驟 1：合成 N-[(1S)-1-[[[(1S)-1-[(2-[(2-[[5-[(2-[(2-[[5-

([2-[(2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯

【1421】 程序與N-[5-[(2-[[2-[(3-[[3-(1-[4-[7-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-[(2R)-1-甲氧基丙-2-基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-基]哌啶-1-基]-1-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜十八烷-18-醯胺基)丙基](甲基)胺基]丙基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基]乙基)胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT063)相同，且藉由逆相管柱純化產物。使用60.00 mg N-[5-[(2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-[3-([4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈白色固體之50.00 mg N-[(1S)-1-[(1S)-1-[(2-[[2-[[5-[(2-[[2-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-

4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯(產率56.71%)。
LC/MS : C₉₆H₁₃₅ClN₂₈O₂₂ 之質量計算值 : 2067.00 實驗值 : 1035.15
[M/2+H]⁺。

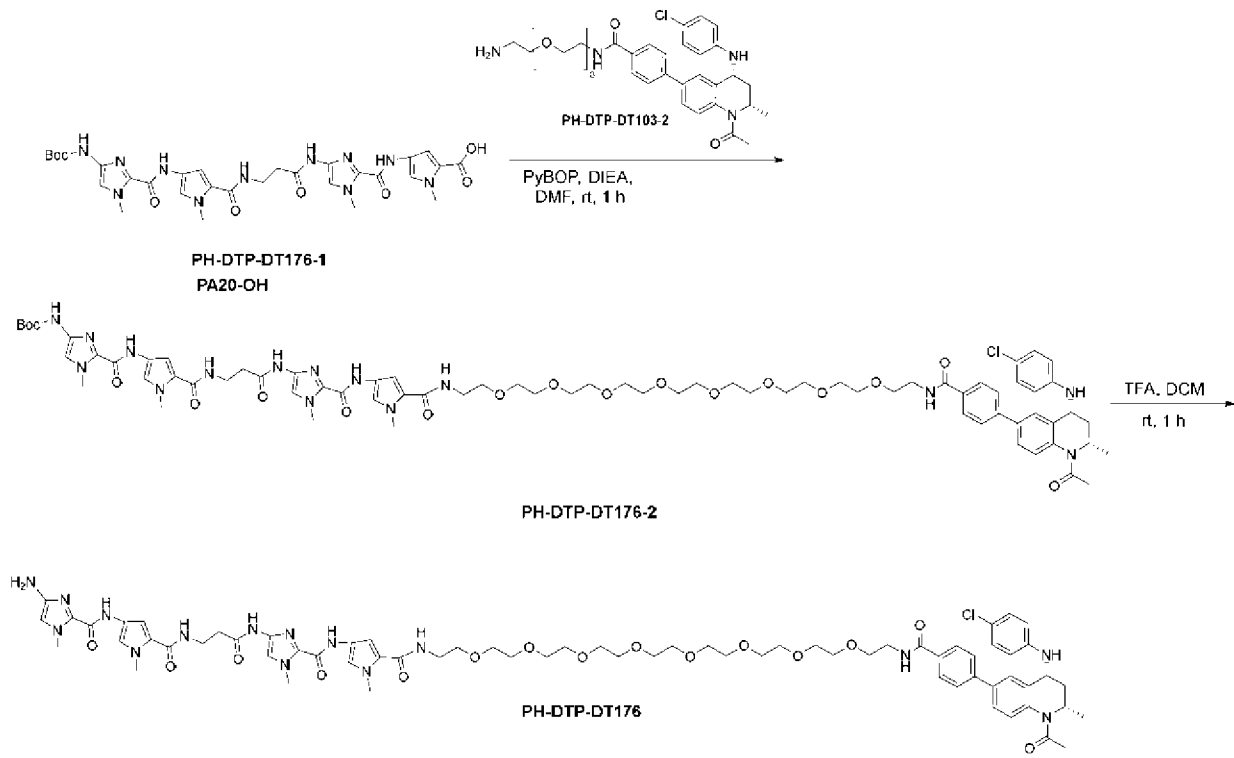
【1422】 步驟2：合成N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-[4-(4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1423】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用50.00 mg N-[(1S)-1-[(1S)-1-([2-([2-([5-([2-([2-([5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-4-胍基丁基]胺甲醯基]-4-胍基丁基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之4.40 mg N-[5-([2-([2-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基]胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-4-(3-[4-(4-[3-[(2S)-2-[(2S)-2-胺基-5-胍基戊烷醯

胺基]-5-胍基戊烷醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率9.08%)。HRMS：
C₉₁H₁₂₇ClN₂₈O₂₀ 之 質 量 計 算 值：1966.9470 實 驗 值：1967.9456
[M+H]⁺。

【1424】 N-(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物92)

【1425】 流程139



【1426】 步驟1：合成N-[2-[(5-[[2-[(2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)

胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯

【1427】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用50.00 mg 4-(4-[3-[(4-[4-[(三級丁氧基羰基)胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基)甲醯胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸，獲得呈淡黃色固體之50.00 mg N-[2-[(5-[[2-[(2-[(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-噻啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯(產率43.30%)。LCMS： $C_{73}H_{96}ClN_{15}O_{17}$ 之質量計算值：1489.68，實驗值：746.30 $[M/2+H]^+$ 。

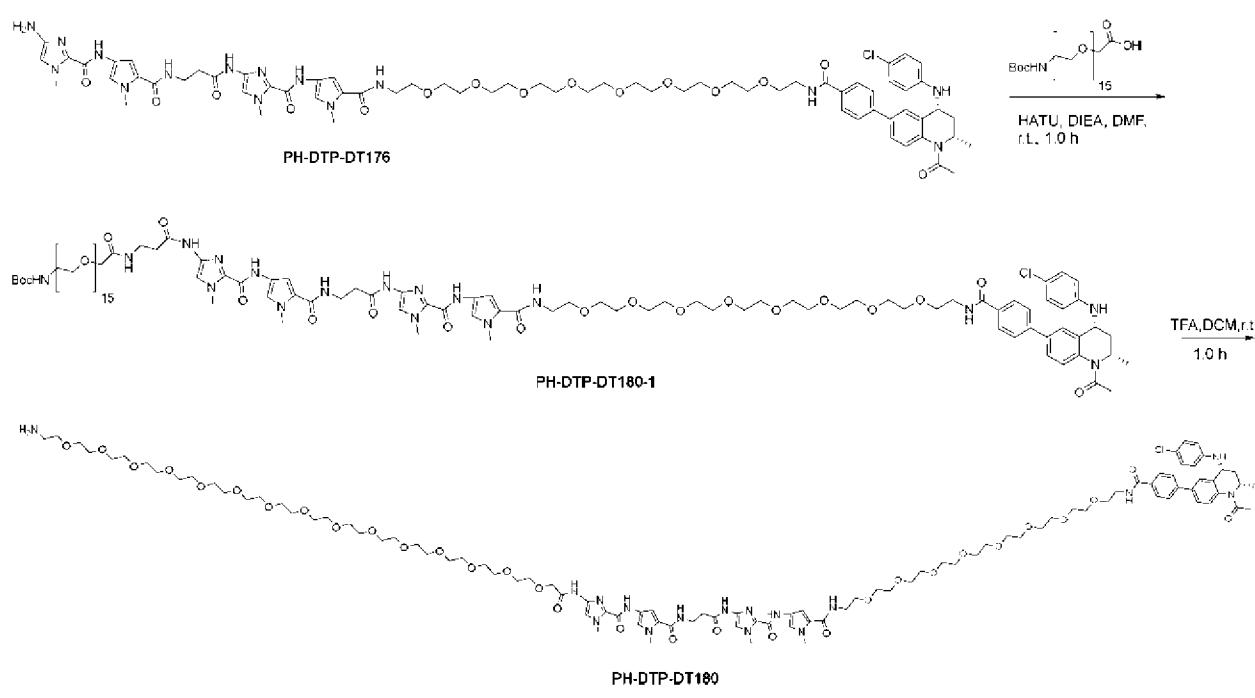
【1428】 步驟2：合成N-(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-噻啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1429】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-

f)[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用50.00 mg N-[2-[(5-[[2-[(2-[(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之6.20 mg N-(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率12.72%)。HRMS：C₆₈H₈₈ClN₁₅O₁₅之質量計算值：1389.6273，實驗值：1390.6333 [M+H]⁺。

【1430】 N-(5-[[26-[(4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-([4-[4-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物96)

【1431】 流程140



【1432】 步驟1：合成N-[1-([2-([5-([2-([4-([5-([26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基]胺基甲酸三級丁酯

【1433】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同且藉由逆相管柱純化產物。使用60.00 mg N-(5-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-(3-[[4-(4-胺基-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺，獲得呈黃色油狀物之45.00 mg N-[1-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基]胺基甲酸三級丁酯(產率42.50%)。LCMS： $C_{105}H_{159}ClN_{16}O_{33}$ 之質量計算值：2207.09，實驗值：1127.65 $[M/2+Na]^+$ 。

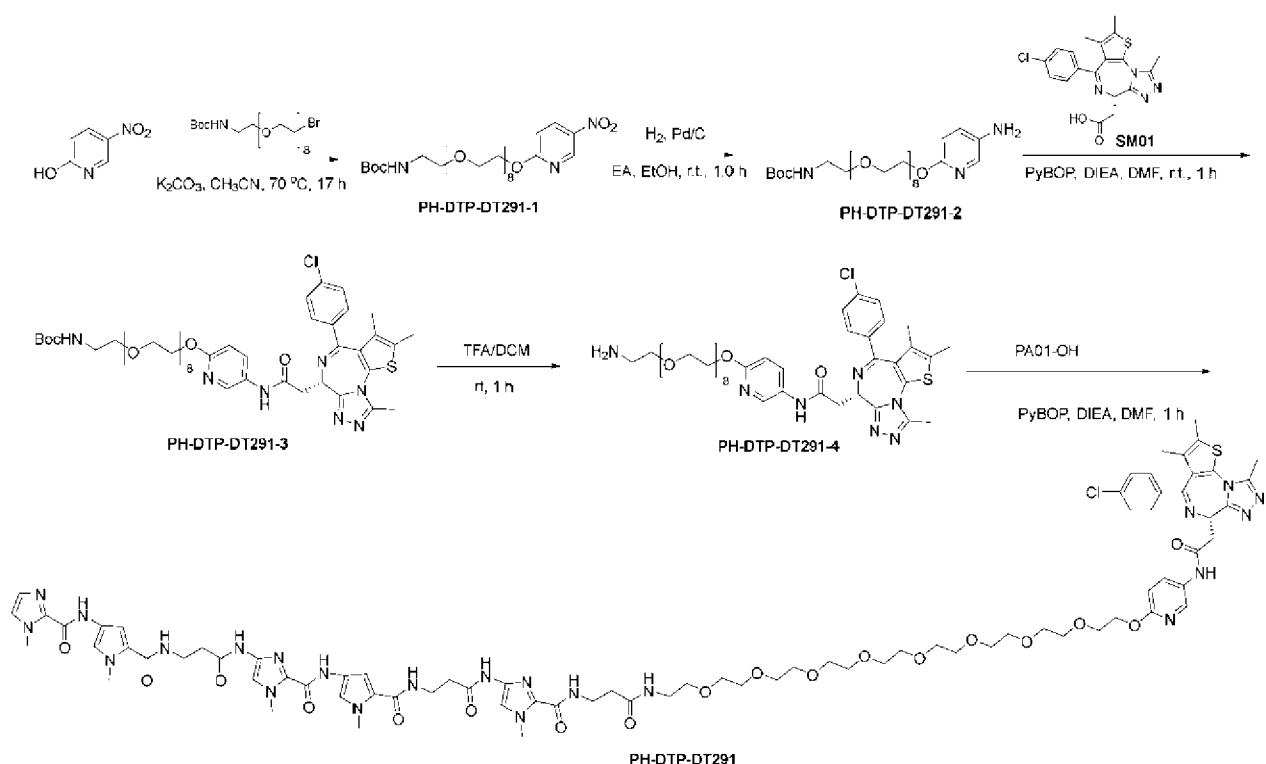
【1434】 步驟2：合成N-(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-([4-[4-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺

【1435】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但藉由製備型HPLC純化產物。使用45.00 mg N-[1-([2-[(5-[[2-([2-[(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺

甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基]胺甲醯基)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44-十五氧雜四十六烷-46-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈白色固體之21.50 mg N-(5-[[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)-4-[3-([4-[4-(47-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45-十五氧雜四十七烷醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(產率47.59%)。HRMS：C₁₀₀H₁₅₁ClN₁₆O₃₁之質量計算值：2107.0420，實驗值：2108.0398 [M+H]⁺。

【1436】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-2-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物102)

【1437】 流程141



【1438】 步驟 1：合成 N-{26-[(5-硝基吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基}胺基甲酸三級丁酯

【1439】 在室溫下向5-硝基吡啶-2-醇(60.00 mg，0.43 mmol，1.00當量)及N-(26-溴-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯(296.29 mg，0.51 mmol，1.20當量)於CH₃CN (2.00 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (178.86 mg，1.28 mmol，3.00當量)。在70℃下攪拌所得混合物17 h。濾出固體且藉由CH₃CN (10 mL)洗滌。濃縮濾液。藉由DCM:MeOH = 15:1之TLC板純化殘餘物，得到呈無色油狀物之N-{26-[(5-硝基吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基}胺基甲酸三級丁酯(50.00 mg，18.37%)。LC/MS：C₂₈H₄₉N₃O₁₃之質量計算值：635.32，實驗值：658.30 [M+Na]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.98 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (brs, 1H), 4.51- 4.53 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.81 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.66 (m, 28H), 3.53 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.40 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

【1440】 步驟 2：合成 N-[26-[(5- 胺基吡啶 -2- 基) 氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【1441】 將 N-[26-[(5- 硝基吡啶 -2- 基) 氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(130.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 當量)溶解於 EA (1.50 mL) 及 EtOH (1.50 mL) 之混合物中。添加 Pd/C (13.00 mg, 10% w/w) 且在 H₂ 氛圍下在室溫下攪拌混合物 1 h。過濾所得混合物，用 EA (3×2 mL) 洗滌濾餅。減壓濃縮濾液，得到呈白色油狀物之 N-[26-[(5-胺基吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(80.00 mg, 64.58%)。LC/MS：C₂₈H₅₁N₃O₁₁ 之質量計算值：605.35，實驗值：606.30 [M+H]⁺。

【1442】 步驟 3：合成 (S)-(26-((5-(2-(4-(4- 氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯

【1443】 將 (S)-2-(4-(4- 氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(52.95 mg, 0.13 mmol, 1.00 當量)溶解於 DMF (2.00 mL) 中。繼而在 0℃ 下將 PyBOP (103.09 mg, 0.20 mmol, 1.50 當量)、N-[26-[(5- 胺基吡啶 -2- 基) 氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(80.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 當量)及 DIEA (51.21 mg, 0.40 mmol, 3.00 當量)添加至溶液。使混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。藉由以下條件之逆相急驟層析純化混合物：管柱，C18 管柱；移動相，ACN 水溶液 (0.05% NH₄HCO₃)，20 min 內 45% 至 55% 梯度；偵測器，UV 254 nm 及 220 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈白色油狀物之 (S)-(26-((5-(2-(4-(4- 氯苯基)-

2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(70.00 mg, 53.61%)。LC/MS: $C_{47}H_{66}ClN_7O_{12}S$ 之質量計算值: 987.41, 實驗值: 1010.85 $[M+Na]^+$ 。

【1444】 步驟4: 合成(S)-N-(6-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

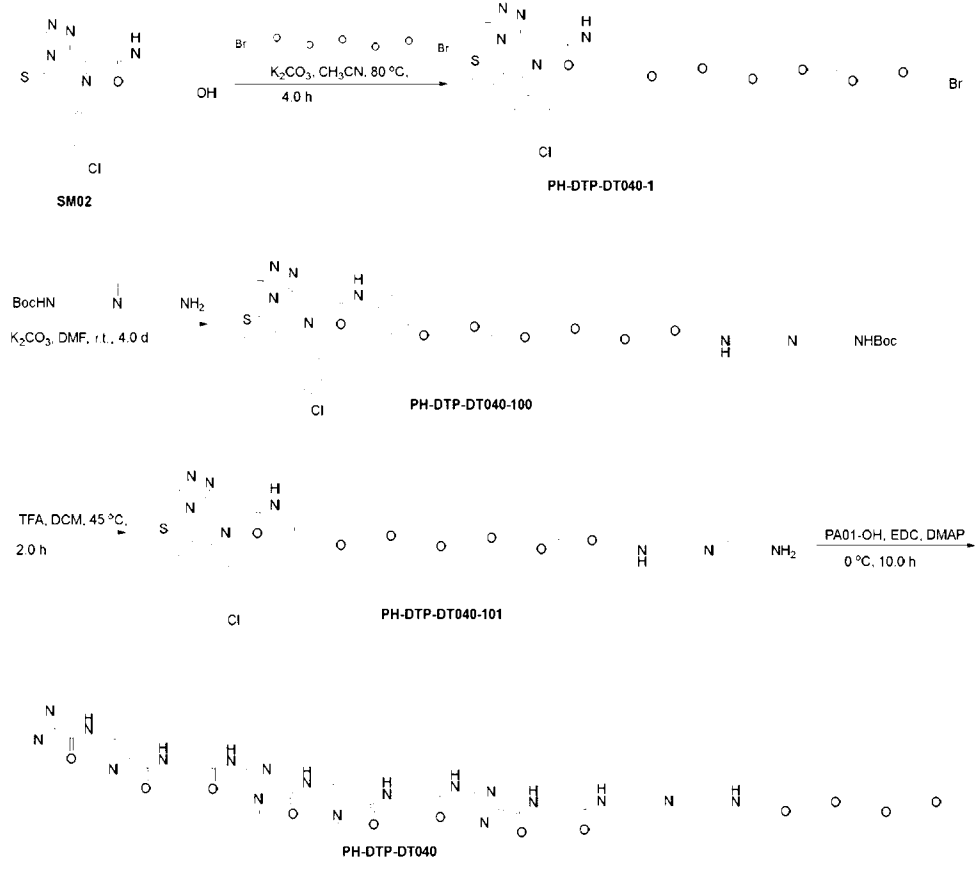
【1445】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用60.00 mg (S)-(26-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-2-基)氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯, 獲得呈淡黃色油狀物之60.00 mg粗物質(S)-N-(6-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LC/MS: $C_{42}H_{58}ClN_7O_{10}S$ 之質量計算值: 887.37, 實驗值: 888.50 $[M+H]^+$ 。

【1446】 步驟5: 合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-2-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1447】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-3-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT292)相同。使用60.00 mg (S)-N-(6-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)吡啶-3-基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得呈白色固體之28.00 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-((5-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)吡啶-2-基)氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十烷-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率 23.66%)。HRMS：C₇₈H₉₉ClN₂₂O₁₈S 之質量計算值：1698.6917，實驗值：1699.7012 [M+H]⁺。

【1448】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-甲基-27-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22,26-三氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物4)

【1449】 流程142



【1450】 步驟1：合成(S)-N-(4-((17-溴-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【1451】 程序與(S)-(26-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT055-101)相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-N-(4-羥苯基)乙醯胺，獲得呈黃色固體之140.00 mg (S)-N-(4-((17-溴-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(產率82.40%)。LCMS：

$C_{37}H_{45}BrClN_5O_7S$ 之質量計算值：819.19，實驗值：820.35 $[M+H]^+$ 。

【1452】 步驟2：合成(S)-(1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-甲基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22-二氮雜二十五烷-25-基)胺基甲酸三級丁酯

【1453】 向(S)-N-(4-((17-溴-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(120.00 mg，0.15 mmol，1.00當量)於DMF (3.00 mL)中之溶液中添加N-[3-[(3-胺基丙基)(甲基)胺基]丙基]胺基甲酸三級丁酯(39.54 mg，0.16 mmol，1.10當量)及 K_2CO_3 (40.49 mg，0.29 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌反應混合物4天。濾出固體且藉由以下條件之逆相急驟層析純化濾液：管柱，C18矽膠；移動相，ACN水溶液(0.05% TFA)，40 min內5%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮，得到呈無色油狀物之(S)-(1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-甲基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22-二氮雜二十五烷-25-基)胺基甲酸三級丁酯(120.00 mg，83.28%)。LCMS： $C_{49}H_{71}ClN_8O_9S$ 之質量計算值：982.48，實驗值：983.55 $[M+H]^+$ 。

【1454】 步驟3：合成(S)-N-(4-((25-胺基-22-甲基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22-二氮雜二十五基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【1455】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-

f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同，但反應溫度為45℃。使用115.00 mg (S)-(1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-甲基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22-二氮雜二十五烷-25-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之115.00 mg粗物質(S)-N-(4-((25-胺基-22-甲基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22-二氮雜二十五基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LCMS：C₄₄H₆₃ClN₈O₇S之質量計算值：882.42，實驗值：883.60 [M+H]⁺。

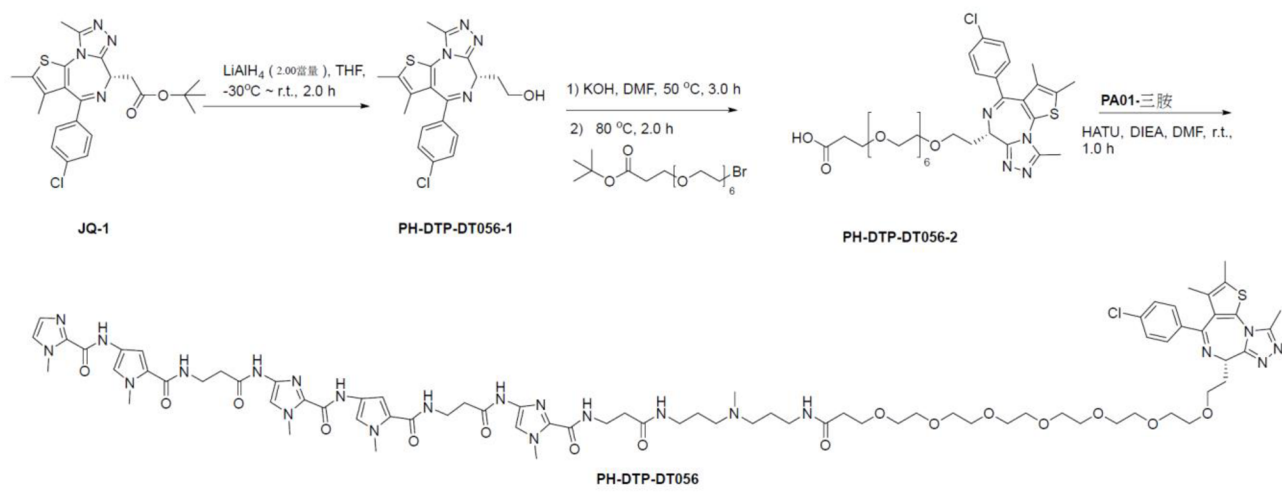
【1456】 步驟4：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-甲基-27-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22,26-三氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1457】 在0℃下向3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(40.00 mg，0.05 mmol，1.00當量)於DMF (3.00 mL)中之溶液中添加EDCI (13.86 mg，0.07 mmol，1.50當量)、(S)-N-(4-((25-胺基-22-甲基-3,6,9,12, 15-五氧雜-18,22-二氮雜二十五基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(42.59 mg，0.05 mmol，1.00當量)及DMAP (14.72 mg，0.12 mmol，2.50當

量)。隨後在0℃下攪拌反應物10 h。過濾粗反應混合物且藉由以下條件之製備型HPLC直接純化濾液：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD管柱，19*250 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% TFA)，移動相B：ACN；流動速率：25 mL/min；梯度：15 min內15 B至40 B；254 nm；RT：13.92。合併溶離份且直接凍乾，得到呈白色固體之(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-22-甲基-27-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18,22,26-三氮雜二十九烷-29-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(22.2 mg，26.19%)。HRMS：C₈₀H₁₀₄ClN₂₃O₁₅S之質量計算值：1693.7491，實驗值：1694.7559 [M+H]⁺。

【1458】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-29-甲基-24,34-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-25,29,33-三氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物14)

【1459】 流程143



【1460】 步驟1：合成(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙-1-醇

【1461】 向100 ml燒瓶中添加(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸三級丁酯(300.00 mg，0.66 mmol，1.00當量)、THF (8.00 mL)，在-30℃下且在N₂氛圍下攪拌反應物，隨後逐滴添加LiAlH₄ (1.0 M/THF，0.79 mL，0.79 mmol，1.20當量)，在-30℃下攪拌反應物至室溫，持續2 h。使反應物冷卻至-30℃，用MeOH (10 mL)淬滅，隨後濃縮，藉由PE:EA = 1:1之TLC板純化殘餘物。得到呈黃色固體之(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙-1-醇(190.00 mg，70.16%)。LC/MS：C₁₉H₁₉ClN₄OS之質量計算值：386.90，實驗值：387.15 [M+H]⁺。

【1462】 步驟2：合成(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸

【1463】 向25 ml燒瓶中添加(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙-1-醇(220.00 mg，

0.57 mmol, 1.00 當量)、DMSO (8.00 mL)、KOH (95.71 mg, 1.71 mmol, 3.00 當量), 在N₂氛圍下在50℃下攪拌反應物3 h, 隨後添加1-溴-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十一烷-21-酸三級丁酯(269.19 mg, 0.57 mmol, 1.00 當量)且在80℃下攪拌2 h, 隨後在室溫下攪拌反應物16 h。濾出固體且藉由以下條件之逆相急驟管柱純化濾液: 管柱, C18; 移動相, ACN水溶液(0.05% TFA), 60 min內10%至50%梯度; 偵測器, UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。得到呈黃色油狀物之(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸(30.00 mg, 2.76%)。LC/MS: C₃₄H₄₇ClN₄O₉S之質量計算值: 722.27, 實驗值: 723.20 [M+H]⁺。

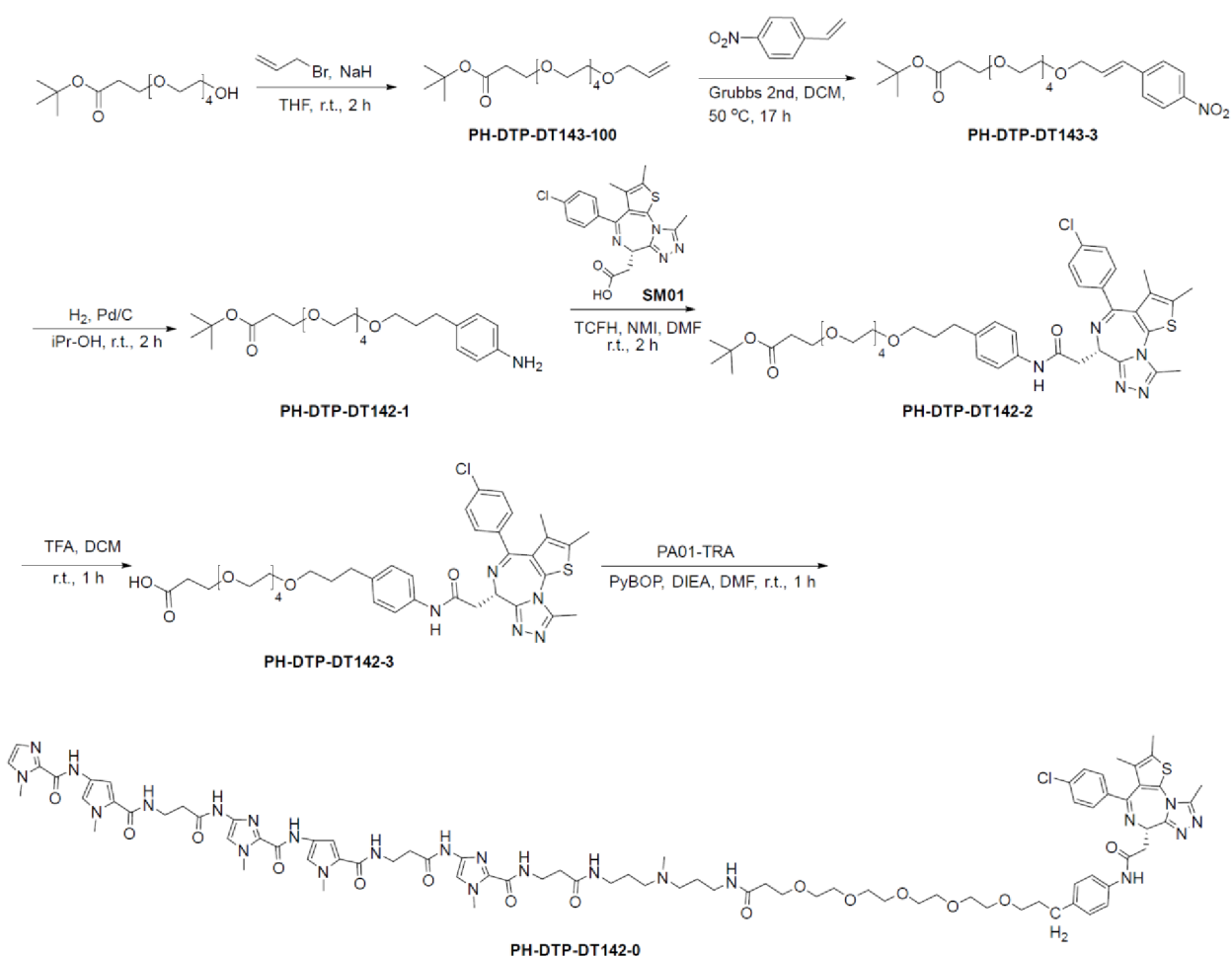
【1464】 步驟3: 合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-29-甲基-24,34-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-25,29,33-三氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1465】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋喃-6-基)-29-甲基-2,24,34-三側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3,25,29,33-四氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT001)相同。使用20.00 mg (S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑

并[4, 3-a][1,4]二氮呋-6-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十四烷-24-酸，
獲得呈黃色固體之2.20 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-29-甲基-24,34-二側氧基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜-25,29,33-三氮雜三十六烷-36-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率4.43%)。
HRMS：C₇₇H₁₀₅ClN₂₂O₁₆S之質量計算值：1660.7488，實驗值：1661.7574 [M+H]⁺。

【1466】 (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-24-甲基-19,29-二側氧基-4,7,10,13,16-五氧雜-20,24,28-三氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物60)

【1467】 流程144



【1468】 步驟1：合成4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯

【1469】 在0℃下向1-羥基-3,6,9,12-四氧雜十五烷-15-酸三級丁酯 (1.00 g , 3.10 mmol , 1.00當量)於無水THF (30.00 mL)中之溶液中添加 NaH (60%)(149.00 mg , 3.72 mmol , 1.20當量)。在此溫度下攪拌混合物 10 min。隨後將3-溴丙-1-烯(450.00 mg , 3.72 mmol , 1.20當量)添加至以上溶液中。在室溫下攪拌反應溶液2 h。用0℃之NH₄Cl水溶液(30 mL)淬滅反應物。用EA (3×50 mL)萃取所得混合物。用鹽水(1×50 mL)洗滌合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾之後，減壓濃縮濾液。獲得呈黃色油狀物之4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯(620.00 mg , 55.15%)。LC/MS：C₁₈H₃₄O₇之質量計算值：362.23，實驗值：385.30 [M+Na]⁺。

【1470】 步驟2：合成(18E)-19-(4-硝基苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯

【1471】 在室溫下向4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯(620.00 mg, 1.71 mmol, 1.00當量)於DCM (10.00 mL)中之溶液中逐滴添加Grubbs 2nd (291.00 mg, 0.34 mmol, 0.20當量)於DCM (3.00 mL)中之溶液及1-乙基-4-硝基苯(638.00 mg, 4.28 mmol, 2.50當量)。隨後使混合物升溫至50℃且攪拌17 h。減壓濃縮所得混合物。藉由以下條件之逆相急驟層析純化殘餘物：管柱，C18管柱；移動相，ACN水溶液(0.05% NH_4HCO_3)，80 min內5%至70%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併溶離份且濃縮。獲得呈黃色油狀物之(18E)-19-(4-硝基苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯(120.00 mg, 14.51%)。LC/MS： $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_9$ 之質量計算值：483.25，實驗值：506.20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【1472】 步驟3：合成19-(4-胺基苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸三級丁酯

【1473】 程序與 N-[26-[(5-胺基吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸酯(PH-DTP-DT291-2)相同，但溶劑變成i-PrOH，反應時間為2.0 h。使用120.00 mg (18E)-19-(4-硝基苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之100.00 mg 19-(4-胺基苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸三級丁酯(產率88.45%)。LC/MS： $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_7$ 之質量計算值：455.29，實驗值：456.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【1474】 步驟4：合成(S)-19-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-

4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸三級丁酯

【1475】 程序與N-[23-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT102-1)相同。使用80.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg (S)-19-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸三級丁酯(產率40.50%)。LC/MS： $C_{43}H_{56}ClN_5O_8S$ 之質量計算值：837.35，實驗值：838.30 $[M+H]^+$ 。

【1476】 步驟5：合成(S)-19-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸

【1477】 程序與(S)-1-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)-2-側氧基-6,9,12,15,18,21-六氧雜-3-氮雜二十四烷-24-酸(PH-DTP-DT001-3)相同。使用90.00 mg (S)-19-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之90.00 mg粗物質(S)-19-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸。LC/MS： $C_{39}H_{48}ClN_5O_8S$ 之質量計算值：781.29，實驗值：782.50 $[M+H]^+$ 。

【1478】 步驟6：合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-

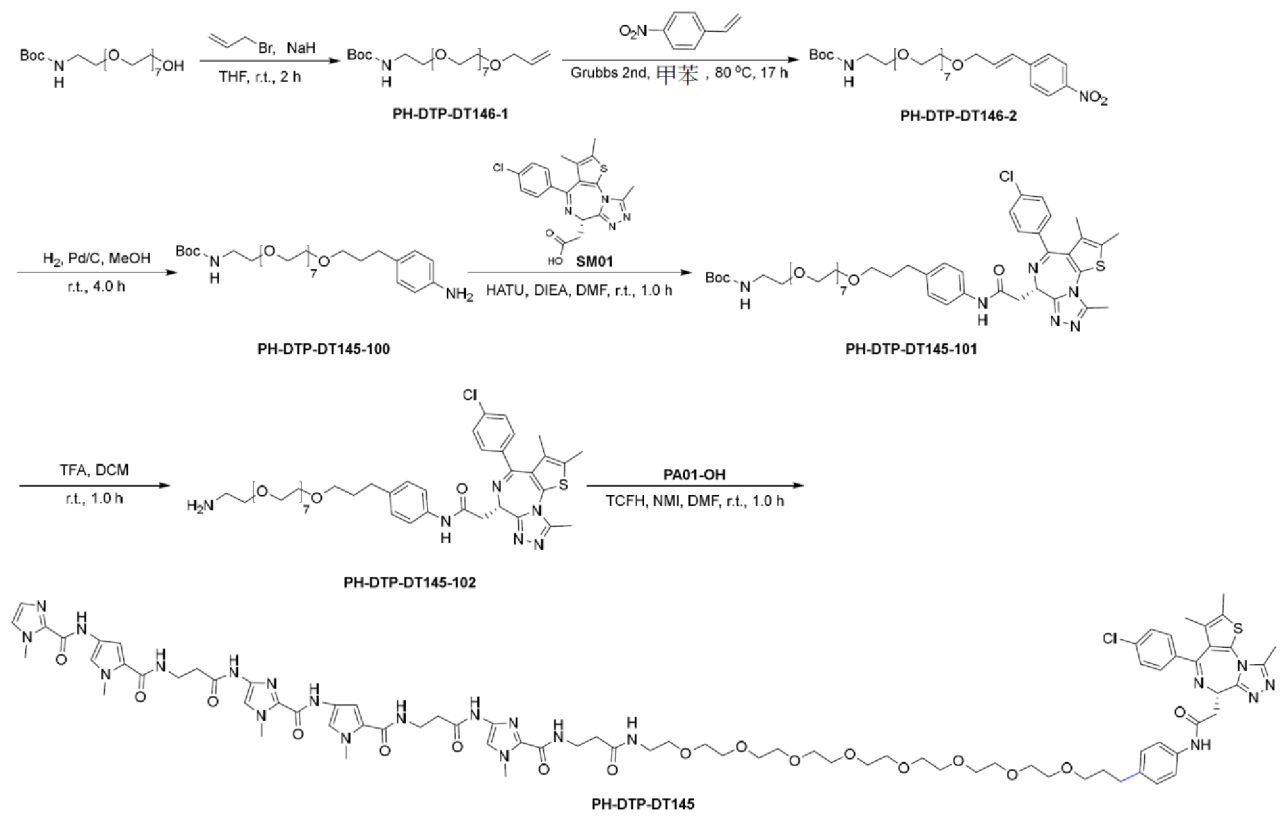
2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-24-甲基-19,29-二側氧基-4,7,10,13,16-五氧雜-20,24,28-三氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1479】 程序與(R)-20-((2-(2-(2-(2-(4-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)胺甲醯基)-1-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-基)-1,5,18-三側氧基-9,12,15-三氧雜-2,6,19-三氮雜二十三烷-23-酸三級丁酯(PH-DTP-DT153-7)相同。使用80.00 mg粗物質(S)-19-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九烷酸，獲得呈白色固體之30.3 mg (S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-24-甲基-19,29-二側氧基-4,7,10,13,16-五氧雜-20,24,28-三氮雜三十一烷-31-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率16.38%)。HRMS：C₈₂H₁₀₆ClN₂₃O₁₅S之質量計算值：1719.7648，實驗值：1720.7657 [M+H]⁺。

【1480】 (S)-N-(5-((3-((2-((31-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-

6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3-側氧基-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧雜-4-氮雜三十一烷基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物63)

【1481】 流程145



【1482】 步驟1：合成N-(3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七碳-26-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯

【1483】 程序與4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯(PH-DTP-DT143-100)相同。使用300.00 mg N-(23-羥基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之327.90 mg 粗物質N-(3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七碳-26-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯。LC/MS：C₂₄H₄₇NO₁₀之質量計算值：509.32，實驗值：532.30

$[M+Na]^+$ 。

【1484】 步驟 2：合成 N-[(26E)-27-(4-硝基苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七碳-26-烯-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【1485】 程序與(18E)-19-(4-硝基苯基)-4,7,10,13,16-五氧雜十九-18-烯酸三級丁酯(PH-DTP-DT143-3)相同，但溶劑變為甲苯，反應溫度為80℃且反應時間為17 h。使用277.00 mg N-(3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七碳-26-烯-1-基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之141.40 mg N-[(26E)-27-(4-硝基苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七碳-26-烯-1-基]胺基甲酸三級丁酯(產率41.25%)。LC/MS： $C_{30}H_{50}N_2O_{12}$ 之質量計算值：630.34，實驗值：653.35 $[M+Na]^+$ 。

【1486】 步驟3：合成N-[27-(4-胺基苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯

【1487】 程序與 N-[26-[(5-胺基吡啶-2-基)氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT291-2)相同，但溶劑變成MeOH，反應時間為4.0 h。使用100.00 mg N-[(26E)-27-(4-硝基苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七碳-26-烯-1-基]胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之51.20 mg N-[27-(4-胺基苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(產率53.58%)。LC/MS： $C_{30}H_{54}N_2O_{10}$ 之質量計算值：602.38，實驗值：603.40 $[M+H]^+$ 。

【1488】 步驟4：合成(S)-(27-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-嚟吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷基)胺基甲酸三級丁酯

【1489】 程序與N-[26-([4-[(2S,4R)-1-乙醯基-4-[(4-氯苯基)胺基]-2-甲基-3,4-二氫-2H-喹啉-6-基]苯基]甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六烷-1-基]胺基甲酸三級丁酯(PH-DTP-DT103-1)相同。使用50.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg (S)-(27-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷基)胺基甲酸三級丁酯(產率63.45%)。LC/MS：C₄₉H₆₉ClN₆O₁₁S之質量計算值：984.44，實驗值：1007.70 [M+Na]⁺。

【1490】 步驟5：合成(S)-N-(4-(1-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷-27-基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【1491】 程序與(S)-N-(4-((26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六基)氧基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺(PH-DTP-DT055-102)相同。使用80.00 mg (S)-(27-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷基)胺基甲酸三級丁酯，獲得呈黃色油狀物之80.00 mg粗物質(S)-N-(4-(1-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十七烷-27-基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺。LC/MS：C₄₄H₆₁ClN₆O₉S之質量計算值：884.39，實驗值：885.60 [M+H]⁺。

【1492】 步驟6：合成(S)-N-(5-((3-((2-((31-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-

2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3-側氧基-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧雜-4-氮雜三十一烷基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺

【1493】 程序與(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十一烷-21-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(PH-DTP-DT082)相同。使用60.00 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸，獲得呈白色固體之20.40 mg (S)-N-(5-((3-((2-((31-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3-側氧基-7,10,13,16,19,22,25,28-八氧雜-4-氮雜三十一烷基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(產率15.81%)。HRMS：C₈₀H₁₀₂ClN₂₁O₁₇S之質量計算值：1695.7172，實驗值：1696.7299 [M+H]⁺。

【1494】 藉由HRMS方法A或B純化化合物。

【1495】 方法A：儀器：Waters Acquity I類UPLC及HRMS之Xevo

G2-XSQ T；管柱：ACQUITY UPLC BEH-C18，2.1×50 mm，2.7 μm；移動相A：H₂O (0.1% HCOOH)，移動B，ACN (0.1% HCOOH)；流動速率：0.4 mL/min；梯度：1.5 min內10% B至95% B，再保持95% 0.5 min，隨後在0.3 min內降至10% B，再保持10%0.7 min；偵測器：254 nm。

【1496】 方法B：儀器：Waters Acquity I類UPLC及HRMS之Xevo G2 XS Q T；管柱：ACQUITY UPLC BEH-C18，2.1×50 mm，2.7 μm；移動相A：H₂O (0.1% HCOOH)，移動B，ACN (0.1% HCOOH)；流動速率：0.4 mL/min；梯度：2.0 min內5% B至40% B，另1.5 min內達至95%，保持95% 1.5 min，隨後在0.3 min內降至5% B，再保持5% B 0.7 min；偵測器：254 nm。

【1497】 表7中提供藉由方法A純化的本發明化合物之實驗資料。質量實驗值展示為M+H。

表7.質譜法表徵。

化合物	自TOF-HRMS [m/z]觀測之[M+H] ⁺	化合物	自TOF-HRMS [m/z]觀測之[M+H] ⁺
1	1674.7498	18	1711.8661
3	1722.7501	19	1673.8425
4	1694.7559	20	1694.8518
6	1718.7736	21	1566.6221
7	1688.7509	22	1610.6553
8	1668.8252	23	1654.6807
9	1659.8629	24	1742.7294
10	1680.8708	25	1694.7252
11	1718.7765	26	1694.7240
12	1587.7682	27	1722.7570
13	1698.7059	28	1646.7905
14	1661.7574	29	1662.8562
16	1773.7657	30	1688.8383
17	1711.6923	31	1664.7825

化合物	自TOF-HRMS [m/z]觀測之[M+H] ⁺
32	1776.7324
33	1820.7548
34	1864.7745
35	1596.7179
36	1640.7479
38	1790.7422
39	1736.7289
40	1722.7517
41	1600.7404
42	1644.7672
43	1626.7821
44	1670.8145
45	1594.7822
46	1638.8066
47	1620.7660
48	1664.7964
49	1725.7118
50	1769.7437
51	1725.7189
52	1769.7389
53	1736.7681
54	1750.7806
55	1817.7858
56	1861.8131
57	1847.7949
58	1709.7173
59	1707.7401
60	1720.7657
62	1722.7520
63	1696.7299

化合物	自TOF-HRMS [m/z]觀測之[M+H] ⁺
65	1698.7102
66	1975.9928
67	1951.9484
68	1810.7229
69	1895.7407
70	1461.6675
71	1503.6971
72	1692.8020
73	1816.9139
74	2179.0806
75	1773.8661
77	1339.6271
78	1381.6415
79	1570.7457
80	1694.8671
81	2057.0349
82	1651.8245
85	1655.7561
86	1697.7723
87	1886.8723
88	2010.9990
89	2373.1733
90	1967.9456
92	1390.6333
96	2108.0398
99	1949.8616
100	1945.8893
101	1781.7877
102	1699.7012
103	1699.7018

醫藥組合物

實例A-1：非經腸醫藥組合物

[001] 為製備適用於藉由注入(皮下、靜脈內)投與之非經腸醫藥組合

物，將1 mg至1000 mg本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之水溶性鹽溶解於無菌水中，且隨後與10 mL之0.9%無菌生理鹽水混合。視情況添加適合緩衝液以及視情況存在之酸或鹼來調節pH。將混合物併入適用於注射投與之單位劑型中。

實例A-2：經口溶液

[002] 為製備用於經口遞送之醫藥組合物，將足夠量的本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽添加至水(具有視情況存在之增溶劑、視情況存在之緩衝液及味道掩蔽賦形劑)中以得到20 mg/mL溶液。

實例A-3：經口錠劑

[003] 藉由混合20至50重量%本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、20至50重量%微晶纖維素、1至10重量%低取代之羥丙基纖維素及1至10重量%硬脂酸鎂或其他適當賦形劑來製備錠劑。藉由直接壓縮來製備錠劑。經壓縮錠劑之總重量維持在100 mg至500 mg。

實例A-4：經口膠囊

[004] 為了製備用於經口遞送之醫藥組合物，將1 mg至1000 mg本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與澱粉或其他適合之粉末摻合物混合。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之經口劑量單位中，其適用於經口投與。

[1498] 在另一實施例中，將1 mg至1000 mg本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽置於4號膠囊或1號膠囊(羥丙甲纖維素或硬明膠)中且使膠囊閉合。

實例2.生物活性分析

[1499] 將藉由領域中已知之技術分析含有CAG或CTG重複之目標

基因的表現。此等分析包括但不限於定量反轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)、微陣列或多工RNA定序(RNA-seq)，其中所選分析量測目標基因之總表現或對偶基因特異性表現。例示性分析見於：Freeman WM等人，「Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential」, *BioTechniques* 1999, 26, 112-125；Dudley AM等人，「Measuring absolute expression with microarrays with a calibrated reference sample and an extended signal intensity range」, *PNAS USA* 2002, 99(11), 7554-7559；Wang Z等人，「RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics」 *Nature Rev. Genetics* 2009, 10, 57-63。

【1500】將藉由領域中已知之技術分析目標基因之轉譯產物的產生。此等分析包括但不限於西方墨點分析，其中所選分析量測目標基因之總蛋白表現或對偶基因特異性表現。

【1501】考慮兩個組織模型及兩個動物模型以供用於分析。

【1502】實例B1：EC₅₀分析

【1503】細胞培養物：在RPMI1640培養基+ 15% FBS中培養細胞。將細胞維持於 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 至 $1 \times 10^6/\text{mL}$ 之間的密度。將細胞離心，再懸浮於新鮮培養基中，計數且以150,000個細胞每孔塗鋪100 μL 於未經塗佈之平底組織培養盤中。

【1504】化合物處理：將10 mM FA GeneTAC之儲備溶液以1:10稀釋於DMSO中，之後以1:100稀釋於生長培養基中。隨後將工作溶液進一步稀釋至10×所需最終濃度150 nM。隨後以1:3比將化合物稀釋於含0.01% DMSO之生長培養基中。生成5點3倍劑量反應曲線。將11 μL 10×化合物添加至含GM15850之100 μL 細胞懸浮液之孔中。將含0.01% DMSO之11

μL生長培養基添加至未經FA GeneTAC處理之所有孔中。在使用異硫氰酸胍溶液進行細胞溶解之前，培育細胞48小時。

【1505】 RNA分離：使用離液鹽在384孔管柱過濾盤中分離且純化總RNA。

【1506】 qRT-PCR：使用AgPath-ID試劑(Thermo Fisher)，使用6 μL主混合物及4 μL RNA組譯qRT-PCR反應。將針對人類FXN(分析ID Hs01075496_m1)及人類GAPDH (分析ID Hs00266705_g1)之qRT-PCR TaqMan引子探針集合用於量測所要目標。使用製造商推薦之循環條件在ThermoFisher QuantStudio 6 PRO儀器上運行qRT-PCR。

【1507】 資料分析：使用Thermo Fisher設計及分析軟體分析qPCR資料。將資料輸出至Excel且以hGAPDH表現標準化hFXN表現。

【1508】 表8中呈現代表性體外生物化學資料。A < 100 nM；B為100 nM至500 nM；C > 500 nM。

表8.體外效力資料。

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM, 48 hr)	化合物編號	EC ₅₀ WT (nM, 48 hr)
3	B	24	A
6	B	25	B
8	A	26	B
9	B	29	B
10	B	30	C
11	C	31	A
13	A	33	B
16	B	35	A
17	A	36	A
19	A	38	A
20	B	39	A
21	B	40	A
22	B	41	B
23	B	42	A

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM, 48 hr)
43	C
44	B
45	B
46	B
48	C
49	A
50	A
51	A
52	A
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B
58	A
59	A
60	B

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM, 48 hr)
62	A
63	A
65	B
71	C
73	C
75	C
86	C
87	B
88	C
89	C
90	B
99	A
100	B
101	B
102	A
103	A

【1509】 實例3.弗里德希氏共濟失調之臨床試驗

【1510】 簡要概述：研究之主要目標為評估本文所揭示之化合物在患有弗里德希氏共濟失調之參與者中之功效(使用經修改之弗里德希氏共濟失調等級量表[mFARS])及安全性。

【1511】 詳細描述：在雙盲安慰劑對照階段期間，將根據基線 mFARS 評分(<40與≥40)、疾病發作年齡(<14與≥14)及在篩選時之年齡(≤21歲或>21歲)對參與者分級，且使用交互式網站回應系統(IWRS)將其隨機分組以接受本文所揭示之化合物或安慰劑。完成隨機分組、雙盲安慰劑對照階段(72週)後，參與者將進入開放標記擴展階段(24週)，在此期間，其將以其在研究之隨機分組階段中所接受之劑量接受使用本文所揭示之化合物的開放標記處理(對於最初接受安慰劑的進入擴展階段之參與

者，本文所揭示之化合物之劑量將基於年齡及體重確定)，隨後進行安全性隨訪(在最後一次劑量之後10-30天)。

【1512】 主要結果：在第72週相對於經修改弗里德希氏共濟失調等級量表(mFARS)評分之基線的變化[時間範圍：基線，第72週]

【1513】 弗里德希氏共濟失調等級量表(FARS)為一種量測FA之神經作用進展的疾病特異性量表。mFARS為經驗證的可靠93項量表；包含FARS之神經組分，且評估延髓、上肢、下肢及直立穩定性/步態功能。對於每一項，反應與對應神經研究結果歸為一類，且為研究結果指定0至3、4或5範圍內的評分，0為正常，且越高數字指示障礙越大。

【1514】 次要結果：

【1515】 (1)在第72週相對於弗里德希氏共濟失調等級量表日常生活活動(FARS-ADL)評分之基線的變化[時間範圍：基線，第72週]

【1516】 FARS-ADL為FARS問卷的子部分，評定日常生活活動，包括言談、個人衛生、進食及活動性。參與者使用0（正常）至4（嚴重能力喪失/不能進行獨立活動）之等級來對各類別分級，較低評分指示功能/活動「正常」。

【1517】 (2)在第72週相對於1分鐘行走測試(1MWT)之基線的變化[時間範圍：基線，第72週]

【1518】 1MWT為用於藉由量測1分鐘內的最高行走速度來量測功能能力、行走耐力、平衡及肌肉性能的定時性能測試。將指示參與者儘可能快速地行走1分鐘，但不能奔跑。將在完成行走時量測最高行走速度並進行記錄。

【1519】 (3)直至第72週跌倒之次數[時間範圍：基線至第72週]

【1520】 跌倒日誌與參與者在每日正常活動期間的活動能力直接相關。因此，將要求每一參與者堅持記錄跌倒日誌，其將包括每一次跌倒之日期及時間。將報告由世界衛生組織定義為「無意地跌至地面、地板或其他較低水平面，不包括有意改變位置而倚靠於傢俱、牆壁或其他物件」的跌倒。

【1521】 儘管本文已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者將明白，此類實施例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到大量變化形式、變化及替代。應理解，本文所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實踐本發明。希望以下申請專利範圍限定本發明之範疇，且因此涵蓋此申請專利範圍及其等效者之範疇內的方法及結構。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種轉錄調節分子，其具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈，其中：

a)該第一末端包含能夠非共價結合於核苷酸重複序列GAA的DNA結合部分；

b)該第二末端包含結合於調控分子的蛋白結合部分，該調控分子調節包含該核苷酸重複序列GAA之基因的表現；且

c)該寡聚主鏈包含該第一末端與該第二末端之間的連接子。

【請求項2】

如請求項1之轉錄調節分子，其中該第一末端包含選自由以下組成之群的聚醯胺：線型聚醯胺、髮夾聚醯胺、H鎖聚醯胺、重疊型聚醯胺、接枝型聚醯胺、環狀聚醯胺、串聯聚醯胺及延伸型聚醯胺。

【請求項3】

如請求項1或2之轉錄調節分子，其中該第一末端包含線型聚醯胺。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之轉錄調節分子，其中該聚醯胺能夠以小於500 nM之親和力結合該DNA。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含-NH-Q-C(O)-，其中Q為視情況經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或視情況經取代之伸烷基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含至少三個包含至少一個選自O、N及S之雜原子的雜芳族甲醯胺部分以及至少一個選自由以下組成之群的脂族胺基酸殘基：甘胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、2,4-二胺基丁酸及5-胺基戊酸。

【請求項7】

如請求項6之轉錄調節分子，其中該雜芳族甲醯胺部分為單環或雙環部分。

【請求項8】

如請求項6之轉錄調節分子，其中該第一末端包含一或多個選自由以下組成之群的甲醯胺部分：視情況經取代之吡咯甲醯胺單體、視情況經取代之咪唑甲醯胺單體及 β -丙胺酸單體。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-1)結構或其醫藥學上可接受之鹽：



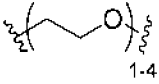
式(A-1)，

其中：

各[A-M]出現p次，且p為1至10範圍內之整數；

L_{1a} 為一鍵、 C_{1-6} 伸烷基、 $-NR^a-C_{1-6}$ 伸烷基- $C(O)-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-NR^a-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-O-$ 或 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基；

各A係選自由以下組成之群：一鍵、 C_{1-10} 伸烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代

之5員至10員伸雜芳基、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- $C(O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸烷基- NR^a- 、 $-CO-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-CONR^a-$ 、 $-CONR^aC_{1-4}$ 伸烷基-、 $-NR^aCO-C_{1-4}$ 伸烷基-、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=S)-NH-$ 、 $-C(O)-NH-NH-$ 、 $-C(O)-N=N-$ 、 $-C(O)-CH=CH-$ 、 $(CH_2)_{0-4}-CH=CH-(CH_2)_{0-4}$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-6}$ 伸烷基、 $_{1-4}$ 、 $-NH-C_{1-6}$ 伸烷基- $NH-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基- $O-$ 、 $-NH-N=N-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 及其任何組合，且至少一個A為 $-CONH-$ ；

各M為視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基或視情況經取代之伸烷基；

E_1 為H或 $-A^E-G$ ；

A^E 不存在或為 $-NHCO-$ ；

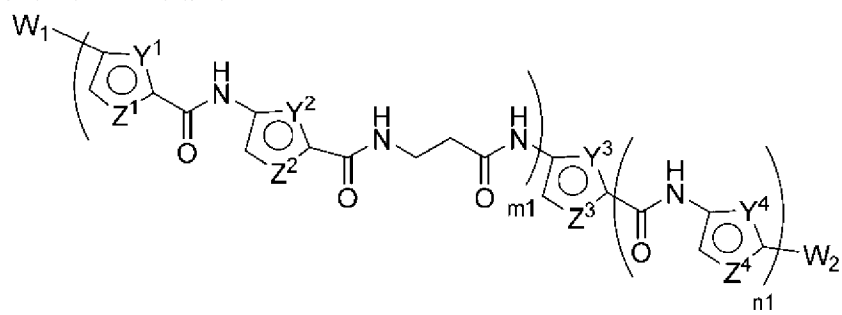
G係選自由以下組成之群：視情況經取代之H、 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基、 C_{0-4} 伸烷基- $NHC(=NH)NH$ 、 $-CN$ 、 $-C_{0-4}$ 伸烷基- $C(=NH)(NR^aR^b)$ 、 $-C_{0-4}$ 伸烷基- $C(=N^+H_2)-(NR^aR^b)$ 、 $-C_{1-5}$ 伸烷基- NR^aR^b 、 C_{0-4} 伸烷基- $NHC(=NH)R^a$ 及視情況經取代之胺；且

各 R^a 及 R^b 係獨立地選自由以下組成之群：H、視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基、視情況經取代之 C_{3-10} 環烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環基及視情況經取代之5員至10員伸雜芳基。

【請求項10】

如請求項1至8中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-

2)結構或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-2)，

其中：

各Y¹、Y²、Y³及Y⁴獨立地為CH或N；

各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為O、S或NR^{1D}；

W₁為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基、-C(O)-NR^{1E}R^{1F}、-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}或(AA)₁₋₁₀；

W₂為氫、視情況經取代之C₁-C₆烷基、-C(O)-NR^{1E}R^{1F}或(AA)₁₋₁₀；

m₁為1、2、3或4；

n₁為0、1或2；且

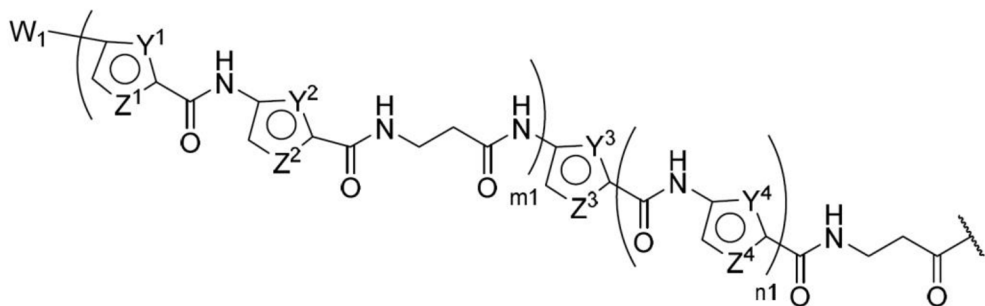
AA為選自β-丙胺酸、離胺酸及精胺酸之胺基酸殘基；

各R^{1D}及R^{1E}獨立地為氫或C₁-C₆烷基；且

R^{1F}為氫、視情況經取代之C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀雜烷基、PEG₁₋₂₀或一或多個AA。

【請求項11】

如請求項10之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-3)結構或其醫藥學上可接受之鹽：



式(A-3)。

【請求項12】

如請求項10或11之轉錄調節分子，其中各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為NR^{1D}，其中R^{1D}為C₁-C₆烷基。

【請求項13】

如請求項10或11之轉錄調節分子，其中各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為NCH₃。

【請求項14】

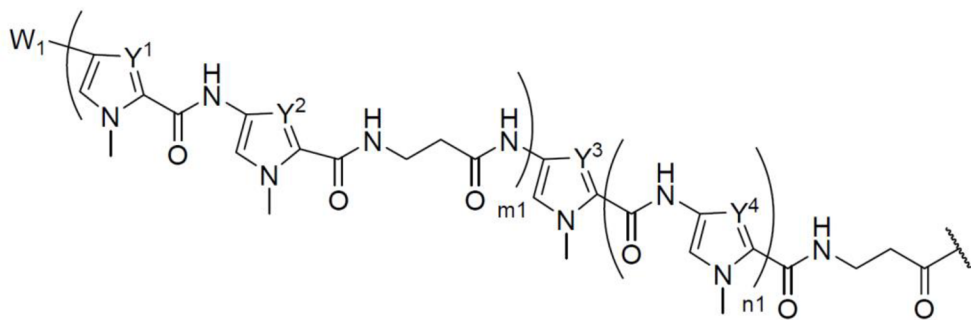
如請求項10至13中任一項之轉錄調節分子，其中各Z¹及Z³為N；且各Z²及Z⁴獨立地為CH或N。

【請求項15】

如請求項14之轉錄調節分子，其中各Z²及Z⁴為CH。

【請求項16】

如請求項10至15中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-4)結構：



式(A-4)。

【請求項17】

如請求項10至16中任一項之轉錄調節分子，其中 W_1 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 。

【請求項18】

如請求項17之轉錄調節分子，其中 W_1 為 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ ，其中 R^{1E} 為氫；且 R^{1F} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_{10} 烷基或PEG₁₋₂₀。

【請求項19】

如請求項10至16中任一項之轉錄調節分子，其中 W_1 為氫。

【請求項20】

如請求項10至19中任一項之轉錄調節分子，其中 m_1 為2或3；且 n_1 為0或1。

【請求項21】

如請求項20之轉錄調節分子，其中 n_1 為0。

【請求項22】

如請求項20之轉錄調節分子，其中 n_1 為1。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子之長度小於約50埃。

【請求項24】

如請求項1至22中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子之長度為約15至40埃。

【請求項25】

如請求項1至22中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子包含5個至50個鏈原子。

【請求項26】

如請求項1至22中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子包含具有2至50個間隔部分之多聚體，且其中該間隔部分係獨立地選自由以下組成之群：
 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-O})_y-$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-NR}^{4a})_y-$ 、 $-(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-CH=CH-}(\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b})_x\text{-O})_y-$ 、視情況經取代之 -C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 炔基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基、胺基酸殘基、 -O- 、 $\text{-C(O)NR}^{4a}-$ 、 $\text{-NR}^{4a}\text{C(O)-}$ 、 -C(O)- 、 $\text{-NR}^{4a}-$ 、 -C(O)O- 、 -O- 、 -S- 、 -S(O)- 、 -SO_2- 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^{4a}-$ 、 $\text{-NR}^{4a}\text{SO}_2-$ 及 -P(O)OH- 以及其任何組合；其中

各x獨立地為2至4；

各y獨立地為1至10；

各 R^{3a} 及 R^{3b} 係獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、視情況經取代之烷基醯胺、磺醯基、視情況經取代之硫烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基及視情況經取代之雜環基；且

各 R^{4a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之轉錄調節分子，其中該寡聚主鏈包含 $\text{-(T}^1\text{-}$

$$V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$$

其中a、b、c、d及e各獨立地為0或1，且其中a、b、c、d及e之總和為1至5；

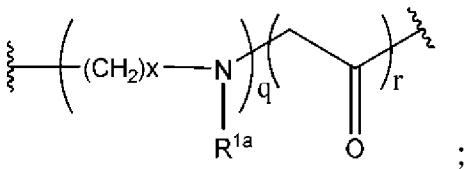
T¹、T²、T³、T⁴及T⁵各獨立地選自視情況經取代之(C₁-C₁₂)伸烷基、視情況經取代之伸烯基、視情況經取代之伸炔基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改質PEG)_n、(AA)_p、-(CR^{2a}OH)_h-、視情況經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、視情況經取代之C₃₋₇伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基、視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基、二硫化物、肼、碳水化合物、β-內醯胺及酯；

各m、p及w獨立地為1至20之整數；

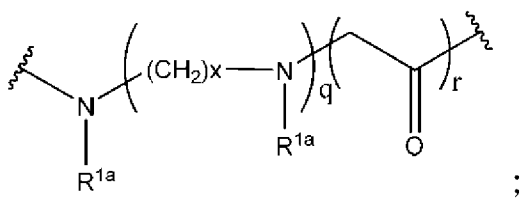
n為1至30之整數；

h為1至12之整數；

EA具有以下結構：



EDA具有以下結構：



其中各q獨立地為1至6之整數；

各x獨立地為2至4之整數；且

各r獨立地為0或1；

(PEG)_n具有-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-之結構；

(改質PEG)_n具有用-(CH₂-CR^{2a}=CR^{2a}-CH₂-O)-或-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-

S)-置換(PEG)_n中之至少一個-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-的結構；

AA為胺基酸殘基；

V¹、V²、V³、V⁴及V⁵各獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基-、-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{1a}-、-NR^{1a}SO₂-及-P(O)OH-；

各R^{1a}獨立地為氫或及視情況經取代之C₁₋₆烷基；且各R^{2a}及R^{2b}係獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、烷基醯胺、經取代之烷基醯胺、磺醯基、硫烷氧基、經取代之硫烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

【請求項28】

如請求項27之轉錄調節分子，其中T¹、T²、T³、T⁴及T⁵各獨立地選自(C₁-C₁₂)烷基、經取代之(C₁-C₁₂)烷基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(改質PEG)_n、(AA)_p、-(CR^{2a}OH)_h-、視情況經取代之苯基、哌啶-4-胺基(P4A)、哌啶-3-胺基、哌啶、吡咯啶-3-胺基、吡啶-3-胺基、對胺基苯甲氧羰基(PABC)、間胺基苯甲氧羰基(MABC)、對胺基苯甲氧基(PABO)、間胺基苯甲氧基(MABO)、對胺基苯甲基、縮醛基、二硫化物、肼、碳水化合物、β-內醯胺、酯、(AA)_p-MABC-(AA)_p、(AA)_p-MABO-(AA)_p、(AA)_p-PABO-(AA)_p及(AA)_p-PABC-(AA)_p。

【請求項29】

如請求項27之轉錄調節分子，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自 (C_1-C_{12}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(改質 $PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、4員至10員雜環烯及視情況經取代之5員至10員伸雜芳基。

【請求項30】

如請求項27之轉錄調節分子，其中 T^4 或 T^5 為視情況經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基。

【請求項31】

如請求項27之轉錄調節分子，其中 T^4 或 T^5 為視情況經取代之伸苯基。

【請求項32】

如請求項1至28中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子包含 $N(R^{1a})(CH_2)_xN(R^{1b})(CH_2)_xN-$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 各獨立地選自氫或視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；且各 x 獨立地為1至6範圍內之整數。

【請求項33】

如請求項1至32中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子包含 $-(CH_2 - C(O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-、-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2 - CH_2O)_y(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-、-C(O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-、-(CH_2)_x-O-(CH_2 - CH_2O)_y-(CH_2)_x-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-或-N(R'')C(O)-(CH_2)-C(O)N(R'')-(CH_2)_x-O(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A-$ ；其中 R' 為甲基； R'' 為氫；各 x 及 y 獨立地為1至10之整數；各 q 獨立地為2至10之整數；且各 A 獨立地選自一鍵、視情況經取代之 C_{1-12} 烷基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環

烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子包含PEG(聚乙二醇)。

【請求項35】

如請求項34之轉錄調節分子，其中該連接子包含2至20個PEG單元。

【請求項36】

如請求項34之轉錄調節分子，其中該連接子包含6、8、10或15個PEG單元。

【請求項37】

如請求項1至36中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子藉由選自以下之基團與該第一末端連接： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}\text{C}_{1-4}$ 烷基-、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_x\text{-O)-}$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_y\text{-NR}^{1a})-$ 、視情況經取代之 $-\text{C}_{1-12}$ 伸烷基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸烯基、視情況經取代之 C_{2-10} 伸炔基、視情況經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視情況經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視情況經取代之5員至10員伸雜芳基及視情況經取代之4員至10員伸雜環烷基；其中各x及y獨立地為1至4，且各 R^{1a} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項38】

如請求項1至36中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子藉由選自以下之基團與該第一末端連接： $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 及-

NR^{1a}CO-；其中各R^{1a}獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基。

【請求項39】

如請求項1至35中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含一或多個視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之C₄₋₁₀碳環、視情況經取代之4員至10員雜環或視情況經取代之5員至10員雜芳基。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含至少一個具有至少兩個氮原子之5員至10員雜芳基。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含能夠結合於該調控蛋白之部分，且該部分係來自能夠結合於該調控蛋白之化合物。

【請求項42】

如請求項1至40中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含至少一個選自以下之基團：視情況經取代之二吡啶、視情況經取代之二氮呋及視情況經取代之苯基。

【請求項43】

如請求項1至40中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含結合於溴域蛋白的部分。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含二吡啶或二氮呋環，其中該二吡啶或二氮呋環與C₆₋₁₀芳基或包含一或多個選自S、N及O之雜原子的5員至10員雜芳基環稠合。

【請求項45】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含視情況經取代之雙環或三環結構。

【請求項46】

如請求項45之轉錄調節分子，其中該視情況經取代之雙環或三環結構包含與噻吩環稠合之二氮呋環。

【請求項47】

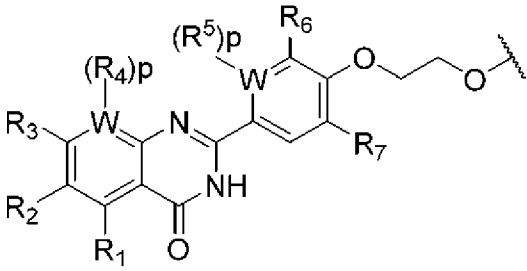
如請求項46之轉錄調節分子，其中該第二末端包含視情況經取代之雙環結構，其中該雙環結構包含與噻吩環稠合之二氮呋環。

【請求項48】

如請求項45之轉錄調節分子，其中該第二末端包含視情況經取代之三環結構，其中該三環結構為與噻吩及三唑稠合之二氮呋環。

【請求項49】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式7之結構的化合物：



式7，

其中：

R_1 及 R_3 各獨立地選自烷氧基、烷基、胺基、鹵素及氫；

R_2 係選自烷氧基、烷基、烯基、炔基、醯胺、胺基、鹵素及氫；

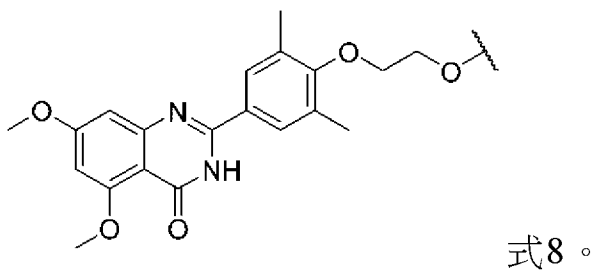
R_6 及 R_7 各獨立地選自烷基、烷氧基、胺基、鹵素及氫；

R₅為氫；

各W係獨立地選自C及N，其中若W為N，則p為0或1，且若W為C，則p為1；對於W-(R₄)_p，若W為C，則p為1且R₄為H，或若W為N，則p為0；若R₁為氫，則R₃為烷氧基；若R₃為氫，則R₁係選自胺基及烷氧基；且R₆及R₇中之至少一者係獨立地選自烷基、烷氧基、胺基及鹵素。

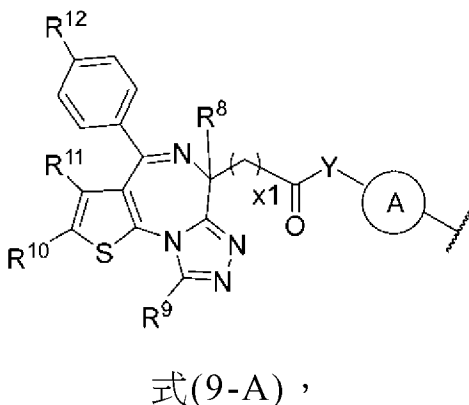
【請求項50】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含式8化合物：



【請求項51】

如請求項1至40中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(9-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中：

環A不存在或為6員單環芳基或雜芳基；

Y為-NH-或-O-；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥烷基；

R^{12} 係選自氫、鹵素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥烷基；

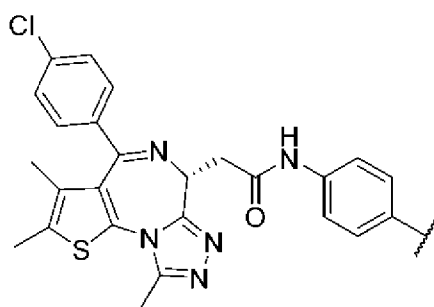
或 R^{12} 為 $-NR^A R^B$ ，其中

R^A 及 R^B 各獨立地為氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 雜烷基；且

x_1 為1至6之整數。

【請求項52】

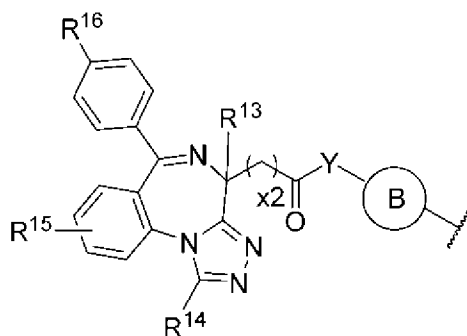
如請求項51之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(9-C)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(9-C)。

【請求項53】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(10-A)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(10-A)

其中：

環B不存在或為5員至6員單環芳基或雜芳基或4員至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹³係選自氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基；

R¹⁶係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視情況經取代之芳基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥烷基；

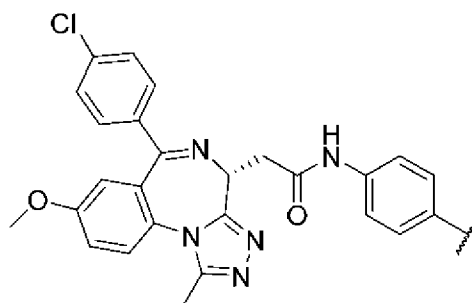
或R¹⁶為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；且

x₂為1至6之整數。

【請求項54】

如請求項53之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(10-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

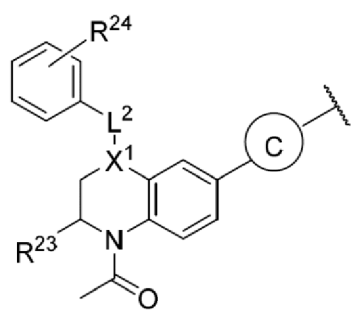


式(10-B)。

【請求項55】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有

式(12-A)之結構的化合物：



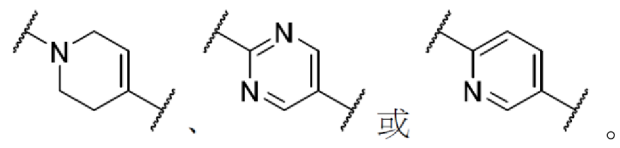
式(12-A)

其中：

- 環C不存在或為單環6員芳基或雜芳基；
- X¹為CH或N；
- L²為-NR^D-或-CR^DH-；
- R²³為C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；且
- R²⁴為鹵素、烷基、羥烷基、鹵烷基；視情況經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥烷基；且
- R^D為氫或C₁₋₃烷基。

【請求項56】

如請求項55之轉錄調節分子，其中環C為：

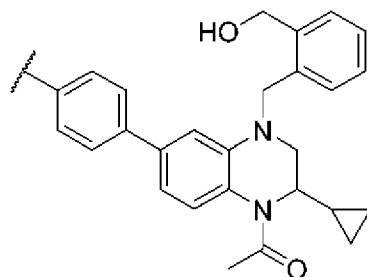


【請求項57】

如請求項55之轉錄調節分子，其中環C為苯基。

【請求項58】

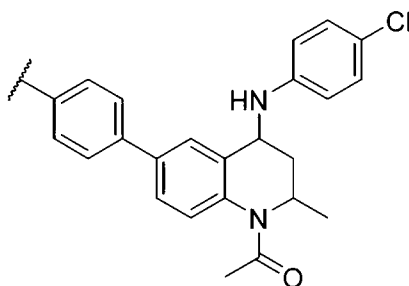
如請求項55或57之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(12-B)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(12-B)。

【請求項59】

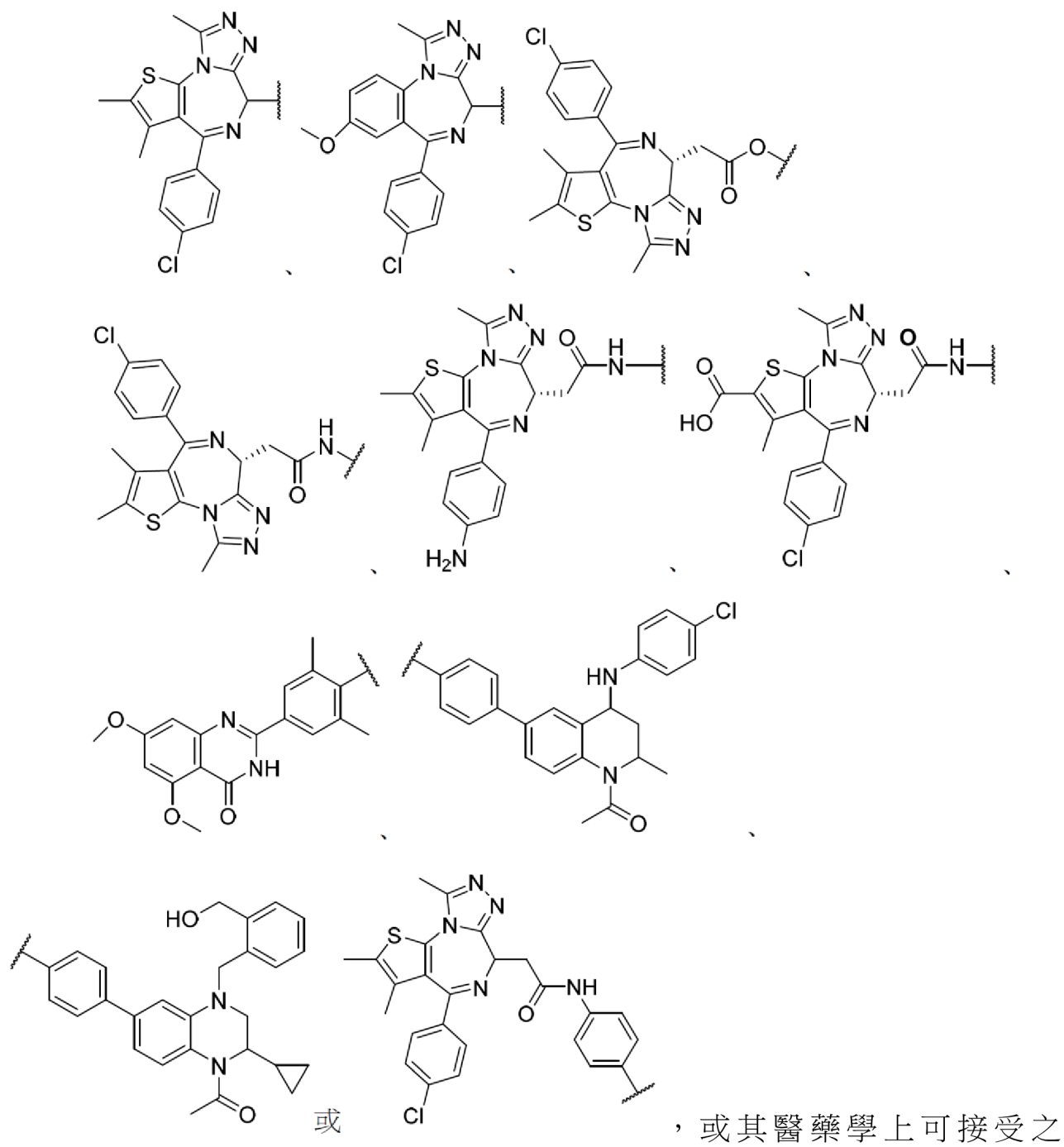
如請求項52或54之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(12-C)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式(12-C)。

【請求項60】

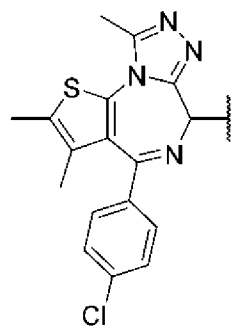
如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端係選自：



鹽。

【請求項61】

如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子，其中該蛋白結合部分為：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項62】

一種如前述請求項中任一項所述之轉錄調節分子，其用作藥物。

【請求項63】

一種如前述請求項中任一項所述之轉錄調節分子，其用於製造供預防或治療藉由過度表現 fxn 而改善之疾病或病況的藥物。

【請求項64】

一種如前述請求項中任一項所述之轉錄調節分子，其用於治療弗里德希氏共濟失調(Friedreich's ataxia；FA)。

【請求項65】

一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項所述之轉錄調節分子以及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項66】

一種調節 fxn 之表現的方法，其包含使 fxn 與如請求項1至61中任一項所述之轉錄調節分子接觸。

【請求項67】

一種治療由缺陷性 fxn 之表現引起之疾病的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如請求項1至61中任一項所述的轉錄調節分子。

【請求項68】

如請求項67之方法，其中該疾病為弗里德希氏共濟失調。

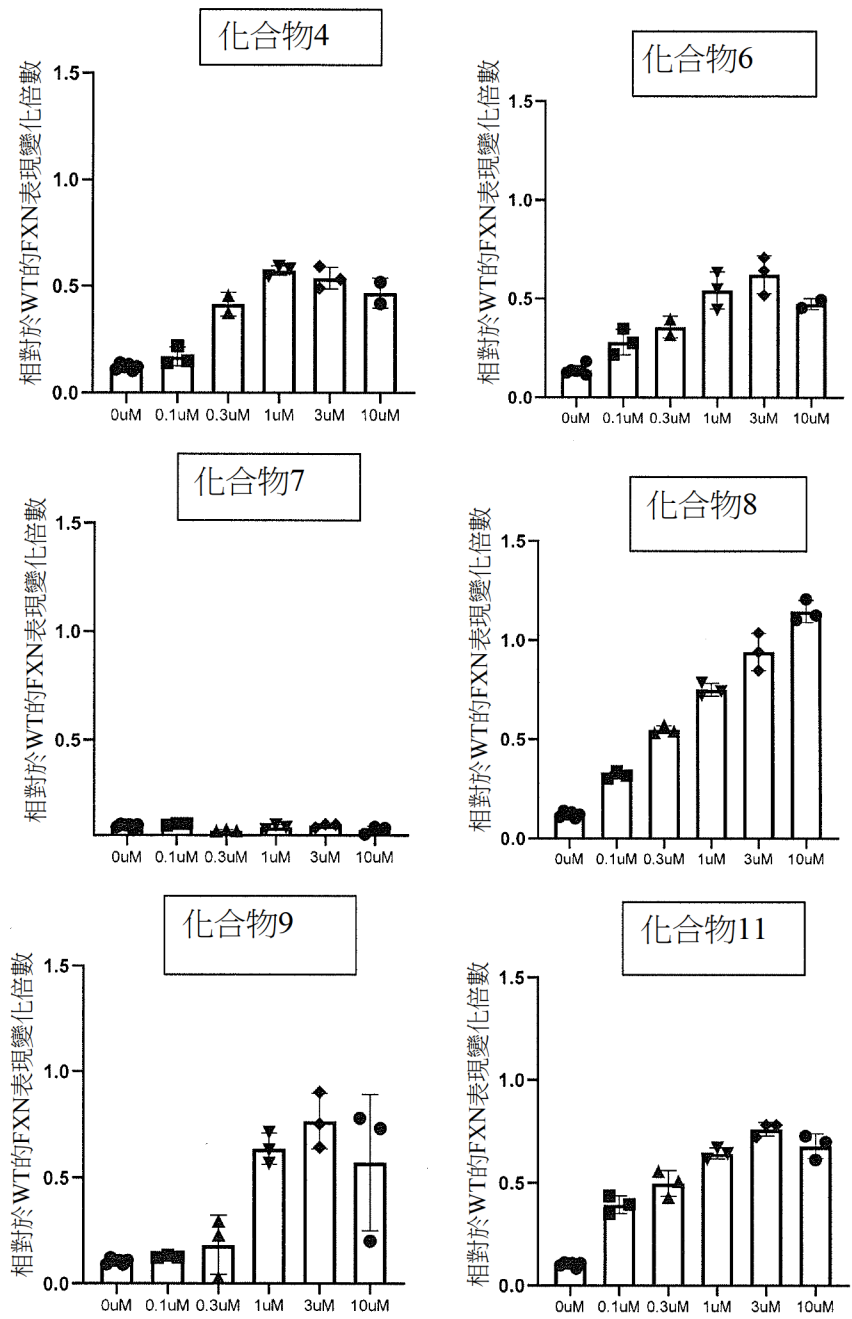
【請求項69】

一種治療由缺陷性 fxn 之表現引起之疾病的方法，其包含投與：
治療有效量之如請求項1至61中任一項所述的轉錄調節分子；及
另一治療劑。

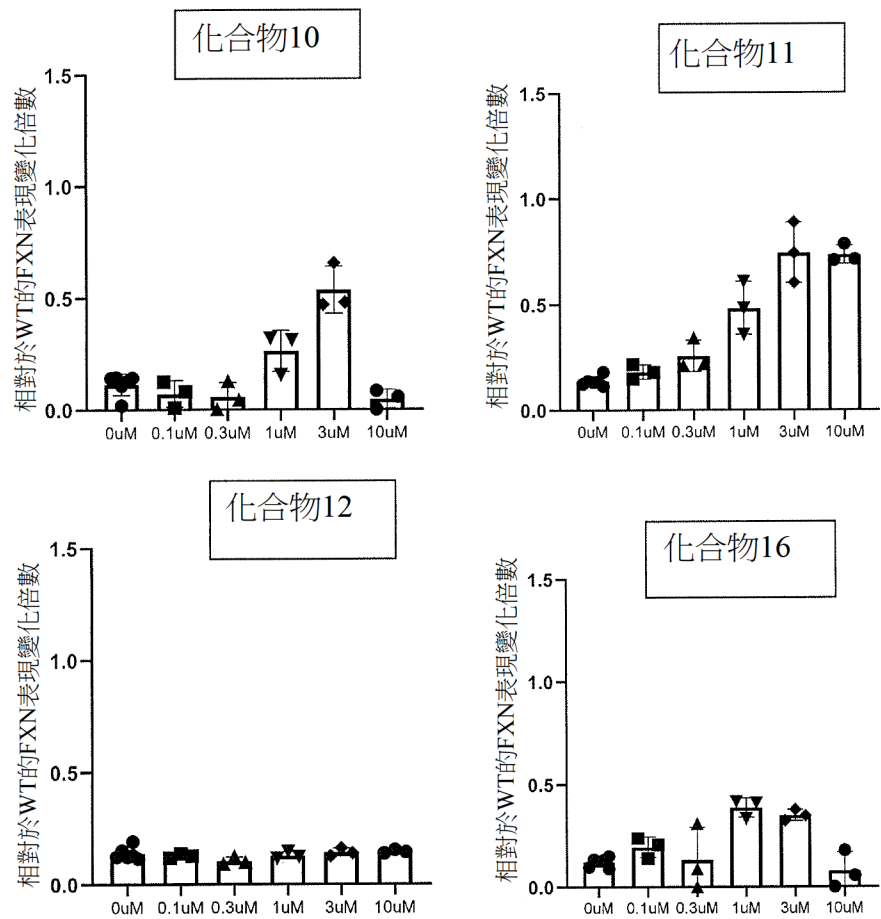
【請求項70】

一種對患者起作用的方法，其包含向患者投與治療有效量之如本文所揭示的轉錄調節分子或其鹽，其中該作用係選自肌肉萎縮、共濟失調、肌束抽動及癡呆。

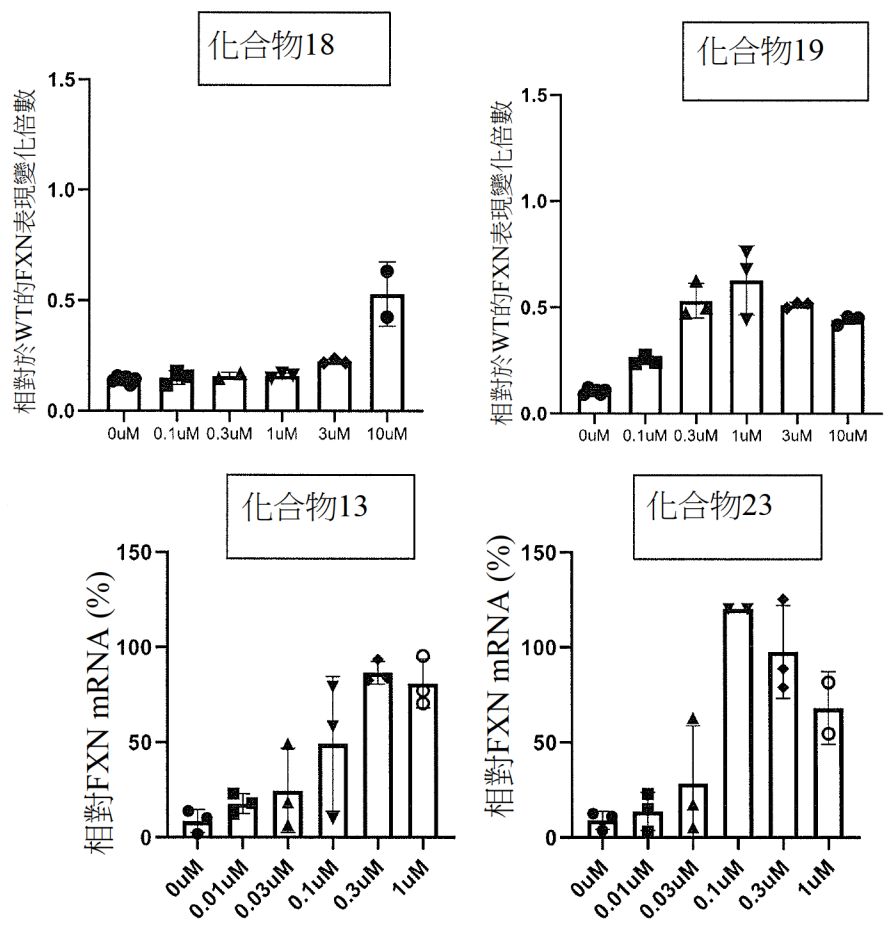
【發明圖式】



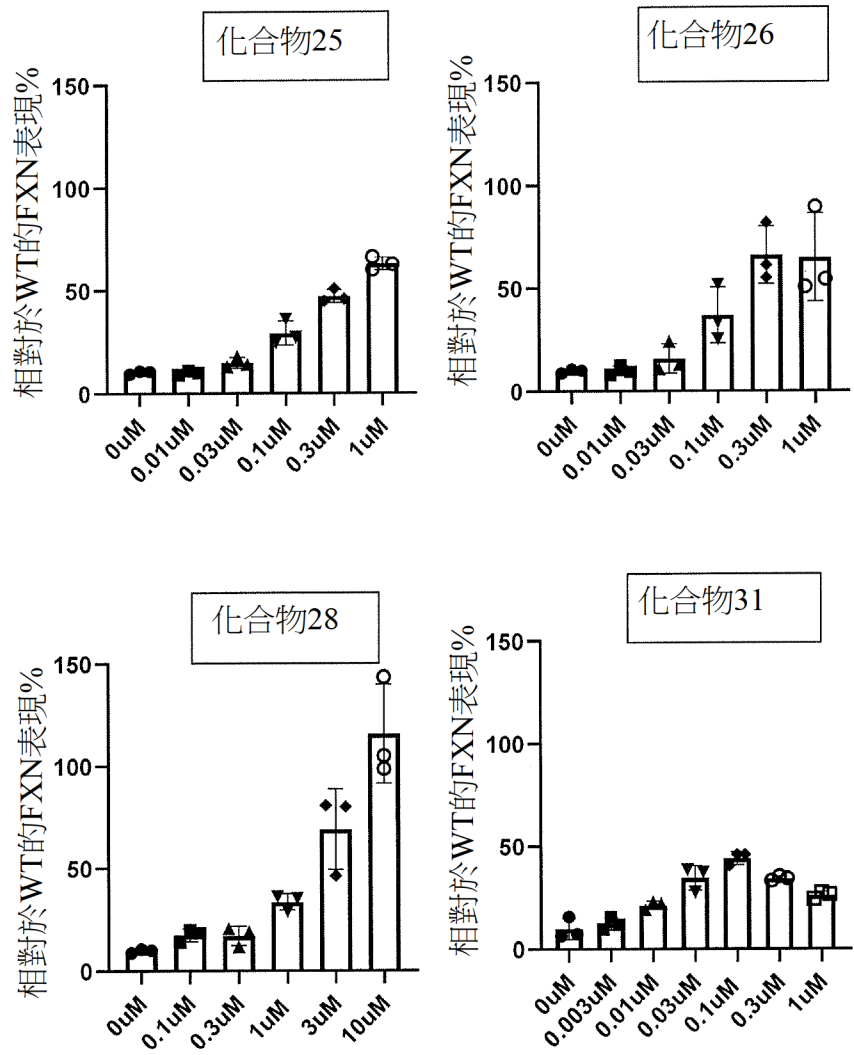
【圖1】



【圖1】(續)



【圖1】(續)



【圖1】(續)