202126323

(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 202126323 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：109132760　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 09 月 22 日

(51)Int. Cl.：　*A61K38/04* *(2006.01)*　*A61K38/12* *(2006.01)*

A61P13/12 *(2006.01)*　*C07K1/04* *(2006.01)*

(30)優先權：2019/10/01　美國　62/909,008

(71)申請人：約翰斯赫普金斯大學 (美國) THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY　(US)

美國

美商雷帕弗辛研究與開發有限公司 (美國) RAPAFUSYN RESEARCH AND DEVELOPMENT, INC.　(US)

美國

(72)發明人：劉　俊 LIU, JUN (US)；洪　山姆 HONG, SAM (US)；奧爾曼　佈列德　R ULLMAN, BRETT R. (US)；山伯爾　喬瑟夫　E SEMPLE, JOSEPH E. (US)；山本　神奈 YAMAMOTO, KANA (US)；庫瑪　普納 KUMAR, PUNEET (IN)；薩達戈潘　麥格什 SADAGOPAN, MAGESH (IN)；施密特　珍妮佛　C SCHMITT, JENNIFER C. (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：14 項　圖式數：4　　共 313 頁

(54)名稱

雷帕弗辛（Ｒａｐａｆｕｃｉｎ）衍生化合物及其使用方法

(57)摘要

本發明提供由天然產物 FK506 及雷帕黴素之免疫親和素配位體家族產生之巨環化合物。產生含有 FK506 及雷帕黴素結合域之巨環的雷帕弗辛庫應具有作為開發用於治療疾病之藥物之新穎主導方式的巨大潛能。

The present disclosure provides macrocyclic compounds inspired by the immunophilin ligand family of natural products FK506 and rapamycin. The generation of a Rapafucin library of macrocyles that contain FK506 and rapamycin binding domains should have great potential as new leads for developing drugs to be used for treating diseases.

指定代表圖：

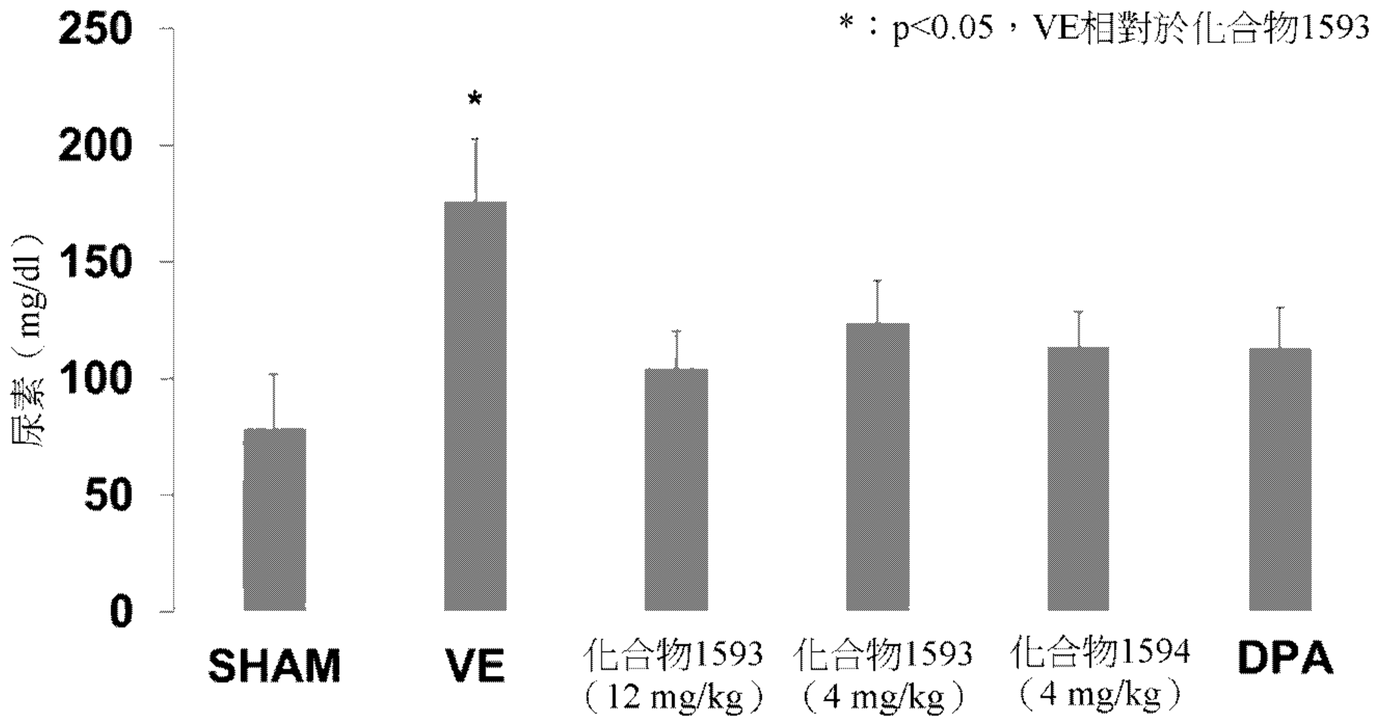
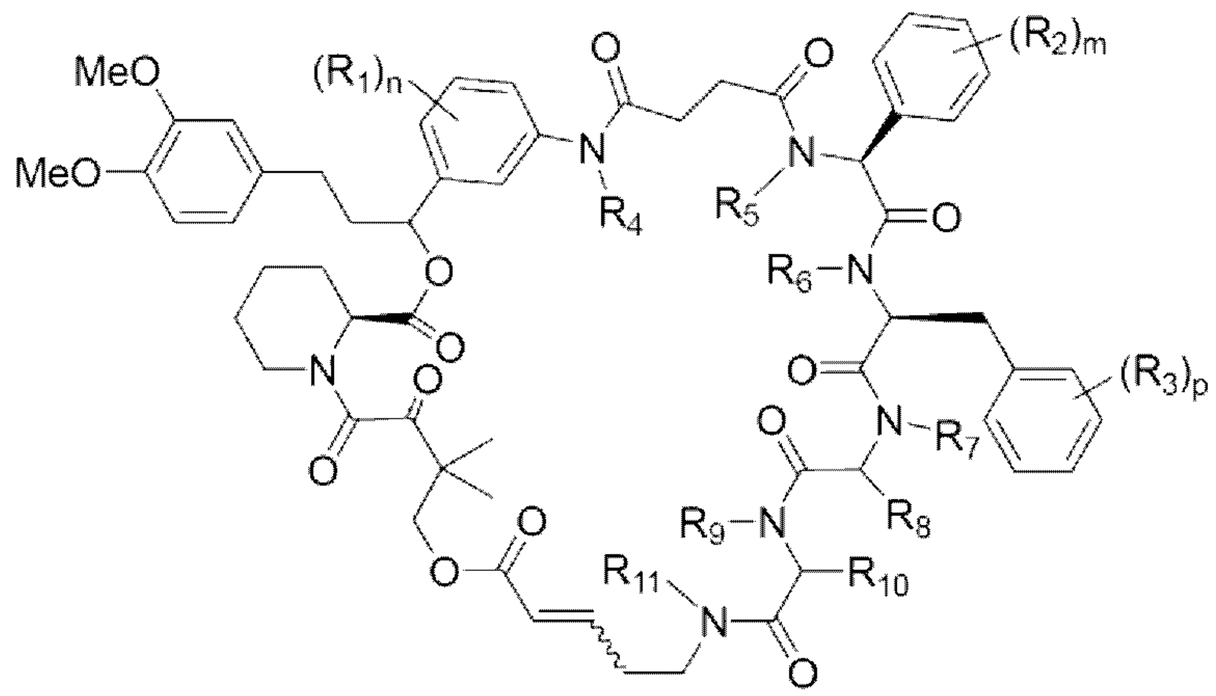

*：p<0.05，VE相對於化合物1593
250
200
150
100
50
0
尿素（mg/dl）
*
SHAM
VE
化合物1593（12 mg/kg）
化合物1593（4 mg/kg）
化合物1594（4 mg/kg）
DPA

圖1

特徵化學式：


MeO
MeO
(R1)n
(R2)m
(R3)p
R4
R5
R6
R7
R8
R9
R10
R11
N
O

202126323

202126323

【發明摘要】

【中文發明名稱】 雷帕弗辛（Rapafucin）衍生化合物及其使用方法

【英文發明名稱】 RAPAFUCIN DERIVATIVE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供由天然產物FK506及雷帕黴素之免疫親和素配位體家族產生之巨環化合物。產生含有FK506及雷帕黴素結合域之巨環的雷帕弗辛庫應具有作為開發用於治療疾病之藥物之新穎主導方式的巨大潛能。

【英文】

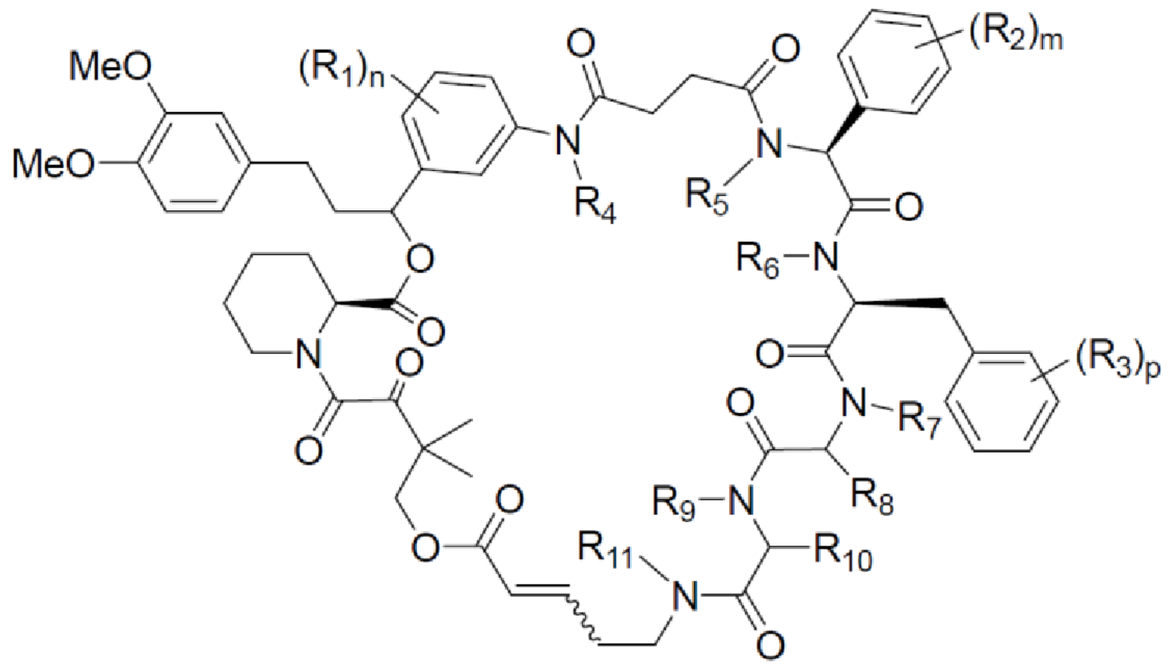
The present disclosure provides macrocyclic compounds inspired by the immunophilin ligand family of natural products FK506 and rapamycin. The generation of a Rapafucin library of macrocyles that contain FK506 and rapamycin binding domains should have great potential as new leads for developing drugs to be used for treating diseases.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】


MeO
MeO
(R1)n
O
O
N
R4
N
R5
(R2)m
O
R6
N
O
O
N
R7
(R3)p
O
R9
N
R8
R10
R11
N
O
O
O
O
O
O
O
O
N
O
O

【發明說明書】

【中文發明名稱】　雷帕弗辛（Rapafucin）衍生化合物及其使用方法

【英文發明名稱】　RAPAFUCIN DERIVATIVE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】　本發明係關於由天然產物FK506及雷帕黴素（rapamycin）之免疫親和素配位體家族產生之巨環化合物、製備此等化合物之方法及其使用方法。

相關申請案之交叉參考

【0002】　本申請案依據35 U.S.C. §119(e)主張2019年10月1日提申之美國第62/908,954號的優先權，其全部內容以全文引用之方式併入。

政府支持之聲明

【0003】　本發明係依據美國國家衛生研究院（National Institutes of Health）授予之CA174428、利用政府支持進行的。政府對本發明享有某些權利。

【先前技術】

【0004】　巨環天然產物FK506及雷帕黴素為具有重要生物活性之經批准之免疫抑制藥物。已展示兩者均抑制T細胞活化，儘管機制不同。另外，雷帕黴素已展示具有強抗增殖活性。FK506及雷帕黴素共享反常作用模式；其藉由募集大量及廣泛表現之細胞蛋白質脯胺醯基順-反異構酶FKBP來起作用，並且二元複合物隨後結合至且以異位方式分別抑制其目標蛋白質鈣調神經磷酸酶及mTOR。在結構上，FK506及雷帕黴素共享類似的FKBP結合域，但其效應子域不同。在

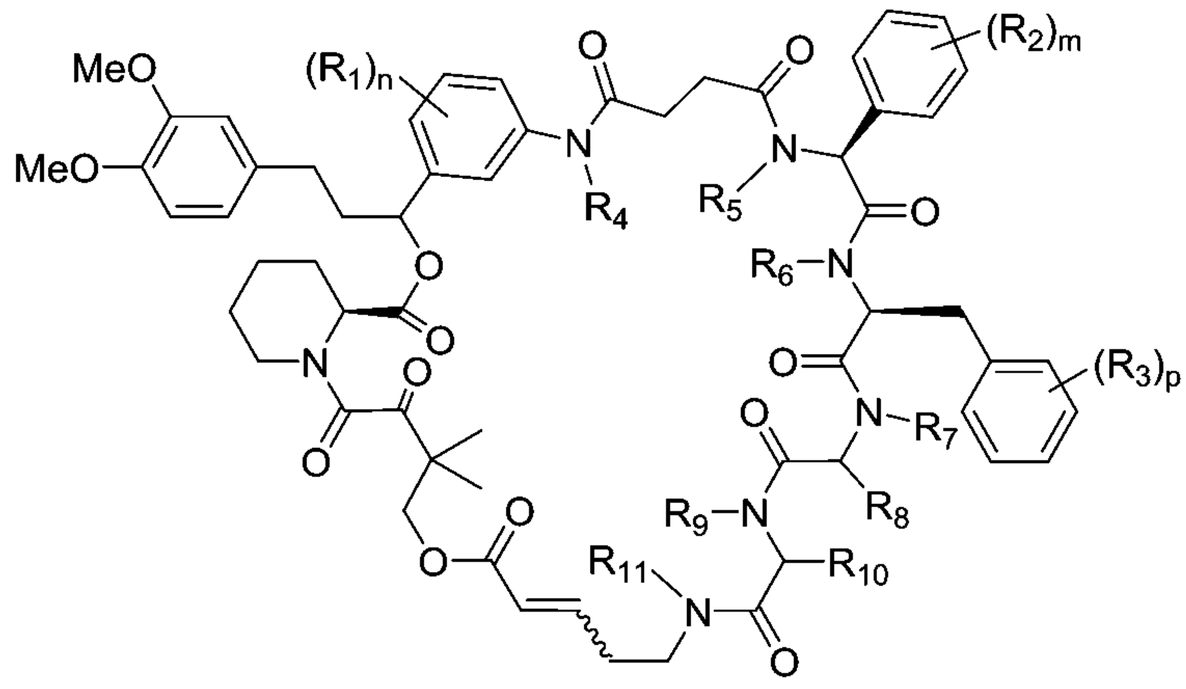
FK506及雷帕黴素中，自然已教示吾等將FK506之效應子域轉換為雷帕黴素中之效應子域，有可能將目標自鈣調神經磷酸酶改變為mTOR。產生含有FK506及雷帕黴素結合域之巨環之雷帕弗辛（Rapafucin）庫應具有作為開發用於治療疾病之藥物之新穎主導方式的潛能。

【0005】 隨著人類基因體之定序及註解之完成，現可獲得基因體中所編碼之所有人類蛋白質之完整目錄。然而，大多數此等蛋白質之功能仍然未知。闡明此等蛋白質之功能之一種方式為發現特異性結合至所關注的蛋白質且干擾其生物化學及細胞功能之小分子配位體。因此，當今化學生物學家之主要挑戰為發現新蛋白質之小分子探針以促進闡明其功能。蛋白質晶片開發的最新進展已為同時篩選針對幾乎整個人類蛋白質體的化學庫提供了令人激動的新機會。呈玻璃載片形式之單一晶片足以在雙重複陣列中呈現整個蛋白質體。最近，已產生單個載片上呈現17,000個人類蛋白質的蛋白質晶片。使用人類蛋白質晶片進行篩選之主要優點為可在較小體積之分析緩衝液（<3 mL）中一次性查詢完整呈現之蛋白質體。然而，由於缺乏用於偵測配位體與此等晶片上之蛋白質結合的通用讀數，所以利用大部分（若非全部）現有化學庫篩選人類蛋白質晶片尚不可行。儘管可將人工標籤添加至合成庫中的個別化合物中，但所添加之標籤自身通常干擾配位體之活性。因此，仍需要新穎化合物及方法來篩選針對人類蛋白質體的化學庫。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於雷帕弗辛化合物庫、製備此等化合物之方法及其使用方法。本發明進一步關於雜合環狀分子之DNA編碼庫，且更特定言之，關於基於天然產物FK506及雷帕黴素之免疫親和素配位體家族之雜合環狀化合物之DNA編碼庫。

【0007】 本文亦提供式（XIV）之巨環化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式（XIV）

【0008】 各n、m及p可獨立地為選自0至5之整數。

【0009】 各R_1、R_2及R_3可獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CF_3、CN、N_3、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、NO_2、OH、OCH_3、甲基、乙基、丙基、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0010】 在一個態樣中，q可為選自0至5之整數。各R_4、R_5、R_6、R_7、R_9及R_{11}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0011】 在另一態樣中，各R_8及R_{10}可獨立地選自由以下組成之群：H、鹵

素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基、CO_2C_{1-20}烷基、由相鄰氮原子形成之5員或6員環狀結構部分、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0012】 各R_{12}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0013】 其限制條件為R_2、R_3、R_8及R_{10}中之至少一者選自$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、

$S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0014】 在一些態樣中，R_1可為H，R_2可為H，R_3可為$-O-CH_2COOH$，且p可為1。

【0015】 本文亦揭示一種醫藥組成物，其包括有效量之式（XIV）化合物及醫藥學上可接受之載劑。本文進一步揭示一種治療個體之疾病之方法，該方法可包括投予有效量之式（XIV）化合物。在一些態樣中，疾病可選自急性腎損傷、大腦缺血、肝缺血再灌注損傷（liver ischemia reperfusion injury）及器官移植運輸溶解（organ transplant transport solution）。在一些態樣中，化合物可靜脈內投予。

【0016】 本文進一步揭示一種合成巨環化合物之方法，該方法包括將具有胺末端結構之連接子連接至樹脂；依序使連接子修飾之樹脂與不同胺基酸反應，以獲得經多肽修飾之樹脂；移除樹脂以獲得多肽中間物；對多肽中間物進行逆相層析以獲得多肽中間物之純非對映異構體；使多肽中間物之純非對映異構體與FKBP結合域（FKBD）反應；並且經由烯烴複分解或內醯胺化進行巨環化反應。在一些態樣中，使用四種胺基酸以獲得四肽中間物。在一些態樣中，獲得R立體異構體。

【圖式簡單說明】

【0017】 [圖1]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之脲含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（dipyridamole）（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【0018】 [圖2]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之肌酐含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【0019】 [圖3]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之腎損傷分

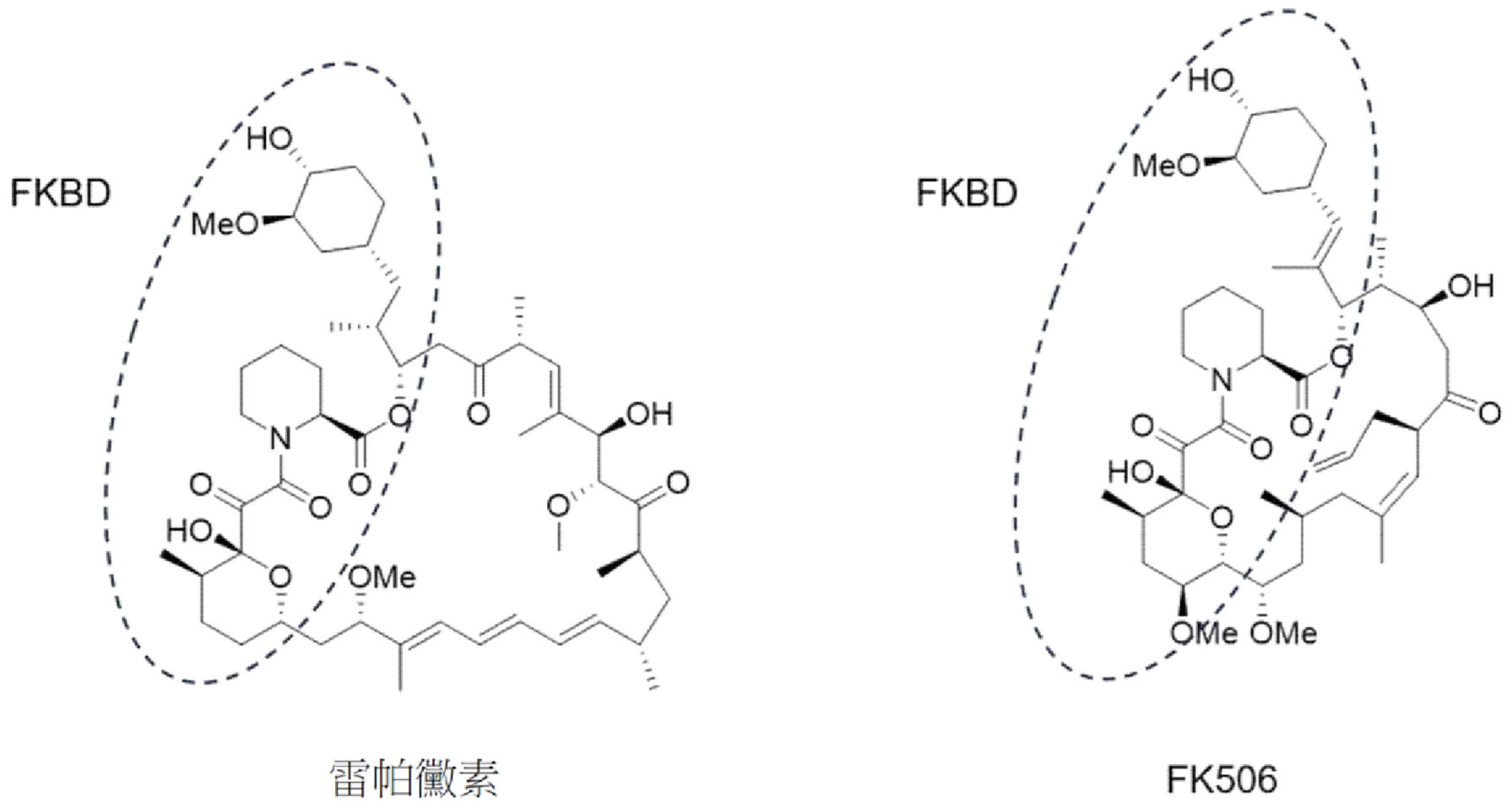
子-1（kidney injury molecule-1；KIM-1）含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【0020】 [圖4]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白-1（neutrophil gelatinase-associated Lipocalin-1；NGAL-1）含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【實施方式】

【0021】 自然為生物活性小分子之豐富來源，在數十億年內之進化過程中該等生物活性小分子顯示令人目眩的陣列之細胞活動。雷帕黴素及FK506包含具有異常作用模式之巨環天然產物之獨特結構的家族。在進入細胞時，兩種化合物與FKBP12以及FKBP家族之其他成員形成二元複合物。FKBP12-雷帕黴素複合物可隨後與mTOR結合且阻斷其對下游基底（諸如p70S6K及4E-BP）之激酶活性，而FKBP12-FK506複合物與鈣調神經磷酸酶相互作用，該鈣調神經磷酸酶為一種抑制阻止鈣依賴性信號傳導及T細胞活化之蛋白質磷酸酶。雷帕黴素及FK506結合FKBP之能力賦予其在生物學以及醫藥中之藥物中用作小分子探針之多個優點。首先，雷帕黴素及FK506兩者與FKBP之結合顯著增加其有效尺寸，使得基底經由蛋白質-蛋白質相互作用之間接破壞而對mTOR或鈣調神經磷酸酶之活性部位進行變構阻斷。其次，胞內FKBP之大量及廣泛表現用以富集胞內隔室中之雷帕黴素及FK506且維持其穩定性。第三，作為巨環，與較小分子相比，FK506及雷帕黴素能夠與蛋白質更廣泛的相互作用，與其結合FKBP之能力無關。最後，但並非最不重要的是，血球中之FKBP之高水準表現使得其成為活體內藥物高效遞送之儲集器及載體。因此，不出人意料的是雷帕黴素及FK506均變為廣泛使用之呈其天然形式而無其他化學改質之藥物。

【0022】　雷帕黴素及FK506均可劃分成兩種結構及功能域：分別為FKBP結合域（FKBD）及介導與mTOR或鈣調神經磷酸酶相互作用之效應子域。雷帕黴素及FK506之FKBD之結構相當類似，但考慮其排他性目標特異性，其效應子域不同。已廣泛地利用存在之FK506及雷帕黴素之可分離及模組化結構域以生成FK506及雷帕黴素兩者之新類似物，包括二聚之化學誘導劑及多種雷帕黴素類似物，稱為雷帕黴素類似物（rapalog），來改變雷帕黴素對mTOR之突變的FKBP雷帕黴素結合域之特異性且改良雷帕黴素之毒性及溶解度輪廓。兩種含有具有不同目標特異性之巨環之不同FKBD的存在亦提出有趣的問題：替換雷帕黴素或FK506之效應子域是否可進一步擴增所得巨環之目標基因譜。在其開拓性工作中，Chakraborty及同事合成若干雷帕黴素-肽雜合分子，該等雜合分子保持對FKBP之高親和力但不展示生物活性。近年來，吾人及其他人獨立地嘗試以藉由製造含FKBD之巨環的較大庫來探究此可能性。在一項研究中，用FKBD之合成模擬物製備含FKBD之巨環之大得多的庫，但所得巨環遭受對FKBP12之結合親和力之顯著損失，可能由於彼庫之生物活性化合物之缺乏。使用自雷帕黴素提取之天然FKBD，吾人亦在形成巨環（見下文）時觀測到FKBP結合親和力之顯著損失。



流程1. 具有FKBD部分突出顯示之雷帕黴素及FK506之結構.

【0023】 如WO2017/136708中所描述合成雷帕弗辛庫。雷帕杜辛（rapadocin）化合物及其類似物揭露於WO2017/136717中，其用於抑制人類平衡型核苷轉運子1（equilibrative nucleoside transporter 1；ENT1）。雷帕格汀（rapaglutin）及其類似物揭示於WO2017/136731中，其用作細胞增殖之抑制劑且適用於治療癌症。產生大致45,000種化合物且如WO2018/045250中所描述之庫之持續篩選將數種化合物鑑別為MIF核酸酶活性之抑制劑。此等參考文獻中之所有均以引用之方式併入本文中。

【0024】 在探究使用含有巨環之FKBD以靶向新蛋白質之可能性的持續工作中，吾人嘗試最佳化且成功鑑別FKBD，該等FKBD在併入至巨環中時使FKBP12之結合親和力顯著保留。吾人亦建立用於並行合成多種含FKBD之巨環的便捷合成途徑。

【0025】 以下為本發明中所用之一些縮略字。2-MeTHF係指2-甲基四氫呋喃；DMF係指二甲基甲醯胺；DMSO係指二甲亞碸；DCM係指二氯甲烷；HATU係指1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化六氟磷酸酯；TFA係指三氟乙酸；Fmoc係指茀基甲氧基羰基；MeOH係指甲醇；EtOAc係指乙酸乙酯；$MgSO_4$係指硫酸鎂；COMU-PF6係指(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基-味啉基-碳正離子六氟磷酸鹽；CAN係指乙腈；Oxyma係指氰基羥亞胺基乙酸乙酯；LC-MS係指液相層析質譜法；T3P係指正丙烷磷酸酐；SPPS係指固相肽合成。

【0026】 提供術語及方法之以下解釋以便更佳的描述本發明且指導所屬技術領域中具有通常知識者來實踐本發明。除非上下文另外明確指示，否則單數術語「一（a/an）」及「該（the）」包括複數個指示物。類似地，除非上下文另外明確指示，否則詞語「或（or）」意欲包括「及（and）」。術語「包含（comprise）」意謂「包括（include）」。因此，「包含A或B」意謂「包括A、B或A及B」而不排

除額外要素。所屬技術領域中具有通常知識者應理解術語「約（about）」。不論明確地或不明確地使用術語「約」，本文中給定之每一個量均係指實際給定值，且其亦意謂指將基於所屬技術領域中具有通常知識者合理地推斷的此類給定值之近似值。

【0027】 應進一步理解，對核酸或多肽所給出之所有鹼基大小或胺基酸大小，及所有分子量或分子量值均為近似值，且出於描述而提供。儘管類似或等效於本文所描述之彼等的方法及材料可用於本發明的實施或測試中，但在下文描述適合的方法及材料。

【0028】 除非另外解釋，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解相同的含義。分子生物學中之常用術語之定義可見於以下：Benjamin Lewin, Genes V, 由Oxford University出版社出版, 1994 (ISBN 0-19-854287-9)；Kendrew等人(編), The Encyclopedia of Molecular Biology, 由Blackwell Science有限公司出版, 1994 (ISBN 0-632-02182-9)；及Robert A. Meyers (編), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, 由VCH出版社公司出版, 1995 (ISBN 1-56081-569-8)。

【0029】 除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基的命名法係藉由命名官能基之末端部分，隨後朝向連接點命名相鄰官能基來達成。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，以上定義並不意欲包括不許可的取代模式（例如，經5個不同基團取代之甲基、五價碳及其類似者）。所屬技術領域中具有通常知識者容易地認識到此類不許可的取代模式。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考案均以全文引用之方式併入。所揭示之Genbank寄存編號中所提供之所有序列均以引用之方式併入本文中。在有衝突之情況下，將以本說明書，包括術語之解釋為準。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

【0030】 烷基係指藉由自任何碳原子移除氫原子而衍生自烷烴之單價基團，其包括具有1至12個碳原子，且典型地1至約10個碳原子，或在一些具體實例中1至約6個碳原子，或在其他具體實例中具有1、2、3或4個碳原子之直鏈及分支鏈。直鏈烷基之實例包括（但不限於）：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基及正己基。分支鏈烷基之實例包括（但不限於）：異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基。烷基可經取代或未經取代。代表性經取代之烷基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。如本文所用，除非另外說明，否則術語烷基係指環狀及非環狀基團兩者。

【0031】 術語「環狀烷基（cyclic alkyl）」或「環烷基（cycloalkyl）」係指藉由自環碳原子移除氫原子而衍生自環烷烴之單價基團。環烷基為飽和或部分飽和非芳族結構，其具有單環或多個環，包括分離、稠合、橋連及螺環系統，具有3至14個碳原子，或在一些具體實例中，3至12個、或3至10個、或3至8個，或3、4、5、6或7個碳原子。環烷基可經取代或未經取代。代表性經取代之環烷基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。單環環烷基之實例包括（但不限於）：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。多環環系統之實例包括（但不限於）：雙環[4.4.0]癸烷、雙環[2.2.1]庚烷、螺[2.2]戊烷及其類似者。(環烷基)氧基係指-O-環烷基。(環烷基)硫基係指-S-環烷基。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如-S(O)-環烷基或--$S(O)_2$-環烷基。

【0032】 烯基係指如上文所定義之直鏈及分支鏈以及環烯基，其中一或多個雙鍵在兩個碳原子之間。烯基可具有2至約12個碳原子，或在一些具體實例中，1至約10個碳原子，或在其他具體實例中，1至約6個碳原子，或在其他具體實例中，1、2、3或4個碳原子。烯基可經取代或未經取代。代表性經取代之烯基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。烯基之實例包括(但不限於)：乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、

環戊烯基、環己烯基、丁二烯基、戊二烯基及己二烯基以及其他烯基。

【0033】 炔基係指如上文所定義之直鏈及分支鏈以及環烷基，其中一或多個參鍵在兩個碳原子之間。炔基可具有2至約12個碳原子，或在一些具體實例中，1至約10個碳原子，或在其他具體實例中，1至約6個碳原子，或在其他具體實例中，1、2、3或4個碳原子。炔基可經取代或未經取代。代表性經取代之炔基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。例示性炔基包括（但不限於）：乙炔基、炔丙基及-C≡C(CH_3)以及其他炔基。

【0034】 芳基為包括單個及多個環化合物（包括含有獨立及/或稠合芳基之多個環化合物）之環狀芳族烴。芳基可含有6至約18個環碳，或在一些具體實例中，6至14個環碳，或甚至在其他具體實例中，6至10個環碳。芳基亦包括雜芳基，其為含有5個或更多個環成員之芳環化合物，該芳環化合物之一或多個環碳原子經雜原子（諸如但不限於，N、O及S）置換。芳基可經取代或未經取代。代表性經取代之芳基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。芳基包括（但不限於）：苯基、伸聯苯基、聯伸三苯基、萘基、蒽基及芘基。芳氧基係指-O-芳基。芳硫基係指-S-芳基，其中芳基如本文所定義。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如--S(O)-芳基或--$S(O)_2$-芳基。雜芳氧基係指-O-雜芳基。雜芳硫基係指-S-雜芳基。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如-S(O)-雜芳基或-$S(O)_2$-雜芳基。

【0035】 適合的雜環基包括具有至少兩種不同元素之原子作為其環成員之環狀基團，其中一或多個為雜原子，諸如但不限於N、O或S。雜環基可包括3至約20個環成員，或在一些具體實例中，3至18個，或約3至15個、3至12個、3至10個或3至6個環成員。雜環基中之環系統可為不飽和、部分飽和及/或飽和的。雜環基可經取代或未經取代。代表性經取代之雜環基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。例示性雜環基包括（但不限

於）：吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、味啉基、硫代味啉基、硫氧雜環己基、哌呄基、氮雜環丁基、氮雜環丙基、咪唑啶基、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、間二氧雜環戊烯基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、高哌啶基、氧雜環庚基、硫雜環庚基、噁氮呼基、二氮呼基、噻氮呼基、1,2,3,6-四氫吡啶基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧戊環基、二氧雜環己基、嘌呤基、喹呄基、啐啉基、酞呄基、喋啶基及苯并噻唑基。雜環氧基係指-O-雜環基。雜環硫基係指-S-雜環基。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如-S(O)-雜環基，或-$S(O)_2$-雜環基。

【0036】　多環或聚環基係指兩個或更多個環，其中兩個或更多個碳原子為兩個鄰接環共用，其中環為「稠合環（fused ring）」；若環藉由一個共用碳原子接合，則此等環為「螺（spiro）」環系統。經由非鄰接原子接合之環為「橋（bridged）」環。多環基團可經取代或未經取代。代表性多環基團可經取代一或多次。

【0037】　鹵基包括F、Cl、Br及I；硝基係指-NO_2；氰基係指-CN；異氰基係指-N≡C；環氧基涵蓋氧原子直接連接至碳鏈或環系統之兩個相鄰或非相鄰碳原子之結構，該碳鏈或環系統基本上為環醚結構。環氧化物為具有三原子環之環醚。

【0038】　烷氧基為如上文所定義之經取代或未經取代之烷基，其與氧單一鍵結。烷氧基可經取代或未經取代。代表性經取代之烷氧基可經取代一或多次。例示性烷氧基包括（但不限於）：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、異丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

【0039】　硫醇係指-SH。硫羰基係指(=S)。磺醯基係指-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳

基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-經取代之雜芳基、-SO_2-雜環基及-SO_2-經取代之雜環基。磺醯基胺基係指-NR^aSO_2烷基、-NR^aSO_2-經取代之烷基、-NR^aSO_2環烷基、-NR^aSO_2經取代之環烷基、-NR^aSO_2芳基、-NR^aSO_2經取代之芳基、-NR^aSO_2雜芳基、-NR^aSO_2經取代之雜芳基、-NR^aSO_2雜環基、-NR^aSO_2經取代之雜環基，其中各R^a獨立地如本文所定義。

【0040】 羧基係指-COOH或其鹽。羧基酯係指-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)β-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環基及-C(O)O-經取代之雜環基。(羧基酯)胺基胺基係指-NR^a-C(O)O-烷基、-NR^a-C(O)O-經取代之烷基、-NR^a-C(O)O-芳基、-NR^a-C(O)O-經取代之芳基、-NR^a-C(O)β-環烷基、-NR^a-C(O)O-經取代之環烷基、-NR^a-C(O)O-雜芳基、-NR^a-C(O)O-經取代之雜芳基、-NR^a-C(O)O-雜環基及-NR^a-C(O)O-經取代之雜環基，其中R^a如本文所述。(羧基酯)氧基係指-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-經取代之烷基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-經取代之芳基、-O-C(O)β-環烷基、-O-C(O)O-經取代之環烷基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-經取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環基及-O-C(O)O-經取代之雜環基。側氧基係指(=O)。

【0041】 術語「胺（amine）」及「胺基（amino）」係指氨之衍生物，其中一或多個氫原子已經包括（但不限於）：烷基、烯基、芳基及雜環基之取代基置換。胺基甲酸酯基係指-O(C=O)NR_1R_2，其中R_1及R_2獨立地為氫、脂族基、芳基或雜環基。

【0042】 胺基羰基係指-C(O)$N(R^b)_2$，其中各R^b獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基。此外，各R^b可視需要與結合至其上之氮接合在一起，以形成雜環基或經取代之雜環基，其限制條件為兩個R^b均不為氫。胺基

羰基烷基係指-烷基$C(O)N(R^b)_2$，其中各R^b獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基。此外，各R^b可視需要與結合至其上之氮接合在一起，以形成雜環基或經取代之雜環基，其限制條件為兩個R^b均不為氫。胺基羰基胺基係指$-NR^aC(O)N(R^b)_2$，其中R^a及各R^b如本文所定義。胺基二羰基胺基係指$-NR^aC(O)C(O)N(R^b)_2$，其中R^a及各R^b如本文所定義。胺基羰氧基係指$-OC(O)N(R^b)_2$，其中各R^b獨立地如本文所定義。胺基磺醯基係指$-SO_2N(R^b)_2$，其中各R^b獨立地如本文所定義。

【0043】　亞胺基係指$-N=R^c$，其中R^c可選自氫、胺基羰基烷氧基、經取代之胺基羰基烷氧基、胺基羰基烷胺基及經取代之胺基羰基烷胺基。

【0044】　術語「視需要經取代（optionally substituted）」意謂之前之基團可經取代或未經取代。當經取代時，「視需要經取代」基團之取代基可包括（但不限於）：一或多個獨立地選自以下基團或單獨或以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、低碳數烷胺基、芳胺基、醯胺基、硝基、硫醇、低碳數烷硫基、低碳數鹵烷硫基、低碳數全鹵烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代矽烷基、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。兩個取代基可接合在一起以形成由零至三個雜原子組成之稠合五員、六員或七員碳環或雜環，例如形成亞甲二氧基或伸乙二氧基。視需要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）。當在不敍述關於取代之限定條件的情況下敍述取代基時，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（substituted）」之情況下，尤其期望經取代形式。另外，特定部分之視需要選用之取代基的不同集合可定義為必需的；在此等情況下，視需要選用之取代如所定義，通常緊隨片語「視需要經…取代（optionally substituted with）」。

【0045】 本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括化合物之習知無毒鹽或四級銨鹽，例如來自無毒的有機或無機酸。舉例而言，此類習知無毒鹽包括衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似無機酸；及由有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羥乙磺酸及其類似有機酸。在其他情況下，所描述之化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。此等鹽可同樣在投予媒劑或劑型製造過程中就地製備，或藉由以下來製備：使呈其自由酸形式之經純化之化合物與適合鹼（諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）、與氨或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺單獨反應。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽以及其類似鹽。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啉及其類似有機胺。

【0046】 術語「治療（treatment）」在本文中可與術語「治療方法（therapeutic method）」互換地使用且係指1）治療性治療或措施，其治癒、減緩、減輕所診斷之病理性病狀、疾病或病症之症狀及/或中斷所診斷之病理性病狀、疾病或病症之進展，以及2）及防治性/預防性措施。彼等需要治療者可包括已患有特定醫學

疾病或病症之個體以及可最終獲得病症之彼等個體（亦即，需要預防性措施之彼等個體）。

【0047】　如本文所用之術語「個體（subject）」係指進行本發明方法之任何個體或患者。一般而言，主體為人類，但如在所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，主體可為動物。

【0048】　術語「治療有效量（therapeutically effective amount）」、「有效劑量（effective dose）」、「治療有效劑量（therapeutically effective dose）」、「有效量（effective amount）」或類似術語係指將引發組織、系統、動物或人類（正由投予該化合物所尋求）中之生物學或醫學反應之本發明化合物之量。一般而言，反應為改善患者之症狀或所需生物結果。此類量應足以抑制MIF活性。

【0049】　本文亦揭示包括具有式（I）結構之化合物的醫藥組成物。術語「醫藥學上可接受之載劑（pharmaceutically acceptable carrier）」係指可與本發明之化合物一起投予患者且不破壞其藥理學活性之無毒載劑。可用於此等組成物中之醫藥學上可接受之載劑包括（但不限於）：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白（諸如人類血清白蛋白）、緩衝物質（諸如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化銨、鋅鹽）、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

【0050】　可用於本發明之醫藥組成物中之醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白（諸如人類血清白蛋白）緩衝物質（諸如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽）、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖

維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂及自乳化藥物遞送系統（self-emulsifying drug delivery system；SEDDS），諸如α-生育酚、聚乙二醇1000丁二酸鹽或其他類似聚合遞送基質。

【0051】 在僅包含本文所描述之化合物作為活性組分之醫藥組成物中，投予此等組成物之方法可額外包含向個體投予額外藥劑或療法之步驟。此類療法包括（但不限於）：貧血療法、糖尿病療法、高血壓療法、膽固醇療法、神經藥理學藥物、藥物調節心血管功能、藥物調節發炎、免疫功能、產生血細胞；激素及拮抗劑、影響胃腸功能之藥物、微生物疾病之化學治療劑及/或贅生性疾病之化學治療劑。其他藥理學療法可包括任何藥物類別中發現之任何其他藥物或生物製劑。舉例而言，其他藥物類別可包含過敏/冷/ENT療法、鎮痛劑、麻醉劑、消炎劑、抗菌劑、抗病毒劑、哮喘/肺部療法、心血管療法、皮膚病學療法、內分泌/代謝療法、胃腸療法、癌症療法、免疫學療法、神經病學療法、眼科療法、精神病學療法或風濕病學療法。可與本文所描述之化合物一起投予之藥劑或療法之其他實例包括基質金屬蛋白酶抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、細胞因子拮抗劑、免疫抑制劑、細胞因子、生長因子、免疫調節劑、前列腺素或抗血管過度增殖化合物。

【0052】 如本文所用，「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類（正由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床師所尋求）中引發生物學或醫學反應之活性化合物或醫藥劑的量，該生物學或醫學反應包括以下中之一或多者：（1）預防疾病；例如預防可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或呈現疾病之病變或症狀的個體中之疾病、病狀或病症；（2）抑制疾病；例如抑制正在經歷或呈現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體中之疾病、病狀或病症（亦即，遏制病變及/或症狀進一步發展）；以及（3）改善疾病；例如改善正在經歷或呈現疾

病、病狀或病症之病變或症狀之個體中之疾病、病狀或病症（亦即，逆轉病變及/或症狀）。

【0053】 如本文所用，術語「組合（combination/combined）」及相關術語係指同時或依序投予根據本發明之治療劑。舉例而言，所描述之化合物可與另一治療劑以獨立單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投予。因此，本發明提供單一單位劑型，其包含所描述之化合物、額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。當患者或個體同時暴露於兩種藥劑時，典型地認為兩種或更多種藥劑「以組合形式（in combination）」投予。在許多具體實例中，當患者或個體同時展示特定目標組織或樣品中（例如腦中、血清中等）之藥劑的治療相關水準時，認為兩種或更多種藥劑「以組合形式」投予。

【0054】 當本發明之化合物與其他試劑以組合療法形式投予時，其可依序或同時向患者投予。可替代地，根據本發明之醫藥學或防治性組成物包含艾弗麥克素（ivermectin）或本文所描述之任何其他化合物與另一治療劑或防治劑之組合。通常投予以治療特定疾病或病狀之額外治療劑可稱為「適合於所治療之疾病或病狀之藥劑」。

【0055】 本發明之組成物及方法中所用之化合物亦可藉由附加適當官能基修飾以增強選擇性生物特性。此類修飾為所屬技術領域中具有通常知識者已知的且包括增加進入給定生物系統（例如，血液、淋巴系統或中樞神經系統）中之生物滲透、增加經口可用性、增加溶解度以允許藉由注射投予、改變代謝及/或改變分泌速率的彼等修飾。

【0056】 根據一較佳具體實例，本發明之組成物經調配以用於向個體或患者，例如哺乳動物，較佳人類進行醫藥上投予。此類醫藥組成物用於改善、治療或預防個體之本文所描述之疾病中之任一者。

【0057】 本發明之藥劑通常以醫藥組成物形式投予，該等醫藥組成物包含

活性治療劑，亦即及多種其他醫藥學上可接受之組分。參見雷明頓氏醫藥科學（Remington's Pharmaceutical Science）（第15版，Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1980）。較佳形式取決於預期之投予模式及治療應用。取決於所需調配物，組成物亦可包括醫藥學上可接受之無毒載劑或稀釋劑，其定義為常用以調配用於動物或人類投予之醫藥組成物的媒劑。選擇稀釋劑以免影響組合之生物活性。此類稀釋劑之實例為蒸餾水、生理磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液（Ringer's solution）、右旋糖溶液及漢克氏溶液（Hank's solution）。另外，醫藥組成物或調配物亦可包括其他載劑、佐劑，或無毒、非治療性、非免疫原性穩定劑及其類似物。

【0058】 在一些具體實例中，本發明提供醫藥學上可接受之組成物，其包含治療有效量之與一或多種醫藥學上可接受之載劑（添加劑）一起調配之所描述之化合物中的一或多者，及/或用於治療本文所描述之疾病的稀釋劑，該等疾病包括（但不限於）中風、局部缺血、阿茲海默氏症（Alzheimer'）、僵直性脊椎炎、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、哮喘動脈粥樣硬化、克羅恩氏病（Crohn's disease）、結腸炎、皮炎憩室炎、肌肉纖維疼痛、肝炎、大腸急躁症、全身性狼瘡紅斑、腎炎、潰瘍性結腸炎及帕金森氏病（Parkinson's disease）。儘管所描述之化合物有可能單獨投予，但較佳投予如本文所描述之作為醫藥調配物（組成物）之所描述之化合物。所描述之化合物可類似於其他藥劑而經調配用於以人類或獸醫學中使用之任何適宜方式投予。

【0059】 如詳細描述，本發明之醫藥組成物可經專門調配用於以固體或液體形式投予，其包括適合於以下之彼等形式：經口投予（例如灌藥（水性或非水性溶液或懸浮液））、錠劑（例如靶向經頰、舌下及全身吸收之彼等錠劑）、用於向舌施加之藥團、散劑、顆粒、糊劑；非經腸投予，例如作為例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物而藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射；局部施加，

例如施加至皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧；經陰道內或直腸內，例如作為子宮托、乳膏或泡沫；經舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及至其他黏膜表面。

【0060】 潤濕劑、乳化劑及潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂）以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組成物中。

【0061】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；以及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0062】 根據本發明使用之調配物包括適用於經口、經鼻、局部（包括經頰及舌下）、經直腸、經陰道及/或非經腸投予之彼等調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可藉由製藥學技術領域中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主及特定投予模式而定。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量通常為產生治療效果之化合物之量。一般而言，此量將在活性成分之約1%至約99%範圍內。在一些具體實例中，此量將在約5%至約70%、約10%至約50%或約20%至約40%範圍內。

【0063】 在某些具體實例中，如本文所描述之調配物包含選自由以下組成之群的賦形劑：環糊精、脂質體、膠束形成劑（例如膽酸）及聚合載劑（例如聚酯及聚酸酐）；以及本發明之化合物。在某些具體實例中，前述調配物使得所描述之本發明之化合物為經口生物可用的。

【0064】 製備包含所描述之化合物之調配物或組成物的方法包括使本發

明之化合物與載劑及視需要存在之一或多種附屬成分締合的步驟。一般而言，可藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一且緊密地締合且隨後（必要時）使產物成形來製備調配物。

【0065】 醫藥組成物可呈無菌可注射製劑形式，例如呈無菌可注射水溶液或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據所屬技術領域中具有通常知識者已知之技術，使用適合的分散劑或潤濕劑（諸如Tween 80、克列莫佛（Cremophor）RH40及克列莫佛E1）及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有甘露醇、水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和的不揮發性油。諸如油酸及其甘油酯衍生物之脂肪酸適用於製備可注射劑，天然的醫藥學上可接受之油（諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化型式）亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如Pharmacopeia Helvetica中所描述之彼等稀釋劑或分散劑，或類似醇。其他常用界面活性劑（諸如Tween、Span及其他乳化劑）或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

【0066】 在一些情況下，為延長藥物作用，可能需要減緩自皮下或肌內注射之藥物吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。可替代地，非經腸投予之藥物形式之延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0067】 可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成所描述之化合物之微膠囊基質而製得。視藥物與聚合物之比率及所

用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中而製備。

【0068】 本發明之醫藥組成物可以任何經口可接受之劑型經口投予，包括（但不限於）膠囊、錠劑及水性懸浮液以及溶液。在用於經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投予，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口投予水性懸浮液及溶液以及丙二醇時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

【0069】 本文所描述之適用於經口投予之調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠（使用調味基劑，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍）、散劑、顆粒之形式或作為於水溶液或非水性液體中之溶液或懸浮液，或作為水包油或油包水液體乳液，或作為酏劑或糖漿，或作為片劑（使用惰性基劑，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠）及/或作為漱口劑及其類似物，其各含有預定量之本發明之化合物作為活性成分。本文所描述之化合物亦可作為藥團、舐劑或糊劑投予。

【0070】 在用於經口投予之固體劑型（膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物）中，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下中之任一者：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如第四銨化合物；潤濕劑，諸如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及非離子型界面活性劑；吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及

其混合物；以及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組成物亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組成物亦可用作使用如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之此類賦形劑之軟殼及硬殼明膠膠囊中之填充劑。

【0071】　錠劑可藉由視需要與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可使用黏合劑（例如明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、界面活性劑或分散劑來製備。可在適合的機器中製得模製錠劑，其中粉末狀化合物之混合物經惰性液體稀釋劑濕潤。若使用固體載劑，則製劑可呈錠劑形式、以粉末或糰粒形式置放於硬明膠膠囊中或以糖衣錠或口含錠之形式。固體載劑之量將變化，例如約25至800 mg，較佳約25 mg至400 mg。當使用液體載劑時，製劑可例如呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊、無菌可注射液體（諸如安瓿）或非水性液體懸浮液形式。當組成物呈膠囊形式時，任何常規囊封適合於例如在硬明膠膠囊殼層中使用前述載劑。

【0072】　錠劑及其他固體劑型（諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒）可視需要刻痕或製備有包衣及殼層，諸如醫藥調配技術領域中熟知之腸溶包衣及其他包衣。可替代地或另外使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所需釋放輪廓、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配，以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可經調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組成物之形式。此等組成物亦可視需要含有乳濁劑且可為視需要以延遲方式僅僅或優先在胃腸道某一部分中釋放一或多種活性成分之組成物。可使用之包埋組成物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與上述賦形劑中之一或多者一起呈微囊封形式。

【0073】　用於經口投予本發明之化合物的液體劑型包括醫藥學上可接受

之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成分之外，液體劑型可含有常用於所屬技術領域中之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0074】　除惰性稀釋劑之外，口服組成物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0075】　除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0076】　本發明之醫藥組成物亦可呈用於經直腸投予之栓劑形式投予。此等組成物可藉由將本發明之化合物與適合的無刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化以釋放活性組分。此類材料包括（但不限於）：可可脂、蜂臘及聚乙二醇。

【0077】　當所需治療涉及藉由局部施加容易進入之區域或器官時，本發明之醫藥組成物之局部投予係尤其適用的。對於局部施加至皮膚，醫藥組成物應用含有懸浮於或溶解於載劑中之活性組分之適合的軟膏調配。用於局部投予本發明之化合物的載劑包括（但不限於）：礦物油、液體石油、白色石油、丙二醇、聚氧化乙烯聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。可替代地，醫藥組成物可用含有懸浮於或溶解於載劑中之活性化合物之適合的洗劑或乳膏調配。適合的載劑包括（但不限於）：礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。本發明之醫藥組成物亦可藉由直腸栓劑調配物或以適合的灌腸調配物形式局部施加至下部腸道。局部投予之經皮貼片亦包括於本發明中。

【0078】　本發明之醫藥組成物可藉由經鼻氣霧劑或吸入投予。此類組成物根據藥物調配技術領域中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他溶解劑或分散劑將該等組成物製備為於生理鹽水中之溶液。

【0079】　對於眼用用途，醫藥組成物可調配為於等張pH經調整之無菌生理鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH經調整之無菌生理鹽水中之溶液，其具有或不具有防腐劑（諸如氯苄烷銨）。可替代地，對於眼用用途，醫藥組成物可經調配呈軟膏（諸如凡士林）形式。

【0080】　經皮貼片具有提供控制本發明化合物向身體之遞送的額外優勢。將化合物溶解於或分散於適當介質中可製得此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中可控制此類通量之速率。

【0081】　可用於本發明之醫藥組成物中之適合的水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇（諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物）及其適合的混合物、植物油（諸如橄欖油）以及可注射之有機酯（諸如油酸乙酯）。可例如藉由使用包衣材料（諸如卵磷脂）、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0082】　此類組成物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。在某些具體實例中，可能需要納入一或多種抗細菌劑及/或抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物。可替代地或另外，可能需要在組成物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑（諸如單硬脂酸鋁及明膠）來達成。

【0083】　在某些具體實例中，經口投予所描述之化合物或醫藥製劑。在其他具體實例中，經靜脈內投予所描述之化合物或醫藥製劑。替代投予途徑包括舌

下、肌肉內及經皮投予。

【0084】 當本文所描述之化合物作為醫藥投予人類及動物時，其可本身或作為含有例如0.1%至99.5%（更佳0.5%至90%）活性成分以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物給予。

【0085】 本文所描述之製劑可經口、非經腸、局部或經直腸給予。其當然以適合於相關投予途徑之形式給出。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式，藉由注射、吸入、眼部洗劑、軟膏、栓劑等投予，藉由注射、輸注或吸入投予；藉由洗劑或軟膏局部投予；及藉由栓劑經直腸投予。經口投予係較佳的。

【0086】 此類化合物可藉由任何適合的投予途徑向人類及其他動物投予以用於治療，該投予途徑包括經口、經鼻（如藉由例如噴霧）、經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及局部（如藉由散劑、軟膏或滴劑，包括經頰及舌下）。

【0087】 無論所選擇之投予途徑如何，可以適合的水合形式使用的本文所描述之化合物及/或本發明之醫藥組成物藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之習知方法，調配為醫藥學上可接受之劑型。

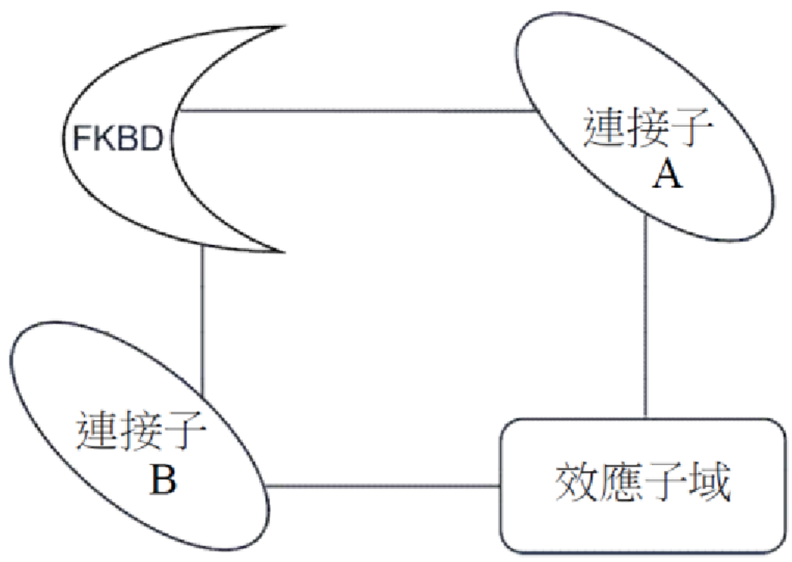
【0088】 可改變本發明之醫藥組成物中之活性成分的實際劑量濃度，以便獲得在對患者無毒之情況下有效達成用於特定患者、組成物及投予模式之所需治療反應的量的活性成分。

【0089】 應理解，術語「投予…（administration of）」及或「投予（administering）」應理解為意謂向需要治療之個體提供治療有效量之醫藥組成物。投予途徑可為經腸、局部或非經腸。因此，投予途徑包括（但不限於）：皮內、皮下、靜脈內、腹膜內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、經皮、經氣管、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內、經口、舌下、經頰、經直腸、經陰道、經鼻眼投予，以及輸注、吸入及噴霧。

【0090】 FKBP-FK506-鈣調神經磷酸酶及FKBP-雷帕黴素-TOR複合物之

晶體結構揭露FK506及雷帕黴素兩者均可劃分成兩個功能域，即「FKBP結合域（FKBP-binding domain）」（FKBD）及「效應子（effector）」域，該等域分別介導其與鈣調神經磷酸酶及TOR之相互作用。儘管在三元複合物中FKBP與鈣調神經磷酸酶之間存在廣泛的蛋白質-蛋白質相互作用，但在FKBP與TOR之間存在極少的相互作用，表明FKBP在藉由雷帕黴素抑制TOR中之關鍵作用為結合至藥物之FKBD且將其效應子域呈現至TOR。

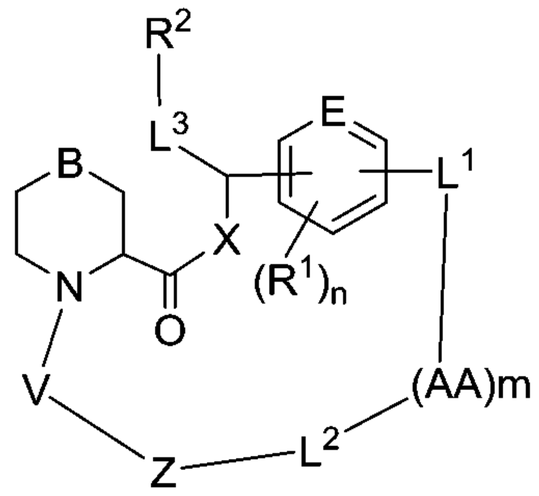
【0091】 FK506及雷帕黴素之結構之比較揭露其共用幾乎相同的FKBD，但各自具有不同效應子域。藉由將FK506之效應子域與雷帕黴素之效應子域交換，有可能將目標自鈣調神經磷酸酶改變為TOR，該TOR不攜帶彼此之序列、功能或結構類似性。另外，可藉由將新結構接枝至FK506及雷帕黴素之FKBD上來靶向其他蛋白質。因此，產生具有新目標特異性之新化合物可藉由將足夠大的組合庫接枝至結合寬蛋白質體篩選之FKBD上來達成，經由該等篩選，針對人類蛋白質體中之每一蛋白質測試庫中之各化合物。



式（I）

【0092】 在一些具體實例中，本文提供根據式（I）之巨環化合物，其包括FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子，其中FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子一起形成巨環。

【0093】 在一些具體實例中，本文提供根據式（II）之巨環化合物或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



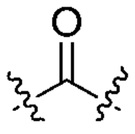
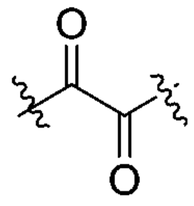
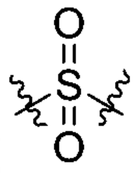
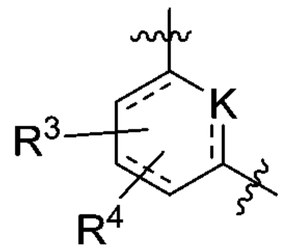
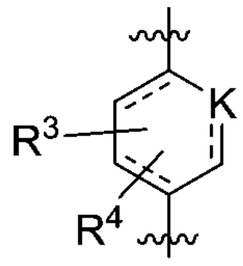
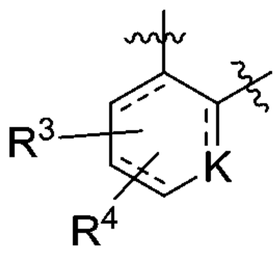
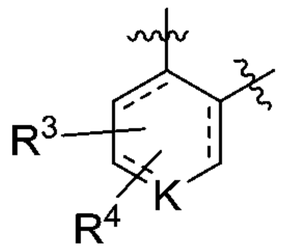
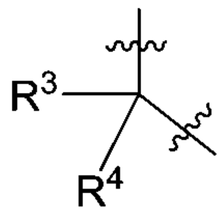
式（II）

【0094】 B可為CH_2、NH、NMe、O、S或$S(O)_2$；X可為O、NH或NMe；E可為CH或N；n為選自0至4之整數；m為選自1至10之整數。此式中之AA表示天然及非天然胺基酸，其中之每一者可選自下表4。

【0095】 在一些具體實例中，m可為1。在一些具體實例中，m可為2。在一些具體實例中，m可為3。在一些具體實例中，m可為4。在一些具體實例中，m可為5。在一些具體實例中，m可為6。在一些具體實例中，m可為7。在一些具體實例中，m可為8。在一些具體實例中，m可為9。在一些具體實例中，m可為10。在特定具體實例中，m為3或4。

【0096】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{1-10}雜環烷基、經取代之C_{1-10}雜環烷基、C_{1-10}雜環烷氧基、經取代之C_{1-10}雜環烷氧基、C_{1-10}雜環烷硫基、經取代之C_{1-10}雜環烷硫基、C_{1-10}雜環烷基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基胺基、C_{1-10}雜環烷基羰基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基羰基胺基、C_{1-10}雜環烷基胺基羰基、經取代之C_{1-10}雜環烷基胺基羰基、C_{1-10}雜環烷基羰基、經取代之C_{1-10}雜環烷基羰基、C_{1-10}雜環烷基磺醯基、經取代之C_{1-10}雜環烷基磺醯基、C_{1-10}雜環烷基磺醯基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基磺醯基胺基、C_{1-10}雜環烷基胺基磺醯基、經取代之C_{1-10}雜環烷基胺基磺醯基、C_{1-10}雜環烷基磺醯基氧基、經取代之C_{1-10}雜環烷基磺醯基氧基、C_{1-10}雜環烷基氧基羰基、經取代之C_{1-10}雜環烷基氧基羰基、C_{1-10}雜環烷基氧基羰基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基氧基羰基胺基、C_{1-10}雜環烷基氧基羰基氧基、經取代之C_{1-10}雜環烷基氧基羰基氧基、C_{1-10}雜環烷基胺基羰基氧基、經取代之C_{1-10}雜環烷基胺基羰基氧基、C_{1-10}雜環烷基氧基羰基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基氧基羰基胺基、C_{1-10}雜環烷基胺基羰基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基胺基羰基胺基、C_{1-10}雜環烷基磺醯基胺基羰基胺基、經取代之C_{1-10}雜環烷基磺醯基胺基羰基胺

$_{10}$雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0097】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  、  或，其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^5、CR^5、N及NR^5，其中R^5為氫或烷基。

【0098】 L^1、L^2或L^3中之每一者可選自由以下表1中所示之結構組成之群。

表1. 連接子結構.

視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{2-6}$伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{2-6}$伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6} 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6} 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 ($CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6} 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6} 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6} 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烯基

視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 $(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{1-6}$伸烷基-$NR^{21}$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$伸烯基-$NR^{21}$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{1-6}$伸烷基-$NR^{21}$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$伸烯基-$NR^{21}$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烯基-

		NR^{21}-	NR^{21}-
視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC_{3-6}$伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)OC_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{1-6}$伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 $-(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-

SO_2-C_{1-6}伸烷基-C(O)	SO_2-C_{2-6}伸烯基-C(O)	SO_2-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	SO_2-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}cyclo伸烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$$C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-(CO)	視需要經取代之 $NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$-$C_{2-6}$伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$-$C_{3-6}$伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$-$C_{3-6}$伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 $C(O)NR^{20}(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{2-6}$伸烯基-(CO)	視需要經取代之 vC(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{3-6}$伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{3-6}$伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$C(O)(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$C(O)(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之 -$C(O)O(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$C(O)O(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$C(O)O(CH_2)_nC_{3-6}$ 伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$C(O)O(CH_2)_nC_{3-6}$ 伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之

-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O) $(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之

-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$-C$_{3-6}$伸環烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸環烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-
視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$-C$_{3-6}$伸環烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸環烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)OC$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)O-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)OC$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC(O)C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC(O)-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC(O)C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C(O)-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C(O)-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C(O)C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)NR^{20}- 視需要經取代之C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之- (CH$_2$)$_n$C(O)NR^{20}- 視需要經取代之C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)NR^{20}C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-S-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-S-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO-C$_{3-6}$伸雜	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO-C$_{3-6}$伸雜	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO-C$_{2-6}$伸炔	

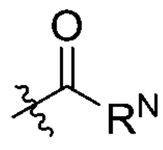
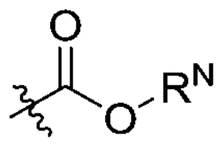
環烷基	環烯基	基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸雜環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸雜環烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{2-6}$伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)$-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$伸炔基-$NR^{21}$-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$伸炔基-$NR^{21}$-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6} 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6} 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	

SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	SO_2-C_{2-6} 伸 炔 基 -NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸 雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸 雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6} 伸 炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸 炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜 環 烷 基 -NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜 環 烯 基 -NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{2-6}$ 伸 炔 基 -C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{3-6} 伸 雜 環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{3-6} 伸 雜 環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{3-6} 伸 雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 - $(CH_2)_n$C(O)-C_{3-6} 伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{2-6} 伸 炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{3-6} 伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)O-C_{3-6} 伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{2-6} 伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{3-6} 伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)-C_{3-6} 伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{2-6} 伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{3-6}$ 伸 雜烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$-$C_{3-6}$亞雜烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{2-6}$ 伸 炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)$C_{3-6}$伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O) -$C_{3-6}$伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)$C_{2-6}$伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{3-6}$ 伸 雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$-$C_{3-6}$伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{2-6}$ 伸 炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$NR^{20}$$C_{3-6}$伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)NR^{20}-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$NR^{20}$$C_{2-6}$伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	

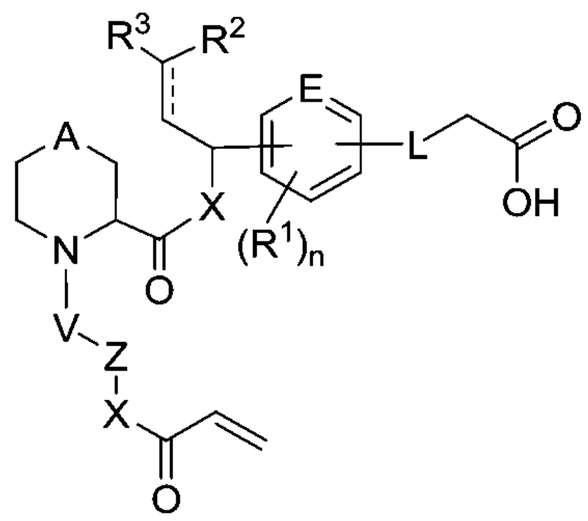
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 $NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$ NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$ NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 - $NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$ -C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{2-6}$伸炔基-(CO)	
視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之	

-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-	-C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-	-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之-O$(CH_2)_n$-C_{3-6}雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之-OC(O) $(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O) $(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之-O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之-NR^{20}C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	

$(CH_2)_n$-	$(CH_2)_n$-		
視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 --$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	

各R^{20}及R^{21}獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基。

【0099】 在一些具體實例中，在併入至巨環中之前含FKBD部分可具有根據式（III）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

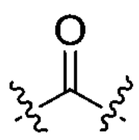
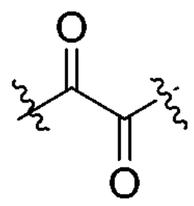
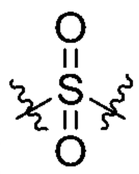
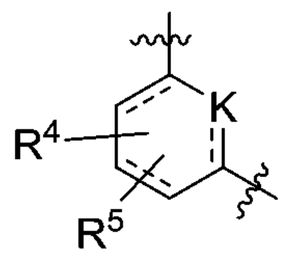
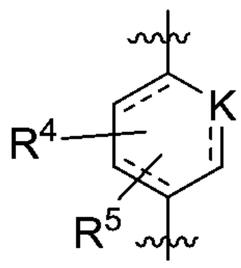
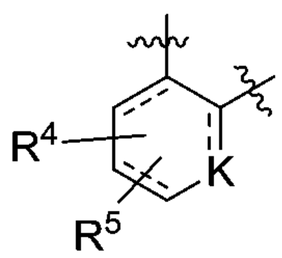
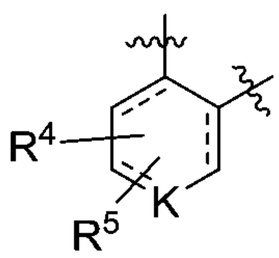
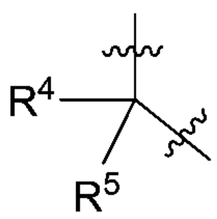


式（III）

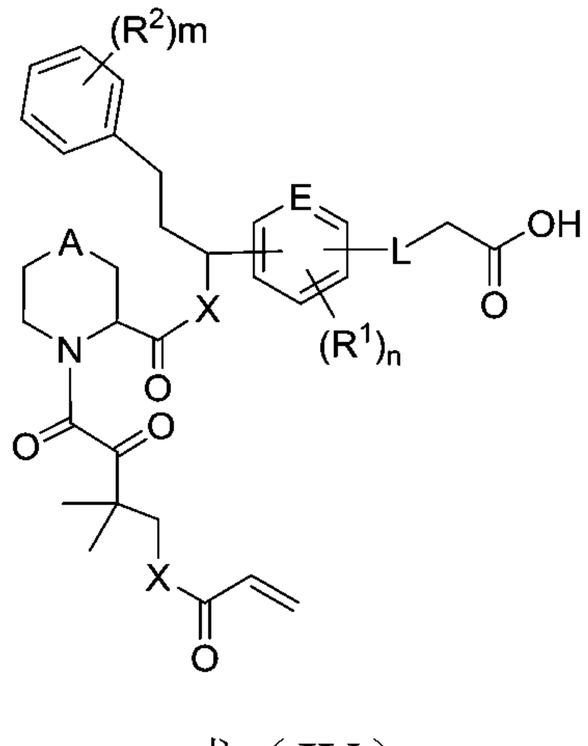
【0100】 其中L選自表1中之結構；A為CH_2、NH、O或S；各X獨立地為O、NH或NMe；E為CH或N；┄表示單鍵或雙鍵。n為選自0至4之整數。

【0101】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-}

20烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^3選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0102】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  或  其中R^4及R^5各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^6、CR^6、N及NR^6，其中R^6為氫或烷基。

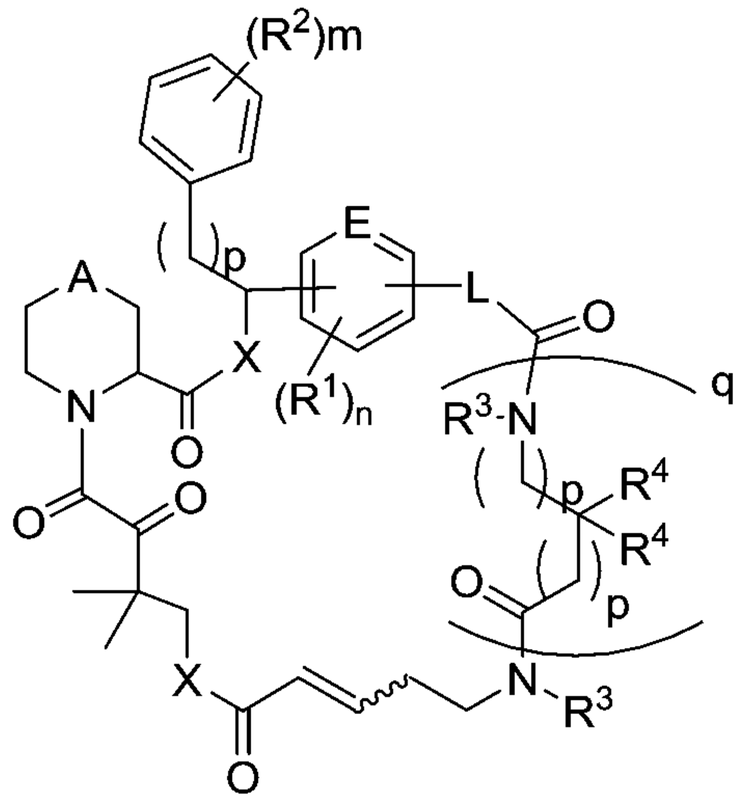
【0103】 在一些具體實例中，在併入至巨環中之前含FKBD部分可具有根據式（IV）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



式（IV）

【0104】 其中L選自表1中之結構；A為CH_2、NH、O或S；各X獨立地為O或NH；E為CH或N；各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基；各R^2選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基羰基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基；n為選自0至4之整數；並且m為選自0至5之整數。

【0105】 在一些具體實例中，本發明中之雷帕弗辛化合物可具有根據式（V）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



式（V）

【0106】　其中L選自表1中之基團；A為CH_2、NH、NMe、O、$S(O)_2$或S；各X獨立地為O、NMe或NH；E為CH或N。

【0107】　R^1、R^2、R^3及R^4中之每一者可獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、$COC_{1\text{-}20}$烷基、$CO_2C_{1\text{-}20}$烷基、$C_{3\text{-}8}$環烷基、$C_{2\text{-}8}$烯基、$C_{2\text{-}8}$炔基、$C_{1\text{-}10}$烷氧基、$C_{6\text{-}15}$芳基、$C_{6\text{-}15}$芳氧基、$C_{6\text{-}15}$芳硫基、$C_{2\text{-}10}$羧基、$C_{1\text{-}10}$烷胺基、硫醇、$C_{1\text{-}10}$烷硫基、$C_{1\text{-}10}$烷基雙硫、$C_{6\text{-}15}$芳硫基、$C_{1\text{-}10}$雜芳硫基、($C_{3\text{-}8}$環烷基)硫基、$C_{2\text{-}10}$雜環硫基、磺醯基、$C_{1\text{-}10}$烷基磺醯基、醯胺基、$C_{1\text{-}10}$烷基醯胺基、硒醇、$C_{1\text{-}10}$烷基硒醇、$C_{6\text{-}15}$芳基硒醇、$C_{1\text{-}10}$雜芳基硒醇、($C_{3\text{-}8}$環烷基)硒醇、$C_{2\text{-}10}$雜環硒醇、胍基、$C_{1\text{-}10}$烷基胍基、脲、$C_{1\text{-}10}$烷基脲、銨、$C_{1\text{-}10}$烷基銨、氰基、$C_{1\text{-}10}$烷基氰基、$C_{1\text{-}10}$烷基硝基、金剛烷、膦酸酯、$C_{1\text{-}10}$烷基膦酸酯及$C_{6\text{-}15}$芳基膦酸酯，上述中之每一者可視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、$C_{1\text{-}20}$烷基、經取代之$C_{1\text{-}20}$烷基、$C_{1\text{-}10}$烷氧基、經取代之$C_{1\text{-}10}$烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基$C_{1\text{-}10}$烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基$C_{1\text{-}10}$烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、$C_{6\text{-}15}$芳基、經取代之$C_{6\text{-}15}$芳基、$C_{6\text{-}15}$芳氧基、經取代之$C_{6\text{-}15}$芳氧基、$C_{6\text{-}15}$芳硫基、經取代之$C_{6\text{-}15}$芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、$C_{3\text{-}8}$環烷基、經取代之$C_{3\text{-}8}$環烷基、($C_{3\text{-}8}$環烷基)氧基、經取代

之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、鹵基、羥基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

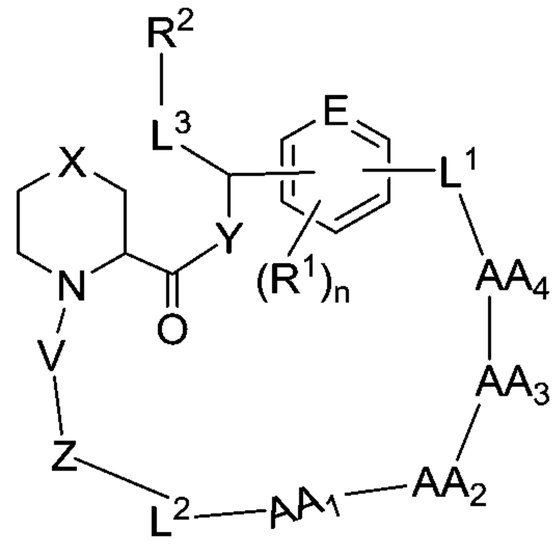
【0108】 或任何R^4形成由任何R^3形成之環狀結構，該環狀結構選自由C_{2-10}雜環基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{2-10}雜環基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C6-15芳硫基、經取代之C6-15芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、鹵基、羥基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0109】 n為選自0至4之整數；m為選自0至5之整數；各p為獨立地選自0至2之整數；q為選自1至10之整數。

【0110】 在一些具體實例中，q可為1。在一些具體實例中，q可為2。在一些具體實例中，q可為3。在一些具體實例中，q可為4。在一些具體實例中，q可

為5。在一些具體實例中，q可為6。在一些具體實例中，q可為7。在一些具體實例中，q可為8。在一些具體實例中，q可為9。在一些具體實例中，q可為10. 在特定具體實例中，q為3或4。

【0111】 在一些具體實例中，本發明中之雷帕弗辛化合物可具有根據式（VI）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

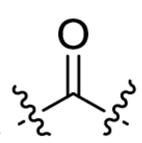
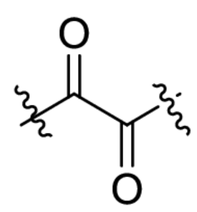
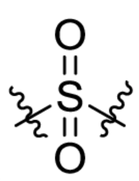
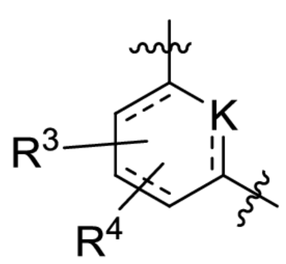
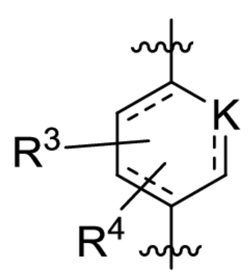
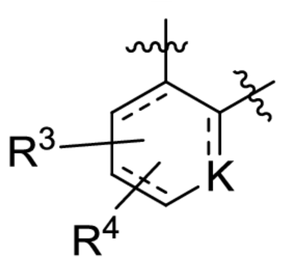
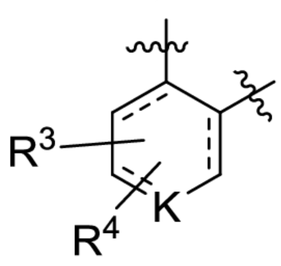
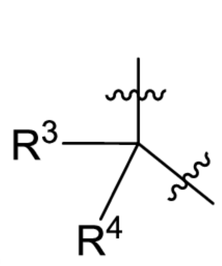


式（VI）

【0112】 各L^1、L^2或L^3可獨立地選自表1中之連接子結構。各AA_1、AA_2、AA_3或AA_4可獨立地選自以下表3中所示之胺基酸單體。X可為CH_2、NH、O或S；Y可為O、NH或N-烷基；E可為CH或N；n為選自0至4之整數。胺基酸可為N-C連接或C-N連接的。

【0113】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}

$_{10}$雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0114】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  或  ，其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^5、CR^5、N及NR^5，其中R^5為氫或烷基。

【0115】 雷帕弗辛之合成途徑. 存在合成雷帕弗辛之若干種方法，包括固相合成及溶液相合成。此等方法可對一或多個連接子及/或效應子域產生修改，該等修改包括烷基化、醯胺鍵形成、雙鍵複分解、噁二唑形成、三唑形成、二硫醇形成、碸形成、狄爾斯-阿爾德環加成（Diels-Alder cycloaddition）及其他。

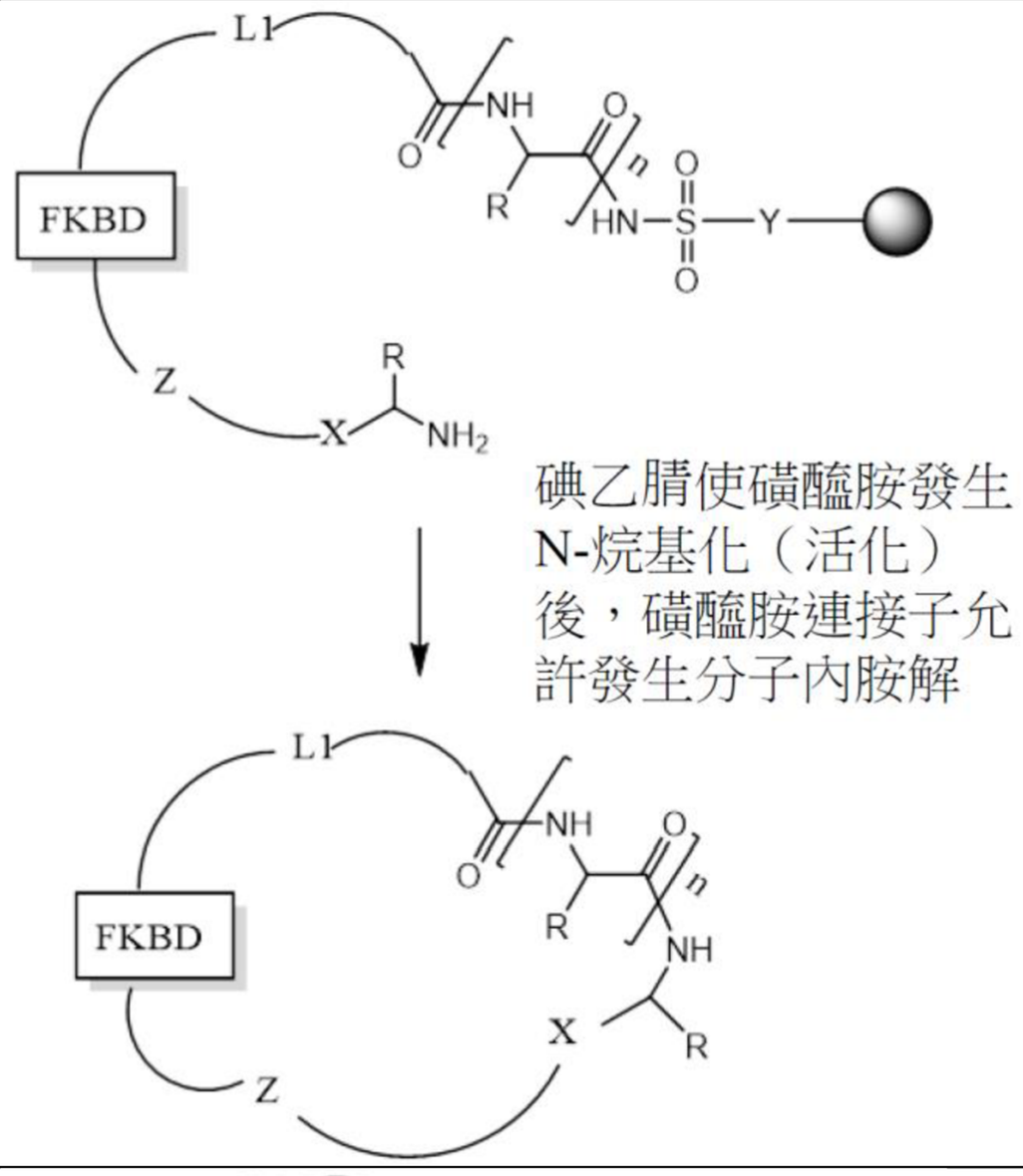
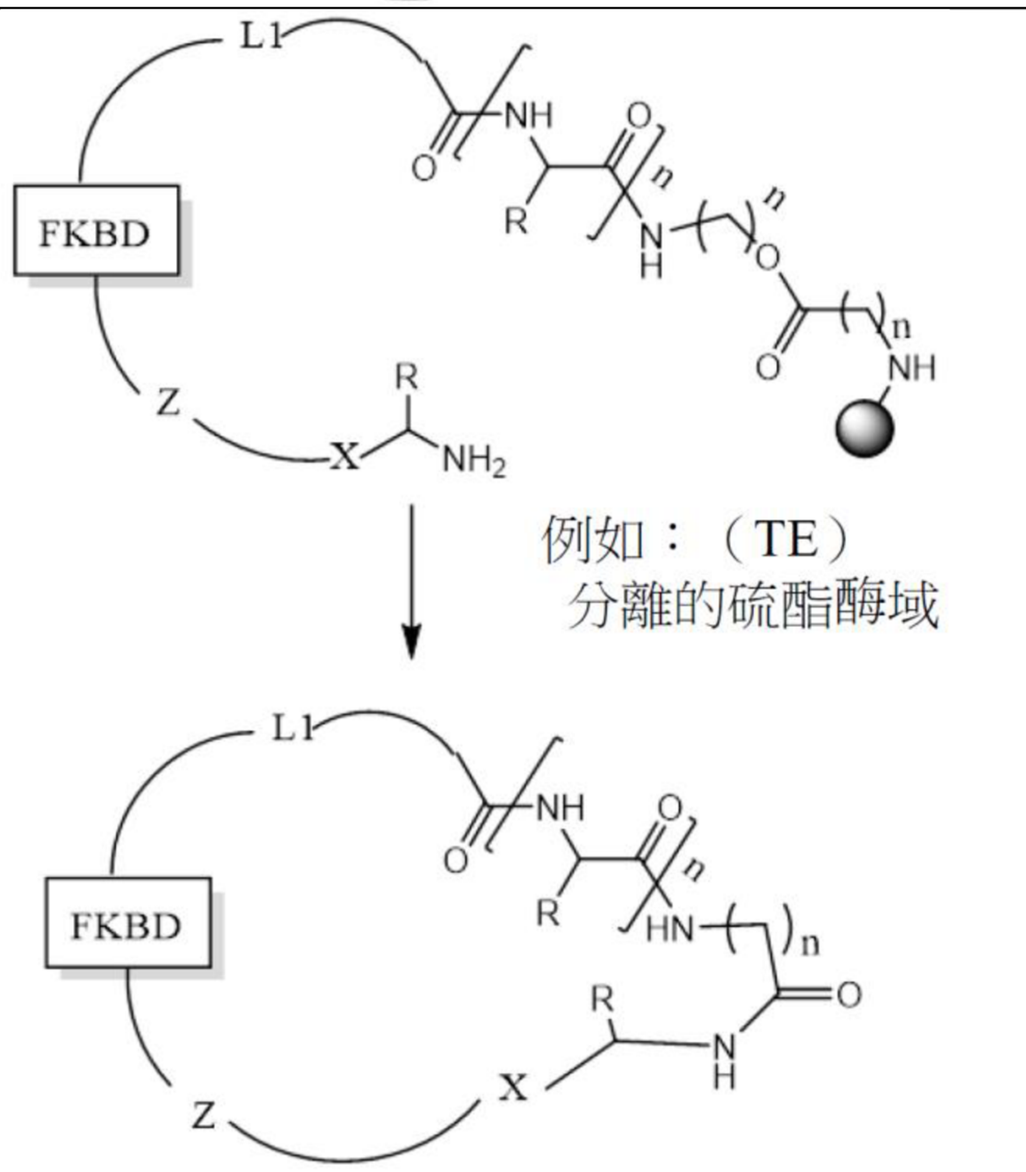
【0116】 吾人應用固相肽合成來組裝多肽效應子域。一端用羧酸及另一末端用烯烴封端之預先組裝之FKBD隨後與保持於珠粒上之多肽偶合。為促進新形成之巨環之純化，吾人採用偶合巨環化及循環釋放策略，由此巨環化伴隨著巨環產物自固體珠粒之同時釋放。所屬技術領域中具有通常知識者可考慮用於合成本發明中之雷帕弗辛分子之不同巨環化方法。在一些具體實例中，使用閉環複分解/循環釋放（ring-closing metathesis；RCM）。在一些具體實例中，巨環內醯胺化可用於不同雷帕弗辛之有效平行合成。順-C6連接子可用於構築雷帕弗辛庫。中等溫度與催化劑負載（140℃，30 mol%荷維達-格拉布氏（Hoveyda-Grubbs）II催化劑）之組合，其用於隨後雷帕弗辛庫之大規模合成。

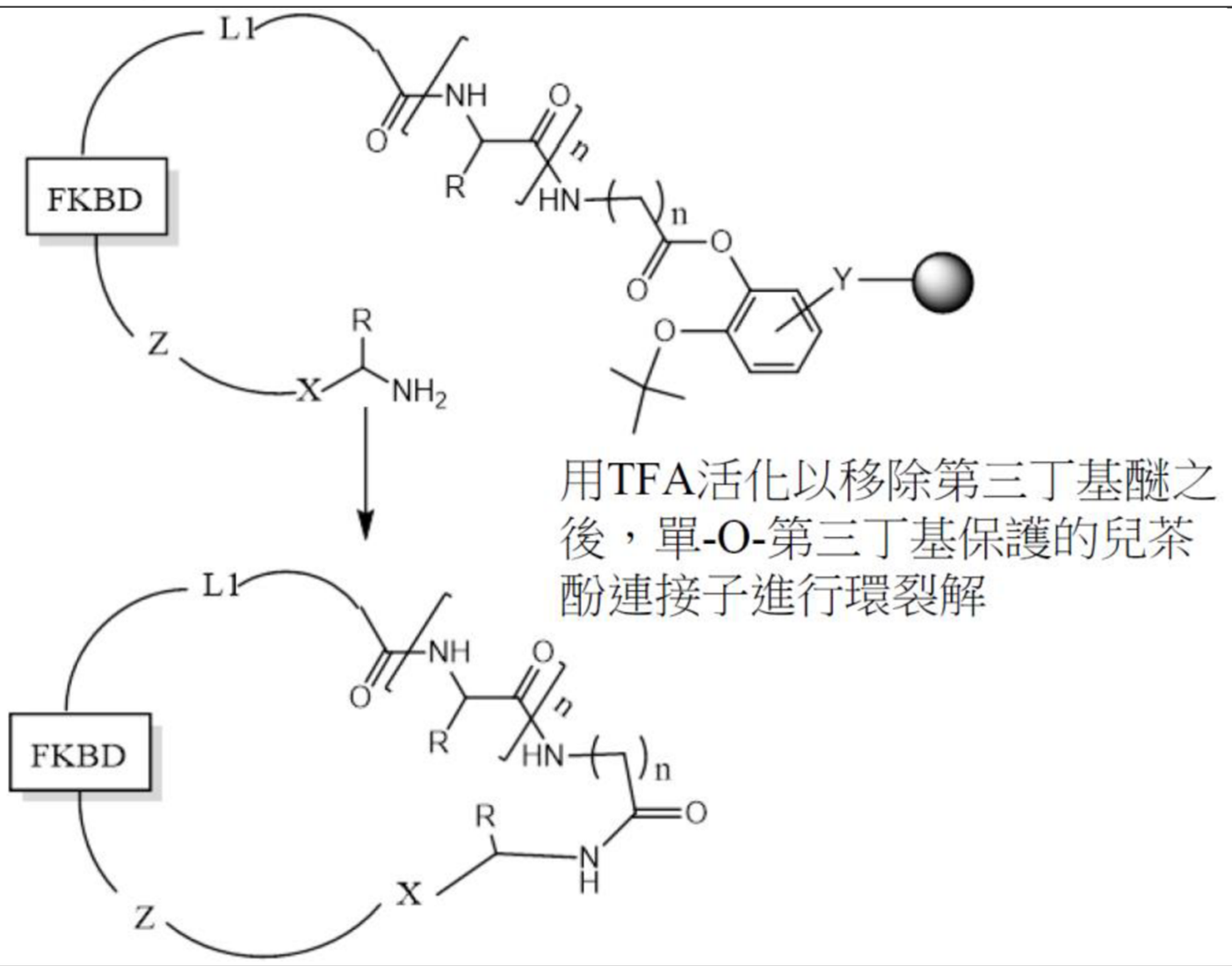
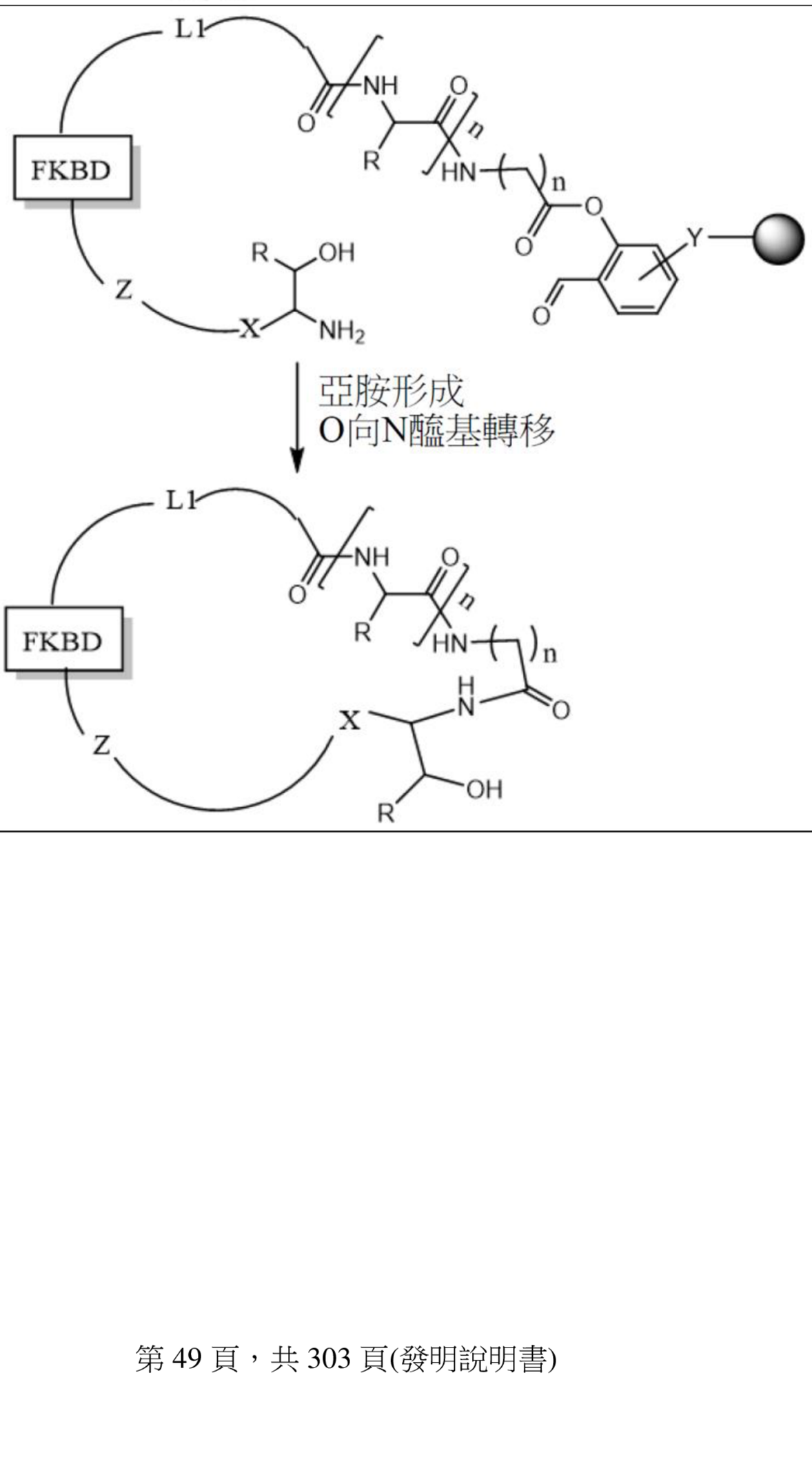
【0117】 其他環閉合方法可用於合成本文所揭示之雷帕弗辛分子。例示性

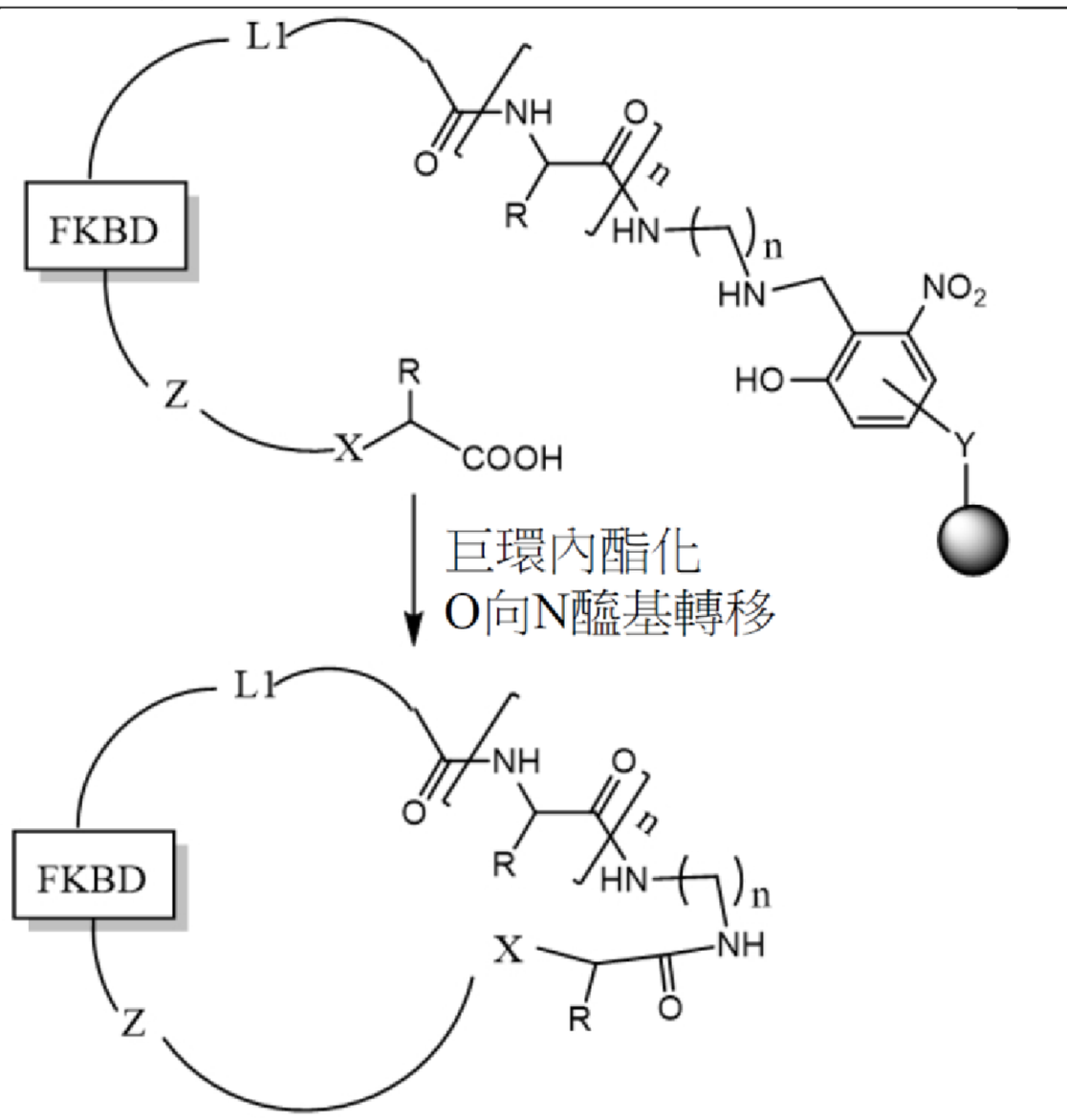
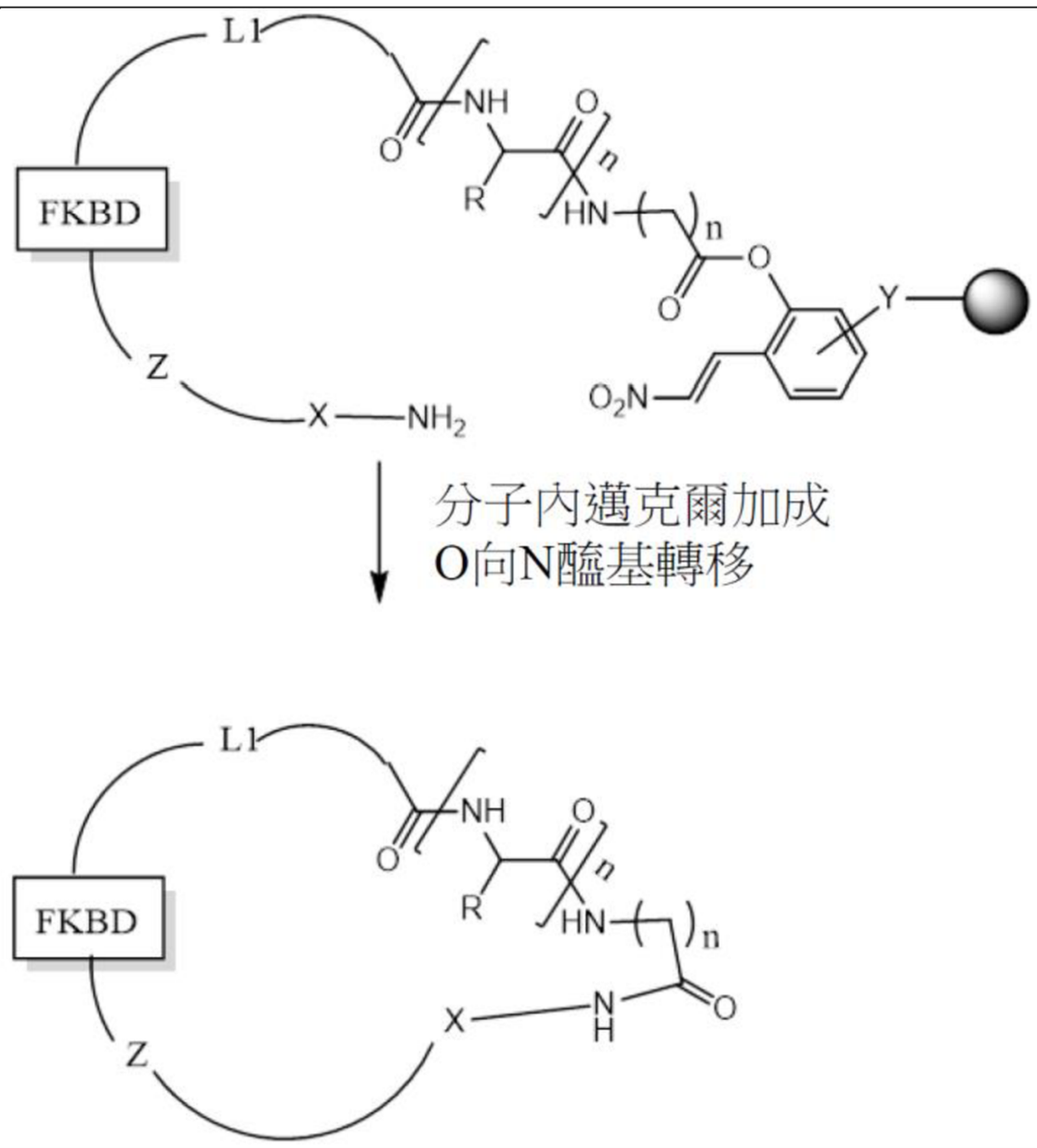
方法可包括（但不限於）：胺解、化學酶方法、點擊化學、使用輔助基團經由環收縮之巨環化、經由含硫基團介導之巨環化、經由環加成之巨環化、經由Wittiga或Wittig樣反應之巨環化、由多組分反應之巨環化、金屬輔助之巨環化、經由C-N鍵形成之巨環化、經由C-O鍵形成之巨環化、具有或不具有金屬輔助之烷基化、分子內環丙烷化、芳烴之氧化偶合、側鏈環化及芳烴之氧化偶合。此等巨環化方法中之每一者可以固相或溶液相進行。使用輔助基團經由環收縮之巨環化反應可包括（但不限於）：使用羥基苯甲醛、使用羥基硝基苯酚及使用硝基乙烯基苯酚。經由含硫基團介導之巨環化反應可包括（但不限於）：噻唑啶形成O至N醯基轉移、轉酯化S至N醯基轉移、環鏈互變異構化S至N醯基轉移、施陶丁格（Staudinger）接合環收縮、雙硫醇-烯巨環化、硫醇-烯巨環化、硫代烷基化及雙硫鍵形成。經由環加成之巨環化反應可包括（但不限於）磷烯-疊氮接合及噁二唑接枝。金屬輔助巨環化可包括（但不限於）：C-C鍵形成、鈴木偶合（Suzuki coupling）、薗頭偶合（Sonogashira coupling）、Tasuji-Trost反應、Glaser-Hay偶合及鎳催化之巨環化。經由C-N鍵形成之巨環化反應可包括（但不限於）烏爾曼偶合（Ullmann coupling）及布赫瓦爾德-哈特維希胺化（Buchwald-Hartwig animation）。經由C-O鍵形成之巨環化反應可包括（但不限於）：Chan-Lam-Evans偶合、C-H活化及烏爾曼偶合。經由烷基化之巨環化反應可包括烯醇化物化學反應、威廉森醚化（Williamson etherification）、光延反應、芳族親核取代（SNAr）及弗雷斯-凱拉夫特型烷基化（Friedel-Crafts type alkylation）。

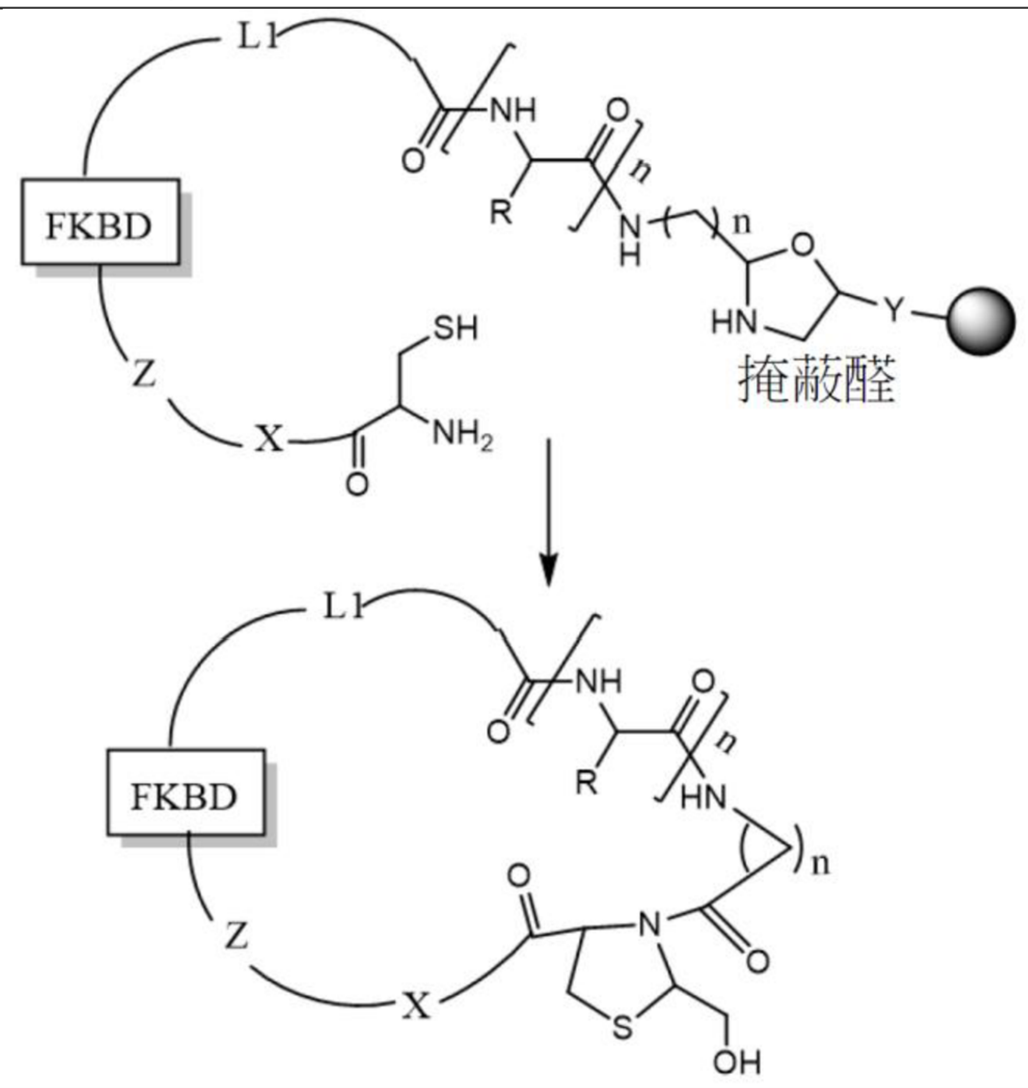
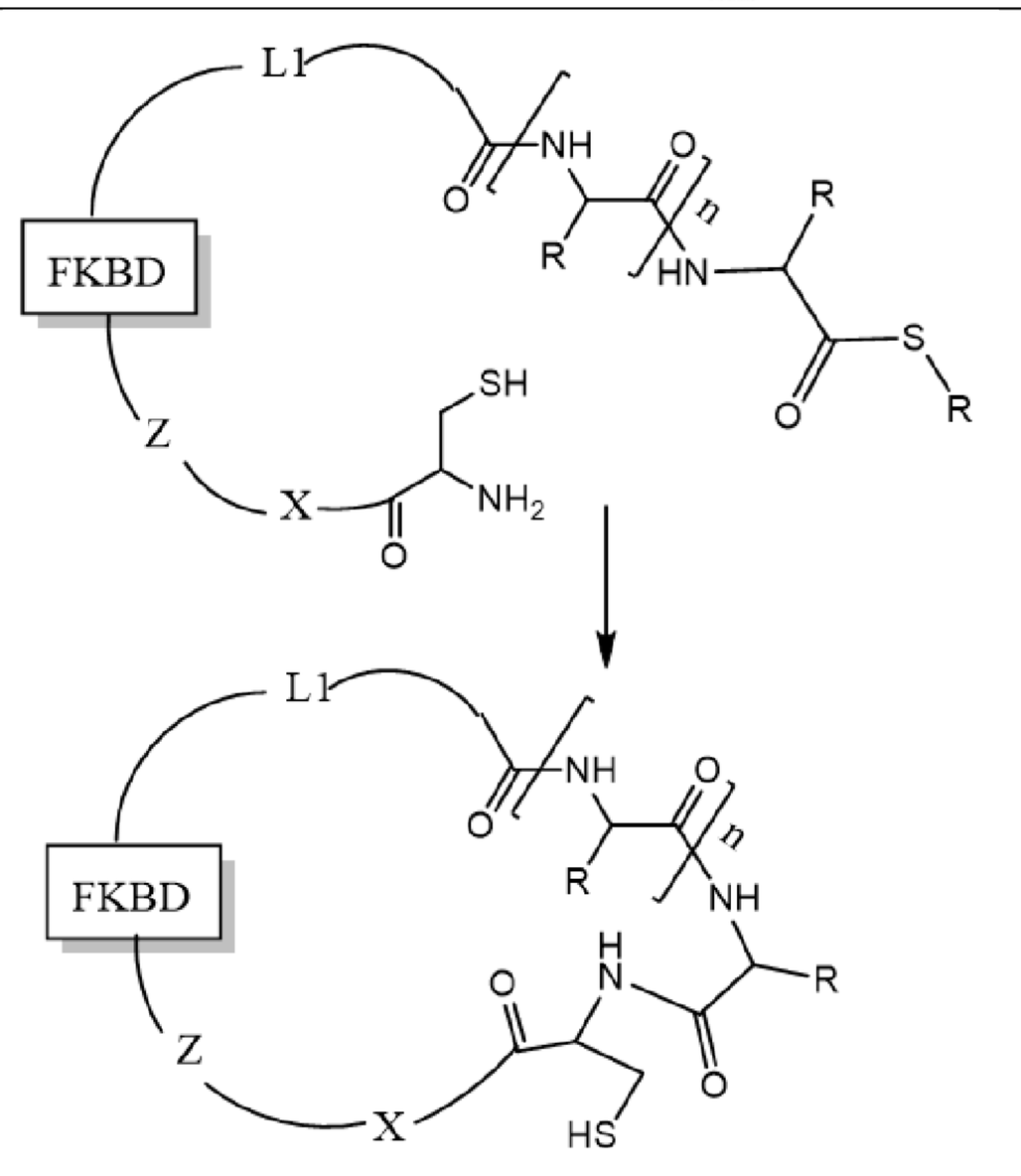
【0118】 在一些具體實例中，雷帕弗辛分子可使用Marsault, E.,及Peterson, M. L.（編）. (2017) Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles: Design, Synthesis, and Case Studies中所描述之方法來環化，其特此以全文引用之方式併入。巨環化方法之一些非限制性實例展示於下表2中，各n可獨立地為選自0至10之整數。

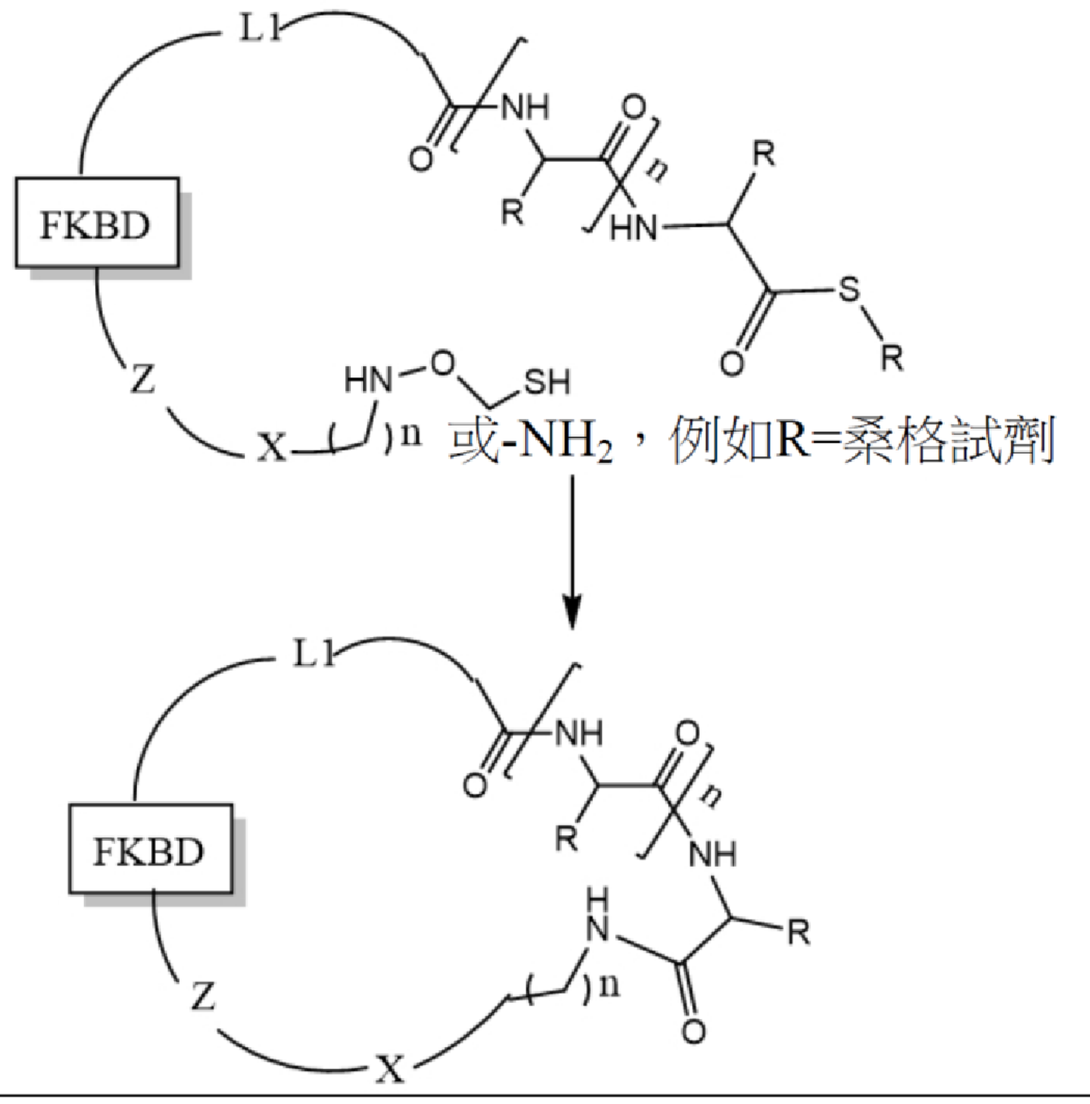
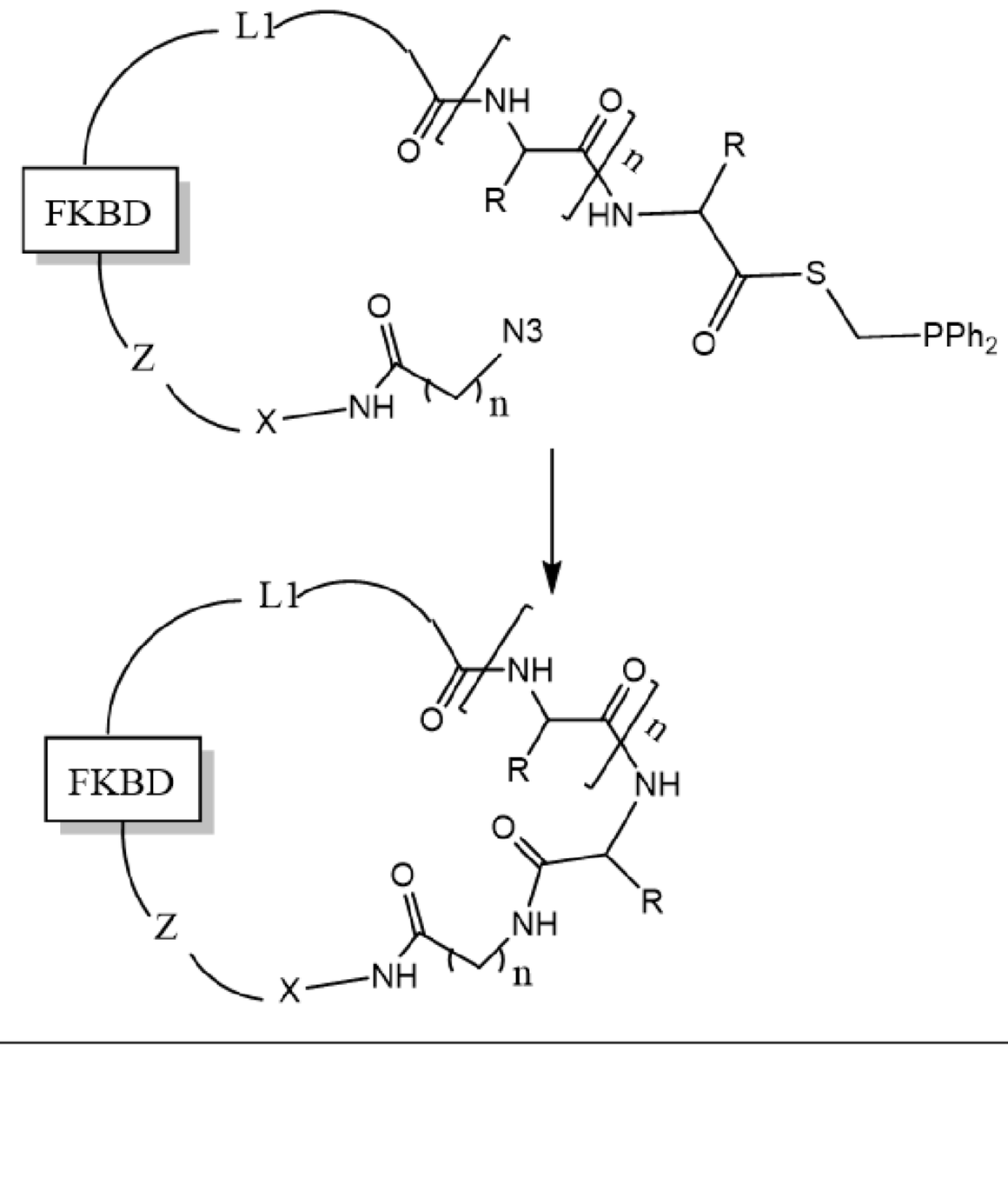
表2. 可用於雷帕弗辛合成之其他巨環化方法.

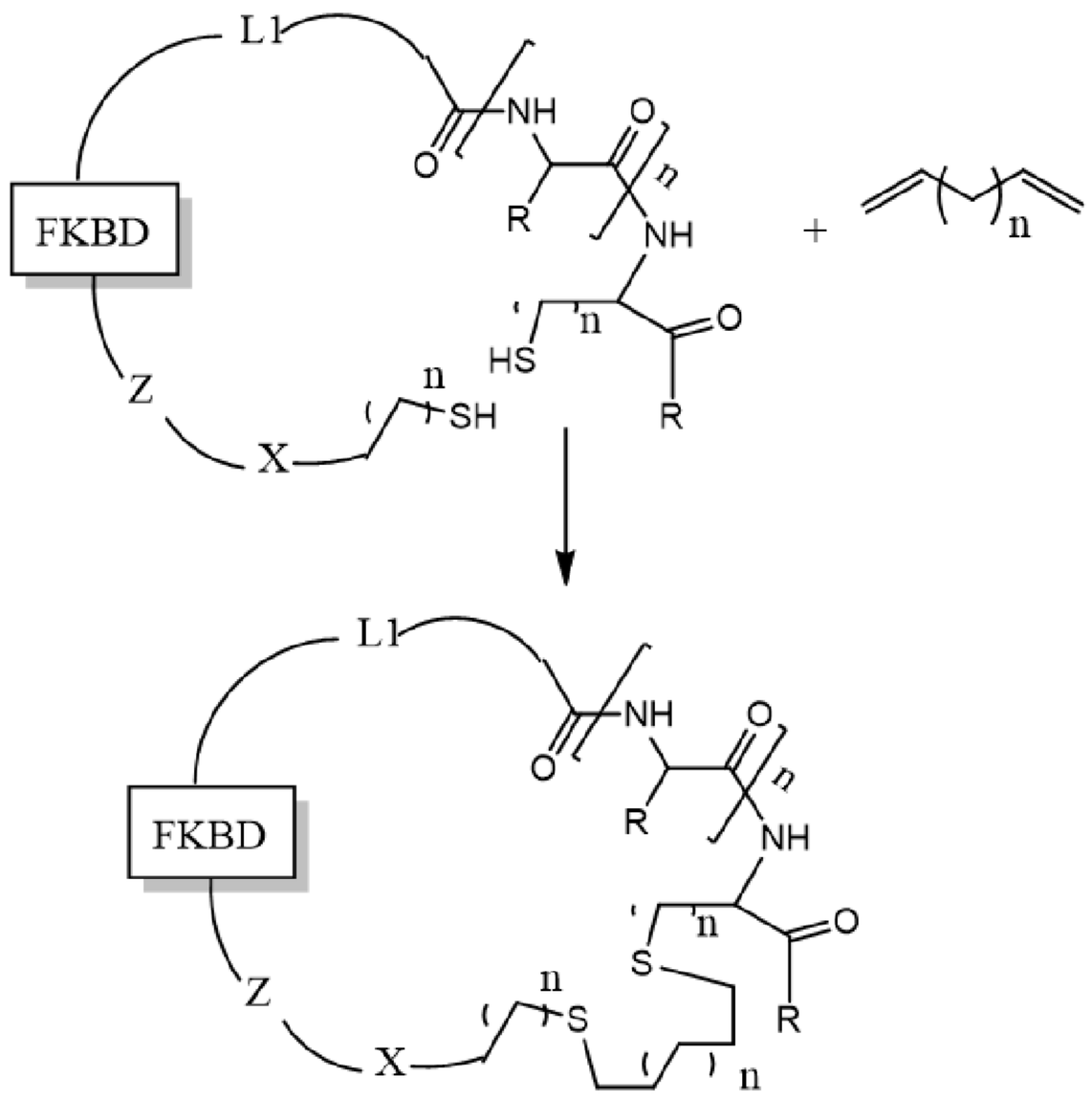
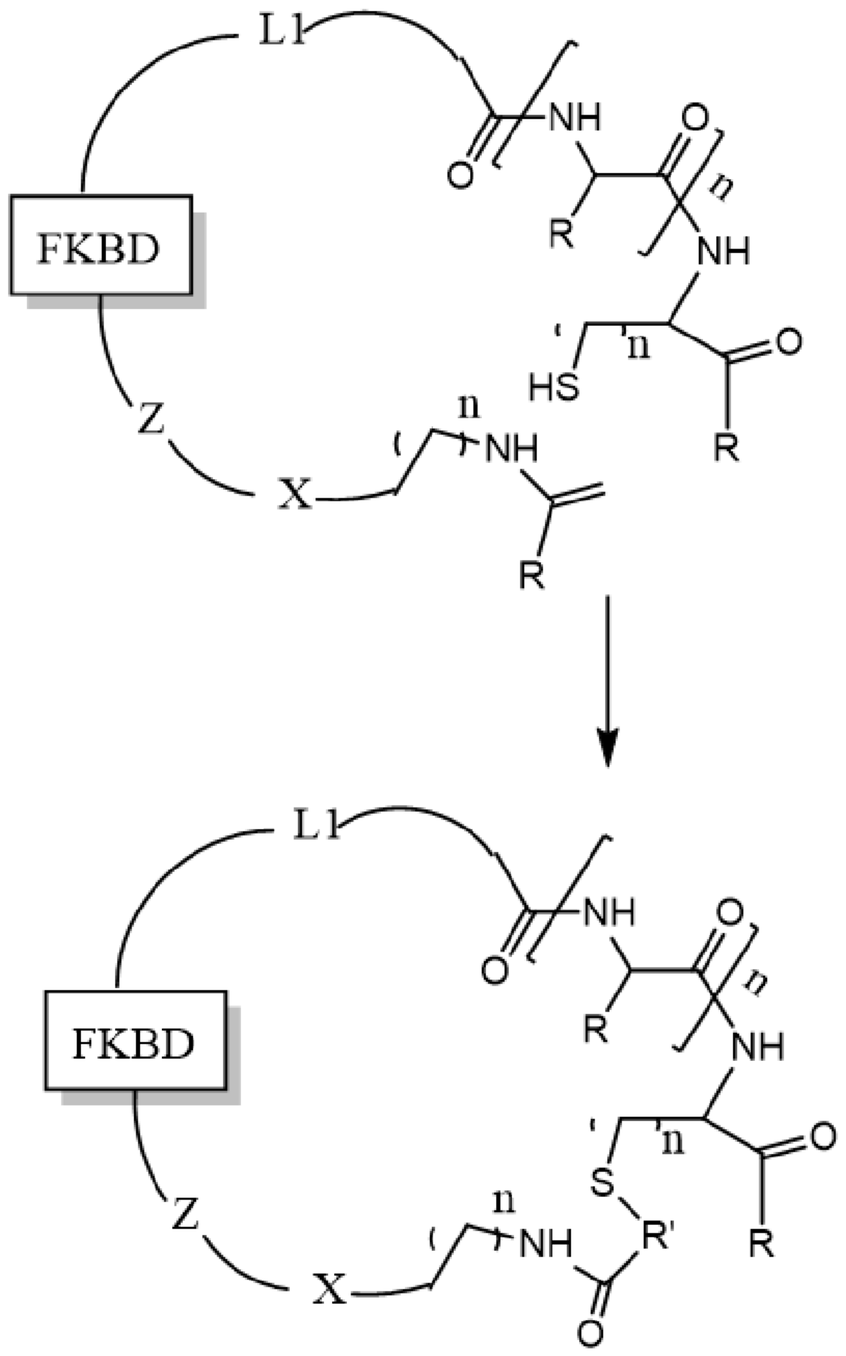
巨環化反應	反應流程
藉由分子內胺解之環化	
經由化學酶促方法之巨環化	

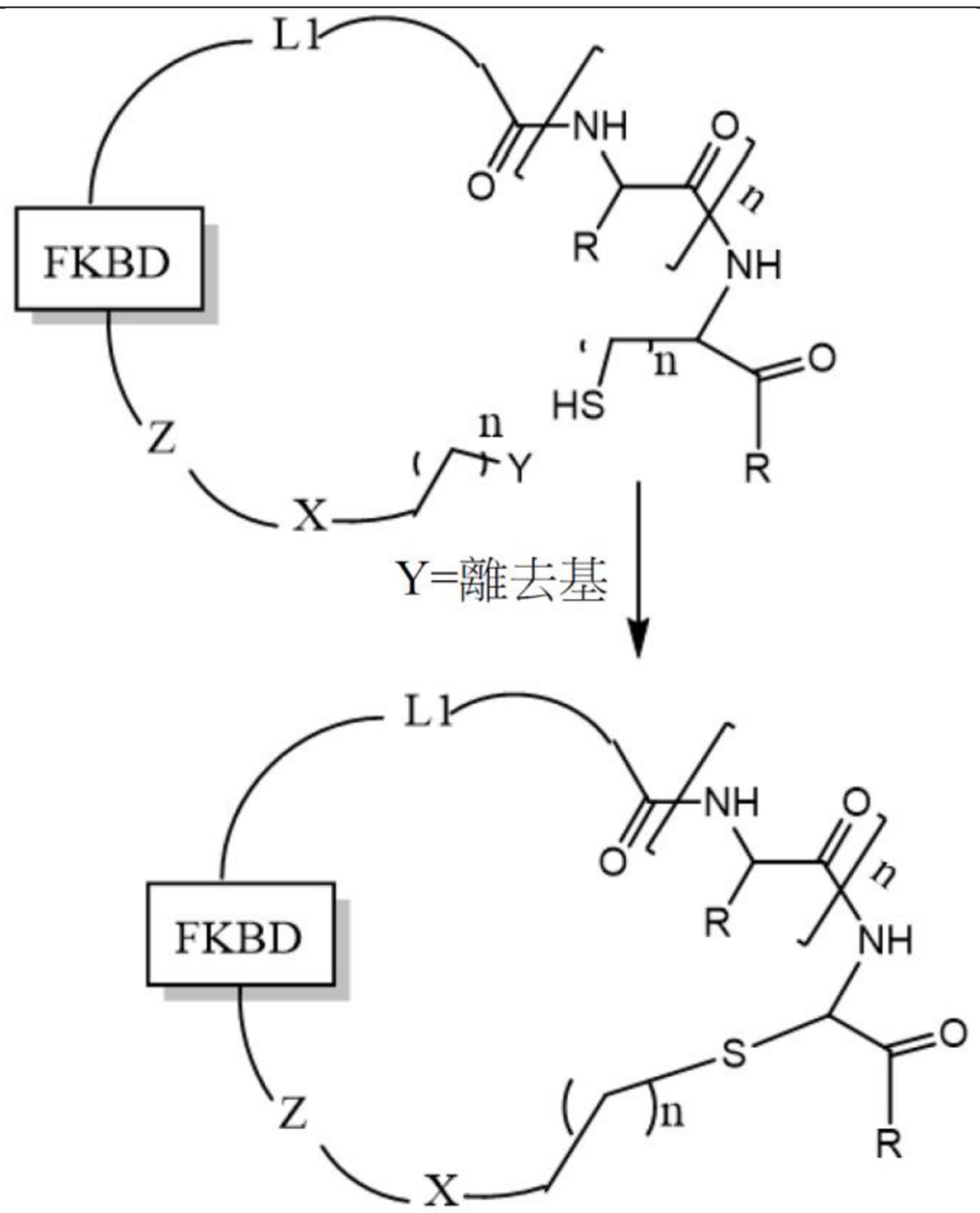
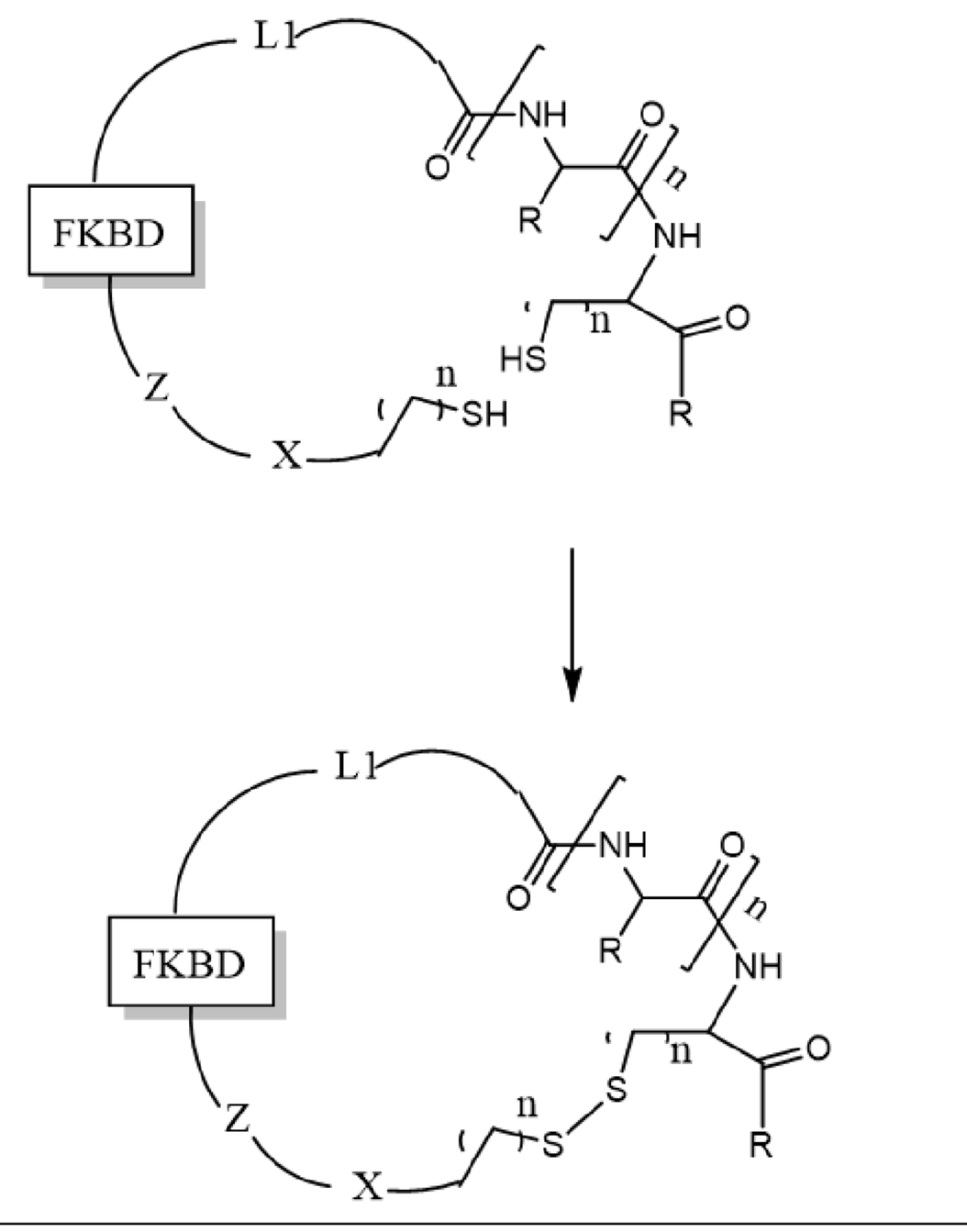
巨環化反應	反應流程
藉由分子內胺解-II之環化	
使用輔助基團-使用羥基苯甲醛經由環收縮之巨環化	

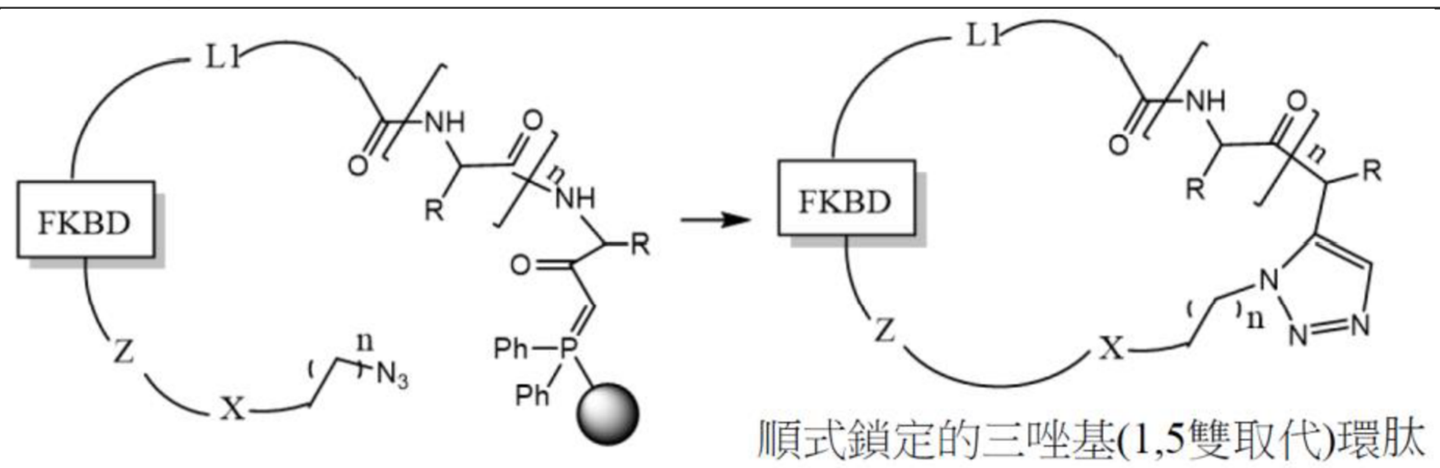
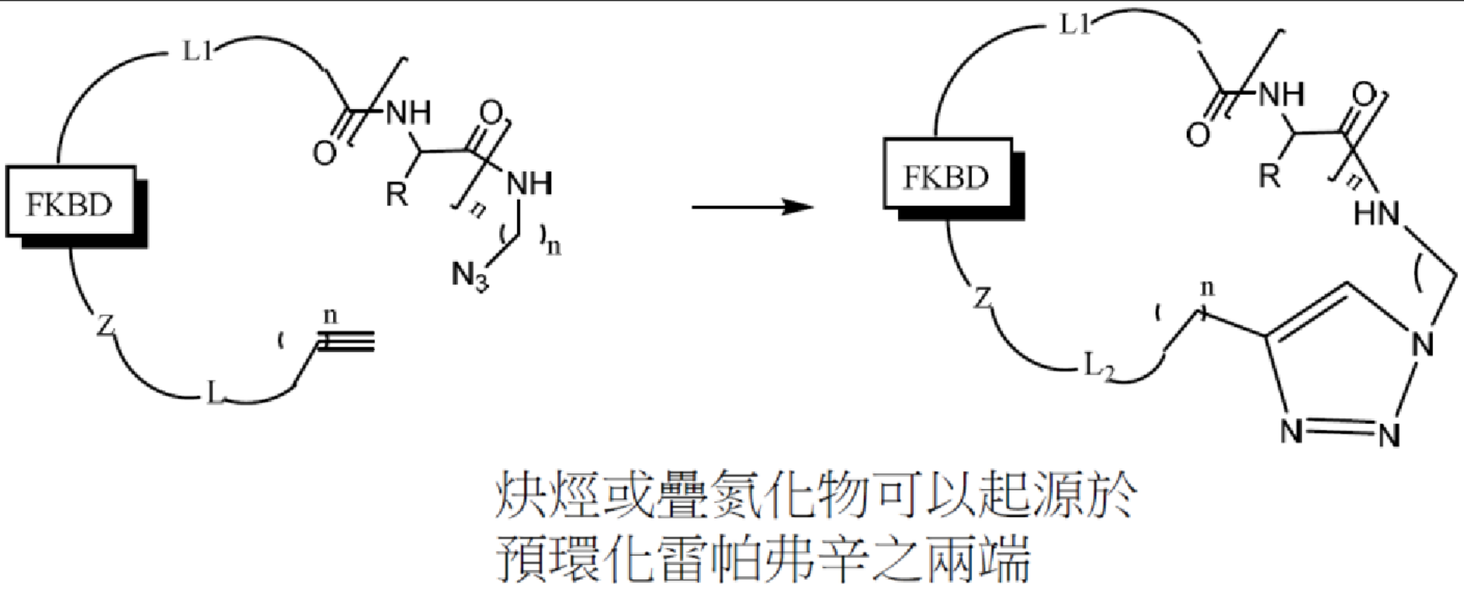
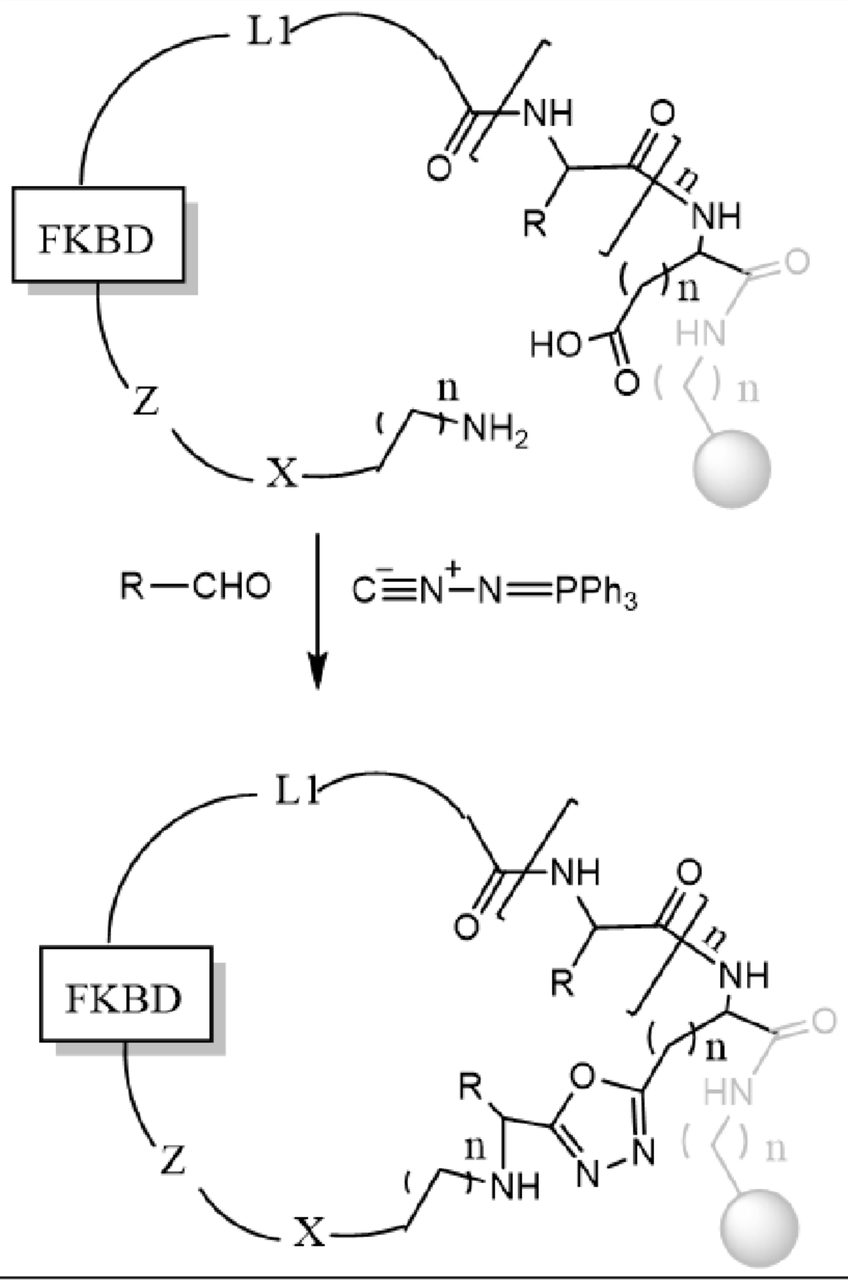
巨環化反應	反應流程
使用輔助基團-使用羥基硝基苯酚經由環收縮之巨環化	
使用輔助基團-使用硝基乙烯基苯酚經由環收縮之巨環化	

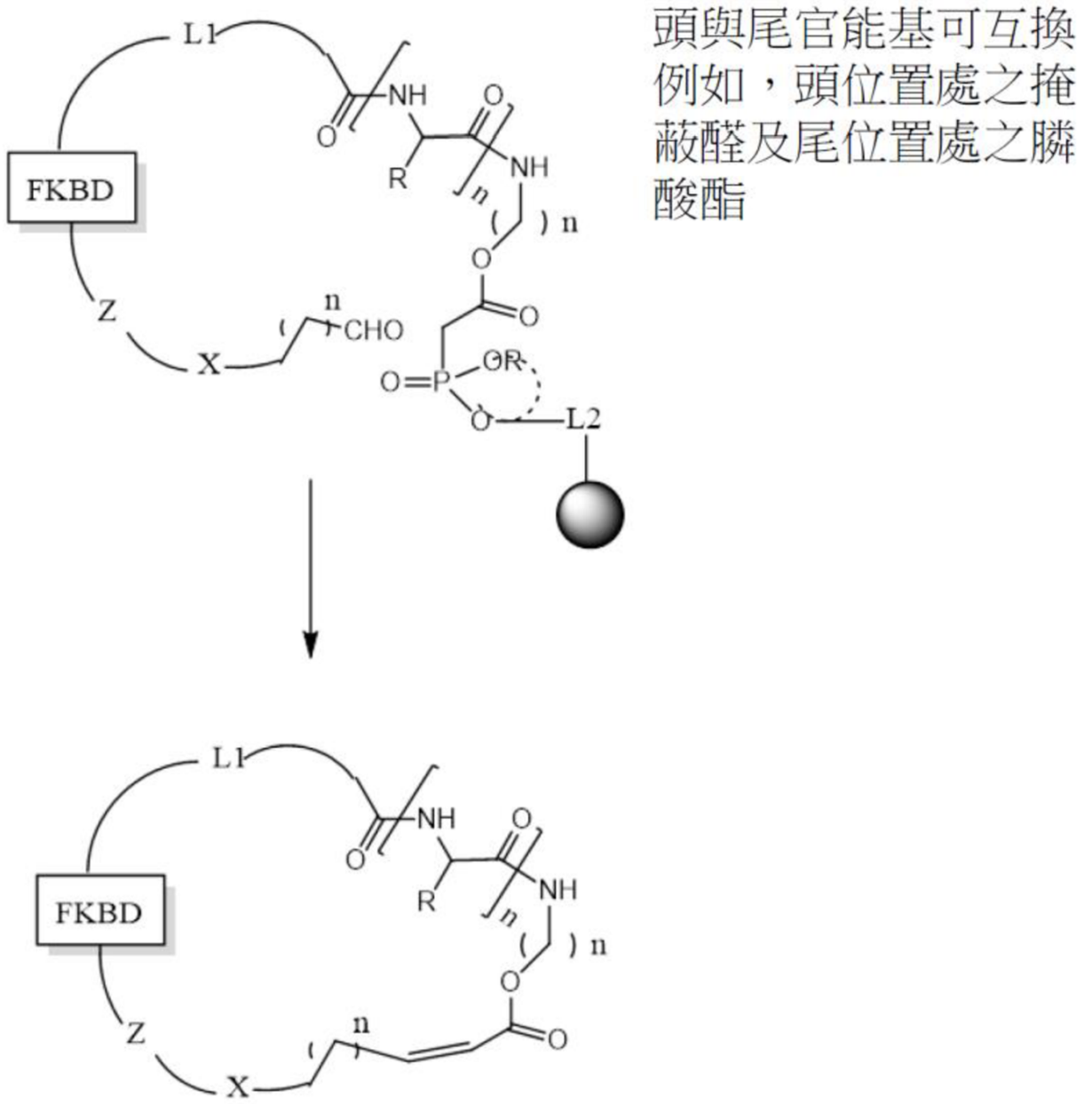
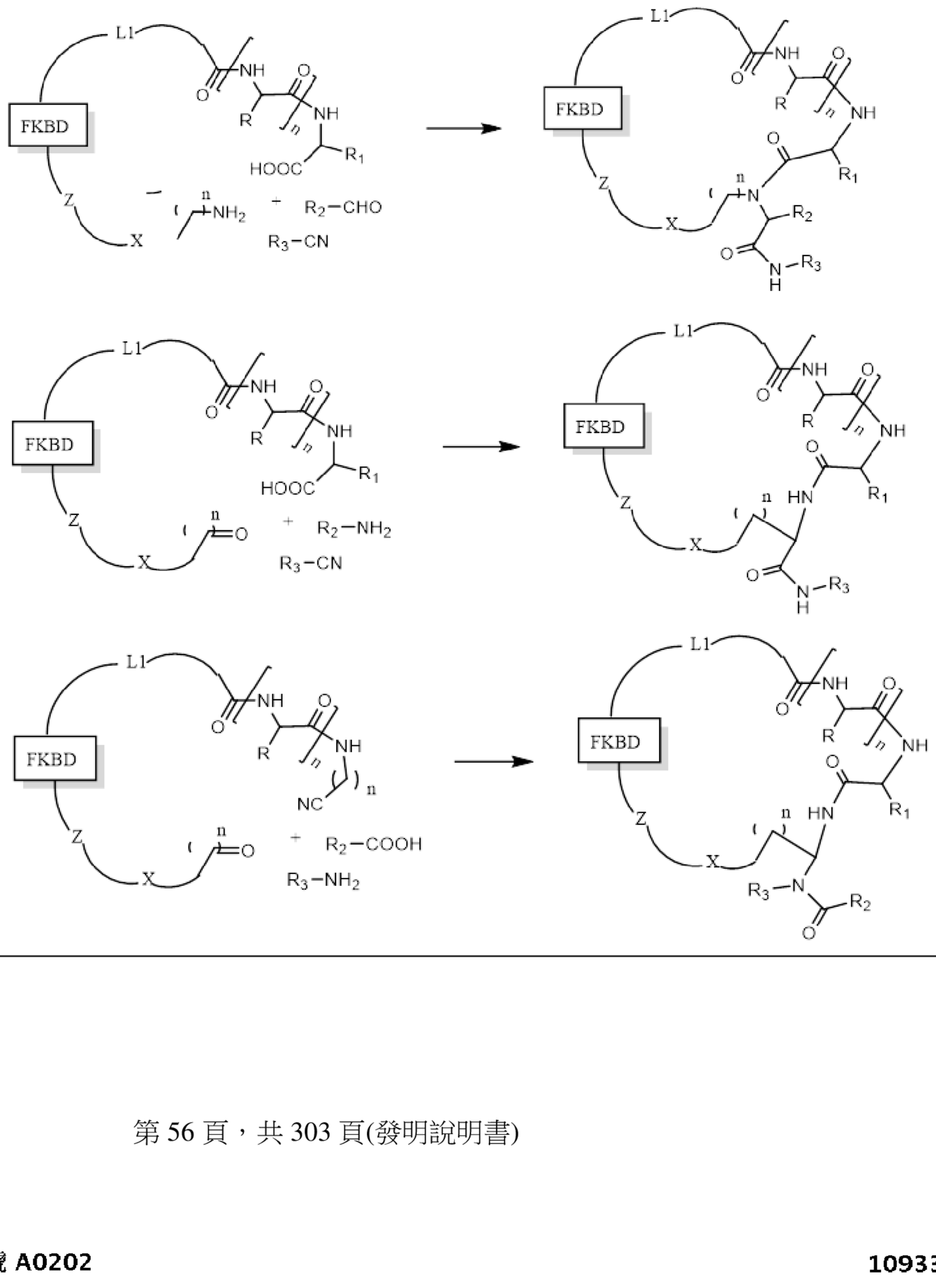
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-經由噻唑啶形成O至N醯基轉移	
經由含硫基團介導之巨環化-經由轉酯化S至N醯基轉移	

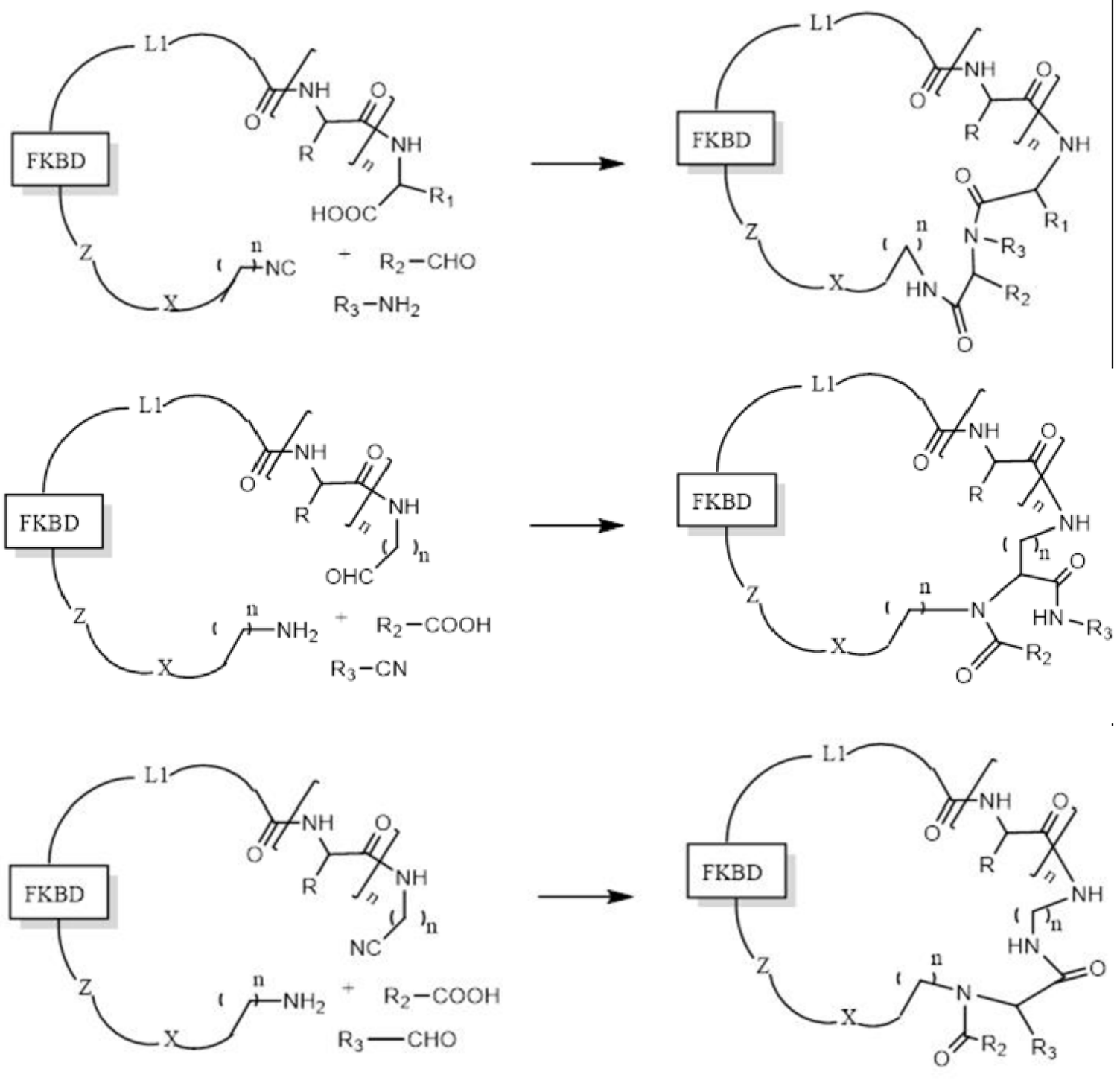
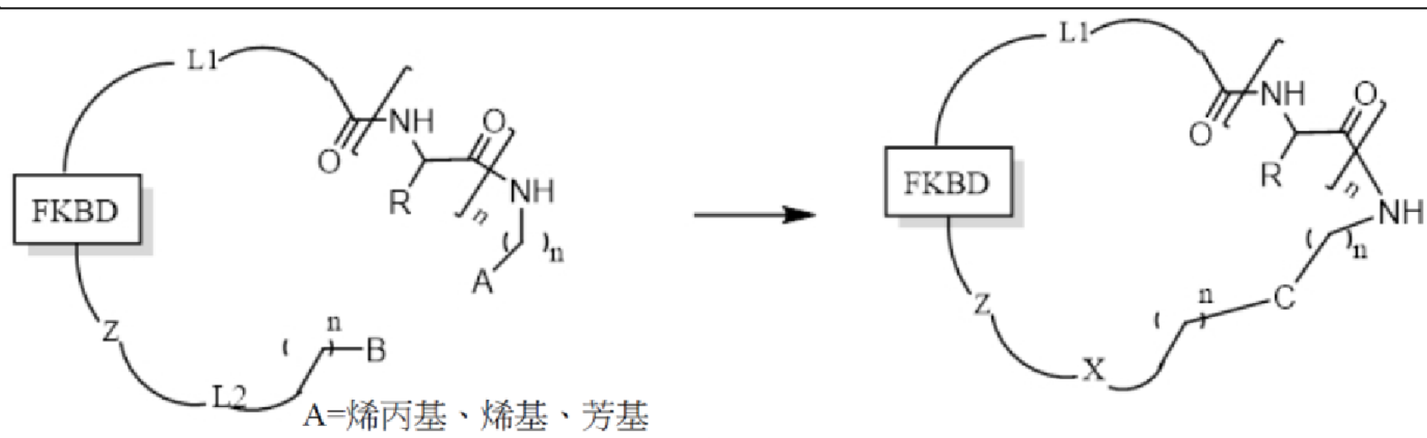
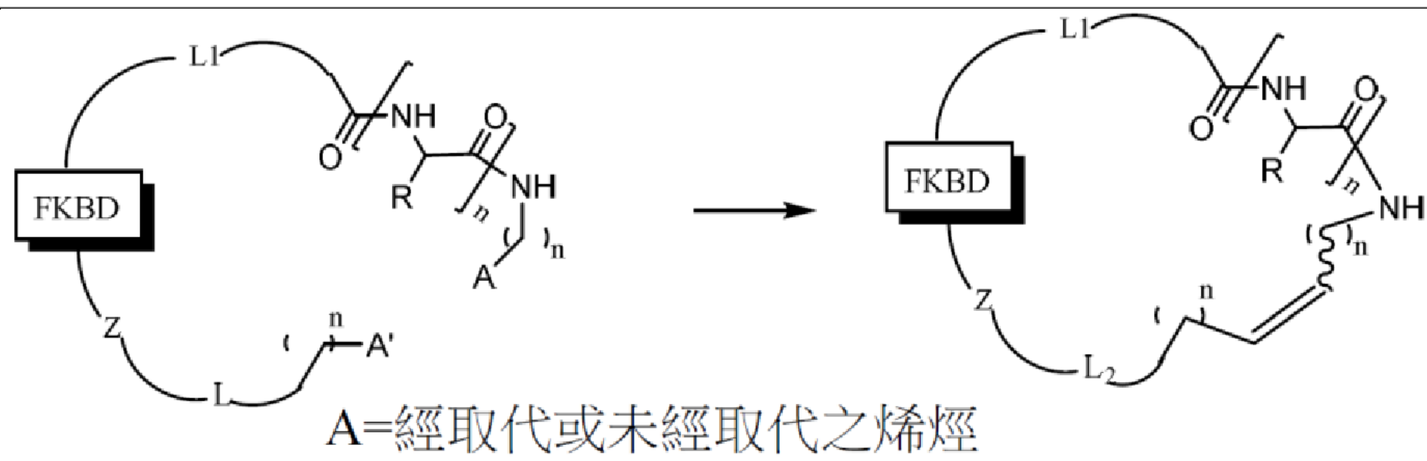
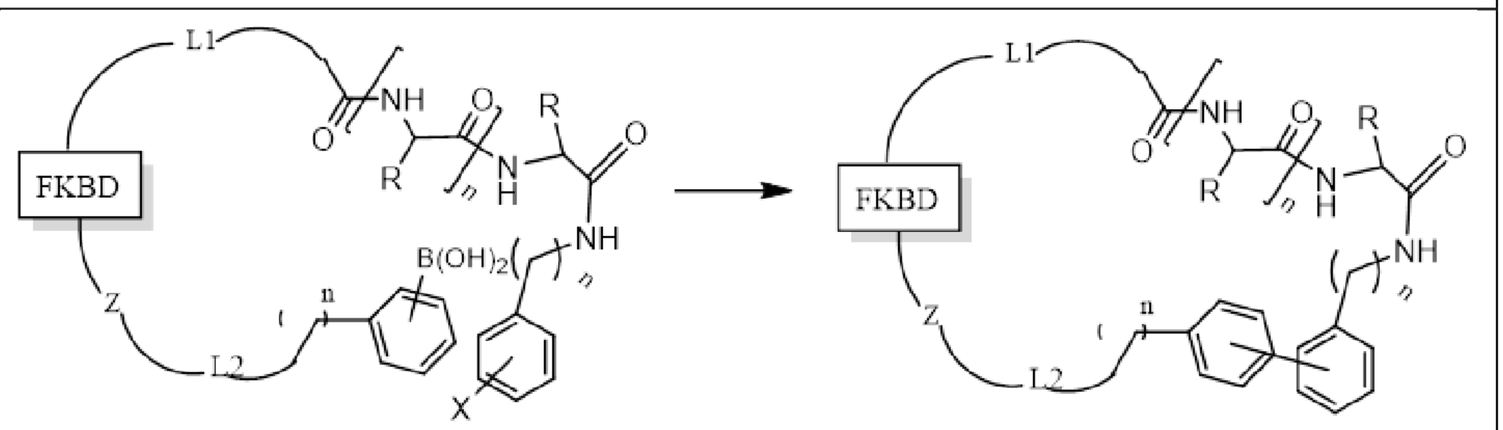
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-經由環鏈互變異構化S至N醯基轉移	
經由含硫基團介導之巨環化-施陶丁格接合環收縮	

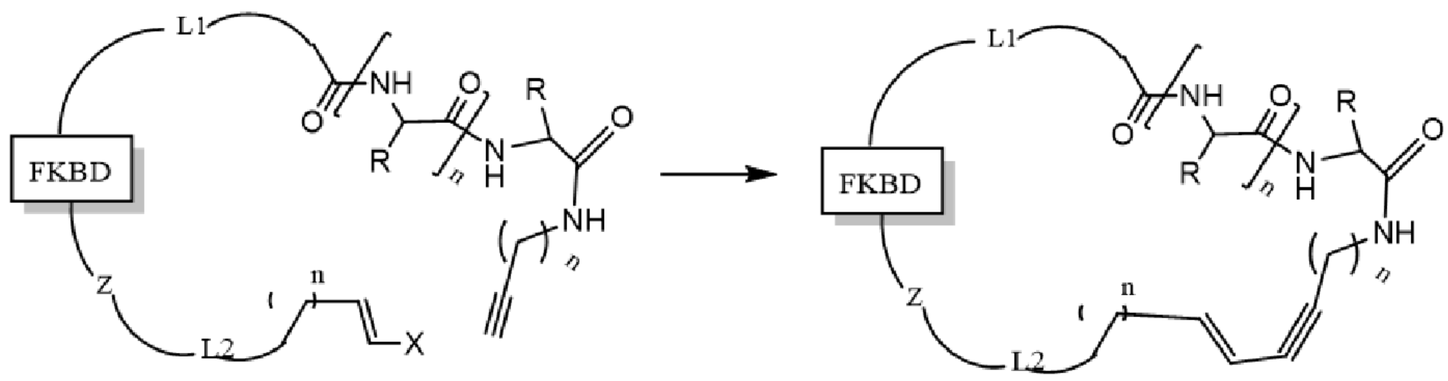
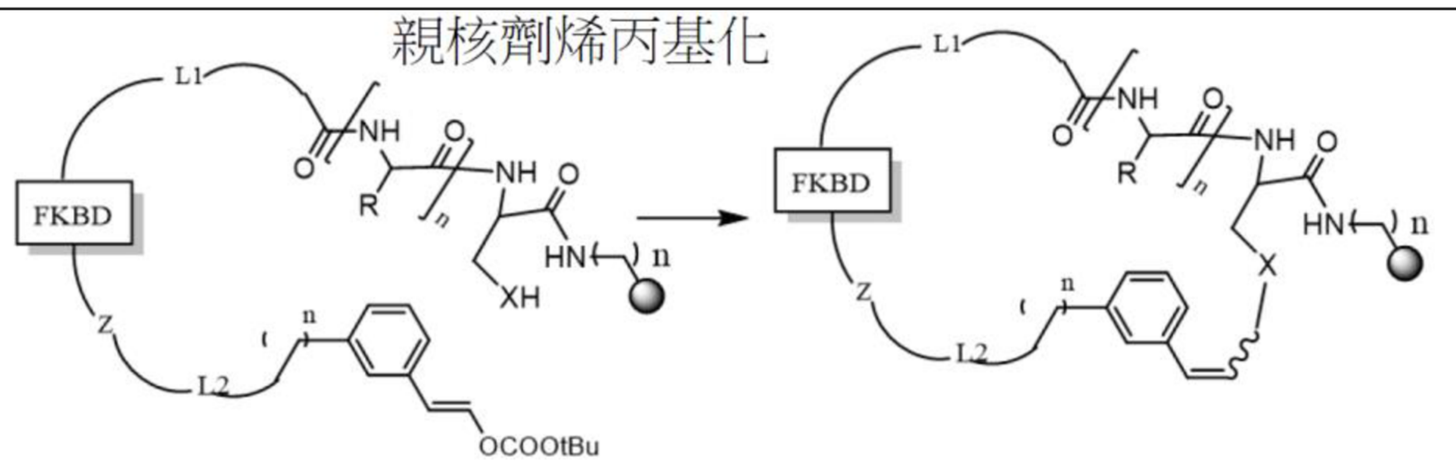
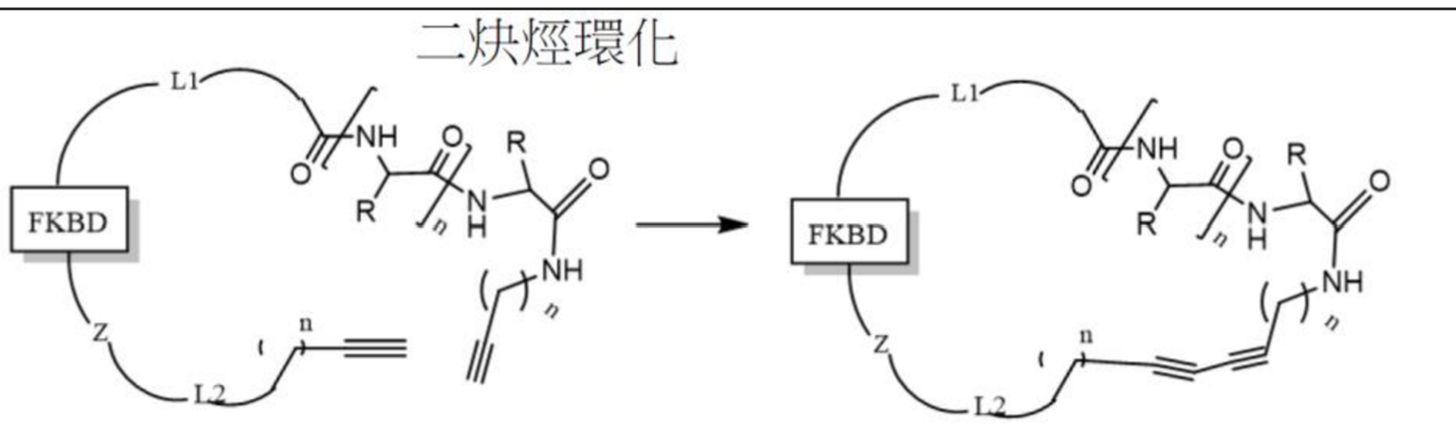
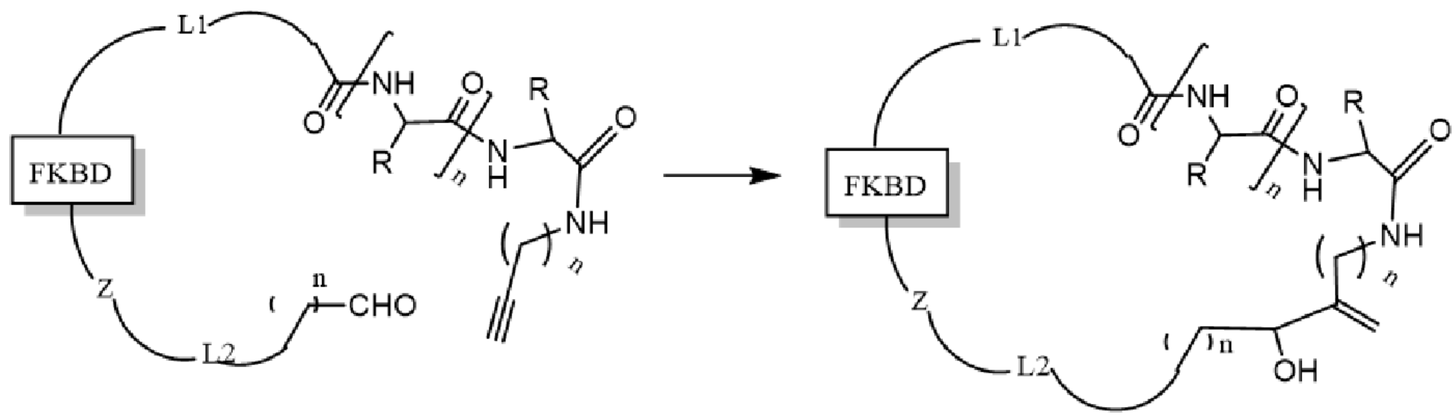
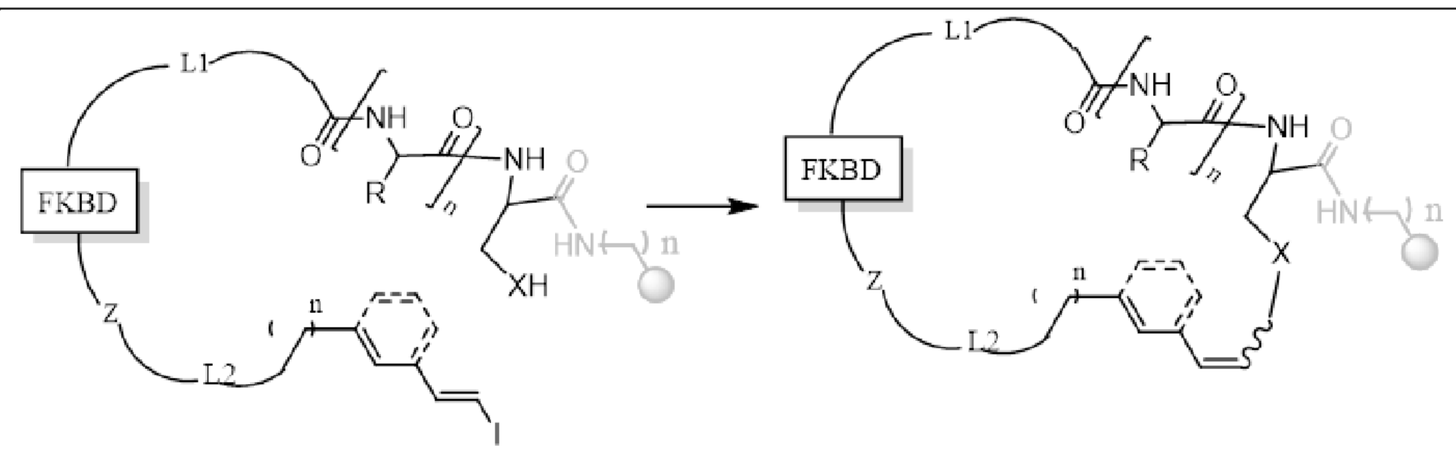
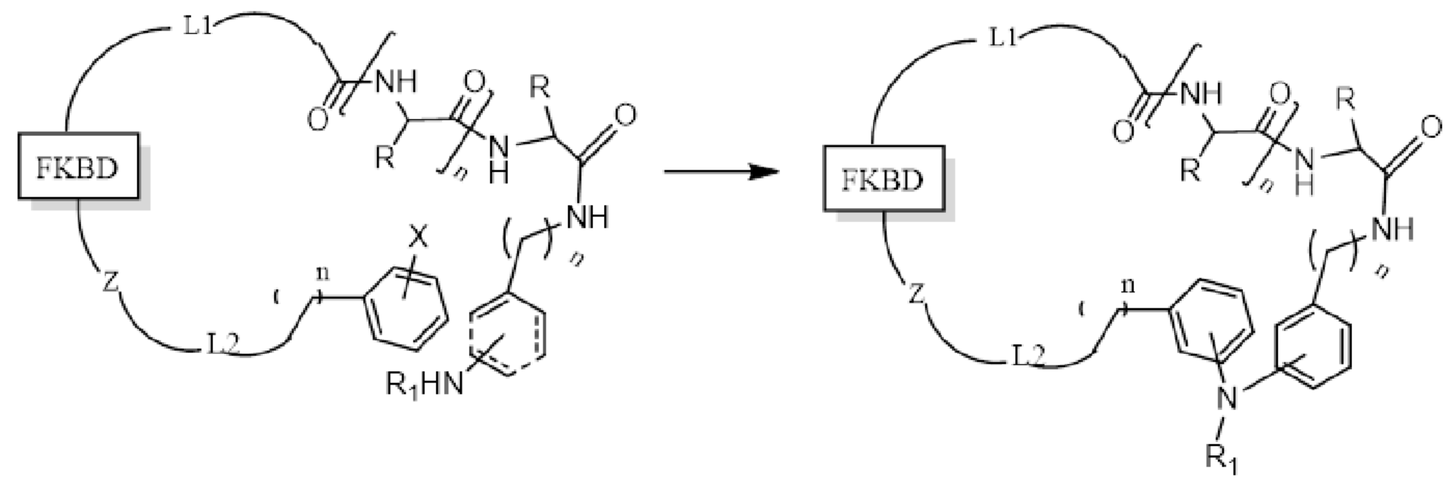
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-雙硫醇-烯巨環化	
經由含硫基團介導之巨環化-硫醇-烯巨環化	

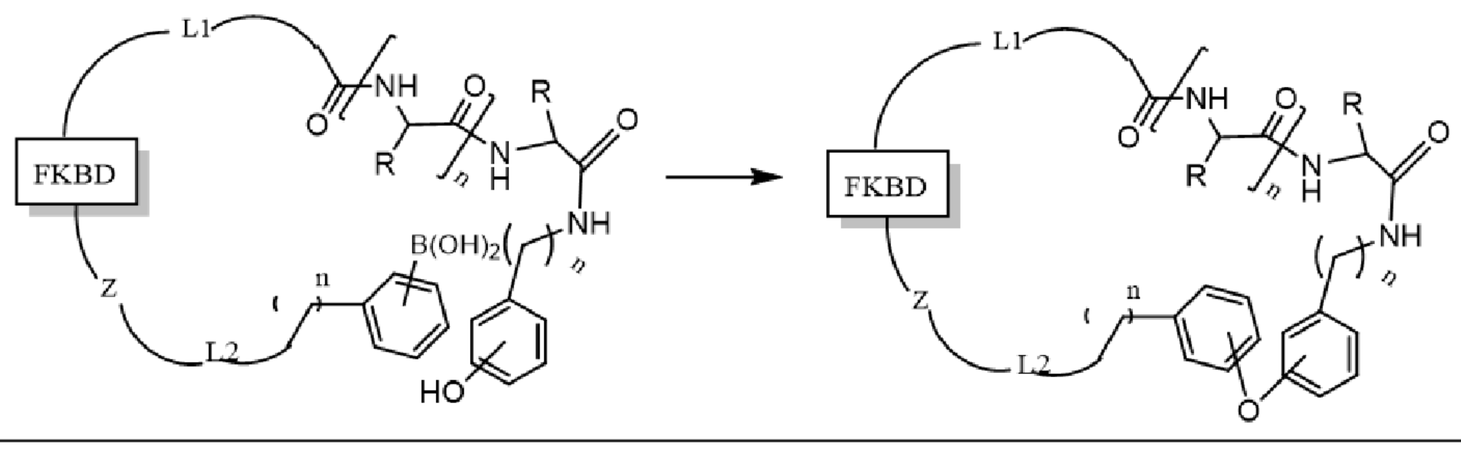
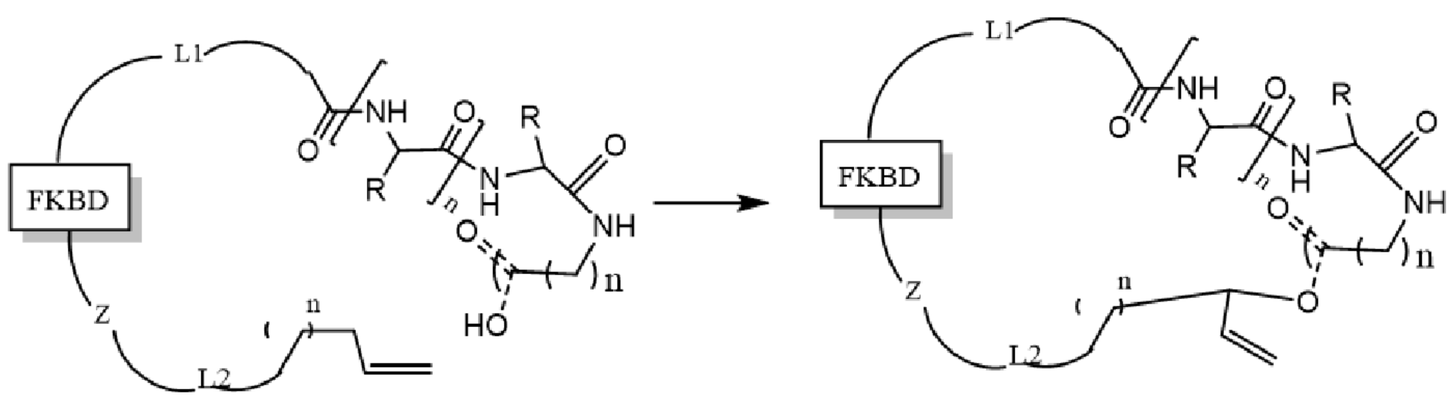
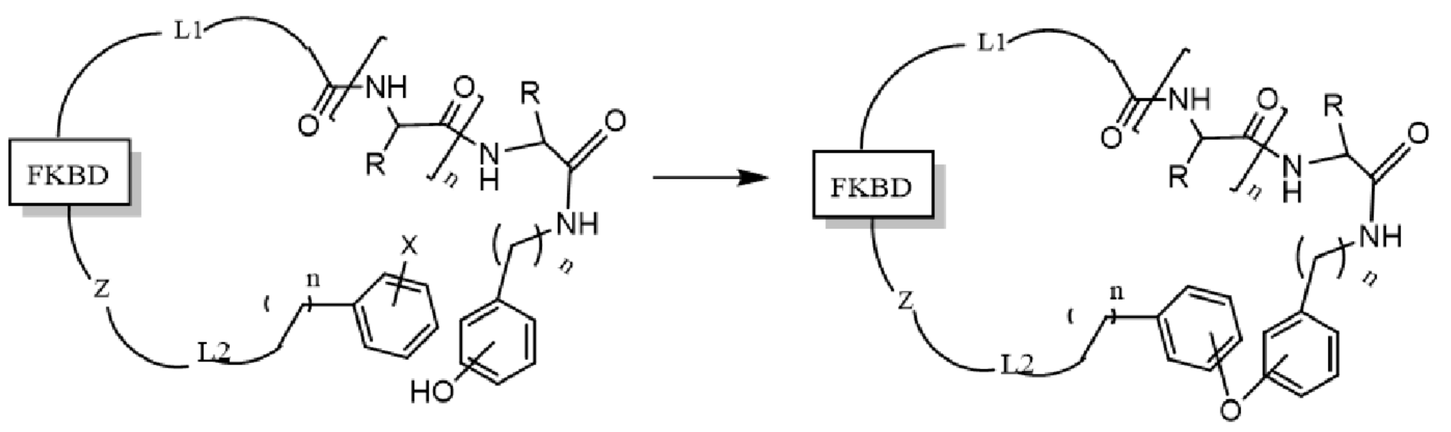
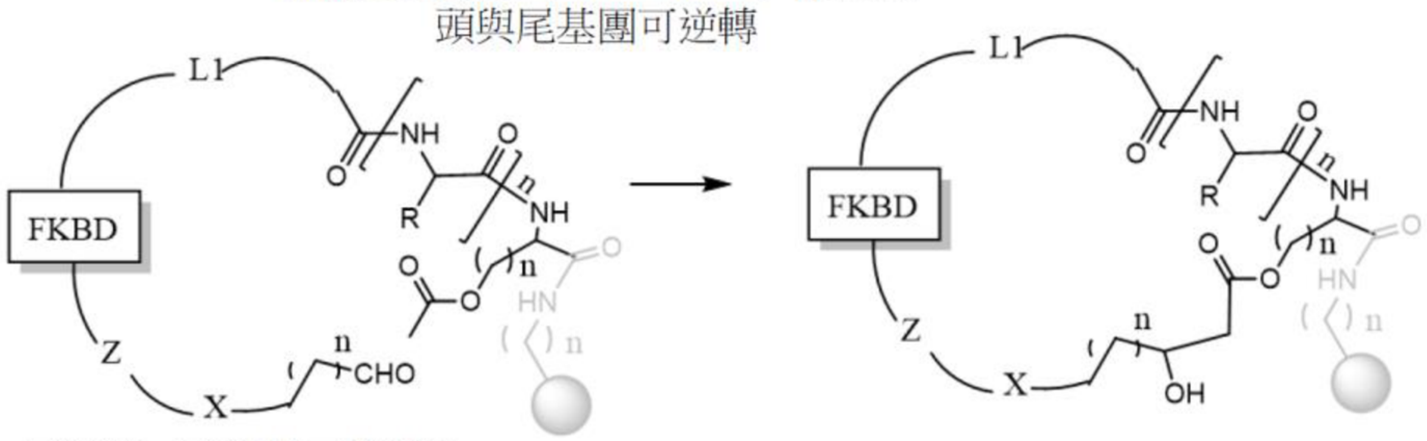
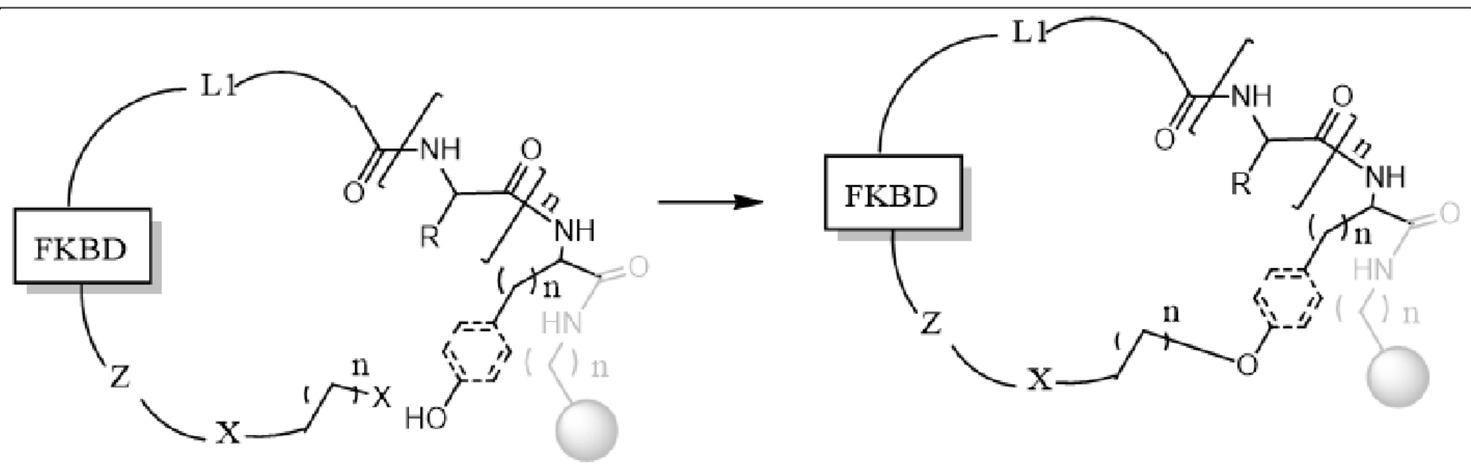
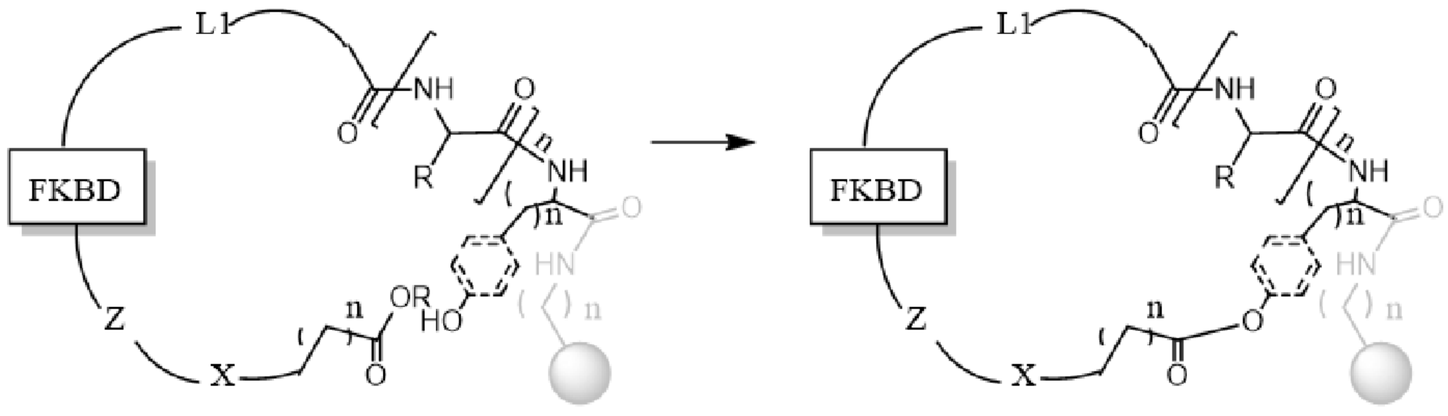
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-硫代烷基化	
經由含硫基團介導之巨環化-雙硫鍵形成	

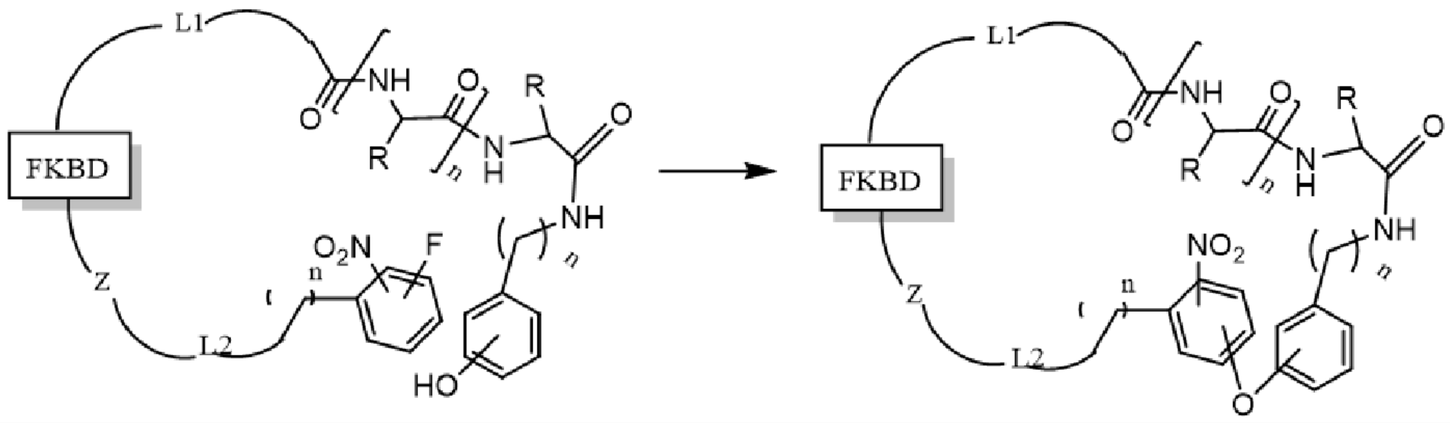
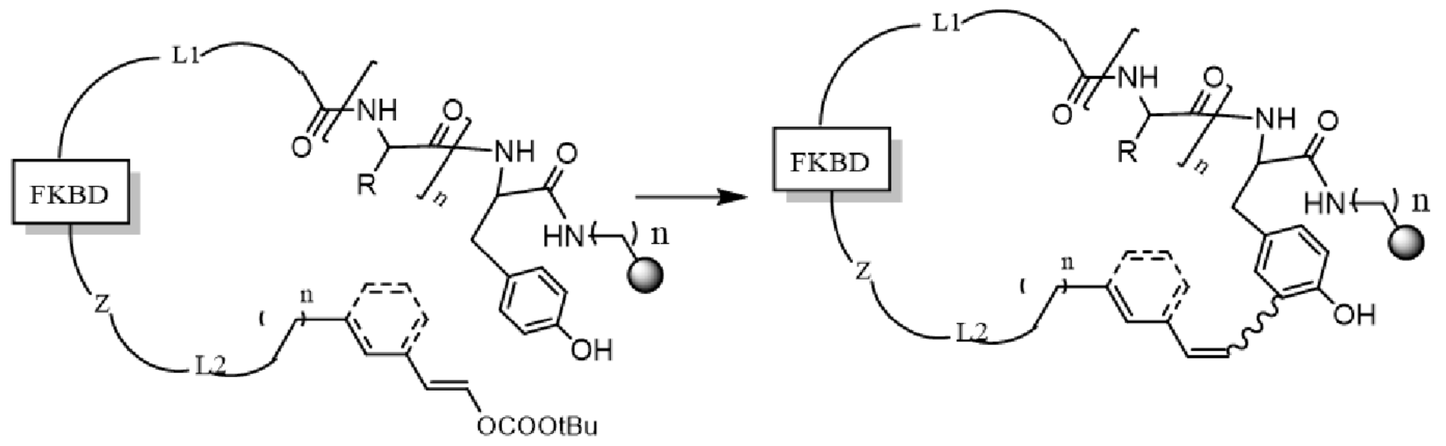
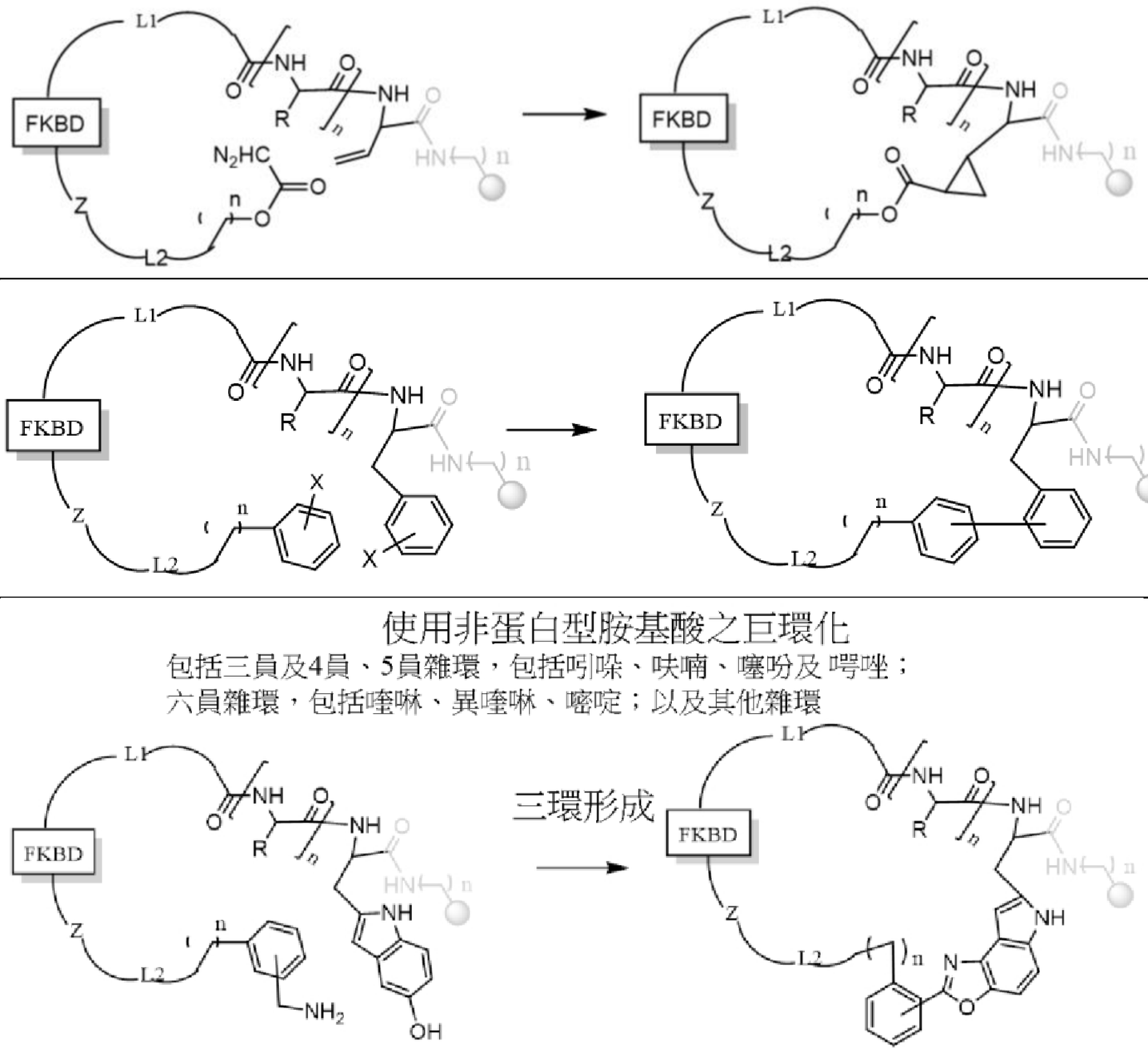
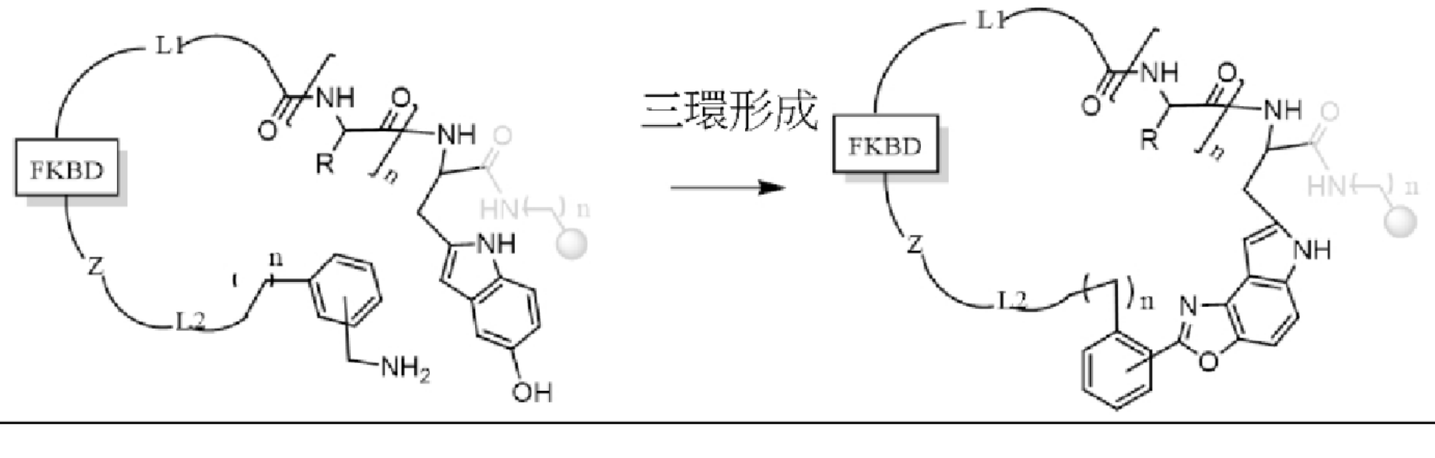
巨環化反應	反應流程
經由環加成-磷烯-疊氮接合之巨環化	
經由疊氮-炔烴環加成-1,3-偶極Huisgen環加成之巨環化	
經由環加成之巨環化-使用(N-異氰亞胺基)三苯基磷烷之噁二唑接枝	

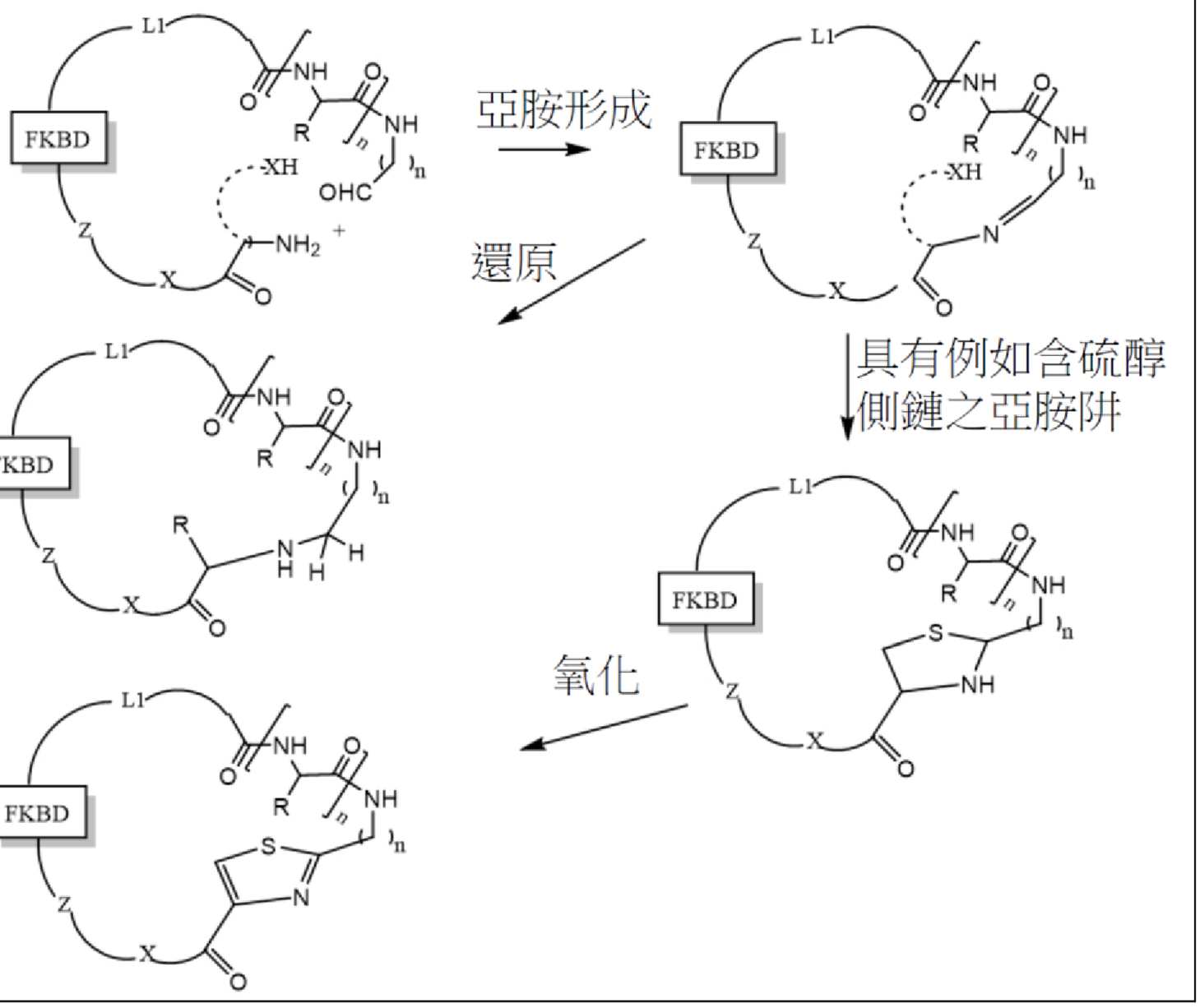
巨環化反應	反應流程
經由 Wittig 或 Horner-Wadsworth-Emmons 或 Masamune-Roush 反應或 Still-Gennari 烯化之巨環化	 頭與尾官能基可互換例如，頭位置處之掩蔽醛及尾位置處之膦酸酯
由多組分反應之巨環化	

巨環化反應	反應流程
	
金屬輔助之巨環化-C-C鍵形成（金屬包括Pd、Ni、Cu、Ru或Au）	
金屬輔助之巨環化C=C鍵形成（金屬包括Pd、Ni、Cu、Ru或Au）	
金屬輔助之巨環化-鈴木偶合	

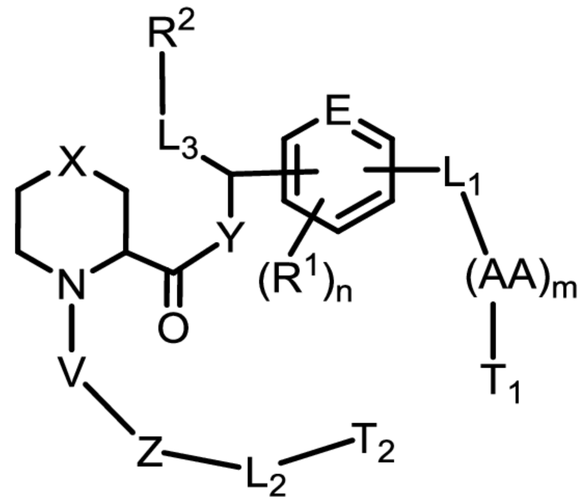
巨環化反應	反應流程
金屬輔助之巨環化-薗頭偶合	
金屬輔助之巨環化-Tsuji-Trost反應	
金屬輔助之巨環化-Glaser-Hay偶合	
金屬輔助之巨環化-鎳催化之巨環化	
經由C-N鍵形成-烏爾曼偶合之巨環化	
經由C-N鍵形成-布赫瓦爾德-哈特維希胺化之巨環化	

巨環化反應	反應流程
經由C-N鍵形成-Chan-Lam-Evans偶合之巨環化	
經由C-N鍵形成-C-H活化之巨環化	
經由C-N鍵形成-烏爾曼偶合之巨環化	
經由烷基化-烯醇化物化學反應之巨環化	醇醛及迪克曼（Dieckmann）樣反應 頭與尾基團可逆轉  頭與尾基團可逆轉
經由烷基化-威廉森醚化之巨環化	
經由烷基化-光延反應之巨環化	

巨環化反應	反應流程
經由烷基化-芳族親核取代（SNAr）之巨環化	
經由烷基化-Friedel-Crafts型烷基化之巨環化	
經由分子內環丙烷化之巨環化	頭與尾基團可逆轉 （芳雜環之環丙烷化） 
經由芳烴之氧化偶合之巨環化	
巨環化-側鏈環化	使用非蛋白型胺基酸之巨環化 包括三員及4員、5員雜環，包括吖啶、呋喃、噻吩及 噁唑； 六員雜環，包括喹啉、異喹啉、嘧啶；以及其他雜環 

巨環化反應	反應流程
巨環化-芳烴之氧化偶合	採用分子內亞胺阱進行亞胺巨環化 

【0119】 在一些具體實例中，本發明中之雷帕弗辛化合物可具有根據式（VII）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



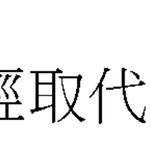
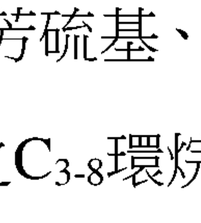
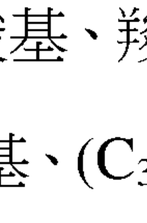
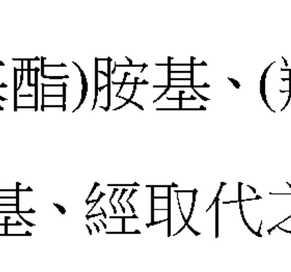
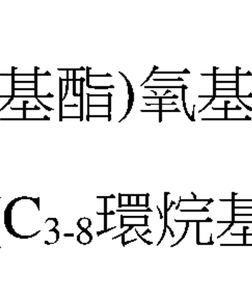
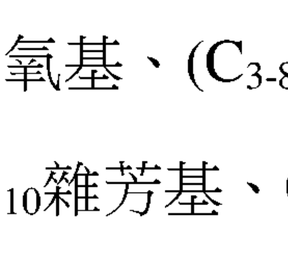
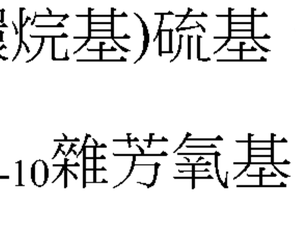
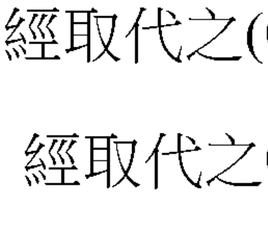
式（VII）

【0120】 各T_1或T_2可在巨環化之前獨立地選自如以上表2中所概述之末端結構。各L^1、L^2或L^3可獨立地選自表1中之連接子結構。各AA可獨立地選自以下表3中所示之胺基酸單體。X可為CH_2、NH、O或S；Y可為O、NH或N-烷基；E可為CH或N；n為選自0至4之整數。胺基酸可為N-C連接或C-N連接的。

【0121】 在一些具體實例中，m可為1。在一些具體實例中，m可為2。在一些具體實例中，m可為3。在一些具體實例中，m可為4。在一些具體實例中，

m可為5。在一些具體實例中，m可為6。在一些具體實例中，m可為7。在一些具體實例中，m可為8。在一些具體實例中，m可為9。在一些具體實例中，m可為10。在一特定具體實例中，m為3或4。

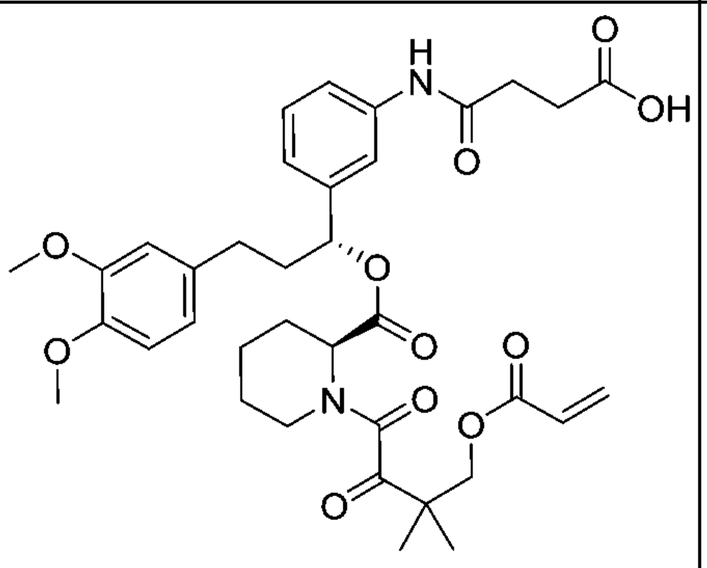
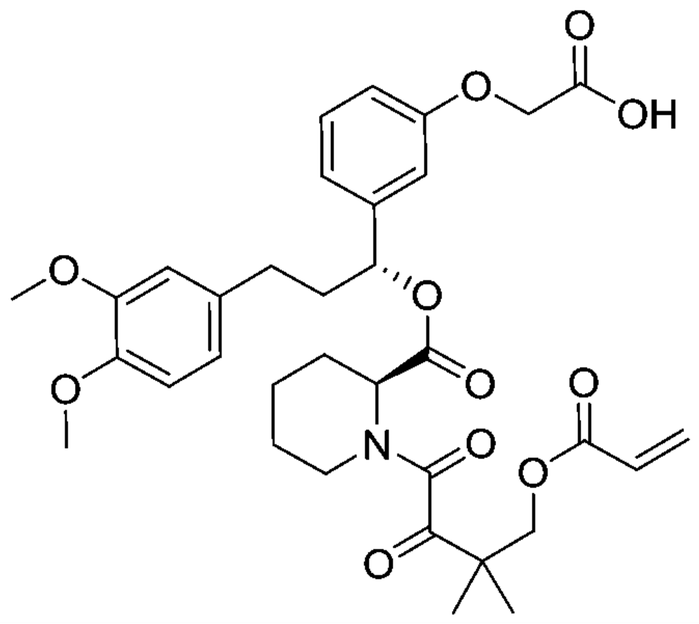
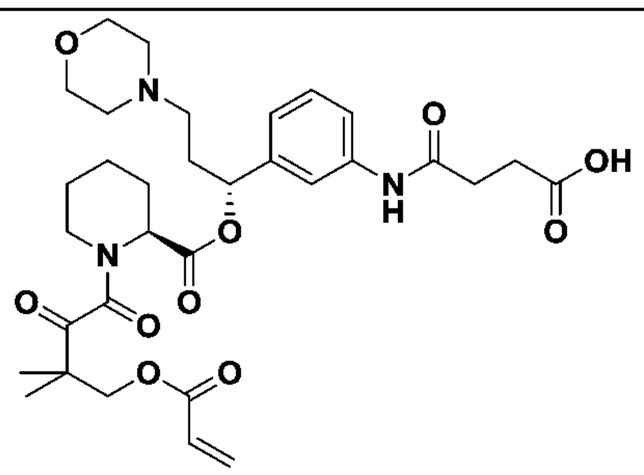
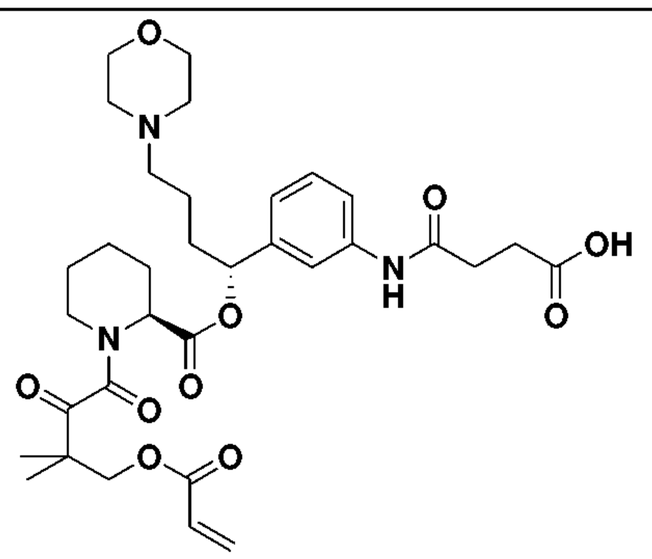
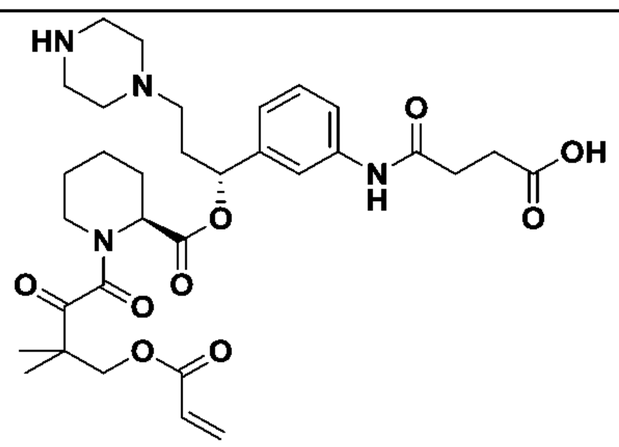
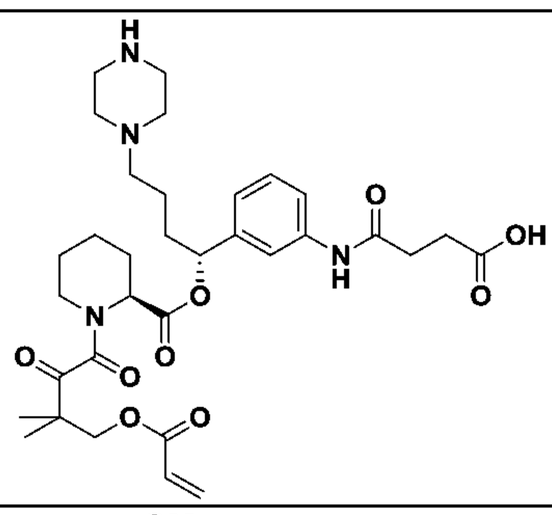
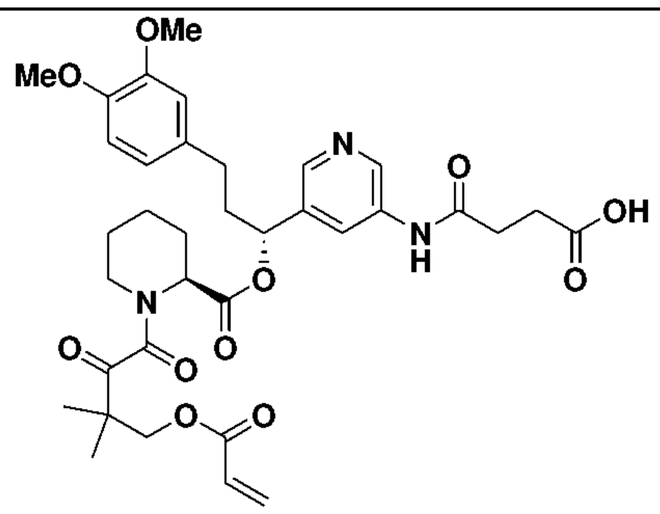
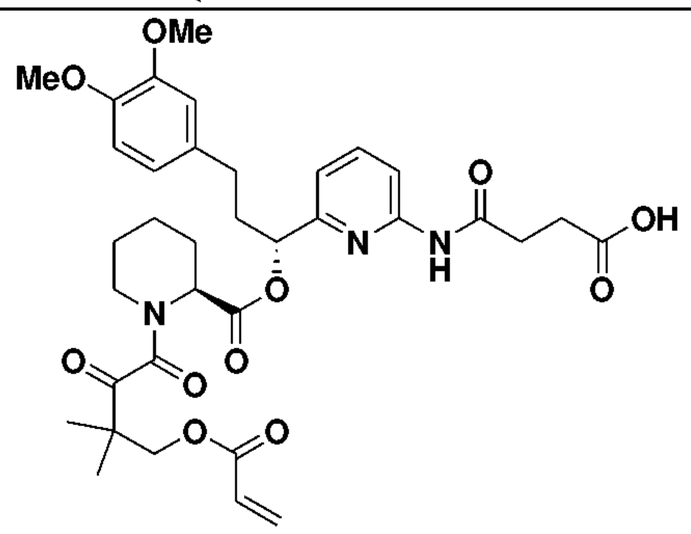
【0122】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

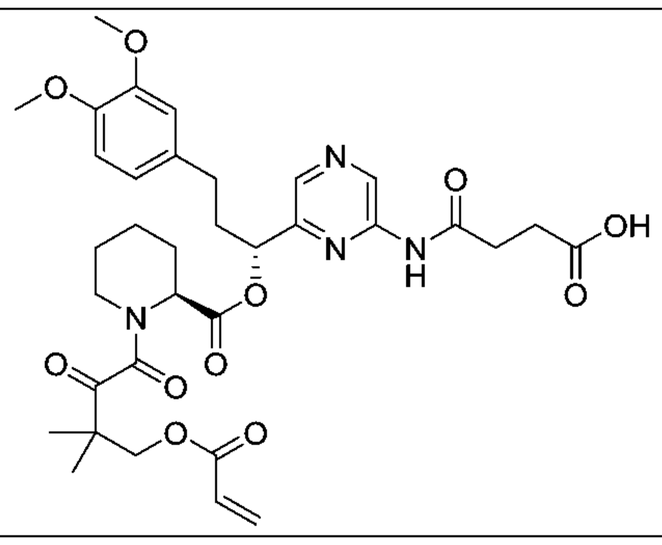
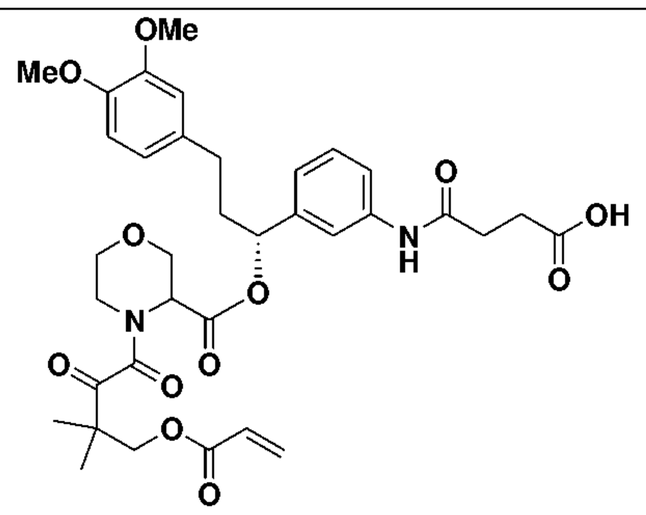
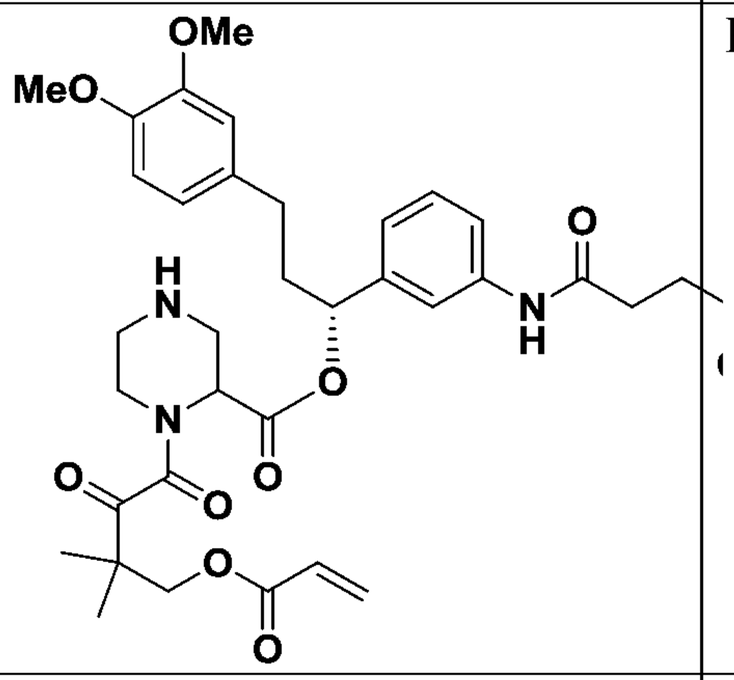
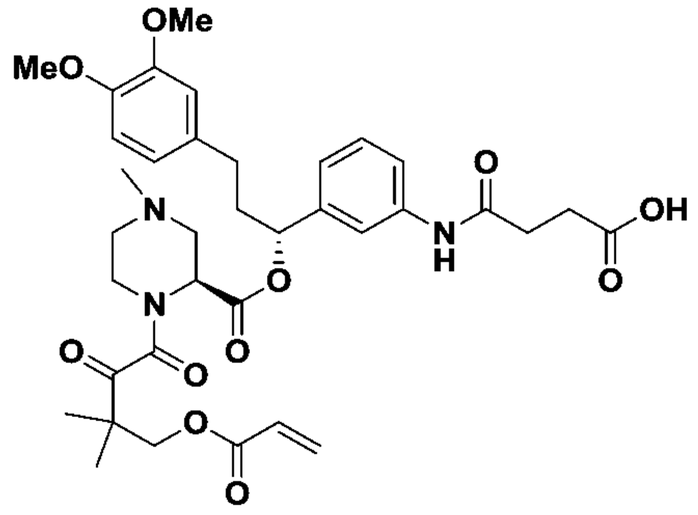
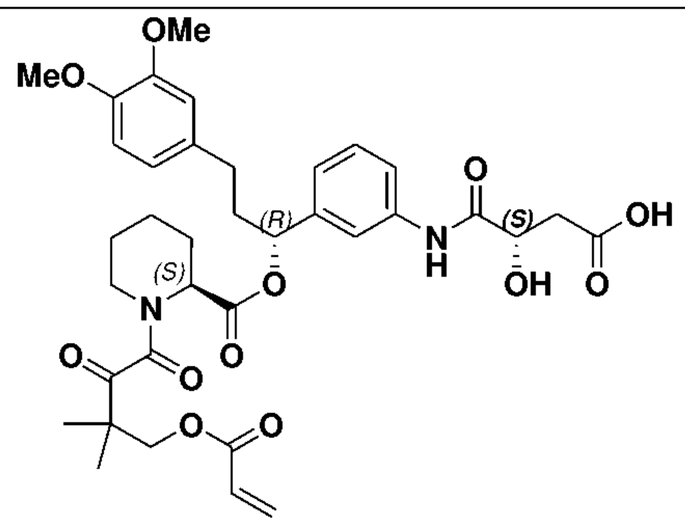
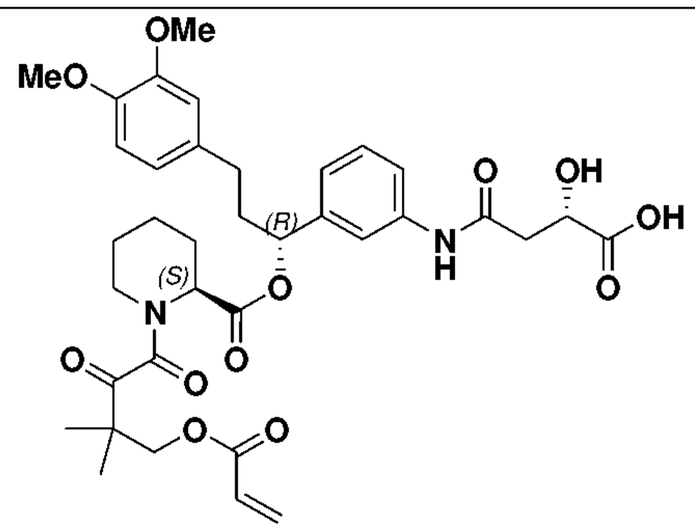
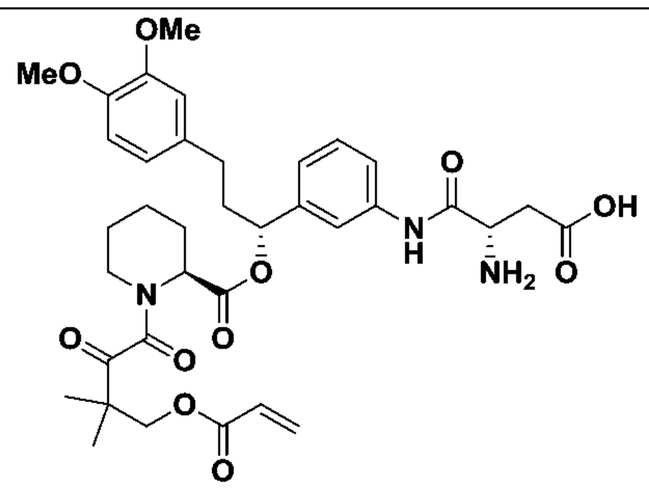
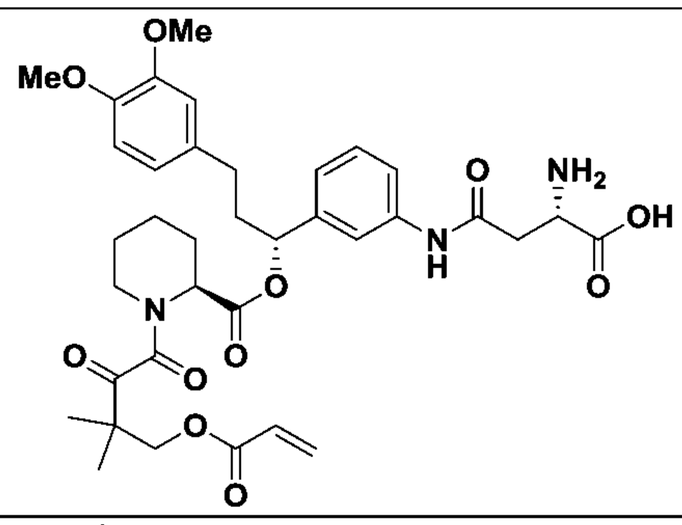
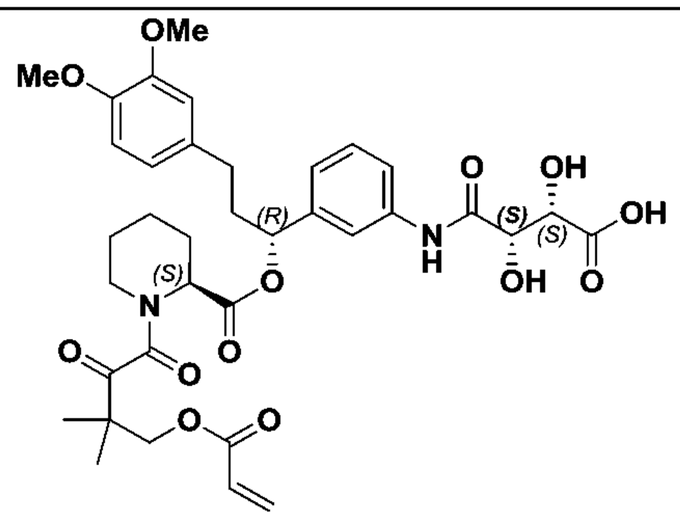
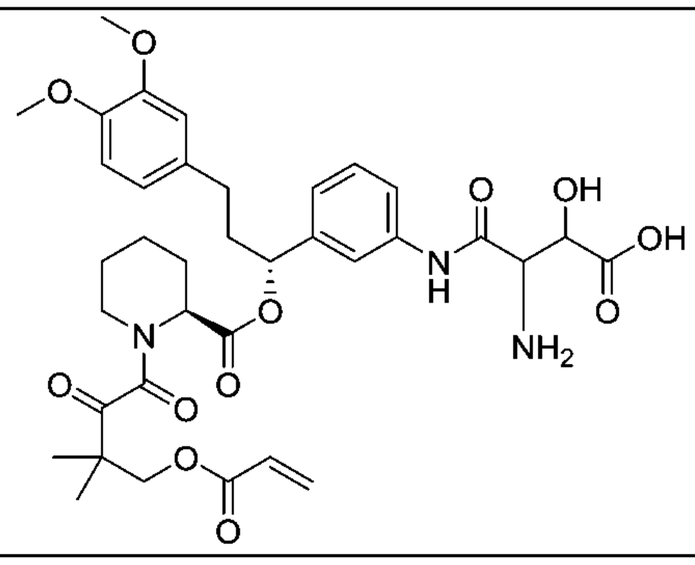
【0123】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  、  或，其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^5、CR^5、N及NR^5，其中R^5為氫或烷基。

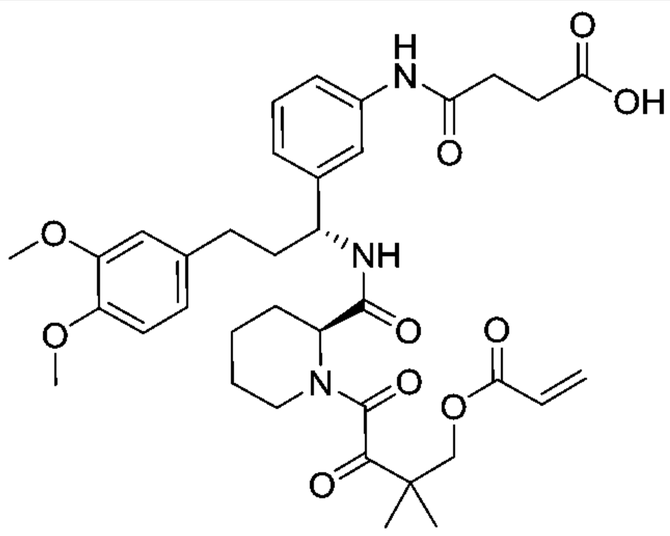
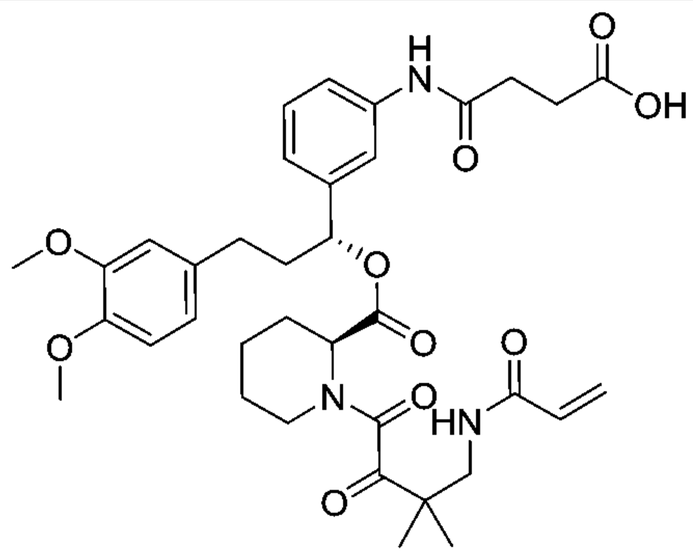
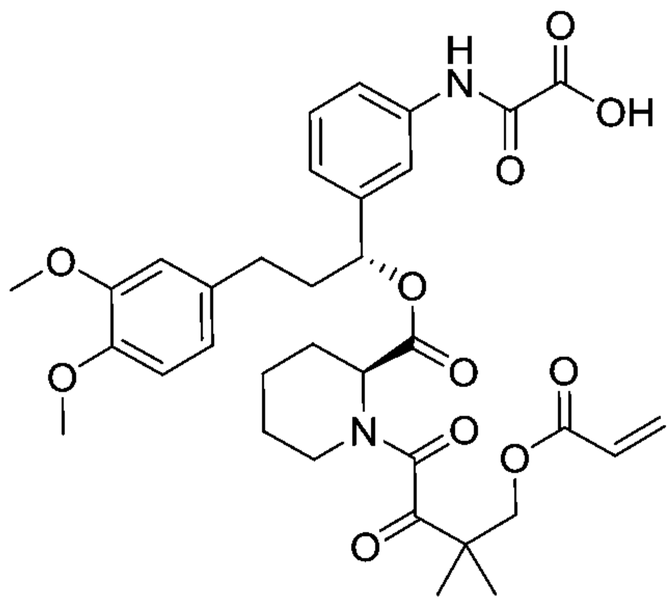
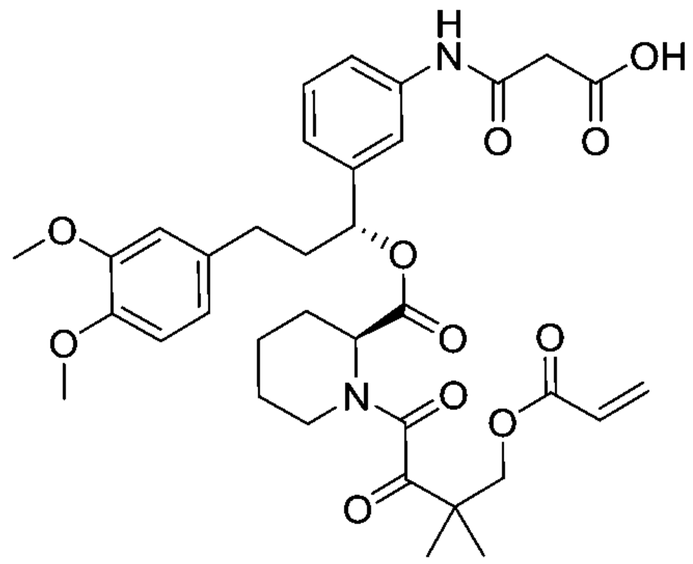
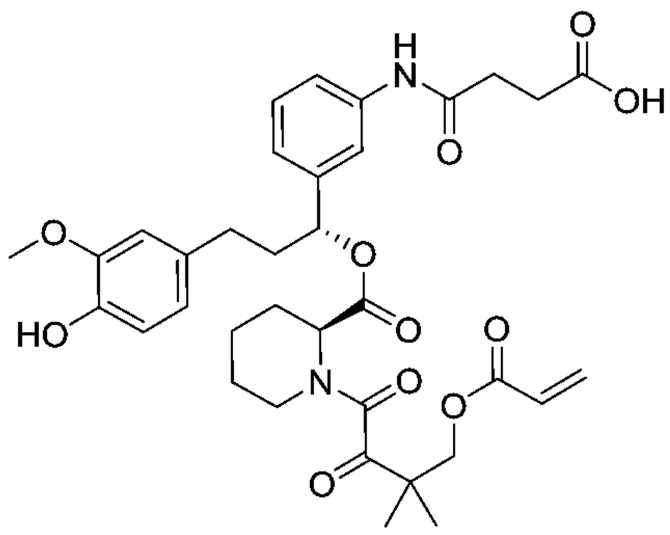
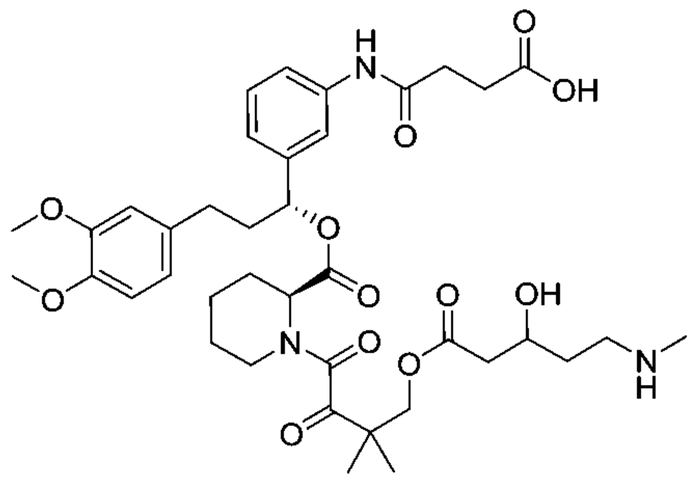
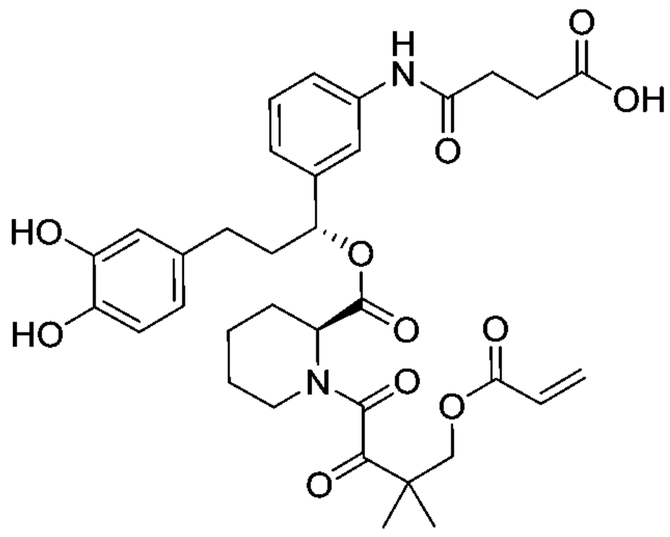
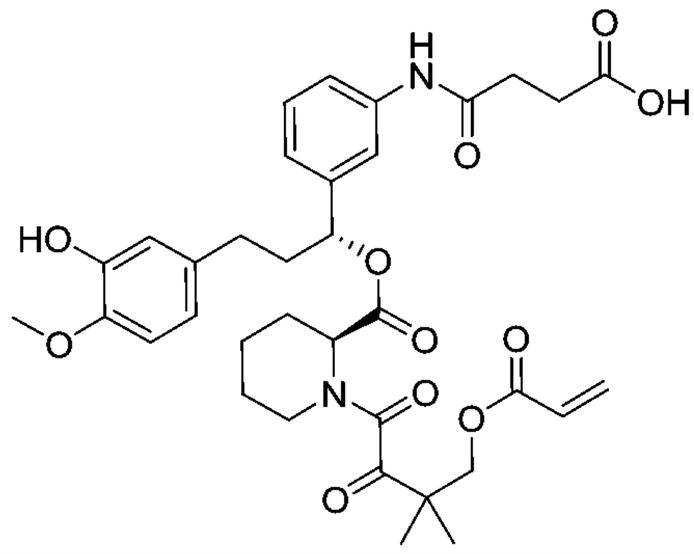
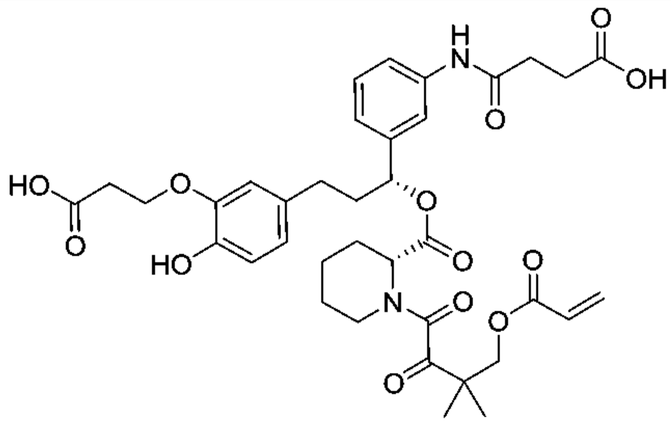
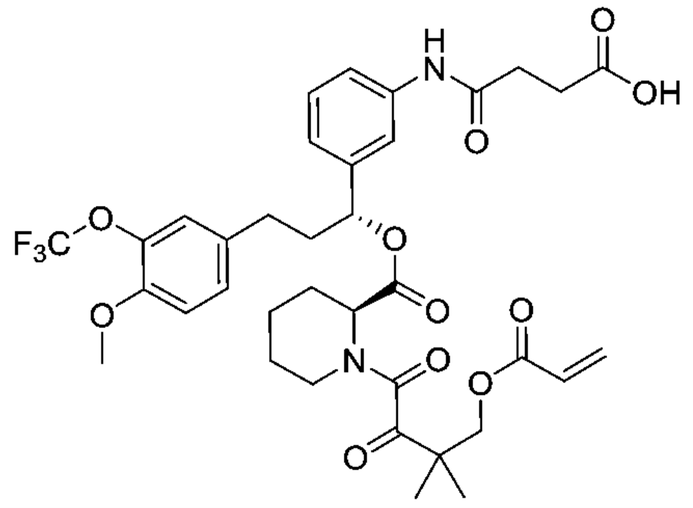
【0124】 下表3展示在併入至雷帕弗辛巨環結構中之前具有連接子之

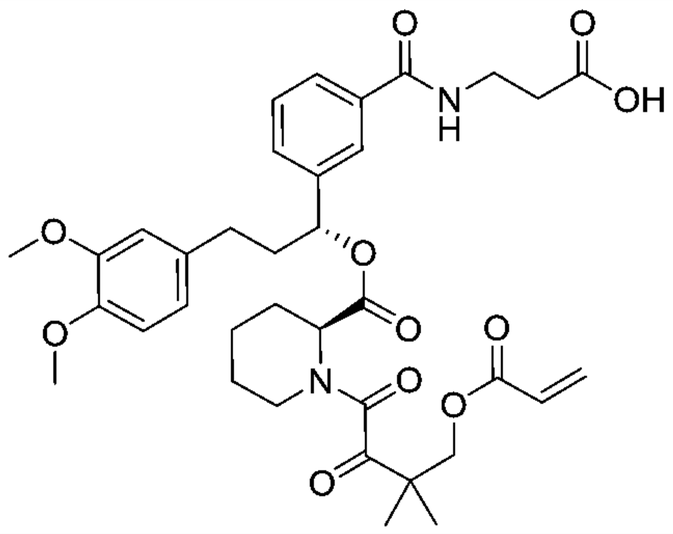
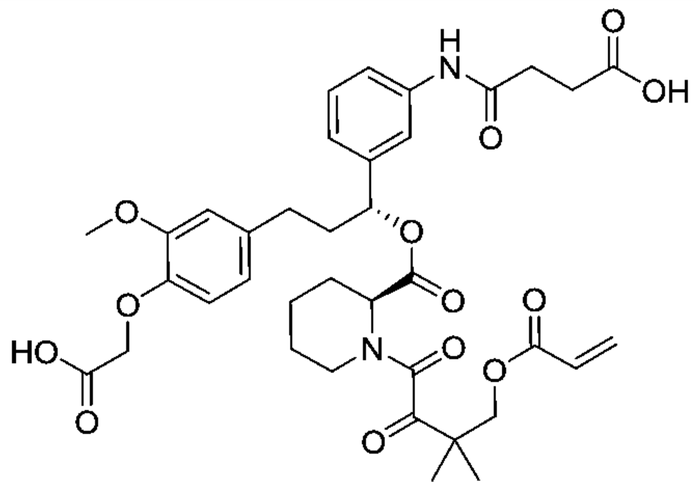
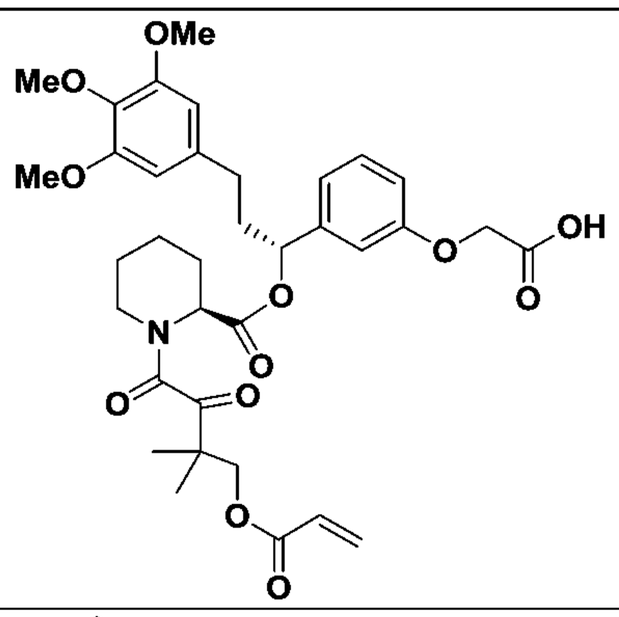
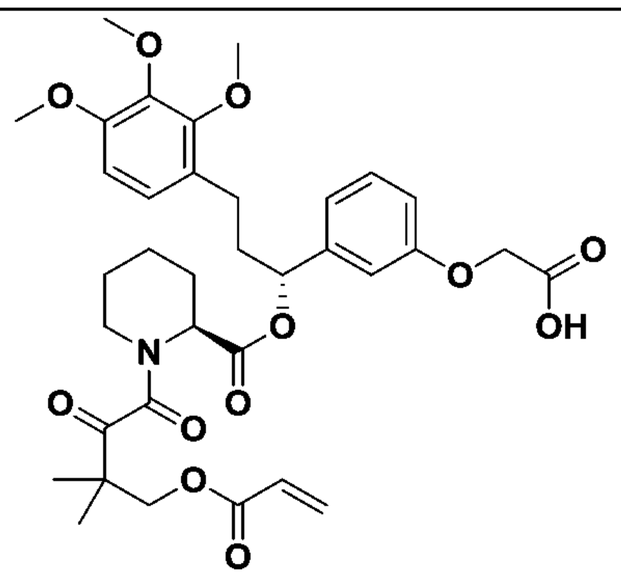
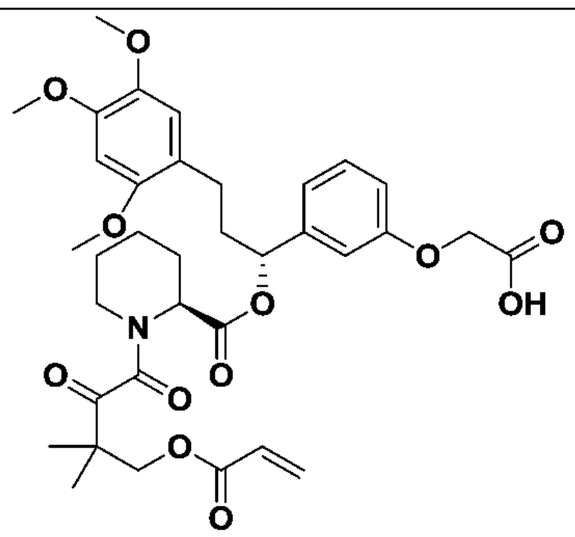
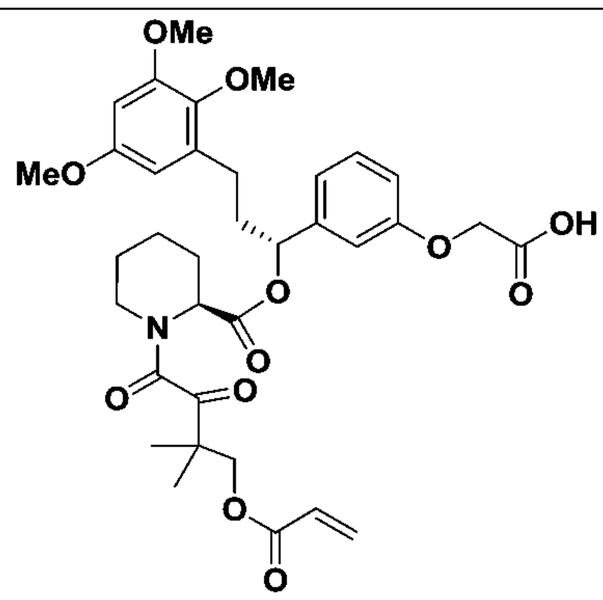
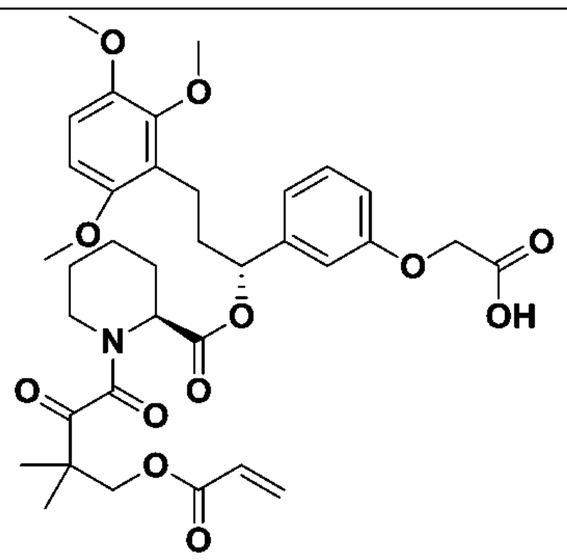
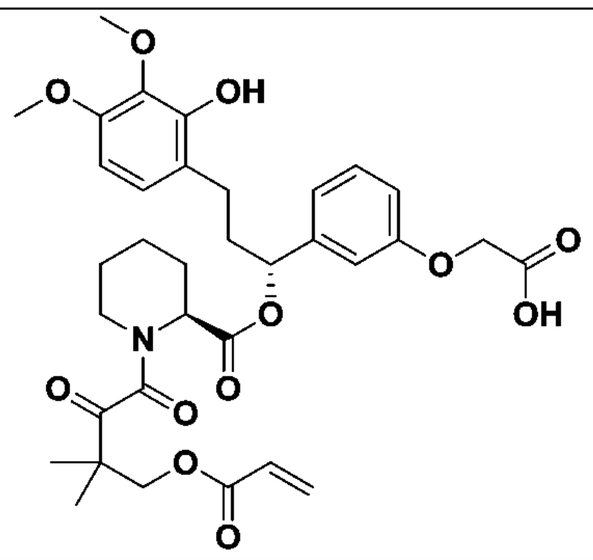
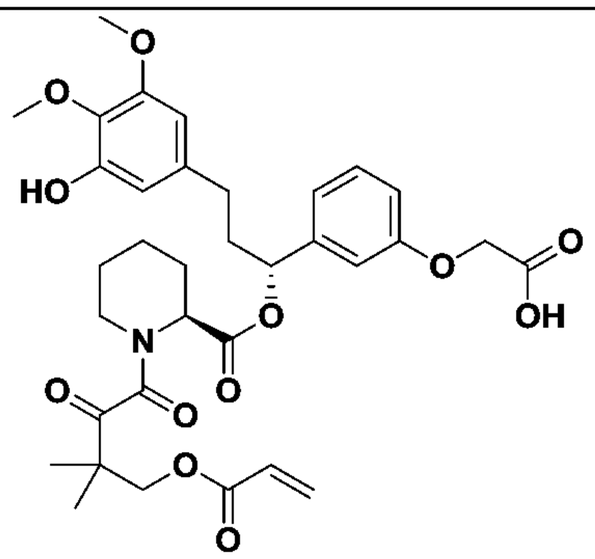
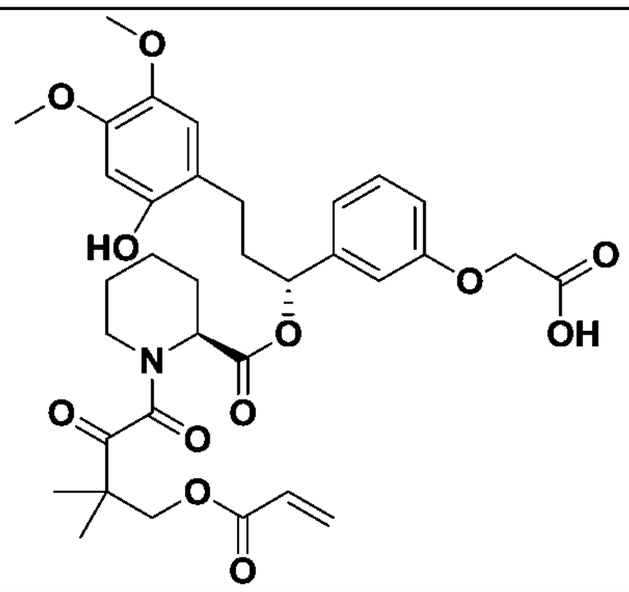
FKBD部分。

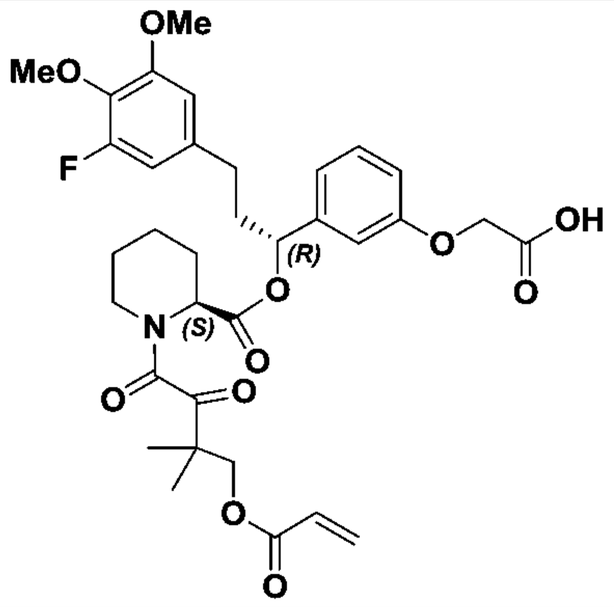
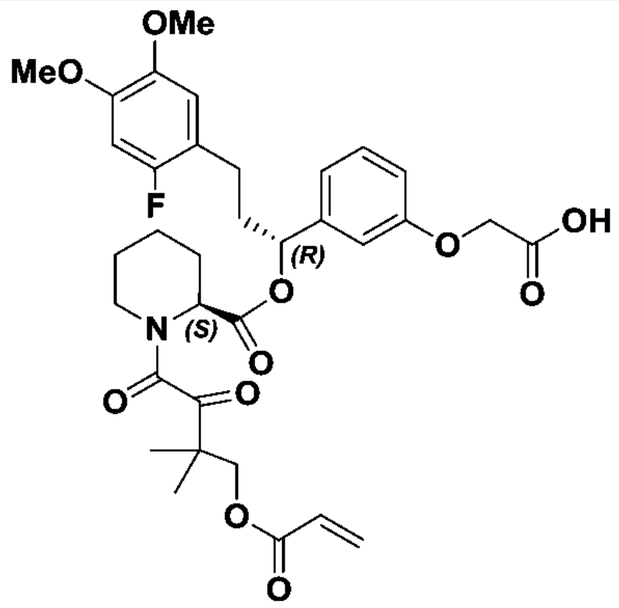
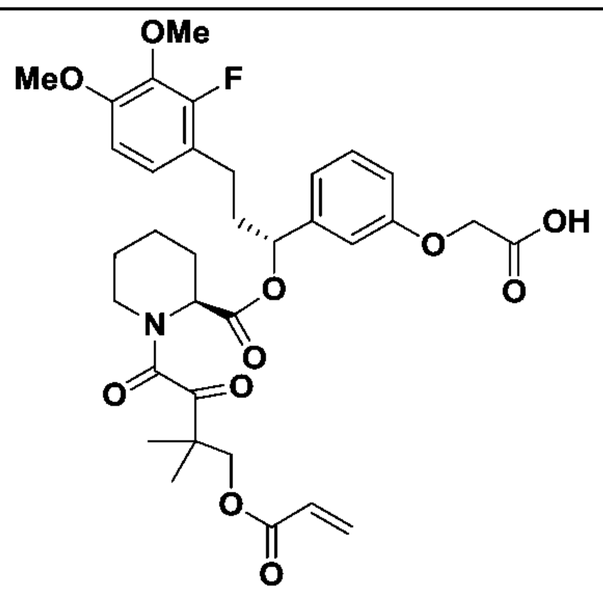
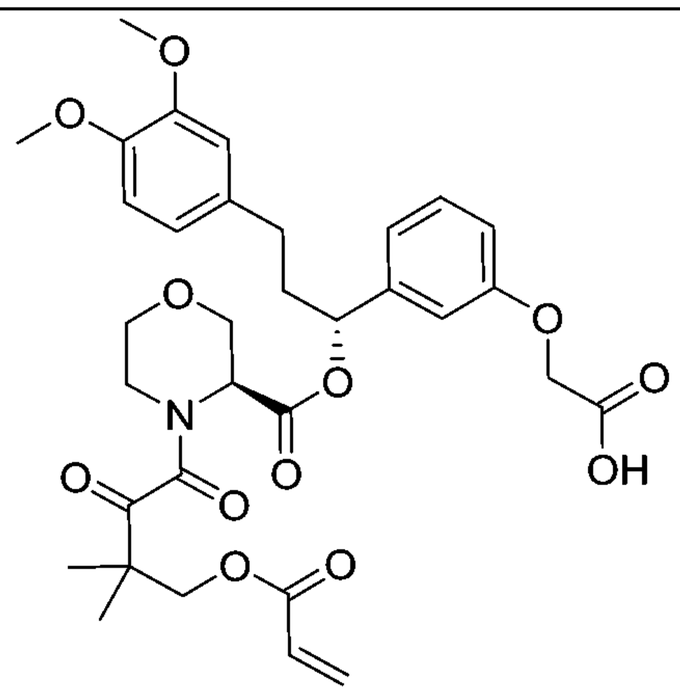
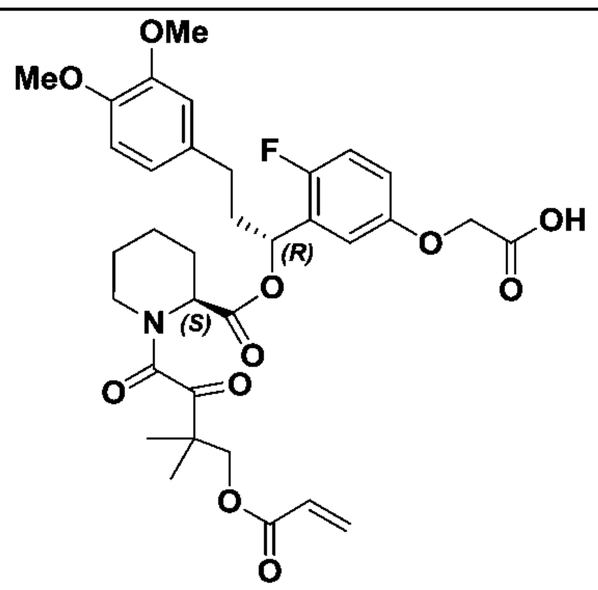
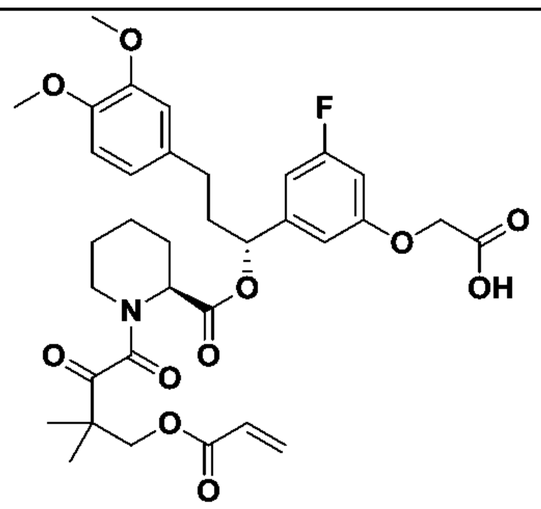
表3. 本發明中所用之FKBD/連接子部分.

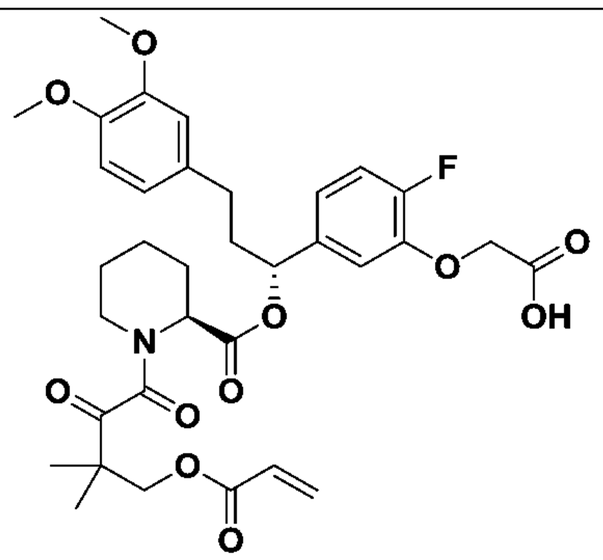
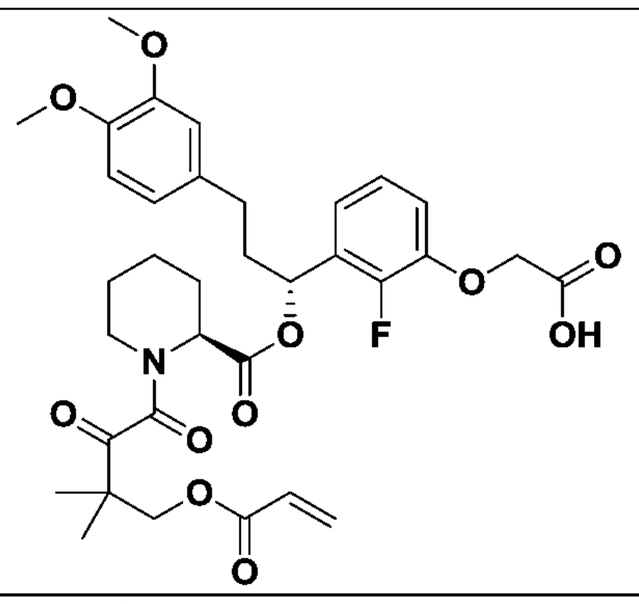
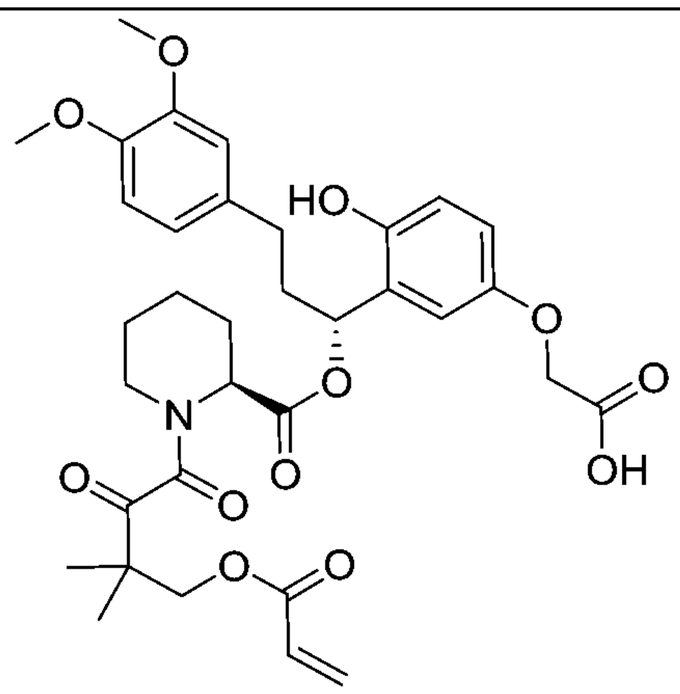
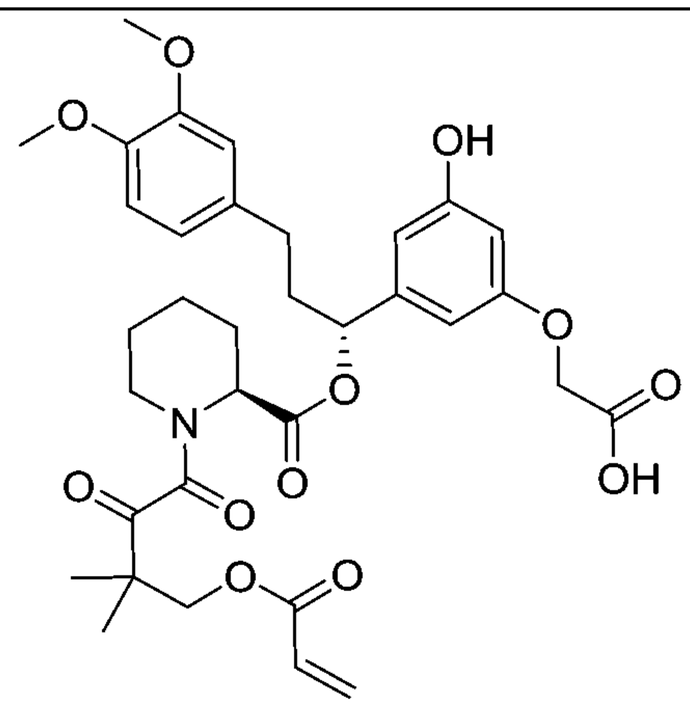
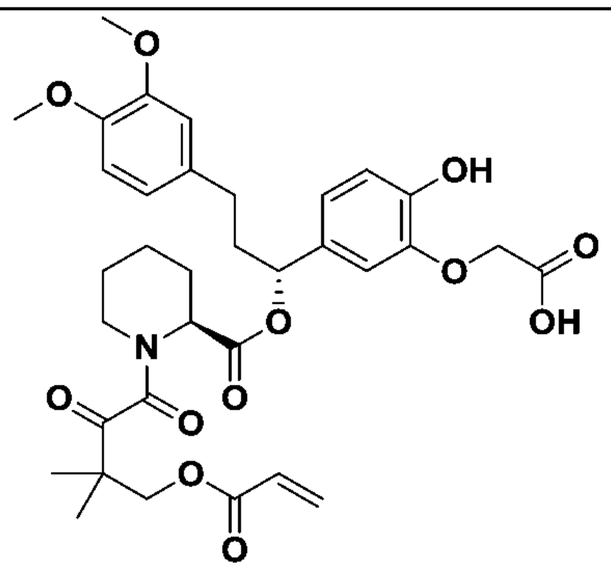
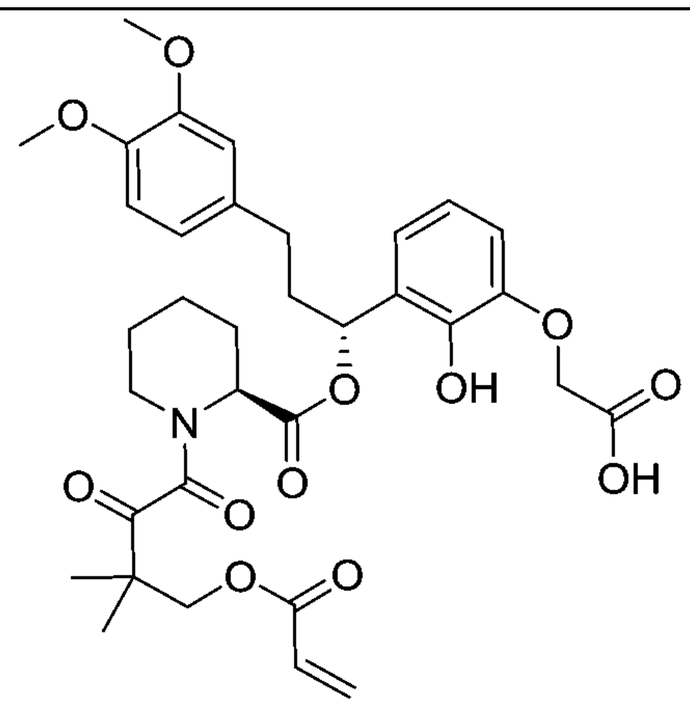
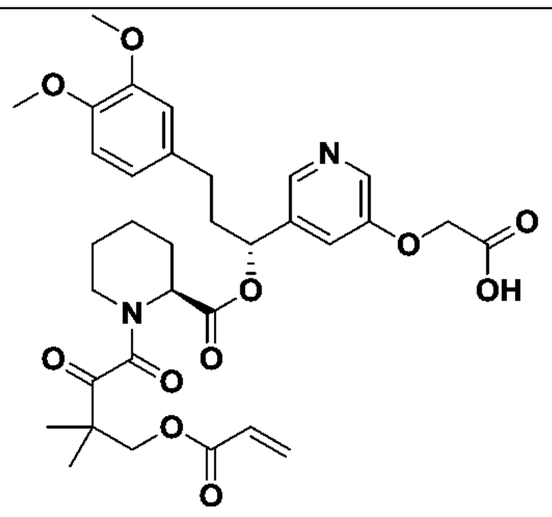
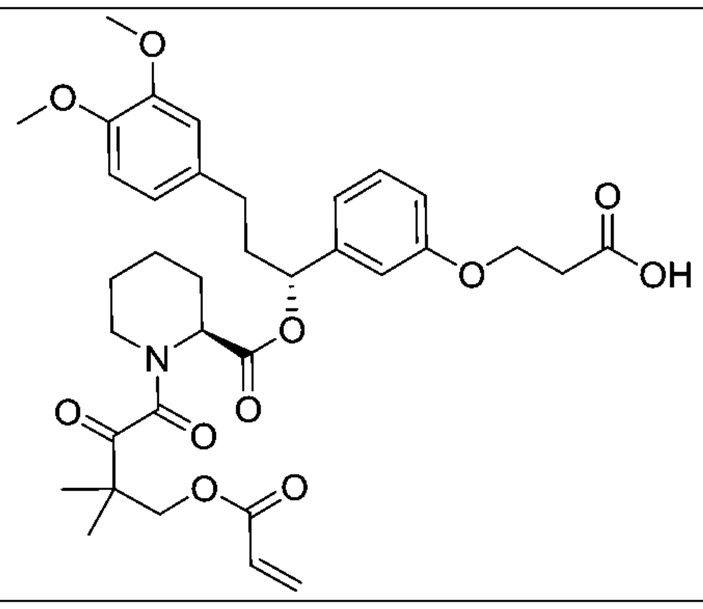
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
aFKBD		eFKBD	
Raa1		Raa2	
Raa3		Raa4	
Raa5		Raa6	

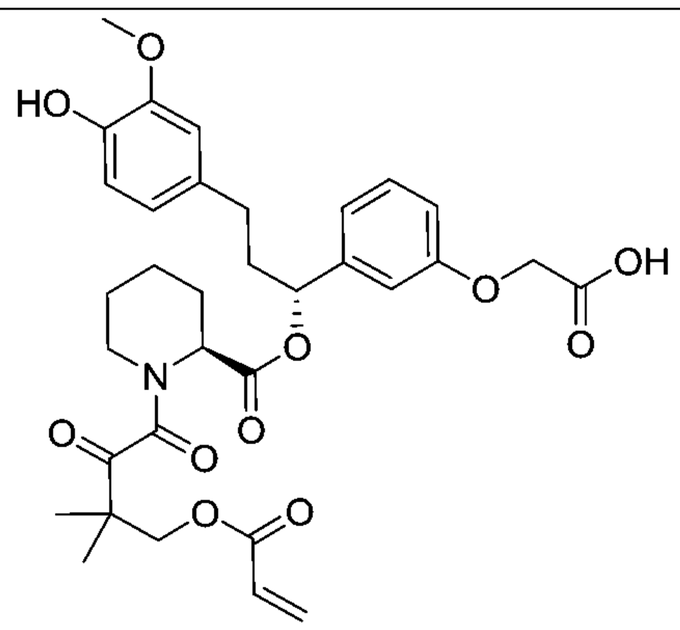
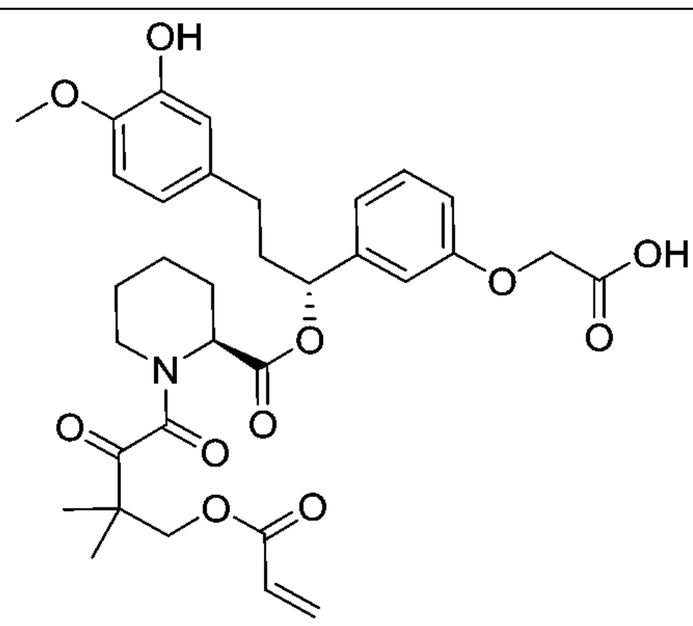
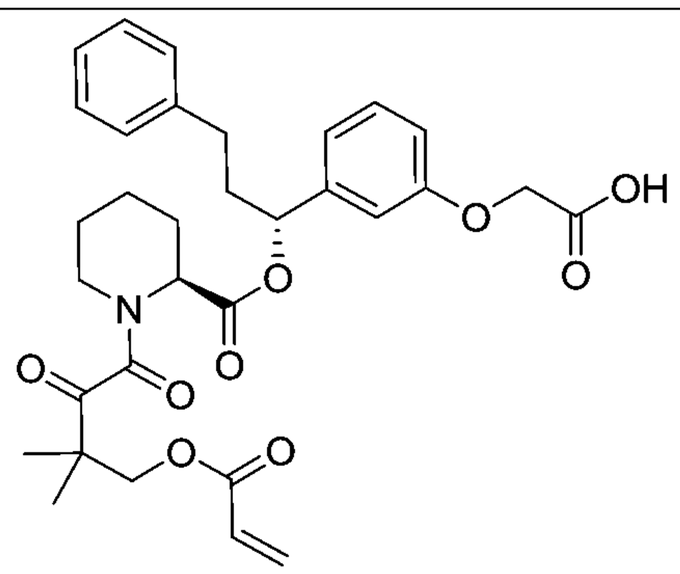
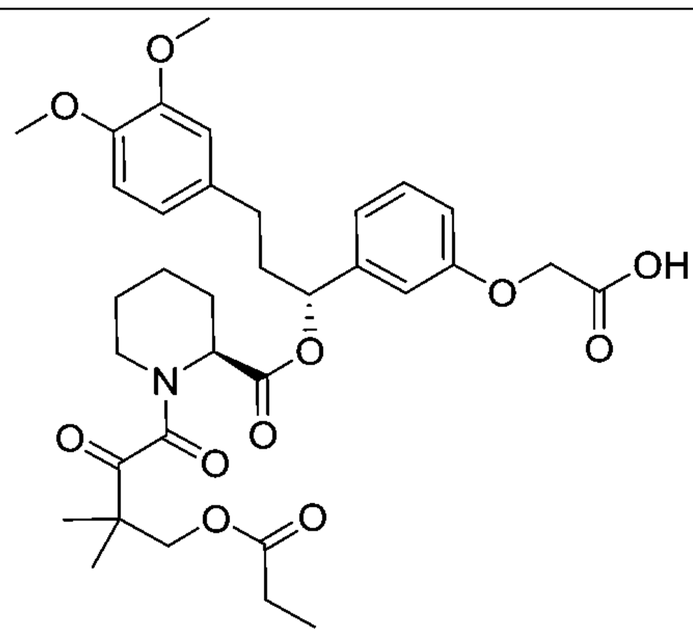
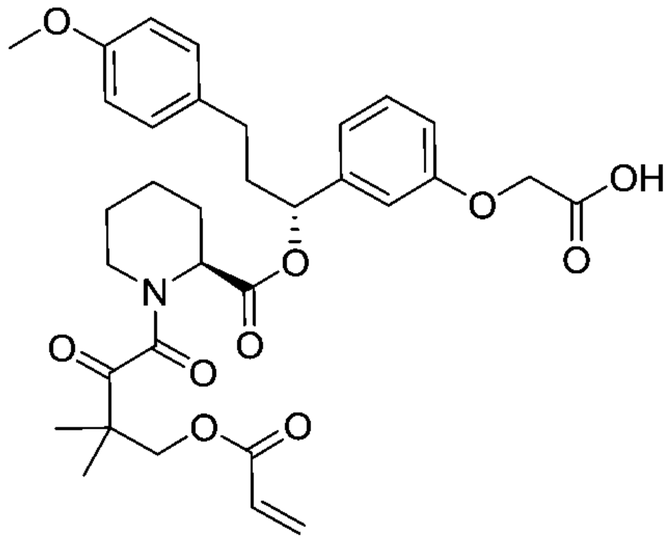
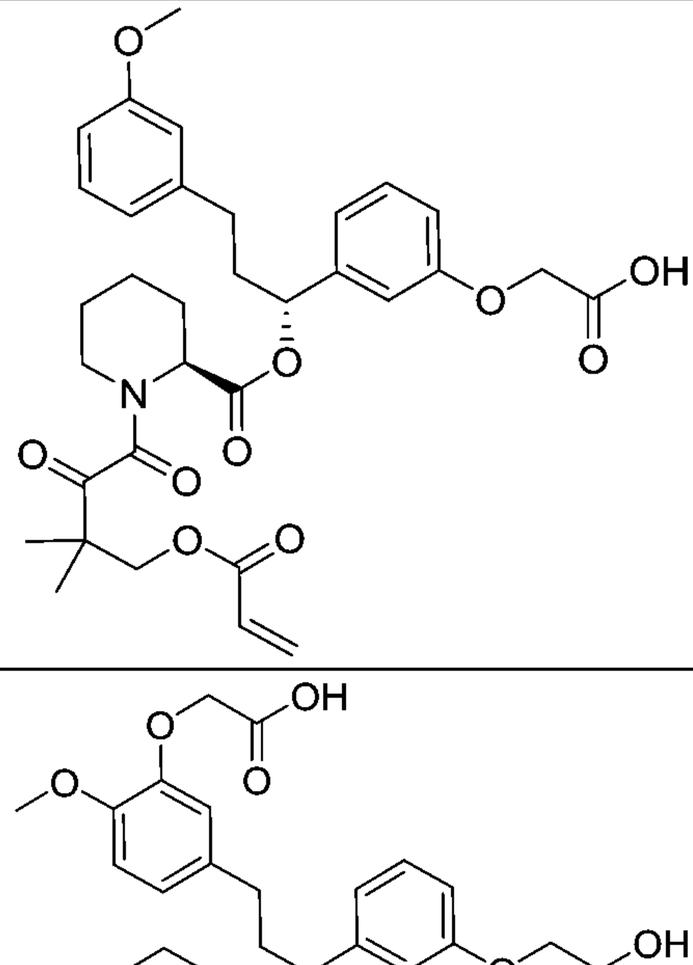
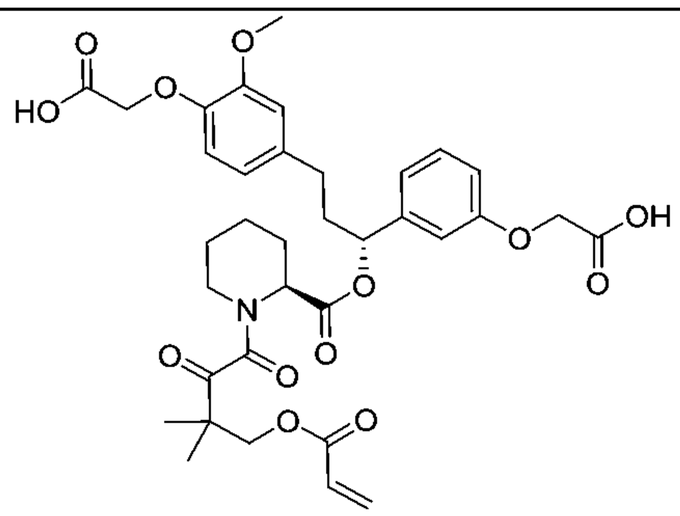
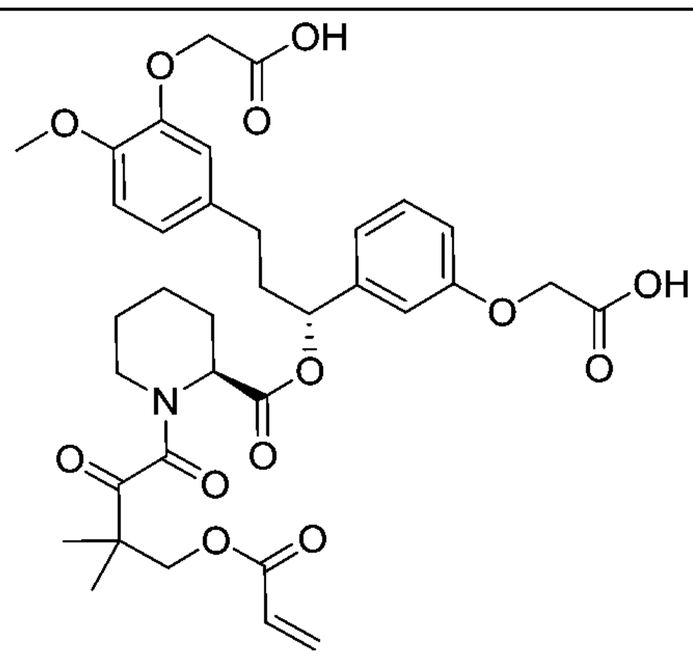
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Raa7		Raa8	
Raa9		Raa10	
Raa11		Raa12	
Raa13		Raa14	
Raa15		Raa16	

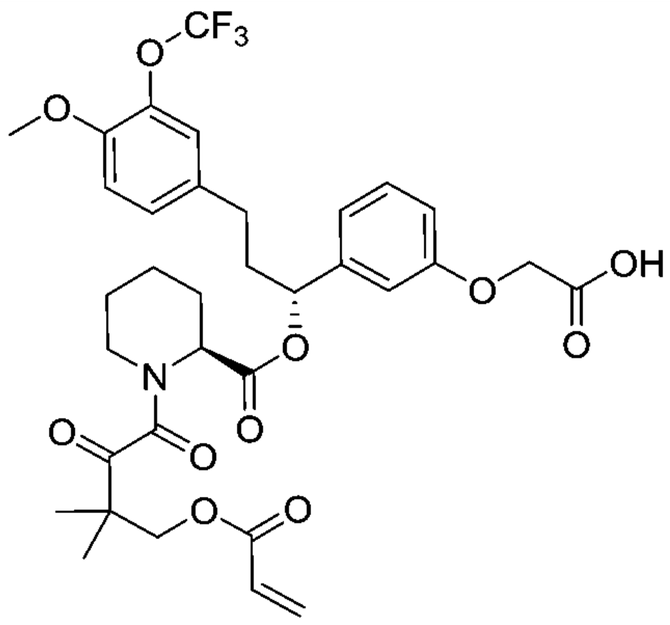
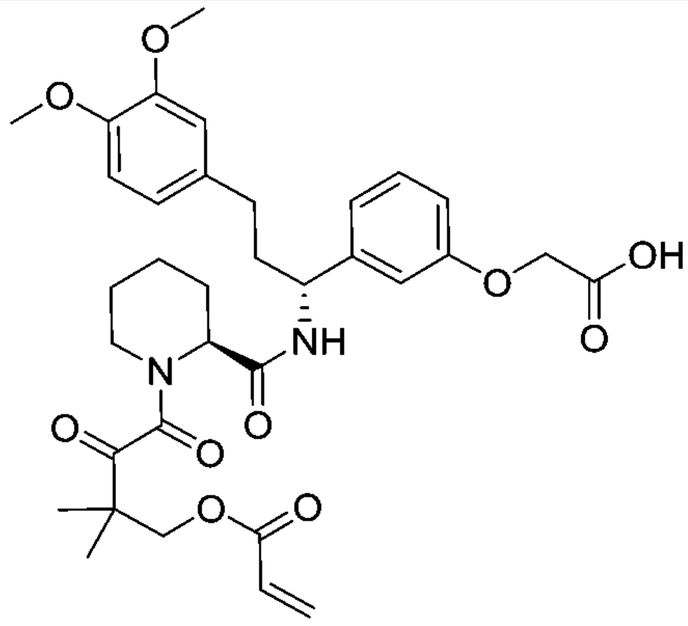
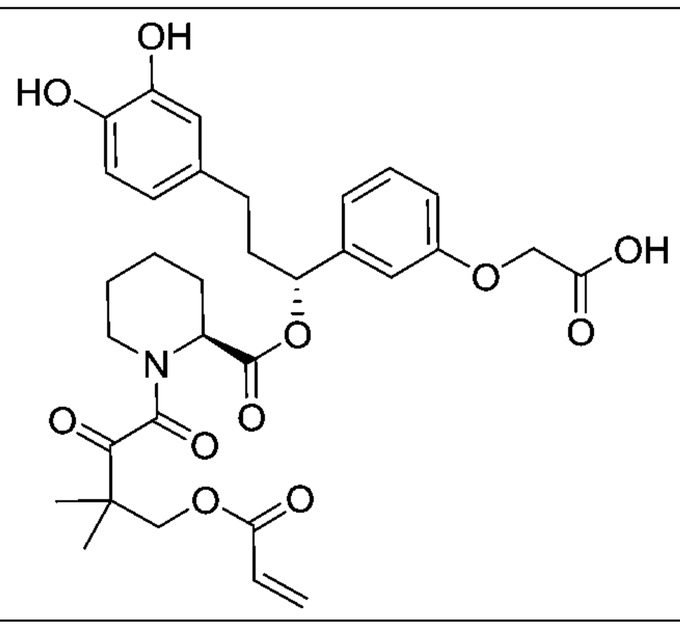
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Raa17		Raa18	
Raa19		Raa20	
Raa21		Raa22	
Raa25		Raa26	
Raa27		Raa28	

FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Raa29		Raa30	
Rae1		Rae2	
Rae3		Rae4	
Rae5		Rae9	
Rae10		Rae11	

FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae12		Rae13	
Rae14		Rae15	
Rae16		Rae17	
Rae18		Rae19	

FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae20		Rae21	
Rae22		Rae23	
Rae24		Rae25	
Rae26		Rae27	

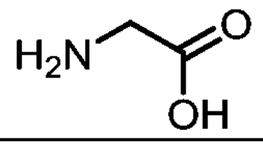
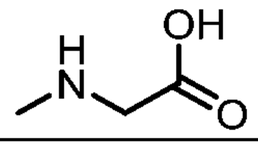
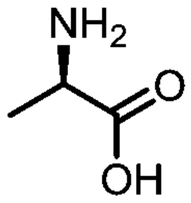
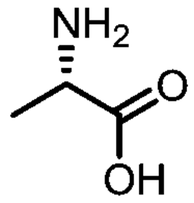
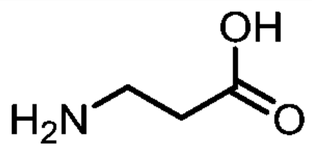
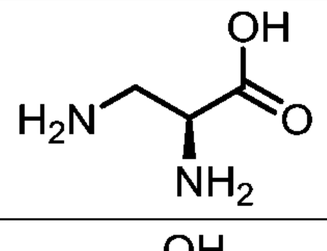
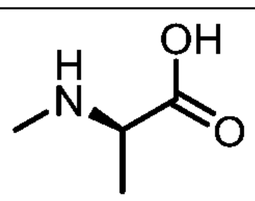
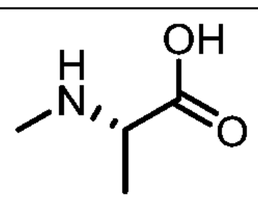
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae28		Rae29	
Rae30		Rae31*	
Rae32		Rae33	
Rae34		Rae35	

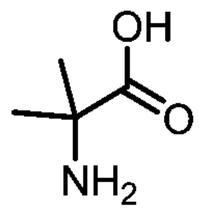
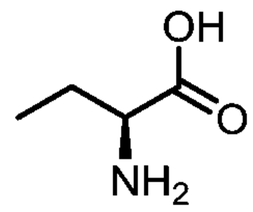
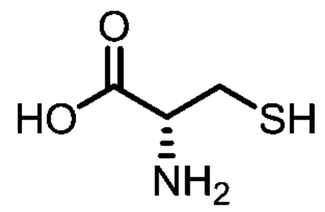
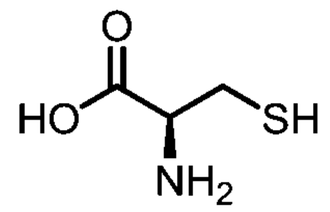
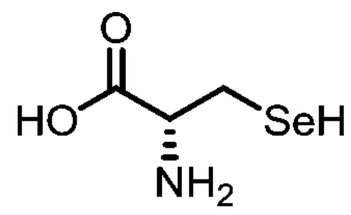
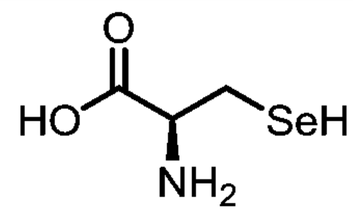
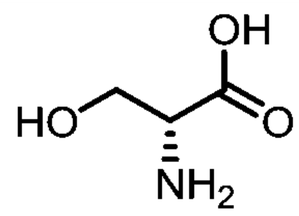
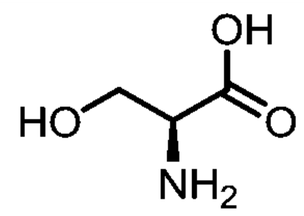
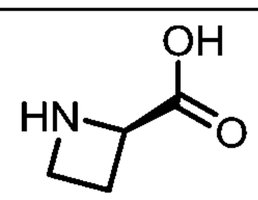
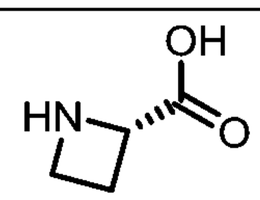
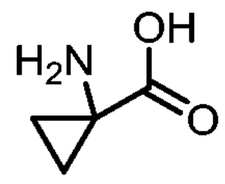
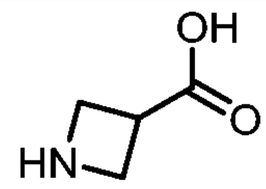
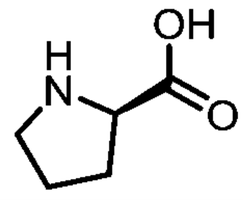
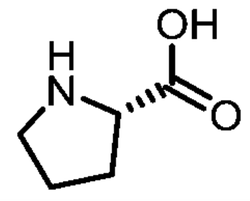
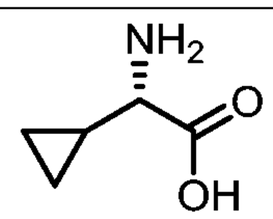
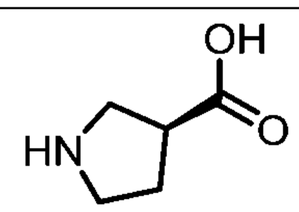
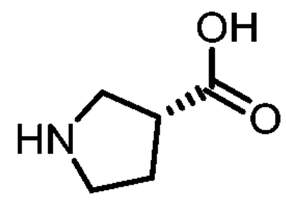
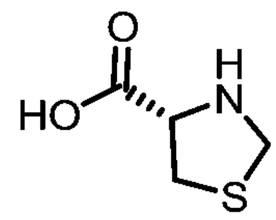
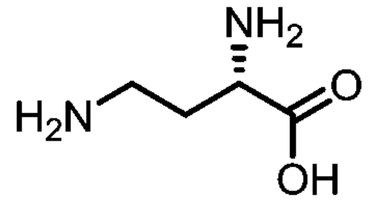
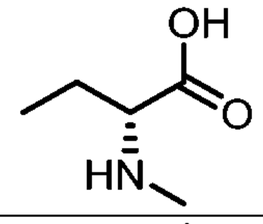
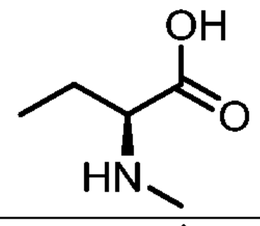
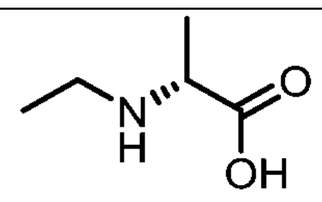
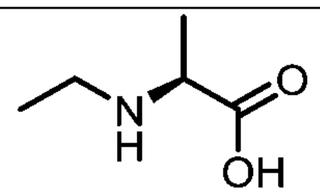
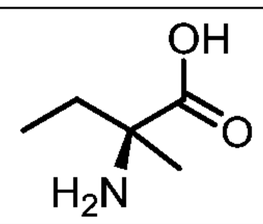
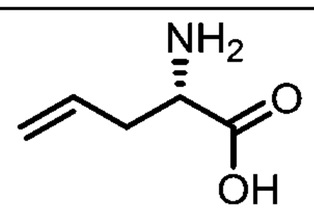
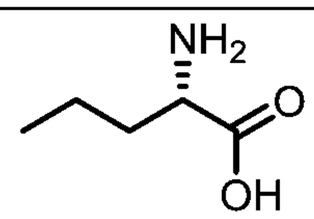
FKBD識別符	化學結構	FKBD識別符	化學結構
Rae36		Rae37	
Rae38			

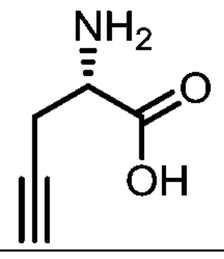
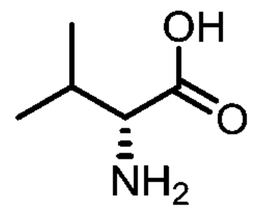
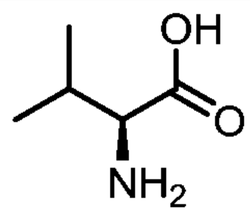
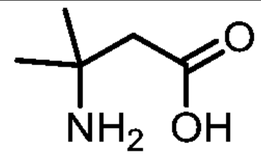
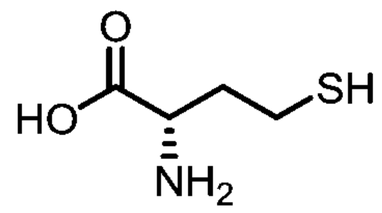
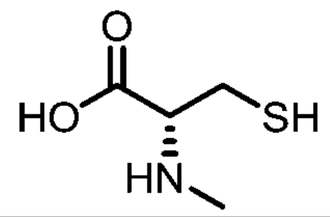
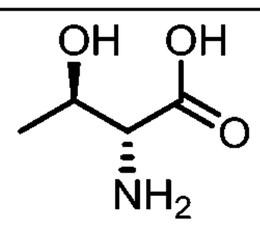
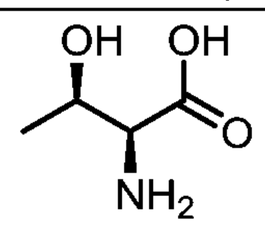
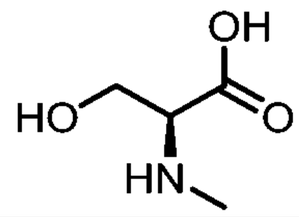
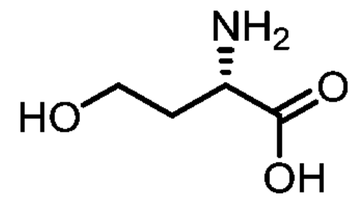
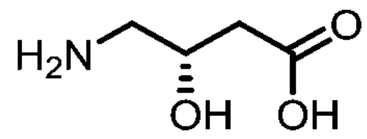
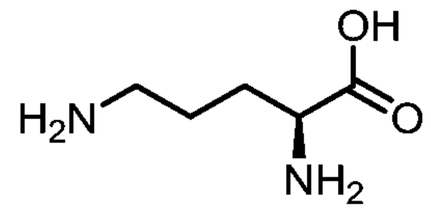
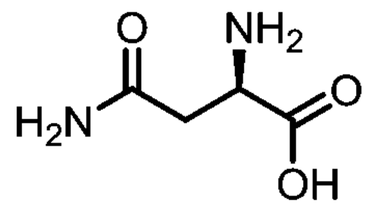
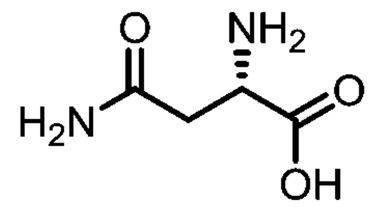
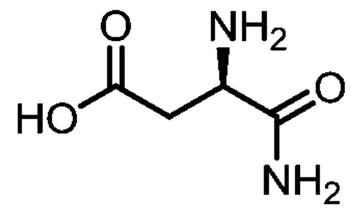
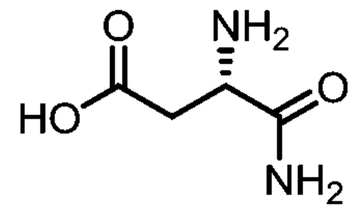
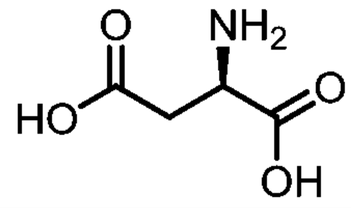
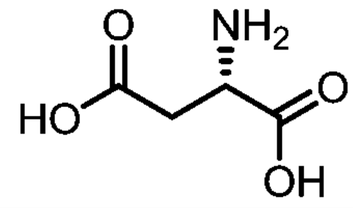
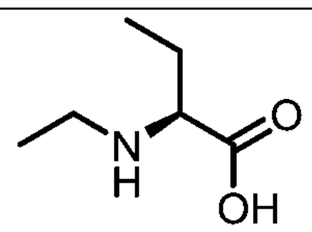
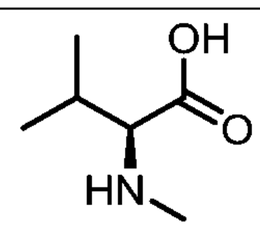
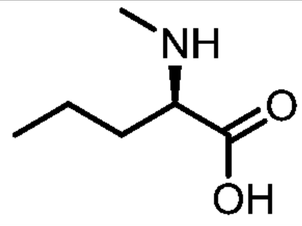
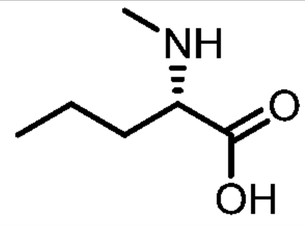
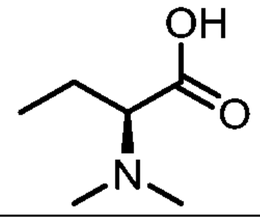
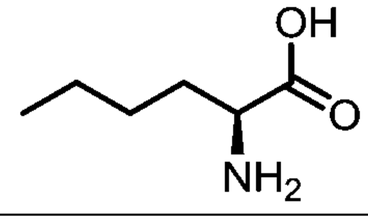
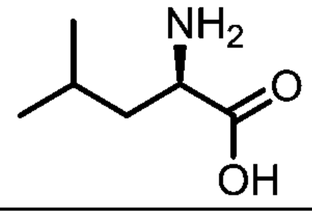
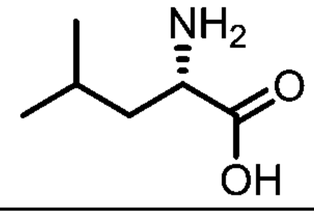
* 此FKBD經由內醯胺化還原及環化。

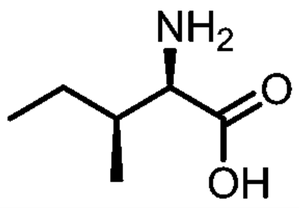
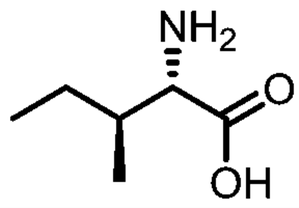
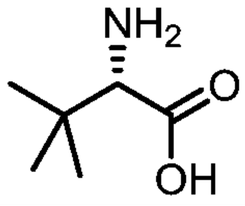
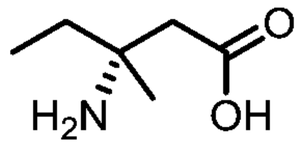
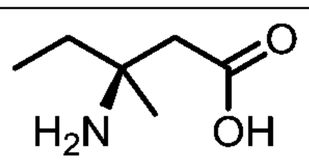
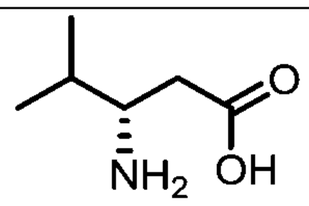
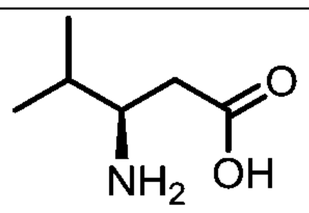
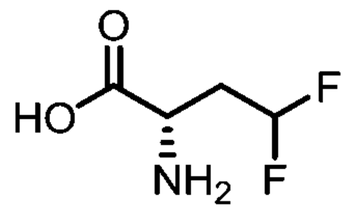
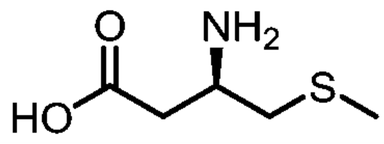
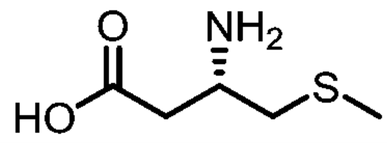
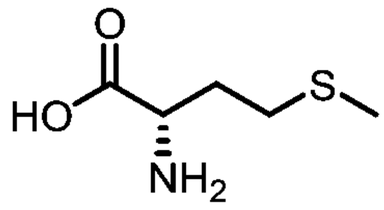
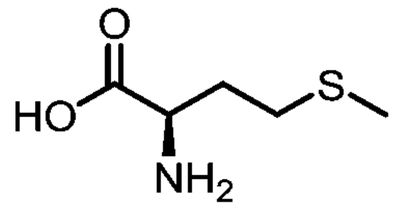
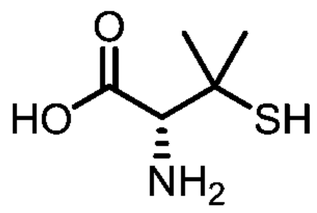
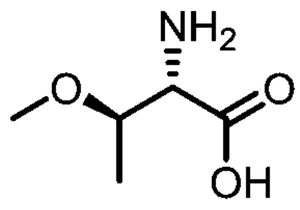
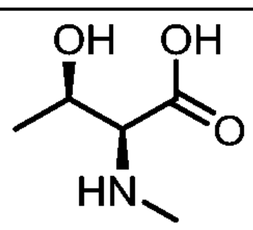
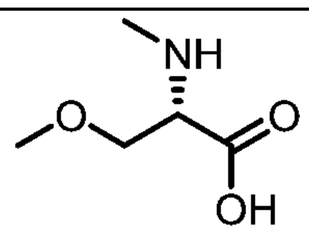
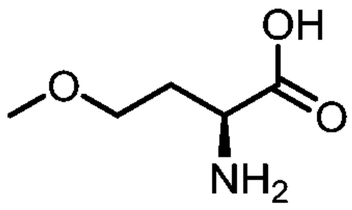
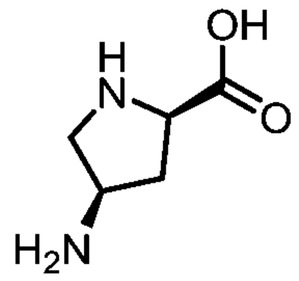
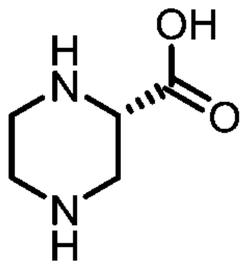
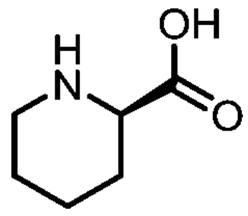
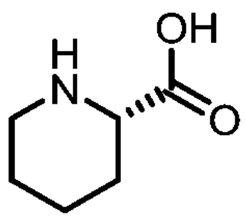
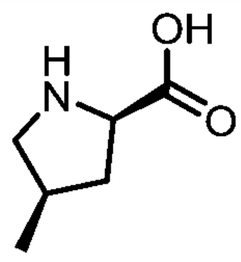
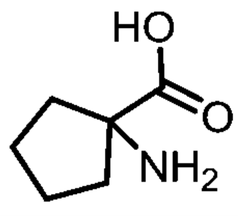
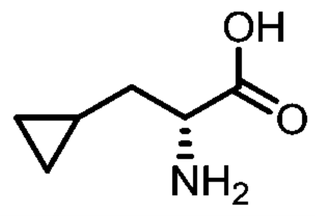
【0125】 下表4展示本發明中用於雷帕弗辛巨環化合物合成之胺基酸單體。

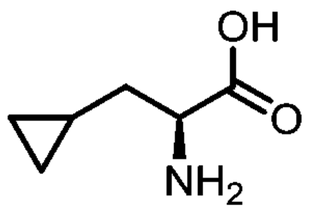
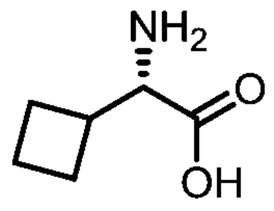
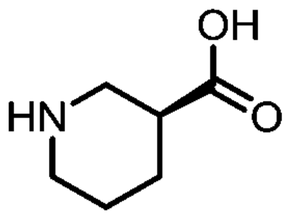
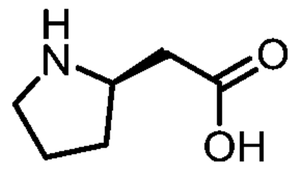
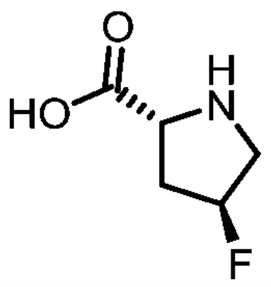
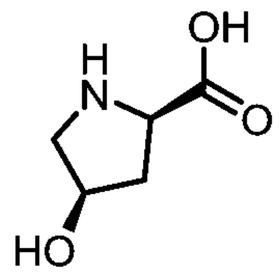
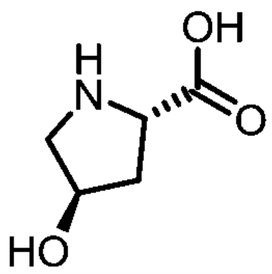
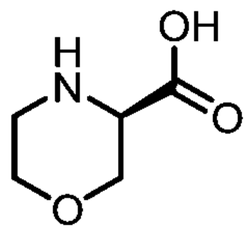
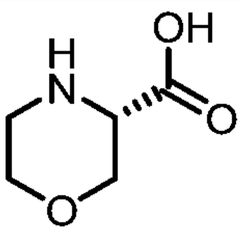
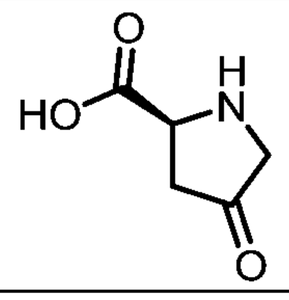
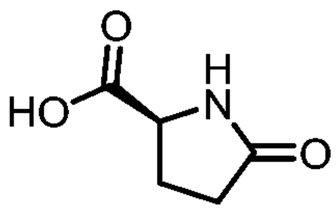
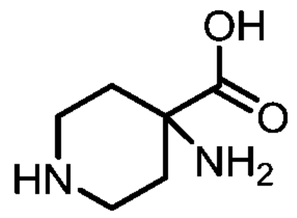
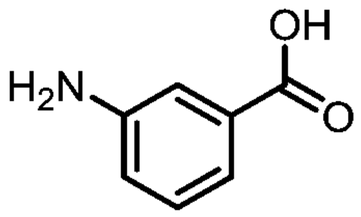
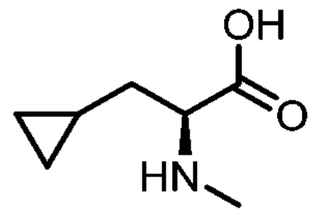
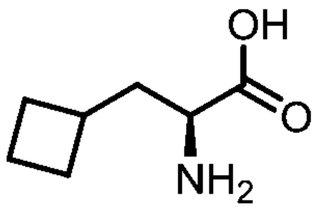
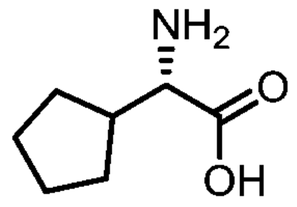
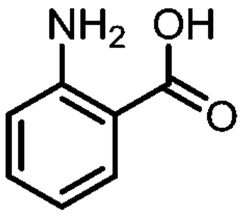
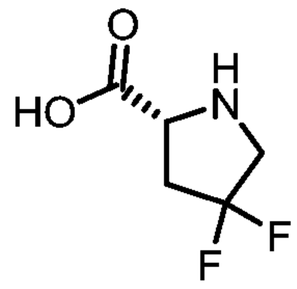
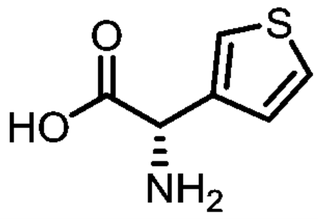
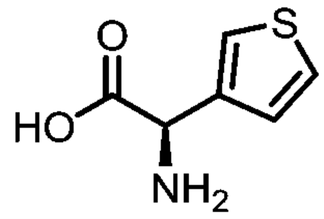
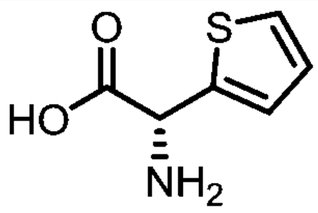
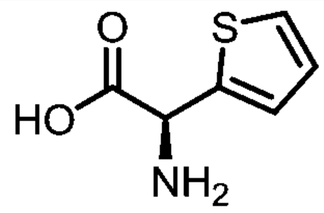
表4. 本發明中所用之單體.

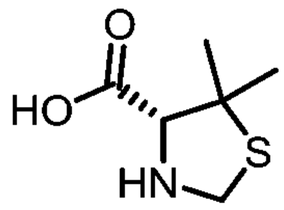
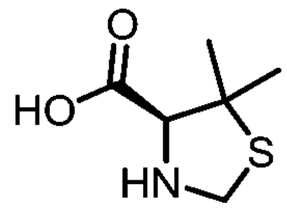
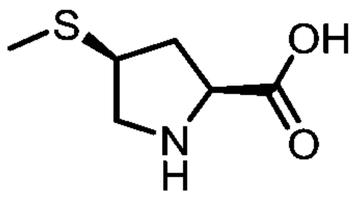
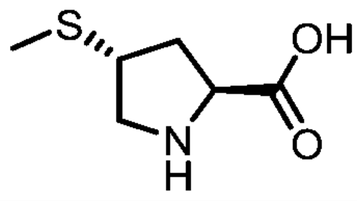
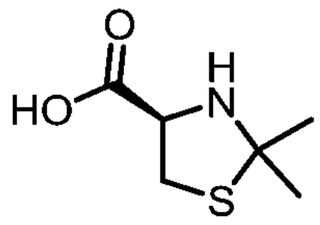
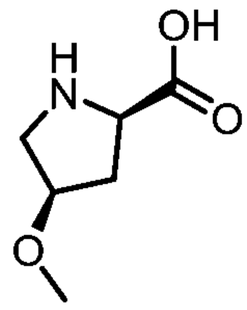
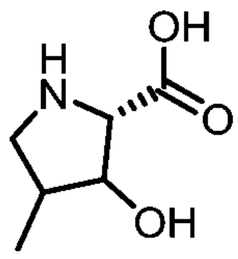
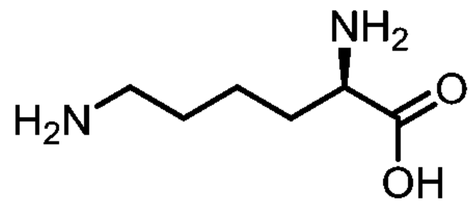
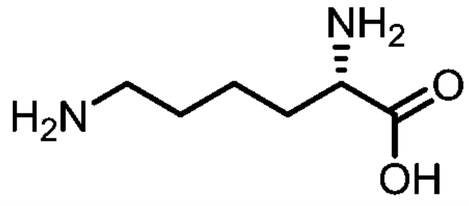
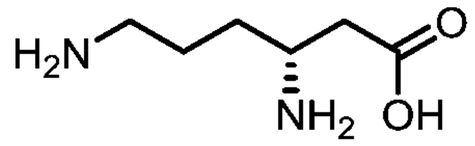
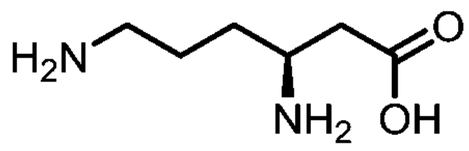
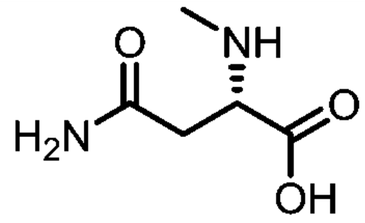
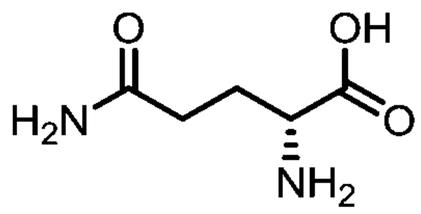
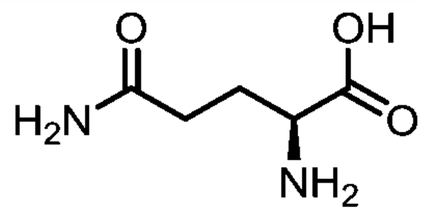
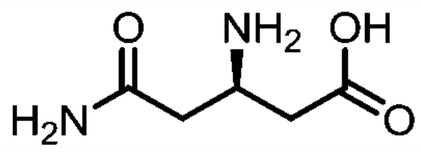
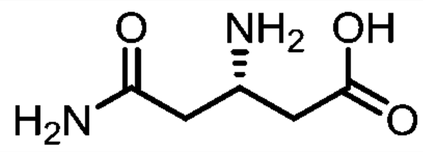
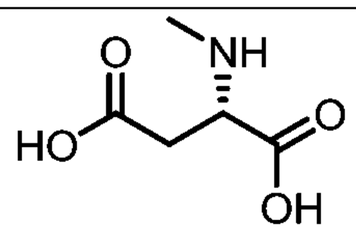
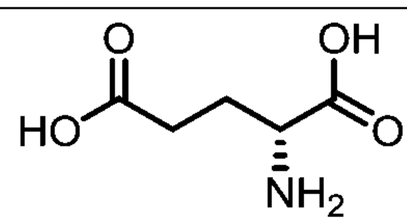
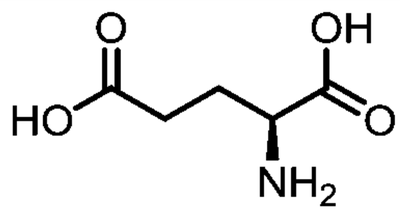
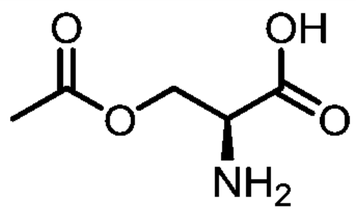
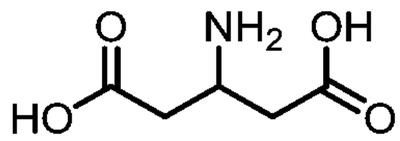
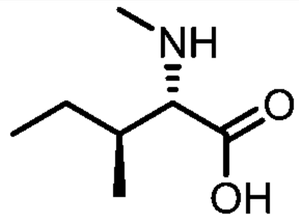
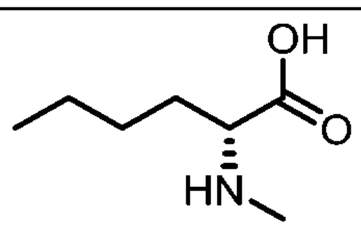
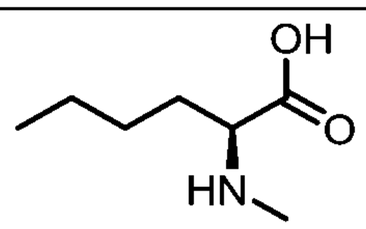
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
1	G		2	Sar	
3	dA		4	A	
5	bAla		6	Dpr	
7	ra199		8	mA	

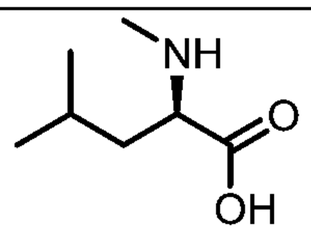
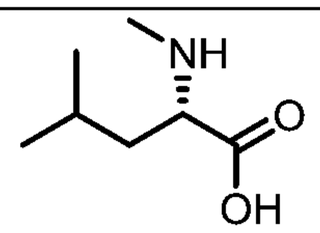
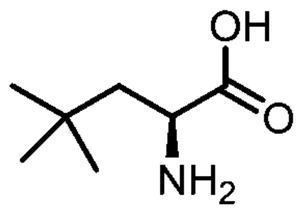
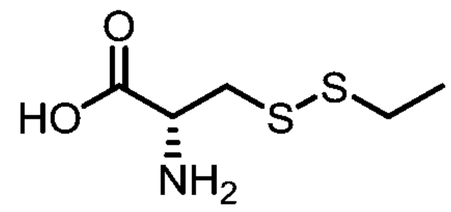
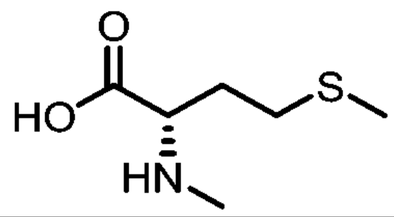
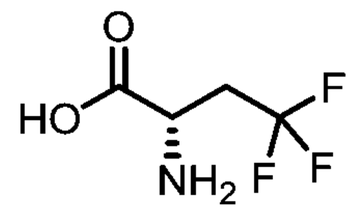
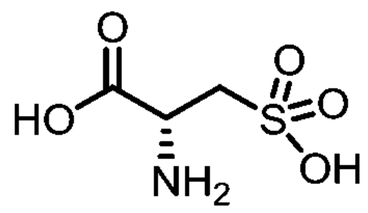
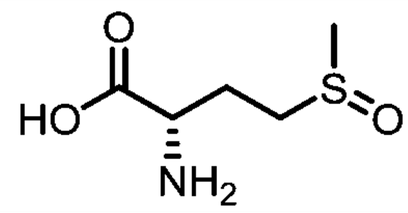
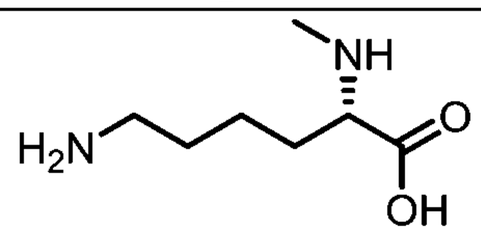
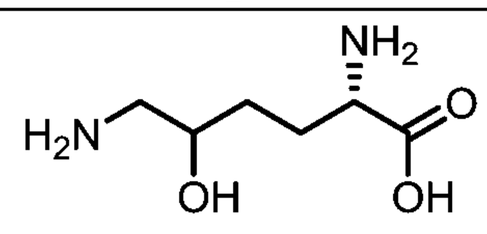
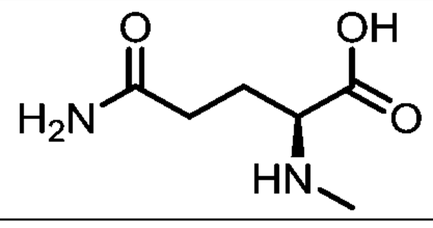
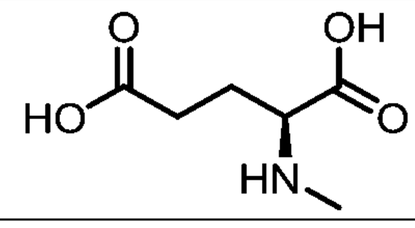
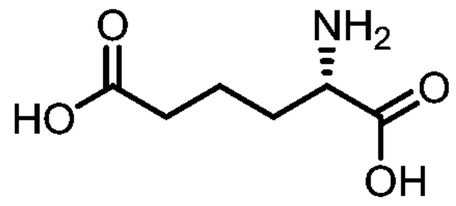
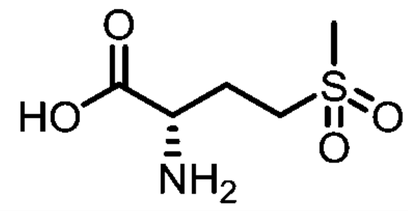
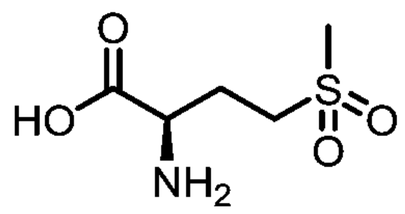
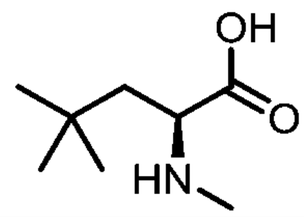
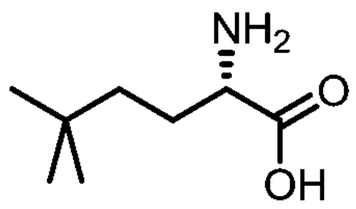
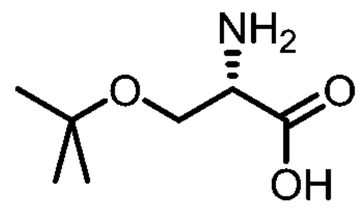
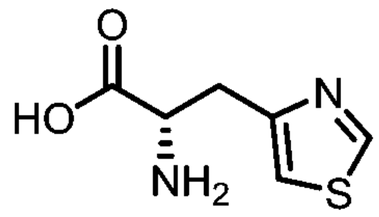
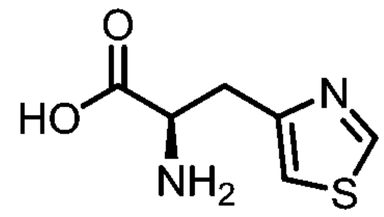
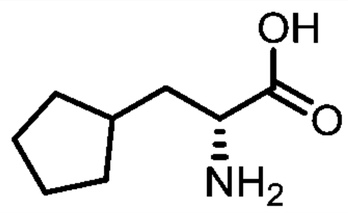
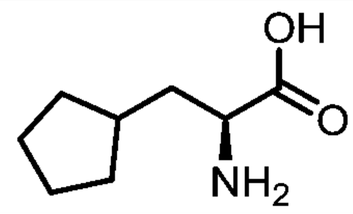
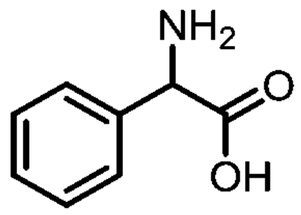
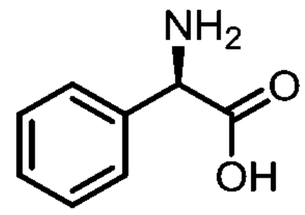
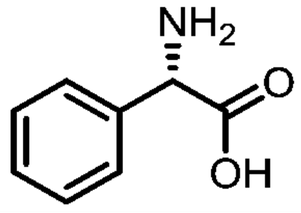
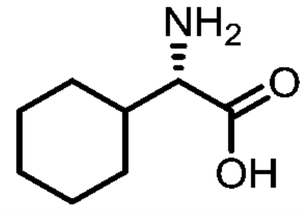
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
9	Alb		10	Abu	
11	C		12	dC	
13	SeC		14	DSec	
15	dS		16	S	
17	ra165		18	Aze	
19	ra126		20	ra524	
21	dP		22	P	
23	ra132		24	SbPro	
25	RbPro		26	ra603	
27	Dab		28	ra484	
29	ra203		30	ra201	
31	ra202		32	isoV	
33	ra130		34	Nva	

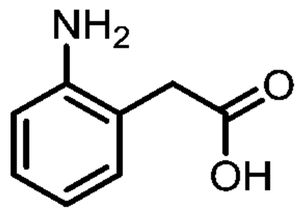
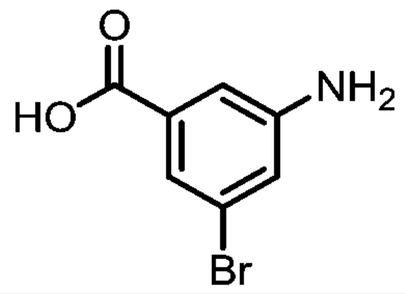
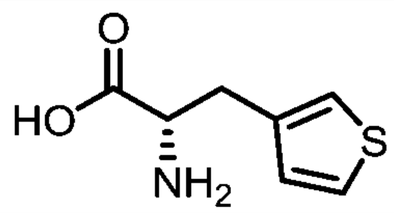
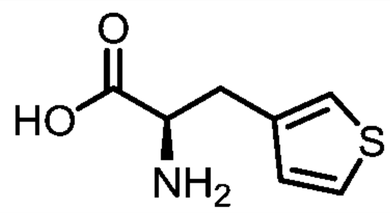
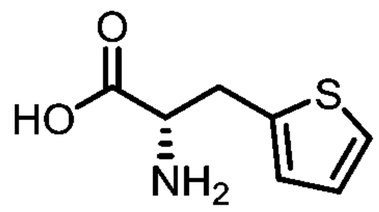
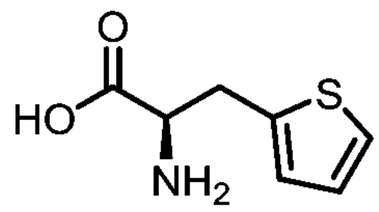
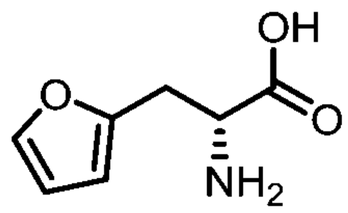
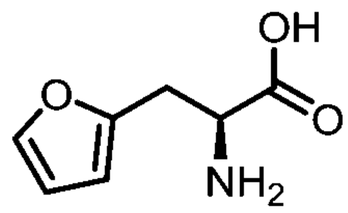
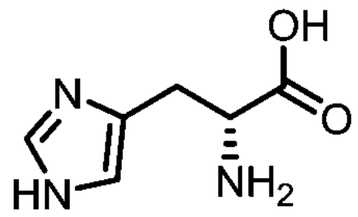
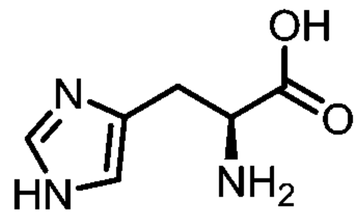
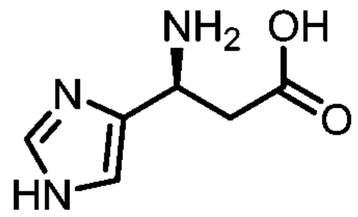
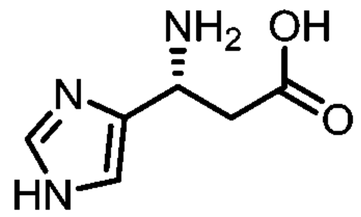
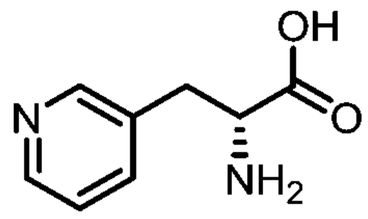
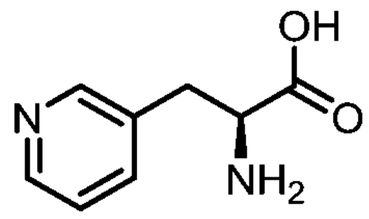
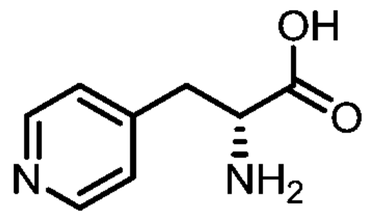
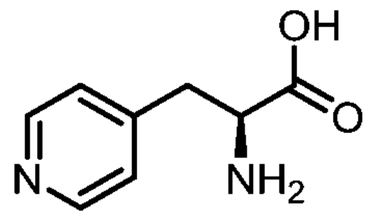
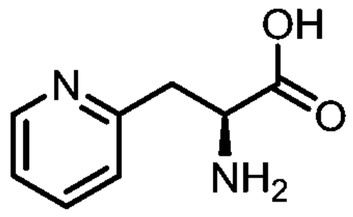
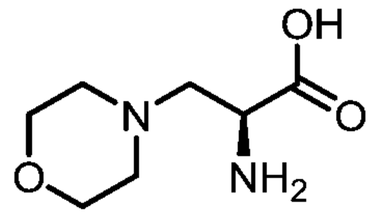
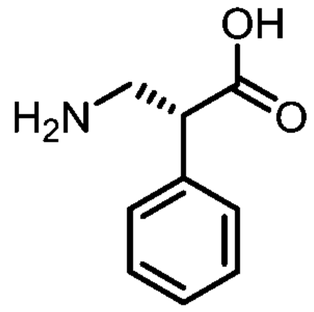
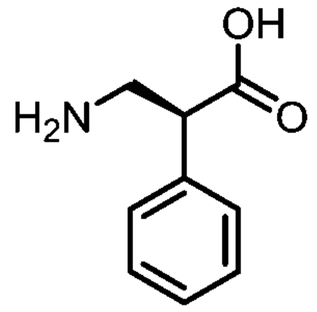
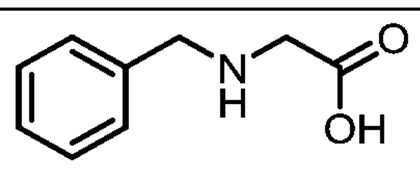
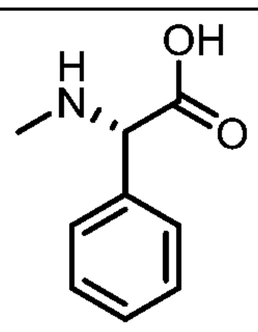
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
35	ra131		36	dV	
37	V		38	bVal	
39	Hcy		40	mC	
41	dT		42	T	
43	mS		44	Hse	
45	Bux		46	Om	
47	dN		48	N	
49	RbAsn		50	SbAsn	
51	RbAsp 及dD		52	D	
53	ra344		54	mV	
55	ra345		56	ra379	
57	ra359		58	Nle	
59	Dl		60	L	

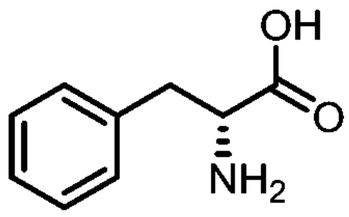
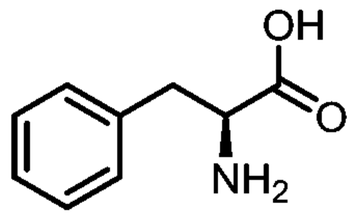
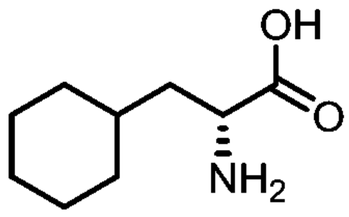
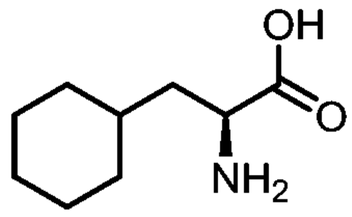
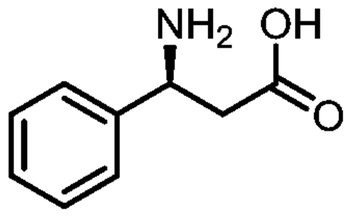
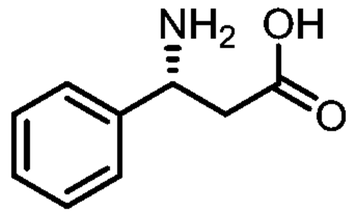
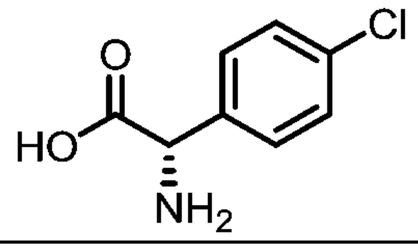
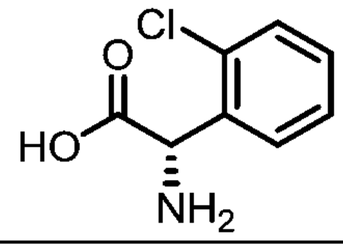
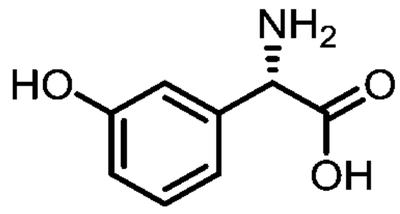
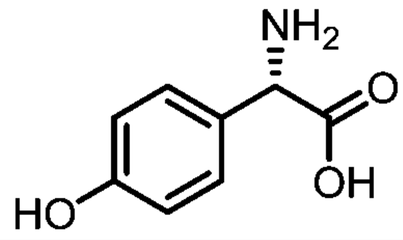
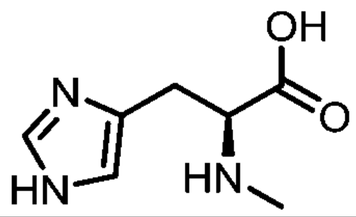
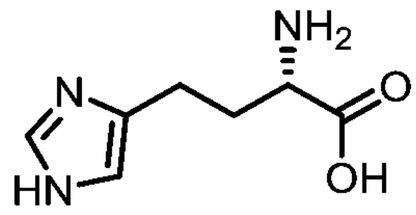
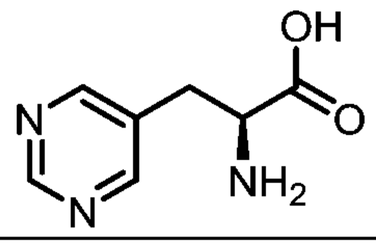
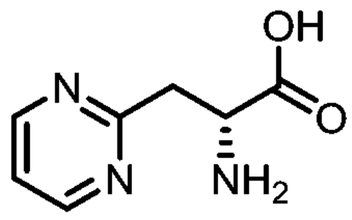
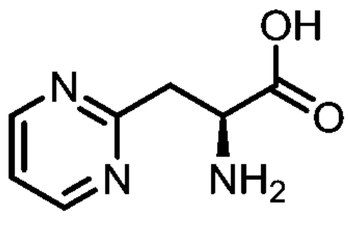
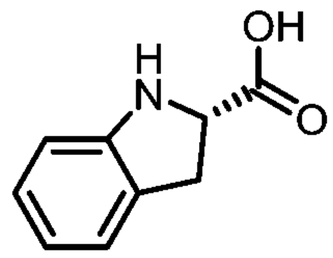
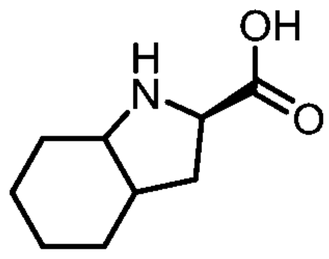
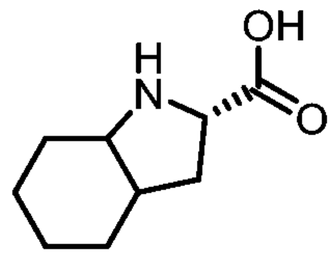
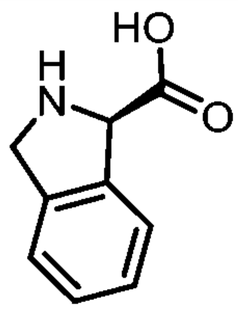
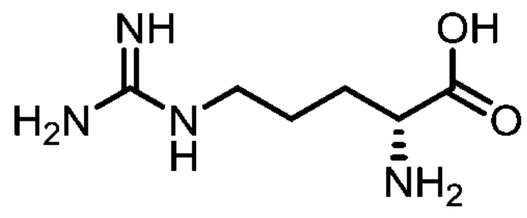
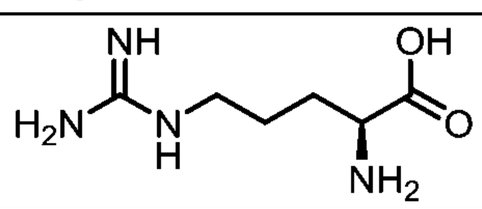
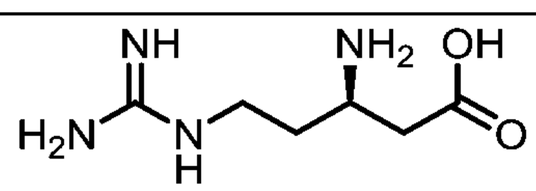
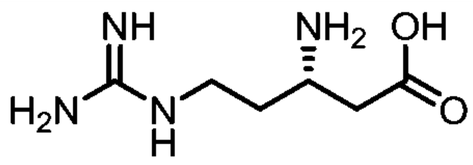
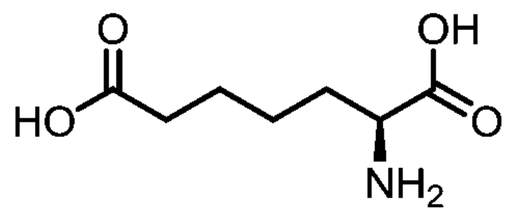
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
61	dI		62	I	
63	Tle		64	Rblle	
65	Sblle		66	SbLeu	
67	RbLeu		68	ra74	
69	RbMet		70	SbMet	
71	M		72	dM	
73	Pen		74	ra371	
75	mT		76	ra582	
77	ra380		78	ra473	
79	ra341		80	ra538	
81	ra555		82	ra550	
83	Spg		84	ra144	

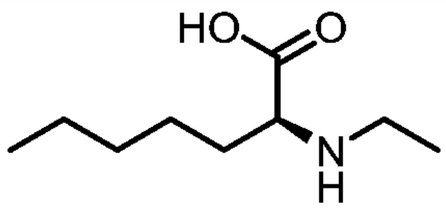
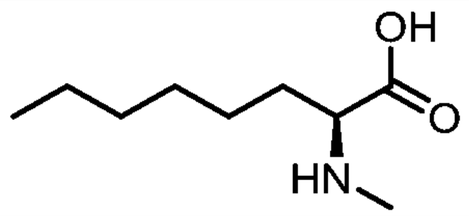
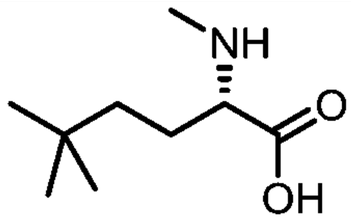
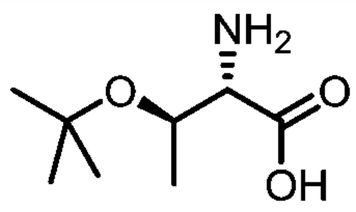
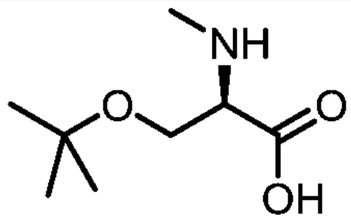
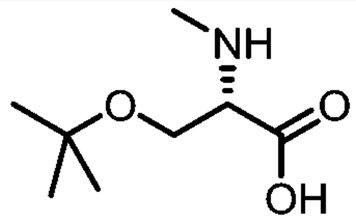
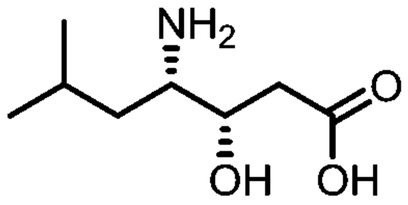
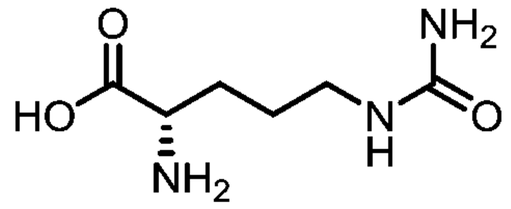
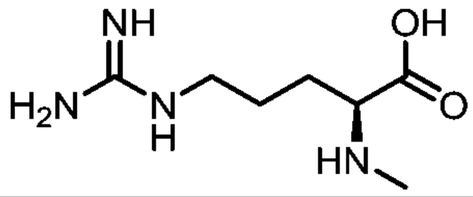
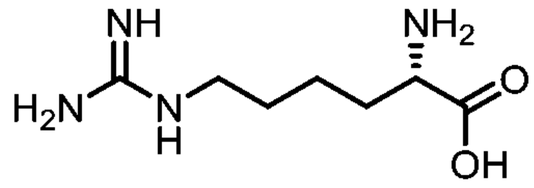
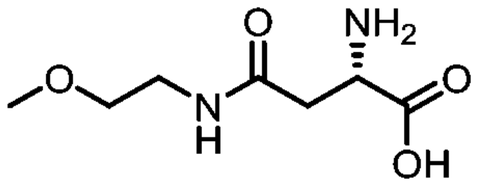
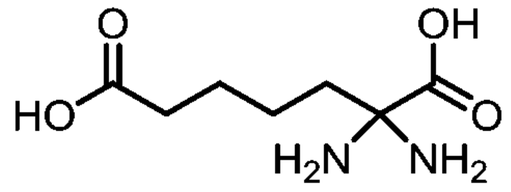
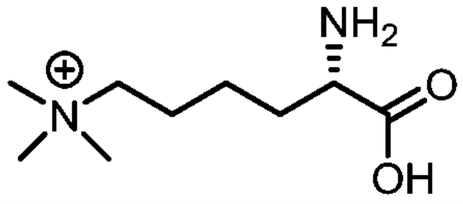
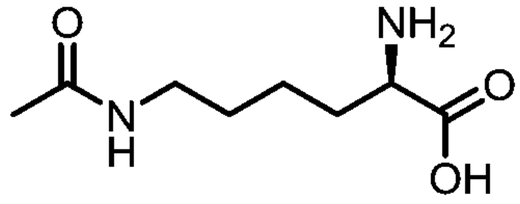
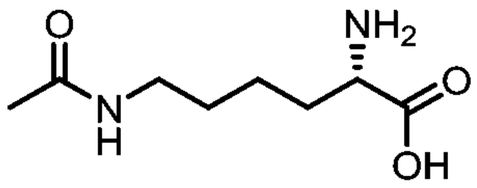
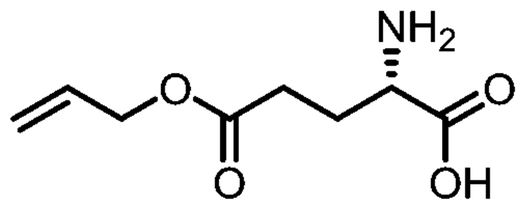
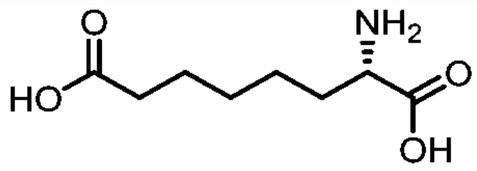
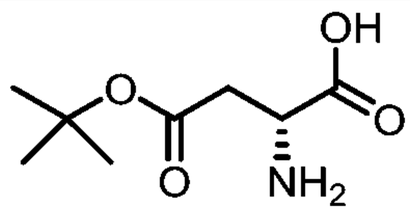
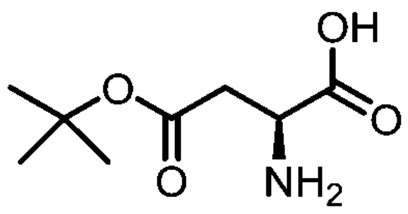
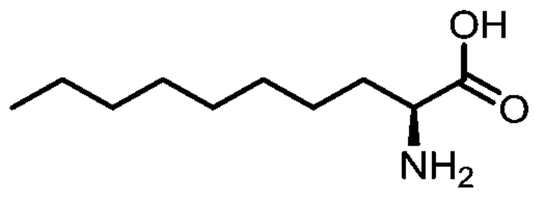
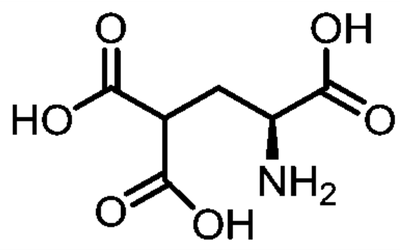
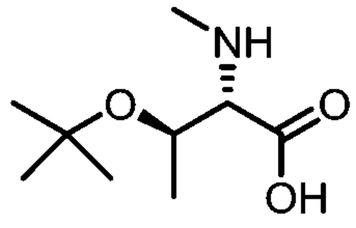
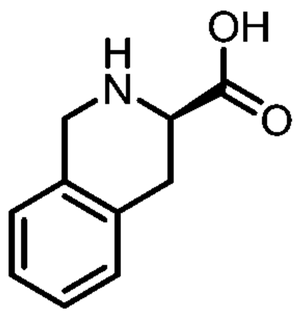
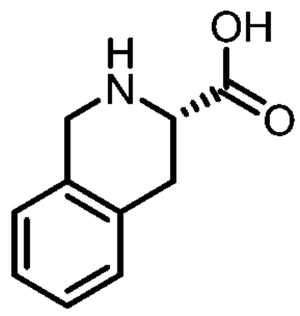
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
85	ra189		86	ra330	
87	ra541		88	ra528	
89	ra168		90	ra532	
91	Roh4P		92	ra508	
93	ra557		94	ra576	
95	Glp		96	ra505	
97	ra518		98	ra584	
99	ra372		100	ra83	
101	ra162		102	ra169	
103	ra127		104	ra76	
105	ra600		106	ra128	

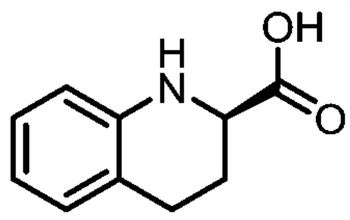
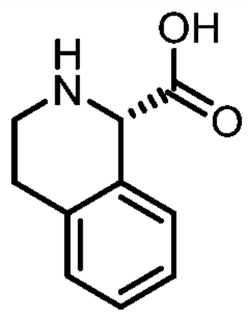
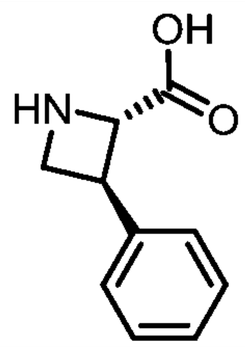
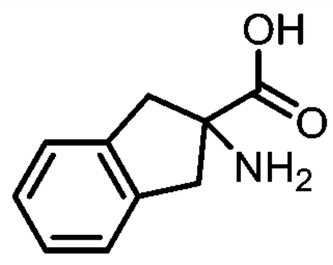
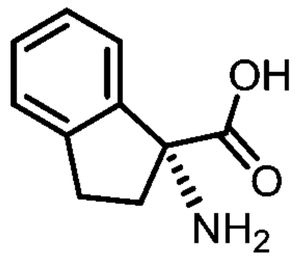
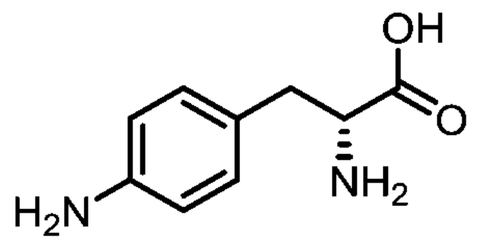
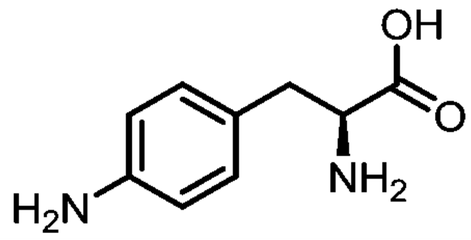
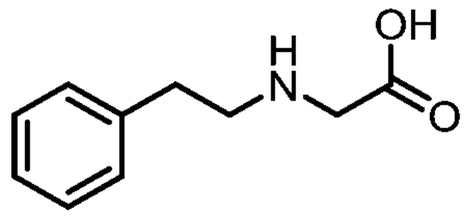
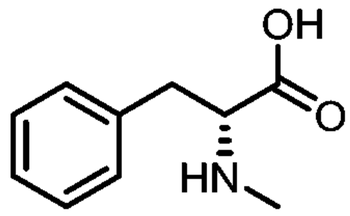
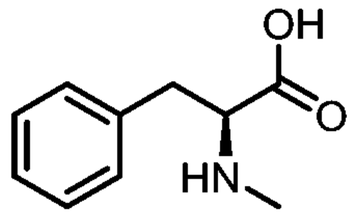
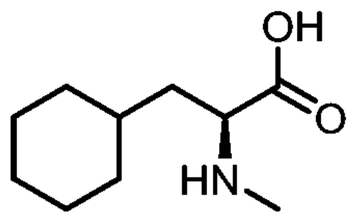
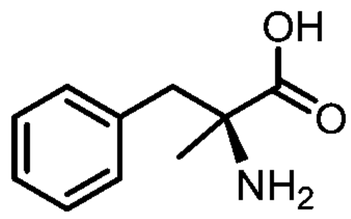
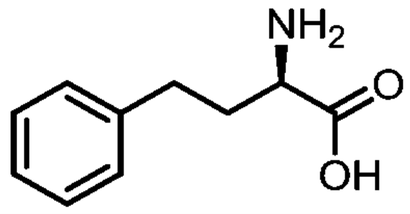
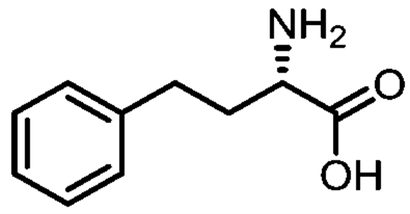
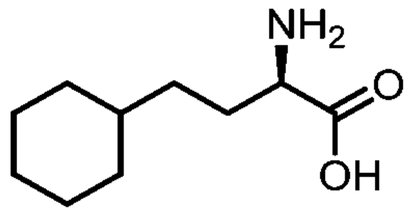
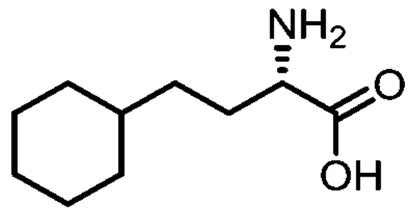
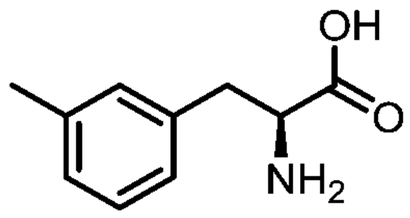
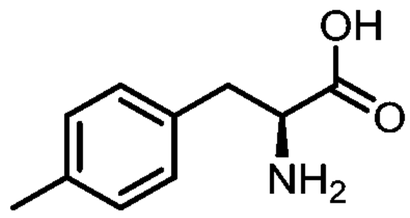
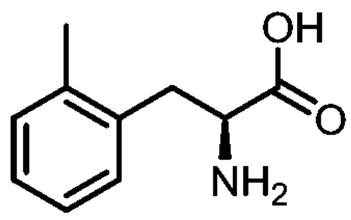
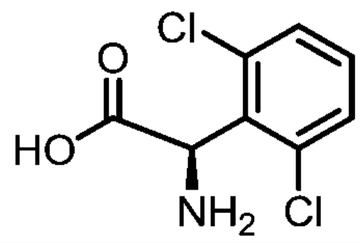
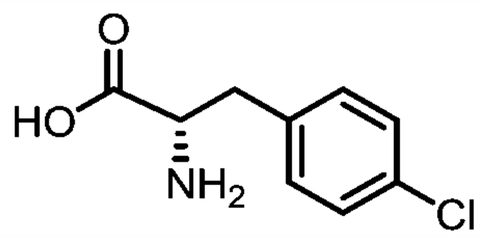
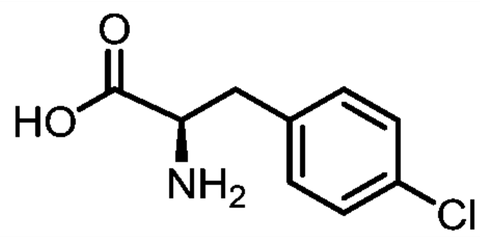
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
107	ra564		108	ra510	
109	ra464		110	ra466	
111	ra543		112	ra170	
113	m4oh3P		114	dK	
115	K		116	SbLys	
117	RbLys		118	mN	
119	dQ		120	Q	
121	RbGln		122	SbGln	
123	mD		124	dE	
125	E		126	ra206	
127	RbGlu		128	mI	
129	ra352		130	ra147	

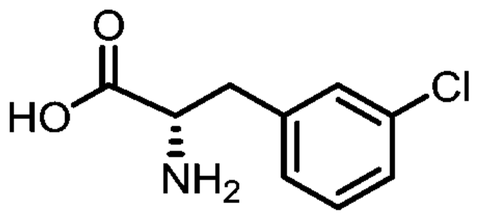
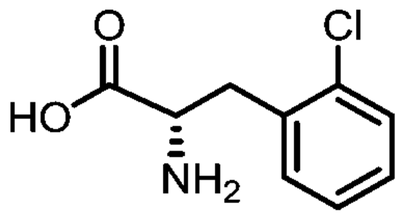
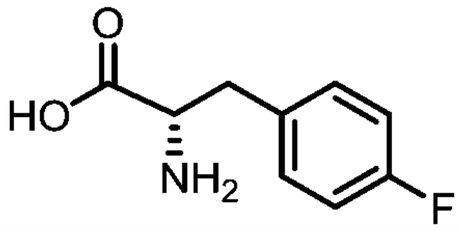
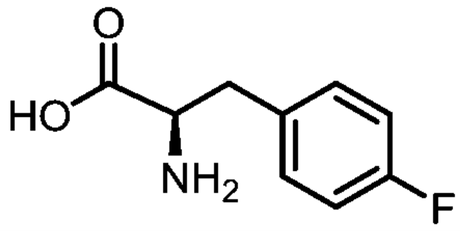
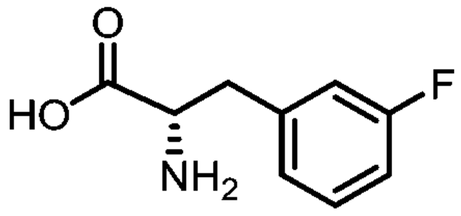
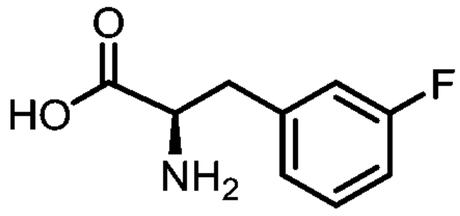
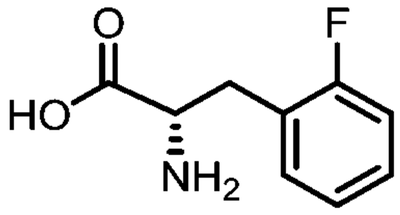
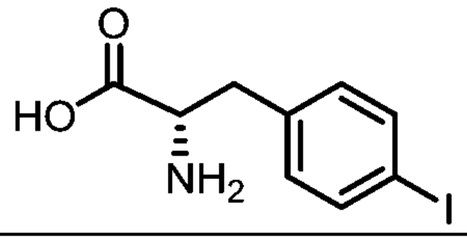
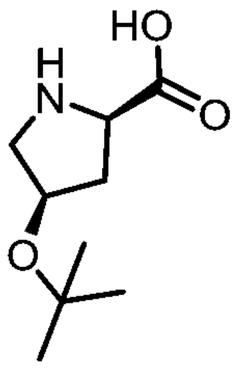
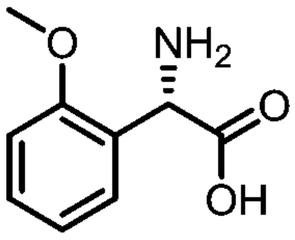
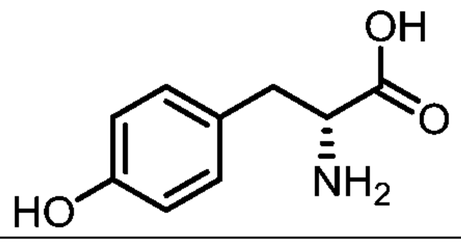
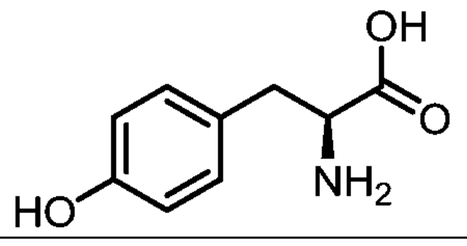
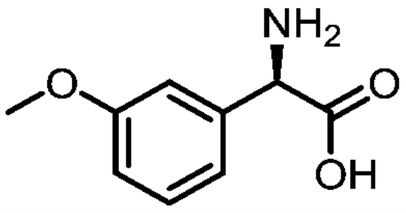
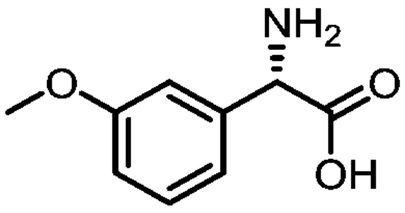
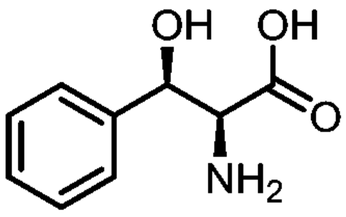
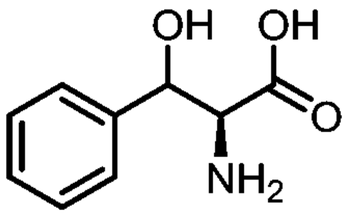
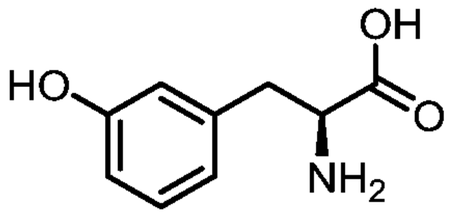
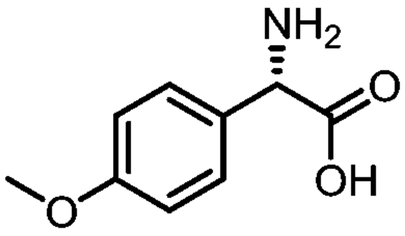
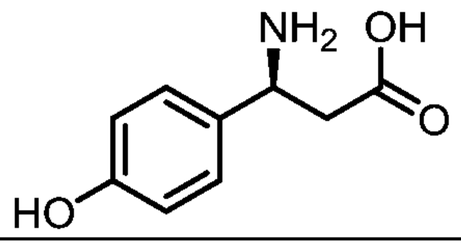
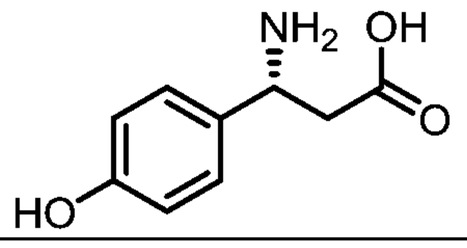
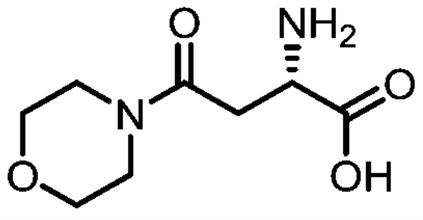
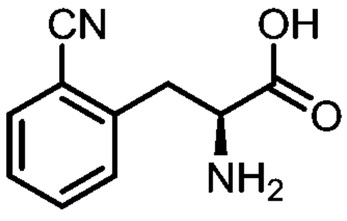
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
131	ra207		132	mL	
133	ra530		134	Elscy	
135	mM		136	ra61	
137	Cya		138	ra401	
139	mK		140	oh5K	
141	mQ		142	mE	
143	Aad		144	ra458	
145	ra459		146	ra583	
147	ra310		148	ra563	
149	Tza		150	ra301	
151	ra507		152	ra509	
153	ra602		154	ra601	
155	Phg		156	ra84	

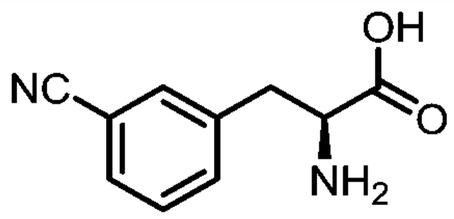
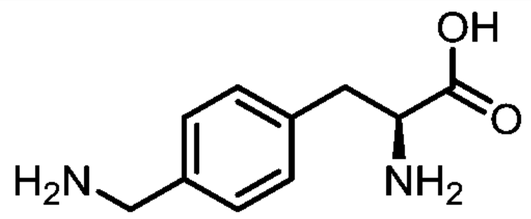
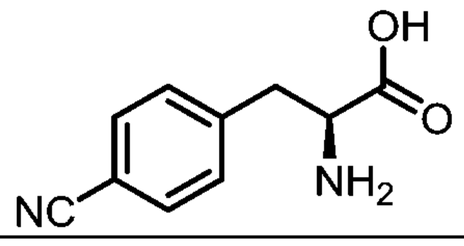
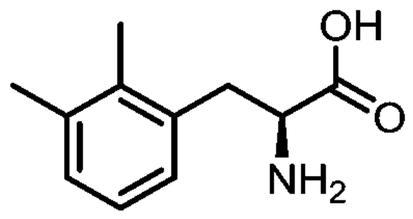
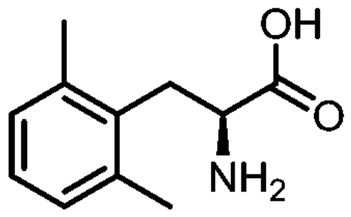
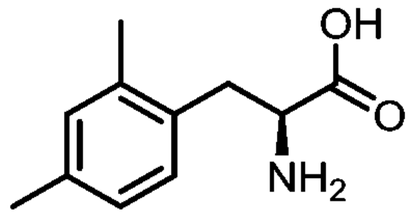
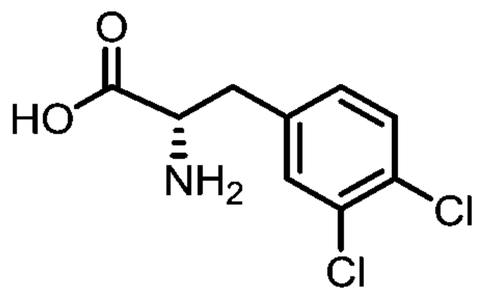
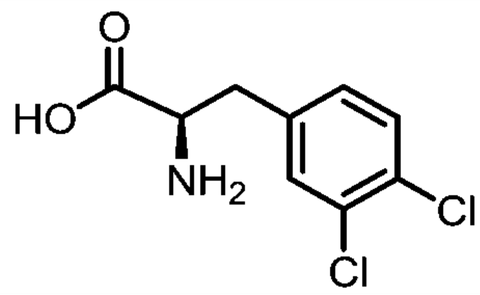
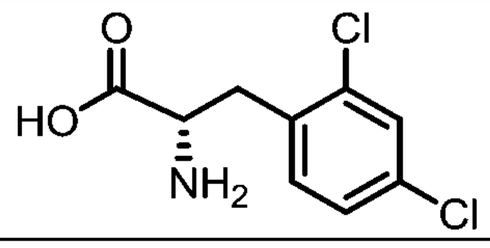
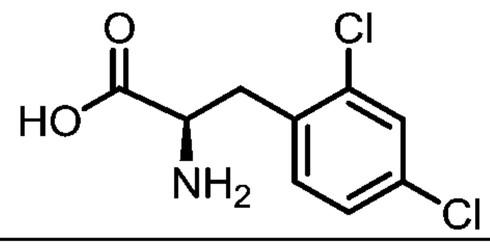
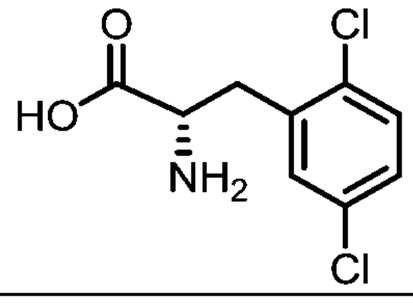
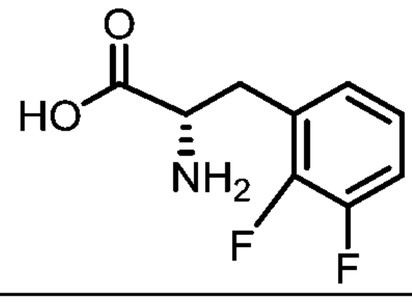
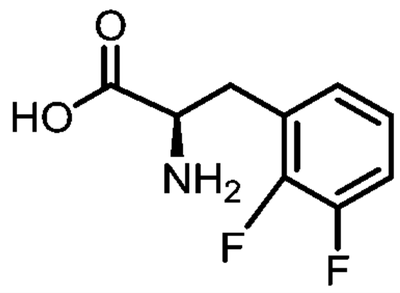
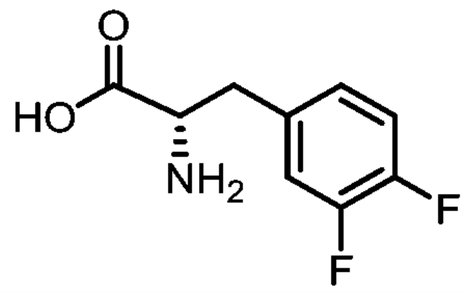
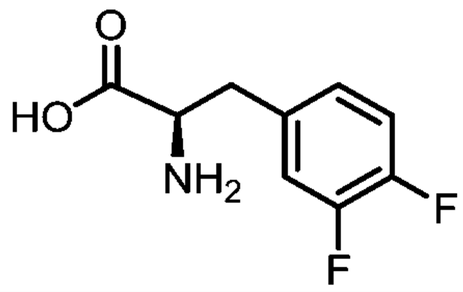
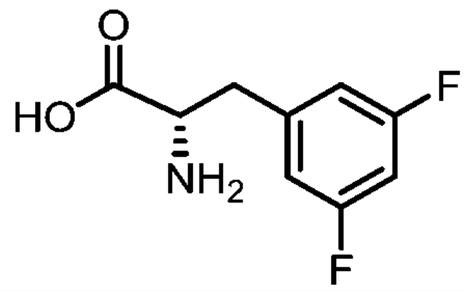
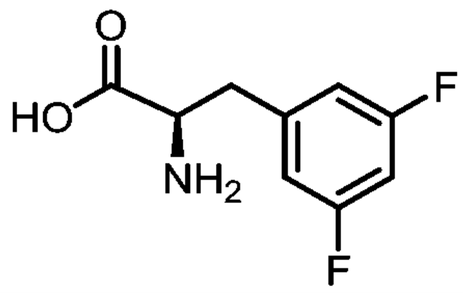
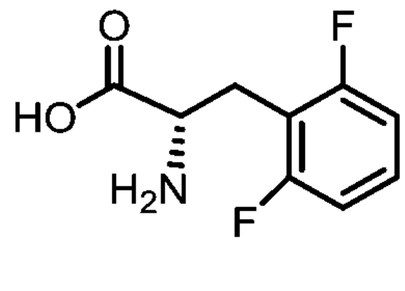
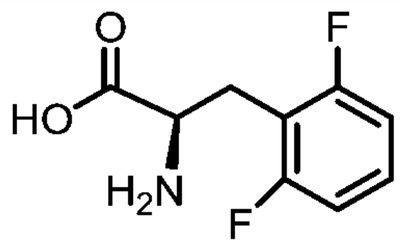
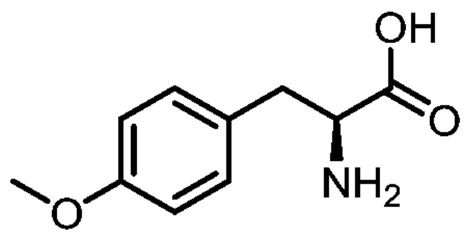
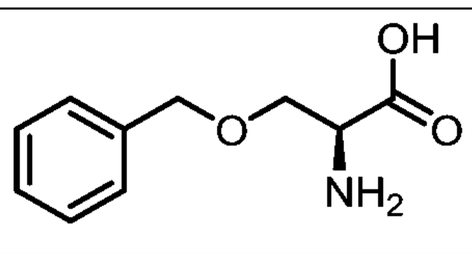
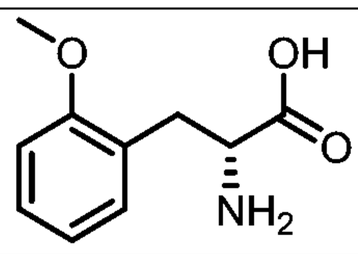
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
157	ra337		158	ra338	
159	ra363		160	ra364	
161	Thl		162	ra368	
163	ra67		164	ra68	
165	dH		166	H	
167	SbHis		168	RbHis	
169	ra405		170	ra90	
171	ra406		172	ra89	
173	ra91		174	ra176	
175	ra462		176	ra461	
177	ra565		178	ra122	

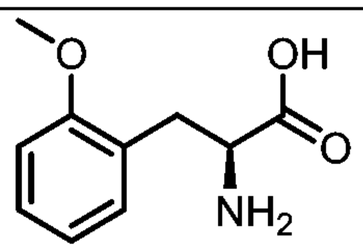
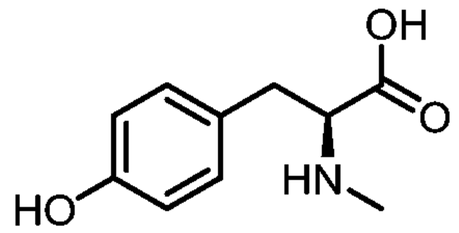
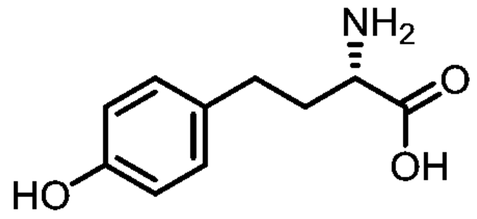
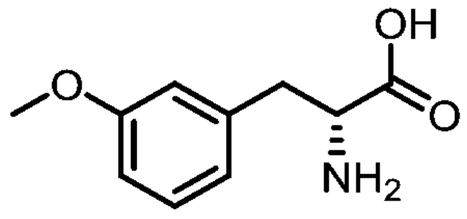
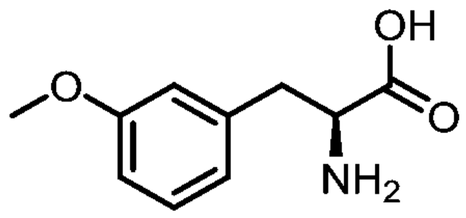
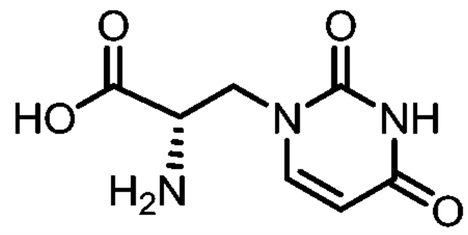
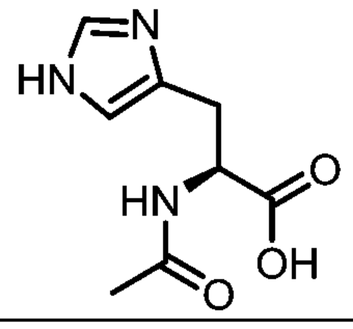
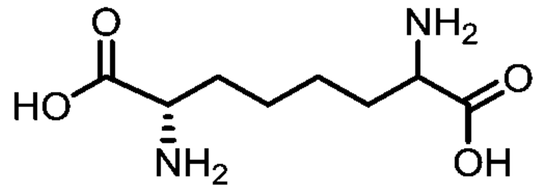
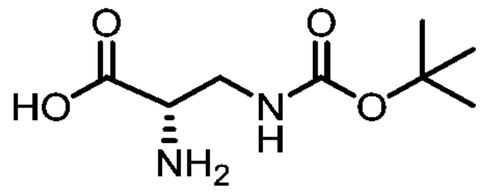
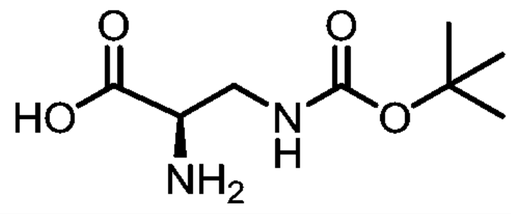
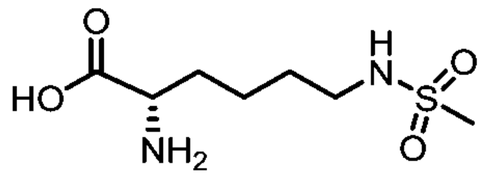
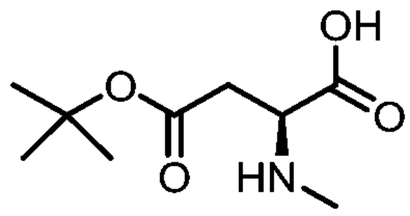
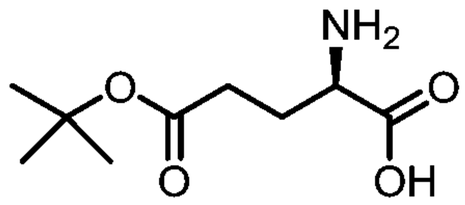
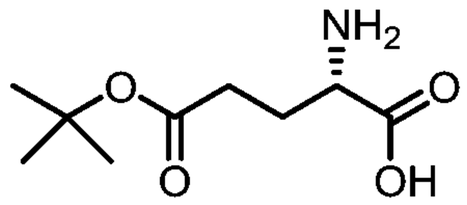
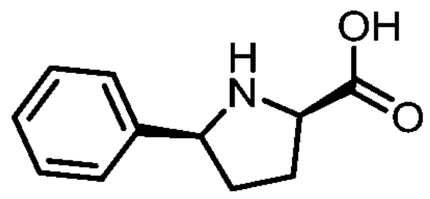
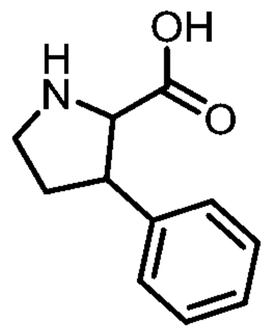
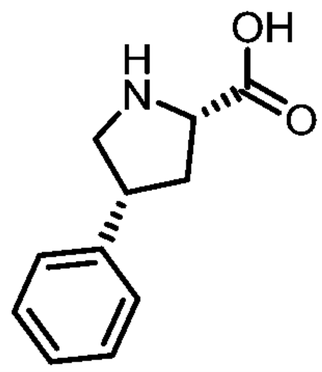
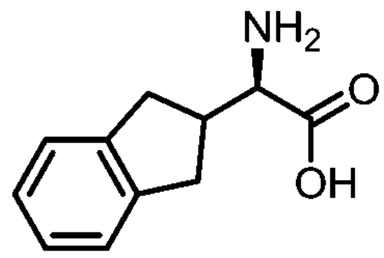
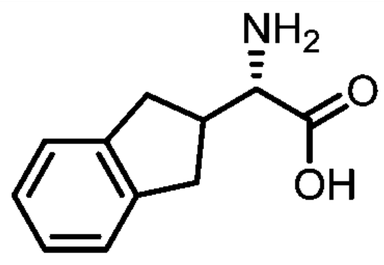
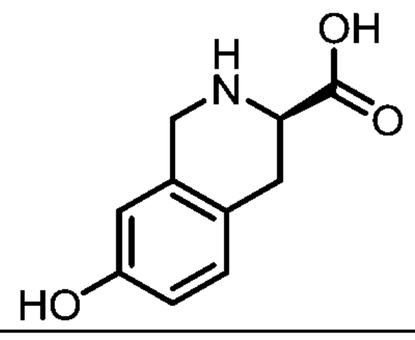
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
179	dF		180	F	
181	ra527		182	Cha	
183	SbPhe		184	RbPhe	
185	ra516		186	ra325	
187	ra450		188	ra522	
189	mH		190	Hhs	
191	ra490		192	ra609	
193	ra173		194	ra102	
195	ra542		196	Olc	
197	ra540		198	dR	
199	R		200	RbArg	
201	SbArg		202	Apm	

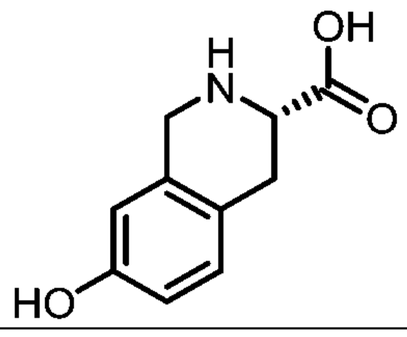
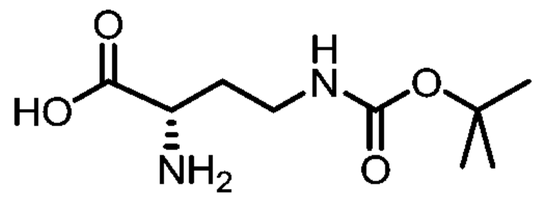
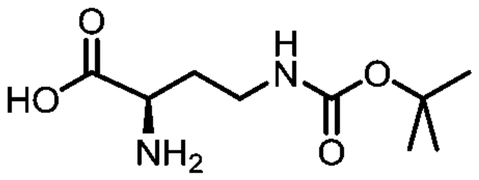
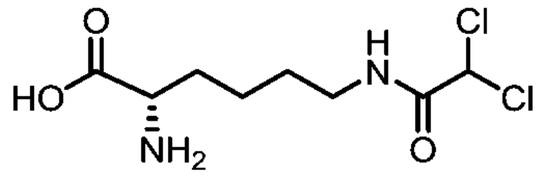
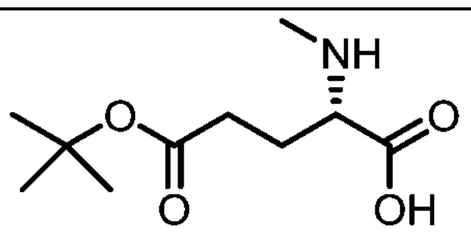
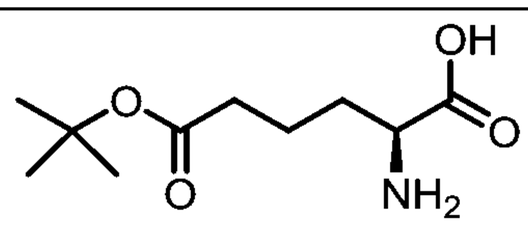
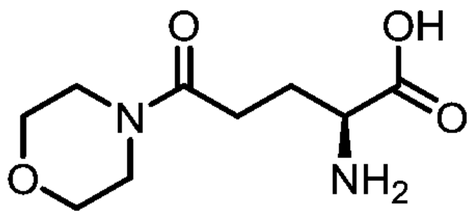
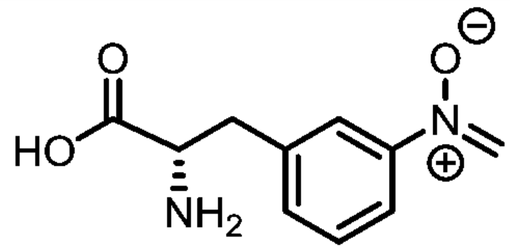
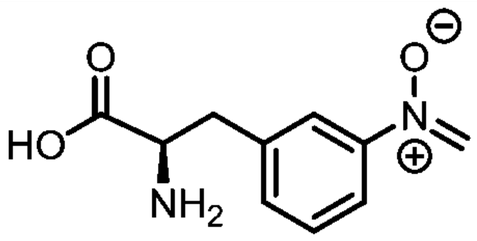
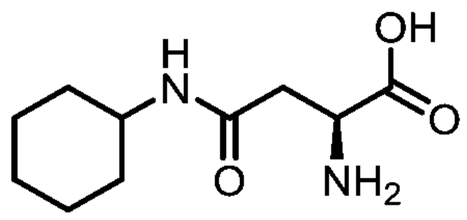
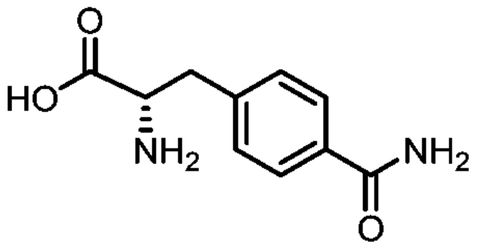
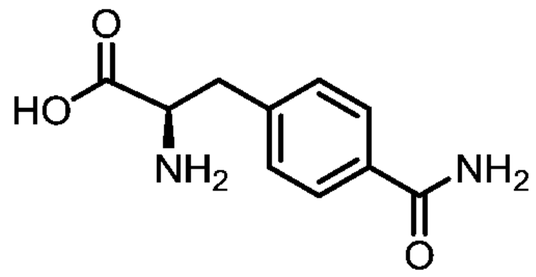
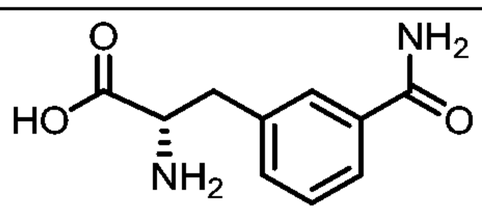
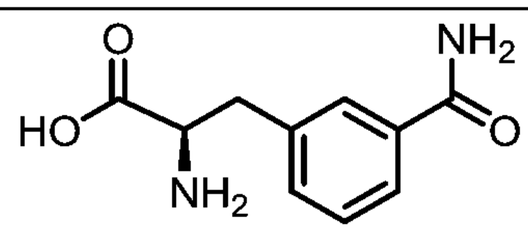
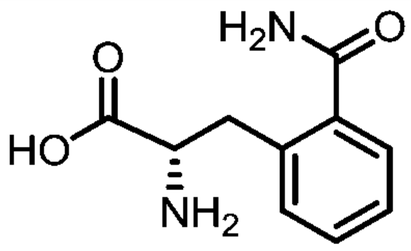
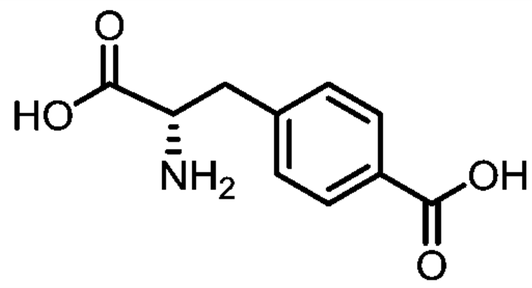
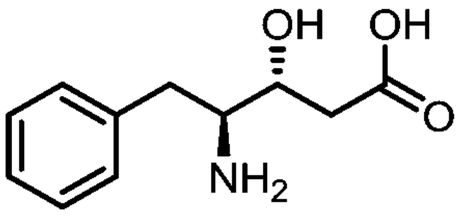
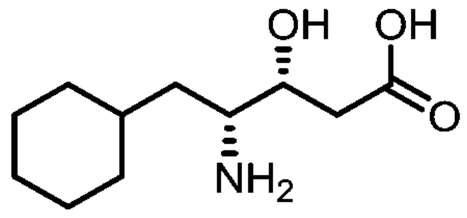
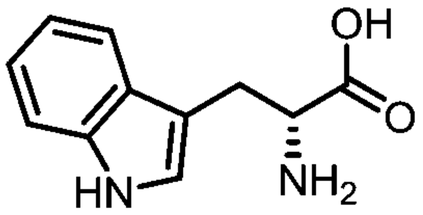
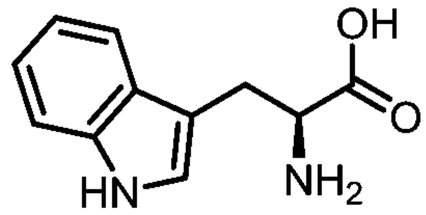
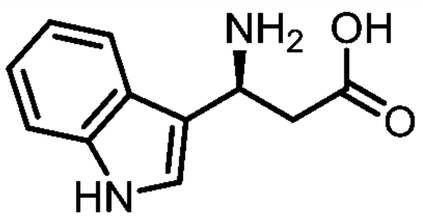
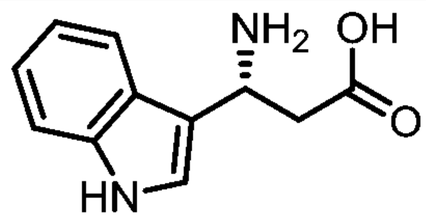
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
203	ra355		204	ra300	
205	ra581		206	ra142	
207	ra183		208	ra562	
209	Sta		210	Cit	
211	mR		212	Har	
213	ra664		214	Dpm	
215	m3K		216	Ra590	
217	ra307		218	ra547	
219	Asu		220	ra535	
221	ra348		222	Aca	
223	Gla		224	ra80	
225	ra545		226	Tic	

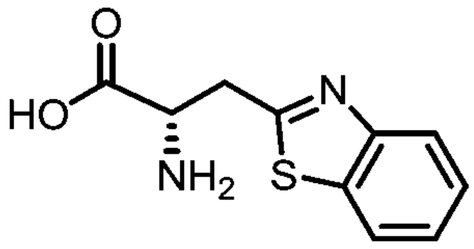
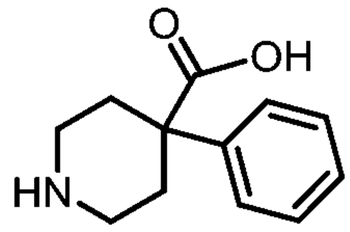
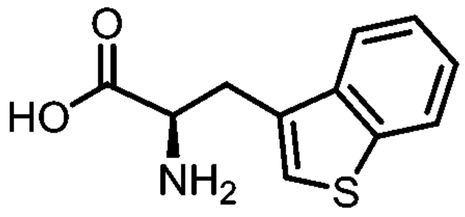
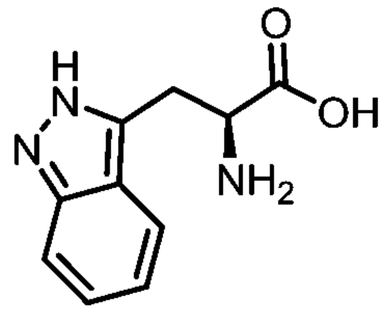
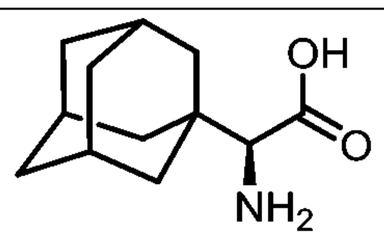
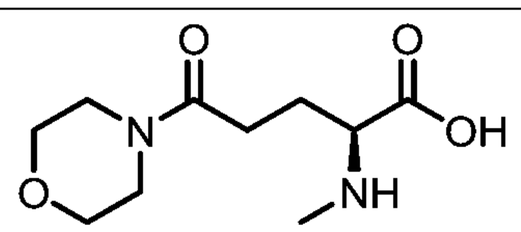
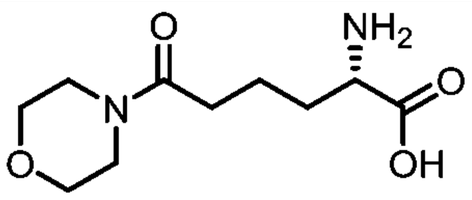
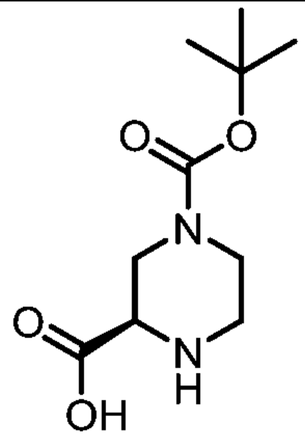
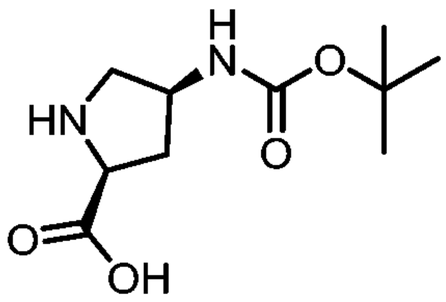
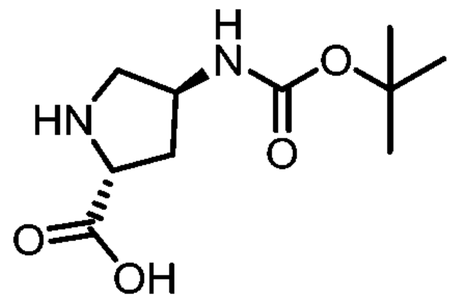
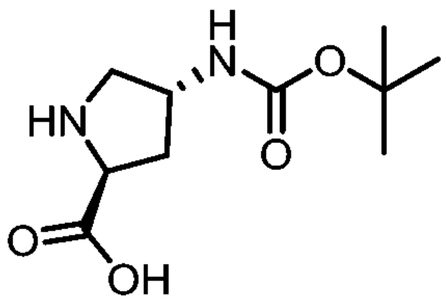
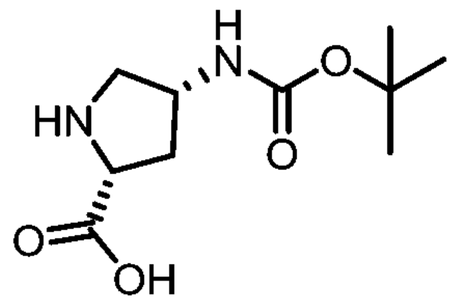
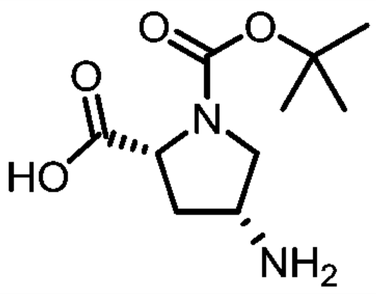
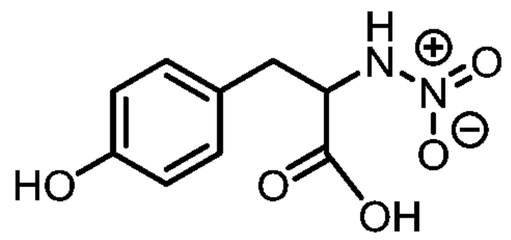
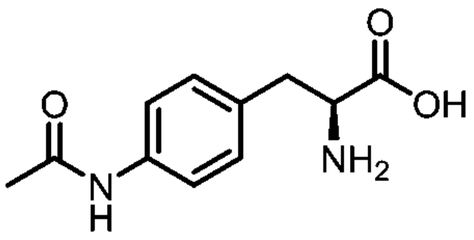
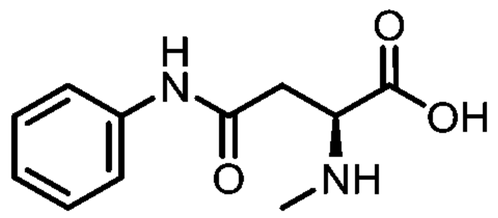
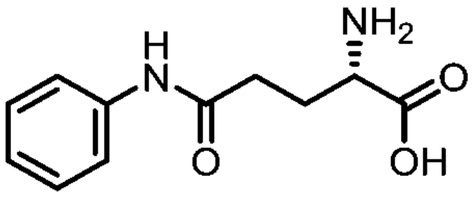
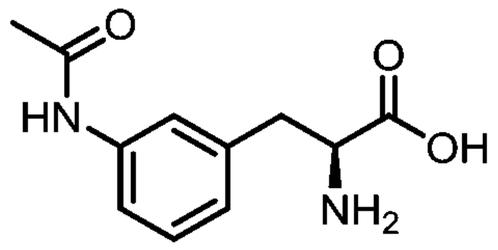
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
227	ra351		228	ra350	
229	ra69		230	ra101	
231	ra204		232	ra521	
233	ra523		234	ra172	
235	ra195		236	mF	
237	ra558		238	ra120	
239	ra659		240	ra134	
241	ra59		242	ra549	
243	ra104		244	ra123	
245	ra87		246	ra336	
247	ra116		248	ra665	

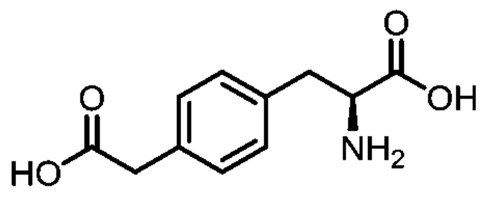
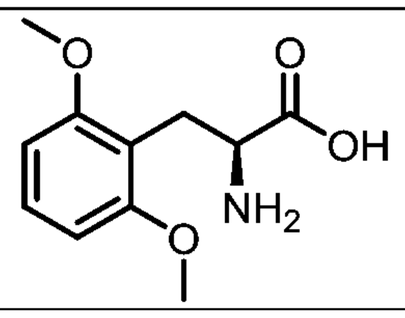
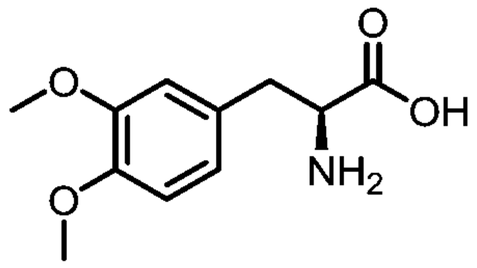
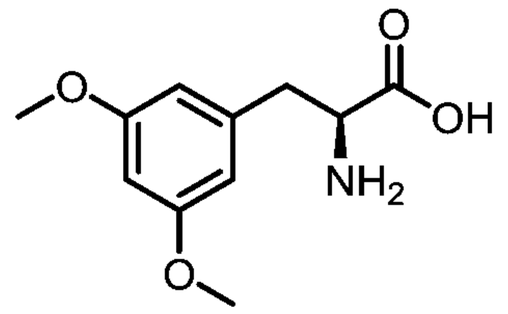
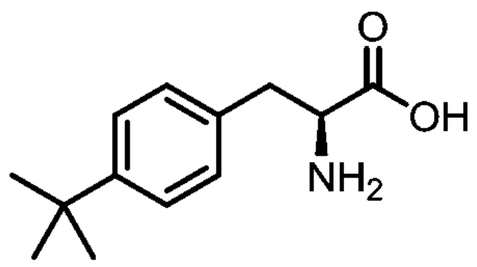
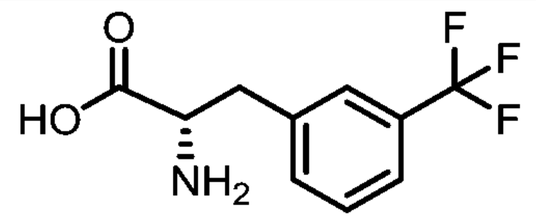
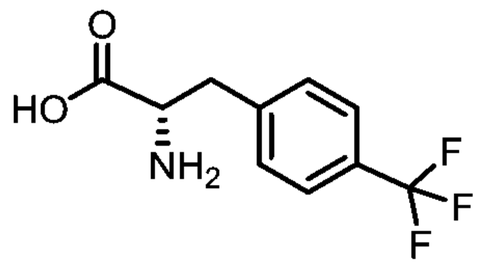
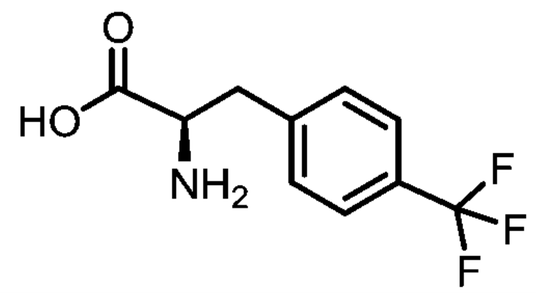
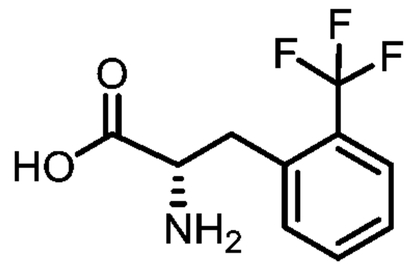
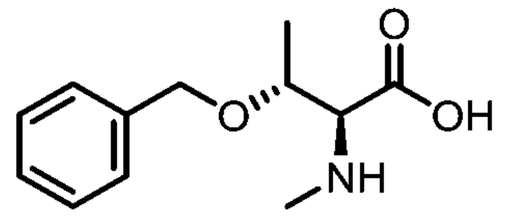
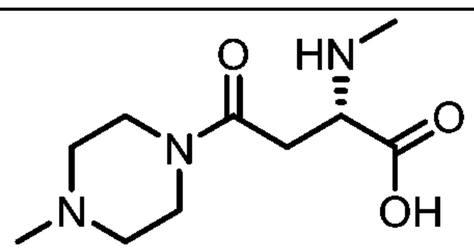
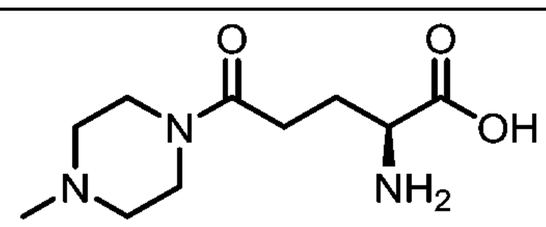
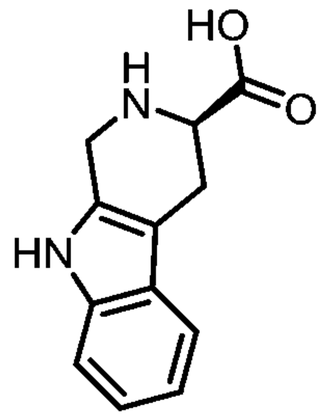
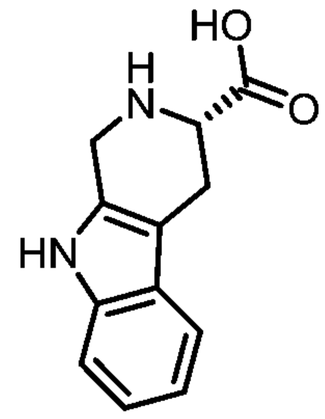
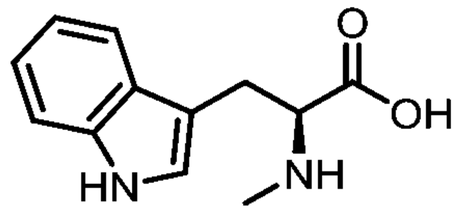
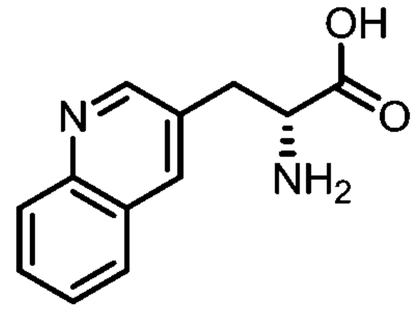
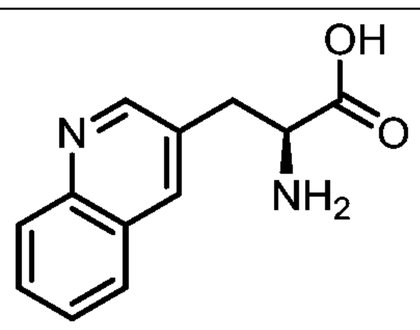
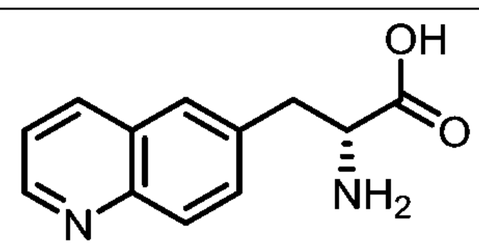
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
249	ra117		250	ra115	
251	ra118		252	ra339	
253	ra119		254	ra666	
255	ra121		256	ra551	
257	ra539		258	ra381	
259	dY		260	Y	
261	ra469		262	ra400	
263	ra106		264	ra335	
265	ra513		266	ra329	
267	SbTyr		268	RbTyr	
269	ra658		270	ra113	

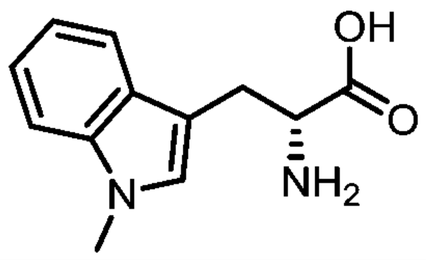
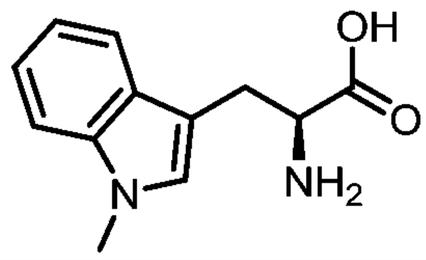
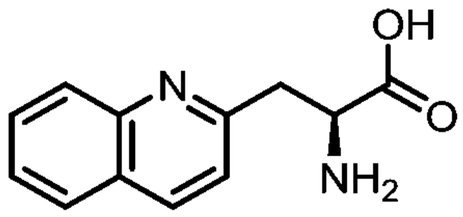
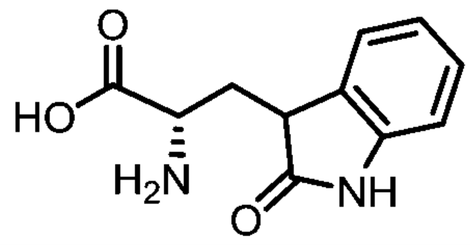
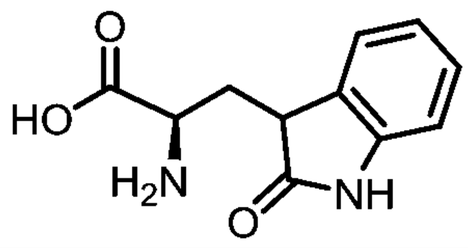
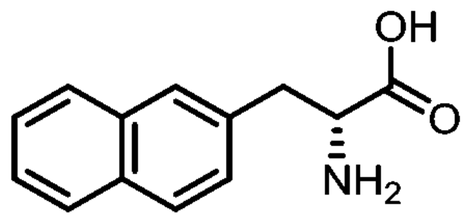
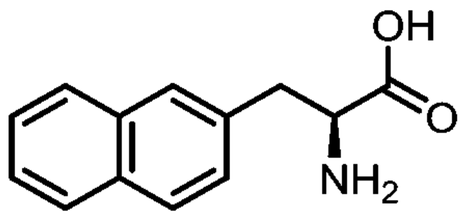
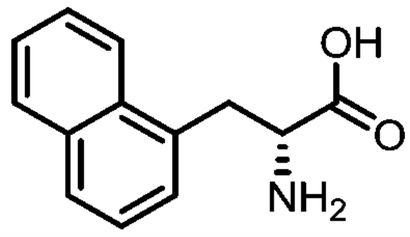
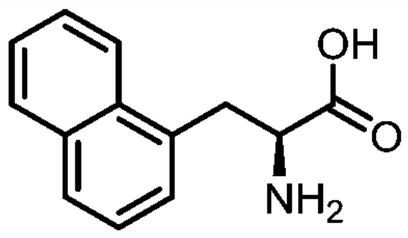
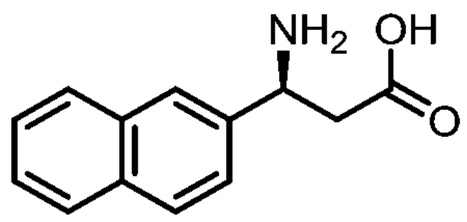
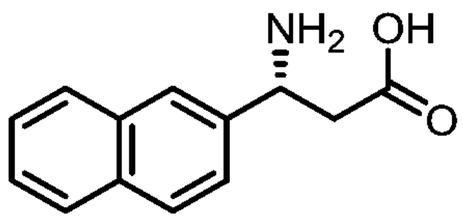
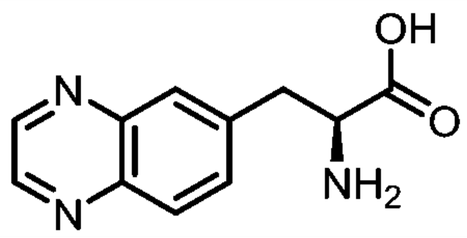
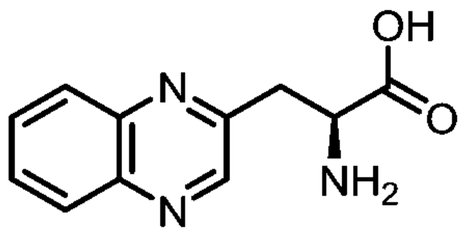
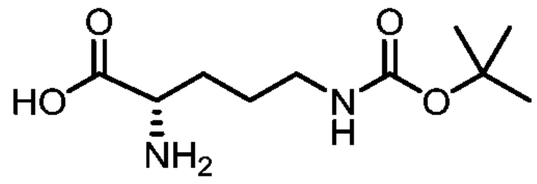
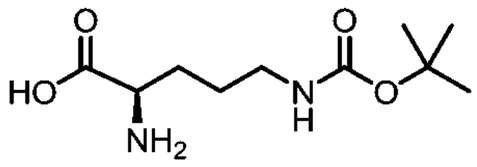
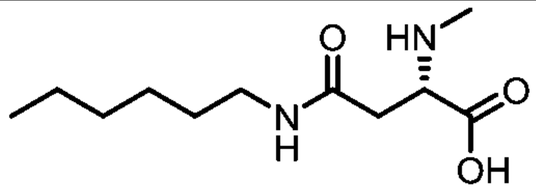
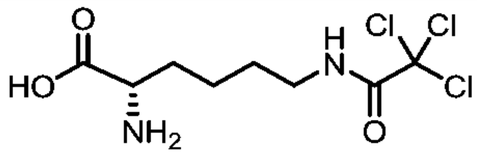
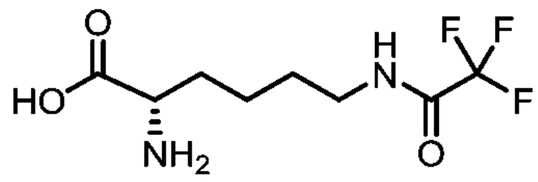
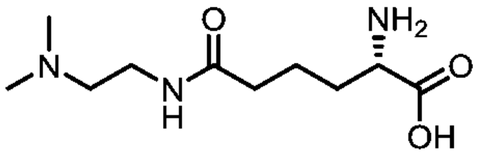
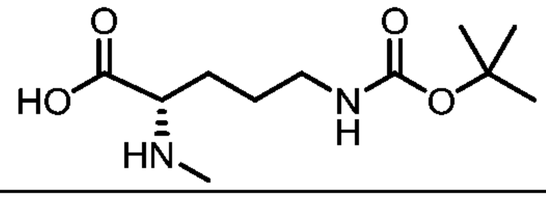
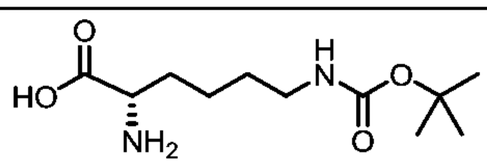
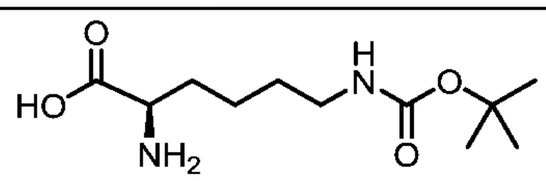
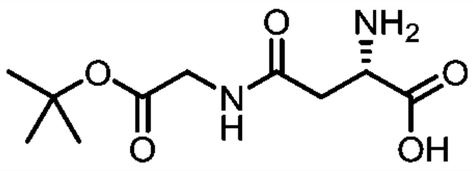
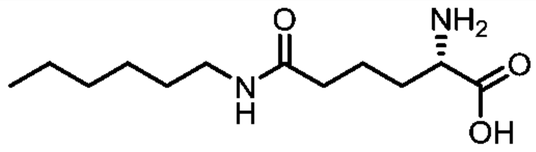
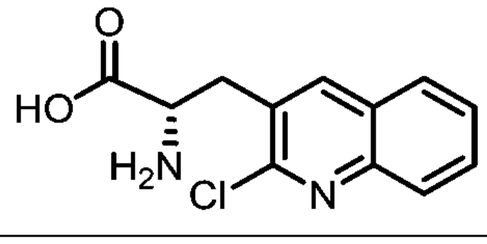
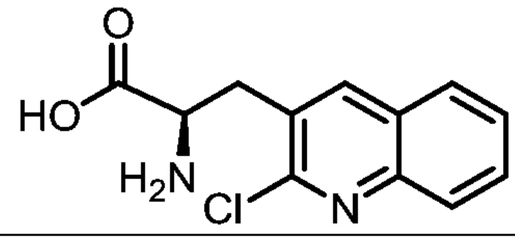
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
271	ra114		272	ra596	
273	ra112		274	ra561	
275	ra208		276	ra63	
277	ra66		278	ra55	
279	ra62		280	ra56	
281	ra534		282	ra387	
283	ra386		284	ra374	
285	ra360		286	ra64	
287	ra65		288	ra382	
289	ra537		290	ra88	
291	ra209		292	ra497	

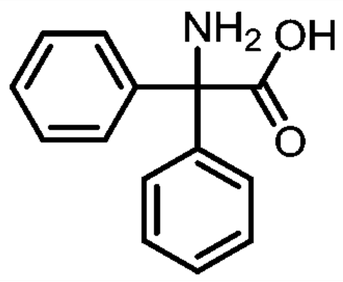
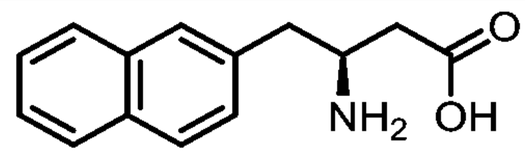
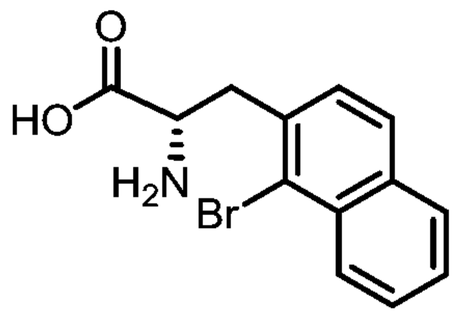
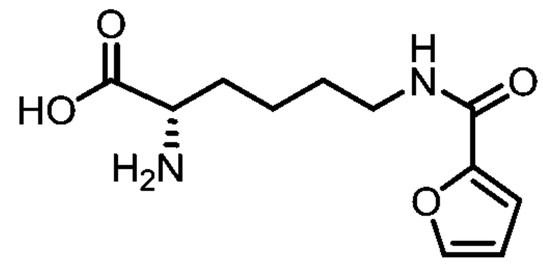
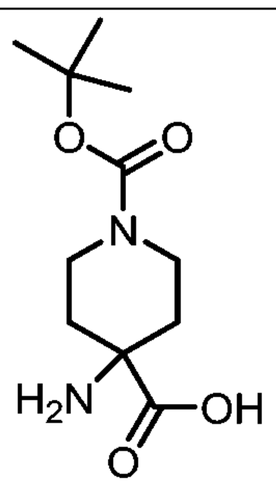
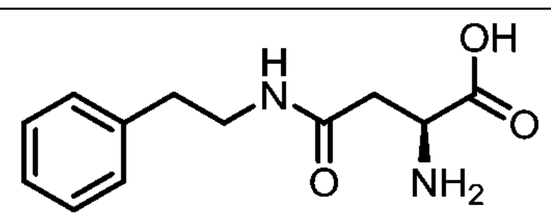
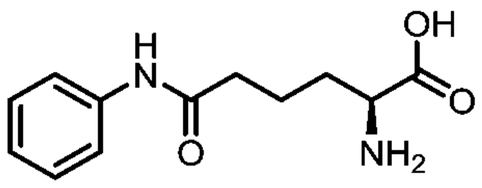
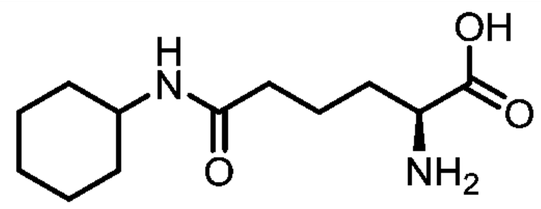
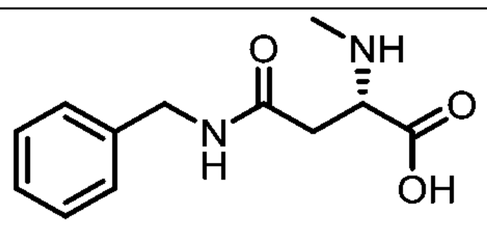
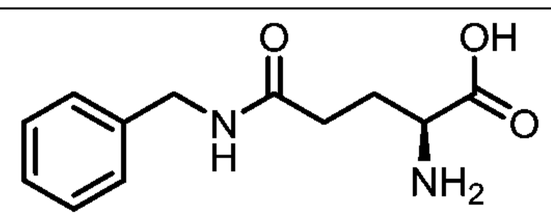
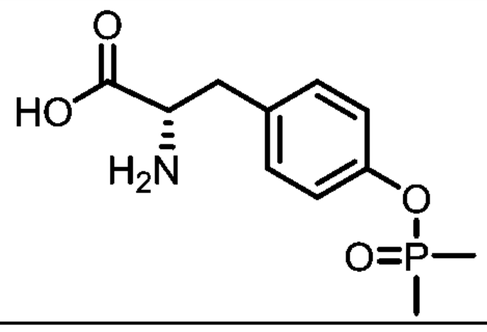
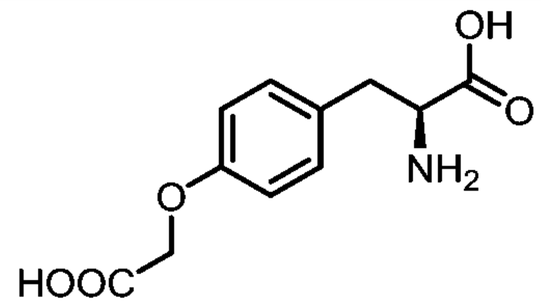
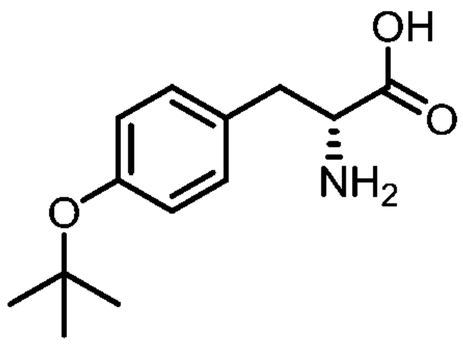
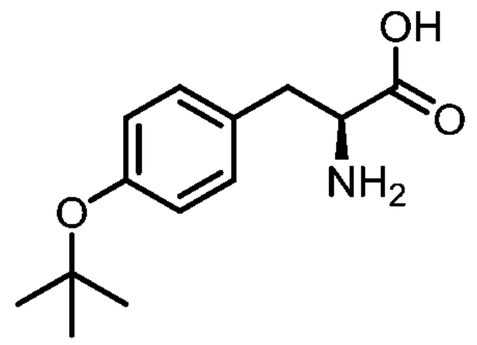
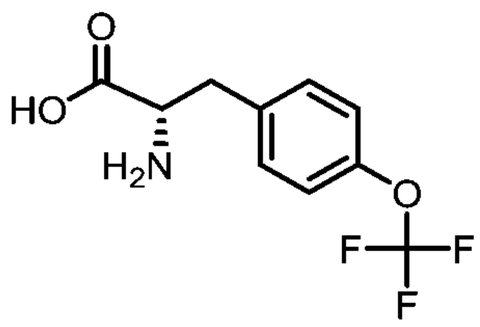
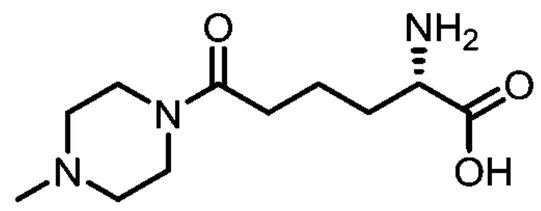
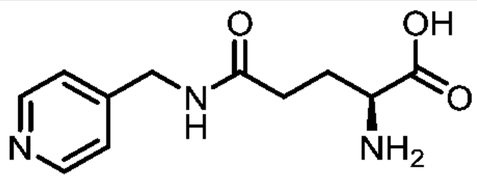
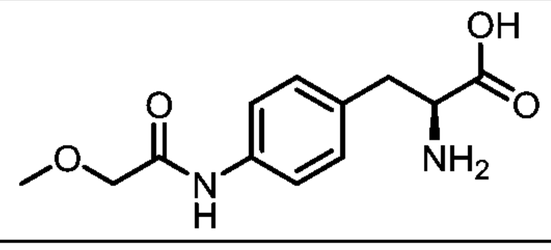
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
293	ra185		294	mY	
295	ra133		296	ra667	
297	ra124		298	Uraal	
299	ra594		300	Dsu	
301	ra456		302	ra457	
303	ra589		304	ra559	
305	ra536		306	ra548	
307	ra573		308	ra86	
309	ra574		310	ra533	
311	ra75		312	ra105	

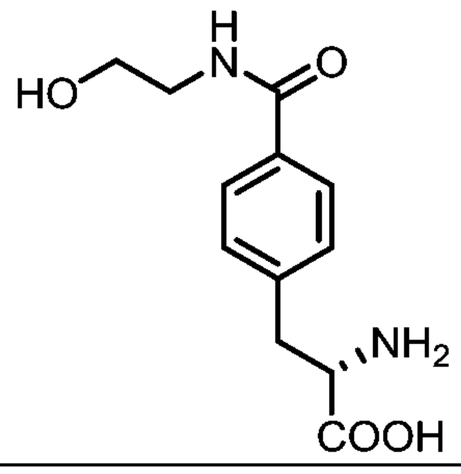
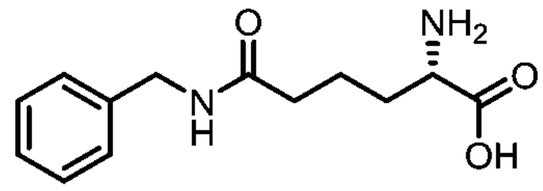
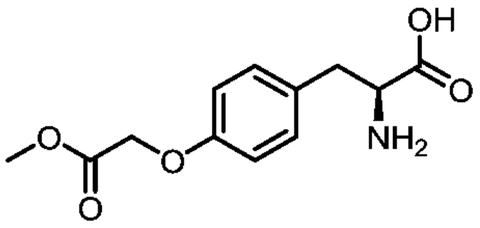
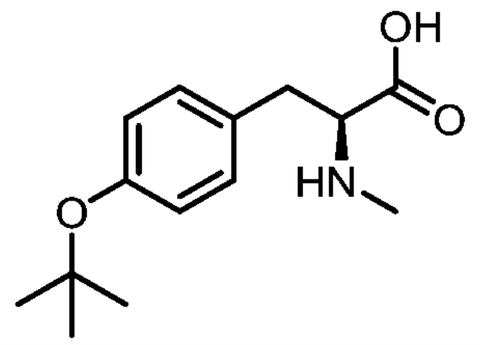
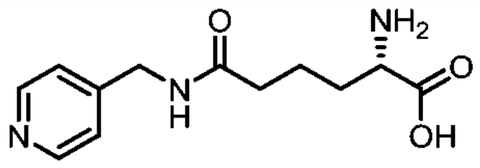
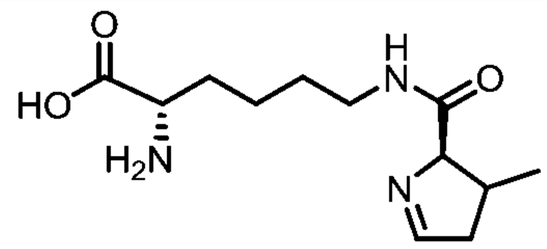
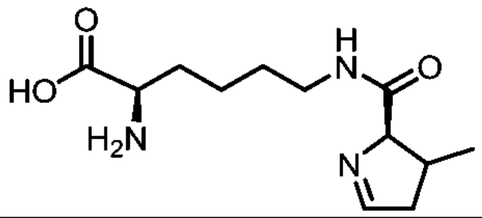
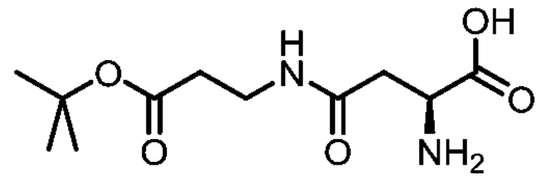
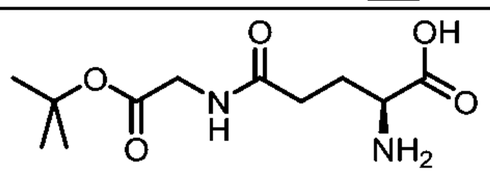
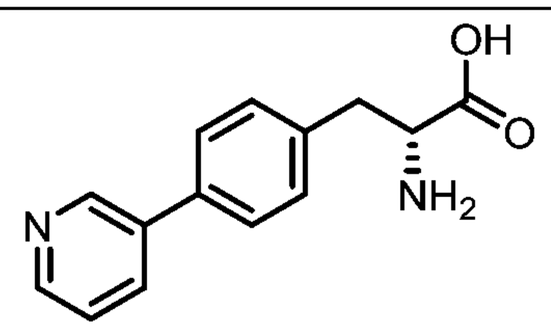
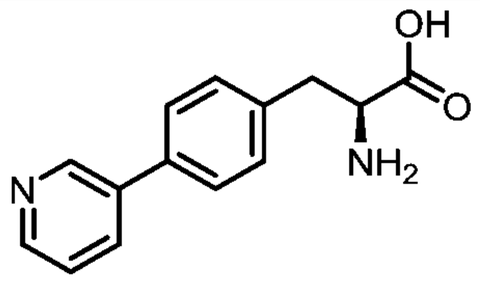
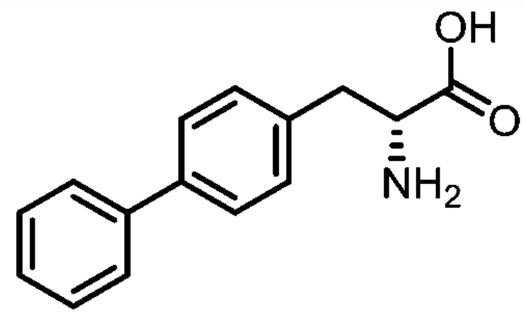
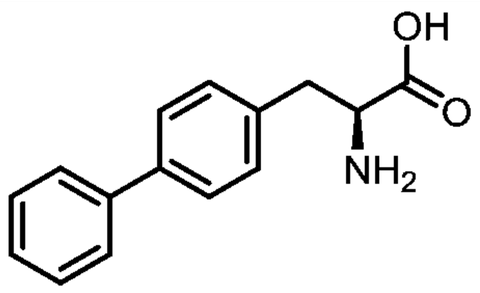
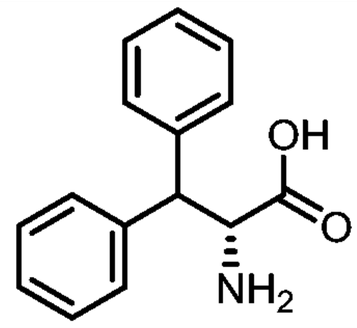
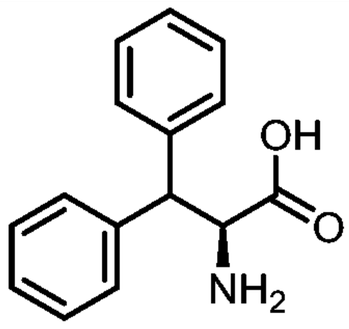
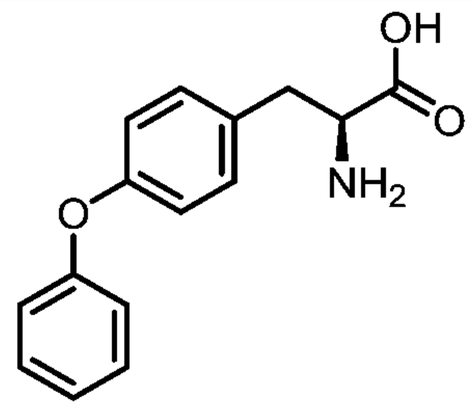
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
313	ra136		314	ra454	
315	ra321		316	ra588	
317	ra560		318	ra517	
319	ra648		320	ra317	
321	ra302		322	ra660	
323	ra108		324	ra378	
325	ra109		326	ra597	
327	ra111		328	ra579	
329	App		330	Cap	
331	dW		332	W	
333	SbTrp		334	RbTrp	

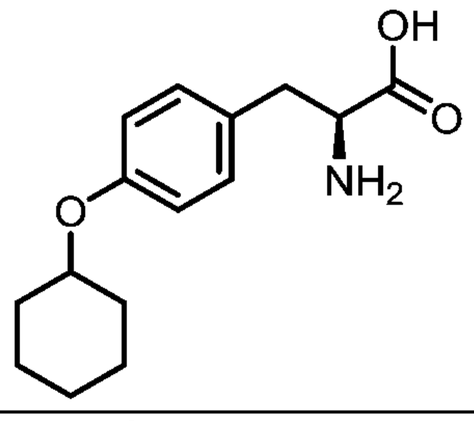
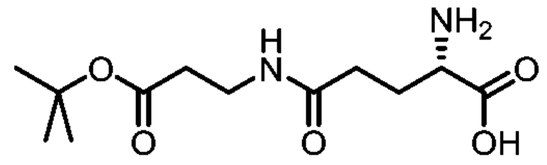
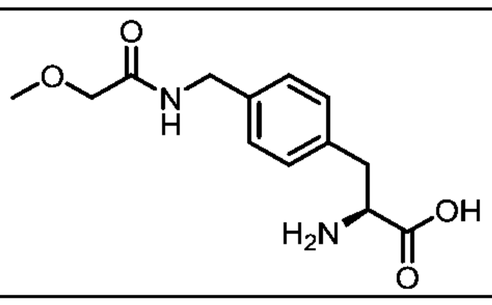
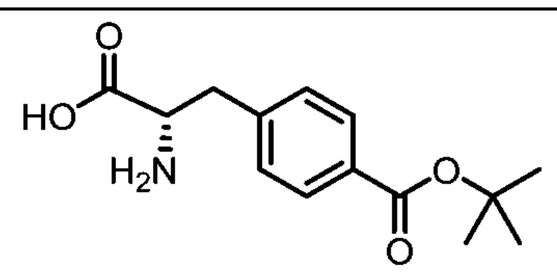
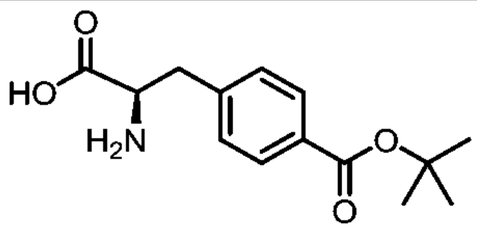
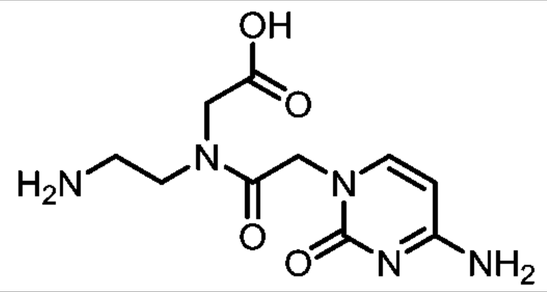
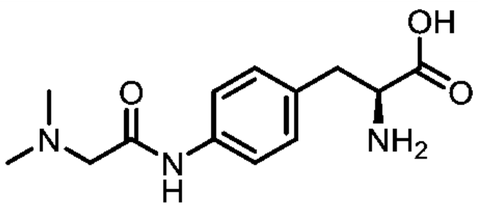
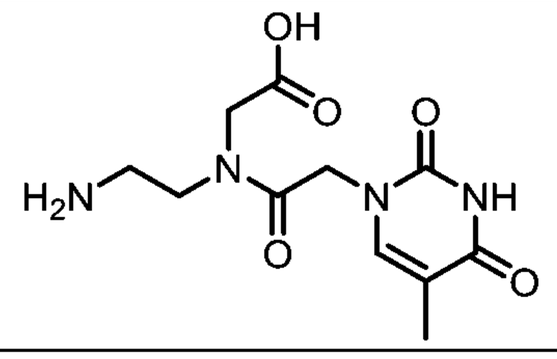
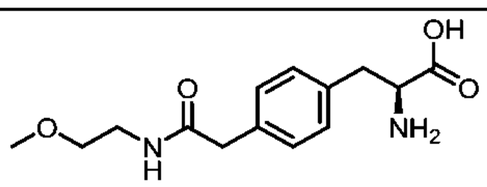
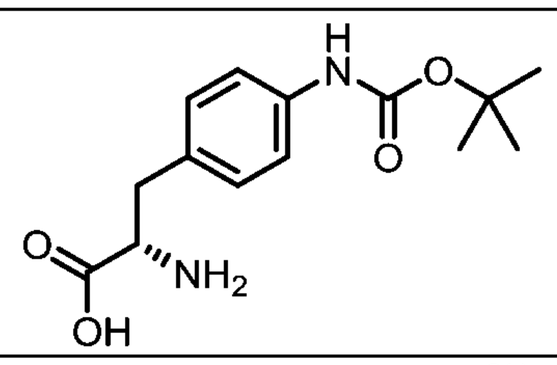
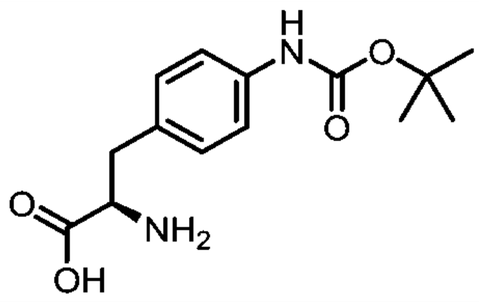
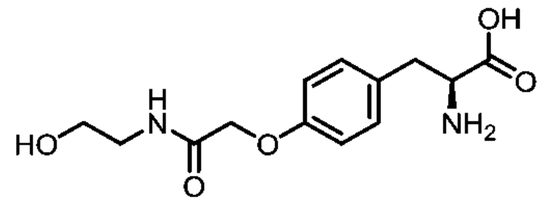
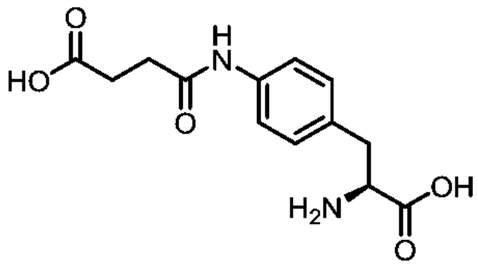
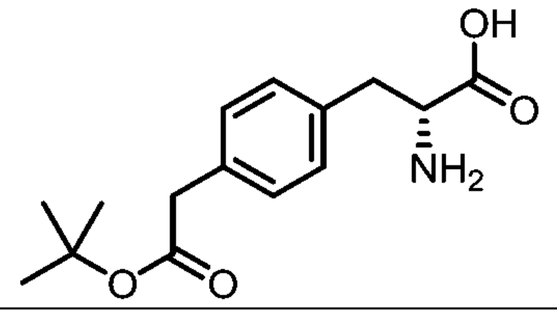
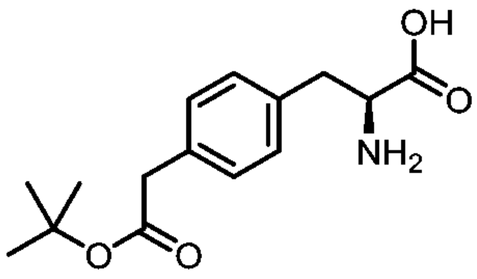
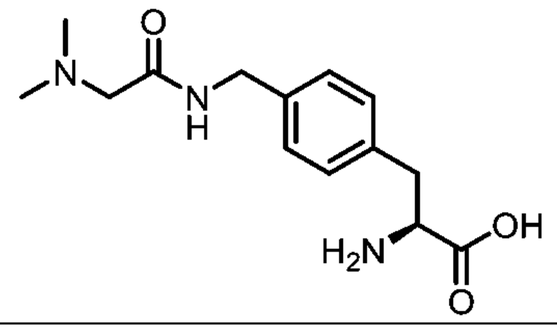
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
335	ra347		336	ra575	
337	ra404		338	ra407	
339	ra129		340	ra608	
341	ra642		342	ra463	
343	ra467		344	ra529	
345	ra468		346	ra140	
347	ra141		348	no22Y	
349	ra591		350	ra638	
351	ra650		352	ra592	

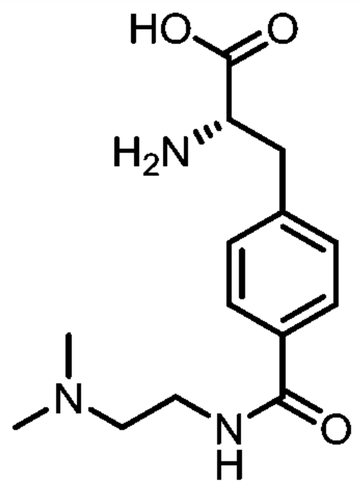
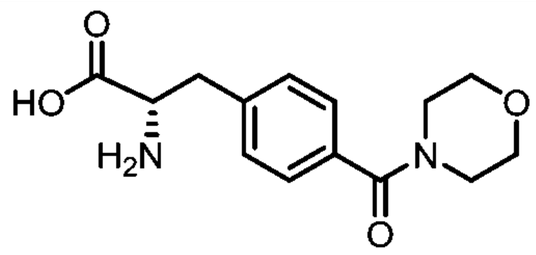
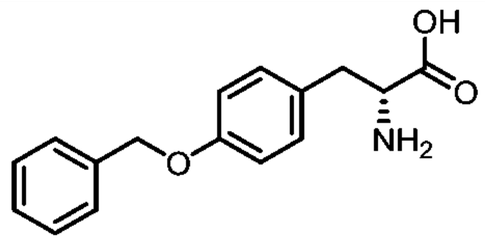
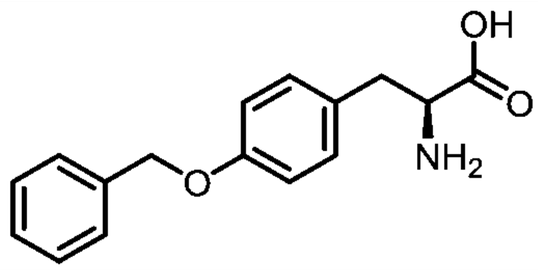
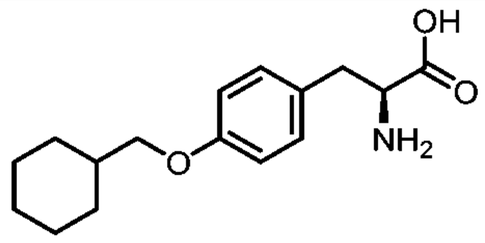
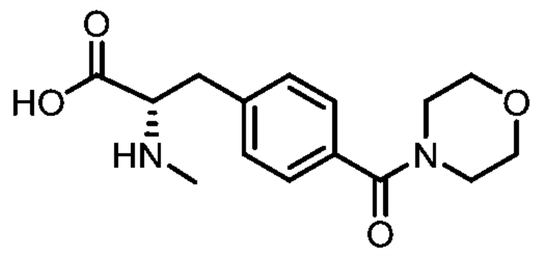
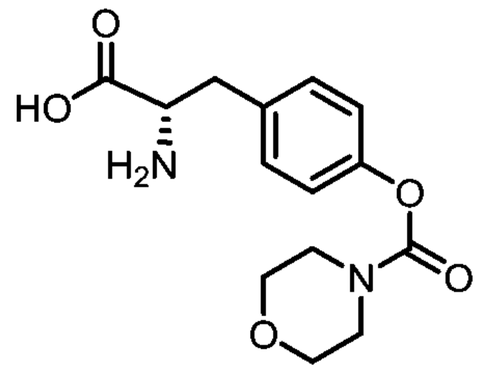
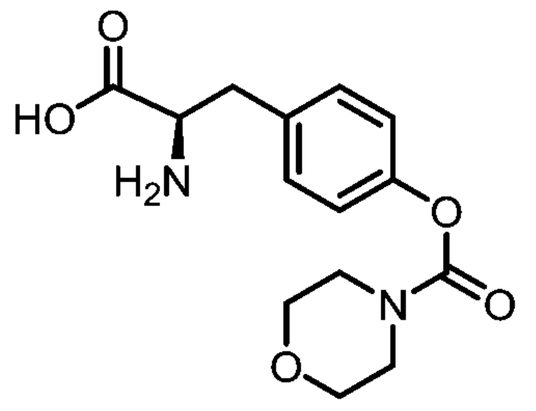
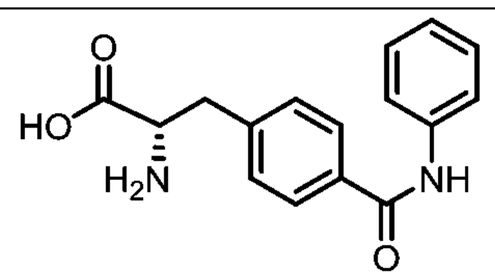
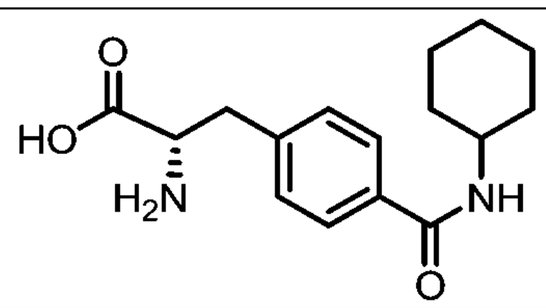
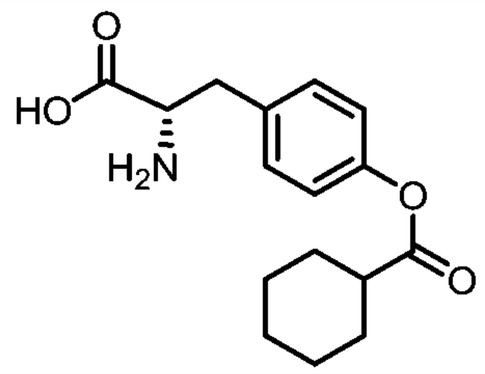
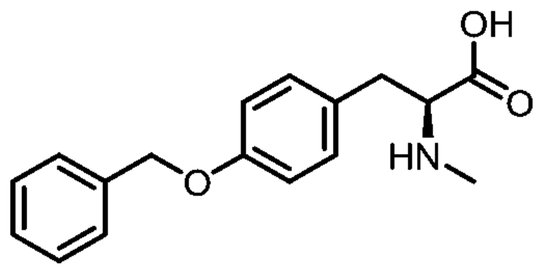
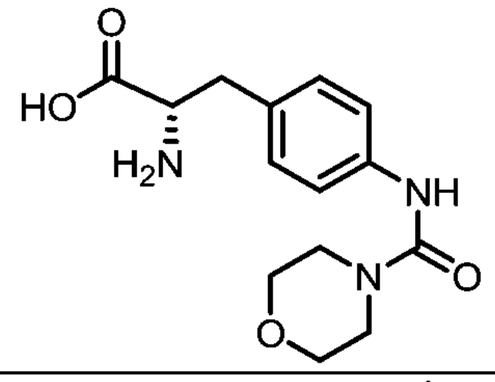
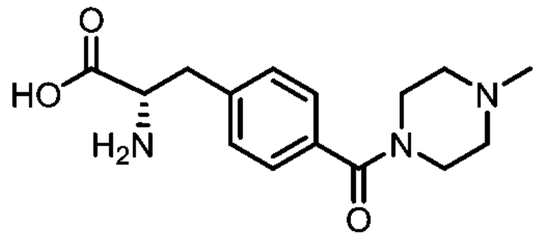
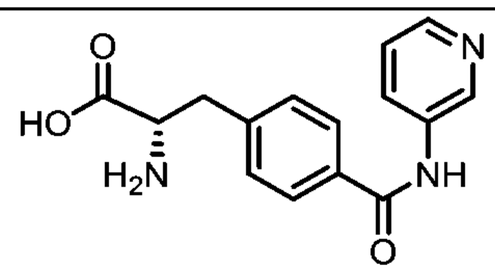
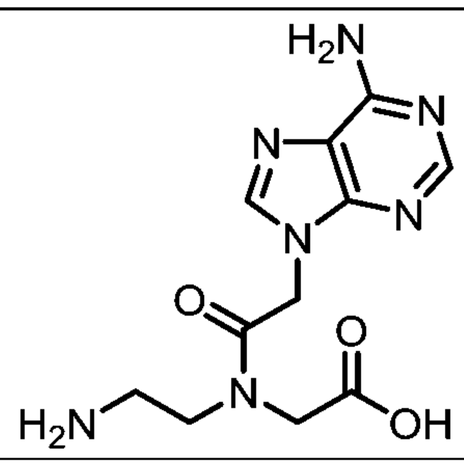
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
353	ra578		354	ra604	
355	ra373		356	ra171	
357	ra110		358	ra107	
359	ra93		360	ra370	
361	ra92		362	ra79	
363	ra639		364	ra649	
365	ra546		366	ra554	
367	mW		368	ra324	
369	ra327		370	ra605	

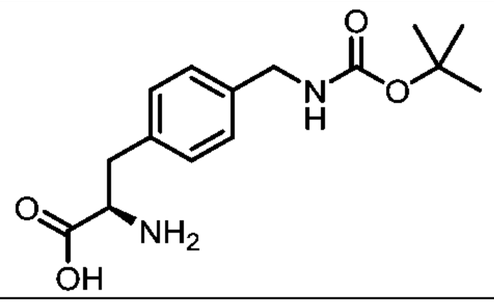
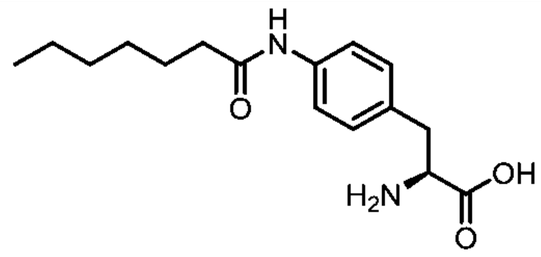
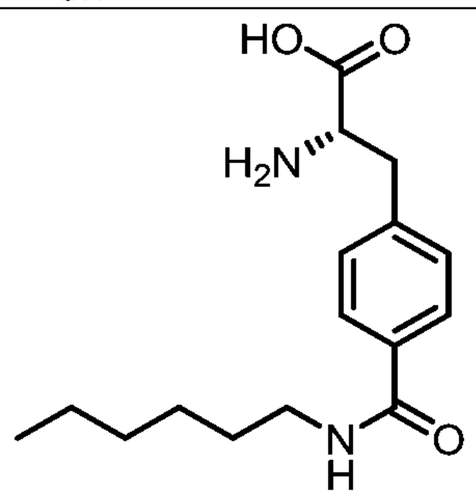
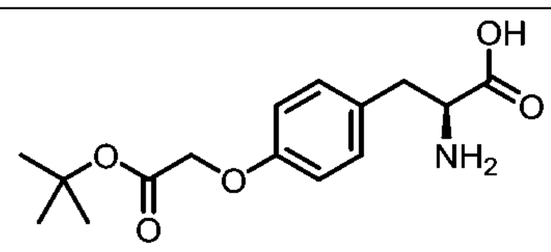
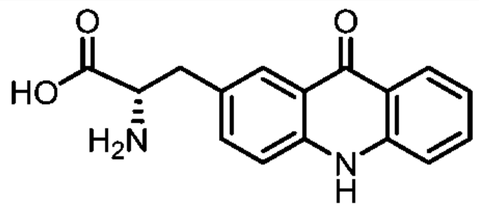
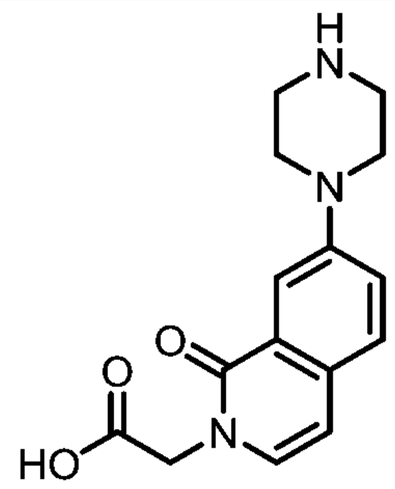
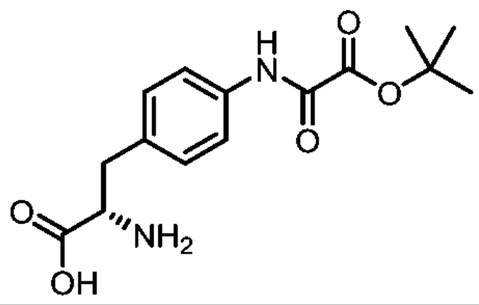
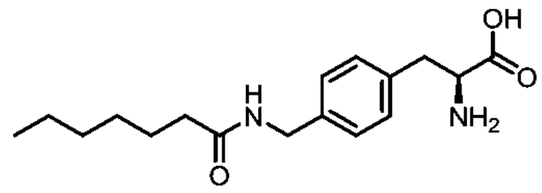
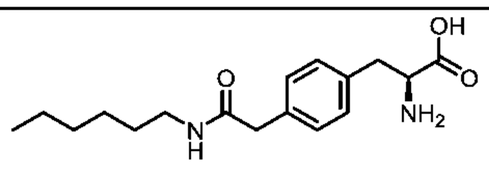
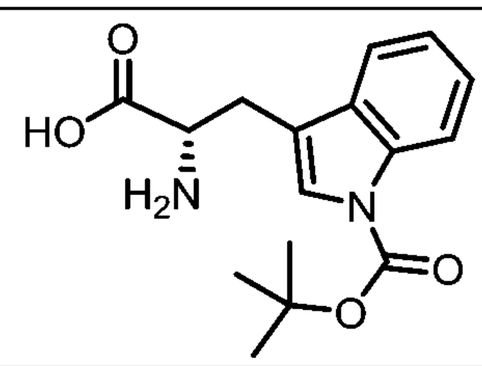
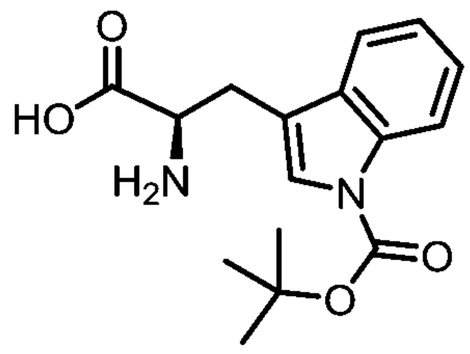
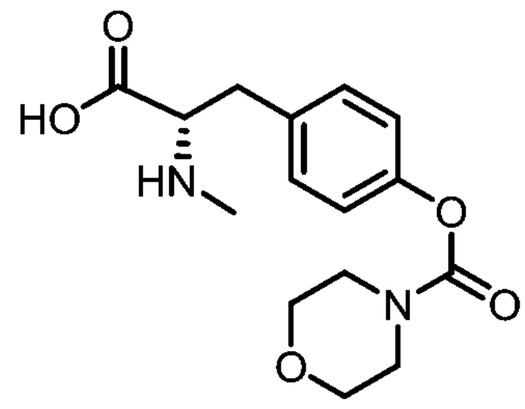
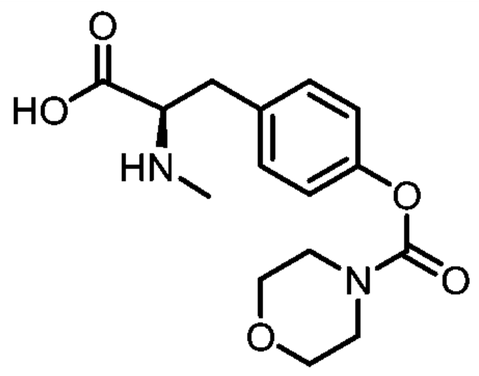
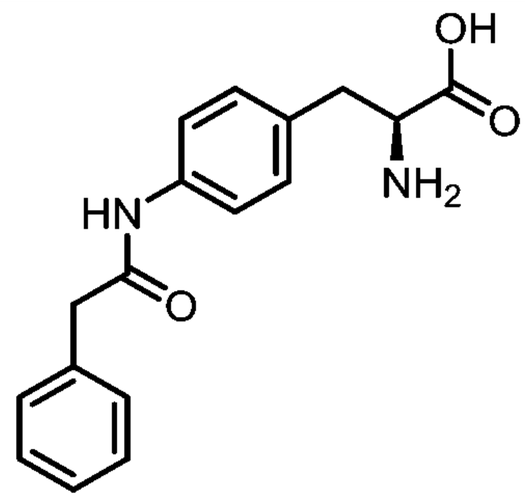
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
371	Ra385		372	ra354	
373	ra58		374	ra314	
375	ra486		376	ra567	
377	napA		378	ra566	
379	ra148		380	ra167 & ra78	
381	ra71		382	ra334 & ra487	
383	ra333		384	ra452	
385	ra306		386	ra637	
387	ra587		388	ra586	
389	ra643		390	ra453	
391	ra308		392	ra305	
393	ra661		394	ra647	
395	ra326		396	ra323	

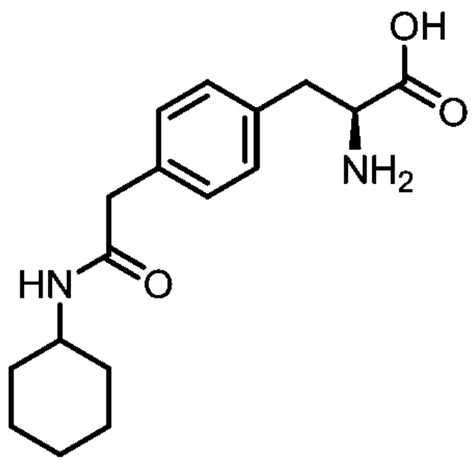
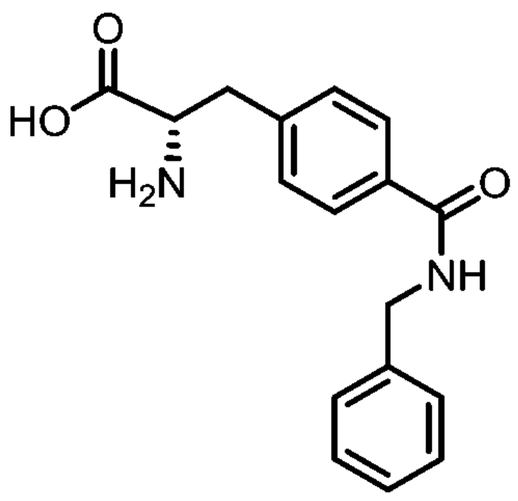
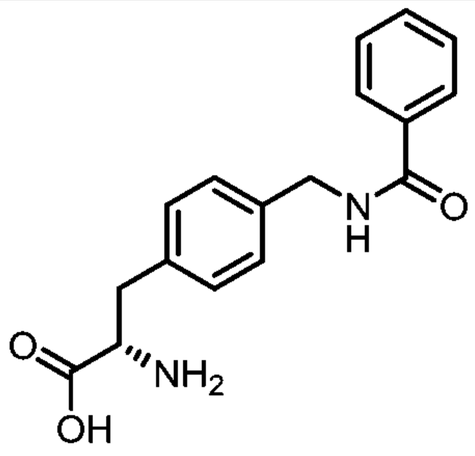
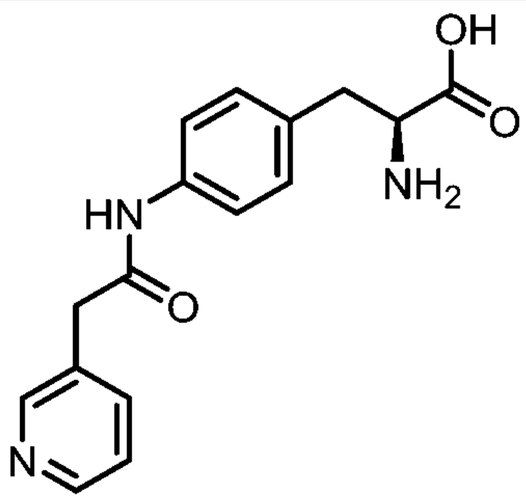
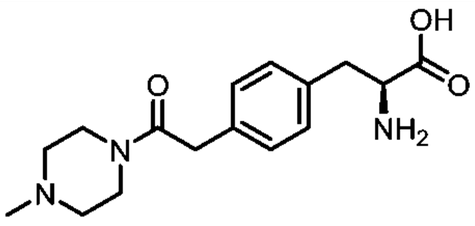
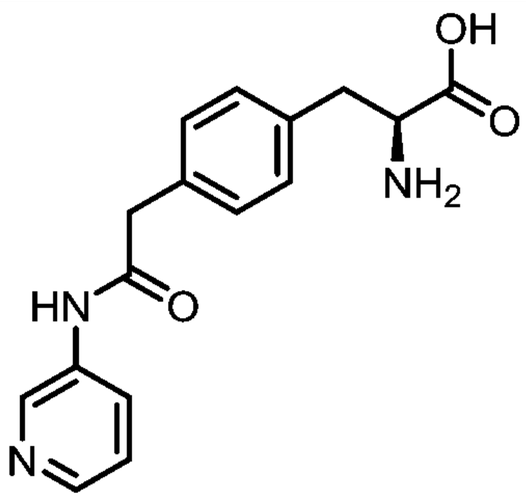
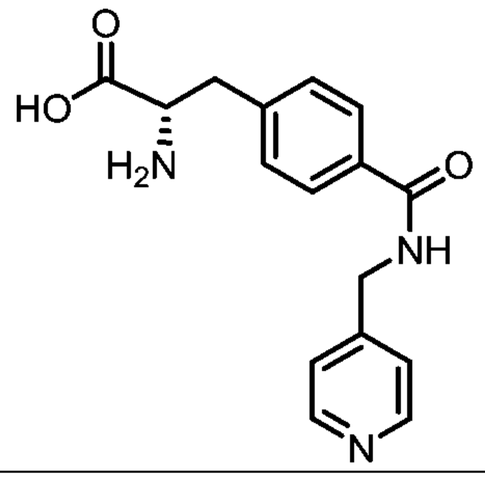
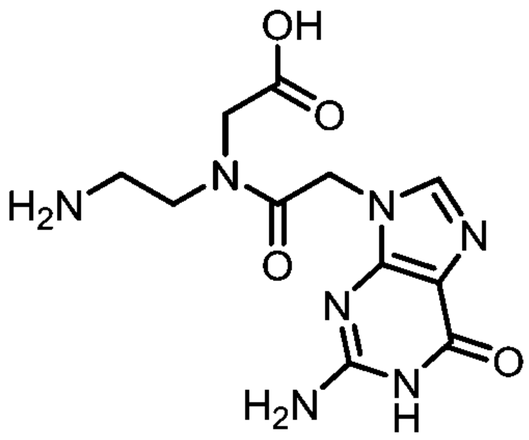
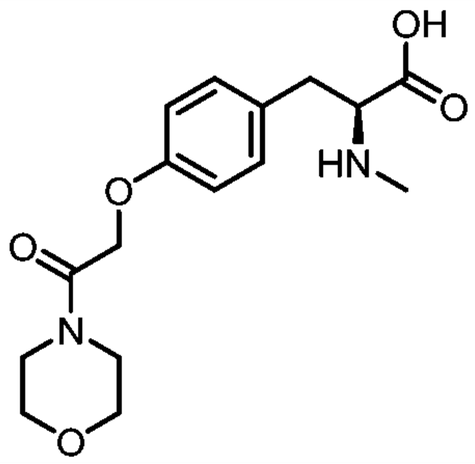
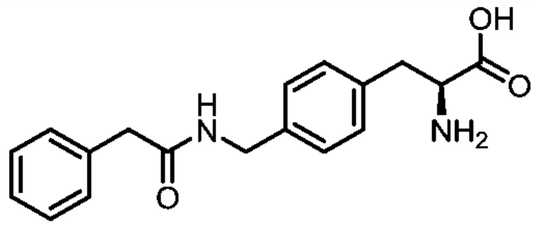
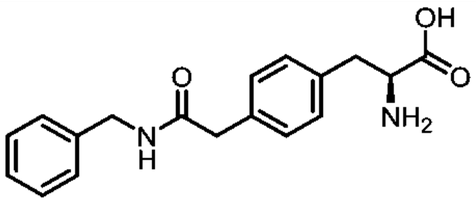
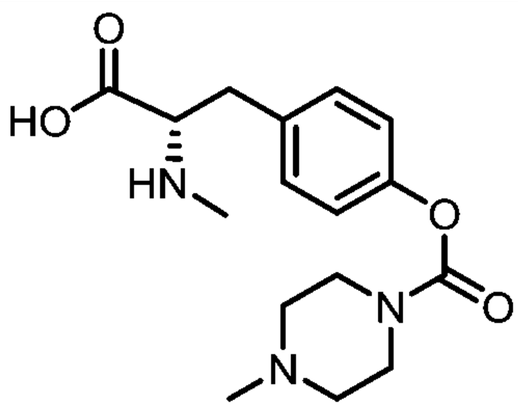
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
397	ra342		398	ra496	
399	ra332		400	ra593	
401	ra81		402	ra663	
403	ra640		404	ra646	
405	ra636		406	ra652	
407	ra515		408	ra520	
409	ra94		410	ra137	
411	ra495 & ra531		412	ra641	
413	ra651		414	ra612	

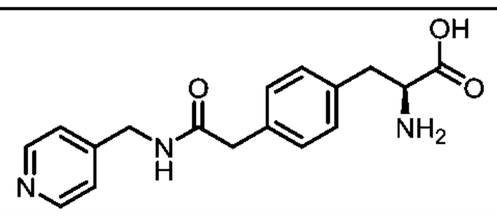
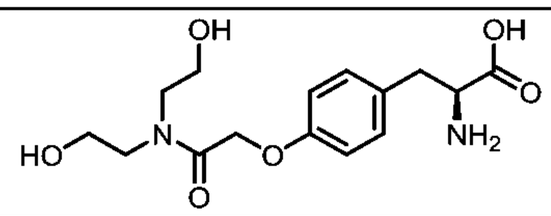
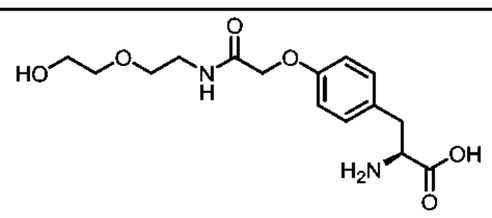
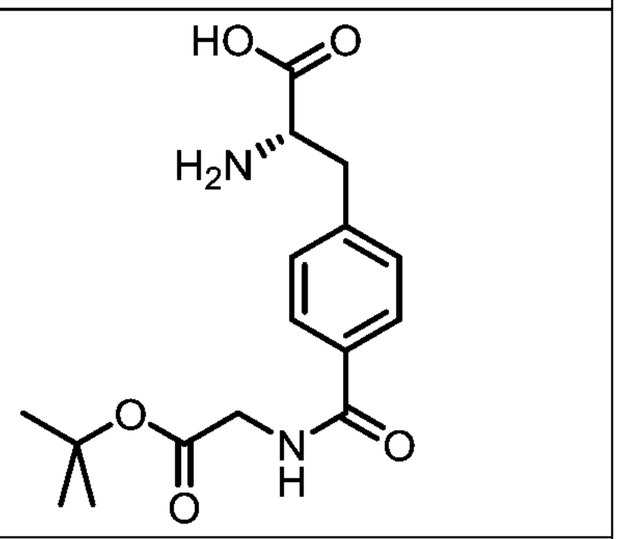
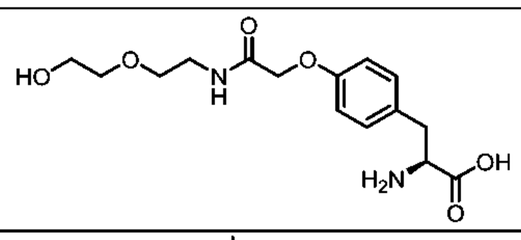
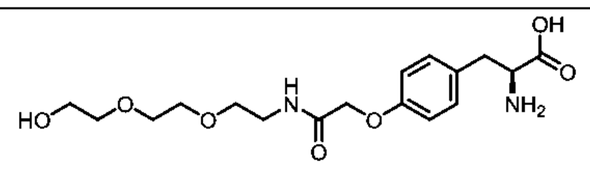
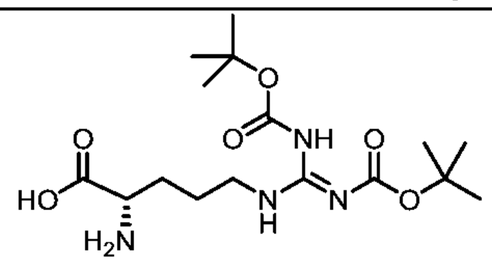
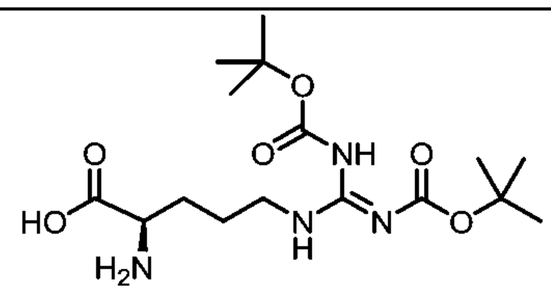
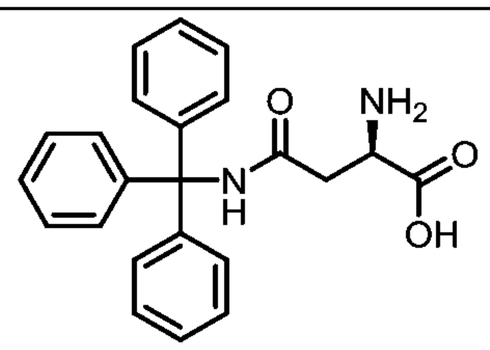
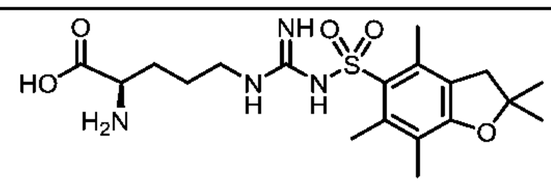
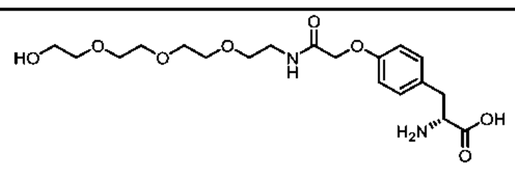
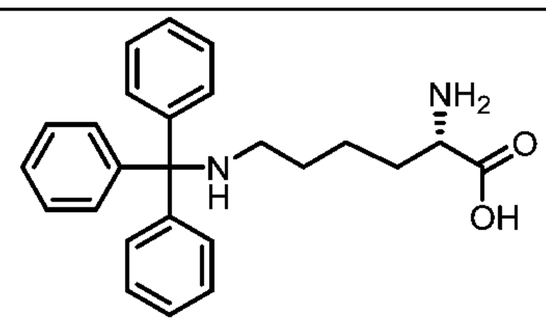
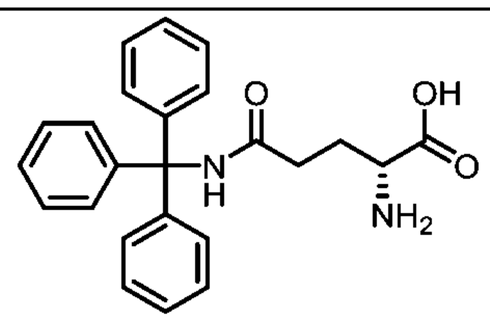
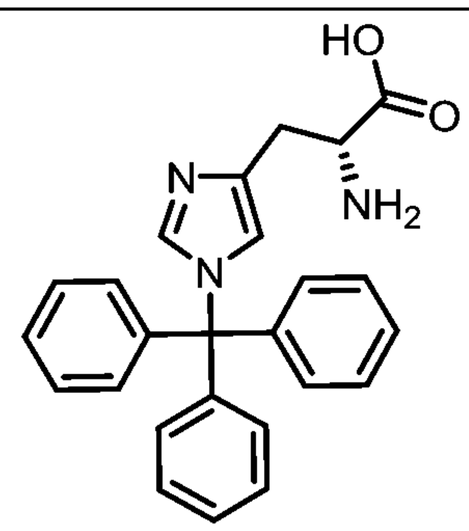
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
415	ra500		416	ra644	
417	ra399		418	ra98	
419	ra645		420	Pyl	
421	DPyl		422	ra662	
423	ra653		424	ra491	
425	ra577		426	ra70	
427	ra95		428	ra97	
429	ra136		430	ra96	

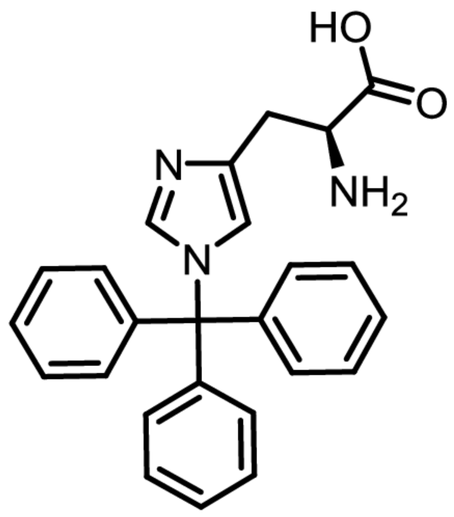
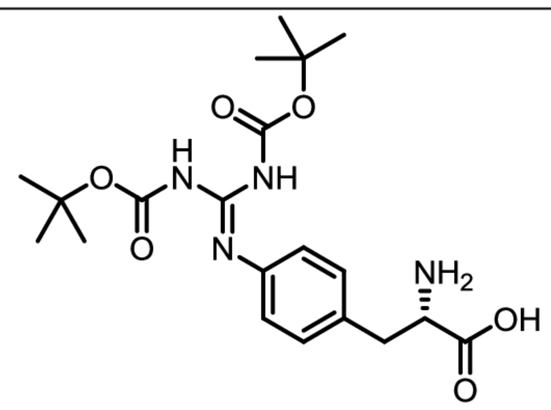
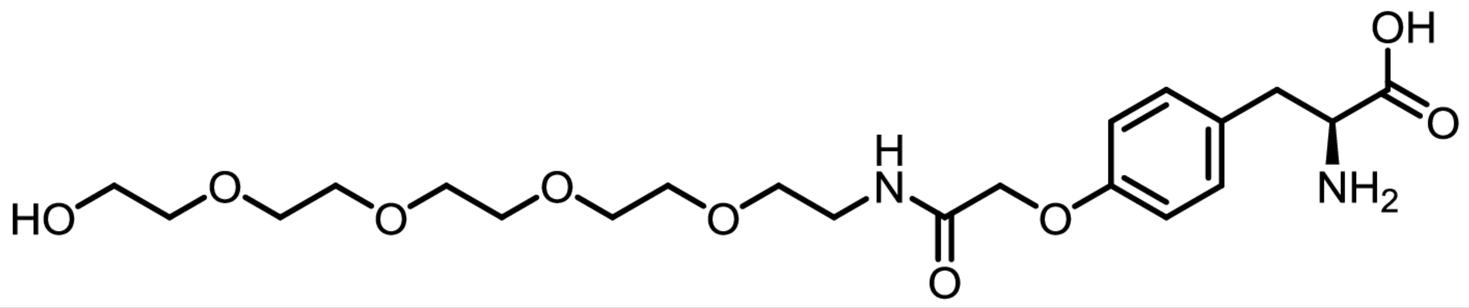
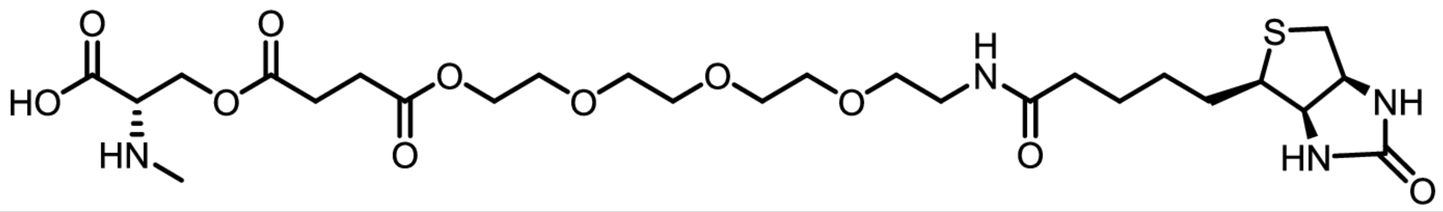
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
431	ra514		432	ra654	
433	ra657		434	ra511	
435	ra366		436	pnaC	
437	ra615		438	pnaT	
439	ra624		440	ra526	
441	ra525		442	ra471	
443	ra613		444	ra599	
445	ra553		446	ra626	

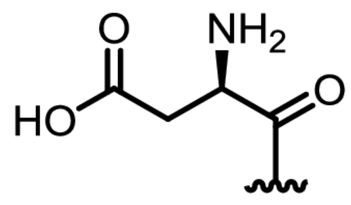
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
447	ra633		448	ra628	
449	ra60		450	ra73	
451	ra175		452	ra606	
453	ra398		454	ra494	
455	ra501		456	ra503	
457	ra611		458	ra353	
459	ra616		460	ra629	
461	ra504		462	pnaA	

項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
463	ra318		464	ra614	
465	ra630		466	ra512	
467	ra319		468	Pqa	
469	ra619		470	ra627	
471	ra623		472	ra358	
473	ra346		474	ra492	
475	ra493		476	ra617	

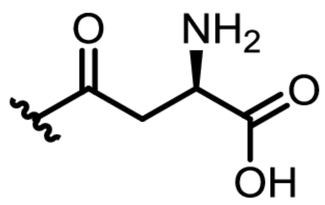
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
477	ra622		478	ra502	
479	ra655		480	ra618	
481	ra625		482	ra621	
483	ra631		484	pnaG	
485	ra607		486	ra656	
487	ra620		488	ra668	

項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
489	ra635		490	ra472	
491	ra569		492	ra632	
493	ra634		494	ra570	
495	ra595		496	ra311	
497	ra304		498	ra303	
499	ra571		500	ra309	
501	ra402		502	ra322	

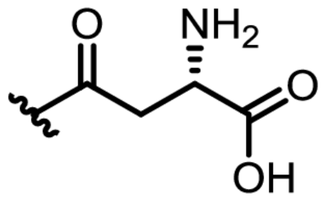
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
503	ra349		504	ra408	
505	ra572				
506	ra580				



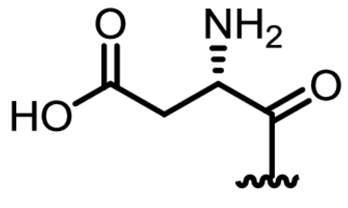
RbAsp



dD



D

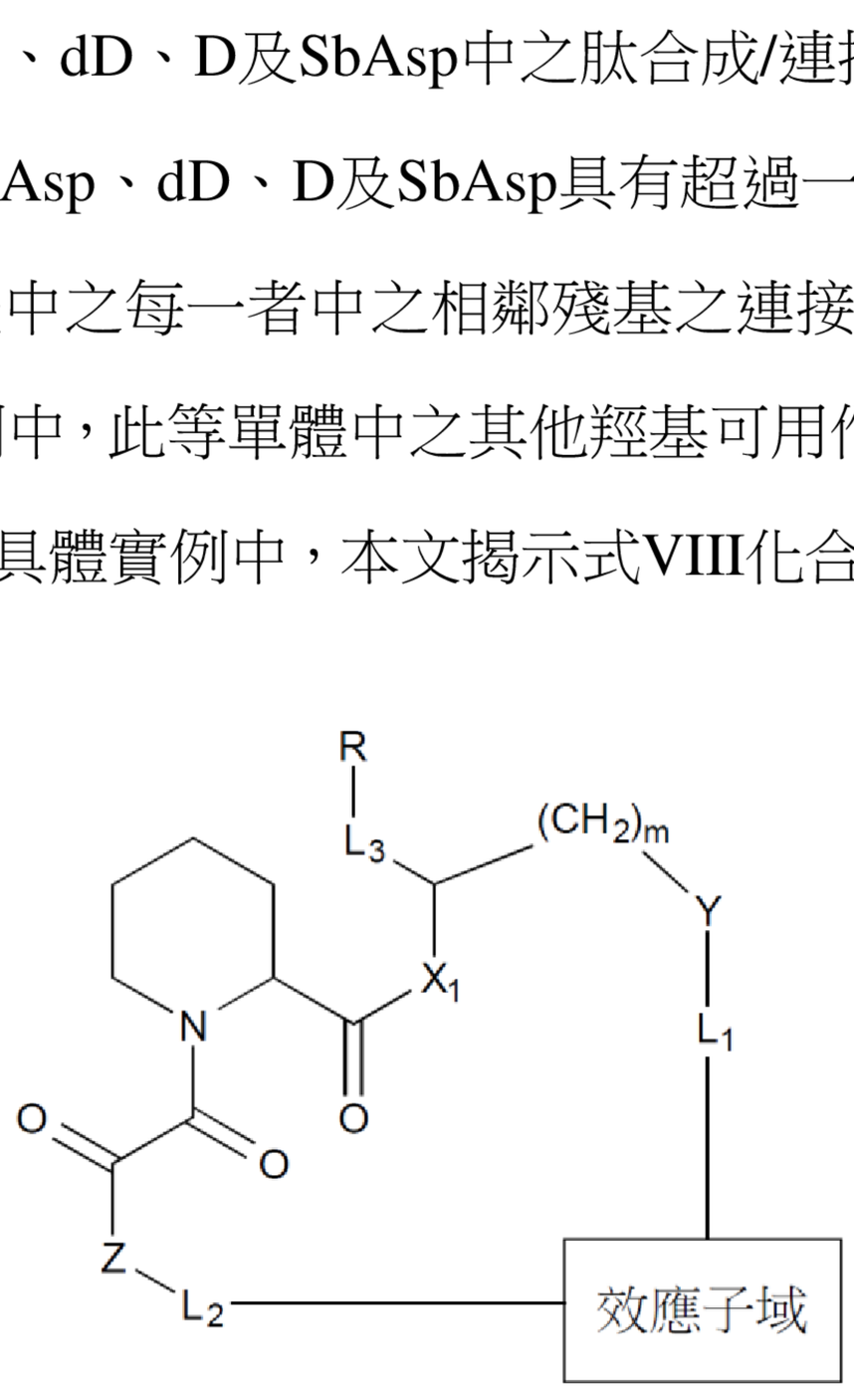


SbAsp

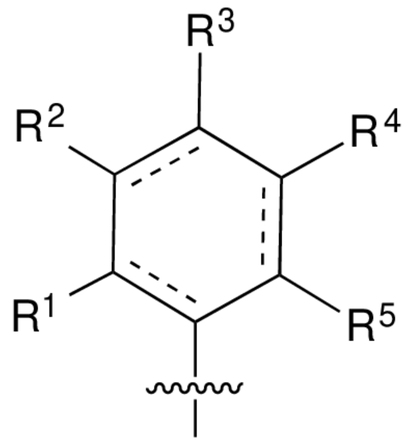
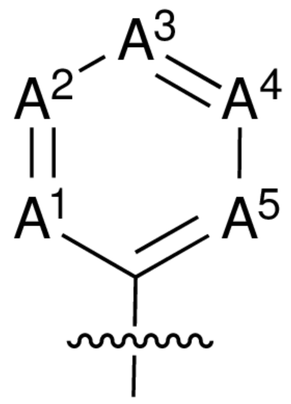
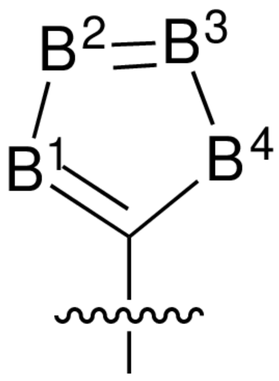
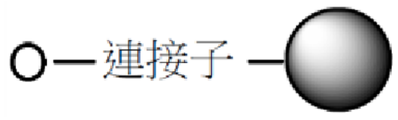
流程2. 用於RbAsp、dD、D及SbAsp中之肽合成/連接之羥基.

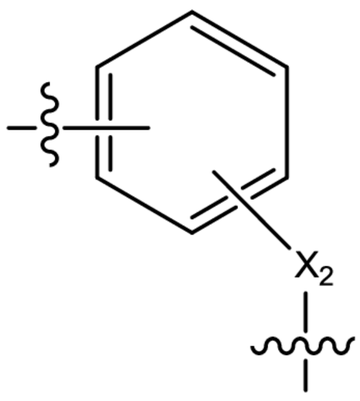
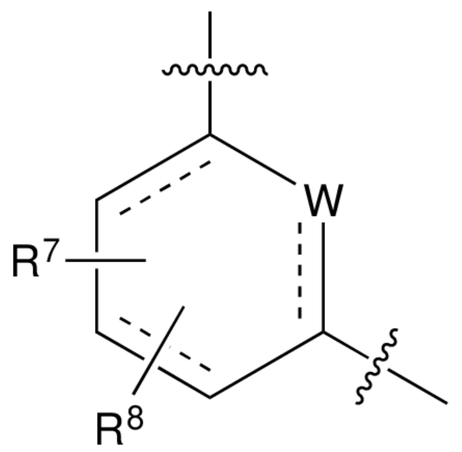
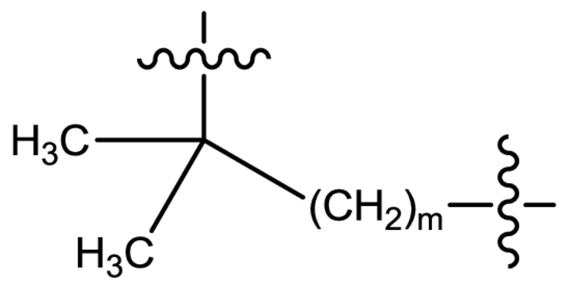
【0126】 單體RbAsp、dD、D及SbAsp具有超過一個羥基。在一些具體實例中，充當與此等單體中之每一者中之相鄰殘基之連接點的羥基說明於以上流程2中。在一些具體實例中，此等單體中之其他羥基可用作與相鄰殘基之連接點。

【0127】 在一些具體實例中，本文揭示式VIII化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。



式（VIII），

【0128】 在一些具體實例中，R可為  、  或  。R^1、R^2、R^3、R^4及R^5可各自獨立地選自氫、羥基、烷氧基、氰基、烷硫基、胺基及烷胺基，以及  ，其中  可為樹脂；其中A^1、A^2、A^3、A^4及A^5中之一者、兩者、三者或四者可為N或P，其餘為CH；其中B^1、B^2、B^3及B^4中之一者、兩者、三者或四者可為O、N或S，其與視需要為CH或CH_2；其中------可為單鍵或雙鍵。

【0129】 在一些具體實例中，X_1可為O或NR^6；Y可為-C(O)-或  ；X_2可為$(CH_2)_m$、O、OC(O)、NR^6、$NR^6C(O)$；Z可為  或  ；W可為O、CH、CH_2、CR^9或$CR^{10}R^{11}$；L_1及L_2各自可獨立地為一鍵、經取代或未經取代之-(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$OC(O)(C_1-C_6)烷基-、經取

代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基

-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基

-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-Si-及-B-，其中各烷基、烯基及炔基視需要可經以下取代：烷基、烷氧基、胺基、羥基、硫氫基、鹵素、羧基、側氧基、氰基、硝基或三氟甲基。

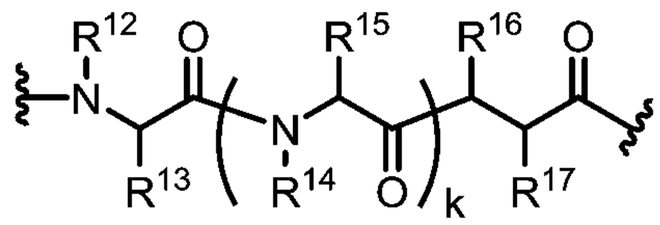
【0130】 L_3可為一直接鍵、經取代或未經取代之-(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-

NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-

C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-，其中各烷基、烯基及炔基視需要可經以下取代：烷基、烷氧基、胺基、羥基、硫氫基、鹵素、羧基、側氧基、氰基、硝基或三氟甲基。

【0131】 各m可獨立地為選自0、1、2、3、4、5及6之整數；各n獨立地為選自0、1、2、3、4、5及6之整數；R^6為氫或烷基；R^7及R^8各自獨立地選自氫、羥基、烷基、烷氧基、氰基、烷硫基、胺基及烷胺基，以及OPG，其中OPG為保護基；R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地選自氫、羥基、烷基、烷氧基、氰基、烷硫基、胺基及烷胺基，以及OPG，其中OPG為保護基。

【0132】 效應子域可具有式（A）：



（A）

【0133】 R^{12}、R^{14}、R^{16}及R^{18}可各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取

代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$。

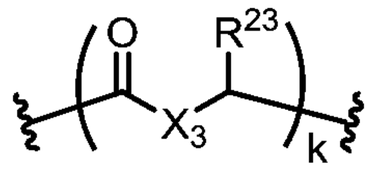
R^{13}、R^{15}及R^{17}各自獨立地為天然存在之胺基酸之側鏈及其經修飾形式，包括（但不限於）D-胺基酸構形或氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-雜芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$或-$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。

【0134】 R^{12}與R^{13}、R^{14}與R^{15}、R^{16}與R^{17}可共價連接以形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環。各k可獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數。各j可獨立地為選自0、1及2之整數。R^{19}、R^{20}、R^{21}及R^{22}可各自獨立地為氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基或雜烷基芳基。

【0135】 或R^{19}及R^{22}如上文所描述，並且R^{20}及R^{21}與其所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環烷基或經取代或未經取代之5員雜芳基，其中關於R^{13}、R^{15}及R^{17}所列之上述基團中之每一者可視需要獨立地經1至3個選自以下之基團取代：鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、烯基、

炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基、雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$或$-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。

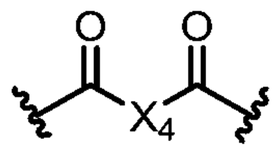
【0136】 或效應子域可具有式（B）：



式（B），

【0137】 各k可獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數；R^{23}可為氫或烷基；X_3可為經取代或未經取代之$-(C_1-C_{30})$烷基-、烯基、炔基-，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)；

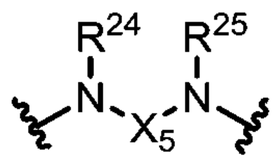
【0138】 或效應子域可具有式（C）：



式（C），

【0139】 X_4可為經取代或未經取代之$-(C_1-C_{30})$烷基- 、烯基- 、炔基- ，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)。

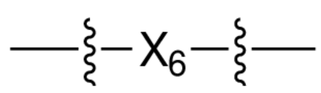
【0140】 或效應子域具有式（D）：



式（D），

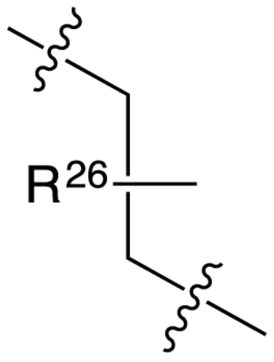
【0141】 R^{24}及R^{25}各自為氫或烷基；X_5可為經取代或未經取代之$-(C_1-C_{30})$烷基-、烯基-、炔基-，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)。

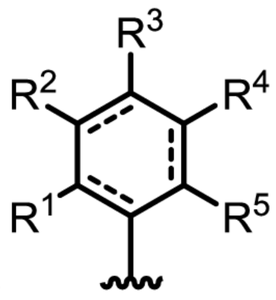
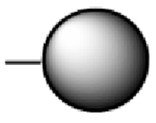
【0142】 或效應子域可為式（E）：



式（E），

【0143】 X_6可為經取代或未經取代之-(C_1-C_{30})烷基-、烯基-、炔基-，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)。

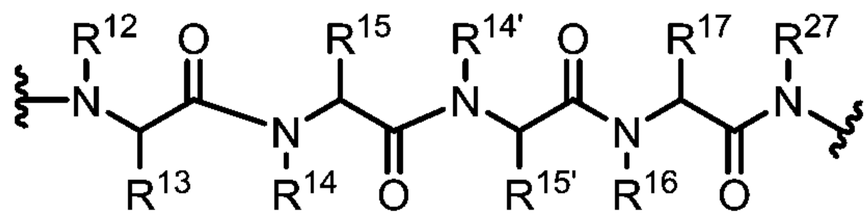
【0144】 在一些具體實例中，L_3不為  ，其中R^{26}為氫或烷基。

【0145】 在一些具體實例中，R不為  ，其中R^3為氫、羥基或OPG，其中OPG為保護基或  ，其中  為樹脂；其中R^2為氫、羥基或烷氧基；且其中R^1、R^4及R^5各自獨立地為氫或無取代基，如化學鍵結所指定；其中------為單鍵或雙鍵。

【0146】 在一些具體實例中，L_1及L_2各自獨立地不為直接鍵、經取代或未經取代之-(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$NH(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$S(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$S(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$O(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)O(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$NH(C_1-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)NH(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$S(C_2-C_6)

烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-，其中各烷基、烯基及炔基可視需要經烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基或三氟甲基取代。

【0147】 在一些具體實例中，效應子域為式（F）化合物



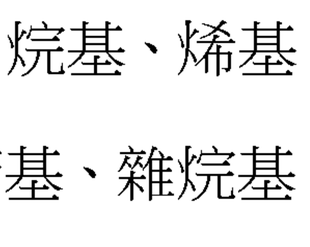
式（F）

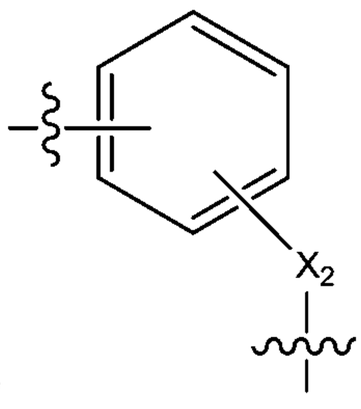
【0148】 R^{12}、R^{14}、$R^{14'}$、R^{16}及R^{27}各自獨立地不為氫或烷基並且R^{13}、R^{14}、$R^{14'}$及R^{16}各自獨立地不為氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$、or -$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$；n為選自0、1、2、3、4、5及6之整數；j為選自0、1及2之整數。

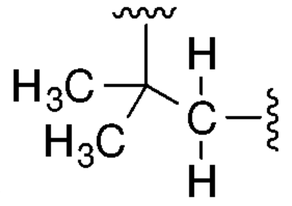
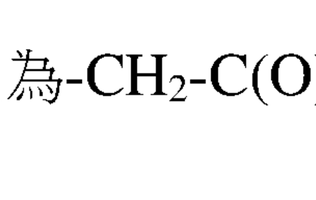
【0149】 R^{19}、R^{20}、R^{21}及R^{22}各自獨立地為氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、

三氟甲基、烷基、烯基、炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基或雜烷基芳基，或R^{19}及R^{22}如上文所描述，且R^{20}及R^{21}與其所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環烷基或經取代或未經取代之5員雜芳基。

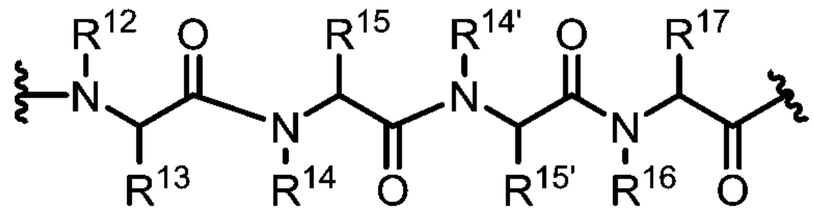
【0150】 針對R^{13}、R^{15}及R^{17}所列之上述基團中之每一者可視需要獨立地經1至3個選自以下之基團取代：鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基、雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$、或 $-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。

【0151】 在一些具體實例中，式(VII)中之L_3為$-CH_2CH_2-$，R為  ；



R^1、R^4、R^5及R^6各自為氫；R^2及R^3各自為甲氧基；m=0；Y為  ；X_2為O或$NR^6C(O)$；L_1為$-CH_2-C(O)-$或$-(CH_2)_2C(O)-$；Z為  ；L_2為$-OCO-CH=CH-(CH_2)_2N(Me)-$。在一些具體實例中，$X_2$為O且$L_1$為$-CH_2-C(O)-$。在一些具體實例中，$X_2$為$NR^6C(O)$且$L_1$為$-(CH_2)_2C(O)-$。

【0152】 在一些具體實例中，效應子域可為式（G）



式（G）

【0153】 其中R^{12}、R^{14}、$R^{14'}$及R^{16}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$。

【0154】 R^{13}、R^{15}、$R^{15'}$及R^{17}各自獨立地為天然存在之胺基酸之側鏈及其經修飾形式，包括（但不限於）：D-胺基酸構形或氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-雜芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$或$-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。$R^{12}$與$R^{13}$、$R^{14}$與$R^{15}$、$R^{14'}$與$R^{15'}$、$R^{16}$與$R^{17}$可經共價連接以形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環。

【0155】 在一些具體實例中，本文揭示一種使用基於天然產物FK506及雷

帕黴素之免疫親和素配位體家族之雜合環狀庫來篩選用於治療癌症之化合物的方法。在一些具體實例中，本文揭示一種使用基於天然產物FK506及雷帕黴素之免疫親和素配位體家族之雜合環狀庫來篩選用於治療自體免疫疾病之化合物的方法。

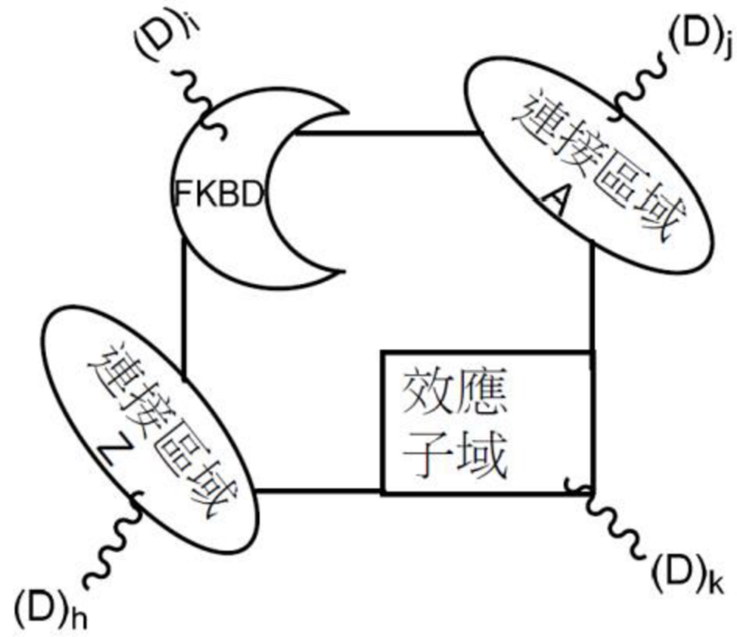
【0156】 巨環天然產物FK506及雷帕黴素為具有重要生物活性之經批准之免疫抑制藥物。已展示兩者均抑制T細胞活化，各自具有不同機制。另外，雷帕黴素已展示具有強抗增殖活性。FK506及雷帕黴素共用異常作用模式；其藉由募集大量及廣泛表現之細胞蛋白質、脯胺醯基順-反異構酶FKBP及二元複合物，隨後分別與其目標蛋白質鈣調神經磷酸酶及mTOR結合並且變構抑制其目標蛋白質鈣調神經磷酸酶及mTOR來起作用。在結構上，FK506及雷帕黴素共用類似的FKBP結合域，但其效應子域不同。在FK506及雷帕黴素中，自然已教示吾等將FK506之效應子域轉換為雷帕黴素中之效應子域，有可能將目標自鈣調神經磷酸酶改變至mTOR。含有FK506及雷帕黴素結合域之巨環之雷帕弗辛庫之產生應具有作為開發用於治療疾病之藥物之新線索的潛能。

【0157】 存在產生化合物庫以用於開發及篩選治療疾病之潛在適用化合物的多種方法。一種此類方法為開發經編碼庫，且尤其各化合物包括可擴增標記之庫。此類庫包括經DNA編碼的庫，其中可使用分子生物學技術，諸如聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction；PCR）來擴增鑑別庫成員之DNA標記。此類方法用於產生含有FK506樣及雷帕黴素樣結合域之雷帕弗辛巨環庫之用途尚未證實。因此，仍需要含有FK506樣及雷帕黴素樣結合域之巨環之經DNA編碼的雷帕弗辛庫。

【0158】 在一個態樣中，本文提供一種經標記之巨環化合物，其包含：FK506結合蛋白結合域（FKBD）；效應子域；第一連接區域；及第二連接區域；其中FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環；且其中

FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子中之至少一者可以操作方式連接至一或多個寡核苷酸（D），其可鑑別FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子中之至少一者之結構。

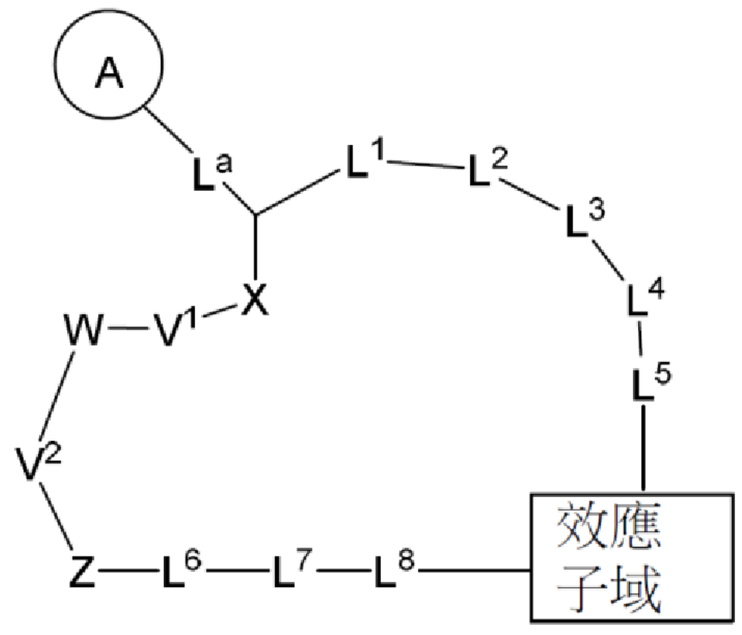
【0159】 在某些具體實例中，本文提供式（IX）之經標記之巨環化合物：



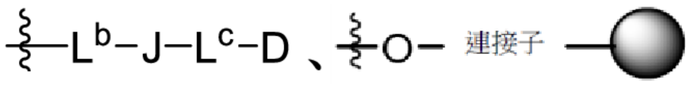
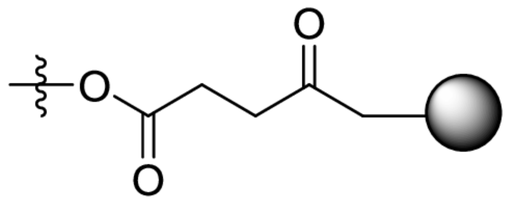
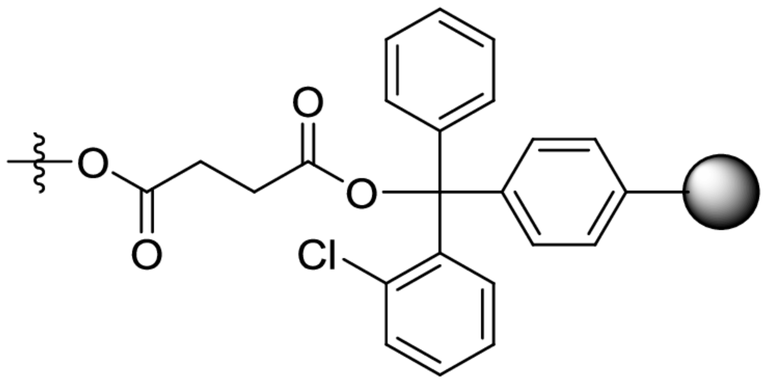
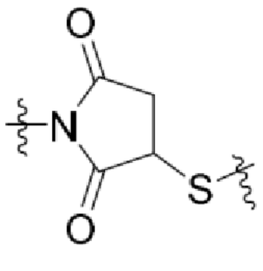
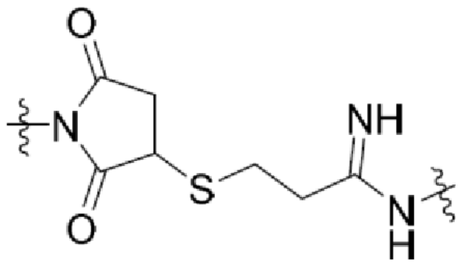
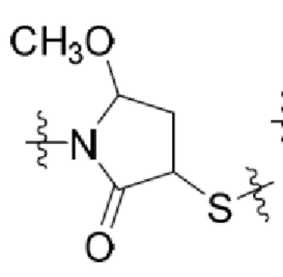
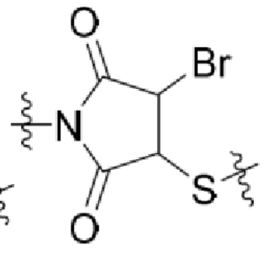
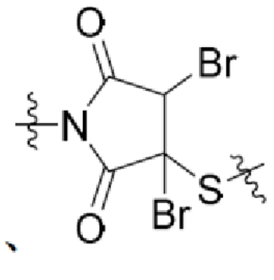
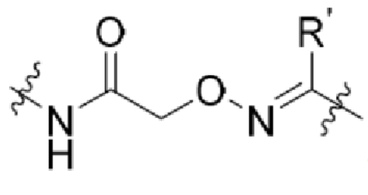
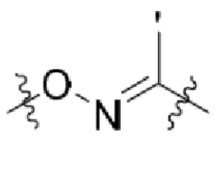
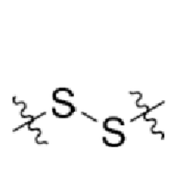
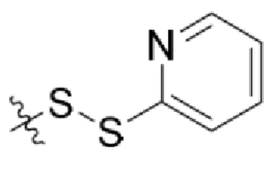
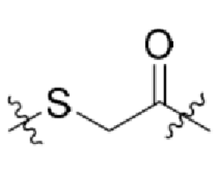
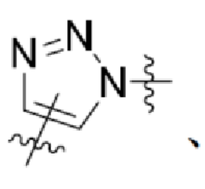
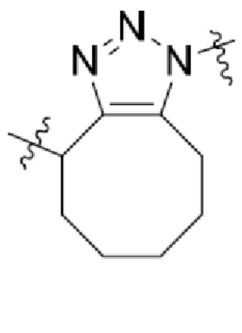
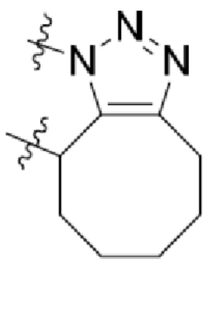
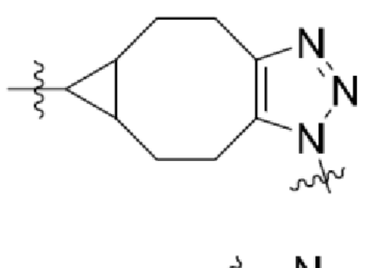
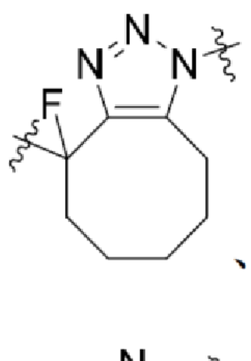
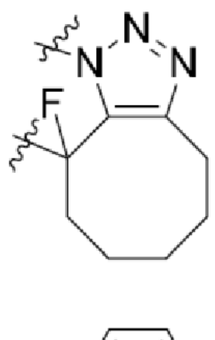
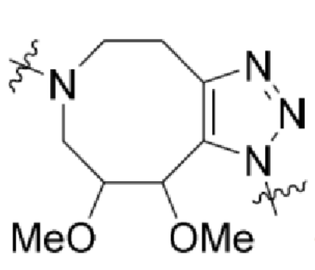
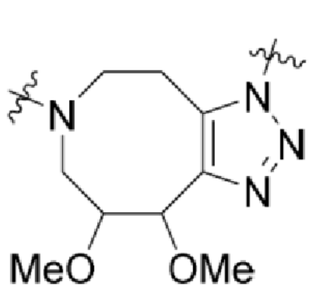
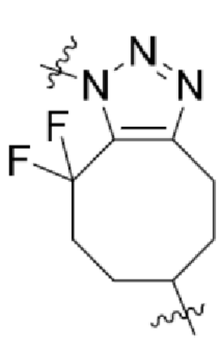
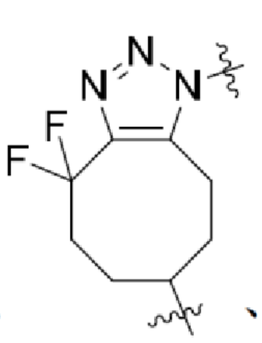
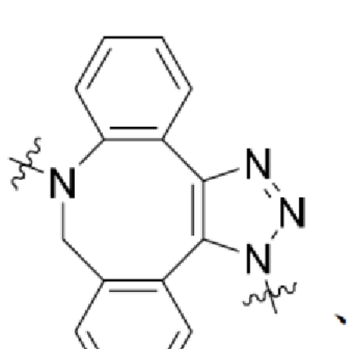
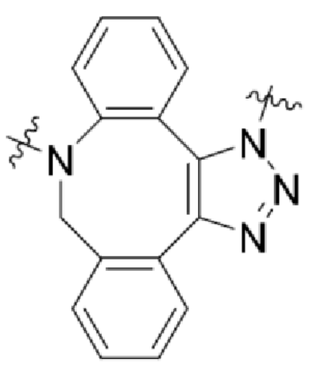
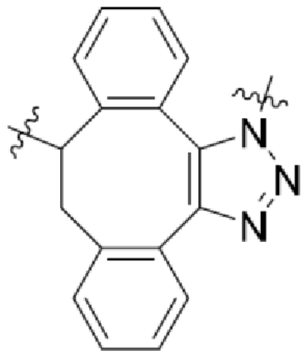
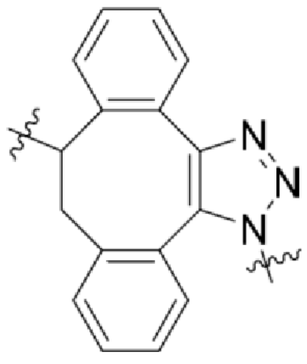
式（IX）

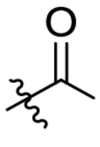
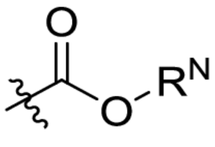
【0160】 在一些具體實例中，h、i、j及k各自獨立地為0-20之整數，其限制條件為h、i、j及k中之至少一者不為0；並且D為可鑑別FKBD、效應子域、連接區域A或連接區域Z中之至少一者的寡核苷酸，其中連接FKBD、效應子域、連接區域A及/或連接區域Z之實線指示可操作性連接且波浪線指示可操作性連接。在某些具體實例中，寡核苷酸（D）可以操作方式連接至FKBD、效應子域、連接區域A或連接區域Z中之至少一者。

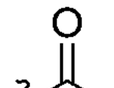
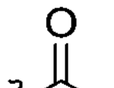
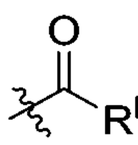
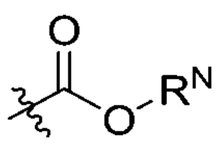
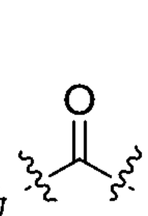
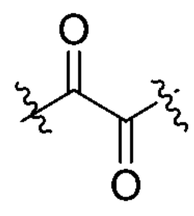
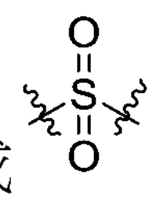
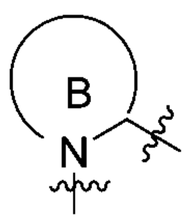
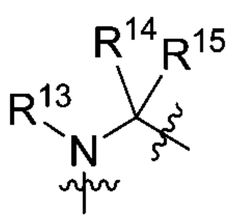
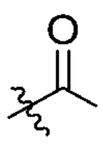
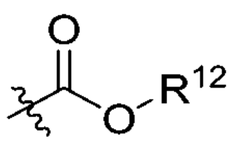
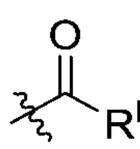
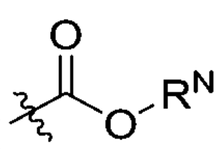
【0161】 在一些具體實例中，本文提供一種式（X）之經標記之巨環化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：

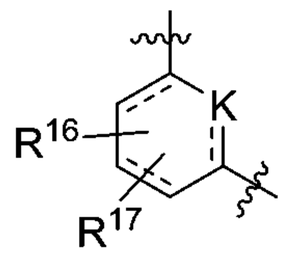
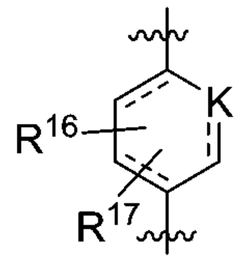
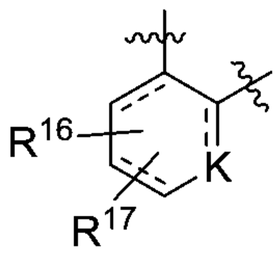
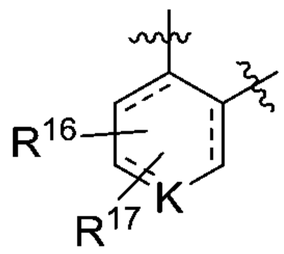
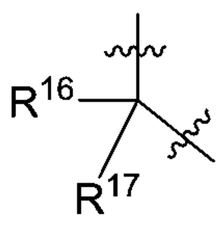


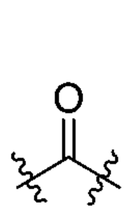
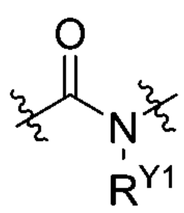
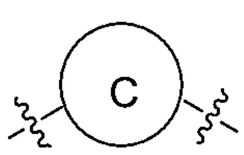
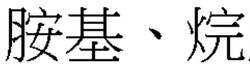
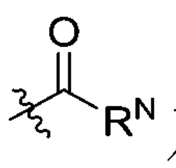
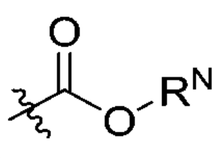
式（X）

【0162】 在一些具體實例中，環A為5-10員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視需要經1-17個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、  、  、  及  ，其中為樹脂；J在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-C(O)NR^6-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；

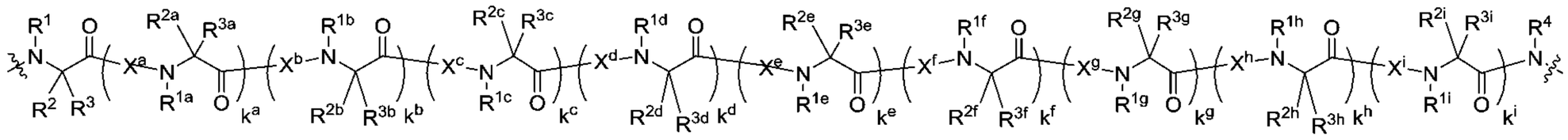
【0163】 其中R^{6}各自為氫、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N

為芳基、烷基或芳基烷基；R'為氫、烷基、芳基烷基或鹵烷基；D在每次出現時獨立地為寡核苷酸；L^b及L^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、$-(CH_2)_nC(O)-$、$-(CH_2)_nC(O)C(O)-$、$-(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)-$、$-NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)nNR^5C(O)C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)n-$、視需要經取代之$(CH_2)_n-S-C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$及視需要經取代之$(CH_2CH_2O)_n$；其中各伸烷基視需要經1或2個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、羥基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基、NHFmoc；其中各R^5獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  或及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；X為O、S或NR^8，其中R^8為氫、羥基、OR^9、$NR^{10}R^{11}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或烷基；V^1及V^2各自獨立地為  、  或  ；W為  或  ，其中環B為4-10員雜環烷基，其視需要經1-10個取代基取代，該等取代基中之每一者選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、芳基烷基、  及  ；其中R^{12}為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{13}為氫、羥基、OR^{16}、$NR^{17}R^{18}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷

基或芳基烷基；R^{14}及R^{15}各自獨立地為氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、芳基、芳基烷基或雜芳基；Z為一鍵、  、  、  、  或  ，其中R^{16}及R^{17}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^{18}、CR^{18}、N或及NR^{18}，其中R^{18}為氫或烷基；

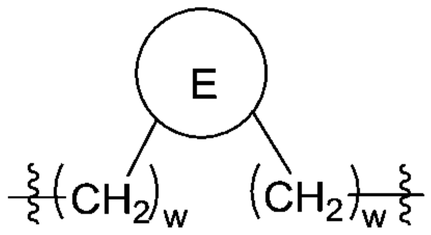
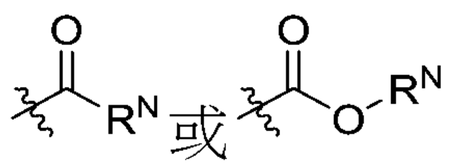
【0164】 L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8各自獨立地為一鍵、-O-、-NR^{19}-、-SO-、-SO_2-、$(CH_2)_n$-、  、  或  ，或選自表1之連接基團；其中環C為5-6員雜芳基，其視需要經1-4個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基及  ；其中各R^{19}、R^{20}及R^{21}獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基；

【0165】 n為0、1、2、3、4、5或6；其中效應子域具有式（Xa）：

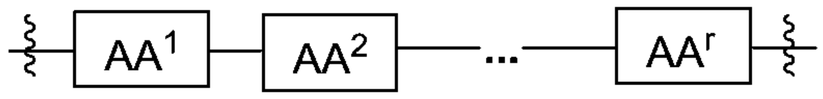


式（Xa）

【0166】 在一些具體實例中，各k^a、k^b、k^c、k^d、k^e、k^f、k^g、k^h及k^i獨立地為0或1；各X^a、X^b、X^c、X^d、X^e、X^f、X^g、X^h及X^i獨立地為一鍵、-S-、-S-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、經取代或未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-、-(C_2-C_4)伸烯基-、-(C_2-C_4)

伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；各R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}、R^{1i}及R^4獨立地為氫、烷基、芳基烷基或NR^{25}，其中NR^{25}為氫、羥基、OR^{26}、$NR^{27}R^{28}$、烷基、芳基烷基、  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{26}、R^{27}及R^{28}各自獨立地為氫或烷基；各R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、鹵烷基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、視需要經取代之烷胺基、視需要經取代之二烷胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基及  ；

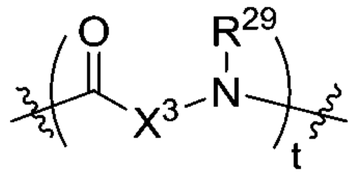
【0167】 或其中效應子域具有式（Xb）：



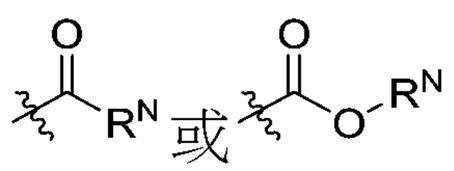
式（Xb）

【0168】 其中AA^1、AA^2、…及AA^r中之每一者為天然或非天然胺基酸殘基；並且r為3、4、5、6、7、8、9或10；

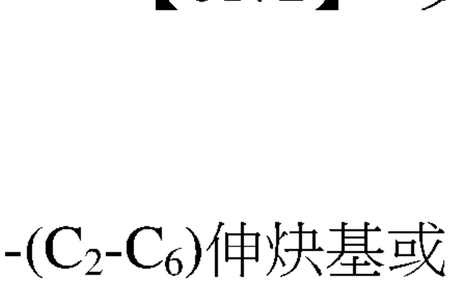
【0169】 或其中效應子域具有式（Xc）：



式（Xc）

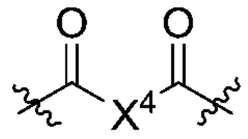
【0170】 其中各t獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數；R^{29}為氫、羥基、OR^{30}、$NR^{31}R^{32}$、烷基、芳基烷基、  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{30}、R^{31}及R^{32}各自獨立地為氫或烷基；X^3為經取代

或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或



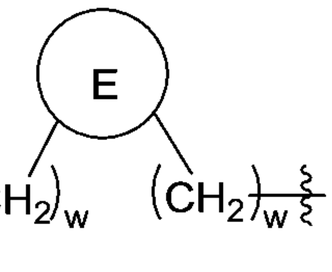
；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0171】 或其中效應子域具有式（Xd）：



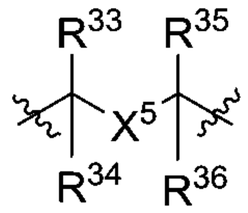
式（Xd）

【0172】 其中X^4為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基、-(C_2-C_6)伸烯基、-(C_2-C_6)伸炔基或



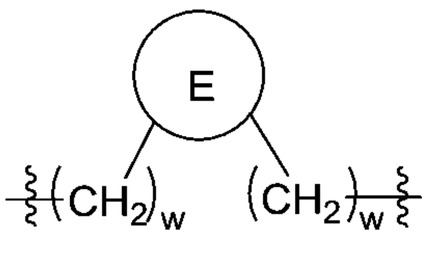
；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0173】 或其中效應子域具有式（Xe）：



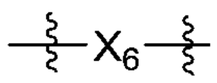
式（Xe）

【0174】 其中R^{33}、R^{34}、R^{35}及R^{36}各自為氫或烷基；X^5為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基或



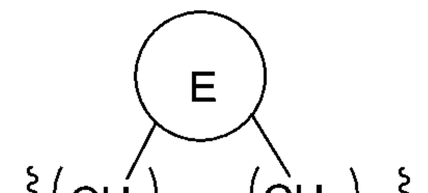
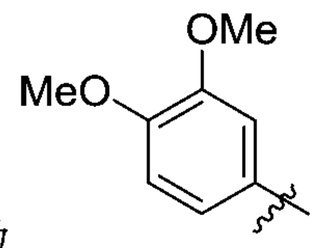
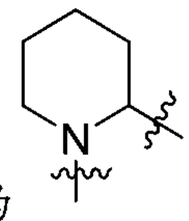
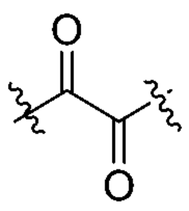
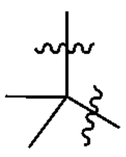
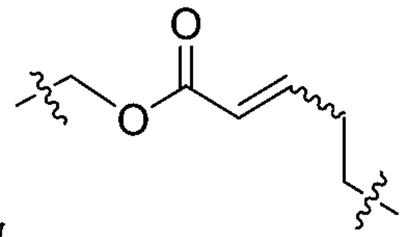
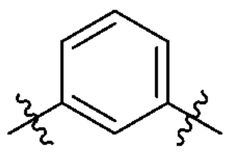
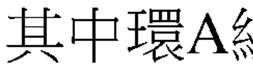
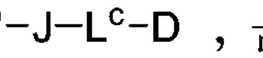
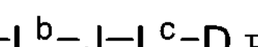
；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0175】 或其中效應子域具有式（Xf）：



式（Xf）

【0176】 X^6為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-

C_6) 伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；限制條件為當R為  ，L為伸乙基，X為O，W為  ，V為  ，Z為  ，$-L^6-L^7-L^8-$為  時，則$-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$不為  並且；其中環A經至少一個  取代，或R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}中之至少一者為  ，或L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8中之至少一者為經至少一個  取代之環C，或其中選自表1之連接基團中之至少一者經至少一個 取代。

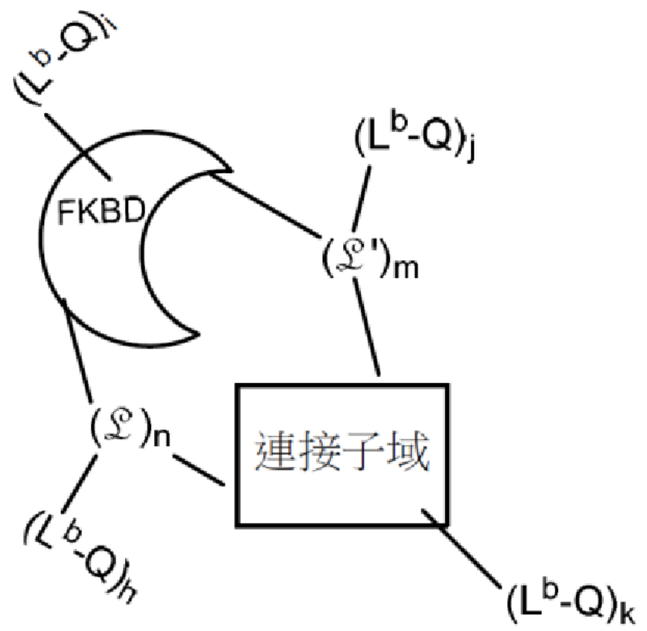
【0177】 在另一態樣中，本文提供一種化合物庫，其包含複數種根據上述中任一者之不同的經標記之巨環化合物。在某些具體實例中，本文提供一種化合物庫，其包含至少約10^2種上述中之任一者之不同的經標記之巨環化合物。在某些具體實例中，本文提供一種化合物庫，其包含約10^2至約10^{10}種根據上述中之任一者之不同的經標記之巨環化合物。

【0178】 在另一態樣中，本文提供一種製備如本文所揭示之經標記之巨環化合物庫之方法，該方法包含合成根據上述中任一者之複數種不同的經標記之巨環化合物。

【0179】 在另一態樣中，本文提供一種製備如本文所揭示之經標記之巨環化合物之方法，該方法包含將至少一種寡核苷酸（D）以操作方式連接至FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者，及形成包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域之巨環。

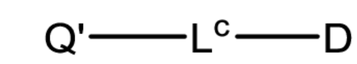
【0180】 在某些具體實例中，本文提供一種製備如本文所揭示之經標記之巨環化合物之方法，該方法包含將巨環化合物連接至至少一種寡核苷酸（D），該巨環化合物包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域，其中FKBD，效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環；且其中至少一種寡核苷酸（D）可鑑別FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者的結構。

【0181】 在又另一態樣中，製備經標記之巨環化合物之方法包含：以操作方式將式（XI）化合物：

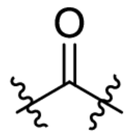
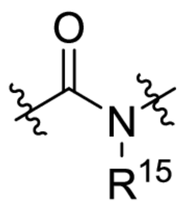
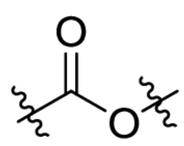
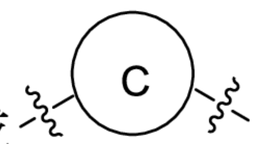
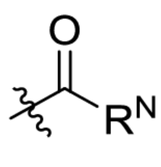
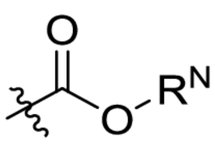


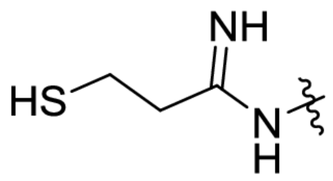
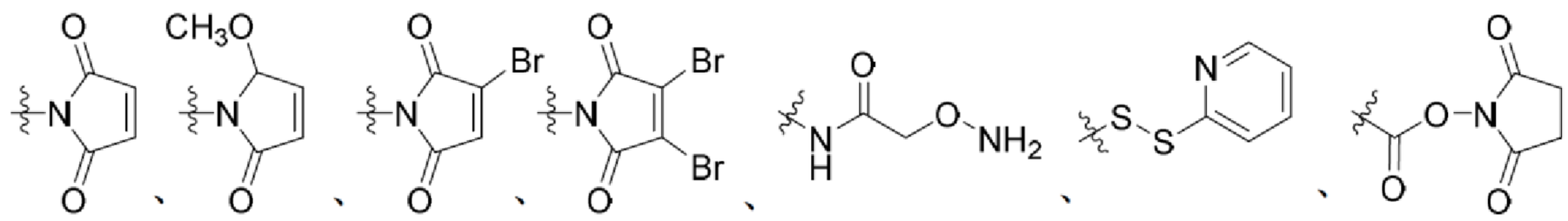
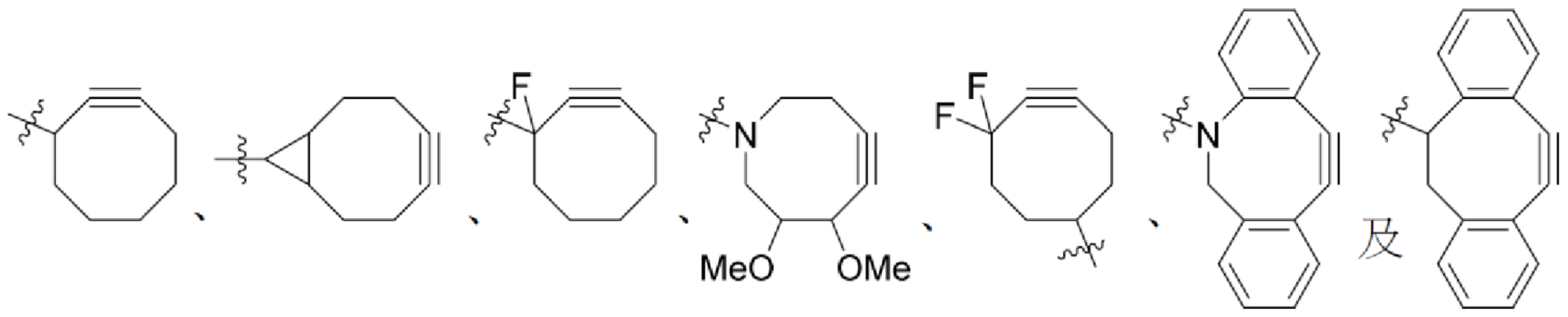
式（XI）

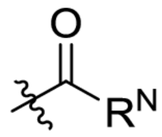
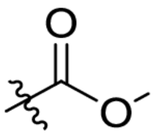
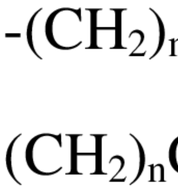
連接至式（XII）化合物：



式（XII）

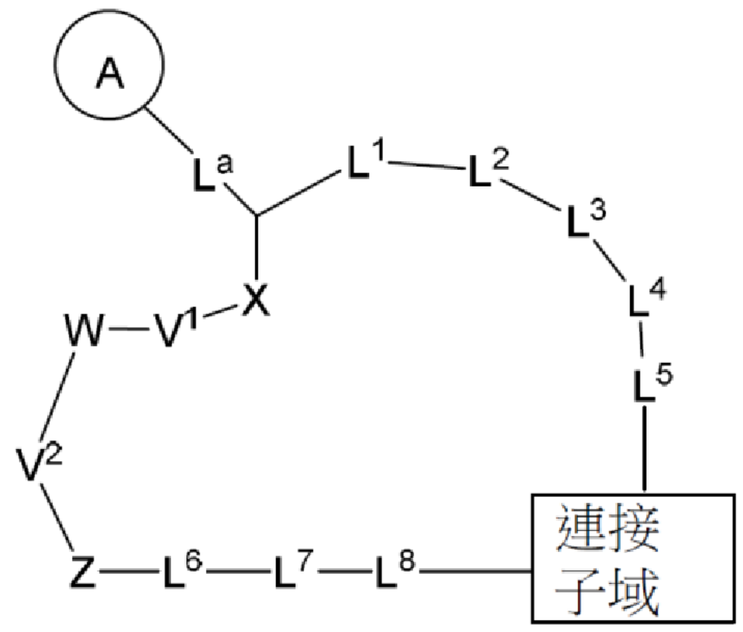
【0182】 在一些具體實例中，$\mathscr{L}$及$\mathscr{L}'$在出現時各自獨立地為：一鍵、-O-、-NR^{19}-、-SO-、-SO_2-、-$(CH_2)_n$-、  、  、  或  ，或選自表1之連接基團，其中環C為5-6員雜芳基，其視需要經1-4個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基；其中R^{19}選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；

其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基；Q及Q'各自獨立地選自由以下組成之群：N_3、-C≡CH、NR^6R^7、-COOH、-ONH_2、-SH、-NH_2、  、-(C=O)R'、  、  ；

【0183】 其中R^6及R^7各自獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；R'為氫、烷基、芳基烷基或鹵烷基；L^b及L^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-$(CH_2)_nC(O)$-、-$(CH_2)_nC(O)C(O)$-、-$(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)$-、-$NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-及視需要經取代之$(CH_2CH_2O)_n$；其中各伸烷基視需要經1或2個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、羥基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基、NHFmoc；其中各R^5獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N芳基、烷基或芳基烷基；

【0184】 D為寡核苷酸；h、i、j及k各獨立地為0-20之整數，其限制條件為h、i、j及k中之至少一者不為0；n為1-5之整數；m為1-5之整數。

【0185】 在另一態樣中，本文提供一種製備經標記之巨環化合物之方法，該方法包含以操作方式將式（X）化合物：

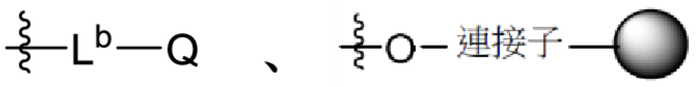


式（X）

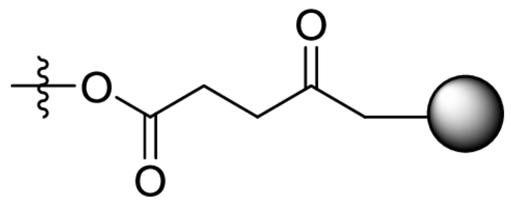
與式（XII）化合物連接：

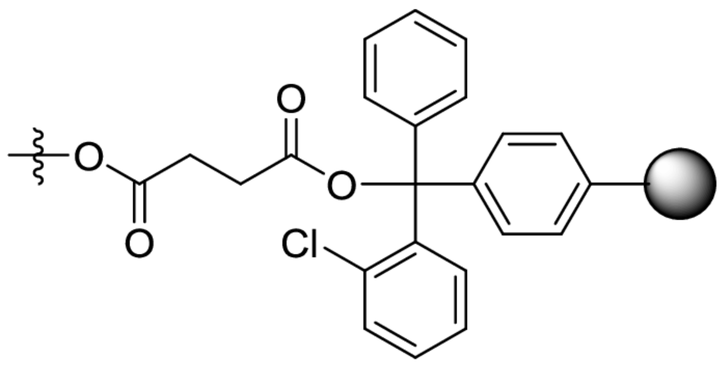


式（XII）

【0186】 環A為5-10員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視需要經1-17個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、 

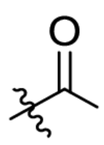
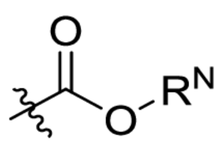
、

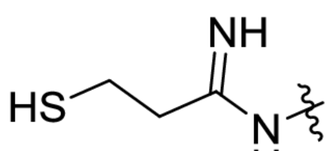
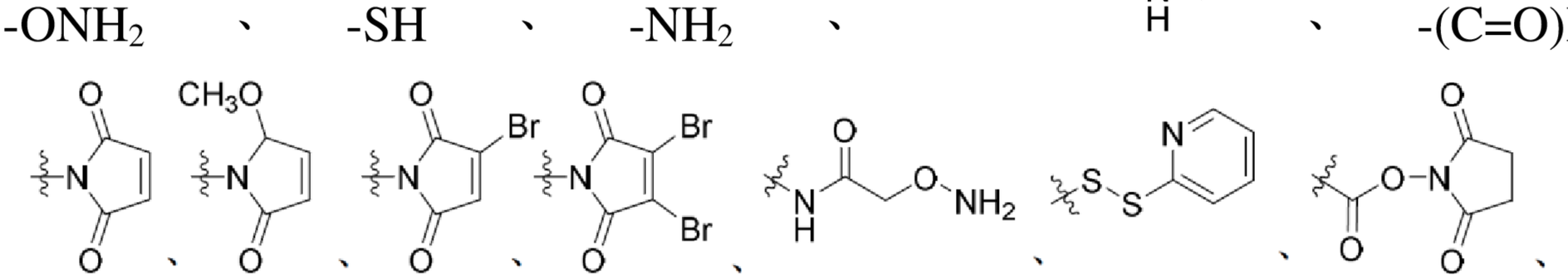
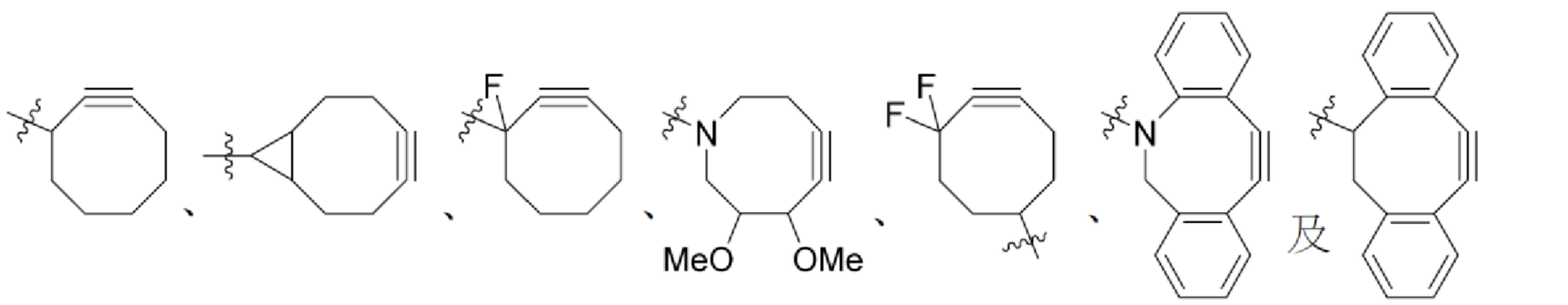
、 

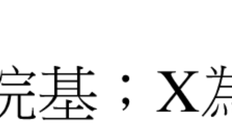
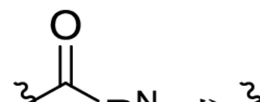
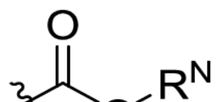
及 

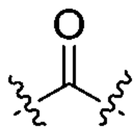
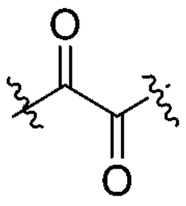
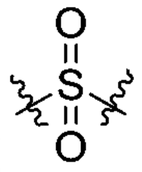
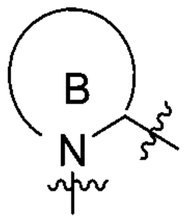
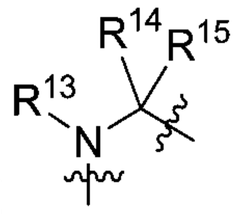
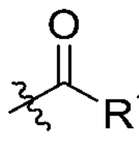
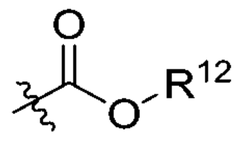
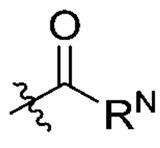
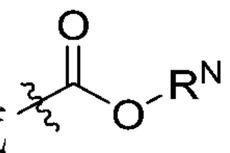
，其中● 為樹脂；

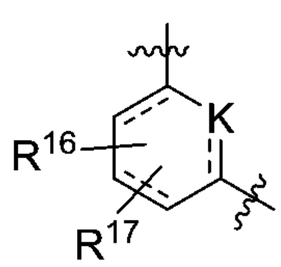
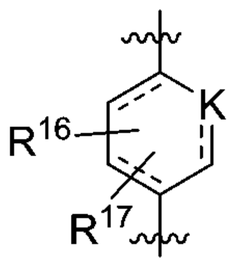
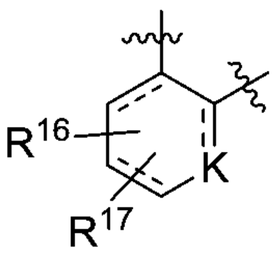
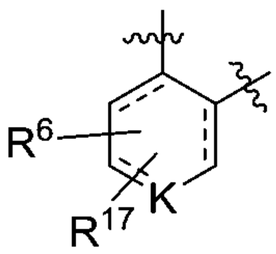
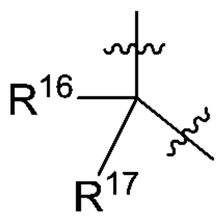
【0187】 L^b及L^c獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-$(CH_2)_nC(O)$-、-$(CH_2)_nC(O)C(O)$-、-$(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)$-、-$NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代

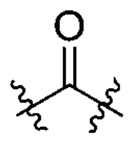
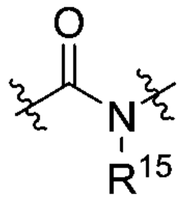
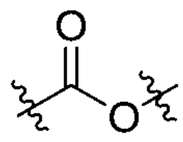
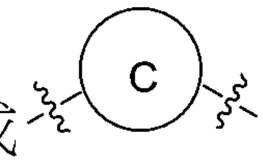
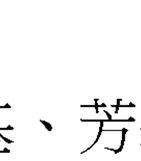
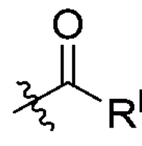
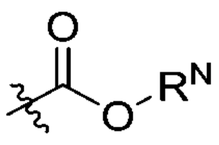
之$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-、and 視需要經取代之$(CH_2CH_2O)_n$；其中各伸烷基視需要經1或2個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、羥基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基、NHFmoc；其中各R^5獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；

【0188】 Q及Q'獨立地選自由以下組成之群：$-N_3$、-C≡CH、NR^6R^7、-COOH、$-ONH_2$、  、-SH、$-NH_2$、  、-(C=O)R'、、  ；

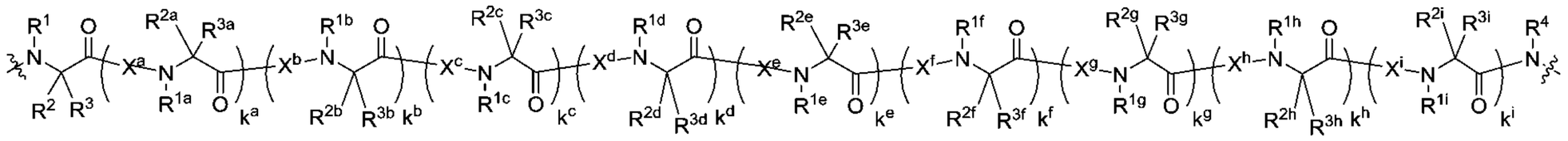
【0189】 其中R^6及R^7各自獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；且R'為氫、烷基、芳基烷基或鹵代烷基；X為O、S或NR^8，其中R^8為氫、羥基、OR^9、$NR^{10}R^{11}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或烷基；V^1

及V^2各自獨立地為  、  或  ；W為  或  ，其中環B為4-10員雜環烷基，其視需要經1-10個取代基取代，該等取代基中之每一者選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、芳基烷基、  及  ；其中R^{12}為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{13}為氫、羥基、OR^{16}、$NR^{17}R^{18}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；R^{14}及R^{15}各自獨立地為氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、芳基、芳基烷基或雜芳基；

【0190】 Z為一鍵、  、  、  、  或  ，其中R^{16}及R^{17}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^{18}、CR^{18}、N及NR^{18}，其中R^{18}為氫或烷基；

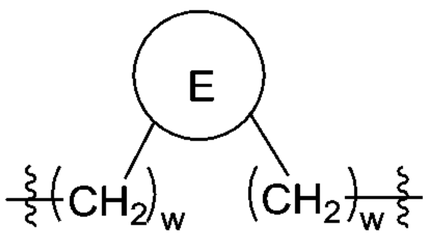
【0191】 L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8各自獨立地為一鍵、-O-、-NR^{19}-、-SO-、-SO_2-、-$(CH_2)_n$-、  、  、  或  ，或選自表1之連接基團；其中環C為5-6員雜芳基，其視需要經1-4個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基及  ；其中R^{19}選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基；

【0192】 n為0、1、2、3、4、5或6；其中效應子域具有式（Xa）：

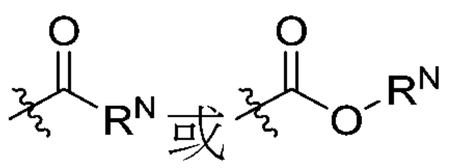


式（Xa）

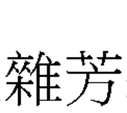
【0193】 各k^a、k^b、k^c、k^d、k^e、k^f、k^g、k^h及k^i獨立地為0或1；各X^a、X^b、X^c、X^d、X^e、X^f、X^g、X^h及X^i獨立地為一鍵、-S-、-S-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、經取代或未經取代之$-(C_1-C_3)$伸烷基-、$-(C_2-C_4)$伸烯基-、$-(C_2-C_4)$伸炔基-或



；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；各R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}、R^{1i}及R^4獨立地為氫、烷基、芳基烷基或NR^{25}，其中NR^{25}為氫、羥基、OR^{26}、$NR^{27}R^{28}$、烷基、芳基烷基、

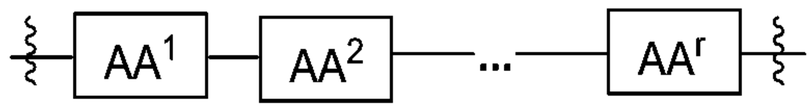


；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{26}、R^{27}及R^{28}各自獨立地為氫或烷基；各R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、鹵烷基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、視需要經取代之烷胺基、視需要經取代之二烷胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基及



；

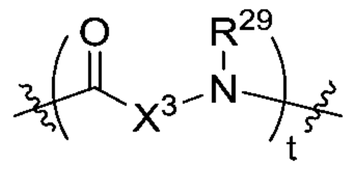
【0194】 或其中效應子域具有式（Xb）：



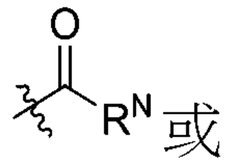
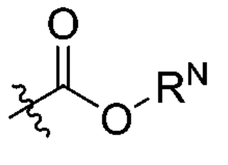
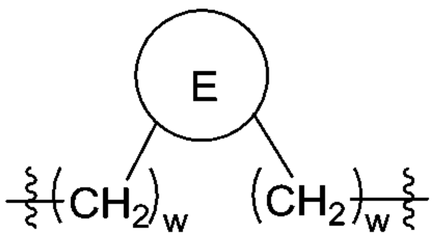
式（Xb）

【0195】 其中AA^1、AA^2、…及AA^r中之每一者為天然或非天然胺基酸殘基；並且r為3、4、5、6、7、8、9或10；

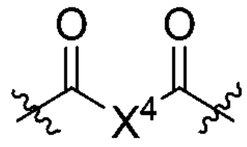
【0196】 或其中效應子域具有式（Xc）：



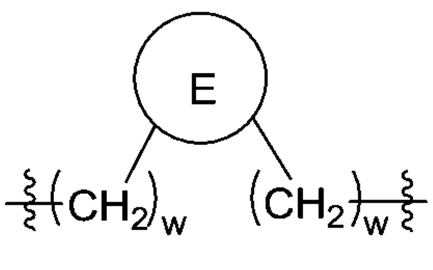
式（Xc），

【0197】 各t獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數；R^{29}為氫、羥基、OR^{30}、$NR^{31}R^{32}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{30}、R^{31}及R^{32}各自獨立地為氫或烷基；X^3為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

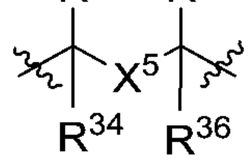
【0198】 或其中效應子域具有式（Xd）：



式（Xd）

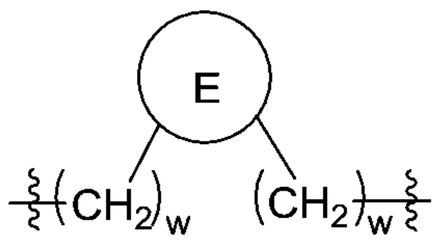
【0199】 X^4為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0200】 或效應子域具有式（Xe）：

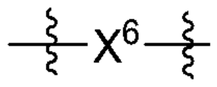


式（Xe）

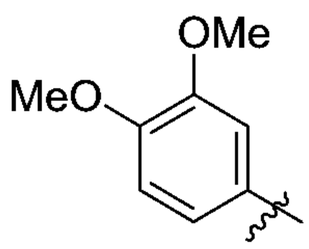
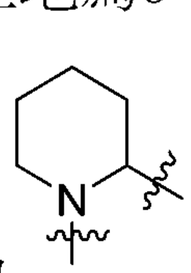
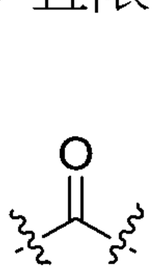
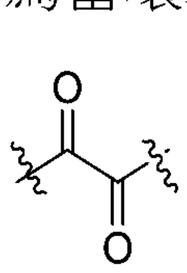
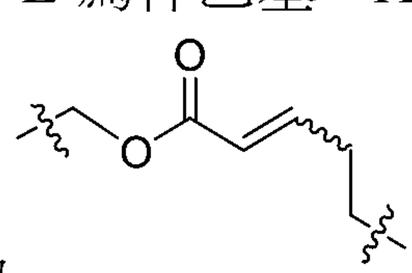
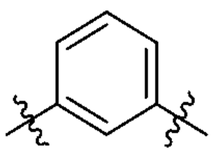
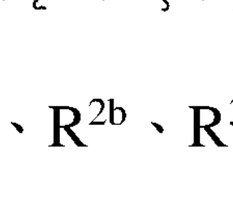
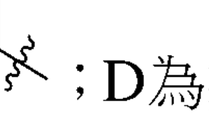
【0201】 R^{33}、R^{34}、R^{35}及R^{36}各自為氫或烷基；X^5為經取代或未經取代之-(C_1-

C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

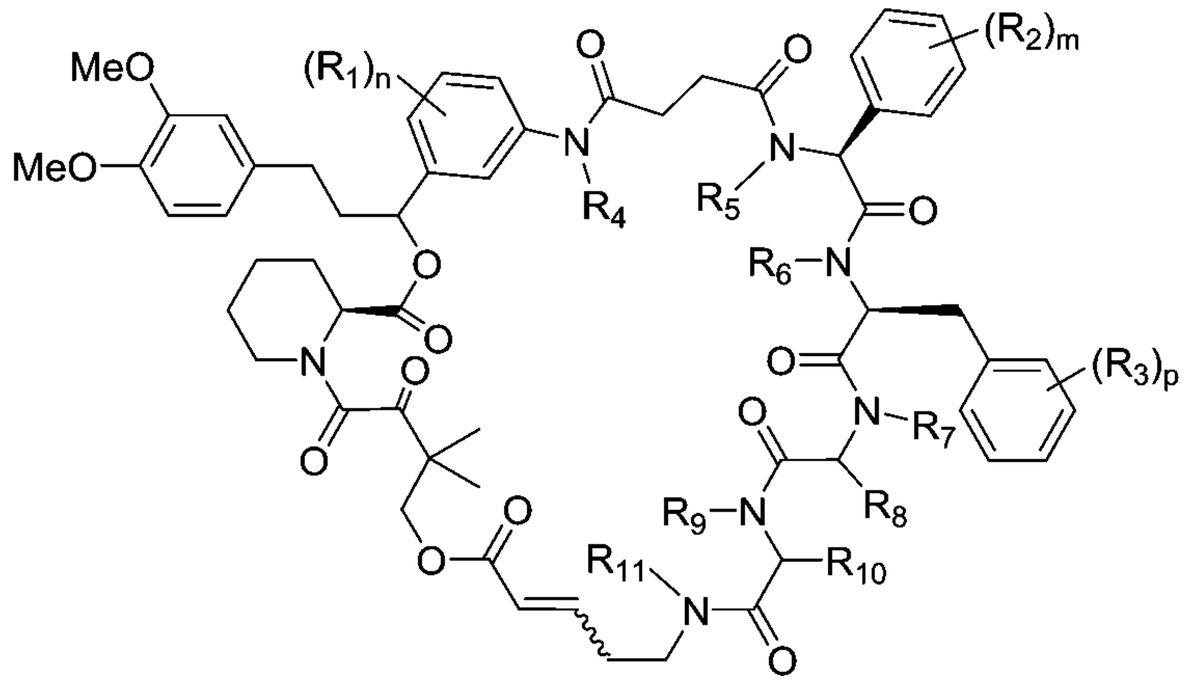
【0202】 或其中效應子域具有式（Xf）：



式（Xf）

【0203】 X^6為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；且限制條件為當環A為  時，L^a為伸乙基，X為O，W為  ，V^1為  ，V^2為  ，Z為  ，-L^6-L^7-L^8-為  且-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-不為  ；D為寡核苷酸；其中環A經至少一個  取代，或R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}中之至少一者為，或L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8中之至少一者為經至少一個取代之環C或選自表1之連接基團中之至少一者經至少一個取代。

【0204】 本文亦提供式（XIV）之巨環化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式（XIV）

【0205】　各n、m及p可獨立地為選自0至5之整數。

【0206】　各R_1、R_2及R_3可獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CF_3、CN、N_3、-$N(R_{12})_2$、-$N(R_{12})_3$、-$CON(R_{12})_2$、NO_2、OH、OCH_3、甲基、乙基、丙基、-COOH、-SO_3H、-$PO(OR_{12})_2$、-$OPO(OR_{12})_2$、-$(CH_2)_qCOOH$、-O-$(CH_2)_qCOOH$、-S-$(CH_2)_qCOOH$、-CO-$(CH_2)_qCOOH$、-NR_{12}-$(CH_2)_qCOOH$、-$(CH_2)_qSO_3H$、-O-$(CH_2)_qSO_3H$、-S-$(CH_2)_qSO_3H$、-CO-$(CH_2)_qSO_3H$、-NR_{12}-$(CH_2)_qSO_3H$、-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-O-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-S-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-CO-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-O-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-S-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-CO-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-NR_{12}-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-O-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-S-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-CO-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-O$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-S$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-CO$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-$NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、-O$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、-S$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、-CO$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及-$NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0207】　q可為選自0至5之整數。各R_4、R_5、R_6、R_7、R_9及R_{11}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0208】　各R_8及R_{10}可獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、$C_{1\text{-}20}$烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、$COC_{1\text{-}20}$烷基、$CO_2C_{1\text{-}20}$烷基、由相鄰氮原子形成的5員或6員環狀結構部分、-$N(R_{12})_2$、-$N(R_{12})_3$、-$CON(R_{12})_2$、-COOH、

$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$，

【0209】 各R_{12}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0210】 其限制條件為R_2、R_3、R_8及R_{10}中之至少一者選自$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0211】 在再另一態樣中，本文提供一種用於鑑別一或多種與生物學目標

結合之化合物之方法，該方法包含：（a）用複數個如技術方案2之化合物庫之不同的經標記之巨環化合物的至少一部分培育該生物學目標，以製備複數個不同的經標記之巨環化合物之至少一種結合化合物及至少一種未結合之化合物；（b）移除該至少一種未結合之化合物；以及（c）定序至少一種結合化合物之寡核苷酸（D）中之每一者。

【0212】 在某些具體實例中，經DNA編碼之庫可為單一藥效基團庫，其中僅一個化學部分可連接至DNA之單一股，如例如Neri及Lerner, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24中所描述，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，經DNA編碼之庫可為雙藥效基團庫，其中兩個獨立分子可連接至DNA之雙股，如例如Id; Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53中所描述，其特此以全文引用之方式併入。

【0213】 在另一態樣中本文提供一種製備經標記之巨環化合物庫之方法，該方法包含合成複數種不同的經標記之巨環化合物。在某些具體實例中，複數種經標記之巨環化合物之各經標記之巨環化合物包含以操作方式連接至至少一種寡核苷酸（D）之巨環化合物。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含以操作方式連接至至少一種寡核苷酸（D）之巨環化合物。在某些具體實例中，巨環化合物包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域。在某些具體實例中，FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環。在某些具體實例中，至少一種寡核苷酸（D）中之每一者可鑑別複數種不同的經標記之巨環化合物中之每一者的FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式（A）化合物（如上文所定義）。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式（I）化合物（如本文上述所定義)。在某些具體實例中，化合物庫

之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物可為以操作方式將式（B）化合物（如本文上述所定義）與式（C）化合物（如本文上述所定義）連接之反應產物。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物可為以操作方式將式（B'）化合物（如本文上述所定義）與式（C）化合物（如本文上述所定義）連接之反應產物。

【0214】 在某些具體實例中，合成化合物庫之方法可選自由以下組成之群：拆分與合併方法（split-and-pool method）、DNA模板化庫合成（DNA-templated library synthesis；DTS）、編碼自組裝化學（encoded self-assembling chemical；ESAC）庫合成、DNA記錄之庫合成、DNA引導之庫合成、DNA選路及基於3-D接近度之庫合成（YoctoReactor）。如所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，用於合成經標記之巨環化合物庫之各種技術描述於例如Neri及Lerner, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24；Roman等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):387-396；Lim, *C&EN*, (2017) 95 (29):10-10；Halford, *C&EN*, (2017) 95(25): 28-33；Estevez, *Tetrahedron: Asymmetry.* (2017) 28:837-842；Neri, *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):827-828；Yuen及Franzini, *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):829-836；Skopic等人, *Chem Sci.* (2017) 1;8(5):3356-3361；Shi 等人; *Bioorg Med Chem Lett.* (2017) 1;27(3):361-69；Zimmermann及Neri, *Drug Discov Today.* (2016) 21(11):1828-1834；Satz等人, *Bioconjug Chem.* (2015) 19;26(8):1623-32；Ding等人, *ACS Comb Sci.* (2016) 10;18(10):625-629；Arico-Muendel, *MedChemComm,* (2016) 7(10): 1898-1909；Skopic, MedChemComm, (2016) 7(10): 1957-1965；Satz, *CS Comb. Sci.* (2016) 18 (7):415-424；Tian等人, *MedChemComm,* (2016) 7(7): 1316-1322；Salamon等人, *ACS Chem Biol.* (2016) 19;11(2):296-307；Satz等人, *Bioconjug Chem.* (2015) 19;26(8):1623-32；Connors等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:42-7；Blakskjaer等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:62-71; Scheuermann及Neri, *Curr Opin Chem*

Biol. (2015) 26:99-103；Franzini等人，*Angew Chem Int Ed Engl.* (2015) 23;54(13):3927-31；Franzini等人，*Bioconjug Chem.* (2014) 20;25(8):1453-61；Franzini, Neri及Scheuermann, *Acc Chem Res.* (2014) 15;47(4):1247-55；Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；Kleiner等人, *Chem Soc Rev.* (2011) 40(12): 5707-17；Clark, *Curr Opin Chem Biol.* (2010) 14(3):396-403；Mannocci等人, *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2008) 18;105(46):17670-75；Buller等人, *Bioorg Med Chem Lett.* (2008) 18(22):5926-31；Scheuermann等人, *Bioconjugate Chem.* (2008) 19:778-85；Zimmerman等人，*ChemBioChem* (2017) 18(9):853-57以及Cuozzo等人，*ChemBioChem* (2017), 18(9):864-71中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。

【0215】 在一些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含DNA記錄之庫合成，其中編碼及庫合成分開進行，如例如Shi等人, Bioorg Med Chem Lett. (2017) 1;27(3):361-369；Kleiner等人, Chem Soc Rev. (2011) 40(12): 5707-17中所描述。在某些具體實例中，DNA記錄之庫合成包含拆分與合併方法，該等方法描述於例如Krall, Scheuermann及Neri, *Angew Chem. Int. Ed Engl.* (2013) 28;52(5):1384-402；Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；及Morgan等人之U.S. 7,989,395中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，拆分與合併法包含將寡核苷酸標記連續化學接合至初始寡核苷酸（或頭部片段），其可藉由連續拆分與合併步驟共價連接至化學產生之實體。在某些具體實例中，在各拆分步驟期間，化學合成步驟可與寡核苷酸接合步驟一起進行。

【0216】 在一些具體實例中，庫可藉由一連串拆分與合併循環合成，其中初始寡核苷酸（或頭部片段）可與第一組建構嵌段（例如，複數種FKBD建構嵌段）反應。對於第一組建構嵌段之各建構嵌段（例如，各FKBD建構嵌段），寡核

苷酸（D）可連接至初始寡核苷酸（或頭部片段）且所得產物可合併（或混合），且隨後拆分成各別反應。隨後，在某些具體實例中，可添加第二組建構嵌段（例如，複數個效應子域建構嵌段），且寡核苷酸（D）可連接至第二組建構嵌段之各建構嵌段。在某些具體實例中，各寡核苷酸（D）鑑別不同的建構嵌段。

【0217】 在一些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含DNA引導之庫合成，其中DNA編碼且模板化庫合成，如例如Kleiner等人, *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1836-41；及Shi等人, Bioorg Med Chem Lett. (2017) 1;27(3):361-369中所描述，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，DNA引導之庫合成包含DNA模板化合成（DNA-templated synthesis；DTS）方法，如例如Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；Franzini, Neri及Scheuermann, *Acc Chem Res.* (2014) 15;47(4):1247-55；及Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53中所描述，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，DTS方法包含不僅編碼且亦引導庫構築之DNA寡核苷酸。參見Buller等人, *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1571-80，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，可使用經DNA連接之試劑將不同建構嵌段併入分子中，該等試劑可藉由其DNA標記之間的鹼基配對而強迫接近。參見Gartner等人, *Science* (2004) 305:1601-05，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，長寡核苷酸庫可首先合稱為用於DNA編碼庫之模板。在某些具體實例中，寡核苷酸可經由固定於經互補DNA序列標記之樹脂上而進行序列特異性化學反應。參見Wrenn及Harbury, *Annu. Rev. Biochem.* (2007) 76:331-49，其特此以全文引用之方式併入。

【0218】 在某些具體實例中，DNA引導之庫合成包含基於3-D接近度之庫合成，亦稱為YoctoReactor技術，其描述於Blakskjaer等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:62-7中，其特此以全文引用之方式併入。

【0219】 在某些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含編碼自組裝化學（ESAC）庫合成，亦稱為雙藥效基團DNA編碼之化學庫，如例如Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；Melkko等人, *Nat. Biotechnol.* (2004) 22(5):568-74；Scheuermann等人, *Bioconjugate Chem.* (2008) 19:778-85；以及Neri等人之U.S. 8,642,215中所描述，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，藉由ESAC合成之經標記之巨環化合物庫之合成包含例如互補寡核苷酸子庫之非共價組合總成，其中各子庫可包括連接至第一建構嵌段之第一寡核苷酸，其中第一寡核苷酸包含鑑別第一建構嵌段之編碼域及雜合域，該雜合域自組裝至連接至第二建構嵌段之第二寡核苷酸，第二寡核苷酸包含鑑別第二建構嵌段之編碼域及自組裝至第一寡核苷酸之雜合域。

【0220】 在一些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含DNA選路，如例如克拉克（Clark）, *Curr Opin Chem Biol.* (2010) 14(3):396-403中所描述，其特此以全文引用之方式併入。

【0221】 在某些具體實例中，寡核苷酸接合可利用所屬技術領域中具有通常知識者瞭解之若干種方法中之一種，描述於例如Zimmermann及Neri, *Drug Discov. Today.* (2016) 21(11):1828-1834；以及Keefe等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:80-88中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，寡核苷酸接合可為酶接合。在某些具體實例中，寡核苷酸接合可為化學接合。

【0222】 在某些具體實例中，接合包含將短的互補「轉接子（adapter）」寡核苷酸鹼基配對至接合部位任一端之單股寡核苷酸，允許各循環中之單股DNA標記之接合。參見Clark等人, *Nat. Chem. Biol.* (2009) 5:647-54，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，寡核苷酸接合包含利用頭部片段及各建構嵌段的DNA標記之3'端處之2-鹼基突出物以形成用於接合之黏性端。在某些具

體實例中，突出物之序列取決於循環而非建構嵌段，使得任何DNA標記可接合至來自前述循環之任何DNA標記，而不接合至截短的序列。參見以上文獻。在某些具體實例中，寡核苷酸接合步驟可利用對後續循環具有相反意義之寡核苷酸，具有兩個寡核苷酸互補之較小重疊區。在某些具體實例中，代替接合，DNA聚合酶可用於填充互補序列之其餘部分，產生包含兩個標記之雙股寡核苷酸。在某些具體實例中，寡核苷酸接合可為化學的。儘管不希望受理論束縛，但認為化學接合可允許關於溶液條件之更大靈活性且可減少所需緩衝液交換步驟。參見Keefe等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:80-88，其特此以全文引用之方式併入。

【0223】 在某些具體實例中，本文提供一種用於鑑別一或多種與生物學目標結合之化合物之方法，該方法包含：(a) 用化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之至少一部分培育生物學目標以製備複數種不同的經標記之巨環化合物之至少一種結合化合物及至少一種未結合之化合物；(b) 移除該至少一種未結合之化合物；(C) 定序該至少一種結合化合物之至少一種寡核苷酸 (D) 中之每一者。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含以操作方式連接至至少一種寡核苷酸 (D) 之巨環化合物。在某些具體實例中，巨環化合物包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域。在某些具體實例中，FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環。在某些具體實例中，各至少一種寡核苷酸 (D) 可鑑別複數種不同的經標記之巨環化合物中之每一者的FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式 (A) 化合物 (如上文所定義)。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式 (I) 化合物 (如上文所定義)。如所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，用於合成經標記之巨環化合物庫之各種技術描述於例如Kuai等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):405-416；

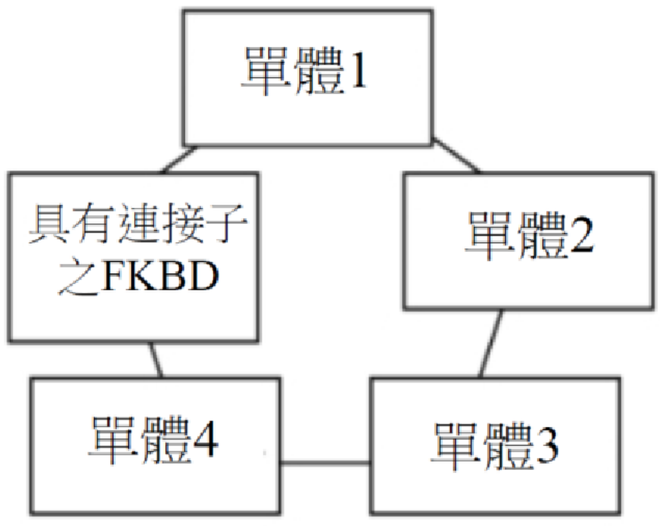
Brown等人, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24；Roman等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):387-396；Amigo等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):397-404；Shi等人, *Bioconjug Chem.* (2017) 20;28(9):2293-2301；Machutta等人, *Nat Commun.* (2017) 8:16081；Li等人, *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):848-852；Satz等人, *ACS Comb Sci.* (2017) 10;19(4):234-238；Denton及Krusemark, *MedChemComm,* (2016) 7(10): 2020-2027；Eidam及Satz, *MedChemComm,* (2016) 7(7): 1323-1331；Bao等人, *Anal. Chem.*, (2016) 88 (10):5498-5506；Decurtins等人, *Nat Protoc.* (2016) 11(4):764-80；Harris等人, *J. Med. Chem.* (2016) 59 (5):2163-78；Satz, *ACS Chem Biol.* (2016) 16;10(10):2237-45；Chan等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:55-61；Franzini等人, *Chem Commun.* (2015) 11;51(38):8014-16；以及Buller等人, *Bioorg Med Chem Lett.* (2010) 15;20(14):4188-92中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。

【0224】 在某些具體實例中，培育步驟可在適用於化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物中之至少一者的條件下進行以與生物學目標結合。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解何種條件視為適用於化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物中之至少一者與生物學目標結合。

【0225】 在某些具體實例中，鑑別一或多種與生物學目標結合至化合物包含用於分子選擇之結合-洗滌-洗提（bind-wash-elute）程序，如Ding等人, *ACS Med. Chem. Lett.* (2015) 7;6(8):888-93中所描述，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，培育步驟（a包含使化合物庫中之複數種經標記之化合物與靶蛋白接觸，其中靶蛋白可固定於基底（例如，樹脂）上。在某些具體實例中，移除步驟（b）包含洗滌基底以移除至少一種未結合之化合物。在某些具體實例中，定序步驟（c）步驟（c）包含定序至少一種寡核苷酸（D）以鑑別複數種經標記之化合物中之何種與靶蛋白結合。

【0226】 在某些具體實例中，鑑別一或多種與生物學目標結合之化合物包含利用未經修飾的未固定之靶蛋白。此類方法（其可使用接合-交聯-純化策略）描述於Shi等人, *Bioconjug. Chem.* (2017) 20;28(9):2293-2301中，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，可利用用於鑑別一或多種與生物學目標結合之化合物之其他方法。此類方法對所屬技術領域中具有通常知識者而言係明顯的，且此類方法之實例描述於例如Machutta等人, *Nat. Commun.* (2017) 8:16081；Chan等人, *Curr. Opin. Chem. Biol.* (2015) 26:55-61；Lim, *C&EN*, (2017) 95 (29):10；Amigo等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):397-404；Tian等人, *MedChemComm.* (2016) 7(7): 1316-1322；參見Satz, *CS Comb. Sci.* (2016) 18 (7):415-424中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。

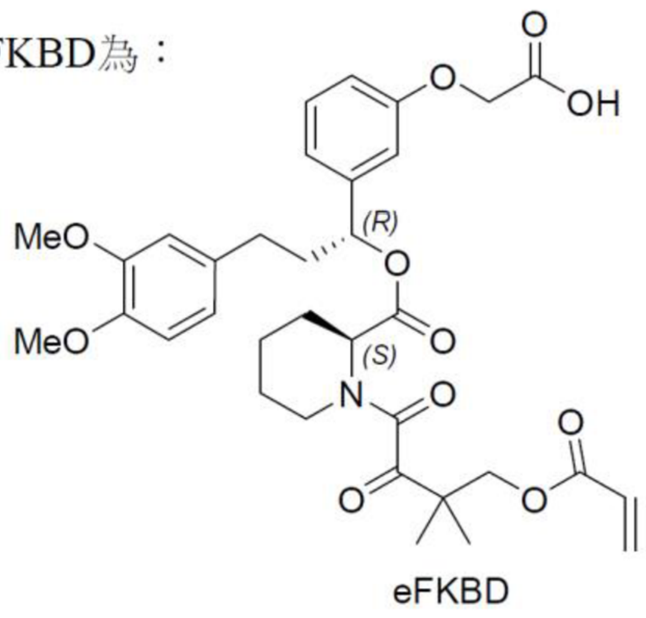
【0227】 下表5-7說明本發明中合成且特性化之所有雷帕弗辛化合物。在一些具體實例中，本發明不包括具有如dmPhe之AA2之雷帕弗辛化合物。在一些具體實例中，本發明不包括具有如dPro、dHoPro或G之AA2之雷帕弗辛化合物 在一些具體實例中，本發明不包括具有如G、mG、Pro及dPro之AA1之雷帕弗辛化合物。



式（XIII）

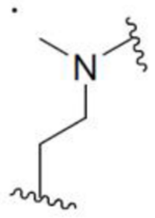
【0228】 下表5-7展示本發明中之所有雷帕弗辛分子，根據式（XIII）展示結構部分。下文展示針對化合物1由式（XIII）產生之化學結構之實例。在胺基酸單體及FKBD之情況下，發生脫水反應，使得產生肽鍵。不指代單體4之實例係由具有連接子之FKBD及僅3種單體構成之雷帕弗辛。

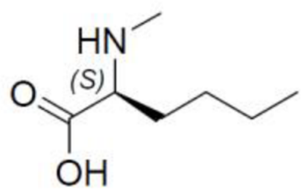
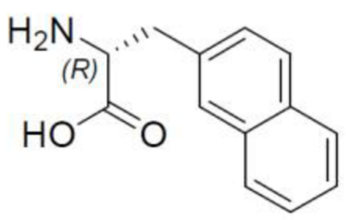
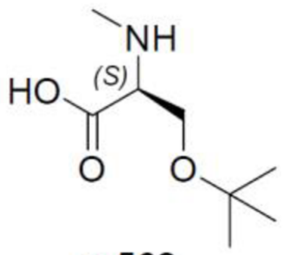
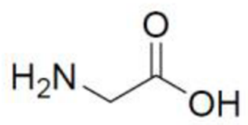
FKBD為：

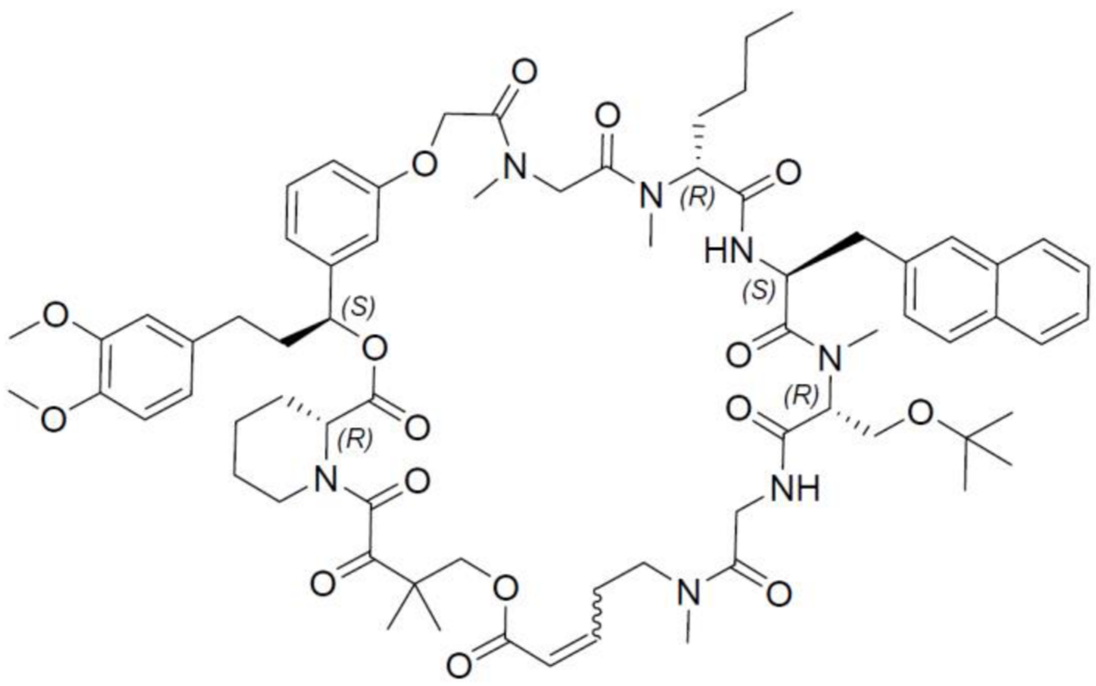


eFKBD

連接子為：



單體1	單體2	單體3	單體4
			
ra147	ra567	ra562	g



化合物1

表5. 本發明中之雷帕弗辛化合物1至化合物578.

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
1	eFKBD	ra147	ra567	ra562	g	4.33	低
2	eFKBD	ra147	ra566	ra562	g	4.35	低
3	eFKBD	ra147	ra58	ra562	g	4.37	低
4	eFKBD	ra147	ra512	ra562	g	4.32	低
5	eFKBD	ra147	ra71	ra562	g	4.19	低
6	eFKBD	ra147	ra135	ra562	g	4.40	低
7	eFKBD	ra147	ra97	ra562	g	4.41	低
8	eFKBD	ra147	y	ra562	g	3.81	低
9	eFKBD	ma	napA	ra562	g	4.71	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
10	eFKBD	ra147	ra94	ra562	g	4.39	低
11	eFKBD	ra147	ra137	ra562	g	4.38	低
12	eFKBD	ra147	ra98	ra562	g	4.48	低
13	eFKBD	ra147	ra73	ra562	g	4.40	低
14	eFKBD	ra147	ra60	ra562	g	4.43	低
15	eFKBD	ra147	ra353	ra562	g	4.53	低
16	eFKBD	ra147	ra133	ra562	g	3.91	低
17	eFKBD	ra147	ra96	ra562	g	4.47	低
18	eFKBD	ra147	ra95	ra562	g	4.45	低
19	eFKBD	ra147	ra70	ra562	g	4.48	低
20	eFKBD	ra147	ra91	ra562	g	3.51	低
21	eFKBD	ra147	ra90	ra562	g	3.44	低
22	eFKBD	ra147	ra89	ra562	g	3.38	低
23	eFKBD	ra147	ra301	ra562	g	3.89	低
24	eFKBD	ra147	ra68	ra562	g	4.12	低
25	eFKBD	ra147	ra67	ra562	g	4.13	低
26	eFKBD	ra147	ra189	ra562	g	4.11	低
27	eFKBD	ra147	ra144	ra562	g	4.19	低
28	eFKBD	ra147	ra530	ra562	g	4.31	低
29	eFKBD	ra147	cha	ra562	g	4.48	低
30	eFKBD	ra147	ra527	ra562	g	4.55	低
31	eFKBD	ra147	ra549	ra562	g	4.59	低
32	eFKBD	ra147	ra59	ra562	g	4.66	低
33	eFKBD	ra147	tle	ra562	g	4.23	低
34	eFKBD	ra147	ra83	ra562	g	4.31	低
35	eFKBD	ra147	ra533	ra562	g	4.39	低
36	eFKBD	ra147	ra84	ra562	g	4.40	低
37	eFKBD	ra147	ra129	ra562	g	4.69	低
38	eFKBD	ra147	ra602	ra562	g	4.28	低
39	eFKBD	ra147	ra122	ra562	g	4.41	低
40	eFKBD	ra147	ra128	ra562	g	4.29	低
41	eFKBD	ra147	ra600	ra562	g	4.29	低
42	eFKBD	ra147	df	ra562	g	4.30	低
43	eFKBD	ra147	ra134	ra562	g	4.39	低
44	eFKBD	ra147	mf	ra562	g	4.45	低
45	eFKBD	ra147	ra185	ra562	g	4.31	低
46	eFKBD	ra147	ra124	ra562	g	4.25	低
47	eFKBD	ra147	ra113	ra562	g	4.22	低
48	eFKBD	ra147	ra114	ra562	g	4.17	低
49	eFKBD	ra147	ra112	ra562	g	4.14	低
50	eFKBD	ra147	ra87	ra562	g	4.38	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
51	eFKBD	ra147	ra104	ra562	g	4.42	低
52	eFKBD	ra147	ra63	ra562	g	4.43	低
53	eFKBD	ma	ra107	ra562	g	4.51	中
54	eFKBD	ma	ra110	ra209	g	4.22	高
55	eFKBD	ra147	ra119	ra562	g	4.26	低
56	eFKBD	ra147	ra118	ra562	g	4.24	低
57	eFKBD	ma	ra110	ra562	g	4.32	高
58	eFKBD	ra147	ra65	ra562	g	4.34	低
59	eFKBD	ra147	ra115	ra562	g	4.34	低
60	eFKBD	ra147	ra117	ra562	g	4.40	低
61	eFKBD	ra147	ra116	ra562	g	4.35	低
62	eFKBD	ra147	ra62	ra562	g	4.49	低
63	eFKBD	ra147	ra56	ra562	g	4.54	低
64	eFKBD	ra147	ra55	ra562	g	4.52	低
65	eFKBD	ra147	ra366	ra562	g	4.47	低
66	eFKBD	ma	ra111	ra562	g	3.57	低
67	eFKBD	ra147	ra109	ra562	g	3.75	低
68	eFKBD	ra147	ra525	ra562	g	4.34	低
69	eFKBD	ra147	ra526	ra562	g	4.37	低
70	eFKBD	ra147	ra523	ra562	g	4.93	低
71	eFKBD	ra147	ra521	ra562	g	4.90	低
72	eFKBD	ra147	oic	ra562	g	4.34	低
73	eFKBD	ra147	ra102	ra562	g	4.33	低
74	eFKBD	ra147	tic	ra562	g	4.26	低
75	eFKBD	ma	ra121	ra562	g	3.96	高
76	eFKBD	ra147	ra105	ra562	g	4.00	低
77	eFKBD	ma	ra123	ra562	g	4.47	低
78	eFKBD	ma	ra567	ra562	g	4.58	低
79	eFKBD	ma	ra566	ra562	g	4.63	低
80	eFKBD	ma	ra167	ra562	g	4.43	低
81	eFKBD	ma	ra71	ra562	g	4.40	低
82	eFKBD	ma	ra78	ra562	g	4.42	低
83	eFKBD	ma	ra327	ra562	g	3.66	低
84	eFKBD	ma	ra324	ra562	g	3.62	低
85	eFKBD	ma	rbphe	ra562	g	4.22	低
86	eFKBD	ma	ra135	ra562	g	4.69	低
87	eFKBD	ma	ra97	ra562	g	4.66	低
88	eFKBD	ma	y	ra562	g	3.89	低
89	eFKBD	ma	ra127	ra562	g	4.21	低
90	eFKBD	ma	ra171	ra562	g	4.33	低
91	eFKBD	ma	ra175	ra562	g	5.39	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
92	eFKBD	ma	ra137	ra562	g	4.65	低
93	eFKBD	ma	ra94	ra562	g	4.65	低
94	eFKBD	ma	ra98	ra562	g	4.86	低
95	eFKBD	ma	ra73	ra562	g	4.70	低
96	eFKBD	ma	ra60	ra562	g	4.71	低
97	eFKBD	ma	ra353	ra562	g	4.90	低
98	eFKBD	ma	ra133	ra562	g	3.92	低
99	eFKBD	ma	ra96	ra562	g	4.74	低
100	eFKBD	ma	ra95	ra562	g	4.73	低
101	eFKBD	ma	ra70	ra562	g	4.74	低
102	eFKBD	ma	ra491	ra562	g	3.47	低
103	eFKBD	ma	ra91	ra562	g	3.51	低
104	eFKBD	ma	ra90	ra562	g	3.41	低
105	eFKBD	ma	ra89	ra562	g	3.34	低
106	eFKBD	ma	ra301	ra562	g	3.90	低
107	eFKBD	ma	ra68	ra562	g	4.19	低
108	eFKBD	ma	ra67	ra562	g	4.19	低
109	eFKBD	ma	ra347	ra562	g	4.35	低
110	eFKBD	ma	ra189	ra562	g	4.19	低
111	eFKBD	ma	ra144	ra562	g	4.21	低
112	eFKBD	ma	ra530	ra562	g	4.40	低
113	eFKBD	ma	ra509	ra562	g	4.52	低
114	eFKBD	ma	ra507	ra562	g	4.56	低
115	eFKBD	ma	cha	ra562	g	4.67	低
116	eFKBD	ma	ra527	ra562	g	4.72	低
117	eFKBD	ma	ra549	ra562	g	4.88	低
118	eFKBD	ma	ra59	ra562	g	4.94	低
119	eFKBD	ma	tle	ra562	g	4.34	低
120	eFKBD	ma	ra83	ra562	g	4.40	低
121	eFKBD	ma	ra75	ra562	g	4.53	低
122	eFKBD	ma	ra533	ra562	g	4.54	低
123	eFKBD	ma	ra84	ra562	g	4.51	低
124	eFKBD	ma	ra129	ra562	g	4.89	低
125	eFKBD	ma	ra602	ra562	g	4.24	低
126	eFKBD	ma	ra122	ra562	g	4.41	低
127	eFKBD	ma	ra450	ra562	g	3.95	低
128	eFKBD	ma	ra522	ra562	g	3.83	低
129	eFKBD	ma	ra128	ra562	g	4.20	低
130	eFKBD	ma	ra600	ra562	g	4.21	低
131	eFKBD	ma	ra76	ra562	g	4.20	低
132	eFKBD	ma	df	ra562	g	4.34	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
133	eFKBD	ma	ra134	ra562	g	4.41	低
134	eFKBD	ma	mf	ra562	g	4.58	低
135	eFKBD	ma	ra185	ra562	g	4.37	低
136	eFKBD	ma	ra124	ra562	g	4.34	低
137	eFKBD	ma	ra513	ra562	g	3.99	低
138	eFKBD	ma	ra113	ra562	g	4.27	低
139	eFKBD	ma	ra114	ra562	g	4.24	低
140	eFKBD	ma	ra112	ra562	g	4.20	低
141	eFKBD	ma	ra87	ra562	g	4.49	低
142	eFKBD	ma	ra104	ra562	g	4.50	低
143	eFKBD	ma	ra148	ra562	g	4.13	低
144	eFKBD	ma	ra63	ra562	g	4.64	低
145	eFKBD	ma	ra561	ra562	g	4.62	低
146	eFKBD	ma	ra208	ra562	g	4.64	低
147	eFKBD	ma	ra382	ra562	g	4.39	低
148	eFKBD	ma	ra495	ra562	g	4.64	低
149	eFKBD	ma	ra64	ra562	g	4.46	低
150	eFKBD	ma	ra119	ra562	g	4.39	低
151	eFKBD	ma	ra118	ra562	g	4.37	低
152	eFKBD	ma	ra65	ra562	g	4.44	低
153	eFKBD	ma	ra66	ra562	g	4.73	低
154	eFKBD	ma	ra115	ra562	g	4.49	低
155	eFKBD	ma	ra117	ra562	g	4.55	低
156	eFKBD	ma	ra116	ra562	g	4.54	低
157	eFKBD	ma	ra62	ra562	g	4.76	低
158	eFKBD	ma	ra56	ra562	g	4.76	低
159	eFKBD	ma	ra534	ra562	g	4.72	中
160	eFKBD	ma	ra88	ra562	g	4.28	低
161	eFKBD	ma	ra55	ra562	g	4.73	低
162	eFKBD	ma	ra366	ra562	g	4.77	低
163	eFKBD	ra199	napA	ra562	g	4.11	低
164	eFKBD	ma	ra92	ra562	g	4.56	低
165	eFKBD	ra202	napA	ra562	g	4.17	低
166	eFKBD	ra484	napA	ra562	g	4.21	低
167	eFKBD	ma	ra93	ra144	g	3.90	中
168	eFKBD	ml	ra167	ra562	g	4.32	低
169	eFKBD	ra207	ra167	ra562	g	4.28	低
170	eFKBD	ra565	ra167	ra562	g	4.21	低
171	eFKBD	ra172	ra167	ra562	g	4.24	低
172	eFKBD	ra562	ra167	ra562	g	4.33	低
173	eFKBD	ra209	ra167	ra562	g	4.28	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
174	eFKBD	ra61	ra167	ra562	g	4.17	低
175	eFKBD	ra74	ra167	ra562	g	4.08	低
176	eFKBD	ra147	ra332	ra562	g	4.54	低
177	eFKBD	ma	ra332	ra562	g	4.24	低
178	eFKBD	ra199	ra332	ra562	g	4.22	低
179	eFKBD	ra201	ra332	ra562	g	4.30	低
180	eFKBD	ra202	ra332	ra562	g	4.30	低
181	eFKBD	ra203	ra332	ra562	g	4.32	低
182	eFKBD	ra484	ra332	ra562	g	4.30	低
183	eFKBD	ra379	ra332	ra562	g	4.41	低
184	eFKBD	ml	ra109	ra562	g	3.69	低
185	eFKBD	ra207	ra109	ra562	g	3.67	低
186	eFKBD	ra565	ra109	ra562	g	3.60	低
187	eFKBD	ra562	ra109	ra562	g	3.72	低
188	eFKBD	ra209	ra109	ra562	g	3.71	低
189	eFKBD	ra61	ra109	ra562	g	3.59	低
190	eFKBD	ra74	ra109	ra562	g	3.48	低
191	eFKBD	ma	ra108	ra562	g	3.21	低
192	eFKBD	ra199	ra108	ra562	g	3.23	低
193	eFKBD	ra201	ra108	ra562	g	3.31	低
194	eFKBD	ra202	ra108	ra562	g	3.33	低
195	eFKBD	ra203	ra108	ra562	g	3.36	低
196	eFKBD	ra484	ra108	ra562	g	3.36	低
197	eFKBD	ra379	ra108	ra562	g	3.47	低
198	eFKBD	ml	oic	ra562	g	4.25	低
199	eFKBD	ra207	oic	ra562	g	4.29	低
200	eFKBD	ra565	oic	ra562	g	4.21	低
201	eFKBD	ra172	oic	ra562	g	4.23	低
202	eFKBD	ra562	oic	ra562	g	4.23	低
203	eFKBD	ra209	oic	ra562	g	4.27	低
204	eFKBD	ra61	oic	ra562	g	4.14	低
205	eFKBD	ra74	oic	ra562	g	4.07	低
206	eFKBD	ra147	ra542	ra562	g	4.25	低
207	eFKBD	ma	ra542	ra562	g	3.92	低
208	eFKBD	ra199	ra542	ra562	g	3.91	低
209	eFKBD	ra201	ra542	ra562	g	4.00	低
210	eFKBD	ra202	ra542	ra562	g	3.99	低
211	eFKBD	ra203	ra542	ra562	g	3.98	低
212	eFKBD	ra484	ra542	ra562	g	4.01	低
213	eFKBD	ra379	ra542	ra562	g	4.13	低
214	eFKBD	ml	tic	ra562	g	4.19	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
215	eFKBD	ra207	tic	ra562	g	4.26	低
216	eFKBD	ra565	tic	ra562	g	4.14	低
217	eFKBD	ra172	tic	ra562	g	4.16	低
218	eFKBD	ra562	tic	ra562	g	4.17	低
219	eFKBD	ra209	tic	ra562	g	4.20	低
220	eFKBD	ra61	tic	ra562	g	4.06	低
221	eFKBD	ra74	tic	ra562	g	4.02	低
222	eFKBD	ma	ra93	ra209	g	4.06	中
223	eFKBD	ma	ra136	ra562	g	3.54	低
224	eFKBD	ra199	ra136	ra562	g	3.57	低
225	eFKBD	ra201	ra136	ra562	g	3.62	低
226	eFKBD	ra202	ra136	ra562	g	3.64	低
227	eFKBD	ra203	ra136	ra562	g	3.66	低
228	eFKBD	ra484	ra136	ra562	g	3.64	低
229	eFKBD	ra379	ra136	ra562	g	3.78	低
230	eFKBD	ml	ra545	ra562	g	4.19	低
231	eFKBD	ra207	ra545	ra562	g	4.12	低
232	eFKBD	ra565	ra545	ra562	g	4.10	低
233	eFKBD	ra172	ra545	ra562	g	4.11	低
234	eFKBD	ra562	ra545	ra562	g	4.15	低
235	eFKBD	ra209	ra545	ra562	g	4.18	低
236	eFKBD	ra61	ra545	ra562	g	4.08	中
237	eFKBD	ra74	ra545	ra562	g	4.02	低
238	eFKBD	ra147	ra350	ra562	g	4.18	低
239	eFKBD	ma	ra350	ra562	g	3.87	低
240	eFKBD	ra199	ra350	ra562	g	3.93	低
241	eFKBD	ra201	ra350	ra562	g	3.96	低
242	eFKBD	ra202	ra350	ra562	g	3.97	低
243	eFKBD	ra203	ra350	ra562	g	3.97	低
244	eFKBD	ra484	ra350	ra562	g	4.05	低
245	eFKBD	ra379	ra350	ra562	g	4.17	低
246	eFKBD	ml	ra351	ra562	g	4.31	低
247	eFKBD	ra207	ra351	ra562	g	4.14	低
248	eFKBD	ra565	ra351	ra562	g	4.16	低
249	eFKBD	ra172	ra351	ra562	g	4.19	低
250	eFKBD	ra562	ra351	ra562	g	4.25	低
251	eFKBD	ra209	ra351	ra562	g	4.27	低
252	eFKBD	ra61	ra351	ra562	g	4.18	低
253	eFKBD	ra74	ra351	ra562	g	4.02	低
254	eFKBD	ma	ra93	ra562	g	4.58	低
255	eFKBD	ml	ra93	ra562	g	4.96	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
256	eFKBD	ra344	ra102	ra562	g	4.48	低
257	eFKBD	ra209	ra102	ra562	g	3.24	低
258	eFKBD	ra147	ra554	ra562	g	4.96	低
259	eFKBD	ma	ra554	ra562	g	4.49	低
260	eFKBD	ra201	ra554	ra562	g	4.57	低
261	eFKBD	ra203	ra554	ra562	g	4.65	低
262	eFKBD	ra344	ra546	ra562	g	4.60	低
263	eFKBD	ml	ra546	ra562	g	4.86	低
264	eFKBD	ra565	ra546	ra562	g	4.63	低
265	eFKBD	ra209	ra546	ra562	g	4.78	低
266	eFKBD	ra147	mw	ra562	g	4.68	低
267	eFKBD	ma	mw	ra562	g	4.37	低
268	eFKBD	ra201	mw	ra562	g	4.44	低
269	eFKBD	ra203	mw	ra562	g	4.44	低
270	eFKBD	ra344	ra354	ra562	g	4.68	低
271	eFKBD	ml	ra354	ra562	g	4.83	低
272	eFKBD	ra565	ra354	ra562	g	4.67	低
273	eFKBD	ra209	ra354	ra562	g	4.80	低
274	eFKBD	ra147	ra385	ra562	g	4.89	低
275	eFKBD	ma	ra385	ra562	g	4.45	低
276	eFKBD	ra201	ra385	ra562	g	4.54	低
277	eFKBD	ra203	ra385	ra562	g	4.57	低
278	eFKBD	ra344	ra486	ra562	g	5.86	低
279	eFKBD	ml	ra486	ra562	g	5.40	低
280	eFKBD	ra565	ra486	ra562	g	5.26	低
281	eFKBD	ra209	ra486	ra562	g	4.29	低
282	eFKBD	ra147	ra487	ra562	g	4.34	低
283	eFKBD	ma	ra487	ra562	g	3.94	低
284	eFKBD	ra201	ra487	ra562	g	4.03	低
285	eFKBD	ra203	ra487	ra562	g	4.07	低
286	eFKBD	ma	ra323	ra562	g	3.20	低
287	eFKBD	ra201	ra323	ra562	g	5.30	低
288	eFKBD	ra203	ra323	ra562	g	5.27	低
289	eFKBD	ra344	ra347	ra562	g	4.56	低
290	eFKBD	ml	ra347	ra562	g	4.71	低
291	eFKBD	ra565	ra347	ra562	g	4.55	低
292	eFKBD	ra209	ra347	ra562	g	4.69	低
293	eFKBD	ra147	napa	ra209	g	4.29	中
294	eFKBD	ra201	ra88	ra562	g	4.35	低
295	eFKBD	ra203	ra88	ra562	g	4.39	低
296	eFKBD	ra344	ra137	ra562	g	4.90	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
297	eFKBD	ml	ra137	ra562	g	5.06	低
298	eFKBD	ra565	ra137	ra562	g	4.89	低
299	eFKBD	ra209	ra137	ra562	g	5.03	低
300	eFKBD	ra147	ra495	ra562	g	5.05	低
301	eFKBD	ra201	ra495	ra562	g	4.72	低
302	eFKBD	ra203	ra495	ra562	g	4.76	低
303	eFKBD	ra344	ra171	ra562	g	4.53	低
304	eFKBD	ml	ra171	ra562	g	4.69	低
305	eFKBD	ra565	ra171	ra562	g	4.53	低
306	eFKBD	ra209	ra171	ra562	g	4.66	低
307	eFKBD	ra201	ra123	ra562	g	4.56	低
308	eFKBD	ra203	ra123	ra562	g	4.59	低
309	eFKBD	ra344	ra93	ra562	g	4.81	低
310	eFKBD	ra565	ra93	ra562	g	4.77	低
311	eFKBD	ra209	ra93	ra562	g	4.91	低
312	eFKBD	ra147	ra107	ra549	g	4.57	中
313	eFKBD	ra201	ra64	ra562	g	4.52	低
314	eFKBD	ra203	ra64	ra562	g	4.57	低
315	eFKBD	ra344	ra116	ra562	g	4.78	低
316	eFKBD	ml	ra116	ra562	g	4.91	低
317	eFKBD	ra565	ra116	ra562	g	4.82	低
318	eFKBD	ra209	ra116	ra562	g	4.92	低
319	eFKBD	ra147	ra107	ra562	g	4.44	低
320	eFKBD	ra201	ra66	ra562	g	4.82	低
321	eFKBD	ra203	ra66	ra562	g	4.88	低
322	eFKBD	ra344	ra75	ra562	g	4.89	低
323	eFKBD	ml	ra75	ra562	g	5.04	低
324	eFKBD	ra565	ra75	ra562	g	4.83	低
325	eFKBD	ra209	ra75	ra562	g	4.87	低
326	eFKBD	ra147	ra108	ra562	g	3.68	低
327	eFKBD	ra201	ra127	ra562	g	4.31	低
328	eFKBD	ra203	ra127	ra562	g	4.34	低
329	eFKBD	ra344	ra113	ra562	g	4.46	低
330	eFKBD	ml	ra113	ra562	g	4.60	低
331	eFKBD	ra565	ra113	ra562	g	4.48	低
332	eFKBD	ra209	ra113	ra562	g	4.61	低
333	eFKBD	ra147	ra497	ra562	g	4.24	低
334	eFKBD	ra147	ra148	ra562	g	4.39	中
335	eFKBD	ra147	ra110	ra562	g	4.61	中
336	eFKBD	ra147	ra111	ra562	g	3.86	低
337	eFKBD	ra147	ra121	ra549	g	4.41	中

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
338	eFKBD	ra147	ra121	ra562	g	4.25	低
339	eFKBD	ra147	napa	ra206	g	4.05	中
340	eFKBD	ra147	ra497	ra206	g	3.91	中
341	eFKBD	ra147	ra93	ra206	g	4.08	中
342	eFKBD	ra147	ra204	ra206	g	3.91	中
343	eFKBD	ra147	ra148	ra206	g	4.06	中
344	eFKBD	ra147	ra121	ra206	g	3.88	中
345	eFKBD	ra147	ra107	ra206	g	4.07	中
346	eFKBD	ra147	ra110	ra206	g	4.26	中
347	eFKBD	ra147	ra88	ra206	g	3.85	中
348	eFKBD	ra147	ra92	ra206	g	4.02	中
349	eFKBD	ra147	ra111	ra206	g	3.61	中
350	eFKBD	ra147	ra123	ra562	g	4.28	低
351	eFKBD	ra147	ra93	ra209	g	4.33	中
352	eFKBD	ra147	ra204	ra209	g	4.17	低
353	eFKBD	ra147	ra148	ra209	g	4.31	中
354	eFKBD	ra147	ra121	ra209	g	4.17	中
355	eFKBD	ra147	ra107	ra209	g	4.33	中
356	eFKBD	ra147	ra110	ra209	g	4.49	中
357	eFKBD	ra147	ra88	ra209	g	4.11	低
358	eFKBD	ra147	ra92	ra209	g	4.28	中
359	eFKBD	ra147	ra111	ra209	g	3.86	低
360	eFKBD	ra147	napa	ra106	g	4.16	低
361	eFKBD	ra147	ra497	ra106	g	4.06	低
362	eFKBD	ra147	ra93	ra106	g	4.20	低
363	eFKBD	ra147	ra204	ra106	g	4.06	低
364	eFKBD	ra147	ra148	ra106	g	4.17	低
365	eFKBD	ra147	ra121	ra106	g	4.02	低
366	eFKBD	ra147	ra107	ra106	g	4.19	低
367	eFKBD	ra147	ra110	ra106	g	4.36	低
368	eFKBD	ra147	ra88	ra106	g	3.97	低
369	eFKBD	ra147	ra92	ra106	g	4.15	低
370	eFKBD	ra147	ra111	ra106	g	3.74	低
371	eFKBD	ra147	napa	ra189	g	4.17	低
372	eFKBD	ra147	ra497	ra189	g	4.06	低
373	eFKBD	ra147	ra93	ra189	g	4.20	低
374	eFKBD	ra147	ra204	ra189	g	4.06	低
375	eFKBD	ra147	ra148	ra189	g	4.18	低
376	eFKBD	ra147	ra121	ra189	g	4.02	低
377	eFKBD	ra147	ra107	ra189	g	4.20	低
378	eFKBD	ra147	ra110	ra189	g	4.36	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
379	eFKBD	ra147	ra88	ra189	g	3.98	低
380	eFKBD	ra147	ra92	ra189	g	4.16	低
381	eFKBD	ra147	ra111	ra189	g	3.74	低
382	eFKBD	ra147	napa	ra144	g	4.17	低
383	eFKBD	ra147	ra497	ra144	g	4.03	低
384	eFKBD	ra147	ra93	ra144	g	4.19	低
385	eFKBD	ra147	ra204	ra144	g	4.07	低
386	eFKBD	ra147	ra121	ra144	g	4.03	中
387	eFKBD	ra147	ra107	ra144	g	4.19	低
388	eFKBD	ra147	ra110	ra144	g	4.39	中
389	eFKBD	ra147	ra88	ra144	g	3.96	低
390	eFKBD	ra147	ra92	ra144	g	4.16	中
391	eFKBD	ra147	ra111	ra144	g	3.73	低
392	eFKBD	ra147	napa	ra126	g	4.00	低
393	eFKBD	ra147	ra497	ra126	g	3.84	低
394	eFKBD	ra147	ra93	ra126	g	4.03	低
395	eFKBD	ra147	ra511	ra126	g	4.03	低
396	eFKBD	ra147	ra204	ra126	g	3.87	低
397	eFKBD	ra147	ra148	ra126	g	4.00	低
398	eFKBD	ra147	ra121	ra126	g	3.83	低
399	eFKBD	ra147	ra107	ra126	g	4.03	低
400	eFKBD	ra147	ra110	ra126	g	4.18	低
401	eFKBD	ra147	ra88	ra126	g	3.77	低
402	eFKBD	ra147	ra92	ra126	g	3.98	低
403	eFKBD	ra147	ra111	ra126	g	3.51	低
404	eFKBD	ra147	napa	ra549	g	4.54	低
405	eFKBD	ra147	ra127	ra562	g	4.22	低
406	eFKBD	ra147	ra93	ra549	g	4.58	低
407	eFKBD	ra147	ra204	ra549	g	4.43	低
408	eFKBD	ra147	ra148	ra549	g	4.55	中
409	eFKBD	ra147	ra136	ra562	g	4.00	低
410	eFKBD	ra147	ra110	ra549	g	4.78	中
411	eFKBD	ra147	ra88	ra549	g	4.34	中
412	eFKBD	ra147	ra92	ra549	g	4.53	中
413	eFKBD	ra147	ra111	ra549	g	4.15	低
414	eFKBD	ma	ra497	ra562	g	3.94	低
415	eFKBD	ra147	ra148	ra144	g	4.18	中
416	eFKBD	ra147	ra497	ra209	g	4.17	中
417	eFKBD	ra147	ra497	ra549	g	4.43	中
418	eFKBD	ra147	ra64	ra562	g	4.32	低
419	eFKBD	ma	ra497	ra206	g	3.57	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
420	eFKBD	ma	ra93	ra206	g	3.80	低
421	eFKBD	ma	ra204	ra206	g	3.57	低
422	eFKBD	ma	ra148	ra206	g	3.74	低
423	eFKBD	ma	ra121	ra206	g	3.53	低
424	eFKBD	ma	ra107	ra206	g	3.79	低
425	eFKBD	ma	ra110	ra206	g	3.96	低
426	eFKBD	ma	ra88	ra206	g	3.49	低
427	eFKBD	ma	ra92	ra206	g	3.72	低
428	eFKBD	ma	napa	ra209	g	4.04	低
429	eFKBD	ma	ra497	ra209	g	3.91	中
430	eFKBD	ma	ra204	ra209	g	3.91	低
431	eFKBD	ma	ra148	ra209	g	4.04	低
432	eFKBD	ma	ra107	ra209	g	4.06	低
433	eFKBD	ra147	ra66	ra562	g	4.49	低
434	eFKBD	ma	ra88	ra209	g	3.83	中
435	eFKBD	ma	napa	ra106	g	3.90	低
436	eFKBD	ma	ra497	ra106	g	3.75	低
437	eFKBD	ma	ra93	ra106	g	3.93	低
438	eFKBD	ma	ra204	ra106	g	3.74	低
439	eFKBD	ma	ra148	ra106	g	3.91	低
440	eFKBD	ma	ra121	ra106	g	3.72	低
441	eFKBD	ma	ra107	ra106	g	3.93	低
442	eFKBD	ma	ra110	ra106	g	4.10	低
443	eFKBD	ma	ra88	ra106	g	3.66	低
444	eFKBD	ma	ra92	ra106	g	3.90	低
445	eFKBD	ma	ra111	ra106	g	3.35	低
446	eFKBD	ma	napa	ra189	g	3.86	低
447	eFKBD	ma	ra497	ra189	g	3.71	低
448	eFKBD	ma	ra93	ra189	g	3.90	低
449	eFKBD	ma	ra204	ra189	g	3.72	低
450	eFKBD	ma	ra148	ra189	g	3.86	低
451	eFKBD	ma	ra121	ra189	g	3.67	低
452	eFKBD	ma	ra107	ra189	g	3.90	低
453	eFKBD	ma	ra110	ra189	g	4.07	低
454	eFKBD	ma	ra88	ra189	g	3.65	低
455	eFKBD	ma	ra92	ra189	g	3.85	低
456	eFKBD	ma	ra111	ra189	g	3.33	低
457	eFKBD	ma	napa	ra144	g	3.87	低
458	eFKBD	ma	ra497	ra144	g	3.70	中
459	eFKBD	ma	ra204	ra144	g	3.69	低
460	eFKBD	ma	ra148	ra144	g	3.88	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
461	eFKBD	ma	ra121	ra144	g	3.70	中
462	eFKBD	ma	ra107	ra144	g	3.91	低
463	eFKBD	ma	ra110	ra144	g	4.08	中
464	eFKBD	ma	ra88	ra144	g	3.63	低
465	eFKBD	ma	ra92	ra144	g	3.87	低
466	eFKBD	ma	ra111	ra144	g	3.30	低
467	eFKBD	ma	ra497	ra126	g	3.46	低
468	eFKBD	ma	ra148	ra126	g	3.67	低
469	eFKBD	ma	ra121	ra126	g	3.44	低
470	eFKBD	ma	ra107	ra126	g	3.72	低
471	eFKBD	ma	ra110	ra126	g	3.89	低
472	eFKBD	ma	ra92	ra126	g	3.69	低
473	eFKBD	ma	ra111	ra126	g	3.04	低
474	eFKBD	ma	napa	ra549	g	4.29	低
475	eFKBD	ma	ra497	ra549	g	4.16	低
476	eFKBD	ma	ra93	ra549	g	4.31	低
477	eFKBD	ma	ra204	ra549	g	4.14	低
478	eFKBD	ma	ra148	ra549	g	4.31	低
479	eFKBD	ma	ra121	ra549	g	4.15	低
480	eFKBD	ma	ra107	ra549	g	4.32	低
481	eFKBD	ma	ra110	ra549	g	4.51	低
482	eFKBD	ma	ra88	ra549	g	4.09	低
483	eFKBD	ma	ra92	ra549	g	4.29	低
484	eFKBD	ma	ra111	ra549	g	3.86	低
485	eFKBD	ra147	ra88	ra562	g	4.13	低
486	eFKBD	ml	napa	ra549	g	5.13	低
487	eFKBD	ml	napa	ra144	g	4.53	低
488	eFKBD	mi	napa	ra562	g	4.85	低
489	eFKBD	mi	napa	ra549	g	5.10	低
490	eFKBD	mv	napa	ra209	g	4.56	低
491	eFKBD	ra379	napa	ra549	g	4.96	低
492	eFKBD	ra379	napa	ra144	g	4.40	低
493	eFKBD	ra203	ra185	ra209	g	4.31	低
494	eFKBD	ra202	ra185	ra209	g	4.48	低
495	eFKBD	ra310	ra185	ra209	g	4.68	低
496	eFKBD	ra203	ra110	ra562	g	4.95	低
497	eFKBD	ra202	ra110	ra562	g	4.91	低
498	eFKBD	ra310	ra110	ra562	g	5.32	低
499	eFKBD	ra203	ra93	ra209	g	4.46	低
500	eFKBD	ra202	ra93	ra209	g	4.47	低
501	eFKBD	ra310	ra93	ra209	g	4.80	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
502	eFKBD	ra147	ra92	ra562	g	4.41	低
503	eFKBD	mi	ra497	ra209	g	4.54	低
504	eFKBD	mi	ra497	ra549	g	4.93	低
505	eFKBD	mi	ra497	ra144	g	4.32	低
506	eFKBD	ra379	ra497	ra562	g	4.48	低
507	eFKBD	ra379	ra497	ra209	g	4.40	低
508	eFKBD	ra379	ra497	ra549	g	4.78	低
509	eFKBD	ra379	ra497	ra144	g	4.20	低
510	eFKBD	ra147	ra93	ra562	g	4.44	低
511	eFKBD	ml	ra93	ra549	g	5.05	低
512	eFKBD	ra201	napA	ra562	g	4.15	低
513	eFKBD	mi	ra93	ra562	g	4.83	低
514	eFKBD	mi	ra93	ra209	g	4.66	低
515	eFKBD	mi	ra93	ra549	g	5.06	低
516	eFKBD	mi	ra93	ra144	g	4.47	低
517	eFKBD	ra379	ra93	ra562	g	4.70	低
518	eFKBD	ra379	ra93	ra209	g	4.56	低
519	eFKBD	ra379	ra93	ra549	g	4.91	低
520	eFKBD	ra379	ra93	ra144	g	4.37	低
521	eFKBD	ml	ra148	ra562	g	4.91	低
522	eFKBD	ml	ra148	ra209	g	4.73	低
523	eFKBD	ml	ra148	ra549	g	5.17	低
524	eFKBD	mi	ra148	ra562	g	4.86	低
525	eFKBD	mi	ra148	ra209	g	4.69	低
526	eFKBD	mi	ra148	ra549	g	5.12	低
527	eFKBD	mi	ra148	ra144	g	4.51	低
528	eFKBD	ra379	ra148	ra562	g	4.74	低
529	eFKBD	ra379	ra148	ra209	g	4.59	低
530	eFKBD	ra379	ra148	ra549	g	4.98	低
531	eFKBD	ra379	ra148	ra144	g	4.40	低
532	eFKBD	ra203	napA	ra562	g	4.18	低
533	eFKBD	ml	ra107	ra209	g	4.72	低
534	eFKBD	ml	ra107	ra144	g	4.52	低
535	eFKBD	mi	ra107	ra562	g	4.83	低
536	eFKBD	mi	ra107	ra209	g	4.69	低
537	eFKBD	mi	ra107	ra549	g	5.09	低
538	eFKBD	mi	ra107	ra144	g	4.49	低
539	eFKBD	ra379	ra107	ra562	g	4.73	低
540	eFKBD	ra379	ra107	ra209	g	4.57	低
541	eFKBD	ra379	ra107	ra549	g	4.94	低
542	eFKBD	ra379	ra107	ra144	g	4.40	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
543	eFKBD	ml	ra121	ra562	g	4.64	低
544	eFKBD	ml	ra121	ra209	g	4.49	低
545	eFKBD	ra379	napA	ra562	g	4.30	低
546	eFKBD	ml	ra121	ra144	g	4.33	低
547	eFKBD	mi	ra121	ra562	g	4.60	低
548	eFKBD	mi	ra121	ra209	g	4.48	低
549	eFKBD	mi	ra121	ra549	g	4.86	低
550	eFKBD	mi	ra121	ra144	g	4.30	低
551	eFKBD	ra379	ra121	ra562	g	4.48	低
552	eFKBD	ra379	ra121	ra209	g	4.35	低
553	eFKBD	ra379	ra121	ra549	g	4.71	低
554	eFKBD	ra379	ra121	ra144	g	4.18	低
555	eFKBD	ra347	ra110	ra144	g	4.98	低
556	eFKBD	ra319	ra110	ra562	g	4.78	低
557	eFKBD	ra319	ra110	ra209	g	4.59	低
558	eFKBD	ra319	ra110	ra549	g	4.94	低
559	eFKBD	ra319	ra110	ra144	g	4.44	低
560	rae1	ra147	napA	ra562	g	5.56	中
561	rae2	ra147	napA	ra562	g	5.63	中
562	rae3	ra147	napA	ra562	g	5.48	中
563	rae4	ra147	napA	ra562	g	5.47	低
564	rae5	ra147	napA	ra562	g	5.48	低
565	rae9	ra147	napA	ra562	g	5.35	中
566	rae10	ra147	napA	ra562	g	5.10	中
567	rae11	ra147	napA	ra562	g	5.11	中
568	rae12	ra147	napA	ra562	g	5.74	中
569	rae13	ra147	napA	ra562	g	5.27	中
570	rae14	ra147	napA	ra562	g	5.72	中
571	rae16	ra147	napA	ra562	g	5.93	低
572	rae17	ra147	napA	ra562	g	4.41	中
573	rae18	ra147	napA	ra562	g	5.49	低
574	rae19	ra147	napA	ra562	g	5.60	低
575	eFKBD	ra147	napA	ra562	g	5.44	低
576	rae20	ra147	napA	ra562	g	5.56	中
577	eFKBD	2-Nal	mSerBu	Gly		6.45	低
578	eFKBD	2-Nal	mNle	Gly		6.44	低

表6. 本發明中之雷帕弗辛化合物579至化合物877.

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
579	eFKBD	mf	dF	sar	dF	4.105	低
580	eFKBD	ra208	dF	sar	dF	4.158	低
581	eFKBD	ra561	dF	sar	dF	4.189	低
582	eFKBD	ra531	dF	sar	dF	4.252	低
583	eFKBD	ra382	dF	sar	dF	4.055	低
584	eFKBD	ra537	dF	sar	dF	4.042	低
585	eFKBD	ra577	dF	sar	dF	3.342	低
586	eFKBD	ra450	dF	sar	dF	3.767	低
587	eFKBD	ra522	dF	sar	dF	3.671	低
588	eFKBD	ra513	dF	sar	dF	3.769	低
589	eFKBD	ra509	dF	sar	dF	4.171	低
590	eFKBD	ra507	dF	sar	dF	4.143	低
591	eFKBD	ra534	dF	sar	dF	4.221	低
592	eFKBD	ra578	dF	sar	dF	3.71	低
593	eFKBD	ra523	dF	sar	dF	3.198	低
594	eFKBD	ra521	dF	sar	dF	3.308	低
595	eFKBD	ra520	dF	sar	dF	3.646	低
596	eFKBD	ra549	dF	sar	dF	4.392	低
597	eFKBD	ra600	dF	sar	dF	3.969	低
598	eFKBD	ra551	dF	sar	dF	4.233	低
599	eFKBD	ra518	dF	sar	dF	3.876	低
600	eFKBD	cha	dF	sar	dF	4.264	高
601	eFKBD	ra527	dF	sar	dF	4.257	高
602	eFKBD	ra566	dF	sar	dF	4.215	低
603	eFKBD	ra567	dF	sar	dF	4.189	低
604	eFKBD	ra533	dF	sar	dF	4.135	低
605	eFKBD	ra530	dF	sar	dF	4.111	低
606	eFKBD	ra579	dF	sar	dF	3.649	低
607	eFKBD	ra55	dF	sar	dF	4.26	低
608	eFKBD	ra56	dF	sar	dF	4.259	低
609	eFKBD	tza	dF	sar	dF	3.759	低
610	eFKBD	ra58	dF	sar	dF	3.607	低
611	eFKBD	ra59	dF	sar	dF	4.367	低
612	eFKBD	ra60	dF	sar	dF	5.05	低
613	eFKBD	ra61	dF	sar	dF	4.001	低
614	eFKBD	ra62	dF	sar	dF	4.283	低
615	eFKBD	ra63	dF	sar	dF	4.23	低
616	eFKBD	ra64	dF	sar	dF	4.87	低
617	eFKBD	ra65	dF	sar	dF	4.156	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
618	eFKBD	ra66	dF	sar	dF	4.303	低
619	eFKBD	ra67	dF	sar	dF	3.968	低
620	eFKBD	ra68	dF	sar	dF	3.983	低
621	eFKBD	ra69	dF	sar	dF	4.076	低
622	eFKBD	ra70	dF	sar	dF	4.286	低
623	eFKBD	ra71	dF	sar	dF	4.111	低
624	eFKBD	ra73	dF	sar	dF	4.283	低
625	eFKBD	ra74	dF	sar	dF	3.899	低
626	eFKBD	ra75	dF	sar	dF	4.16	低
627	eFKBD	ra76	dF	sar	dF	4.616	低
628	eFKBD	ra511	dF	sar	dF	4.289	低
629	eFKBD	ra78	dF	sar	dF	4.119	低
630	eFKBD	ra79	dF	sar	dF	4.255	低
631	eFKBD	ra83	dF	sar	dF	4.065	低
632	eFKBD	ra84	dF	sar	dF	4.155	低
633	eFKBD	ra87	dF	sar	dF	4.123	低
634	eFKBD	ra88	dF	sar	dF	4.023	低
635	eFKBD	ra89	dF	sar	dF	3.242	低
636	eFKBD	ra90	dF	sar	dF	3.298	低
637	eFKBD	ra91	dF	sar	dF	3.418	低
638	eFKBD	ra92	dF	sar	dF	4.206	低
639	eFKBD	ra93	dF	sar	dF	4.232	低
640	eFKBD	ra94	dF	sar	dF	4.245	低
641	eFKBD	ra95	dF	sar	dF	4.3	低
642	eFKBD	ra96	dF	sar	dF	4.3	低
643	eFKBD	ra97	dF	sar	dF	4.231	低
644	eFKBD	ra98	dF	sar	dF	4.33	低
645	eFKBD	ra353	dF	sar	dF	4.358	低
646	eFKBD	ra104	dF	sar	dF	4.133	低
647	eFKBD	ra106	dF	sar	dF	3.942	低
648	eFKBD	ra107	dF	sar	dF	4.228	低
649	eFKBD	ra108	dF	sar	dF	3.467	低
650	eFKBD	ra110	dF	sar	dF	4.368	低
651	eFKBD	ra111	dF	sar	dF	3.74	低
652	eFKBD	ra112	dF	sar	dF	3.984	低
653	eFKBD	ra113	dF	sar	dF	4.007	低
654	eFKBD	ra114	dF	sar	dF	3.994	低
655	eFKBD	ra115	dF	sar	dF	4.161	低
656	eFKBD	ra116	dF	sar	dF	4.194	低
657	eFKBD	ra117	dF	sar	dF	4.201	低
658	eFKBD	ra119	dF	sar	dF	4.101	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
659	eFKBD	ra120	dF	sar	dF	4.164	低
660	eFKBD	ra121	dF	sar	dF	4.091	低
661	eFKBD	ra123	dF	sar	dF	1.825	低
662	eFKBD	ra124	dF	sar	dF	4.07	低
663	eFKBD	ra126	dF	sar	dF	3.797	低
664	eFKBD	ra127	dF	sar	dF	4.014	低
665	eFKBD	ra128	dF	sar	dF	4.012	低
666	eFKBD	ra132	dF	sar	dF	3.863	低
667	eFKBD	ra135	dF	sar	dF	4.226	低
668	eFKBD	ra144	dF	sar	dF	4.573	低
669	eFKBD	ra148	dF	sar	dF	4.164	低
670	eFKBD	ra171	dF	sar	dF	4.013	低
671	eFKBD	ra173	dF	sar	dF	3.614	低
672	eFKBD	ra175	dF	sar	dF	4.582	低
673	eFKBD	ra176	dF	sar	dF	3.334	中
674	eFKBD	ra185	dF	sar	dF	4.055	低
675	eFKBD	mf	ra537	sar	dF	4.129	低
676	eFKBD	ra561	ra537	sar	dF	4.139	低
677	eFKBD	ra63	ra537	sar	dF	4.182	低
678	eFKBD	ra526	ra537	sar	dF	4.129	低
679	eFKBD	cha	ra537	sar	dF	4.239	低
680	eFKBD	ra75	ra537	sar	dF	4.145	低
681	eFKBD	mf	ra507	sar	dF	4.218	低
682	eFKBD	ra521	ra507	sar	dF	3.257	低
683	eFKBD	ra347	ra507	sar	dF	4.142	低
684	eFKBD	ra354	ra507	sar	dF	4.188	低
685	eFKBD	ra64	ra507	sar	dF	4.202	低
686	eFKBD	ra89	ra507	sar	dF	0.393	低
687	eFKBD	mf	ra521	sar	dF	3.353	中
688	eFKBD	ra561	ra521	sar	dF	3.51	低
689	eFKBD	ra382	ra521	sar	dF	3.329	低
690	eFKBD	ra513	ra521	sar	dF	3.096	低
691	eFKBD	ra75	ra521	sar	dF	3.423	低
692	eFKBD	tza	ra521	sar	dF	2.97	低
693	eFKBD	mf	ra527	sar	dF	4.32	低
694	eFKBD	napa	ra527	sar	dF	4.386	低
695	eFKBD	cha	ra527	sar	dF	4.496	低
696	eFKBD	ra107	ra527	sar	dF	4.399	低
697	eFKBD	ra63	ra527	sar	dF	4.425	低
698	eFKBD	ra171	ra527	sar	dF	4.191	低
699	eFKBD	mf	ra566	sar	dF	4.256	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
700	eFKBD	ra521	ra566	sar	dF	3.42	低
701	eFKBD	ra347	ra566	sar	dF	4.179	低
702	eFKBD	ra107	ra566	sar	dF	4.331	低
703	eFKBD	ra64	ra566	sar	dF	4.102	低
704	eFKBD	tza	ra566	sar	dF	3.929	低
705	eFKBD	mf	napa	sar	dF	4.254	低
706	eFKBD	napa	napa	sar	dF	4.311	低
707	eFKBD	cha	napa	sar	dF	4.383	低
708	eFKBD	ra354	napa	sar	dF	4.232	低
709	eFKBD	ra171	napa	sar	dF	4.167	低
710	eFKBD	ra89	napa	sar	dF	3.46	低
711	eFKBD	mf	ra55	sar	dF	4.326	低
712	eFKBD	ra561	ra55	sar	dF	4.363	低
713	eFKBD	ra526	ra55	sar	dF	4.283	低
714	eFKBD	ra63	ra55	sar	dF	4.37	低
715	eFKBD	ra171	ra55	sar	dF	4.159	低
716	eFKBD	ra89	ra55	sar	dF	3.451	低
717	eFKBD	mf	ra56	sar	dF	4.261	低
718	eFKBD	ra561	ra56	sar	dF	4.343	低
719	eFKBD	ra513	ra56	sar	dF	3.919	低
720	eFKBD	ra347	ra56	sar	dF	4.202	低
721	eFKBD	ra75	ra56	sar	dF	4.305	低
722	eFKBD	ra173	ra56	sar	dF	3.822	低
723	eFKBD	mf	ra59	sar	dF	4.381	低
724	eFKBD	ra526	ra59	sar	dF	4.353	低
725	eFKBD	cha	ra59	sar	dF	4.598	低
726	eFKBD	ra107	ra59	sar	dF	4.514	低
727	eFKBD	ra75	ra59	sar	dF	4.487	低
728	eFKBD	tza	ra59	sar	dF	4.06	低
729	eFKBD	mf	ra60	sar	dF	4.373	低
730	eFKBD	napa	ra60	sar	dF	4.444	低
731	eFKBD	ra382	ra60	sar	dF	4.338	低
732	eFKBD	ra107	ra60	sar	dF	4.46	低
733	eFKBD	ra64	ra60	sar	dF	4.358	低
734	eFKBD	ra89	ra60	sar	dF	3.661	低
735	eFKBD	mf	ra65	sar	dF	4.229	低
736	eFKBD	ra561	ra65	sar	dF	4.288	低
737	eFKBD	ra347	ra65	sar	dF	4.142	低
738	eFKBD	ra354	ra65	sar	dF	4.185	低
739	eFKBD	ra171	ra65	sar	dF	4.12	低
740	eFKBD	ra173	ra65	sar	dF	3.776	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
741	eFKBD	mf	ra67	sar	dF	4.046	低
742	eFKBD	napa	ra67	sar	dF	4.144	低
743	eFKBD	ra513	ra67	sar	dF	3.696	低
744	eFKBD	ra382	ra67	sar	dF	4.009	低
745	eFKBD	ra171	ra67	sar	dF	3.991	低
746	eFKBD	ra173	ra67	sar	dF	3.56	低
747	eFKBD	mf	ra70	sar	dF	4.417	低
748	eFKBD	ra513	ra70	sar	dF	4.104	低
749	eFKBD	ra63	ra70	sar	dF	4.504	低
750	eFKBD	ra107	ra70	sar	dF	4.477	低
751	eFKBD	ra75	ra70	sar	dF	4.461	低
752	eFKBD	ra354	ra70	sar	dF	4.461	低
753	eFKBD	mf	ra144	sar	dF	4.082	低
754	eFKBD	napa	ra144	sar	dF	4.215	低
755	eFKBD	ra173	ra144	sar	dF	3.611	低
756	eFKBD	cha	ra144	sar	dF	4.216	低
757	eFKBD	ra354	ra144	sar	dF	4.111	低
758	eFKBD	mf	ra354	sar	dF	4.315	低
759	eFKBD	ra513	ra354	sar	dF	3.942	低
760	eFKBD	ra382	ra354	sar	dF	4.351	低
761	eFKBD	ra64	ra354	sar	dF	4.354	低
762	eFKBD	ra63	ra354	sar	dF	4.485	低
763	eFKBD	ra89	ra354	sar	dF	3.554	低
764	eFKBD	mf	ra533	sar	dF	4.273	低
765	eFKBD	ra347	ra533	sar	dF	4.204	低
766	eFKBD	ra382	ra533	sar	dF	4.252	低
767	eFKBD	ra173	ra533	sar	dF	3.845	低
768	eFKBD	ra64	ra533	sar	dF	4.325	低
769	eFKBD	mf	ra567	sar	ra60	5.28	低
770	eFKBD	mf	ra537	sar	ra525	4.74	低
771	eFKBD	mf	ra527	sar	ra537	4.993	低
772	eFKBD	mf	ra537	sar	ra566	4.871	低
773	eFKBD	mf	ra567	sar	ra537	4.881	低
774	eFKBD	mf	ra537	sar	ra533	4.765	低
775	eFKBD	mf	ra59	sar	ra537	5.226	低
776	eFKBD	mf	ra537	sar	ra60	4.989	低
777	eFKBD	mf	ra537	sar	ra67	4.5	低
778	eFKBD	mf	ra70	sar	ra537	5.023	低
779	eFKBD	mf	ra537	sar	ra144	4.505	低
780	eFKBD	mf	ra354	sar	ra537	4.749	低
781	eFKBD	mf	ra507	sar	ra525	4.948	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
782	eFKBD	mf	ra507	sar	ra566	5.088	低
783	eFKBD	mf	ra567	sar	ra507	5.034	低
784	eFKBD	mf	ra507	sar	ra533	4.97	低
785	eFKBD	mf	ra55	sar	ra507	5.175	低
786	eFKBD	mf	ra507	sar	ra56	5.191	低
787	efkbd	mf	ra59	sar	ra507	5.424	低
788	eFKBD	mf	ra507	sar	ra60	5.184	低
789	eFKBD	mf	ra65	sar	ra507	4.886	低
790	eFKBD	mf	ra67	sar	ra507	4.656	低
791	eFKBD	mf	ra70	sar	ra507	5.206	低
792	eFKBD	mf	ra507	sar	ra144	4.666	低
793	eFKBD	mf	ra354	sar	ra507	4.898	低
794	eFKBD	mf	ra566	sar	ra521	3.993	低
795	eFKBD	mf	ra533	sar	ra525	4.247	低
796	eFKBD	mf	ra56	sar	ra521	4.04	低
797	eFKBD	mf	ra60	sar	ra537	5.01	低
798	eFKBD	mf	ra67	sar	ra537	4.523	低
799	eFKBD	mf	ra537	sar	ra70	4.998	低
800	eFKBD	mf	ra144	sar	ra537	4.516	低
801	eFKBD	mf	ra537	sar	ra354	4.732	低
802	eFKBD	mf	ra566	sar	ra527	5.259	低
803	eFKBD	mf	ra527	sar	ra567	5.237	低
804	eFKBD	mf	ra527	sar	ra55	5.356	低
805	eFKBD	mf	ra56	sar	ra527	5.375	低
806	eFKBD	mf	ra527	sar	ra59	5.647	低
807	eFKBD	mf	ra60	sar	ra527	5.345	低
808	eFKBD	mf	ra527	sar	ra65	5.033	低
809	eFKBD	mf	ra67	sar	ra527	4.798	低
810	eFKBD	mf	ra70	sar	ra533	5.155	低
811	eFKBD	mf	ra527	sar	ra354	5.076	低
812	eFKBD	mf	ra567	sar	ra566	5.11	低
813	eFKBD	mf	ra59	sar	ra566	5.479	低
814	eFKBD	mf	ra566	sar	ra60	5.242	低
815	eFKBD	mf	ra65	sar	ra566	4.932	低
816	eFKBD	mf	ra566	sar	ra67	4.716	低
817	eFKBD	mf	ra70	sar	ra566	5.298	低
818	eFKBD	mf	ra566	sar	ra144	4.729	低
819	eFKBD	mf	ra354	sar	ra566	4.968	低
820	eFKBD	mf	ra566	sar	ra533	5.027	低
821	eFKBD	mf	ra59	sar	ra567	5.461	低
822	eFKBD	mf	ra65	sar	ra567	4.938	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
823	eFKBD	mf	ra567	sar	ra67	4.706	低
824	eFKBD	mf	ra70	sar	ra567	5.267	低
825	eFKBD	mf	ra55	sar	ra533	5.146	低
826	eFKBD	mf	ra59	sar	ra533	5.378	低
827	eFKBD	mf	ra533	sar	ra60	5.166	低
828	eFKBD	mf	ra65	sar	ra533	4.851	低
829	eFKBD	mf	ra533	sar	ra67	4.65	低
830	eFKBD	mf	ra533	sar	ra144	4.659	低
831	eFKBD	mf	ra354	sar	ra533	4.889	低
832	eFKBD	mf	ra59	sar	ra55	5.603	低
833	eFKBD	mf	ra55	sar	ra60	5.352	低
834	eFKBD	mf	ra65	sar	ra55	5.028	低
835	eFKBD	mf	ra67	sar	ra55	4.798	低
836	eFKBD	mf	ra70	sar	ra55	5.382	低
837	eFKBD	mf	ra55	sar	ra144	4.811	低
838	eFKBD	mf	ra59	sar	ra56	5.631	低
839	eFKBD	mf	ra56	sar	ra60	5.367	低
840	eFKBD	mf	ra65	sar	ra56	5.049	低
841	eFKBD	mf	ra56	sar	ra67	4.82	低
842	eFKBD	mf	ra70	sar	ra56	5.411	低
843	eFKBD	mf	ra354	sar	ra56	5.079	低
844	eFKBD	mf	ra59	sar	ra60	5.553	低
845	eFKBD	mf	ra65	sar	ra59	5.23	低
846	eFKBD	mf	ra70	sar	ra59	5.602	低
847	eFKBD	mf	ra59	sar	ra144	4.976	低
848	eFKBD	mf	ra354	sar	ra59	5.25	低
849	eFKBD	mf	ra60	sar	ra65	5.031	低
850	eFKBD	mf	ra67	sar	ra60	4.813	低
851	eFKBD	mf	ra60	sar	ra70	5.349	低
852	eFKBD	mf	ra67	sar	ra65	4.54	低
853	eFKBD	mf	ra65	sar	ra70	5.053	低
854	eFKBD	mf	ra144	sar	ra65	4.54	低
855	eFKBD	mf	ra65	sar	ra354	4.771	低
856	eFKBD	mf	ra144	sar	ra55	4.77	低
857	eFKBD	mf	ra354	sar	ra55	5.049	低
858	eFKBD	mf	ra70	sar	ra144	4.834	低
859	eFKBD	mf	ra354	sar	ra70	5.081	低
860	eFKBD	mf	ra144	sar	ra354	4.574	低
861	eFKBD	mf	ra527	sar	ra507	5.191	低
862	efkbd	ra606	df	sar	df	5.285	高
863	rae21	ra98	df	sar	df	4.281	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
864	rae19	ra98	df	sar	df	4.22	低
865	aFKBD	ra98	df	sar	df	4.098	低
866	efkbd	ra607	df	sar	df	5.077	高
867	rae21	ra492	df	sar	df	5.75	低
868	rae19	ra492	df	sar	df	5.54	低
869	aFKBD	ra492	df	sar	df	5.403	低
870	efkbd	ra608	df	sar	df	4.948	低
871	rae34	mf	df	sar	df	3.854	低
872	rae35	mf	df	sar	df	4.434	低
873	raa19	mf	df	sar	df	4.871	低
874	raa20	mf	df	sar	df	4.622	低
875	rae36	mf	df	sar	df	5.43	低
876	rae27	mf	df	sar	df	4.962	低
877	rae37	ra398	df	sar	df	4.181	低

表7. 本發明中之雷帕弗辛化合物878至化合物1604.

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
878	aFKBD	ra104	mf	dp	ml	5.14	低
879	aFKBD	ml	p	ra195	f	4.22	低
880	aFKBD	ml	p	mf	f	4.24	低
881	aFKBD	ml	dp	ra195	f	4.33	低
882	aFKBD	ra207	p	ra195	f	4.33	低
883	aFKBD	ml	dp	mf	f	4.33	低
884	aFKBD	ra207	p	mf	f	4.16	低
885	aFKBD	ra207	dp	ra195	f	4.10	低
886	aFKBD	f	ra195	p	ml	4.14	低
887	aFKBD	f	ra195	p	ra207	4.18	低
888	aFKBD	f	ra195	dp	ml	4.13	低
889	aFKBD	f	mf	p	ml	4.05	低
890	aFKBD	dF	ra195	p	ml	4.06	低
891	aFKBD	f	mf	dp	ml	4.14	低
892	aFKBD	dF	ra195	dp	ml	4.11	低
893	aFKBD	dF	mf	p	ml	4.11	低
894	aFKBD	ra381	mf	dp	ml	4.15	低
895	aFKBD	ra400	mf	dp	ml	4.13	中
896	aFKBD	ra329	mf	dp	ml	4.10	中
897	aFKBD	ra325	mf	dp	ml	4.17	中
898	aFKBD	ra516	mf	dp	ml	4.27	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
899	aFKBD	ra381	f	dp	ml	4.06	低
900	aFKBD	ra400	f	dp	ml	4.06	低
901	aFKBD	ra329	f	dp	ml	4.03	低
902	aFKBD	ra325	f	dp	ml	4.11	低
903	aFKBD	ra516	f	dp	ml	4.17	高
904	aFKBD	ra522	f	dp	ml	3.78	低
905	aFKBD	ra450	f	dp	ml	3.89	高
906	aFKBD	ra602	f	dp	ml	4.04	高
907	aFKBD	ra381	dF	dp	ml	4.07	中
908	aFKBD	ra400	dF	dp	ml	4.08	低
909	aFKBD	ra329	dF	dp	ml	4.05	中
910	aFKBD	ra325	dF	dp	ml	4.18	中
911	aFKBD	ra516	dF	dp	ml	4.29	低
912	aFKBD	ra522	dF	dp	ml	3.87	低
913	aFKBD	ra450	dF	dp	ml	3.93	低
914	aFKBD	ra602	dF	dp	ml	4.11	低
915	aFKBD	ra381	ra195	dp	ml	4.10	低
916	aFKBD	ra400	ra195	dp	ml	4.12	低
917	aFKBD	ra329	ra195	dp	ml	4.08	低
918	aFKBD	ra325	ra195	dp	ml	4.18	低
919	aFKBD	ra516	ra195	dp	ml	4.26	低
920	aFKBD	ra522	ra195	dp	ml	3.82	低
921	aFKBD	ra450	ra195	dp	ml	3.91	低
922	aFKBD	ra602	ra195	dp	ml	4.11	低
923	aFKBD	ra381	y	dp	ml	3.79	低
924	aFKBD	ra400	y	dp	ml	3.78	低
925	aFKBD	ra329	y	dp	ml	3.76	低
926	aFKBD	ra325	y	dp	ml	3.82	低
927	aFKBD	ra516	y	dp	ml	3.89	高
928	aFKBD	ra602	ra577	dp	ml	3.45	低
929	aFKBD	ra602	ra173	dp	ml	3.60	低
930	aFKBD	ra602	ra66	dp	ml	4.29	中
931	aFKBD	ra602	ra56	dp	ml	4.30	低
932	aFKBD	ra602	ra64	dp	ml	4.13	高
933	aFKBD	ra602	ra171	dp	ml	4.08	高
934	aFKBD	ra602	ra63	dp	ml	4.27	低
935	aFKBD	ra577	mf	dp	ml	3.55	低
936	aFKBD	ra173	mf	dp	ml	3.77	低
937	aFKBD	ra66	mf	dp	ml	4.44	低
938	aFKBD	ra56	mf	dp	ml	4.43	低
939	aFKBD	ra64	mf	dp	ml	4.27	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
940	aFKBD	ra171	mf	dp	ml	4.20	低
941	aFKBD	ra63	mf	dp	ml	4.38	低
942	aFKBD	ra577	y	dp	ml	3.23	低
943	aFKBD	ra173	y	dp	ml	3.41	低
944	aFKBD	ra66	y	dp	ml	4.06	高
945	aFKBD	ra56	y	dp	ml	4.06	高
946	aFKBD	ra64	y	dp	ml	3.93	低
947	aFKBD	ra171	y	dp	ml	3.86	低
948	aFKBD	ra63	y	dp	ml	4.01	低
949	aFKBD	ra122	mf	dp	ml	4.13	低
950	aFKBD	f	ra512	dp	ml	4.32	低
951	aFKBD	y	ra512	dp	ml	4.08	低
952	aFKBD	mf	ra512	dp	ml	4.44	低
953	aFKBD	ra522	ra512	dp	ml	4.04	低
954	aFKBD	ra450	ra512	dp	ml	4.12	中
955	aFKBD	ra602	ra348	dp	ml	4.09	高
956	aFKBD	ra602	ra547	dp	ml	3.96	高
957	aFKBD	ra602	ra381	dp	ml	4.01	中
958	aFKBD	ra602	ra400	dp	ml	4.04	低
959	aFKBD	ra602	ra329	dp	ml	4.03	中
960	aFKBD	ra602	ra325	dp	ml	4.09	低
961	aFKBD	ra602	ra516	dp	ml	4.19	低
962	aFKBD	ra602	mf	dp	ra348	4.15	低
963	aFKBD	ra602	mf	dp	ra547	3.99	低
964	aFKBD	ra602	mf	dp	sar	3.70	低
965	aFKBD	ra602	mf	dp	ra147	4.16	高
966	aFKBD	ra602	y	dp	ra348	3.73	低
967	aFKBD	ra602	y	dp	ra547	3.60	低
968	aFKBD	ra602	y	dp	sar	3.17	低
969	aFKBD	ra602	y	dp	ra147	3.78	低
970	aFKBD	ra602	y	dp	mi	3.74	中
971	aFKBD	ra512	mf	dp	ml	4.36	低
972	aFKBD	ra602	mf	dp	cha	4.32	低
973	aFKBD	ra602	mf	dp	ra84	4.24	低
974	aFKBD	ra602	mf	dp	ra206	3.88	低
975	aFKBD	ra602	mf	dp	ra209	4.21	低
976	aFKBD	ra602	mf	dp	ra80	4.21	低
977	aFKBD	ra602	mf	dp	ra549	4.57	低
978	aFKBD	ra602	mf	dp	ra189	4.08	中
979	aFKBD	ra602	mf	dp	ra132	3.96	低
980	aFKBD	ra602	mf	dp	mv	4.07	中

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
981	aFKBD	ra602	mf	dp	ra176	3.52	低
982	aFKBD	ra602	mf	dp	ra301	3.86	低
983	aFKBD	ra602	mf	dp	ra81	4.12	低
984	aFKBD	ra602	mf	dp	ra350	4.10	低
985	aFKBD	ra602	mf	dp	ra575	4.17	低
986	aFKBD	ra602	mf	dp	ra307	3.74	低
987	aFKBD	ra602	mf	dp	ra347	4.20	低
988	aFKBD	ra602	mf	dp	ra554	4.17	低
989	aFKBD	ra602	mf	dp	ra546	4.22	低
990	aFKBD	ra602	mf	dp	ra175	4.89	低
991	aFKBD	ra512	y	dp	ml	4.06	低
992	aFKBD	ra602	y	dp	cha	4.00	低
993	aFKBD	ra602	y	dp	ra84	4.52	低
994	aFKBD	ra602	y	dp	ra206	4.73	低
995	aFKBD	ra602	y	dp	ra209	4.12	低
996	aFKBD	ra602	y	dp	ra80	3.91	低
997	aFKBD	ra602	y	dp	ra549	4.16	低
998	aFKBD	ra602	y	dp	ra189	3.68	低
999	aFKBD	ra602	y	dp	ra132	3.53	低
1000	aFKBD	ra602	y	dp	mv	3.70	低
1001	aFKBD	ra602	y	dp	ra176	3.26	低
1002	aFKBD	ra602	y	dp	ra301	3.38	低
1003	aFKBD	ra602	y	dp	ra81	3.77	低
1004	aFKBD	ra602	y	dp	ra350	3.83	低
1005	aFKBD	ra602	y	dp	ra575	3.85	低
1006	aFKBD	ra602	y	dp	ra307	3.25	低
1007	aFKBD	ra602	y	dp	ra347	3.83	低
1008	aFKBD	ra602	y	dp	ra554	4.09	低
1009	aFKBD	ra602	y	dp	ra546	4.74	低
1010	aFKBD	ra602	y	dp	ra175	4.79	低
1011	aFKBD	ra602	mf	ra564	ml	4.97	高
1012	aFKBD	ra602	mf	ra510	ml	4.85	中
1013	aFKBD	ra602	mf	ra508	ml	4.49	高
1014	aFKBD	ra602	mf	ra557	ml	4.43	低
1015	aFKBD	ra602	mf	ra575	ml	4.90	低
1016	aFKBD	ra602	mf	ra81	ml	4.29	低
1017	aFKBD	ra602	mf	ra554	ml	4.79	低
1018	aFKBD	ra602	mf	ra546	ml	4.84	低
1019	aFKBD	ra602	y	ra564	ml	4.48	中
1020	aFKBD	ra602	y	ra510	ml	4.26	高
1021	aFKBD	ra602	y	ra508	ml	4.03	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1022	aFKBD	ra602	y	ra557	ml	3.93	低
1023	aFKBD	ra602	y	ra575	ml	4.82	中
1024	aFKBD	ra602	y	ra81	ml	5.04	低
1025	aFKBD	ra602	y	ra554	ml	4.31	低
1026	aFKBD	ra602	y	ra546	ml	4.43	低
1027	aFKBD	ra602	ra347	dp	ml	4.41	高
1028	aFKBD	ra602	ra554	dp	ml	4.54	中
1029	aFKBD	ra602	ra546	dp	ml	4.61	低
1030	aFKBD	ra602	ra175	dp	ml	5.45	低
1031	aFKBD	ra602	ra307	dp	ml	3.86	中
1032	aFKBD	ra602	ra522	dp	ml	4.07	高
1033	aFKBD	ra602	ra206	dp	ml	4.12	高
1034	aFKBD	ra602	ra450	dp	ml	4.15	低
1035	aFKBD	ra602	ra209	dp	ml	4.51	中
1036	aFKBD	ra602	ra350	dp	ml	4.46	低
1037	aFKBD	ra602	ra176	dp	ml	3.88	低
1038	aFKBD	ra602	ra301	dp	ml	4.03	低
1039	aFKBD	ra602	ra81	dp	ml	4.38	高
1040	aFKBD	ra602	ra549	dp	ml	4.94	中
1041	aFKBD	ra602	mv	dp	ml	4.44	高
1042	aFKBD	ra602	ra575	dp	ml	4.60	低
1043	aFKBD	ra602	ra575	dp	ml	4.47	低
1044	aFKBD	ra301	mf	dp	ml	4.19	低
1045	aFKBD	ra347	mf	dp	ml	4.63	低
1046	aFKBD	ra554	mf	dp	ml	4.69	低
1047	aFKBD	ra546	mf	dp	ml	4.73	低
1048	aFKBD	ra175	mf	dp	ml	5.81	低
1049	aFKBD	ra522	mf	dp	ml	4.18	低
1050	aFKBD	ra450	mf	dp	ml	4.31	高
1051	aFKBD	ra549	mf	dp	ml	5.17	低
1052	aFKBD	ra176	mf	dp	ml	3.85	低
1053	aFKBD	ra350	mf	dp	ml	4.67	低
1054	aFKBD	ra575	mf	dp	ml	4.15	低
1055	aFKBD	ra347	y	dp	ml	4.16	低
1056	aFKBD	ra554	y	dp	ml	4.27	低
1057	aFKBD	ra546	y	dp	ml	4.46	低
1058	aFKBD	ra175	y	dp	ml	4.94	低
1059	aFKBD	ra522	y	dp	ml	3.80	低
1060	aFKBD	ra450	y	dp	ml	3.91	高
1061	aFKBD	ra301	y	dp	ml	3.80	低
1062	aFKBD	ra176	y	dp	ml	3.57	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1063	aFKBD	ra350	y	dp	ml	4.20	低
1064	aFKBD	ra575	y	dp	ml	4.16	低
1065	aFKBD	ra513	mf	dp	ml	4.59	高
1066	aFKBD	ra602	ra559	dp	ml	4.07	高
1067	aFKBD	ra602	ra548	dp	ml	4.02	高
1068	aFKBD	ra602	ra536	dp	ml	4.07	低
1069	aFKBD	ra602	ra576	dp	ml	3.63	高
1070	aFKBD	ra602	dQ	dp	ml	3.33	低
1071	aFKBD	ra602	ra517	dp	ml	4.06	低
1072	aFKBD	ra602	dN	dp	ml	3.32	低
1073	aFKBD	ra602	N	dp	ml	3.35	低
1074	aFKBD	ra602	Q	dp	ml	3.35	中
1075	aFKBD	ra602	ra560	dp	ml	4.09	高
1076	aFKBD	ra602	ra561	dp	ml	4.13	低
1077	aFKBD	ra602	ra534	dp	ml	4.15	低
1078	aFKBD	ra602	ra382	dp	ml	3.98	低
1079	aFKBD	ra602	ra531	dp	ml	4.19	低
1080	aFKBD	ra602	ra318	dp	ml	4.06	高
1081	aFKBD	ra602	ra553	dp	ml	4.24	中
1082	aFKBD	ra602	ra73	dp	ml	4.22	低
1083	aFKBD	ra602	ra535	dp	ml	4.00	低
1084	aFKBD	ra602	Aca	dp	ml	4.42	低
1085	aFKBD	ra602	ra558	dp	ml	4.30	中
1086	aFKBD	ra602	ra529	dp	ml	3.91	低
1087	aFKBD	ra602	ra140	dp	ml	3.92	低
1088	aFKBD	ra348	mf	dp	ml	4.11	低
1089	aFKBD	ra559	mf	dp	ml	4.25	低
1090	aFKBD	ra548	mf	dp	ml	4.14	低
1091	aFKBD	ra536	mf	dp	ml	4.14	低
1092	aFKBD	ra576	mf	dp	ml	3.82	低
1093	aFKBD	dQ	mf	dp	ml	3.43	低
1094	aFKBD	ra517	mf	dp	ml	4.18	低
1095	aFKBD	dN	mf	dp	ml	3.44	低
1096	aFKBD	N	mf	dp	ml	3.45	低
1097	aFKBD	Q	mf	dp	ml	3.46	低
1098	aFKBD	ra560	mf	dp	ml	4.24	低
1099	aFKBD	ra561	mf	dp	ml	4.24	低
1100	aFKBD	ra534	mf	dp	ml	4.28	低
1101	aFKBD	ra382	mf	dp	ml	4.10	低
1102	aFKBD	ra531	mf	dp	ml	4.30	低
1103	aFKBD	ra318	mf	dp	ml	4.16	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1104	aFKBD	ra553	mf	dp	ml	4.33	低
1105	aFKBD	ra73	mf	dp	ml	4.32	低
1106	aFKBD	ra535	mf	dp	ml	4.12	低
1107	aFKBD	Aca	mf	dp	ml	4.53	低
1108	aFKBD	ra558	mf	dp	ml	4.46	低
1109	aFKBD	ra529	mf	dp	ml	4.01	低
1110	aFKBD	ra140	mf	dp	ml	4.04	低
1111	aFKBD	ra348	y	dp	ml	3.77	低
1112	aFKBD	ra559	y	dp	ml	3.88	低
1113	aFKBD	ra548	y	dp	ml	3.80	低
1114	aFKBD	ra536	y	dp	ml	3.78	低
1115	aFKBD	ra576	y	dp	ml	3.45	低
1116	aFKBD	dQ	y	dp	ml	3.08	低
1117	aFKBD	ra517	y	dp	ml	3.83	低
1118	aFKBD	dN	y	dp	ml	3.10	低
1119	aFKBD	N	y	dp	ml	3.10	低
1120	aFKBD	Q	y	dp	ml	3.12	低
1121	aFKBD	ra560	y	dp	ml	3.91	低
1122	aFKBD	ra561	y	dp	ml	3.88	低
1123	aFKBD	ra534	y	dp	ml	3.94	低
1124	aFKBD	ra382	y	dp	ml	3.77	低
1125	aFKBD	ra531	y	dp	ml	3.98	低
1126	aFKBD	ra318	y	dp	ml	3.88	低
1127	aFKBD	ra553	y	dp	ml	4.01	低
1128	aFKBD	ra73	y	dp	ml	4.00	低
1129	aFKBD	ra535	y	dp	ml	3.77	低
1130	aFKBD	Aca	y	dp	ml	4.14	低
1131	aFKBD	ra558	y	dp	ml	4.07	低
1132	aFKBD	ra529	y	dp	ml	3.71	低
1133	aFKBD	ra140	y	dp	ml	3.70	低
1134	aFKBD	ra602	mf	ra576	ml	4.00	低
1135	aFKBD	ra602	mf	ra535	ml	4.36	低
1136	aFKBD	ra602	mf	dN	ml	3.66	低
1137	aFKBD	ra602	mf	dQ	ml	3.68	高
1138	aFKBD	ra602	mf	ra536	ml	4.37	低
1139	aFKBD	ra602	y	ra576	ml	3.50	低
1140	aFKBD	ra602	y	ra535	ml	3.95	低
1141	aFKBD	ra602	y	dN	ml	3.18	低
1142	aFKBD	ra602	y	dQ	ml	3.23	低
1143	aFKBD	ra602	y	ra536	ml	3.95	低
1144	aFKBD	ra602	mf	dp	ra559	4.06	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1145	aFKBD	ra602	mf	dp	ra548	4.13	低
1146	aFKBD	ra602	mf	dp	ra517	4.14	低
1147	aFKBD	ra602	mf	dp	N	3.46	低
1148	aFKBD	ra602	mf	dp	Q	3.48	低
1149	aFKBD	ra602	mf	dp	ra560	4.09	低
1150	aFKBD	ra602	mf	dp	Aca	4.53	低
1151	aFKBD	ra602	mf	dp	ra558	4.27	低
1152	aFKBD	ra602	y	dp	ra559	3.66	低
1153	aFKBD	ra602	y	dp	ra548	3.69	低
1154	aFKBD	ra602	y	dp	ra517	3.73	低
1155	aFKBD	ra602	y	dp	N	2.42	低
1156	aFKBD	ra602	y	dp	Q	2.57	低
1157	aFKBD	ra602	y	dp	ra560	3.71	低
1158	aFKBD	ra602	y	dp	Aca	4.07	低
1159	aFKBD	ra602	y	dp	ra558	3.91	低
1160	aFKBD	ra602	mf	ra545	ml	4.42	高
1161	aFKBD	ra602	mf	ra102	ml	4.21	中
1162	aFKBD	ra602	mf	ra351	ml	4.36	低
1163	aFKBD	ra602	mf	aze	ml	3.93	低
1164	aFKBD	ra602	mf	ra529	ml	4.33	低
1165	aFKBD	ra602	mf	ra140	ml	4.24	中
1166	aFKBD	ra602	mf	ra538	ml	4.27	低
1167	aFKBD	ra602	mf	ra603	ml	4.15	中
1168	aFKBD	ra602	mf	ra528	ml	4.06	中
1169	aFKBD	ra602	mf	ra532	ml	3.88	低
1170	aFKBD	ra602	mf	ra539	ml	4.33	高
1171	aFKBD	ra602	mf	ra168	ml	4.09	低
1172	aFKBD	ra602	mf	ra169	ml	4.19	低
1173	aFKBD	ra602	mf	ra170	ml	3.96	低
1174	aFKBD	ra602	mf	ra542	ml	4.38	低
1175	aFKBD	ra602	mf	oic	ml	4.19	低
1176	aFKBD	ra602	mf	ra524	ml	3.94	低
1177	aFKBD	ra602	mf	ra165	ml	4.03	中
1178	aFKBD	ra602	mf	ra69	ml	4.19	低
1179	aFKBD	ra602	mf	ra573	ml	4.49	低
1180	aFKBD	ra602	mf	ra574	ml	30728.60	低
1181	aFKBD	ra602	y	ra545	ml	3.96	高
1182	aFKBD	ra602	y	ra102	ml	3.88	低
1183	aFKBD	ra602	y	ra351	ml	4.01	中
1184	aFKBD	ra602	y	aze	ml	3.48	低
1185	aFKBD	ra602	y	ra529	ml	3.97	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1186	aFKBD	ra602	y	ra140	ml	3.89	中
1187	aFKBD	ra602	y	ra538	ml	3.89	中
1188	aFKBD	ra602	y	ra603	ml	3.77	高
1189	aFKBD	ra602	y	ra528	ml	3.67	低
1190	aFKBD	ra602	y	ra532	ml	3.52	低
1191	aFKBD	ra602	y	ra539	ml	3.98	高
1192	aFKBD	ra602	y	ra168	ml	3.71	中
1193	aFKBD	ra602	y	ra169	ml	3.82	高
1194	aFKBD	ra602	y	ra170	ml	3.52	低
1195	aFKBD	ra602	y	ra542	ml	4.03	高
1196	aFKBD	ra602	y	oic	ml	3.84	低
1197	aFKBD	ra602	y	ra524	ml	3.51	低
1198	aFKBD	ra602	y	ra165	ml	3.60	中
1199	aFKBD	ra602	y	ra69	ml	3.82	低
1200	aFKBD	ra602	y	ra573	ml	4.03	低
1201	aFKBD	ra602	y	ra574	ml	3.87	低
1202	aFKBD	ra69	mf	dp	ml	4.06	低
1203	aFKBD	ra351	mf	dp	ml	4.21	低
1204	aFKBD	ra102	mf	dp	ml	4.08	低
1205	aFKBD	oic	mf	dp	ml	4.22	低
1206	aFKBD	ra542	mf	dp	ml	4.24	低
1207	aFKBD	ra574	mf	dp	ml	4.21	低
1208	aFKBD	ra573	mf	dp	ml	4.30	低
1209	aFKBD	ra351	y	dp	ml	3.83	低
1210	aFKBD	ra102	y	dp	ml	3.73	低
1211	aFKBD	oic	y	dp	ml	3.78	低
1212	aFKBD	ra542	y	dp	ml	3.81	低
1213	aFKBD	ra574	y	dp	ml	3.84	低
1214	aFKBD	ra545	y	dp	ml	3.83	低
1215	aFKBD	ra573	y	dp	ml	3.88	低
1216	aFKBD	ra602	ra545	dp	ml	4.03	低
1217	aFKBD	ra602	ra351	dp	ml	4.89	低
1218	aFKBD	ra602	ra69	dp	ml	4.10	低
1219	aFKBD	ra602	ra102	dp	ml	3.95	低
1220	aFKBD	ra602	y	dp	mf	3.71	低
1221	aFKBD	ra602	mf	dp	mf	4.07	低
1222	aFKBD	ra602	mf	dp	ra524	3.60	低
1223	aFKBD	ra540	mf	dp	ml	4.11	低
1224	aFKBD	ra602	y	dp	ra562	3.72	低
1225	aFKBD	ra602	mf	dp	ra562	4.07	低
1226	aFKBD	ra602	mf	dp	y	3.72	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1227	aFKBD	ra602	y	dp	ra542	3.65	低
1228	aFKBD	ra602	mf	dp	ra573	4.15	低
1229	aFKBD	ra602	y	dp	ra573	3.71	低
1230	aFKBD	ra602	mf	dp	ra574	4.03	低
1231	aFKBD	ra602	rbphe	dp	ml	3.97	低
1232	aFKBD	ra602	ra461	dp	ml	3.97	低
1233	aFKBD	ra602	ra462	dp	ml	4.01	低
1234	aFKBD	ra602	m	dp	ml	3.88	高
1235	aFKBD	ra602	dm	dp	ml	3.91	低
1236	aFKBD	ra602	ra458	dp	ml	3.65	中
1237	aFKBD	ra602	ra459	dp	ml	3.63	中
1238	aFKBD	ra602	ra456	dp	ml	3.96	高
1239	aFKBD	ra602	ra457	dp	ml	4.03	低
1240	aFKBD	ra602	ra454	dp	ml	4.00	高
1241	aFKBD	ra602	ra321	dp	ml	4.01	低
1242	aFKBD	ra602	ra452	dp	ml	3.97	中
1243	aFKBD	ra602	ra306	dp	ml	4.02	低
1244	aFKBD	ra602	ra310	dp	ml	4.18	低
1245	aFKBD	ra602	ra463	dp	ml	4.04	低
1246	aFKBD	ra602	ra464	dp	ml	3.89	低
1247	aFKBD	ra602	ra466	dp	ml	3.88	低
1248	aFKBD	ra602	ra467	dp	ml	4.01	低
1249	aFKBD	ra602	ra468	dp	ml	3.94	低
1250	aFKBD	rbphe	mf	dp	ml	4.02	低
1251	aFKBD	ra461	mf	dp	ml	4.07	低
1252	aFKBD	ra462	mf	dp	ml	4.07	低
1253	aFKBD	m	mf	dp	ml	4.00	高
1254	aFKBD	dm	mf	dp	ml	4.00	低
1255	aFKBD	ra458	mf	dp	ml	3.75	低
1256	aFKBD	ra459	mf	dp	ml	3.72	低
1257	aFKBD	ra456	mf	dp	ml	4.08	低
1258	aFKBD	ra457	mf	dp	ml	4.09	低
1259	aFKBD	ra454	mf	dp	ml	4.10	低
1260	aFKBD	ra321	mf	dp	ml	4.07	低
1261	aFKBD	ra452	mf	dp	ml	4.08	低
1262	aFKBD	ra306	mf	dp	ml	4.07	低
1263	aFKBD	ra453	mf	dp	ml	4.16	低
1264	aFKBD	ra310	mf	dp	ml	4.29	低
1265	aFKBD	ra463	mf	dp	ml	4.21	低
1266	aFKBD	ra464	mf	dp	ml	4.01	低
1267	aFKBD	ra466	mf	dp	ml	4.01	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1268	aFKBD	ra467	mf	dp	ml	4.13	低
1269	aFKBD	ra468	mf	dp	ml	4.10	低
1270	aFKBD	rbphe	y	dp	ml	3.69	低
1271	aFKBD	ra461	y	dp	ml	3.71	低
1272	aFKBD	ra462	y	dp	ml	3.73	低
1273	aFKBD	m	y	dp	ml	3.64	高
1274	aFKBD	dm	y	dp	ml	3.64	低
1275	aFKBD	ra458	y	dp	ml	3.43	低
1276	aFKBD	ra459	y	dp	ml	3.42	低
1277	aFKBD	ra456	y	dp	ml	3.77	低
1278	aFKBD	ra457	y	dp	ml	3.77	低
1279	aFKBD	ra454	y	dp	ml	3.76	低
1280	aFKBD	ra321	y	dp	ml	3.75	低
1281	aFKBD	ra452	y	dp	ml	3.77	低
1282	aFKBD	ra306	y	dp	ml	3.77	低
1283	aFKBD	ra453	y	dp	ml	3.86	低
1284	aFKBD	ra310	y	dp	ml	3.91	低
1285	aFKBD	ra463	y	dp	ml	3.85	低
1286	aFKBD	ra464	y	dp	ml	3.65	低
1287	aFKBD	ra466	y	dp	ml	3.69	低
1288	aFKBD	ra467	y	dp	ml	3.83	低
1289	aFKBD	ra468	y	dp	ml	3.80	低
1290	aFKBD	phg	mf	dp	rbphe	3.86	低
1291	aFKBD	phg	mf	dp	ra461	3.95	低
1292	aFKBD	ra602	mf	dp	ra462	3.97	低
1293	aFKBD	ra602	mf	dp	m	3.96	低
1294	aFKBD	ra602	mf	dp	ra458	3.73	低
1295	aFKBD	ra602	mf	dp	ra456	4.12	低
1296	aFKBD	ra602	mf	dp	ra454	4.07	低
1297	aFKBD	ra602	mf	dp	ra452	4.06	低
1298	aFKBD	ra602	mf	dp	ra453	4.00	高
1299	aFKBD	ra602	mf	dp	ra310	4.32	低
1300	aFKBD	ra602	mf	dp	ra463	3.98	低
1301	aFKBD	ra602	y	dp	rbphe	3.54	低
1302	aFKBD	ra602	y	dp	ra461	3.56	低
1303	aFKBD	ra602	y	dp	ra462	3.55	低
1304	aFKBD	ra602	y	dp	m	3.51	低
1305	aFKBD	ra602	y	dp	ra458	3.21	低
1306	aFKBD	ra602	y	dp	ra456	3.64	低
1307	aFKBD	ra602	y	dp	ra454	3.64	低
1308	aFKBD	ra602	y	dp	ra452	3.65	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1309	aFKBD	ra602	y	dp	ra453	3.66	低
1310	aFKBD	ra602	y	dp	ra310	3.86	低
1311	aFKBD	ra602	y	dp	ra463	3.66	低
1312	aFKBD	ra602	mf	dm	ml	4.23	高
1313	aFKBD	ra602	mf	ra459	ml	3.92	高
1314	aFKBD	ra602	mf	ra457	ml	4.27	低
1315	aFKBD	ra602	mf	ra321	ml	4.26	低
1316	aFKBD	ra602	mf	ra306	ml	4.26	中
1317	aFKBD	ra602	mf	ra463	ml	4.25	低
1318	aFKBD	ra602	y	dm	ml	3.79	低
1319	aFKBD	ra602	y	ra459	ml	3.50	中
1320	aFKBD	ra602	y	ra457	ml	3.90	低
1321	aFKBD	ra602	y	ra321	ml	3.90	低
1322	aFKBD	ra602	y	ra306	ml	3.89	低
1323	aFKBD	ra602	y	ra463	ml	3.91	低
1324	aFKBD	ra602	ra110	dp	ml	4.30	低
1325	aFKBD	ra602	ra115	dp	ml	4.02	中
1326	aFKBD	ra602	ra117	dp	ml	4.08	高
1327	aFKBD	ra602	ra116	dp	ml	4.08	中
1328	aFKBD	ra602	ra113	dp	ml	3.90	中
1329	aFKBD	ra602	ra114	dp	ml	3.87	高
1330	aFKBD	ra602	ra112	dp	ml	3.85	高
1331	aFKBD	ra602	ra111	dp	ml	3.56	低
1332	aFKBD	ra602	mf	dp	mi	4.13	中
1333	aFKBD	ra602	ra148	dp	ml	4.13	中
1334	aFKBD	ra602	napA	dp	ml	4.10	中
1335	aFKBD	ra602	tic	dp	ml	3.95	低
1336	aFKBD	ra602	ra136	dp	ml	3.67	低
1337	aFKBD	ra602	ra105	dp	ml	3.67	低
1338	aFKBD	ra602	ra137	dp	ml	4.14	中
1339	aFKBD	ra602	ra101	dp	ml	3.89	低
1340	aFKBD	ra602	ra540	dp	ml	4.04	低
1341	aFKBD	ra602	ra86	dp	ml	4.04	低
1342	aFKBD	ra602	ra204	dp	ml	4.04	低
1343	aFKBD	ra602	ra134	dp	ml	4.04	高
1344	aFKBD	ra602	ra135	dp	ml	4.20	低
1345	aFKBD	ra602	ra525	dp	ml	4.12	低
1346	aFKBD	ra602	ra122	dp	ml	4.00	中
1347	aFKBD	ra122	ra122	dp	ml	4.10	低
1348	aFKBD	ra122	y	dp	ml	3.76	低
1349	aFKBD	ra110	mf	dp	ml	4.41	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1350	aFKBD	ra115	mf	dp	ml	4.14	低
1351	aFKBD	ra117	mf	dp	ml	4.20	低
1352	aFKBD	ra116	mf	dp	ml	4.18	低
1353	aFKBD	ra113	mf	dp	ml	4.00	低
1354	aFKBD	ra114	mf	dp	ml	4.00	低
1355	aFKBD	ra112	mf	dp	ml	3.96	低
1356	aFKBD	ra111	mf	dp	ml	3.72	低
1357	aFKBD	ra109	mf	dp	ml	3.60	低
1358	aFKBD	ra108	mf	dp	ml	3.55	低
1359	aFKBD	ra148	mf	dp	ml	4.24	低
1360	aFKBD	napA	mf	dp	ml	4.24	低
1361	aFKBD	ra602	mf	dp	ml	4.05	高
1362	aFKBD	ra136	mf	dp	ml	3.79	低
1363	aFKBD	ra105	mf	dp	ml	3.81	低
1364	aFKBD	ra137	mf	dp	ml	4.27	低
1365	aFKBD	ra101	mf	dp	ml	4.08	低
1366	aFKBD	ra86	mf	dp	ml	4.39	低
1367	aFKBD	ra134	mf	dp	ml	4.11	低
1368	aFKBD	ra135	mf	dp	ml	4.26	低
1369	aFKBD	ra525	mf	dp	ml	4.17	低
1370	aFKBD	ra110	y	dp	ml	4.05	低
1371	aFKBD	ra115	y	dp	ml	3.79	低
1372	aFKBD	ra117	y	dp	ml	3.83	低
1373	aFKBD	ra116	y	dp	ml	3.84	中
1374	aFKBD	ra113	y	dp	ml	3.68	低
1375	aFKBD	ra114	y	dp	ml	3.66	低
1376	aFKBD	ra112	y	dp	ml	3.64	低
1377	aFKBD	ra111	y	dp	ml	3.40	低
1378	aFKBD	ra109	y	dp	ml	3.26	低
1379	aFKBD	ra108	y	dp	ml	3.20	低
1380	aFKBD	ra148	y	dp	ml	3.87	低
1381	aFKBD	napA	y	dp	ml	3.88	低
1382	aFKBD	ra136	y	dp	ml	3.50	低
1383	aFKBD	ra105	y	dp	ml	3.43	低
1384	aFKBD	ra540	y	dp	ml	3.77	低
1385	aFKBD	ra86	y	dp	ml	3.74	低
1386	aFKBD	ra204	y	dp	ml	3.70	低
1387	aFKBD	ra134	y	dp	ml	3.76	低
1388	aFKBD	ra135	y	dp	ml	3.94	低
1389	aFKBD	ra525	y	dp	ml	3.86	低
1390	aFKBD	ra602	mf	ra540	ml	4.23	中

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1391	aFKBD	ra602	y	ra540	ml	3.75	低
1392	aFKBD	ra602	y	ra86	ml	4.16	低
1393	aFKBD	ra602	mf	tic	ml	4.15	低
1394	aFKBD	ra602	y	tic	ml	3.75	低
1395	aFKBD	ra602	mf	ra105	ml	3.95	高
1396	aFKBD	ra602	y	ra105	ml	3.63	高
1397	aFKBD	ra602	mf	ra136	ml	3.87	低
1398	aFKBD	ra602	y	ra136	ml	3.54	低
1399	aFKBD	ra602	ra513	dp	ml	5.67	高
1400	aFKBD	ra602	ra120	dp	ml	4.88	低
1401	aFKBD	ra602	ra92	dp	ml	5.10	低
1402	aFKBD	ra602	ra107	dp	ml	5.14	高
1403	aFKBD	ra602	ra93	dp	ml	5.14	中
1404	aFKBD	ra602	ra95	dp	ml	5.28	低
1405	aFKBD	ra602	ra96	dp	ml	5.23	中
1406	aFKBD	ra602	ra87	dp	ml	4.91	中
1407	aFKBD	ra602	ra104	dp	ml	4.91	高
1408	aFKBD	ra602	ra123	dp	ml	4.90	高
1409	aFKBD	ra602	ra89	dp	ml	3.55	高
1410	aFKBD	ra602	ra90	dp	ml	3.67	中
1411	aFKBD	ra602	ra91	dp	ml	4.02	中
1412	aFKBD	ra602	ra97	dp	ml	5.25	低
1413	aFKBD	ra602	ra94	dp	ml	5.29	低
1414	aFKBD	ra602	ra353	dp	ml	5.43	中
1415	aFKBD	ra602	ra88	dp	ml	4.80	高
1416	aFKBD	ra602	ra185	dp	ml	4.92	高
1417	aFKBD	ra602	ra124	dp	ml	4.81	高
1418	aFKBD	ra602	ra526	dp	ml	5.07	高
1419	aFKBD	ra602	ra121	dp	ml	4.86	高
1420	aFKBD	ra602	ra339	dp	ml	4.91	高
1421	aFKBD	ra602	ra106	dp	ml	4.59	高
1422	aFKBD	ra602	my	dp	ml	4.58	高
1423	aFKBD	ra602	ra133	dp	ml	4.40	高
1424	aFKBD	ra602	mf	dp	ra83	4.16	低
1425	aFKBD	ra92	mf	dp	ml	5.26	低
1426	aFKBD	ra107	mf	dp	ml	5.27	低
1427	aFKBD	ra93	mf	dp	ml	5.32	低
1428	aFKBD	ra95	mf	dp	ml	5.43	低
1429	aFKBD	ra96	mf	dp	ml	5.44	低
1430	aFKBD	Ra87	mf	dp	ml	5.15	低
1431	aFKBD	ra602	ra108	dp	ml	3.46	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1432	aFKBD	ra123	mf	dp	ml	5.15	低
1433	aFKBD	ra89	mf	dp	ml	3.58	低
1434	aFKBD	ra90	mf	dp	ml	3.66	低
1435	aFKBD	ra97	mf	dp	ml	5.45	低
1436	aFKBD	ra94	mf	dp	ml	5.38	低
1437	aFKBD	ra353	mf	dp	ml	5.60	低
1438	aFKBD	ra88	mf	dp	ml	4.94	低
1439	aFKBD	ra185	mf	dp	ml	5.06	低
1440	aFKBD	ra124	mf	dp	ml	5.00	低
1441	aFKBD	ra526	mf	dp	ml	5.21	低
1442	aFKBD	ra121	mf	dp	ml	5.02	低
1443	aFKBD	ra119	mf	dp	ml	5.06	低
1444	aFKBD	ra339	mf	dp	ml	5.05	低
1445	aFKBD	ra106	mf	dp	ml	4.79	低
1446	aFKBD	my	mf	dp	ml	4.63	低
1447	aFKBD	ra133	mf	dp	ml	4.55	低
1448	aFKBD	ra513	y	dp	ml	4.10	高
1449	aFKBD	ra120	y	dp	ml	4.51	高
1450	aFKBD	ra92	y	dp	ml	4.72	低
1451	aFKBD	ra107	y	dp	ml	4.79	低
1452	aFKBD	ra93	y	dp	ml	4.80	低
1453	aFKBD	ra95	y	dp	ml	4.91	低
1454	aFKBD	ra96	y	dp	ml	4.92	低
1455	aFKBD	Ra87	y	dp	ml	4.58	低
1456	aFKBD	ra104	y	dp	ml	4.59	低
1457	aFKBD	ra123	y	dp	ml	4.58	低
1458	aFKBD	ra89	y	dp	ml	3.06	低
1459	aFKBD	ra90	y	dp	ml	3.24	低
1460	aFKBD	ra91	y	dp	ml	3.20	低
1461	aFKBD	ra97	y	dp	ml	4.77	低
1462	aFKBD	ra94	y	dp	ml	4.76	低
1463	aFKBD	ra353	y	dp	ml	5.14	低
1464	aFKBD	ra88	y	dp	ml	4.42	低
1465	aFKBD	ra185	y	dp	ml	4.49	低
1466	aFKBD	ra124	y	dp	ml	4.44	低
1467	aFKBD	ra526	y	dp	ml	4.75	低
1468	aFKBD	ra121	y	dp	ml	4.47	低
1469	aFKBD	ra119	y	dp	ml	4.50	低
1470	aFKBD	ra339	y	dp	ml	4.49	中
1471	aFKBD	ra106	y	dp	ml	4.25	低
1472	aFKBD	my	y	dp	ml	4.16	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1473	aFKBD	ra133	y	dp	ml	4.03	低
1474	raa26	ra602	mf	dp	ml	6.14	高
1475	raa26	ra602	y	dp	ml	5.89	高
1476	raa21	ra602	y	dp	ml	3.91	高
1477	raa21	ra602	mf	dp	ml	5.99	高
1478	raa7	ra602	mf	dp	ml	5.15	中
1479	raa7	ra602	y	dp	ml	4.08	低
1480	raa6	ra602	mf	dp	ml	6.33	高
1481	raa6	ra602	y	dp	ml	6.38	高
1482	raa1	ra602	mf	dp	ml	4.47	高
1483	raa1	ra602	y	dp	ml	4.47	低
1484	raa25	ra602	mf	dp	ml	5.90	高
1485	raa14	ra602	mf	dp	ml	7.44	低
1486	raa14	ra602	y	dp	ml	6.60	低
1487	raa16	ra602	mf	dp	ml	7.30	低
1488	raa16	ra602	y	dp	ml	6.52	低
1489	raa12	ra602	mf	dp	ml	6.10	高
1490	raa12	ra602	y	dp	ml	5.51	高
1491	raa3	ra602	mf	dp	ml	5.88	低
1492	raa3	ra602	y	dp	ml	5.28	低
1493	aFKBD	ra602	ra109	dp	ml	3.50	高
1494	raa13	ra602	y	dp	ml	6.65	低
1495	raa11	ra602	mf	dp	ml	6.29	高
1496	raa11	ra602	y	dp	ml	4.66	高
1497	raa15	ra602	mf	dp	ml	5.17	低
1498	raa15	ra602	y	dp	ml	4.70	低
1499	raa4	ra602	mf	dp	ml	4.69	低
1500	raa4	ra602	y	dp	ml	5.39	低
1501	raa31	ra602	mf	dp	ml	5.00	中
1502	raa29	ra602	mf	dp	ml	5.22	高
1503	raa29	ra602	y	dp	ml	4.59	中
1504	raa32	ra602	mf	dp	ml	5.66	中
1505	raa8	ra602	mf	dp	ml	4.71	高
1506	raa10	ra602	mf	dp	ml	4.91	高
1507	raa8	ra602	y	dp	ml	5.15	中
1508	raa10	ra602	y	dp	ml	4.19	低
1509	raa2	ra602	mf	dp	ml	4.76	中
1510	raa2	ra602	y	dp	ml	5.91	低
1511	raa5	ra602	mf	dp	ml	5.26	低
1512	raa5	ra602	y	dp	ml	4.60	低
1513	aFKBD	ra602	ra119	dp	ml	4.91	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1514	aFKBD	ra602	ra520	dp	ml	4.31	高
1515	aFKBD	ra602	ra569	dp	ml	4.10	中
1516	aFKBD	ra602	ra570	dp	ml	4.01	低
1517	aFKBD	ra602	ra571	dp	ml	4.01	低
1518	aFKBD	ra602	ra572	dp	ml	3.95	低
1519	aFKBD	ra602	ra399	dp	ml	4.71	低
1520	aFKBD	ra602	ra515	dp	ml	5.34	低
1521	aFKBD	ra602	ra398	dp	ml	6.89	低
1522	aFKBD	ra602	y	dp	ml	3.65	高
1523	raa9	ra602	mf	dp	ml	4.02	低
1524	aFKBD	ra132	mf	dp	ml	5.76	低
1525	aFKBD	ra127	mf	dp	ml	5.46	高
1526	aFKBD	ra126	mf	dp	ml	5.39	低
1527	aFKBD	ra189	mf	dp	ml	5.91	中
1528	aFKBD	ra84	mf	dp	ml	5.19	高
1529	aFKBD	ra83	mf	dp	ml	5.92	中
1530	aFKBD	ra130	mf	dp	ml	6.01	低
1531	aFKBD	ra600	mf	dp	ml	5.88	高
1532	aFKBD	ra565	mf	dp	ml	5.97	低
1533	aFKBD	ra602	y	dp	ra83	4.44	低
1534	aFKBD	tic	mf	dp	ml	4.10	低
1535	aFKBD	ra147	mf	dp	ml	6.18	低
1536	aFKBD	ra563	mf	dp	ml	6.14	低
1537	aFKBD	ra602	mf	dp	ml	5.83	低
1538	raa13	ra602	mf	dp	ml	7.41	低
1539	raa19	ra602	mf	dp	ml	5.46	低
1540	raa19	ra602	y	dp	ml	4.75	低
1541	raa20	ra602	mf	dp	ml	6.31	低
1542	raa22	ra602	ra471	dp	ml	3.31	中
1543	aFKBD	ra602	ra472	dp	ml	3.70	高
1544	aFKBD	ra602	ra471	dp	ml	5.26	高
1545	aFKBD	ra602	mf	ra473	ml	6.57	低
1546	aFKBD	ra602	y	ra473	ml	3.07	低
1547	aFKBD	ra602	ra512	ra105	ml	6.45	高
1548	aFKBD	ra513	ra512	ra105	ml	6.06	中
1549	aFKBD	ra513	mf	ra105	ml	5.84	中
1550	raa20	ra602	y	dp	ml	5.78	低
1551	aFKBD	ra513	ra512	dp	ml	6.23	低
1552	aFKBD	ra602	ra511	dp	ml	6.59	中
1553	aFKBD	ra513	ra520	dp	ml	5.13	中
1554	aFKBD	ra513	ra520	ra105	ml	4.13	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1555	raa18	ra602	mf	dp	ml	4.39	高
1556	rae27	ra602	mf	dp	ml	5.02	低
1557	raa17	ra602	mf	dp	ml	4.37	高
1558	afkbd	phg	ra500	dp	ml	3.81	高
1559	afkbd	phg	ra501	dp	ml	3.86	中
1560	afkbd	phg	ra502	dp	ml	3.83	低
1561	afkbd	phg	ra503	dp	ml	3.19	低
1562	afkbd	phg	ra504	dp	ml	3.22	低
1563	rae21	ra147	napA	ra562	g	6.94	高
1564	rae29	ra147	napA	ra562	g	6.67	高
1565	rae26	ra147	napA	ra562	g		低
1566	rae1	my	df	sar	df		中
1567	rae10	my	df	sar	df		中
1568	rae11	my	df	sar	df		低
1569	rae12	my	df	sar	df		低
1570	rae13	my	df	sar	df		中
1571	rae14	my	df	sar	df		低
1572	rae16	my	df	sar	df		低
1573	rae16a	my	df	sar	df		低
1574	rae17	my	df	sar	df		低
1575	rae18	my	df	sar	df		低
1576	rae19	my	df	sar	df		中
1577	rae2	my	df	sar	df		中
1578	rae20	my	df	sar	df		低
1579	rae21	my	df	sar	df		中
1580	rae26	my	df	sar	df		低
1581	rae3	my	df	sar	df		中
1582	rae4	my	df	sar	df		低
1583	rae5	my	df	sar	df		低
1584	rae9	my	df	sar	df		低
1585	afkbd	phg	ra655	dp	ml	3.72	高
1586	afkbd	phg	ra656	dp	ml	3.74	中
1587	afkbd	phg	ra626	dp	ml	3.15	低
1588	afkbd	phg	ra592	dp	ml	3.44	高
1589	afkbd	phg	ra618	dp	ml	3.10	低
1590	afkbd	phg	ra655	dp	ml	3.72	高
1591	afkbd	phg	ra656	dp	ml	3.74	中
1592	afkbd	phg	ra626	dp	ml	3.15	低
1593	afkbd	phg	ra592	dp	ml	3.44	高
1594	afkbd	phg	ra618	dp	ml	3.10	低
1595	afkbd	phg	ra620	dp	ml	3.92	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1596	afkbd	phg	ra623	dp	ml	3.96	低
1597	afkbd	ml	df	mi	g	6.48	高
1598	aFKBD	Ra602	Ra503	dp	ml	5.09	高
1599	aFKBD	mf	dp	ml		5.83	低
1600	aFKBD	Ra602	mf	ml		4.01	低
1601	aFKBD	Ra602	y	ml		3.53	低
1602	aFKBD	y	dp	ml		3.57	低
1603	aFKBD	Ra195	dp	ml		4.02	低
1604	aFKBD	mf	dp	ml		4.49	低

【0229】 在治療中，藥劑之劑量視需要在個體體重之約0.0001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約5 mg/kg、約0.15 mg/kg至約3 mg/kg、0.5 mg/kg至約2 mg/kg及約1 mg/kg至約2 mg/kg範圍內。在其他具體實例中，劑量在個體體重之約100 mg/kg至約5 g/kg、約500 mg/kg至約2 mg/kg及約750 mg/kg至約1.5 g/kg範圍內。舉例而言，視疾病之類型及嚴重程度而定，約1 μg/kg to 15 mg/kg（例如，0.1-20 mg/kg）藥劑為是否例如藉由一或多次單獨投予或藉由連續輸注向患者投予之候選劑量。典型的日劑量在約1 μg/kg至100 mg/kg或更大的範圍內，視上文所提及之因素而定。對於歷經數天或更長時間之重複投予，視病狀而定，持續治療直至出現疾病症狀之所需抑制為止。然而，其他劑量方案可為適用的。單位劑量可在例如約5 mg至500 mg範圍內，諸如50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg及300 mg。療法之進程係藉由習知技術及分析來監測。

【0230】 在一些具體實例中，藥劑以小於約1 μg/kg，例如約0.35 μg/kg至約0.75 μg/kg或約0.40 μg/kg至約0.60 μg/kg之有效量（或劑量）投予人類患者。在一些具體實例中，藥劑之劑量為約0.35 μg/kg、或約0.40 μg/kg、或約0.45 μg/kg、或約0.50 μg/kg、或約0.55 μg/kg、或約0.60 μg/kg、或約0.65 μg/kg、或約0.70 μg/kg、或約0.75 μg/kg、或約0.80 μg/kg、或約0.85 μg/kg、或約0.90 μg/kg、或約0.95 μg/kg或約1 μg/kg。在各種具體實例中，藥劑之絕對劑量為約2 μg/個體至約45 μg/個體、或約5 μg/個體至約40 μg/個體、或約10 μg/個體至約30 μg/個體、或約15 μg/

個體至約25 μg/個體。在一些具體實例中，藥劑之絕對劑量為約20 μg、或約30 μg、或約40 μg。

【0231】 在各種具體實例中，藥劑之劑量可由人類患者之體重決定。舉例而言，對於約0至約5 kg（例如，約0、或約1、或約2、或約3、或約4、或約5 kg）之小兒人類患者，藥劑之絕對劑量為約2 μg；或對於約6至約8 kg（例如，約6、或約7、或約8 kg）之小兒人類患者為約3 μg；或對於約9至約13 kg（例如，9、或約10、或約11、或約12、或約13 kg）之小兒人類患者為約5 μg；或對於約14至約20 kg（例如，約14、或約16、或約18、或約20 kg）之小兒人類患者為約8 μg；或對於約21至約30 kg（例如，約21、或約23、或約25、或約27、或約30 kg）之小兒人類患者為約12 μg；或對於約31至約33 kg（例如，約31、或約32、或約33 kg）之小兒人類患者為約13 μg；或對於約34至約50 kg（例如，約34、或約36、或約38、或約40、或約42、或約44、或約46、或約48、或約50 kg）之成人患者為約20 μg；或對於約51至約75 kg（例如，約51、或約55、或約60、或約65、或約70、或約75 kg）之成人患者為約30 μg；或對於大於約114 kg（例如，約114、或約120、或約130、或約140、或約150 kg）之成人患者為約45 μg。

【0232】 在某些具體實例中，根據本文所提供之方法之藥劑經皮下（s.c.）、靜脈內（i.v.）、肌肉內（i.m.）、鼻內或局部投予。本文所描述之藥劑之投予可獨立地為每天一至四次或每月一至四次或每年一至六次或每兩年、三年、四年或五年一次。投予可持續一天或一個月、兩個月、三個月、六個月、一年、兩年、三年之持續時間，且可甚至持續人類患者之終身。劑量可作為單次劑量投予或分為多次劑量。在一些具體實例中，藥劑係投予約1至約3次（例如，1或2或3次）。

【0233】 提供以下實施例以進一步說明本發明之優點及特徵，但其並不意欲限制本發明之範疇。儘管此實施例為可能使用之彼等實施例之典型實施例，但可替代地使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他程序、方法或技術。

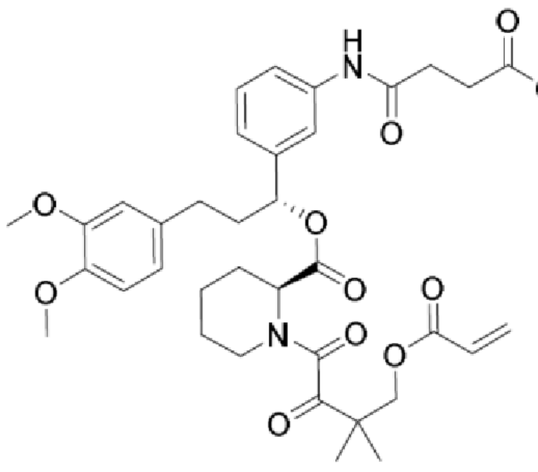
實施例

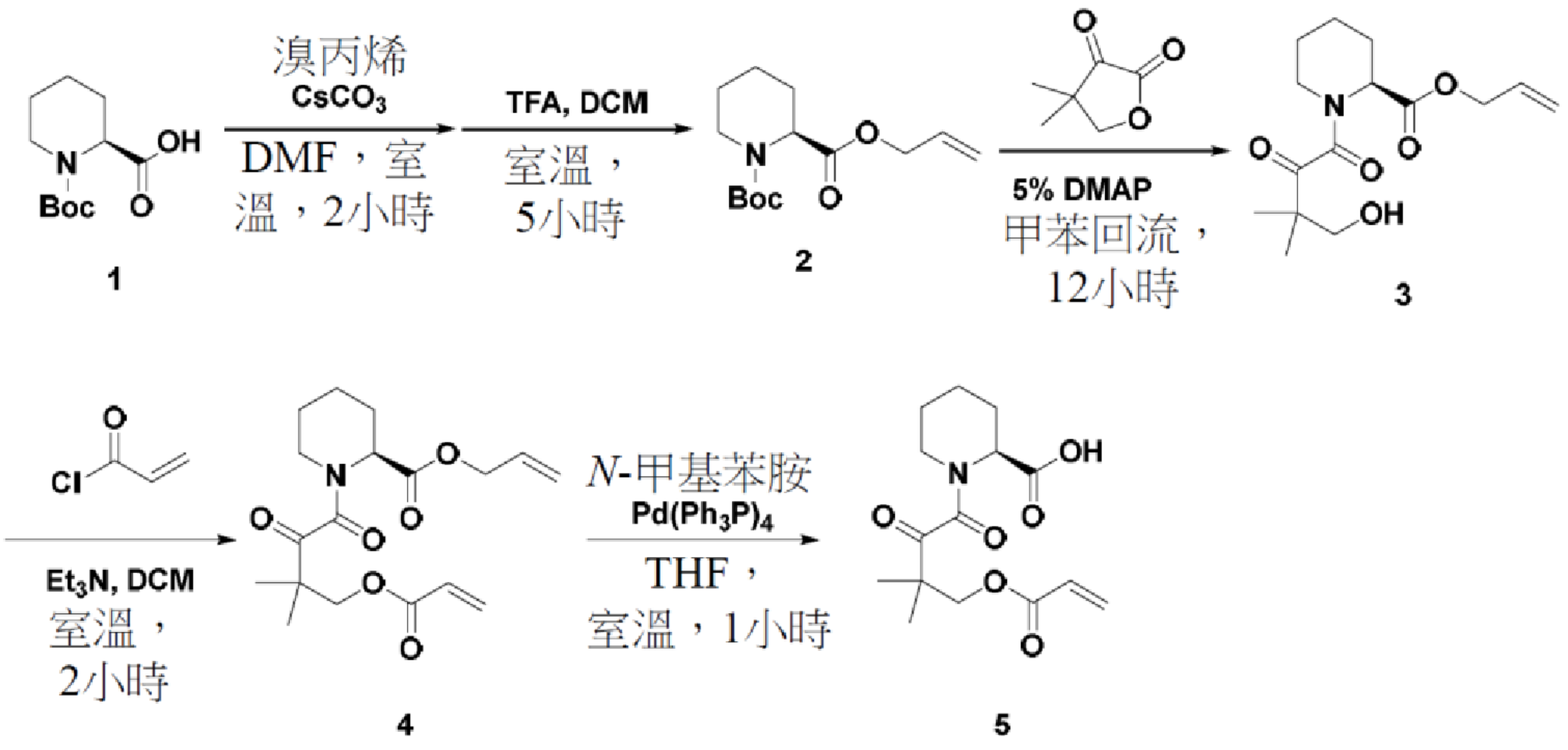
【0234】 用於合成之通用實驗.合成試劑.哌啶、*N,N*-二異丙基乙胺（DIPEA）係購自Alfa Aesar。無水吡啶係購自Acros。具有2-氯三苯甲基氯之固體支撐物樹脂（目錄號：03498）係購自Chem-Impex。HATU係購自ChemImpex。Fmoc保護之胺基酸建構嵌段係購自ChemImpex、Novabiochem或GL Biochem。二氯甲烷（DCM或CH_2Cl_2）、甲醇（MeOH）、己烷、乙酸乙酯（EtOAc）、1,2-二氯乙烷（DCE，無水）、*N,N`*-二甲基甲醯胺（DMF，無水）、第2代荷維達-格拉布氏催化劑（Hoveyda-Grubbs catalyst）及所有其他化學試劑係購自Sigma-Aldrich。

【0235】 用於合成及純化之儀器.用Burker-400及Burker-500記錄NMR光譜。用Agilent LC-MS系統（Agilent 1260系列，質量偵測器6120四極桿）進行高效液相層析分析。在用於96個導管（在SiliCycle管中30-200 mg中之樹脂）之Mettler-Toledo Bohdan MiniBlock系統或VWR微型震盪器（具有燒結盤之塑膠注射器中之0.2-2 g樹脂）上進行固相反應之軌道震盪。試劑用MiniBlock系統之可調節的Rainin 8-通道移液管添加。微波反應係用來自Anton Parr之具有碳化矽24孔區塊之Biotage Initiator Plus或Multiwave Pro進行。0.05-50 g規模下之化合物純化係用Teledyne Isco CombiFlash Rf 200或Biotage Isolera One systems，接著Heidolph旋轉式汽化器進行。1-50 mg規模下之純化係用Agilent HPLC系統進行。藉由SPE濾筒（Biotage，460-0200-C，ISOLUTE，SI 2g/6mL）以高通量方式在真空歧管（Sigma-Aldrich，Visiprep™SPE真空歧管，一次性襯墊，12-端口）上純化45,000-化合物庫中之雷帕弗辛之混合物，接著用使得內部空氣快速流動以移除溶劑之定製設計之盒子（50 cm×50 cm×15 cm）乾燥隔夜。藉由Mettler-Toledo分析天平進行庫中之化合物之高通量稱重，該分析天平用定製寫碼的電子試算表與電腦連接（具有RS232端口Sartorious Entris線）。

FKBD實施例1

4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（aFKBD）





流程3. 中間物5 ((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸)之合成.

【0236】 **1-(第三丁基)(S)-哌啶-1,2-二甲酸2-烯丙酯（2）.**向*N*-Boc高脯胺酸1（6.30 g）於DMF（40 mL）中之溶液中添加Cs_2CO_3（2.90 g）。在室溫下攪拌所得懸浮液5分鐘，之後添加溴丙烯（6.3 g）。在室溫下攪拌2小時之後，懸浮液經由矽藻土墊過濾，用EtOAc（50 mL）沖洗且用HCl（1 M，50 mL×3）洗滌。有機層經Na_2SO_4脫水且與甲苯（30 mL×2）共蒸發。收集呈黃色油狀物之粗產物（8.10 g），且其足夠純而不經進一步純化即用於下一步驟中。將粗產物（8.10 g）及TFA（4.3g）充分混合於二氯甲烷（20 mL）中且在室溫下攪拌0.5小時。收集

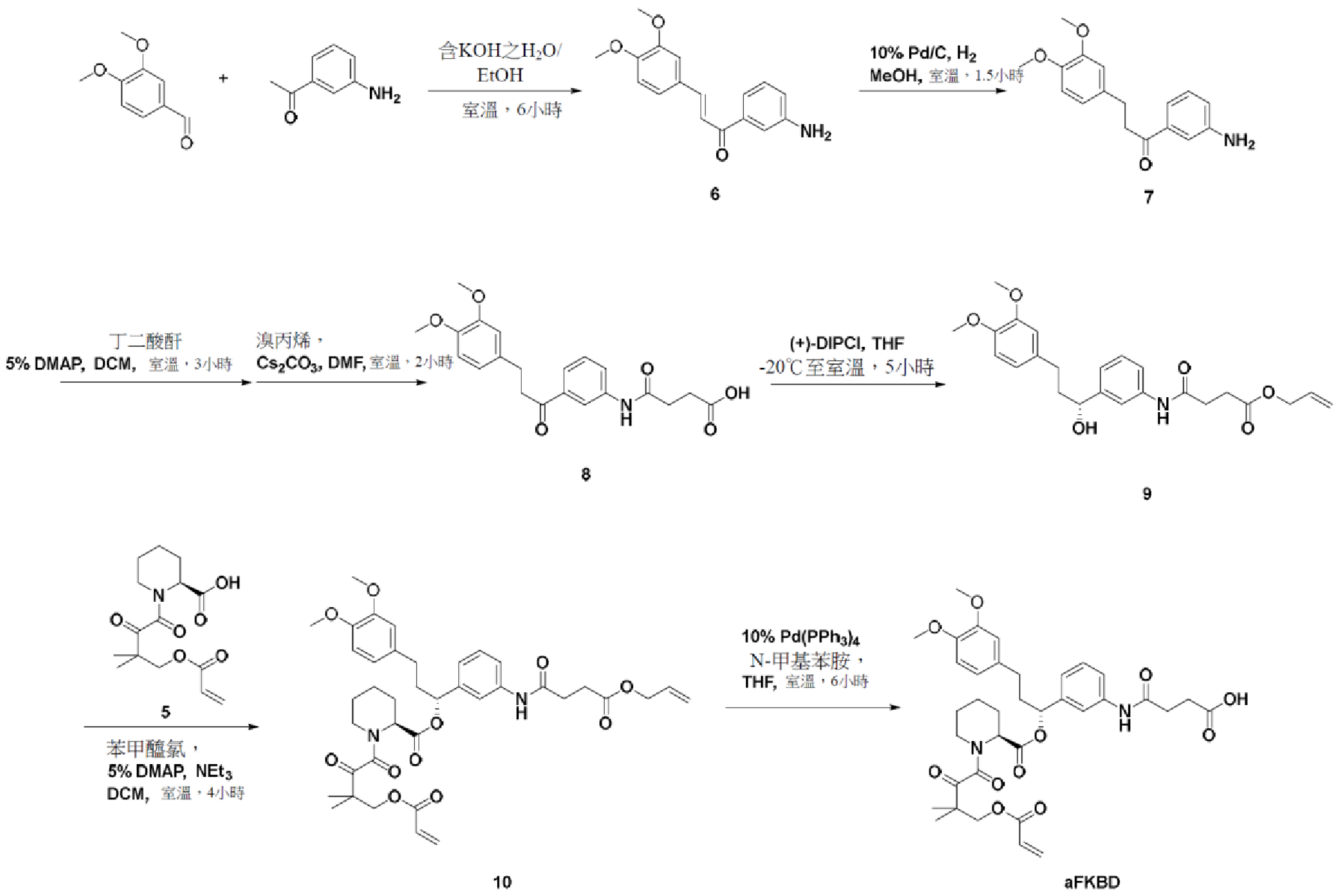
呈黃色油狀物之 (S)-哌啶-1,2-二甲酸2-烯丙酯1-(第三丁酯)**2**（3.00 g）且其足夠純而不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0237】 (S)-1-(4-羥基-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸烯丙酯（3）.將化合物**2**（3.0 g）、二氫-4,4-二甲基-2,3-呋喃二酮（2.1 g）及DMAP（20 mg）溶解於甲苯（20 mL）中且反應用油浴（120℃）回流14小時。在移除溶劑之後，藉由具有EtOAc/己烷（1/3）之管柱層析（80-200目）純化殘餘物。收集呈黃色油狀物之**3**（3.50 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.04 - 5.80 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.20 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.34 (m, 2H), 1.24 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 205.9, 170.1, 168.1, 131.4, 119.2, 69.3, 66.3, 51.6, 49.5, 44.2, 26.3, 24.8, 21.3, 21.2, 21.0。

【0238】 (S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸烯丙酯（4）歷經30分鐘將含丙烯醯氯（0.78 g）之無水CH_2Cl_2（20 mL）逐滴添加至化合物**3**（3.50 g）及*N*,*N*-二異丙基乙胺（2.0 mL）於具有冰批料之50 mL CH_2Cl_2中之混合物中。添加之後，使反應在室溫下攪拌30分鐘，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液（20 mL）中止。有機相用水洗滌，經Na_2SO_4脫水，濃縮且藉由管柱（EtOAc:己烷=1:5）純化，得到呈黃色油狀物之產物**4**（2.21 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.39 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 17, 11 Hz, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 17, 11, 6 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 11, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (ddd, *J* = 17, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 11, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 6, 4, 2.5 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 13, 1.5 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 13, 3 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.8, 169.8, 166.7, 165.5, 131.5, 131.2, 128.0, 118.9,

69.5, 69.3, 66.0, 51.3, 46.7, 43.9, 26.4, 24.9, 22.2, 21.5, 21.1 。對於[M+H]+ C18H25NO6之HRMS，計算值：352.1760，觀測值：352.1753。

【0239】 **(S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸（5）.** 將化合物**4**（4.2 g）、Pd(PPh3)4（230 mg）、*N*-甲基苯胺（2.5 mL）溶解於THF（40 mL）中且在室溫下攪拌6小時。反應混合物隨後用EtOAc（80 mL）稀釋且用HCl（1 M，50 mL×3）洗滌。將有機相分離，經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮。使用管柱層析（200-400目）純化粗產物，其中副產物可用含2% MeOH之二氯甲烷洗提，接著用含3% MeOH及0.1% AcOH之二氯甲烷洗提所需產物。收集呈白色固體狀之**5**（2.55 g）（66%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 17, 10 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.55-4.30 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.7, 175.3, 166.8, 165.7, 131.4, 127.8, 69.6, 69.5, 51.2, 46.7, 44.0, 26.2, 24.9, 22.1, 21.8, 21.1。對於[M+H]+ C15H21NO6之HRMS，計算值：312.1447，觀測值：312.1444。



流程4. aFKBD之合成.

【0240】 (E)-1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（6）. 向3,4-二甲氧基苯甲醛（5.10 g）及3-胺基苯乙酮（4.15 g）混合物於EtOH（20 mL，95%）中之溶液中添加NaOH（0.2 g於2 mL水中）。在室溫下攪拌反應混合物6小時且形成黃色沈澱物之漿料。隨後將反應混合物用EtOAc（40 mL）稀釋且用水（30 mL×3）洗滌。一旦經濃縮，粗產物**6**（9.0 g）足夠純淨以用於下一步驟。

【0241】 1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮（7）. 向α,β-不飽和酮**6**（粗物質，9.0 g）於MeOH（20 mL）中之溶液中添加Pd/C（10%，1.61 g）。藉由使用氫氣球及高真空用氫氣重複沖洗反應容器。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後經由矽藻土墊過濾。更長的反應時間將使得反應產生非所需副產物。濃縮濾液且進行管柱層析（50 g矽膠）並且用EtOAc/CH_2Cl_2/己烷（1/3/3至1/1/1）洗提。收集呈黃色油狀物之**7**（2.48 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.16 (m, 3H, ar), 6.92 - 6.71 (m, 4H, ar), 3.86 (s, 3H, OCH3), 3.85 (s, 3H, OCH3), 3.81 (s, 2H, NH2), 3.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, COCH2), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH2). ^{13}C NMR

(126 MHz, $CDCl_3$) δ 199.66 (C=O), 148.90 (ar), 147.38 (ar), 146.82 (ar), 138.03 (ar), 134.03 (ar), 129.49 (ar), 120.19 (ar), 119.61 (ar), 118.44 (ar), 113.91 (ar), 111.87 (ar), 111.35 (ar), 55.98 (OCH3), 55.87 (OCH3), 40.80 (COCH2), 29.91 (ArCH2)。對於[M+H]+ C17H19NO3之HRMS，計算值：286.1443，觀測值：286.1436。

【0242】 **4-((3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸(9)**. 將苯胺**7**（3.50 g）、丁二酸酐（1.0 g）及DMAP（61 mg）混合於二氯甲烷（30 mL）中。在室溫下攪拌3小時之後，用HCl（1 M，30 mL×4）洗滌反應混合物。收集呈白色固體狀之粗產物（3.80 g）且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。將Cs_2CO_3（1.86 g）添加至上述粗產物（3.80 g）於DMF（20 mL）中之溶液中。在室溫下攪拌所得懸浮液10分鐘，隨後添加溴丙烯（1.50 mL）。將反應混合物攪拌額外2小時。用矽藻土墊濾出白色沈澱物。用EtOAc（40 mL）及H_2O（40 mL）添加濾液。在攪拌10分鐘後，產物沈澱。產物9（2.11 g）藉由過濾得到，風乾為灰白色固體，且不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0243】 **(S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(R)-1-(3-(4-(烯丙氧基)-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（10）.** 將醇**9**（1.65 g）及甲酸**5**（1.26 g，合成參見FKBD 實施例1）溶解於THF（無水，5 mL）及二氯甲烷（無水，10 mL）之混合物中。依次添加苯甲醯氯（0.60 mL）、Et3N（1.0 mL）及DMAP（18 mg）且將所得懸浮液在室溫下攪拌2小時。不進行進一步處理，混合物經受具有EtOAc/己烷（1/2à1/1）之管柱層析（80-200目）。收集呈黃色泡沫狀之**10**（2.50 g）。1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.08 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17, 10.5, 6 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 10.5, 8, 3.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 2H), 5.31 (d, *J* = 6

Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.60 (dt, *J* = 6, 1.5 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 18, 8 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H). 13C NMR (126 MHz, CDCl3) δ 205.6, 172.6, 169.8, 169.3, 166.2, 165.6, 148.9, 147.3, 140.7, 138.6, 133.5, 132.0, 131.5, 129.2, 127.8, 122.0, 120.2, 119.3, 118.4, 117.2, 111.7, 111.3, 76.5, 69.2, 65.5, 55.9, 55.9, 51.3, 46.8, 44.1, 38.1, 31.9, 31.1, 29.3, 26.1, 25.1, 22.0, 21.9, 20.9。

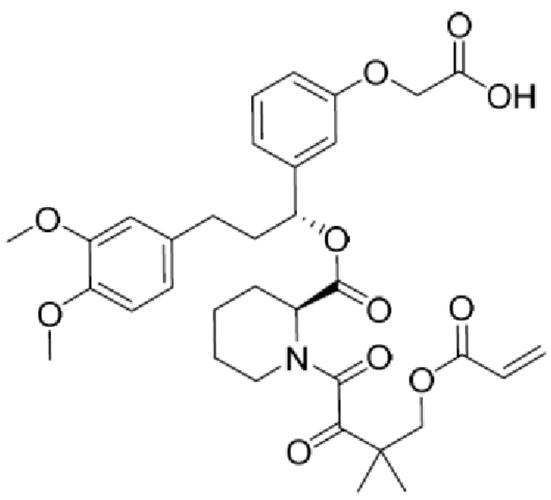
【0244】 **4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（aFKBD）**. 在室溫下將**10**（2.50 g）、Pd(PPh3)4（100 mg）、*N*-甲基苯胺（1.0 mL）充分混合於THF（20 mL）中5小時。反應混合物隨後用EtOAc（50 mL）稀釋且用HCl（1 M，50 mL×3）洗滌。有機相經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析（200-400目）純化粗產物，其中副產物可用含2% MeOH之二氯甲烷洗提，接著用含3% MeOH及0.05% AcOH之二氯甲烷洗提所需產物。收集呈灰白色泡沫狀之**aFKBD**（2.25 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.74 - 6.58 (m, 2H), 5.85 - 5.68 (m, 2H), 5.39 - 5.24 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 11 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 205.6, 176.8, 170.4, 169.4, 166.4, 166.1, 148.9, 147.3, 145.9, 140.7, 138.5, 133.5, 129.2, 122.1, 121.9, 120.2, 119.5, 117.4, 111.8, 111.4, 76.6,

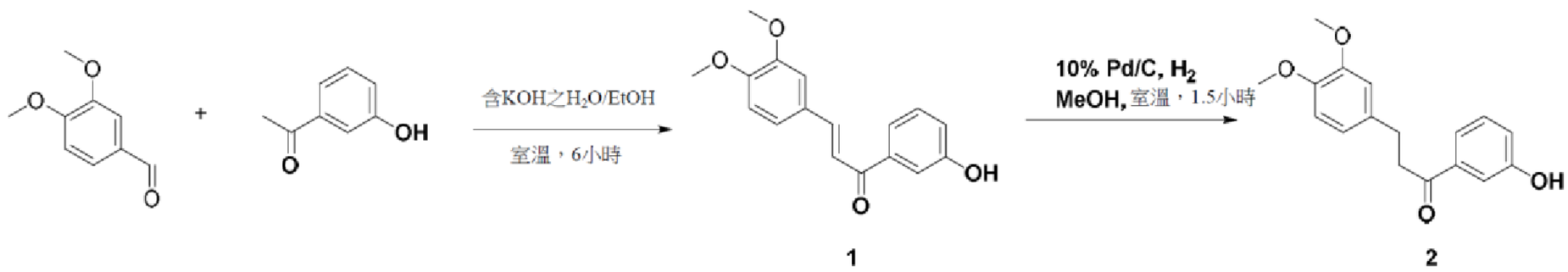
69.0, 55.9, 55.8, 51.4, 46.8, 44.1, 38.1, 31.6, 31.1, 29.3, 26.2, 25.0, 21.8, 20.9, 18.1。

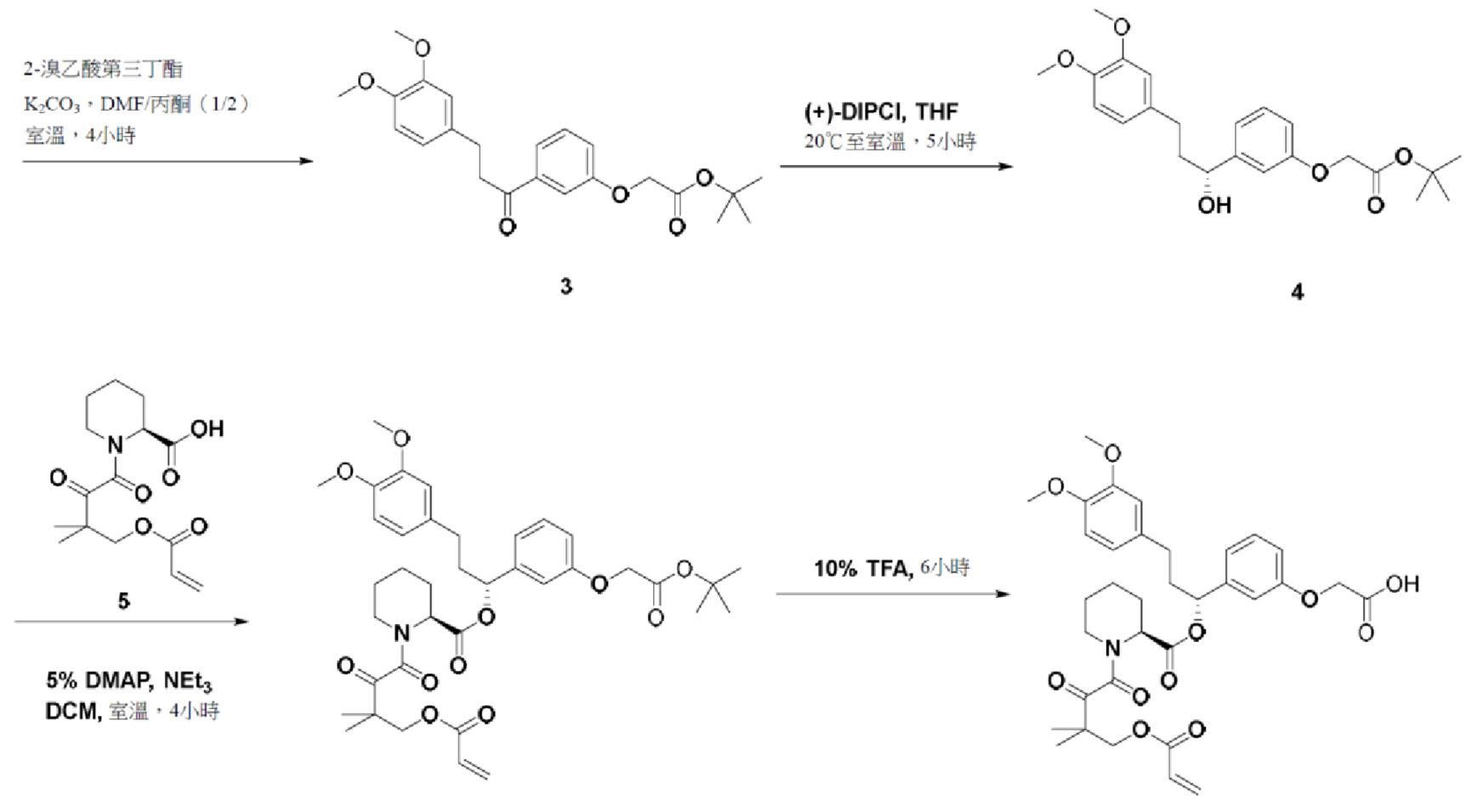
對於[M+H]+ C36H44O2N11之HRMS，計算值：681.3023，觀測值：681.3018。

FKBD實施例2

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（eFKBD）







流程5. eFKBD之合成.

【0245】 (S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲

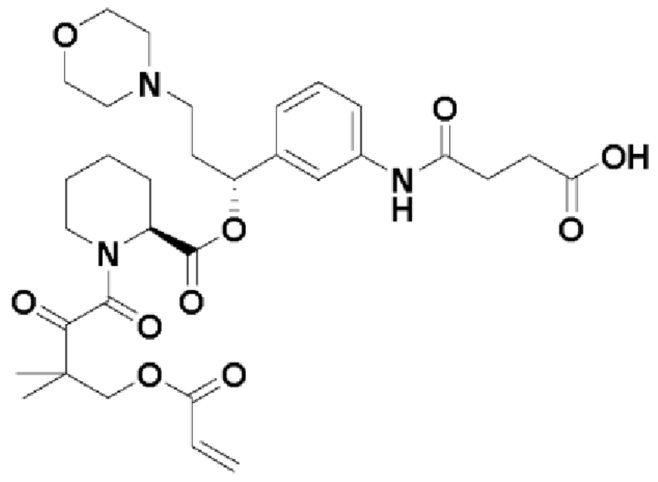
酸(R)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（6）.在氬氣保護下將醇**4**（3.8 g，1.0當量，其合成參見Liu等人 (2014) Angew. Chem. Int. Ed. 53:10049-55）、甲酸**5**（4.1 g，1.2當量，合成參見FKBD 實施例1）及DMAP（134 mg，0.1當量）溶解於THF（無水，35 mL）及二氯甲烷（無水，35 mL）於圓底42燒瓶中之混合物中。經由注射器依次逐滴添加Et3N（4.7 mL）及苯甲醯氯（2.17 mL，2.62 g，1.7當量），且在室溫下攪拌所得懸浮液2小時。經由TLC監測反應。當達成完全轉化時，反應混合物用500 Ml EtOAc稀釋，用5% HCl及飽和$NaHCO_3$洗滌。有機相用鹽水洗滌，且經Na_2SO_4脫水。隨後移除溶劑且藉由具有EtOAc/己烷（1/10至1/3）之管柱層析（80-200目）純化產物。收集呈淺黃色泡沫狀之**6**（5.3 g，69%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.17 (td, *J* = 13, 3.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.44 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.8, 169.4, 167.8, 166.4, 165.4, 158.1, 148.9, 147.3, 141.3, 133.4, 131.2, 129.7, 127.9, 120.2, 119.8, 114.2, 113.2, 111.7, 111.3, 82.3, 76.7, 69.2, 65.7, 55.9, 55.8, 51.4, 46.6, 44.0, 37.9, 31.2, 28.0, 26.4, 25.0, 22.1, 21.6, 21.1。對於[M+H]+ C38H49NO11之HRMS，計算值：696.3384，觀測值：696.3386。

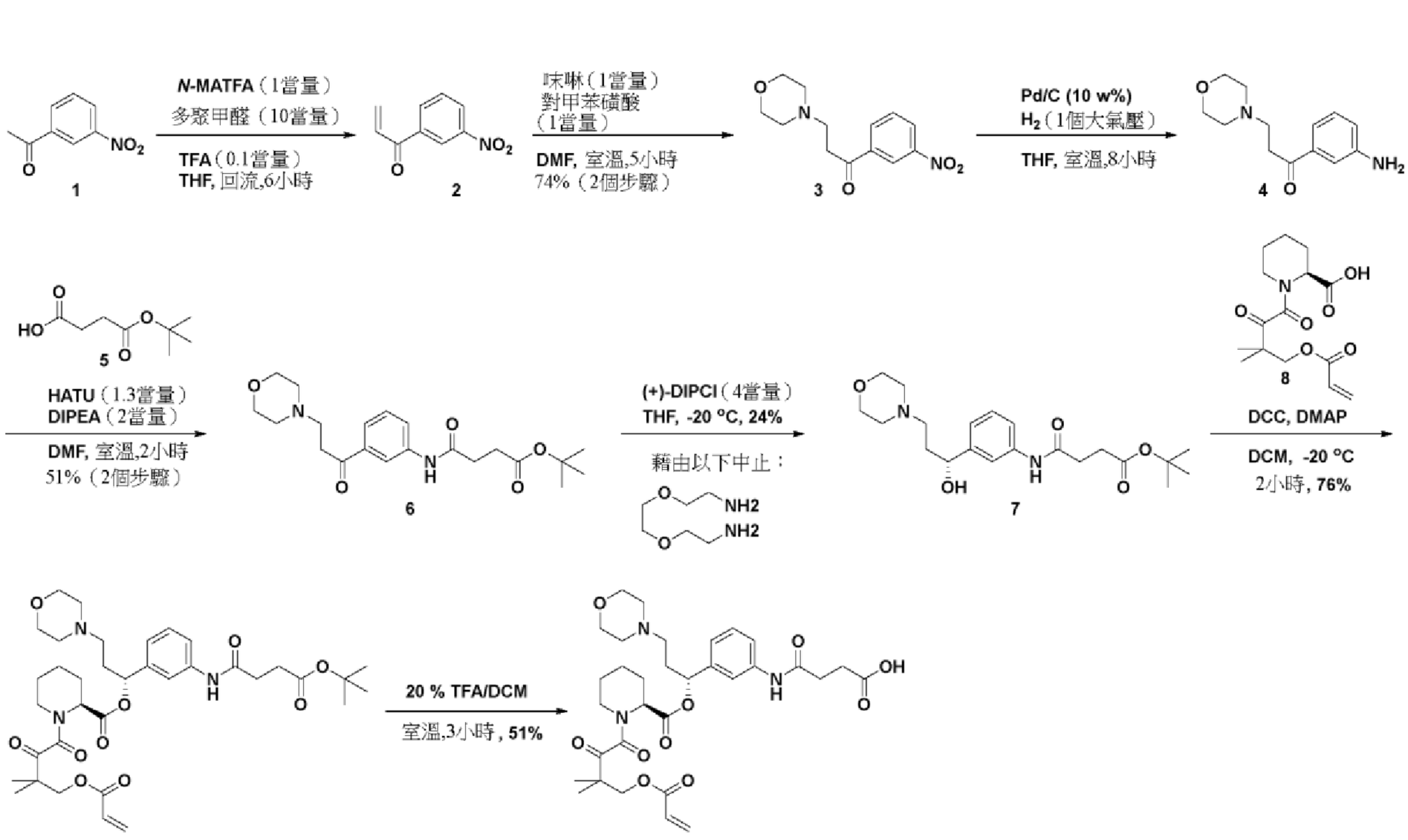
【0246】 **2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（eFKBD）.** 在Ar保護下將化合物**6**（5.3 g，1.0當量）溶解於圓底燒瓶中之60 mL二氯甲烷中。隨

後在3.5小時期間經由注射器以3份添加TFA（17 mL，11.4 g，13當量），同時在室溫下攪拌。經由TLC監測反應。當達成完全轉化時，在真空下移除溶劑及TFA。藉由具有EtOAc/己烷（1/5à1/1）之管柱層析（80-200 目）純化產物。收集呈淡黃色泡沫狀之eFKBD（ 4.6 g，96%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, *J* = 3.5 Hz, 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.05-6.02 (m, 1H), 5.83-5.72 (m, 2H), 5.30-5.28 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.6, 169.2, 166.7, 165.7, 157.9, 149.0, 147.5, 141.7, 131.4, 129.9, 127.9, 120.0, 115.4, 111.8, 111.4, 111.1, 69.3, 65.2, 60.5, 55.9, 51.7, 44.1, 38.0, 31.4, 22.1, 21.1, 14.2。對於[M+H]+ C34H42NO11之HRMS，計算值：640.2758，觀測值：640.2761。

FKBD實施例3

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-味啉基丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa1）





流程6. Raa1 FKBD部分之合成.

【0247】 **1-(3-硝苯基)丙-2-烯-1-酮（2）.** 在室溫下將多聚甲醛（36 g，120 mmol）添加至1-(3-硝苯基)乙酮**1**（20 g，120 mmol）、N-甲基苯胺三氟乙酸酯（26.8 g，120 mmol）及TFA（1.4 g，12 mmol）於THF（300 mL）中之攪拌溶液中，將所得反應物加熱至回流持續16小時。真空移除溶劑，用水（100 mL）及EA（200 mL）稀釋殘餘物。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（14.2 g，粗物質），其未經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 178.1。

【0248】 **3-味啉基-1-(3-硝苯基)丙-1-酮（3）.** 向**2**（12 g，33.9 mmol，粗物質）於DMF（30 mL）中之溶液中添加味啉（2.95 g，33.9 mmol），接著添加4-

甲基苯磺酸（5.83 g，33.9 mmol）。在室溫下攪拌5小時後，用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-10%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**3**（6.6 g，74%）。$[M+H]^+$ = 265.2

【0249】 **1-(3-胺基苯基)-3-味啉基丙-1-酮（4）.**在室溫下向**3**（4.2 g，15.9 mmol）於THF（20 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（潤濕，840 mg）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物8小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之粗化合物**4**（3.46 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 235.1

【0250】 **4-(3-(3-味啉基丙醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向**4**（5.05 g，21.5 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（4.86 g，27.95 mmol）於DMF（20 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.55 g，43 mmol），接著添加HATU（10.62 g，27.95 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（4.3 g，51%）。$[M+H]^+$ = 391.0

【0251】 **(R)-4-(3-(1-羥基-3-味啉基丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（4.1 g，10.5 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（42 mmol）之庚烷（1.7 M，24.7 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**6**完全轉化，藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（7 g，47.25 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**7**（1.0 g，24%）。$[M+H]^+$ = 393.0

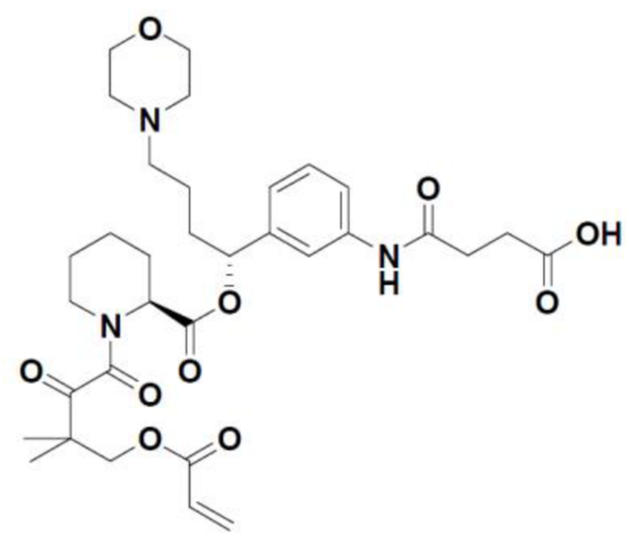
【0252】 **(*S*)-((*R*)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-味啉基丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（9）.** 在氬氣氛圍下，將**7**（1.0 g，2.55 mmol）及**8**（952 mg，3.06 mmol）於無水DCM（25 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（630 mg，3.06 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，31 mg，0.255 mmol）溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**9**（1.3 g，76%）。$[M+H]^+$ = 686.0

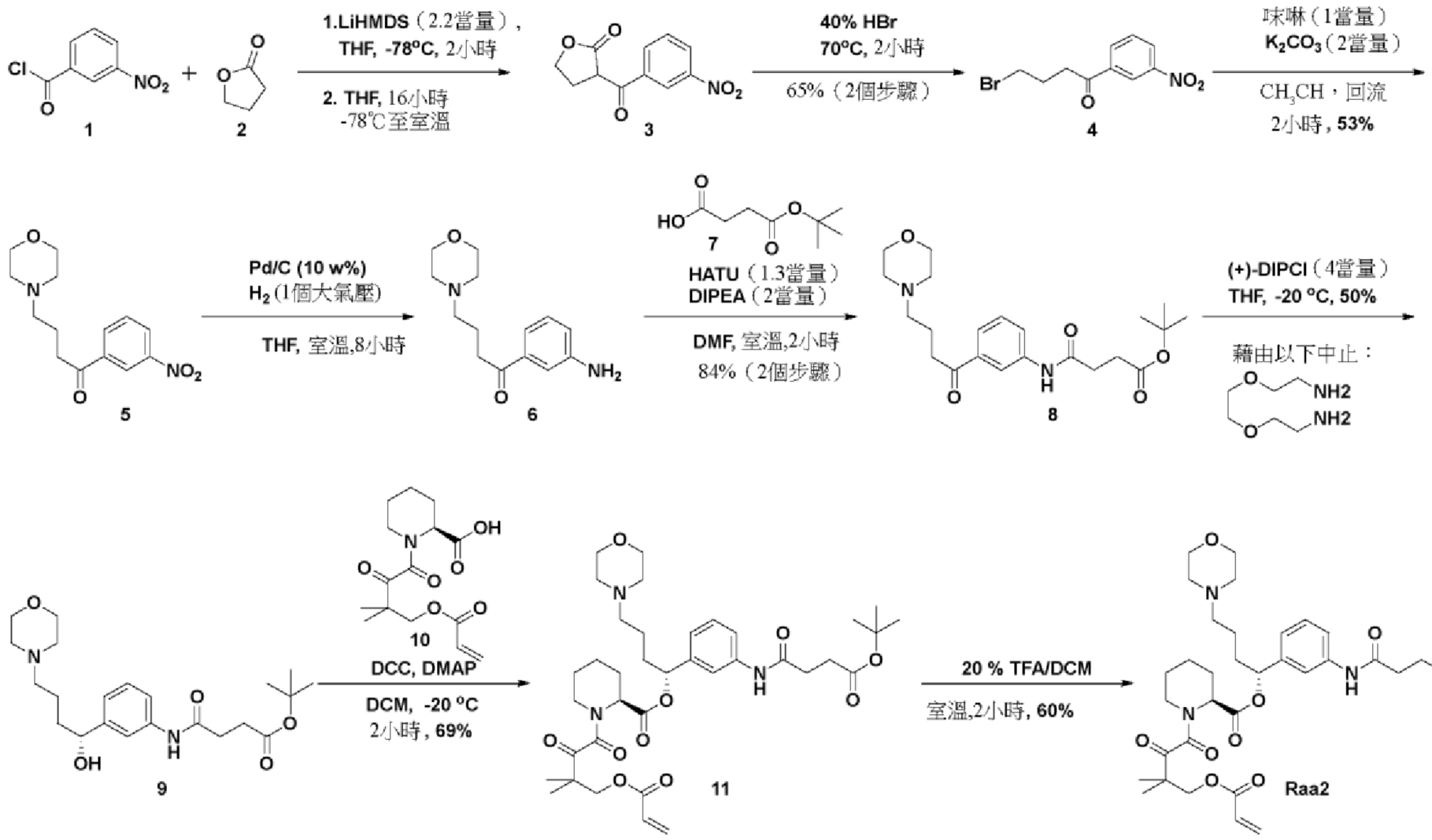
【0253】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-味啉基丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（RAa-1）**

在室溫下向**9**（1.3 g，1.9 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（2 mL）。在室溫下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈白色固體狀之**RAa-1**（620 mg，51%）。

FKBD實施例4

4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-味啉基丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa2）





流程7. Raa2 FKBD部分之合成.

【0254】 **3-(3-硝基苯甲醯基)-二氫呋喃-2(3*H*)-酮（3）.** 在-78℃下向二氫呋喃-2(3H)-酮**2**（6.02 g，70 mmol）於無水THF（60 mL）中之攪拌溶液中添加LiHMDS（1 M於THF中，77 mL，77 mmol）且在氬氣氛圍下攪拌2小時。隨後在-78℃下添加3-硝基苯甲醯氯**1**（6.5 g，35 mmol）於無水THF（10 mL）中之溶液。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌16小時。用飽和NH_4Cl水溶液（20 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之化合物**3**（8.5 g，粗物質），其未經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 236.1

【0255】 **4-溴-1-(3-硝苯基)丁-1-酮（4）.** 將3（25.9 g，110 mmol，粗物質）於40% HBr（150 mL）中之溶液加熱至70℃持續2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用飽和$NaHCO_3$水溶液調節pH至5-6，用EA（200 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，EA/PE=0-10%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**4**（18.5 g，對於2 個步驟74%）。

【0256】 **4-味啉基-1-(3-硝苯基)丁-1-酮（5）.** 在室溫下向**4**（8.5 g，31.25

mmol）及味啉（2.72 g，31.25 mmol）於CH_3CN（100 mL）中之溶液中添加K_2CO_3（8.64 g，62.5 mmol）。將所得反應混合物加熱至回流持續2小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**5**（4.6 g，53%）。$[M+H]^+ = 279.2$

【0257】 **1-(3-胺基苯基)-4-味啉基丁-1-酮（6）.** 在室溫下向**5**（5.9 g，21.2 mmol）於THF（60 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（潤濕，1.18 g）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物10小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗化合物**6**（4.8 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+ = 249.0$

【0258】 在室溫下向**6**（4.8 g，19.35 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**7**（4.86 g，27.95 mmol）於DMF（15 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.0 g，38.7 mmol），接著添加HATU（9.56 g，25.15 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**8**（6.6 g，84%）。$[M+H]^+ = 405.0$

【0259】 **(*R*)-4-(3-(1-羥基-4-味啉基丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（9）.** 在-20℃下向酮**8**（5.0 g，12.4 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（49.6 mmol）之庚烷（1.7 M，29 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**8**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（8.3 g，55.8 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**9**（2.5 g，50%）。$[M+H]^+ = 407.3$

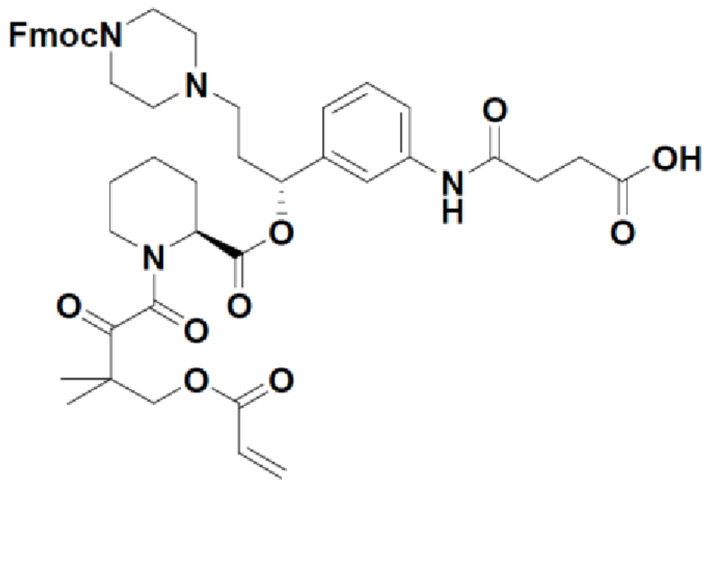
【0260】 **(*S*)-((*R*)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-4-味啉基丁**

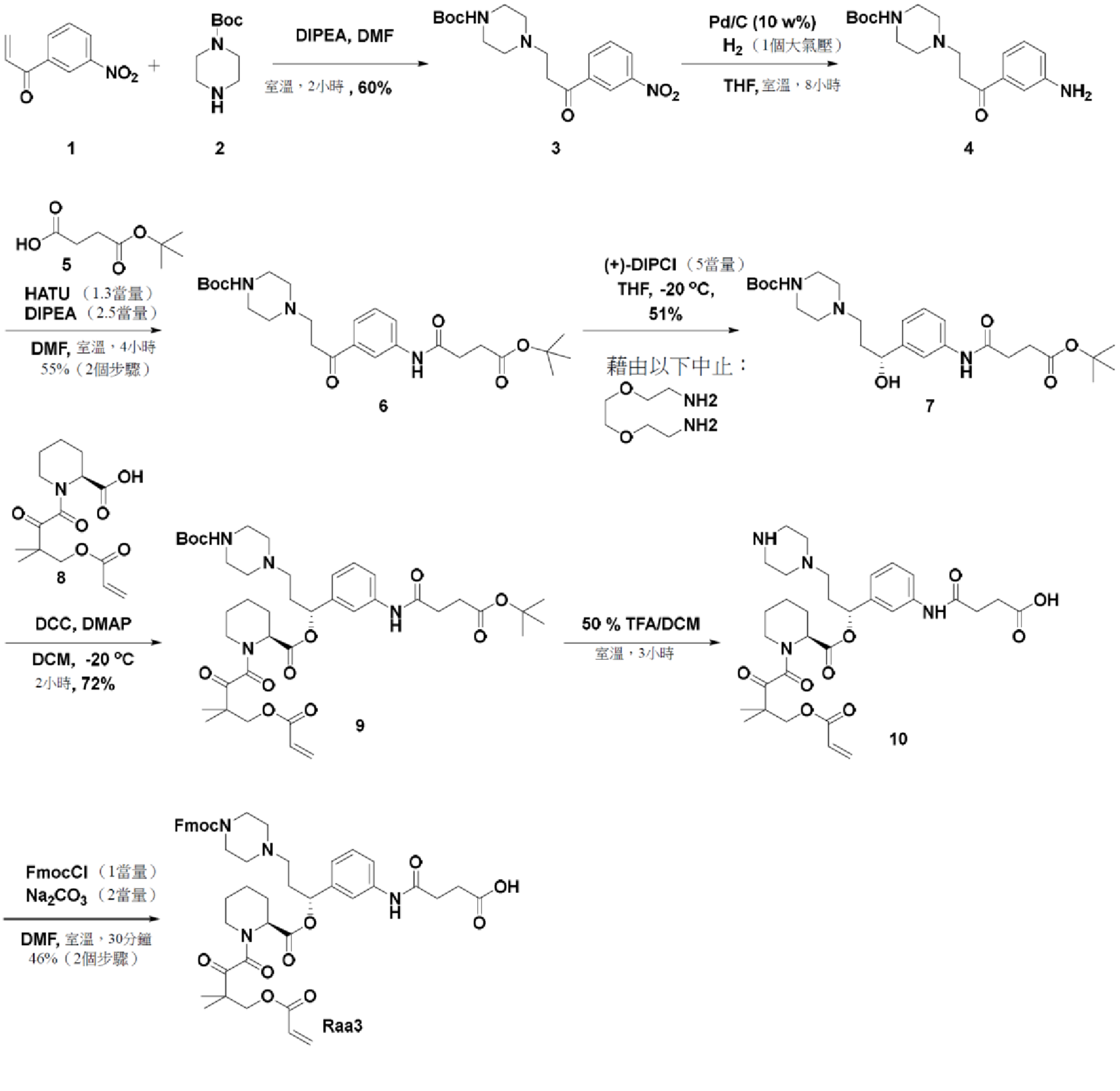
基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（11）. 將**9**（2.45 g，6.05 mmol）及**10**（2.29 g，7.38 mmol）於無水DCM（40 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.52 g，7.38 mmol）於無水DCM（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，75 mg，0.615 mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**11**（3 g，69%）。$[M+H]^+$ = 700.0

【0261】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-味啉基丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa2）.** 在室溫下向**11**（1.0 g，1.42 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（2 mL）。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈白色固體狀之**Raa2**（550 mg，60%）。

FKBD實施例5

4-(3-((*R*)-3-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啡-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa3）





流程8. Raa3 FKBD部分之合成.

【0262】 **4-(3-(3-硝苯基)-3-側氧基丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（3）.**向**1**（10 g，28.2 mmol，粗物質）於DMF（20 mL）中之溶液中添加DIPEA（3.64 g，28.2 mmol），接著添加**2**（5.24 g，28.2 mmol）。在室溫下攪拌2小時後，用H_2O（100 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-10%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**3**（6.1 g，60%）。$[M+H]^+$ = 364.2

【0263】 **4-(3-(3-胺基苯基)-3-側氧基丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（4）.** 在室溫下向3（6.1 g，15.9 mmol）於THF（50 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，1.22g）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物8小時。隨後過濾反應混合

物且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之粗化合物**4**（5.5 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 334.3

【0264】 4-(3-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-側氧基丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（6）.在室溫下向**4**（5.2 g，15.6 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（3.53 g，20.27 mmol）於DMF（35 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.04 g，38.99 mmol），接著添加HATU（7.71 g，20.27 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物4小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，PE/EA=0-50%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（4.3 g，56%）。$[M+H]^+$ = 490.4

【0265】 (*R*)-4-(3-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-羥丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（7）. 在-20℃下向酮**6**（3.8 g，7.76 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（38.8 mmol）之庚烷（1.7 M，23 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**6**完全轉化，藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（6.32 g，42.68 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**7**（1.9 g，51%）。$[M+H]^+$ = 492.3

【0266】 4-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（9）. 在氬氣氛圍下，將**7**（1.03 g，2.1 mmol）及**8**（784 mg，2.52 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（865 mg，4.2 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，26 mg，0.21 mmol）溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物

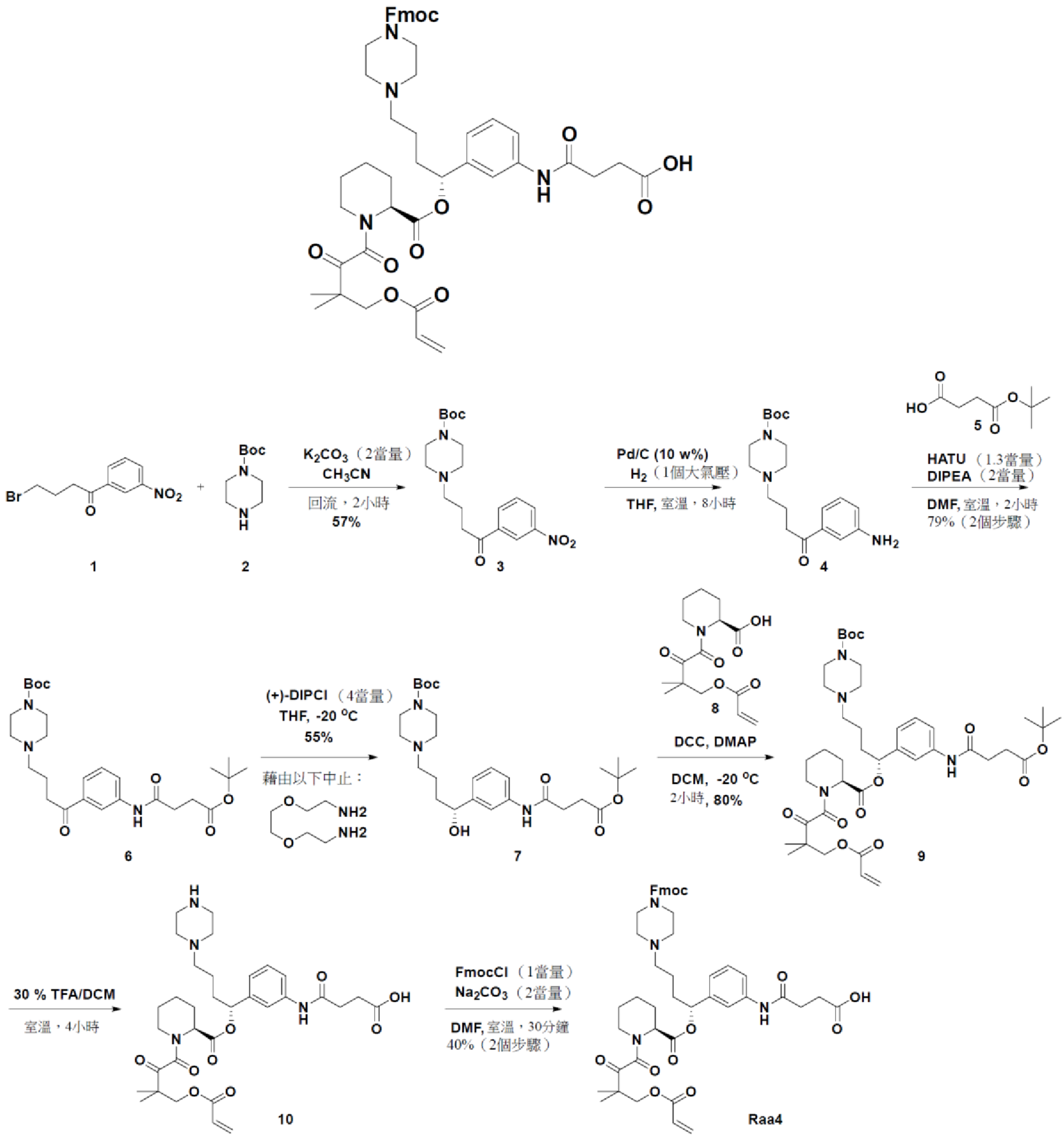
且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**9**（1.2 g，72%）。$[M+H]^+$ = 784.9

【0267】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(吡咔-1-基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（10）.**在室溫下向**9**（1.2 g，1.9 mmol）於DCM（6 mL）中之溶液中添加TFA（3 mL）。在室溫下攪拌所得混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物**10**（1.1 g，粗物質）。$[M+H]^+$ = 628.9

【0268】 **4-(3-((*R*)-3-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)吡咔-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa3）.** 在室溫下向10（1.1 g，1.74 mmol）於DMF（4 mL）中之溶液中添加Na_2CO_3（369 mg，3.48 mmol），接著添加FmocChloride（450 mg，1.74 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。用H_2O（10 mL）中止反應，用EA（30 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之**Raa3**（680 mg，46%）。

FKBD實施例6

4-(3-((*R*)-4-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌咔-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa4）



流程9. Raa4 FKBD部分之合成.

【0269】 4-(4-(3-硝苯基)-4-側氧基丁基)哌啡-1-甲酸第三丁酯（3）. 在室溫下向**1**（10.5 g，38.6 mmol）及**2**（7.2 g，38.6 mmol）於CH_3CN（100 mL）中之溶液中添加K_2CO_3（10.7 g，77.2 mmol）。將所得反應混合物加熱至回流持續2小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**3**（8.3 g，57%）。$[M+H]^+ = 378.0$

【0270】 4-(4-(3-胺基苯基)-4-側氧基丁基)哌啡-1-甲酸第三丁酯（4）. 在

室溫下向3（8.3 g，22 mmol）於THF（60 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，1.66 g）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物10小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗化合物**4**（7.4 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 348.3

【0271】 **4-(3-(4-味啉基丁醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向**4**（7.4 g，21.3 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（4.82 g，27.6 mmol）於DMF（15 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.5 g，42.6 mmol），接著添加HATU（10.5 g，27.69 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（8.5 g，79%）。$[M+H]^+$ = 504.0

【0272】 **(*R*)-4-(4-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-4-羥丁基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（4.5 g，8.9 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（35.6 mmol）之庚烷（1.7 M，21 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（ 5.9 g，40.0 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**7**（2.5 g，55%）。$[M+H]^+$ = 506.0

【0273】 **4-((*R*)-4-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)丁基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（9）.** 將**7**（2.3 g，4.5 mmol）及**8**（1.68 g，5.4 mmol）於無水DCM（30 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.11 g，5.4 mmol）於無水DCM（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，55 mg，0.615

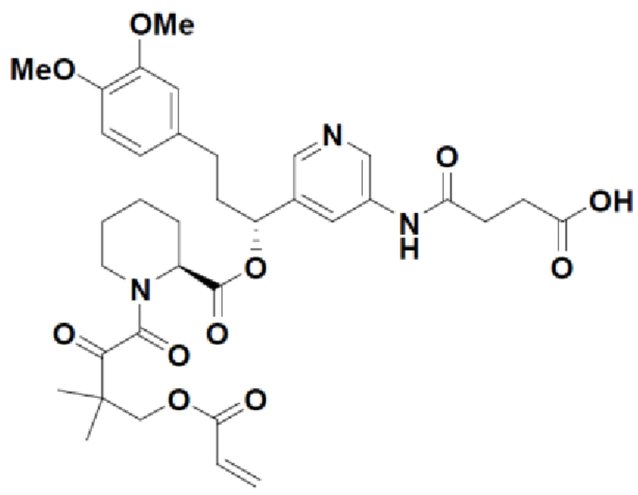
mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**9**（2.9 g，80%）。$[M+H]^+$ = 799.5

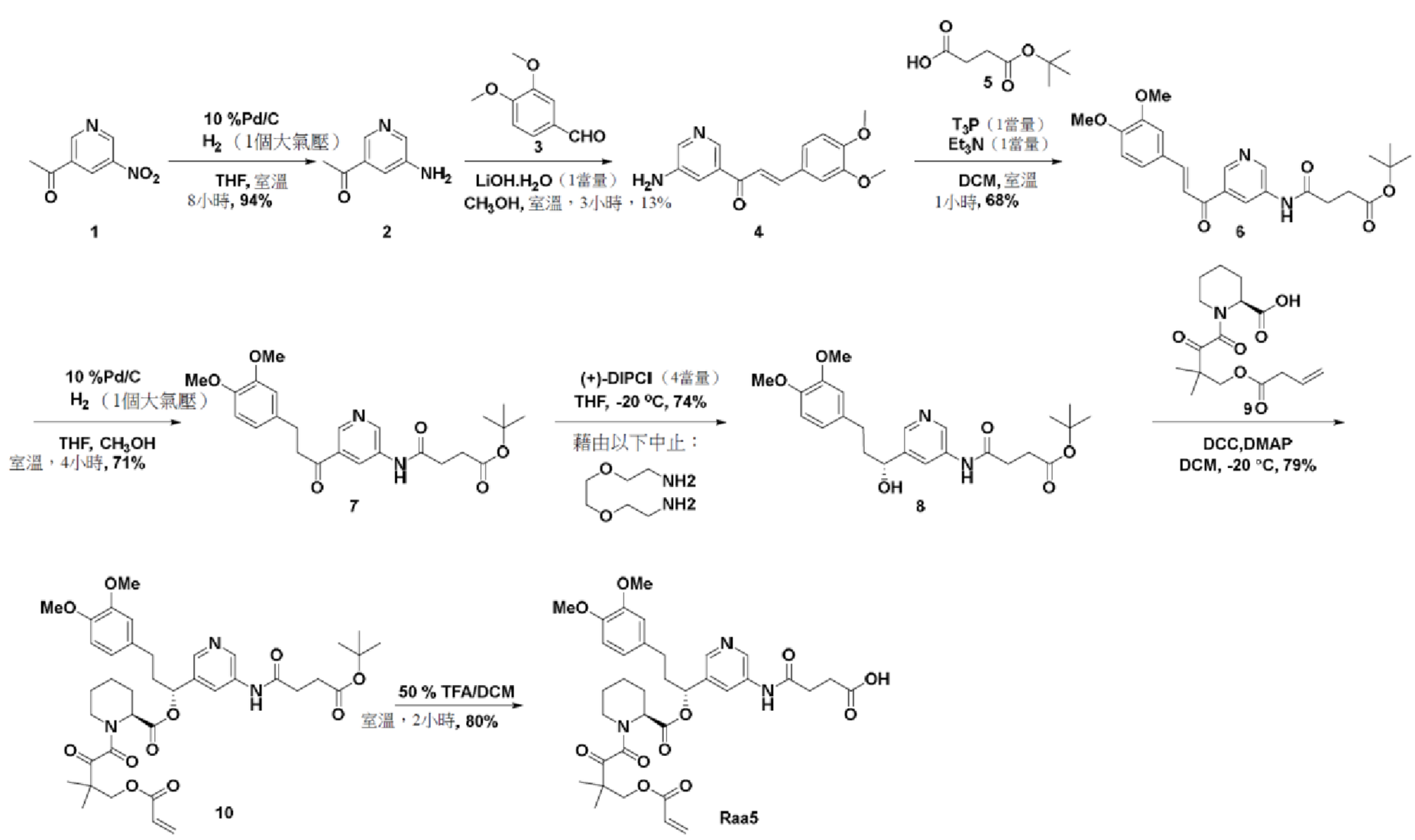
【0274】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-(哌啡-1-基)丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（10）.** 在室溫下向9（2.9 g，3.6 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（3 mL）。在室溫下攪拌所得混合物4小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈黃色固體狀之化合物**10**（2.6 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 643.4

【0275】 **4-(3-((*R*)-4-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌啡-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa4）.** 在室溫下向**10**（1.2 g，1.62 mmol）於DMF（2 mL））中之溶液中添加Na_2CO_3（343 mg，3.24 mmol），接著添加FmocChloride（419 mg，1.62 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。用H_2O（10 mL）中止反應，用EA（30 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之**Raa4**（570 mg，40%）

FKBD實施例7

4-(5-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa5）





流程10. Raa5 FKBD部分之合成.

【0276】 **1-(5-胺基吡啶-3-基)乙酮（2）.** 在室溫下向1（13 g，78.3 mmol）於THF（100 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，8.0 g）。在H_2（g）下在室溫下攪拌所得反應混合物10小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（10 g，94%）。$[M+H]^+$ = 137.0

【0277】 **(*E*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在0℃下向**2**（6.5 g，47.8 mmol）及**3**（7.9 g，47.8 mmol）於CH_3OH（60 mL）中之溶液中添加$LiOH.H_2O$（2 g，47.8 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。在真空中移除溶劑且用DCM及H_2O稀釋殘餘物。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進

一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**4**（1.8 g，13%）。$[M+H]^+$ = 285.0

【0278】 **(*E*)-4-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向**4**（1.8 g，6.3 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（1.1 g，6.3 mmol）於DCM（35 mL）中之溶液中添加Et_3N（12.7 g，12.6 mmol），接著添加T_3P（50%於EtOAc中，8.0 g，12.6 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用H_2O（20 mL）中止反應，用DCM（40 mL×2）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（1.88 g，68%）。$[M+H]^+$ = 440.9

【0279】 **4-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（7）.** 在室溫下向**6**（1.88 g，4.27 mmol）於THF（50 mL）及甲醇（5 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，380 mg）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物4小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈棕色固體狀之化合物**7**（1.34 g，71%）。$[M+H]^+$ = 442.9

【0280】 **(*R*)-4-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（8）.** 在-20℃下向酮**7**（1.34 g，3.0 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（12.0 mmol）之庚烷（1.7 M，7.05 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**7**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（2.0 g，13.5 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**8**（0.99 g，74%）。$[M+H]^+$ = 445.0

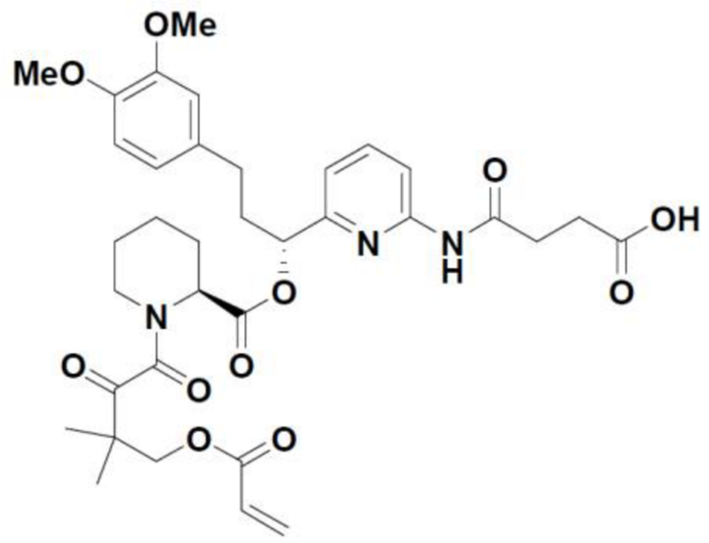
【0281】 **(*S*)-((*R*)-1-(5-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)吡啶-3-基)-3-(3,4-**

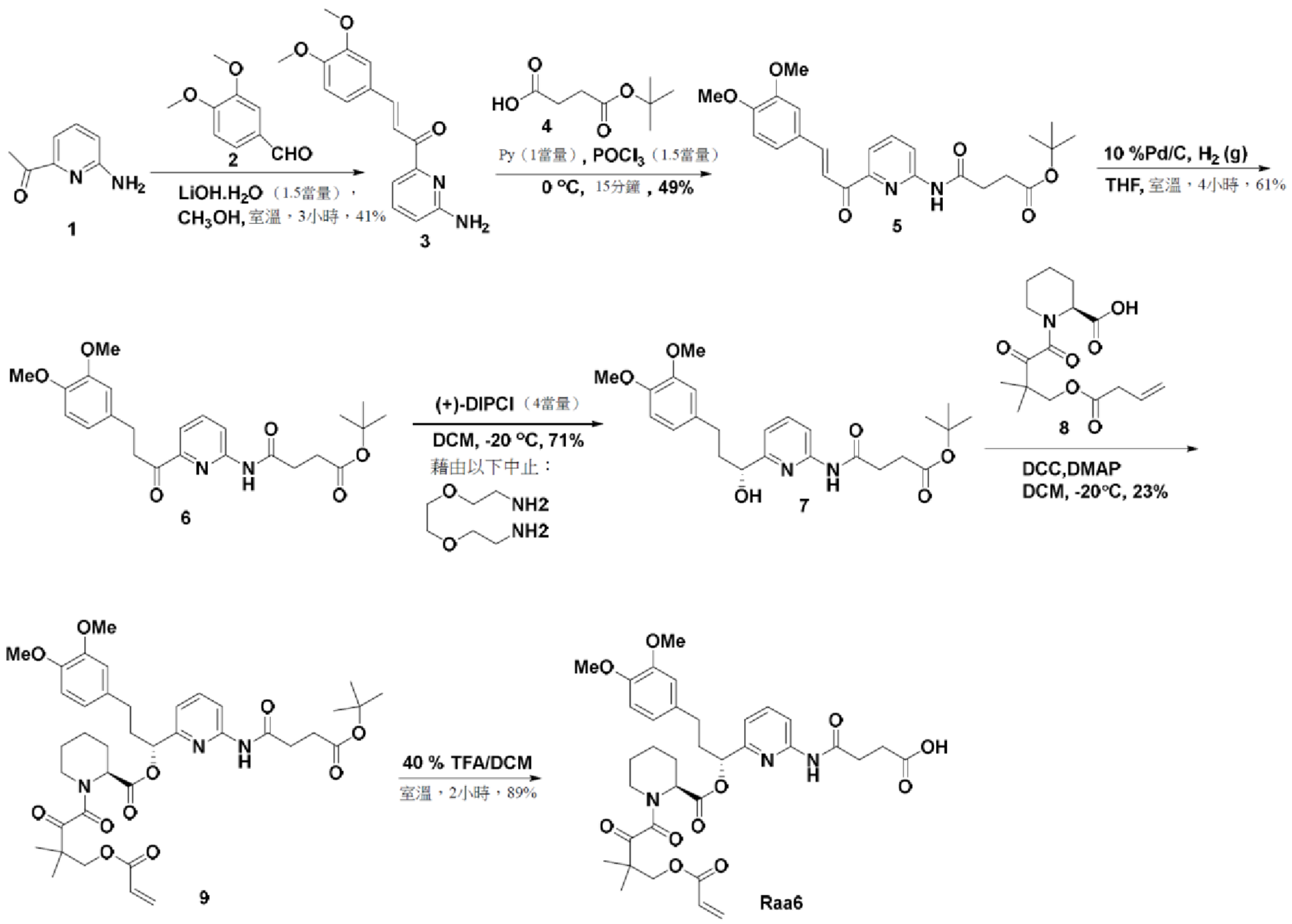
二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（10）. 在氬氣氛圍下，將**8**（990 g，2.22 mmol）及**9**（827 mg，2.66 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（548 mg，2.66 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，27 mg，0.22 mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**10**（1.3 g，79%）。$[M+H]^+$ = 738.0

【0282】 **4-(5-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基）丙基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa5）.** 在室溫下向10（1.3 g，1.76 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（5 mL）。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈白色固體狀之**Raa5**（960 mg，80%）。

FKBD實施例8

4-(6-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa6）





流程11. Raa6 FKBD部分之合成.

【0283】 (*E*)-1-(6-胺基吡啶-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在室溫下向**1**（3.75 g，27.57 mmol）及**2**（4.58 g，27.57 mmol）於CH_3OH（40 mL）中之溶液中添加$LiOH.H_2O$（1.74 g，41.35 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。在真空中移除溶劑且用DCM及H_2O稀釋殘餘物。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**3**（3.2 g，41%）。$[M+H]^+ = 285.0$

【0284】 (*E*)-4-(6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（5）. 在0℃下向**3**（3.2 g，11.26 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**4**（2.35 g，13.5 mmol）於吡啶（10 mL）中之溶液中添加$POCl_3$（2.58 g，16.89 mmol）。在0℃下攪拌所得反應混合物15分鐘。用H_2O（20 mL）中止反應，用EA（30 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**5**（2.45 g，49%）。$[M+H]^+ = 440.9$

【0285】 **4-(6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向5（2.45 g，5.56 mmol）於THF（30 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（潤濕，500 mg）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物4小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（1.5 g，61%）。$[M+H]^+$ = 443.3

【0286】 **(*R*)-4-(6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（1.4 g，3.16 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（12.64 mmol）之庚烷（1.7 M，7.5 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**7**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（2.1 g，14.22 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱(SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**7**（1.0 g，71%）。$[M+H]^+$ = 445.3

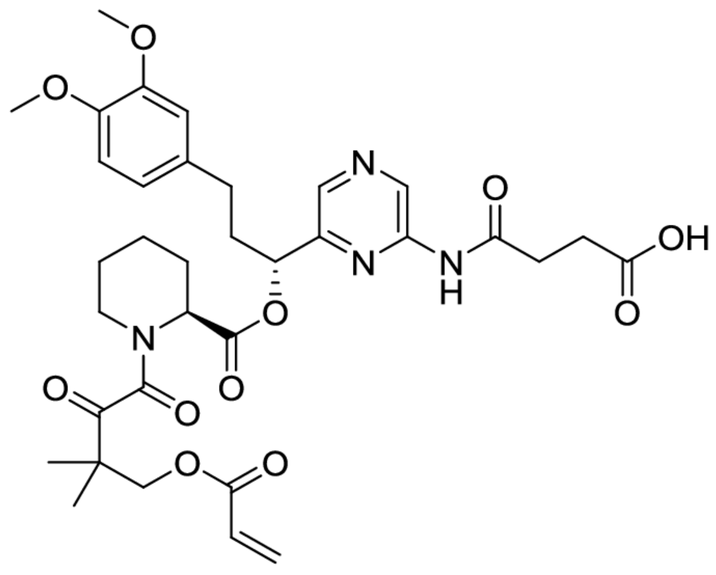
【0287】 **(*S*)-((*R*)-1-(6-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)吡啶-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（9）.** 在氬氣氛圍下，將**7**（1.0 g，2.24 mmol）及**8**（836 mg，2.69 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（554 mg，2.69 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，27 mg，0.22 mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**9**（0.38 g，23%）。$[M+H]^+$ = 738.4

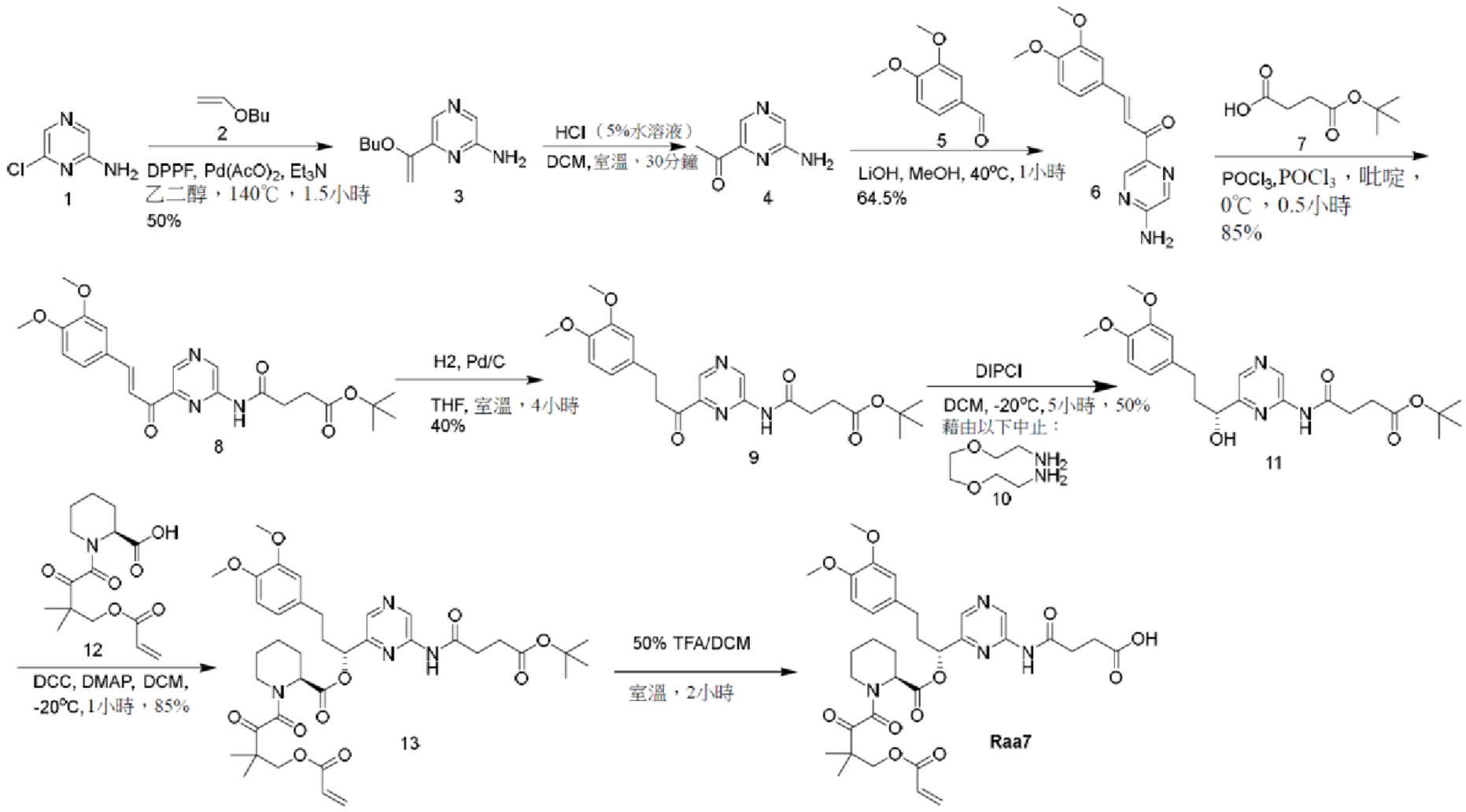
【0288】 **4-(6-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯**

基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa6）. 在室溫下向9（0.38 g，1.76 mmol）於DCM（5 mL）中之溶液中添加TFATFA（2 mL）。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%），得到呈白色固體狀之**Raa6**（310 mg，89%）。

FKBD實施例9

4-((6-((R)-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡咔-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa7）





流程12. Raa7 FKBD部分之合成.

【0289】 **6-(1-丁氧基乙烯基)吡咔-2-胺（3）.**在室溫下向**1**（16 g，124 mmol）於乙二醇（150 mL）中之溶液中添加$Pd(AcO)_2$（0.8 g，3.7 mmol）及DPPF（4.12

g，7.4 mmol）。藉由Ar_2脫氣，且隨後依序注入**2**及Et_3N。將反應混合物加熱至回流且反應1.5小時。將產物混合物倒入水（300 ml）中，用DCM（100 ml×3）萃取。合併有機相且用鹽水（100 ml×3）洗滌。過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之3（12 g，50%）。$[M+H]^+ = 194$

【0290】 **1-(6-胺基吡啡-2-基)乙-1-酮（4）.** 向3（12 g，62 mmol）於DCM（50 ml）中之溶液中添加5% HCl（20 mL）。在室溫下攪拌反應混合物0.5小時。將產物混合物倒入水（200 ml）中，用K_2CO_3（水溶液）將pH調節至8-9。用DCM（50 ml×6）萃取，合併有機相且濃縮，得到粗物質。藉由矽膠層析（PE/EA=20-30%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**4**（2.9 g，34%）。$[M+H]^+ = 138$

【0291】 **(*E*)-1-(5-胺基吡啡-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（6）.** 向**4**（2.9 g，21 mmol）於MeOH（20 ml）中之溶液中添加LiOH（1.74 g，42 mol）及**5**（3.43 g，21 mmol）。在40℃下攪拌反應混合物1小時。將產物混合物倒入水（200 ml）中，過濾直至不再沈澱，用水洗滌固體濾餅，且隨後幾乎無MeOH。脫水，得到呈黃色固體狀之產物**6**（3.8 g，64.5%）。$[M+H]^+$=286

【0292】 **(*E*)-4-((6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啡-2-基)胺基-4-側氧基丁酸第三丁酯（8）.** 在0℃下向8（3.8 g，133 mmol）及7（4.64 g，266 mmol）於吡啶（100ml）中之溶液中添加$POCl_3$（6.12 g，400 mmol）。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。將產物混合物倒入水（300 ml）中，用DCM（100 ml×3）萃取，合併有機相且用鹽水（100 ml×5）洗滌。經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，得到粗物質。藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**8**（5 g，68%）。$[M+H]^+ = 442$

【0293】 **4-((6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啡-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（9）.** 向**8**（5.0 g，113 mmol）於THF中之溶液中添加Pd/C（500 mg，10%），用H_2×5使反應混合物脫氣，在室溫下攪拌4小時。過濾且濃縮濾液，得到

粗物質。藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**9**（2.0 g，40%）。$[M+H]^+ = 444$

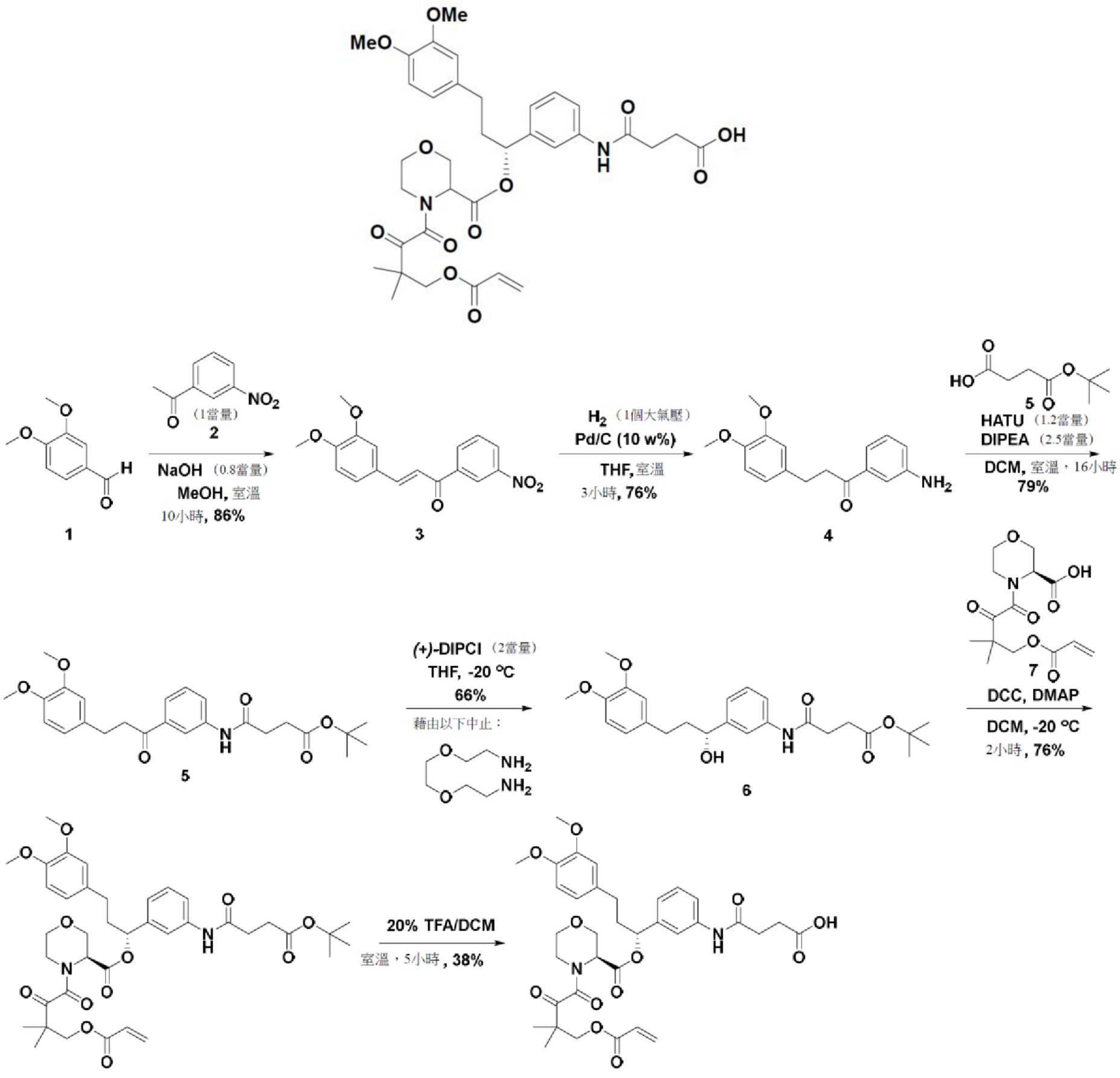
【0294】 (*R*)4-((6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥苯基)吡咔-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（11）. 在20℃下向**9**（2.0 g，45 mmol）於DCM（50 ml）中之溶液中添加DIPCl（14.5 g，450 mmol），用Ar_2脫氣。在-20℃下攪拌反應混合物5小時。用**10**（6.75 g，455 mmol）中止。直接濃縮產物混合物，且藉由矽膠層析（MeOH/DCM=2-5%作為洗提劑）純化棕色殘餘物，得到呈黃色固體狀之產物**11**（1.0 g，50%）。$[M+H]^+ = 446$

【0295】 (*R*)-1-(6-(4-第三丁氧基)-4-側氧基丁胺基)吡咔-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基(*S*)-1(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（13）. 在-20℃下向**11**（1.0 g，22 mmol）於DCMDCM（30 ml）中之溶液中添加**12**（1.05 g，34 mmol），且用Ar_2脫氣，隨後依序注入於DCM中之DCC（0.7 g，34 mmol）及DMAP（0.03 g，2.2 mmol）。在20℃下攪拌反應混合物1小時。過濾且用DCM（20 ml）洗滌固體濾餅，合併濾液且蒸發，得到粗物質。藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**13**（1.8 g，85%）。$[M+H]^+ = 739$

【0296】 4-((6-((R)-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡咔-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa7）. 向**13**（1.8 g，24 mmol）於DCM（20 ml）中之溶液中添加TFATFA（20 ml）。在室溫下攪拌反應混合物2小時。直接濃縮產物混合物，藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化黃色殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之產物**Raa7**（500 mg，30%）。

FKBD實施例10

4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)味啉-3-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa8）



流程13. Raa8 FKBD部分之合成.

【0297】 ***(E)*-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-硝苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（60 g，360 mmol）及1-(3-硝苯基)乙-1-酮**2**（59.6 g，360 mmol）於MeOH（1100 mL）中之溶液中添加NaOH（15 g）。在室溫下攪拌所得溶液10小時。收集沈澱物，得到呈黃色固體狀之化合物**3**（97 g，86%）。$[M+Na]^+$ = 336.1

【0298】 **1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮（4）.** 在室溫下用H_2

氫化**3**（32 g，110 mmol）及10% Pd/C（10 g）於THF（120 mL）中之溶液8小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（silica-gel flash column chromatography）（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**4**（24 g，76%）。$[M+H]^+$ = 286.2

【0299】 4-((3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（5）. 向**4**（12.0 g，42 mmol）於DCM（30 mL）中之溶液中添加4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸（8.8 g，50 mmol）、DIPEA（13.6 g，105 mmol）及HATU（19.2 g，50 mmol）。在室溫下攪拌混合物16小時。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化產物，得到呈白色固體狀之化合物**5**（16 g，79%）。$[M+Na]^+$ = 464.0

【0300】 (*R*)-4-((3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（135 mmol）於庚烷（1.7 M，79 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（11.9 g，26.9 mmol）於無水THF（120 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（20 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 3:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀物之化合物**6**（7.9 g，66%，*ee* 97%）。$[M+Na]^+$= 466.3

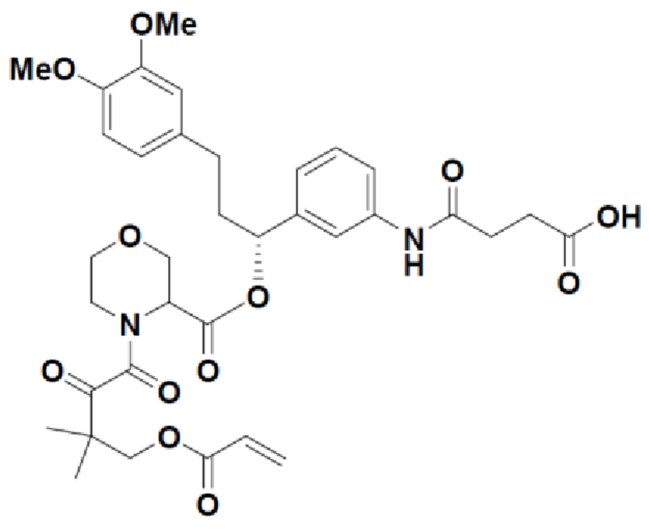
【0301】 (*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)味啉-3-甲酸(*R*)-1-(3-(4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（2.36 g，5.32 mmol）及**7**（2 g，6.38 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.65 g，7.98 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，65 mg，0.53 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 2:1）純化粗化合物，得

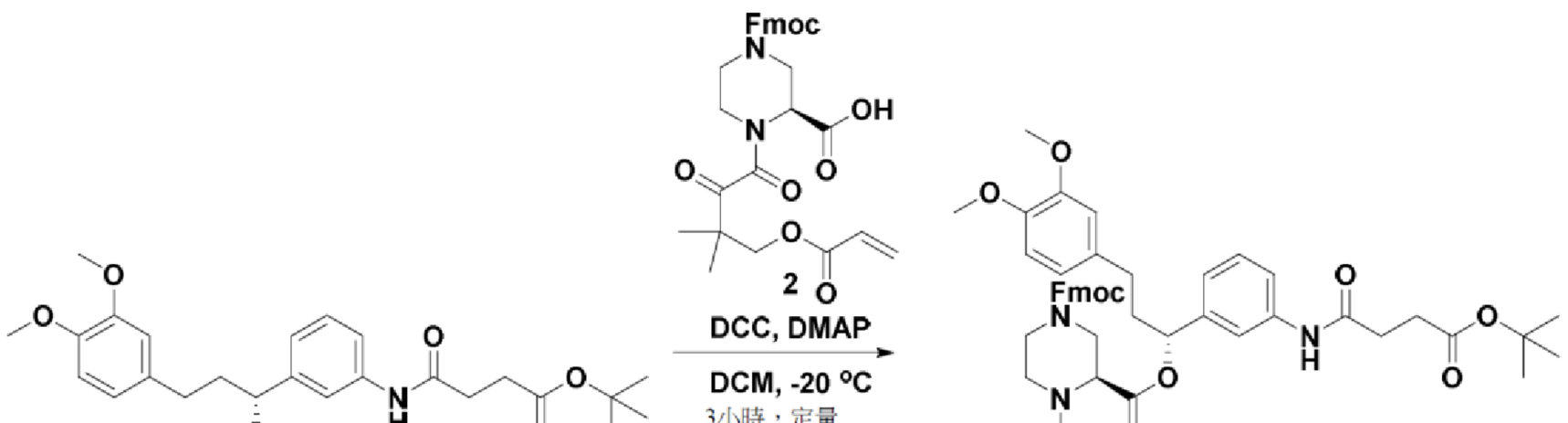
到呈淡黃色油狀物之化合物**8**（2.5 g，64%）。$[M+Na]^+$= 761.4

【0302】 **4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)味啉-3-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa8）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2.5 g，3.45 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Raa8**（815 mg，38%）。

FKBD實施例11

4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa9）





用於合成RAa-8之中間物6

流程14. Raa9 FKBD部分之合成.

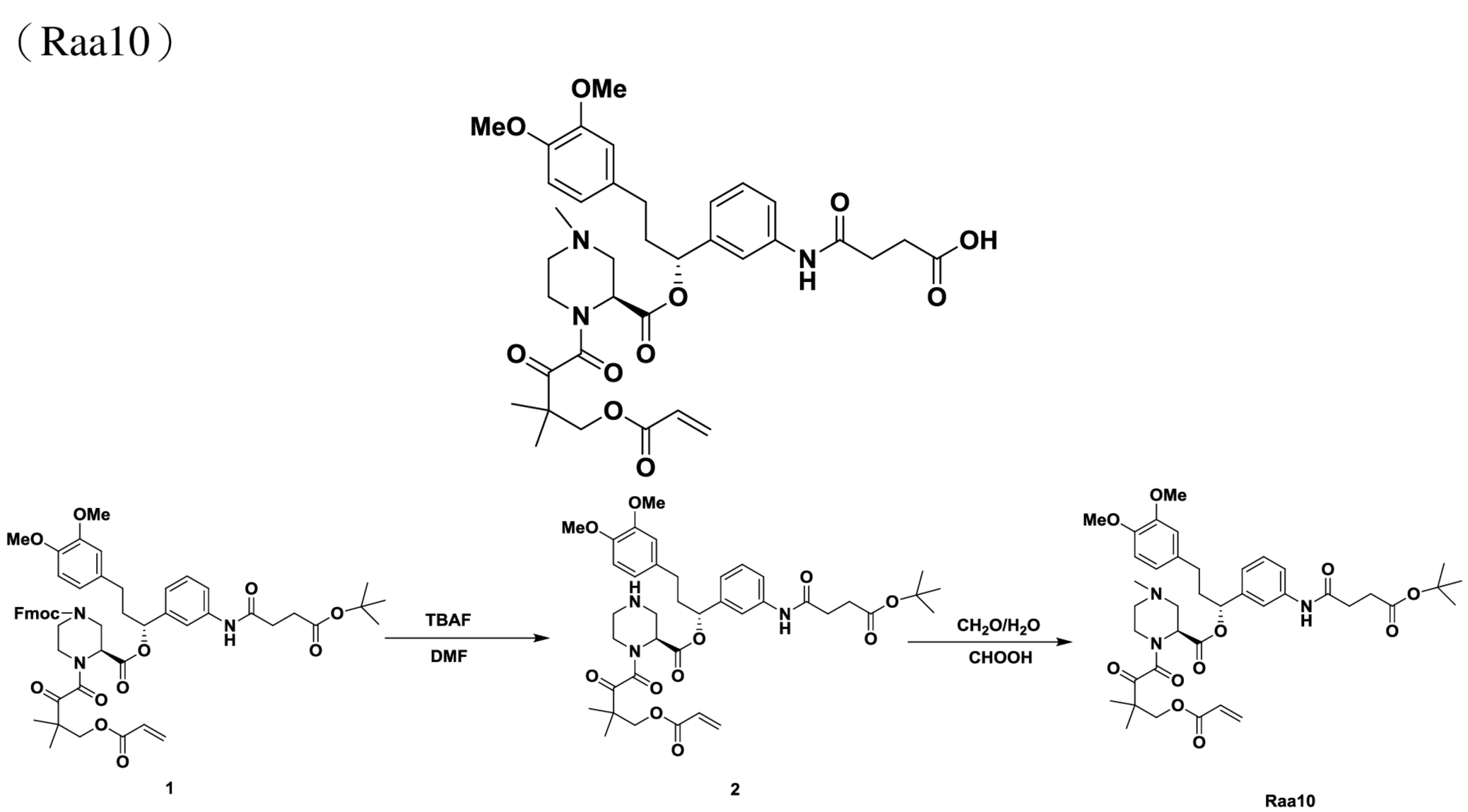
【0303】 1-((9H-芴-9-基)甲基)3-((*R*)-1-(3-(4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)(*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-1,3-二甲酸酯（3）. 將**1**（1.35 g，3.04 mmol）及**2**（1.95 g，3.65 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（940 mg，4.56 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，37 mg，0.3 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌3小時。隨後過濾反應混合物，蒸發，且藉由矽膠急驟管柱層析

（DCM/MeOH 96:4）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**3**（3.0 g，定量）。$[M+Na]^+$= 981.6

【0304】 4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa9）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**3**（1.5 g，1.56 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Raa9**（1.4 g，99%）。

FKBD實施例12

(S)-((R)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啡-2-甲酸酯（Raa10）



流程15. Raa10 FKBD部分之合成.

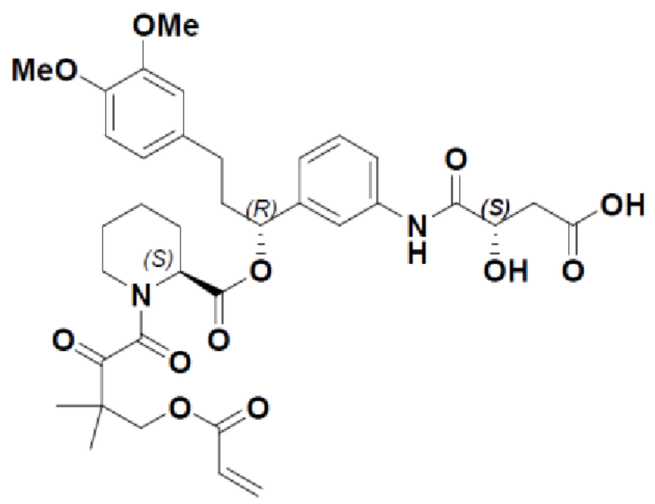
【0305】 3-((R)-1-(3-（4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-1,3-二甲酸

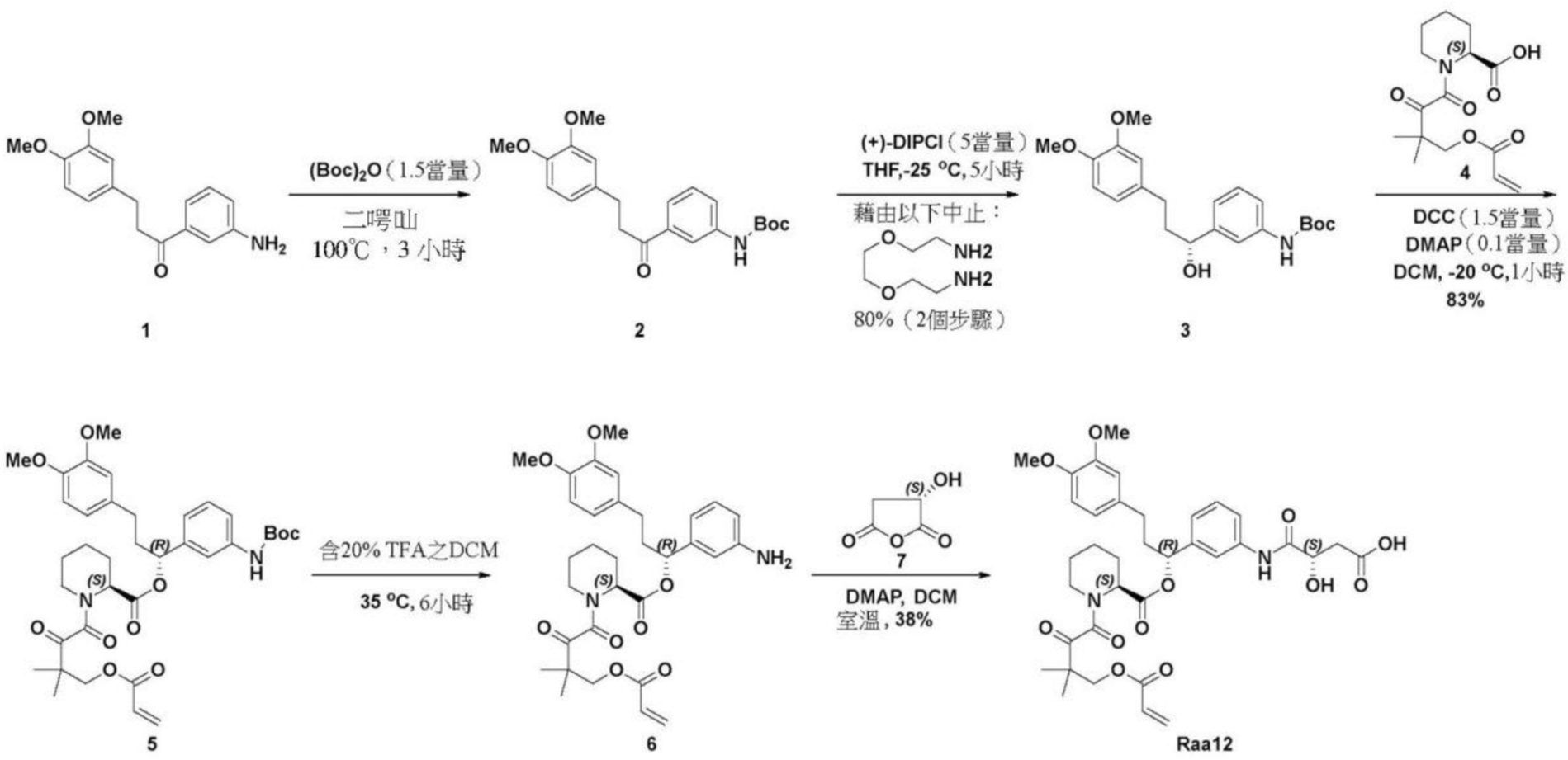
(S)-1-(9H-芴-9-基)甲酯（2）. 在0℃下向**1**（1.3 g，1.35 mmol）於DMF（5 mL）中之溶液中添加TBAF（3.2 ml，1.0 M，3.18 mmol）。將所得溶液加熱至室溫持續5小時。此後，反應混合物用$NaHCO_3$（水溶液，50 ml×3）及NaCl（水溶液，50 ml×3）洗滌。濃縮有機相。在二氧化矽上用DCM/MEOH=50/1純化反應混合物，得到呈無色油狀之**2**（800 mg，80%）。$[M+H]^+$ = 738.4

【0306】 **(S)-((R)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啡-2-甲酸酯（Raa10）.** 用甲醛水溶液（37%於水中，0.8 ml，1.3 mmol）處理**2**（800 mg，1.08 mmol）於CHOOH（1.6 mL）中之溶液且使其在50℃下攪拌1小時。此後，反應混合物用DCM/MeOH=100/1純化，得到呈無色油狀之**3**（400 mg，50%）。$[M+H]^+$ = 751.9

FKBD實施例13

(*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-3-羥基-4-側氧基丁酸（Raa11）





流程16. Raa11 FKBD部分之合成.

【0307】　3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯基胺基甲酸第三丁酯（2）.向1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮**1**（8.5 g，29.79 mmol）於1,4-二噁吡（85 mL）中之溶液中添加$(Boc)_2O$（9.75 g，44.68 mmol）。將所得溶液加熱至100℃持續3小時。蒸發溶劑且殘餘物（10.3 g，粗產物）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+Na]^+ = 408$

【0308】　(*R*)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯基胺基甲酸第三丁酯（3）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride於庚烷（1.7 M，76.2 mL）中之溶液處理酮**2**（10 g，粗物質）於無水THF（200 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**2**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（23.1 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**3**（8.3 g，80%）。$[M+Na]^+ = 410$

【0309】　(*S*)-((*R*)-1-(3-(第三丁氧基羰胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（5）. 將**3**（8.3 g，21.42 mmol）及**4**（8 g，25.7 mmol）於CH_2Cl_2（100 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（5.3 g，25.7 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬

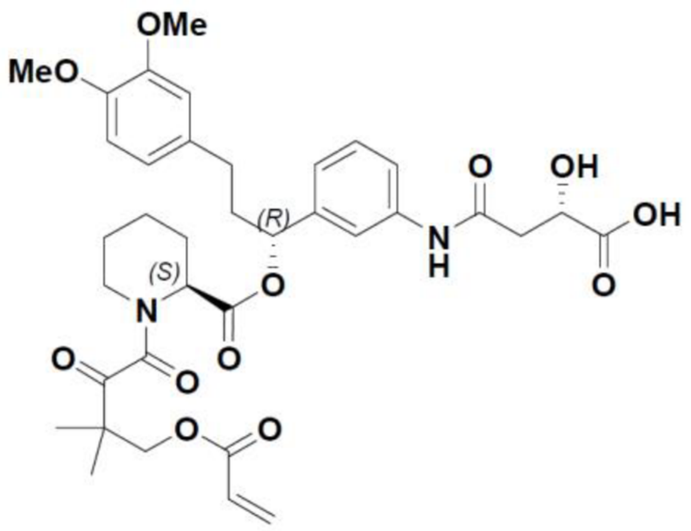
氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，318 mg，2.6 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**5**（12 g，83%）。$[M+Na]^+$ = 703.3

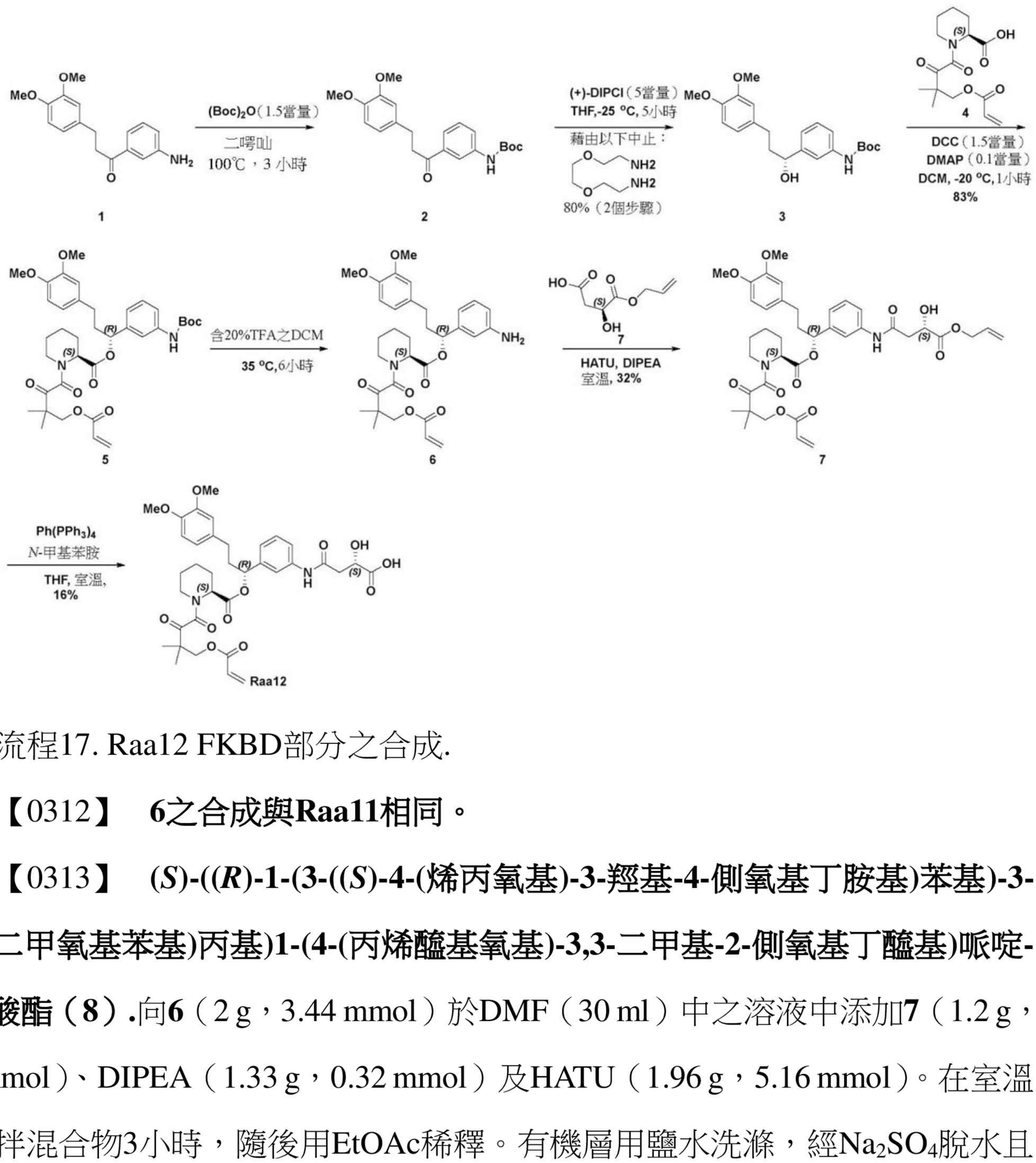
【0310】 (S)-((R)-1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.向**5**（5 g，7.34 mmol）於DCM（30 ml）中之溶液中添加TFA（6 ml）。在35℃下攪拌混合物6小時。蒸發溶劑且殘餘物（5.0 g，粗產物）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 580.8

【0311】 (*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-3-羥基-4-側氧基丁酸（Raa11）.向**6**（1.0 g，粗物質）於DCM（20 mL）中之溶液中添加**7**（400 mg，3.4 mmol）及DMAP（25 mg，0.2 mmol）。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（DCM/MeOH=10:1），得到呈白色固體狀之**Raa11**（450 mg，38%）。

FKBD實施例14

(*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa12）





流程17. Raa12 FKBD部分之合成.

【0312】 6之合成與Raa11相同。

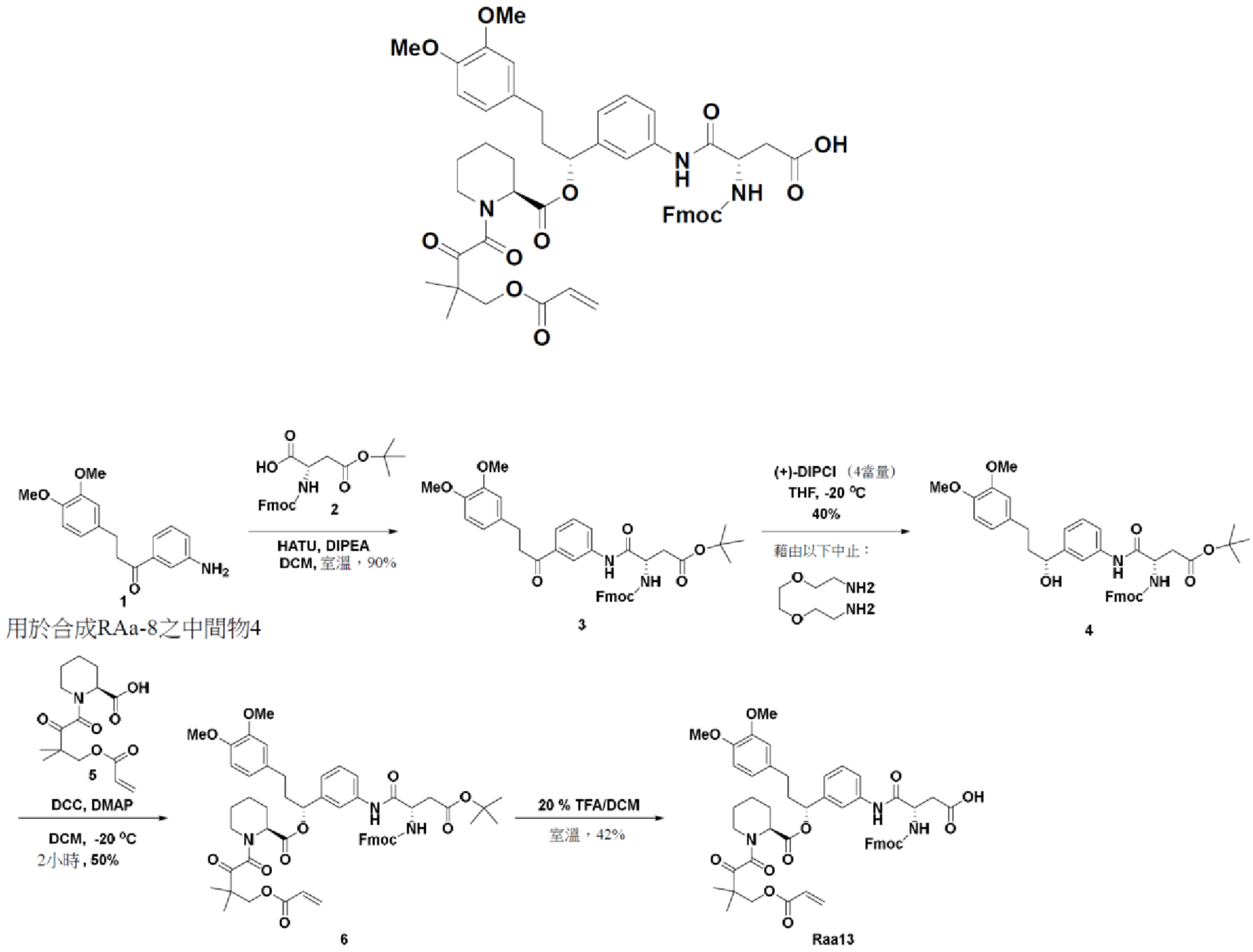
【0313】 (*S*)-((*R*)-1-(3-((*S*)-4-(烯丙氧基)-3-羥基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（8）.向**6**（2 g，3.44 mmol）於DMF（30 ml）中之溶液中添加**7**（1.2 g，6.9 mmol）、DIPEA（1.33 g，0.32 mmol）及HATU（1.96 g，5.16 mmol）。在室溫下攪拌混合物3小時，隨後用EtOAc稀釋。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱（DCM/MeOH 10:1）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之產物**8**（800 mg，32%）。$[M+H]^+$ = 737.

【0314】 (*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa12）.向**8**（800 mg，1.09 mmol）於THF（100 mL）中之溶液中添加*N*-甲基苯胺（232 mg，2.17 mmol）及$Pd(PPh_3)_4$（115 mg，0.1 mmol）。使混合物在室溫下在N_2氛圍下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱

（DCM/MeOH 10:1），得到呈白色固體狀之**Raa12**（120 mg，16%）。

FKBD實施例15

(*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa13）



流程18. Raa13 FKBD部分之合成.

【0315】 (*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯(3). 在0℃下用DIPEA（8 ml，42.1 mmol）及HATU（8.0 g，21.1 mmol）處理**1**（4.0 g，14.03 mmol）、**2**（7.0 g，16.8 mmol）於DCM（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌15小時。此後，反應混合物用H_2O洗滌且用AcOEt（50 ml×3）萃取。有機相經Na_2SO_4脫水且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物**3**（9 g，

90%）。$[M+Na]^+$ = 700.9

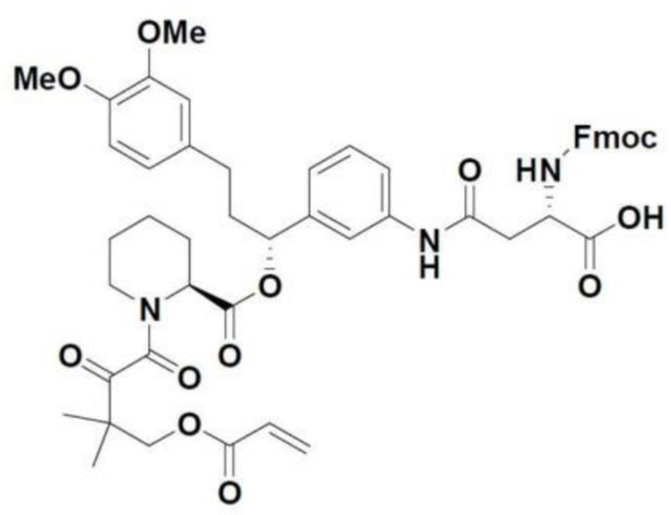
【0316】 (*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（4）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（27.7 mmol）於庚烷（1.7 M，16.3 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**3**（4.7 g，6.9 mmol）於無水THF（130 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**3**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**4**（1.7 g，40%）。$[M+Na]^+$ = 702.8

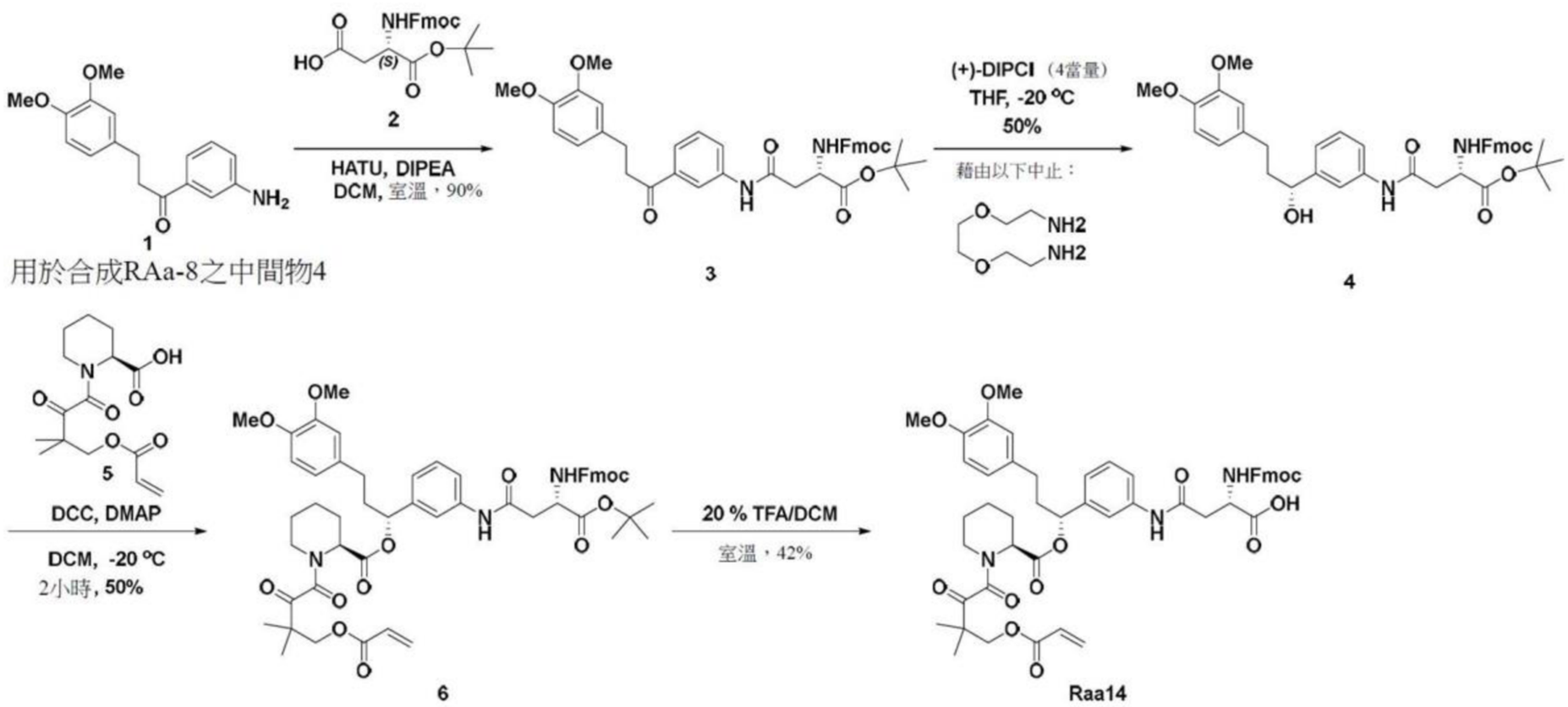
【0317】 (*S*)-((*R*)-1-(3-((*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-第三丁氧基-4側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.將**4**（1.7 g，2.5 mmol）及**5**（1.2 g，3.75 mmol）於CH_2Cl_2（50 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.78 g，3.75 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，30 mg，0.25 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（1.0 g，50%）。

【0318】 (*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa13）.在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**6**（1.0 g，1.02 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（DCM/MeOH=50/1），得到呈白色固體狀之**Raa13**（401 mg，42%）。

FKBD實施例16

(*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa14）





流程19. Raa14 FKBD部分之合成.

【0319】 (*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（3）.在0℃下用DIPEA（8 ml，42.1 mmol）及HATU（8.0 g，21.1 mmol）處理**1**（4.0 g，14.03 mmol）、**2**（7.0 g，16.8 mmol）於DCM（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌15小時。此後，反應混合物用H_2O洗滌且用AcOEt（50 ml×3）萃取。有機相經Na_2SO_4脫水且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物**3**（9 g，90%）。$[M+Na]^+ = 700.9$

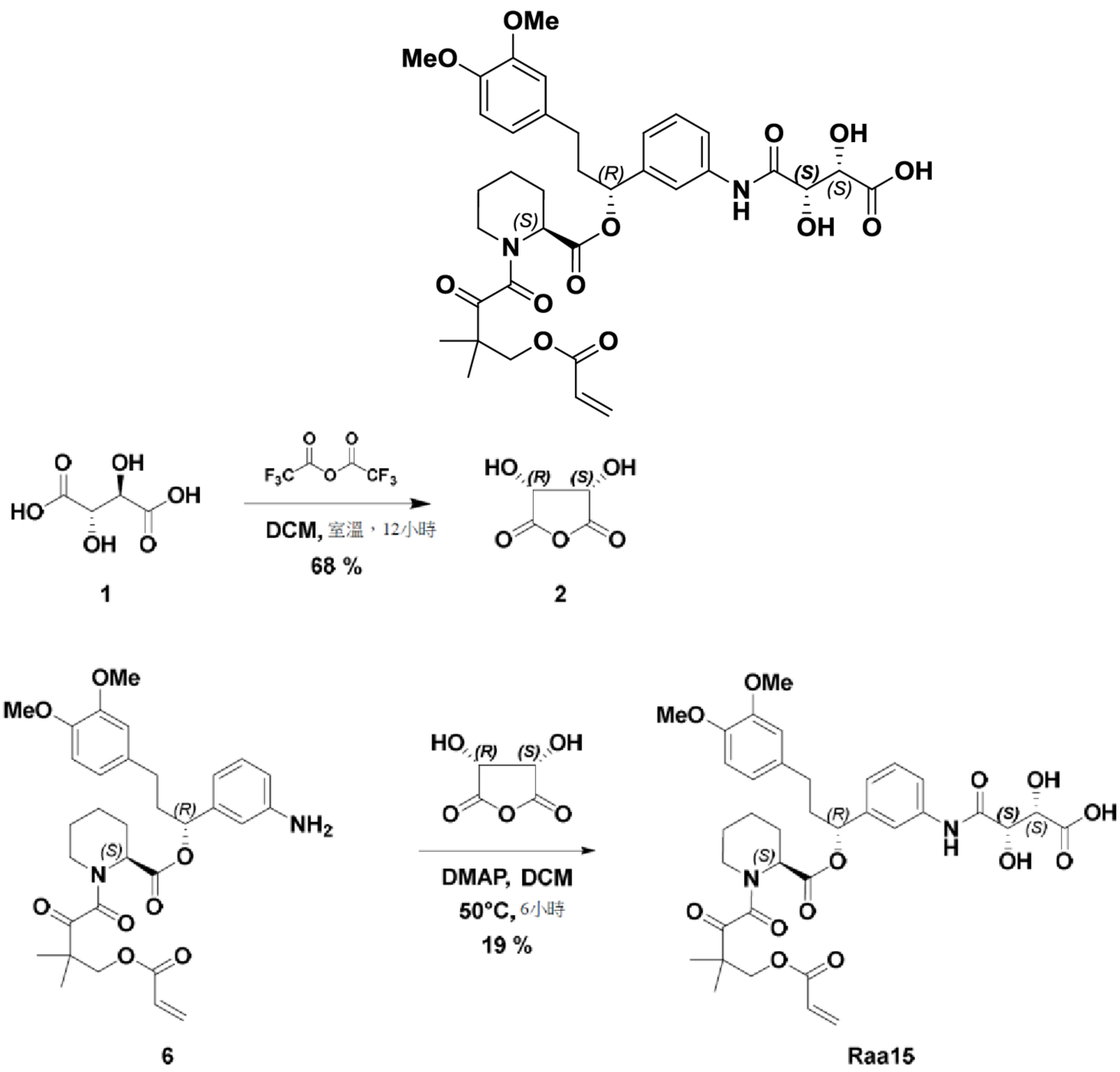
【0320】 (*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*S*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（4）.在-20℃下用(+)-DIPChloride（23.6 mmol）於庚烷（1.7 M，14.0 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**3**（4.0 g，5.9 mmol）於無水THF（80 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**3**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**4**（2.0 g，50%）。$[M+Na]^+ = 702.8$

【0321】 (*S*)-((*R*)-1-(3-((*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.將**4**（2.0 g，2.9 mmol）及**5**（1.2 g，3.82 mmol）於CH_2Cl_2（50 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.91 g，4.11 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，35 mg，0.29 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（1.0 g，50%）。

【0322】 (*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa14）.在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**6**（1.0 g，1.02 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（DCM/MeOH=50/1），得到呈白色固體狀之**Raa14**（367 mg，42%）。

FKBD實施例17

(2*S*,3*S*)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2,3-二羥基-4-側氧基丁酸（Raa15）



流程20. Raa15 FKBD部分之合成.

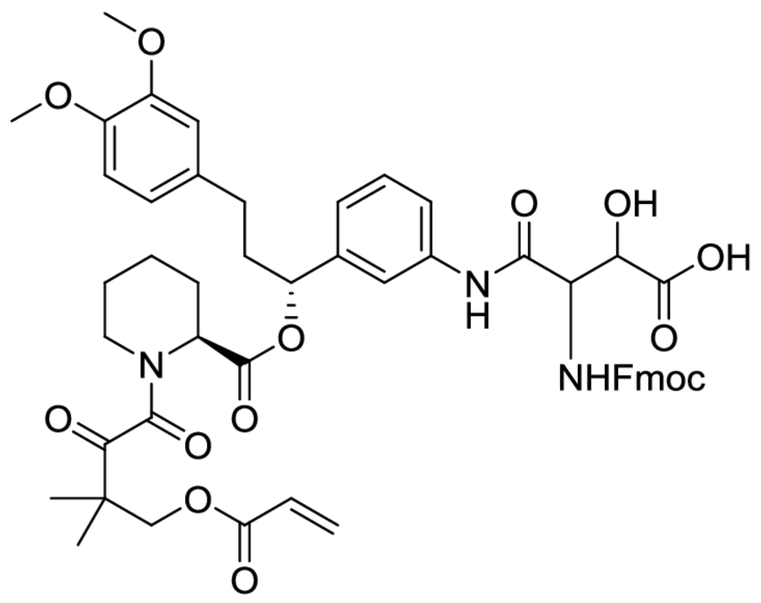
【0323**】　(3*R*,4*S*)-3,4-二羥基二氫呋喃-2,5-二酮（2）.**在25℃下向(2*R*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸**1**（10 g，66.6 mmol）於DCM（100 mL）中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸酐（27.9 g，133.2 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。在真空中濃縮混合物。用石油醚（100 mL）洗滌粗產物，得到呈白色固體狀之**2**（6 g，68%）。

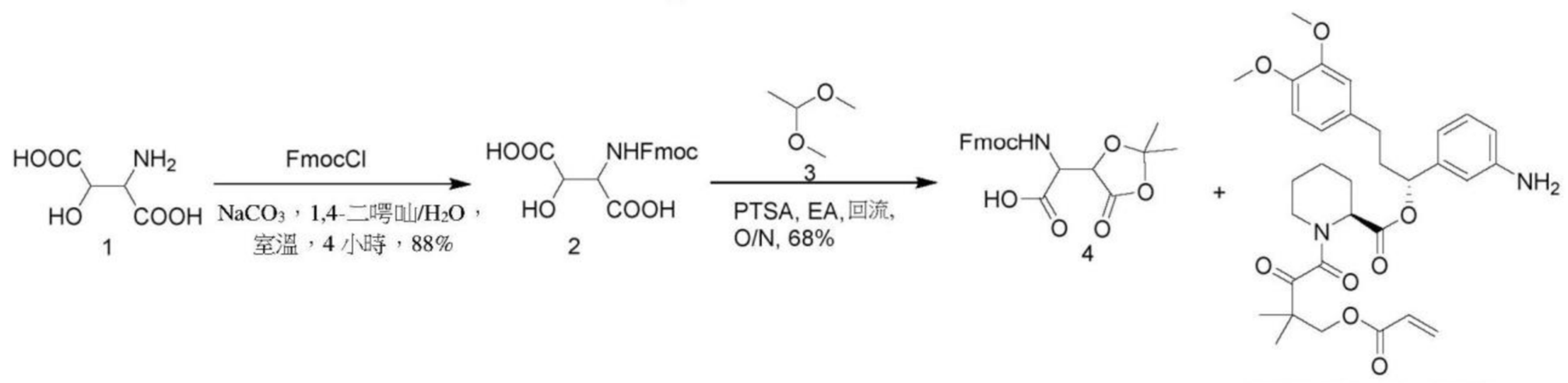
【0324**】　(2*S*,3*S*)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2,3-二羥基-4-側氧基丁酸（Raa15）.**在50℃下攪拌**6**（2 g，3.4 mmol）、**2**（0.896 g，6.8 mmol）及DMAP（80 mg，0.68 mmol）於THF（60 mL）中之混合物6小時。過濾混合物且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之**Raa15**

（476 mg，19%）。

FKBD實施例18

3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)胺基)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa16）





流程21. Raa16 FKBD部分之合成.

【0325】 2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁二酸（2）. 在0℃下向**1**（10 g，67.1 mmol）於1,4-二噁烷（150 mL）中之溶液中添加10% Na_2CO_3（水溶液）250 ml，且隨後逐滴添加含FmocCl之1,4-二噁烷（150 mL）。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘，且隨後升高至室溫且再攪拌4小時。將產物混合物傾入水

（500 ml）中，用EA（200 ml）萃取3次。藉由2 M HCl將含水層調整至pH=2-3，且隨後用DCM（200 ml）萃取3次，合併有機層，用鹽水（200 ml）洗滌3次，經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之產物**2**（22 g，88%）。$[M+Na]^+$ = 394

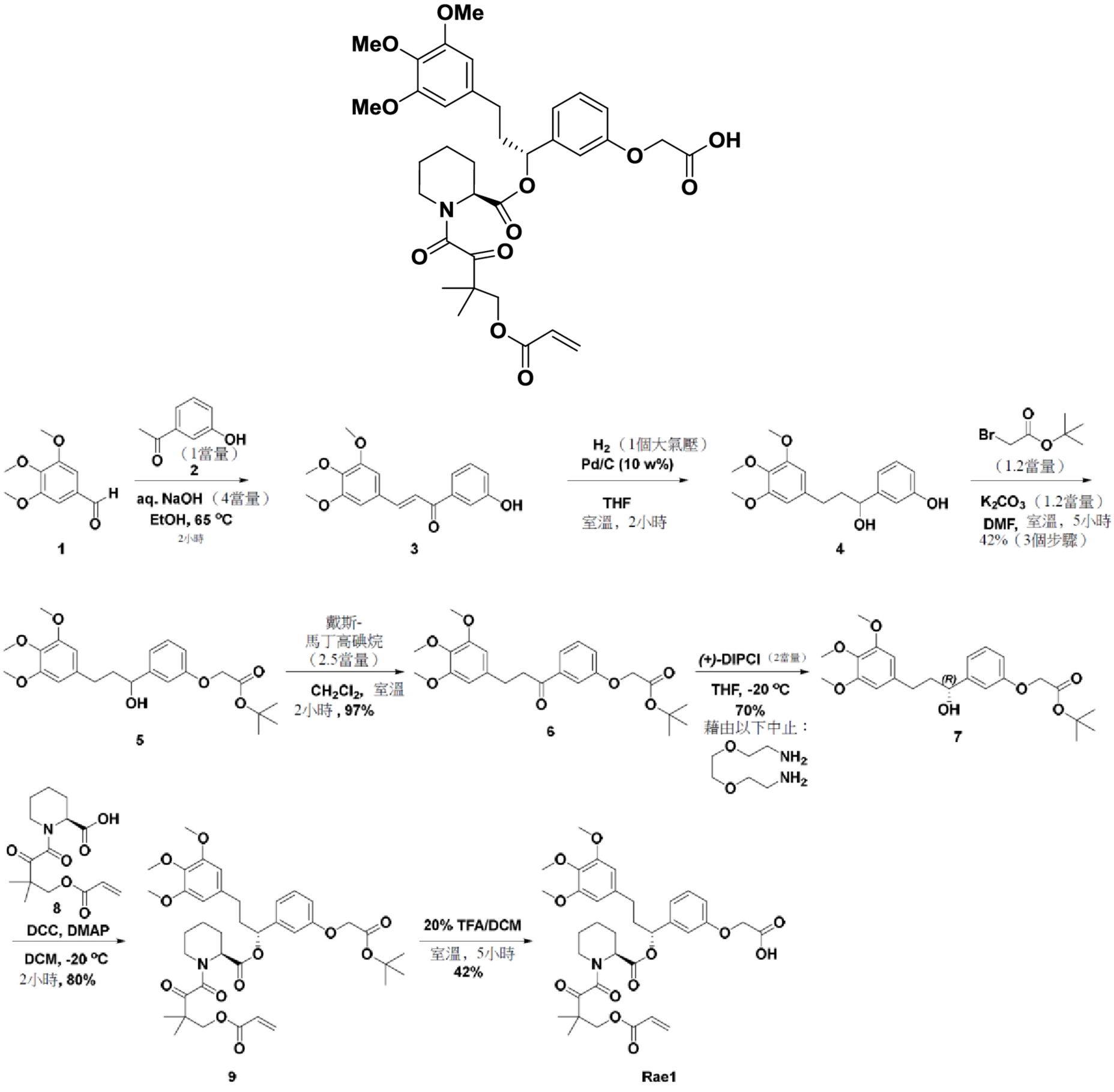
【0326】 **2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-(2,2-二甲基-5-側氧基-1,3-二氧戊環-4-基)乙酸（4）.** 向**2**（5 g，13.5 mmol）於EA（50 ml）中之溶液中添加**3**（14 g，135 mmol）及PTSA（0.46 g，2.7 mmol）。使反應混合物回流16小時。直接濃縮產物混合物，且藉由矽膠層析（EA/PE=10-50%作為洗提劑）純化棕色殘餘物，得到呈白色固體狀之產物**4**（3.8 g，68.6%）。$[M+Na]^+$= 434

【0327】 **(1*R*)-1-(3-(2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-(2,2-二甲基-5-側氧基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醯胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基(2S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.** 向**4**（2.2 g，5.4 mmol）於DMF（150 ml）中之溶液中添加HATU（3 g，8 mmol）及DIEA（1.38 g，10.8 mmol）。最後添加**5**（2.6 g，4.5 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將產物混合物倒入水（300 ml）中，用DCM（100 ml×3）萃取，合併有機相且用鹽水（100 ml×5）洗滌。經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，以得到粗物質。藉由矽膠層析（甲醇/DCM=0-2%作為洗提劑）純化，得到呈白色固體狀之化合物**6**（3.7 g，71%）。$[M+Na]^+$ = 996

【0328】 **3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)胺基)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa16）.** 向6（3.7 g，38 mmol）於THF/H_2O（10 ml/10 ml）中之溶液中添加THF（40 ml）。在室溫下攪拌反應混合物1小時。直接蒸發產物混合物，且藉由矽膠層析（HCOOH/DCM=0-5%作為洗提劑）純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之化合物**Raa16**（500 mg，14%）。

FKBD實施例19

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae1）



流程22. Rae1 FKBD部分之合成.

【0329】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向3,4,5-三甲氧基苯甲醛**1**（5 g，25.5 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.47 g，25.5 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（41 mL，4.1 g，101.9 mmol）。將所得溶液加熱至65℃持續2小時。蒸發溶劑且殘餘物（5.5 g，粗產物）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+ = 314.9$.

【0330】 **3-(1-羥基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯酚（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（5.5 g，粗物質）及10% Pd/C（2 g）於THF（40 mL）中之溶液4小時。隨後過濾反應混合物且濃縮成固體（5.96 g，粗物質）。$[M+H-H_2O]^+$ = 300.9

【0331】 **2-(3-(1-羥基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（3.68 g，18.8 mmol）處理**4**（5.96 g，18.8 mmol，粗物質）及K_2CO_3（3.12 g，22.6 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**5**（4.65 g，42%（3個步驟））。$[M+Na]^+$ = 454.8

【0332】 **2-(3-(3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁（Dess-Martin）高碘烷（11.4 g，26.88 mmol）處理**5**（4.65 g，10.75 mmol）於CH_2Cl_2（110 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌3小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**6**（4.5 g，97%）。$[M+Na]^+$ = 453.2

【0333】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（18.5 mmol）於庚烷（1.7 M，10.88 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（3.98 g，9.25 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀物之化合物**7**（2.8 g，70%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 455.2

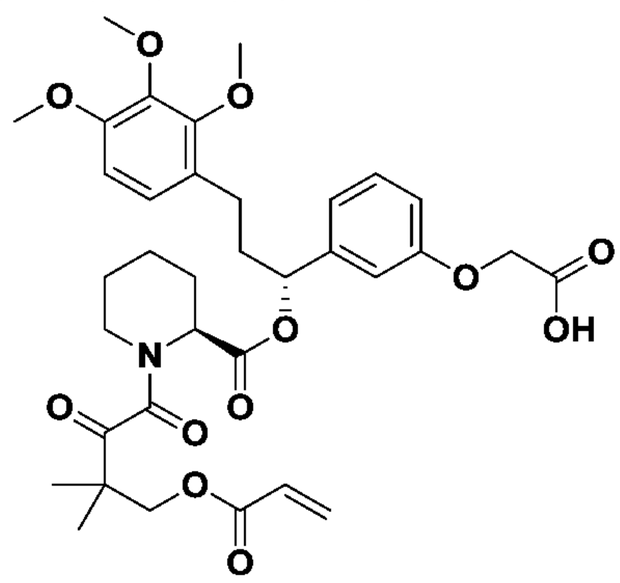
【0334】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（1.85 g，4.3 mmol）及**8**（2 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之

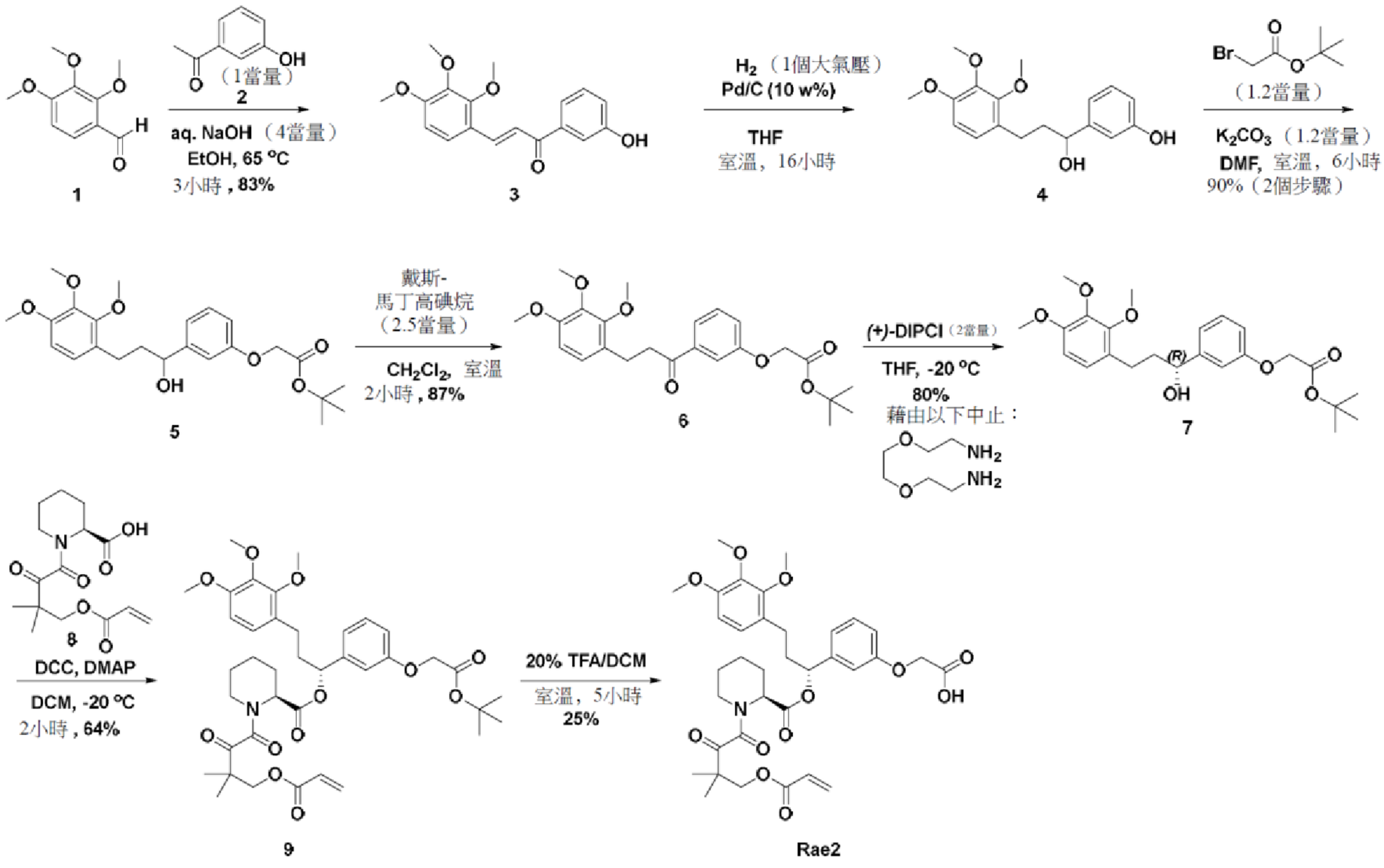
溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.3 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52.3 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.5 g，80%）。$[M+Na]^+$ = 748.4

【0335】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae1）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之40%溶液處理**9**（2.5 g，3.44 mmol）於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae1**（969 mg，42%）。

FKBD實施例20

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae2）





流程23. Rae2 FKBD部分之合成.

【0336】 (*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向2,3,4-三甲氧基苯甲醛**1**（5 g，25.5 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.47 g，25.5 mmol）於EtOH（30 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（41 mL，4.1 g，101.9 mmol）。將所得溶液加熱至65℃持續3小時。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**3**（6.6 g，83%）。$[M+H]^+$ = 314.9

【0337】 3-(1-羥基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯酚（4）. 在室溫下用H_2使**3**（6.6 g，21 mmol）及10% Pd/C（3 g）於THF（30 mL）中之溶液氫化16小時。隨後過濾反應混合物且濃縮成無色油狀物（8 g，粗物質）。$[M+H-H_2O]^+$ = 301.0

【0338】 2-(3-(1-羥基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 用溴乙酸第三丁酯（5.92 g，30 mmol）處理**4**（8 g，25 mmol，粗物質）及K_2CO_3（4.19 g，30 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌6小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）

純化粗化合物，得到呈無色油狀之化合物**6**（8.2 g，90%（2個步驟））。[M+H-H_2O-tBu]$^+$ = 358.8

【0339】 2-(3-(3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 用戴斯-馬丁高碘烷（11.28 g，26.59 mmol）處理**5**（5.75 g，13.29 mmol）於CH_2Cl_2（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌2小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（5 g，87%）。

【0340】 (*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（23.23 mmol）於庚烷（1.7 M，13.66 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（5 g，11.61 mmol）於無水THF（50 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.4 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（4 g，80%，*ee* 83%）。[M+H-H_2O-tBu]$^+$ = 358.9

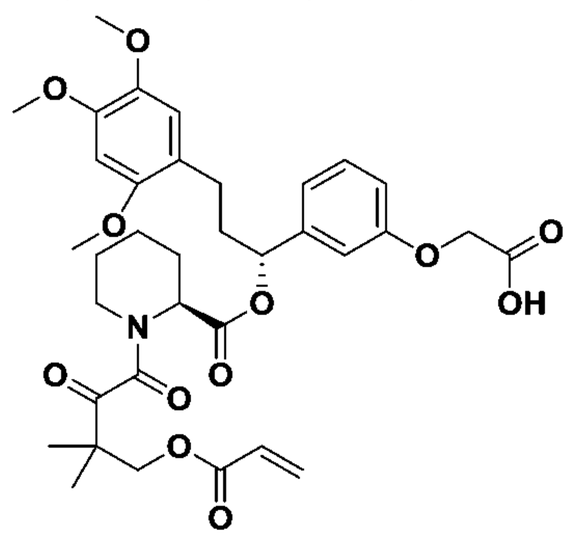
【0341】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙酯（9）. 將**7**（2 g，4.62 mmol）及**8**（2.16 g，6.93 mmol）於CH_2Cl_2（23 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.43 g，6.93 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，57 mg，0.46 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.13 g，64%）。[M+Na]$^+$= 748.4

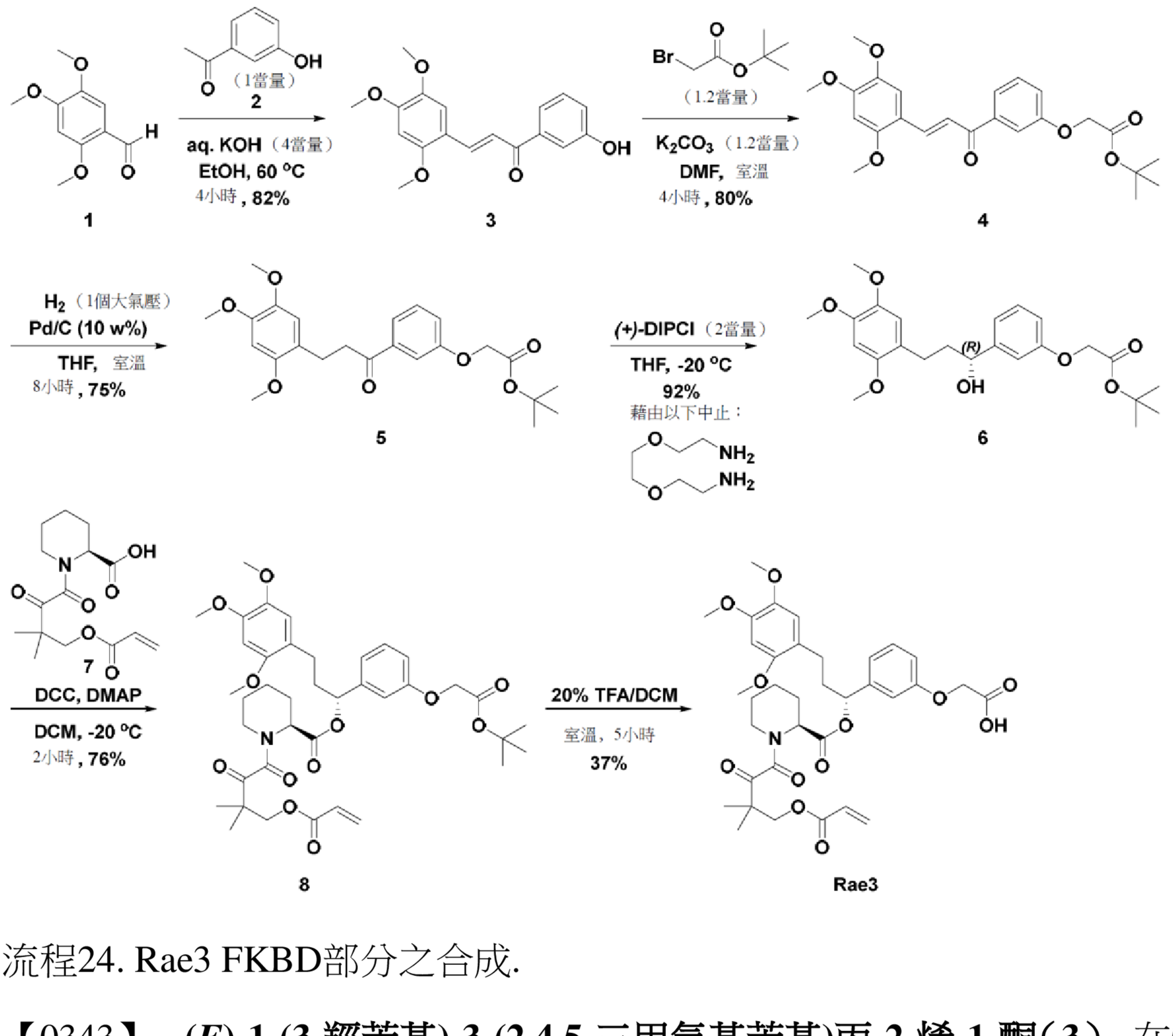
【0342】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯

基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae2）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**9**（2.13 g，2.93 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae2**（508 mg，25%）。

FKBD實施例21

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae3）





流程24. Rae3 FKBD部分之合成.

【0343】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(3).** 在0℃下向2,4,5-三甲氧基苯甲醛**1**（4.5 g，22.96 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.1 g，22.96 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（15 mL，5.1 g，91.84 mmol）。將所得溶液加熱至60℃持續4小時。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**3**（5.9 g，82%）。$[M+H]^+$ = 315.1

【0344】 **(*E*)-2-(3-(3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯(4).** 用溴乙酸三第三丁酯（5.5 g，28.3 mmol）處理**3**（7.4 g，23.6 mmol）及K_2CO_3（3.9 g，28.3 mmol）於DMF（200 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈無色油狀之化合物**4**（8 g，80%）。$[M+H]^+$= 429.3

【0345】 **2-(3-(3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.**在室溫下用H_2氫化**4**（8 g，18.69 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（200 mL）中之溶液8小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（6 g，75%）。$[M+Na]^+$ = 453.2

【0346】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.**在-20℃下用(+)-DIPChloride（41.86 mmol）於庚烷（1.7 M，24.6 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（6 g，13.95 mmol）於無水THF（60 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（5.9 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（5.5 g，92%，ee>99%）。$[M+Na]^+$= 455.2

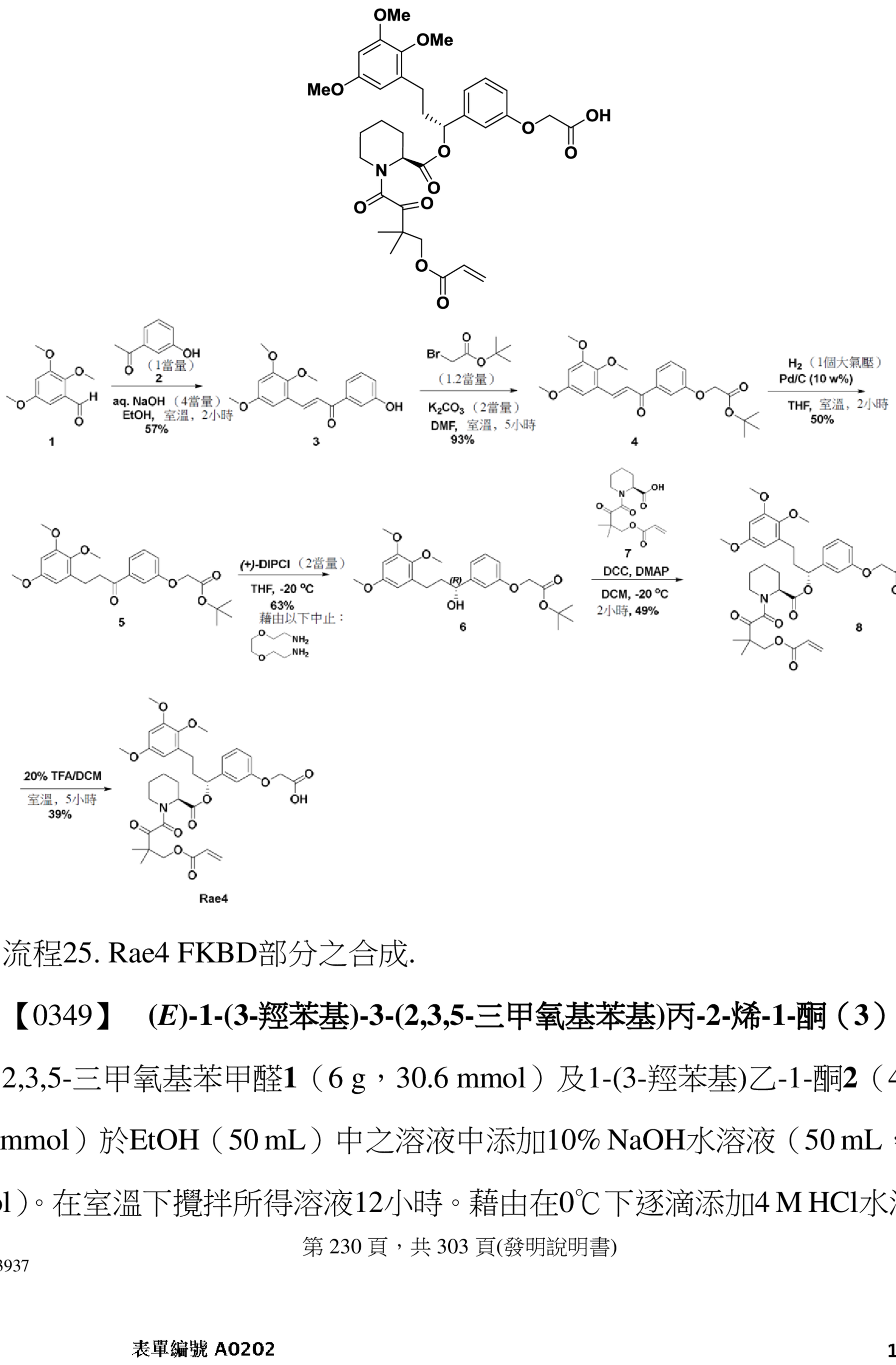
【0347】 **(S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙酯（8）.**將**6**（1.85 g，4.28 mmol）及**7**（2 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.33 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2.35 g，76%）。$[M+Na]^+$= 747.9

【0348】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae3）.**在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2.35 g，3.24 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae3**（815

mg，37%）。

FKBD實施例22

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae4）



流程25. Rae4 FKBD部分之合成.

【0349】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向2,3,5-三甲氧基苯甲醛**1**（6 g，30.6 mmol）及1-(3-羥苯基)乙-1-酮**2**（4.2 g，30.6 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（50 mL，122.4 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將

溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（5.5 g，57%）。$[M+H]^+$ = 315.2.

【0350】 **(*E*)-2-(3-(3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.**用溴乙酸三第三丁酯（4.06 g，20.9 mmol）處理**3**（5.5 g，17.4 mmol）及K_2CO_3（4.82 g，34.9 mmol）於DMF（40 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌12小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（30 mL）洗滌固體。用石油醚（50 mL）洗滌粗產物，得到呈黃色固體狀之**4**（7 g，93%）。$[M+H]^+$ = 428.8

【0351】 **2-(3-(3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.**在室溫下用H_2氫化**4**（7 g，11.68 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（100 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀物之**5**（3.5 g，50%）。$[M+Na]^+$ = 452.9。

【0352】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.**在-20℃下用(+)-DIPChloride（16.2 mmol）於庚烷（1.7 M，9.5 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（3.5 g，8.14 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.4 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.2 g，63%，ee 97%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$ = 454.9

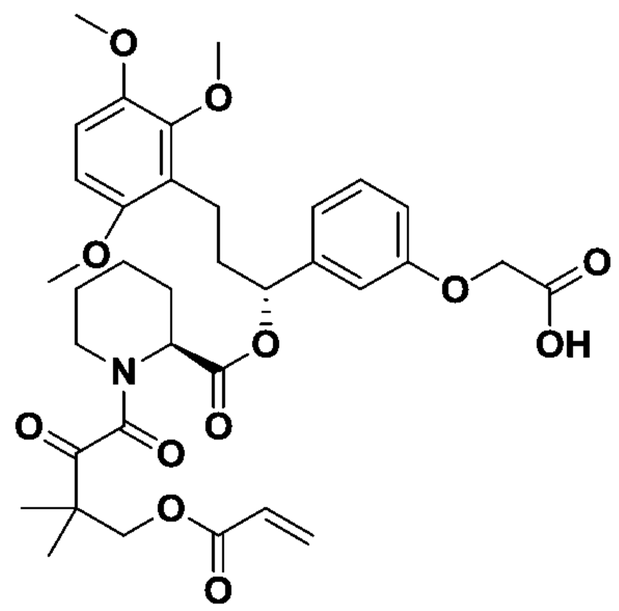
【0353】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙酯（8）.**將**6**（2.2 g，5.09 mmol）及**8**（1.89 g，6.1 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.36 g，6.6 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶

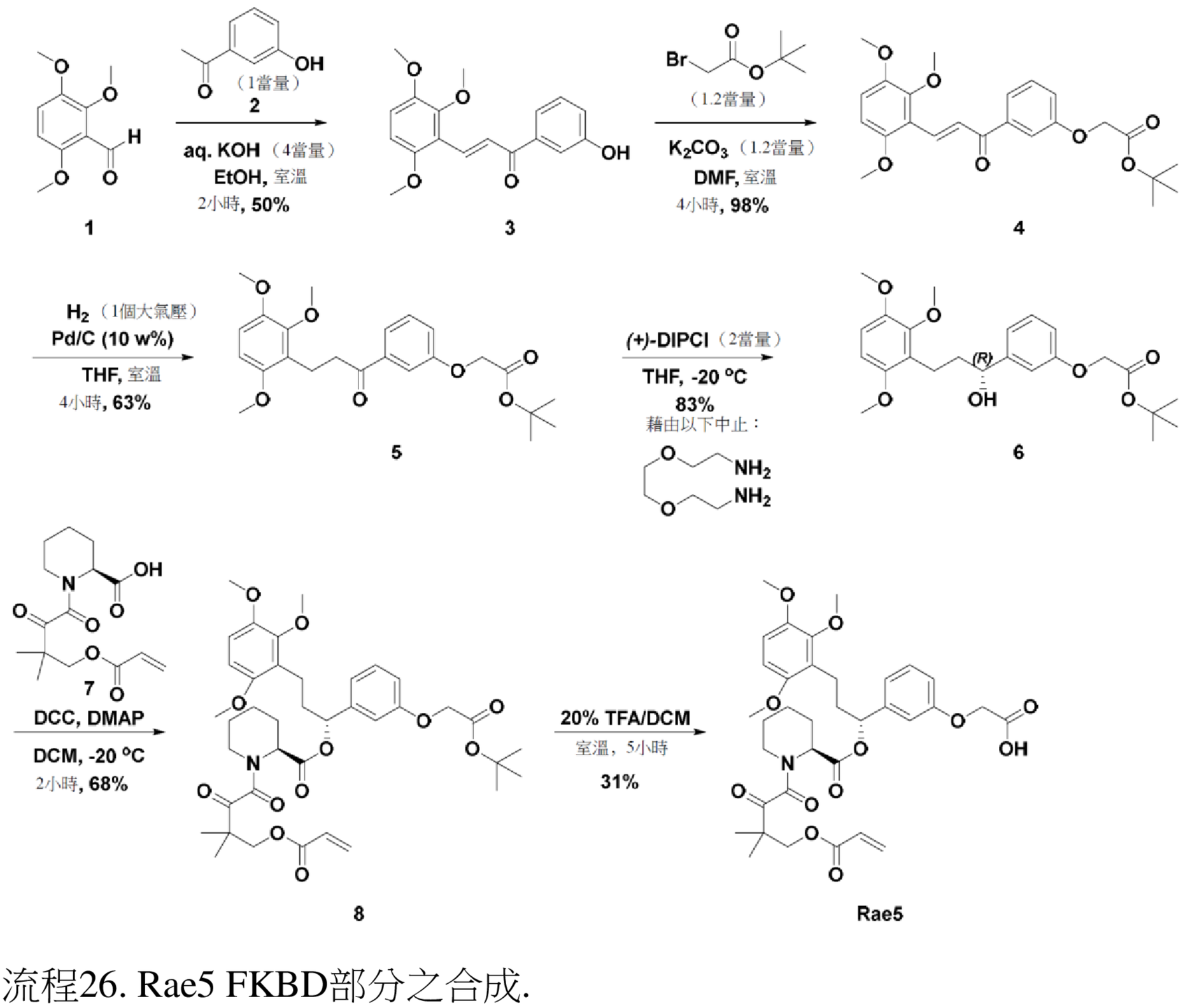
液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（62 mg，0.5 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.8 g，49%）。$[M+Na]^+$ = 748.4

【0354】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae4）.**在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**8**（1.8 g，2.48 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae4**（652 mg，39%）。

FKBD實施例23

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae5）





流程26. Rae5 FKBD部分之合成.

【0355】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向2,3,6-三甲氧基苯甲醛**1**（5 g，25.48 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.47 g，25.48 mmol）於EtOH（40 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（15 mL，5.7 g，101.92 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**3**（4 g，50%）。$[M+H]^+$ = 315.2

【0356】 **(*E*)-2-(3-(3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.**用溴乙酸三第三丁酯（2.6 g，13.37 mmol）處理**3**（3.5 g，11.15 mmol）及K_2CO_3（1.85 g，13.37 mmol）於DMF（60 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（4.7 g，98%）。$[M+H]^+$= 429.0

【0357】 **2-(3-(3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（4.6 g，10.75 mmol）及10% Pd/C（0.5 g）於THF（70 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（2.9 g，63%）。$[M+Na]^+$ = 453.3

【0358】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（13.48 mmol）於庚烷（1.7 M，7.9 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.9 g，6.7 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（1.96 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.4 g，83%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$= 454.9

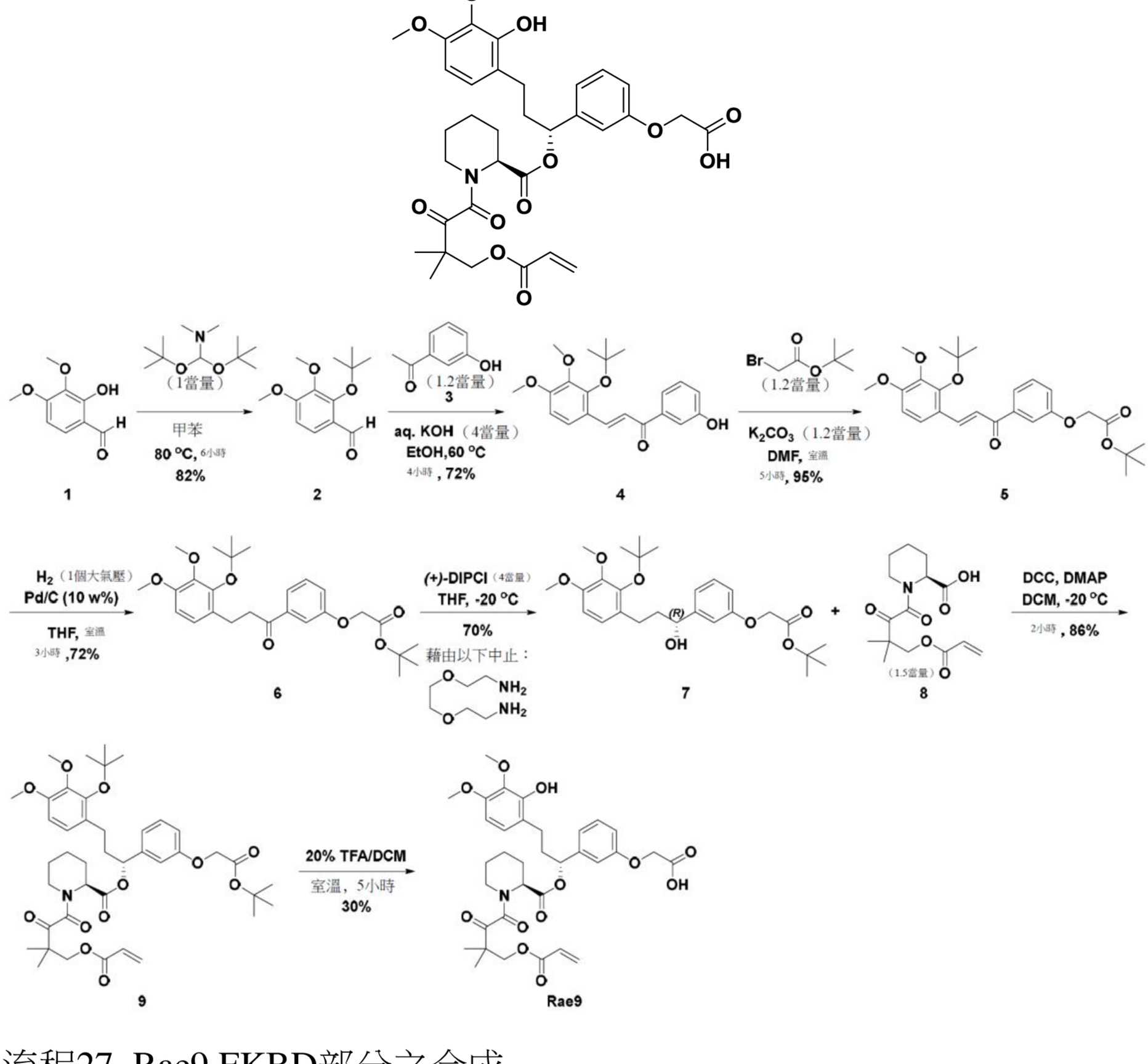
【0359】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙酯(8).** 將**6**（1.46 g，3.45 mmol）及**7**（1.6 g，5.17 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.065 g，5.17 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，43 mg，0.35 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.7 g，68%）。

【0360】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae5）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（1.7 g，2.34 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae5**

（494 mg，31%）。

FKBD實施例24

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae9）



流程27. Rae9 FKBD部分之合成.

【0361】 **2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯甲醛（2）.** 在Ar氛圍下向2-羥基-3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（2.77 g，15.2 mmol）於無水甲苯（30 mL）中之溶液中添加1,1-二-第三丁氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺**2**（29.1 mL，122 mmol）。在80℃下攪拌混合物6小時，隨後蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（2.965 g，82%）。$[M+Na]^+$ = 261.1

【0362】 **(*E*)-3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在0℃下向**2**（2.965 g，12.4 mmol）及3'-羥基苯乙酮**3**（2.03 g，14.9 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（6.98 g，49.8 mmol）。在60℃下攪拌所得溶液4小時。將溶液倒入水中且用1 M HCl水溶液酸化至pH 4，用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（3.2 g，72%）。$[M+Na]^+$ = 378.9

【0363】 **(*E*)-2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（1.58 g，10.8 mmol）處理**4**（3.2 g，9 mmol）及K_2CO_3（1.49 g，10.8 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（4 g，95%）。$[M+Na]^+$ = 493.3

【0364】 **2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在室溫下用H_2氫化**5**（4 g，8.5 mmol）及10% Pd/C（0.8 g）於THF（50 mL）中之溶液3小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**6**（2.878 g，72%）。$[M+Na]^+$ = 495.3

【0365】 **(*R*)-2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（24.4 mmol）於庚烷（1.7 M，14.3 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（2.878 g，6.1 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.6 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之

後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（2 g，70%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$= 497.0

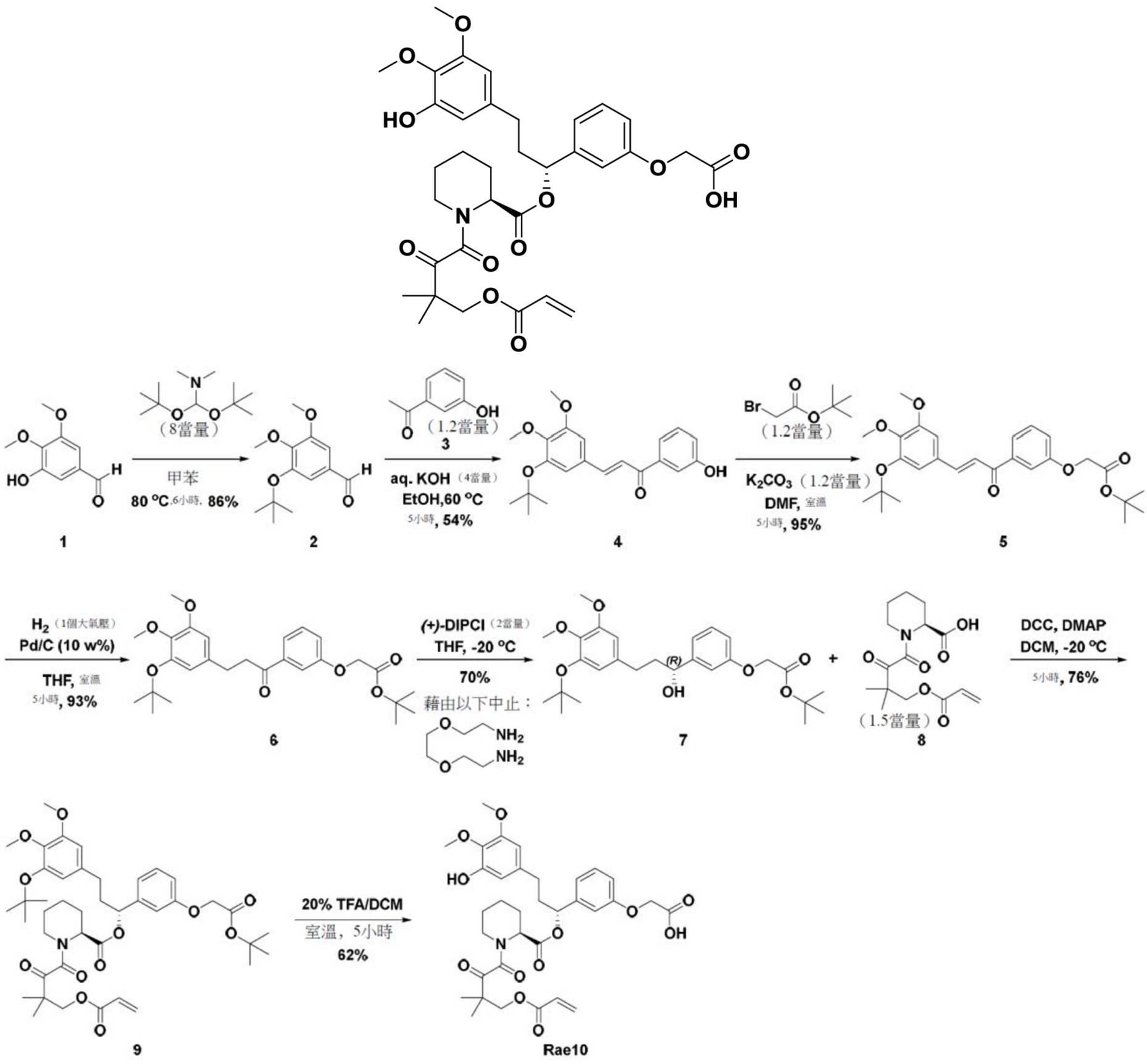
【0366】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)丙酯（9）. 將**7**（1.8 g，3.793 mmol）及**8**（1.77 g，5.69 mmol）於CH_2Cl_2（13 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.17 g，5.69 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，46 mg，0.379 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.5 g，86%）。$[M+Na]^+$= 790.4

【0367】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae9）：

在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**9**（2.5 g，3.26 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae9**（636 mg，30%）。

FKBD實施例25

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae10）



流程28. Rae10 FKBD部分之合成.

【0368】 3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯甲醛（2）. 在Ar氛圍下向3-羥基-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（2.77 g，15.2 mmol）於無水甲苯（30 mL）中之溶液中添加1,1-二-第三丁氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺**2**（29.1 mL，122 mmol）。在80℃下攪拌混合物6小時，隨後蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（3.126 g，86%）。$[M+H]^+$ = 239.0

【0369】 (*E*)-3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（4）. 在0℃下向**2**（3.126 g，13 mmol）及3'-羥基苯乙酮**3**（2.14 g，15.7 mmol）於EtOH（30 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（7.36 g，52 mmol）。在60℃下攪拌所得溶液4小時。將溶液倒入水中且用1 M HCl水溶液酸化至pH 4，用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。

藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（2.489 g，54%）。$[M+H]^+$ = 357.0

【0370】 (*E*)-2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 用溴乙酸第三丁酯（1.2 mL，8.38 mmol）處理**4**（2.489 g，6.98 mmol）及K_2CO_3（1.16 g，8.38 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（3.1 g，95%）。$[M+H]^+$= 471.0

【0371】 2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在室溫下用H_2氫化**5**（3.1 g，6.59 mmol）及10% Pd/C（0.5 g）於THF（50 mL）中之溶液3小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**6**（2.88 g，93%）。$[M+Na]^+$ = 495.3

【0372】 (*R*)-2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（12.1 mmol）於庚烷（1.7 M，7.1 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（2.868 g，6.07 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.6 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（2.03 g，70%，*ee*>99%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$= 497.3

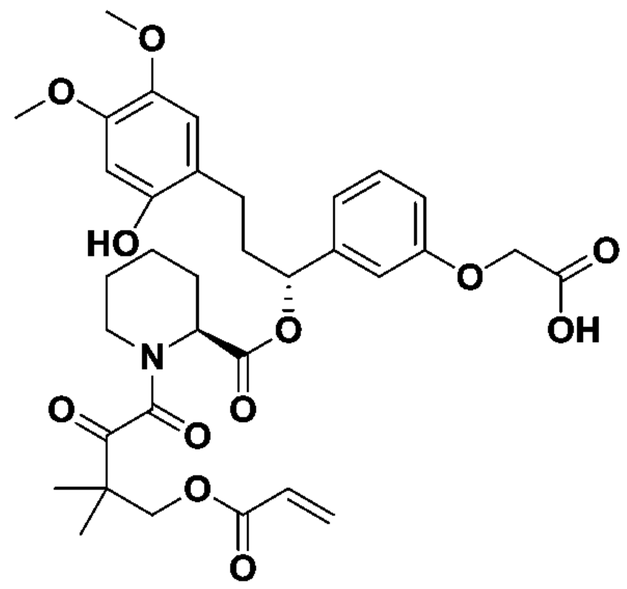
【0373】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(3-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧

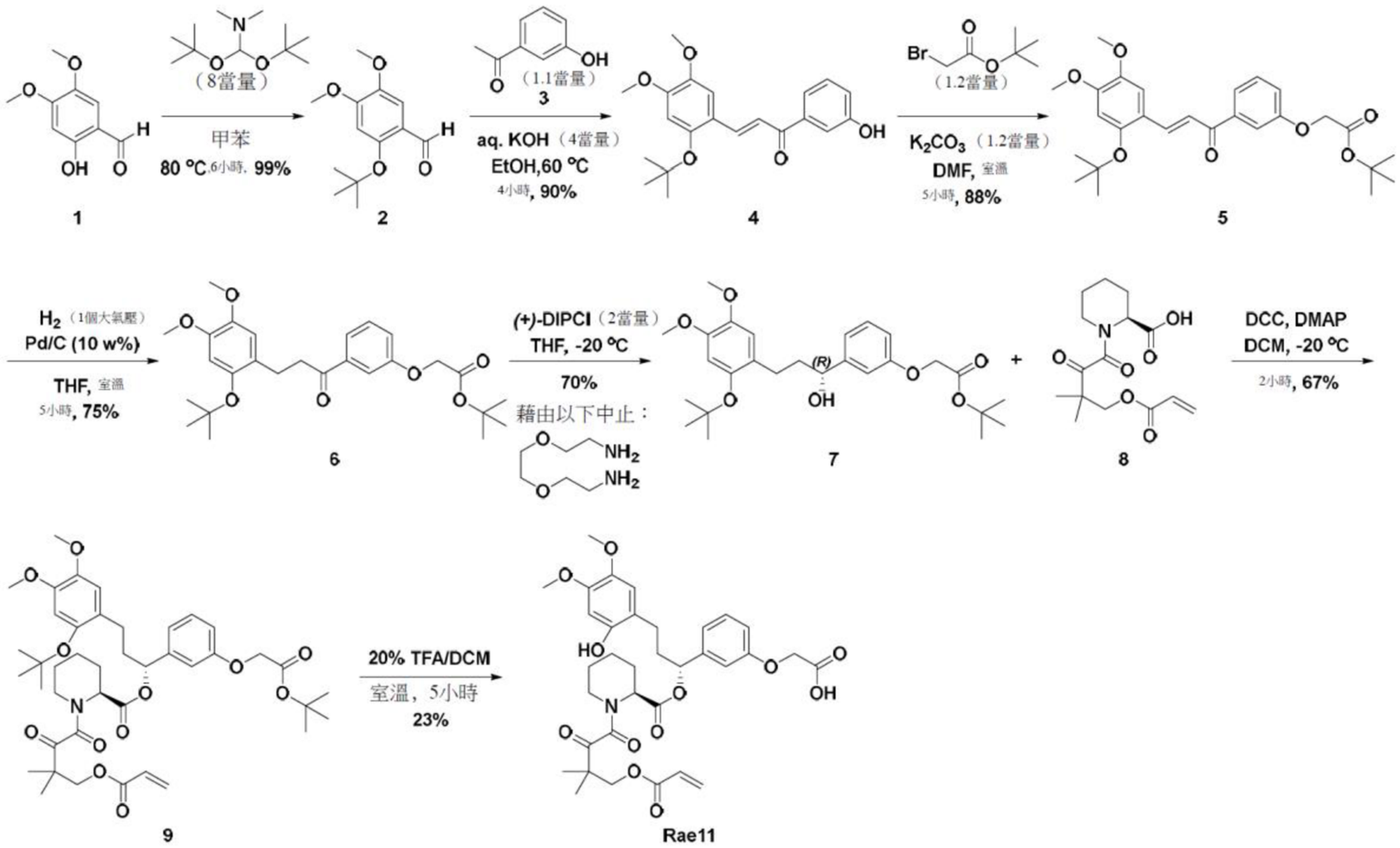
基苯基)丙酯（9）. 將**7**（2.03 g，4.3 mmol）及**8**（2 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（43 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.3 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶(DMAP，52.3 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.5 g，76%）。$[M+Na]^+$= 790.3

【0374】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae10）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2(12 mL)中之40%溶液處理**9**(2.5 g，3.26 mmol)於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae10**（1.334 mg，62%）。

FKBD實施例26

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae11）





流程29. Rae11 FKBD部分之合成.

【0375】 **2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯甲醛（2）.** 在Ar氛圍下向2-羥基-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（3 g，16.5 mmol）於無水甲苯（15 mL）中之溶液中添加1,1-二-第三丁氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺**2**（31.6 mL，132 mmol）。在80℃下攪拌混合物6小時，隨後蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（3.875 g，99%）。$[M+Na]^+ = 261.2$

【0376】 **(*E*)-3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在0℃下向**2**（3.875 g，16.3 mmol）及3'-羥基苯乙酮**3**（2.436 g，17.9 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（8.5 mL，3.65 g，65.2 mmol）。在60℃下攪拌所得溶液4小時。將溶液倒入水中且用1 M HCl水溶液酸化至pH 4，用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（5.2 g，90%）。$[M+H]^+ = 357.2$

【0377】 **(*E*)-2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（2.55 mL，17.5 mmol）處理**4**（5.2 g，

14.59 mmol）及K_2CO_3（2.4 g，17.5 mmol）於DMF（50 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（6 g，88%）。$[M+H]^+$= 471.0

【0378】 **2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在室溫下用H_2氫化**5**（6 g，12.75 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（70 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**6**（4.5 g，75%）。$[M+Na]^+$ = 495.3

【0379】 **(*R*)-2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（19 mmol）於庚烷（1.7 M，11.2 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（4.5 g，9.5 mmol）於無水THF（45 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（3.2 g，70%，*ee*>99%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$= 496.7

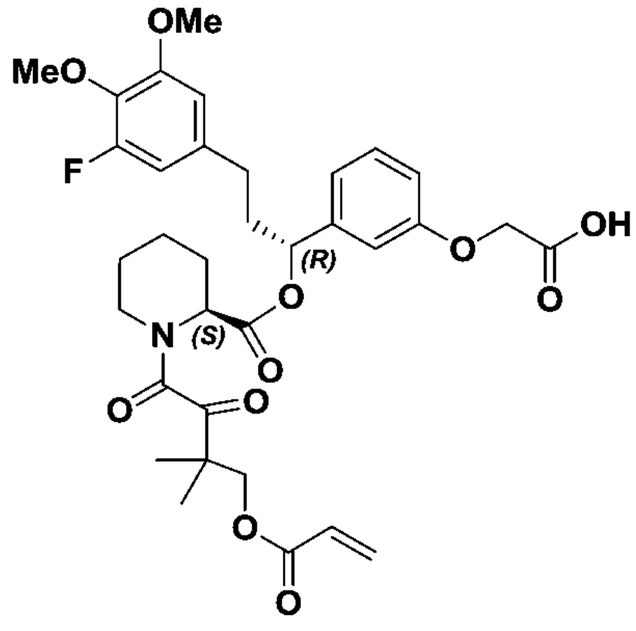
【0380】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（1.93 g，4.07 mmol）及**8**（1.9 g，6.103 mmol）於CH_2Cl_2（43 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.26 g，6.103 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，50 mg，0.407 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小

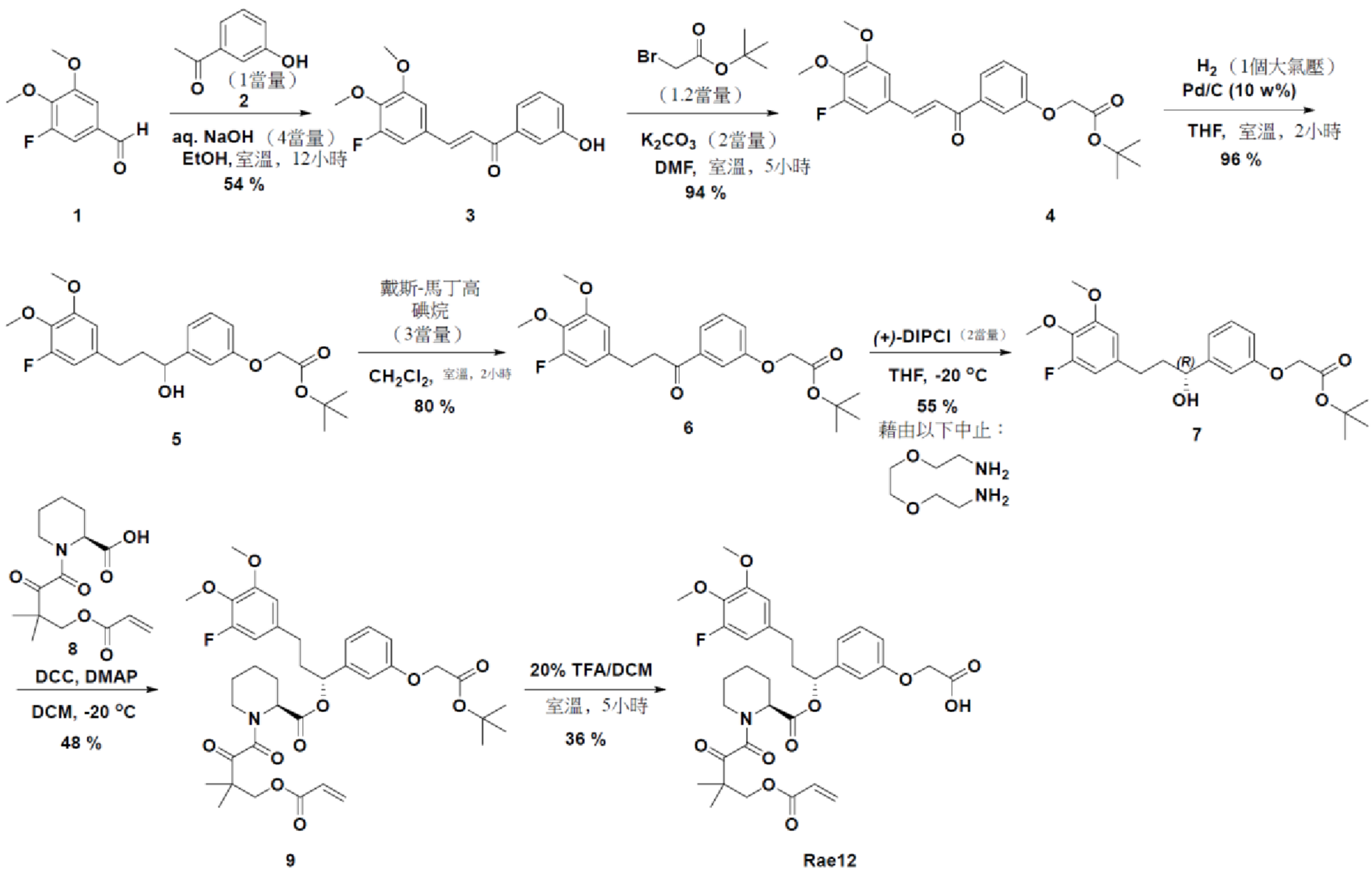
時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.1 g，67%）。$[M+Na]^+$= 790.4

【0381】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae11）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**9**（2.1 g，2.73 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae11**（638 mg，23%）。

FKBD實施例27

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae12）





流程30. Rae12 FKBD部分之合成.

【0382】 **(*E*)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向3-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（4.5 g，24.4 mmol）及1-(3-羥苯基)乙-1-酮**2**（3.3 g，24.4 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（40 mL，97.6 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（4 g，54%）。$[M+H]^+$ = 303.1

【0383】 **(*E*)-2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸第三丁酯（3.08 g，15.8 mmol）處理**3**（4 g，13.2 mmol）及K_2CO_3（3.65 g，26.4 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（30 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**4**（5.2 g，94%）。$[M+Na]^+$ = 438.7

【0384】 **2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（5.2 g，12.5 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（100

mL）中之溶液2小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之**5**（5 g，96%）。$[M+Na]^+$ = 443.2

【0385】 **2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁高碘烷（15.2 g，36 mmol）處理**5**（5 g，11.9 mmol）於CH_2Cl_2（100 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌2小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**6**（4 g，80%）。$[M+Na]^+$ = 441.2

【0386】 **(*R*)-2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（19.1 mmol）於庚烷（1.7 M，11.2 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（4 g，9.56 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.2 g，55%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 442.7

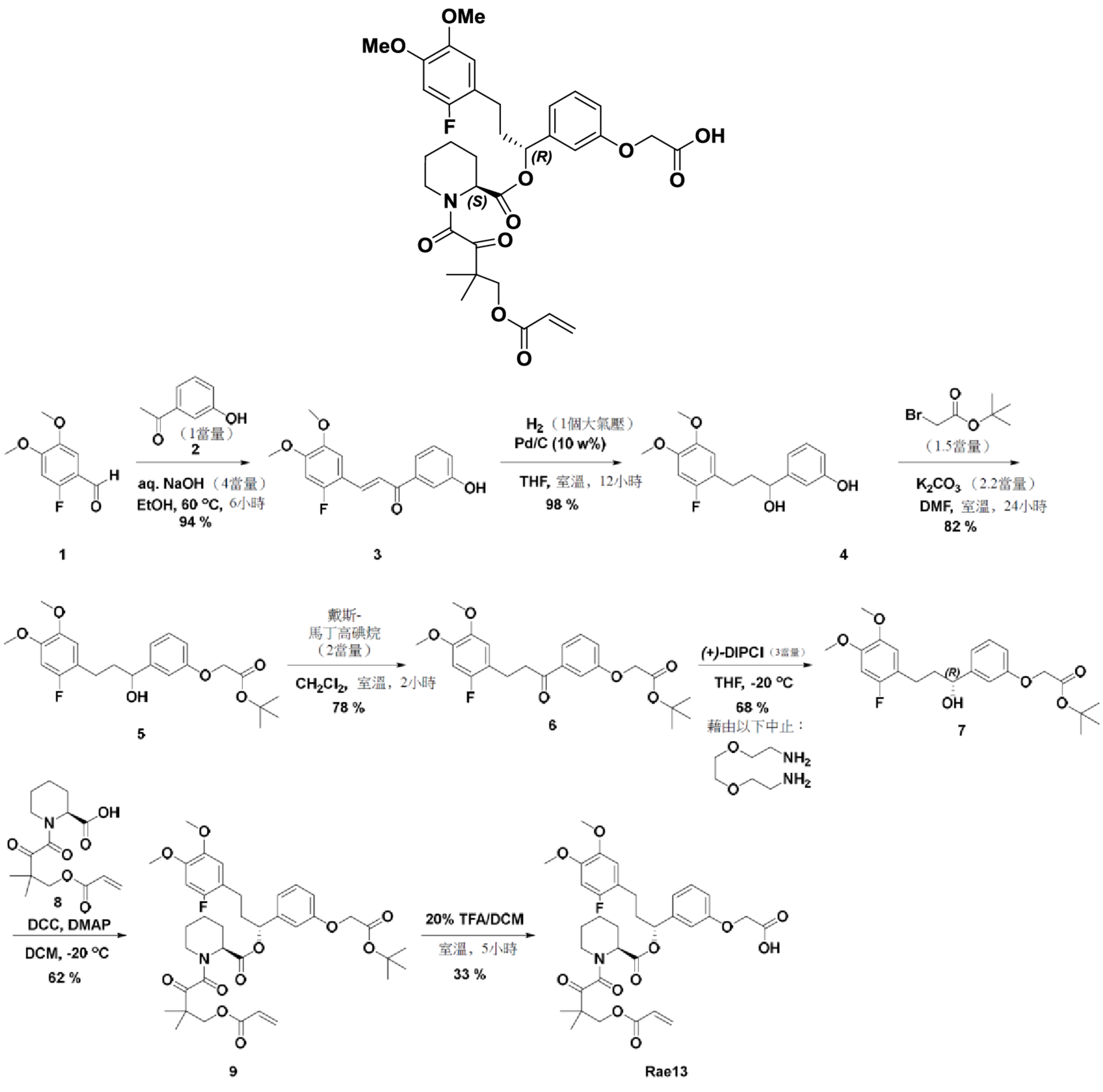
【0387】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（2.2 g，5.23 mmol）及**8**（1.80 g，5.76 mmol）於CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.4 g，6.79 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（63 mg，0.52 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（1.8 g，48%）。$[M+Na]^+$ = 736.4

【0388】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯**

基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae12）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**9**（1.8 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae12**（590 mg，35%）。

FKBD實施例28

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae13）



流程31. Rae13 FKBD部分之合成.

【0389】 **(*E*)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（4.5 g，24.4 mmol）及1-(3-羥苯基)乙-1-酮**2**（3.3 g，24.4 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（40 mL，97.6 mmol）。在65℃下攪拌所得溶液6小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（7 g，94%）。$[M+H]^+$ = 302.8

【0390】 **3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯酚（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（7 g，23.1 mmol）及10% Pd/C（2 g）於THF（150 mL）中之溶液12小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之**4**（7 g，98%）。$[M+Na]^+$ = 328.8

【0391】 **2-(3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸三第三丁酯（6.7 g，34.5 mmol）處理**4**（7 g，23.1 mmol）及K_2CO_3（7 g，50.6 mmol）於DMF（200 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌24小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（300 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析（AcOEt/PE 1:6）純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**5**（8 g，82%）。$[M+Na]^+$ = 443.2

【0392】 **2-(3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁高碘烷（16 g，38 mmol）處理**5**（8 g，19 mmol）於CH_2Cl_2（100 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌2小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（6.3 g，78%）。$[M+Na]^+$ = 440.7

【0393】 **(*R*)-2-(3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（45.2 mmol）於庚烷（1.7 M，26.5 mL）

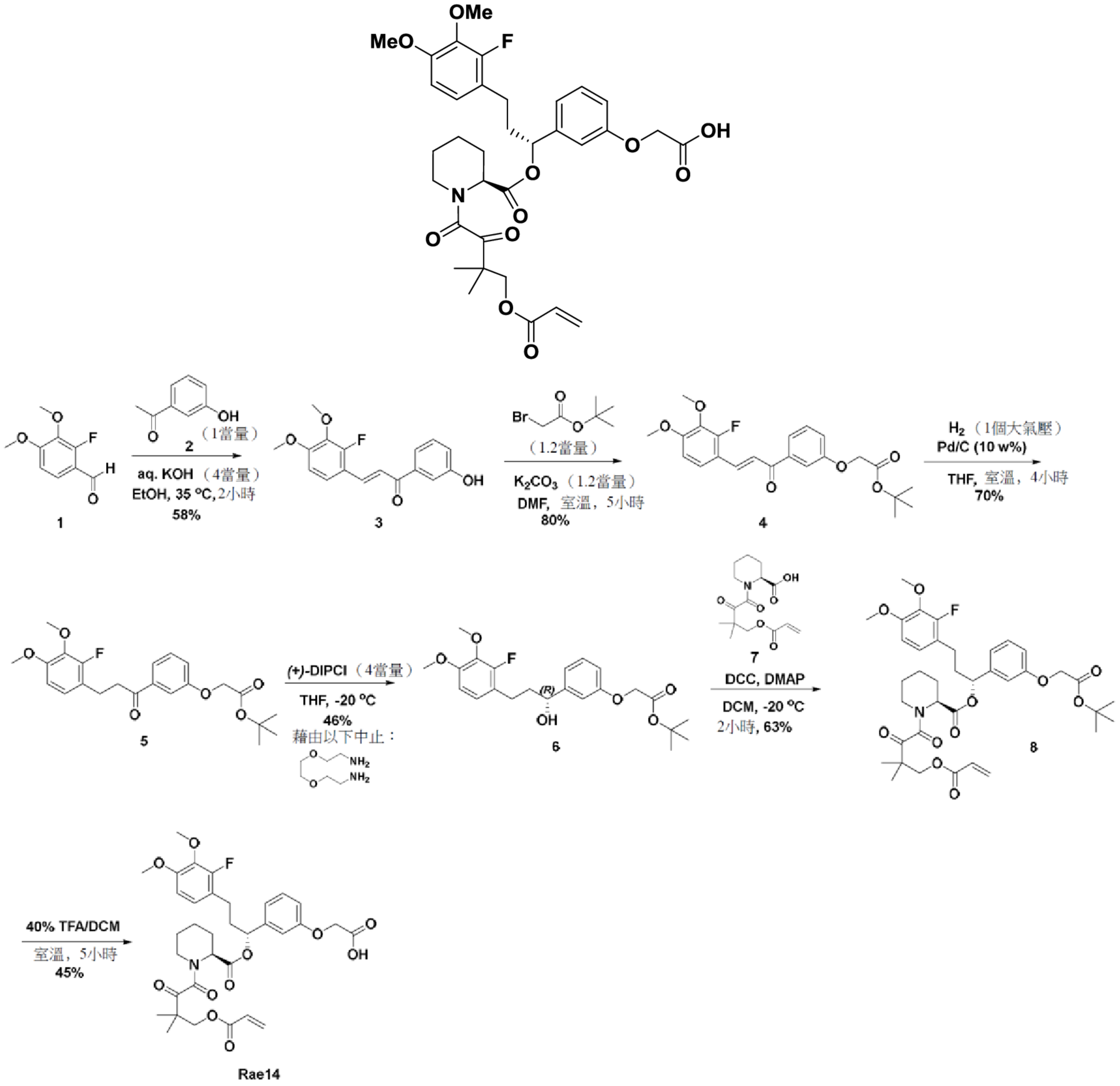
中之溶液處理-20℃下之酮**6**（6.3 g，15.07 mmol）於無水THF（60 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（6.6 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（4.3 g，68%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 443.2

【0394】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（1.6 g，3.81 mmol）及**8**（1.77 g，5.71 mmol）於CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.17 g，5.71 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（50 mg，0.38 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（1.7 g，62%）。$[M+Na]^+$ = 736.4

【0395】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae13）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**9**（1.7 g，2.38 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae13**（520 mg，33%）。

FKBD實施例29

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae14）



流程32. Rae14 FKBD部分之合成.

【0396**】　(*E*)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向**1**（5.0 g，27.17 mmol）及**2**（4.10 g，29.89 mmol）於EtOH（150 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（15.22 g，108.70 mmol）。將所得溶液加熱至35℃持續2小時。蒸發溶劑且殘餘物（4.8 g，58%）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+ = 303.0$

【0397**】　(*E*)-2-(3-(3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸第三丁酯（3.9 g，19.87 mmol）處理**3**（5.0 g，16.55 mmol，粗物質）及K_2CO_3（2.74 g，19.87 mmol）於DMF（40 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物

且用水（30 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**4**（6.0 g，80%）。$[M+Na]^+$ = 439.2

【0398】 2-(3-(3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（4.0 g，9.62 mmol）及10% Pd/C（1.0 g）於THF（150 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之**5**（2.8 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 440.8

【0399】 (*R*)-2-(3-(3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（26.8 mmol）於庚烷（1.7 M，15.7 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.8 g，6.7 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.96 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（1.3 g，46%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 442.7

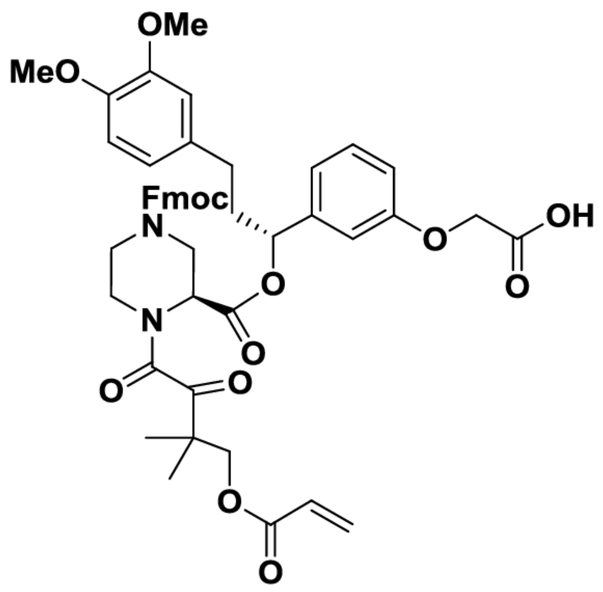
【0400】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（1.3 g，3.09 mmol）及**7**（1.25 g，4.02 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.83 g，4.02 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（40 mg，0.31 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.4 g，63%）。$[M+Na]^+$ = 736.3

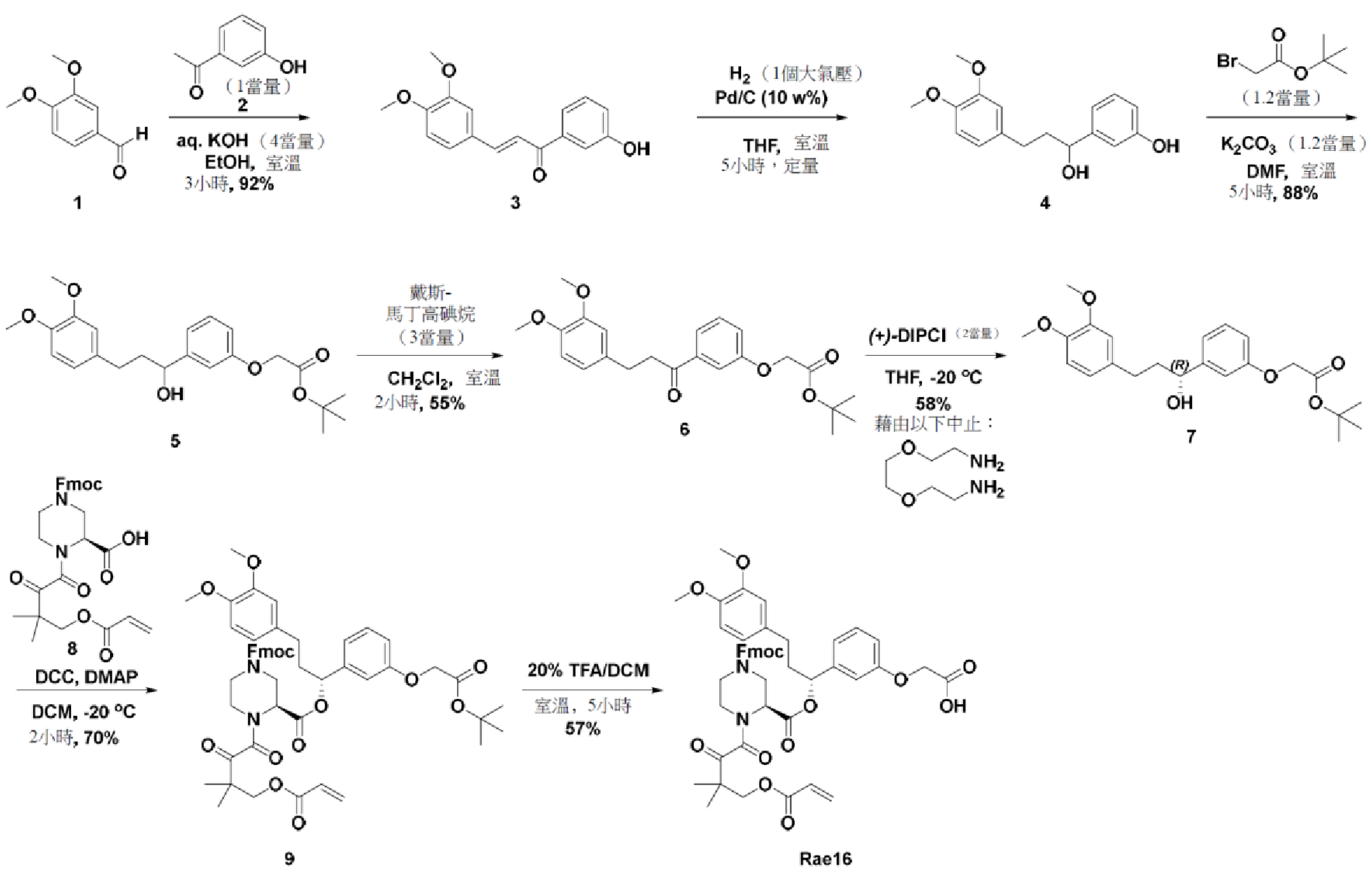
【0401】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae14）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**8**（1.4 g，1.96 mmol）於CH_2Cl_2

（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae14**（585 mg，45%）。

FKBD實施例30

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae16）





流程33. Rae16 FKBD部分之合成.

【0402】 **(*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃

下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（17.6 g，105.8 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（12 g，88.2 mmol）於EtOH（160 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（44 mL，20 g，352.8 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液2小時，隨後倒入至冰水中，用1 M HCl溶液酸化溶液且用EtOAc萃取。合併之有機層經Na_2SO_4脫水且真空濃縮。殘餘物自EtOAc-PE再結晶，得到淡黃色粉末（23 g，92%）。$[M+H]^+$ = 285.2

【0403】 **3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯酚（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（16 g，56.3 mmol）及10% Pd/C（1.6 g）於THF（150 mL）中之溶液4小時。隨後過濾反應混合物且濃縮成固體（16.3 g，定量）。$[M+Na]^+$ = 311.2

【0404】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（9.9 mL，67.83 mmol）處理**4**（16.3 g，56.53 mmol）及K_2CO_3（9.4 g，67.83 mmol）於DMF（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體（20 g，88%）。$[M+Na]^+$ = 424.9.

【0405】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁高碘烷（63 g，149 mmol）處理**5**（20 g，49.7 mmol）於CH_2Cl_2（400 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌3小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**6**（11 g，55%）。$[M+Na]^+$ = 423.3.

【0406】 **(*R*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（83.6 mmol）於庚烷（1.7 M，49 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（11.156 g，27.9 mmol）於無水THF（100 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（11.5 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，

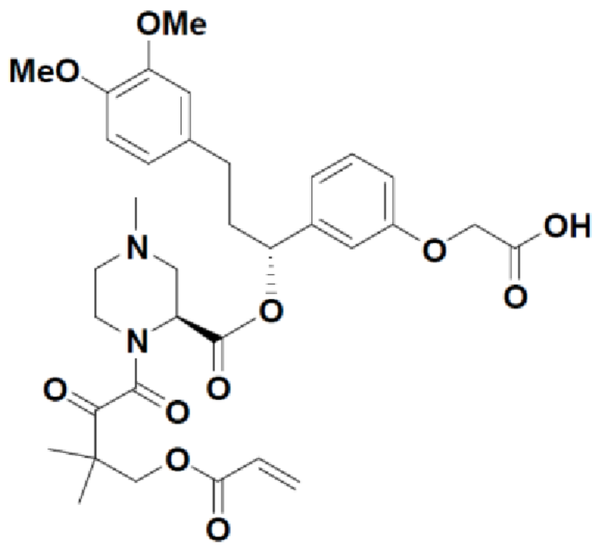
得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（6.3 g，58%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 425.3.

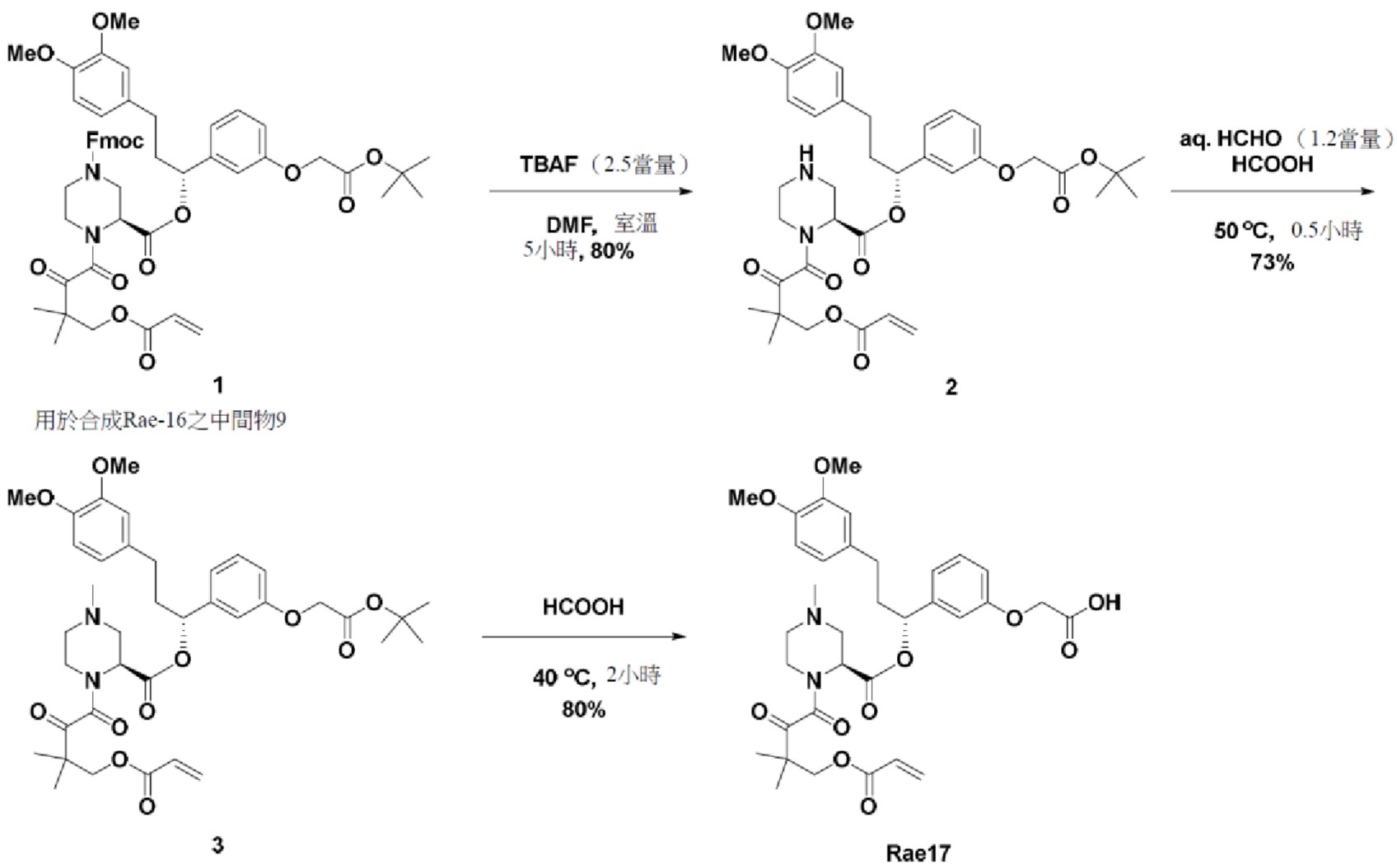
【0407】 **1-((9H-芴-9-基)甲基)3-((*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)(*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-1,3-二甲酸酯（9）.** 將**7**（1.224 g，3 mmol）及**8**（2.44 g，4.56 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.94 mg，4.56 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，隨後在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，37 mg，0.3 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（1.8 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 940.7。

【0408】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae16）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之40%溶液處理**9**（1.8 g，1.96 mmol）於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae16**（964 mg，57%）。

FKBD實施例31

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae17）





用於合成Rae-16之中間物9

流程34. Rae17 FKBD部分之合成.

【0409】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（2）. 在0℃下向**1**（1.0 g，1.09 mmol）於DMF（5 mL）中之溶液中添加TBAF（2.5 ml，1.0 M，2.55 mmol）。使所得溶液升溫至室溫持續5小時。此後，反應混合物用DCM稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，藉由矽膠急驟管柱層析（DCM/MeOH 50:1）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**2**（670 mg，80%）。$[M+H]^+$ = 696.9

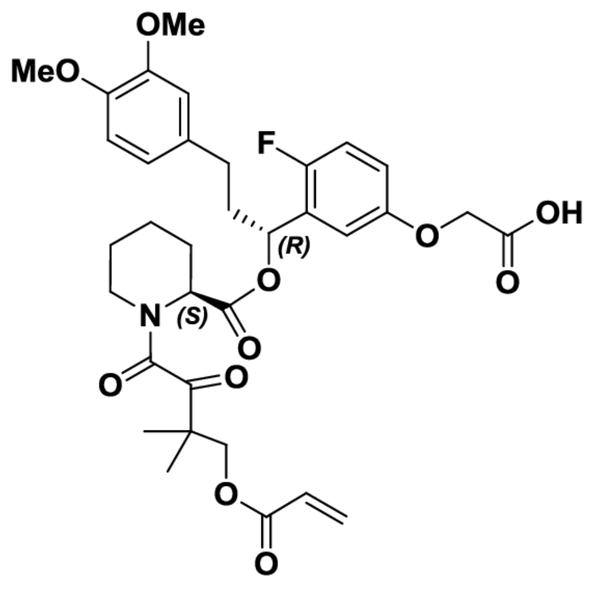
【0410】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啉-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（3）. 用甲醛水溶液（37%於水中，0.77 ml，1.15 mmol）處理**2**（670 mg，

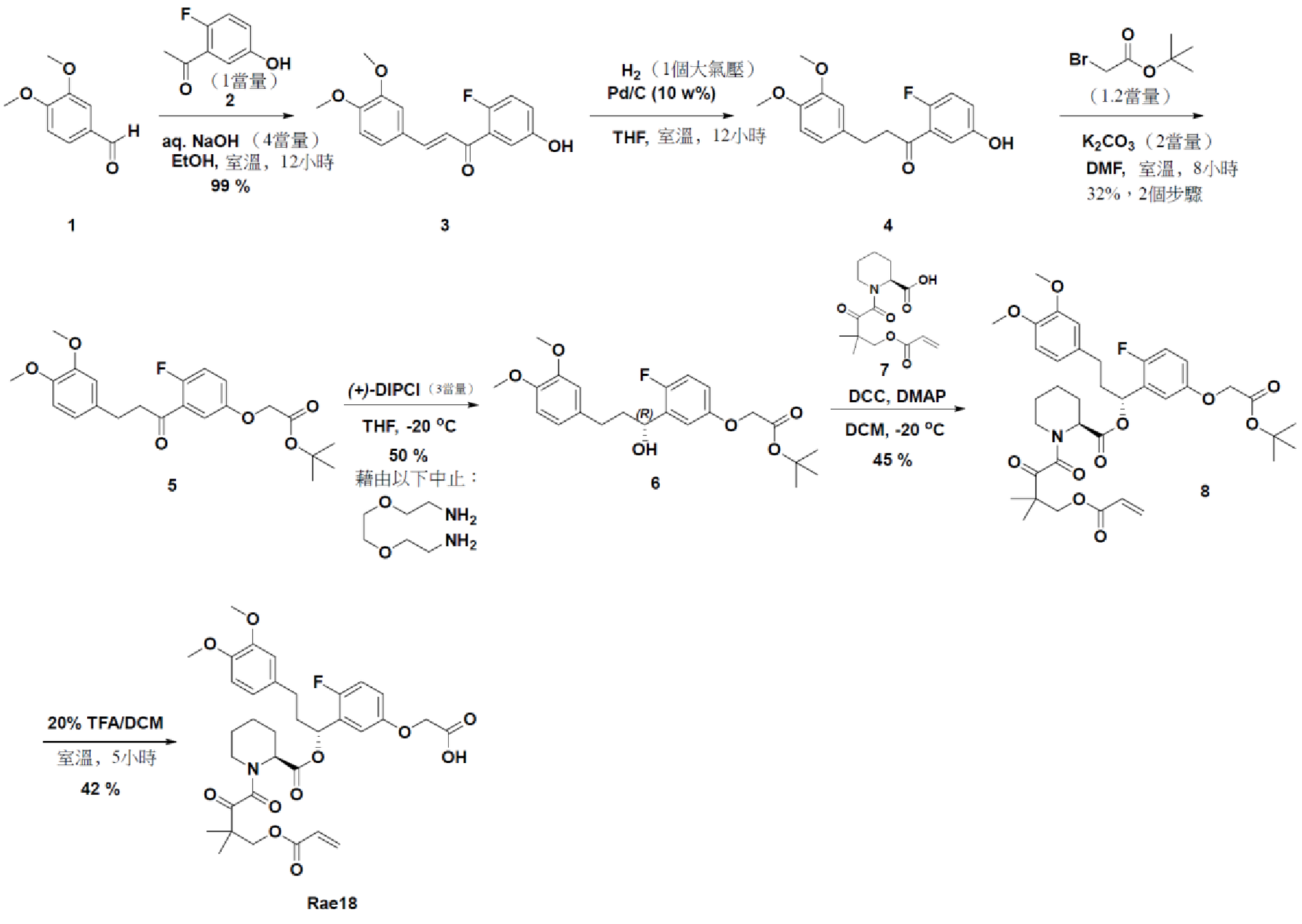
0.96 mmol）於CHOOH（1.5 mL）中之溶液且使其在50℃下攪拌1小時。此後，反應混合物用DCM/MeOH/AcOH=100/1/0.5%純化，得到呈無色油狀之**3**（500 mg，73%）。$[M+H]^+$ = 710.9

【0411】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae17）.** 將**9**（0.5 g，0.7 mmol）於HCOOH（40 mL）中之溶液加熱至40℃持續2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae17**（368.7 mg，80%）。

FKBD實施例32

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-4-氟苯氧基)乙酸（Rae18）





流程35. Rae18 FKBD部分之合成.

【0412】 **(*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（5 g，30.1 mmol）及1-(2-氟-5-羥苯基)乙-1-酮**2**（4.6 g，30.1 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（50 mL，120.4 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（9 g，99%）。$[M+H]^+$ = 303.2

【0413】 **3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-羥苯基)丙-1-酮（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（9 g，29.8 mmol）及10% Pd/C（2 g）於THF（200 mL）中之溶液12小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 304.8

【0414】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-4-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸三第三丁酯（7.7 g，39.3 mmol）處理**4**（10 g，32.8 mmol）及K_2CO_3（9 g，65.6 mmol）於DMF（200 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌8小

時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（300 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析（AcOEt/PE 1:6）純化粗產物，得到呈黃色油狀之**5**（4 g，32%，2個步驟）。$[M+Na]^+$ = 441.0

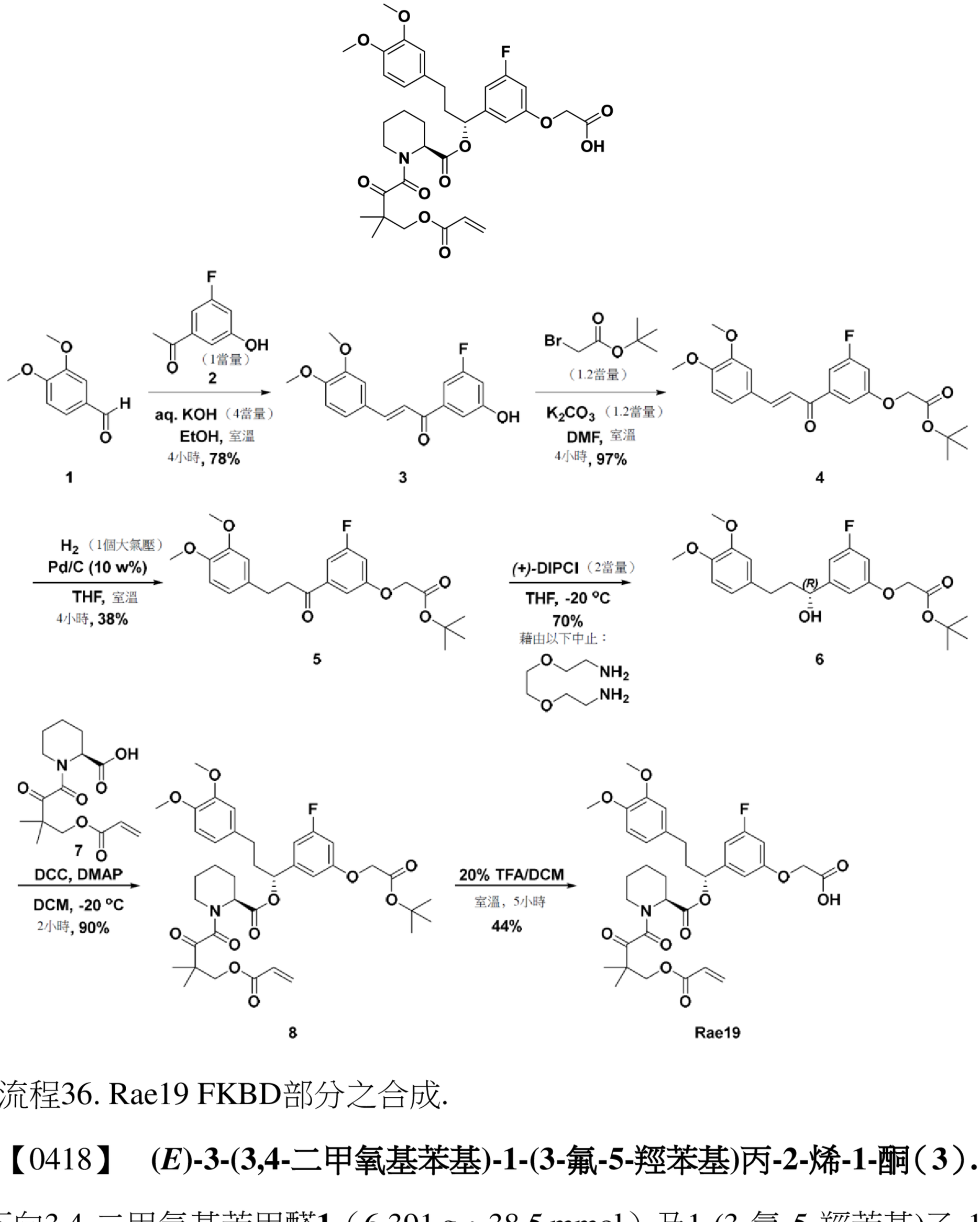
【0415】 (R)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-4-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（28.68 mmol）於庚烷（1.7 M，16.8 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（4 g，9.56 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（4.2 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2 g，50%，*ee* 93%）。$[M+Na]^+$ = 442.7

【0416】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(5-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-2-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（2 g，4.76 mmol）及**7**（2.22 g，7.14 mmol）於CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.47 g，7.14 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（60 mg，0.47 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.8 g，45%）。$[M+Na]^+$ = 736.3

【0417】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-4-氟苯氧基)乙酸（Rae18）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**8**（1.7 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae18**（705 mg，42%）。

FKBD實施例33

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-5-氟苯氧基)乙酸（Rae-19）


F
O
OH
N
O
O
O

g，140 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。過濾黃色固體，得到化合物**3**（8.3 g，78%）。$[M+H]^+$ = 303.0

【0419】 (*E*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)-5-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（4）. 用溴乙酸三第三丁酯（6.4 g，32.9 mmol）處理**3**（8.3 g，27.5 mmol）及K_2CO_3（4.55 g，32.9 mmol）於DMF（80 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。在真空中濃縮合併之有機層，其未經純化即用於下一步驟中（11.11 g，97%）。$[M+Na]^+$= 439.2

【0420】 2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-5-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（11.11 g，26.7 mmol）及10% Pd/C（1.11 g）於THF（200 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(AcOEt/PE 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**(4.2 g，38%)。$[M+Na]^+$ = 440.7

【0421】 (*R*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-5-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（20 mmol）於庚烷（1.7 M，11.8 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（4.2 g，10 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.9 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**(2.94 g，70%，*ee* 98%相對於外消旋體)。$[M+Na]^+$= 443.0

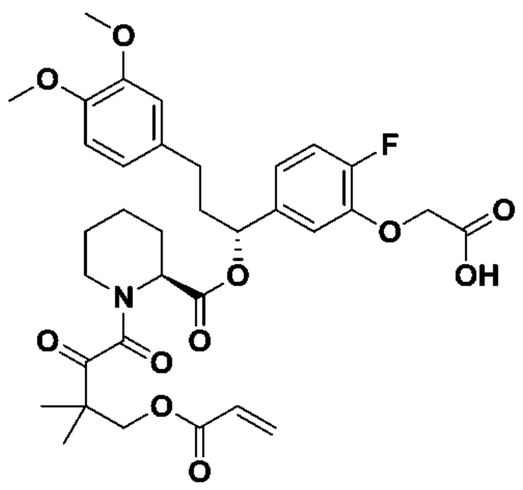
【0422】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-5-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（1.8 g，4.28 mmol）及**7**（2 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.33 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中

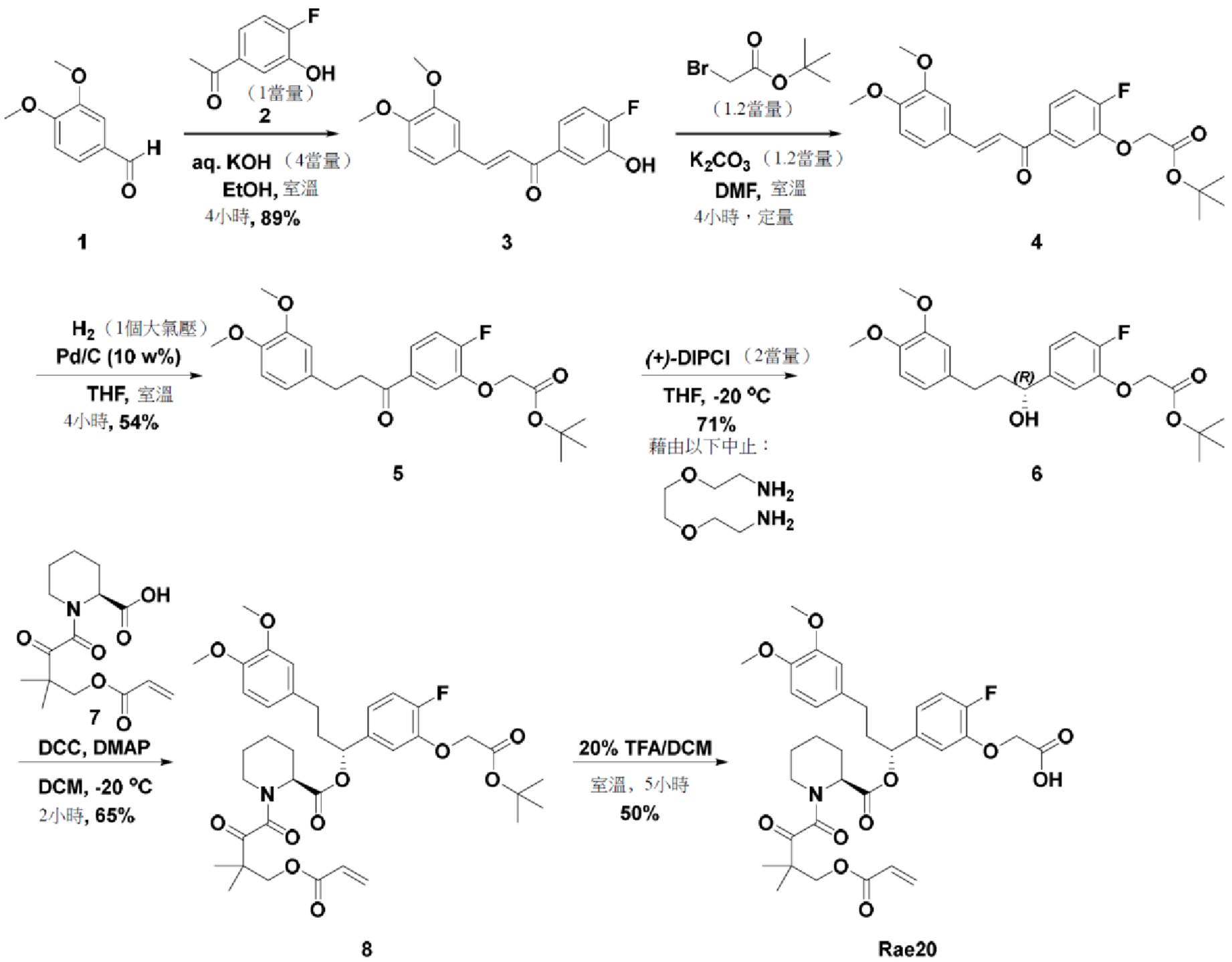
之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2.7 g，90%）。$[M+Na]^+$= 735.9

【0423】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-5-氟苯氧基)乙酸（Rae19）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2.7 g，4.11 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae19**（1.094 mg，44%）。

FKBD實施例34

2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae20）





流程37. Rae20 FKBD部分之合成.

【0424】 (*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（6.391 g，38.5 mmol）及1-(4-氟-5-羥苯基)乙-1-酮**2**（5.39 g，35 mmol）於EtOH（70 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（19.6 g，140 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。過濾黃色固體，得到化合物**3**（9.368 g，89%）。$[M+H]^+$ = 303.2

【0425】 (*E*)-2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（4）. 用溴乙酸三第三丁酯（7.2 g，37 mmol）處理**3**（9.368 g，31 mmol）及K_2CO_3（5.1 g，37 mmol）於DMF（90 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。在真空中濃縮合併之有機層，其未經純化即用於下一步驟中（13 g，定量）。$[M+Na]^+$ = 438.9

【0426】 2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（13 g，31.2 mmol）及10% Pd/C（1.3 g）於THF（200

mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（7 g，54%）。$[M+Na]^+$ = 441.2

【0427】 **(*R*)-2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（33.5 mmol）於庚烷（1.7 M，19.7 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（7 g，16.7 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（4.89 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（4.9 g，71%，*ee* 96%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$= 443.3

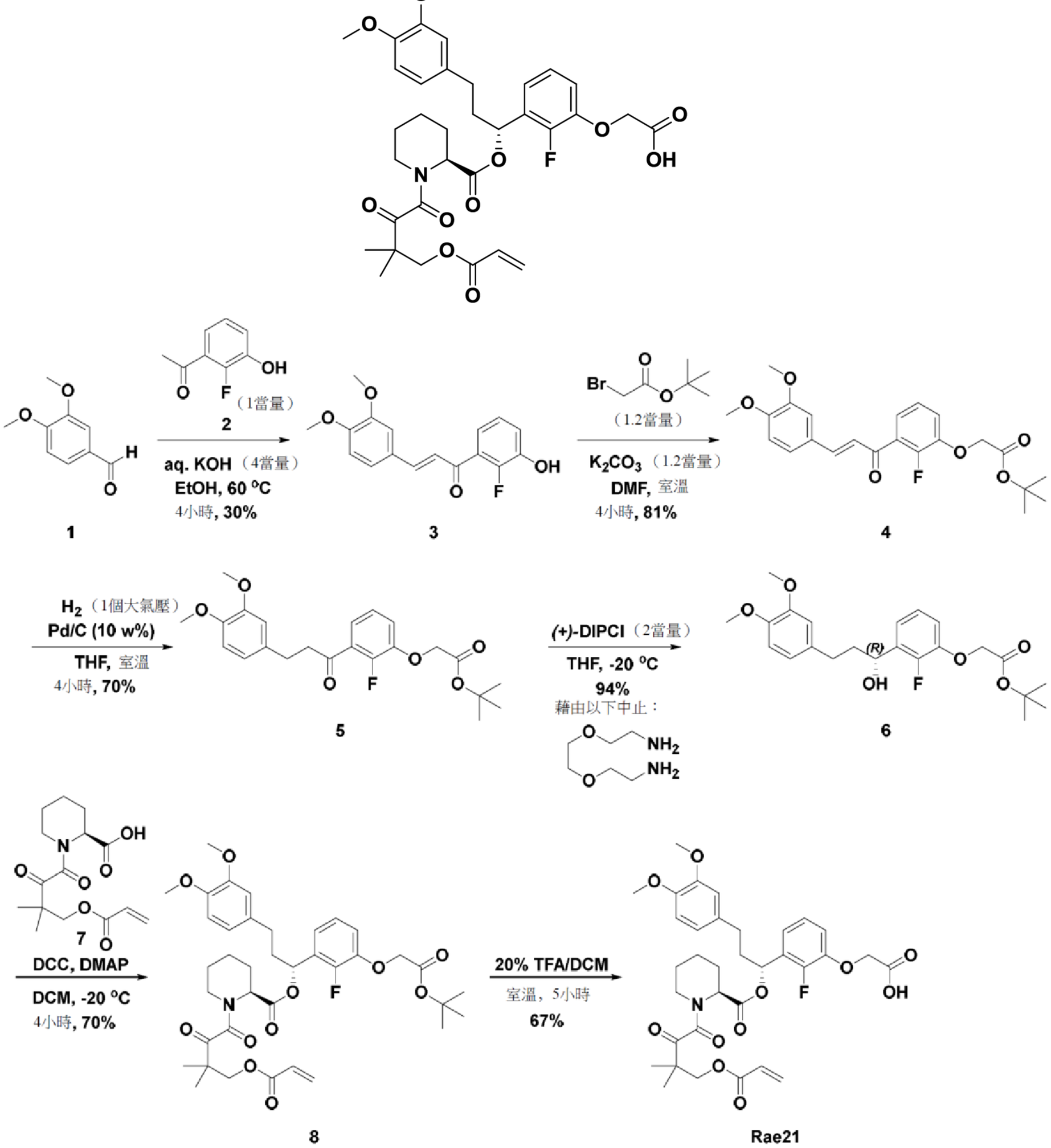
【0428】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）.** 將**6**（1.8 g，4.28 mmol）及**7**（2 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.33 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2 g，65%）。$[M+Na]^+$= 736.4

【0429】 **2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae20）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（1.8 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae20**

（835 mg，50%）。

FKBD實施例35

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae21）



流程38. Rae21 FKBD部分之合成.

【0430】 (*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（9.7 g，58.4 mmol）及1-(2-氟-3-羥苯基)乙-1-酮**2**

（5.39 g，35 mmol）於EtOH（70 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（19.6 g，140 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。過濾黃色固體，得到化合物**3**（3.5 g，30%）。$[M+H]^+$ = 303.0

【0431】 **(*E*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸三第三丁酯（2.7 g，13.9 mmol）處理**3**（3.5 g，11.6 mmol）及K_2CO_3（1.92 g，13.9 mmol）於DMF（40 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。在真空中濃縮合併之有機層，其未經純化即用於下一步驟中（3.9 g，80%）。$[M+H]^+$= 416.9

【0432】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（3.5 g，8.4 mmol）及10% Pd/C（350 mg）於THF（50 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（2.45 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 441.0

【0433】 **(*R*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（17.6 mmol）於庚烷（1.7 M，10.3 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.45 g，5.85 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.3 g，94%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$= 443.0

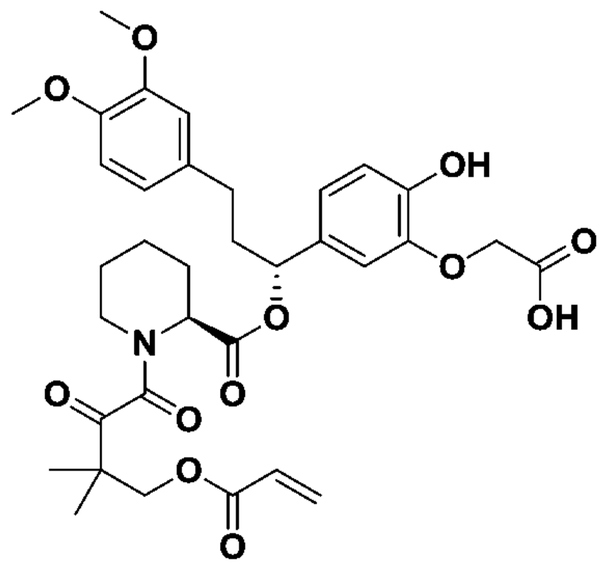
【0434】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-2-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）.** 將**6**（1.728 g，4.1 mmol）及**7**（1.919 g，6.15 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.26 g，6.15 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）

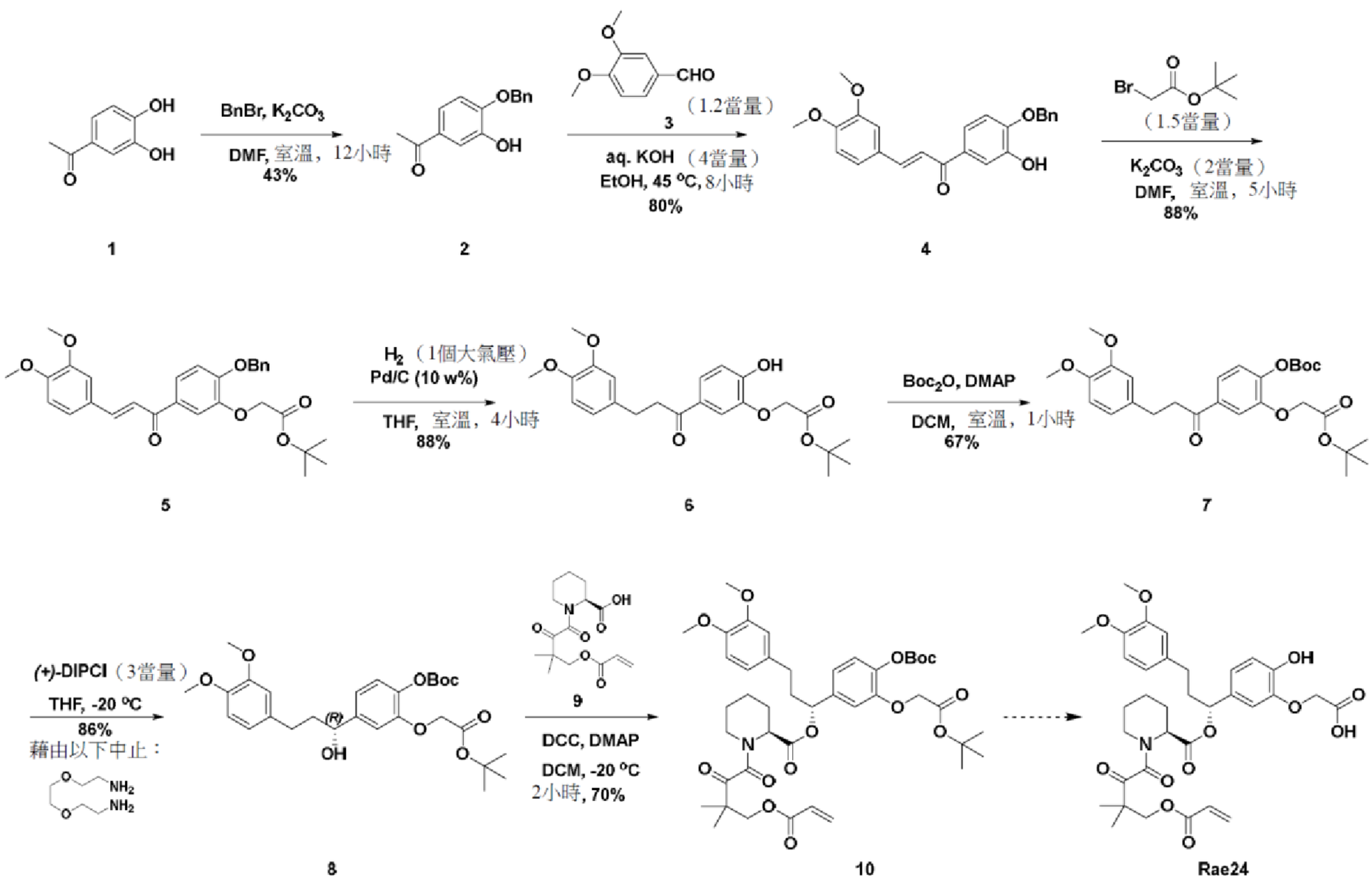
中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，49 mg，0.4 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2 g，70%）。$[M+Na]^+$= 735.7

【0435】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae21）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae21**（1.238 g，67%）。

FKBD實施例36

2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-羥基苯氧基)乙酸（Rae24）





流程39. Rae24 FKBD部分之合成.

【0436】 **1-(4-(苯甲氧基)-3-羥苯基)乙-1-酮（2）.** 用溴甲苯（21.2 g，125 mmol）處理**1**（19 g，125 mmol）及K_2CO_3（17.2 g，125 mmol）於DMF（250 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌12小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（300 mL）洗滌固體，得到呈白色固體狀之**2**（13 g，43%）。$[M+H]^+$ = 243.1

【0437】 **(*E*)-1-(4-(苯甲氧基)-3-羥苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在25℃下向**2**（12.7 g，52.47 mmol）及**3**（10.5 g，62.97 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（8.4 g，209.8 mmol）。將所得溶液加熱至45℃持續8小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（100 mL）洗滌濾餅，得到呈黃色固體狀之**4**（16.5 g，80%）。[M+H]+ = 391.2。

【0438】 **(*E*)-2-(2-(苯甲氧基)-5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸三第三丁酯（12.23 g，63.07 mmol）處理**4**（16.4 g，42 mmol）及K_2CO_3（11.6 g，84.1 mmol）於DMF（50 mL）中之溶液且使其

在室溫下攪拌12小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（100 mL）洗滌固體。藉由石油醚（100 mL）洗滌粗產物，得到呈黃色固體狀之**5**（18.5 g，88%）。$[M+H]^+$ = 504.9。

【0439】 **2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-2-羥基苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在室溫下用H_2氫化**5**（18.0 g，35.7 mmol）及10% Pd/C（2 g）於THF（400 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。粗產物**6**（16 g，88%）直接用於下一步驟中。$[M+Na]^+$ = 439.0

【0440】 **2-(2-((第三丁氧基羰基)氧基)-5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在25℃下用DMAP（0.87 g，7.2 mmol）處理25℃下之**6**（3 g，7.2 mmol）及Boc_2O（2.35 g，10.8 mmol）於無水DCM（60 mL）中之溶液。在室溫下攪拌1小時之後，在真空中濃縮溶液。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（2.5 g，67%）。$[M+Na]^+$ = 538.9。

【0441】 **(*R*)-2-(2-((第三丁氧基羰基)氧基)-5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（8）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（13.3 mmol）於庚烷（1.7 M，8 mL）中之溶液處理-20℃下之**7**（2.3 g，4.45 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**7**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（1.97 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2 g，86%）。$[M+Na]^+$ = 540.9。

【0442】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-((第三丁氧基羰基)氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（10）.** 將**8**（2 g，3.86 mmol）及**9**（1.8 g，5.79 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.19 g，5.79 mmol）

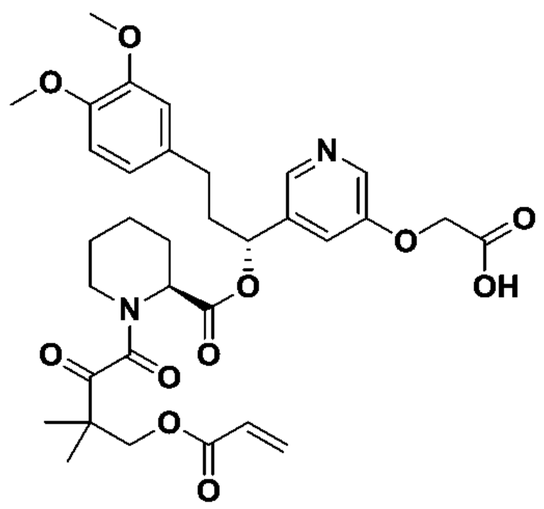
於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（47 mg，0.38 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**10**（2.2 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 833.8。

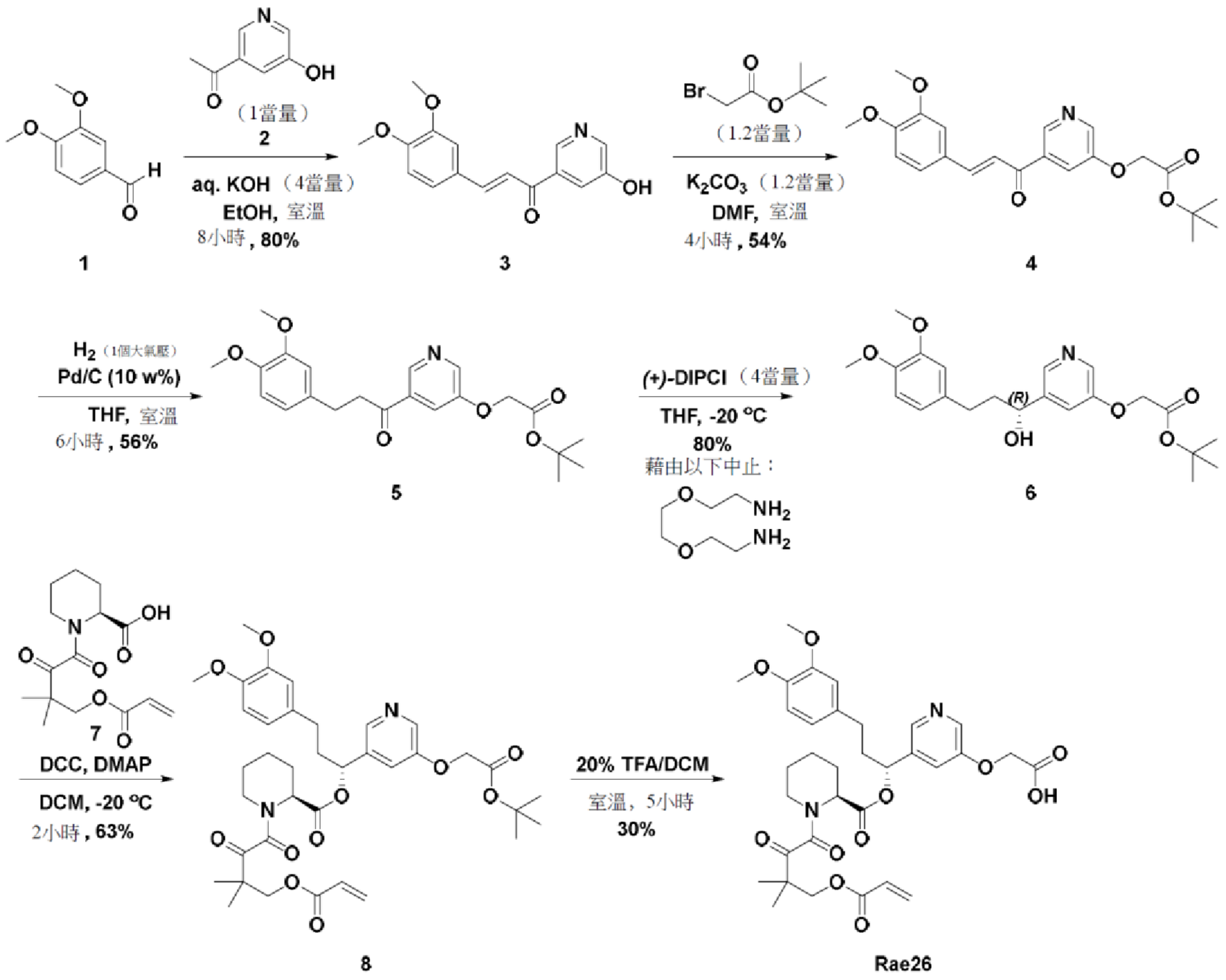
【0443】 2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-羥基苯氧基)乙酸（Rae24）.

條件1：在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（1 mL）中之20%溶液處理**10**（50 mg，0.06 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。LCMS分析展示無所需產物且可偵測到起始物質。**條件2：10**（50 mg，0.06 mmol）於HCOOH（1 mL）中之溶液在室溫下攪拌1小時。LCMS分析展示無所需產物且可偵測到起始物質。

FKBD實施例37

2-((5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（Rae26）





流程40. Rae26 FKBD部分之合成.

【0444】 (*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(5-羥基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（5.0 g，30.1 mmol）及1-(5-羥基吡啶-3-基)乙-1-酮**2**（4.95 g，36.12 mmol）於EtOH（200 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（16.83 g，120 mmol）。使所得溶液在室溫下反應8小時，隨後用EtOAc稀釋。藉由水、鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**3**（6.8 g，80%）。$[M+H]^+$ = 285.9

【0445】 (*E*)-2-((5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯（4）.用溴乙酸三第三丁酯（4.93 g，25.24 mmol）處理**3**（6 g，21.03 mmol）及K_2CO_3（3.5 g，25.24 mmol）於DMF（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。有機層經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化殘餘

物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（4.5 g，54%）。$[M+H]^+$ = 399.9

【0446】 2-((5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（4.5 g，11.26 mmol）及10% Pd/C（400 mg）於THF（100 mL）中之溶液6小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（2.5 g，56%）。$[M+H]^+$ = 402.2

【0447】 (*R*)-2-((5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（24.9 mmol）於庚烷（1.7 M，14.7 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.5 g，6.23 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.7 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈無色油狀之化合物**6**（2 g，80%，*ee*>99%）。$[M+H]^+$= 404.0

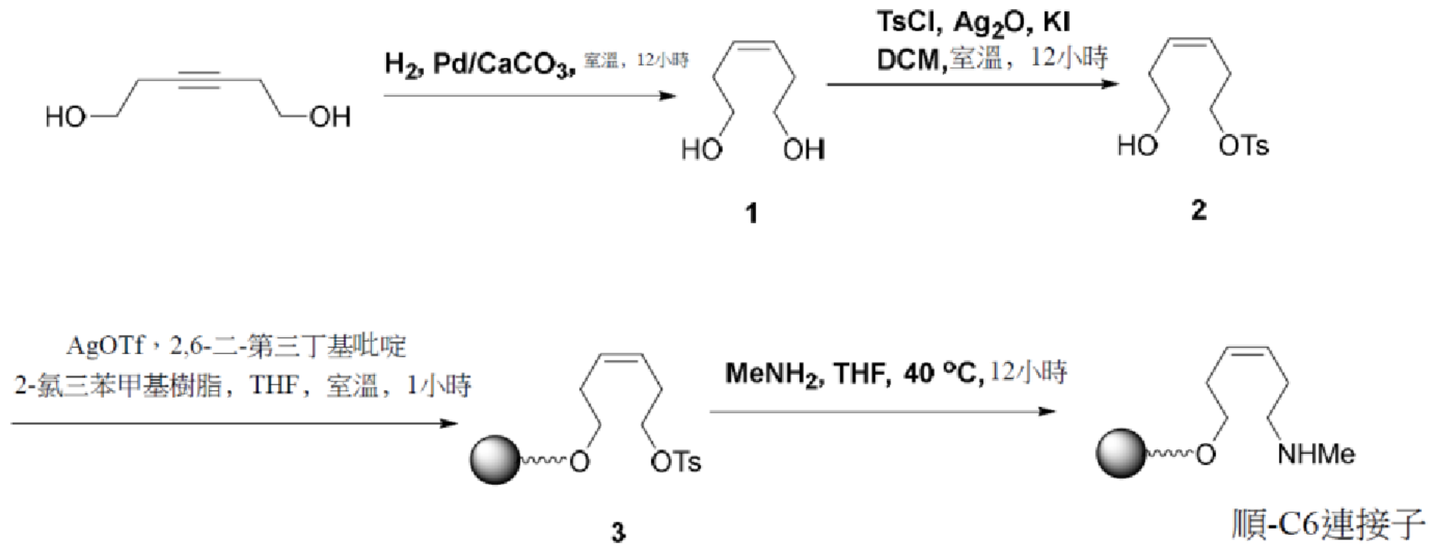
【0448】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(5-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（1.898g g，4.7 mmol）及**7**（2.196 g，7.1 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.46 g，7.1 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，61 mg，0.5 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:7）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2.05 g，63%）。$[M+H]^+$= 696.8

【0449】 2-((5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（Rae26）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2 g，2.87 mmol）於CH_2Cl_2

（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae26**（545.8 g，30%）。

連接子實施例1

順-C6連接子



流程41. 順-C6連接子之合成.

【0450】 (Z)-己-3-烯-1,6-二醇（1）. 將己-3-炔-1,6-二醇（2.0 g）、喹啉（0.12 g）及林德拉催化劑（Lindlar catalyst）（0.30 g）懸浮於MeOH（15 mL）中。用舒倫克（Schlenk）線將氫氣填充於燒瓶中且用氫氣球維持正壓。在室溫下攪拌反應物12小時，隨後過濾且濃縮。粗產物（2.1 g）與甲苯（20 mL×2）共蒸發以移除MeOH殘餘物。產物**1**未經進一步純化即使用。

【0451】 4-甲基苯磺酸(Z)-6-羥基己-3-烯-1-基酯（2）. 二醇之單甲苯磺酸化係藉由所報導之Ag_2O-輔助之方法（10）獲得。單甲苯磺酸化之百分比產率在2.0 g規模下對於順-C6連接子為90%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 芳族), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 芳族), 5.63 - 5.48 (m, 1H, =CH), 5.48 - 5.33 (m, 1H, =CH), 4.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, OCH2), 3.64 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 2H, OCH2), 2.45 (s, 3H, CH3), 2.44 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.28 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H).^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 129.86 (芳族), 129.51 (芳族), 127.93 (=CH), 126.19 (=CH), 69.66 (OCH2), 61.99 (OCH2), 30.89, 27.26, 21.69 (CH3)。對於[M+H]+ C13H18O4S之

HRMS，計算值：271.1004，觀測值：271.1004。

【0452】 **（3）.**簡言之，為了與2-氯三苯甲基氯化物固體載體上之Ts保護醇偶聯，將樹脂（9.6 mmol，1.14 mmol/g）、2,6-二-第三丁基吡啶（10.5 mmol）及醇（5.9 mmol）混合於100 mL CH_2Cl_2中。歷經15分鐘以兩個等分試樣添加AgOTf（10.0 mmol）。保持樹脂之紅色且此指示醇在反應混合物中耗盡。隨後添加MeOH（5 mL）以中止反應且歷經5分鐘使顏色變成白色或淡黃色。在室溫下再攪拌懸浮液1小時，隨後過濾且將固體支撐物用CCl_4轉移至分液漏斗中。在混合物靜置5分鐘以使得分層之後，底部之AgCl沈澱藉由排出液體至保持大多數漂浮樹脂之含量來移除。隨後將樹脂收集於250 mL固體支撐物反應器中且在大範圍震盪下用吡啶（50 mL×4）洗滌。

【0453】 **（順-C6連接子）.** 隨後將樹脂轉移至具有100 mL THF之250 mL RB-燒瓶中。添加甲胺（33%於MeOH中）且在40℃下攪拌12小時。過濾樹脂且用THF（50 mL）洗滌兩次並且用CH_2Cl_2（50 mL）洗滌兩次。在-20℃下長時間儲存，樹脂進一步用MeOH洗滌且風乾20分鐘。NH基團之莫耳濃度係藉由經裂解之第一偶合Fmoc基團（0.40-0.45 mmol/g）之UV來測定。

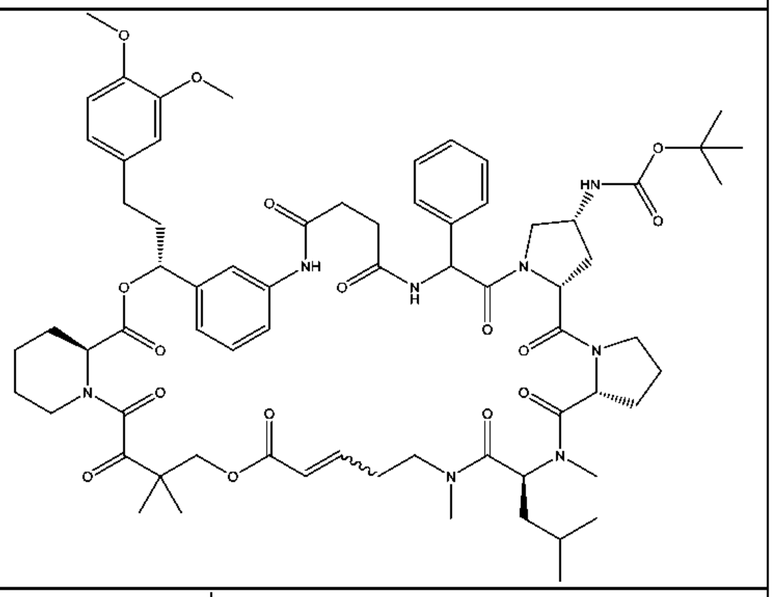
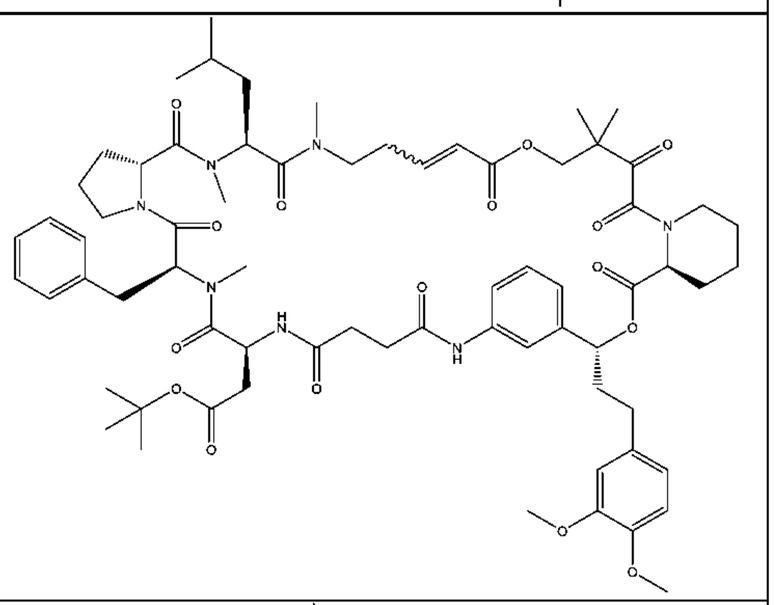
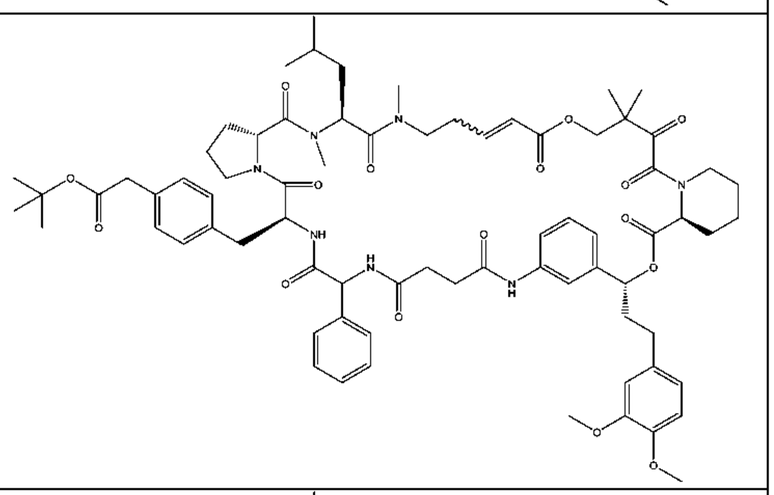
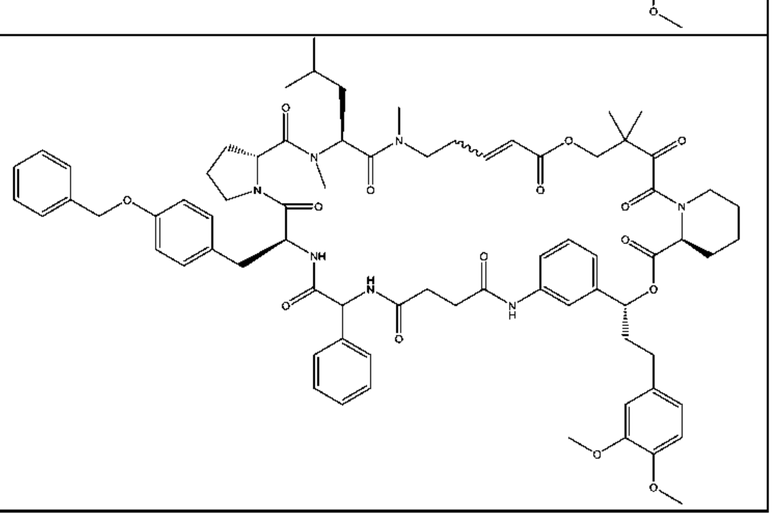
雷帕弗辛實施例

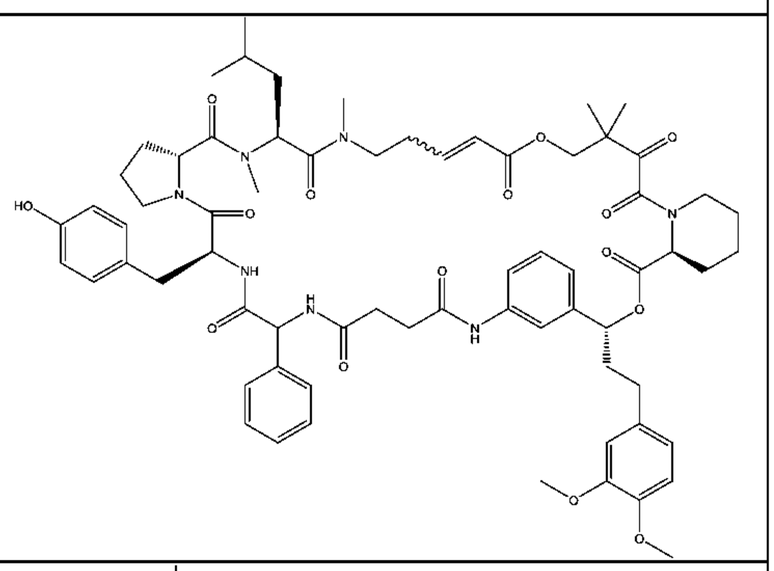
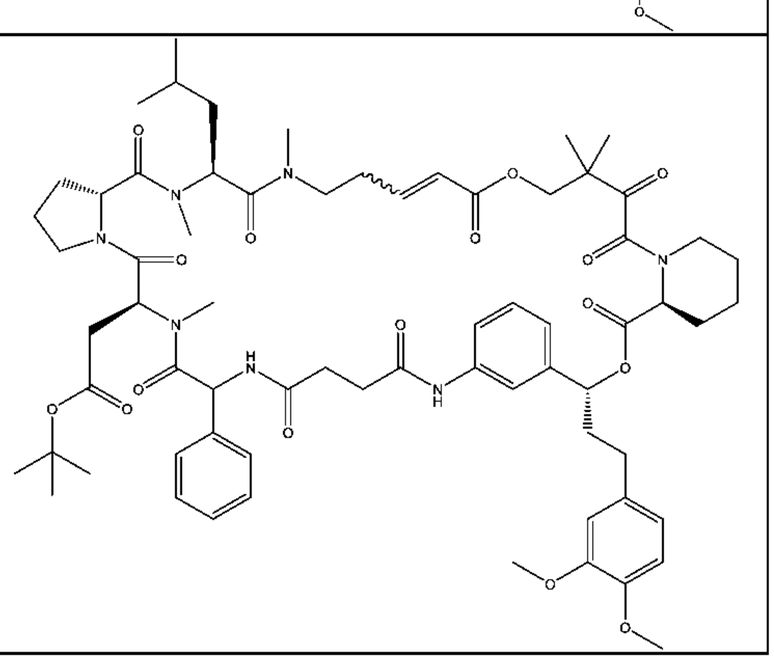
【0454】 通用自動化合成. 固相肽合成（solid-phase peptide synthesis；SPPS）藉由拆分與合併策略施加以組裝四肽效應子域。在一端用羧酸及另一末端用烯烴封端之預先組裝之FKBD隨後與保持於珠粒上之四肽偶合。為促進新形成之巨環之純化，吾人採用偶合巨環化及循環釋放策略，由此巨環化伴隨著巨環產物自固體珠粒之同時釋放。在探究不同的巨環化方法之後，閉環複分解/循環釋放（RCM）可用於不同的雷帕弗辛之高效平行合成。aFKBD及eFKBD兩者均具有針對FKBP12之高親和力，K_d值分別為4 nM及11 nM。重要的是，此增強的

親和力在併入巨環中時在很大程度上保持，平均K_d值分別為25 nM及37 nM。此外，在具有aFKBD或eFKBD之不同巨環中FKBP12之結合親和力存在相對較低變化。此等結果表明aFKBD及eFKBD均對不同效應子域序列具有耐受性，因此使其呈現為用於雷帕弗辛庫之適合的FKBD建構嵌段。

【0455】 將帶電樹脂（4.800 g）溶解於DMF/DCM（1/4，v/v）中且分散至Aapptec Vantage自動化合成器（96孔）之各孔中。排出孔且用DMF膨脹20分鐘，隨後排出溶劑且用1×DMF洗滌。依次將Fmoc保護之胺基酸建構嵌段（3.0當量，約0.3M於DMF中）、HATU（3.0當量，約0.1M於DMF中）及DIEA（6當量，約0.3M於DMF中）添加至96孔之每一孔中。在自動化合成器上混合樹脂及試劑混合物2-3小時，隨後用DMF（5×）洗滌5次。若偶合係困難的，則將重複偶合反應。樹脂用DMF（3×）徹底洗滌3次。藉由具有1 mL哌啶/DMF（1/4，v/v）之樹脂震盪10分鐘及具有1 mL哌啶/DMF（1/4，v/v）之樹脂震盪5分鐘來達成Fmoc基團之去保護。樹脂用DMF徹底洗滌5次。重複偶合反應4次以達成四肽之合成。若Fmoc-纈胺酸或Fmoc-異白胺酸偶合於樹脂上之N-甲基胺基酸或若使用Fmoc-脯胺酸，則重複偶合反應。隨後進行Fmoc基團之脫除保護基。依次將FKBD（3當量，約0.2於DMF中）、HATU（3當量，約0.1M於DMF中）及DIEA（6當量，約0.3M於中DMF）添加至所製備之樹脂的容器中。在自動化合成器上混合樹脂及試劑混合物3小時，隨後用DMF（2×）洗滌2次且用DCM（2×）洗滌2次。向各孔中添加1.25 mL乙酸乙酯及0.25 mL荷維達-格拉布氏II（30 mol%）。反應塊為80℃持續5小時。在反應完成之後，在裝填有1 g矽膠之1 g固相萃取管柱上純化所得棕色懸浮液。使用二氯甲烷洗滌管柱且用10%甲醇/二氯甲烷洗提。在真空下濃縮洗提液且稱重。使用LC/MS分析對化合物進行特性化。

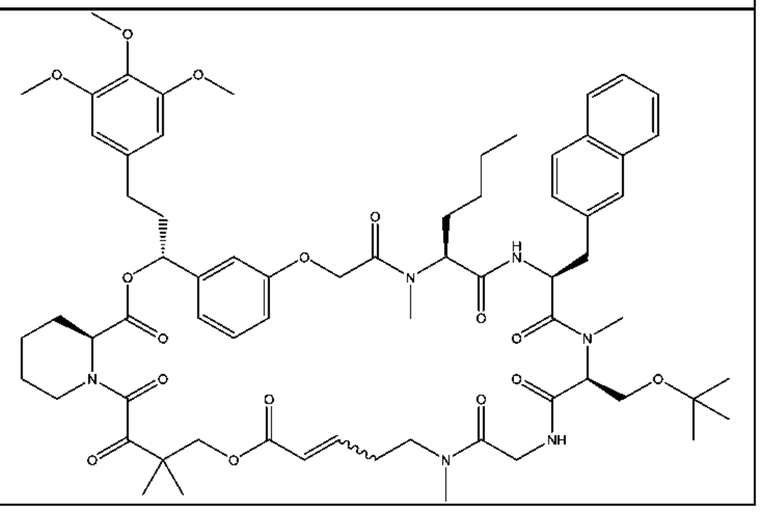
表8. 化合物1066、1081、1082、1087、1088及1522之合成及特性化.

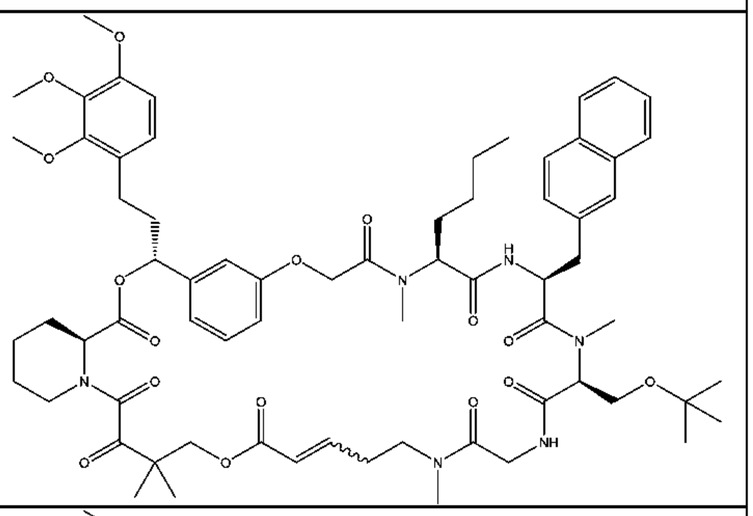
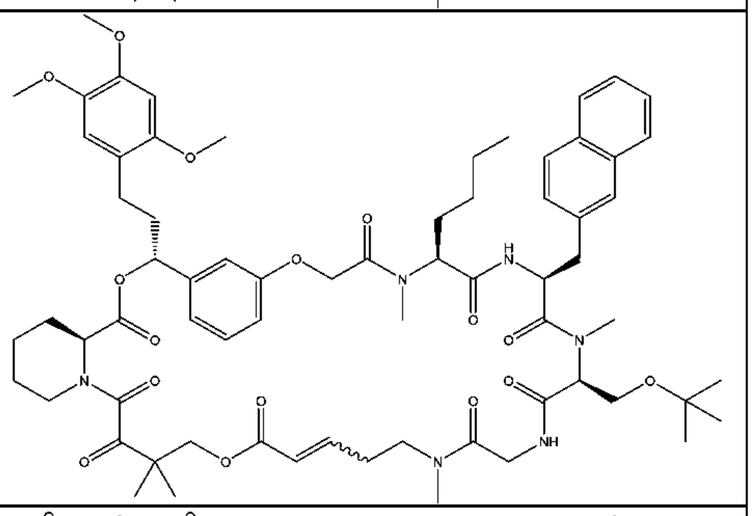
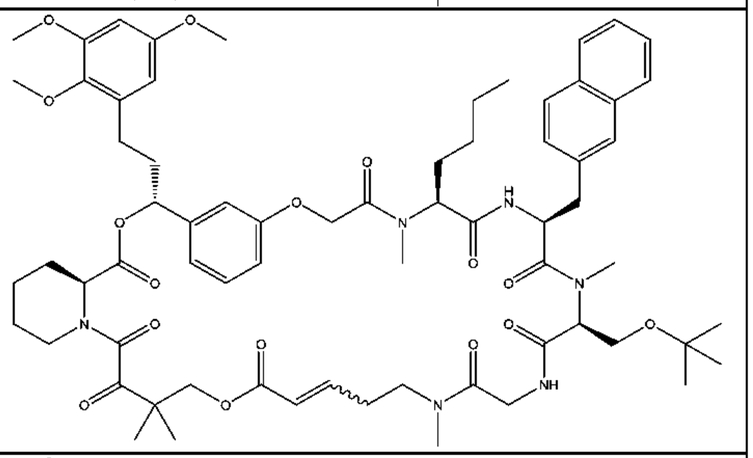
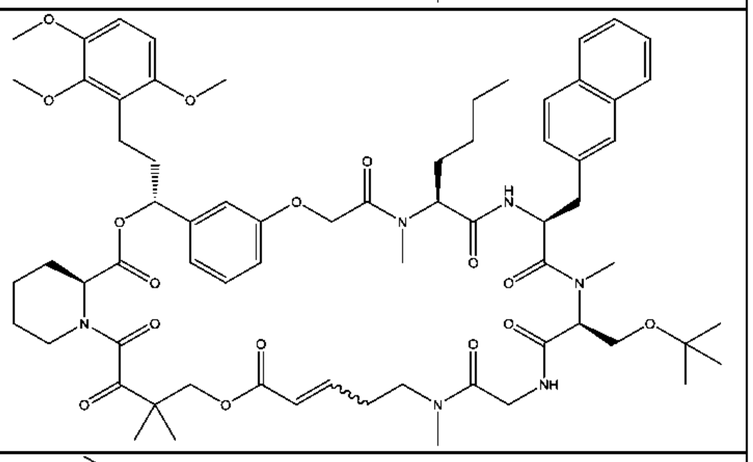
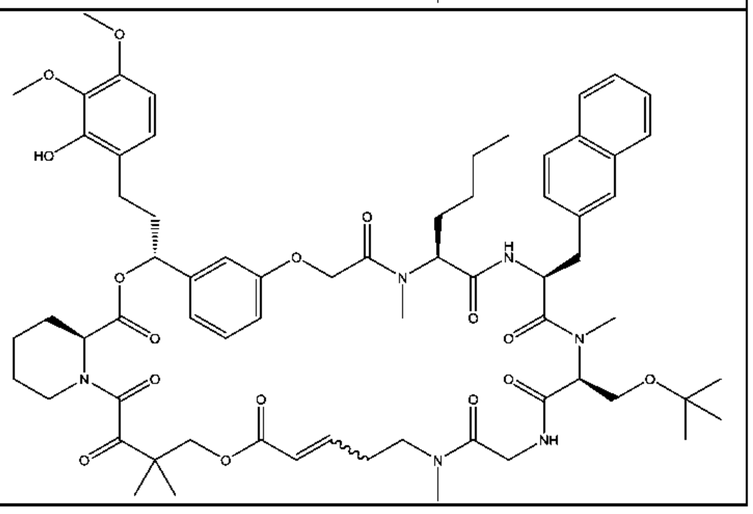
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	分子結構
1087	aFKBD ra602 ra140 dp ml	1289.54	3.92	低	
1088	aFKBD ra348 mf dp ml	1276.54	4.11	低	
1081	aFKBD ra602 ra553 dp ml	1338.61	4.24	中	
1082	aFKBD ra602 ra73 dp ml	1330.59	4.22	低	

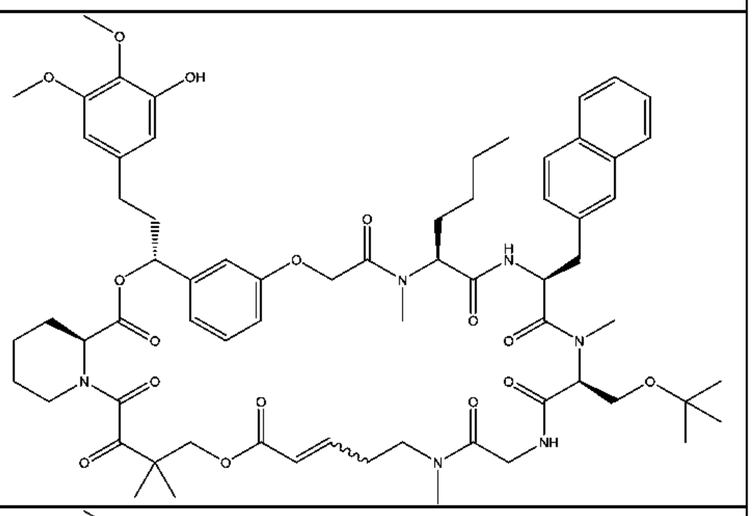
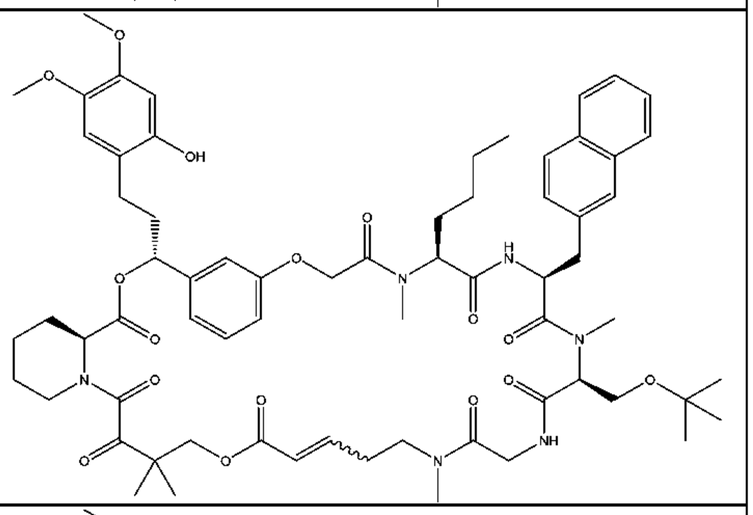
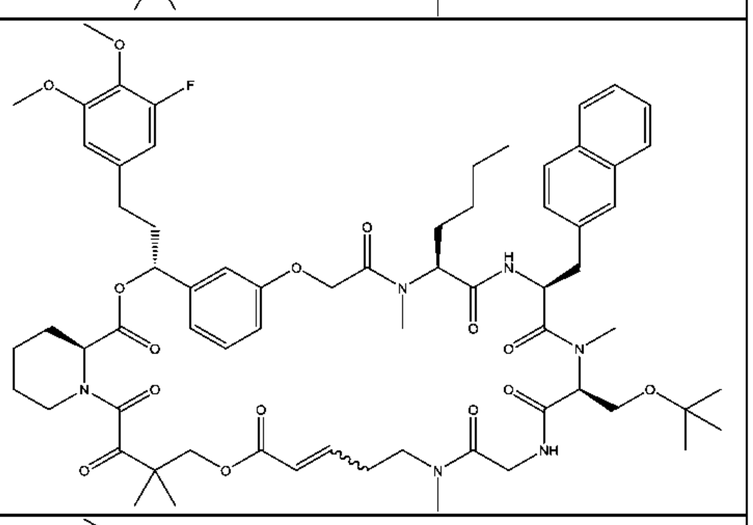
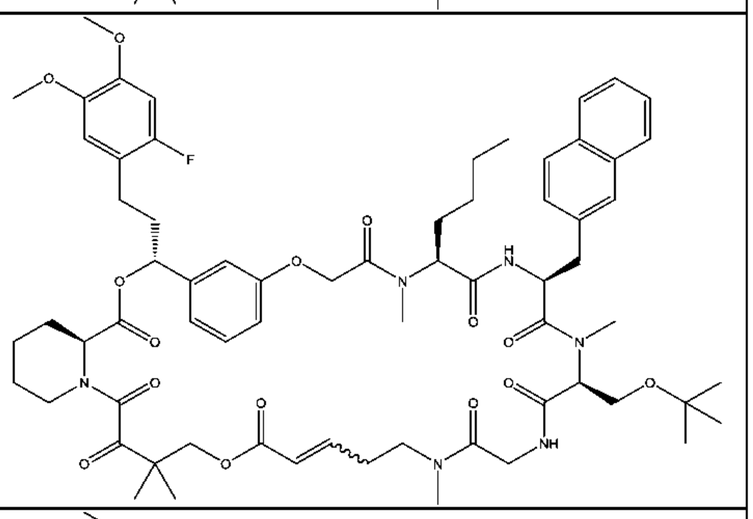
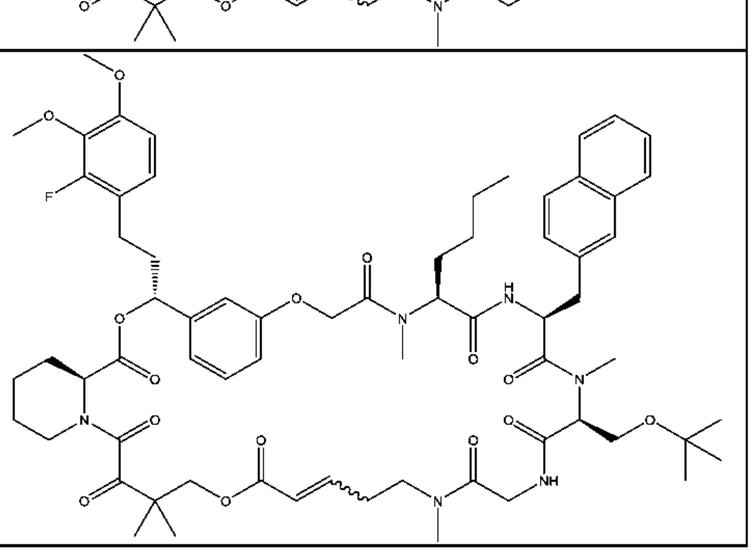
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	分子結構
1522	aFKBDra602ydpml	1240.46	3.65	高	
1066	aFKBDra602ra559dpml	1262.51	4.07	高	

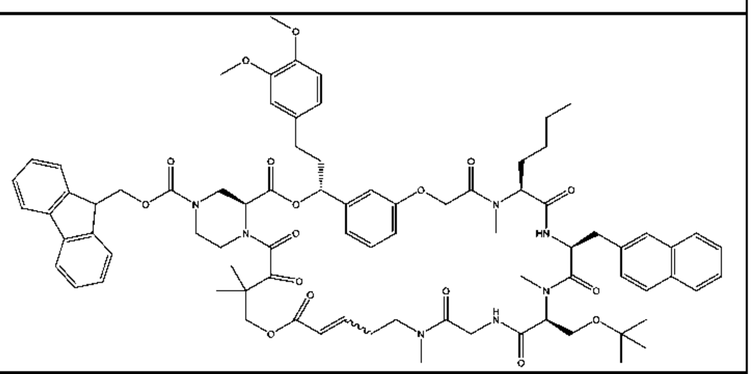
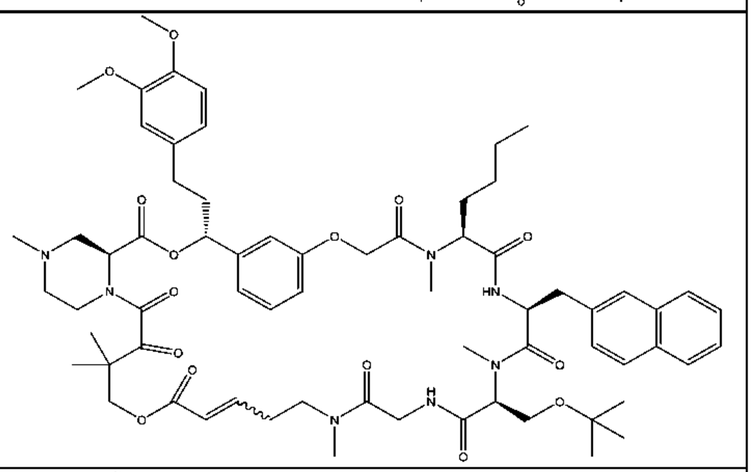
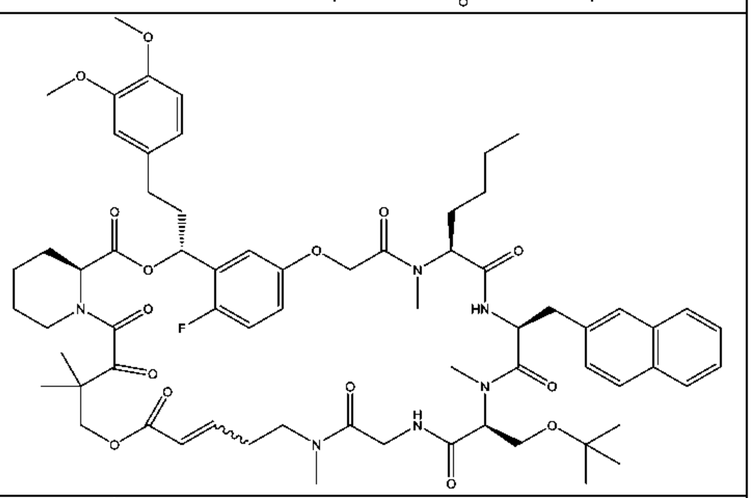
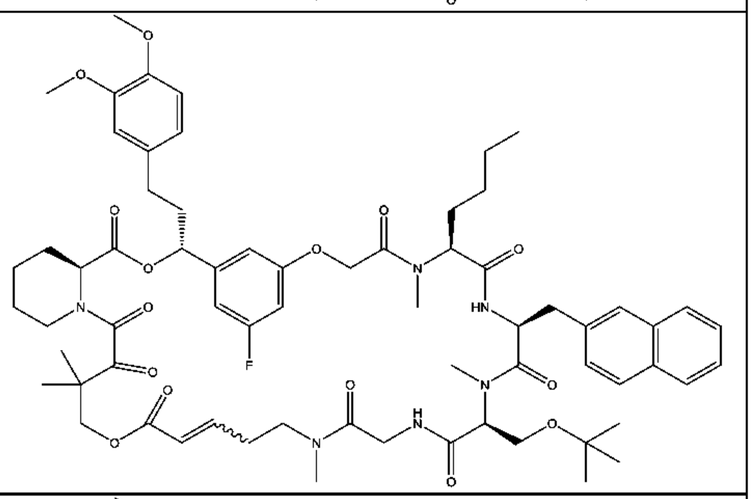
【0456】 通用手動合成. 如先前所描述進行合成。（Guo等人 (2018) Nat. Chem. 11:254-63）。

表9. 化合物560-574、576及1563-65之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
560	rae1ra147napAra562g	1247.49	5.56	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
561	rae2 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.63	中	
562	rae3 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.48	中	
563	rae4 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.47	低	
564	rae5 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.48	低	
565	rae9 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.35	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
566	rae10 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.10	中	
567	rae11 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.11	中	
568	rae12 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.74	中	
569	rae13 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.27	中	
570	rae14 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.72	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
571	rae16 ra147 napA ra562 g	1440.70	5.93	低	
572	rae17 ra147 napA ra562 g	1232.48	4.41	中	
573	rae18 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.49	低	
574	rae19 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.60	低	
576	rae20 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.56	中	

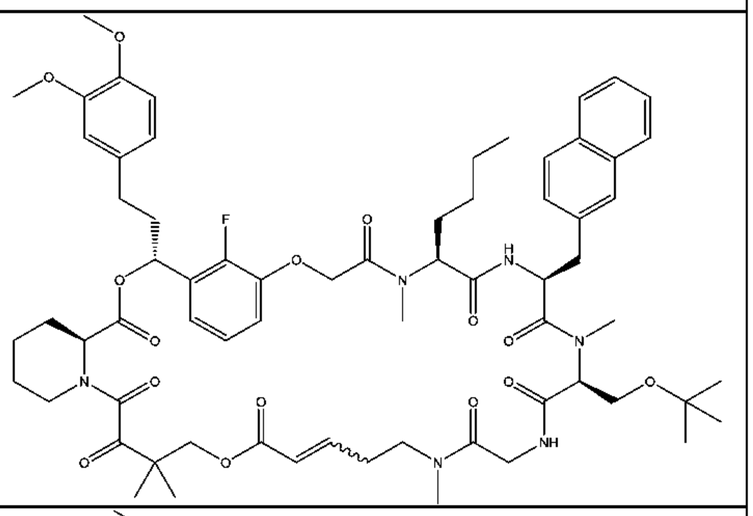
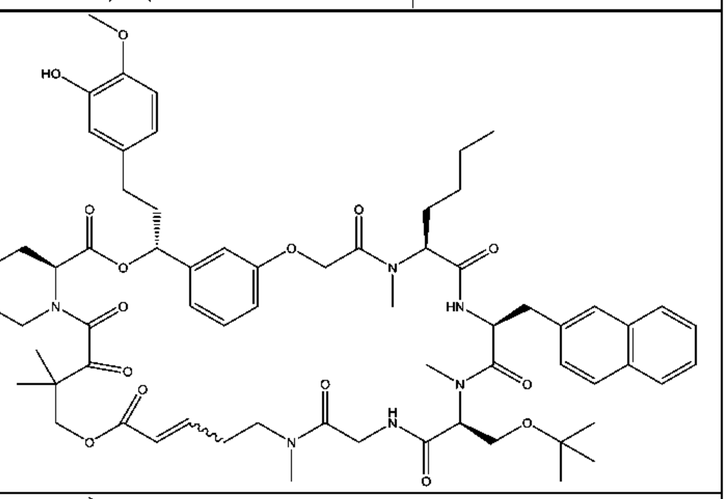
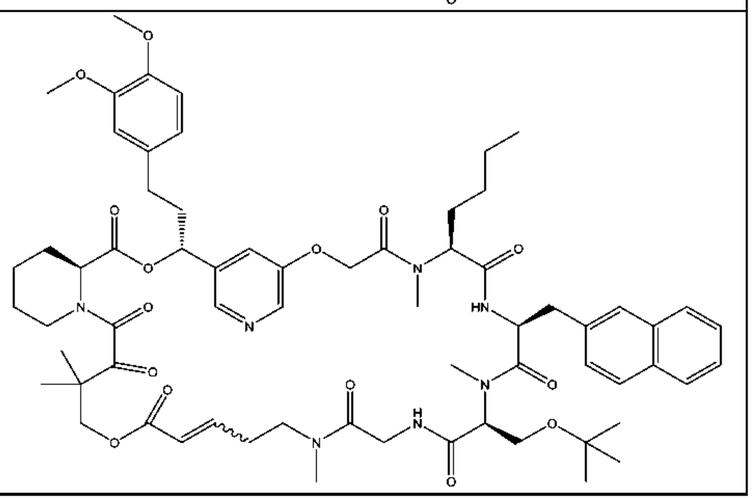
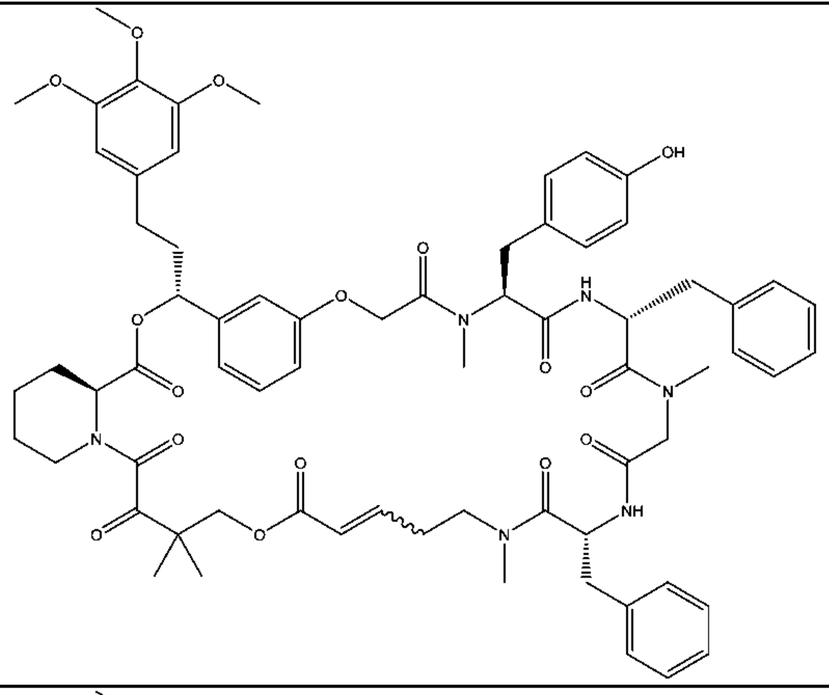
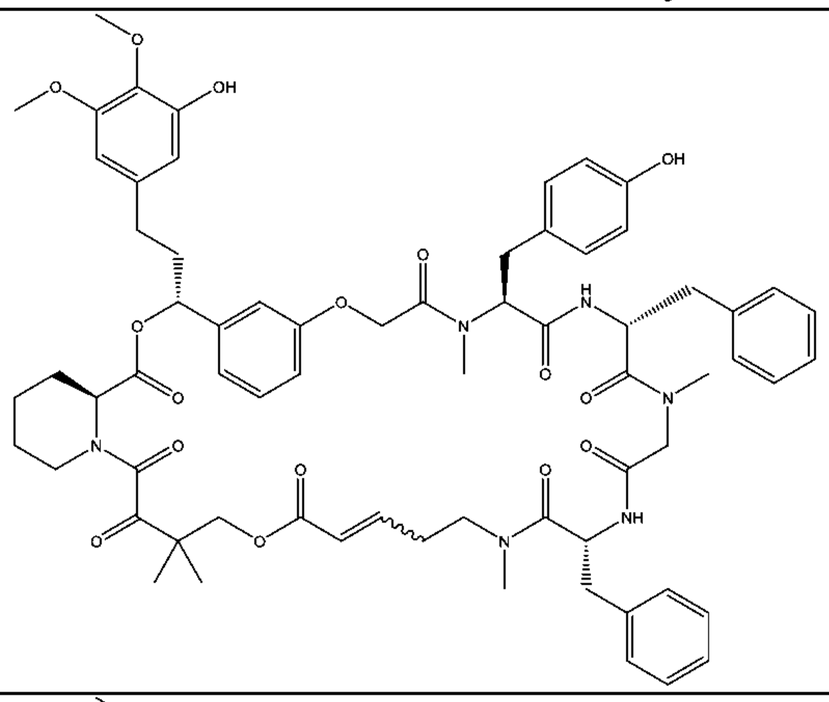
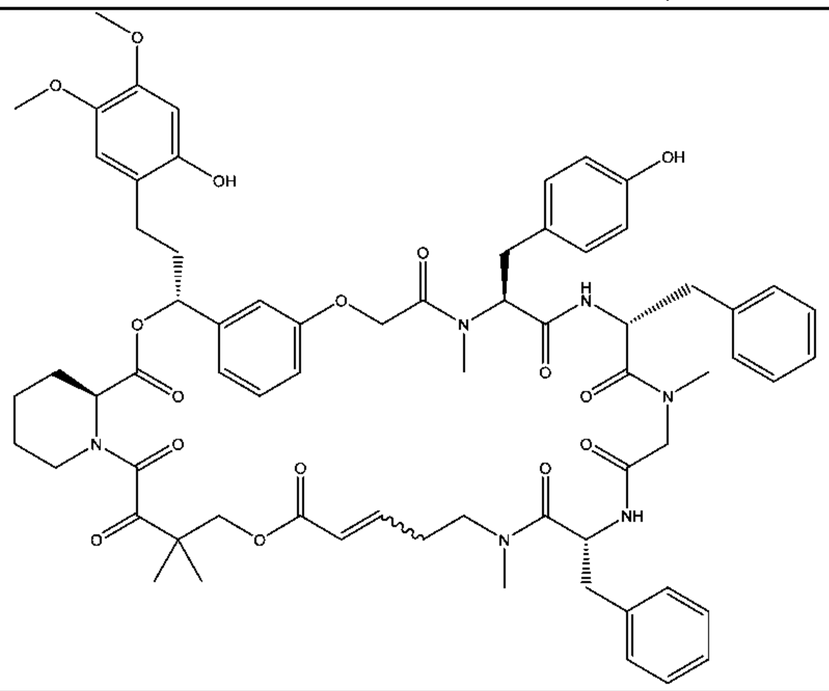
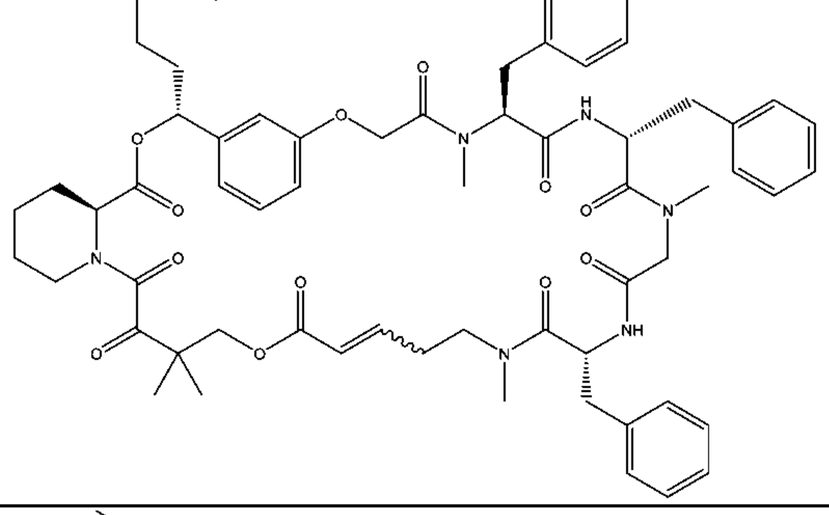
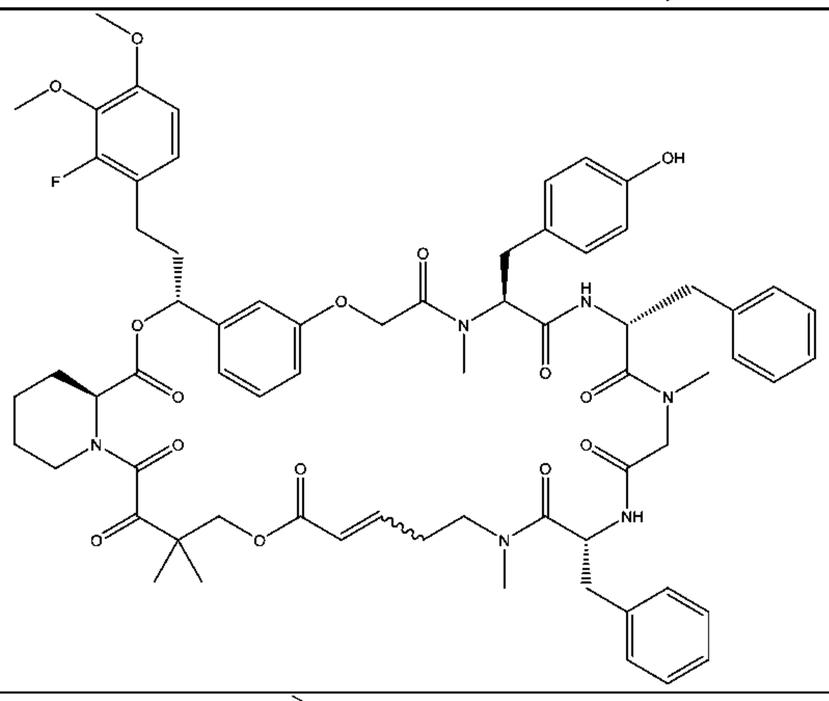
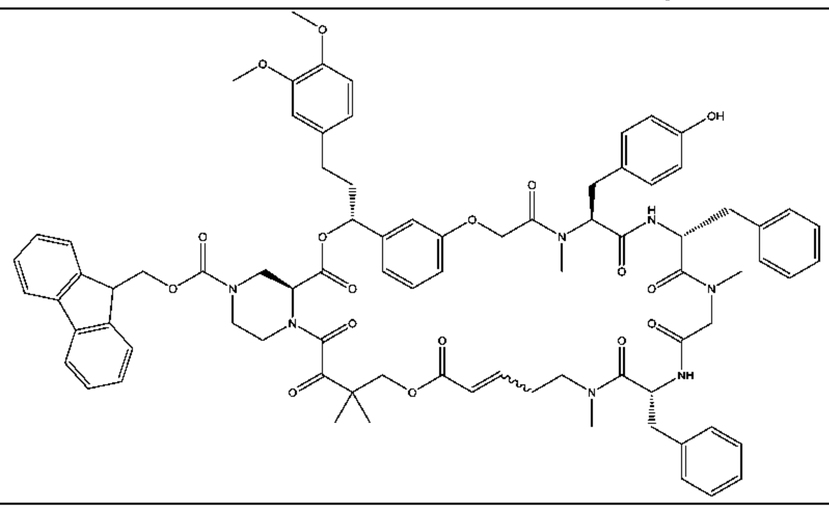
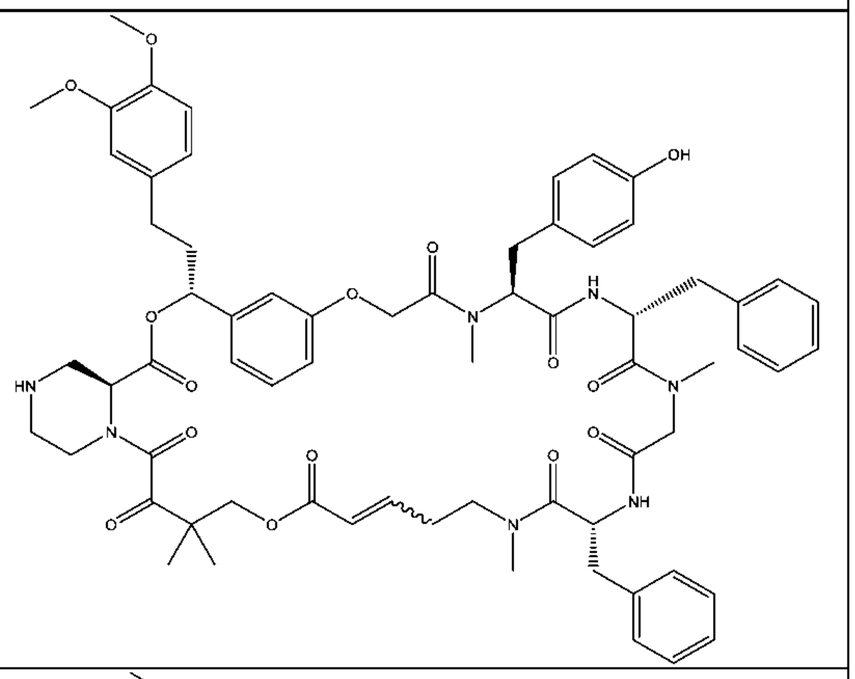
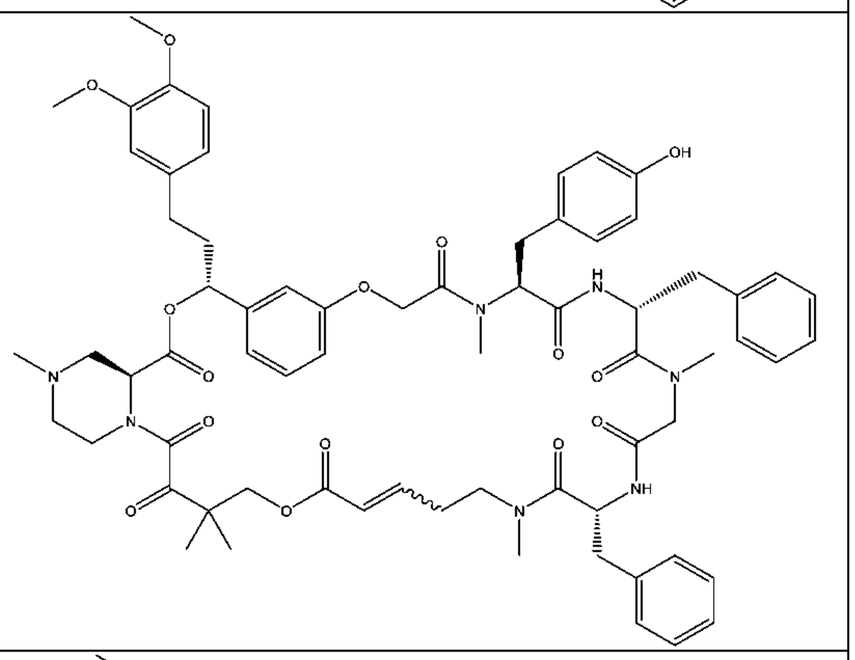
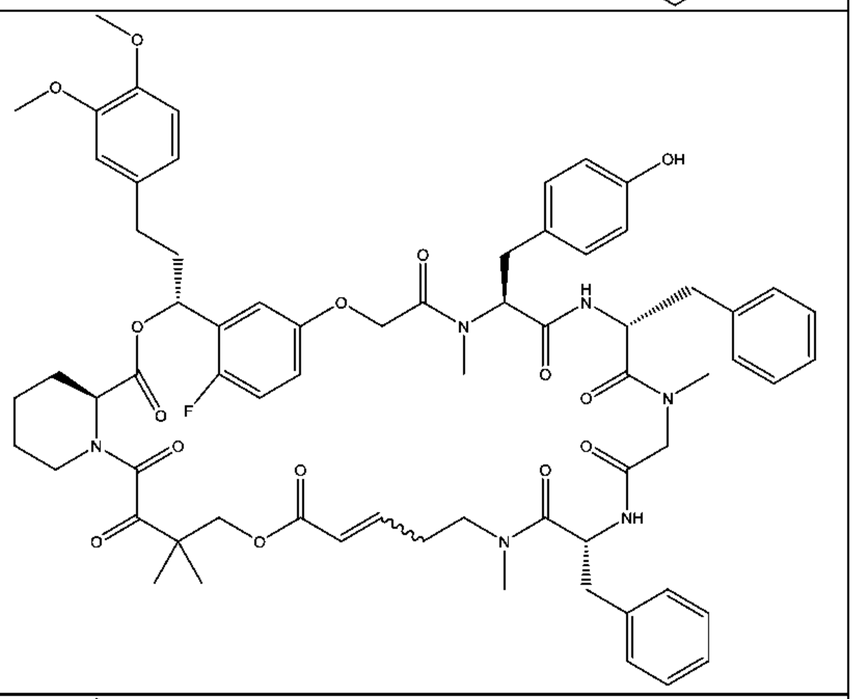
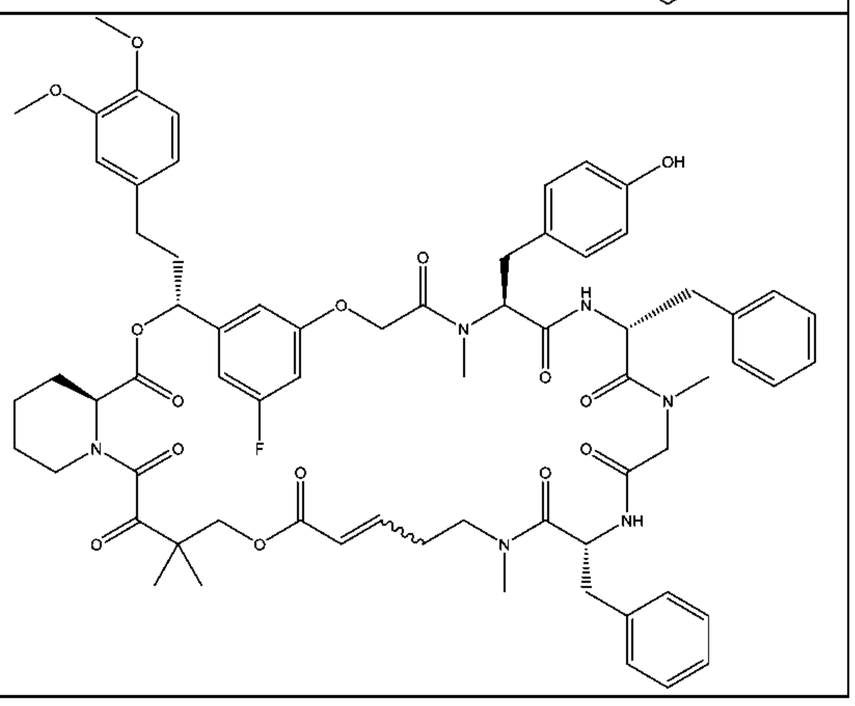
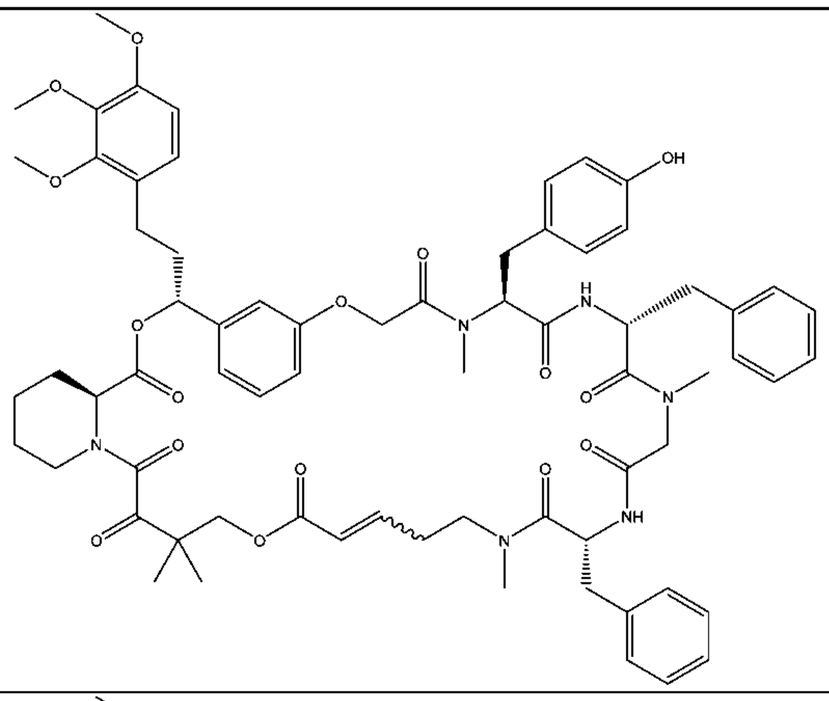
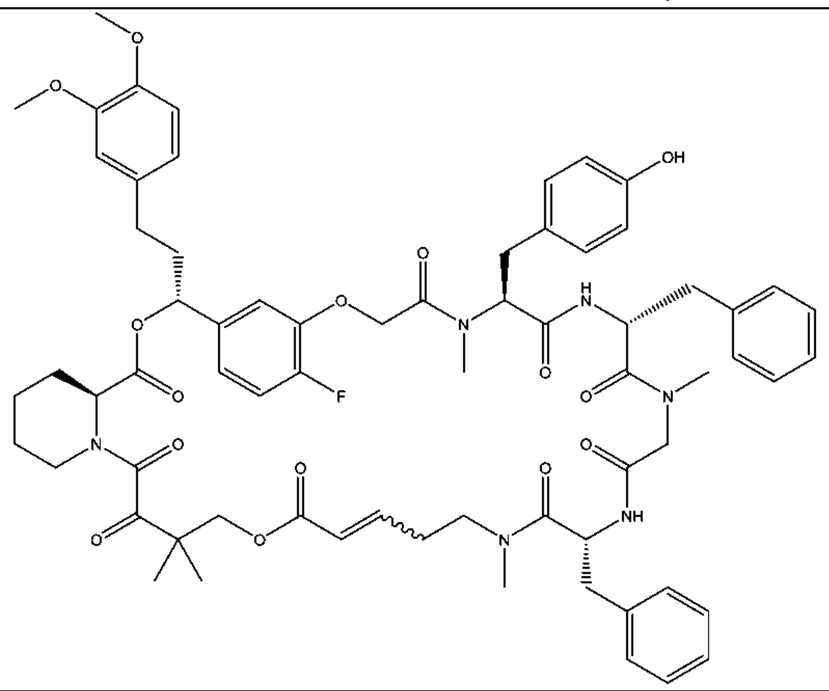
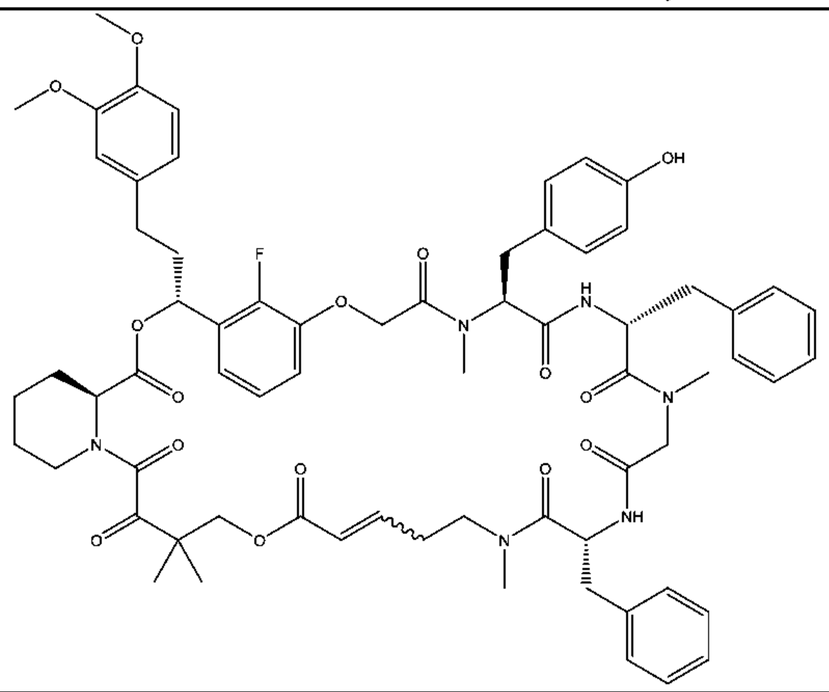
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
1563	rae21 ra147 napA ra562 g	1235.46	6.94	高	
1564	rae29 ra147 napA ra562 g	1204.44	6.67	高	
1565	rae26 ra147 napA ra562 g	1218.46		低	

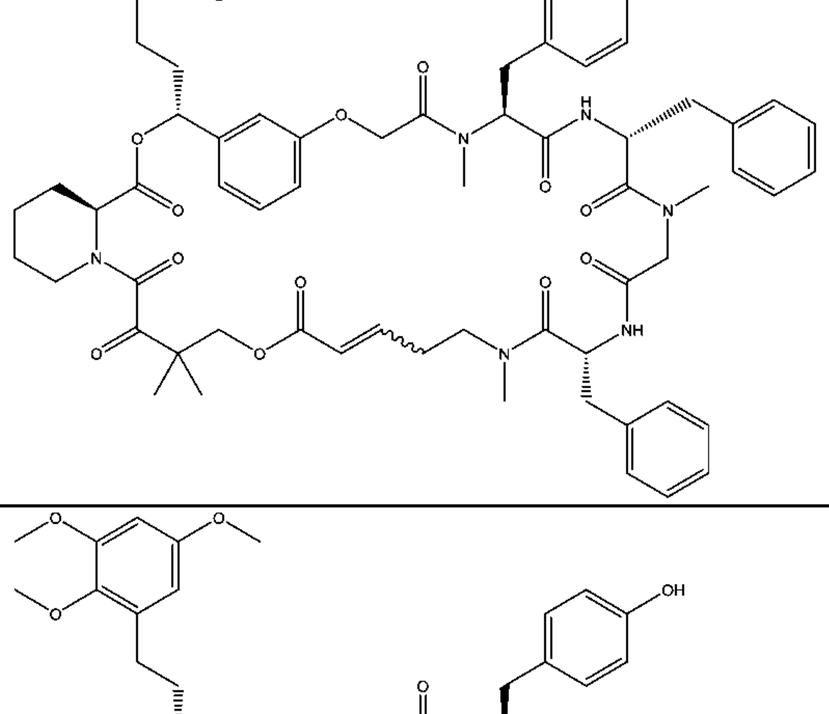
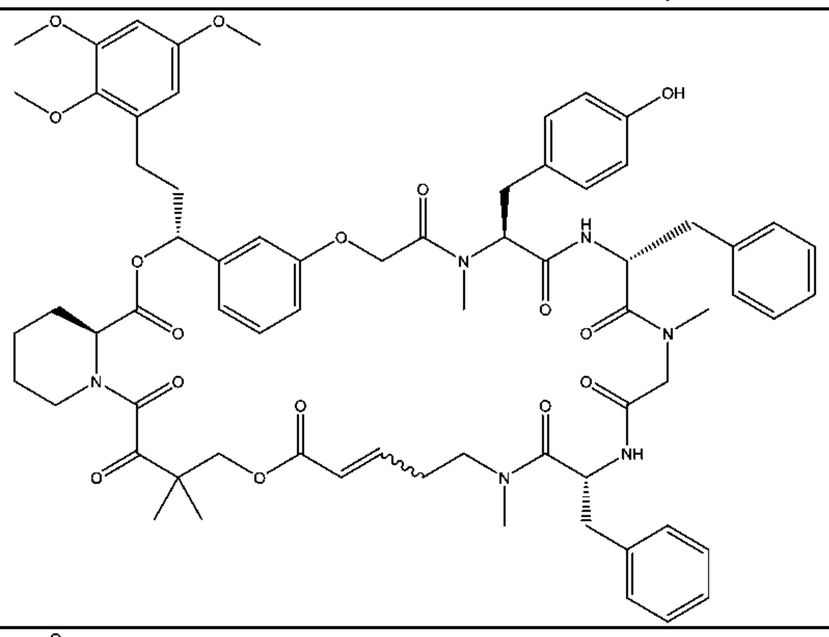
表10. 化合物1566-1584之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1566	rae1 my df sar df	1251.44	中	
1567	rae10 my df sar df	1237.41	中	
1568	rae11 my df sar df	1237.41	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1569	rae12 my df sar df	1239.41	低	
1570	rae13 my df sar df	1239.41	中	
1571	rae14 my df sar df	1239.41	低	
1572	rae16 my df sar df	1444.65	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1573	rae16a my df sar df	1222.40	低	
1574	rae17 my df sar df	1236.43	低	
1575	rae18 my df sar df	1239.41	低	
1576	rae19 my df sar df	1239.41	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1577	rae2 my df sar df	1251.44	中	
1578	rae20 my df sar df	1239.41	低	
1579	rae21 my df sar df	1239.41	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1580	rae26 my df sar df	1222.40	低	
1581	rae3 my df sar df	1251.44	中	
1582	rae4 my df sar df	1251.44	低	
1583	rae5 my df sar df	1251.44	低	

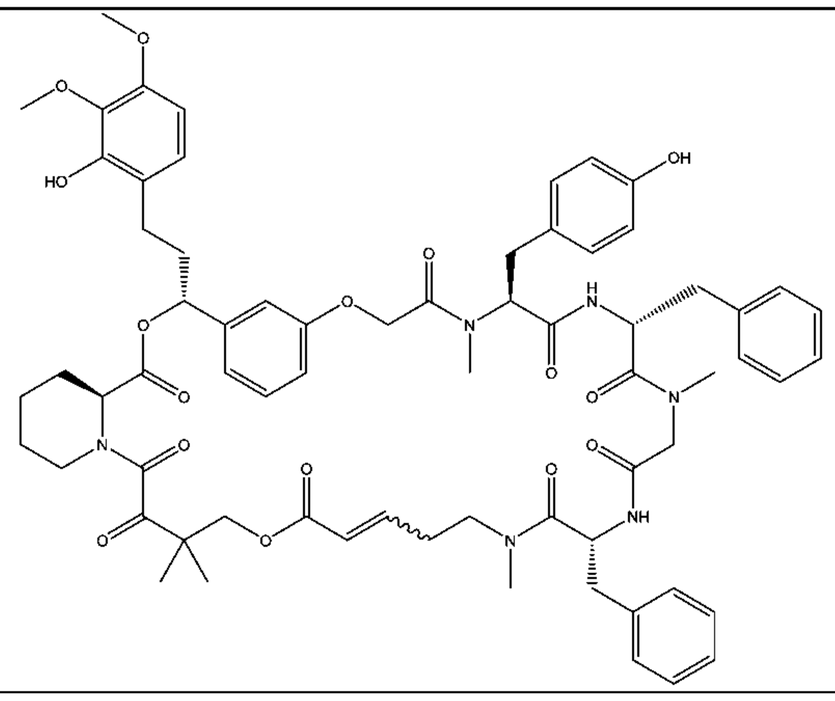
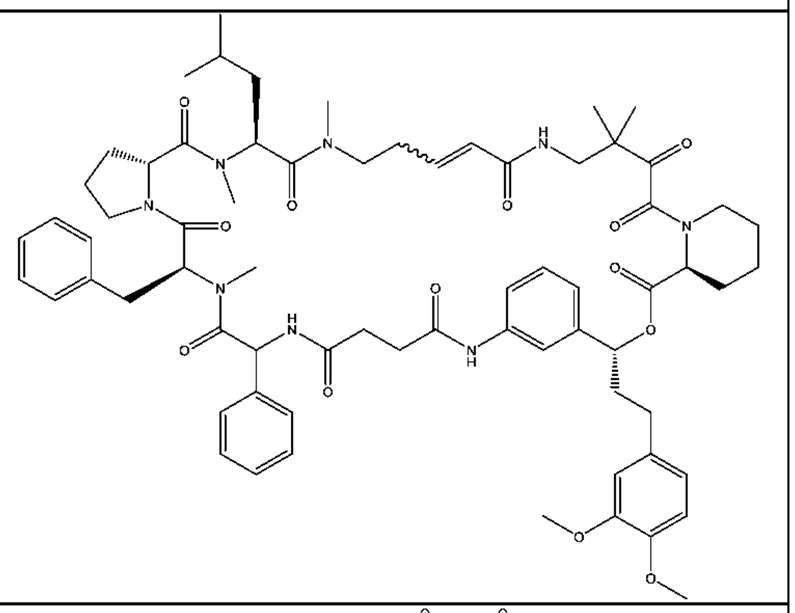
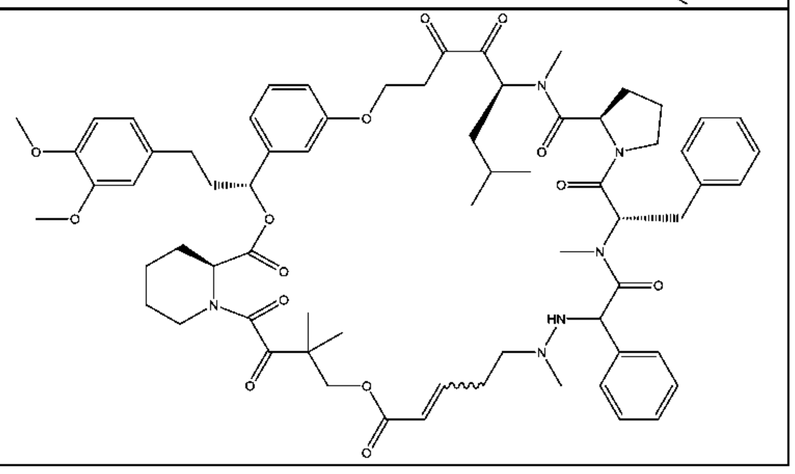
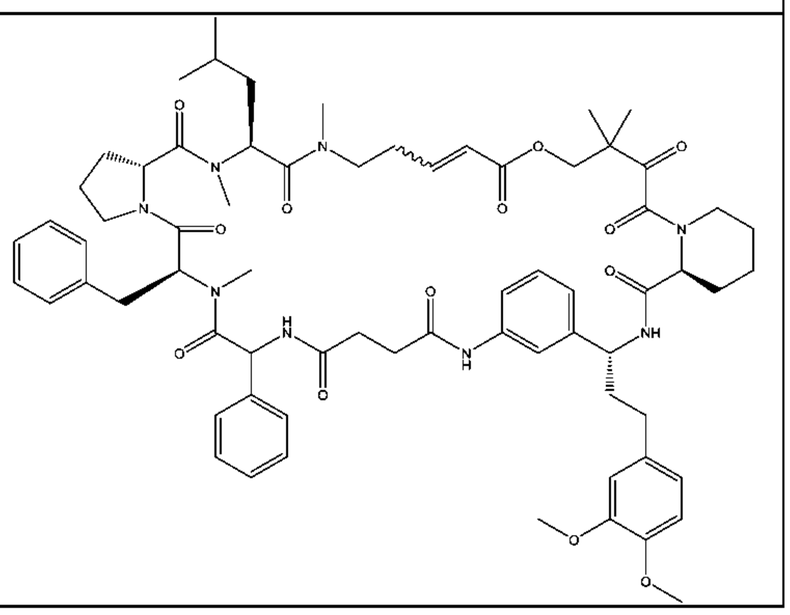
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1584	rae9 my df sar df	1237.41	低	

表11. 化合物1555-1557之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1555	raa18 ra602 mf dp ml	1237.51	4.39	高	
1556	rae27 ra602 mf dp ml	1211.46	5.02	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1557	raa17 ra602 mf dp ml	1237.51	4.37	高	

【0457】 環化後修飾. 可在最終純化之前移除保護基。在一些具體實例中，第三丁基保護基可使用TFA移除。將經保護之雷帕弗辛之溶液溶解於DCM中，且添加三乙基矽烷（2當量）。添加TFA（20%最終濃度）且攪拌2小時。在真空下還原混合物且經由正相層析（1:9 MeOH/DCM）純化，以得到黃色固體。化合物使用逆相層析（40→95% ACN/H_2O）進一步再聯合以得到淺色固體。

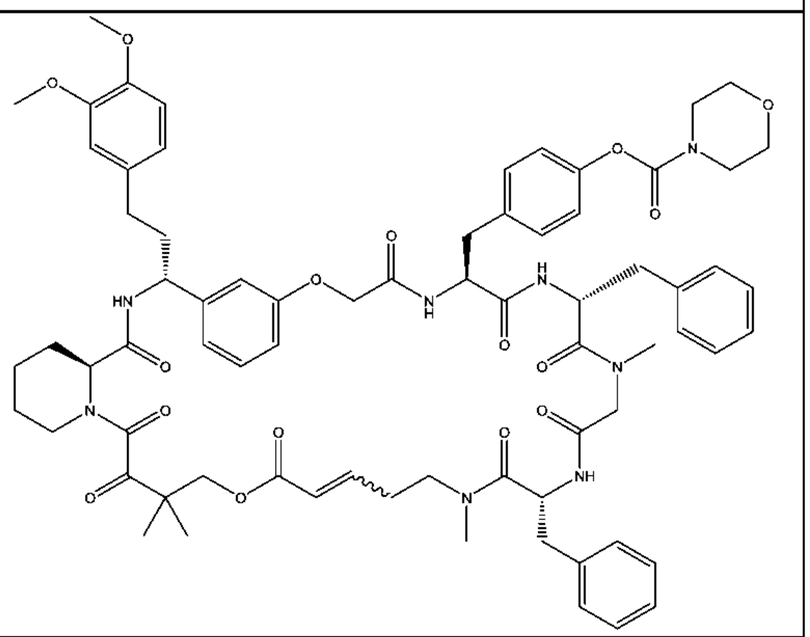
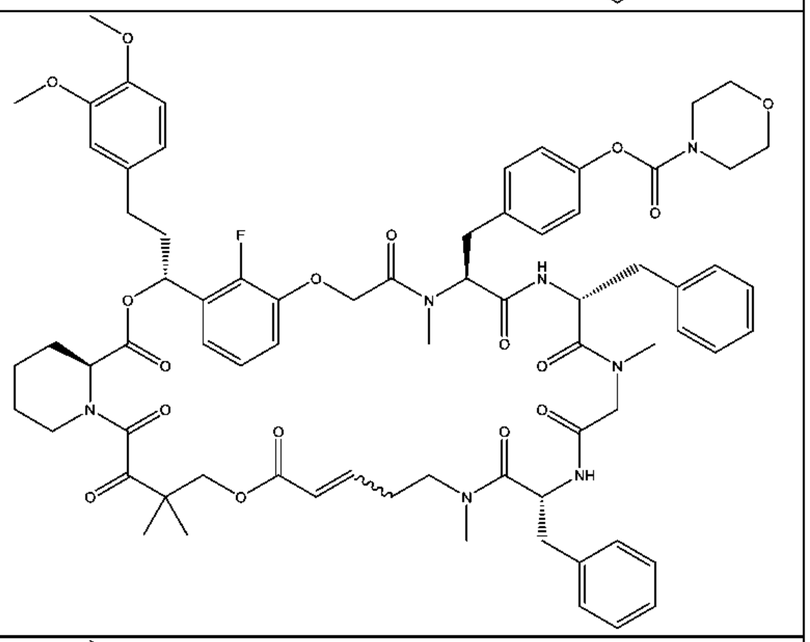
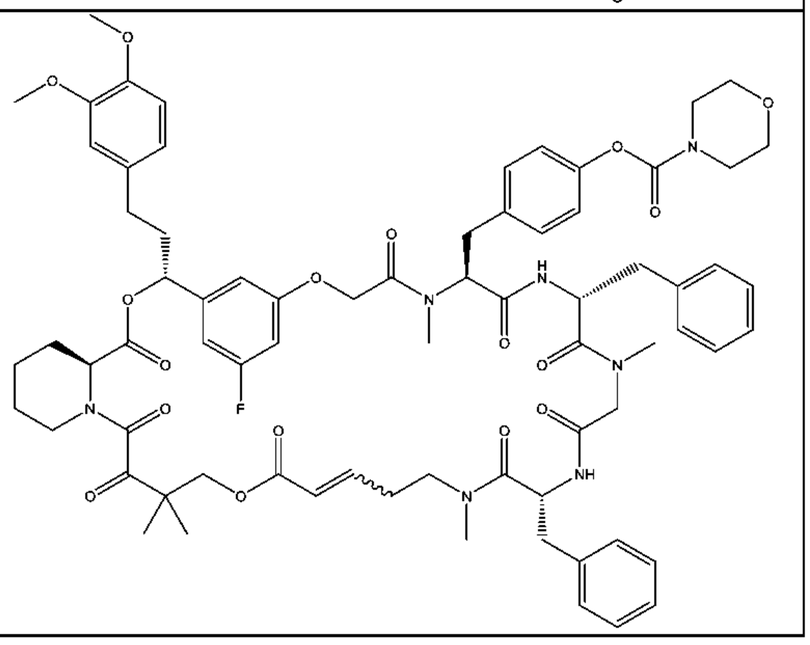
【0458】 在一些具體實例中，第三丁氧基羰基保護基可使用TFA移除。將經保護之雷帕弗辛之溶液溶解於DCM中，且添加三乙基矽烷（2當量）。添加TFA（20%最終濃度）且攪拌2小時。在真空下還原混合物且經由正相層析（1:9 MeOH/DCM）純化，以得到黃色固體。化合物使用逆相層析（40→95% ACN/H_2O）進一步再聯合，以得到淺色固體。

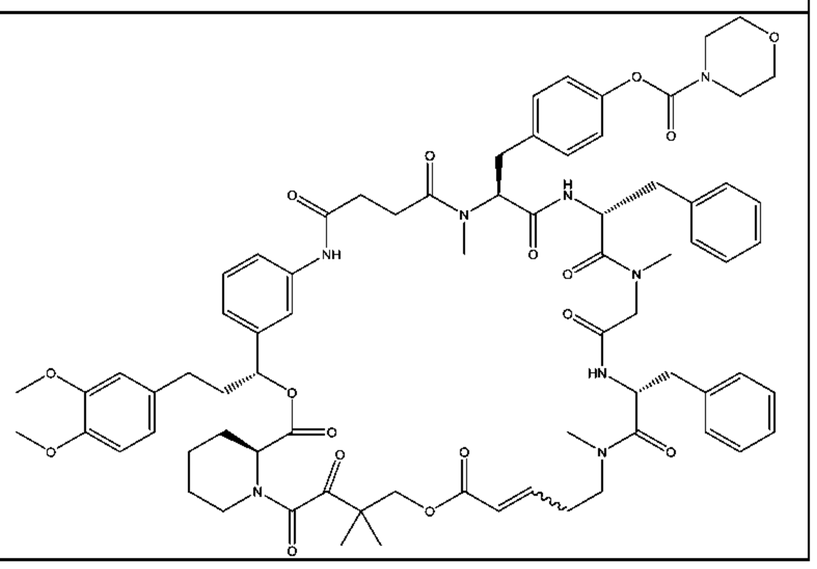
【0459】 可向脫除保護基之雷帕弗辛中添加額外官能基。在一些具體實例中，反應性官能基可脫除保護基以產生化學位點以用於另外修飾。此等反應包括取代、加成及自由基反應。

【0460】 在一些具體實例中，將胺基甲酸酯基連接至含有雷帕弗辛之醇。其他官能基亦將起作用。此為將親電子劑連接至經暴露之親核劑之實例，在此具體實例中，為苯酚基團。將含有雷帕弗辛之脫除保護基之醇（或酚）溶解於DCM

中，隨後添加吡啶（10 mol%）及DIEA（3當量）。逐滴添加羰基氯化物（3當量）於DCM中之溶液且攪拌2小時。溶液用飽和氯化銨溶液洗滌（3次）且經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

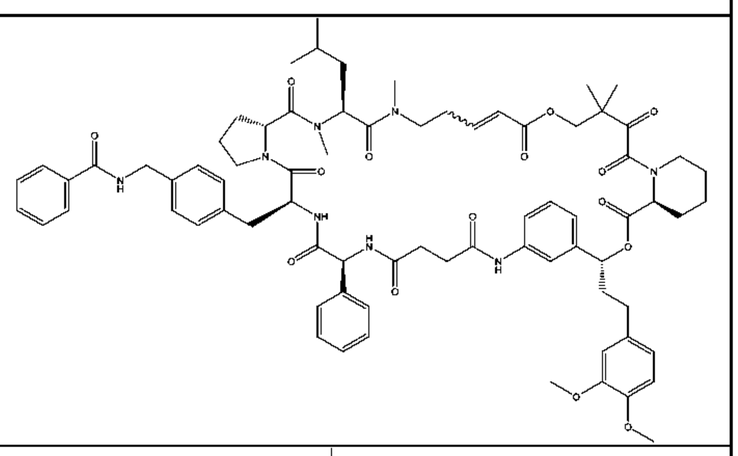
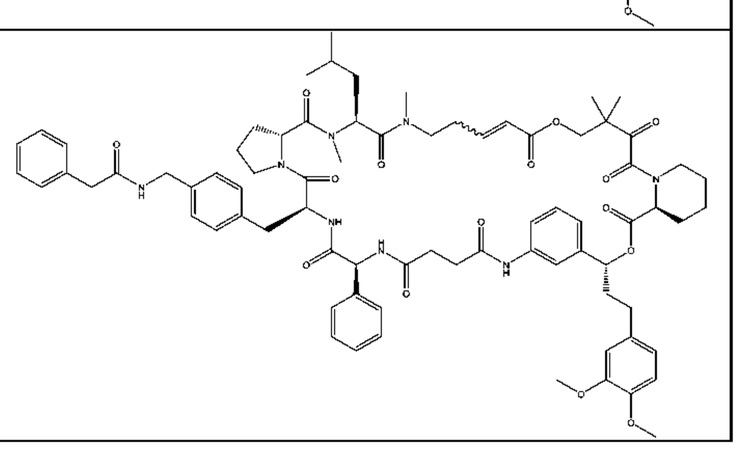
表12. 化合物867-869及877之合成及特性化.

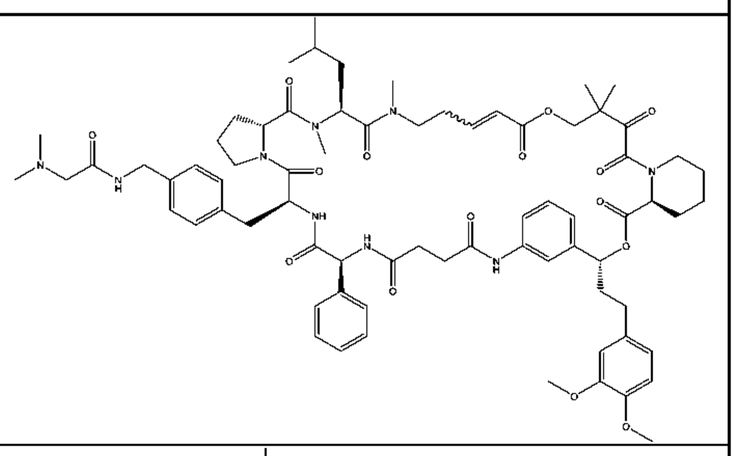
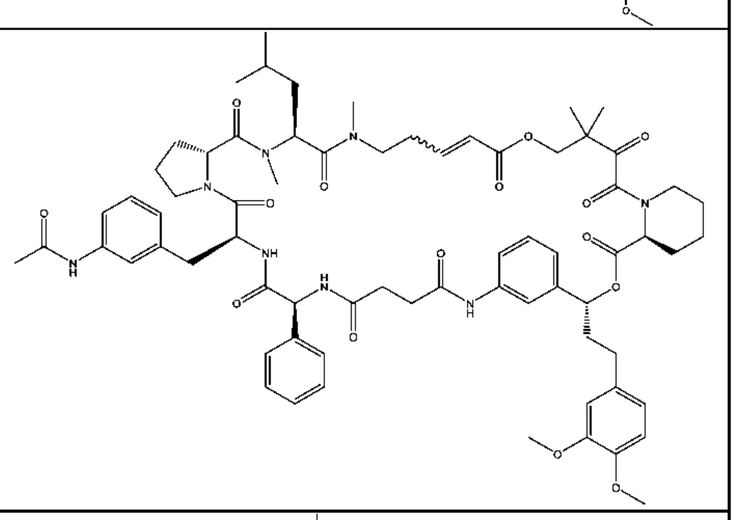
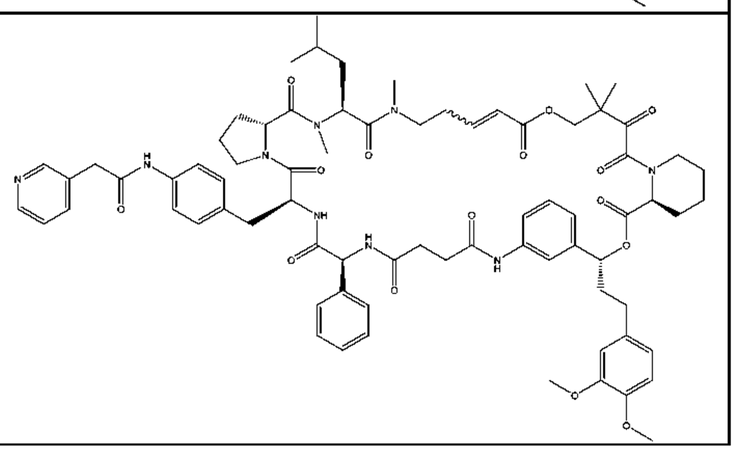
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	H929增殖	化學結構
877	rae37 ra398 df sar df	1319.52	4.181	低	
867	rae21 ra492 df sar df	1352.52	5.75	高	
868	rae19 ra492 df sar df	1352.52	5.54	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	H929增殖	化學結構
869	aFKBD ra492 df sar df	1375.58	5.403	高	

【0461】 在一些具體實例中，醯胺基由含有雷帕弗辛之胺形成。將含有雷帕弗辛之脫除保護基之胺溶解於DCM中，隨後添加醯基氯化物（2當量）及DIEA（3當量）。溶液用鹽水洗滌（3次）且經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

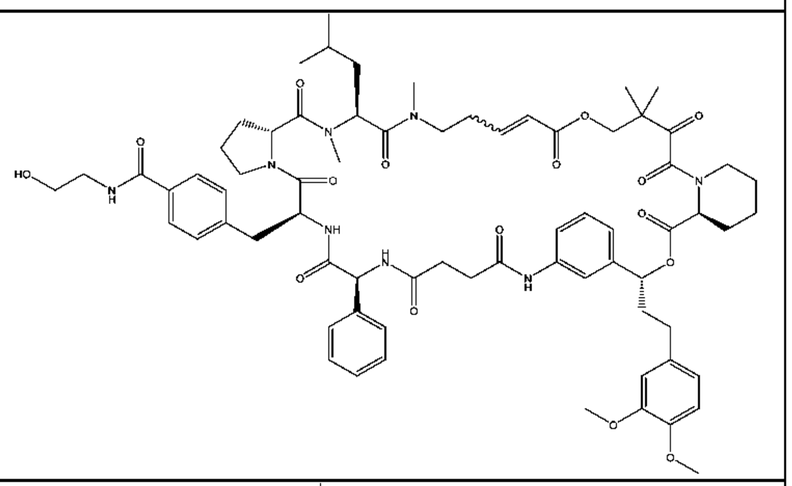
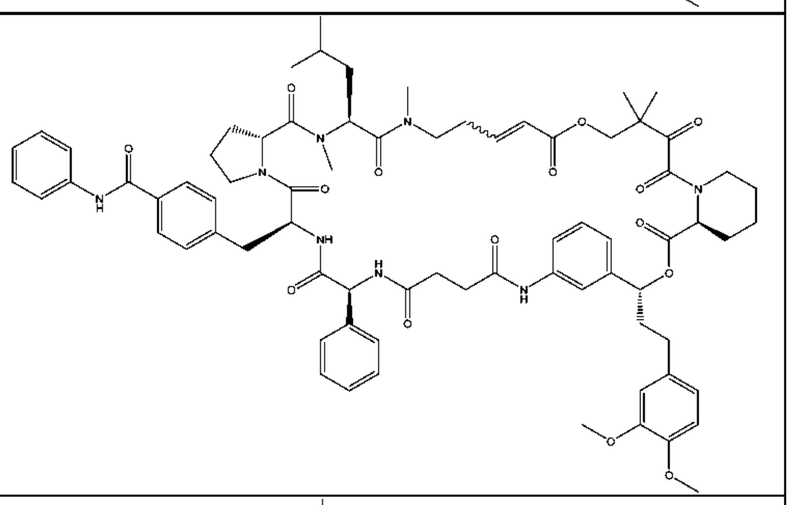
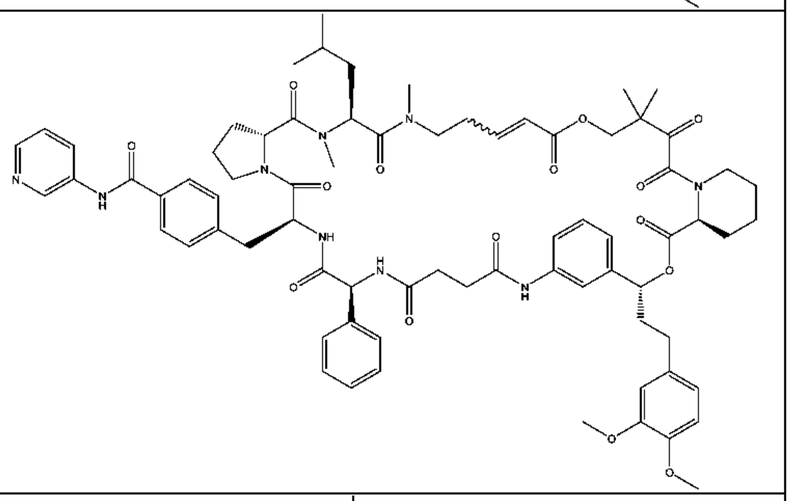
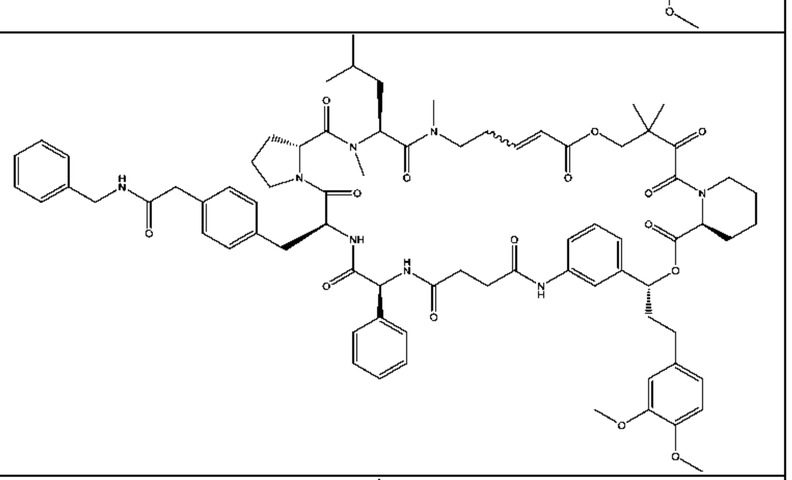
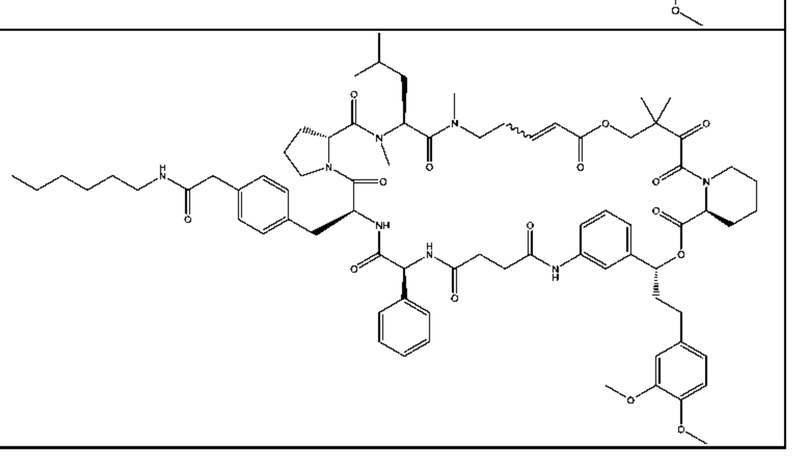
表13. 化合物1585-1589之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1585	afkbd phg ra655 dp ml	1357.60	3.72	高	
1586	afkbd phg ra656 dp ml	1370.70	3.74	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1587	afkbd phg ra626 dp ml	1338.60	3.15	低	
1588	afkbd phg ra592 dp ml	1281.52	3.44	高	
1589	afkbd phg ra618 dp ml	1358.60	3.10	低	

【0462】 在一些具體實例中，醯胺基由含有雷帕弗辛之羧酸形成。將含有雷帕弗辛之脫除保護基之羧酸溶解於乙酸乙酯（5 mM）中，隨後添加胺（2當量）、DIEA（10當量）及T3P（2當量）。反應直至反應經由LC/MS完成為止。溶液用鹽水洗滌（3次）且有機層經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

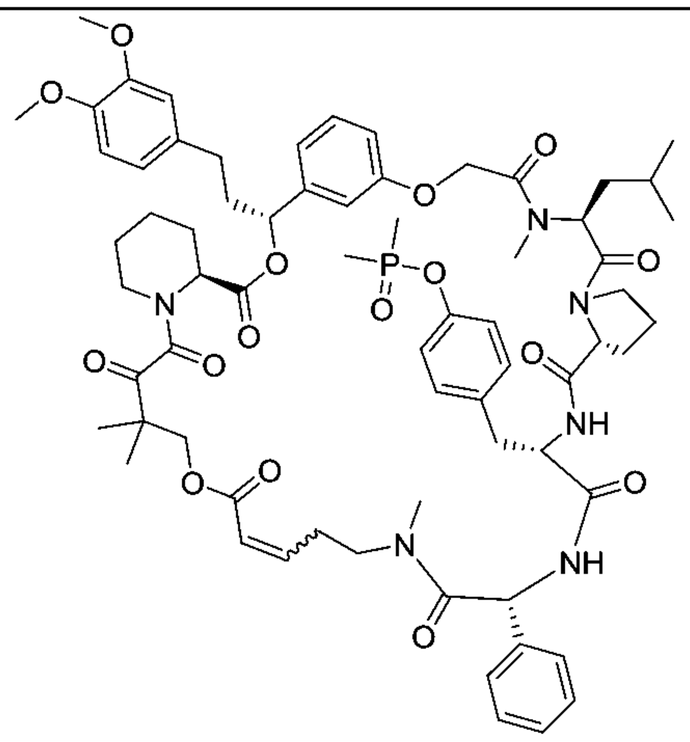
表14. 化合物1558、1559、1562、1590及1591之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1558	afkbd phg ra500 dp ml	1311.50	3.81	高	
1559	afkbd phg ra501 dp ml	1343.60	3.86	中	
1562	afkbd phg ra504 dp ml	1344.60	3.22	低	
1590	afkbd phg ra620 dp ml	1371.64	3.919	低	
1591	afkbd phg ra623 dp ml	1365.68	3.956	低	

【0463】 在一些具體實例中，亞膦酸酯基團可添加至雷帕弗辛。在室溫下將含有雷帕弗辛之脫除保護基之醇（或酚）溶解於DCM及吡啶（1:1 v/v）以及二

甲基次膦醯氯（11當量）中，且攪拌16小時。反應混合物用DCM稀釋且用稀HCl洗滌。有機洗提份用水洗滌且經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

表15. 化合物1520之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1520	aFKBD ra602 ra515 dp ml	1316.4	5.34	低	

【0464】 手動公克規模閉環複分解. 將帶電樹脂（負載能力=0.2-0.3 mmol/g）負載於500 ml SPPS容器中且在實驗室震盪器（Kamush®LP360AMP，360°，速度6）上用DCM（300 ml）膨脹30分鐘，隨後過濾且用DMF（200 ml×2）洗滌，且在真空下乾燥5分鐘。

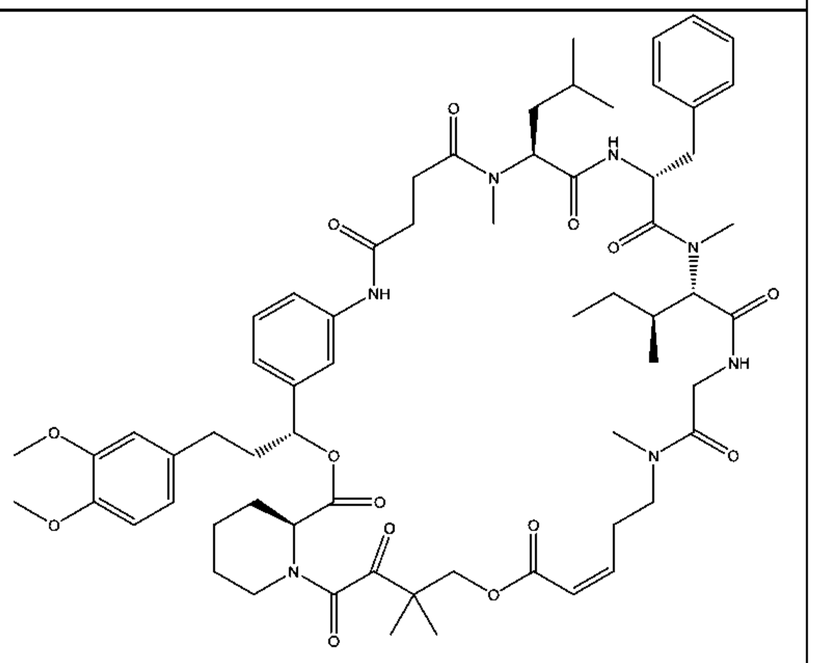
【0465】 將Fmoc-AA（3當量）及HATU（3當量）於150 ml DMF中之溶液添加至樹脂中。隨後添加含DIEA（6當量）之50 ml DMF且震盪3小時。過濾溶劑且用DMF（200 ml×5）及DCM（200 ml×5）洗滌且脫水。添加300 ml含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘，過濾且再添加300 ml含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘。過濾溶劑且用DMF（200 ml×5）小心地洗滌，隨後立即取出以用於下一Fmoc-AA偶合。

【0466】 在肽部分經安置且脫除保護基之後，亦採用類似於用於下一步驟之方式（無需對FKBD脫除保護）偶合FKBD（2當量）。在每一Fmoc-AA偶合之後進行LC-MS分析。

【0467】 將樹脂上之線性雷帕弗辛及荷維達-格拉布氏II（30 mol%）放入具有8 cm長八邊形攪拌棒之2 L圓底燒瓶中。將乙酸乙酯（600 mL）放入2 L錐形燒瓶中且用平緩N_2流鼓泡約10分鐘，隨後添加至樹脂/催化劑混合物中。安裝超空氣冷凝器且將燒瓶置放於油浴中並且在N_2（氣球）下加熱至90℃持續5小時（中度回流）。將溶液冷卻至室溫，留下具有懸浮樹脂之深棕色溶液。使用LC/MS及TLC檢測樹脂以形成所需產物。

【0468】 濾出樹脂且在真空中蒸發濾液，產生深棕色粗產物，將其溶解於最少量DCM（60 mL）中且經受正相管柱層析（0→10% MeOH/EtOAc）。將含有純所需化合物之洗提份合併且真空濃縮，以得到淡棕色粉末。隨後將產物溶解於最少量之MeOH（20 mL）中且經受逆相管柱層析（10%至95% ACN/H_2O）。將含有純所需化合物之洗提份合併且在真空中濃縮，以得到灰白色固體，將其溶解於20-25 ml 2-MeTHF中且在溫和攪拌下滴入於1 L燒瓶中之250 ml庚烷中。將所形成之白色沈澱物過濾且乾燥，以得到淺灰白色粉末。

表16. 化合物1592之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	分子結構
1592	aFKBD ml df mi g	1178.44	6.48	高	

【0469】 經由巨環內醯胺化之閉環. 將未改質之2-氯-氯三苯甲基樹脂（負載能力=1.5 mmol/g）負載至固相反應容器（60 mL）中且在正常固相合成條件下合成肽部分。（參見以上章節）。

【0470】 對於需要外消旋化之替代偶合條件之肽殘基，可將樹脂處理為以下條件：將脫除保護基之樹脂冷卻至0℃。樹脂經於DMF中之FMOC-胺基酸（3當量）、於DMF及DIEA（3當量）中之Oxyma（3當量）之冷的（0℃）預混（5分鐘）溶液處理；震盪3小時。過濾所得樹脂且用DMF（5×3 ml）、DCM（5×3 ml）洗滌且乾燥。

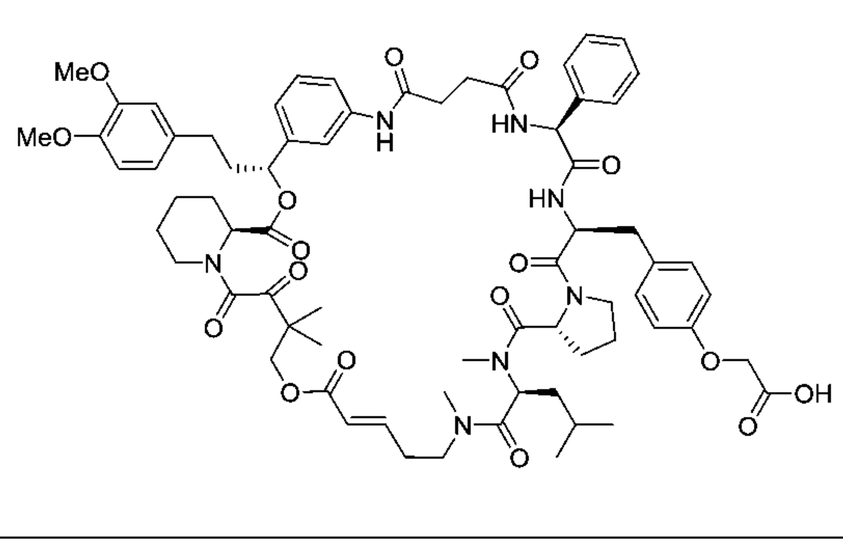
【0471】 在樹脂上之肽部分脫除保護基之後，可使用標準合成程序安置含有經保護之胺官能基之FKBD。所得片段可脫除保護基且自樹脂釋放。

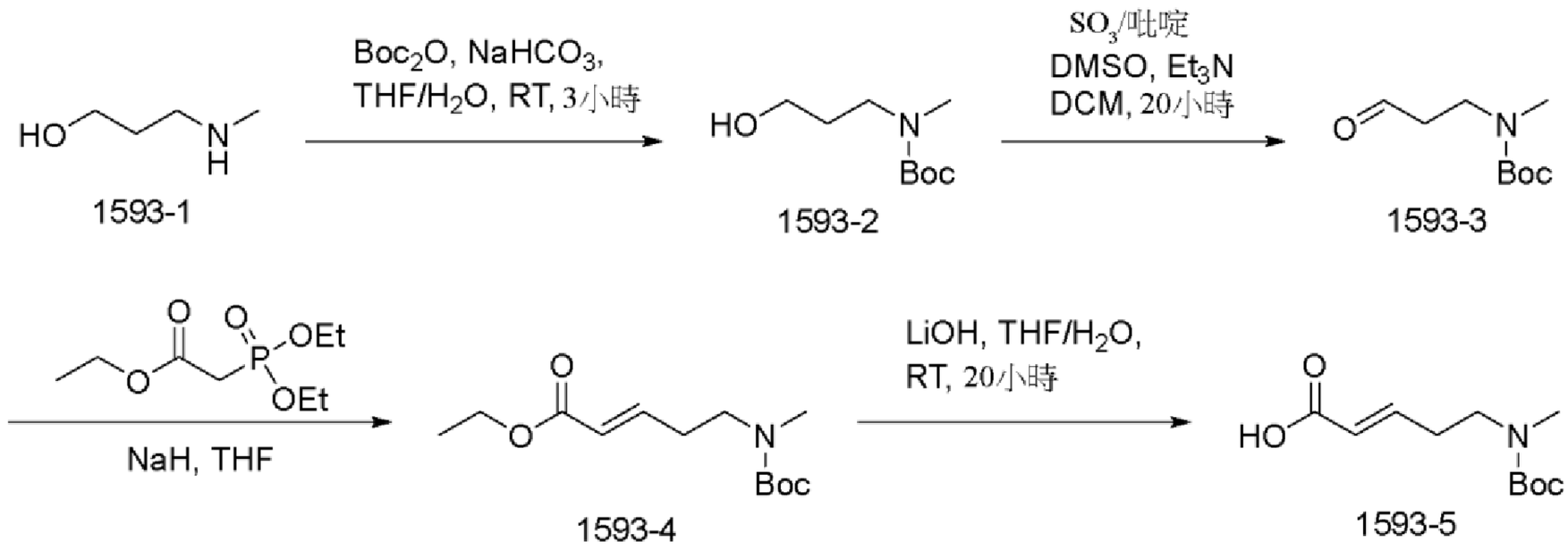
【0472】 含有線性雷帕弗辛之FKBD可進一步環化以產生環狀雷帕弗辛。將非環狀雷帕弗辛溶解於DMF中且用COMU-PF6（3當量）及DIEA（3當量）處理，攪拌1小時。藉由LC/MS監測反應。完成後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取（3×）。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Mg_2SO_4脫水且在真空下還原。經由管柱

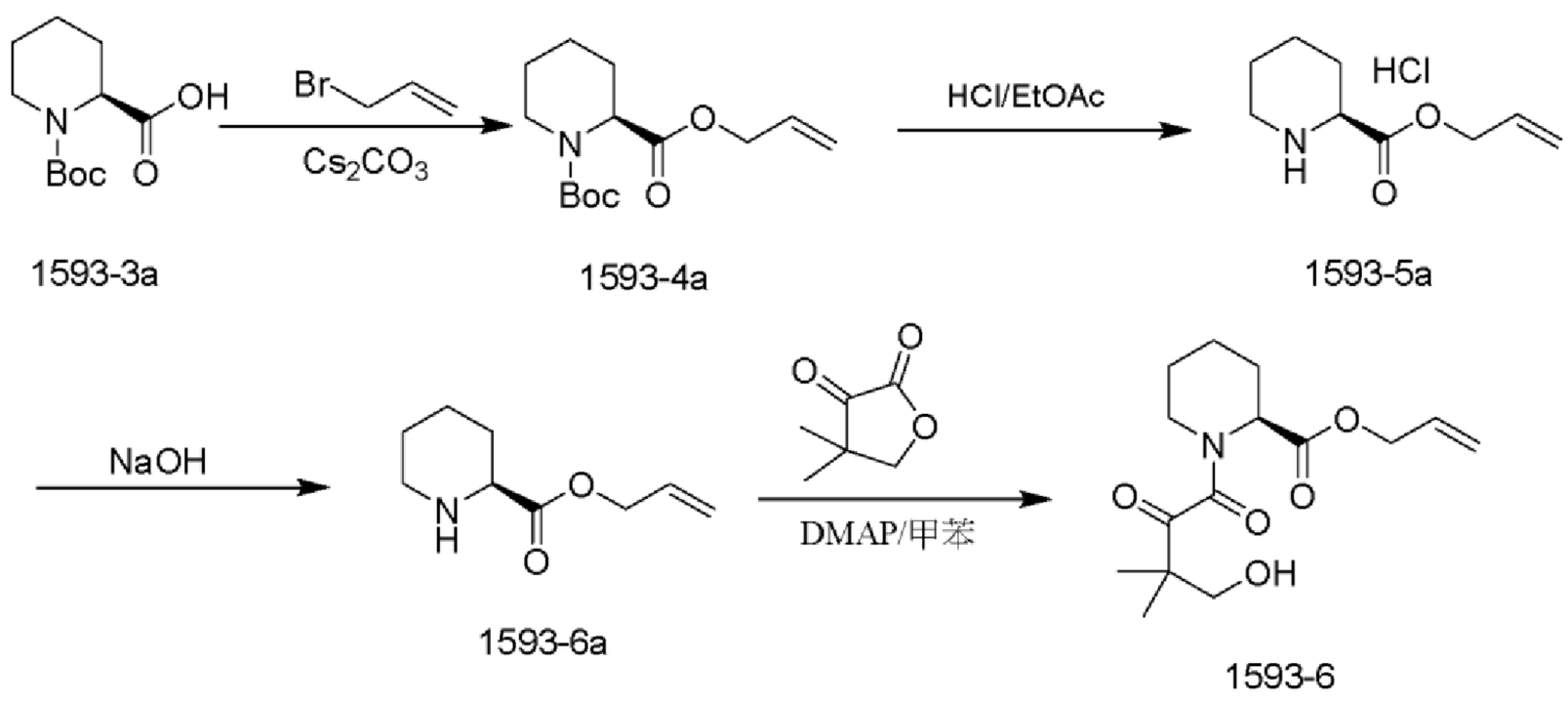
層析（1:9 MeOH/EtOAc）純化粗產物，以得到橙色固體且經由逆相層析（40→95% ACN/H_2O）再純化，以得到淺棕色固體。

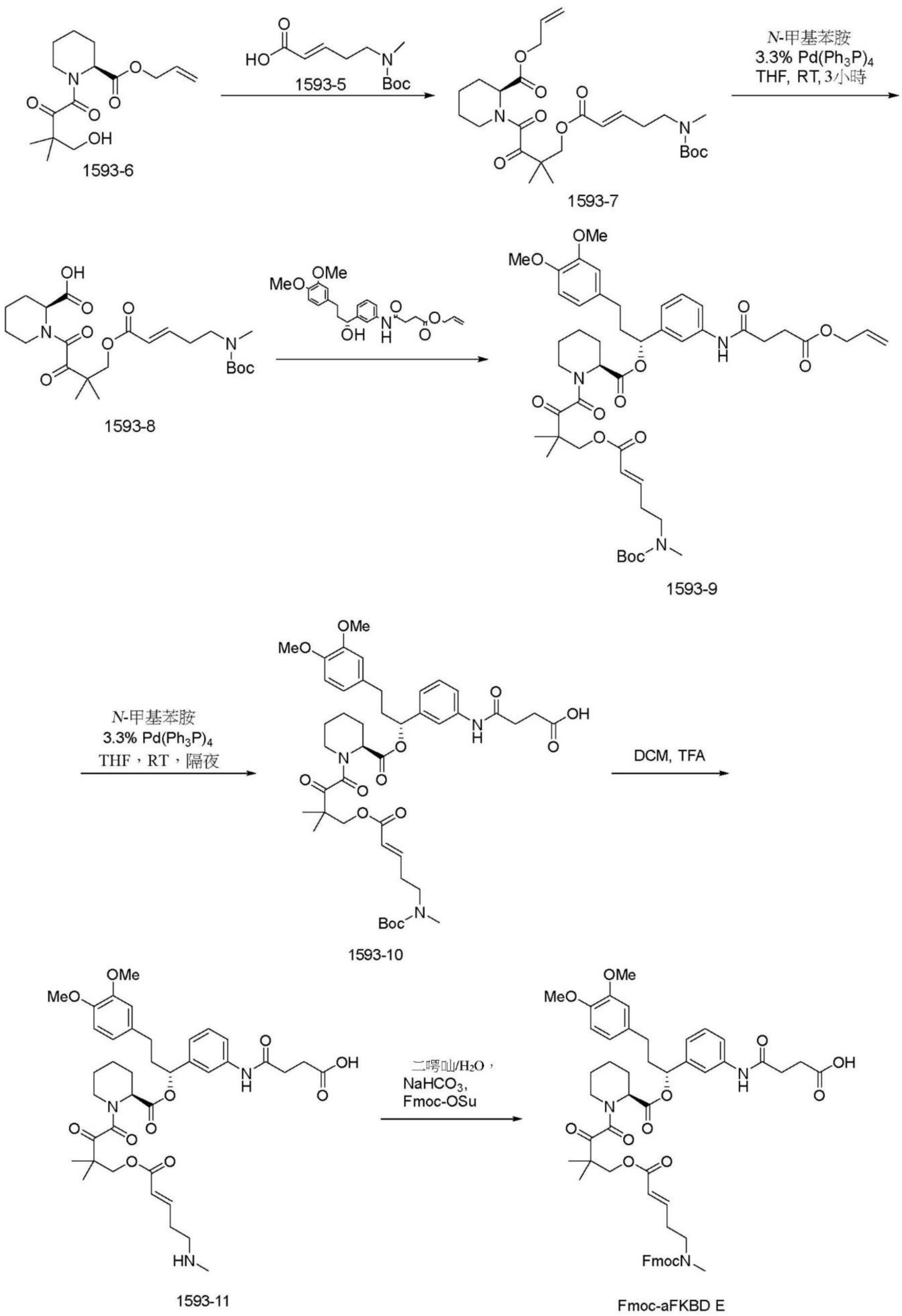
【0473】 必要時，可在最終純化之前移除保護基。在一些具體實例中，第三丁基保護基可使用TFA移除。將經保護之雷帕弗辛之溶液溶解於DCM中，且添加三乙基矽烷（2當量）。添加TFA（20%最終濃度）且攪拌2小時。在真空下還原混合物且經由正相層析（1:9 MeOH/DCM）純化，以得到黃色固體。化合物使用逆相層析（40→95% ACN/H_2O）進一步再聯合，以得到淺色固體。

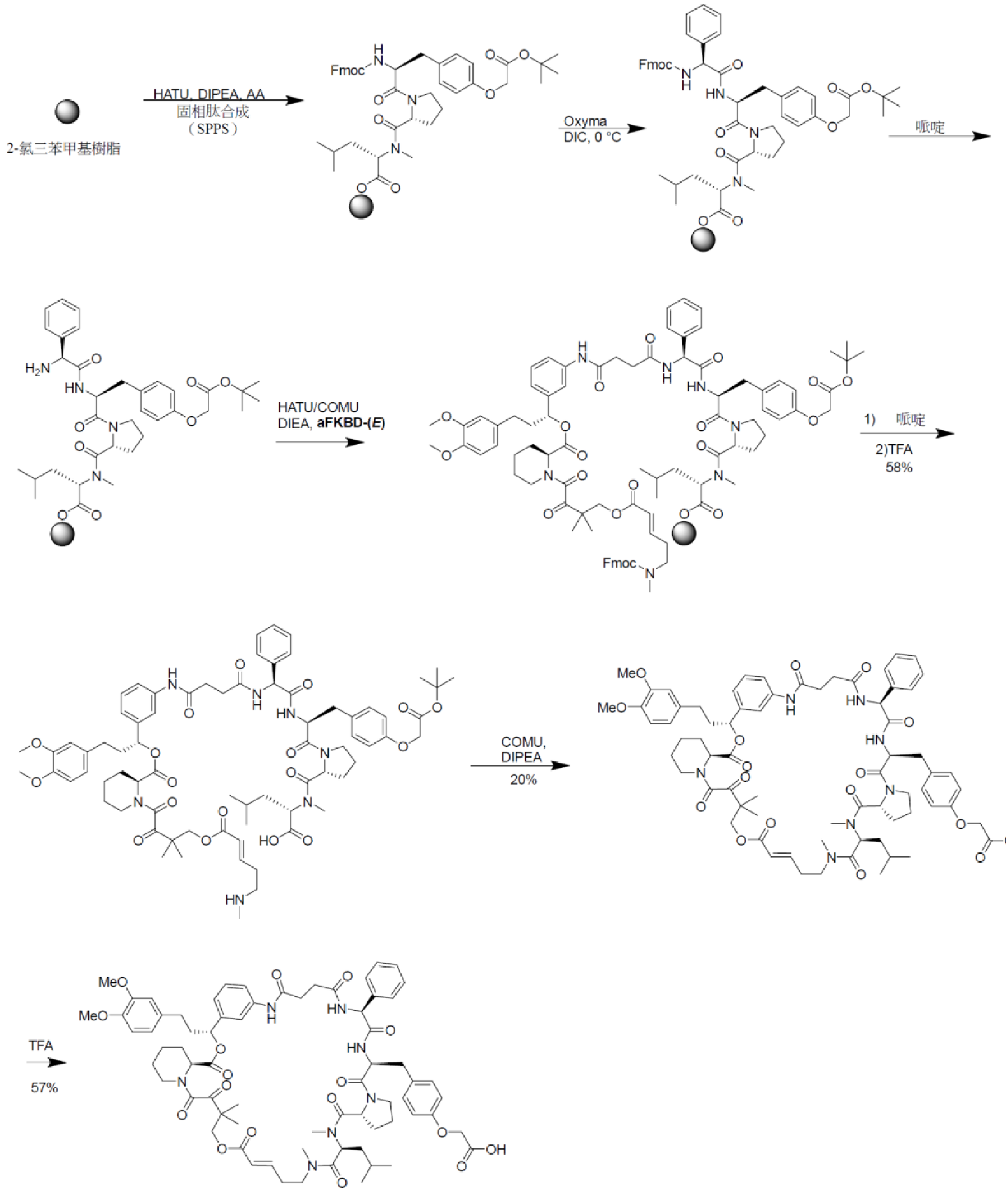
表17. 化合物1593之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	滯留時間	分子量	293T吸收	化學結構
1593	aFKBD phg Ra520 dp ml	5.09	1354.61	高	


Boc2O, NaHCO3,
THF/H2O, RT, 3小時
SO3/吡啶
DMSO, Et3N
DCM, 20小時
1593-1
1593-2
1593-3
NaH, THF
LiOH, THF/H2O,
RT, 20小時
1593-4
1593-5

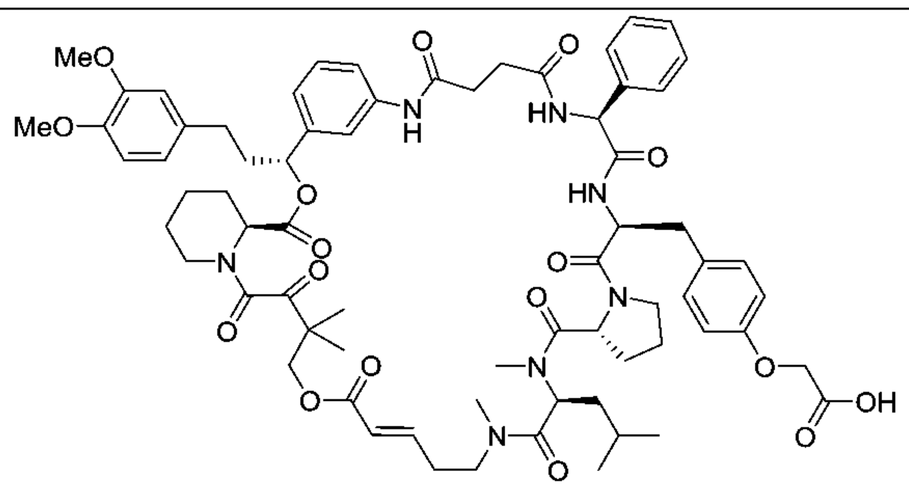
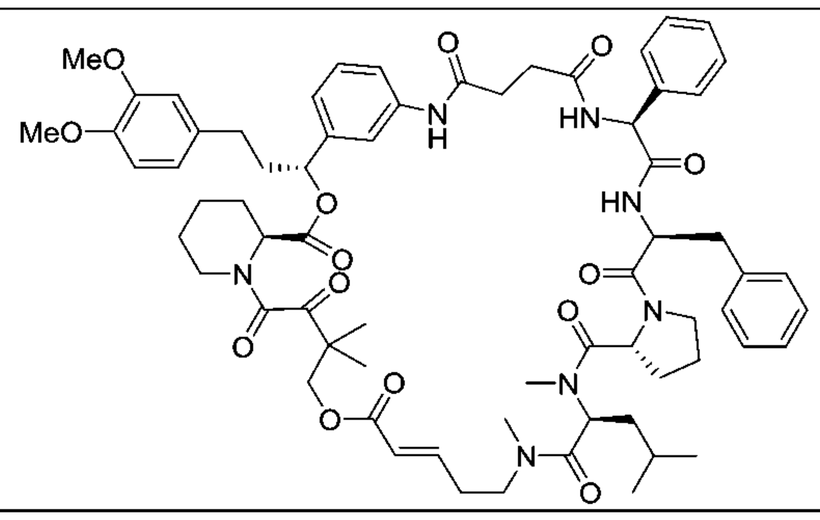

Br
Cs2CO3
HCl/EtOAc
1593-3a
1593-4a
1593-5a
NaOH
DMAP/甲苯
1593-6a
1593-6


1593-6
1593-5
Boc
N-甲基苯胺
3.3% Pd(Ph3P)4
THF, RT, 3小時
1593-7
OMe
1593-8
1593-9
N-甲基苯胺
3.3% Pd(Ph3P)4
THF，RT，隔夜
DCM, TFA
1593-10
二噁烷/H2O，
NaHCO3,
Fmoc-OSu
1593-11
Fmoc-aFKBD E



流程42. 化合物1593之合成.

表18. 化合物1593及1594之溶解度.

化合物編號	化合物1593	化合物1594
化學結構		
分子量	1298.50	1238.49
溶解度	3.5 mg/mL PBS	> 0.1 mg/mL PBS

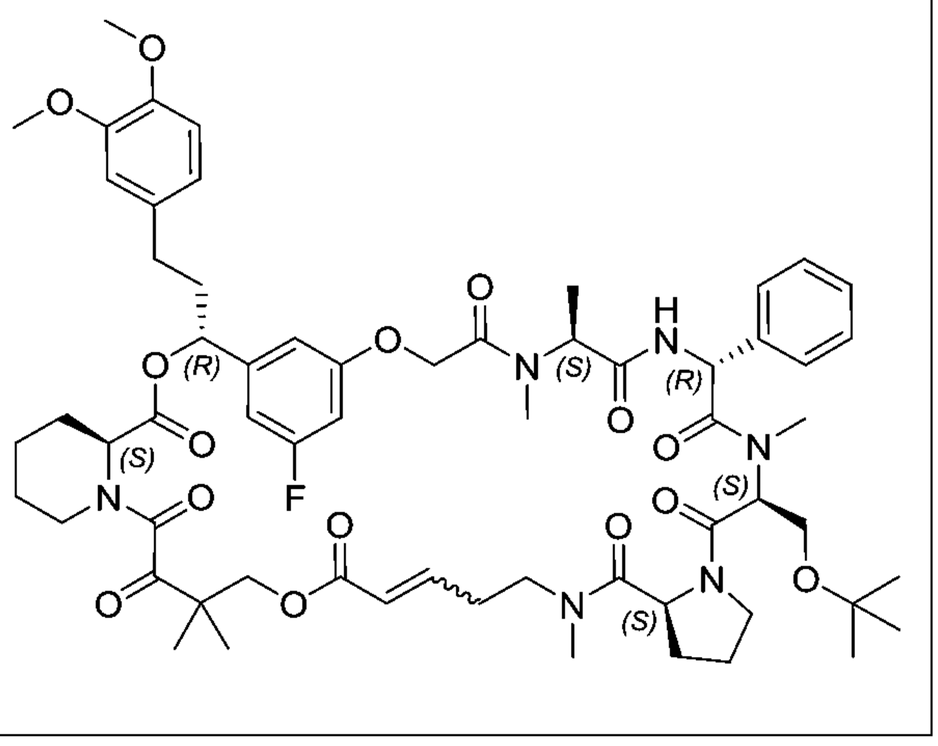
【0474】 根據流程42合成化合物1593。化合物1593及其無羧酸取代基之對應體結構、化合物1594之水溶解度展示於表18中。在無羧酸取代基之情況下，化合物1594於PBS溶液中僅具有約0.1 mg/mL之溶解度。在引入羧酸取代基之後，化合物1593於PBS溶液中之溶解度改進約3.5 mg/mL。

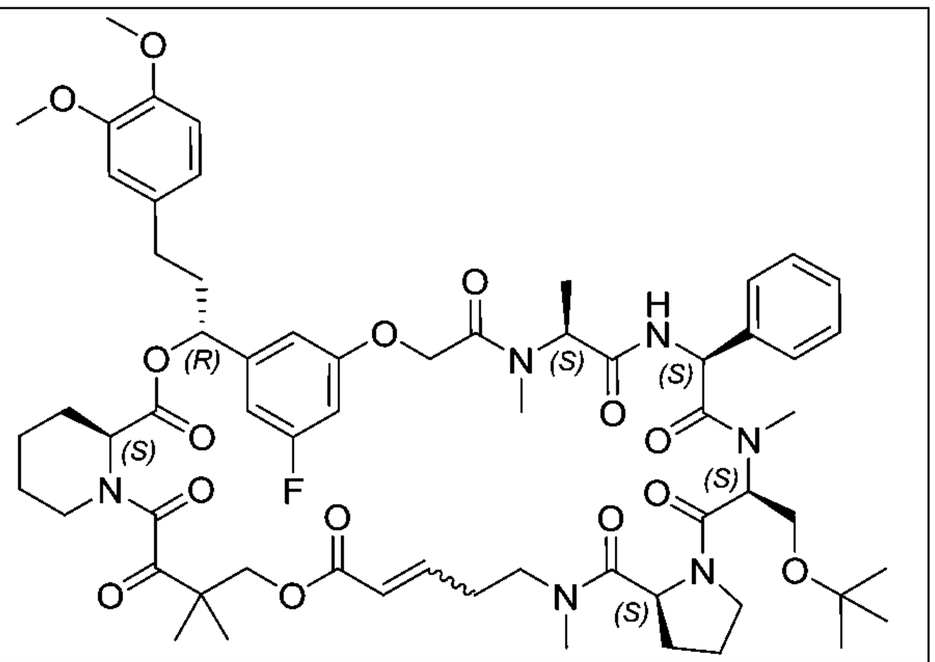
【0475】 發現化合物1593及1594在大鼠腎缺血再灌注模型中係有效的。簡言之，史泊格多利大白鼠（Sprague Dawley Rat）在右腎切除之前30分鐘經測試化合物處理，且進行左腎夾持15分鐘。在再灌注24小時之後，收集血液以量測針對腎損傷之生物標記且移除腎以用於組織學。圖1展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之脲含量。SHAM指示無缺血性損傷之具有右腎切除之動物組。VE指示媒劑。DPA指示以10 mg/kg之劑量投予之雙吡大莫。化合物1593以高劑量（12 mg/kg）或低劑量（4 mg/kg）投予。化合物1594以4 mg/kg投予。圖2展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之肌酐含量。圖3展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之腎損傷分子-1（KIM-1）含量。圖4展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白-1（NGAL-1）含量。

化合物1595及1596之合成

【0476】 將20 g負載有順-C6連接子之樹脂（負載能力=0.289 mmol/g）放入250 mL SPPS容器中且在實驗室震盪器（Kamush®LP360AMP，360°，速度6）上用DCM（100 mL）膨脹30分鐘，隨後過濾且用DMF（200 mL×2）洗滌並且乾燥5分鐘。對於各胺基酸，將Fmoc-AA（3當量）及HATU（3當量）於50 ml DMF中之溶液添加至於50 mL DMF中之樹脂中。隨後添加含DIEA（6當量）之25 mL DMF且震盪3小時。過濾溶劑且用DMF（100 mL×5）及DCM（100 mL×5）洗滌，且視需要乾燥，儲存在<4℃下。添加100 mL含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘，過濾且再添加100 mL含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘。過濾溶劑且用DMF（100 mL×5）小心地洗滌且乾燥，隨後立即取出以用於下一Fmoc-AA偶合。第一胺基酸為雙偶合的。將來自四肽之Fmoc基團脫除保護基（含20%哌啶之DMF）且使用含3% TFA之DCM自樹脂移除肽5分鐘（8 g樹脂×3）。對所獲得之淡黃色粗物質（3個個別批料）進行反相管柱層析（130 g×3次），使用5%至20% ACN（20至30 CV）/水以分離非對映異構體，S及R。

表19. 化合物1595及1596之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	滯留時間	分子量	化學結構
1595	rae19 P ra562 phg ma	2.84	1169.36	

1596	rae19 P ra562 ra601 ma	2.95	1169.36	

【0477】 將1.2當量FKBD及HATU於10 mL DMF/DCM（10 mL）中之溶液添加至711 mg四肽胺於10 mL DCM中之溶液中。添加DIEA且在室溫下攪拌3小時。在用LCMS證實反應完成之後，反應混合物用100 mL EtOAc稀釋且用水（100 mL×2）及鹽水（50 mL）洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，濃縮至乾燥，且使用己烷/EtOAc（1: 1）混合物進行管柱層析。將灰白色泡沫溶解於經脫氣之EtOAc（100 mL）中，添加Zhan 1B催化劑（10 mol%）且回流3小時。過濾催化劑且用水、鹽水（100 mL）洗滌EtOAc層，隨後脫水且濃縮至乾燥。對殘餘物進行正相管柱層析（0至8% MeOH/DCM，80 g管柱管柱且使用逆相管柱層析（10%至90% ACN/水，130 g C18）進一步純化。合併純洗提份且濃縮，以得到灰白色粉末。將粉末溶解於5-6 mL Me-THF中且小心地滴入50 ml庚烷中。過濾所獲得之沈澱物且乾燥，以得到所需化合物之白色粉末。

預示性實施例-DNA編碼庫

預示性實施例1-經由拆分與合併循環來製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0478】 藉由一連串拆分與合併循環合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中將寡核苷酸連接於FKBD。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段隨後經由點擊化學共價鍵結至式（XIII）之寡核苷酸。隨後，將編碼第一建構嵌段之第二寡核苷酸附接至式（XIII）之寡核苷酸。將所得產物合併且拆分至第二組獨立反應容器中，且使用閉環反應將包含

效應子域建構嵌段之第二建構嵌段偶合至第一建構嵌段。反應物隨後藉由將獨特寡核苷酸序列連接至與第一建構嵌段連接之獨特寡核苷酸來編碼。經編碼之雙建構嵌段分子產生最終庫。

預示性實施例2-經由拆分與合併循環來製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0479】 藉由一連串拆分與合併循環合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中寡核苷酸連接於連接區域。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。隨後，式（XIII）之寡核苷酸經由點擊化學共價鍵結至第一連接區域。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段係由附接至式（XIII）之初始寡核苷酸之第二寡核苷酸編碼。將所得產物合併且拆分至第二組獨立反應容器中，且使用閉環反應將包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段偶合至第一建構嵌段。反應物隨後藉由將獨特寡核苷酸序列連接至與第一建構嵌段連接之獨特寡核苷酸來編碼。經編碼之雙建構嵌段分子產生最終庫。

預示性實施例3-經由DNA記錄之合成及接合製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0480】 藉由DNA記錄之合成來合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中寡核苷酸連接於FKBD。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段隨後經由點擊化學共價鍵結至式（XIII）之寡核苷酸。隨後，包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段經由第一及第二連接區域、經由閉環反應偶合至第一建構嵌段。反應物藉由DNA記錄之合成、藉由將獨特寡核苷酸接合至式（XIII）之初始寡核苷酸來編碼。

預示性實施例4-經由DNA記錄之合成及酶反應製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0481】 藉由DNA記錄之合成來合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中寡核苷

酸連接於FKBD。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段隨後經由點擊化學共價鍵結至式（XIII）之寡核苷酸。隨後，包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段經由第一及第二連接區域、經由閉環反應偶合至第一建構嵌段。反應物隨後藉由DNA記錄之合成、藉由聚合酶催化之填充反應來編碼。

預示性實施例5-經由DNA模板化合成製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0482】 藉由DNA模板化合成來合成雷帕弗辛DNA編碼庫。首先，包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段經由第一及第二連接區域偶合至包含FKBD之第一建構嵌段。隨後，反應物藉由DNA模板化合成編碼，其中製備寡核苷酸標記之建構嵌段之複數種偶聯物分子且式（XIII）之兩種不同寡核苷酸之空間鄰近度促進兩個建構嵌段之間的雙分子化學反應。

實施例-生物分析

【0483】 核苷吸收分析（吸收）. 核苷吸收分析使用3H-胸苷進行，如Guo等人 (2018) Nat. Chem. 11:254-63中所描述。在各分析中指示特異性細胞系且在完全生長培養基中培養。相對於DMSO對照，根據IC_{50}值對活性進行評分。「低（Low）」指示IC_{50}大於600 nM，「中（Medium）」指示IC_{50}在300 nM與600 nM之間，「高（High）」指示IC_{50}小於300 nM。「相對吸收（Rel.Uptake）」係指相對於單一濃度分析之吸收活性特性化。「低」指示相對於DMSO大於0.6倍活性之反應，「中」指示相對於DMSO在0.6倍與0.3倍活性之間的反應，「高」指示相對於DMSO小於0.3倍活性之反應。

【0484】 細胞增殖分析（增殖）Guo等人 (2018) Nat. Chem. 11:254-63。在各分析中指示特異性細胞系且在完全生長培養基中培養。相對於DMSO對照，根

據IC_{50}值對活性進行評分。「低」指示IC_{50}大於600 nM，「中」指示IC_{50}在300 nM與600 nM之間，「高」指示IC_{50}小於300 nM。「相對吸收」係指相對於單一濃度分析之吸收活性特性化。「低」指示相對於DMSO大於0.6倍活性之反應，「中」指示相對於DMSO在0.6倍與0.3倍活性之間的反應，「高」指示相對於DMSO小於0.3倍活性之反應。

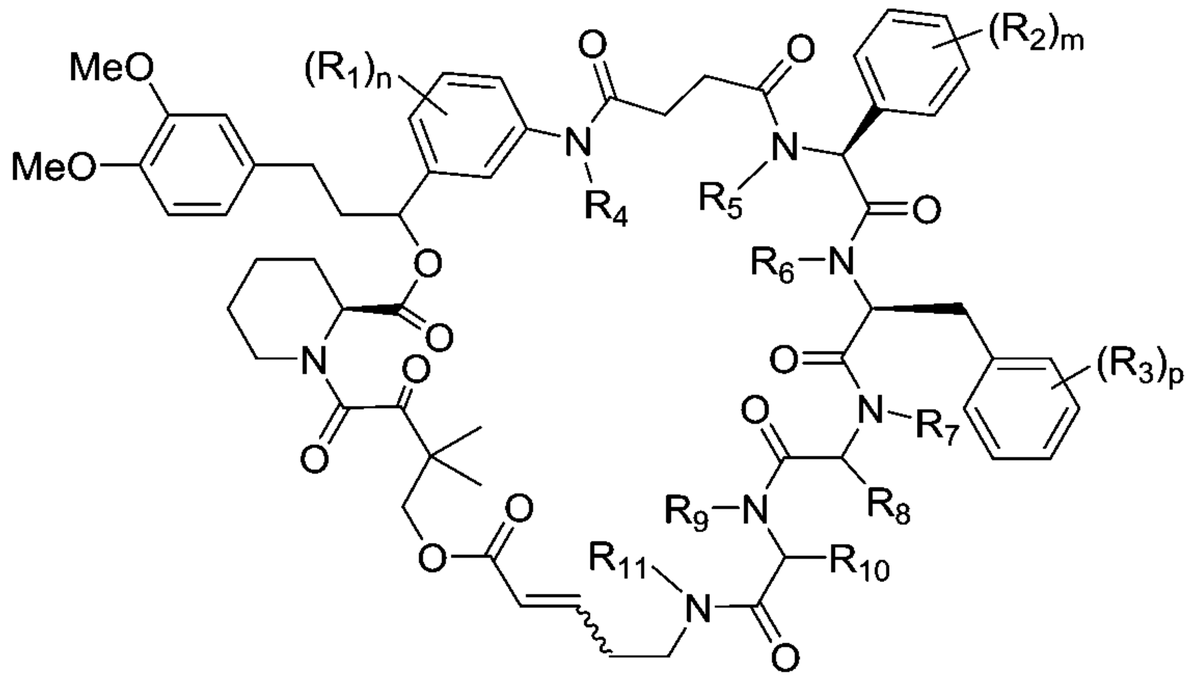
【0485】　所屬技術領域中具通常知識者至多使用常規實驗將認識到或能夠確定本文所描述之特定組成物及程序的諸多等效物。此類等效物被認為在本發明之範疇內且由以下申請專利範圍覆蓋。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式（XIV）之巨環化合物，



式（XIV）

或其立體異構體、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，

各n、m及p獨立地為選自0至5之整數；

各R_1、R_2及R_3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CF_3、CN、N_3、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、NO_2、OH、OCH_3、甲基、乙基、丙基、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 及 $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$；

q為選自0至5之整數；

各R_4、R_5、R_6、R_7、R_9及R_{11}獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、

丙基及異丙基；

各R_8及R_{10}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基、CO_2C_{1-20}烷基、與相鄰氮形成之5員或6員環狀結構部分、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$，

各R_{12}獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基；

其限制條件為R_2、R_3、R_8及R_{10}中之至少一者選自$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$及$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-

$S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$以及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

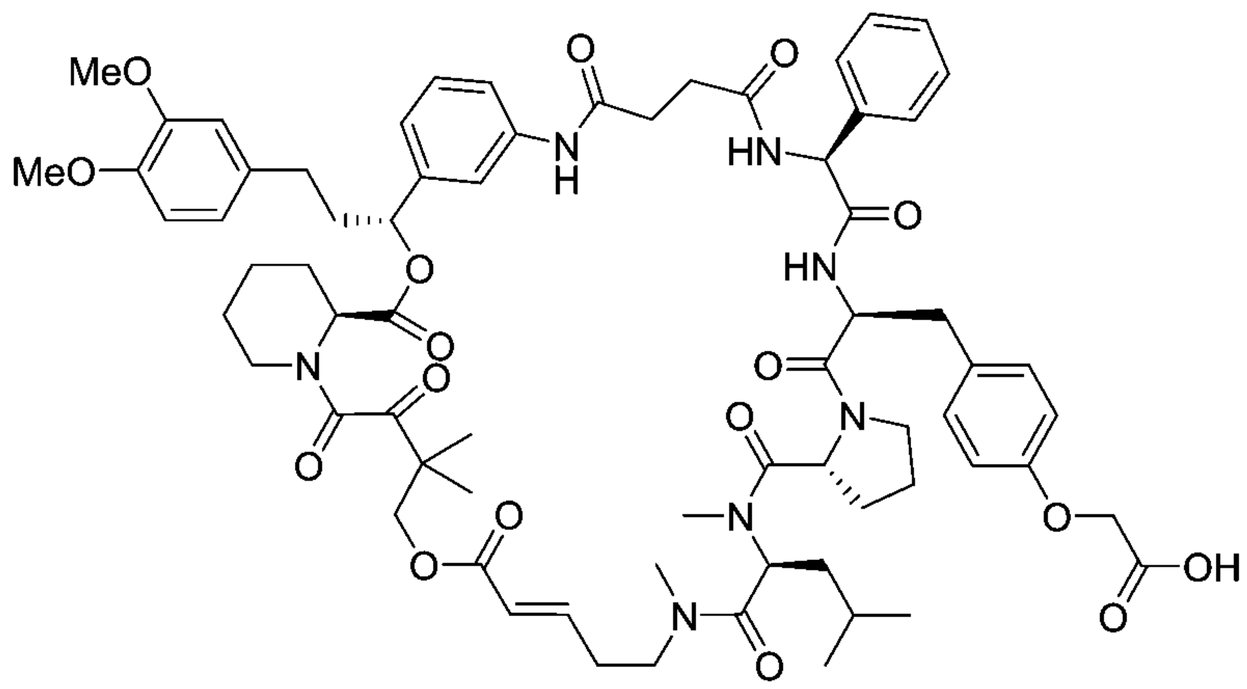
【請求項2】如請求項1之化合物，其中R_1為H。

【請求項3】如請求項2之化合物，其中R_2為H。

【請求項4】如請求項3之化合物，其中R_3為$-O-CH_2COOH$。

【請求項5】如請求項4之化合物，其中p為1。

【請求項6】如請求項1之化合物，其中該化合物為具有以下結構之化合物1593：



。

【請求項7】一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項8】一種治療個體之疾病的方法，該方法包含投予有效量之如請求項1之化合物。

【請求項9】如請求項8之方法，其中該疾病選自急性腎損傷、大腦缺血、肝缺血再灌注損傷及器官移植運輸溶解。

【請求項10】如請求項9之方法，其中該疾病為急性腎損傷。

【請求項11】如請求項8之方法，其中該化合物係靜脈內投予。

【請求項12】一種合成巨環化合物之方法，該方法包含：

將具有胺末端結構之連接子連接至樹脂；

依序使經連接子修飾之樹脂與胺基酸反應，以獲得經多肽修飾之樹脂；

移除該樹脂以獲得多肽中間物；

對該多肽中間物進行逆相層析以獲得該多肽中間物之純非對映異構體；

使該多肽中間物之該純非對映異構體與FKBP結合域（FKBD）反應；以及

經由烯烴複分解或內醯胺化進行巨環化反應。

【請求項13】如請求項12之方法，其中使用四種胺基酸獲得四肽中間物。

【請求項14】如請求項12之方法，其中獲得R立體異構體。

【發明圖式】

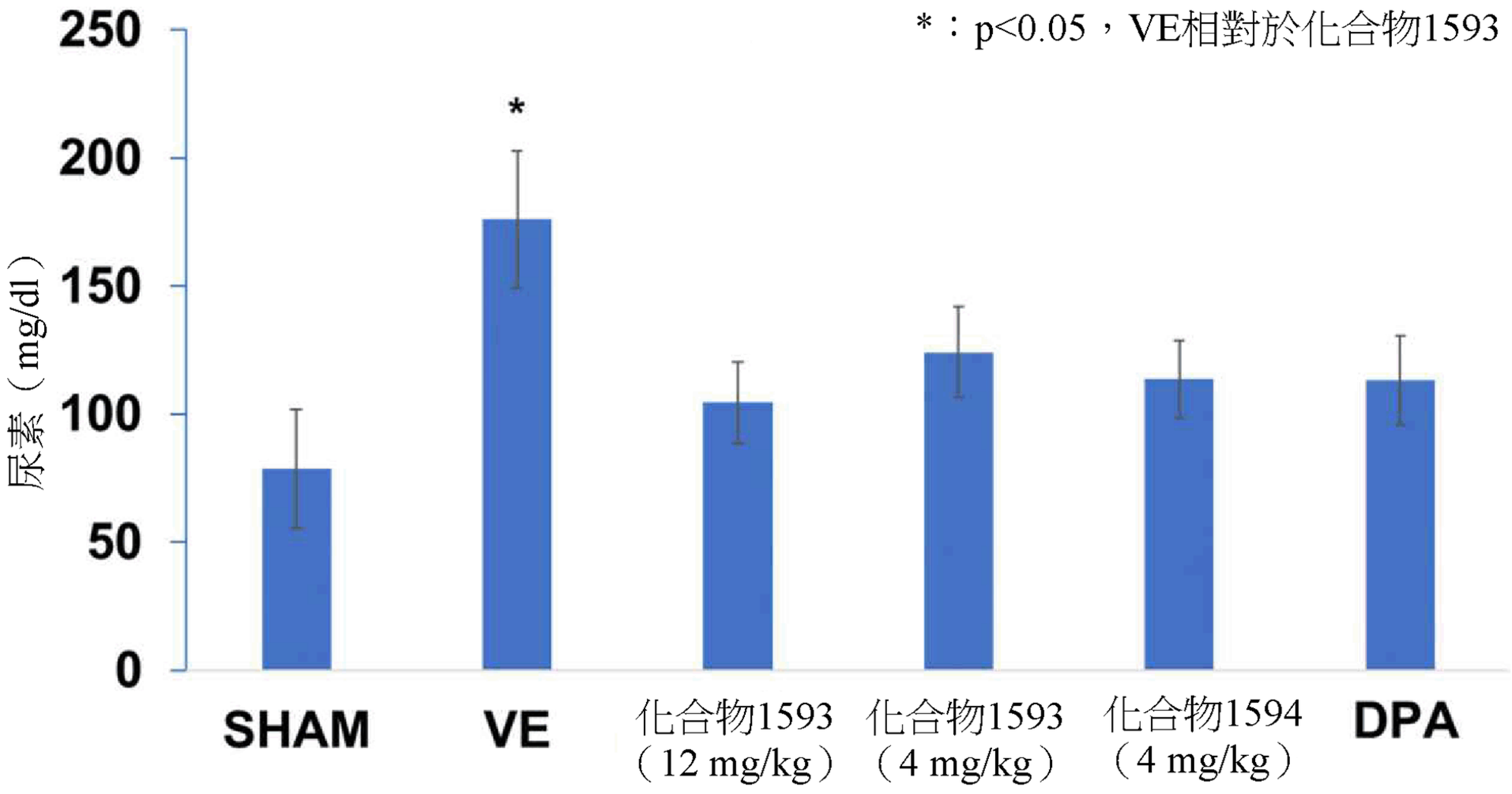
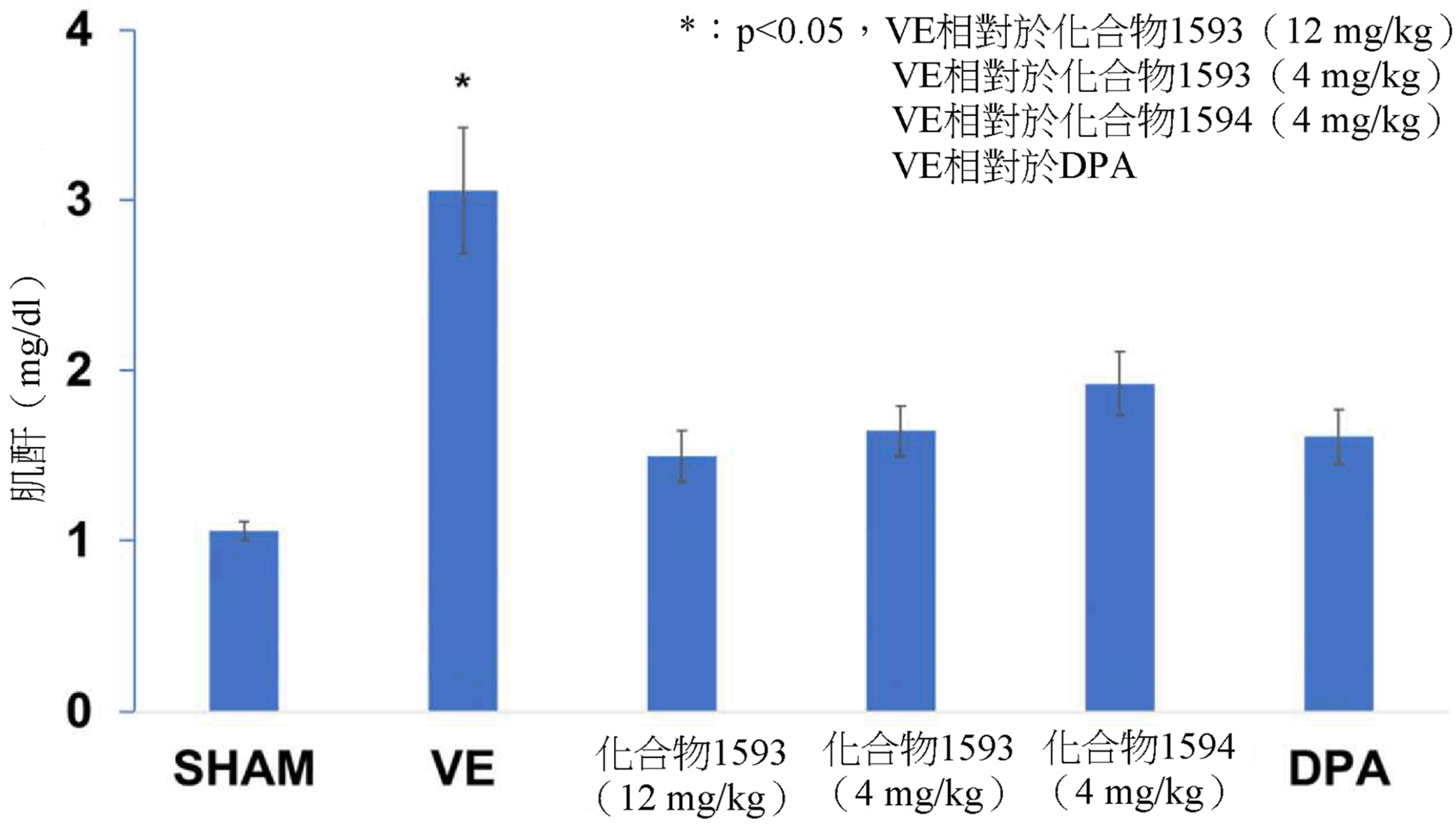

*：p<0.05，VE相對於化合物1593
250
200
150
100
50
0
尿素（mg/dl）
*
SHAM
VE
化合物1593
（12 mg/kg）
化合物1593
（4 mg/kg）
化合物1594
（4 mg/kg）
DPA

圖1

202126323



*：p<0.05，VE相對於化合物1593（12 mg/kg）
VE相對於化合物1593（4 mg/kg）
VE相對於化合物1594（4 mg/kg）
VE相對於DPA

圖2

*：p<0.01，VE相對於化合物1593（12 mg/kg）
#：p<0.05，化合物1594（4 mg/kg）
相對於化合物1593（4 mg/kg）
$：p<0.05，VE相對於DPA

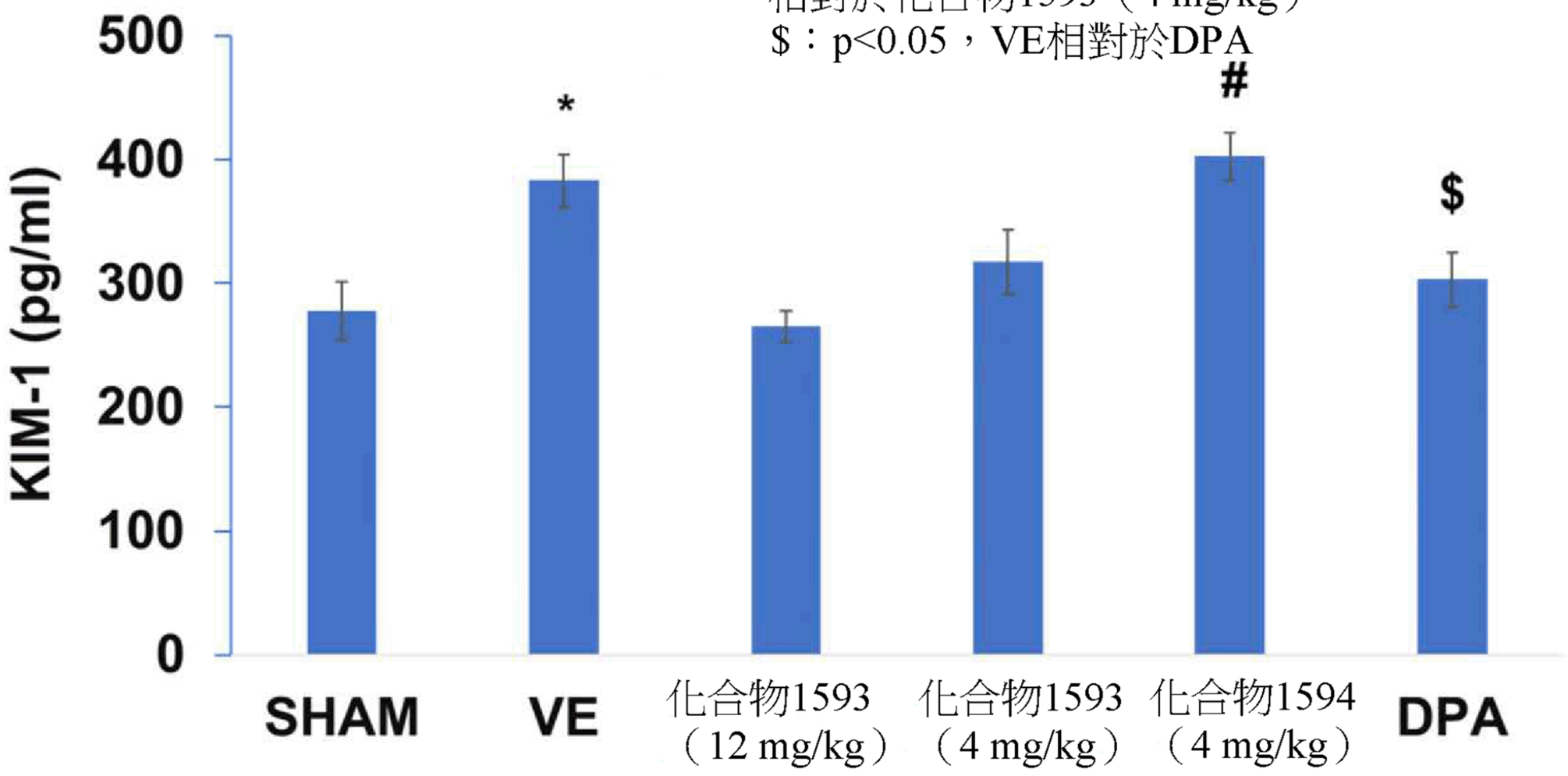


圖3

*：p<0.01，VE相對於化合物1593（12 mg/kg）
#：p<0.05，化合物1594（4 mg/kg）
相對於化合物1593（4 mg/kg）
$：p<0.05，VE相對於DPA

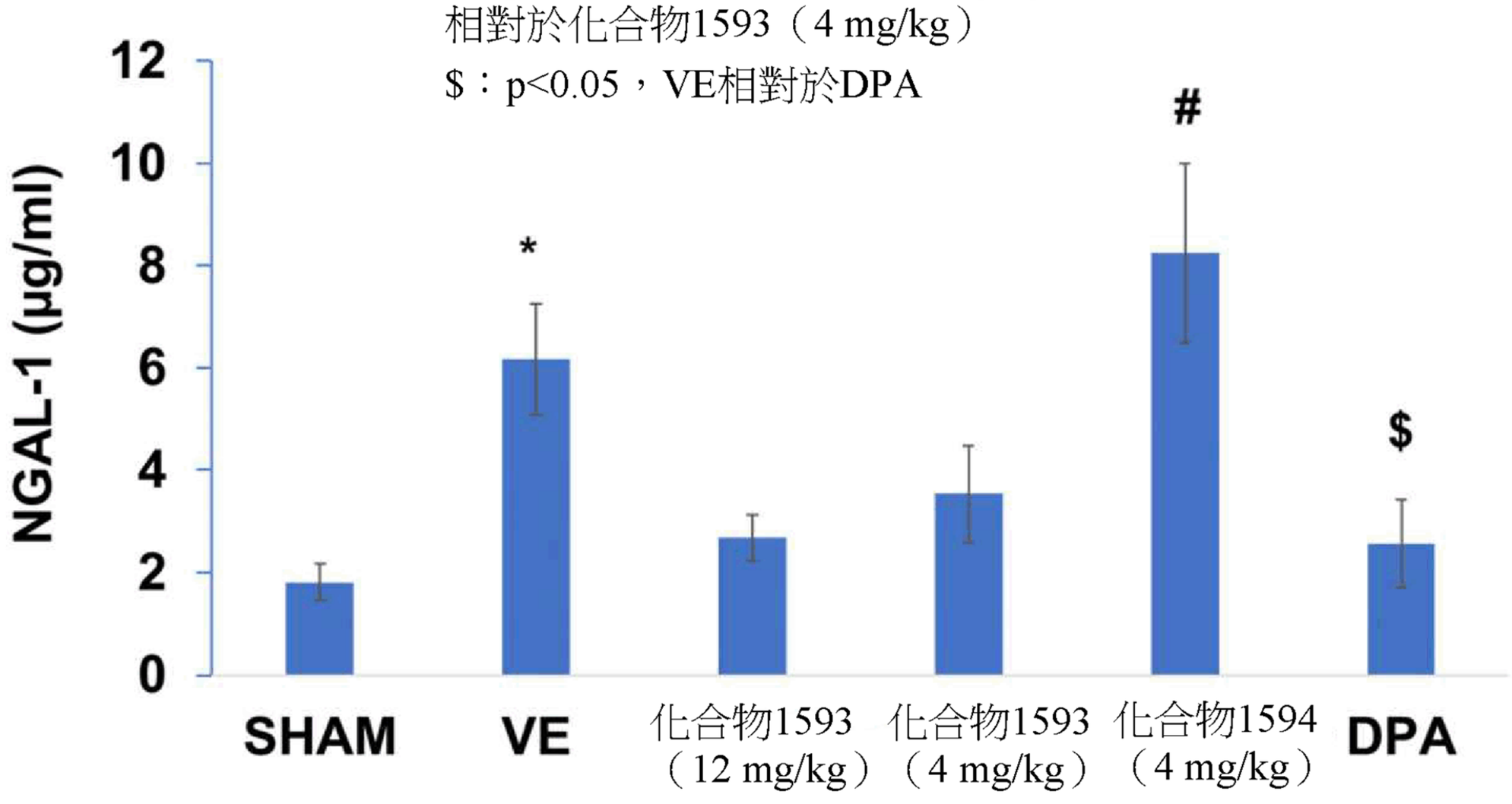


圖4

109 年 12 月 15 日替換頁

【發明說明書】

【中文發明名稱】 雷帕弗辛（Rapafucin）衍生化合物及其使用方法

【英文發明名稱】 RAPAFUCIN DERIVATIVE COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於由天然產物FK506及雷帕黴素（rapamycin）之免疫親和素配位體家族產生之巨環化合物、製備此等化合物之方法及其使用方法。

相關申請案之交叉參考

【0002】 本申請案依據35 U.S.C. §119(e)主張2019年10月1日提申之美國第62/909,008號的優先權，其全部內容以全文引用之方式併入。

政府支持之聲明

【0003】 本發明係依據美國國家衛生研究院（National Institutes of Health）授予之CA174428、利用政府支持進行的。政府對本發明享有某些權利。

【先前技術】

【0004】 巨環天然產物FK506及雷帕黴素為具有重要生物活性之經批准之免疫抑制藥物。已展示兩者均抑制T細胞活化，儘管機制不同。另外，雷帕黴素已展示具有強抗增殖活性。FK506及雷帕黴素共享反常作用模式；其藉由募集大量及廣泛表現之細胞蛋白質脯胺醯基順-反異構酶FKBP來起作用，並且二元複合物隨後結合至且以異位方式分別抑制其目標蛋白質鈣調神經磷酸酶及mTOR。在結構上，FK506及雷帕黴素共享類似的FKBP結合域，但其效應子域不同。在

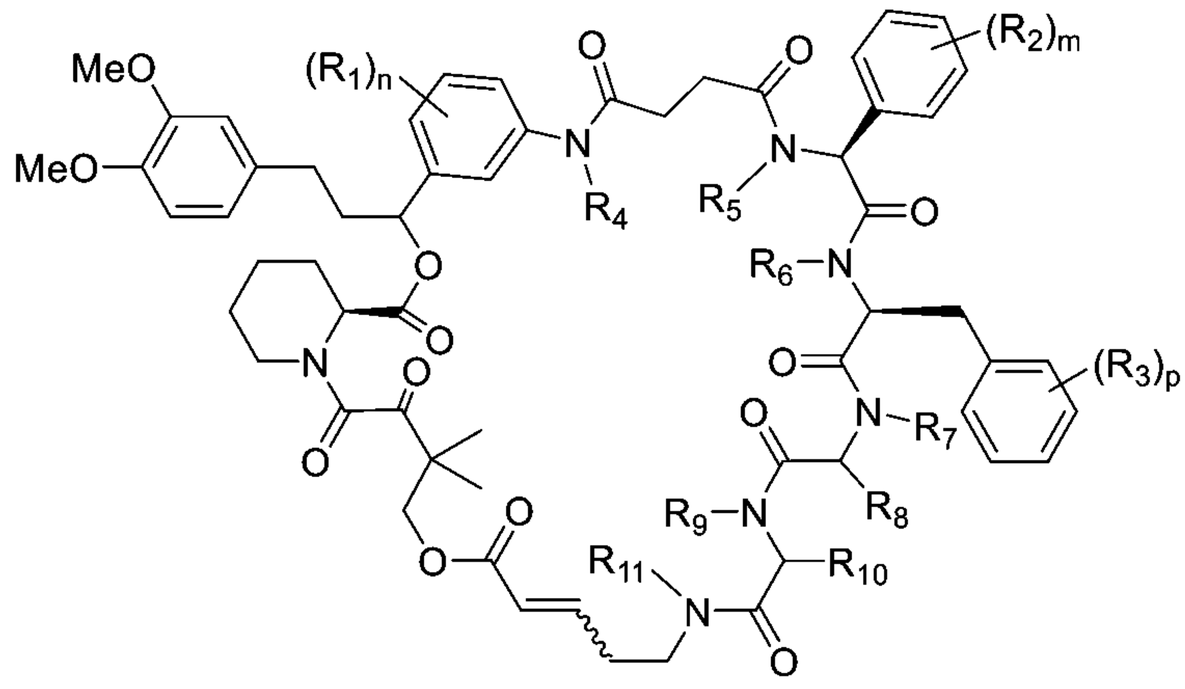
FK506及雷帕黴素中，自然已教示吾等將FK506之效應子域轉換為雷帕黴素中之效應子域，有可能將目標自鈣調神經磷酸酶改變為mTOR。產生含有FK506及雷帕黴素結合域之巨環之雷帕弗辛（Rapafucin）庫應具有作為開發用於治療疾病之藥物之新穎主導方式的潛能。

【0005】 隨著人類基因體之定序及註解之完成，現可獲得基因體中所編碼之所有人類蛋白質之完整目錄。然而，大多數此等蛋白質之功能仍然未知。闡明此等蛋白質之功能之一種方式為發現特異性結合至所關注的蛋白質且干擾其生物化學及細胞功能之小分子配位體。因此，當今化學生物學家之主要挑戰為發現新蛋白質之小分子探針以促進闡明其功能。蛋白質晶片開發的最新進展已為同時篩選針對幾乎整個人類蛋白質體的化學庫提供了令人激動的新機會。呈玻璃載片形式之單一晶片足以在雙重複陣列中呈現整個蛋白質體。最近，已產生單個載片上呈現17,000個人類蛋白質的蛋白質晶片。使用人類蛋白質晶片進行篩選之主要優點為可在較小體積之分析緩衝液（<3 mL）中一次性查詢完整呈現之蛋白質體。然而，由於缺乏用於偵測配位體與此等晶片上之蛋白質結合的通用讀數，所以利用大部分（若非全部）現有化學庫篩選人類蛋白質晶片尚不可行。儘管可將人工標籤添加至合成庫中的個別化合物中，但所添加之標籤自身通常干擾配位體之活性。因此，仍需要新穎化合物及方法來篩選針對人類蛋白質體的化學庫。

【發明內容】

【0006】 本發明係關於雷帕弗辛化合物庫、製備此等化合物之方法及其使用方法。本發明進一步關於雜合環狀分子之DNA編碼庫，且更特定言之，關於基於天然產物FK506及雷帕黴素之免疫親和素配位體家族之雜合環狀化合物之DNA編碼庫。

【0007】 本文亦提供式（XIV）之巨環化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式（XIV）

【0008】 各n、m及p可獨立地為選自0至5之整數。

【0009】 各R_1、R_2及R_3可獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CF_3、CN、N_3、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、NO_2、OH、OCH_3、甲基、乙基、丙基、$-COOH$、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 及 $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0010】 在一個態樣中，q可為選自0至5之整數。各R_4、R_5、R_6、R_7、R_9及R_{11}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0011】 在另一態樣中，各R_8及R_{10}可獨立地選自由以下組成之群：H、鹵

素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基、CO_2C_{1-20}烷基、由相鄰氮原子形成之5員或6員環狀結構部分、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0012】 各R_{12}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0013】 其限制條件為R_2、R_3、R_8及R_{10}中之至少一者選自$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、

$S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0014】 在一些態樣中，R_1可為H，R_2可為H，R_3可為$-O-CH_2COOH$，且p可為1。

【0015】 本文亦揭示一種醫藥組成物，其包括有效量之式（XIV）化合物及醫藥學上可接受之載劑。本文進一步揭示一種治療個體之疾病之方法，該方法可包括投予有效量之式（XIV）化合物。在一些態樣中，疾病可選自急性腎損傷、大腦缺血、肝缺血再灌注損傷（liver ischemia reperfusion injury）及器官移植運輸溶解（organ transplant transport solution）。在一些態樣中，化合物可靜脈內投予。

【0016】 本文進一步揭示一種合成巨環化合物之方法，該方法包括將具有胺末端結構之連接子連接至樹脂；依序使連接子修飾之樹脂與不同胺基酸反應，以獲得經多肽修飾之樹脂；移除樹脂以獲得多肽中間物；對多肽中間物進行逆相層析以獲得多肽中間物之純非對映異構體；使多肽中間物之純非對映異構體與FKBP結合域（FKBD）反應；並且經由烯烴複分解或內醯胺化進行巨環化反應。在一些態樣中，使用四種胺基酸以獲得四肽中間物。在一些態樣中，獲得R立體異構體。

【圖式簡單說明】

【0017】 [圖1]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之脲含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（dipyridamole）（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【0018】 [圖2]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之肌酐含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【0019】 [圖3]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之腎損傷分

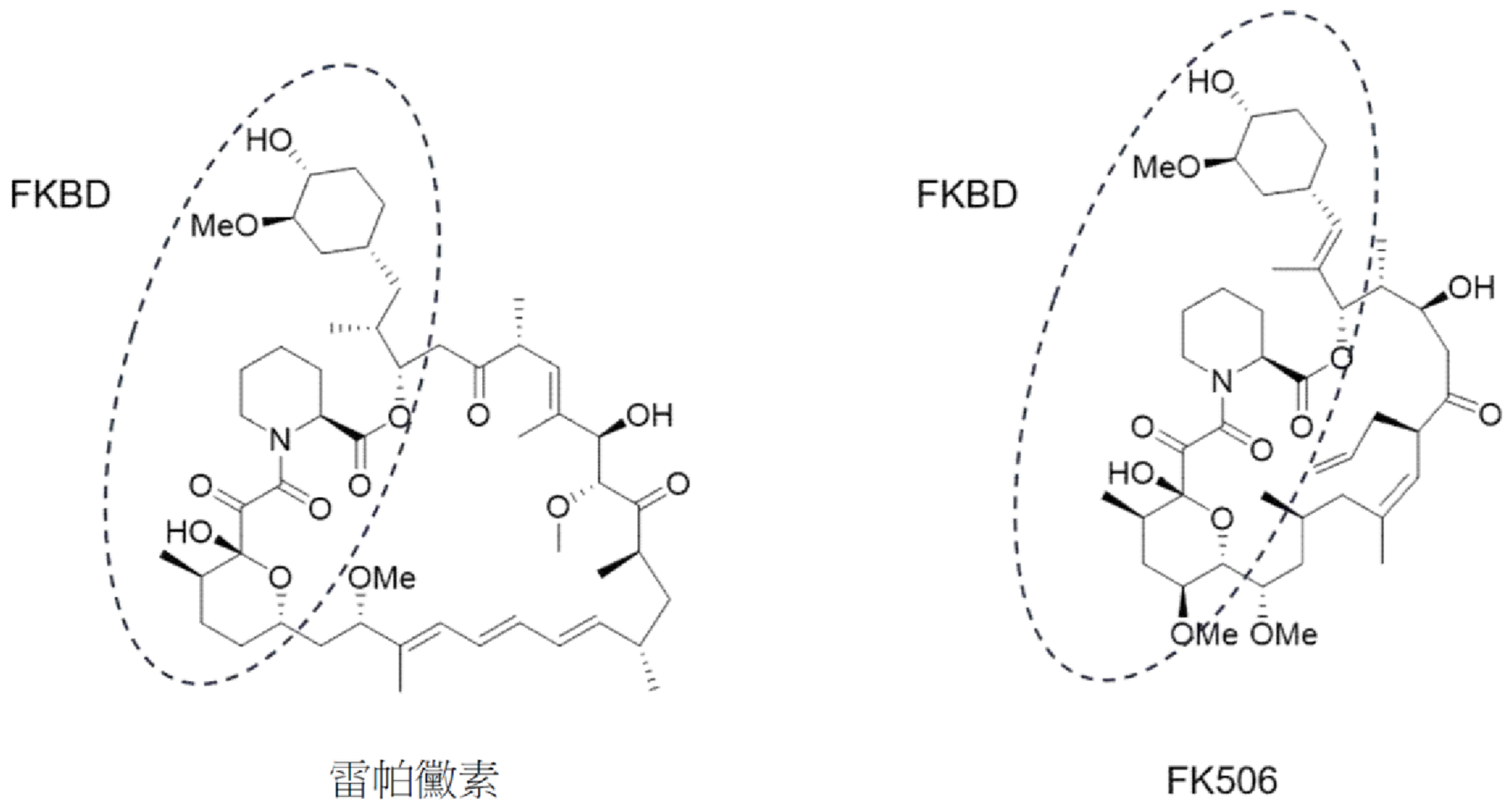
子-1（kidney injury molecule-1；KIM-1）含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【0020】 [圖4]展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白-1（neutrophil gelatinase-associated Lipocalin-1；NGAL-1）含量。以10 mg/kg投予雙吡大莫（DPA）；以12 mg/kg或4 mg/kg投予化合物1593；以4 mg/kg投予化合物1594。

【實施方式】

【0021】 自然為生物活性小分子之豐富來源，在數十億年內之進化過程中該等生物活性小分子顯示令人目眩的陣列之細胞活動。雷帕黴素及FK506包含具有異常作用模式之巨環天然產物之獨特結構的家族。在進入細胞時，兩種化合物與FKBP12以及FKBP家族之其他成員形成二元複合物。FKBP12-雷帕黴素複合物可隨後與mTOR結合且阻斷其對下游基底（諸如p70S6K及4E-BP）之激酶活性，而FKBP12-FK506複合物與鈣調神經磷酸酶相互作用，該鈣調神經磷酸酶為一種抑制阻止鈣依賴性信號傳導及T細胞活化之蛋白質磷酸酶。雷帕黴素及FK506結合FKBP之能力賦予其在生物學以及醫藥中之藥物中用作小分子探針之多個優點。首先，雷帕黴素及FK506兩者與FKBP之結合顯著增加其有效尺寸，使得基底經由蛋白質-蛋白質相互作用之間接破壞而對mTOR或鈣調神經磷酸酶之活性部位進行變構阻斷。其次，胞內FKBP之大量及廣泛表現用以富集胞內隔室中之雷帕黴素及FK506且維持其穩定性。第三，作為巨環，與較小分子相比，FK506及雷帕黴素能夠與蛋白質更廣泛的相互作用，與其結合FKBP之能力無關。最後，但並非最不重要的是，血球中之FKBP之高水準表現使得其成為活體內藥物高效遞送之儲集器及載體。因此，不出人意料的是雷帕黴素及FK506均變為廣泛使用之呈其天然形式而無其他化學改質之藥物。

【0022】　雷帕黴素及FK506均可劃分成兩種結構及功能域：分別為FKBP結合域（FKBD）及介導與mTOR或鈣調神經磷酸酶相互作用之效應子域。雷帕黴素及FK506之FKBD之結構相當類似，但考慮其排他性目標特異性，其效應子域不同。已廣泛地利用存在之FK506及雷帕黴素之可分離及模組化結構域以生成FK506及雷帕黴素兩者之新類似物，包括二聚之化學誘導劑及多種雷帕黴素類似物，稱為雷帕黴素類似物（rapalog），來改變雷帕黴素對mTOR之突變的FKBP雷帕黴素結合域之特異性且改良雷帕黴素之毒性及溶解度輪廓。兩種含有具有不同目標特異性之巨環之不同FKBD的存在亦提出有趣的問題：替換雷帕黴素或FK506之效應子域是否可進一步擴增所得巨環之目標基因譜。在其開拓性工作中，Chakraborty及同事合成若干雷帕黴素-肽雜合分子，該等雜合分子保持對FKBP之高親和力但不展示生物活性。近年來，吾人及其他人獨立地嘗試以藉由製造含FKBD之巨環的較大庫來探究此可能性。在一項研究中，用FKBD之合成模擬物製備含FKBD之巨環之大得多的庫，但所得巨環遭受對FKBP12之結合親和力之顯著損失，可能由於彼庫之生物活性化合物之缺乏。使用自雷帕黴素提取之天然FKBD，吾人亦在形成巨環（見下文）時觀測到FKBP結合親和力之顯著損失。



流程1. 具有FKBD部分突出顯示之雷帕黴素及FK506之結構.

【0023】 如WO2017/136708中所描述合成雷帕弗辛庫。雷帕杜辛（rapadocin）化合物及其類似物揭露於WO2017/136717中，其用於抑制人類平衡型核苷轉運子1（equilibrative nucleoside transporter 1；ENT1）。雷帕格汀（rapaglutin）及其類似物揭示於WO2017/136731中，其用作細胞增殖之抑制劑且適用於治療癌症。產生大致45,000種化合物且如WO2018/045250中所描述之庫之持續篩選將數種化合物鑑別為MIF核酸酶活性之抑制劑。此等參考文獻中之所有均以引用之方式併入本文中。

【0024】 在探究使用含有巨環之FKBD以靶向新蛋白質之可能性的持續工作中，吾人嘗試最佳化且成功鑑別FKBD，該等FKBD在併入至巨環中時使FKBP12之結合親和力顯著保留。吾人亦建立用於並行合成多種含FKBD之巨環的便捷合成途徑。

【0025】 以下為本發明中所用之一些縮略字。2-MeTHF係指2-甲基四氫呋喃；DMF係指二甲基甲醯胺；DMSO係指二甲亞碸；DCM係指二氯甲烷；HATU係指1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化六氟磷酸酯；TFA係指三氟乙酸；Fmoc係指茀基甲氧基羰基；MeOH係指甲醇；EtOAc係指乙酸乙酯；$MgSO_4$係指硫酸鎂；COMU-PF6係指(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基-味啉基-碳正離子六氟磷酸鹽；CAN係指乙腈；Oxyma係指氰基羥亞胺基乙酸乙酯；LC-MS係指液相層析質譜法；T3P係指正丙烷磷酸酐；SPPS係指固相肽合成。

【0026】 提供術語及方法之以下解釋以便更佳的描述本發明且指導所屬技術領域中具有通常知識者來實踐本發明。除非上下文另外明確指示，否則單數術語「一（a/an）」及「該（the）」包括複數個指示物。類似地，除非上下文另外明確指示，否則詞語「或（or）」意欲包括「及（and）」。術語「包含（comprise）」意謂「包括（include）」。因此，「包含A或B」意謂「包括A、B或A及B」而不排

除額外要素。所屬技術領域中具有通常知識者應理解術語「約（about）」。不論明確地或不明確地使用術語「約」，本文中給定之每一個量均係指實際給定值，且其亦意謂指將基於所屬技術領域中具有通常知識者合理地推斷的此類給定值之近似值。

【0027】 應進一步理解，對核酸或多肽所給出之所有鹼基大小或胺基酸大小，及所有分子量或分子量值均為近似值，且出於描述而提供。儘管類似或等效於本文所描述之彼等的方法及材料可用於本發明的實施或測試中，但在下文描述適合的方法及材料。

【0028】 除非另外解釋，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解相同的含義。分子生物學中之常用術語之定義可見於以下：Benjamin Lewin, Genes V, 由Oxford University出版社出版, 1994 (ISBN 0-19-854287-9)；Kendrew等人(編), The Encyclopedia of Molecular Biology, 由Blackwell Science有限公司出版, 1994 (ISBN 0-632-02182-9)；及Robert A. Meyers (編), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, 由VCH出版社公司出版, 1995 (ISBN 1-56081-569-8)。

【0029】 除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基的命名法係藉由命名官能基之末端部分，隨後朝向連接點命名相鄰官能基來達成。所屬技術領域中具有通常知識者將認識到，以上定義並不意欲包括不許可的取代模式（例如，經5個不同基團取代之甲基、五價碳及其類似者）。所屬技術領域中具有通常知識者容易地認識到此類不許可的取代模式。本文所提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考案均以全文引用之方式併入。所揭示之Genbank寄存編號中所提供之所有序列均以引用之方式併入本文中。在有衝突之情況下，將以本說明書，包括術語之解釋為準。另外，材料、方法及實例僅為說明性的且並不意欲為限制性的。

【0030】 烷基係指藉由自任何碳原子移除氫原子而衍生自烷烴之單價基團，其包括具有1至12個碳原子，且典型地1至約10個碳原子，或在一些具體實例中1至約6個碳原子，或在其他具體實例中具有1、2、3或4個碳原子之直鏈及分支鏈。直鏈烷基之實例包括（但不限於）：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基及正己基。分支鏈烷基之實例包括（但不限於）：異丙基、異丁基、第二丁基及第三丁基。烷基可經取代或未經取代。代表性經取代之烷基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。如本文所用，除非另外說明，否則術語烷基係指環狀及非環狀基團兩者。

【0031】 術語「環狀烷基（cyclic alkyl）」或「環烷基（cycloalkyl）」係指藉由自環碳原子移除氫原子而衍生自環烷烴之單價基團。環烷基為飽和或部分飽和非芳族結構，其具有單環或多個環，包括分離、稠合、橋連及螺環系統，具有3至14個碳原子，或在一些具體實例中，3至12個、或3至10個、或3至8個，或3、4、5、6或7個碳原子。環烷基可經取代或未經取代。代表性經取代之環烷基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。單環環烷基之實例包括（但不限於）：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。多環環系統之實例包括（但不限於）：雙環[4.4.0]癸烷、雙環[2.2.1]庚烷、螺[2.2]戊烷及其類似者。(環烷基)氧基係指-O-環烷基。(環烷基)硫基係指-S-環烷基。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如-S(O)-環烷基或--$S(O)_2$-環烷基。

【0032】 烯基係指如上文所定義之直鏈及分支鏈以及環烯基，其中一或多個雙鍵在兩個碳原子之間。烯基可具有2至約12個碳原子，或在一些具體實例中，1至約10個碳原子，或在其他具體實例中，1至約6個碳原子，或在其他具體實例中，1、2、3或4個碳原子。烯基可經取代或未經取代。代表性經取代之烯基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。烯基之實例包括(但不限於)：乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、

環戊烯基、環己烯基、丁二烯基、戊二烯基及己二烯基以及其他烯基。

【0033】 炔基係指如上文所定義之直鏈及分支鏈以及環烷基，其中一或多個參鍵在兩個碳原子之間。炔基可具有2至約12個碳原子，或在一些具體實例中，1至約10個碳原子，或在其他具體實例中，1至約6個碳原子，或在其他具體實例中，1、2、3或4個碳原子。炔基可經取代或未經取代。代表性經取代之炔基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。例示性炔基包括（但不限於）：乙炔基、炔丙基及-C≡C(CH_3)以及其他炔基。

【0034】 芳基為包括單個及多個環化合物（包括含有獨立及/或稠合芳基之多個環化合物）之環狀芳族烴。芳基可含有6至約18個環碳，或在一些具體實例中，6至14個環碳，或甚至在其他具體實例中，6至10個環碳。芳基亦包括雜芳基，其為含有5個或更多個環成員之芳環化合物，該芳環化合物之一或多個環碳原子經雜原子（諸如但不限於，N、O及S）置換。芳基可經取代或未經取代。代表性經取代之芳基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。芳基包括：苯基、伸聯苯基、聯伸三苯基、萘基、蒽基及芘基。芳氧基係指-O-芳基。芳硫基係指-S-芳基，其中芳基如本文所定義。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如--S(O)-芳基或--$S(O)_2$-芳基。雜芳氧基係指-O-雜芳基。雜芳硫基係指-S-雜芳基。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如-S(O)-雜芳基或-$S(O)_2$-雜芳基。

【0035】 適合的雜環基包括具有至少兩種不同元素之原子作為其環成員之環狀基團，其中一或多個為雜原子，諸如但不限於N、O或S。雜環基可包括3至約20個環成員，或在一些具體實例中，3至18個，或約3至15個、3至12個、3至10個或3至6個環成員。雜環基中之環系統可為不飽和、部分飽和及/或飽和的。雜環基可經取代或未經取代。代表性經取代之雜環基可經單取代或經取代超過一次，諸如但不限於經單取代、二取代或三取代。例示性雜環基包括（但不限

於）：吡咯啶基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、哌啶基、味啉基、硫代味啉基、硫氧雜環己基、哌呄基、氮雜環丁基、氮雜環丙基、咪唑啶基、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫噻吩基、四氫呋喃基、間二氧雜環戊烯基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻唑啉基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、高哌啶基、氧雜環庚基、硫雜環庚基、噁氮呼基、二氮呼基、噻氮呼基、1,2,3,6-四氫吡啶基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧戊環基、二氧雜環己基、嘌呤基、喹呄基、啐啉基、酞呄基、喋啶基及苯并噻唑基。雜環氧基係指-O-雜環基。雜環硫基係指-S-雜環基。此術語亦涵蓋硫之氧化形式，諸如-S(O)-雜環基，或-$S(O)_2$-雜環基。

【0036】　多環或聚環基係指兩個或更多個環，其中兩個或更多個碳原子為兩個鄰接環共用，其中環為「稠合環（fused ring）」；若環藉由一個共用碳原子接合，則此等環為「螺（spiro）」環系統。經由非鄰接原子接合之環為「橋（bridged）」環。多環基團可經取代或未經取代。代表性多環基團可經取代一或多次。

【0037】　鹵基包括F、Cl、Br及I；硝基係指-NO_2；氰基係指-CN；異氰基係指-N≡C；環氧基涵蓋氧原子直接連接至碳鏈或環系統之兩個相鄰或非相鄰碳原子之結構，該碳鏈或環系統基本上為環醚結構。環氧化物為具有三原子環之環醚。

【0038】　烷氧基為如上文所定義之經取代或未經取代之烷基，其與氧單一鍵結。烷氧基可經取代或未經取代。代表性經取代之烷氧基可經取代一或多次。例示性烷氧基包括（但不限於）：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、異丙氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基及環己氧基。

【0039】　硫醇係指-SH。硫羰基係指(=S)。磺醯基係指-SO_2-烷基、-SO_2-經取代之烷基、-SO_2-環烷基、-SO_2-經取代之環烷基、-SO_2-芳基、-SO_2-經取代之芳

基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-經取代之雜芳基、-SO_2-雜環基及-SO_2-經取代之雜環基。磺醯基胺基係指-NR^aSO_2烷基、-NR^aSO_2-經取代之烷基、-NR^aSO_2環烷基、-NR^aSO_2經取代之環烷基、-NR^aSO_2芳基、-NR^aSO_2經取代之芳基、-NR^aSO_2雜芳基、-NR^aSO_2經取代之雜芳基、-NR^aSO_2雜環基、-NR^aSO_2經取代之雜環基，其中各R^a獨立地如本文所定義。

【0040】 羧基係指-COOH或其鹽。羧基酯係指-C(O)O-烷基、-C(O)O-經取代之烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-經取代之芳基、-C(O)β-環烷基、-C(O)O-經取代之環烷基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-經取代之雜芳基、-C(O)O-雜環基及-C(O)O-經取代之雜環基。(羧基酯)胺基胺基係指-NR^a-C(O)O-烷基、-NR^a-C(O)O-經取代之烷基、-NR^a-C(O)O-芳基、-NR^a-C(O)O-經取代之芳基、-NR^a-C(O)β-環烷基、-NR^a-C(O)O-經取代之環烷基、-NR^a-C(O)O-雜芳基、-NR^a-C(O)O-經取代之雜芳基、-NR^a-C(O)O-雜環基及-NR^a-C(O)O-經取代之雜環基，其中R^a如本文所述。(羧基酯)氧基係指-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-經取代之烷基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-經取代之芳基、-O-C(O)β-環烷基、-O-C(O)O-經取代之環烷基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-經取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環基及-O-C(O)O-經取代之雜環基。側氧基係指(=O)。

【0041】 術語「胺（amine）」及「胺基（amino）」係指氨之衍生物，其中一或多個氫原子已經包括（但不限於）：烷基、烯基、芳基及雜環基之取代基置換。胺基甲酸酯基係指-O(C=O)NR_1R_2，其中R_1及R_2獨立地為氫、脂族基、芳基或雜環基。

【0042】 胺基羰基係指-C(O)$N(R^b)_2$，其中各R^b獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基。此外，各R^b可視需要與結合至其上之氮接合在一起，以形成雜環基或經取代之雜環基，其限制條件為兩個R^b均不為氫。胺基

羰基烷基係指-烷基C(O)N(R^b)$_2$，其中各R^b獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基。此外，各R^b可視需要與結合至其上之氮接合在一起，以形成雜環基或經取代之雜環基，其限制條件為兩個R^b均不為氫。胺基羰基胺基係指-$NR^aC(O)N(R^b)_2$，其中R^a及各R^b如本文所定義。胺基二羰基胺基係指-$NR^aC(O)C(O)N(R^b)_2$，其中R^a及各R^b如本文所定義。胺基羰氧基係指-O-C(O)N(R^b)$_2$，其中各R^b獨立地如本文所定義。胺基磺醯基係指-$SO_2N(R^b)_2$，其中各R^b獨立地如本文所定義。

【0043】　亞胺基係指-N=R^c，其中R^c可選自氫、胺基羰基烷氧基、經取代之胺基羰基烷氧基、胺基羰基烷胺基及經取代之胺基羰基烷胺基。

【0044】　術語「視需要經取代（optionally substituted）」意謂之前之基團可經取代或未經取代。當經取代時，「視需要經取代」基團之取代基可包括（但不限於）：一或多個獨立地選自以下基團或單獨或以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、低碳數烷胺基、芳胺基、醯胺基、硝基、硫醇、低碳數烷硫基、低碳數鹵烷硫基、低碳數全鹵烷硫基、芳硫基、磺酸酯、磺酸、三取代矽烷基、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。兩個取代基可接合在一起以形成由零至三個雜原子組成之稠合五員、六員或七員碳環或雜環，例如形成亞甲二氧基或伸乙二氧基。視需要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）。當在不敍述關於取代之限定條件的情況下敍述取代基時，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（substituted）」之情況下，尤其期望經取代形式。另外，特定部分之視需要選用之取代基的不同集合可定義為必需的；在此等情況下，視需要選用之取代如所定義，通常緊隨片語「視需要經…取代（optionally substituted with）」。

【0045】 本文所描述之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括化合物之習知無毒鹽或四級銨鹽，例如來自無毒的有機或無機酸。舉例而言，此類習知無毒鹽包括衍生自無機酸之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似無機酸；及由有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羥乙磺酸及其類似有機酸。在其他情況下，所描述之化合物可含有一或多個酸性官能基，且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。此等鹽可同樣在投予媒劑或劑型製造過程中就地製備，或藉由以下來製備：使呈其自由酸形式之經純化之化合物與適合鹼（諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）、與氨或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺單獨反應。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽以及其類似鹽。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啉及其類似有機胺。

【0046】 術語「治療（treatment）」在本文中可與術語「治療方法（therapeutic method）」互換地使用且係指1）治療性治療或措施，其治癒、減緩、減輕所診斷之病理性病狀、疾病或病症之症狀及/或中斷所診斷之病理性病狀、疾病或病症之進展，以及2）及防治性/預防性措施。彼等需要治療者可包括已患有特定醫學

疾病或病症之個體以及可最終獲得病症之彼等個體（亦即，需要預防性措施之彼等個體）。

【0047】　如本文所用之術語「個體（subject）」係指進行本發明方法之任何個體或患者。一般而言，主體為人類，但如在所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，主體可為動物。

【0048】　術語「治療有效量（therapeutically effective amount）」、「有效劑量（effective dose）」、「治療有效劑量（therapeutically effective dose）」、「有效量（effective amount）」或類似術語係指將引發組織、系統、動物或人類（正由投予該化合物所尋求）中之生物學或醫學反應之本發明化合物之量。一般而言，反應為改善患者之症狀或所需生物結果。此類量應足以抑制MIF活性。

【0049】　本文亦揭示包括具有式（I）結構之化合物的醫藥組成物。術語「醫藥學上可接受之載劑（pharmaceutically acceptable carrier）」係指可與本發明之化合物一起投予患者且不破壞其藥理學活性之無毒載劑。可用於此等組成物中之醫藥學上可接受之載劑包括（但不限於）：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白（諸如人類血清白蛋白）、緩衝物質（諸如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化銨、鋅鹽）、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

【0050】　可用於本發明之醫藥組成物中之醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白（諸如人類血清白蛋白）緩衝物質（諸如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（諸如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽）、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖

維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂及自乳化藥物遞送系統（self-emulsifying drug delivery system；SEDDS），諸如α-生育酚、聚乙二醇1000丁二酸鹽或其他類似聚合遞送基質。

【0051】 在僅包含本文所描述之化合物作為活性組分之醫藥組成物中，投予此等組成物之方法可額外包含向個體投予額外藥劑或療法之步驟。此類療法包括（但不限於）：貧血療法、糖尿病療法、高血壓療法、膽固醇療法、神經藥理學藥物、藥物調節心血管功能、藥物調節發炎、免疫功能、產生血細胞；激素及拮抗劑、影響胃腸功能之藥物、微生物疾病之化學治療劑及/或贅生性疾病之化學治療劑。其他藥理學療法可包括任何藥物類別中發現之任何其他藥物或生物製劑。舉例而言，其他藥物類別可包含過敏/冷/ENT療法、鎮痛劑、麻醉劑、消炎劑、抗菌劑、抗病毒劑、哮喘/肺部療法、心血管療法、皮膚病學療法、內分泌/代謝療法、胃腸療法、癌症療法、免疫學療法、神經病學療法、眼科療法、精神病學療法或風濕病學療法。可與本文所描述之化合物一起投予之藥劑或療法之其他實例包括基質金屬蛋白酶抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、細胞因子拮抗劑、免疫抑制劑、細胞因子、生長因子、免疫調節劑、前列腺素或抗血管過度增殖化合物。

【0052】 如本文所用，「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類（正由研究人員、獸醫、醫生或其他臨床師所尋求）中引發生物學或醫學反應之活性化合物或醫藥劑的量，該生物學或醫學反應包括以下中之一或多者：（1）預防疾病；例如預防可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或呈現疾病之病變或症狀的個體中之疾病、病狀或病症；（2）抑制疾病；例如抑制正在經歷或呈現疾病、病狀或病症之病變或症狀之個體中之疾病、病狀或病症（亦即，遏制病變及/或症狀進一步發展）；以及（3）改善疾病；例如改善正在經歷或呈現疾

病、病狀或病症之病變或症狀之個體中之疾病、病狀或病症（亦即，逆轉病變及/或症狀）。

【0053】 如本文所用，術語「組合（combination/combined）」及相關術語係指同時或依序投予根據本發明之治療劑。舉例而言，所描述之化合物可與另一治療劑以獨立單位劑型或共同呈單一單位劑型同時或依次投予。因此，本發明提供單一單位劑型，其包含所描述之化合物、額外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。當患者或個體同時暴露於兩種藥劑時，典型地認為兩種或更多種藥劑「以組合形式（in combination）」投予。在許多具體實例中，當患者或個體同時展示特定目標組織或樣品中（例如腦中、血清中等）之藥劑的治療相關水準時，認為兩種或更多種藥劑「以組合形式」投予。

【0054】 當本發明之化合物與其他試劑以組合療法形式投予時，其可依序或同時向患者投予。可替代地，根據本發明之醫藥學或防治性組成物包含艾弗麥克素（ivermectin）或本文所描述之任何其他化合物與另一治療劑或防治劑之組合。通常投予以治療特定疾病或病狀之額外治療劑可稱為「適合於所治療之疾病或病狀之藥劑」。

【0055】 本發明之組成物及方法中所用之化合物亦可藉由附加適當官能基修飾以增強選擇性生物特性。此類修飾為所屬技術領域中具有通常知識者已知的且包括增加進入給定生物系統（例如，血液、淋巴系統或中樞神經系統）中之生物滲透、增加經口可用性、增加溶解度以允許藉由注射投予、改變代謝及/或改變分泌速率的彼等修飾。

【0056】 根據一較佳具體實例，本發明之組成物經調配以用於向個體或患者，例如哺乳動物，較佳人類進行醫藥上投予。此類醫藥組成物用於改善、治療或預防個體之本文所描述之疾病中之任一者。

【0057】 本發明之藥劑通常以醫藥組成物形式投予，該等醫藥組成物包含

活性治療劑，亦即及多種其他醫藥學上可接受之組分。參見雷明頓氏醫藥科學（Remington's Pharmaceutical Science）（第15版，Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1980）。較佳形式取決於預期之投予模式及治療應用。取決於所需調配物，組成物亦可包括醫藥學上可接受之無毒載劑或稀釋劑，其定義為常用以調配用於動物或人類投予之醫藥組成物的媒劑。選擇稀釋劑以免影響組合之生物活性。此類稀釋劑之實例為蒸餾水、生理磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖溶液及漢克氏溶液（Hank's solution）。另外，醫藥組成物或調配物亦可包括其他載劑、佐劑，或無毒、非治療性、非免疫原性穩定劑及其類似物。

【0058】 在一些具體實例中，本發明提供醫藥學上可接受之組成物，其包含治療有效量之與一或多種醫藥學上可接受之載劑（添加劑）一起調配之所描述之化合物中的一或多者，及/或用於治療本文所描述之疾病的稀釋劑，該等疾病包括（但不限於）中風、局部缺血、阿茲海默氏症（Alzheimer'）、僵直性脊椎炎、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、哮喘動脈粥樣硬化、克羅恩氏病（Crohn's disease）、結腸炎、皮炎憩室炎、肌肉纖維疼痛、肝炎、大腸急躁症、全身性狼瘡紅斑、腎炎、潰瘍性結腸炎及帕金森氏病（Parkinson's disease）。儘管所描述之化合物有可能單獨投予，但較佳投予如本文所描述之作為醫藥調配物（組成物）之所描述之化合物。所描述之化合物可類似於其他藥劑而經調配用於以人類或獸醫學中使用之任何適宜方式投予。

【0059】 如詳細描述，本發明之醫藥組成物可經專門調配用於以固體或液體形式投予，其包括適合於以下之彼等形式：經口投予（例如灌藥（水性或非水性溶液或懸浮液））、錠劑（例如靶向經頰、舌下及全身吸收之彼等錠劑）、用於向舌施加之藥團、散劑、顆粒、糊劑；非經腸投予，例如作為例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物而藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射；局部施加，

例如施加至皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧；經陰道內或直腸內，例如作為子宮托、乳膏或泡沫；經舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及至其他黏膜表面。

【0060】 潤濕劑、乳化劑及潤滑劑（諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂）以及著色劑、脫模劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組成物中。

【0061】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚（BHA）、丁基化羥基甲苯（BHT）、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；以及金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0062】 根據本發明使用之調配物包括適用於經口、經鼻、局部（包括經頰及舌下）、經直腸、經陰道及/或非經腸投予之彼等調配物。調配物可宜以單位劑型呈現且可藉由製藥學技術領域中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主及特定投予模式而定。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量通常為產生治療效果之化合物之量。一般而言，此量將在活性成分之約1%至約99%範圍內。在一些具體實例中，此量將在約5%至約70%、約10%至約50%或約20%至約40%範圍內。

【0063】 在某些具體實例中，如本文所描述之調配物包含選自由以下組成之群的賦形劑：環糊精、脂質體、膠束形成劑（例如膽酸）及聚合載劑（例如聚酯及聚酸酐）；以及本發明之化合物。在某些具體實例中，前述調配物使得所描述之本發明之化合物為經口生物可用的。

【0064】 製備包含所描述之化合物之調配物或組成物的方法包括使本發

明之化合物與載劑及視需要存在之一或多種附屬成分締合的步驟。一般而言，可藉由使本發明之化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均一且緊密地締合且隨後（必要時）使產物成形來製備調配物。

【0065】 醫藥組成物可呈無菌可注射製劑形式，例如呈無菌可注射水溶液或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據所屬技術領域中具有通常知識者已知之技術，使用適合的分散劑或潤濕劑（諸如Tween 80、克列莫佛（Cremophor）RH40及克列莫佛E1）及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有甘露醇、水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何溫和的不揮發性油。諸如油酸及其甘油酯衍生物之脂肪酸適用於製備可注射劑，天然的醫藥學上可接受之油（諸如橄欖油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化型式）亦然。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如Pharmacopeia Helvetica中所描述之彼等稀釋劑或分散劑，或類似醇。其他常用界面活性劑（諸如Tween、Span及其他乳化劑）或常用於製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型之生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。

【0066】 在一些情況下，為延長藥物作用，可能需要減緩自皮下或肌內注射之藥物吸收。此可藉由使用水溶性較差之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。可替代地，非經腸投予之藥物形式之延遲吸收係藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現。

【0067】 可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成所描述之化合物之微膠囊基質而製得。視藥物與聚合物之比率及所

用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。積存可注射調配物亦藉由將藥物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中而製備。

【0068】 本發明之醫藥組成物可以任何經口可接受之劑型經口投予，包括（但不限於）膠囊、錠劑及水性懸浮液以及溶液。在用於經口使用之錠劑的情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。典型地亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式經口投予，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當經口投予水性懸浮液及溶液以及丙二醇時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

【0069】 本文所描述之適用於經口投予之調配物可呈膠囊、扁囊劑、丸劑、錠劑、口含錠（使用調味基劑，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍）、散劑、顆粒之形式或作為於水溶液或非水性液體中之溶液或懸浮液，或作為水包油或油包水液體乳液，或作為酏劑或糖漿，或作為片劑（使用惰性基劑，諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠）及/或作為漱口劑及其類似物，其各含有預定量之本發明之化合物作為活性成分。本文所描述之化合物亦可作為藥團、舐劑或糊劑投予。

【0070】 在用於經口投予之固體劑型（膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物）中，將活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，該等載劑諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或以下中之任一者：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶液阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如第四銨化合物；潤濕劑，諸如鯨蠟醇、甘油單硬脂酸酯及非離子型界面活性劑；吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及

其混合物；以及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，醫藥組成物亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組成物亦可用作使用如乳糖或牛乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之此類賦形劑之軟殼及硬殼明膠膠囊中之填充劑。

【0071】 錠劑可藉由視需要與一或多種附屬成分一起壓縮或模製來製備。壓縮錠劑可使用黏合劑（例如明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、界面活性劑或分散劑來製備。可在適合的機器中製得模製錠劑，其中粉末狀化合物之混合物經惰性液體稀釋劑濕潤。若使用固體載劑，則製劑可呈錠劑形式、以粉末或糰粒形式置放於硬明膠膠囊中或以糖衣錠或口含錠之形式。固體載劑之量將變化，例如約25至800 mg，較佳約25 mg至400 mg。當使用液體載劑時，製劑可例如呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊、無菌可注射液體（諸如安瓿）或非水性液體懸浮液形式。當組成物呈膠囊形式時，任何常規囊封適合於例如在硬明膠膠囊殼層中使用前述載劑。

【0072】 錠劑及其他固體劑型（諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒）可視需要刻痕或製備有包衣及殼層，諸如醫藥調配技術領域中熟知之腸溶包衣及其他包衣。可替代地或另外使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所需釋放輪廓、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配，以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可經調配用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組成物之形式。此等組成物亦可視需要含有乳濁劑且可為視需要以延遲方式僅僅或優先在胃腸道某一部分中釋放一或多種活性成分之組成物。可使用之包埋組成物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與上述賦形劑中之一或多者一起呈微囊封形式。

【0073】 用於經口投予本發明之化合物的液體劑型包括醫藥學上可接受

之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除了活性成分之外，液體劑型可含有常用於所屬技術領域中之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油）、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0074】　除惰性稀釋劑之外，口服組成物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0075】　除了活性化合物之外，懸浮液可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂基醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃蓍及其混合物。

【0076】　本發明之醫藥組成物亦可呈用於經直腸投予之栓劑形式投予。此等組成物可藉由將本發明之化合物與適合的無刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化以釋放活性組分。此類材料包括（但不限於）：可可脂、蜂臘及聚乙二醇。

【0077】　當所需治療涉及藉由局部施加容易進入之區域或器官時，本發明之醫藥組成物之局部投予係尤其適用的。對於局部施加至皮膚，醫藥組成物應用含有懸浮於或溶解於載劑中之活性組分之適合的軟膏調配。用於局部投予本發明之化合物的載劑包括（但不限於）：礦物油、液體石油、白色石油、丙二醇、聚氧化乙烯聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。可替代地，醫藥組成物可用含有懸浮於或溶解於載劑中之活性化合物之適合的洗劑或乳膏調配。適合的載劑包括（但不限於）：礦物油、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、鯨蠟酯蠟、鯨蠟硬脂醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。本發明之醫藥組成物亦可藉由直腸栓劑調配物或以適合的灌腸調配物形式局部施加至下部腸道。局部投予之經皮貼片亦包括於本發明中。

【0078】　本發明之醫藥組成物可藉由經鼻氣霧劑或吸入投予。此類組成物根據藥物調配技術領域中熟知之技術製備，且可採用苯甲醇或其他適合的防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、氟碳化物及/或所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他溶解劑或分散劑將該等組成物製備為於生理鹽水中之溶液。

【0079】　對於眼用用途，醫藥組成物可調配為於等張pH經調整之無菌生理鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張pH經調整之無菌生理鹽水中之溶液，其具有或不具有防腐劑（諸如氯苄烷銨）。可替代地，對於眼用用途，醫藥組成物可經調配呈軟膏（諸如凡士林）形式。

【0080】　經皮貼片具有提供控制本發明化合物向身體之遞送的額外優勢。將化合物溶解於或分散於適當介質中可製得此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之通量。提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中可控制此類通量之速率。

【0081】　可用於本發明之醫藥組成物中之適合的水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇（諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物）及其適合的混合物、植物油（諸如橄欖油）以及可注射之有機酯（諸如油酸乙酯）。可例如藉由使用包衣材料（諸如卵磷脂）、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0082】　此類組成物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。在某些具體實例中，可能需要納入一或多種抗細菌劑及/或抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物。可替代地或另外，可能需要在組成物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可注射醫藥形式之延長吸收可藉由包括延遲吸收劑（諸如單硬脂酸鋁及明膠）來達成。

【0083】　在某些具體實例中，經口投予所描述之化合物或醫藥製劑。在其他具體實例中，經靜脈內投予所描述之化合物或醫藥製劑。替代投予途徑包括舌

下、肌肉內及經皮投予。

【0084】 當本文所描述之化合物作為醫藥投予人類及動物時，其可本身或作為含有例如0.1%至99.5%（更佳0.5%至90%）活性成分以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物給予。

【0085】 本文所描述之製劑可經口、非經腸、局部或經直腸給予。其當然以適合於相關投予途徑之形式給出。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式，藉由注射、吸入、眼部洗劑、軟膏、栓劑等投予，藉由注射、輸注或吸入投予；藉由洗劑或軟膏局部投予；及藉由栓劑經直腸投予。經口投予係較佳的。

【0086】 此類化合物可藉由任何適合的投予途徑向人類及其他動物投予以用於治療，該投予途徑包括經口、經鼻（如藉由例如噴霧）、經直腸、陰道內、非經腸、腦池內及局部（如藉由散劑、軟膏或滴劑，包括經頰及舌下）。

【0087】 無論所選擇之投予途徑如何，可以適合的水合形式使用的本文所描述之化合物及/或本發明之醫藥組成物藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之習知方法，調配為醫藥學上可接受之劑型。

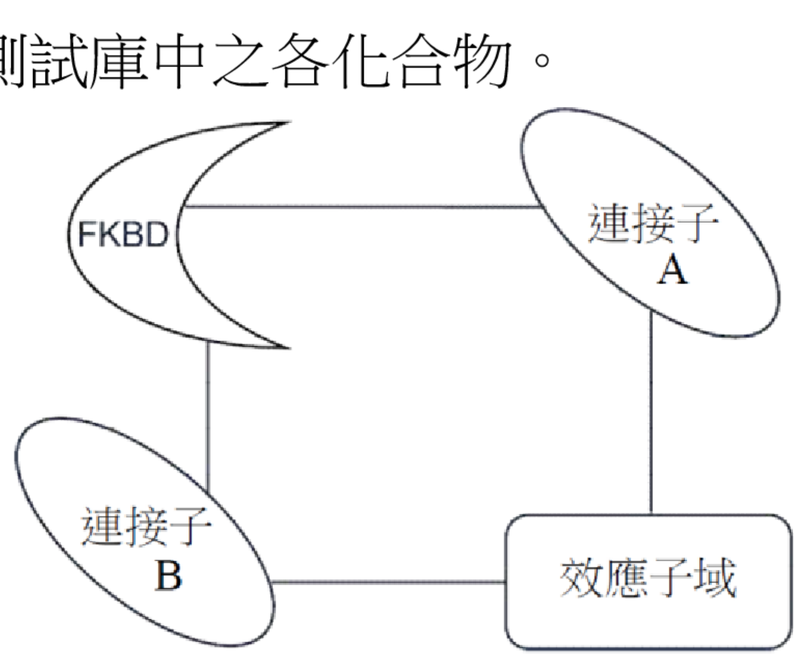
【0088】 可改變本發明之醫藥組成物中之活性成分的實際劑量濃度，以便獲得在對患者無毒之情況下有效達成用於特定患者、組成物及投予模式之所需治療反應的量的活性成分。

【0089】 應理解，術語「投予…（administration of）」及或「投予（administering）」應理解為意謂向需要治療之個體提供治療有效量之醫藥組成物。投予途徑可為經腸、局部或非經腸。因此，投予途徑包括（但不限於）：皮內、皮下、靜脈內、腹膜內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、經皮、經氣管、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內及胸骨內、經口、舌下、經頰、經直腸、經陰道、經鼻眼投予，以及輸注、吸入及噴霧。

【0090】 FKBP-FK506-鈣調神經磷酸酶及FKBP-雷帕黴素-TOR複合物之

晶體結構揭露FK506及雷帕黴素兩者均可劃分成兩個功能域，即「FKBP結合域（FKBP-binding domain）」（FKBD）及「效應子（effector）」域，該等域分別介導其與鈣調神經磷酸酶及TOR之相互作用。儘管在三元複合物中FKBP與鈣調神經磷酸酶之間存在廣泛的蛋白質-蛋白質相互作用，但在FKBP與TOR之間存在極少的相互作用，表明FKBP在藉由雷帕黴素抑制TOR中之關鍵作用為結合至藥物之FKBD且將其效應子域呈現至TOR。

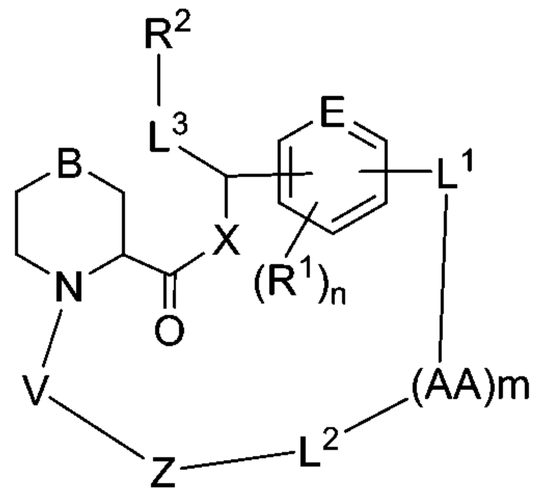
【0091】 FK506及雷帕黴素之結構之比較揭露其共用幾乎相同的FKBD，但各自具有不同效應子域。藉由將FK506之效應子域與雷帕黴素之效應子域交換，有可能將目標自鈣調神經磷酸酶改變為TOR，該TOR不攜帶彼此之序列、功能或結構類似性。另外，可藉由將新結構接枝至FK506及雷帕黴素之FKBD上來靶向其他蛋白質。因此，產生具有新目標特異性之新化合物可藉由將足夠大的組合庫接枝至結合寬蛋白質體篩選之FKBD上來達成，經由該等篩選，針對人類蛋白質體中之每一蛋白質測試庫中之各化合物。



式（I）

【0092】 在一些具體實例中，本文提供根據式（I）之巨環化合物，其包括FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子，其中FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子一起形成巨環。

【0093】 在一些具體實例中，本文提供根據式（II）之巨環化合物或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



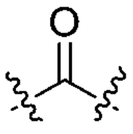
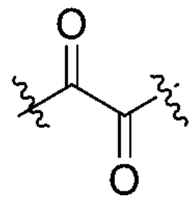
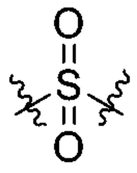
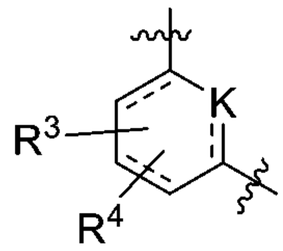
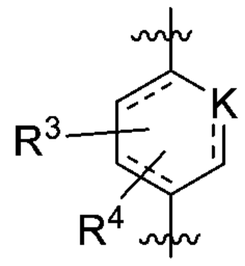
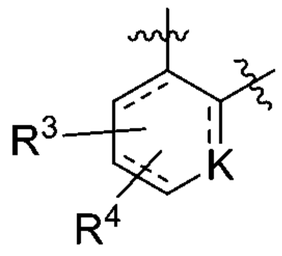
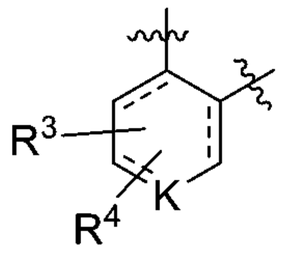
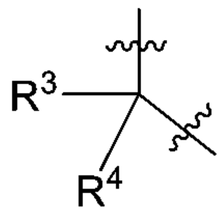
式（II）

【0094】 B可為CH_2、NH、NMe、O、S或$S(O)_2$；X可為O、NH或NMe；E可為CH或N；n為選自0至4之整數；m為選自1至10之整數。此式中之AA表示天然及非天然胺基酸，其中之每一者可選自下表4。

【0095】 在一些具體實例中，m可為1。在一些具體實例中，m可為2。在一些具體實例中，m可為3。在一些具體實例中，m可為4。在一些具體實例中，m可為5。在一些具體實例中，m可為6。在一些具體實例中，m可為7。在一些具體實例中，m可為8。在一些具體實例中，m可為9。在一些具體實例中，m可為10。在特定具體實例中，m為3或4。

【0096】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-}

$_{10}$雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0097】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  或  ，其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^5、CR^5、N及NR^5，其中R^5為氫或烷基。

【0098】 L^1、L^2或L^3中之每一者可選自由以下表1中所示之結構組成之群。

表1. 連接子結構.

視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{2-6}$伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{2-6}$伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6} 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6} 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 $(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6} 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6} 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6} 伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烯基

視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基	視需要經取代之 $(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{2-6}$伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{3-6}$ 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{3-6}$ 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6} 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6} 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6} 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6} 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6} 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6} 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6} 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烷基-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸環烯基-

		NR^{21}-	NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6} 伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸環烯基-NR^{21}-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{1-6}$ 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{2-6}$ 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{3-6} 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{3-6} 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{1-6} 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{2-6} 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{3-6} 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{3-6} 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{1-6} 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{2-6} 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)O-C_{3-6} 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{3-6} 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{1-6} 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{2-6} 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)-C_{3-6} 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{3-6} 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{3-6}$ 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{3-6}$ 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)$C_{1-6}$ 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)$C_{2-6}$ 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)-$C_{3-6}$ 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)-$C_{3-6}$ 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{3-6}$ 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}C_{3-6}$ 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$NR^{20}C_{1-6}$ 伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$NR^{20}C_{2-6}$ 伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)NR^{20}-C_{3-6} 伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)NR^{20}-C_{3-6} 伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-

SO_2-C_{1-6}伸烷基-C(O)	SO_2-C_{2-6}伸烯基-C(O)	SO_2-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	SO_2-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}cyclo伸烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{1-6}伸烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)-
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{1-6}伸烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸環烯基-C(O)
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$$C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-(CO)	視需要經取代之 $NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$-$C_{2-6}$伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$-$C_{3-6}$伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$-$C_{3-6}$伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 $C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$$C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{1-6}$伸烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{2-6}$伸烯基-(CO)	視需要經取代之 vC(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{3-6}$伸環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{3-6}$伸環烯基-(CO)
視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$$C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$$C_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$$C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$$C_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之

-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-C(O)O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-OC(O) $(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之-O$(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-
視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{1-6}伸烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-
視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-C_{3-6}伸環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之-$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{3-6}$伸環烯基-$(CH_2)_n$-O-
視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之

-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$-C$_{3-6}$伸環烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	-C(O)NR^{20}(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸環烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-
視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$C$_{1-6}$伸烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$-C$_{3-6}$伸環烷基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-	視需要經取代之-NR^{20}C(O)(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸環烯基-(CH$_2$)$_n$-C(O)-
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)OC$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)O-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)OC$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC(O)C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC(O)-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$OC(O)C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C(O)-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C(O)-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$NR^{20}C(O)C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)NR^{20}-視需要經取代之C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)NR^{20}-視需要經取代之C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)NR^{20}C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-S-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-S-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-S-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烷基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{3-6}$伸雜環烯基	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$C(O)(CH$_2$)$_n$-SO$_2$-C$_{2-6}$伸炔基	
視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO-C$_{3-6}$伸雜	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO-C$_{3-6}$伸雜	視需要經取代之-(CH$_2$)$_n$-SO-C$_{2-6}$伸炔	

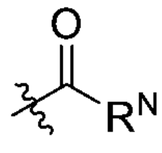
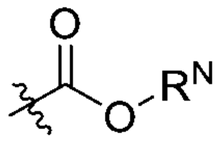
環烷基	環烯基	基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸雜環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸雜環烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烷基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烯基	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{3-6}$伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{3-6}$ 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC_{2-6}$伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{3-6}$ 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)$-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)C_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)O$-C_{3-6} 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)OC_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)$-C_{3-6} 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nOC(O)C_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{3-6}$ 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C_{2-6}$ 伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)$-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nNR^{20}C(O)C_{2-6}$伸炔基-$NR^{21}$-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}$-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)NR^{20}C_{2-6}$伸炔基-$NR^{21}$-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6} 伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6} 伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{1-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-	

SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	SO_2-C_{2-6} 伸 炔 基 -NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸 雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6} 伸 雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6} 伸 炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜環烷基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜環烯基-NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6} 伸 炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜 環 烷 基 -NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6} 伸 雜 環 烯 基 -NR^{21}-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基-NR^{21}-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{3-6}$伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$C_{2-6}$ 伸 炔 基 -C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{3-6} 伸 雜 環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{3-6} 伸 雜 環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{3-6} 伸 雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 - $(CH_2)_n$C(O)-C_{3-6} 伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)C_{2-6} 伸 炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{3-6} 伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)O-C_{3-6} 伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)OC_{2-6} 伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{3-6} 伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)-C_{3-6} 伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$OC(O)C_{2-6} 伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{3-6}$ 伸 雜烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$-$C_{3-6}$亞雜烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{2-6}$ 伸 炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)$C_{3-6}$伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O) -$C_{3-6}$伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$C(O)$C_{2-6}$伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{3-6}$ 伸 雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$-$C_{3-6}$伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$$NR^{20}$$C_{2-6}$ 伸 炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$NR^{20}$$C_{3-6}$伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)NR^{20}-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$C(O)$NR^{20}$$C_{2-6}$伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	

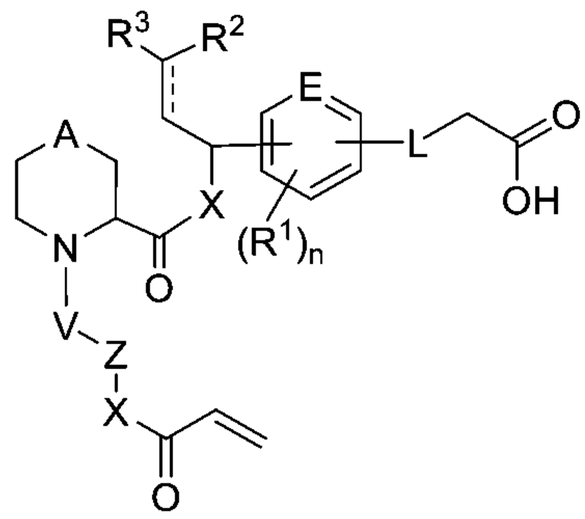
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO_2-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-SO-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)-	視需要經取代之 -$(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)-	
視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烷基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{3-6}伸雜環烯基-C(O)	視需要經取代之 -$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n$-S-S-C_{2-6}伸炔基-C(O)	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 $NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$ NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$ NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 - $NR^{20}C(O)(CH_2)_nNR^{21}$ -C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nO$-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-S-C_{2-6}伸炔基-(CO)	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烷基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-NR^{21}-C_{3-6}伸雜環烯基-(CO)	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$-$NR^{21}C_{2-6}$伸炔基-(CO)	
視需要經取代之	視需要經取代之	視需要經取代之	

-C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$ 伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-	-C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-	-C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6} 伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6} 伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6} 伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_n$-C_{3-6} 伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$ 雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$ 雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -C(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$ 雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -C(O)O$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$ 雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6} 伸雜環烯基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之 -O$(CH_2)_n$-C_{3-6}雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之 -O$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$	視需要經取代之 -O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_nC_{3-6}$ 雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6} 雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -O$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -O$(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -OC(O) $(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -OC(O) $(CH_2)_nC_{3-6}$雜環基-伸烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -OC(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$ 伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之 -O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -O$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -O$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-	視需要經取代之 -C(O)$NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	
視需要經取代之 -NR^{20}C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烷基-	視需要經取代之 -NR^{20}C(O)$(CH_2)_n$-C_{3-6}伸雜環烯基-	視需要經取代之 -NR^{20}C(O)$(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-	

$(CH_2)_n$-	$(CH_2)_n$-		
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 --$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-O-	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-O-	
視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -$C(O)NR^{20}(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	
視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烷基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_n$- C_{3-6}伸雜環烯基-$(CH_2)_n$-C(O)-	視需要經取代之 -$NR^{20}C(O)(CH_2)_nC_{1-6}$伸炔基-$(CH_2)_n$-C(O)-	

各R^{20}及R^{21}獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基。

【0099】 在一些具體實例中，在併入至巨環中之前含FKBD部分可具有根據式（III）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

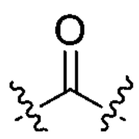
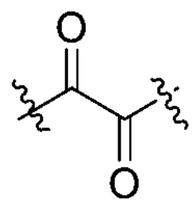
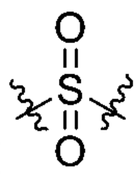
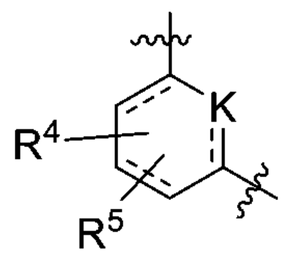
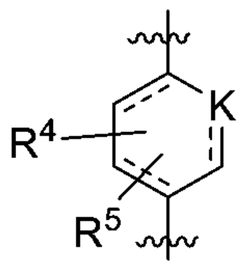
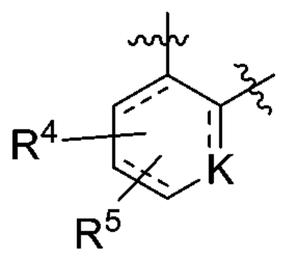
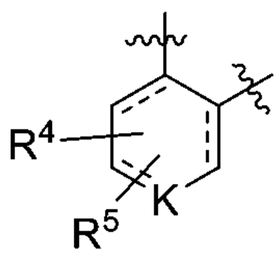
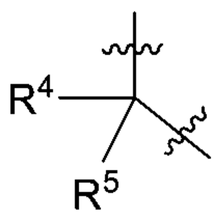


式（III）

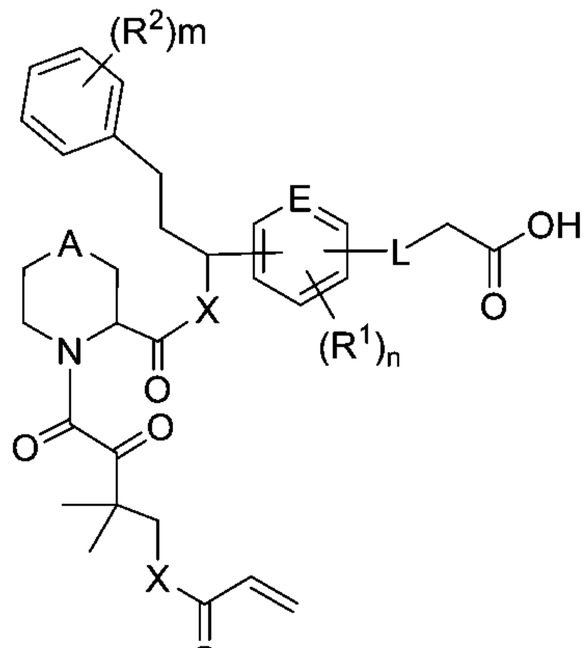
【0100】 其中L選自表1中之結構；A為CH_2、NH、O或S；各X獨立地為O、NH或NMe；E為CH或N；═表示單鍵或雙鍵。n為選自0至4之整數。

【0101】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-}

$_{20}$烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^3選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0102】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  、  或其中R^4及R^5各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^6、CR^6、N及NR^6，其中R^6為氫或烷基。

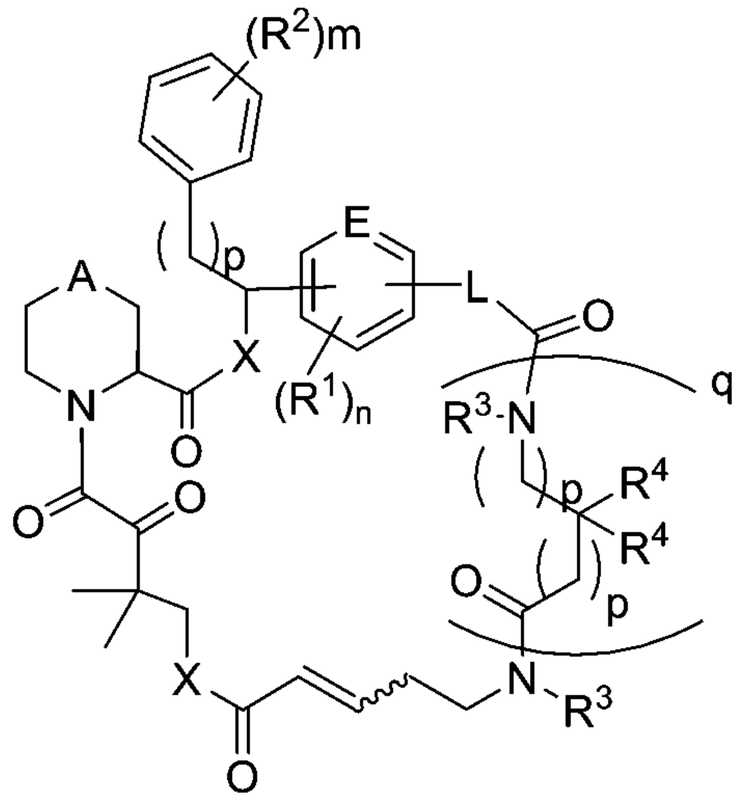
【0103】 在一些具體實例中，在併入至巨環中之前含FKBD部分可具有根據式（IV）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



式（IV）

【0104】 其中L選自表1中之結構；A為CH_2、NH、O或S；各X獨立地為O或NH；E為CH或N；各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基；各R^2選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基羰基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基；n為選自0至4之整數；並且m為選自0至5之整數。

【0105】 在一些具體實例中，本發明中之雷帕弗辛化合物可具有根據式（V）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。



式（V）

【0106】 其中L選自表1中之基團；A為CH_2、NH、NMe、O、$S(O)_2$或S；各X獨立地為O、NMe或NH；E為CH或N。

【0107】 R^1、R^2、R^3及R^4中之每一者可獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、$COC_{1\text{-}20}$烷基、$CO_2C_{1\text{-}20}$烷基、$C_{3\text{-}8}$環烷基、$C_{2\text{-}8}$烯基、$C_{2\text{-}8}$炔基、$C_{1\text{-}10}$烷氧基、$C_{6\text{-}15}$芳基、$C_{6\text{-}15}$芳氧基、$C_{6\text{-}15}$芳硫基、$C_{2\text{-}10}$羧基、$C_{1\text{-}10}$烷胺基、硫醇、$C_{1\text{-}10}$烷硫基、$C_{1\text{-}10}$烷基雙硫、$C_{6\text{-}15}$芳硫基、$C_{1\text{-}10}$雜芳硫基、($C_{3\text{-}8}$環烷基)硫基、$C_{2\text{-}10}$雜環硫基、磺醯基、$C_{1\text{-}10}$烷基磺醯基、醯胺基、$C_{1\text{-}10}$烷基醯胺基、硒醇、$C_{1\text{-}10}$烷基硒醇、$C_{6\text{-}15}$芳基硒醇、$C_{1\text{-}10}$雜芳基硒醇、($C_{3\text{-}8}$環烷基)硒醇、$C_{2\text{-}10}$雜環硒醇、胍基、$C_{1\text{-}10}$烷基胍基、脲、$C_{1\text{-}10}$烷基脲、銨、$C_{1\text{-}10}$烷基銨、氰基、$C_{1\text{-}10}$烷基氰基、$C_{1\text{-}10}$烷基硝基、金剛烷、膦酸酯、$C_{1\text{-}10}$烷基膦酸酯及$C_{6\text{-}15}$芳基膦酸酯，上述中之每一者可視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、$C_{1\text{-}20}$烷基、經取代之$C_{1\text{-}20}$烷基、$C_{1\text{-}10}$烷氧基、經取代之$C_{1\text{-}10}$烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基$C_{1\text{-}10}$烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基$C_{1\text{-}10}$烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、$C_{6\text{-}15}$芳基、經取代之$C_{6\text{-}15}$芳基、$C_{6\text{-}15}$芳氧基、經取代之$C_{6\text{-}15}$芳氧基、$C_{6\text{-}15}$芳硫基、經取代之$C_{6\text{-}15}$芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、$C_{3\text{-}8}$環烷基、經取代之$C_{3\text{-}8}$環烷基、($C_{3\text{-}8}$環烷基)氧基、經取代

之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、鹵基、羥基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

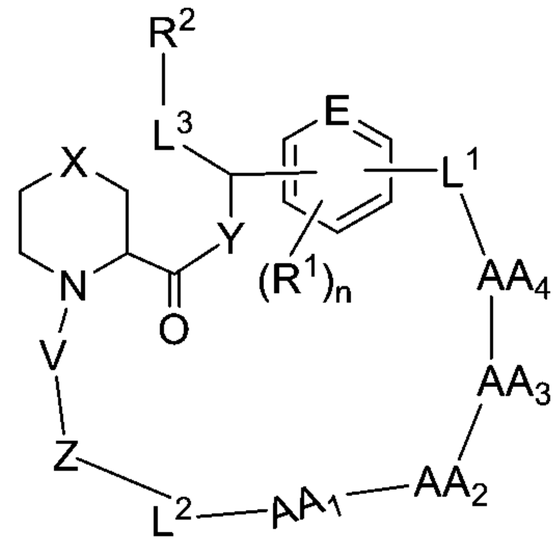
【0108】 或任何R^4形成由任何R^3形成之環狀結構，該環狀結構選自由C_{2-10}雜環基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{2-10}雜環基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C6-15芳硫基、經取代之C6-15芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、鹵基、羥基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0109】 n為選自0至4之整數；m為選自0至5之整數；各p為獨立地選自0至2之整數；q為選自1至10之整數。

【0110】 在一些具體實例中，q可為1。在一些具體實例中，q可為2。在一些具體實例中，q可為3。在一些具體實例中，q可為4。在一些具體實例中，q可

為5。在一些具體實例中，q可為6。在一些具體實例中，q可為7。在一些具體實例中，q可為8。在一些具體實例中，q可為9。在一些具體實例中，q可為10. 在特定具體實例中，q為3或4。

【0111】 在一些具體實例中，本發明中之雷帕弗辛化合物可具有根據式（VI）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

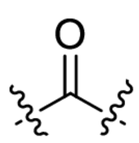
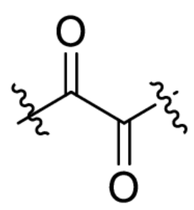
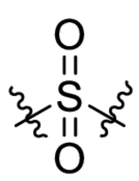
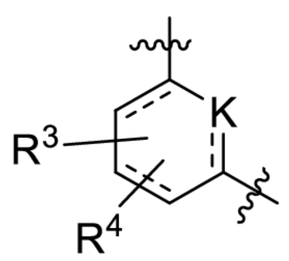
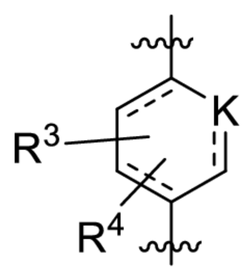
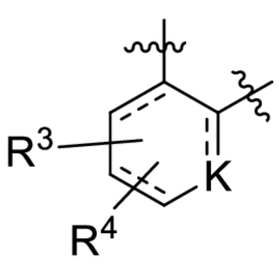
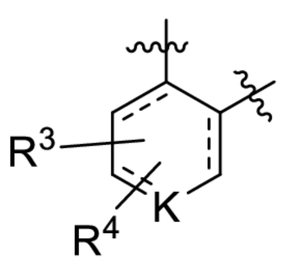
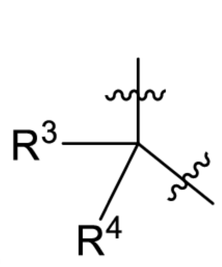


式（VI）

【0112】 各L^1、L^2或L^3可獨立地選自表1中之連接子結構。各AA_1、AA_2、AA_3或AA_4可獨立地選自以下表3中所示之胺基酸單體。X可為CH_2、NH、O或S；Y可為O、NH或N-烷基；E可為CH或N；n為選自0至4之整數。胺基酸可為N-C連接或C-N連接的。

【0113】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}

$_{10}$雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

【0114】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  或  ，其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^5、CR^5、N及NR^5，其中R^5為氫或烷基。

【0115】 雷帕弗辛之合成途徑. 存在合成雷帕弗辛之若干種方法，包括固相合成及溶液相合成。此等方法可對一或多個連接子及/或效應子域產生修改，該等修改包括烷基化、醯胺鍵形成、雙鍵複分解、噁二唑形成、三唑形成、二硫醇形成、碸形成、狄爾斯-阿爾德環加成（Diels-Alder cycloaddition）及其他。

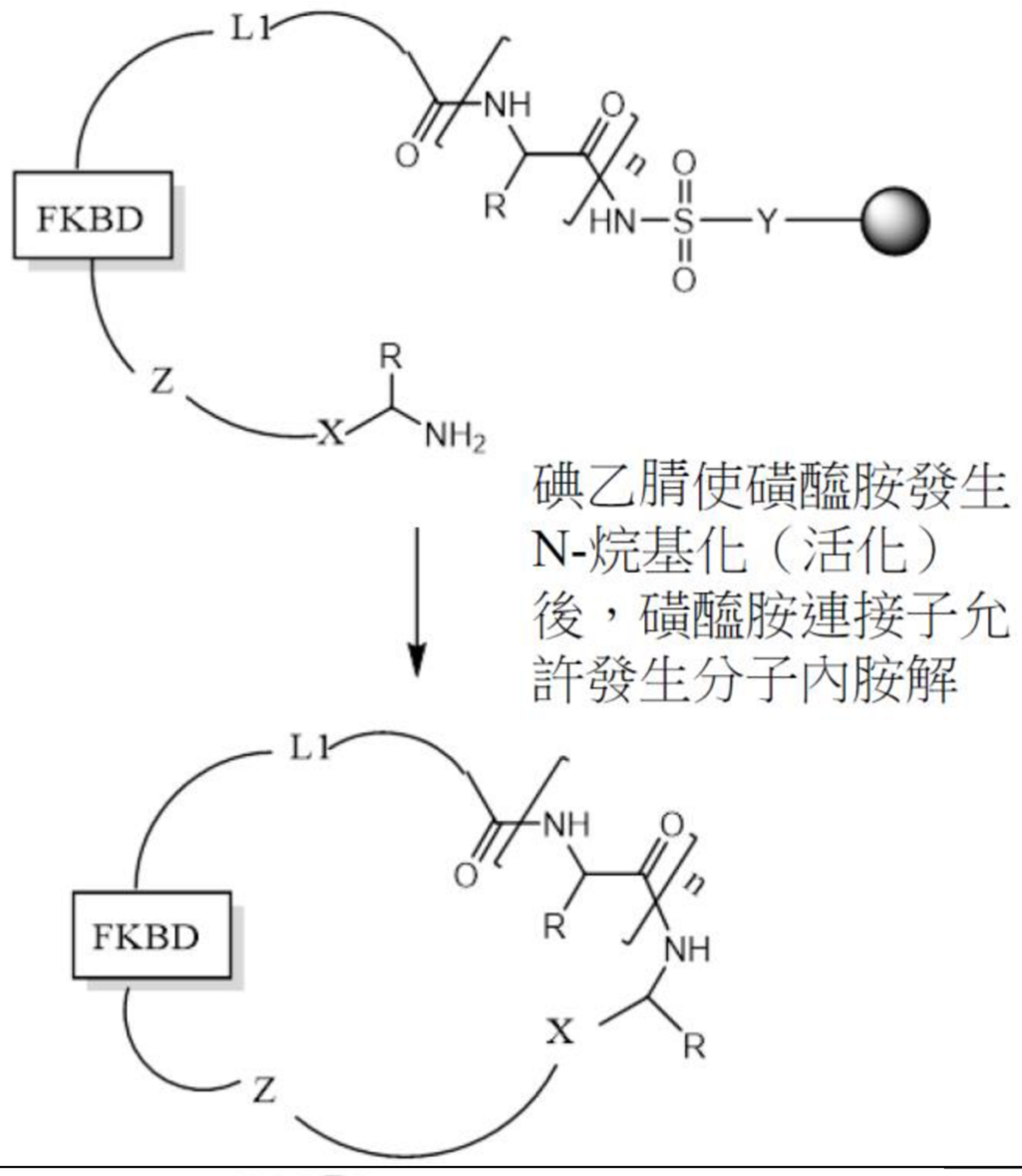
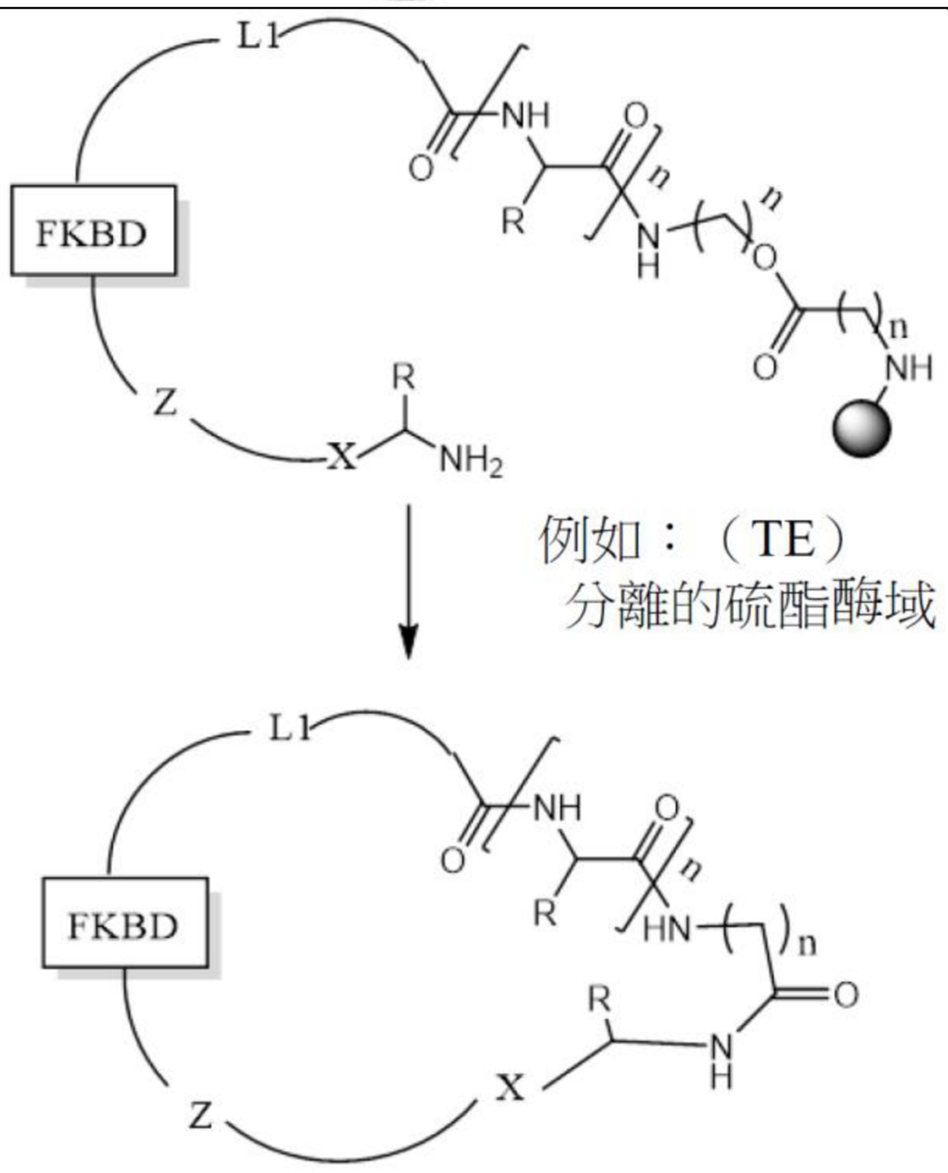
【0116】 吾人應用固相肽合成來組裝多肽效應子域。一端用羧酸及另一末端用烯烴封端之預先組裝之FKBD隨後與保持於珠粒上之多肽偶合。為促進新形成之巨環之純化，吾人採用偶合巨環化及循環釋放策略，由此巨環化伴隨著巨環產物自固體珠粒之同時釋放。所屬技術領域中具有通常知識者可考慮用於合成本發明中之雷帕弗辛分子之不同巨環化方法。在一些具體實例中，使用閉環複分解/循環釋放（ring-closing metathesis；RCM）。在一些具體實例中，巨環內醯胺化可用於不同雷帕弗辛之有效平行合成。順-C6連接子可用於構築雷帕弗辛庫。中等溫度與催化劑負載（140℃，30 mol%荷維達-格拉布氏（Hoveyda-Grubbs）II催化劑）之組合，其用於隨後雷帕弗辛庫之大規模合成。

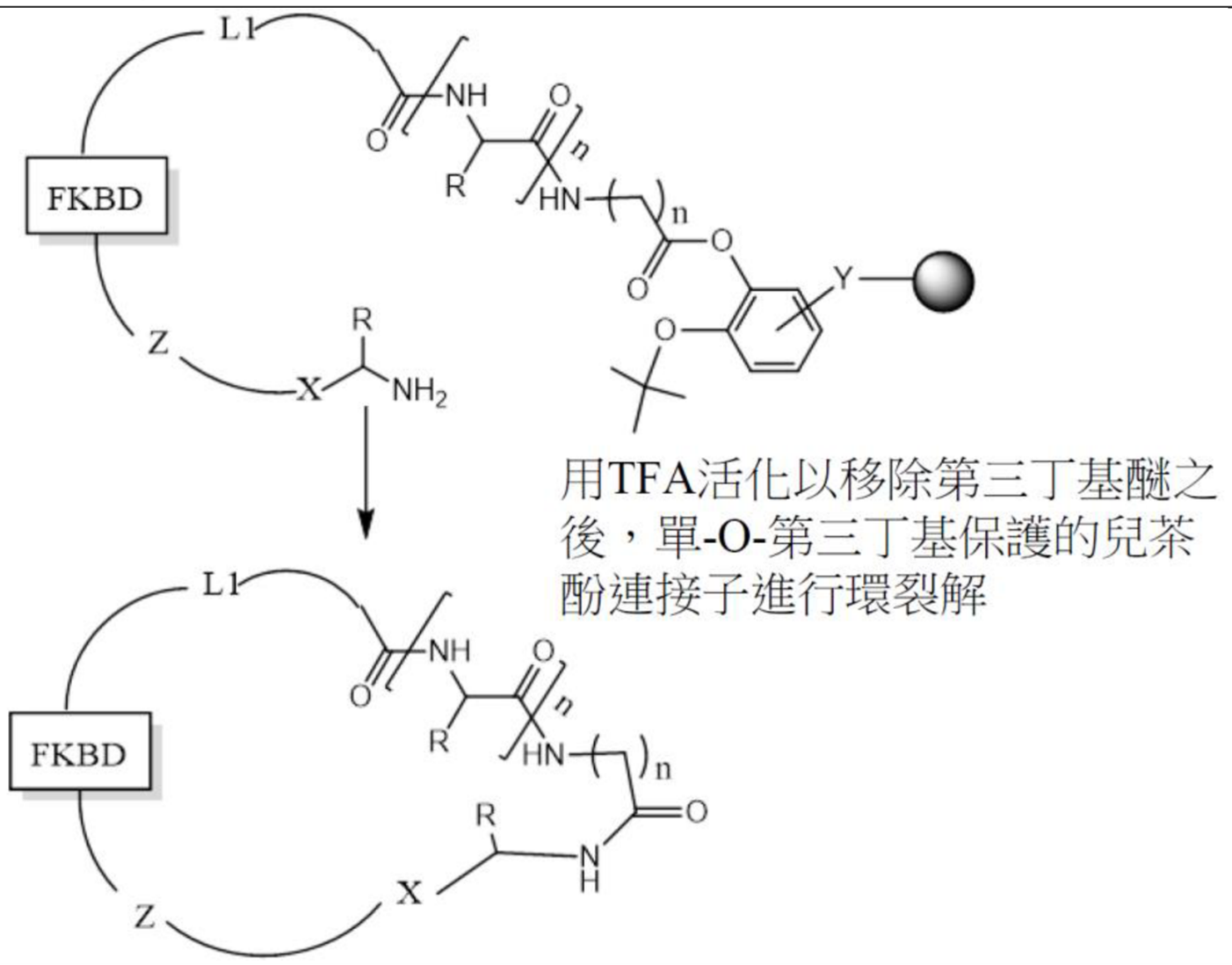
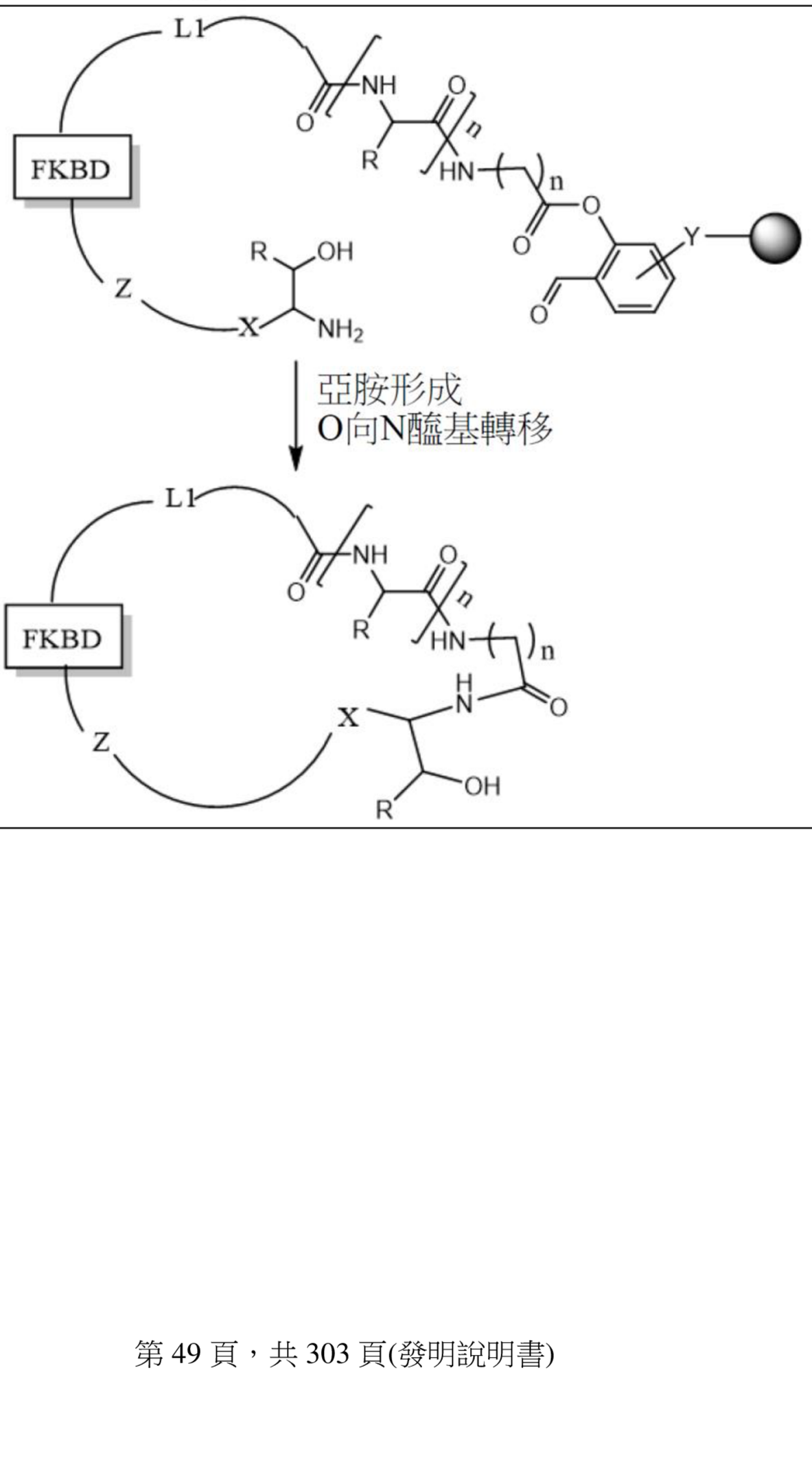
【0117】 其他環閉合方法可用於合成本文所揭示之雷帕弗辛分子。例示性

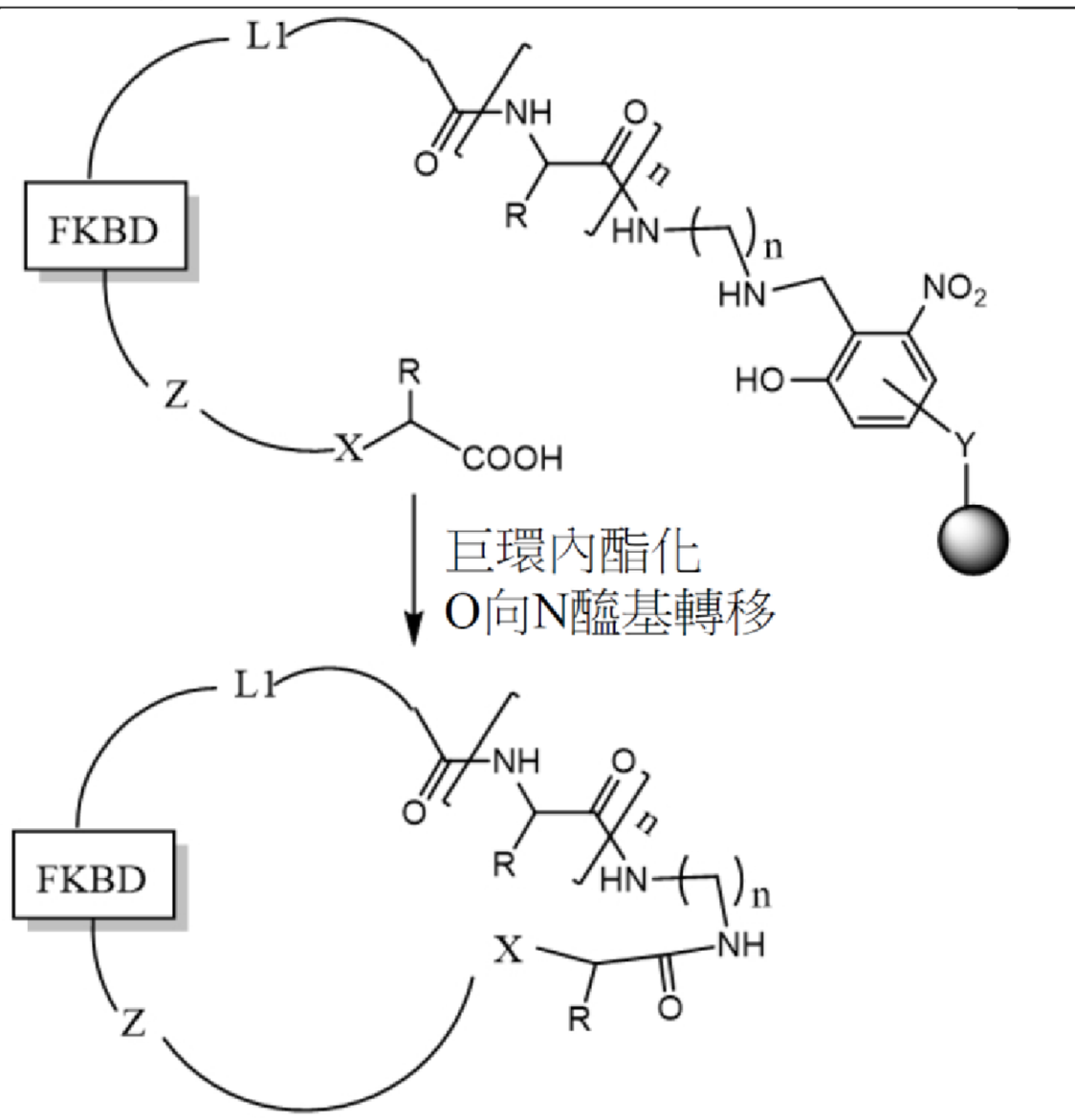
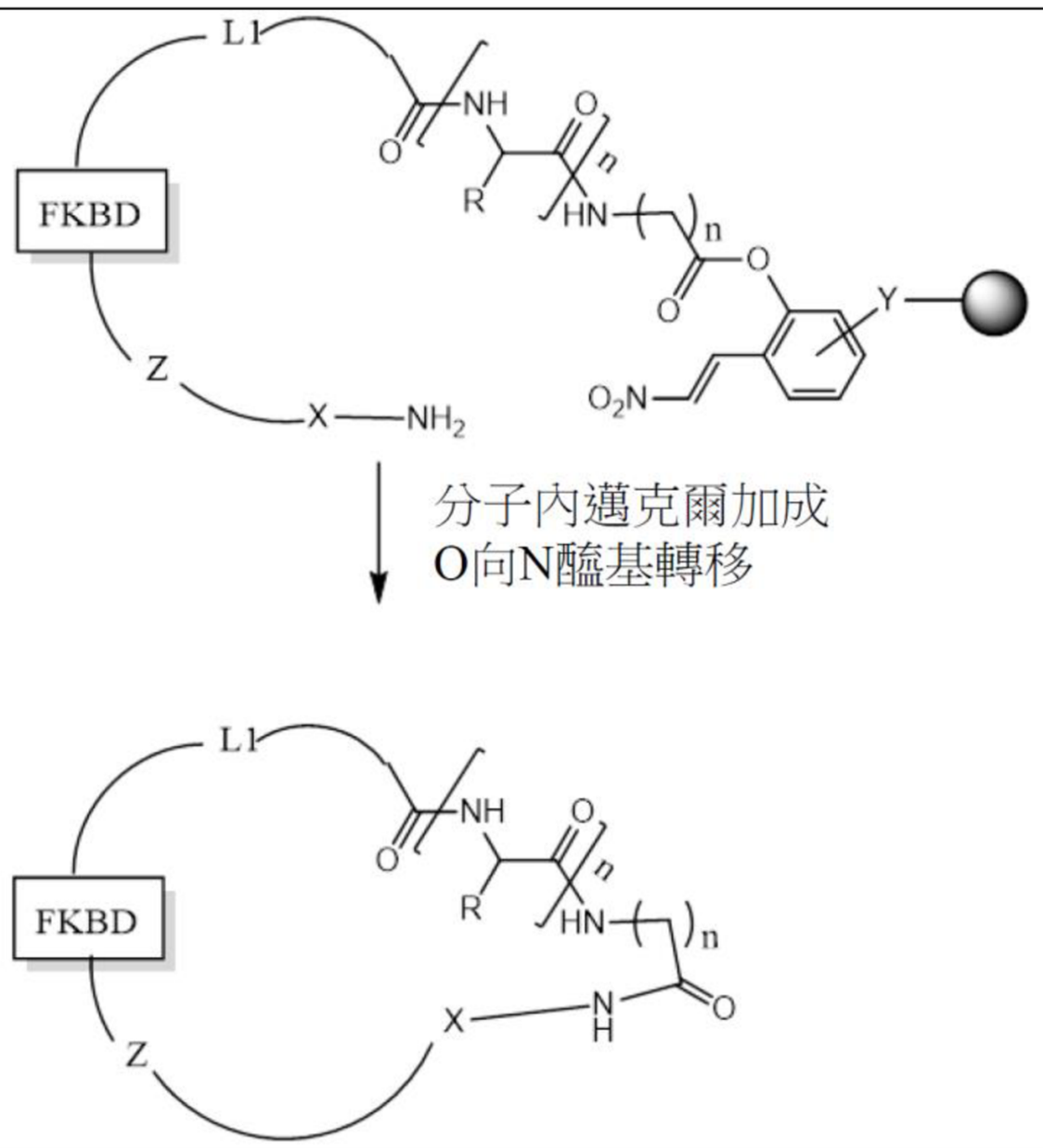
方法可包括（但不限於）：胺解、化學酶方法、點擊化學、使用輔助基團經由環收縮之巨環化、經由含硫基團介導之巨環化、經由環加成之巨環化、經由Wittiga或Wittig樣反應之巨環化、由多組分反應之巨環化、金屬輔助之巨環化、經由C-N鍵形成之巨環化、經由C-O鍵形成之巨環化、具有或不具有金屬輔助之烷基化、分子內環丙烷化、芳烴之氧化偶合、側鏈環化及芳烴之氧化偶合。此等巨環化方法中之每一者可以固相或溶液相進行。使用輔助基團經由環收縮之巨環化反應可包括（但不限於）：使用羥基苯甲醛、使用羥基硝基苯酚及使用硝基乙烯基苯酚。經由含硫基團介導之巨環化反應可包括（但不限於）：噻唑啶形成O至N醯基轉移、轉酯化S至N醯基轉移、環鏈互變異構化S至N醯基轉移、施陶丁格（Staudinger）接合環收縮、雙硫醇-烯巨環化、硫醇-烯巨環化、硫代烷基化及雙硫鍵形成。經由環加成之巨環化反應可包括（但不限於）磷烯-疊氮接合及噁二唑接枝。金屬輔助巨環化可包括（但不限於）：C-C鍵形成、鈴木偶合（Suzuki coupling）、薗頭偶合（Sonogashira coupling）、Tasuji-Trost反應、Glaser-Hay偶合及鎳催化之巨環化。經由C-N鍵形成之巨環化反應可包括（但不限於）烏爾曼偶合（Ullmann coupling）及布赫瓦爾德-哈特維希胺化（Buchwald-Hartwig animation）。經由C-O鍵形成之巨環化反應可包括（但不限於）：Chan-Lam-Evans偶合、C-H活化及烏爾曼偶合。經由烷基化之巨環化反應可包括烯醇化物化學反應、威廉森醚化（Williamson etherification）、光延反應、芳族親核取代（SNAr）及弗雷斯-凱拉夫特型烷基化（Friedel-Crafts type alkylation）。

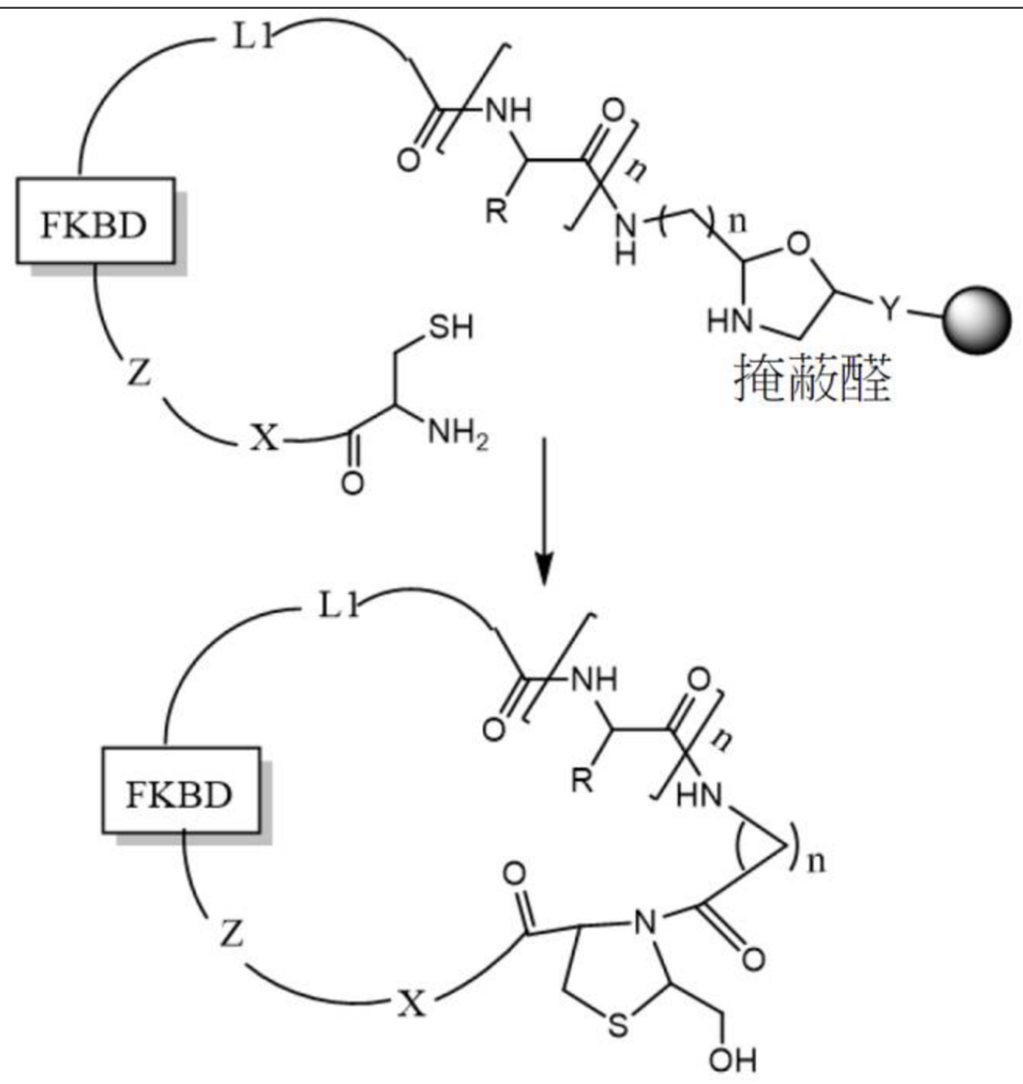
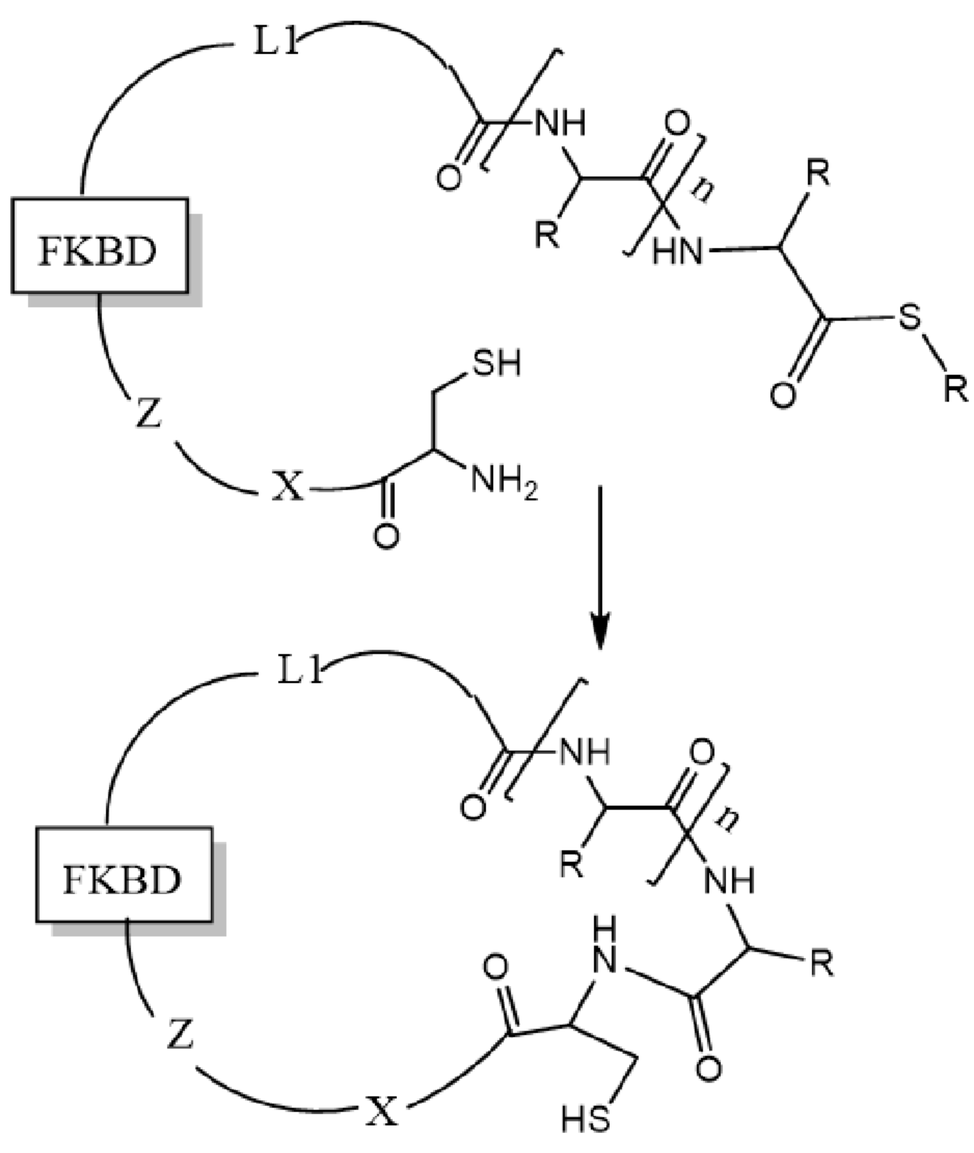
【0118】 在一些具體實例中，雷帕弗辛分子可使用Marsault, E.,及Peterson, M. L.（編）. (2017) Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles: Design, Synthesis, and Case Studies中所描述之方法來環化，其特此以全文引用之方式併入。巨環化方法之一些非限制性實例展示於下表2中，各n可獨立地為選自0至10之整數。

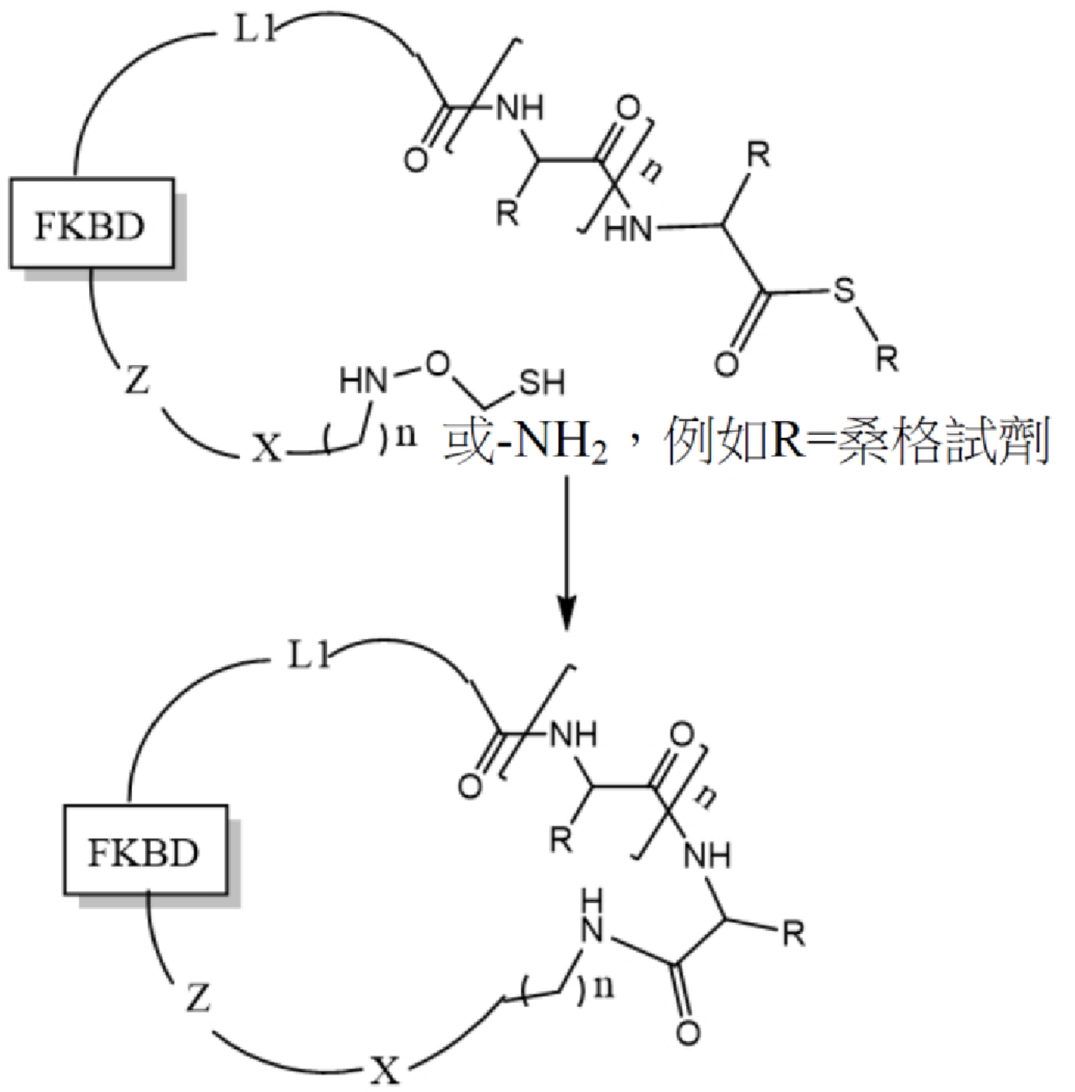
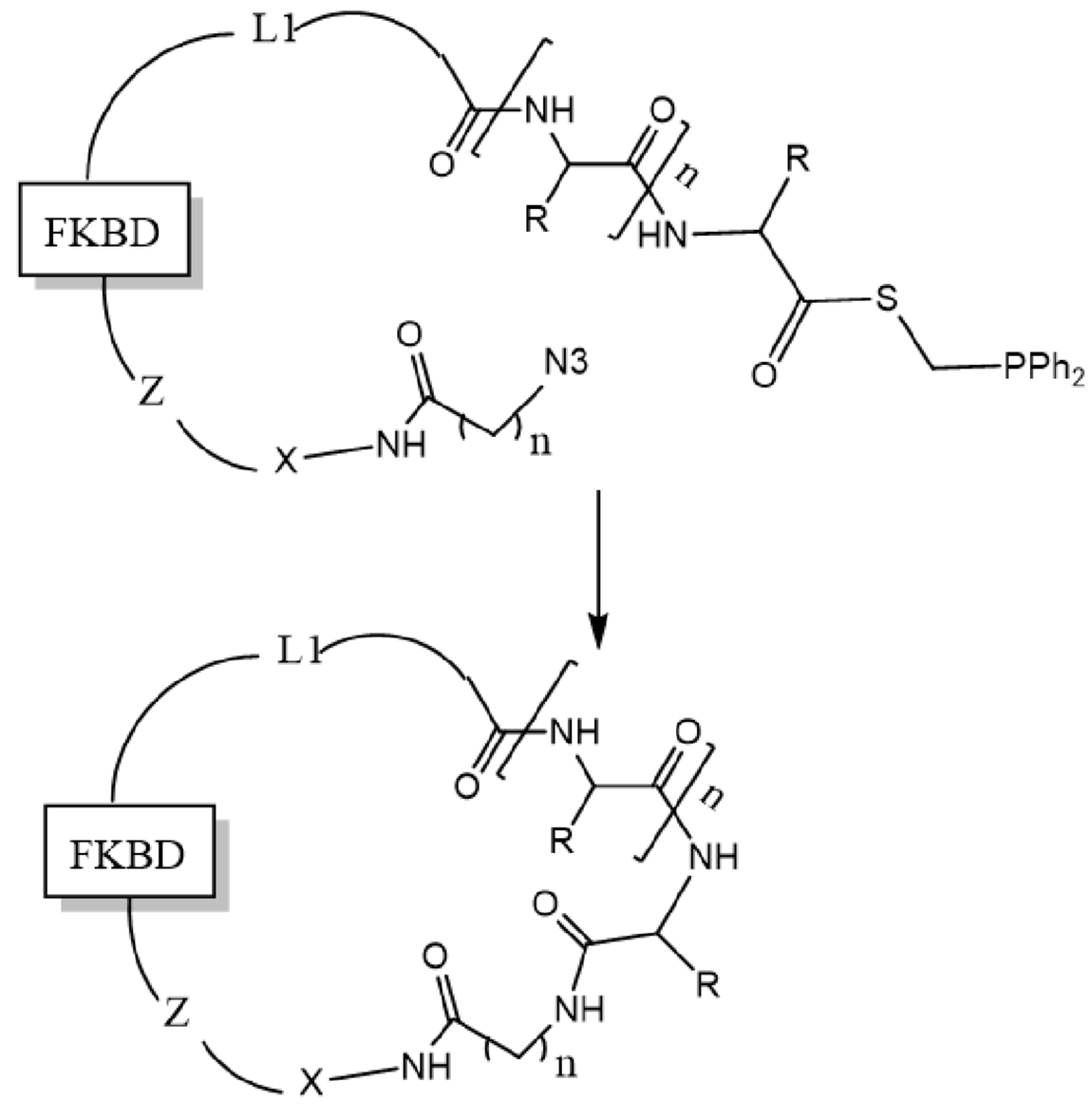
表2. 可用於雷帕弗辛合成之其他巨環化方法.

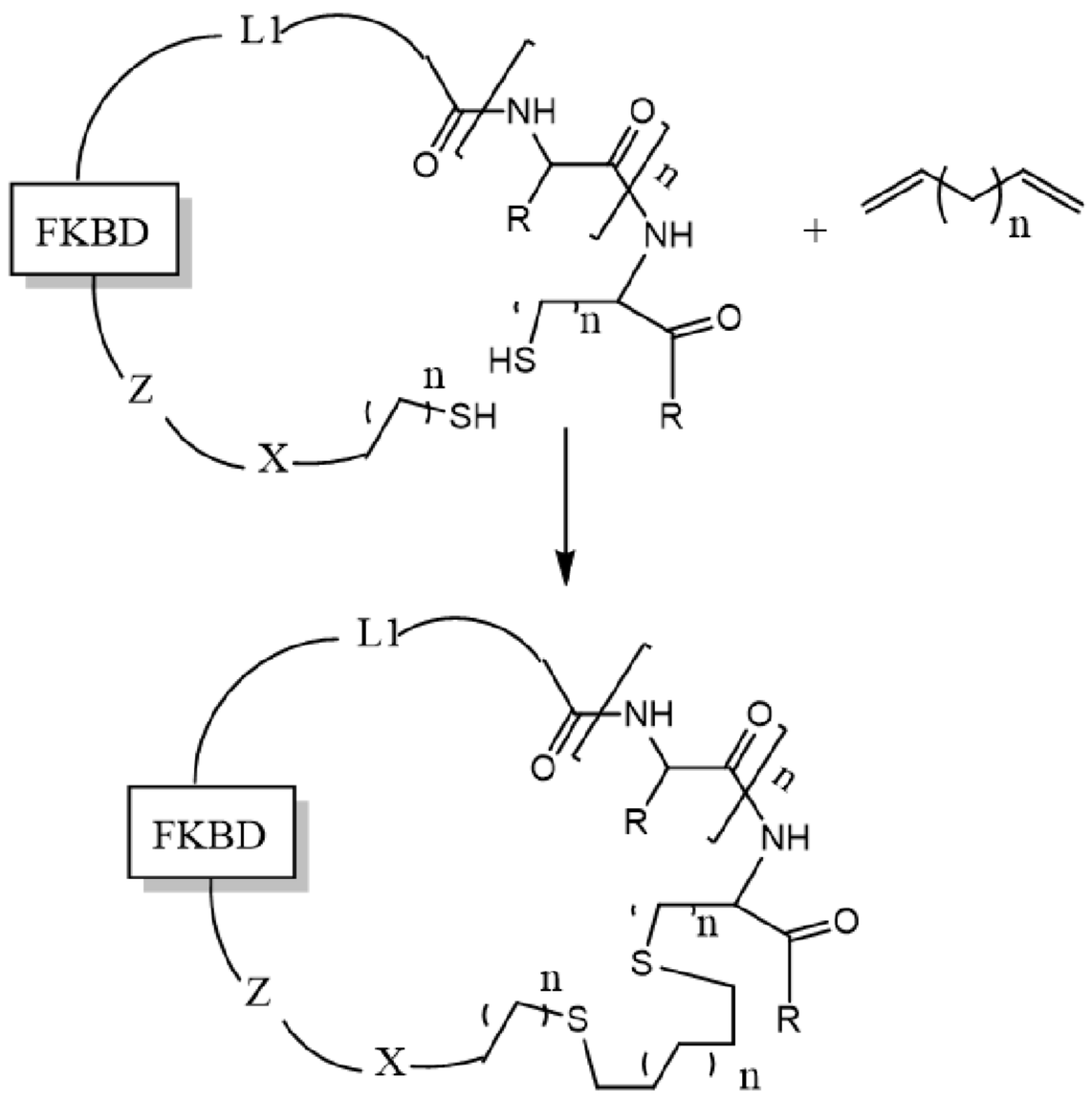
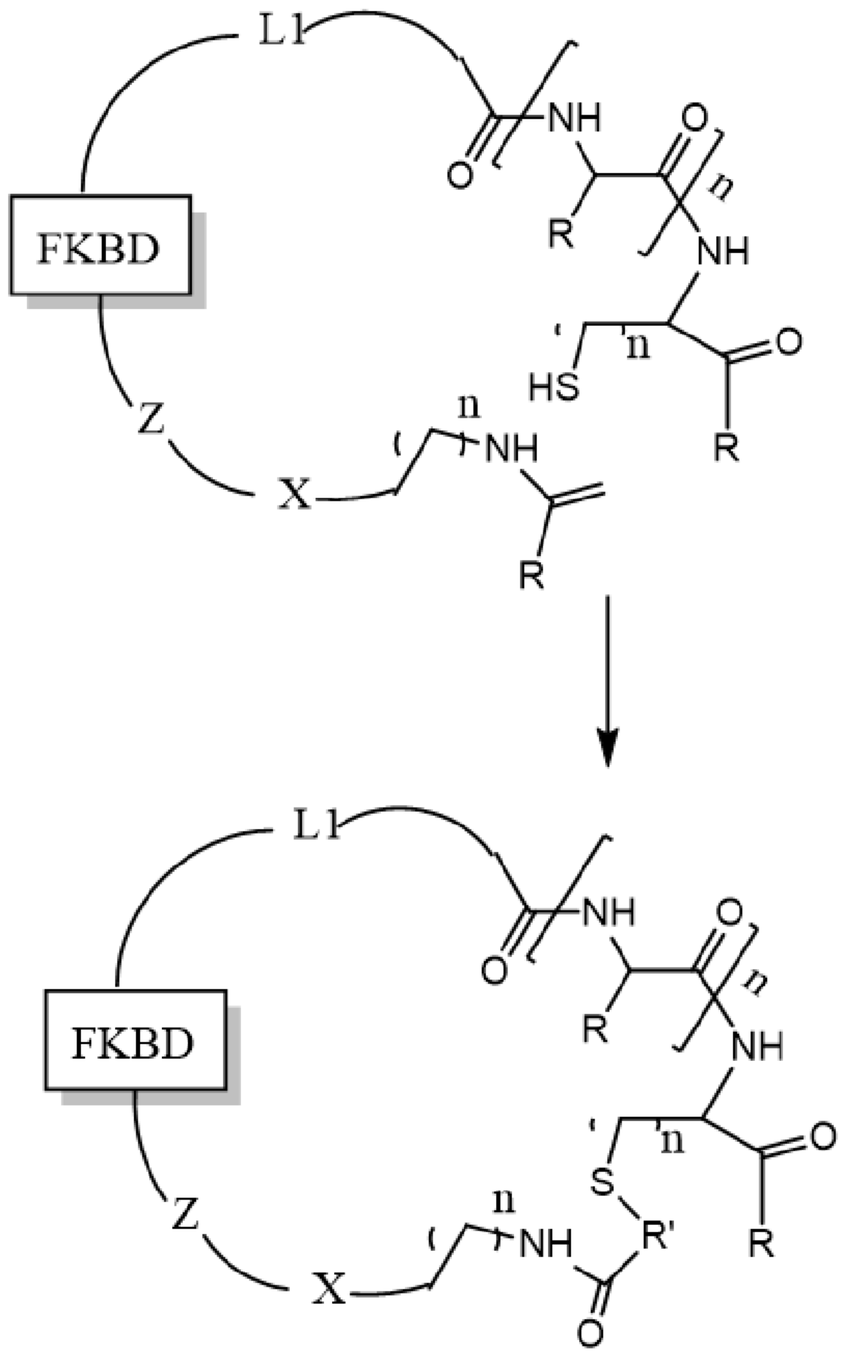
巨環化反應	反應流程
藉由分子內胺解之環化	
經由化學酶促方法之巨環化	

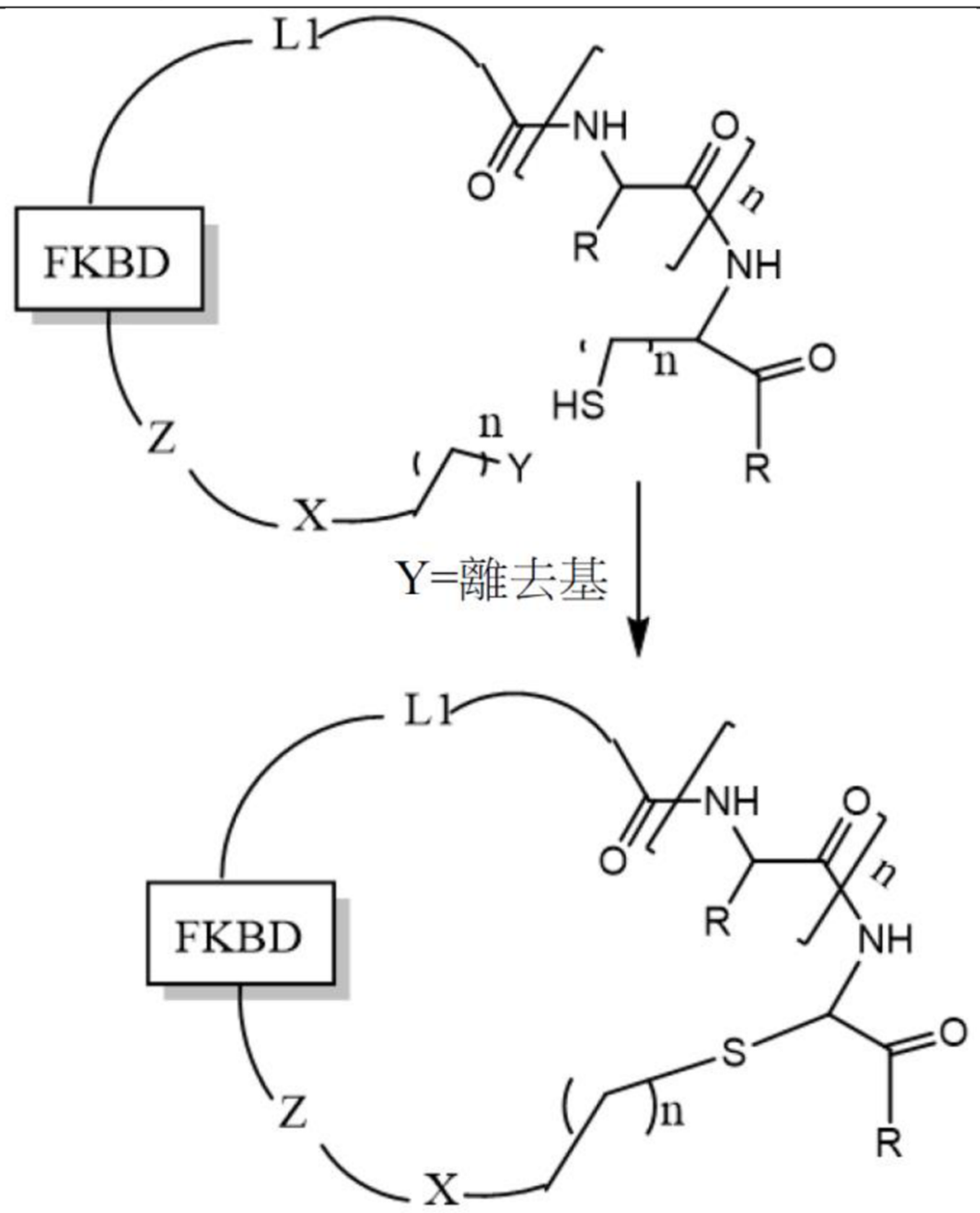
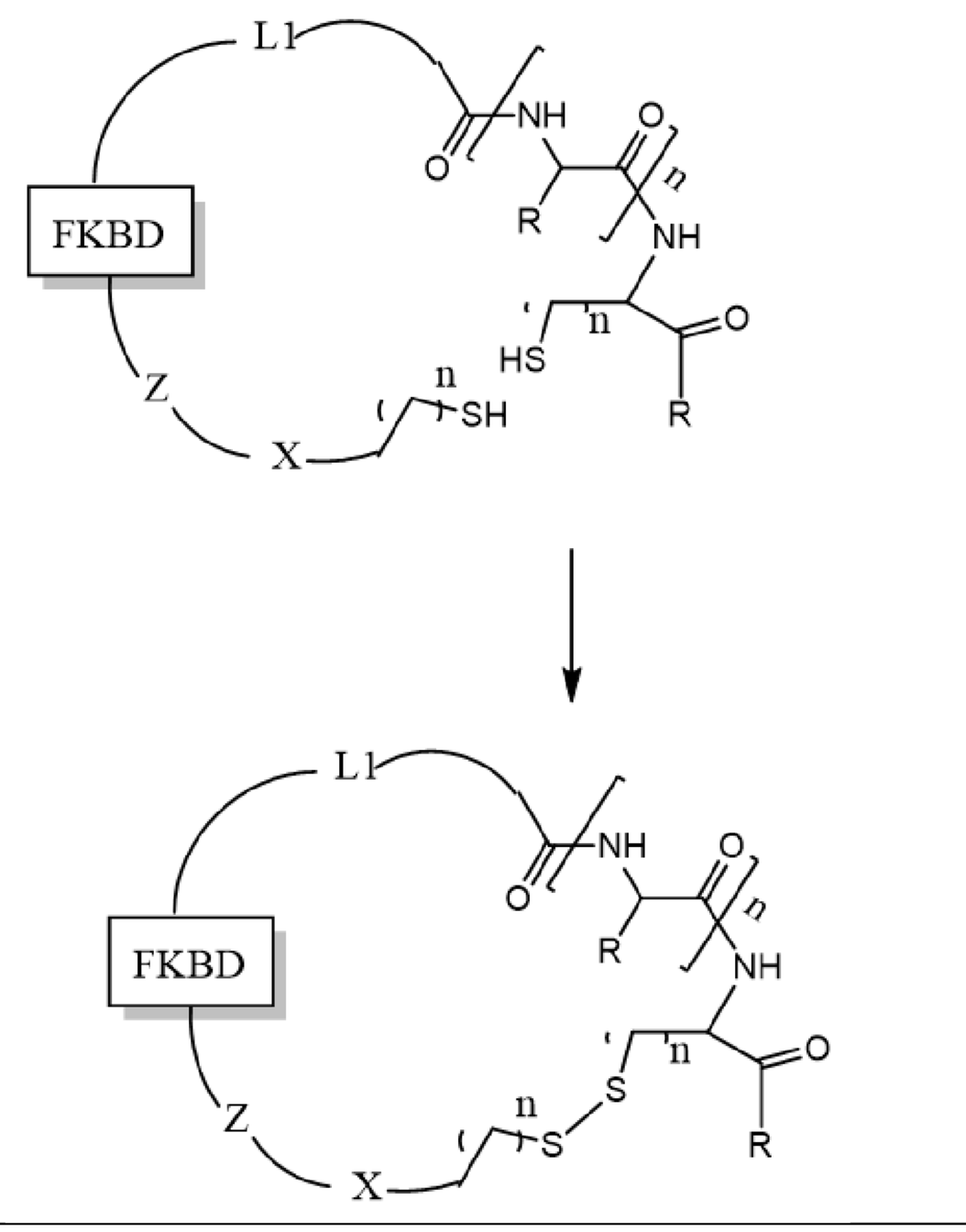
巨環化反應	反應流程
藉由分子內胺解-II之環化	
使用輔助基團-使用羥基苯甲醛經由環收縮之巨環化	

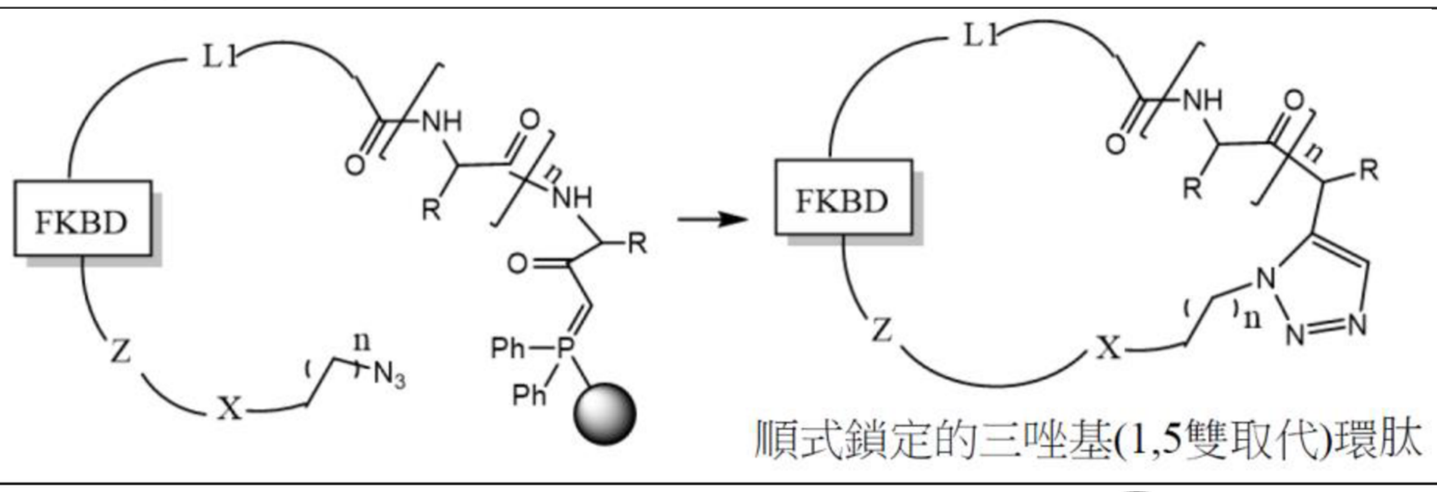
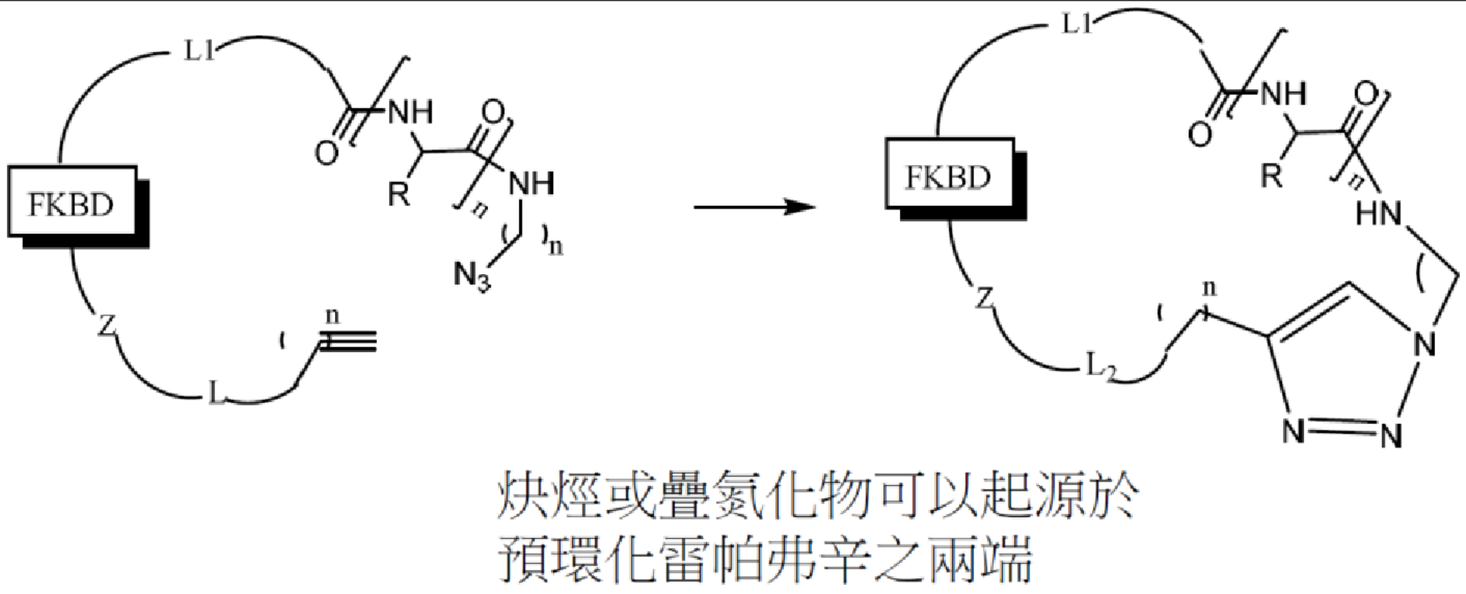
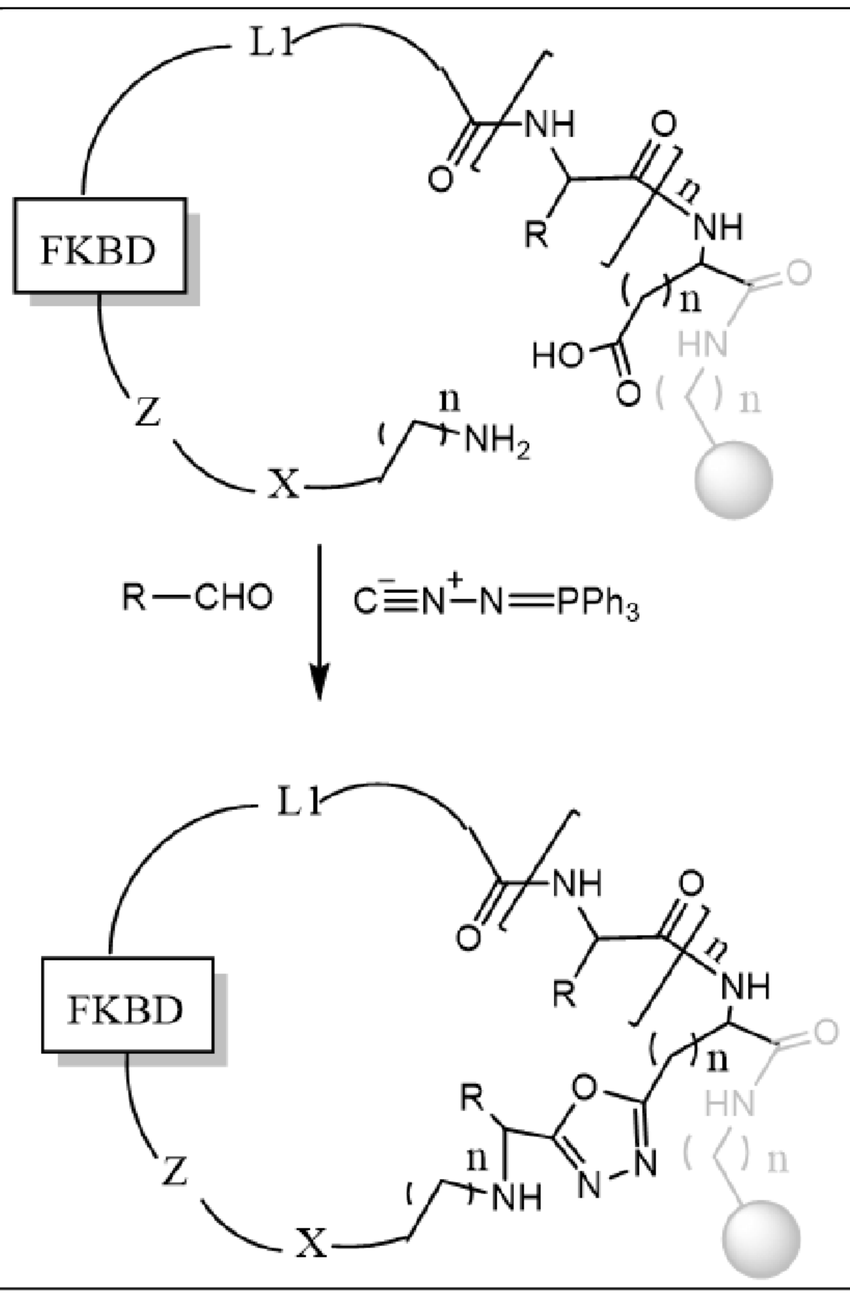
巨環化反應	反應流程
使用輔助基團-使用羥基硝基苯酚經由環收縮之巨環化	
使用輔助基團-使用硝基乙烯基苯酚經由環收縮之巨環化	

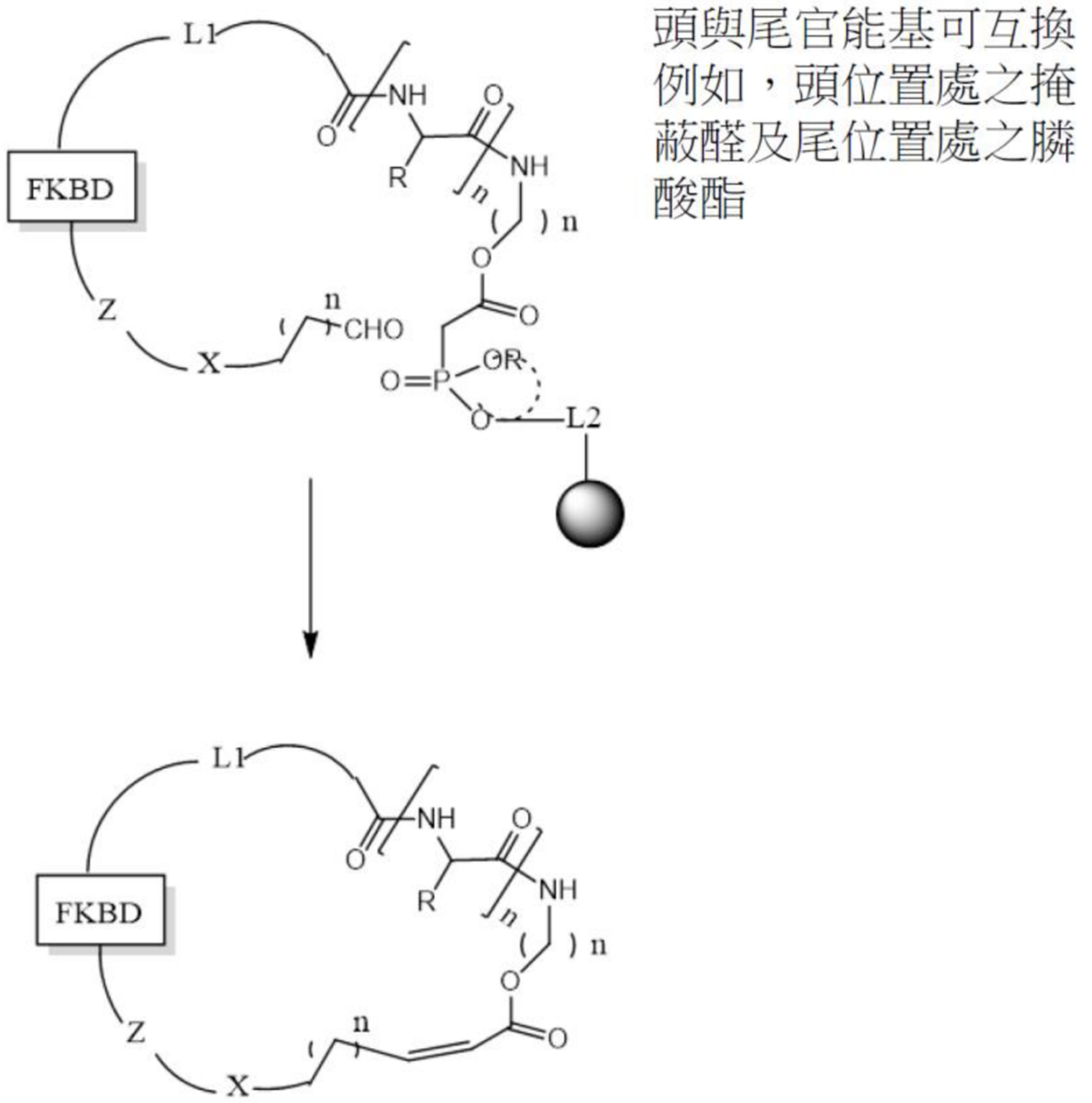
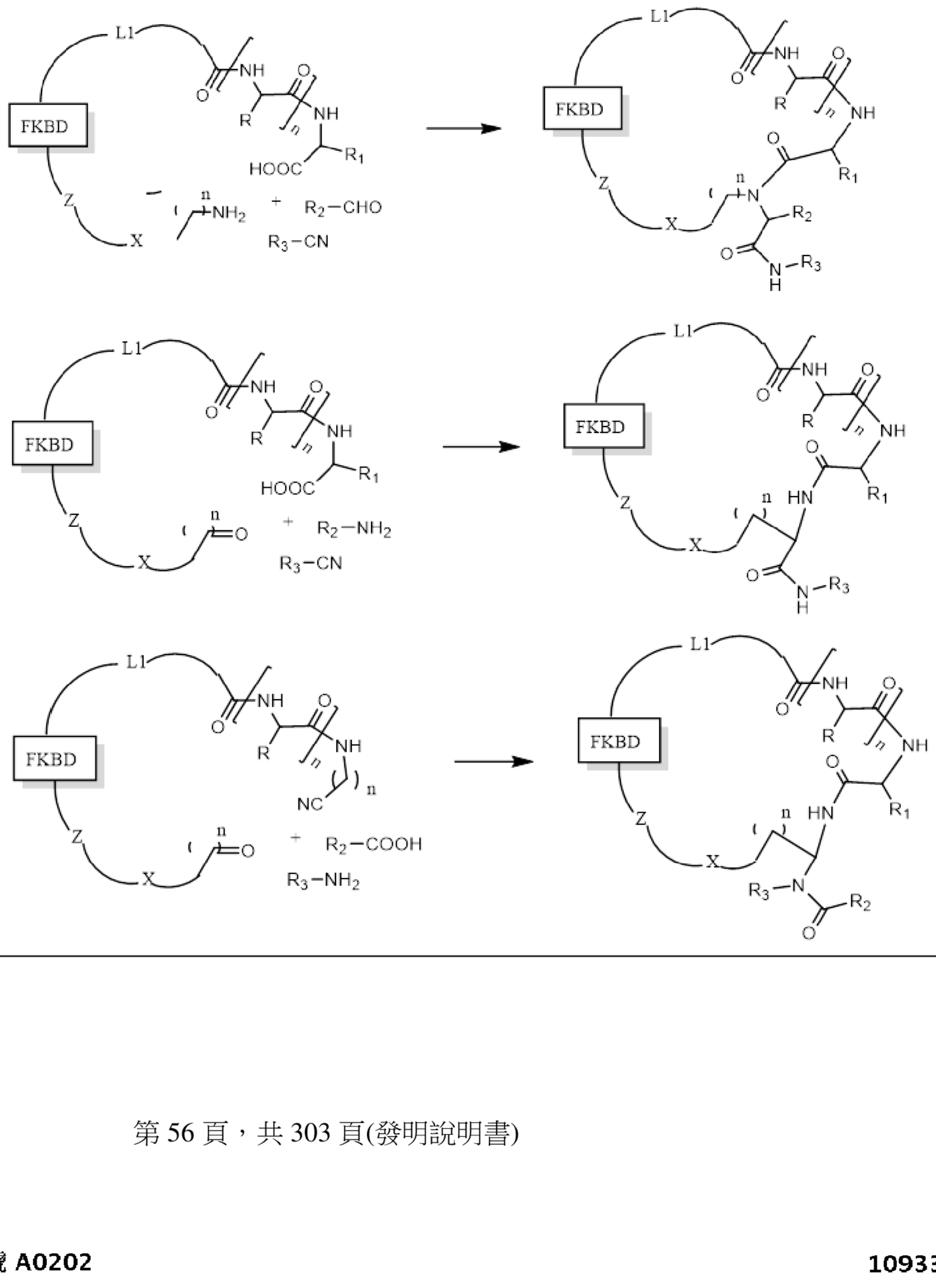
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-經由噻唑啶形成O至N醯基轉移	
經由含硫基團介導之巨環化-經由轉酯化S至N醯基轉移	

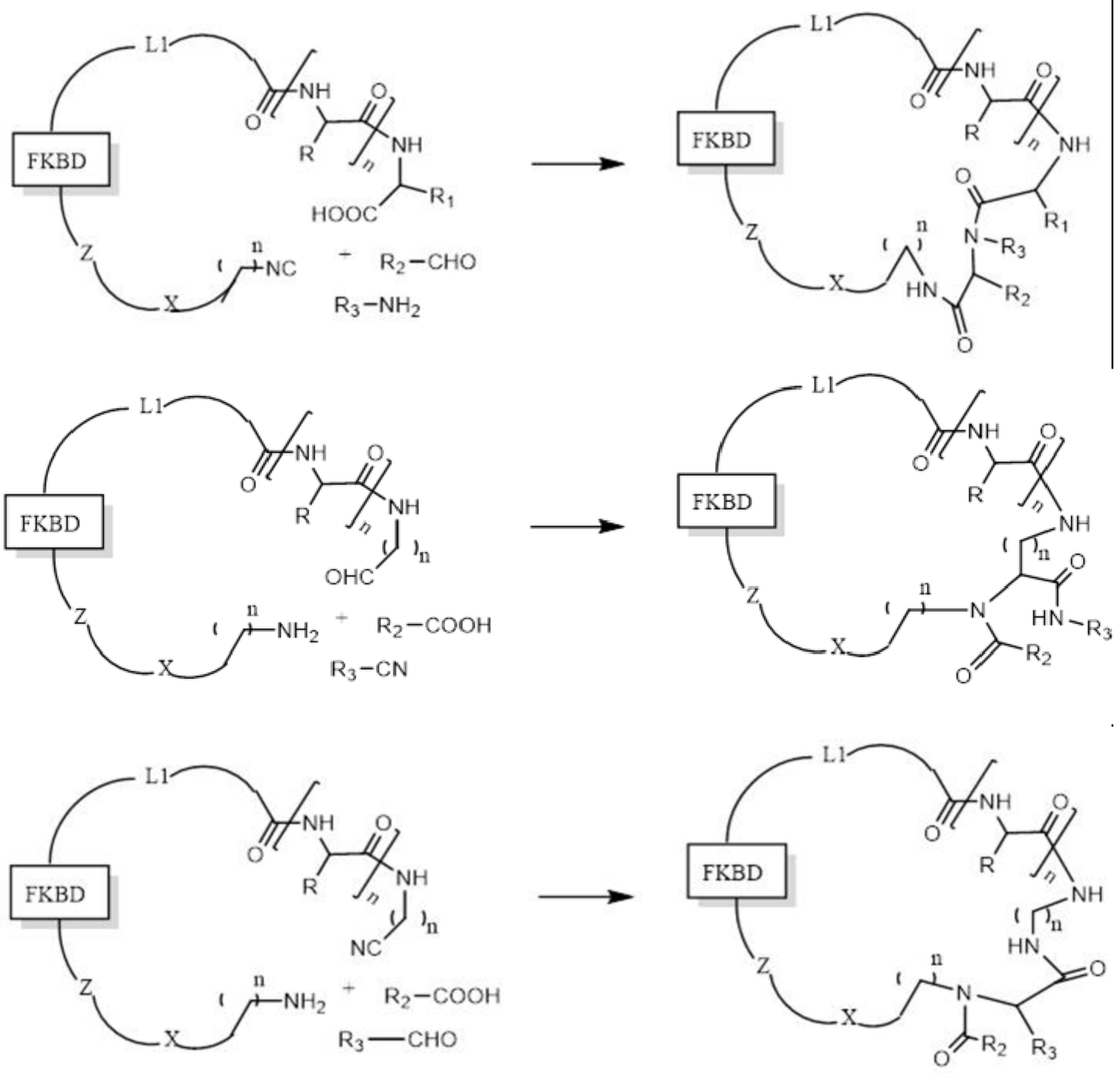
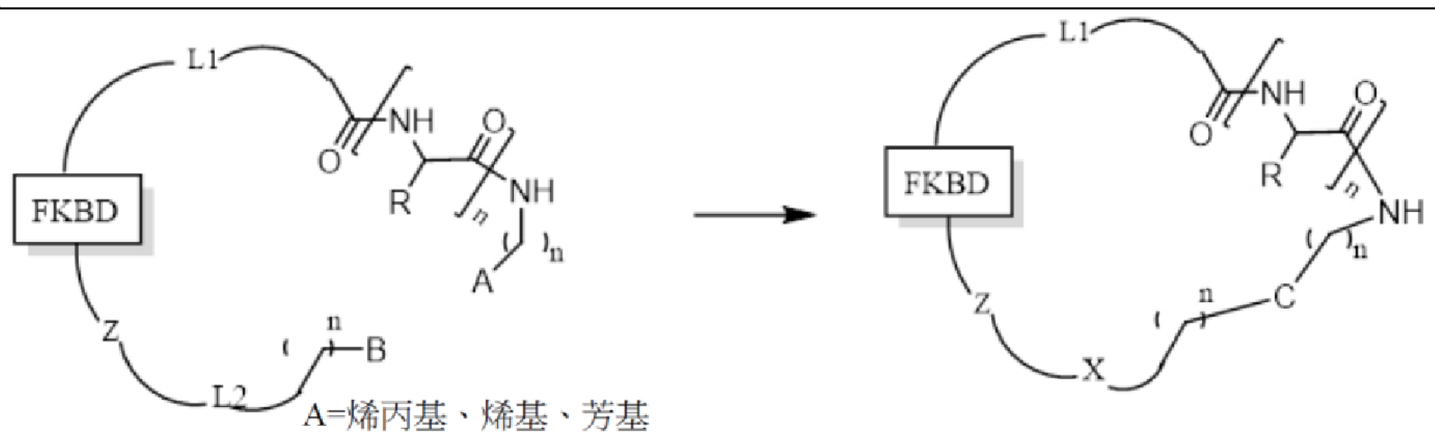
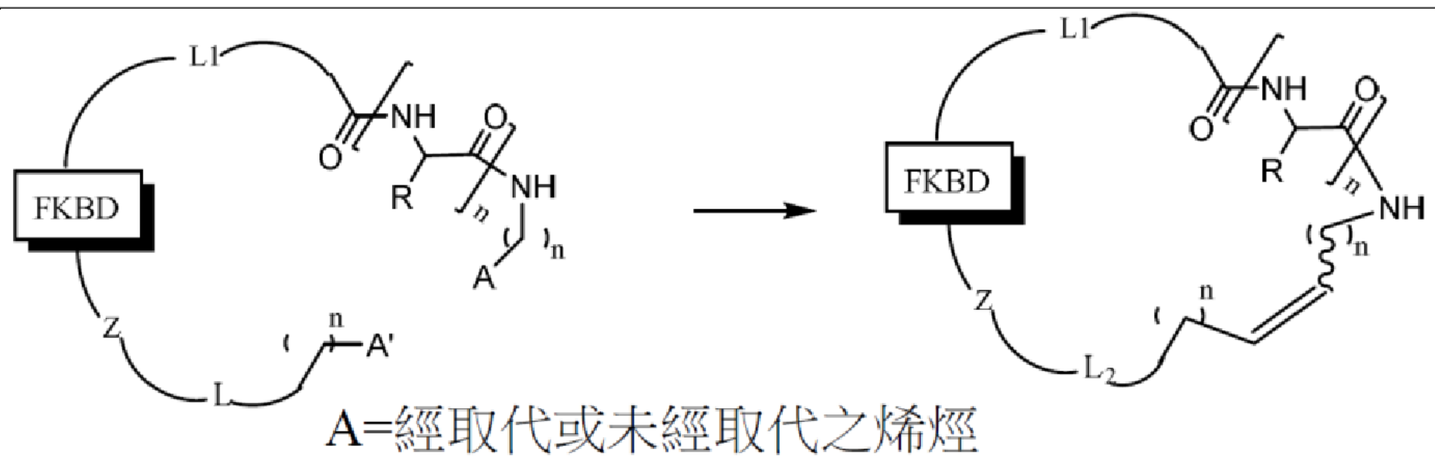
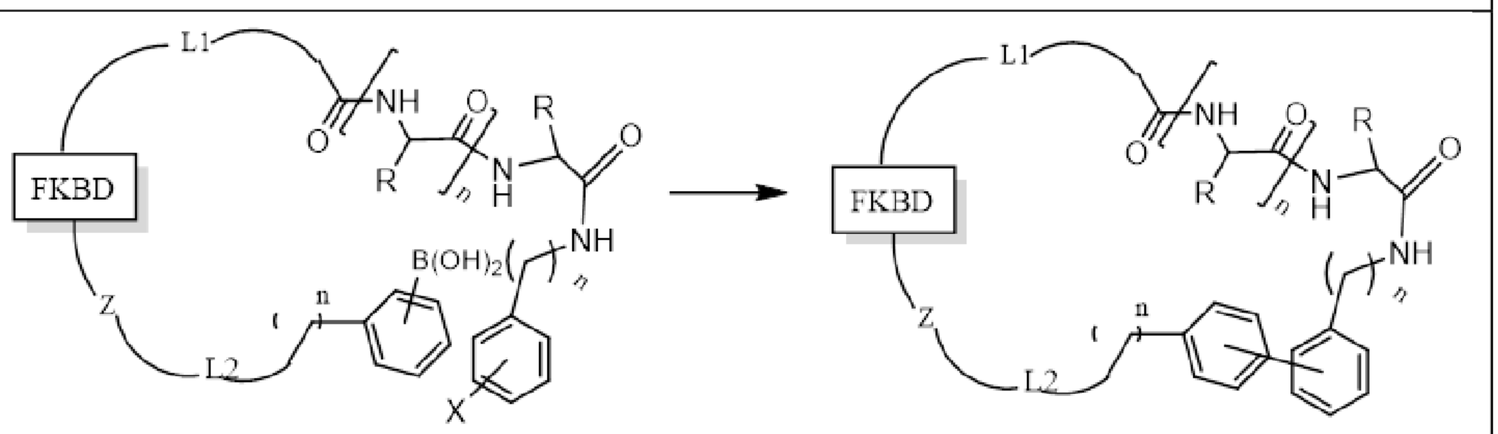
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-經由環鏈互變異構化S至N醯基轉移	
經由含硫基團介導之巨環化-施陶丁格接合環收縮	

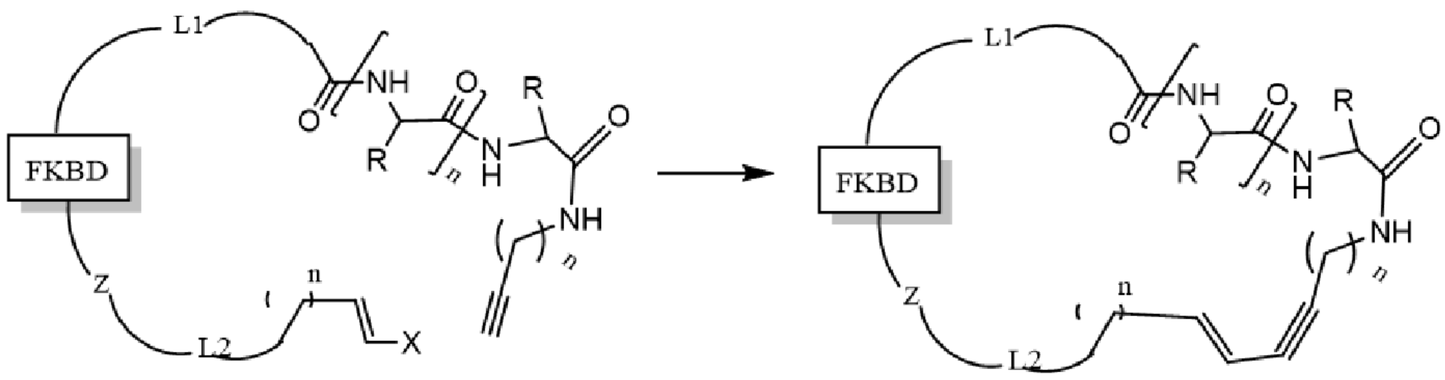
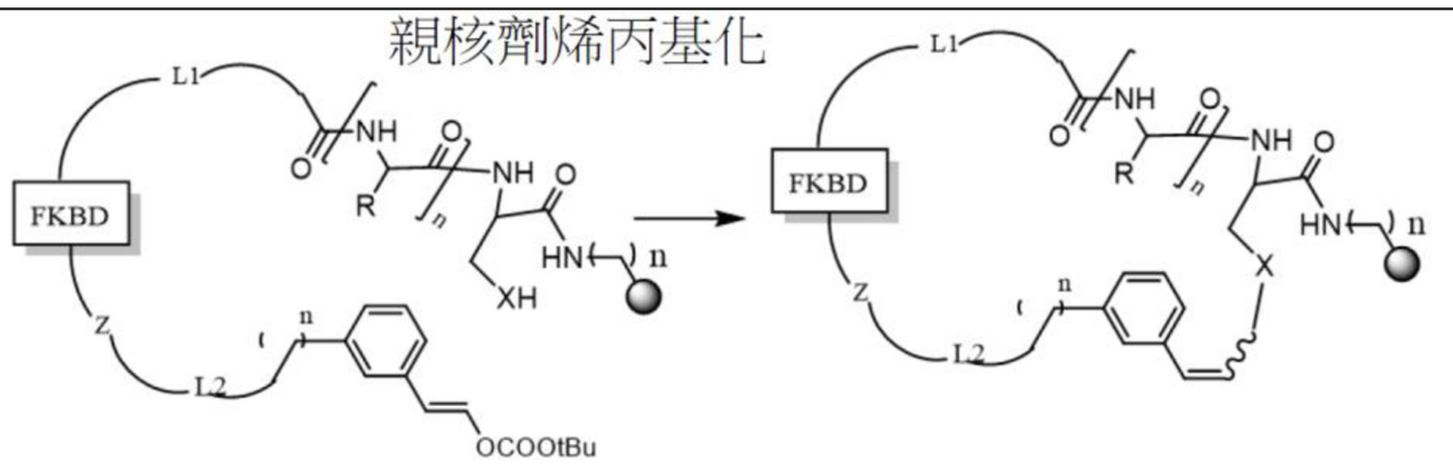
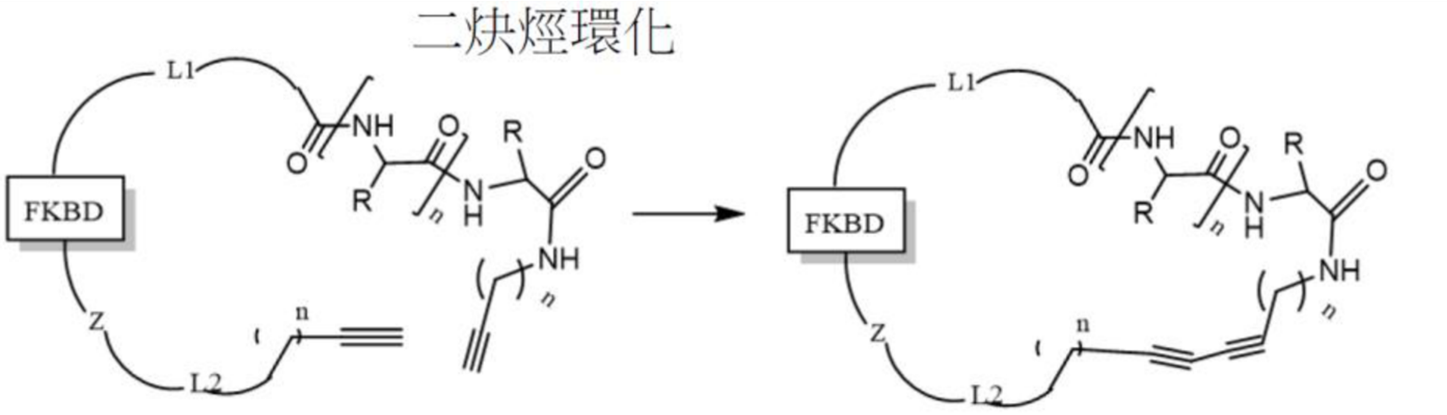
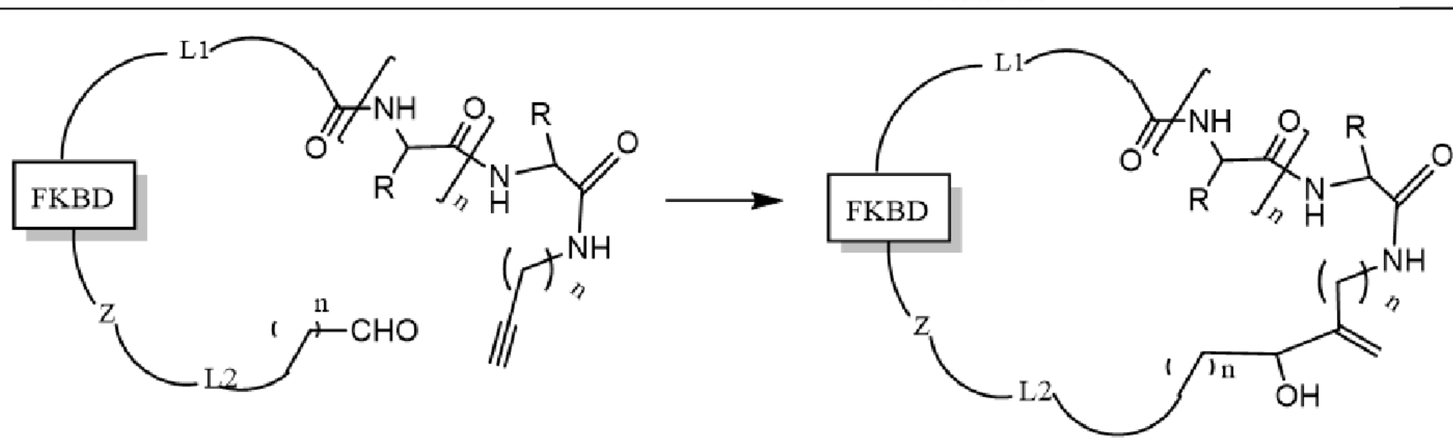
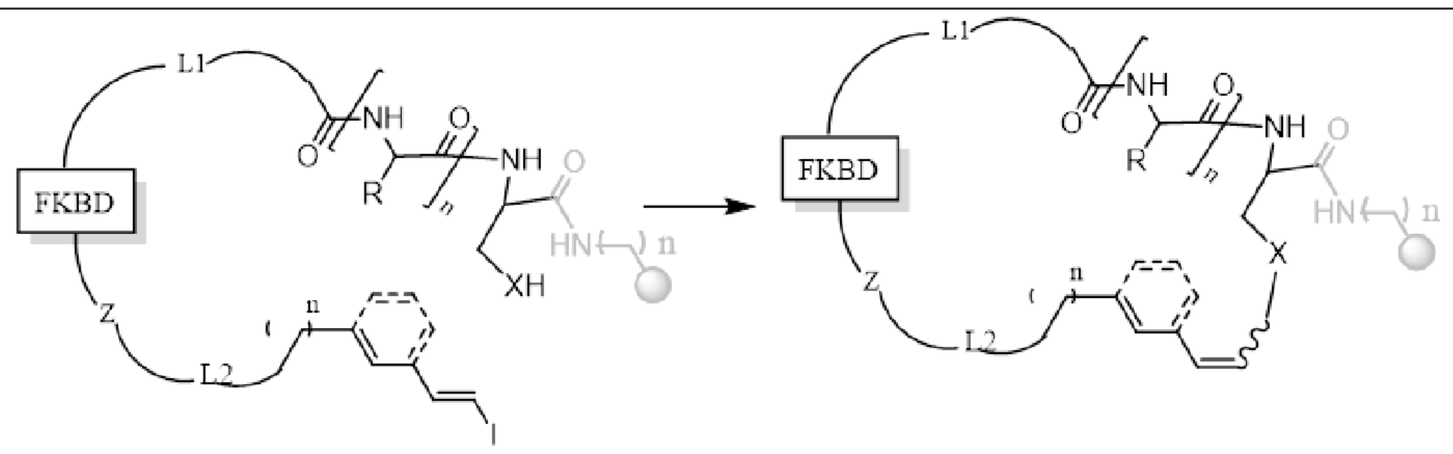
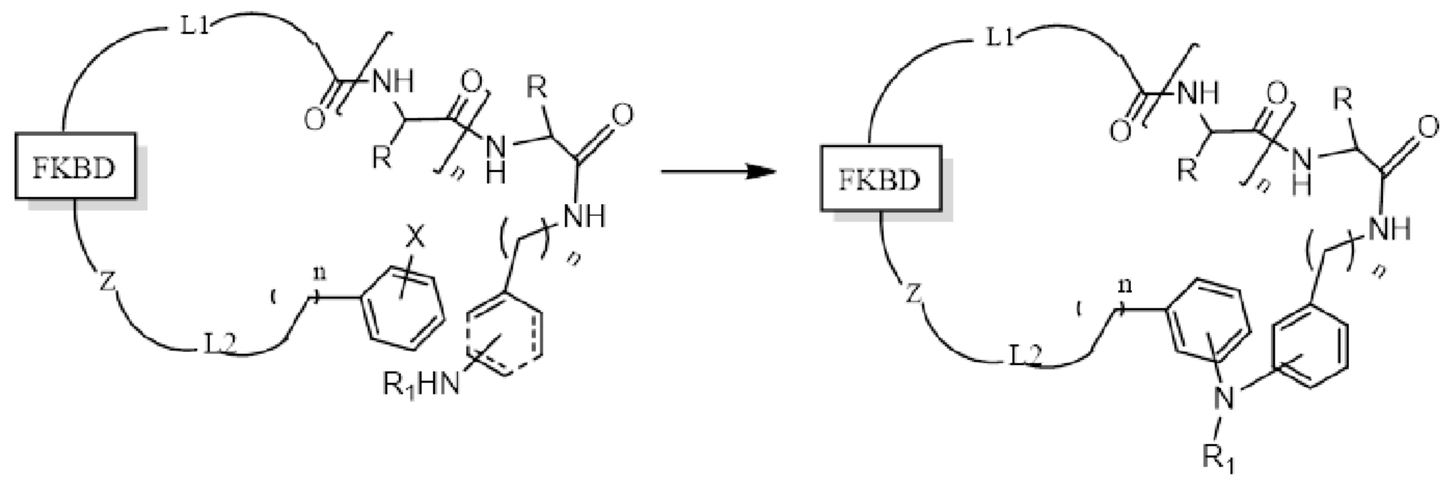
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-雙硫醇-烯巨環化	
經由含硫基團介導之巨環化-硫醇-烯巨環化	

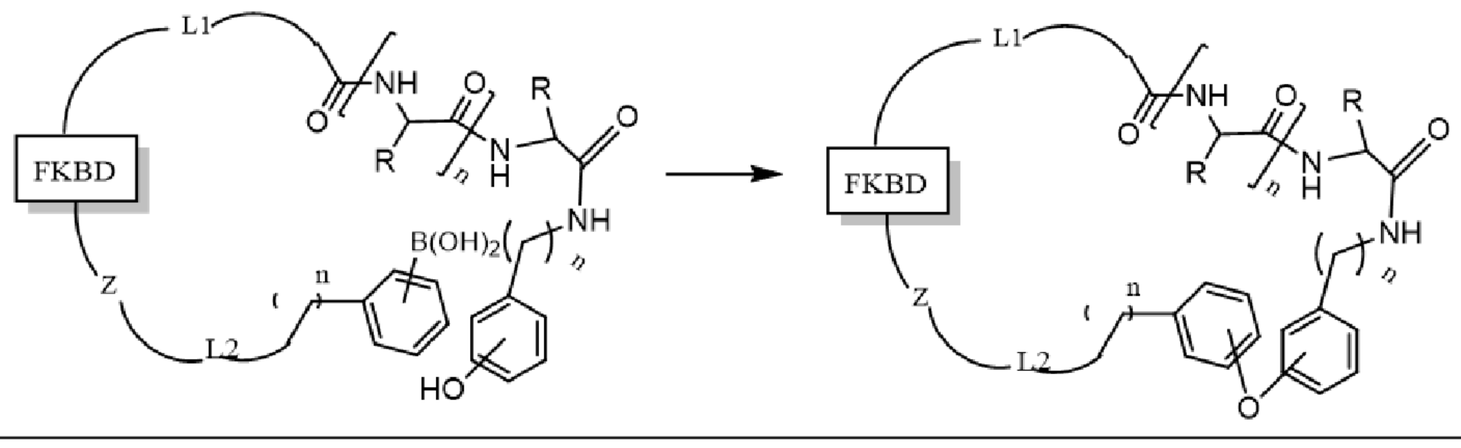
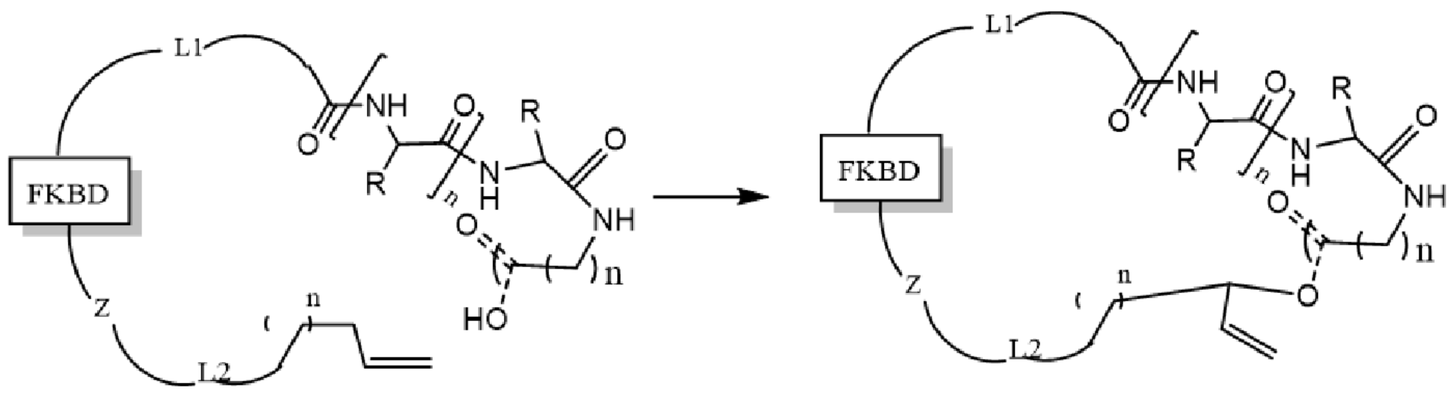
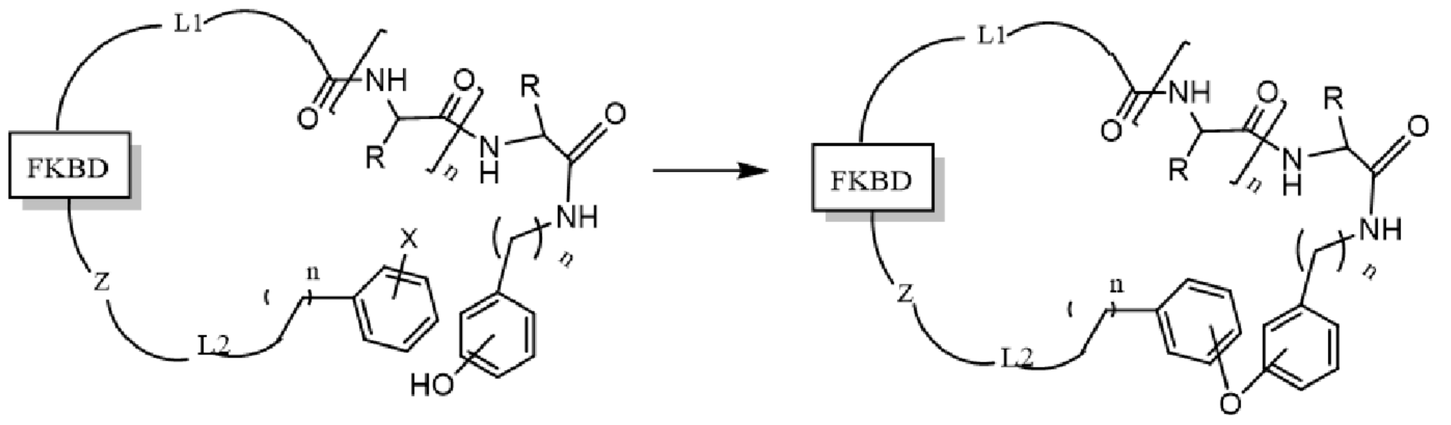
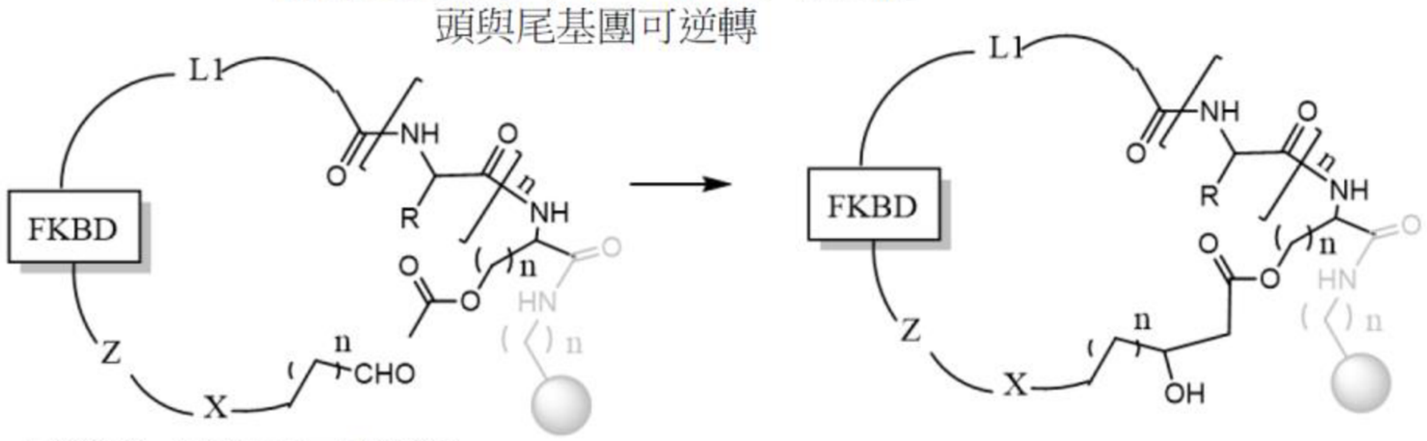
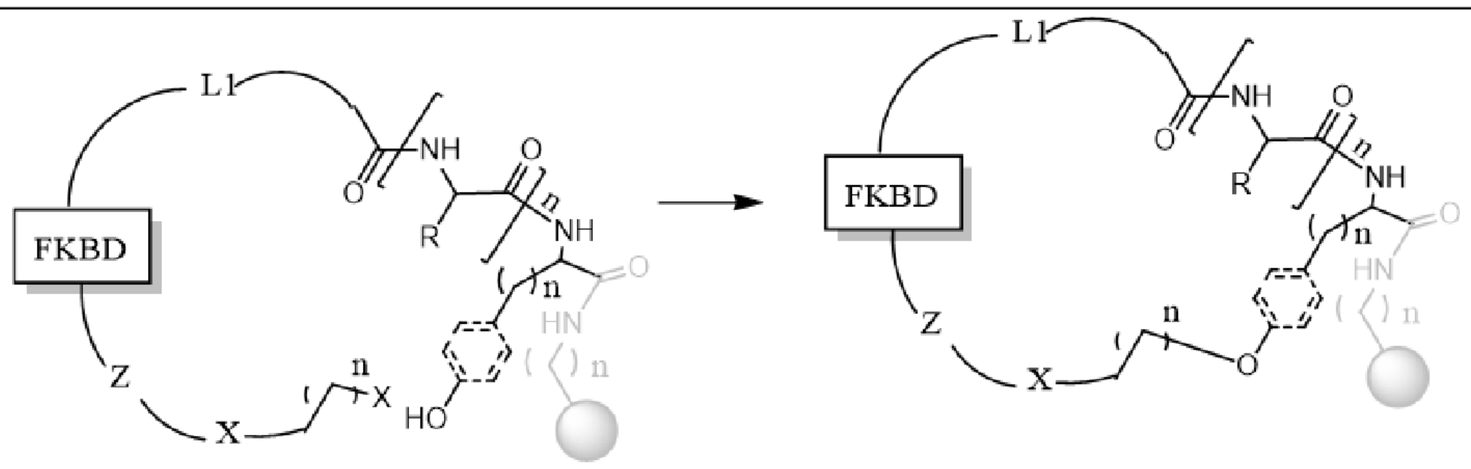
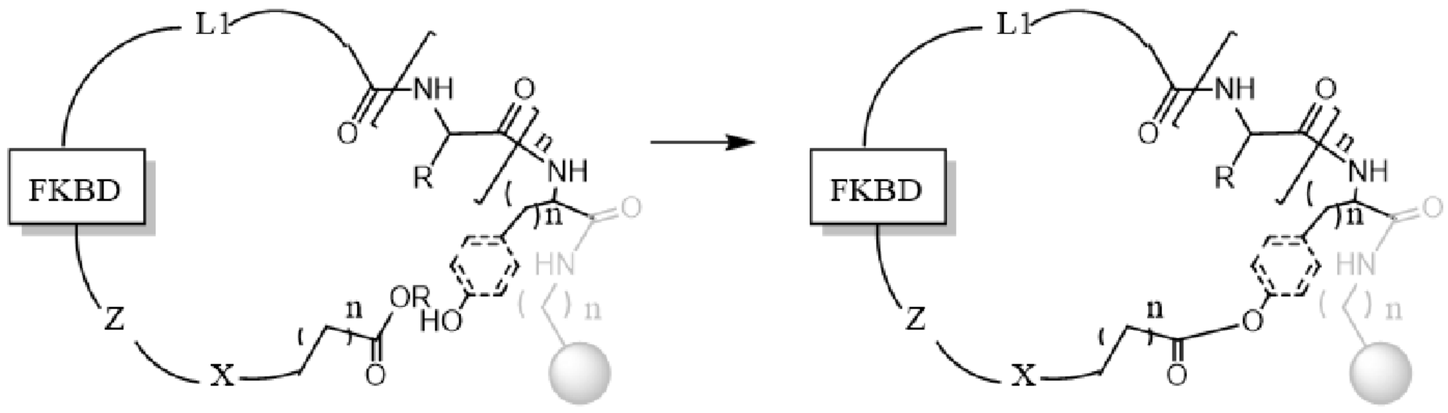
巨環化反應	反應流程
經由含硫基團介導之巨環化-硫代烷基化	
經由含硫基團介導之巨環化-雙硫鍵形成	

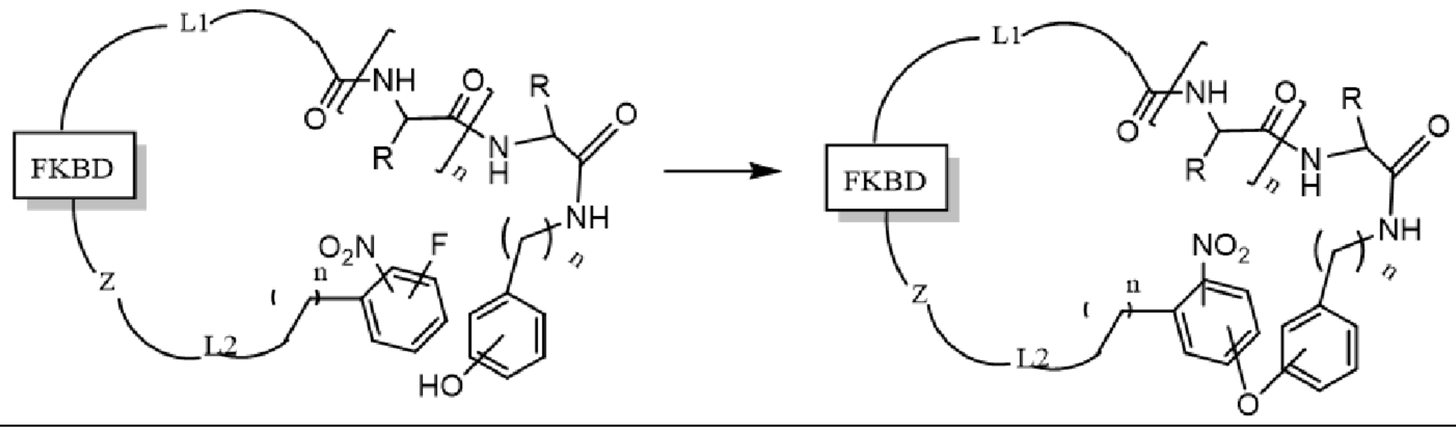
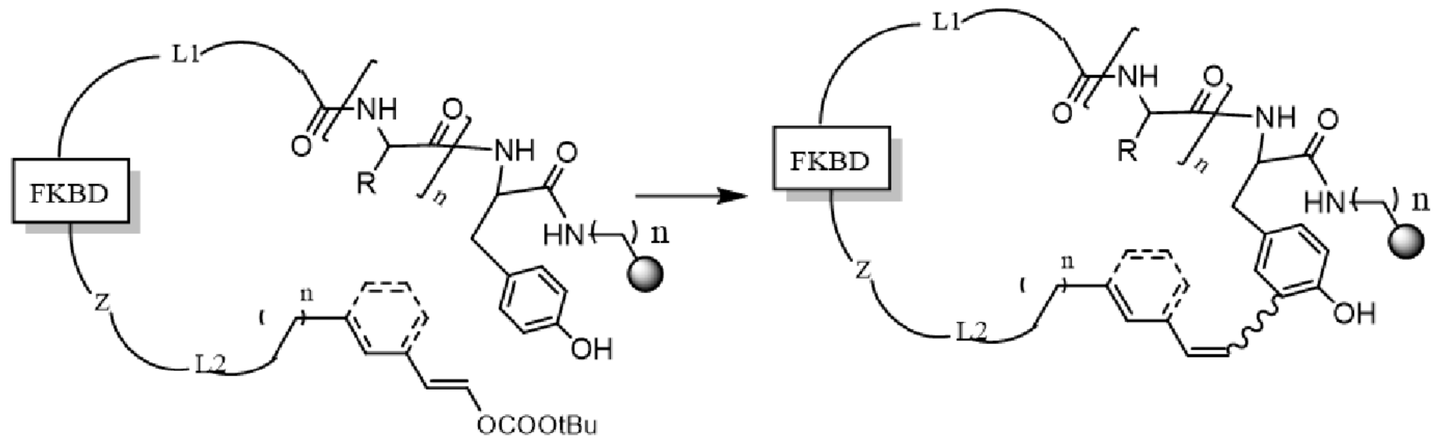
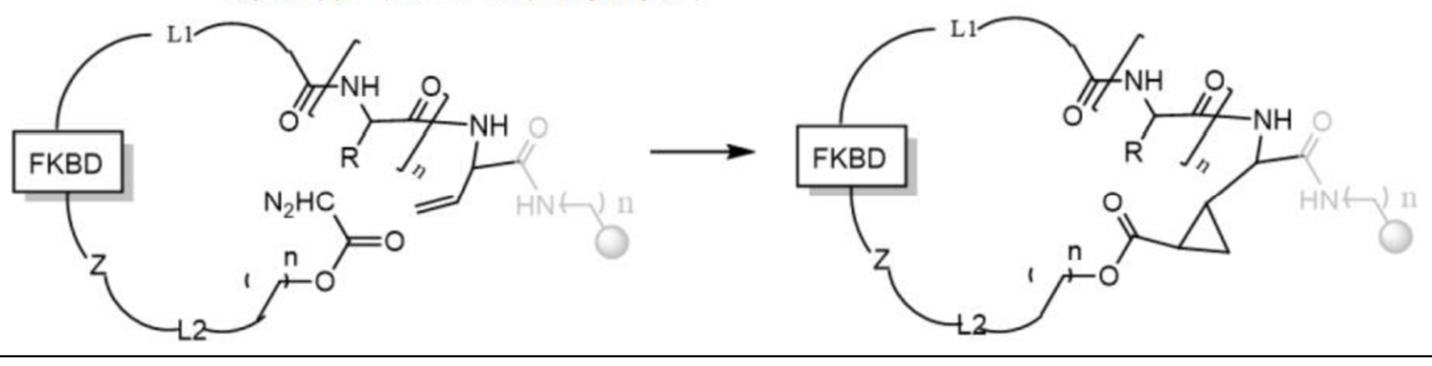
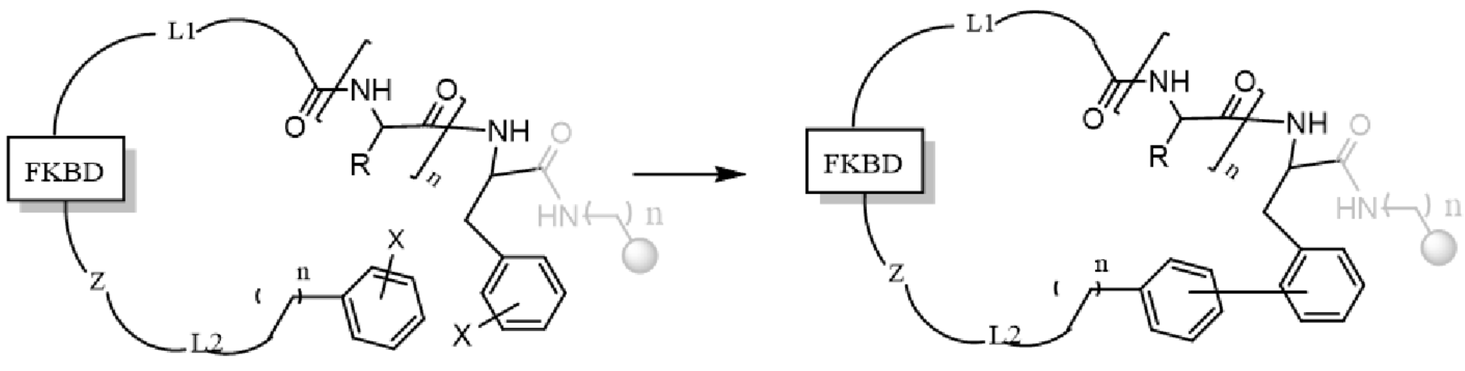
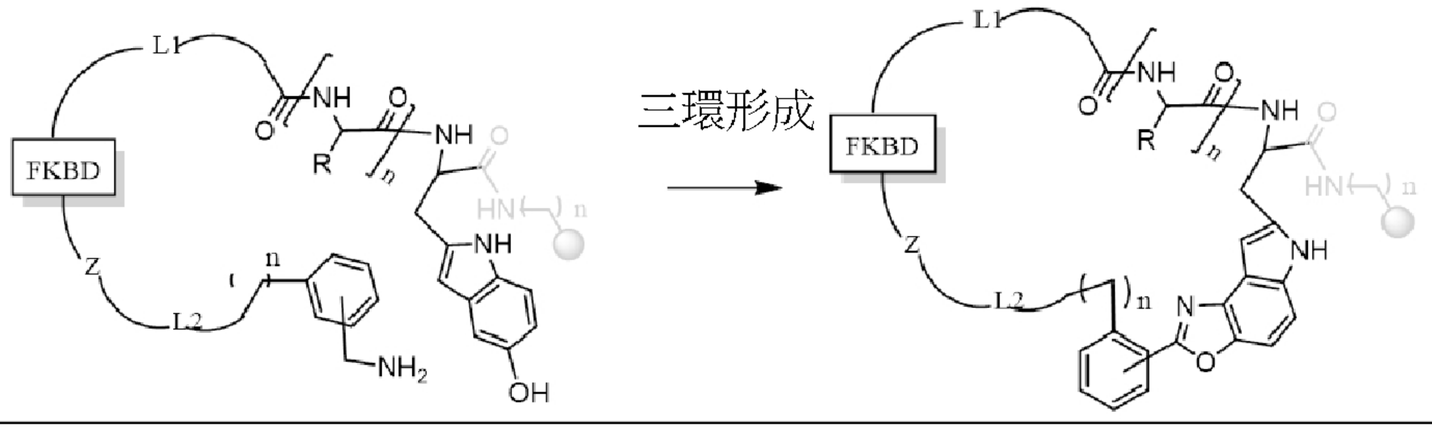
巨環化反應	反應流程
經由環加成-磷烯-疊氮接合之巨環化	
經由疊氮-炔烴環加成-1,3-偶極 Huisgen 環加成之巨環化	
經由環加成之巨環化-使用(N-異氰亞胺基)三苯基磷烷之噁二唑接枝	

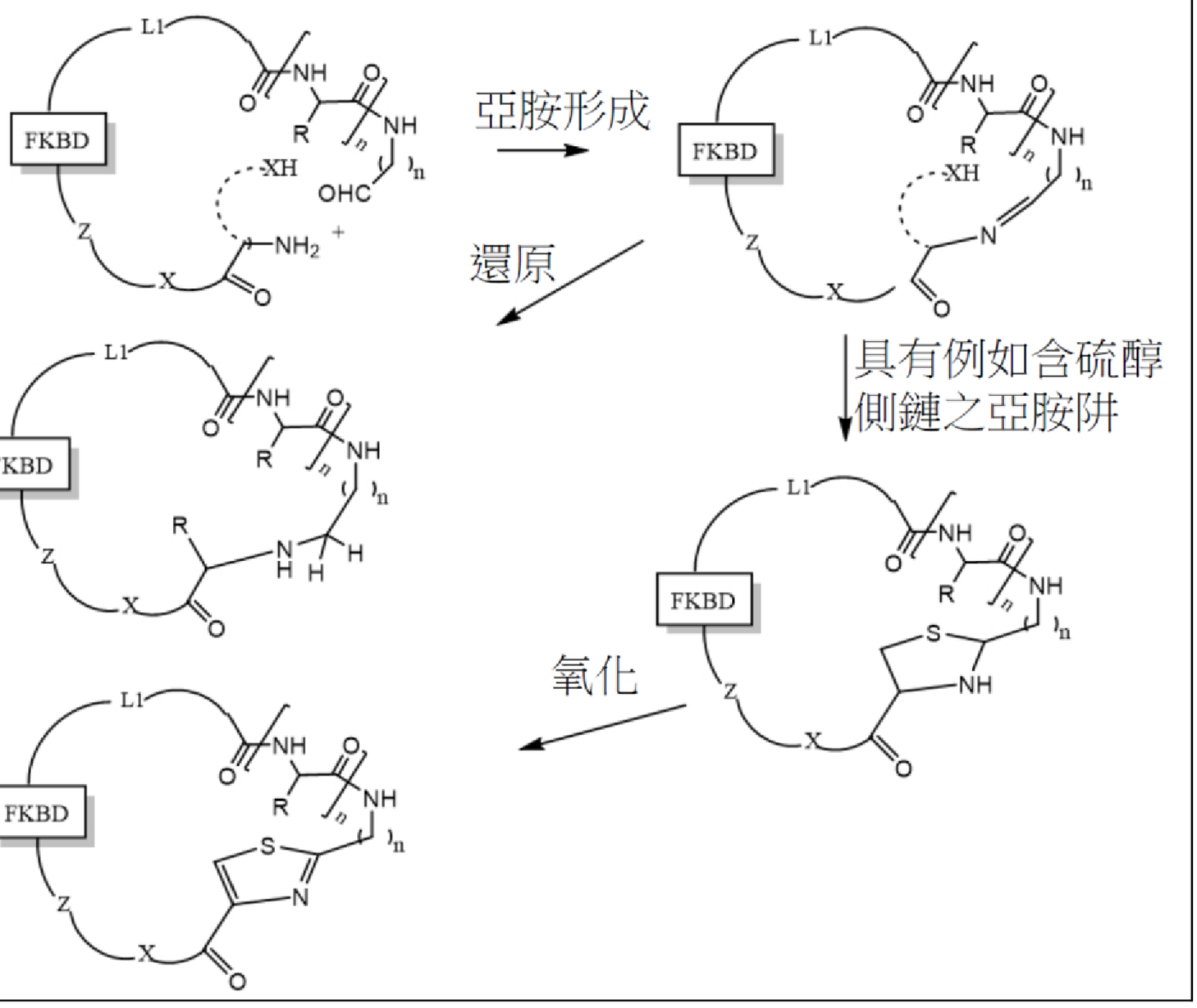
巨環化反應	反應流程
經由 Wittig 或 Horner-Wadsworth-Emmons 或 Masamune-Roush 反應或 Still-Gennari 烯化之巨環化	 頭與尾官能基可互換例如，頭位置處之掩蔽醛及尾位置處之膦酸酯
由多組分反應之巨環化	

巨環化反應	反應流程
	
金屬輔助之巨環化-C-C鍵形成（金屬包括Pd、Ni、Cu、Ru或Au）	
金屬輔助之巨環化C=C鍵形成（金屬包括Pd、Ni、Cu、Ru或Au）	
金屬輔助之巨環化-鈴木偶合	

巨環化反應	反應流程
金屬輔助之巨環化-薗頭偶合	
金屬輔助之巨環化-Tsuji-Trost反應	
金屬輔助之巨環化-Glaser-Hay偶合	
金屬輔助之巨環化-鎳催化之巨環化	
經由C-N鍵形成-烏爾曼偶合之巨環化	
經由C-N鍵形成-布赫瓦爾德-哈特維希胺化之巨環化	

巨環化反應	反應流程
經由C-N鍵形成-Chan-Lam-Evans偶合之巨環化	
經由C-N鍵形成-C-H活化之巨環化	
經由C-N鍵形成-烏爾曼偶合之巨環化	
經由烷基化-烯醇化物化學反應之巨環化	醇醛及迪克曼（Dieckmann）樣反應 頭與尾基團可逆轉  頭與尾基團可逆轉
經由烷基化-威廉森醚化之巨環化	
經由烷基化-光延反應之巨環化	

巨環化反應	反應流程
經由烷基化-芳族親核取代（SNAr）之巨環化	
經由烷基化-Friedel-Crafts 型烷基化之巨環化	
經由分子內環丙烷化之巨環化	頭與尾基團可逆轉 （芳雜環之環丙烷化） 
經由芳烴之氧化偶合之巨環化	
巨環化-側鏈環化	使用非蛋白型胺基酸之巨環化 包括三員及4員、5員雜環，包括吖啉、呋喃、噻吩及 噁唑； 六員雜環，包括喹啉、異喹啉、嘧啶；以及其他雜環 

巨環化反應	反應流程
巨環化-芳烴之氧化偶合	採用分子內亞胺阱進行亞胺巨環化 

【0119】 在一些具體實例中，本發明中之雷帕弗辛化合物可具有根據式（VII）之結構或其光學純立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

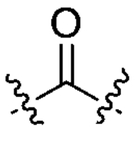
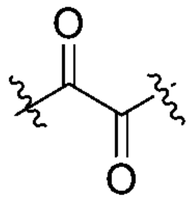
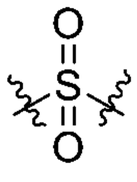
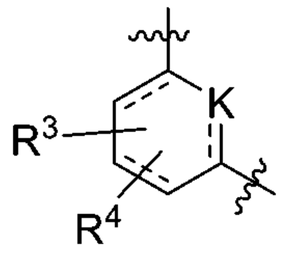
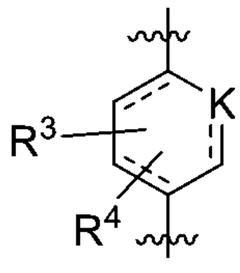
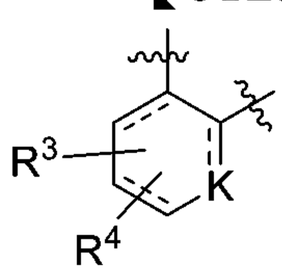
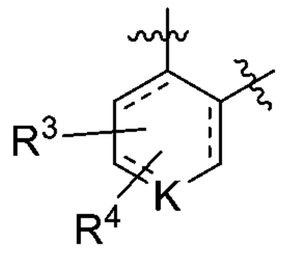
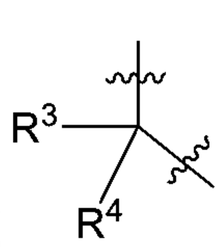
式（VII）

【0120】 各T_1或T_2可在巨環化之前獨立地選自如以上表2中所概述之末端結構。各L^1、L^2或L^3可獨立地選自表1中之連接子結構。各AA可獨立地選自以下表3中所示之胺基酸單體。X可為CH_2、NH、O或S；Y可為O、NH或N-烷基；E可為CH或N；n為選自0至4之整數。胺基酸可為N-C連接或C-N連接的。

【0121】 在一些具體實例中，m可為1。在一些具體實例中，m可為2。在一些具體實例中，m可為3。在一些具體實例中，m可為4。在一些具體實例中，

m可為5。在一些具體實例中，m可為6。在一些具體實例中，m可為7。在一些具體實例中，m可為8。在一些具體實例中，m可為9。在一些具體實例中，m可為10。在一特定具體實例中，m為3或4。

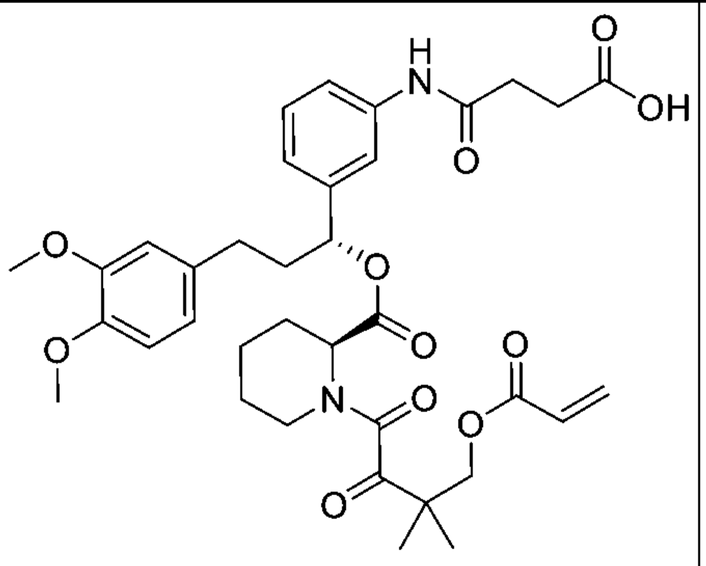
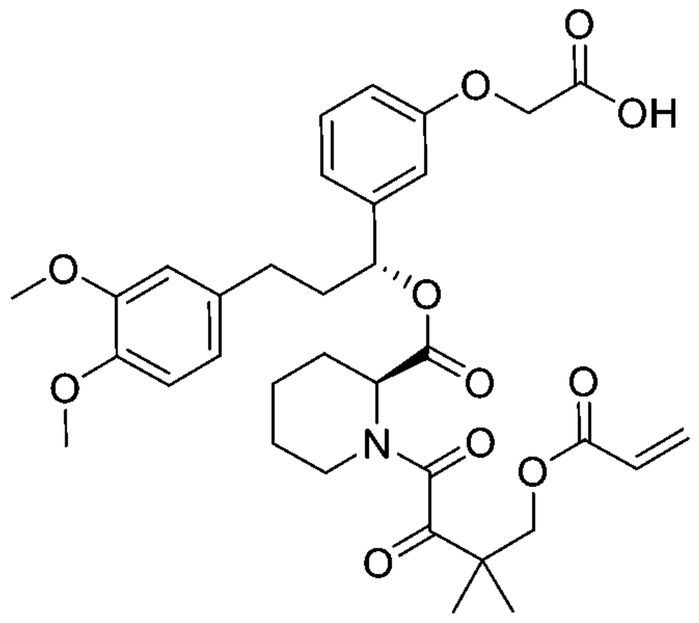
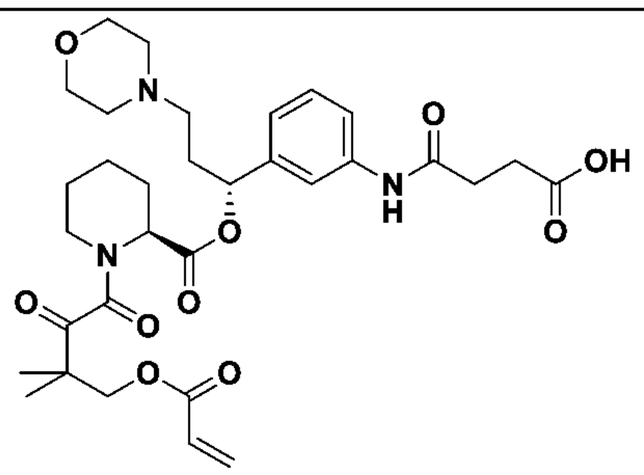
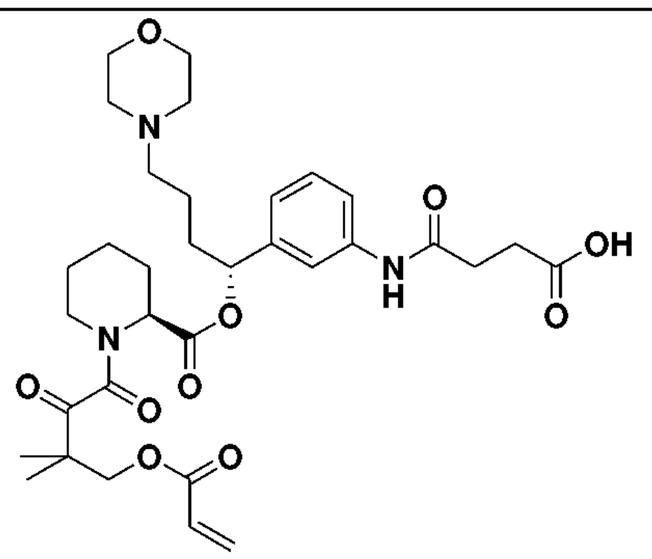
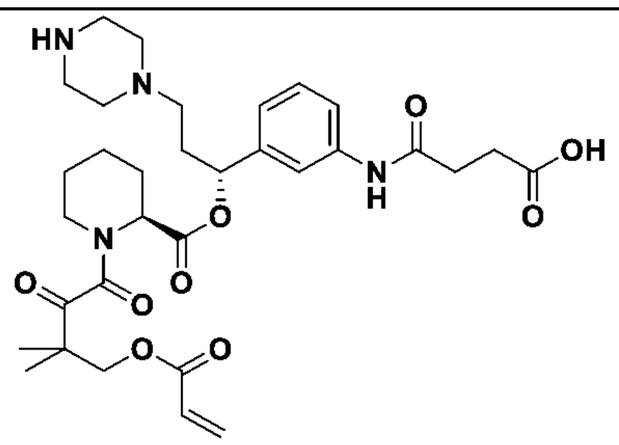
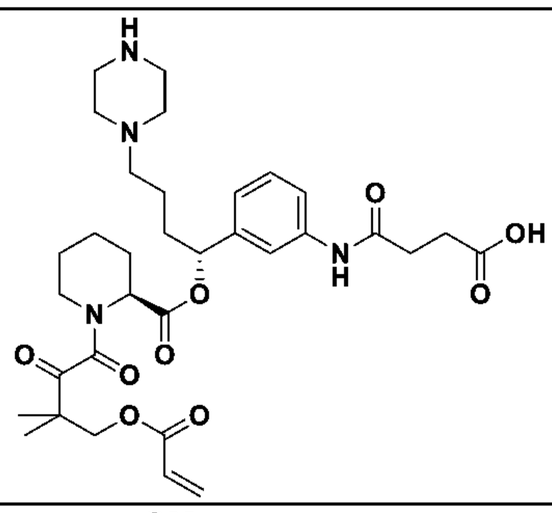
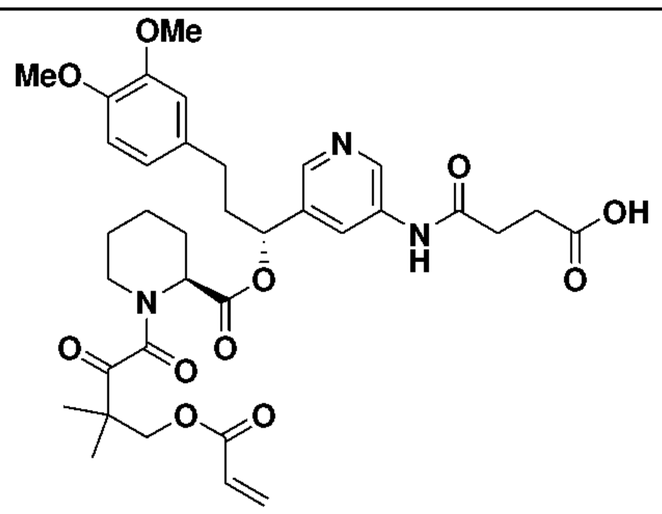
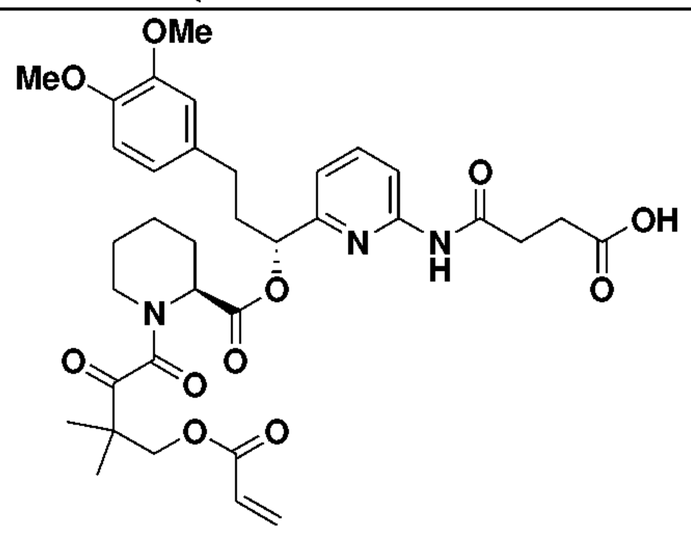
【0122】 各R^1選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基及CO_2C_{1-20}烷基。R^2選自由C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基組成之群，該C_{6-15}芳基及C_{1-10}雜芳基視需要經以下取代：H、鹵素、羥基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、C_{1-10}烷基、經取代之C_{1-10}烷基、C_{1-10}烷氧基、經取代之C_{1-10}烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、醯基C_{1-10}烷基氧基、胺基、經取代之胺基、胺基醯基、胺基羰基C_{1-10}烷基、胺基羰基胺基、胺基二羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、C_{6-15}芳基、經取代之C_{6-15}芳基、C_{6-15}芳氧基、經取代之C_{6-15}芳氧基、C_{6-15}芳硫基、經取代之C_{6-15}芳硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、C_{3-8}環烷基、經取代之C_{3-8}環烷基、(C_{3-8}環烷基)氧基、經取代之(C_{3-8}環烷基)氧基、(C_{3-8}環烷基)硫基、經取代之(C_{3-8}環烷基)硫基、C_{1-10}雜芳基、經取代之C_{1-10}雜芳基、C_{1-10}雜芳氧基、經取代之C_{1-10}雜芳氧基、C_{1-10}雜芳硫基、經取代之C_{1-10}雜芳硫基、C_{2-10}雜環基、經取代之C_{2-10}雜環基、C_{2-10}雜環氧基、經取代之C_{2-10}雜環氧基、C_{2-10}雜環硫基、經取代之C_{2-10}雜環硫基、亞胺基、側氧基、磺醯基、磺醯基胺基、硫醇、C_{1-10}烷硫基、經取代之C_{1-10}烷硫基及硫羰基。

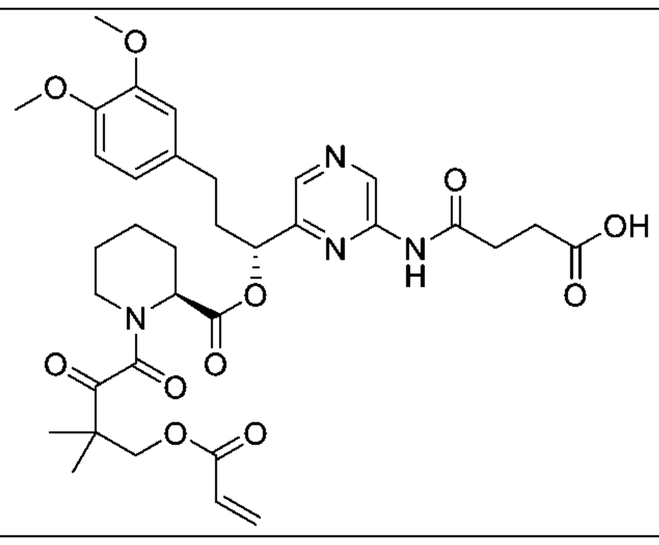
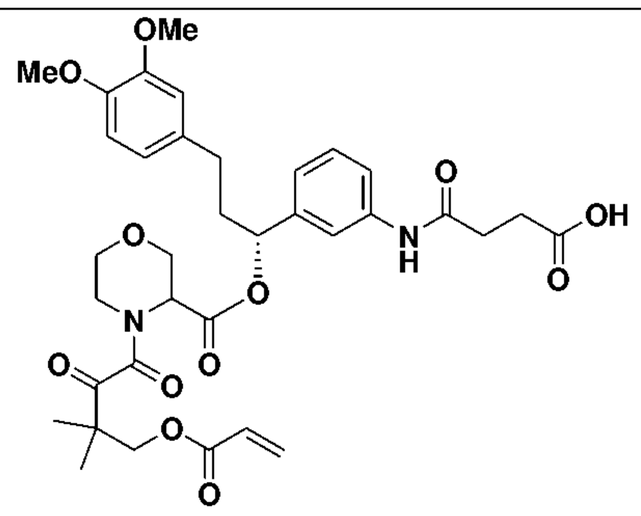
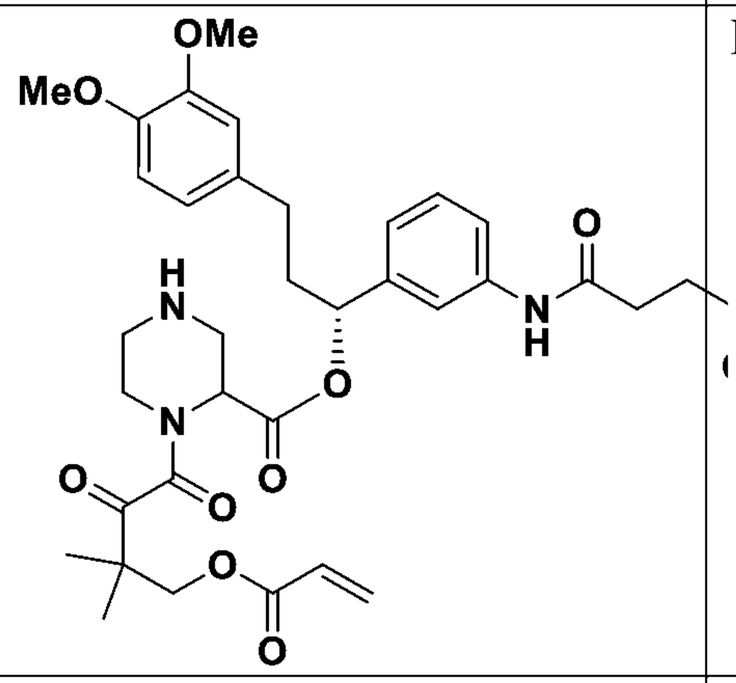
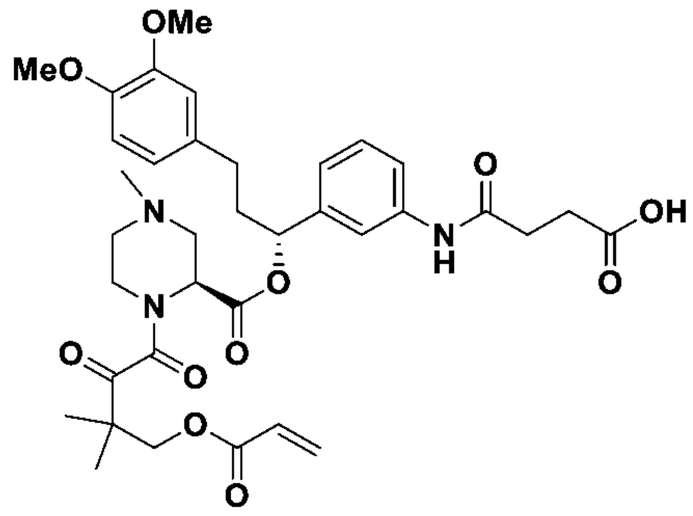
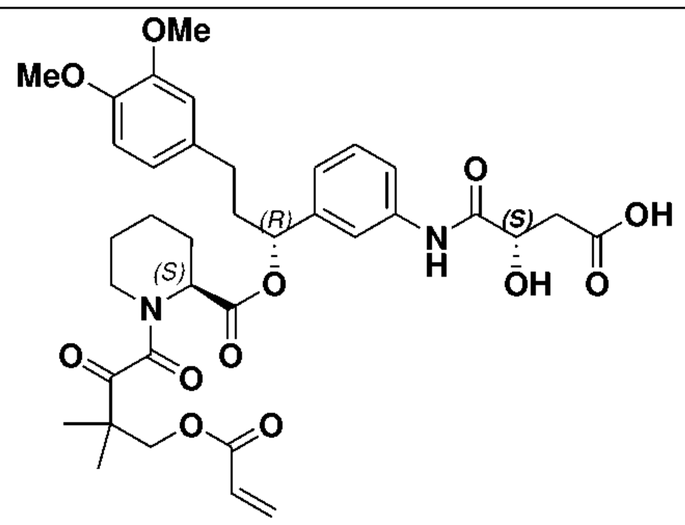
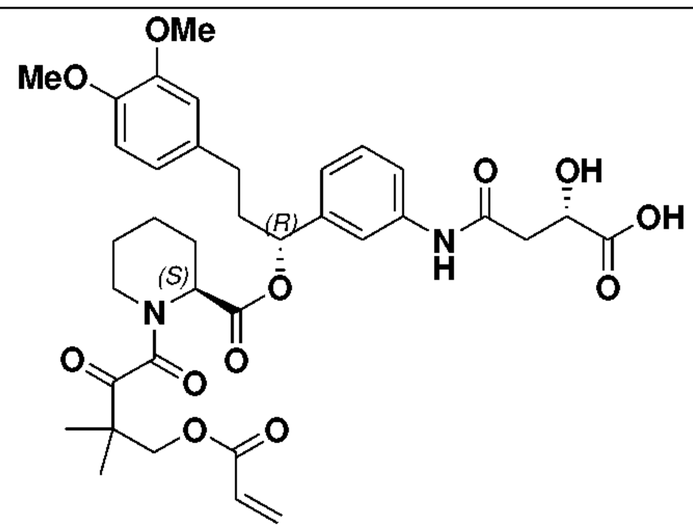
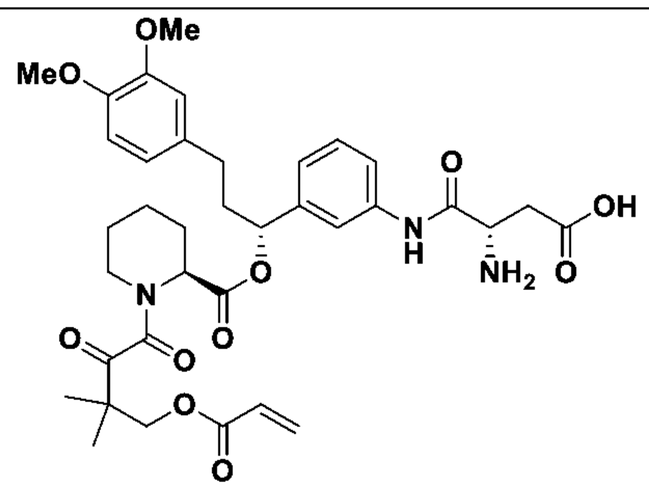
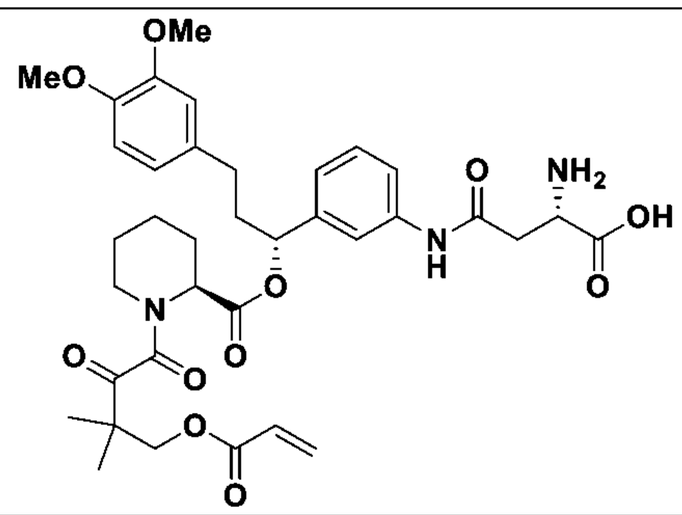
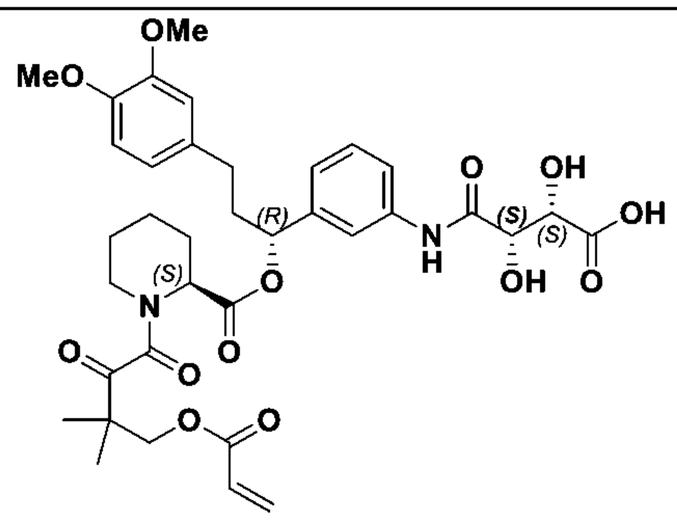
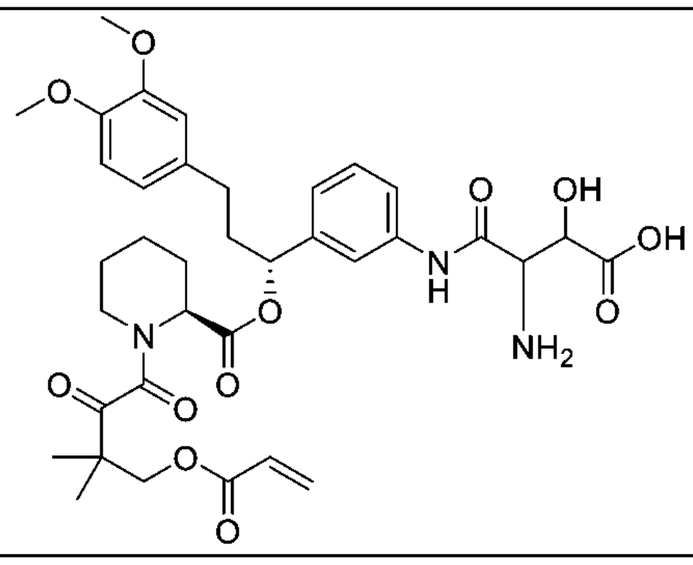
【0123】 V為  、  或  ；Z為一鍵、  、  、  、  、  或，其中R^3及R^4各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^5、CR^5、N及NR^5，其中R^5為氫或烷基。

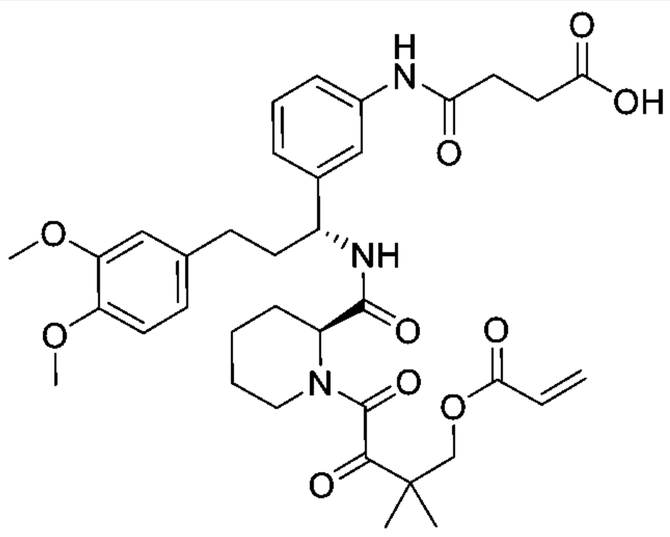
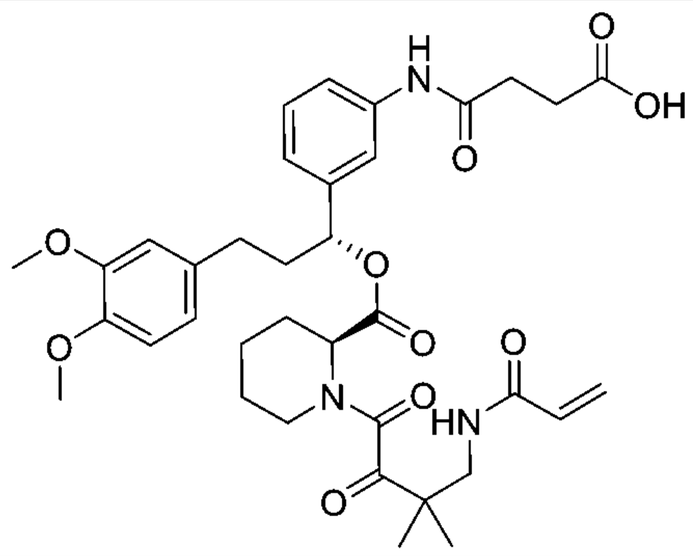
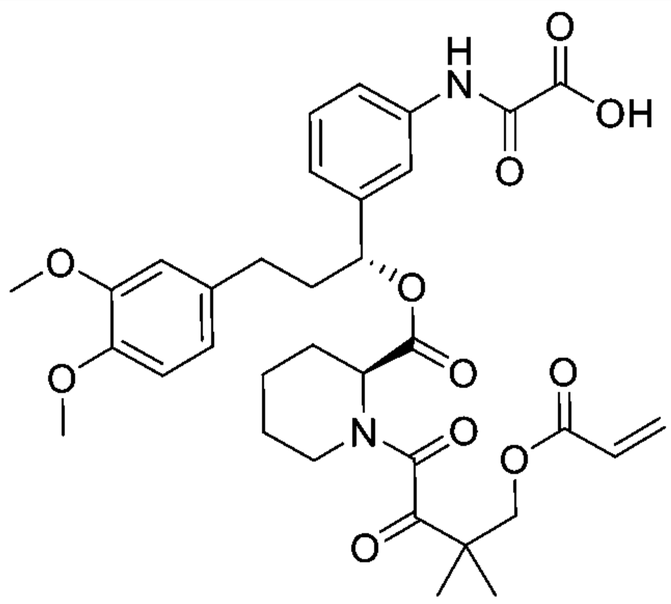
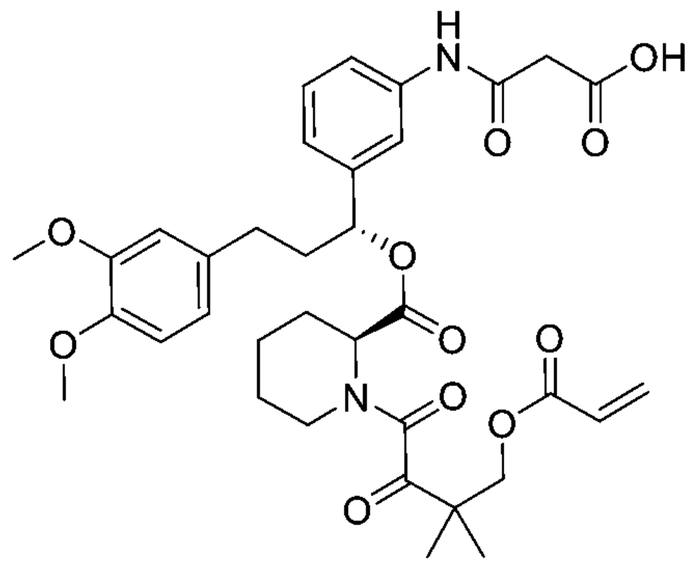
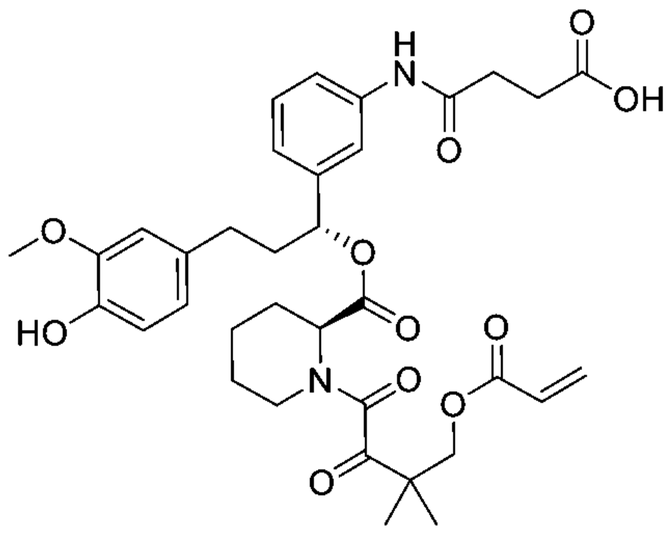
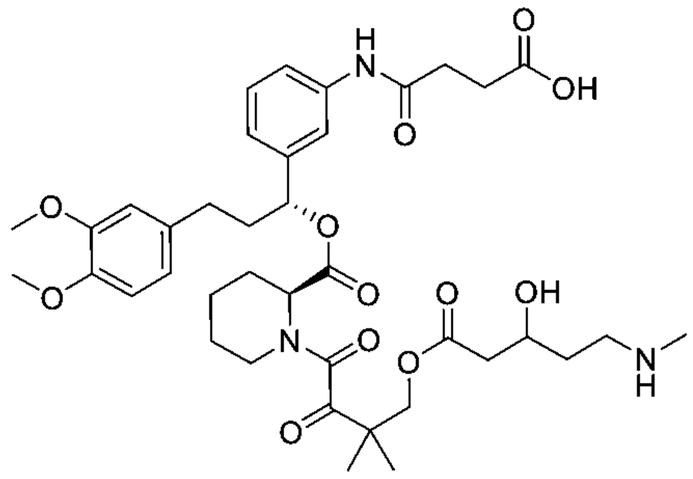
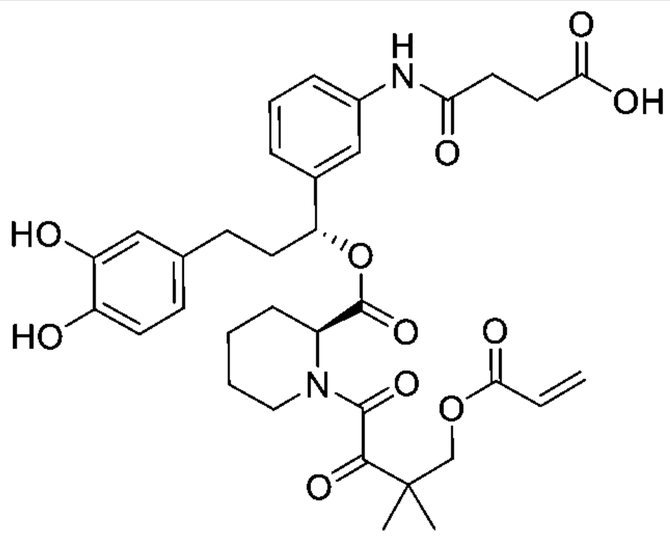
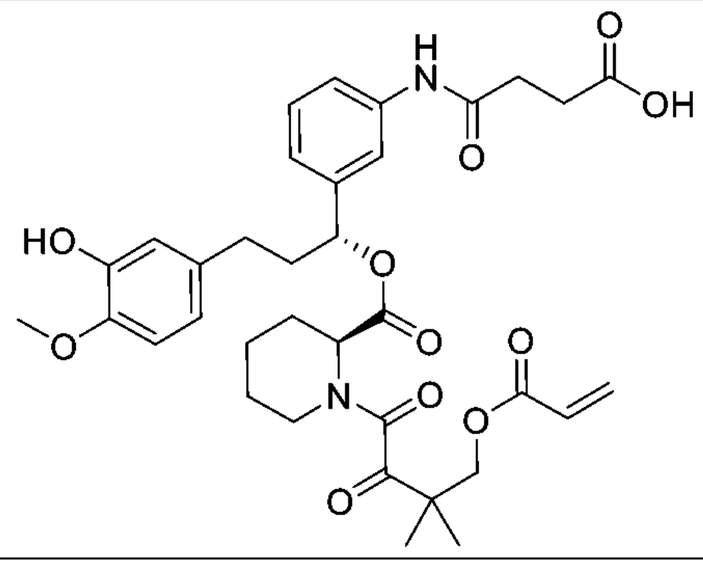
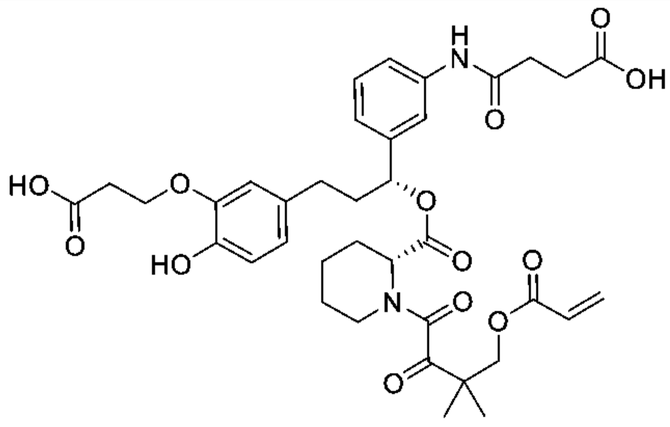
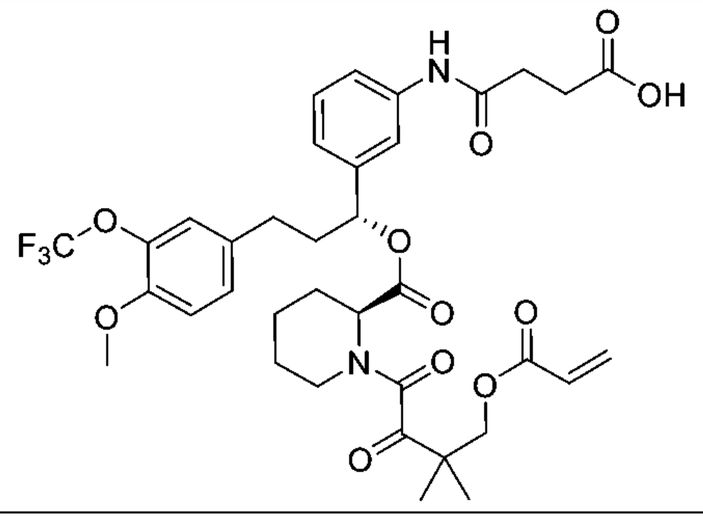
【0124】 下表3展示在併入至雷帕弗辛巨環結構中之前具有連接子之

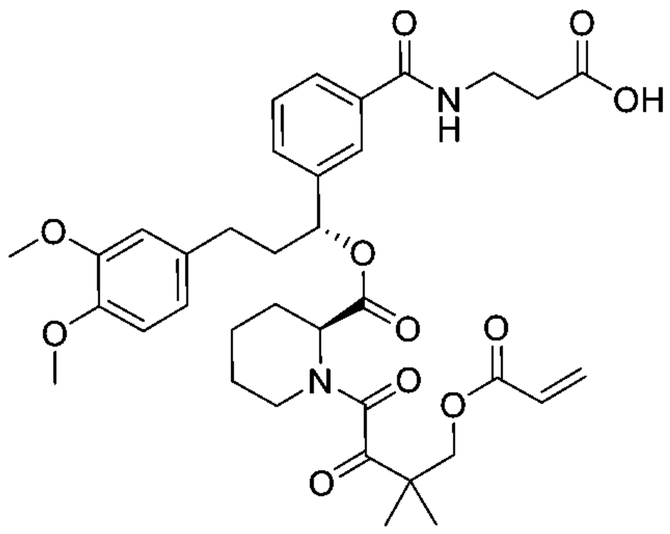
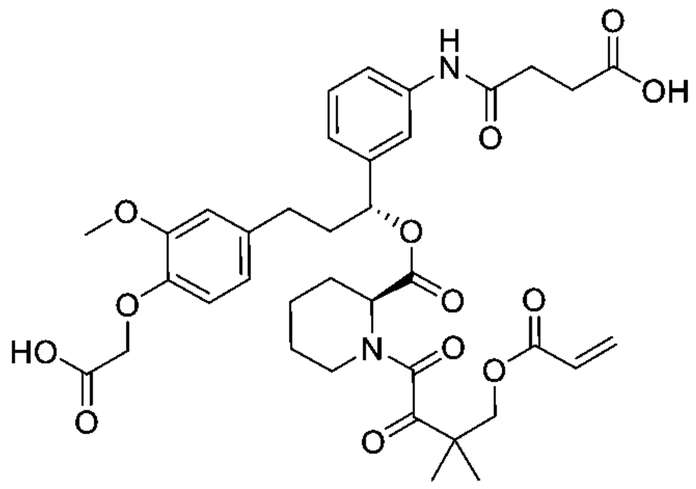
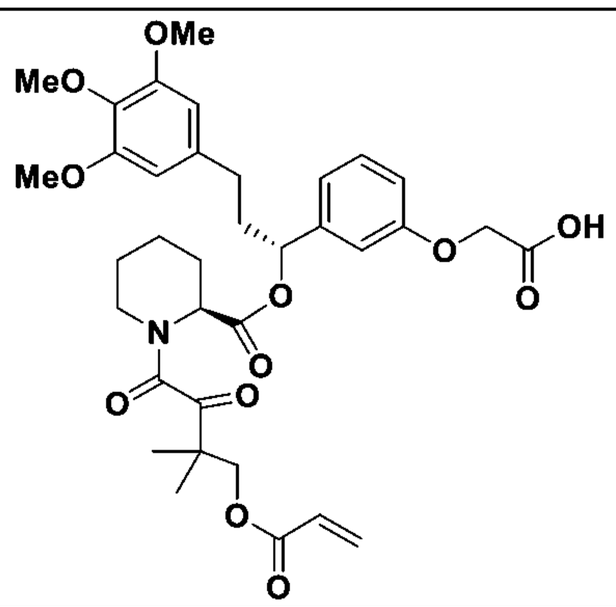
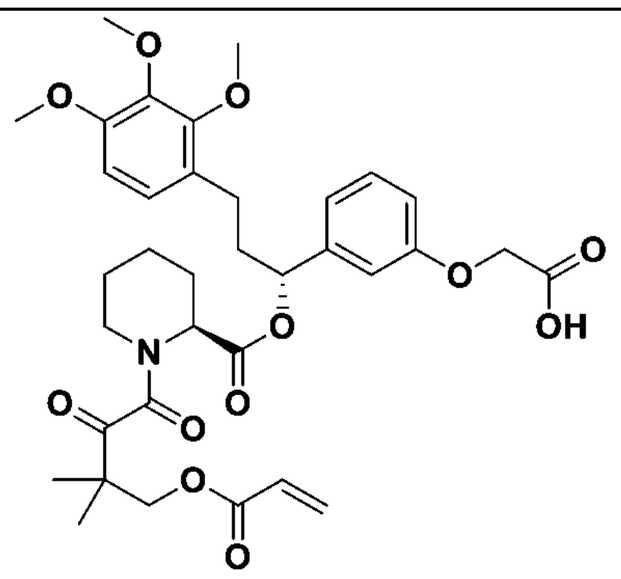
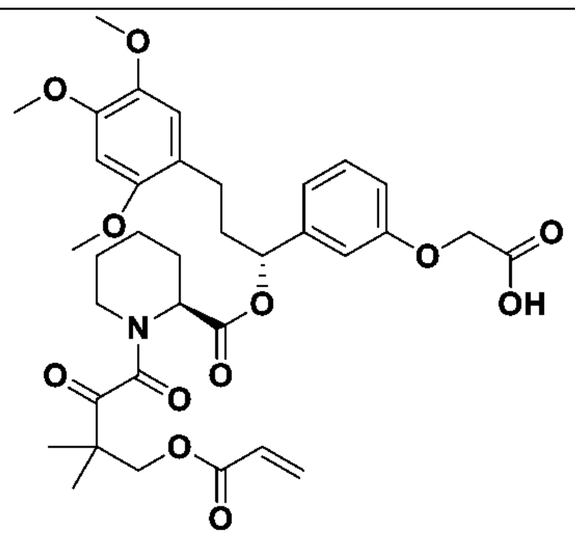
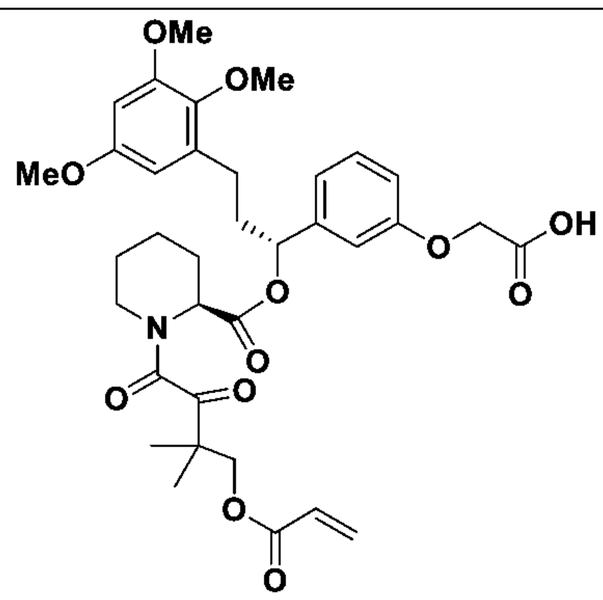
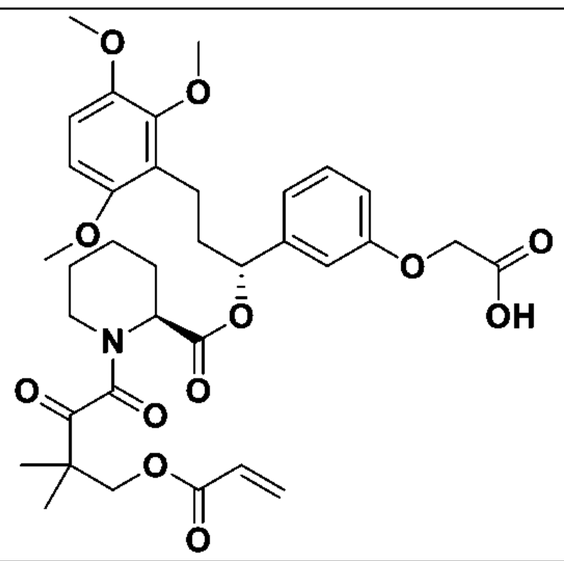
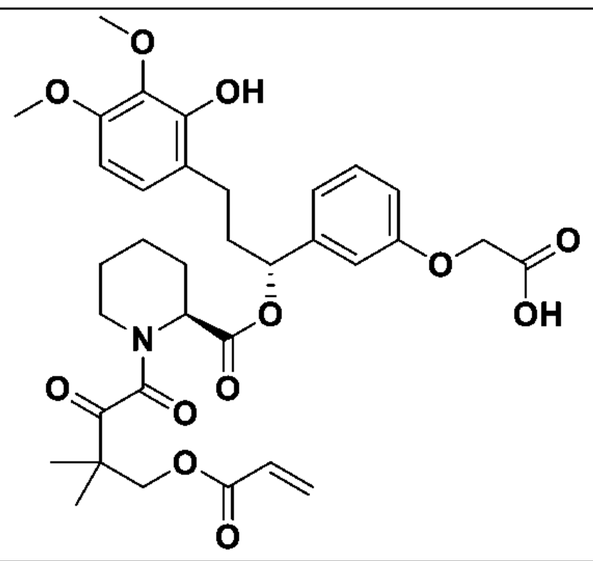
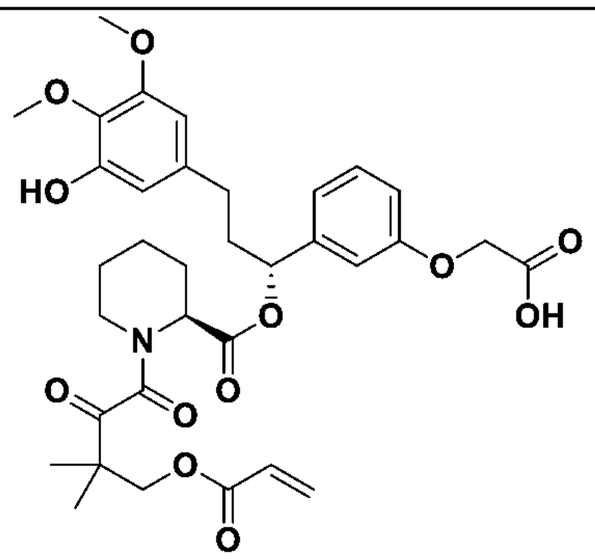
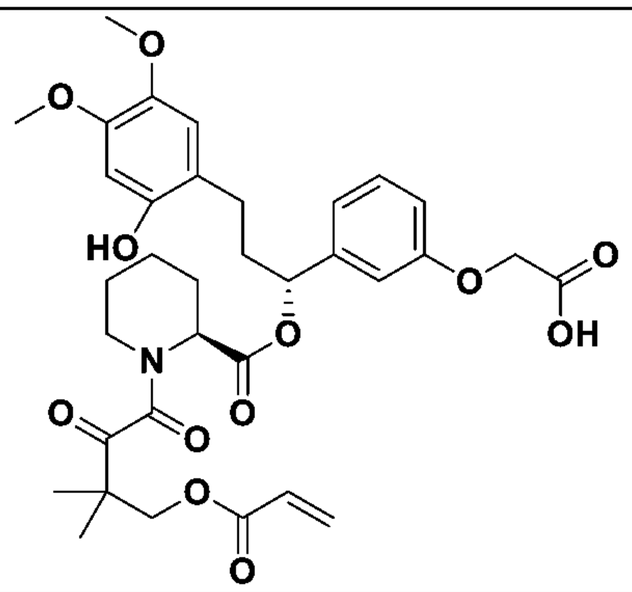
FKBD部分。

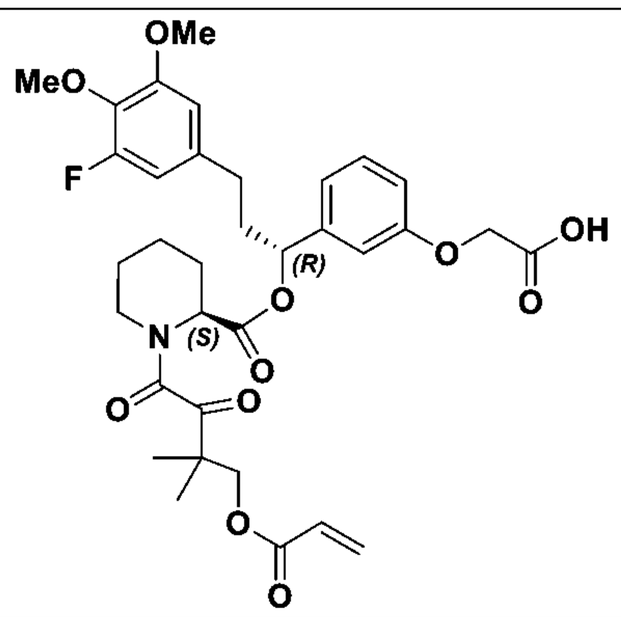
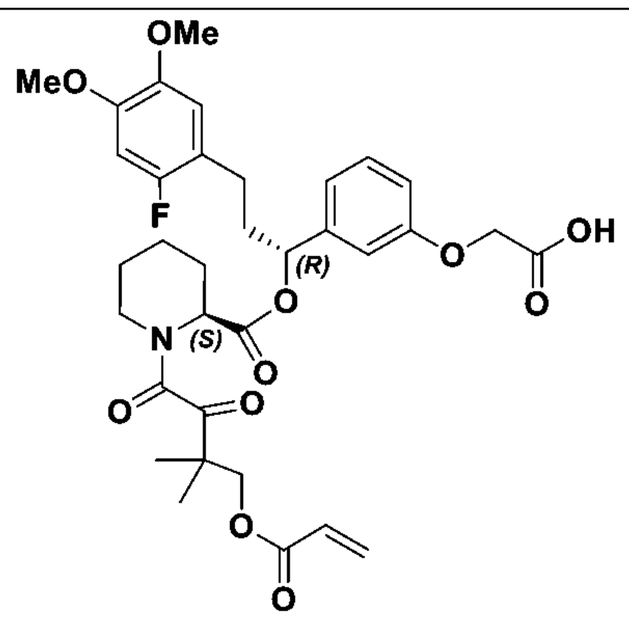
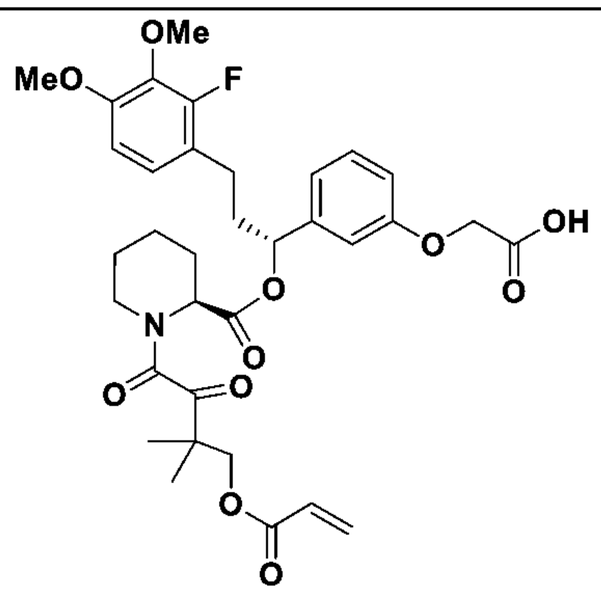
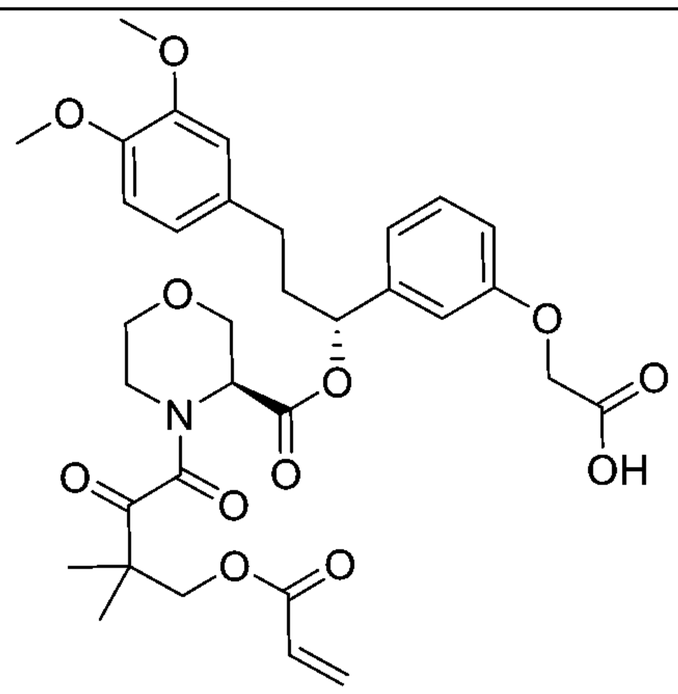
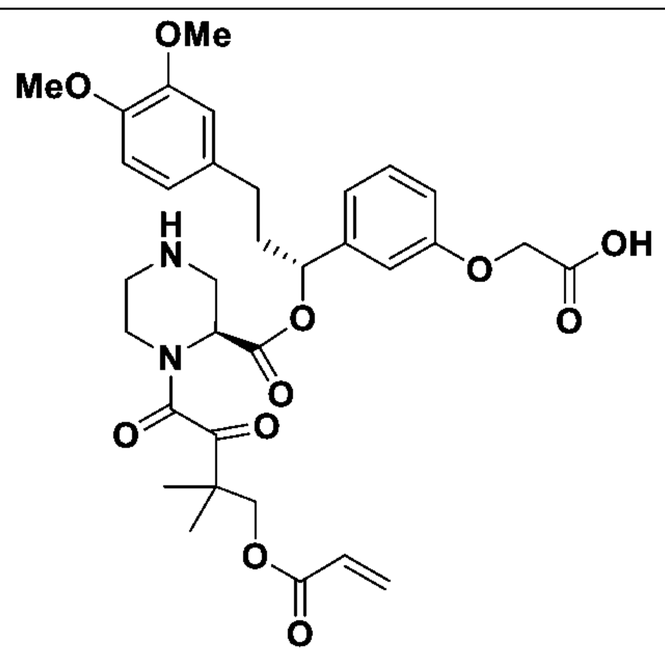
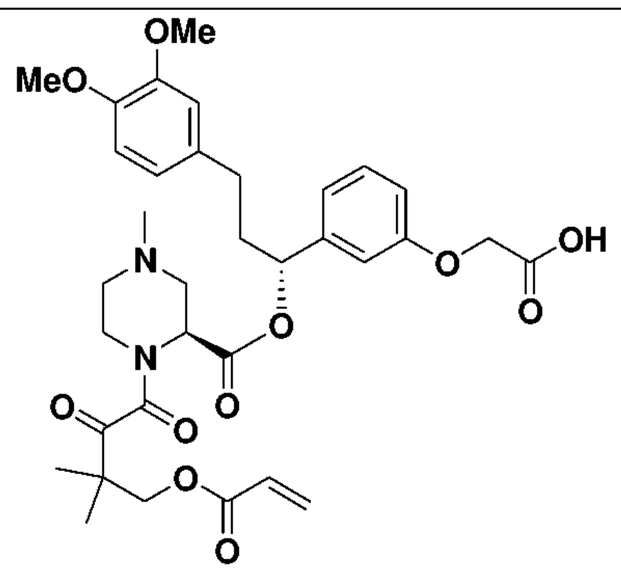
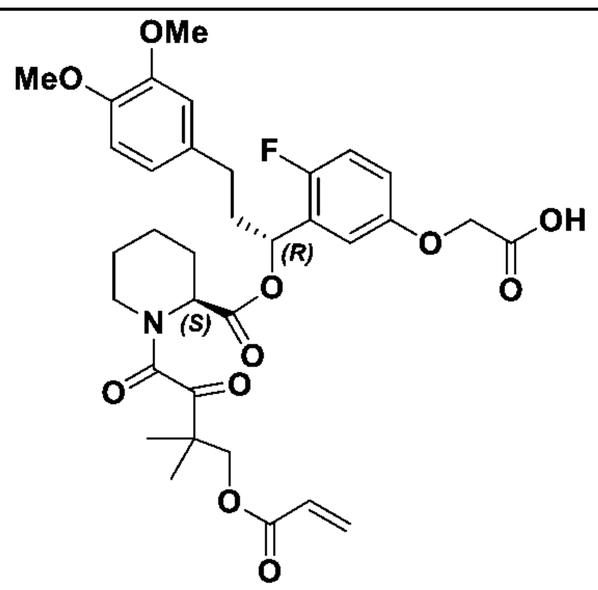
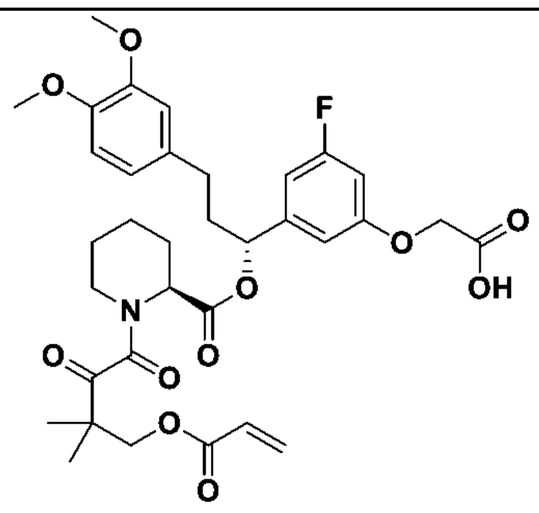
表3. 本發明中所用之FKBD/連接子部分.

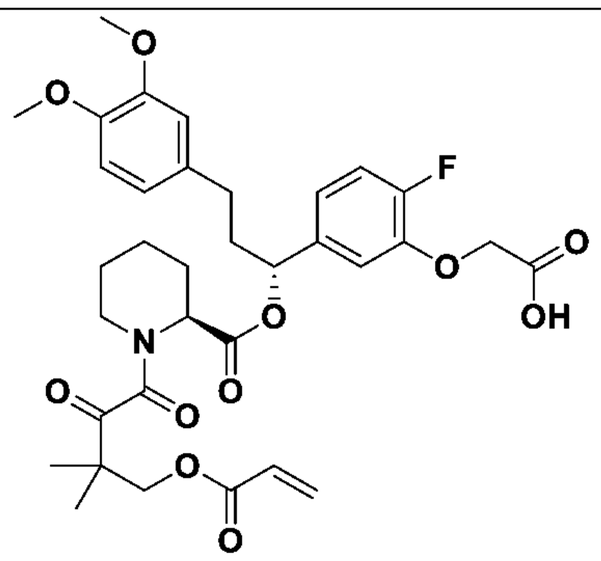
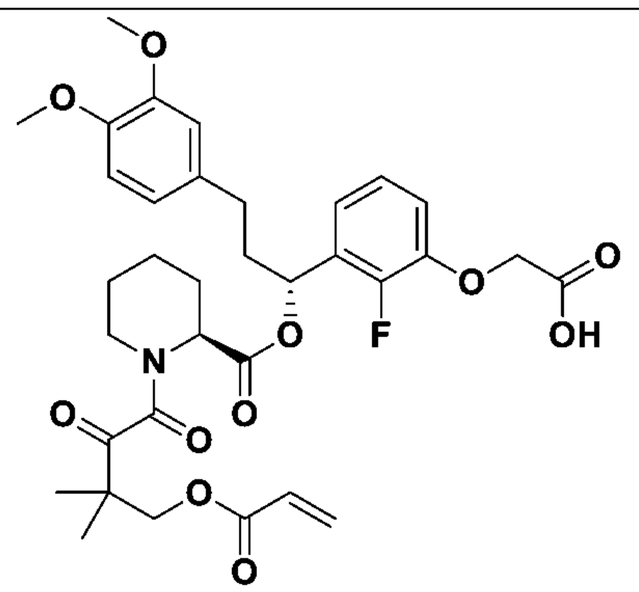
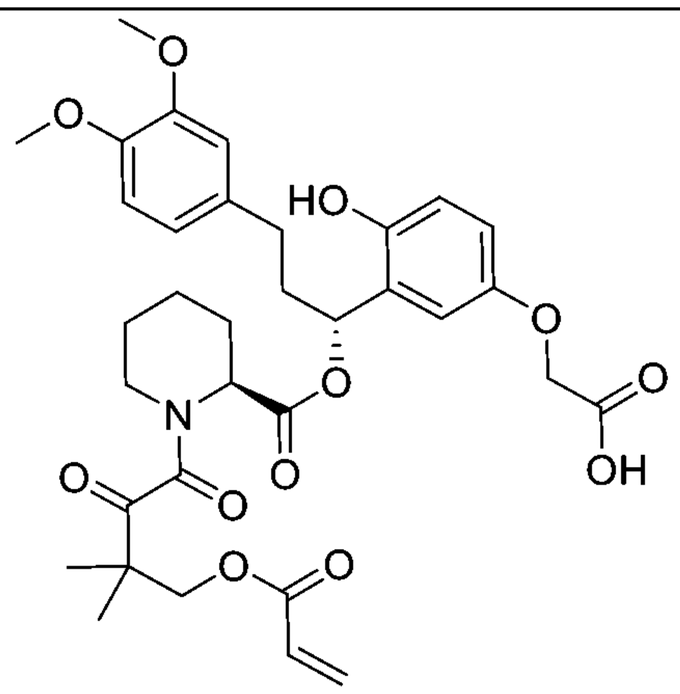
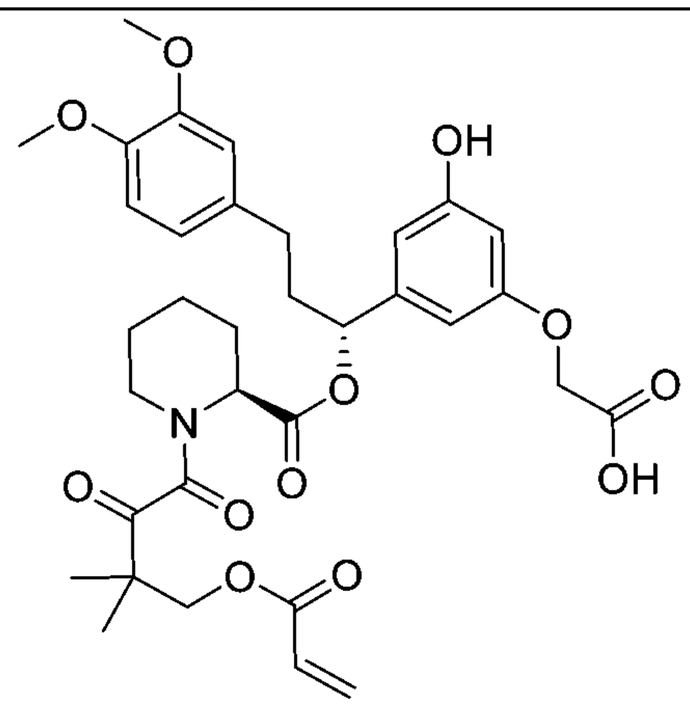
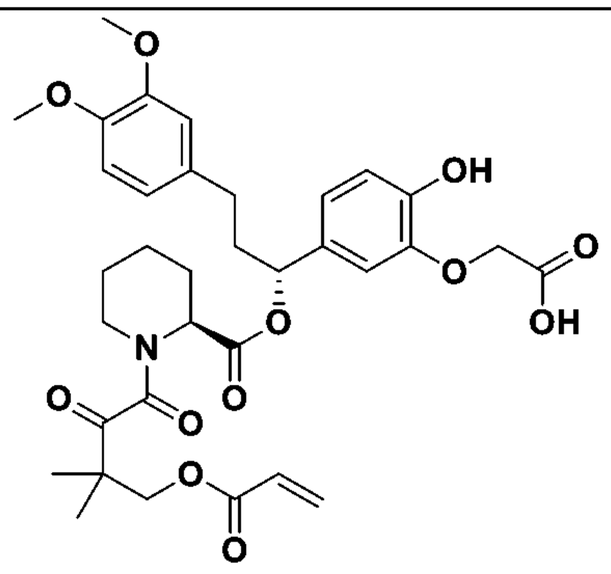
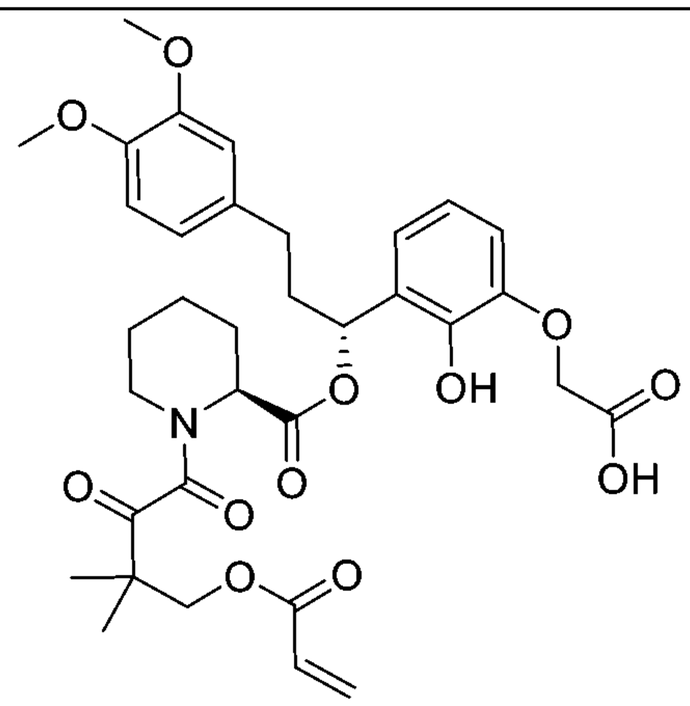
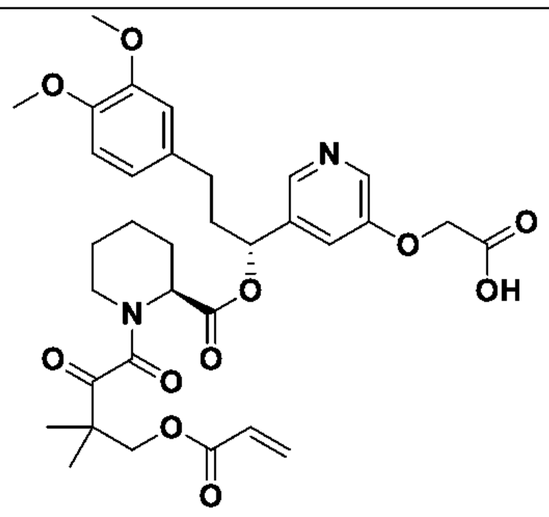
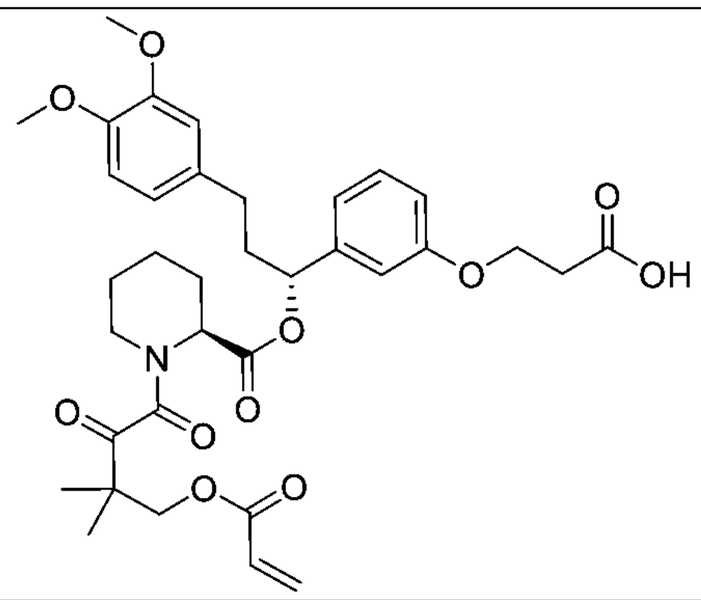
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
aFKBD		eFKBD	
Raa1		Raa2	
Raa3		Raa4	
Raa5		Raa6	

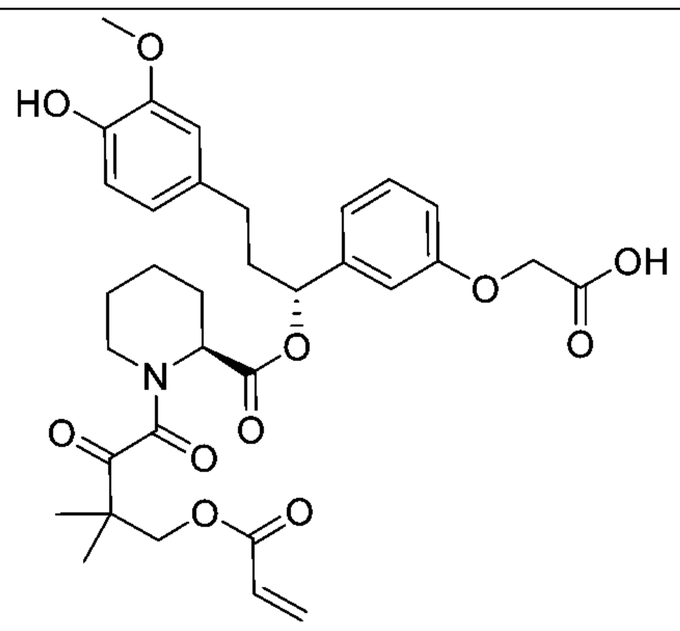
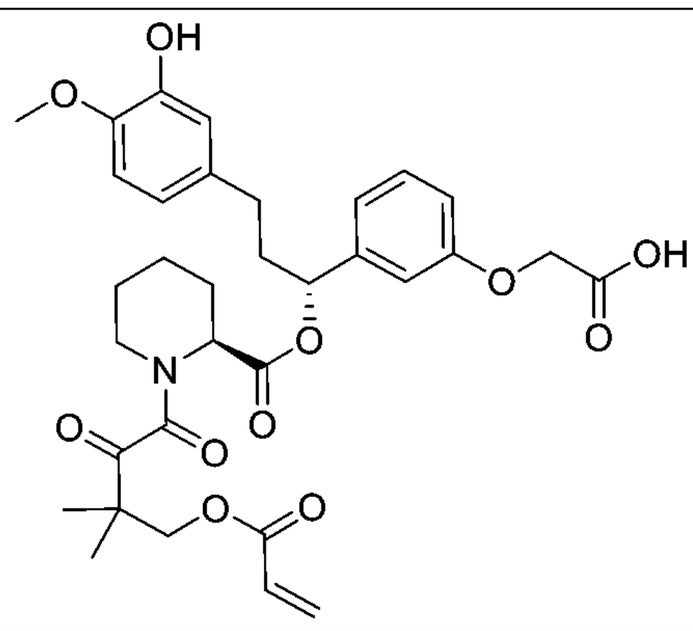
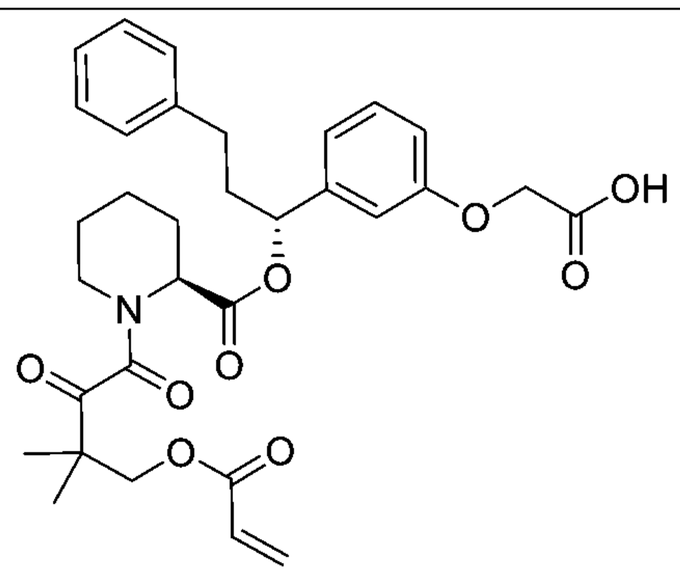
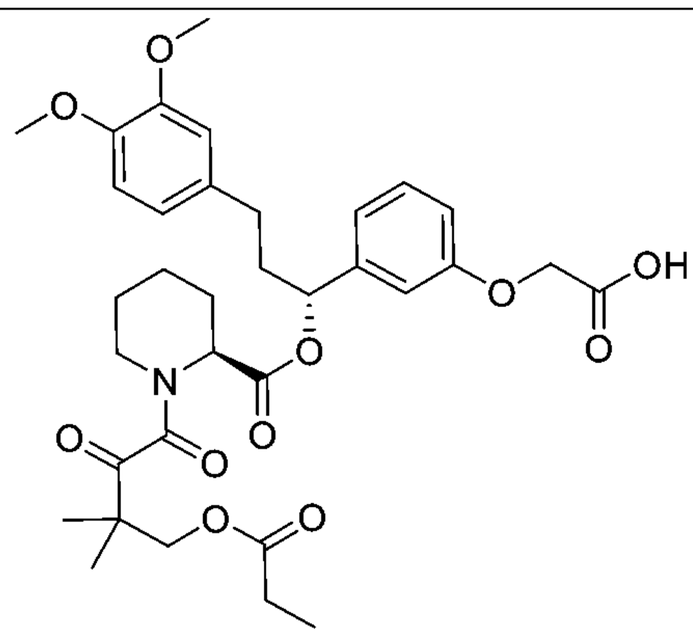
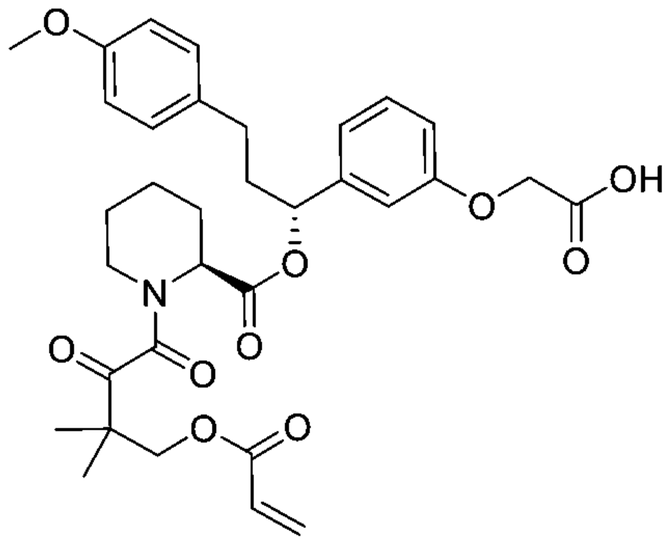
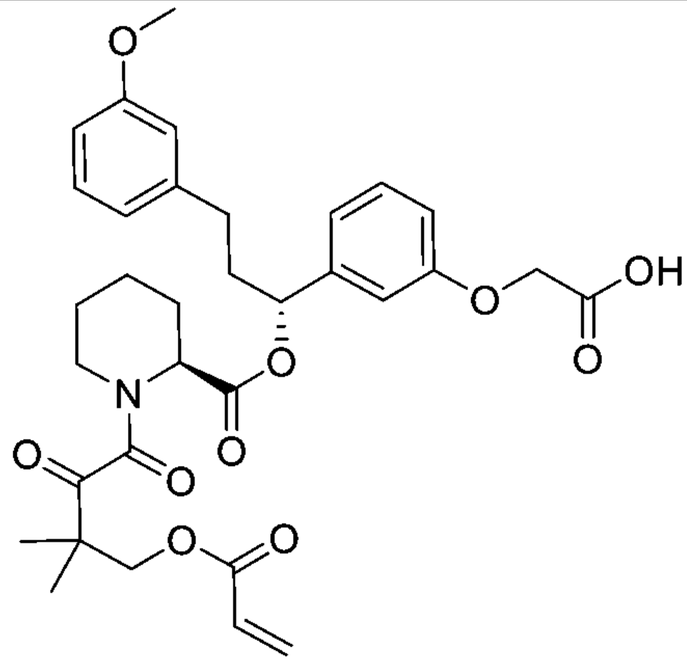
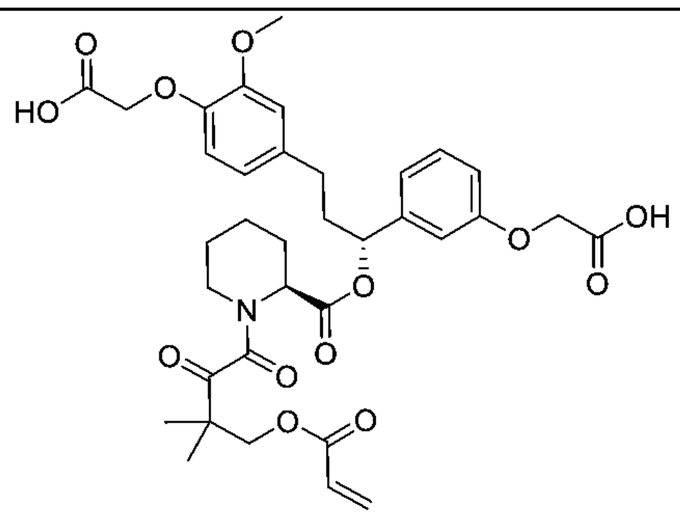
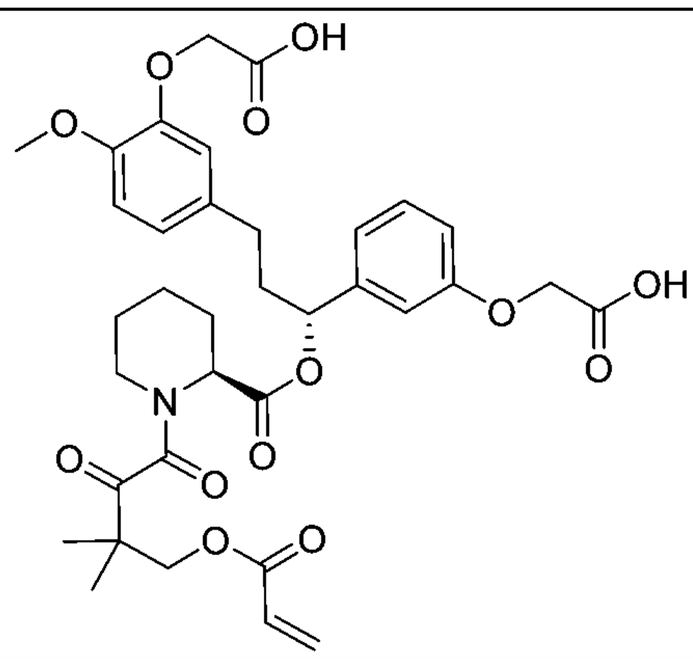
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Raa7		Raa8	
Raa9		Raa10	
Raa11		Raa12	
Raa13		Raa14	
Raa15		Raa16	

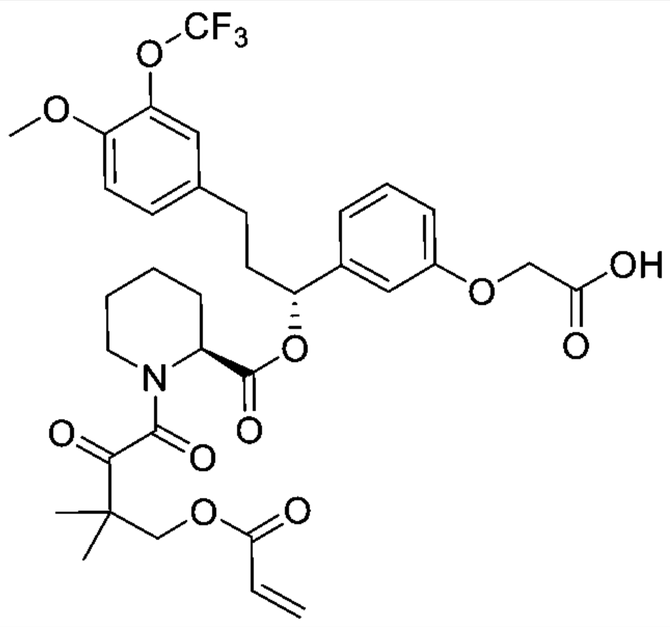
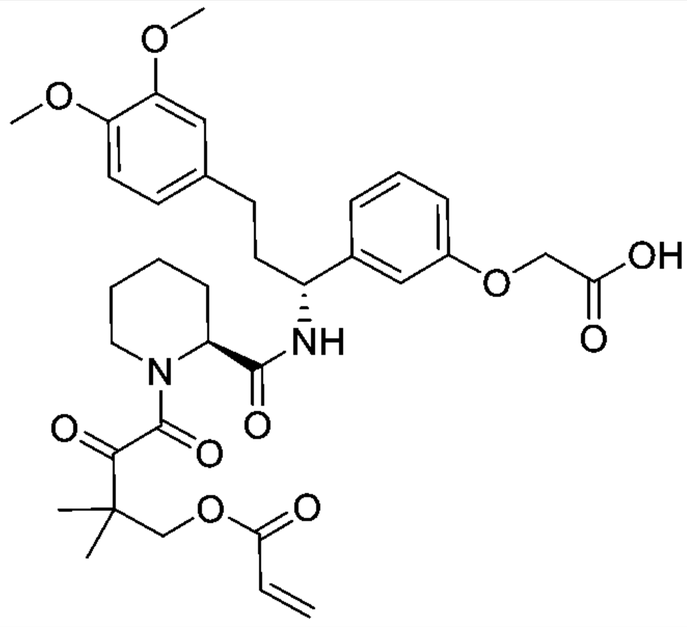
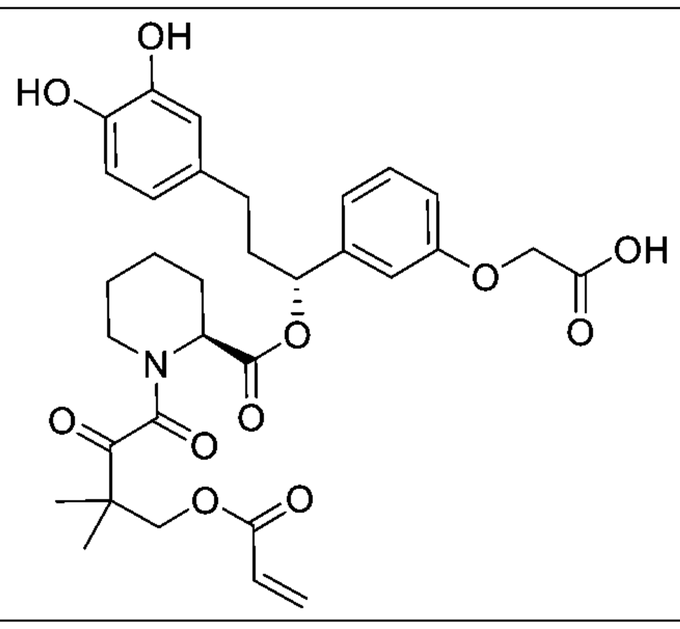
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Raa17		Raa18	
Raa19		Raa20	
Raa21		Raa22	
Raa25		Raa26	
Raa27		Raa28	

FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Raa29		Raa30	
Rae1		Rae2	
Rae3		Rae4	
Rae5		Rae9	
Rae10		Rae11	

FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae12		Rae13	
Rae14		Rae15	
Rae16		Rae17	
Rae18		Rae19	

FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae20		Rae21	
Rae22		Rae23	
Rae24		Rae25	
Rae26		Rae27	

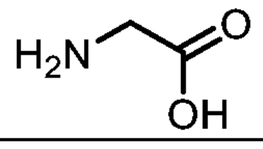
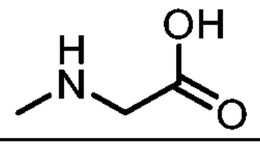
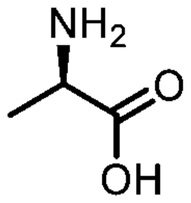
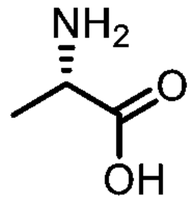
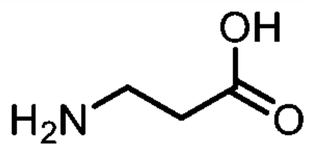
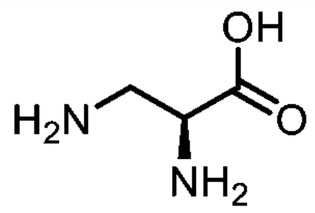
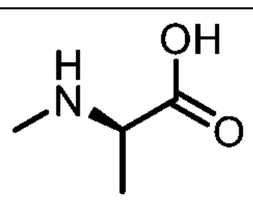
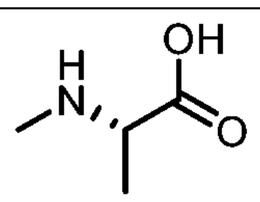
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae28		Rae29	
Rae30		Rae31*	
Rae32		Rae33	
Rae34		Rae35	

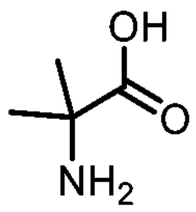
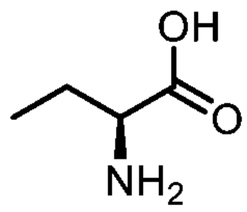
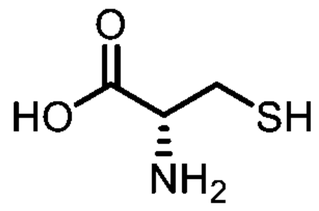
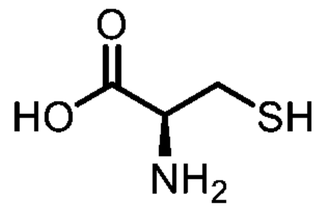
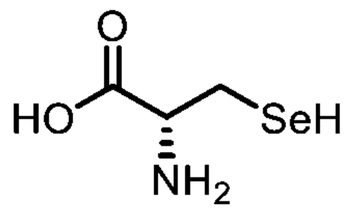
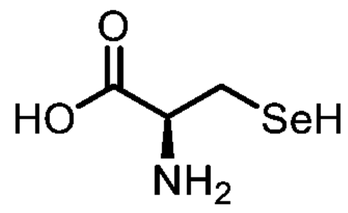
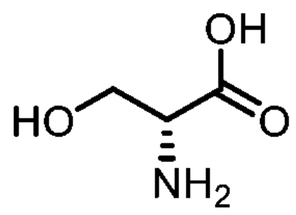
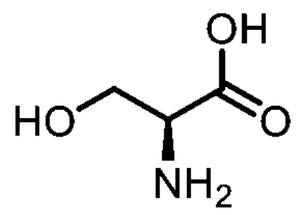
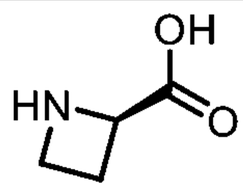
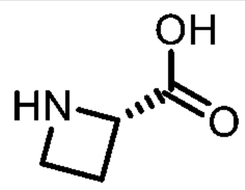
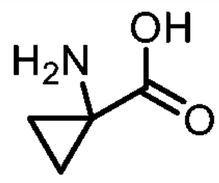
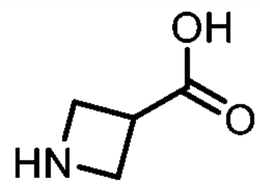
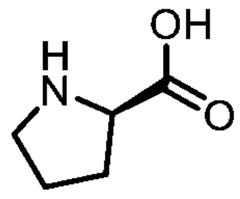
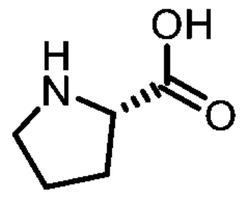
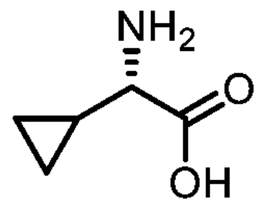
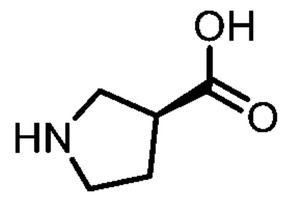
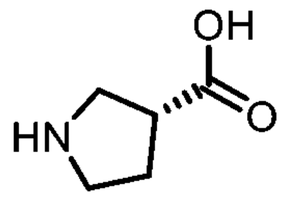
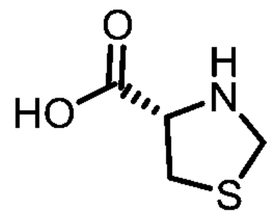
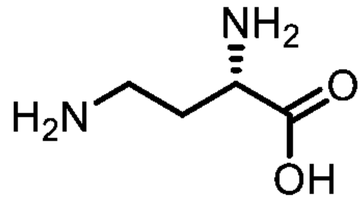
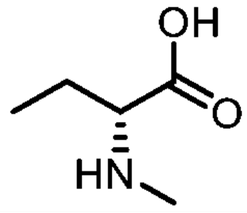
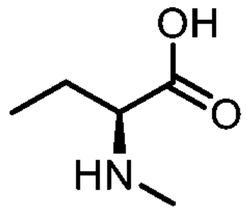
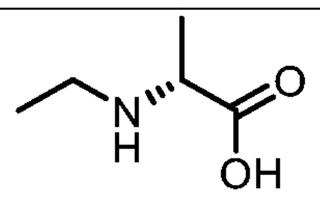
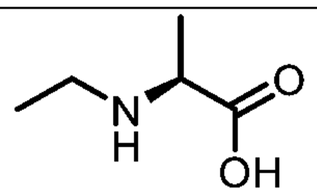
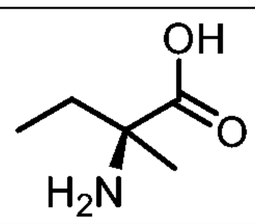
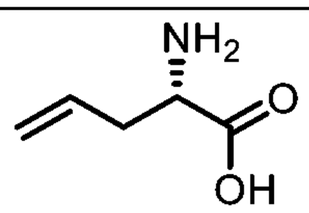
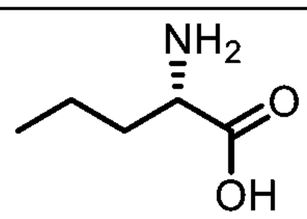
FKBD 識別符	化學結構	FKBD 識別符	化學結構
Rae36		Rae37	
Rae38			

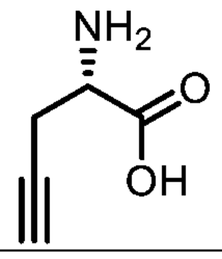
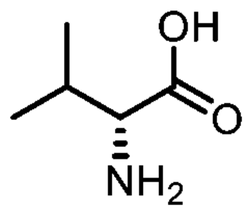
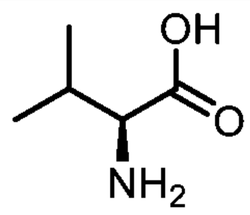
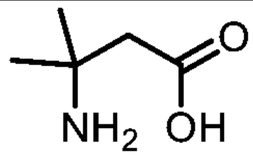
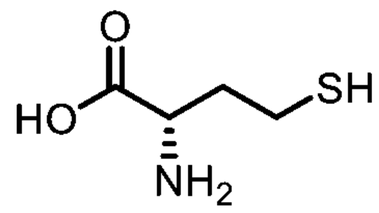
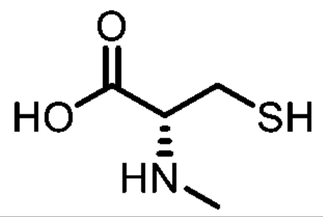
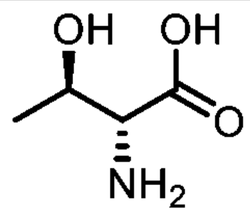
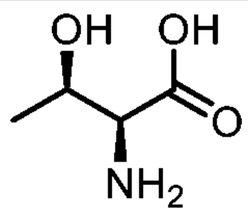
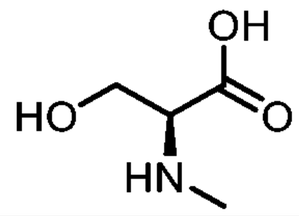
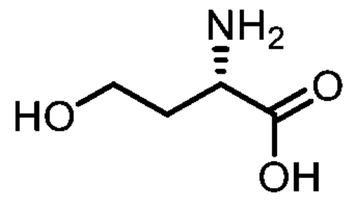
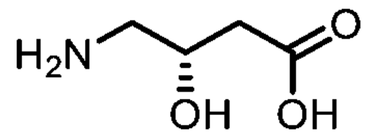
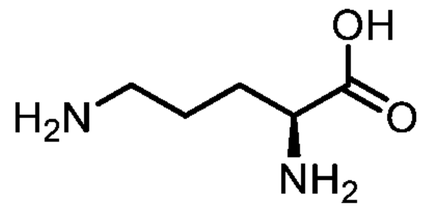
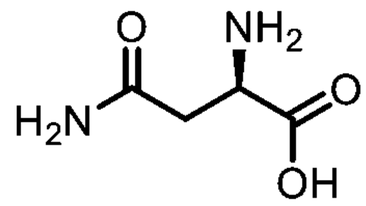
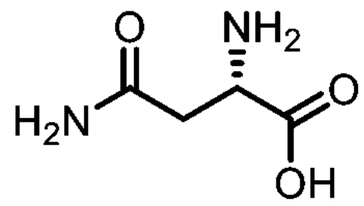
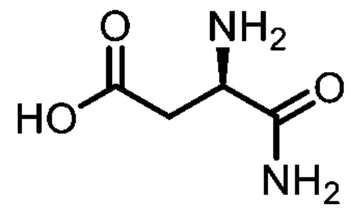
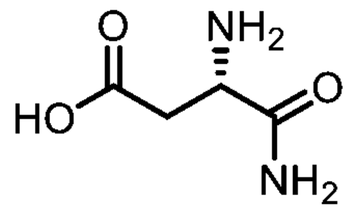
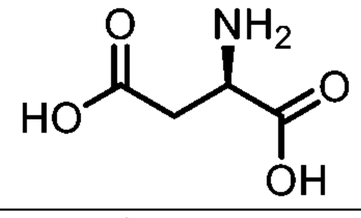
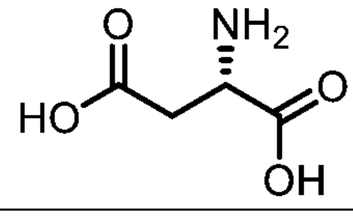
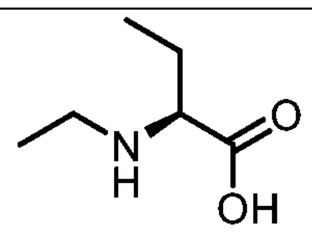
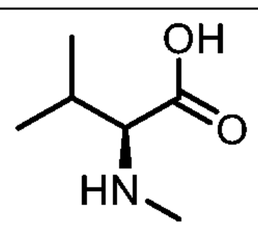
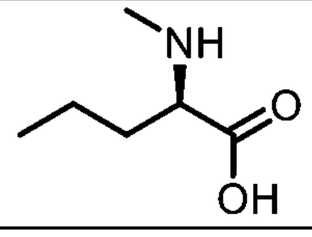
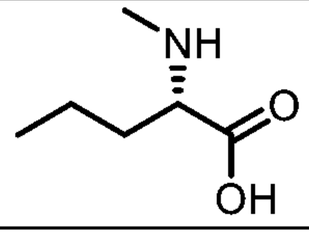
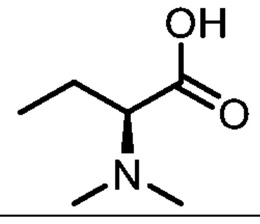
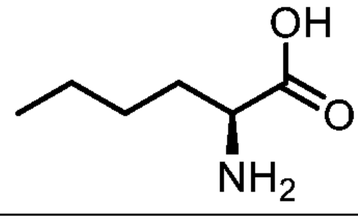
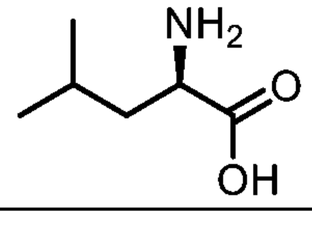
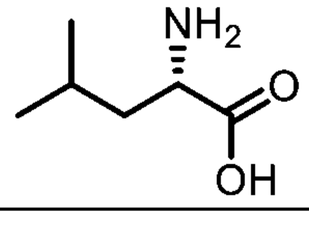
* 此FKBD經由內醯胺化還原及環化。

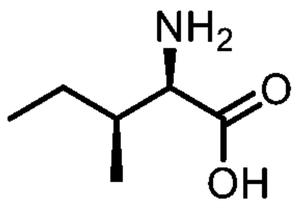
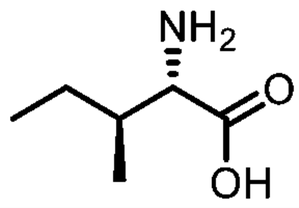
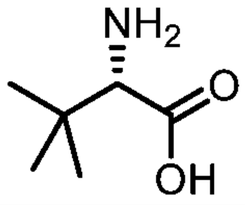
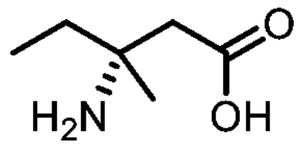
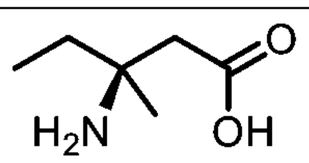
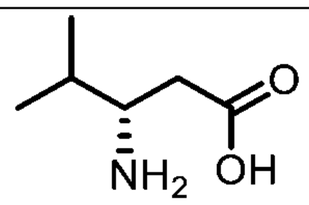
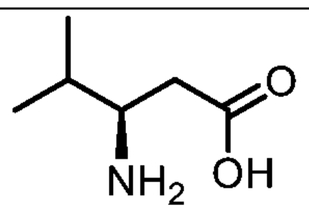
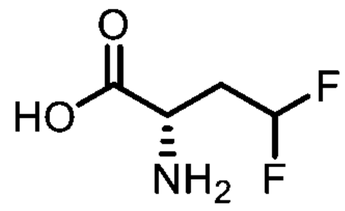
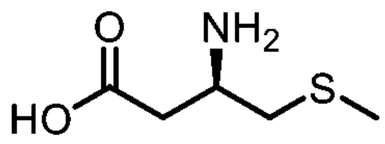
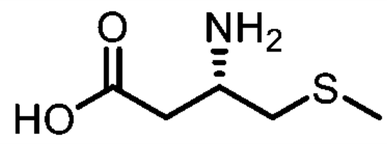
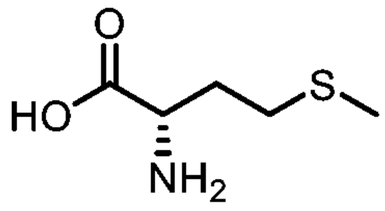
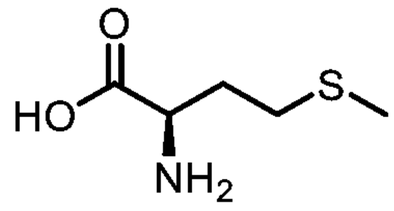
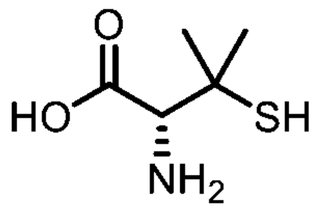
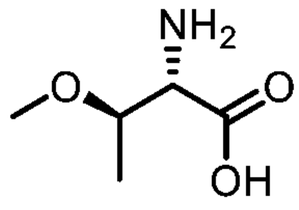
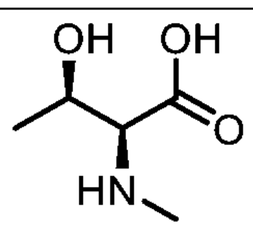
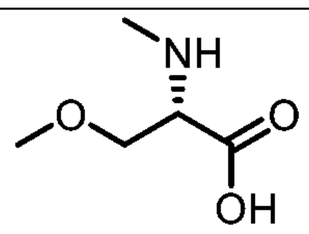
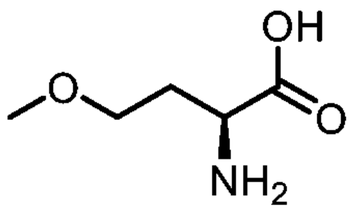
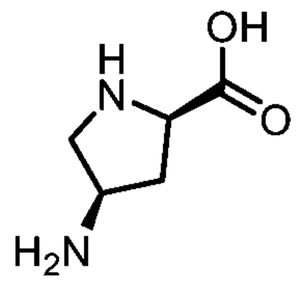
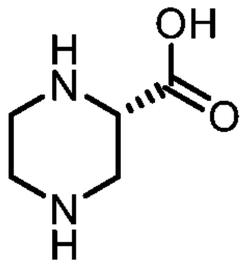
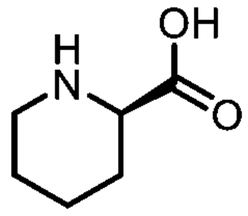
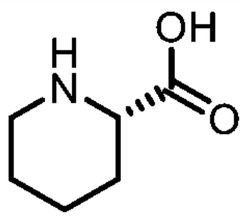
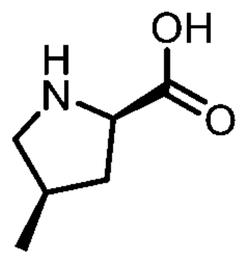
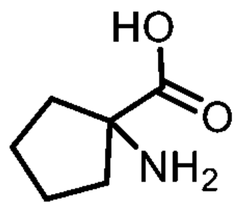
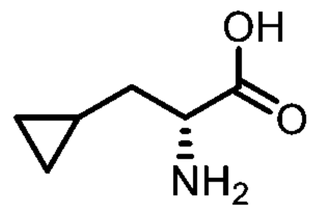
【0125】 下表4展示本發明中用於雷帕弗辛巨環化合物合成之胺基酸單體。

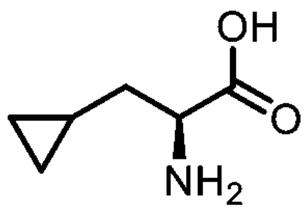
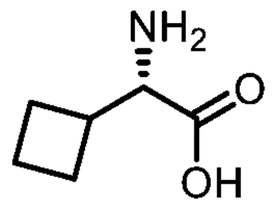
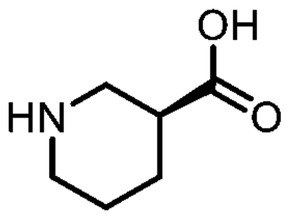
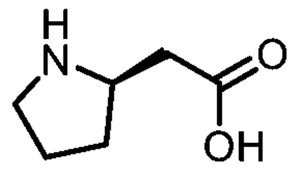
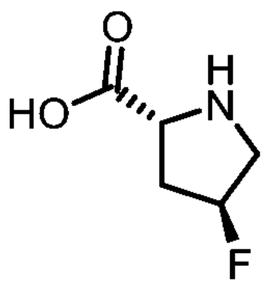
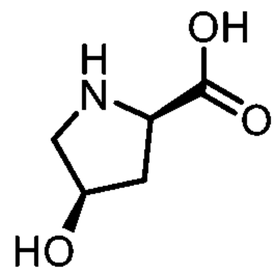
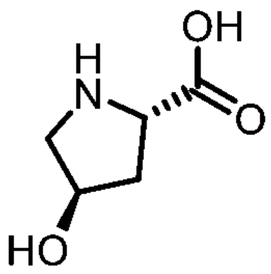
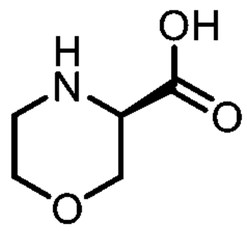
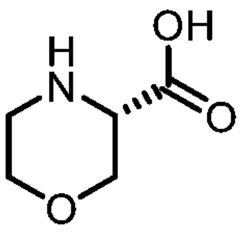
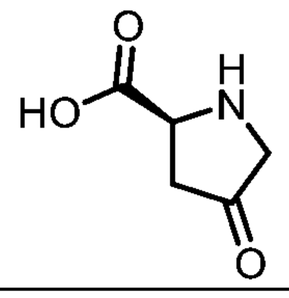
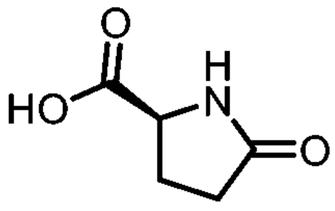
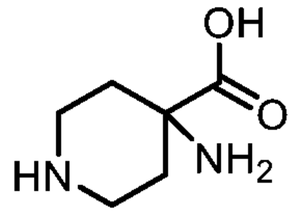
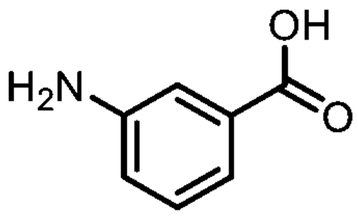
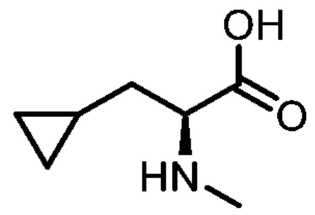
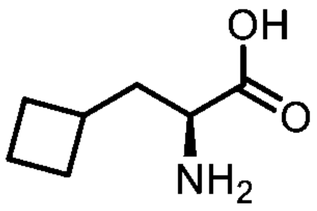
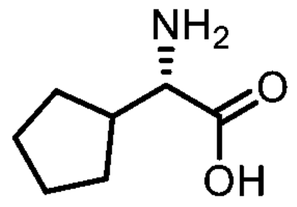
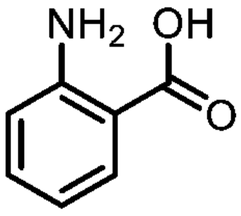
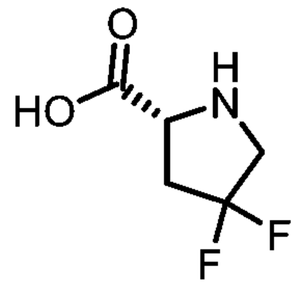
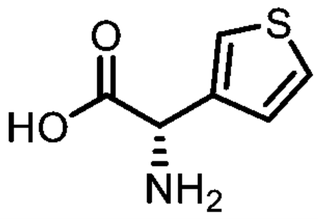
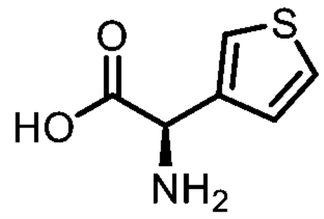
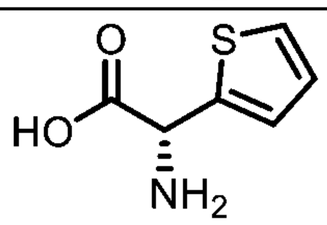
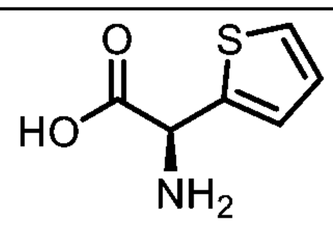
表4. 本發明中所用之單體.

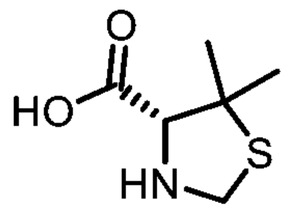
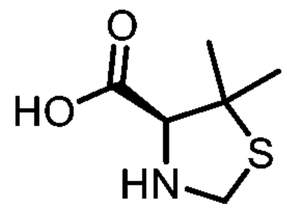
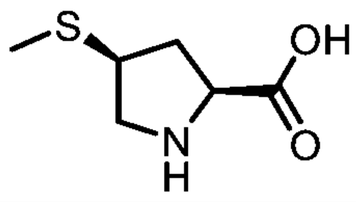
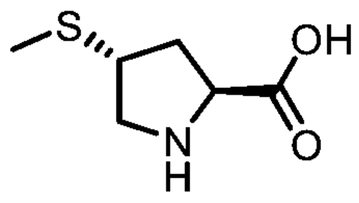
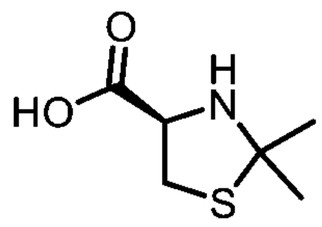
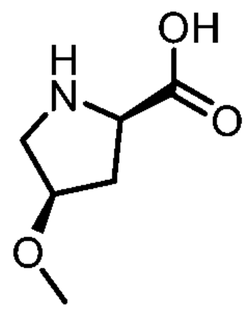
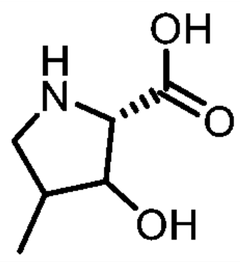
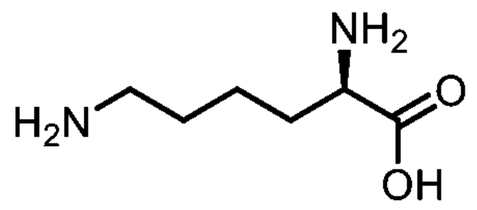
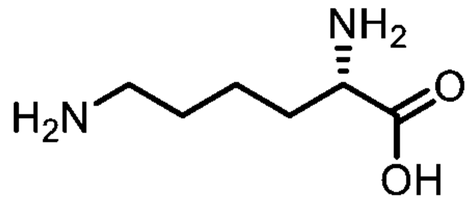
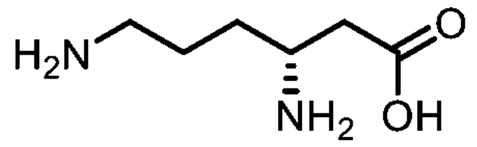
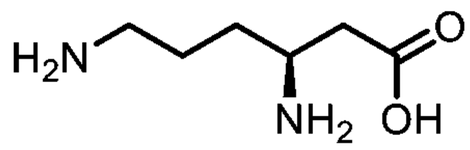
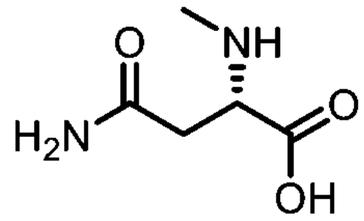
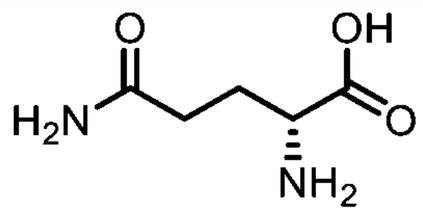
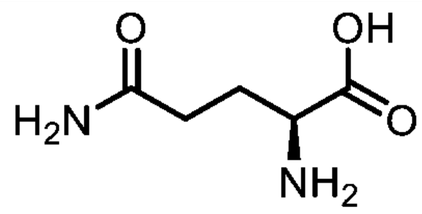
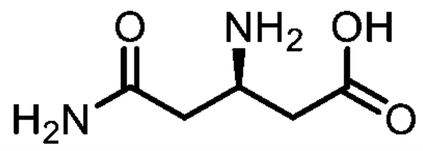
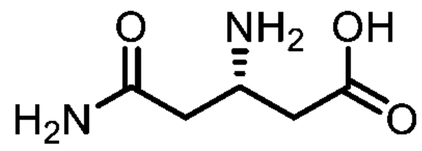
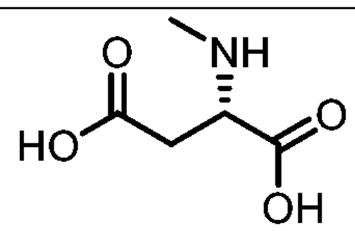
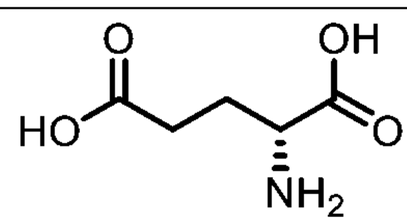
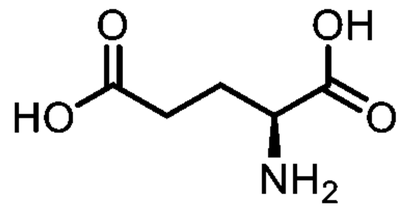
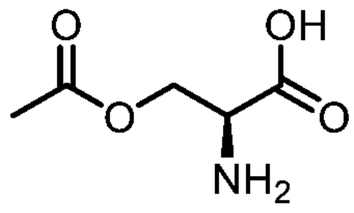
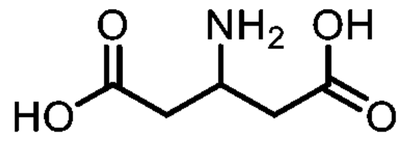
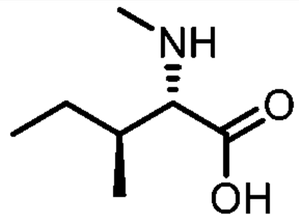
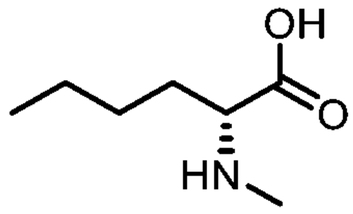
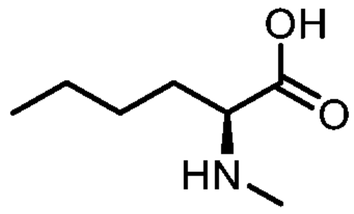
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
1	G		2	Sar	
3	dA		4	A	
5	bAla		6	Dpr	
7	ra199		8	mA	

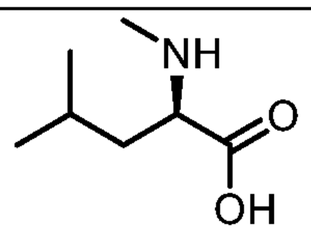
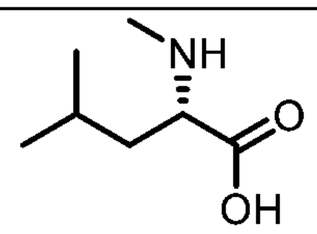
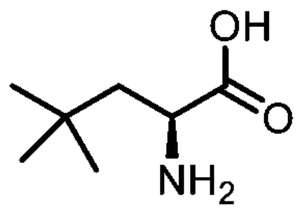
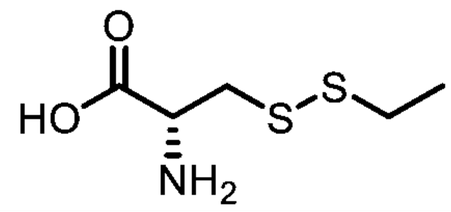
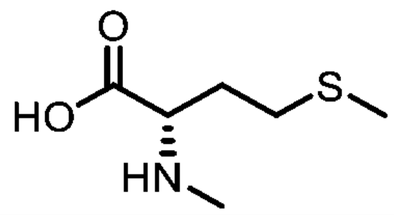
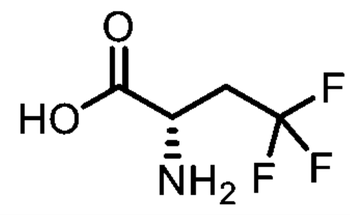
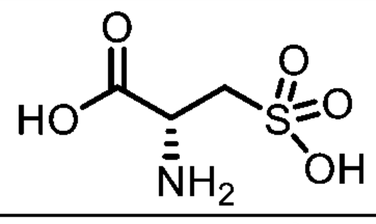
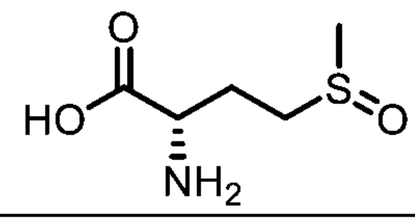
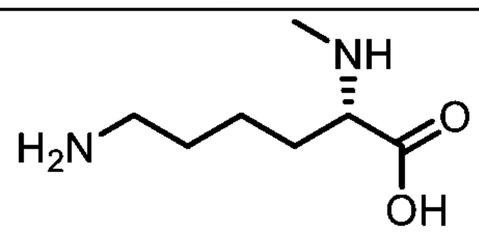
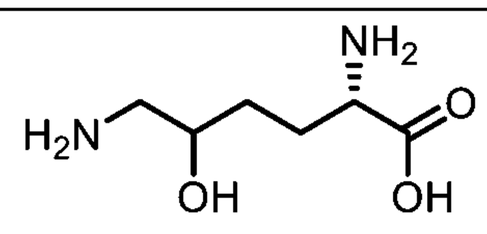
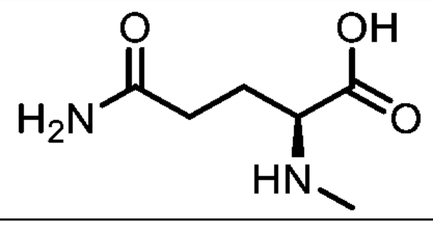
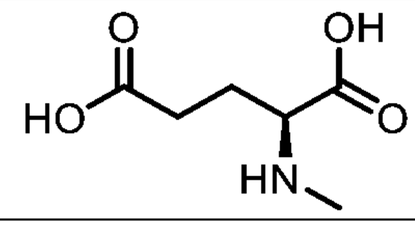
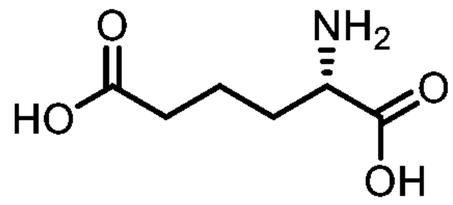
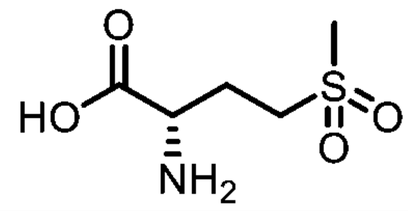
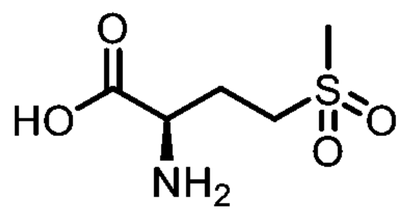
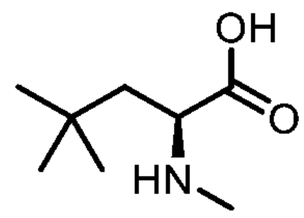
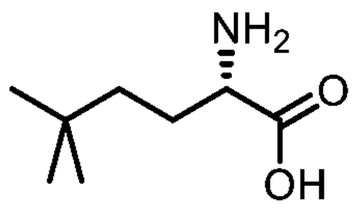
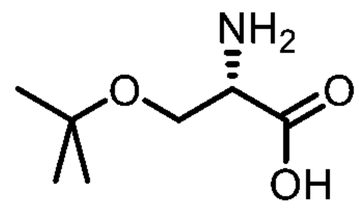
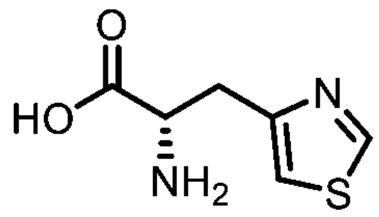
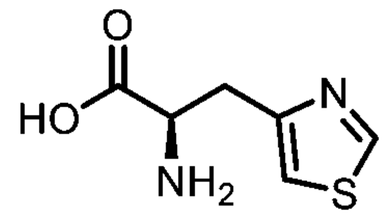
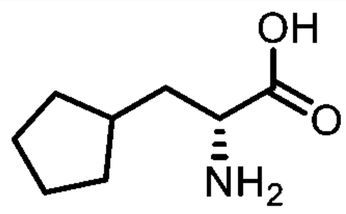
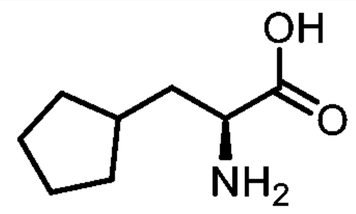
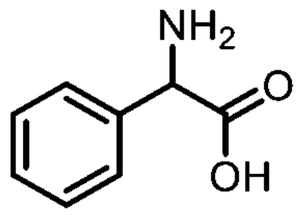
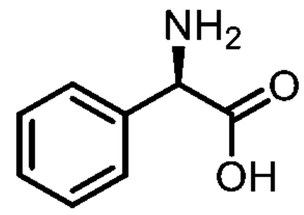
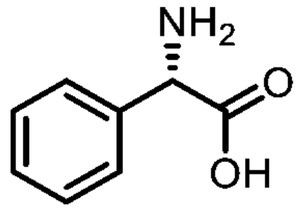
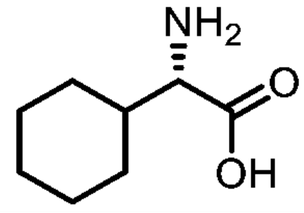
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
9	Alb		10	Abu	
11	C		12	dC	
13	SeC		14	DSec	
15	dS		16	S	
17	ra165		18	Aze	
19	ra126		20	ra524	
21	dP		22	P	
23	ra132		24	SbPro	
25	RbPro		26	ra603	
27	Dab		28	ra484	
29	ra203		30	ra201	
31	ra202		32	isoV	
33	ra130		34	Nva	

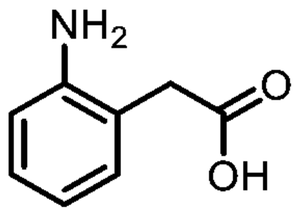
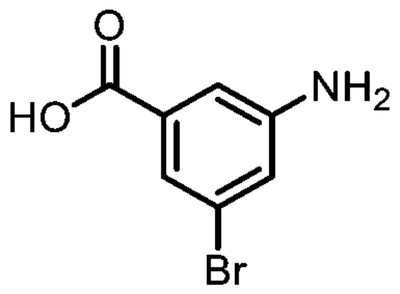
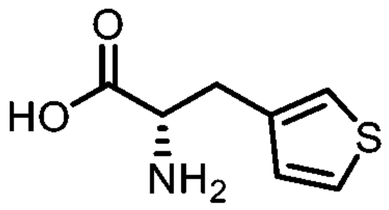
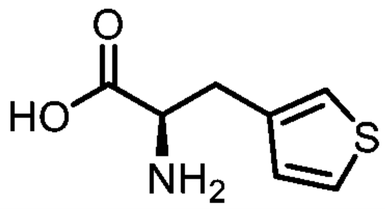
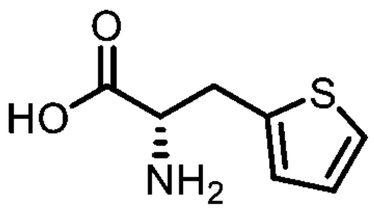
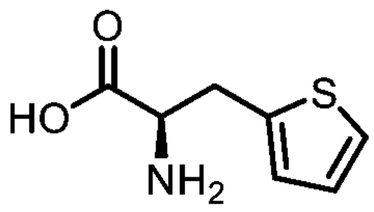
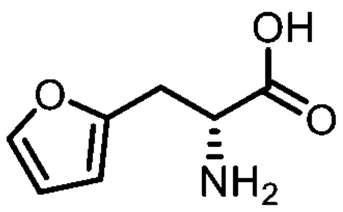
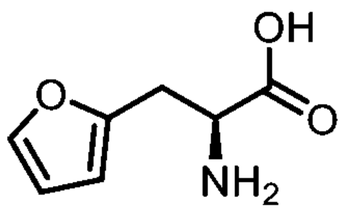
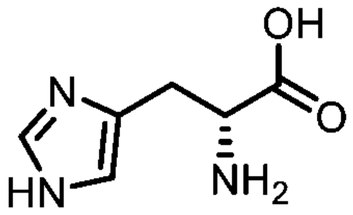
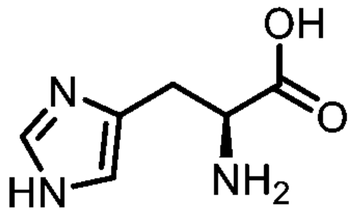
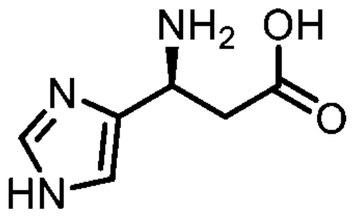
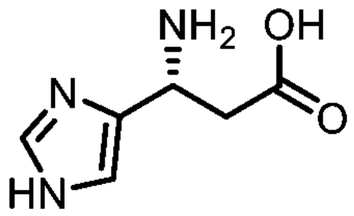
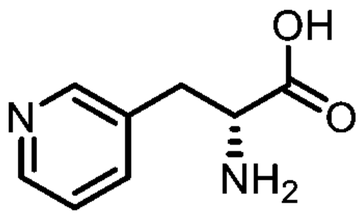
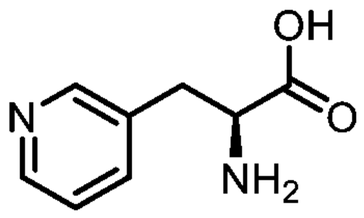
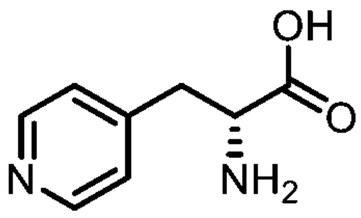
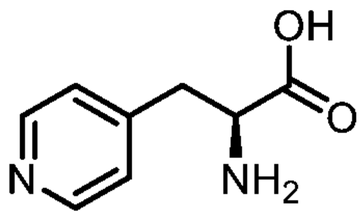
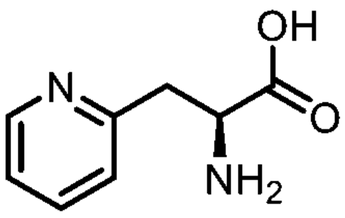
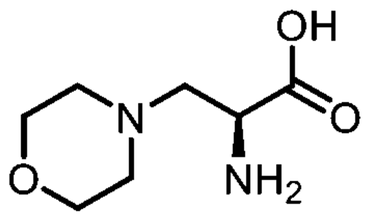
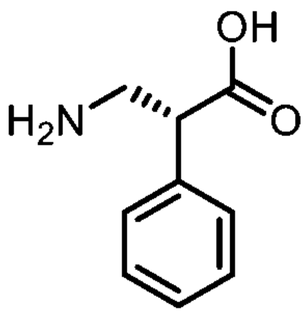
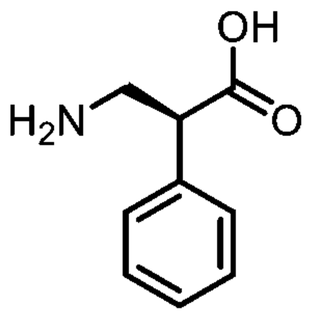
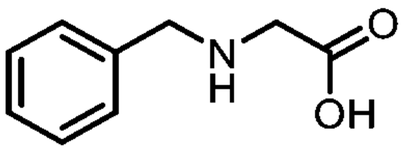
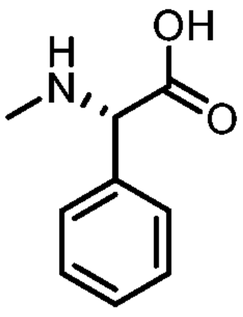
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
35	ra131		36	dV	
37	V		38	bVal	
39	Hcy		40	mC	
41	dT		42	T	
43	mS		44	Hse	
45	Bux		46	Om	
47	dN		48	N	
49	RbAsn		50	SbAsn	
51	RbAsp 及dD		52	D	
53	ra344		54	mV	
55	ra345		56	ra379	
57	ra359		58	Nle	
59	Dl		60	L	

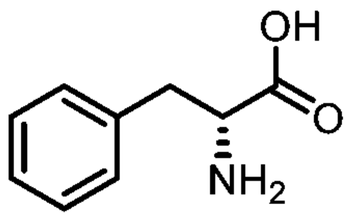
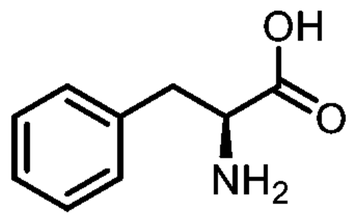
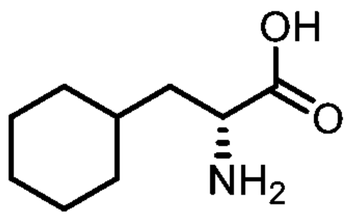
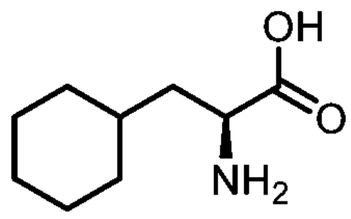
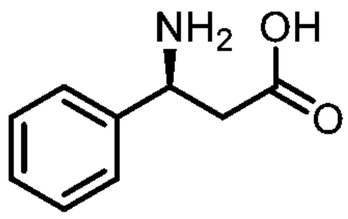
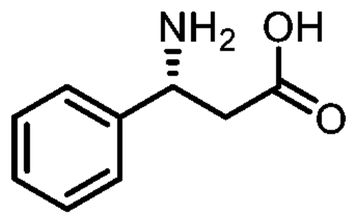
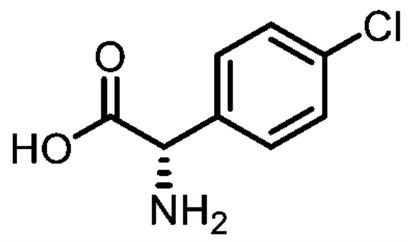
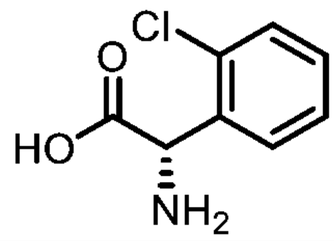
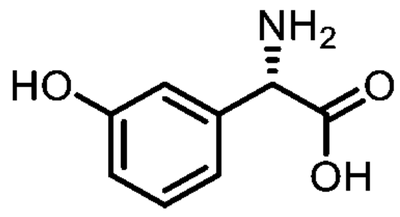
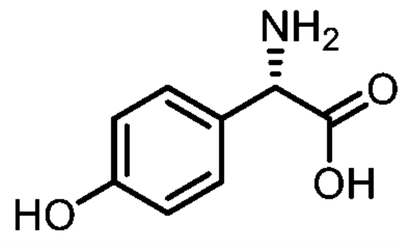
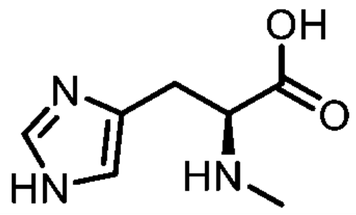
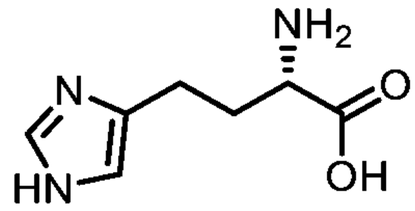
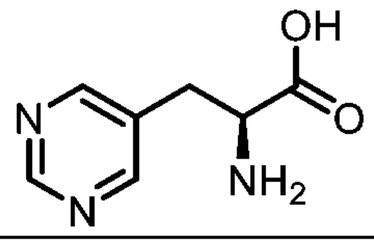
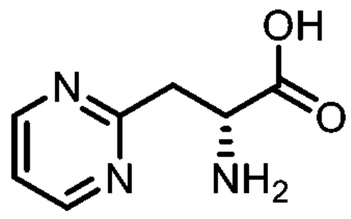
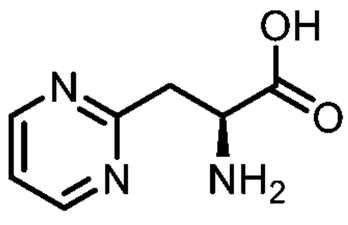
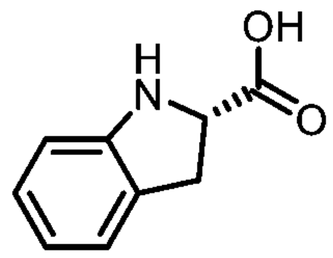
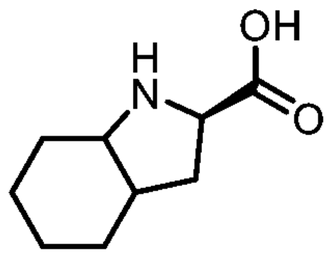
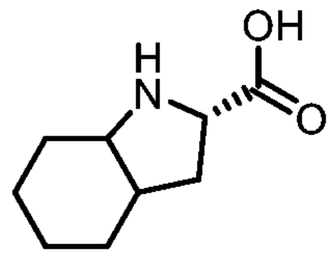
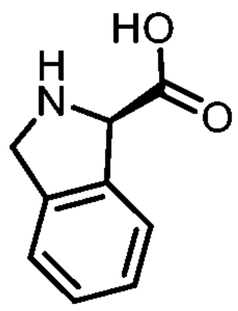
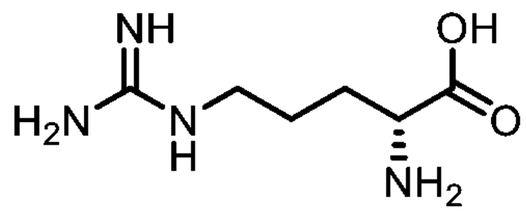
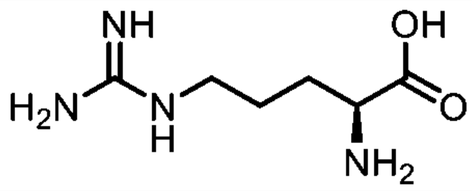
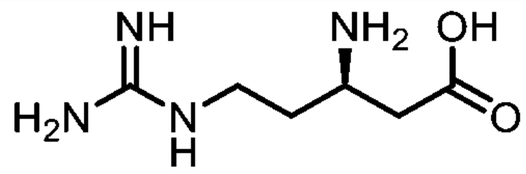
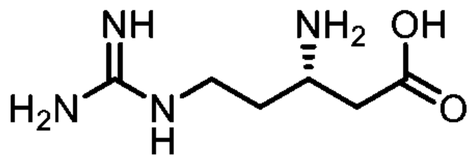
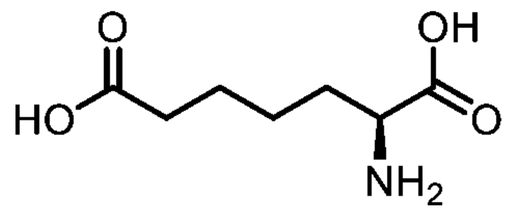
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
61	dI		62	I	
63	Tle		64	Rblle	
65	Sblle		66	SbLeu	
67	RbLeu		68	ra74	
69	RbMet		70	SbMet	
71	M		72	dM	
73	Pen		74	ra371	
75	mT		76	ra582	
77	ra380		78	ra473	
79	ra341		80	ra538	
81	ra555		82	ra550	
83	Spg		84	ra144	

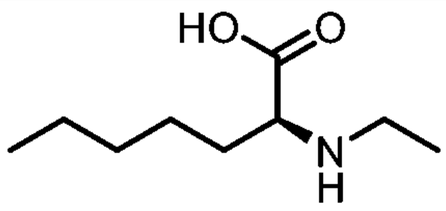
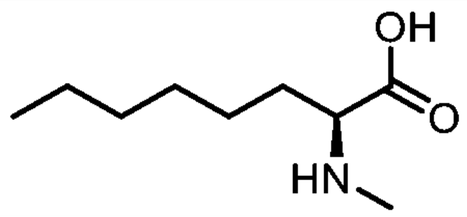
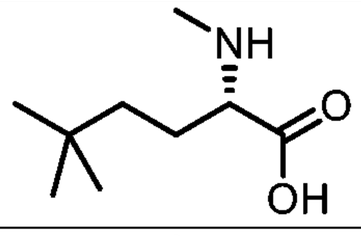
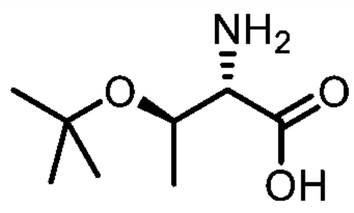
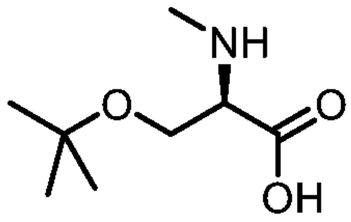
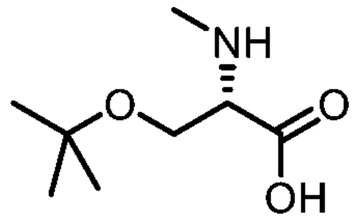
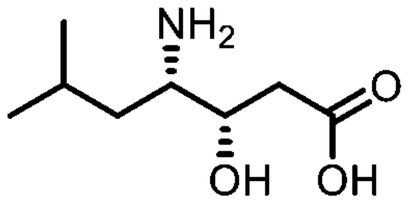
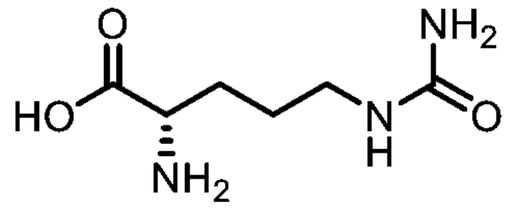
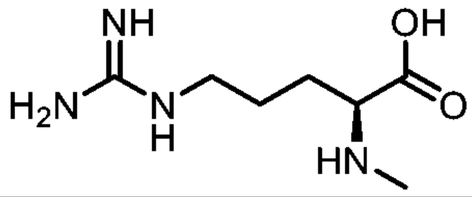
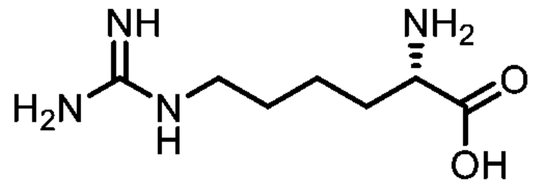
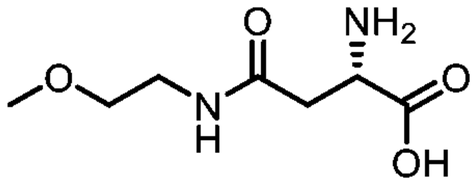
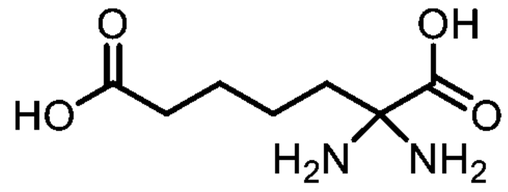
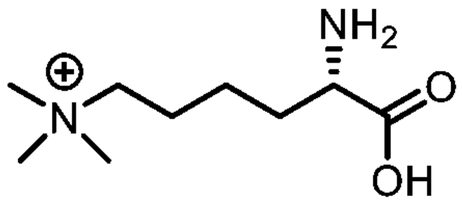
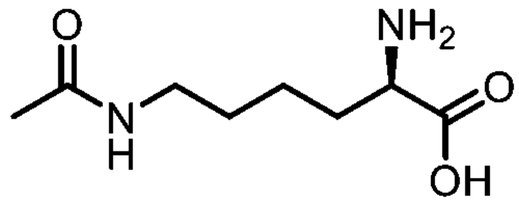
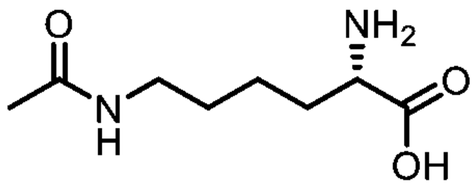
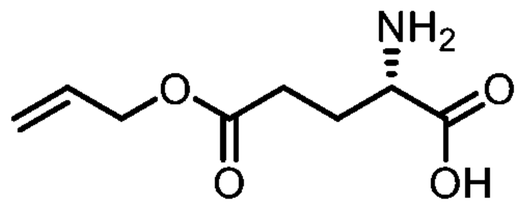
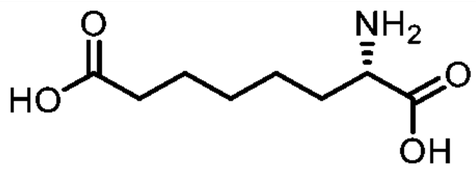
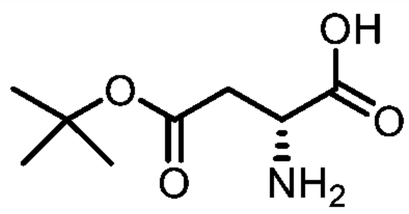
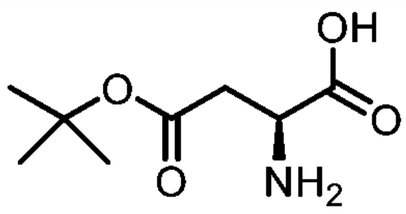
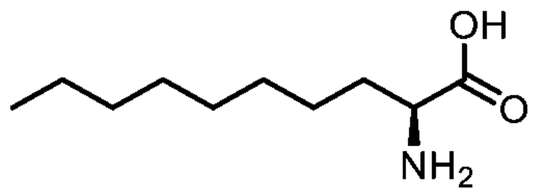
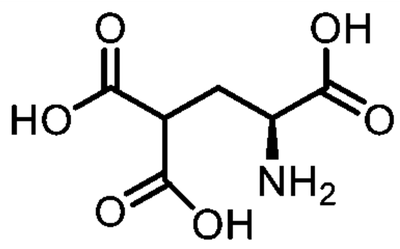
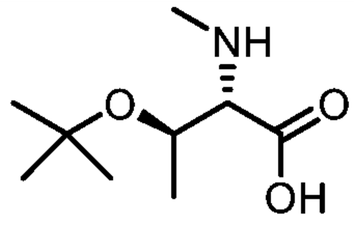
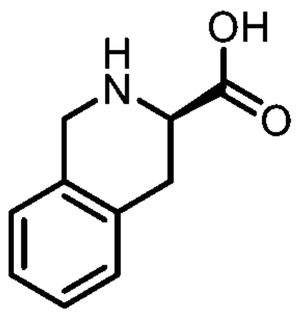
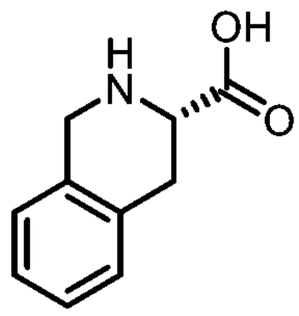
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
85	ra189		86	ra330	
87	ra541		88	ra528	
89	ra168		90	ra532	
91	Roh4P		92	ra508	
93	ra557		94	ra576	
95	Glp		96	ra505	
97	ra518		98	ra584	
99	ra372		100	ra83	
101	ra162		102	ra169	
103	ra127		104	ra76	
105	ra600		106	ra128	

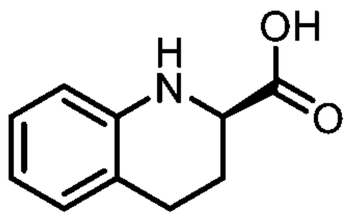
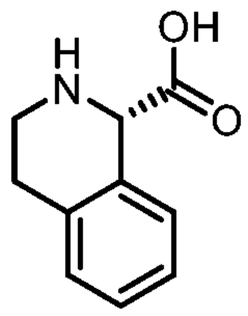
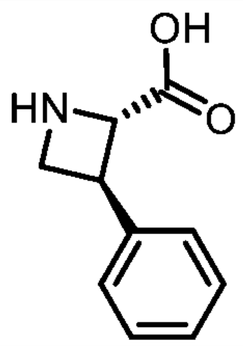
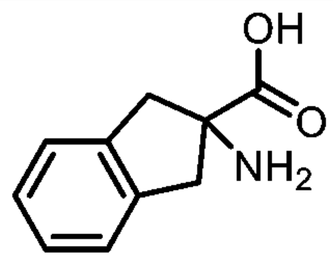
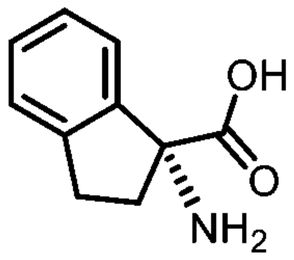
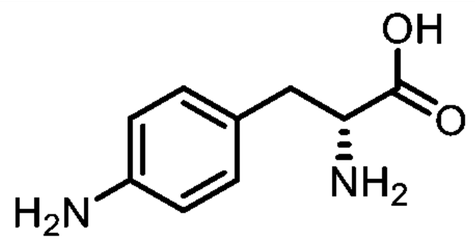
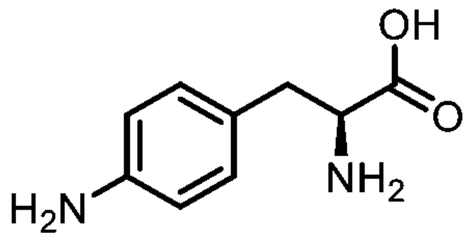
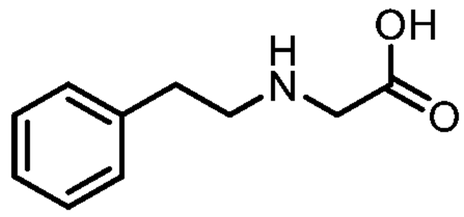
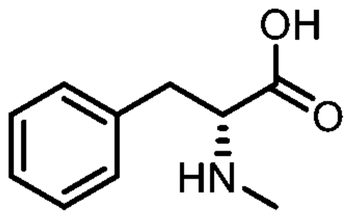
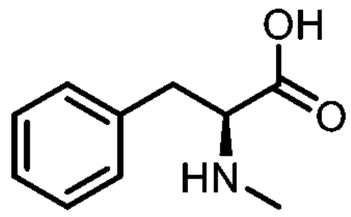
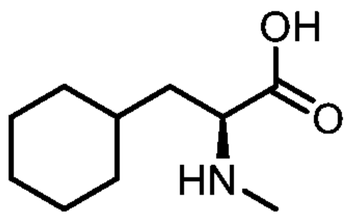
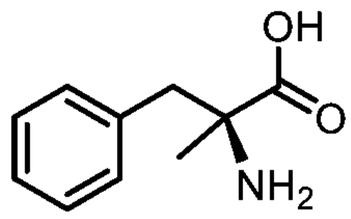
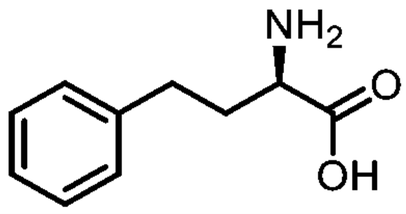
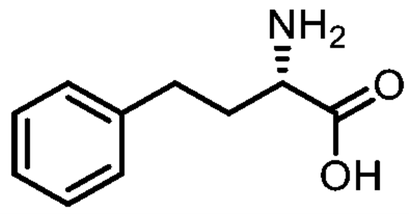
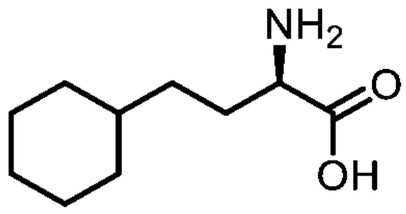
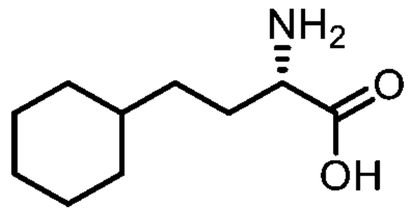
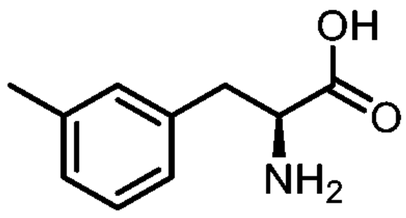
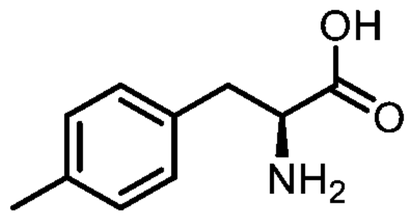
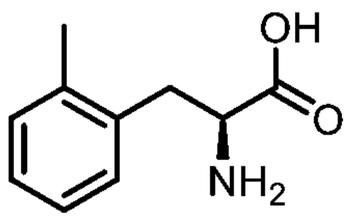
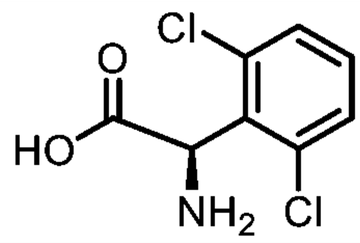
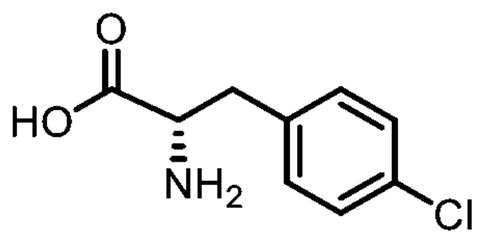
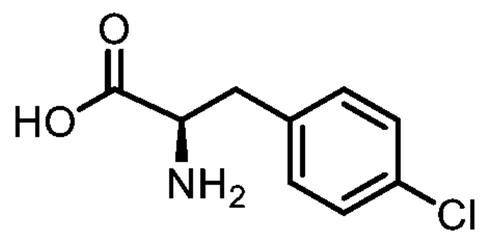
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
107	ra564		108	ra510	
109	ra464		110	ra466	
111	ra543		112	ra170	
113	m4oh3P		114	dK	
115	K		116	SbLys	
117	RbLys		118	mN	
119	dQ		120	Q	
121	RbGln		122	SbGln	
123	mD		124	dE	
125	E		126	ra206	
127	RbGlu		128	mI	
129	ra352		130	ra147	

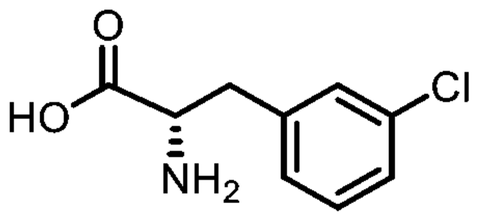
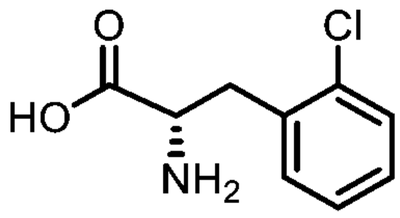
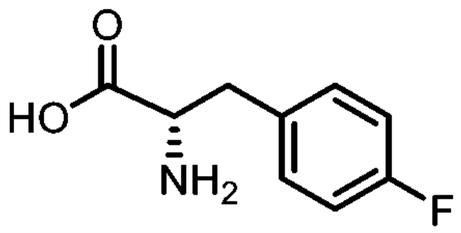
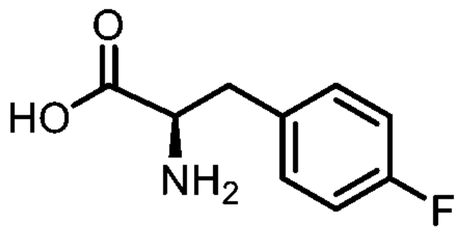
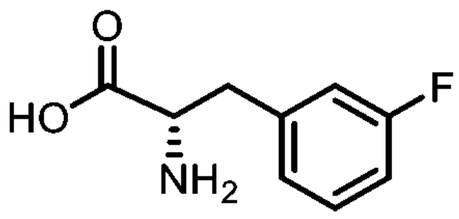
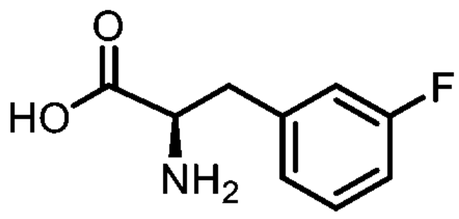
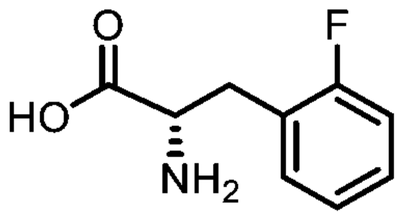
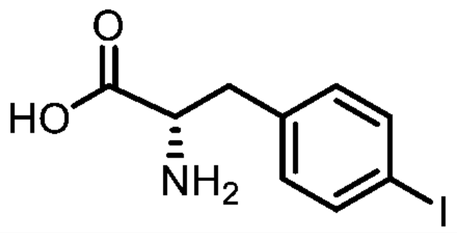
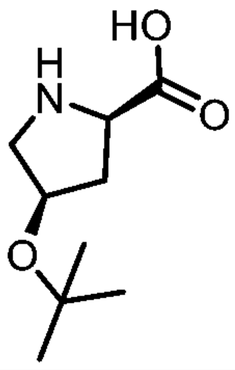
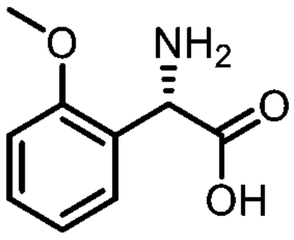
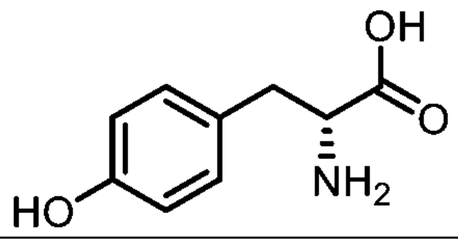
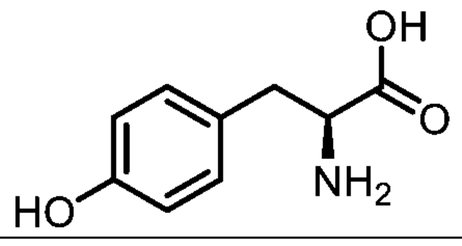
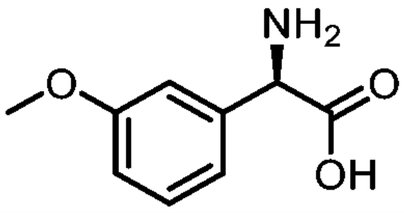
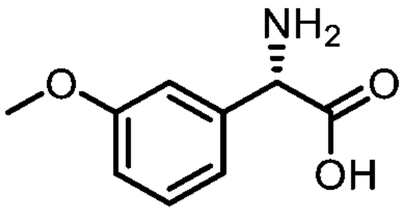
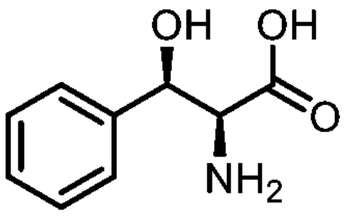
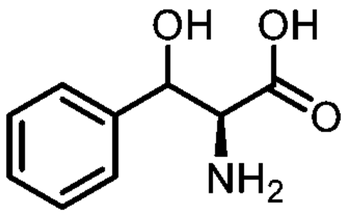
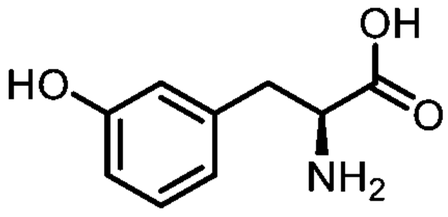
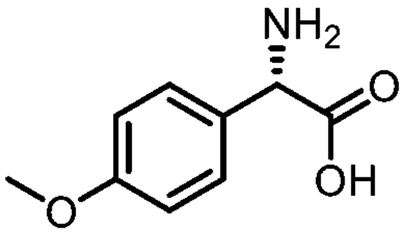
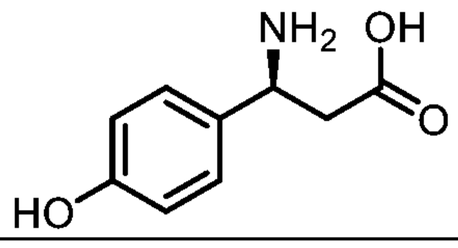
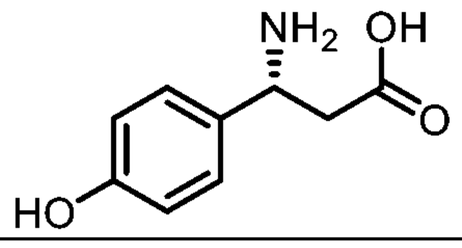
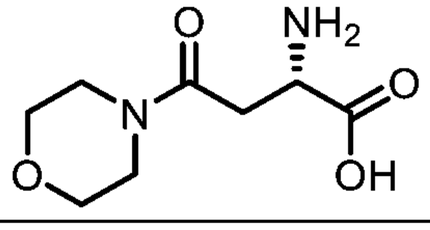
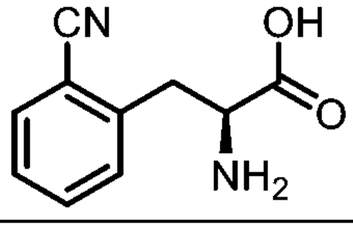
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
131	ra207		132	mL	
133	ra530		134	Elscy	
135	mM		136	ra61	
137	Cya		138	ra401	
139	mK		140	oh5K	
141	mQ		142	mE	
143	Aad		144	ra458	
145	ra459		146	ra583	
147	ra310		148	ra563	
149	Tza		150	ra301	
151	ra507		152	ra509	
153	ra602		154	ra601	
155	Phg		156	ra84	

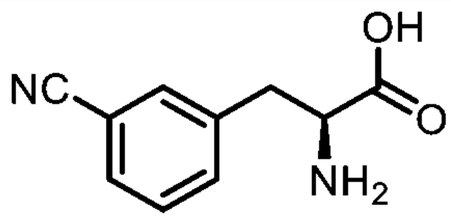
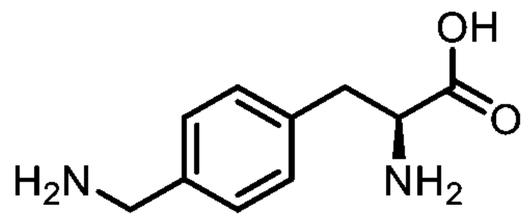
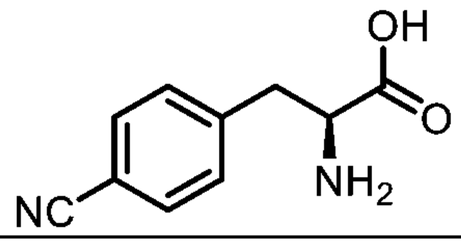
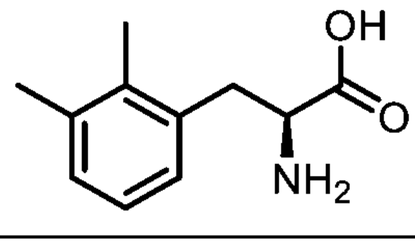
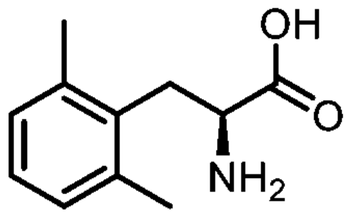
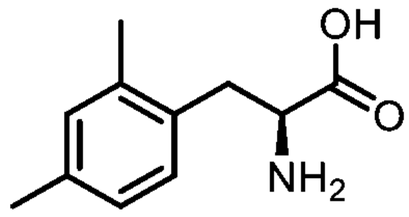
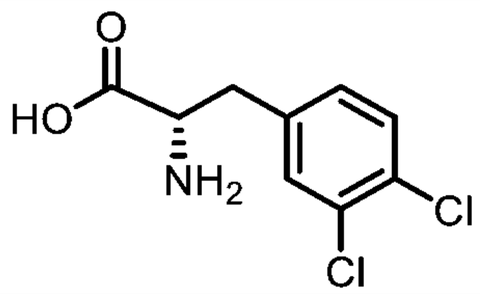
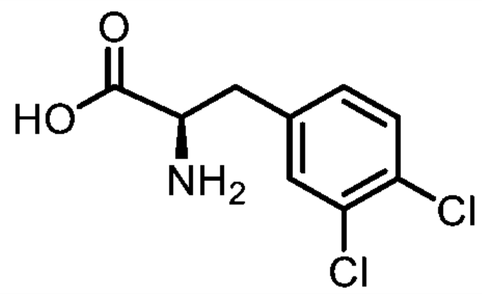
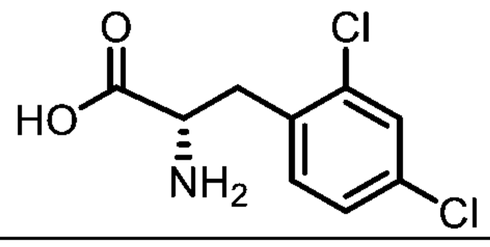
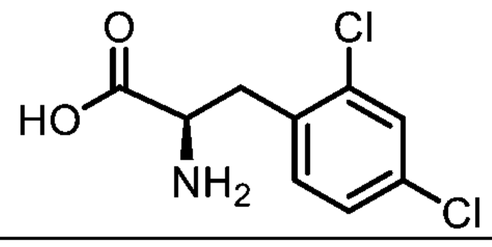
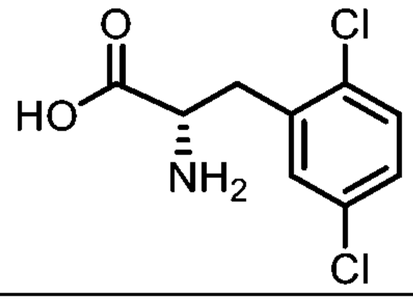
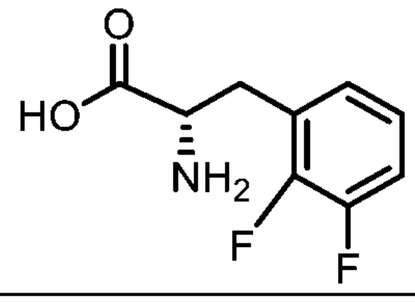
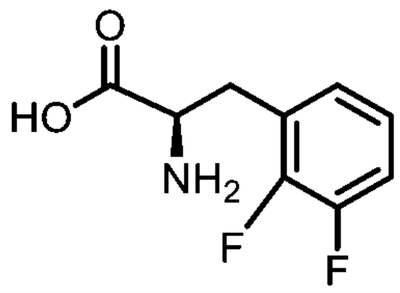
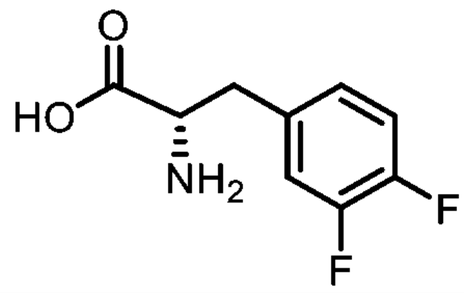
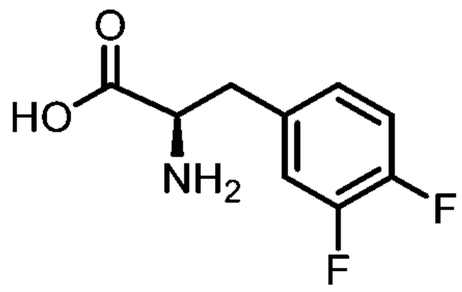
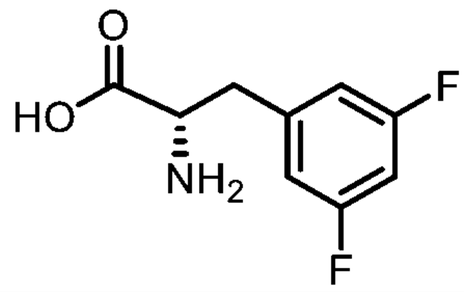
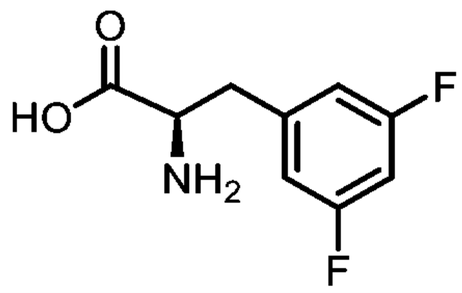
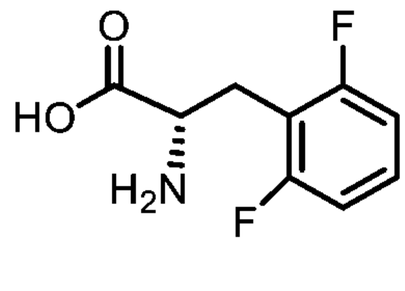
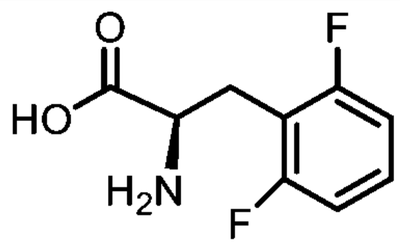
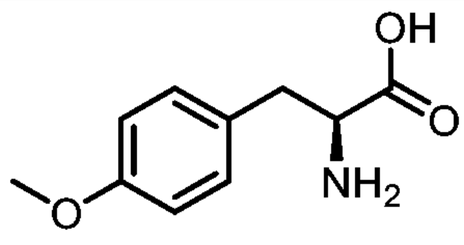
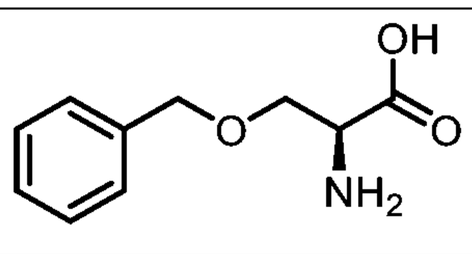
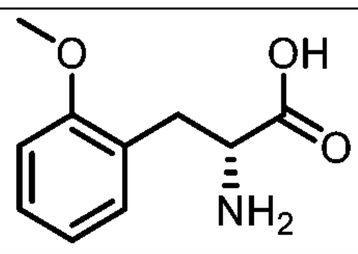
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
157	ra337		158	ra338	
159	ra363		160	ra364	
161	Thl		162	ra368	
163	ra67		164	ra68	
165	dH		166	H	
167	SbHis		168	RbHis	
169	ra405		170	ra90	
171	ra406		172	ra89	
173	ra91		174	ra176	
175	ra462		176	ra461	
177	ra565		178	ra122	

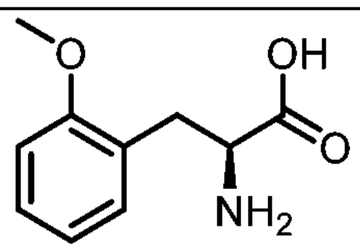
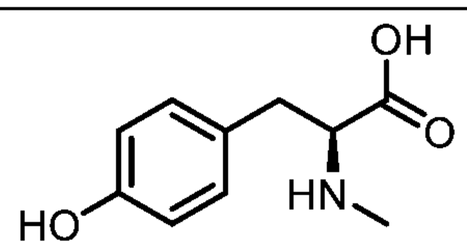
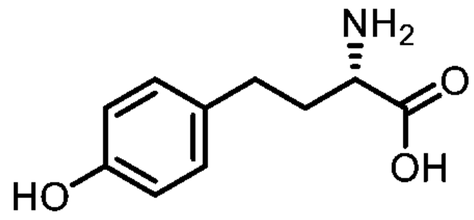
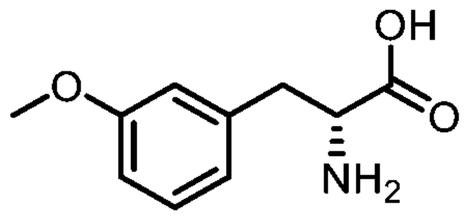
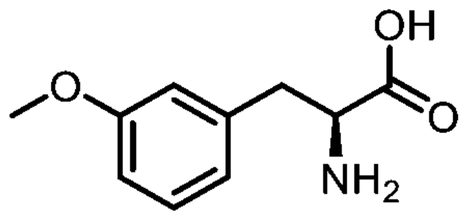
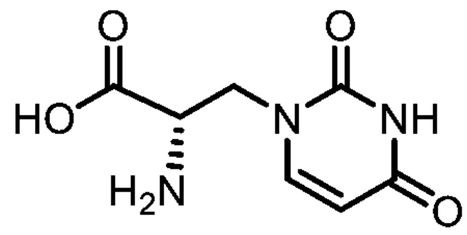
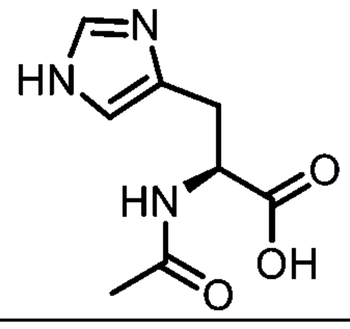
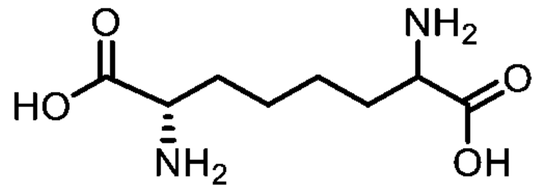
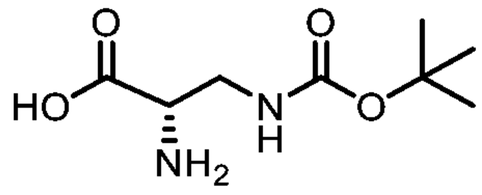
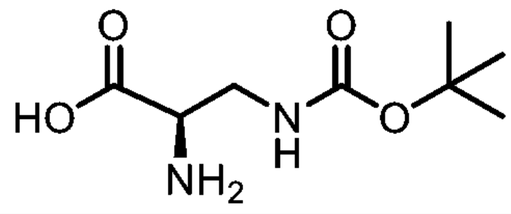
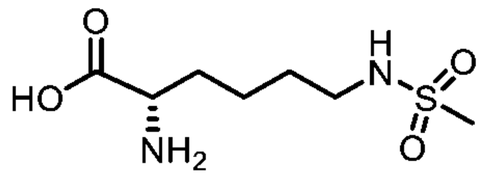
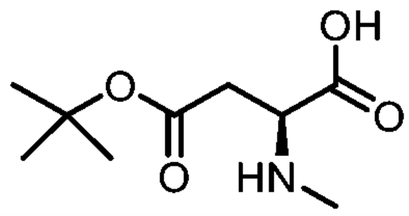
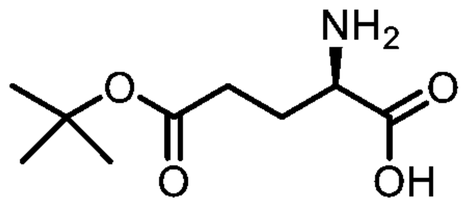
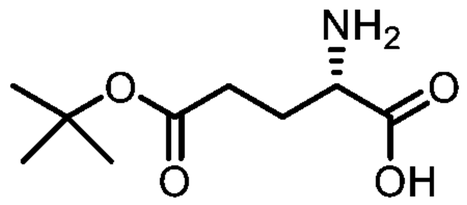
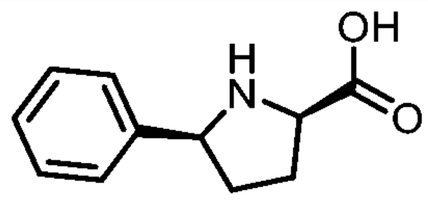
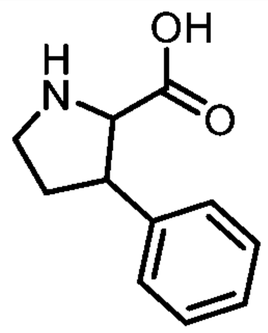
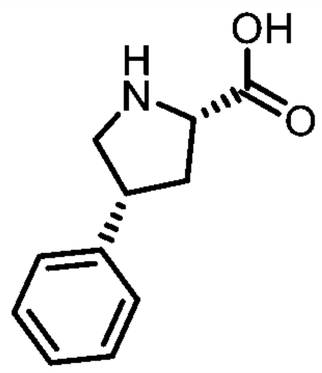
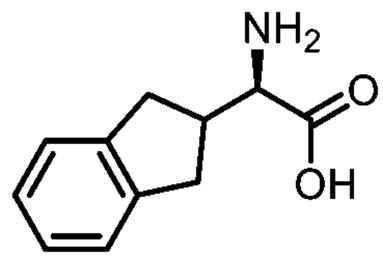
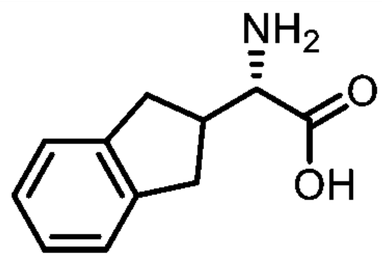
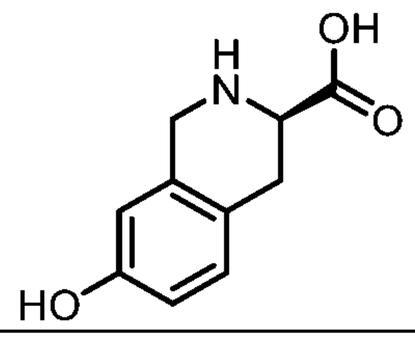
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
179	dF		180	F	
181	ra527		182	Cha	
183	SbPhe		184	RbPhe	
185	ra516		186	ra325	
187	ra450		188	ra522	
189	mH		190	Hhs	
191	ra490		192	ra609	
193	ra173		194	ra102	
195	ra542		196	Olc	
197	ra540		198	dR	
199	R		200	RbArg	
201	SbArg		202	Apm	

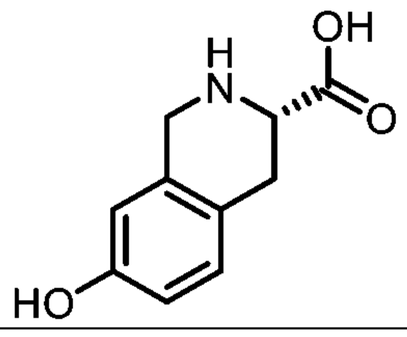
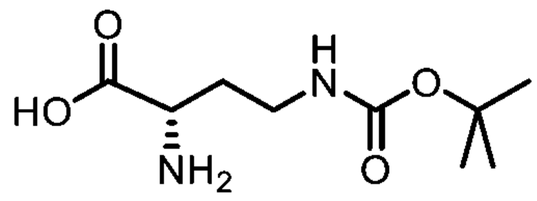
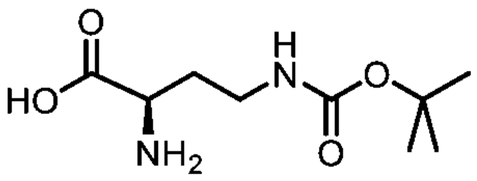
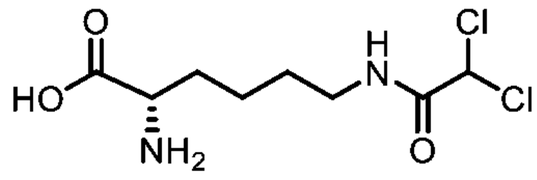
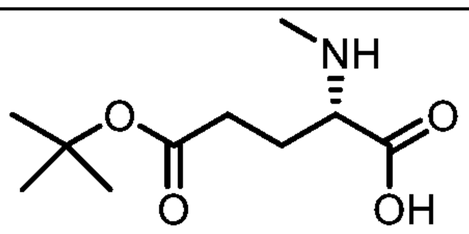
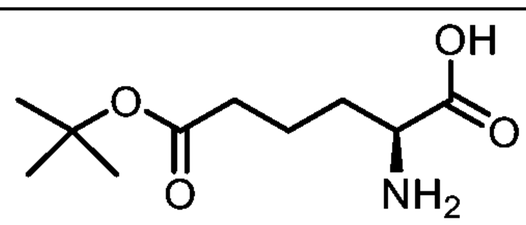
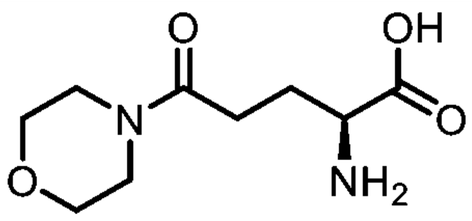
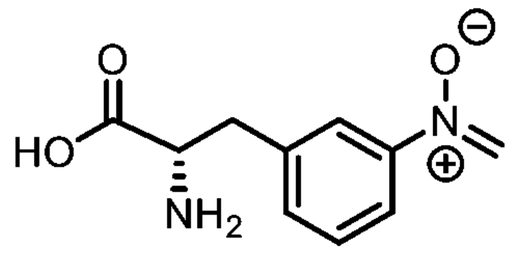
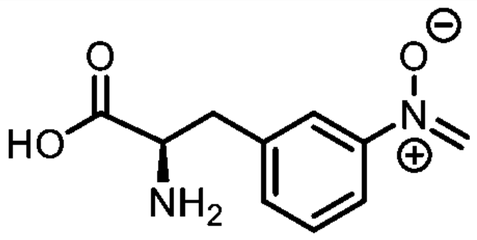
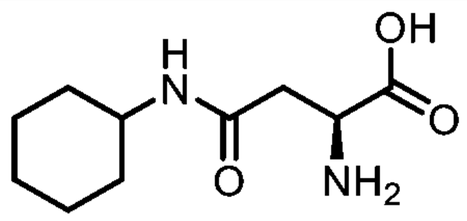
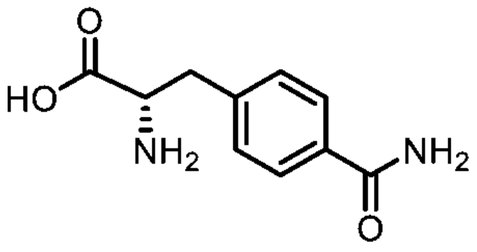
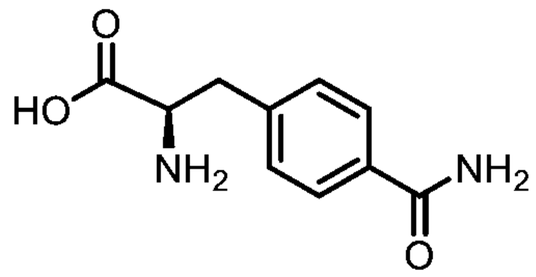
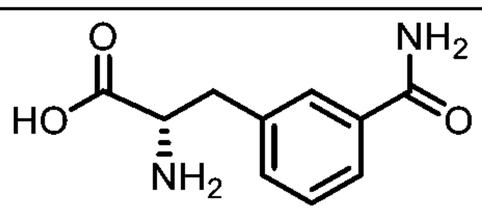
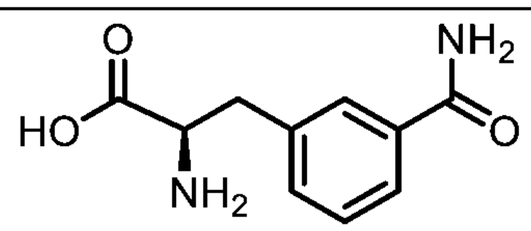
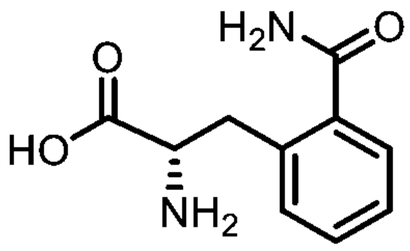
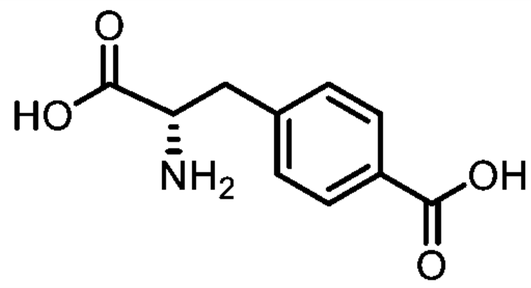
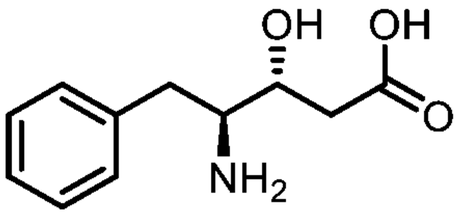
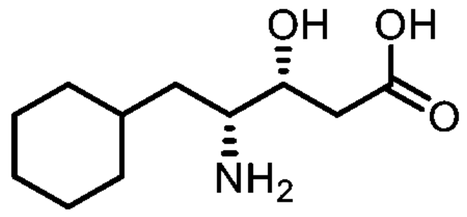
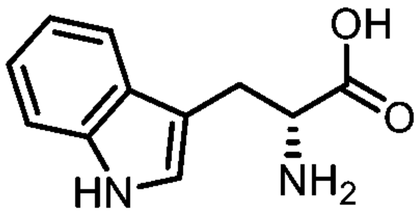
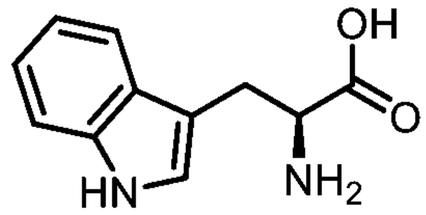
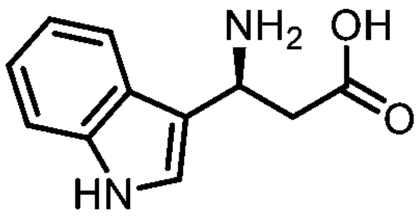
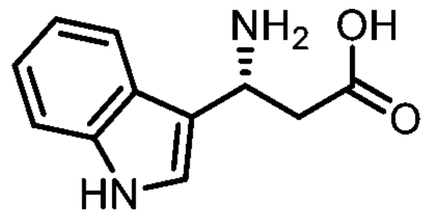
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
203	ra355		204	ra300	
205	ra581		206	ra142	
207	ra183		208	ra562	
209	Sta		210	Cit	
211	mR		212	Har	
213	ra664		214	Dpm	
215	m3K		216	Ra590	
217	ra307		218	ra547	
219	Asu		220	ra535	
221	ra348		222	Aca	
223	Gla		224	ra80	
225	ra545		226	Tic	

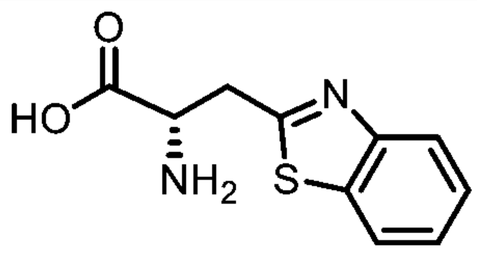
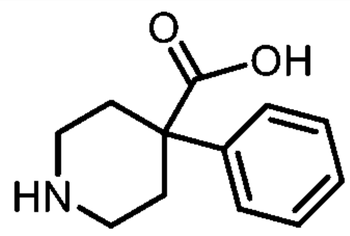
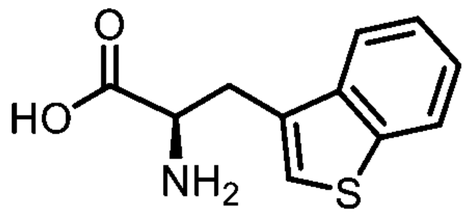
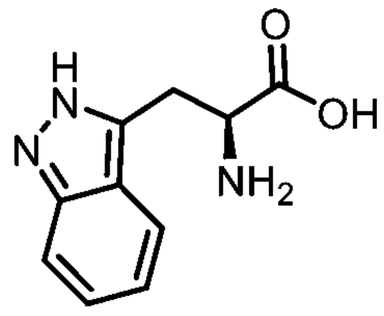
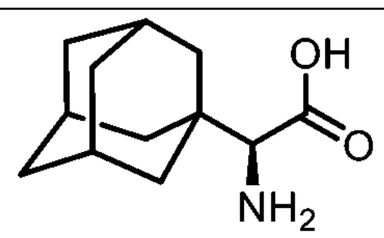
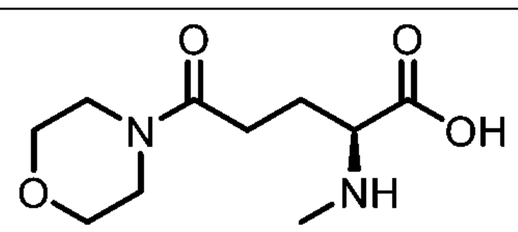
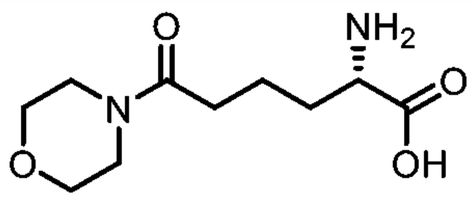
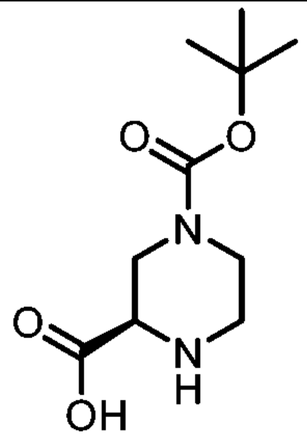
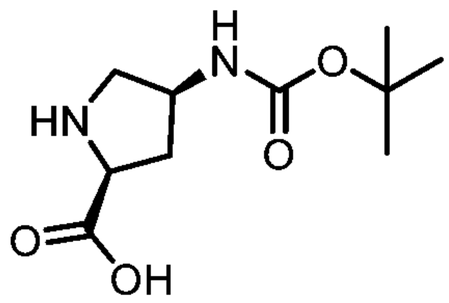
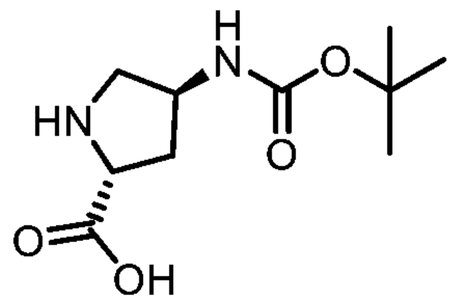
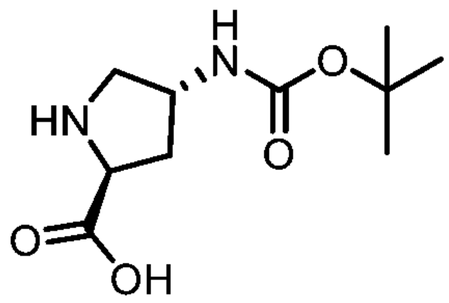
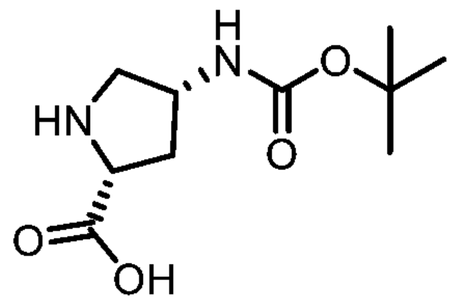
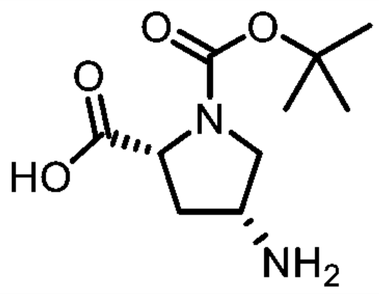
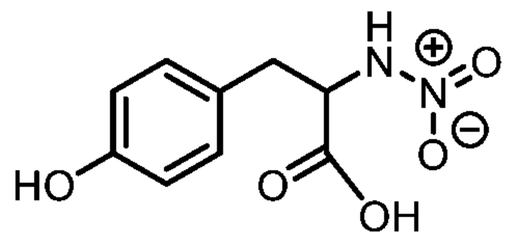
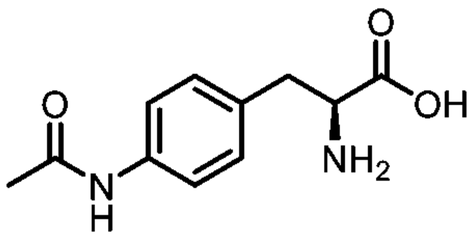
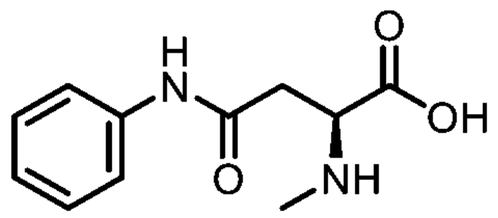
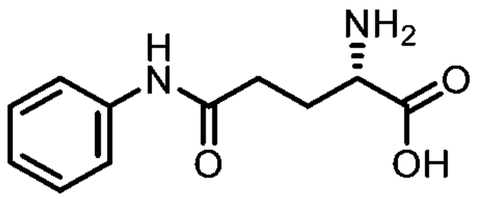
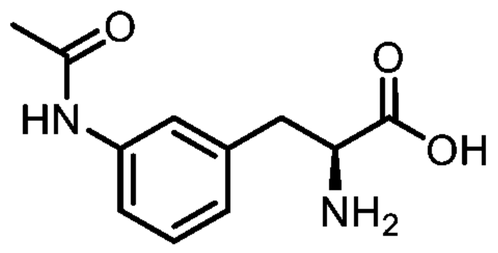
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
227	ra351		228	ra350	
229	ra69		230	ra101	
231	ra204		232	ra521	
233	ra523		234	ra172	
235	ra195		236	mF	
237	ra558		238	ra120	
239	ra659		240	ra134	
241	ra59		242	ra549	
243	ra104		244	ra123	
245	ra87		246	ra336	
247	ra116		248	ra665	

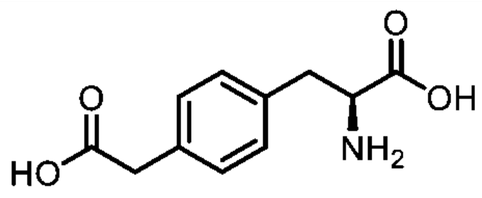
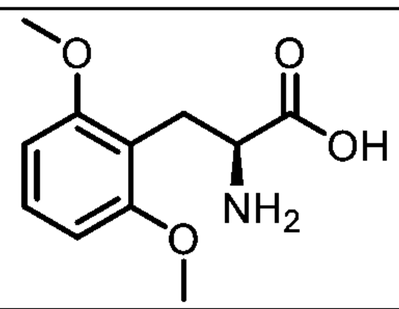
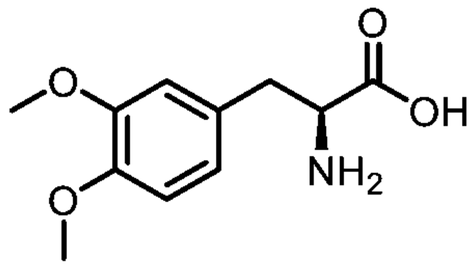
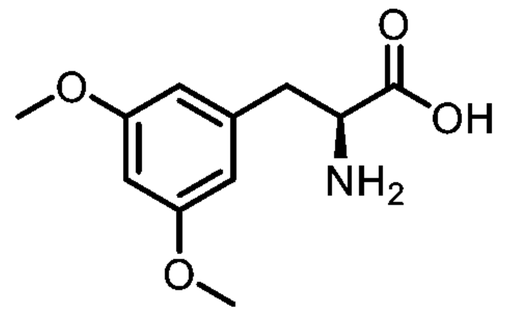
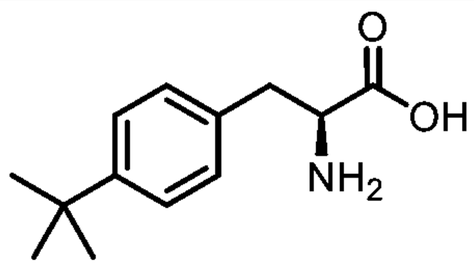
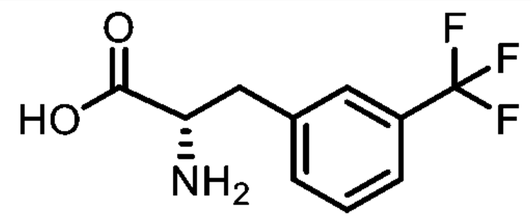
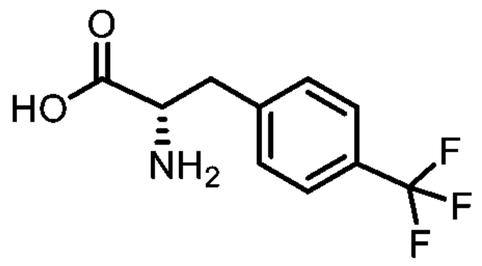
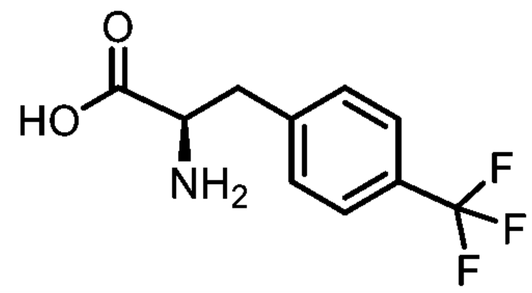
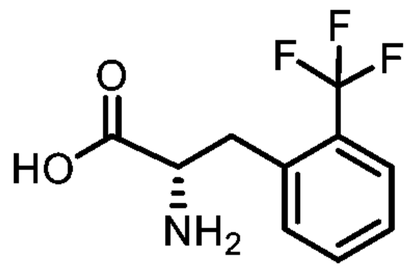
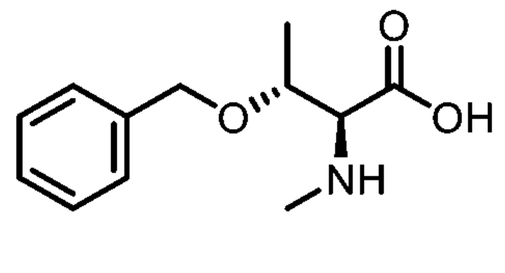
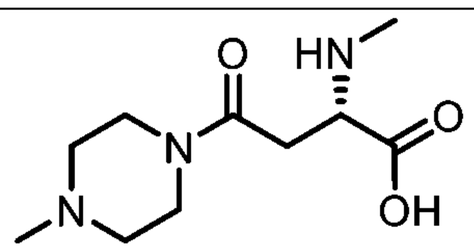
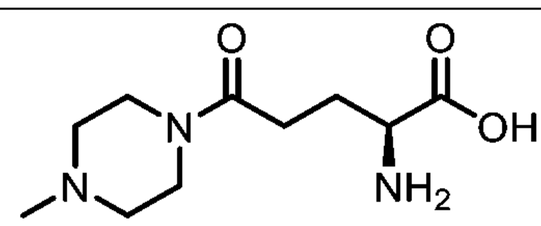
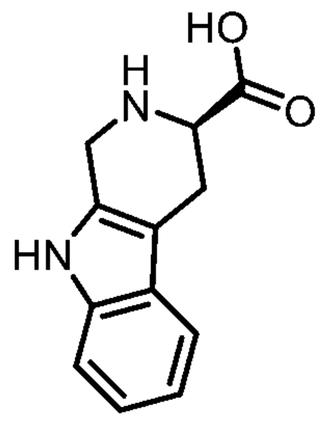
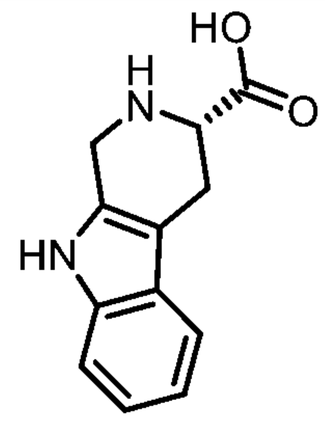
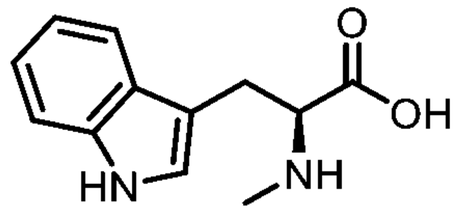
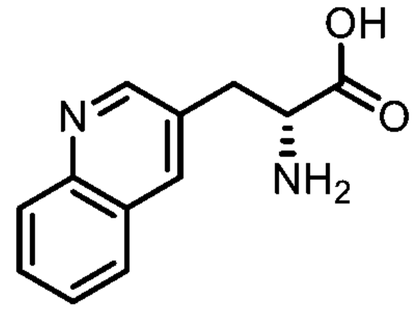
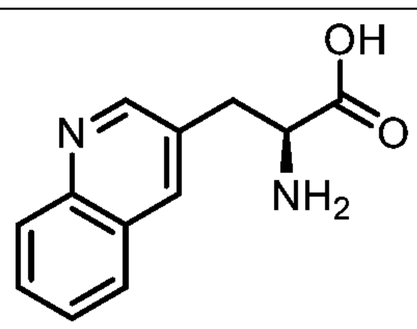
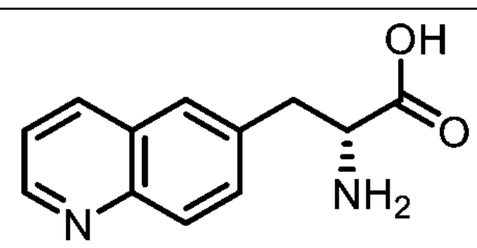
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
249	ra117		250	ra115	
251	ra118		252	ra339	
253	ra119		254	ra666	
255	ra121		256	ra551	
257	ra539		258	ra381	
259	dY		260	Y	
261	ra469		262	ra400	
263	ra106		264	ra335	
265	ra513		266	ra329	
267	SbTyr		268	RbTyr	
269	ra658		270	ra113	

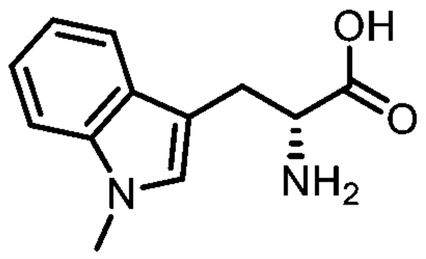
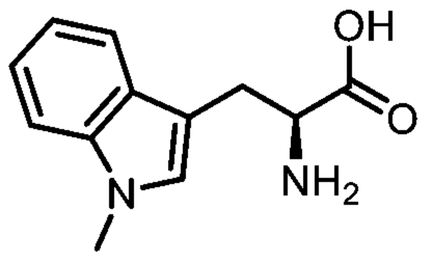
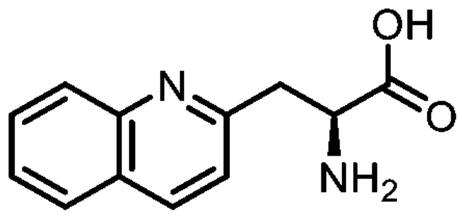
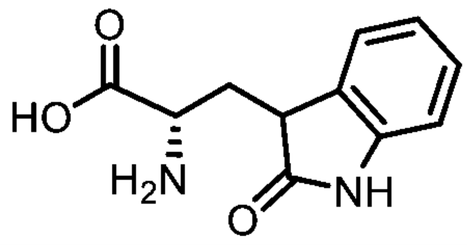
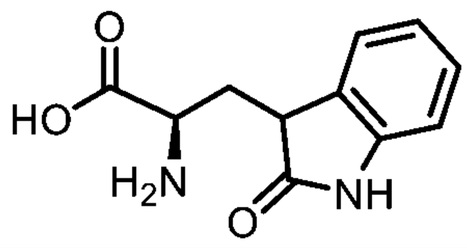
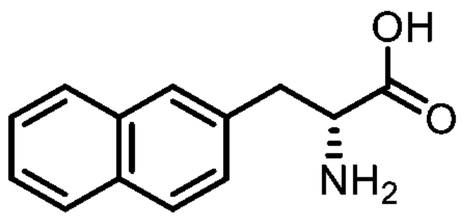
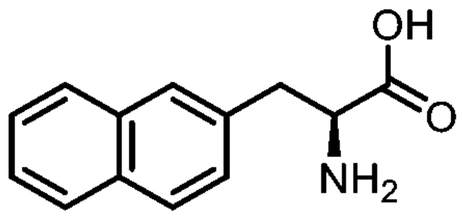
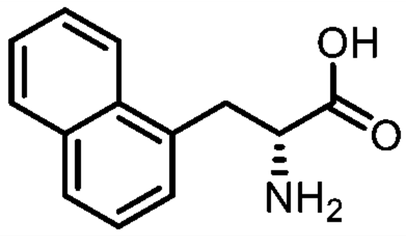
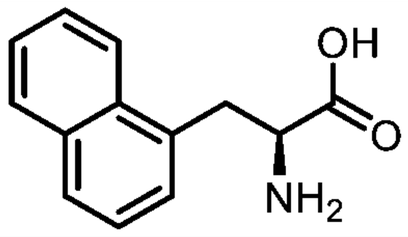
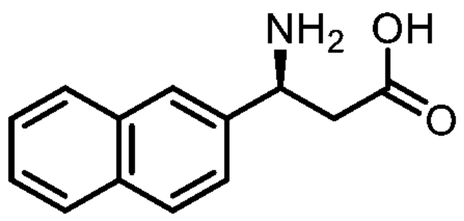
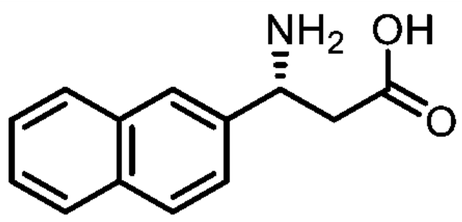
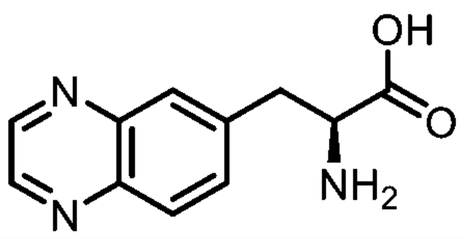
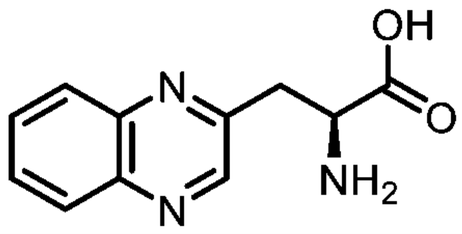
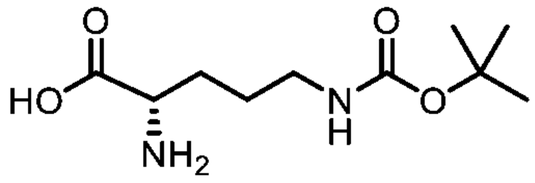
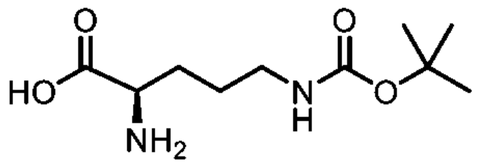
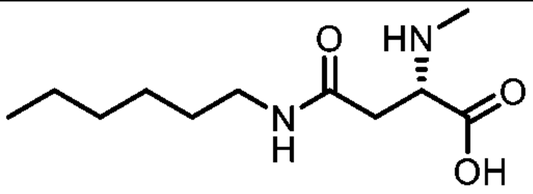
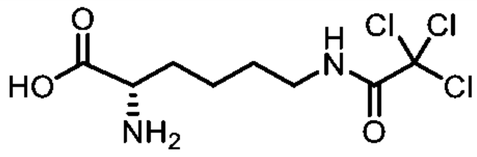
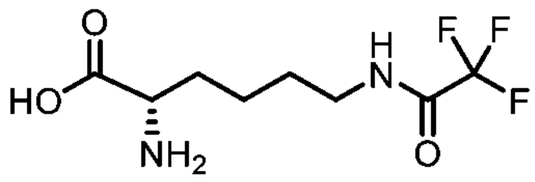
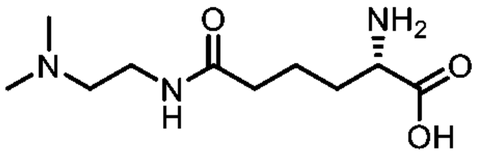
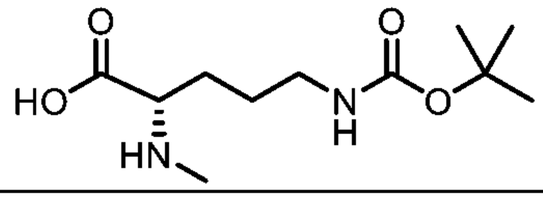
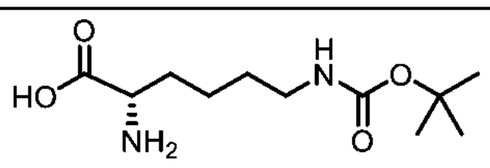
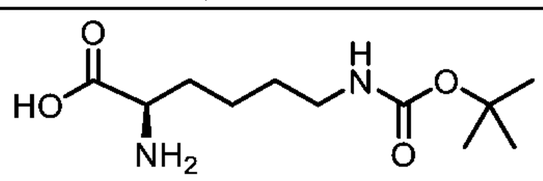
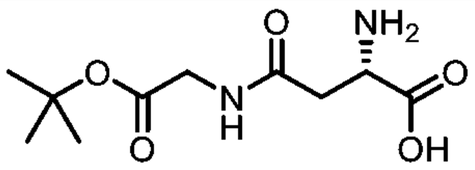
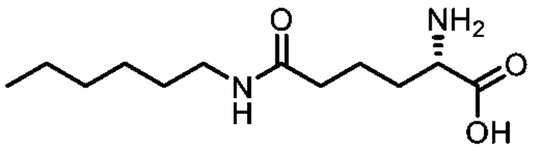
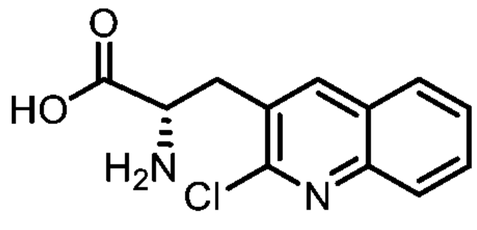
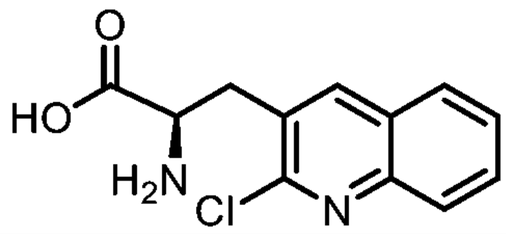
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
271	ra114		272	ra596	
273	ra112		274	ra561	
275	ra208		276	ra63	
277	ra66		278	ra55	
279	ra62		280	ra56	
281	ra534		282	ra387	
283	ra386		284	ra374	
285	ra360		286	ra64	
287	ra65		288	ra382	
289	ra537		290	ra88	
291	ra209		292	ra497	

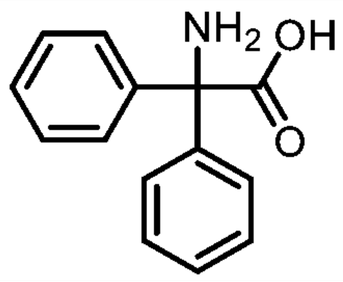
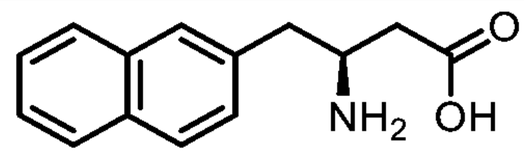
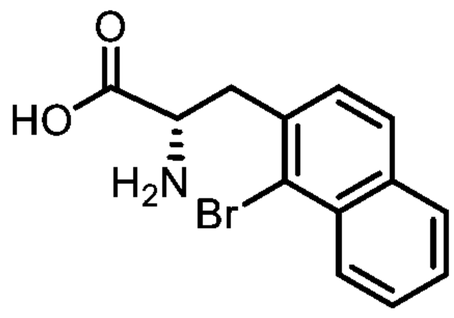
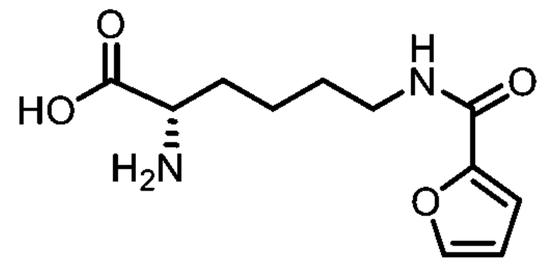
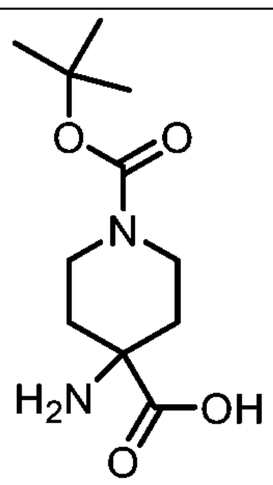
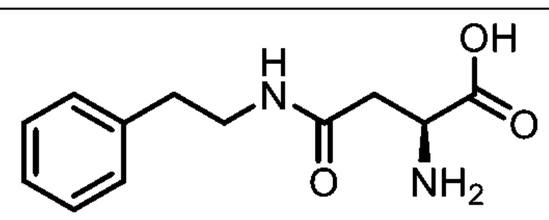
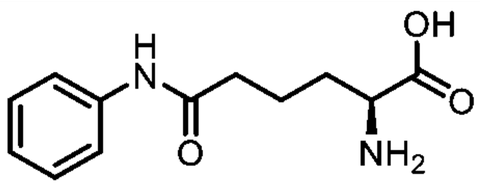
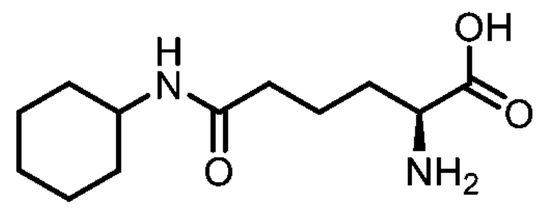
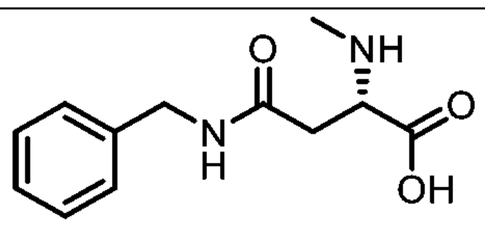
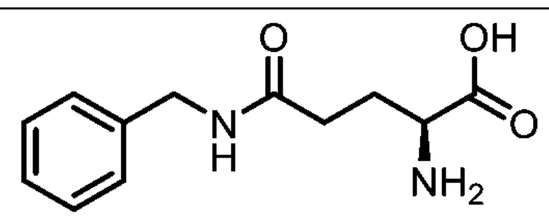
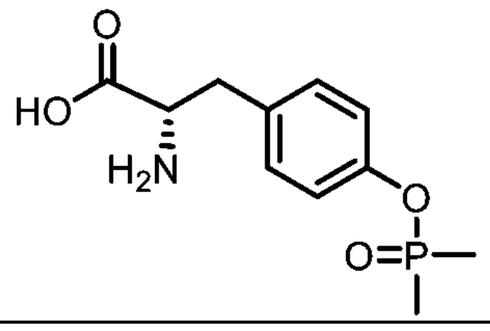
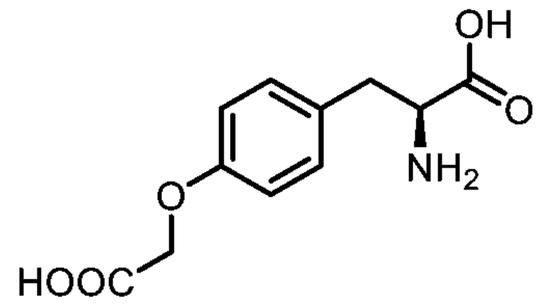
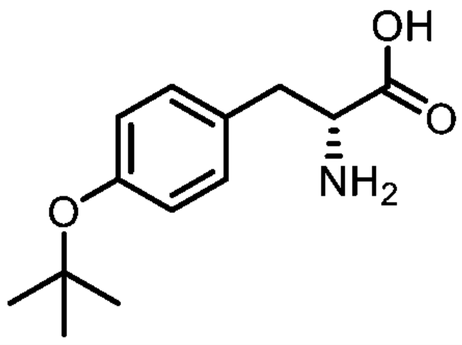
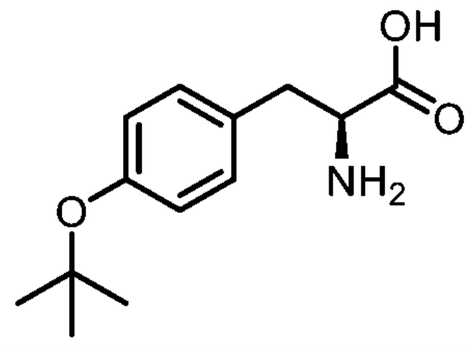
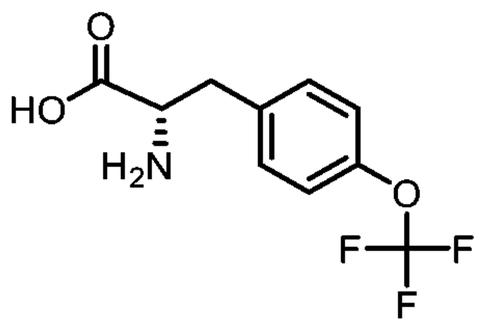
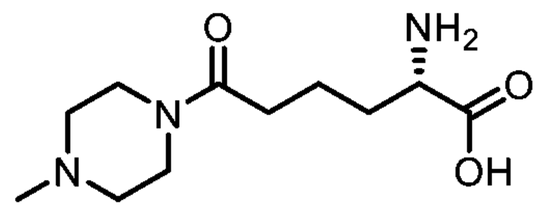
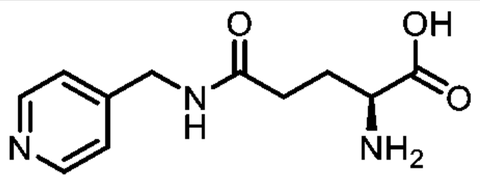
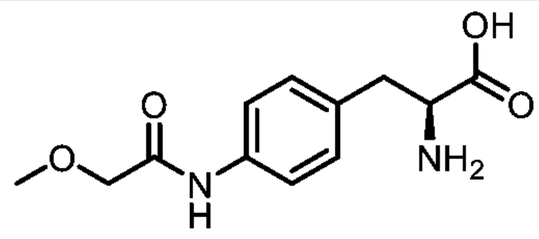
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
293	ra185		294	mY	
295	ra133		296	ra667	
297	ra124		298	Uraal	
299	ra594		300	Dsu	
301	ra456		302	ra457	
303	ra589		304	ra559	
305	ra536		306	ra548	
307	ra573		308	ra86	
309	ra574		310	ra533	
311	ra75		312	ra105	

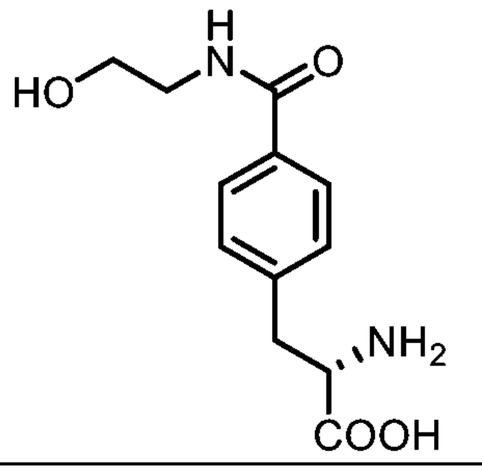
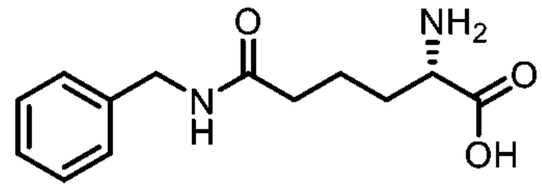
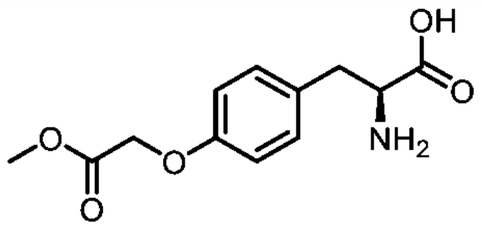
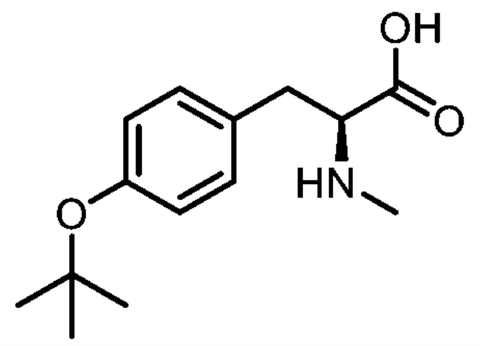
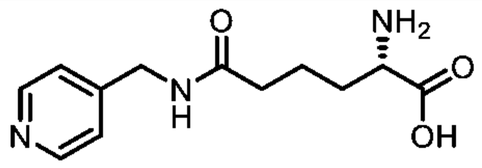
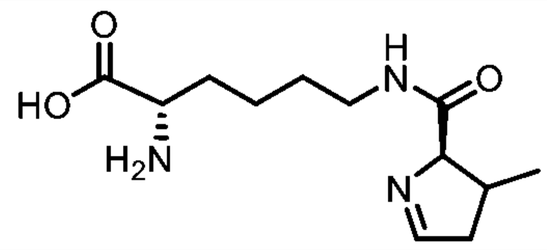
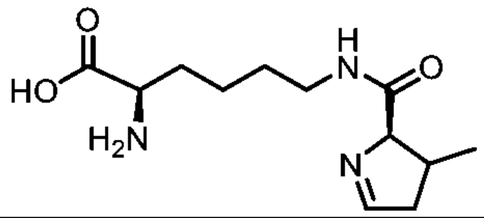
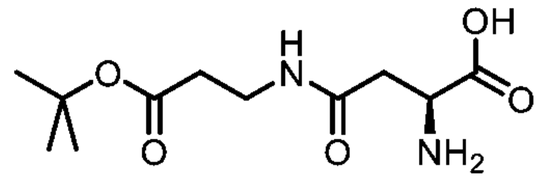
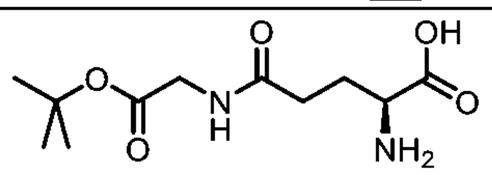
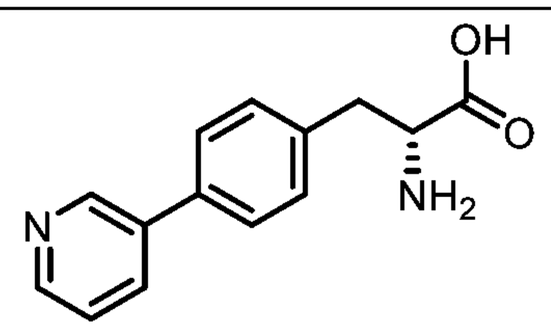
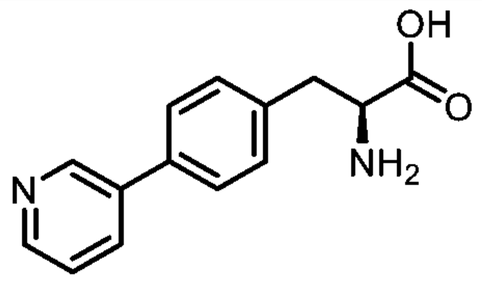
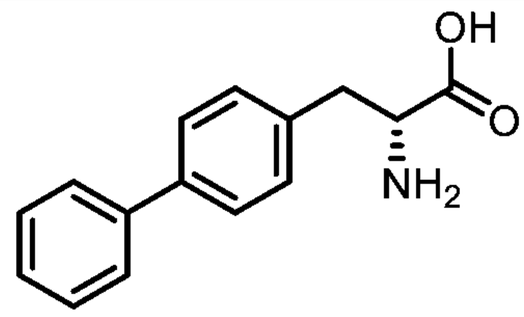
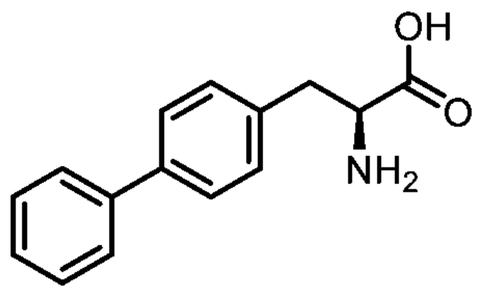
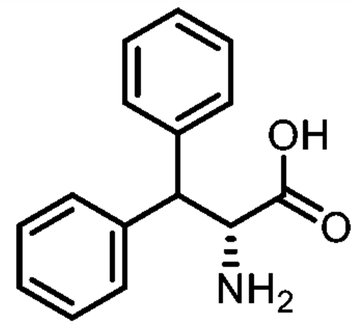
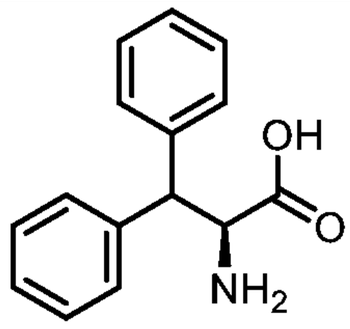
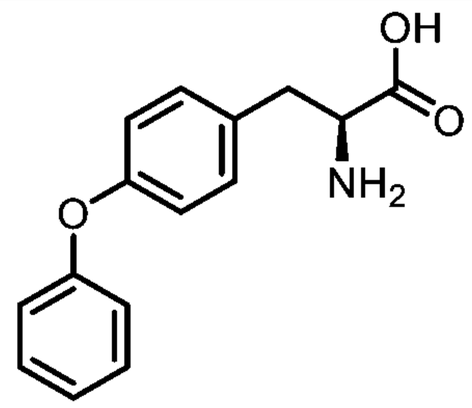
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
313	ra136		314	ra454	
315	ra321		316	ra588	
317	ra560		318	ra517	
319	ra648		320	ra317	
321	ra302		322	ra660	
323	ra108		324	ra378	
325	ra109		326	ra597	
327	ra111		328	ra579	
329	App		330	Cap	
331	dW		332	W	
333	SbTrp		334	RbTrp	

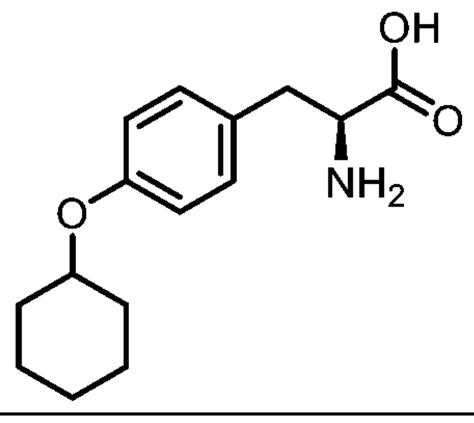
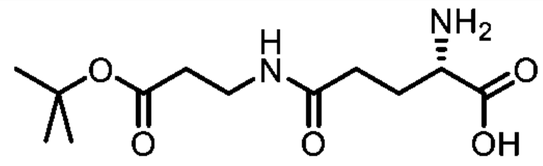
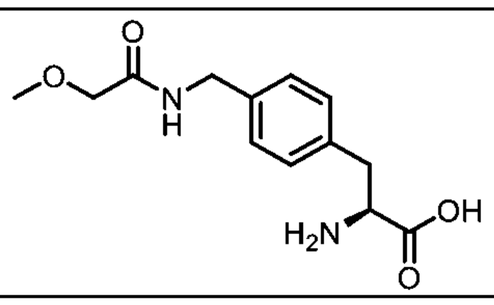
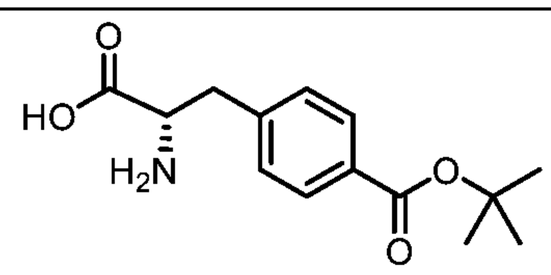
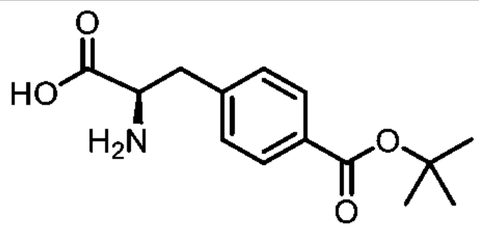
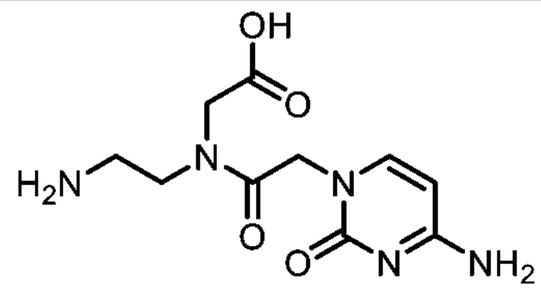
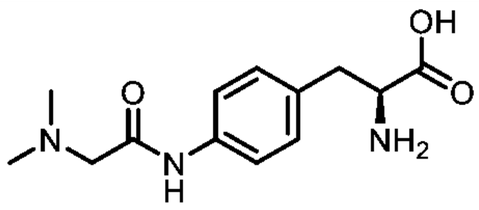
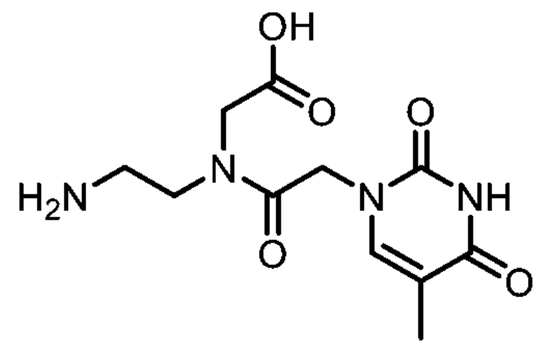
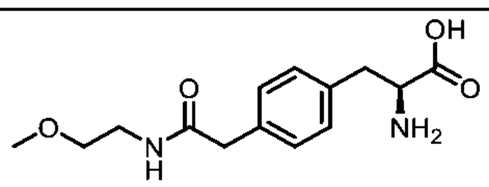
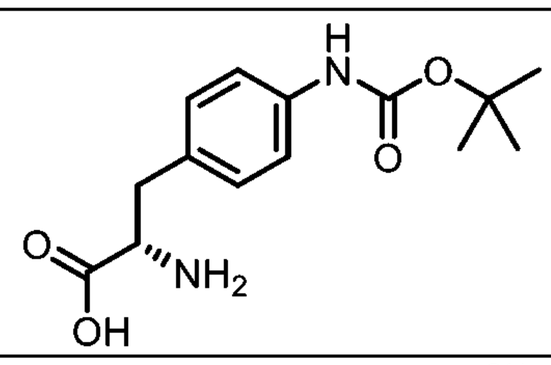
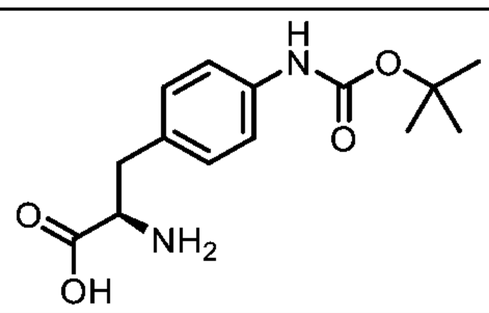
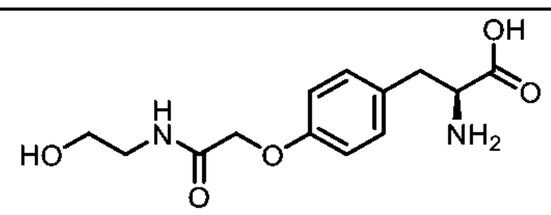
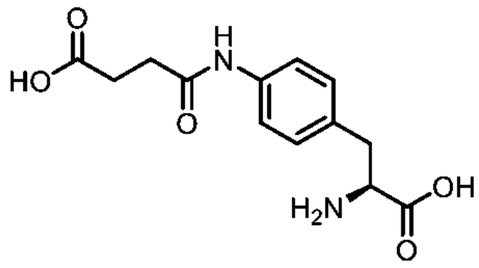
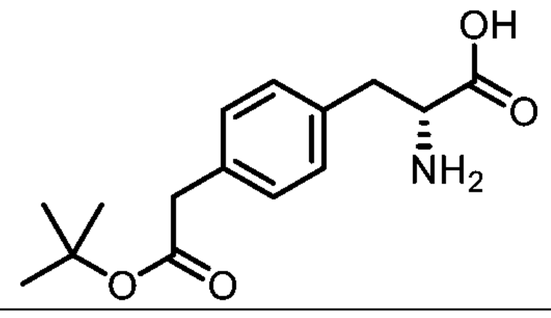
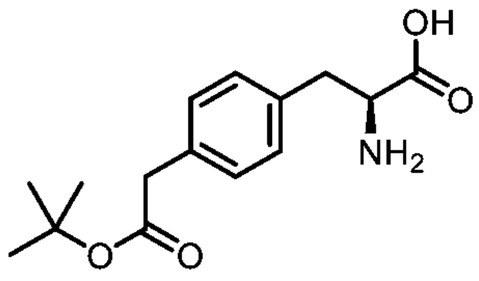
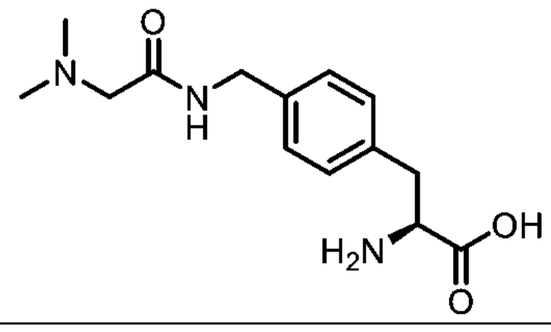
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
335	ra347		336	ra575	
337	ra404		338	ra407	
339	ra129		340	ra608	
341	ra642		342	ra463	
343	ra467		344	ra529	
345	ra468		346	ra140	
347	ra141		348	no22Y	
349	ra591		350	ra638	
351	ra650		352	ra592	

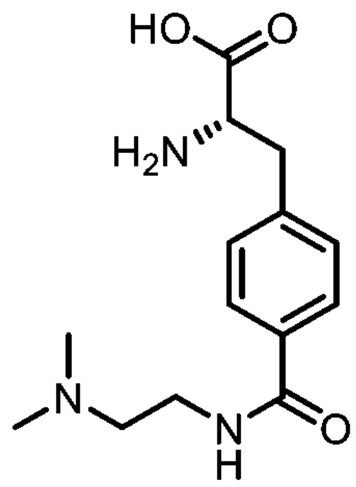
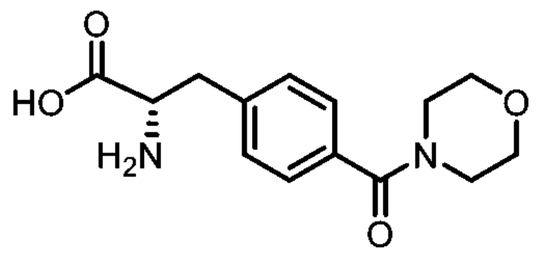
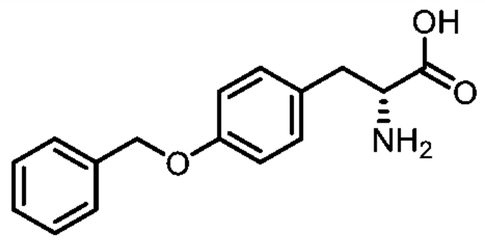
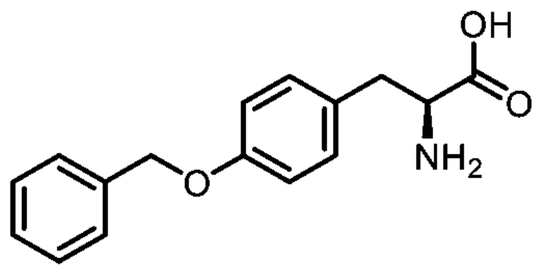
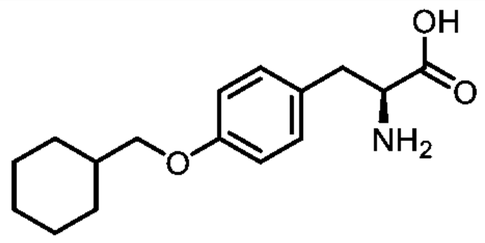
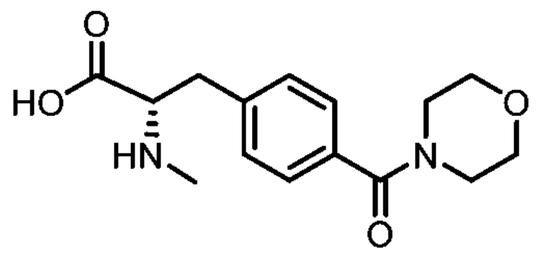
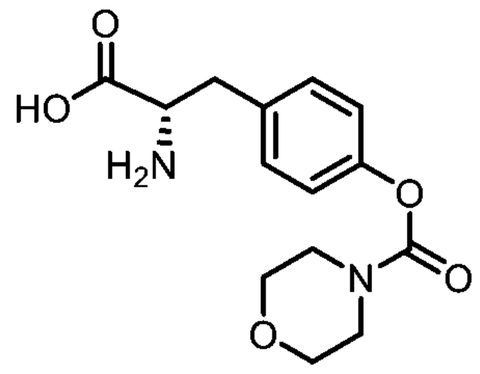
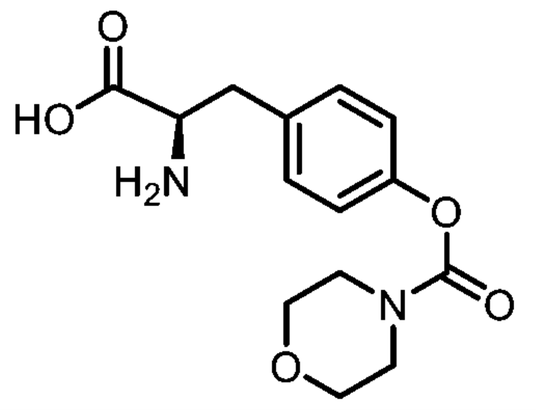
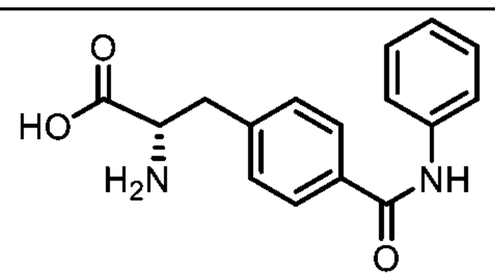
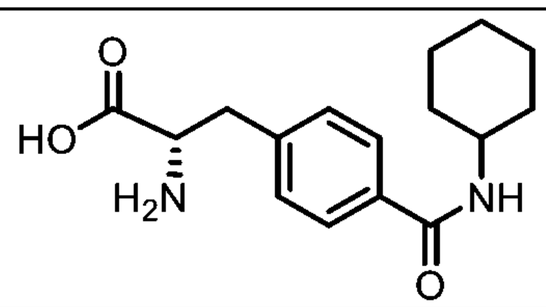
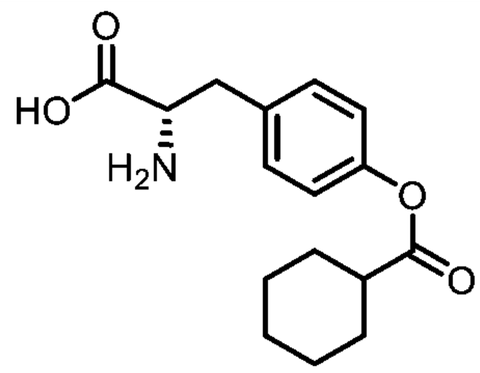
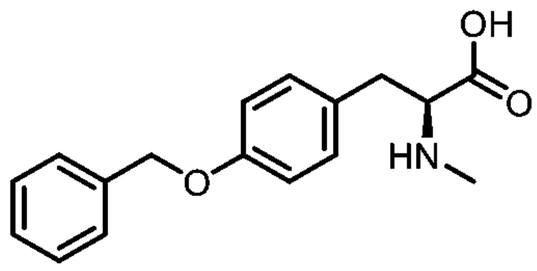
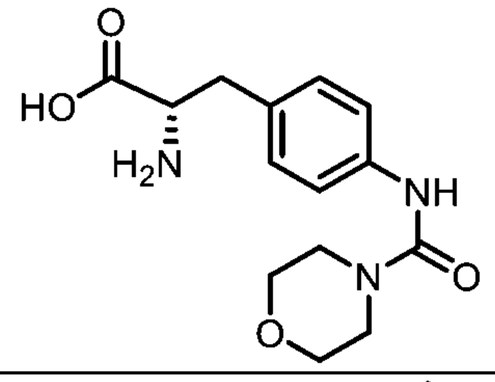
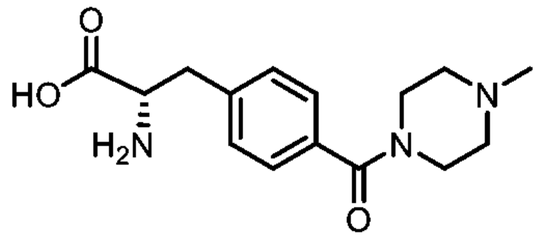
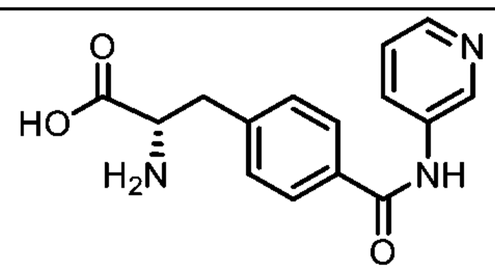
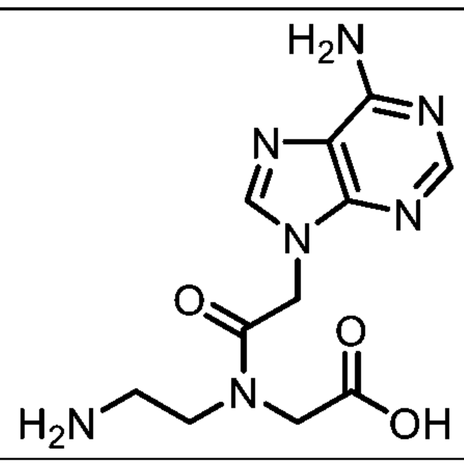
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
353	ra578		354	ra604	
355	ra373		356	ra171	
357	ra110		358	ra107	
359	ra93		360	ra370	
361	ra92		362	ra79	
363	ra639		364	ra649	
365	ra546		366	ra554	
367	mW		368	ra324	
369	ra327		370	ra605	

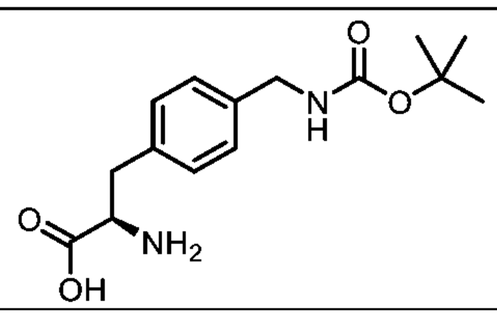
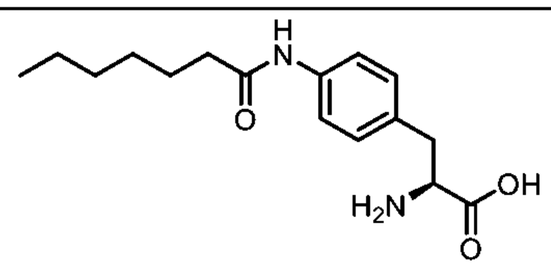
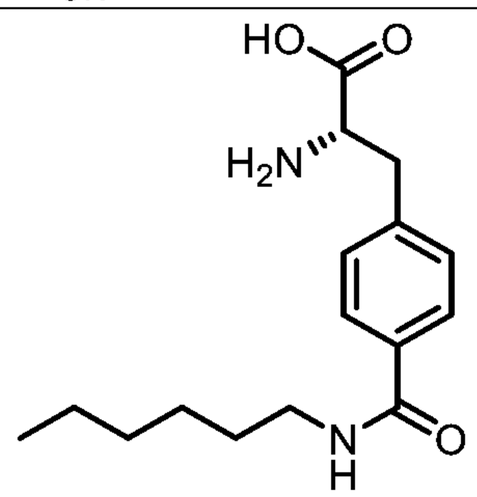
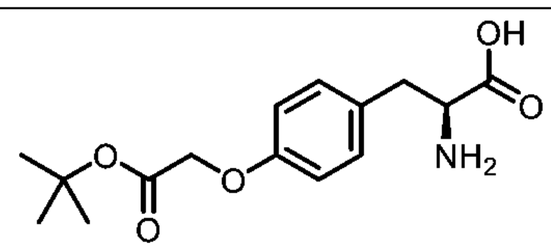
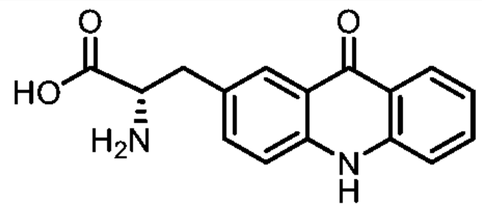
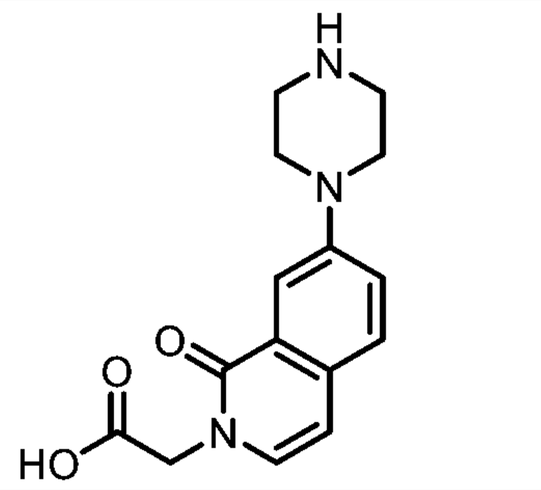
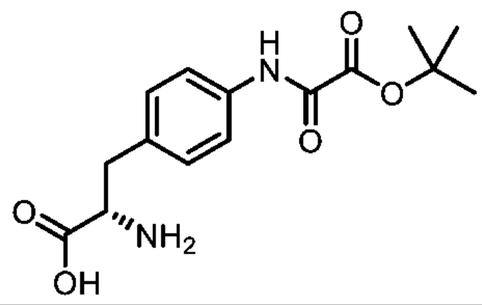
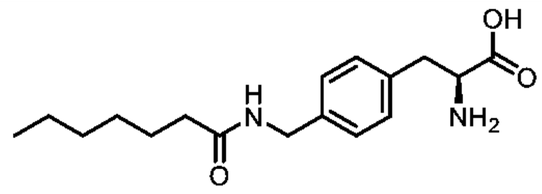
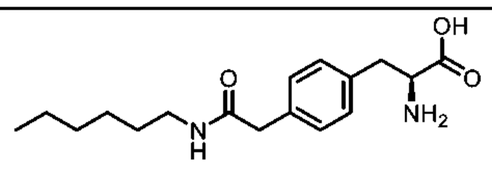
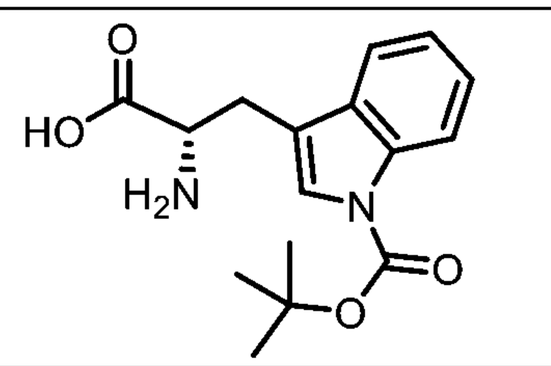
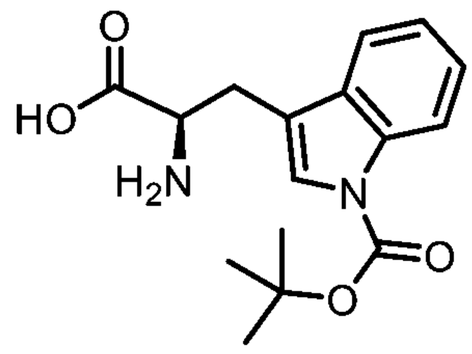
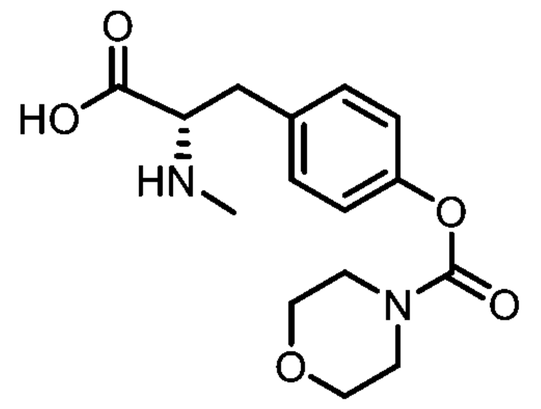
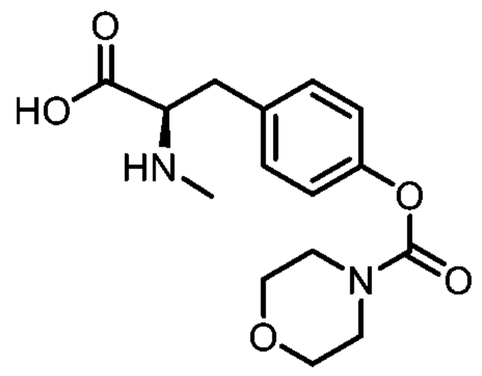
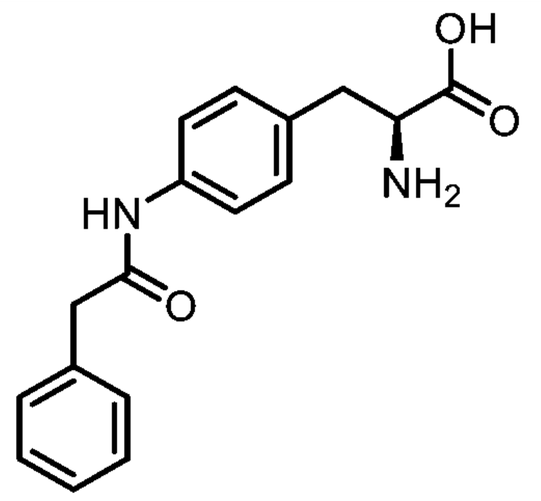
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
371	Ra385		372	ra354	
373	ra58		374	ra314	
375	ra486		376	ra567	
377	napA		378	ra566	
379	ra148		380	ra167 & ra78	
381	ra71		382	ra334 & ra487	
383	ra333		384	ra452	
385	ra306		386	ra637	
387	ra587		388	ra586	
389	ra643		390	ra453	
391	ra308		392	ra305	
393	ra661		394	ra647	
395	ra326		396	ra323	

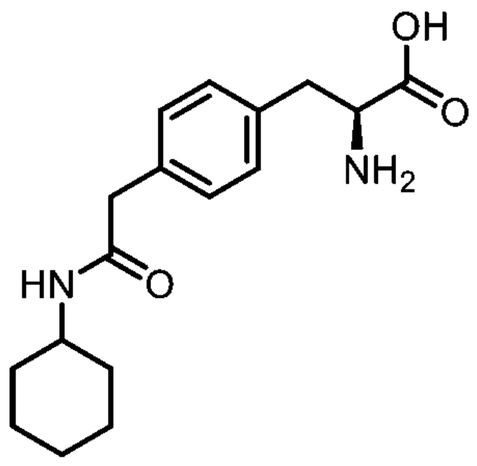
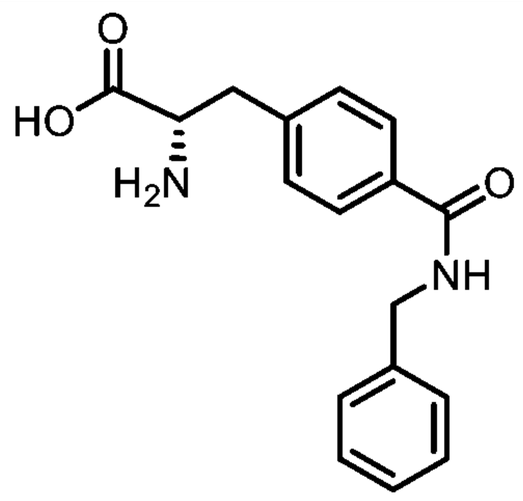
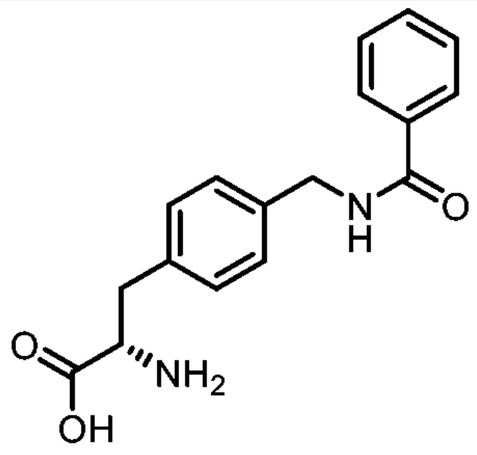
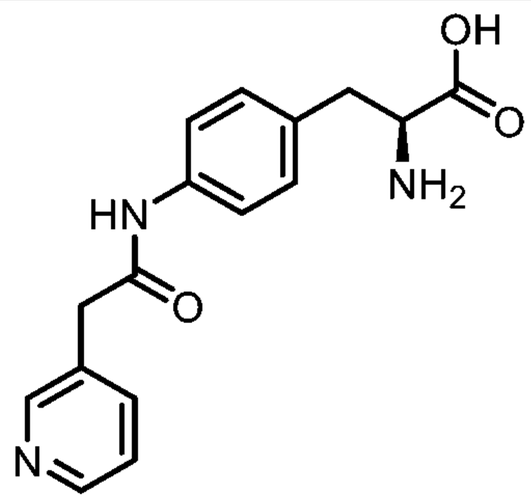
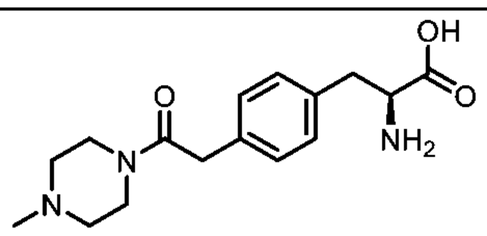
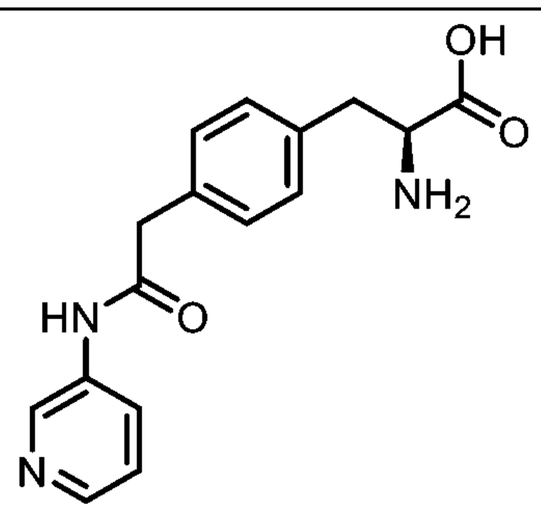
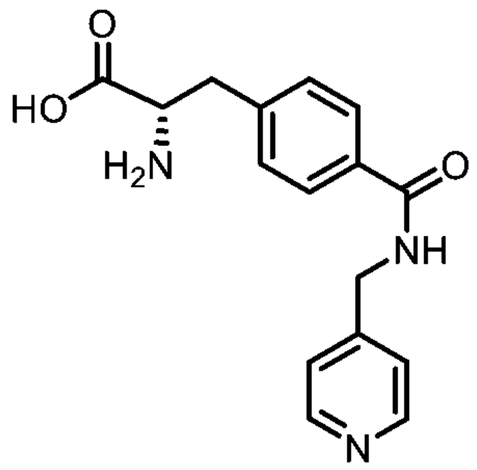
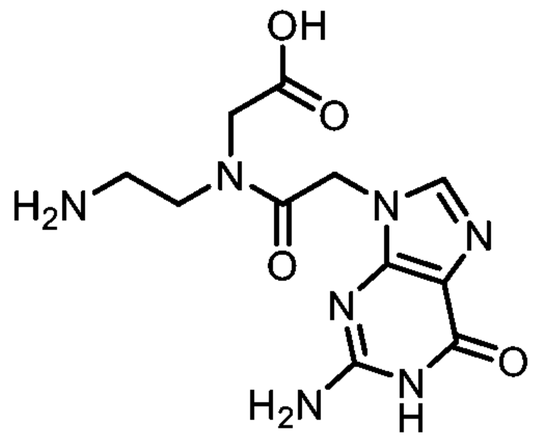
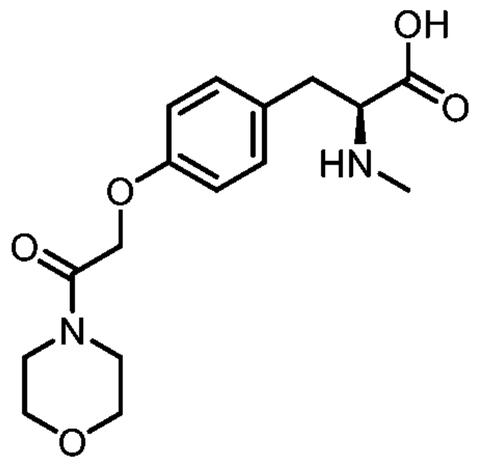
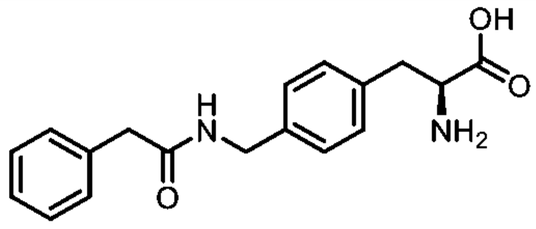
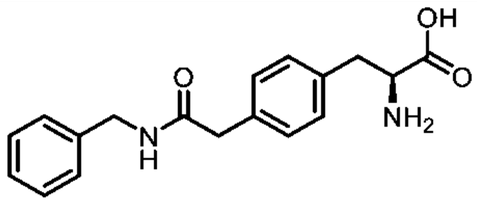
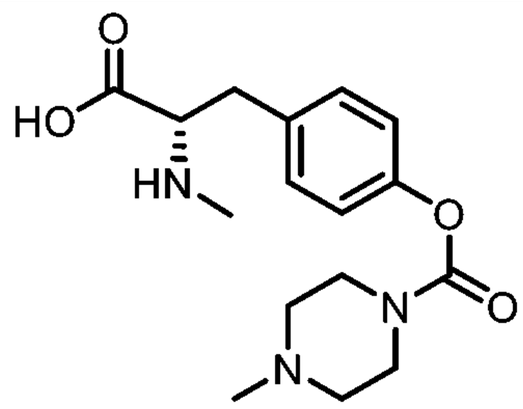
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
397	ra342		398	ra496	
399	ra332		400	ra593	
401	ra81		402	ra663	
403	ra640		404	ra646	
405	ra636		406	ra652	
407	ra515		408	ra520	
409	ra94		410	ra137	
411	ra495 & ra531		412	ra641	
413	ra651		414	ra612	

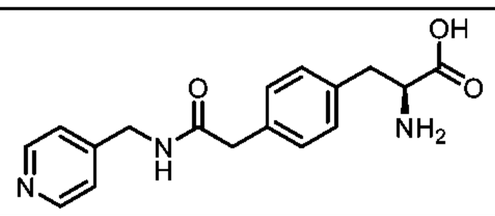
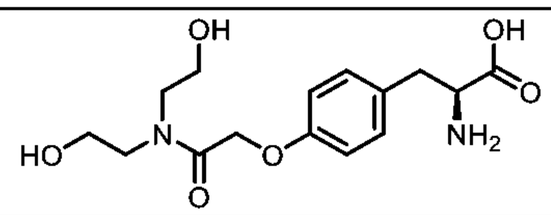
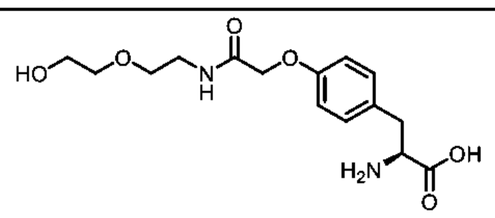
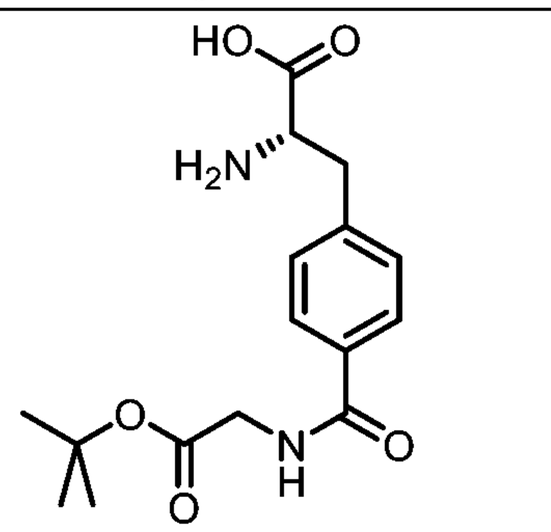
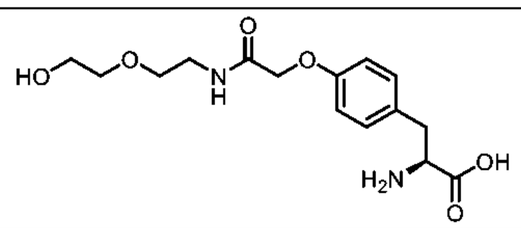
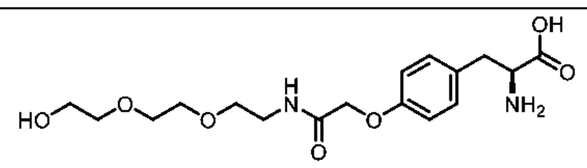
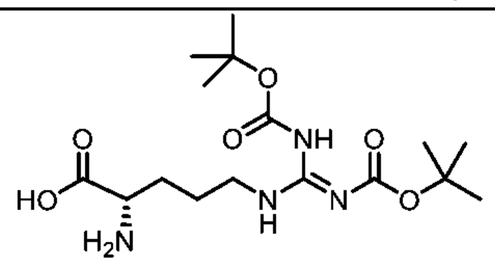
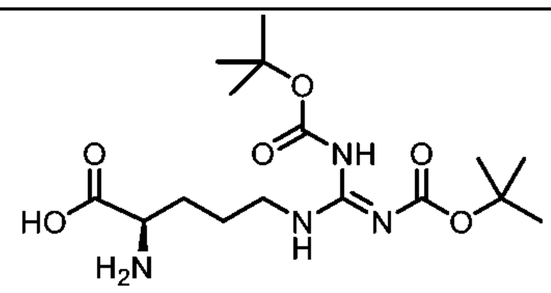
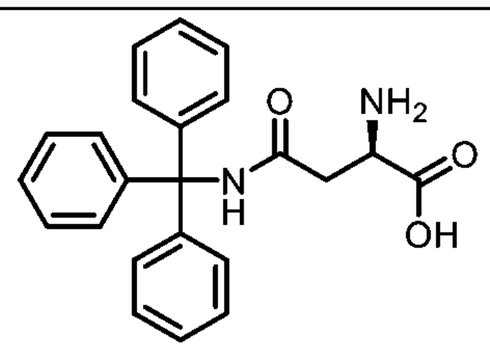
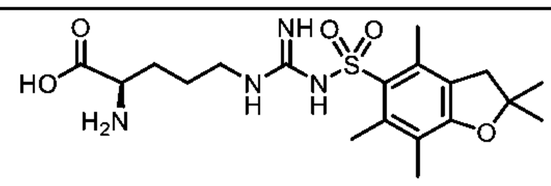
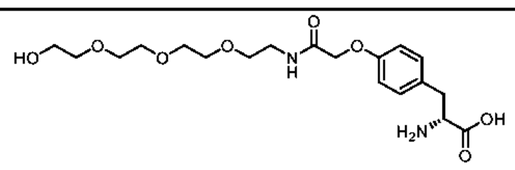
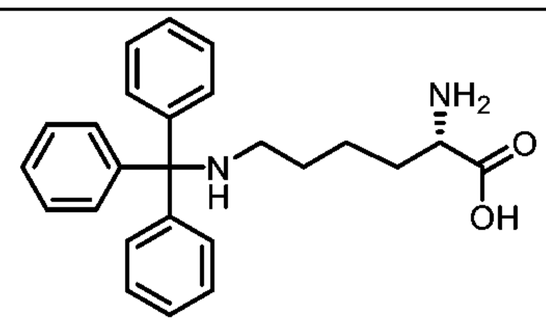
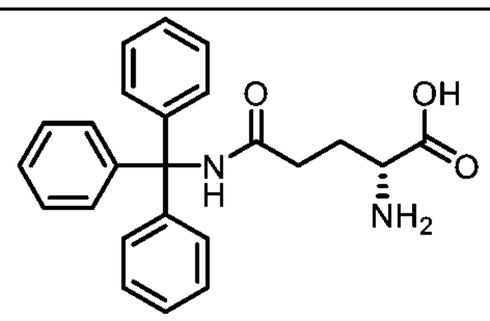
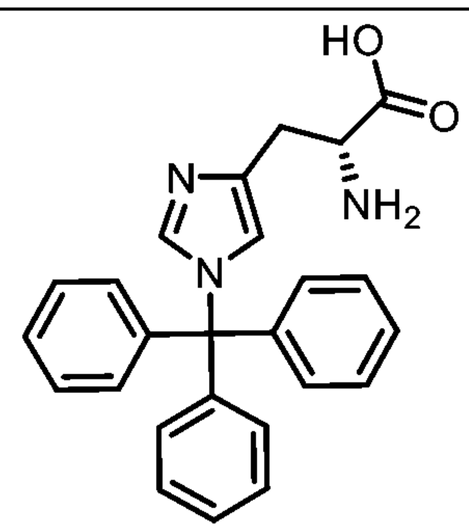
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
415	ra500		416	ra644	
417	ra399		418	ra98	
419	ra645		420	Pyl	
421	DPyl		422	ra662	
423	ra653		424	ra491	
425	ra577		426	ra70	
427	ra95		428	ra97	
429	ra136		430	ra96	

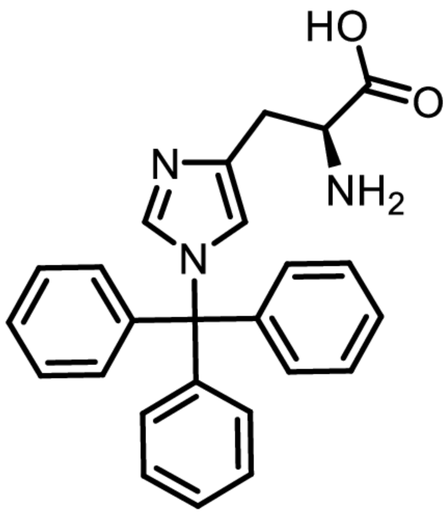
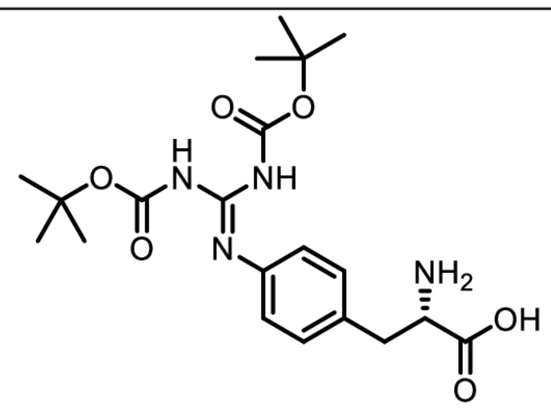
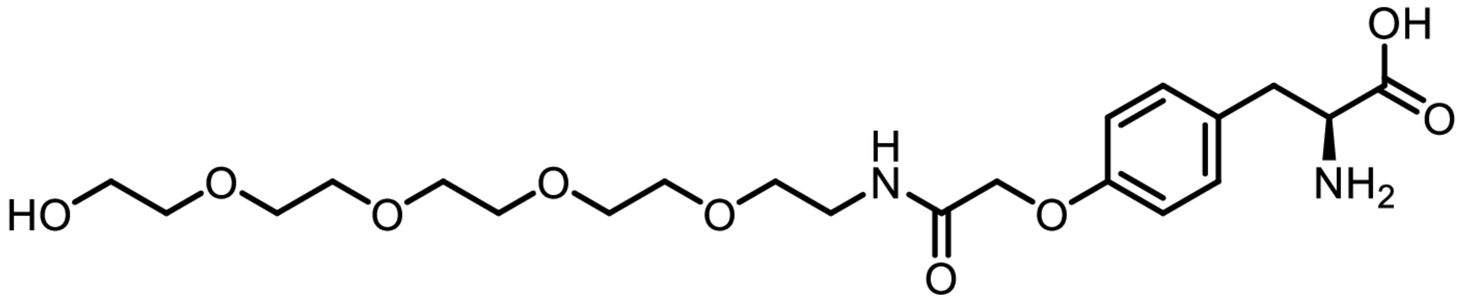
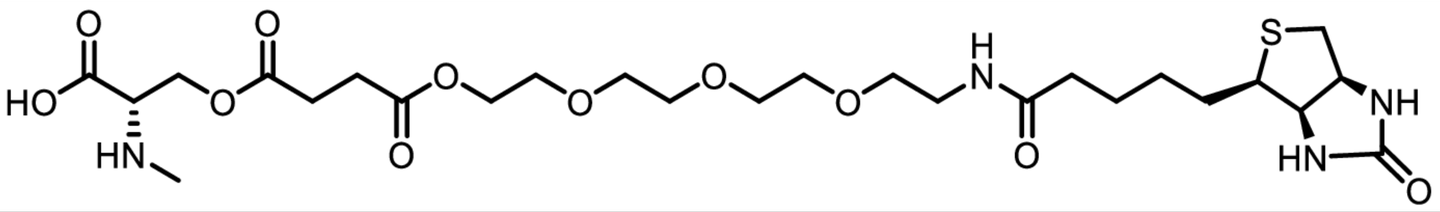
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
431	ra514		432	ra654	
433	ra657		434	ra511	
435	ra366		436	pnaC	
437	ra615		438	pnaT	
439	ra624		440	ra526	
441	ra525		442	ra471	
443	ra613		444	ra599	
445	ra553		446	ra626	

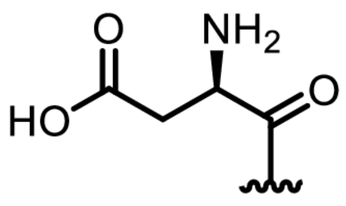
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
447	ra633		448	ra628	
449	ra60		450	ra73	
451	ra175		452	ra606	
453	ra398		454	ra494	
455	ra501		456	ra503	
457	ra611		458	ra353	
459	ra616		460	ra629	
461	ra504		462	pnaA	

項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
463	ra318		464	ra614	
465	ra630		466	ra512	
467	ra319		468	Pqa	
469	ra619		470	ra627	
471	ra623		472	ra358	
473	ra346		474	ra492	
475	ra493		476	ra617	

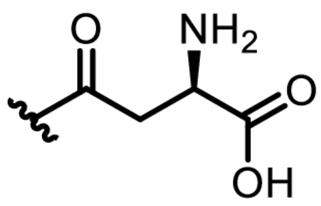
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
477	ra622		478	ra502	
479	ra655		480	ra618	
481	ra625		482	ra621	
483	ra631		484	pnaG	
485	ra607		486	ra656	
487	ra620		488	ra668	

項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
489	ra635		490	ra472	
491	ra569		492	ra632	
493	ra634		494	ra570	
495	ra595		496	ra311	
497	ra304		498	ra303	
499	ra571		500	ra309	
501	ra402		502	ra322	

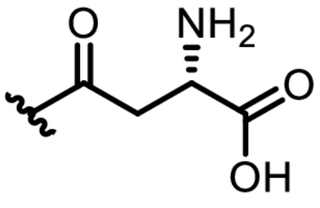
項目號	單體識別符	化學結構	項目號	單體識別符	化學結構
503	ra349		504	ra408	
505	ra572				
506	ra580				



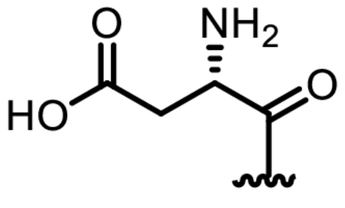
RbAsp



dD



D

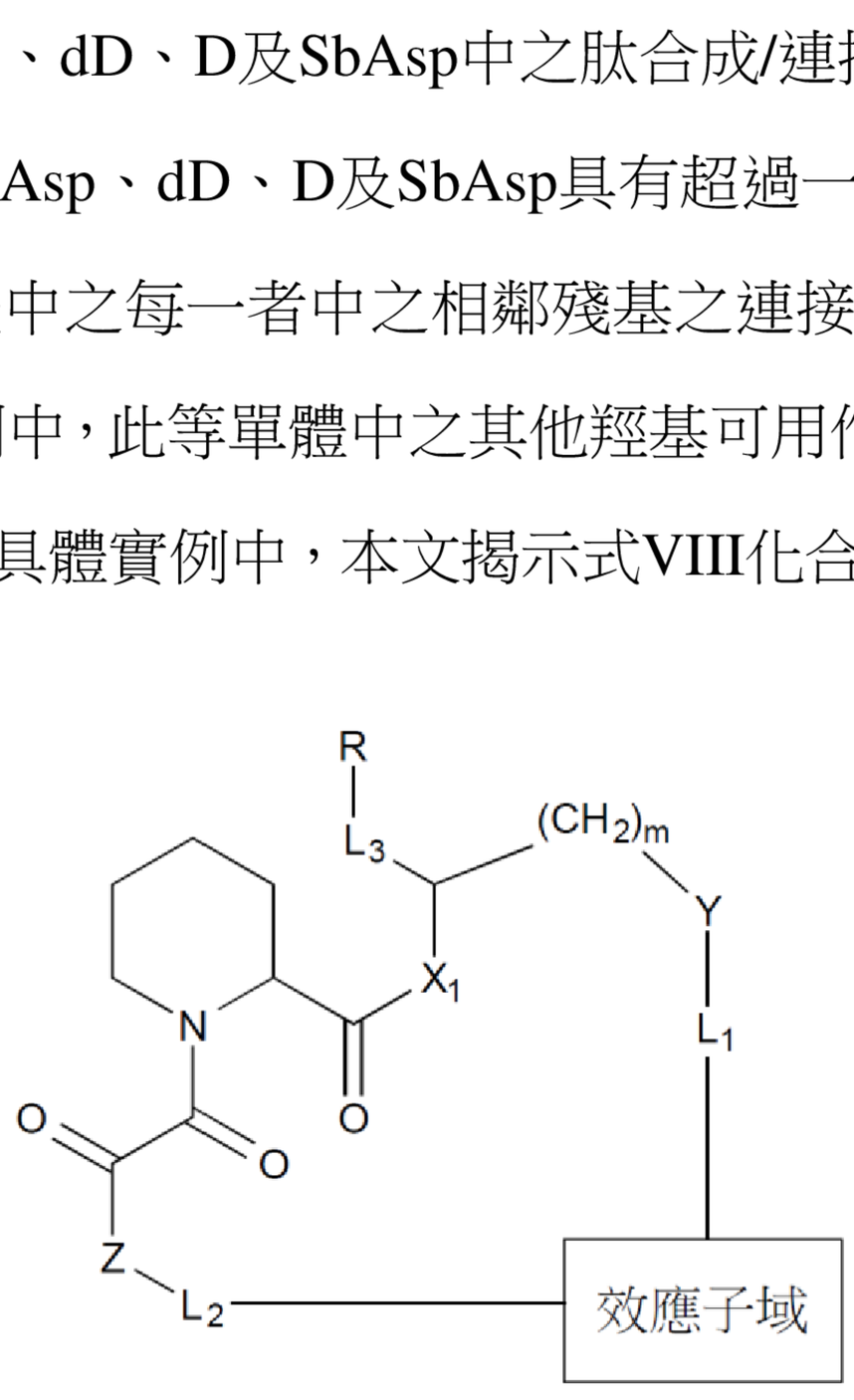


SbAsp

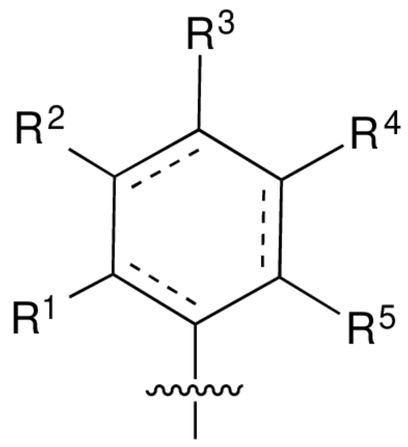
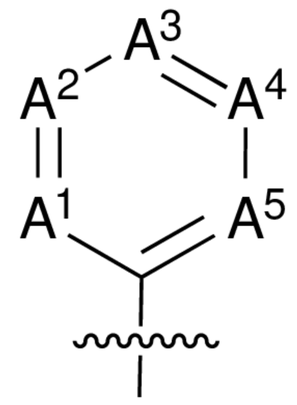
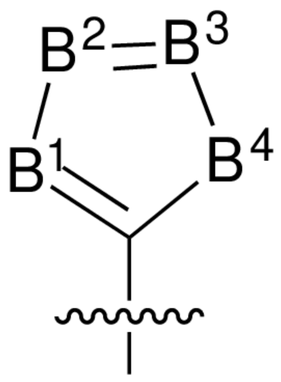
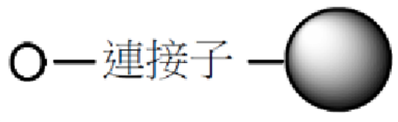
流程2. 用於RbAsp、dD、D及SbAsp中之肽合成/連接之羥基.

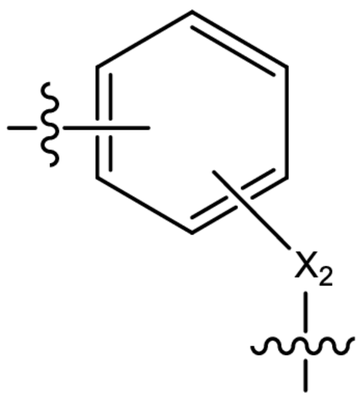
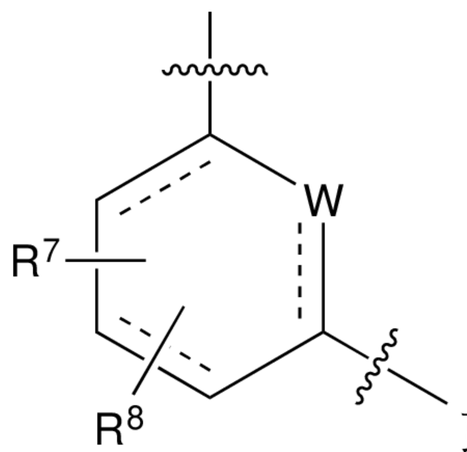
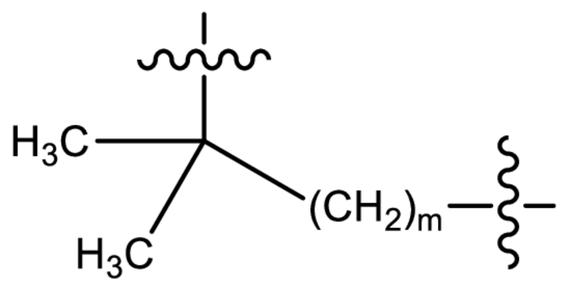
【0126】 單體RbAsp、dD、D及SbAsp具有超過一個羥基。在一些具體實例中，充當與此等單體中之每一者中之相鄰殘基之連接點的羥基說明於以上流程2中。在一些具體實例中，此等單體中之其他羥基可用作與相鄰殘基之連接點。

【0127】 在一些具體實例中，本文揭示式VIII化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。



式（VIII），

【0128】 在一些具體實例中，R可為  、  或  。R^1、R^2、R^3、R^4及R^5可各自獨立地選自氫、羥基、烷氧基、氰基、烷硫基、胺基及烷胺基，以及  ，其中  可為樹脂；其中A^1、A^2、A^3、A^4及A^5中之一者、兩者、三者或四者可為N或P，其餘為CH；其中B^1、B^2、B^3及B^4中之一者、兩者、三者或四者可為O、N或S，其與視需要為CH或CH_2；其中------可為單鍵或雙鍵。

【0129】 在一些具體實例中，X_1可為O或NR^6；Y可為-C(O)-或  ；X_2可為$(CH_2)_m$、O、OC(O)、NR^6、$NR^6C(O)$；Z可為  或  ；W可為O、CH、CH_2、CR^9或$CR^{10}R^{11}$；L_1及L_2各自可獨立地為一鍵、經取代或未經取代之-(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$OC(O)(C_1-C_6)烷基-、經取

代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基

-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基

-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-Si-及-B-，其中各烷基、烯基及炔基視需要可經以下取代：烷基、烷氧基、胺基、羥基、硫氫基、鹵素、羧基、側氧基、氰基、硝基或三氟甲基。

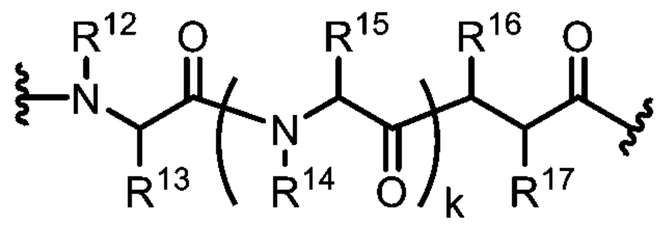
【0130】 L_3可為一直接鍵、經取代或未經取代之-(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-

NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-NR^{18}-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-$NR^{18}$-、經取代或未經取代之-$(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_1-C_6)$烷基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$烯基-

C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nOC(O)(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-C(O)-，其中各烷基、烯基及炔基視需要可經以下取代：烷基、烷氧基、胺基、羥基、硫氫基、鹵素、羧基、側氧基、氰基、硝基或三氟甲基。

【0131】 各m可獨立地為選自0、1、2、3、4、5及6之整數；各n獨立地為選自0、1、2、3、4、5及6之整數；R^6為氫或烷基；R^7及R^8各自獨立地選自氫、羥基、烷基、烷氧基、氰基、烷硫基、胺基及烷胺基，以及OPG，其中OPG為保護基；R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地選自氫、羥基、烷基、烷氧基、氰基、烷硫基、胺基及烷胺基，以及OPG，其中OPG為保護基。

【0132】 效應子域可具有式（A）：



（A）

【0133】 R^{12}、R^{14}、R^{16}及R^{18}可各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取

代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$。

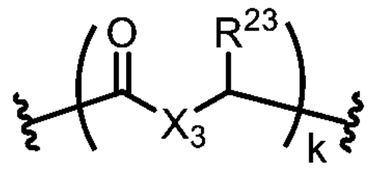
R^{13}、R^{15}及R^{17}各自獨立地為天然存在之胺基酸之側鏈及其經修飾形式，包括（但不限於）D-胺基酸構形或氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-雜芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$或-$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。

【0134】 R^{12}與R^{13}、R^{14}與R^{15}、R^{16}與R^{17}可共價連接以形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環。各k可獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數。各j可獨立地為選自0、1及2之整數。R^{19}、R^{20}、R^{21}及R^{22}可各自獨立地為氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基或雜烷基芳基。

【0135】 或R^{19}及R^{22}如上文所描述，並且R^{20}及R^{21}與其所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環烷基或經取代或未經取代之5員雜芳基，其中關於R^{13}、R^{15}及R^{17}所列之上述基團中之每一者可視需要獨立地經1至3個選自以下之基團取代：鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、烯基、

炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基、雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$或$-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。

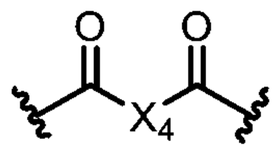
【0136】 或效應子域可具有式（B）：



式（B），

【0137】 各k可獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數；R^{23}可為氫或烷基；X_3可為經取代或未經取代之$-(C_1-C_{30})$烷基-、烯基、炔基-，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)；

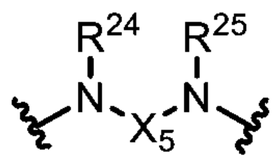
【0138】 或效應子域可具有式（C）：



式（C），

【0139】 X_4可為經取代或未經取代之$-(C_1-C_{30})$烷基- 、烯基- 、炔基- ，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)。

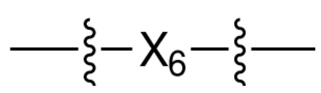
【0140】 或效應子域具有式（D）：



式（D），

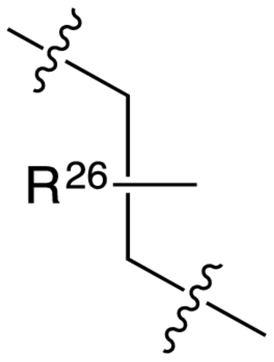
【0141】 R^{24}及R^{25}各自為氫或烷基；X_5可為經取代或未經取代之$-(C_1-C_{30})$烷基-、烯基-、炔基-，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)。

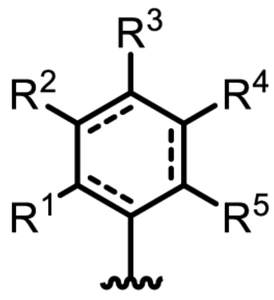
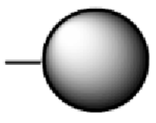
【0142】 或效應子域可為式（E）：



式（E），

【0143】 X_6可為經取代或未經取代之-(C_1-C_{30})烷基-、烯基-、炔基-，其中各碳個別地呈現以下氧化還原狀態中之一者：CH_2、CH-OH、C(O)。

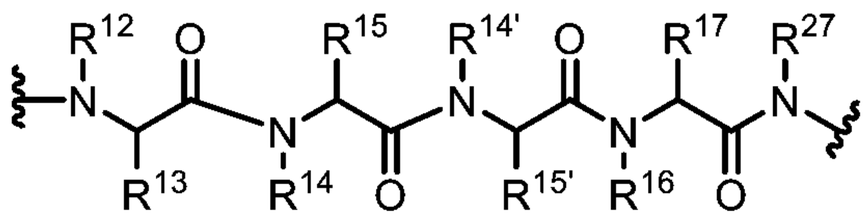
【0144】 在一些具體實例中，L_3不為  ，其中R^{26}為氫或烷基。

【0145】 在一些具體實例中，R不為  ，其中R^3為氫、羥基或OPG，其中OPG為保護基或  ，其中  為樹脂；其中R^2為氫、羥基或烷氧基；且其中R^1、R^4及R^5各自獨立地為氫或無取代基，如化學鍵結所指定；其中------為單鍵或雙鍵。

【0146】 在一些具體實例中，L_1及L_2各自獨立地不為直接鍵、經取代或未經取代之-(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)O(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$NH(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$S(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)$(CH_2)_n$S(C_1-C_6)烷基-、經取代或未經取代之-(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$O(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)O(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$NH(C_1-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$C(O)NH(C_2-C_6)烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_n$S(C_2-C_6)

烯基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$烯基-、經取代或未經取代之-$(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nO(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)O(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nNH(C_1-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)NH(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-、經取代或未經取代之-$(CH_2)_nC(O)(CH_2)_nS(C_2-C_6)$炔基-，其中各烷基、烯基及炔基可視需要經烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基或三氟甲基取代。

【0147】 在一些具體實例中，效應子域為式（F）化合物



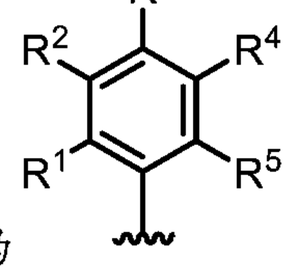
式（F）

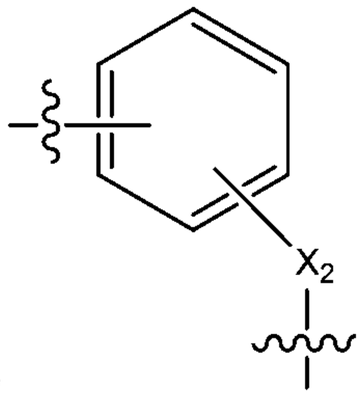
【0148】 R^{12}、R^{14}、$R^{14'}$、R^{16}及R^{27}各自獨立地不為氫或烷基並且R^{13}、R^{14}、$R^{14'}$及R^{16}各自獨立地不為氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$、or -$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$；n為選自0、1、2、3、4、5及6之整數；j為選自0、1及2之整數。

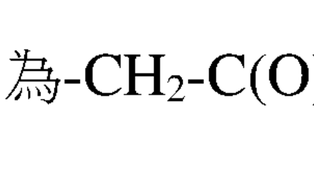
【0149】 R^{19}、R^{20}、R^{21}及R^{22}各自獨立地為氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、

三氟甲基、烷基、烯基、炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基或雜烷基芳基，或R^{19}及R^{22}如上文所描述，且R^{20}及R^{21}與其所連接之N原子一起形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環烷基或經取代或未經取代之5員雜芳基。

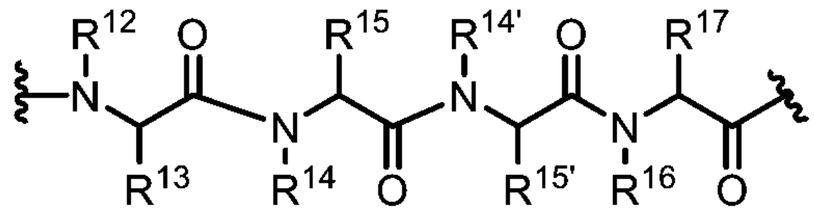
【0150】 針對R^{13}、R^{15}及R^{17}所列之上述基團中之每一者可視需要獨立地經1至3個選自以下之基團取代：鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、環烷基、全氟烷基、烷氧基、烷胺基、烷硫基、芳基、烷基芳基、雜烷基、雜環烷基、雜芳基、雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$、或 $-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。

【0151】 在一些具體實例中，式(VII)中之L_3為$-CH_2CH_2-$，R為  ；



R^1、R^4、R^5及R^6各自為氫；R^2及R^3各自為甲氧基；m=0；Y為  ；X_2為O或$NR^6C(O)$；L_1為$-CH_2-C(O)-$或$-(CH_2)_2C(O)-$；Z為；L_2為$-OCO-CH=CH-(CH_2)_2N(Me)-$。在一些具體實例中，$X_2$為O且$L_1$為$-CH_2-C(O)-$。在一些具體實例中，$X_2$為$NR^6C(O)$且$L_1$為$-(CH_2)_2C(O)-$。

【0152】 在一些具體實例中，效應子域可為式（G）



式（G）

【0153】　其中R^{12}、R^{14}、$R^{14'}$及R^{16}各自獨立地為氫、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$。

【0154】　R^{13}、R^{15}、$R^{15'}$及R^{17}各自獨立地為天然存在之胺基酸之側鏈及其經修飾形式，包括（但不限於）：D-胺基酸構形或氫、鹵素、胺基、氰基、硝基、三氟甲基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之全氟烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷胺基、經取代或未經取代之烷硫基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷基芳基、經取代或未經取代之雜烷基、經取代或未經取代之雜環烷基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜烷基芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-芳基、經取代或未經取代之$(CH_2)_n$-雜芳基、$(CH_2)_nCN$、$(CH_2)_nCF_3$、$(CH_2)_nC_2F_5$、$(CH_2)_nOR^{19}$、$(CH_2)_nC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nC(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nOC(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)R^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)OR^{19}$、$(CH_2)_nNR^{22}C(O)NR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nSR^{19}$、$(CH_2)_nS(O)_jNR^{20}R^{21}$、$(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jR^{19}$或$-(CH_2)_nNR^{22}S(O)_jNR^{20}R^{21}$。$R^{12}$與$R^{13}$、$R^{14}$與$R^{15}$、$R^{14'}$與$R^{15'}$、$R^{16}$與$R^{17}$可經共價連接以形成經取代或未經取代之5員、6員或7員雜環。

【0155】　在一些具體實例中，本文揭示一種使用基於天然產物FK506及雷

帕黴素之免疫親和素配位體家族之雜合環狀庫來篩選用於治療癌症之化合物的方法。在一些具體實例中，本文揭示一種使用基於天然產物FK506及雷帕黴素之免疫親和素配位體家族之雜合環狀庫來篩選用於治療自體免疫疾病之化合物的方法。

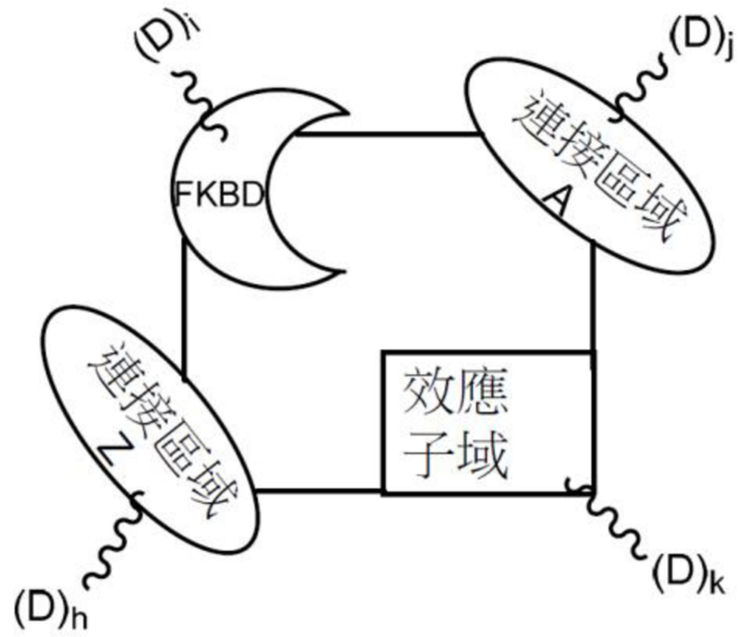
【0156】 巨環天然產物FK506及雷帕黴素為具有重要生物活性之經批准之免疫抑制藥物。已展示兩者均抑制T細胞活化，各自具有不同機制。另外，雷帕黴素已展示具有強抗增殖活性。FK506及雷帕黴素共用異常作用模式；其藉由募集大量及廣泛表現之細胞蛋白質、脯胺醯基順-反異構酶FKBP及二元複合物，隨後分別與其目標蛋白質鈣調神經磷酸酶及mTOR結合並且變構抑制其目標蛋白質鈣調神經磷酸酶及mTOR來起作用。在結構上，FK506及雷帕黴素共用類似的FKBP結合域，但其效應子域不同。在FK506及雷帕黴素中，自然已教示吾等將FK506之效應子域轉換為雷帕黴素中之效應子域，有可能將目標自鈣調神經磷酸酶改變至mTOR。含有FK506及雷帕黴素結合域之巨環之雷帕弗辛庫之產生應具有作為開發用於治療疾病之藥物之新線索的潛能。

【0157】 存在產生化合物庫以用於開發及篩選治療疾病之潛在適用化合物的多種方法。一種此類方法為開發經編碼庫，且尤其各化合物包括可擴增標記之庫。此類庫包括經DNA編碼的庫，其中可使用分子生物學技術，諸如聚合酶鏈反應（polymerase chain reaction；PCR）來擴增鑑別庫成員之DNA標記。此類方法用於產生含有FK506樣及雷帕黴素樣結合域之雷帕弗辛巨環庫之用途尚未證實。因此，仍需要含有FK506樣及雷帕黴素樣結合域之巨環之經DNA編碼的雷帕弗辛庫。

【0158】 在一個態樣中，本文提供一種經標記之巨環化合物，其包含：FK506結合蛋白結合域（FKBD）；效應子域；第一連接區域；及第二連接區域；其中FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環；且其中

FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子中之至少一者可以操作方式連接至一或多個寡核苷酸（D），其可鑑別FKBD、效應子域、第一連接子及第二連接子中之至少一者之結構。

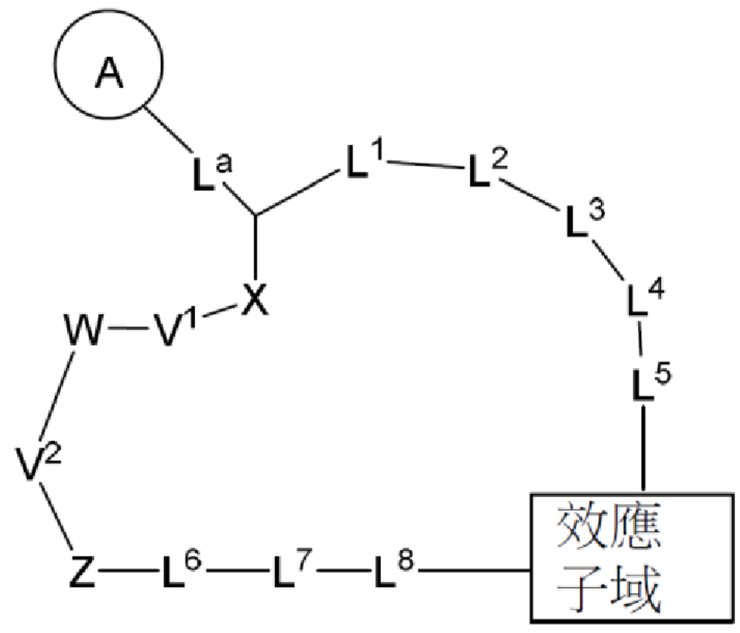
【0159】 在某些具體實例中，本文提供式（IX）之經標記之巨環化合物：



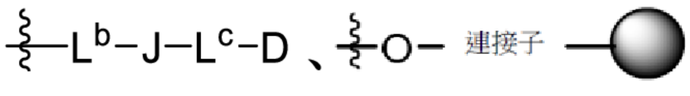
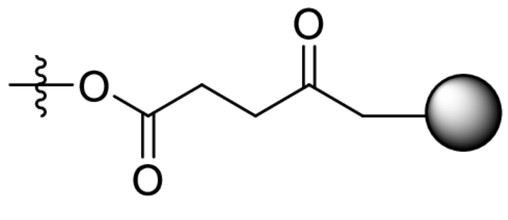
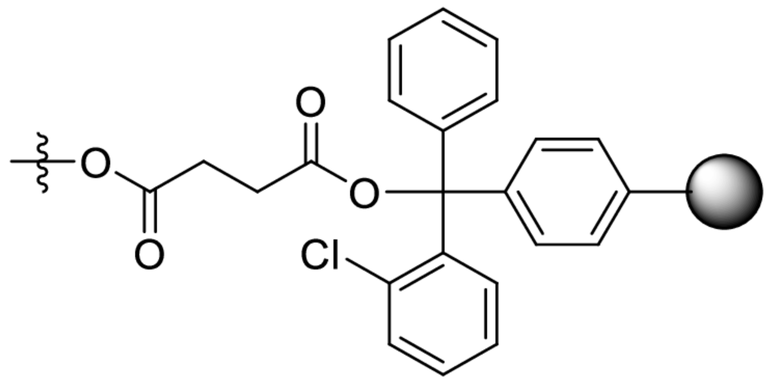
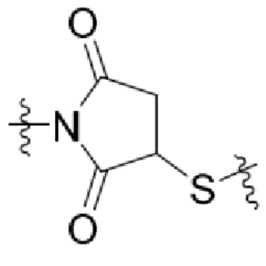
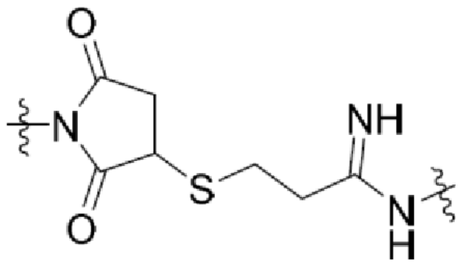
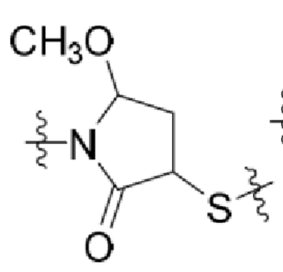
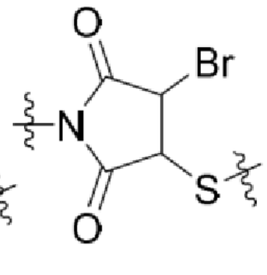
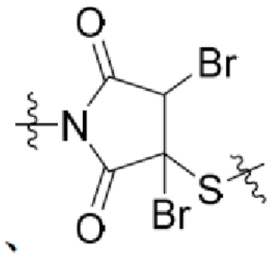
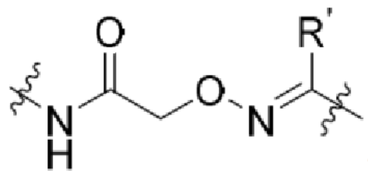
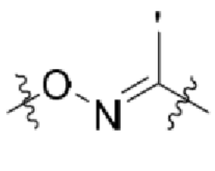
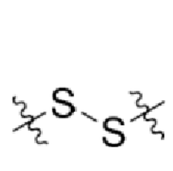
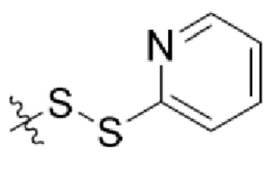
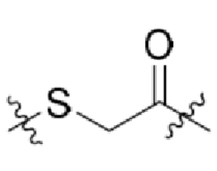
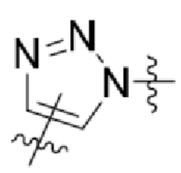
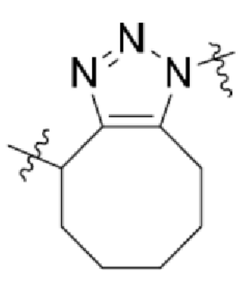
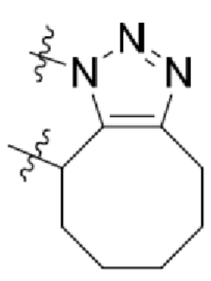
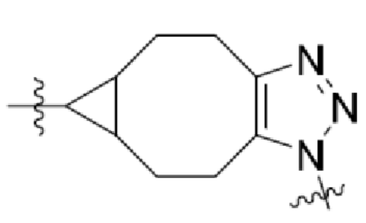
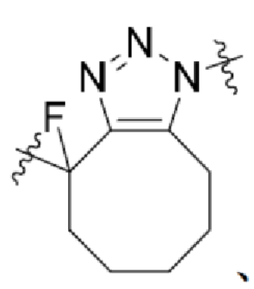
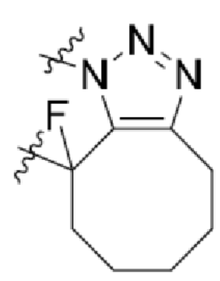
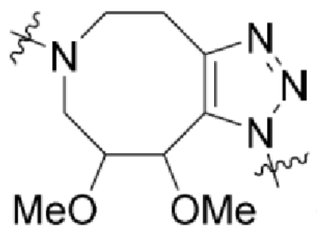
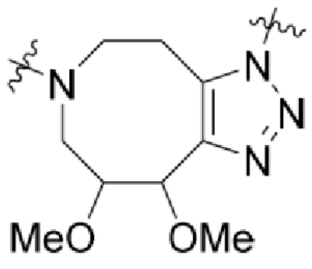
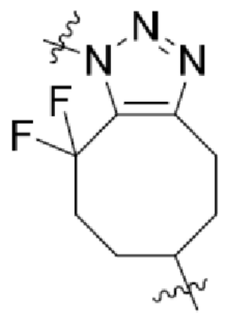
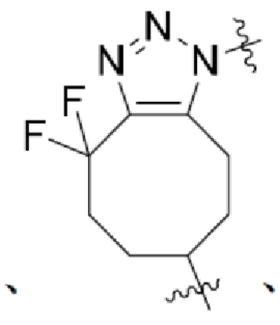
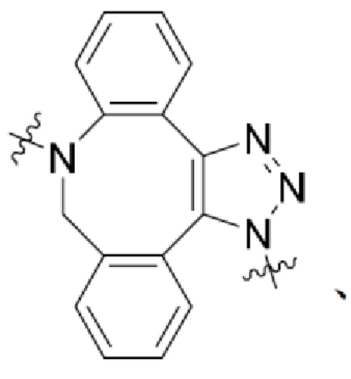
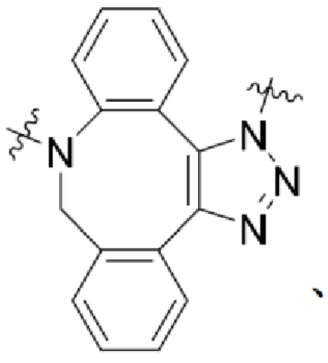
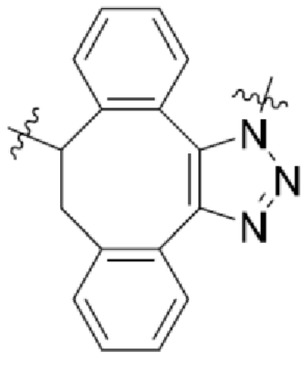
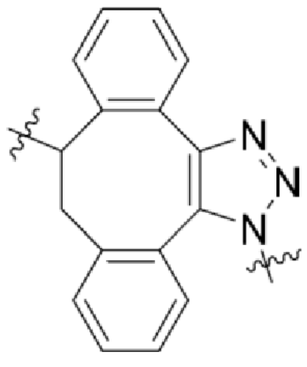
式（IX）

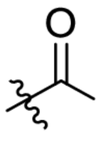
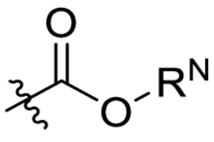
【0160】 在一些具體實例中，h、i、j及k各自獨立地為0-20之整數，其限制條件為h、i、j及k中之至少一者不為0；並且D為可鑑別FKBD、效應子域、連接區域A或連接區域Z中之至少一者的寡核苷酸，其中連接FKBD、效應子域、連接區域A及/或連接區域Z之實線指示可操作性連接且波浪線指示可操作性連接。在某些具體實例中，寡核苷酸（D）可以操作方式連接至FKBD、效應子域、連接區域A或連接區域Z中之至少一者。

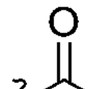
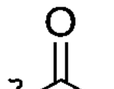
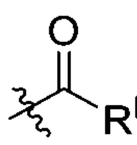
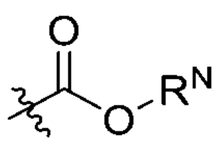
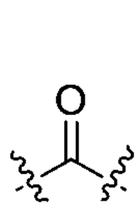
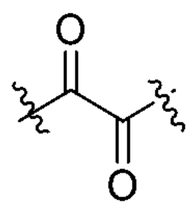
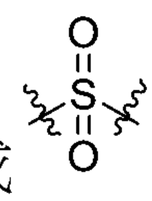
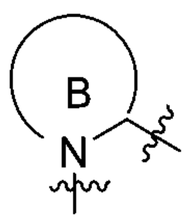
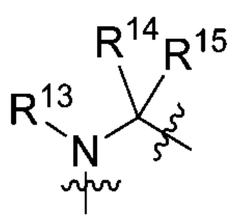
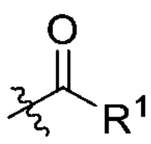
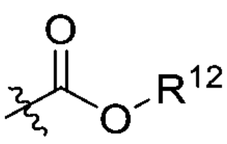
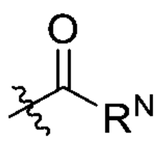
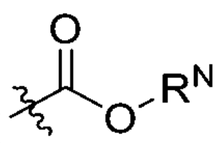
【0161】 在一些具體實例中，本文提供一種式（X）之經標記之巨環化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：

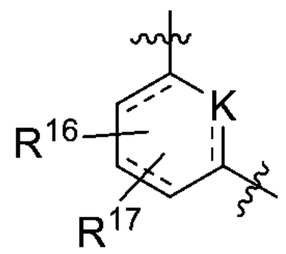
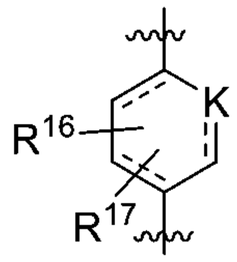
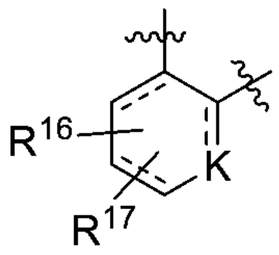
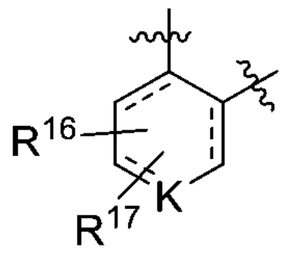
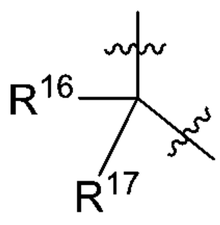


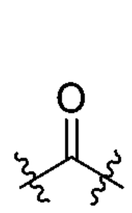
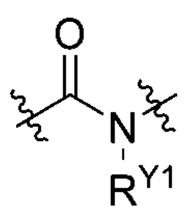
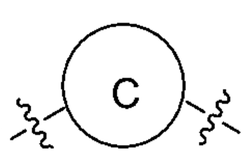
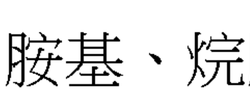
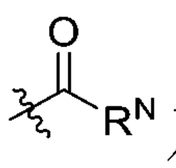
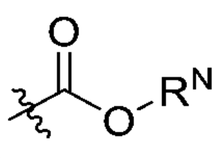
式（X）

【0162】 在一些具體實例中，環A為5-10員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視需要經1-17個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、  、  、  及  ，其中為樹脂；J在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：-C(O)NR^6-、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  及  ；

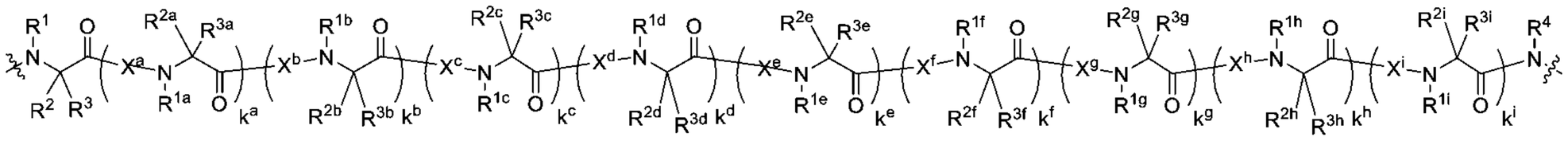
【0163】 其中R^{6}各自為氫、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N

為芳基、烷基或芳基烷基；R'為氫、烷基、芳基烷基或鹵烷基；D在每次出現時獨立地為寡核苷酸；L^b及L^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、$-(CH_2)_nC(O)-$、$-(CH_2)_nC(O)C(O)-$、$-(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)-$、$-NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)nNR^5C(O)C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)n-$、視需要經取代之$(CH_2)_n-S-C_{1-6}$伸烷基$(CH_2)_n-$及視需要經取代之$(CH_2CH_2O)_n$；其中各伸烷基視需要經1或2個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、羥基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基、NHFmoc；其中各R^5獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  或及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；X為O、S或NR^8，其中R^8為氫、羥基、OR^9、$NR^{10}R^{11}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或烷基；V^1及V^2各自獨立地為  、  或  ；W為  或  ，其中環B為4-10員雜環烷基，其視需要經1-10個取代基取代，該等取代基中之每一者選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、芳基烷基、  及  ；其中R^{12}為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{13}為氫、羥基、OR^{16}、$NR^{17}R^{18}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷

基或芳基烷基；R^{14}及R^{15}各自獨立地為氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、芳基、芳基烷基或雜芳基；Z為一鍵、  、  、  、  、  或，其中R^{16}及R^{17}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^{18}、CR^{18}、N或及NR^{18}，其中R^{18}為氫或烷基；

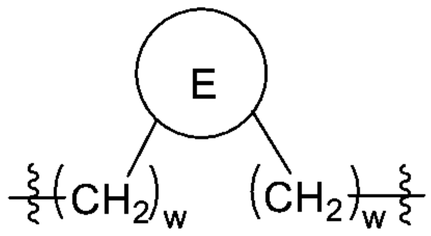
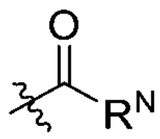
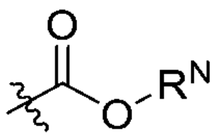
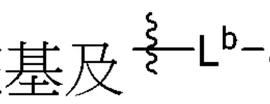
【0164】 L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8各自獨立地為一鍵、-O-、-NR^{19}-、-SO-、-SO_2-、$(CH_2)_n$-、  、  或  ，或選自表1之連接基團；其中環C為5-6員雜芳基，其視需要經1-4個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基及  ；其中各R^{19}、R^{20}及R^{21}獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基；

【0165】 n為0、1、2、3、4、5或6；其中效應子域具有式（Xa）：

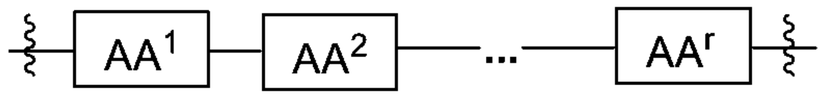


式（Xa）

【0166】 在一些具體實例中，各k^a、k^b、k^c、k^d、k^e、k^f、k^g、k^h及k^i獨立地為0或1；各X^a、X^b、X^c、X^d、X^e、X^f、X^g、X^h及X^i獨立地為一鍵、-S-、-S-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、經取代或未經取代之-(C_1-C_3)伸烷基-、-(C_2-C_4)伸烯基-、-(C_2-C_4)

伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；各R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}、R^{1i}及R^4獨立地為氫、烷基、芳基烷基或NR^{25}，其中NR^{25}為氫、羥基、OR^{26}、$NR^{27}R^{28}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{26}、R^{27}及R^{28}各自獨立地為氫或烷基；各R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、鹵烷基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、視需要經取代之烷胺基、視需要經取代之二烷胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基及  ；

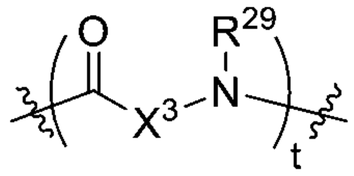
【0167】 或其中效應子域具有式（Xb）：



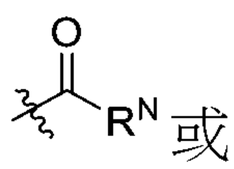
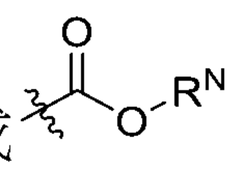
式（Xb）

【0168】 其中AA^1、AA^2、…及AA^r中之每一者為天然或非天然胺基酸殘基；並且r為3、4、5、6、7、8、9或10；

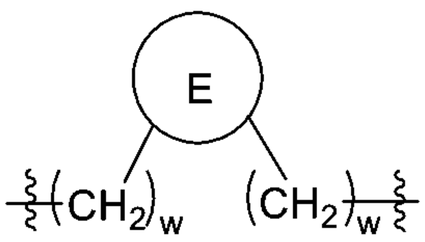
【0169】 或其中效應子域具有式（Xc）：



式（Xc）

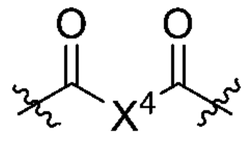
【0170】 其中各t獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數；R^{29}為氫、羥基、OR^{30}、$NR^{31}R^{32}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{30}、R^{31}及R^{32}各自獨立地為氫或烷基；X^3為經取代

或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或



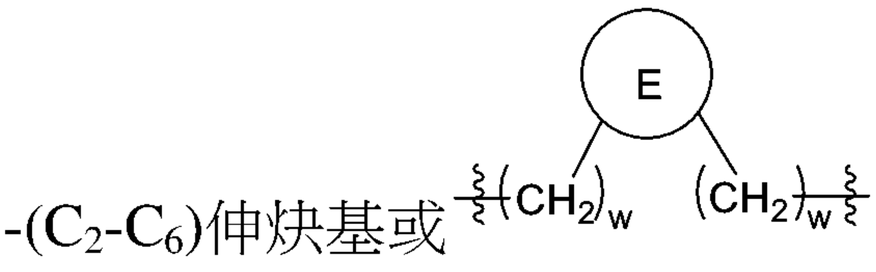
；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0171】 或其中效應子域具有式（Xd）：



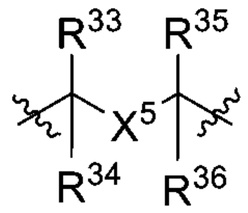
式（Xd）

【0172】 其中X^4為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基、-(C_2-C_6)伸烯基、-(C_2-C_6)伸炔基或



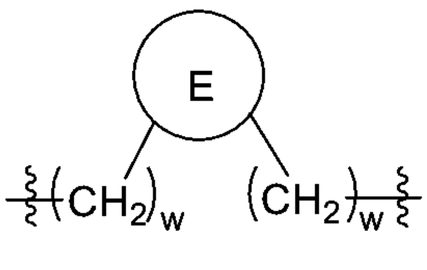
；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0173】 或其中效應子域具有式（Xe）：



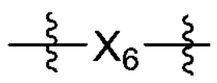
式（Xe）

【0174】 其中R^{33}、R^{34}、R^{35}及R^{36}各自為氫或烷基；X^5為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基或



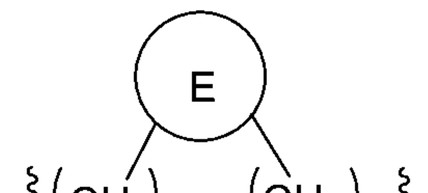
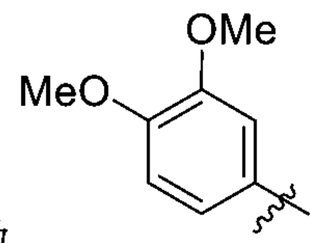
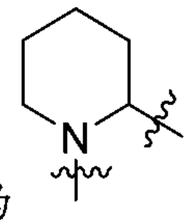
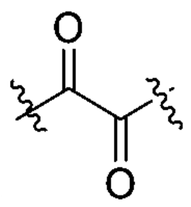
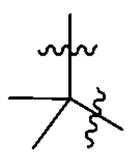
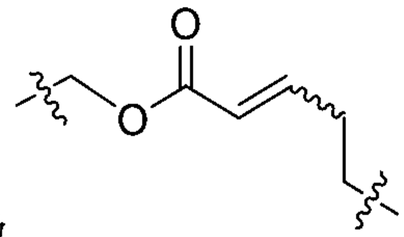
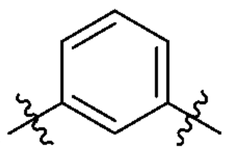
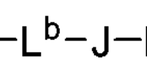
；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0175】 或其中效應子域具有式（Xf）：



式（Xf）

【0176】 X^6為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-

C_6) 伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；限制條件為當R為  ，L為伸乙基，X為O，W為  ，V為  ，Z為  ，$-L^6-L^7-L^8-$為  時，則$-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-$不為  並且；其中環A經至少一個 取代，或R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}中之至少一者為  ，或L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8中之至少一者為經至少一個  取代之環C，或其中選自表1之連接基團中之至少一者經至少一個 取代。

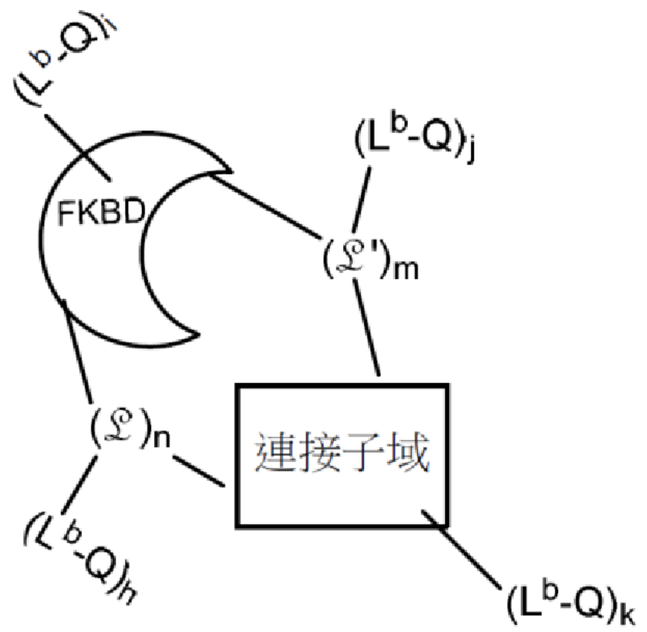
【0177】 在另一態樣中，本文提供一種化合物庫，其包含複數種根據上述中任一者之不同的經標記之巨環化合物。在某些具體實例中，本文提供一種化合物庫，其包含至少約10^2種上述中之任一者之不同的經標記之巨環化合物。在某些具體實例中，本文提供一種化合物庫，其包含約10^2至約10^{10}種根據上述中之任一者之不同的經標記之巨環化合物。

【0178】 在另一態樣中，本文提供一種製備如本文所揭示之經標記之巨環化合物庫之方法，該方法包含合成根據上述中任一者之複數種不同的經標記之巨環化合物。

【0179】 在另一態樣中，本文提供一種製備如本文所揭示之經標記之巨環化合物之方法，該方法包含將至少一種寡核苷酸（D）以操作方式連接至FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者，及形成包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域之巨環。

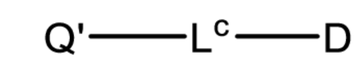
【0180】 在某些具體實例中，本文提供一種製備如本文所揭示之經標記之巨環化合物之方法，該方法包含將巨環化合物連接至至少一種寡核苷酸（D），該巨環化合物包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域，其中FKBD，效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環；且其中至少一種寡核苷酸（D）可鑑別FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者的結構。

【0181】 在又另一態樣中，製備經標記之巨環化合物之方法包含：以操作方式將式（XI）化合物：

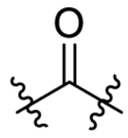
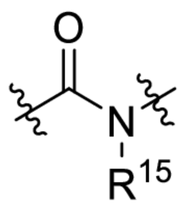
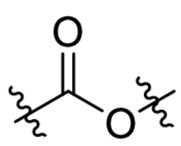
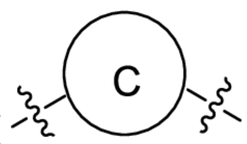
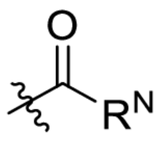
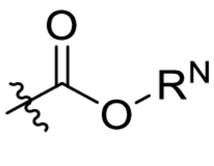


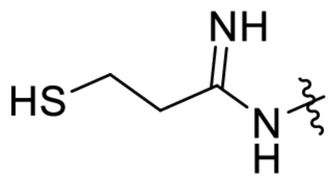
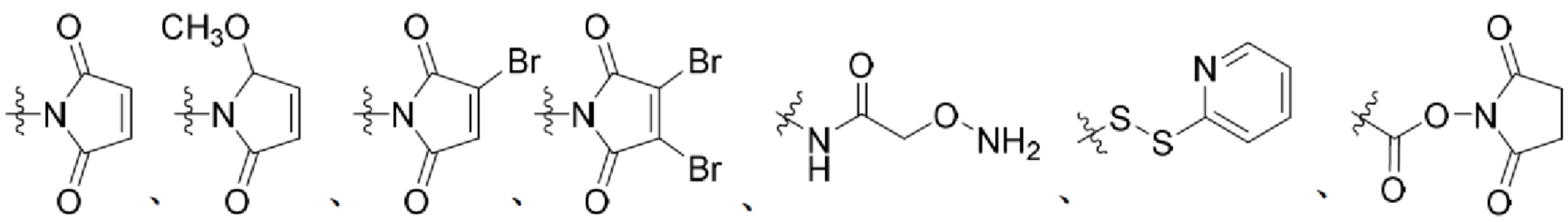
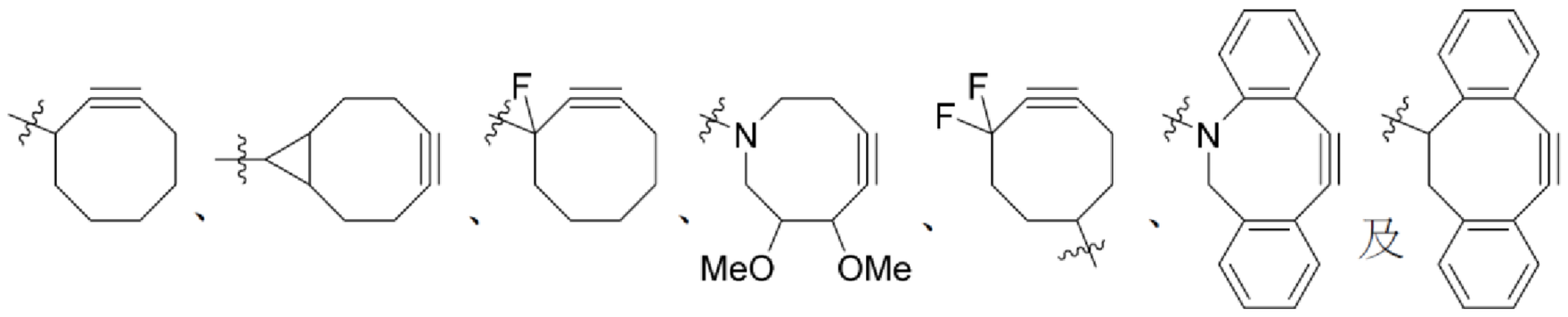
式（XI）

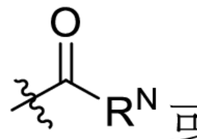
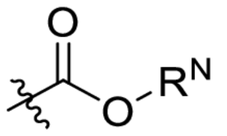
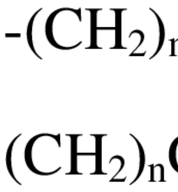
連接至式（XII）化合物：



式（XII）

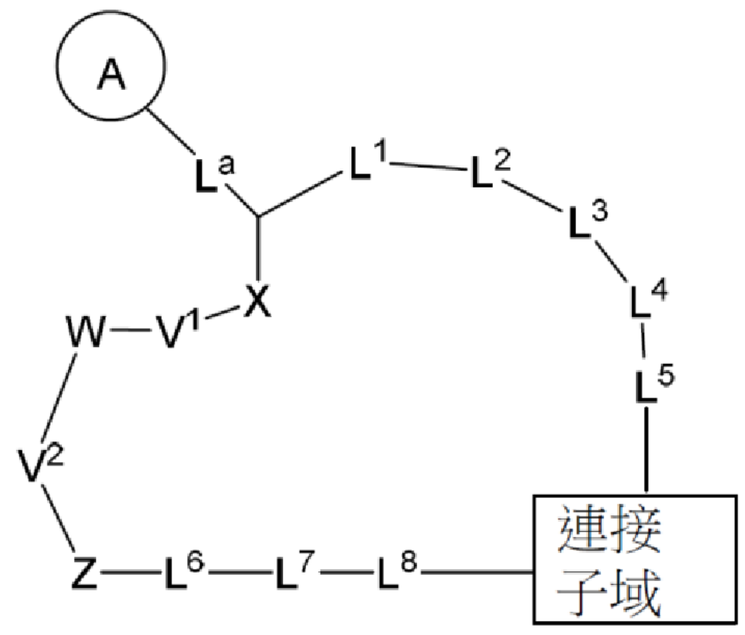
【0182】 在一些具體實例中，$\mathscr{L}$及$\mathscr{L}'$在出現時各自獨立地為：一鍵、-O-、-NR^{19}-、-SO-、-SO_2-、-$(CH_2)_n$-、  、  、  或  ，或選自表1之連接基團，其中環C為5-6員雜芳基，其視需要經1-4個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基；其中R^{19}選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；

其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基；Q及Q'各自獨立地選自由以下組成之群：N_3、-C≡CH、NR^6R^7、-COOH、-ONH_2、-SH、-NH_2、  、-(C=O)R'、  、  ；

【0183】 其中R^6及R^7各自獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；R'為氫、烷基、芳基烷基或鹵烷基；L^b及L^c在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-$(CH_2)_nC(O)$-、-$(CH_2)_nC(O)C(O)$-、-$(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)$-、-$NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-及視需要經取代之$(CH_2CH_2O)_n$；其中各伸烷基視需要經1或2個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、羥基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基、NHFmoc；其中各R^5獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N芳基、烷基或芳基烷基；

【0184】 D為寡核苷酸；h、i、j及k各獨立地為0-20之整數，其限制條件為h、i、j及k中之至少一者不為0；n為1-5之整數；m為1-5之整數。

【0185】 在另一態樣中，本文提供一種製備經標記之巨環化合物之方法，該方法包含以操作方式將式（X）化合物：

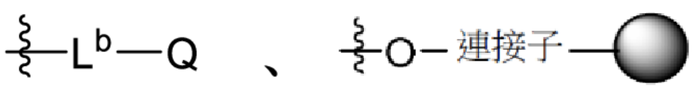


式（X）

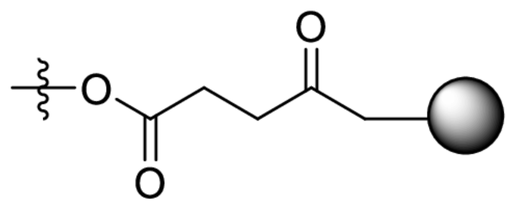
與式（XII）化合物連接：

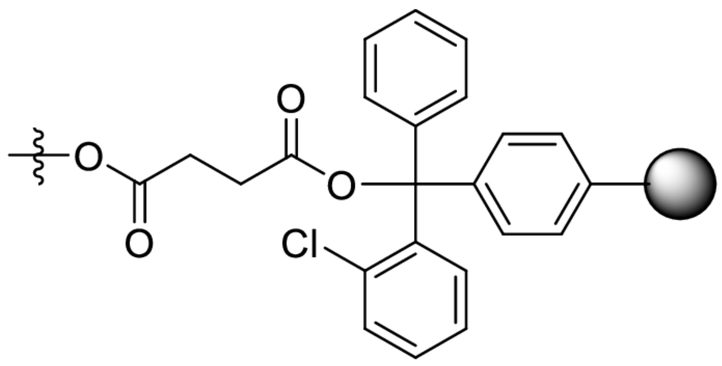


式（XII）

【0186】 環A為5-10員芳基、環烷基、雜芳基或雜環烷基，其視需要經1-17個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、 

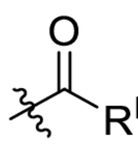
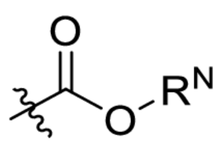
、

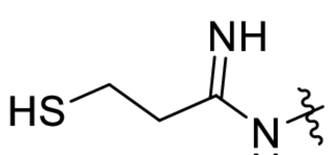
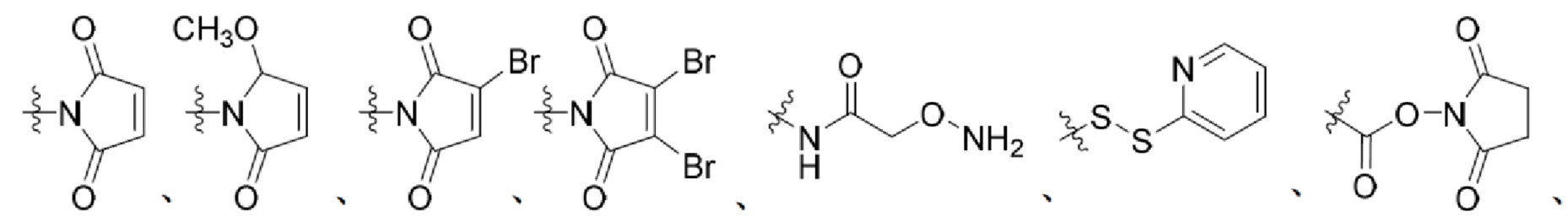
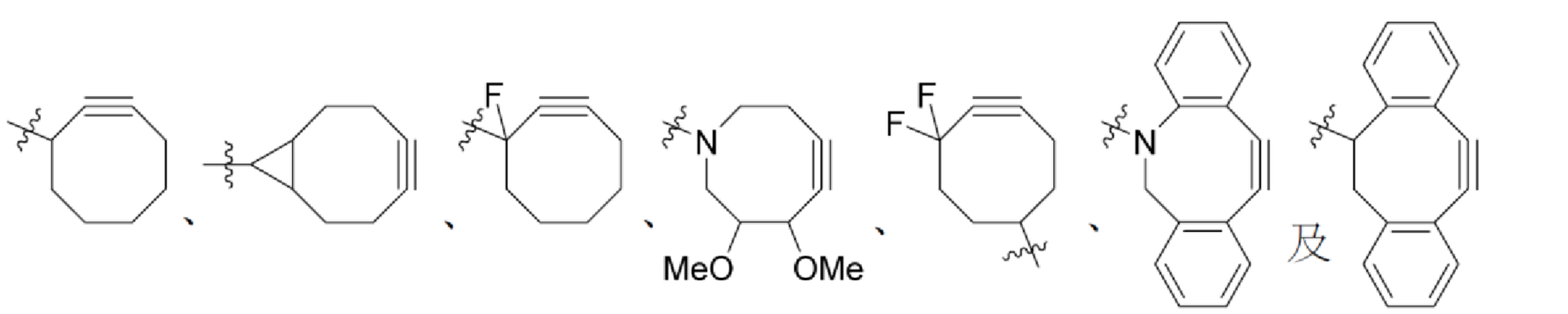
、 

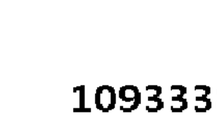
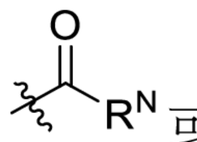
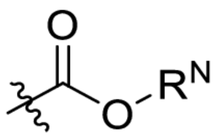
及 

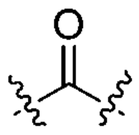
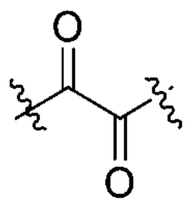
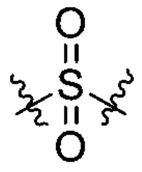
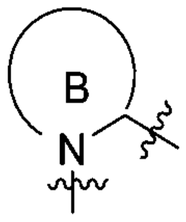
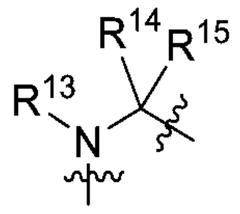
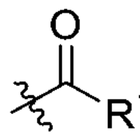
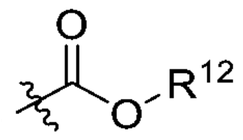
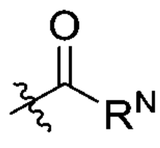
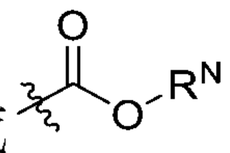
，其中● 為樹脂；

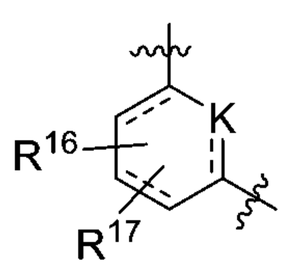
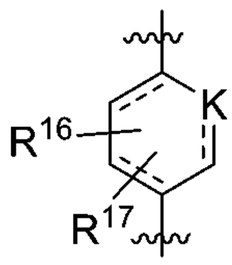
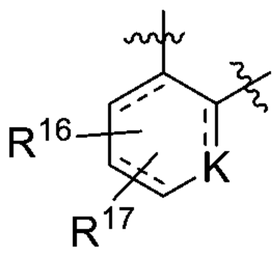
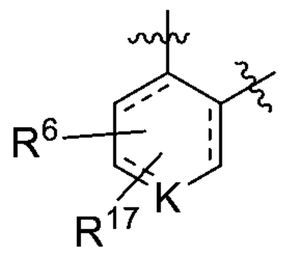
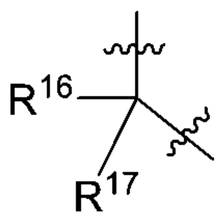
【0187】 L^b及L^c獨立地選自由以下組成之群：一鍵、-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-$(CH_2)_nC(O)$-、-$(CH_2)_nC(O)C(O)$-、-$(CH_2)_nNR^5C(O)C(O)$-、-$NR^5(CH_2)_nC(O)C(O)$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代

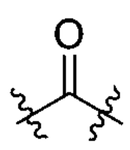
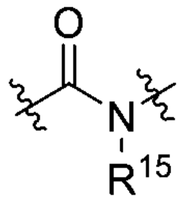
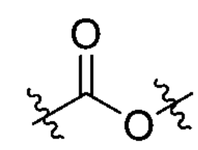
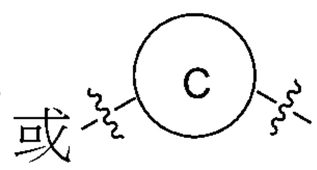
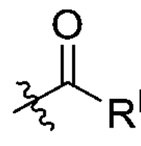
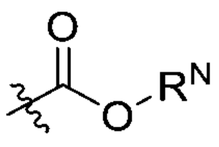
之$(CH_2)_nC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)NR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nC(O)OC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC(O)C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nOC_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_nNR^5C_{1-6}$伸烷基-$(CH_2)_n$-、視需要經取代之$(CH_2)_n$-S-C_{1-6}伸烷基-$(CH_2)_n$-、and 視需要經取代之$(CH_2CH_2O)_n$；其中各伸烷基視需要經1或2個獨立地選自由以下組成之群的基團取代：鹵基、羥基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷基、烷氧基、胺基、羧基、氰基、硝基、NHFmoc；其中各R^5獨立地為氫、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；

【0188】 Q及Q'獨立地選自由以下組成之群：$-N_3$、-C≡CH、NR^6R^7、-COOH、$-ONH_2$、  、-SH、$-NH_2$、  、-(C=O)R'、  ；

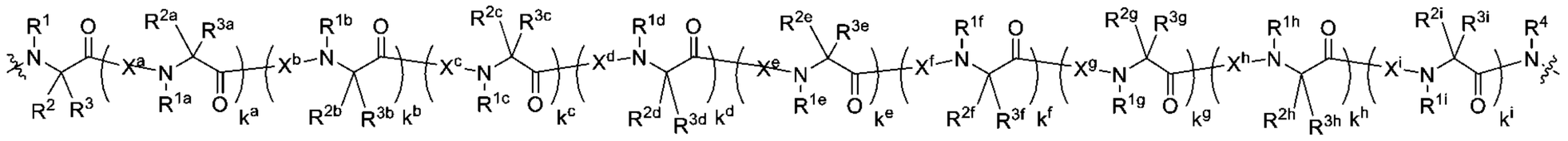
【0189】 其中R^6及R^7各自獨立地為氫、烷基、芳基烷基、或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；且R'為氫、烷基、芳基烷基或鹵代烷基；X為O、S或NR^8，其中R^8為氫、羥基、OR^9、$NR^{10}R^{11}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^9、R^{10}及R^{11}各自獨立地為氫或烷基；V^1

及V^2各自獨立地為  、  或  ；W為  或  ，其中環B為4-10員雜環烷基，其視需要經1-10個取代基取代，該等取代基中之每一者選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、側氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、芳基烷基、  及  ；其中R^{12}為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{13}為氫、羥基、OR^{16}、$NR^{17}R^{18}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；R^{14}及R^{15}各自獨立地為氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、芳基、芳基烷基或雜芳基；

【0190】 Z為一鍵、  、  、  、  或  ，其中R^{16}及R^{17}各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、環烷基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基及二烷胺基；K為O、CHR^{18}、CR^{18}、N及NR^{18}，其中R^{18}為氫或烷基；

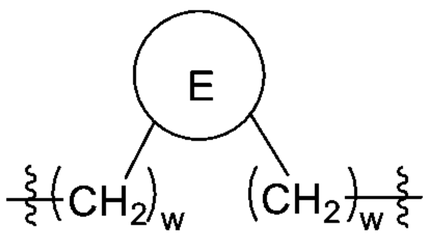
【0191】 L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8各自獨立地為一鍵、-O-、$-NR^{19}-$、-SO-、$-SO_2-$、$-(CH_2)_n-$、  、  、  或  ，或選自表1之連接基團；其中環C為5-6員雜芳基，其視需要經1-4個取代基取代，該等取代基中之每一者獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷氧基、氰基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基及；其中R^{19}選自由以下組成之群：氫、羥基、OR^{22}、$NR^{23}R^{24}$、烷基、芳基烷基、  及  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{22}、R^{23}及R^{24}各自獨立地為氫或烷基；

【0192】 n為0、1、2、3、4、5或6；其中效應子域具有式（Xa）：

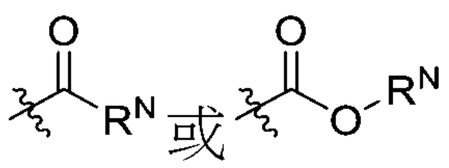


式（Xa）

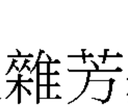
【0193】 各k^a、k^b、k^c、k^d、k^e、k^f、k^g、k^h及k^i獨立地為0或1；各X^a、X^b、X^c、X^d、X^e、X^f、X^g、X^h及X^i獨立地為一鍵、-S-、-S-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、經取代或未經取代之$-(C_1-C_3)$伸烷基-、$-(C_2-C_4)$伸烯基-、$-(C_2-C_4)$伸炔基-或



；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；各R^1、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}、R^{1g}、R^{1h}、R^{1i}及R^4獨立地為氫、烷基、芳基烷基或NR^{25}，其中NR^{25}為氫、羥基、OR^{26}、$NR^{27}R^{28}$、烷基、芳基烷基、

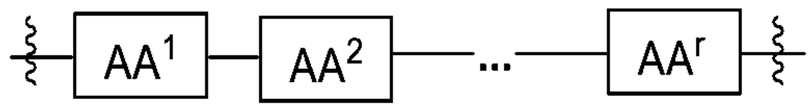


；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{26}、R^{27}及R^{28}各自獨立地為氫或烷基；各R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、胺基、氰基、硝基、鹵烷基、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之雜環烷基、視需要經取代之烷胺基、視需要經取代之二烷胺基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基及



；

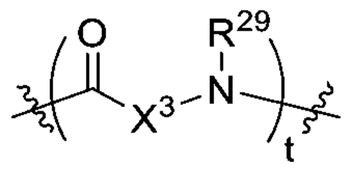
【0194】 或其中效應子域具有式（Xb）：



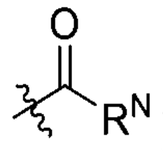
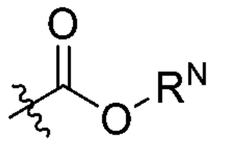
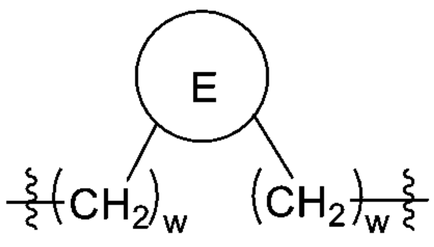
式（Xb）

【0195】 其中AA^1、AA^2、…及AA^r中之每一者為天然或非天然胺基酸殘基；並且r為3、4、5、6、7、8、9或10；

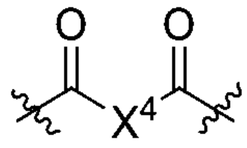
【0196】 或其中效應子域具有式（Xc）：



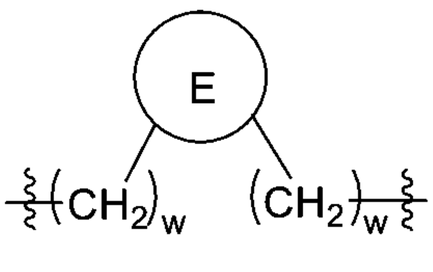
式（Xc），

【0197】 各t獨立地為選自0、1、2、3、4、5、6、7、8、9及10之整數；R^{29}為氫、羥基、OR^{30}、$NR^{31}R^{32}$、烷基、芳基烷基、  或  ；其中R^N為芳基、烷基或芳基烷基；其中R^{30}、R^{31}及R^{32}各自獨立地為氫或烷基；X^3為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

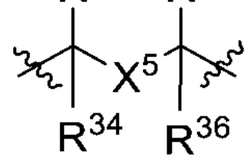
【0198】 或其中效應子域具有式（Xd）：



式（Xd）

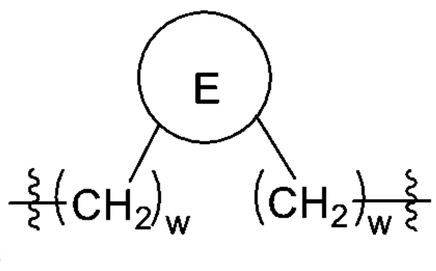
【0199】 X^4為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

【0200】 或效應子域具有式（Xe）：

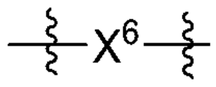


式（Xe）

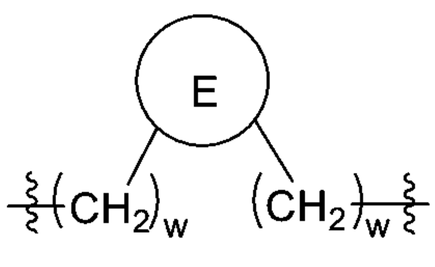
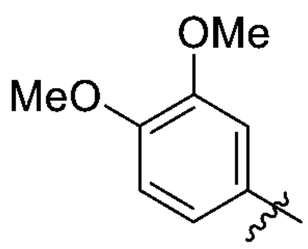
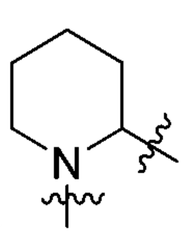
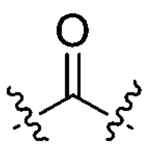
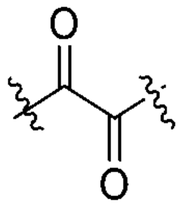
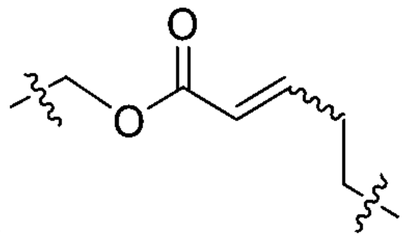
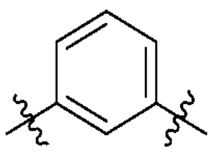
【0201】 R^{33}、R^{34}、R^{35}及R^{36}各自為氫或烷基；X^5為經取代或未經取代之-(C_1-

C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；

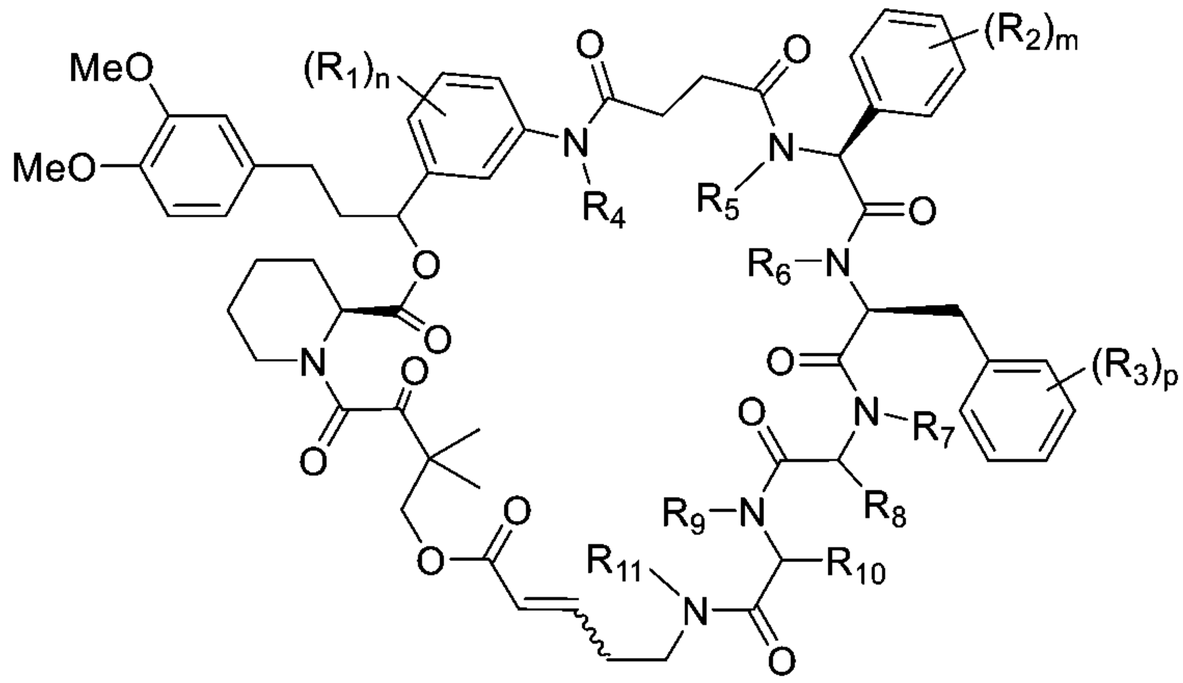
【0202】 或其中效應子域具有式（Xf）：



式（Xf）

【0203】 X^6為經取代或未經取代之-(C_1-C_6)伸烷基-、-(C_2-C_6)伸烯基-、-(C_2-C_6)伸炔基-或  ；其中環E為苯基或5-6員雜芳基或雜環烷基；其中各w獨立地為0、1或2；且限制條件為當環A為  時，L^a為伸乙基，X為O，W為  ，V^1為  ，V^2為  ，Z為  ，-L^6-L^7-L^8-為  且-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-不為；D為寡核苷酸；其中環A經至少一個  取代，或R^2、R^3、R^{2a}、R^{3a}、R^{2b}、R^{3b}、R^{2c}、R^{3c}、R^{2d}、R^{3d}、R^{2e}、R^{3e}、R^{2f}、R^{3f}、R^{2g}、R^{3g}、R^{2h}、R^{3h}、R^{2i}及R^{3i}中之至少一者為，或L^a、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、L^6、L^7及L^8中之至少一者為經至少一個取代之環C或選自表1之連接基團中之至少一者經至少一個取代。

【0204】 本文亦提供式（XIV）之巨環化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或立體異構體：



式（XIV）

【0205】 各n、m及p可獨立地為選自0至5之整數。

【0206】 各R_1、R_2及R_3可獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CF_3、CN、N_3、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、NO_2、OH、OCH_3、甲基、乙基、丙基、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 及 $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0207】 q可為選自0至5之整數。各R_4、R_5、R_6、R_7、R_9及R_{11}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0208】 各R_8及R_{10}可獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基、CO_2C_{1-20}烷基、由相鄰氮原子形成的5員或6員環狀結構部分、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、

-SO_3H 、 -$PO(OR_{12})_2$ 、 -$OPO(OR_{12})_2$ 、 -$(CH_2)_qCOOH$ 、 -O-$(CH_2)_qCOOH$ 、 -S-$(CH_2)_qCOOH$ 、 -CO-$(CH_2)_qCOOH$ 、 -NR_{12}-$(CH_2)_qCOOH$ 、 -$(CH_2)_qSO_3H$ 、 -O-$(CH_2)_qSO_3H$ 、 -S-$(CH_2)_qSO_3H$ 、 -CO-$(CH_2)_qSO_3H$ 、 -NR_{12}-$(CH_2)_qSO_3H$ 、 -$(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 -O-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 -S-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 -CO-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$ 、 -$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-O-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-S-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-CO-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-NR_{12}-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-O-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-S-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-CO-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-O$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-S$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、-CO$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -$NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 -O$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 -S$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 -CO$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 及 -$NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$，

【0209】 各R_{12}可獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基。

【0210】 其限制條件為R_2、R_3、R_8及R_{10}中之至少一者選自-$N(R_{12})_2$、-$N(R_{12})_3$、-$CON(R_{12})_2$、-COOH、-SO_3H、-$PO(OR_{12})_2$、-$OPO(OR_{12})_2$、-$(CH_2)_qCOOH$、-O-$(CH_2)_qCOOH$、-S-$(CH_2)_qCOOH$、-CO-$(CH_2)_qCOOH$、-NR_{12}-$(CH_2)_qCOOH$、-$(CH_2)_qSO_3H$、-O-$(CH_2)_qSO_3H$、-S-$(CH_2)_qSO_3H$、-CO-$(CH_2)_qSO_3H$、-NR_{12}-$(CH_2)_qSO_3H$、-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-O-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-S-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-CO-$(CH_2)_qN(R_{12})_2$、-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-O-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-S-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-CO-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-NR_{12}-$(CH_2)_qN(R_{12})_3$、-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-O-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、-S-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 -CO-$(CH_2)_qCON(R_{12})_2$ 、 -$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -O$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -S$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -CO$(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -$NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$ 、 -$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 -O$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 、 -S$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、-CO$(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及-$NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

【0211】 在再另一態樣中，本文提供一種用於鑑別一或多種與生物學目標

結合之化合物之方法，該方法包含：（a）用複數個如技術方案2之化合物庫之不同的經標記之巨環化合物的至少一部分培育該生物學目標，以製備複數個不同的經標記之巨環化合物之至少一種結合化合物及至少一種未結合之化合物；（b）移除該至少一種未結合之化合物；以及（c）定序至少一種結合化合物之寡核苷酸（D）中之每一者。

【0212】 在某些具體實例中，經DNA編碼之庫可為單一藥效基團庫，其中僅一個化學部分可連接至DNA之單一股，如例如Neri及Lerner, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24中所描述，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，經DNA編碼之庫可為雙藥效基團庫，其中兩個獨立分子可連接至DNA之雙股，如例如Id; Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53中所描述，其特此以全文引用之方式併入。

【0213】 在另一態樣中本文提供一種製備經標記之巨環化合物庫之方法，該方法包含合成複數種不同的經標記之巨環化合物。在某些具體實例中，複數種經標記之巨環化合物之各經標記之巨環化合物包含以操作方式連接至至少一種寡核苷酸（D）之巨環化合物。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含以操作方式連接至至少一種寡核苷酸（D）之巨環化合物。在某些具體實例中，巨環化合物包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域。在某些具體實例中，FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環。在某些具體實例中，至少一種寡核苷酸（D）中之每一者可鑑別複數種不同的經標記之巨環化合物中之每一者的FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式（A）化合物（如上文所定義）。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式（I）化合物（如本文上述所定義)。在某些具體實例中，化合物庫

之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物可為以操作方式將式（B）化合物（如本文上述所定義）與式（C）化合物（如本文上述所定義）連接之反應產物。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物可為以操作方式將式（B'）化合物（如本文上述所定義）與式（C）化合物（如本文上述所定義）連接之反應產物。

【0214】 在某些具體實例中，合成化合物庫之方法可選自由以下組成之群：拆分與合併方法（split-and-pool method）、DNA模板化庫合成（DNA-templated library synthesis；DTS）、編碼自組裝化學（encoded self-assembling chemical；ESAC）庫合成、DNA記錄之庫合成、DNA引導之庫合成、DNA選路及基於3-D接近度之庫合成（YoctoReactor）。如所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，用於合成經標記之巨環化合物庫之各種技術描述於例如Neri及Lerner, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24；Roman等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):387-396；Lim, *C&EN*, (2017) 95 (29):10-10；Halford, *C&EN*, (2017) 95(25): 28-33；Estevez, *Tetrahedron: Asymmetry.* (2017) 28:837-842；Neri, *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):827-828；Yuen及Franzini, *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):829-836；Skopic等人, *Chem Sci.* (2017) 1;8(5):3356-3361；Shi 等人; *Bioorg Med Chem Lett.* (2017) 1;27(3):361-69；Zimmermann及Neri, *Drug Discov Today.* (2016) 21(11):1828-1834；Satz等人, *Bioconjug Chem.* (2015) 19;26(8):1623-32；Ding等人, *ACS Comb Sci.* (2016) 10;18(10):625-629；Arico-Muendel, *MedChemComm,* (2016) 7(10): 1898-1909；Skopic, MedChemComm, (2016) 7(10): 1957-1965；Satz, *CS Comb. Sci.* (2016) 18 (7):415-424；Tian等人, *MedChemComm,* (2016) 7(7): 1316-1322；Salamon等人, *ACS Chem Biol.* (2016) 19;11(2):296-307；Satz等人, *Bioconjug Chem.* (2015) 19;26(8):1623-32；Connors等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:42-7；Blakskjaer等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:62-71; Scheuermann及Neri, *Curr Opin Chem*

Biol. (2015) 26:99-103；Franzini 等人，*Angew Chem Int Ed Engl.* (2015) 23;54(13):3927-31；Franzini等人，*Bioconjug Chem.* (2014) 20;25(8):1453-61；Franzini, Neri及Scheuermann, *Acc Chem Res.* (2014) 15;47(4):1247-55；Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；Kleiner等人, *Chem Soc Rev.* (2011) 40(12): 5707-17；Clark, *Curr Opin Chem Biol.* (2010) 14(3):396-403；Mannocci等人, *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2008) 18;105(46):17670-75；Buller等人, *Bioorg Med Chem Lett.* (2008) 18(22):5926-31；Scheuermann等人, *Bioconjugate Chem.* (2008) 19:778-85；Zimmerman 等人，*ChemBioChem* (2017) 18(9):853-57 以及 Cuozzo 等人，*ChemBioChem* (2017), 18(9):864-71中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。

【0215】 在一些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含DNA記錄之庫合成，其中編碼及庫合成分開進行，如例如Shi等人, Bioorg Med Chem Lett. (2017) 1;27(3):361-369；Kleiner等人, Chem Soc Rev. (2011) 40(12): 5707-17中所描述。在某些具體實例中，DNA記錄之庫合成包含拆分與合併方法，該等方法描述於例如Krall, Scheuermann及Neri, *Angew Chem. Int. Ed Engl.* (2013) 28;52(5):1384-402；Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；及Morgan等人之U.S. 7,989,395中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，拆分與合併法包含將寡核苷酸標記連續化學接合至初始寡核苷酸（或頭部片段），其可藉由連續拆分與合併步驟共價連接至化學產生之實體。在某些具體實例中，在各拆分步驟期間，化學合成步驟可與寡核苷酸接合步驟一起進行。

【0216】 在一些具體實例中，庫可藉由一連串拆分與合併循環合成，其中初始寡核苷酸（或頭部片段）可與第一組建構嵌段（例如，複數種FKBD建構嵌段）反應。對於第一組建構嵌段之各建構嵌段（例如，各FKBD建構嵌段），寡核

苷酸（D）可連接至初始寡核苷酸（或頭部片段）且所得產物可合併（或混合），且隨後拆分成各別反應。隨後，在某些具體實例中，可添加第二組建構嵌段（例如，複數個效應子域建構嵌段），且寡核苷酸（D）可連接至第二組建構嵌段之各建構嵌段。在某些具體實例中，各寡核苷酸（D）鑑別不同的建構嵌段。

【0217】 在一些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含DNA引導之庫合成，其中DNA編碼且模板化庫合成，如例如Kleiner等人, *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1836-41；及Shi等人, Bioorg Med Chem Lett. (2017) 1;27(3):361-369中所描述，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，DNA引導之庫合成包含DNA模板化合成（DNA-templated synthesis；DTS）方法，如例如Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；Franzini, Neri及Scheuermann, *Acc Chem Res.* (2014) 15;47(4):1247-55；及Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53中所描述，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，DTS方法包含不僅編碼且亦引導庫構築之DNA寡核苷酸。參見Buller等人, *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 1571-80，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，可使用經DNA連接之試劑將不同建構嵌段併入分子中，該等試劑可藉由其DNA標記之間的鹼基配對而強迫接近。參見Gartner等人, *Science* (2004) 305:1601-05，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，長寡核苷酸庫可首先合稱為用於DNA編碼庫之模板。在某些具體實例中，寡核苷酸可經由固定於經互補DNA序列標記之樹脂上而進行序列特異性化學反應。參見Wrenn及Harbury, *Annu. Rev. Biochem.* (2007) 76:331-49，其特此以全文引用之方式併入。

【0218】 在某些具體實例中，DNA引導之庫合成包含基於3-D接近度之庫合成，亦稱為YoctoReactor技術，其描述於Blakskjaer等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:62-7中，其特此以全文引用之方式併入。

【0219】 在某些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含編碼自組裝化學（ESAC）庫合成，亦稱為雙藥效基團DNA編碼之化學庫，如例如Mannocci等人, *Chem. Commun.* (2011) 47:12747-53；Melkko等人, *Nat. Biotechnol.* (2004) 22(5):568-74；Scheuermann等人, *Bioconjugate Chem.* (2008) 19:778-85；以及Neri等人之U.S. 8,642,215中所描述，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，藉由ESAC合成之經標記之巨環化合物庫之合成包含例如互補寡核苷酸子庫之非共價組合總成，其中各子庫可包括連接至第一建構嵌段之第一寡核苷酸，其中第一寡核苷酸包含鑑別第一建構嵌段之編碼域及雜合域，該雜合域自組裝至連接至第二建構嵌段之第二寡核苷酸，第二寡核苷酸包含鑑別第二建構嵌段之編碼域及自組裝至第一寡核苷酸之雜合域。

【0220】 在一些具體實例中，合成經標記之巨環化合物庫之方法包含DNA選路，如例如克拉克（Clark）, *Curr Opin Chem Biol.* (2010) 14(3):396-403中所描述，其特此以全文引用之方式併入。

【0221】 在某些具體實例中，寡核苷酸接合可利用所屬技術領域中具有通常知識者瞭解之若干種方法中之一種，描述於例如Zimmermann及Neri, *Drug Discov. Today.* (2016) 21(11):1828-1834；以及Keefe等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:80-88中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，寡核苷酸接合可為酶接合。在某些具體實例中，寡核苷酸接合可為化學接合。

【0222】 在某些具體實例中，接合包含將短的互補「轉接子（adapter）」寡核苷酸鹼基配對至接合部位任一端之單股寡核苷酸，允許各循環中之單股DNA標記之接合。參見Clark等人, *Nat. Chem. Biol.* (2009) 5:647-54，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，寡核苷酸接合包含利用頭部片段及各建構嵌段的DNA標記之3'端處之2-鹼基突出物以形成用於接合之黏性端。在某些具

體實例中，突出物之序列取決於循環而非建構嵌段，使得任何DNA標記可接合至來自前述循環之任何DNA標記，而不接合至截短的序列。參見以上文獻。在某些具體實例中，寡核苷酸接合步驟可利用對後續循環具有相反意義之寡核苷酸，具有兩個寡核苷酸互補之較小重疊區。在某些具體實例中，代替接合，DNA聚合酶可用於填充互補序列之其餘部分，產生包含兩個標記之雙股寡核苷酸。在某些具體實例中，寡核苷酸接合可為化學的。儘管不希望受理論束縛，但認為化學接合可允許關於溶液條件之更大靈活性且可減少所需緩衝液交換步驟。參見Keefe等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:80-88，其特此以全文引用之方式併入。

【0223】 在某些具體實例中，本文提供一種用於鑑別一或多種與生物學目標結合之化合物之方法，該方法包含：(a) 用化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之至少一部分培育生物學目標以製備複數種不同的經標記之巨環化合物之至少一種結合化合物及至少一種未結合之化合物；(b)移除該至少一種未結合之化合物；(C) 定序該至少一種結合化合物之至少一種寡核苷酸 (D) 中之每一者。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含以操作方式連接至至少一種寡核苷酸 (D) 之巨環化合物。在某些具體實例中，巨環化合物包含FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域。在某些具體實例中，FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域一起形成巨環。在某些具體實例中，各至少一種寡核苷酸 (D) 可鑑別複數種不同的經標記之巨環化合物中之每一者的FKBD、效應子域、第一連接區域及第二連接區域中之至少一者。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式 (A) 化合物 (如上文所定義)。在某些具體實例中，化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物之各化合物包含式 (I) 化合物 (如上文所定義)。如所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解，用於合成經標記之巨環化合物庫之各種技術描述於例如Kuai等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):405-416；

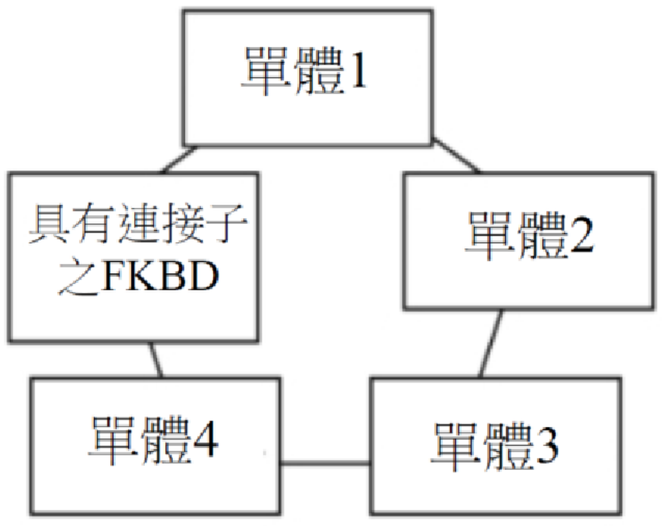
Brown等人, *Annu. Rev. Biochem.* (2018) 87:5.1-5.24；Roman等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):387-396；Amigo等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):397-404；Shi等人, *Bioconjug Chem.* (2017) 20;28(9):2293-2301；Machutta等人, *Nat Commun.* (2017) 8:16081；Li等人, *Chembiochem.* (2017) 4;18(9):848-852；Satz等人, *ACS Comb Sci.* (2017) 10;19(4):234-238；Denton及Krusemark, *MedChemComm,* (2016) 7(10): 2020-2027；Eidam及Satz, *MedChemComm,* (2016) 7(7): 1323-1331；Bao等人, *Anal. Chem.*, (2016) 88 (10):5498-5506；Decurtins等人, *Nat Protoc.* (2016) 11(4):764-80；Harris等人, *J. Med. Chem.* (2016) 59 (5):2163-78；Satz, *ACS Chem Biol.* (2016) 16;10(10):2237-45；Chan等人, *Curr Opin Chem Biol.* (2015) 26:55-61；Franzini等人, *Chem Commun.* (2015) 11;51(38):8014-16；以及Buller等人, *Bioorg Med Chem Lett.* (2010) 15;20(14):4188-92中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。

【0224】 在某些具體實例中，培育步驟可在適用於化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物中之至少一者的條件下進行以與生物學目標結合。所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解何種條件視為適用於化合物庫之複數種不同的經標記之巨環化合物中之至少一者與生物學目標結合。

【0225】 在某些具體實例中，鑑別一或多種與生物學目標結合至化合物包含用於分子選擇之結合-洗滌-洗提（bind-wash-elute）程序，如Ding等人, *ACS Med. Chem. Lett.* (2015) 7;6(8):888-93中所描述，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，培育步驟（a包含使化合物庫中之複數種經標記之化合物與靶蛋白接觸，其中靶蛋白可固定於基底（例如，樹脂）上。在某些具體實例中，移除步驟（b）包含洗滌基底以移除至少一種未結合之化合物。在某些具體實例中，定序步驟（c）步驟（c）包含定序至少一種寡核苷酸（D）以鑑別複數種經標記之化合物中之何種與靶蛋白結合。

【0226】 在某些具體實例中，鑑別一或多種與生物學目標結合之化合物包含利用未經修飾的未固定之靶蛋白。此類方法（其可使用接合-交聯-純化策略）描述於Shi等人, *Bioconjug. Chem.* (2017) 20;28(9):2293-2301中，其特此以全文引用之方式併入。在某些具體實例中，可利用用於鑑別一或多種與生物學目標結合之化合物之其他方法。此類方法對所屬技術領域中具有通常知識者而言係明顯的，且此類方法之實例描述於例如Machutta等人, *Nat. Commun.* (2017) 8:16081；Chan等人, *Curr. Opin. Chem. Biol.* (2015) 26:55-61；Lim, *C&EN*, (2017) 95 (29):10；Amigo等人, *SLAS Discov.* (2018) 23(5):397-404；Tian等人, *MedChemComm.* (2016) 7(7): 1316-1322；參見Satz, *CS Comb. Sci.* (2016) 18 (7):415-424中，該等文獻中之每一者特此以全文引用之方式併入。

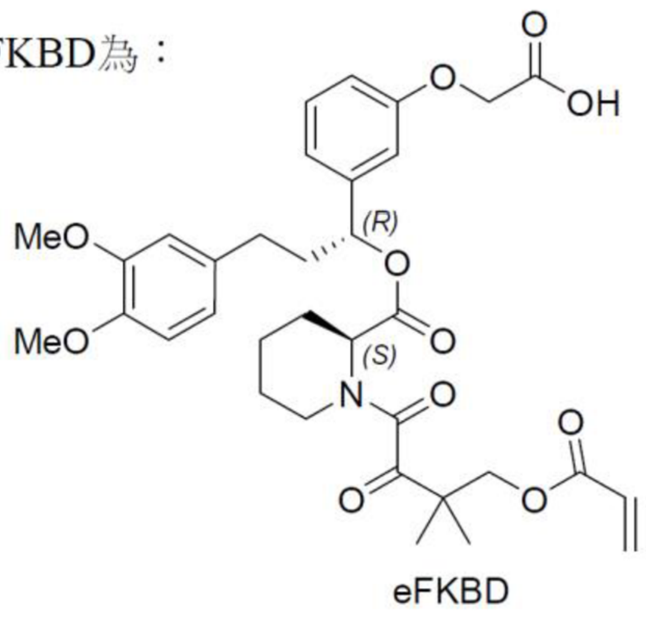
【0227】 下表5-7說明本發明中合成且特性化之所有雷帕弗辛化合物。在一些具體實例中，本發明不包括具有如dmPhe之AA2之雷帕弗辛化合物。在一些具體實例中，本發明不包括具有如dPro、dHoPro或G之AA2之雷帕弗辛化合物 在一些具體實例中，本發明不包括具有如G、mG、Pro及dPro之AA1之雷帕弗辛化合物。



式（XIII）

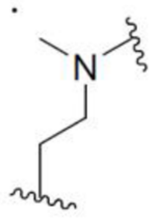
【0228】 下表5-7展示本發明中之所有雷帕弗辛分子，根據式（XIII）展示結構部分。下文展示針對化合物1由式（XIII）產生之化學結構之實例。在胺基酸單體及FKBD之情況下，發生脫水反應，使得產生肽鍵。不指代單體4之實例係由具有連接子之FKBD及僅3種單體構成之雷帕弗辛。

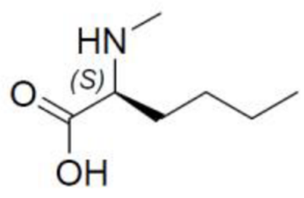
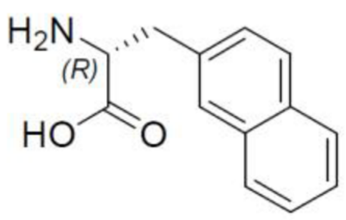
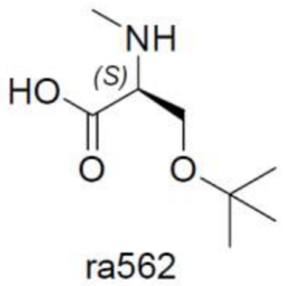
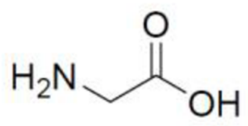
FKBD為：

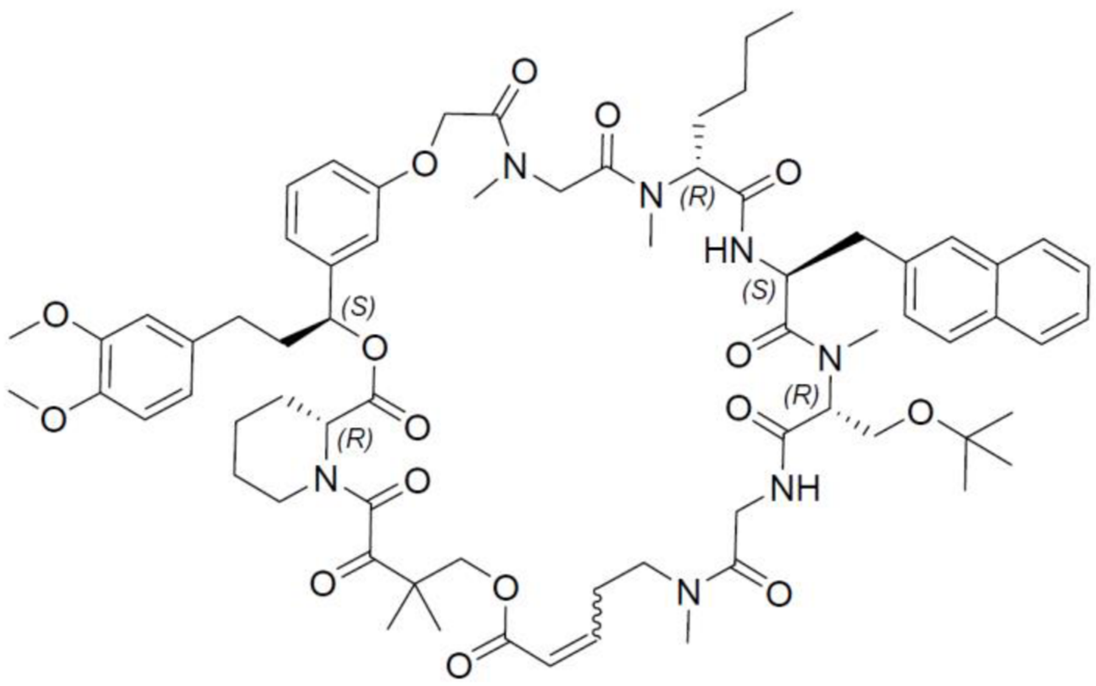


eFKBD

連接子為：



單體1	單體2	單體3	單體4
			
ra147	ra567	ra562	g



化合物1

表5. 本發明中之雷帕弗辛化合物1至化合物578.

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
1	eFKBD	ra147	ra567	ra562	g	4.33	低
2	eFKBD	ra147	ra566	ra562	g	4.35	低
3	eFKBD	ra147	ra58	ra562	g	4.37	低
4	eFKBD	ra147	ra512	ra562	g	4.32	低
5	eFKBD	ra147	ra71	ra562	g	4.19	低
6	eFKBD	ra147	ra135	ra562	g	4.40	低
7	eFKBD	ra147	ra97	ra562	g	4.41	低
8	eFKBD	ra147	y	ra562	g	3.81	低
9	eFKBD	ma	napA	ra562	g	4.71	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
10	eFKBD	ra147	ra94	ra562	g	4.39	低
11	eFKBD	ra147	ra137	ra562	g	4.38	低
12	eFKBD	ra147	ra98	ra562	g	4.48	低
13	eFKBD	ra147	ra73	ra562	g	4.40	低
14	eFKBD	ra147	ra60	ra562	g	4.43	低
15	eFKBD	ra147	ra353	ra562	g	4.53	低
16	eFKBD	ra147	ra133	ra562	g	3.91	低
17	eFKBD	ra147	ra96	ra562	g	4.47	低
18	eFKBD	ra147	ra95	ra562	g	4.45	低
19	eFKBD	ra147	ra70	ra562	g	4.48	低
20	eFKBD	ra147	ra91	ra562	g	3.51	低
21	eFKBD	ra147	ra90	ra562	g	3.44	低
22	eFKBD	ra147	ra89	ra562	g	3.38	低
23	eFKBD	ra147	ra301	ra562	g	3.89	低
24	eFKBD	ra147	ra68	ra562	g	4.12	低
25	eFKBD	ra147	ra67	ra562	g	4.13	低
26	eFKBD	ra147	ra189	ra562	g	4.11	低
27	eFKBD	ra147	ra144	ra562	g	4.19	低
28	eFKBD	ra147	ra530	ra562	g	4.31	低
29	eFKBD	ra147	cha	ra562	g	4.48	低
30	eFKBD	ra147	ra527	ra562	g	4.55	低
31	eFKBD	ra147	ra549	ra562	g	4.59	低
32	eFKBD	ra147	ra59	ra562	g	4.66	低
33	eFKBD	ra147	tle	ra562	g	4.23	低
34	eFKBD	ra147	ra83	ra562	g	4.31	低
35	eFKBD	ra147	ra533	ra562	g	4.39	低
36	eFKBD	ra147	ra84	ra562	g	4.40	低
37	eFKBD	ra147	ra129	ra562	g	4.69	低
38	eFKBD	ra147	ra602	ra562	g	4.28	低
39	eFKBD	ra147	ra122	ra562	g	4.41	低
40	eFKBD	ra147	ra128	ra562	g	4.29	低
41	eFKBD	ra147	ra600	ra562	g	4.29	低
42	eFKBD	ra147	df	ra562	g	4.30	低
43	eFKBD	ra147	ra134	ra562	g	4.39	低
44	eFKBD	ra147	mf	ra562	g	4.45	低
45	eFKBD	ra147	ra185	ra562	g	4.31	低
46	eFKBD	ra147	ra124	ra562	g	4.25	低
47	eFKBD	ra147	ra113	ra562	g	4.22	低
48	eFKBD	ra147	ra114	ra562	g	4.17	低
49	eFKBD	ra147	ra112	ra562	g	4.14	低
50	eFKBD	ra147	ra87	ra562	g	4.38	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
51	eFKBD	ra147	ra104	ra562	g	4.42	低
52	eFKBD	ra147	ra63	ra562	g	4.43	低
53	eFKBD	ma	ra107	ra562	g	4.51	中
54	eFKBD	ma	ra110	ra209	g	4.22	高
55	eFKBD	ra147	ra119	ra562	g	4.26	低
56	eFKBD	ra147	ra118	ra562	g	4.24	低
57	eFKBD	ma	ra110	ra562	g	4.32	高
58	eFKBD	ra147	ra65	ra562	g	4.34	低
59	eFKBD	ra147	ra115	ra562	g	4.34	低
60	eFKBD	ra147	ra117	ra562	g	4.40	低
61	eFKBD	ra147	ra116	ra562	g	4.35	低
62	eFKBD	ra147	ra62	ra562	g	4.49	低
63	eFKBD	ra147	ra56	ra562	g	4.54	低
64	eFKBD	ra147	ra55	ra562	g	4.52	低
65	eFKBD	ra147	ra366	ra562	g	4.47	低
66	eFKBD	ma	ra111	ra562	g	3.57	低
67	eFKBD	ra147	ra109	ra562	g	3.75	低
68	eFKBD	ra147	ra525	ra562	g	4.34	低
69	eFKBD	ra147	ra526	ra562	g	4.37	低
70	eFKBD	ra147	ra523	ra562	g	4.93	低
71	eFKBD	ra147	ra521	ra562	g	4.90	低
72	eFKBD	ra147	oic	ra562	g	4.34	低
73	eFKBD	ra147	ra102	ra562	g	4.33	低
74	eFKBD	ra147	tic	ra562	g	4.26	低
75	eFKBD	ma	ra121	ra562	g	3.96	高
76	eFKBD	ra147	ra105	ra562	g	4.00	低
77	eFKBD	ma	ra123	ra562	g	4.47	低
78	eFKBD	ma	ra567	ra562	g	4.58	低
79	eFKBD	ma	ra566	ra562	g	4.63	低
80	eFKBD	ma	ra167	ra562	g	4.43	低
81	eFKBD	ma	ra71	ra562	g	4.40	低
82	eFKBD	ma	ra78	ra562	g	4.42	低
83	eFKBD	ma	ra327	ra562	g	3.66	低
84	eFKBD	ma	ra324	ra562	g	3.62	低
85	eFKBD	ma	rbphe	ra562	g	4.22	低
86	eFKBD	ma	ra135	ra562	g	4.69	低
87	eFKBD	ma	ra97	ra562	g	4.66	低
88	eFKBD	ma	y	ra562	g	3.89	低
89	eFKBD	ma	ra127	ra562	g	4.21	低
90	eFKBD	ma	ra171	ra562	g	4.33	低
91	eFKBD	ma	ra175	ra562	g	5.39	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
92	eFKBD	ma	ra137	ra562	g	4.65	低
93	eFKBD	ma	ra94	ra562	g	4.65	低
94	eFKBD	ma	ra98	ra562	g	4.86	低
95	eFKBD	ma	ra73	ra562	g	4.70	低
96	eFKBD	ma	ra60	ra562	g	4.71	低
97	eFKBD	ma	ra353	ra562	g	4.90	低
98	eFKBD	ma	ra133	ra562	g	3.92	低
99	eFKBD	ma	ra96	ra562	g	4.74	低
100	eFKBD	ma	ra95	ra562	g	4.73	低
101	eFKBD	ma	ra70	ra562	g	4.74	低
102	eFKBD	ma	ra491	ra562	g	3.47	低
103	eFKBD	ma	ra91	ra562	g	3.51	低
104	eFKBD	ma	ra90	ra562	g	3.41	低
105	eFKBD	ma	ra89	ra562	g	3.34	低
106	eFKBD	ma	ra301	ra562	g	3.90	低
107	eFKBD	ma	ra68	ra562	g	4.19	低
108	eFKBD	ma	ra67	ra562	g	4.19	低
109	eFKBD	ma	ra347	ra562	g	4.35	低
110	eFKBD	ma	ra189	ra562	g	4.19	低
111	eFKBD	ma	ra144	ra562	g	4.21	低
112	eFKBD	ma	ra530	ra562	g	4.40	低
113	eFKBD	ma	ra509	ra562	g	4.52	低
114	eFKBD	ma	ra507	ra562	g	4.56	低
115	eFKBD	ma	cha	ra562	g	4.67	低
116	eFKBD	ma	ra527	ra562	g	4.72	低
117	eFKBD	ma	ra549	ra562	g	4.88	低
118	eFKBD	ma	ra59	ra562	g	4.94	低
119	eFKBD	ma	tle	ra562	g	4.34	低
120	eFKBD	ma	ra83	ra562	g	4.40	低
121	eFKBD	ma	ra75	ra562	g	4.53	低
122	eFKBD	ma	ra533	ra562	g	4.54	低
123	eFKBD	ma	ra84	ra562	g	4.51	低
124	eFKBD	ma	ra129	ra562	g	4.89	低
125	eFKBD	ma	ra602	ra562	g	4.24	低
126	eFKBD	ma	ra122	ra562	g	4.41	低
127	eFKBD	ma	ra450	ra562	g	3.95	低
128	eFKBD	ma	ra522	ra562	g	3.83	低
129	eFKBD	ma	ra128	ra562	g	4.20	低
130	eFKBD	ma	ra600	ra562	g	4.21	低
131	eFKBD	ma	ra76	ra562	g	4.20	低
132	eFKBD	ma	df	ra562	g	4.34	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
133	eFKBD	ma	ra134	ra562	g	4.41	低
134	eFKBD	ma	mf	ra562	g	4.58	低
135	eFKBD	ma	ra185	ra562	g	4.37	低
136	eFKBD	ma	ra124	ra562	g	4.34	低
137	eFKBD	ma	ra513	ra562	g	3.99	低
138	eFKBD	ma	ra113	ra562	g	4.27	低
139	eFKBD	ma	ra114	ra562	g	4.24	低
140	eFKBD	ma	ra112	ra562	g	4.20	低
141	eFKBD	ma	ra87	ra562	g	4.49	低
142	eFKBD	ma	ra104	ra562	g	4.50	低
143	eFKBD	ma	ra148	ra562	g	4.13	低
144	eFKBD	ma	ra63	ra562	g	4.64	低
145	eFKBD	ma	ra561	ra562	g	4.62	低
146	eFKBD	ma	ra208	ra562	g	4.64	低
147	eFKBD	ma	ra382	ra562	g	4.39	低
148	eFKBD	ma	ra495	ra562	g	4.64	低
149	eFKBD	ma	ra64	ra562	g	4.46	低
150	eFKBD	ma	ra119	ra562	g	4.39	低
151	eFKBD	ma	ra118	ra562	g	4.37	低
152	eFKBD	ma	ra65	ra562	g	4.44	低
153	eFKBD	ma	ra66	ra562	g	4.73	低
154	eFKBD	ma	ra115	ra562	g	4.49	低
155	eFKBD	ma	ra117	ra562	g	4.55	低
156	eFKBD	ma	ra116	ra562	g	4.54	低
157	eFKBD	ma	ra62	ra562	g	4.76	低
158	eFKBD	ma	ra56	ra562	g	4.76	低
159	eFKBD	ma	ra534	ra562	g	4.72	中
160	eFKBD	ma	ra88	ra562	g	4.28	低
161	eFKBD	ma	ra55	ra562	g	4.73	低
162	eFKBD	ma	ra366	ra562	g	4.77	低
163	eFKBD	ra199	napA	ra562	g	4.11	低
164	eFKBD	ma	ra92	ra562	g	4.56	低
165	eFKBD	ra202	napA	ra562	g	4.17	低
166	eFKBD	ra484	napA	ra562	g	4.21	低
167	eFKBD	ma	ra93	ra144	g	3.90	中
168	eFKBD	ml	ra167	ra562	g	4.32	低
169	eFKBD	ra207	ra167	ra562	g	4.28	低
170	eFKBD	ra565	ra167	ra562	g	4.21	低
171	eFKBD	ra172	ra167	ra562	g	4.24	低
172	eFKBD	ra562	ra167	ra562	g	4.33	低
173	eFKBD	ra209	ra167	ra562	g	4.28	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
174	eFKBD	ra61	ra167	ra562	g	4.17	低
175	eFKBD	ra74	ra167	ra562	g	4.08	低
176	eFKBD	ra147	ra332	ra562	g	4.54	低
177	eFKBD	ma	ra332	ra562	g	4.24	低
178	eFKBD	ra199	ra332	ra562	g	4.22	低
179	eFKBD	ra201	ra332	ra562	g	4.30	低
180	eFKBD	ra202	ra332	ra562	g	4.30	低
181	eFKBD	ra203	ra332	ra562	g	4.32	低
182	eFKBD	ra484	ra332	ra562	g	4.30	低
183	eFKBD	ra379	ra332	ra562	g	4.41	低
184	eFKBD	ml	ra109	ra562	g	3.69	低
185	eFKBD	ra207	ra109	ra562	g	3.67	低
186	eFKBD	ra565	ra109	ra562	g	3.60	低
187	eFKBD	ra562	ra109	ra562	g	3.72	低
188	eFKBD	ra209	ra109	ra562	g	3.71	低
189	eFKBD	ra61	ra109	ra562	g	3.59	低
190	eFKBD	ra74	ra109	ra562	g	3.48	低
191	eFKBD	ma	ra108	ra562	g	3.21	低
192	eFKBD	ra199	ra108	ra562	g	3.23	低
193	eFKBD	ra201	ra108	ra562	g	3.31	低
194	eFKBD	ra202	ra108	ra562	g	3.33	低
195	eFKBD	ra203	ra108	ra562	g	3.36	低
196	eFKBD	ra484	ra108	ra562	g	3.36	低
197	eFKBD	ra379	ra108	ra562	g	3.47	低
198	eFKBD	ml	oic	ra562	g	4.25	低
199	eFKBD	ra207	oic	ra562	g	4.29	低
200	eFKBD	ra565	oic	ra562	g	4.21	低
201	eFKBD	ra172	oic	ra562	g	4.23	低
202	eFKBD	ra562	oic	ra562	g	4.23	低
203	eFKBD	ra209	oic	ra562	g	4.27	低
204	eFKBD	ra61	oic	ra562	g	4.14	低
205	eFKBD	ra74	oic	ra562	g	4.07	低
206	eFKBD	ra147	ra542	ra562	g	4.25	低
207	eFKBD	ma	ra542	ra562	g	3.92	低
208	eFKBD	ra199	ra542	ra562	g	3.91	低
209	eFKBD	ra201	ra542	ra562	g	4.00	低
210	eFKBD	ra202	ra542	ra562	g	3.99	低
211	eFKBD	ra203	ra542	ra562	g	3.98	低
212	eFKBD	ra484	ra542	ra562	g	4.01	低
213	eFKBD	ra379	ra542	ra562	g	4.13	低
214	eFKBD	ml	tic	ra562	g	4.19	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
215	eFKBD	ra207	tic	ra562	g	4.26	低
216	eFKBD	ra565	tic	ra562	g	4.14	低
217	eFKBD	ra172	tic	ra562	g	4.16	低
218	eFKBD	ra562	tic	ra562	g	4.17	低
219	eFKBD	ra209	tic	ra562	g	4.20	低
220	eFKBD	ra61	tic	ra562	g	4.06	低
221	eFKBD	ra74	tic	ra562	g	4.02	低
222	eFKBD	ma	ra93	ra209	g	4.06	中
223	eFKBD	ma	ra136	ra562	g	3.54	低
224	eFKBD	ra199	ra136	ra562	g	3.57	低
225	eFKBD	ra201	ra136	ra562	g	3.62	低
226	eFKBD	ra202	ra136	ra562	g	3.64	低
227	eFKBD	ra203	ra136	ra562	g	3.66	低
228	eFKBD	ra484	ra136	ra562	g	3.64	低
229	eFKBD	ra379	ra136	ra562	g	3.78	低
230	eFKBD	ml	ra545	ra562	g	4.19	低
231	eFKBD	ra207	ra545	ra562	g	4.12	低
232	eFKBD	ra565	ra545	ra562	g	4.10	低
233	eFKBD	ra172	ra545	ra562	g	4.11	低
234	eFKBD	ra562	ra545	ra562	g	4.15	低
235	eFKBD	ra209	ra545	ra562	g	4.18	低
236	eFKBD	ra61	ra545	ra562	g	4.08	中
237	eFKBD	ra74	ra545	ra562	g	4.02	低
238	eFKBD	ra147	ra350	ra562	g	4.18	低
239	eFKBD	ma	ra350	ra562	g	3.87	低
240	eFKBD	ra199	ra350	ra562	g	3.93	低
241	eFKBD	ra201	ra350	ra562	g	3.96	低
242	eFKBD	ra202	ra350	ra562	g	3.97	低
243	eFKBD	ra203	ra350	ra562	g	3.97	低
244	eFKBD	ra484	ra350	ra562	g	4.05	低
245	eFKBD	ra379	ra350	ra562	g	4.17	低
246	eFKBD	ml	ra351	ra562	g	4.31	低
247	eFKBD	ra207	ra351	ra562	g	4.14	低
248	eFKBD	ra565	ra351	ra562	g	4.16	低
249	eFKBD	ra172	ra351	ra562	g	4.19	低
250	eFKBD	ra562	ra351	ra562	g	4.25	低
251	eFKBD	ra209	ra351	ra562	g	4.27	低
252	eFKBD	ra61	ra351	ra562	g	4.18	低
253	eFKBD	ra74	ra351	ra562	g	4.02	低
254	eFKBD	ma	ra93	ra562	g	4.58	低
255	eFKBD	ml	ra93	ra562	g	4.96	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
256	eFKBD	ra344	ra102	ra562	g	4.48	低
257	eFKBD	ra209	ra102	ra562	g	3.24	低
258	eFKBD	ra147	ra554	ra562	g	4.96	低
259	eFKBD	ma	ra554	ra562	g	4.49	低
260	eFKBD	ra201	ra554	ra562	g	4.57	低
261	eFKBD	ra203	ra554	ra562	g	4.65	低
262	eFKBD	ra344	ra546	ra562	g	4.60	低
263	eFKBD	ml	ra546	ra562	g	4.86	低
264	eFKBD	ra565	ra546	ra562	g	4.63	低
265	eFKBD	ra209	ra546	ra562	g	4.78	低
266	eFKBD	ra147	mw	ra562	g	4.68	低
267	eFKBD	ma	mw	ra562	g	4.37	低
268	eFKBD	ra201	mw	ra562	g	4.44	低
269	eFKBD	ra203	mw	ra562	g	4.44	低
270	eFKBD	ra344	ra354	ra562	g	4.68	低
271	eFKBD	ml	ra354	ra562	g	4.83	低
272	eFKBD	ra565	ra354	ra562	g	4.67	低
273	eFKBD	ra209	ra354	ra562	g	4.80	低
274	eFKBD	ra147	ra385	ra562	g	4.89	低
275	eFKBD	ma	ra385	ra562	g	4.45	低
276	eFKBD	ra201	ra385	ra562	g	4.54	低
277	eFKBD	ra203	ra385	ra562	g	4.57	低
278	eFKBD	ra344	ra486	ra562	g	5.86	低
279	eFKBD	ml	ra486	ra562	g	5.40	低
280	eFKBD	ra565	ra486	ra562	g	5.26	低
281	eFKBD	ra209	ra486	ra562	g	4.29	低
282	eFKBD	ra147	ra487	ra562	g	4.34	低
283	eFKBD	ma	ra487	ra562	g	3.94	低
284	eFKBD	ra201	ra487	ra562	g	4.03	低
285	eFKBD	ra203	ra487	ra562	g	4.07	低
286	eFKBD	ma	ra323	ra562	g	3.20	低
287	eFKBD	ra201	ra323	ra562	g	5.30	低
288	eFKBD	ra203	ra323	ra562	g	5.27	低
289	eFKBD	ra344	ra347	ra562	g	4.56	低
290	eFKBD	ml	ra347	ra562	g	4.71	低
291	eFKBD	ra565	ra347	ra562	g	4.55	低
292	eFKBD	ra209	ra347	ra562	g	4.69	低
293	eFKBD	ra147	napa	ra209	g	4.29	中
294	eFKBD	ra201	ra88	ra562	g	4.35	低
295	eFKBD	ra203	ra88	ra562	g	4.39	低
296	eFKBD	ra344	ra137	ra562	g	4.90	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
297	eFKBD	ml	ra137	ra562	g	5.06	低
298	eFKBD	ra565	ra137	ra562	g	4.89	低
299	eFKBD	ra209	ra137	ra562	g	5.03	低
300	eFKBD	ra147	ra495	ra562	g	5.05	低
301	eFKBD	ra201	ra495	ra562	g	4.72	低
302	eFKBD	ra203	ra495	ra562	g	4.76	低
303	eFKBD	ra344	ra171	ra562	g	4.53	低
304	eFKBD	ml	ra171	ra562	g	4.69	低
305	eFKBD	ra565	ra171	ra562	g	4.53	低
306	eFKBD	ra209	ra171	ra562	g	4.66	低
307	eFKBD	ra201	ra123	ra562	g	4.56	低
308	eFKBD	ra203	ra123	ra562	g	4.59	低
309	eFKBD	ra344	ra93	ra562	g	4.81	低
310	eFKBD	ra565	ra93	ra562	g	4.77	低
311	eFKBD	ra209	ra93	ra562	g	4.91	低
312	eFKBD	ra147	ra107	ra549	g	4.57	中
313	eFKBD	ra201	ra64	ra562	g	4.52	低
314	eFKBD	ra203	ra64	ra562	g	4.57	低
315	eFKBD	ra344	ra116	ra562	g	4.78	低
316	eFKBD	ml	ra116	ra562	g	4.91	低
317	eFKBD	ra565	ra116	ra562	g	4.82	低
318	eFKBD	ra209	ra116	ra562	g	4.92	低
319	eFKBD	ra147	ra107	ra562	g	4.44	低
320	eFKBD	ra201	ra66	ra562	g	4.82	低
321	eFKBD	ra203	ra66	ra562	g	4.88	低
322	eFKBD	ra344	ra75	ra562	g	4.89	低
323	eFKBD	ml	ra75	ra562	g	5.04	低
324	eFKBD	ra565	ra75	ra562	g	4.83	低
325	eFKBD	ra209	ra75	ra562	g	4.87	低
326	eFKBD	ra147	ra108	ra562	g	3.68	低
327	eFKBD	ra201	ra127	ra562	g	4.31	低
328	eFKBD	ra203	ra127	ra562	g	4.34	低
329	eFKBD	ra344	ra113	ra562	g	4.46	低
330	eFKBD	ml	ra113	ra562	g	4.60	低
331	eFKBD	ra565	ra113	ra562	g	4.48	低
332	eFKBD	ra209	ra113	ra562	g	4.61	低
333	eFKBD	ra147	ra497	ra562	g	4.24	低
334	eFKBD	ra147	ra148	ra562	g	4.39	中
335	eFKBD	ra147	ra110	ra562	g	4.61	中
336	eFKBD	ra147	ra111	ra562	g	3.86	低
337	eFKBD	ra147	ra121	ra549	g	4.41	中

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
338	eFKBD	ra147	ra121	ra562	g	4.25	低
339	eFKBD	ra147	napa	ra206	g	4.05	中
340	eFKBD	ra147	ra497	ra206	g	3.91	中
341	eFKBD	ra147	ra93	ra206	g	4.08	中
342	eFKBD	ra147	ra204	ra206	g	3.91	中
343	eFKBD	ra147	ra148	ra206	g	4.06	中
344	eFKBD	ra147	ra121	ra206	g	3.88	中
345	eFKBD	ra147	ra107	ra206	g	4.07	中
346	eFKBD	ra147	ra110	ra206	g	4.26	中
347	eFKBD	ra147	ra88	ra206	g	3.85	中
348	eFKBD	ra147	ra92	ra206	g	4.02	中
349	eFKBD	ra147	ra111	ra206	g	3.61	中
350	eFKBD	ra147	ra123	ra562	g	4.28	低
351	eFKBD	ra147	ra93	ra209	g	4.33	中
352	eFKBD	ra147	ra204	ra209	g	4.17	低
353	eFKBD	ra147	ra148	ra209	g	4.31	中
354	eFKBD	ra147	ra121	ra209	g	4.17	中
355	eFKBD	ra147	ra107	ra209	g	4.33	中
356	eFKBD	ra147	ra110	ra209	g	4.49	中
357	eFKBD	ra147	ra88	ra209	g	4.11	低
358	eFKBD	ra147	ra92	ra209	g	4.28	中
359	eFKBD	ra147	ra111	ra209	g	3.86	低
360	eFKBD	ra147	napa	ra106	g	4.16	低
361	eFKBD	ra147	ra497	ra106	g	4.06	低
362	eFKBD	ra147	ra93	ra106	g	4.20	低
363	eFKBD	ra147	ra204	ra106	g	4.06	低
364	eFKBD	ra147	ra148	ra106	g	4.17	低
365	eFKBD	ra147	ra121	ra106	g	4.02	低
366	eFKBD	ra147	ra107	ra106	g	4.19	低
367	eFKBD	ra147	ra110	ra106	g	4.36	低
368	eFKBD	ra147	ra88	ra106	g	3.97	低
369	eFKBD	ra147	ra92	ra106	g	4.15	低
370	eFKBD	ra147	ra111	ra106	g	3.74	低
371	eFKBD	ra147	napa	ra189	g	4.17	低
372	eFKBD	ra147	ra497	ra189	g	4.06	低
373	eFKBD	ra147	ra93	ra189	g	4.20	低
374	eFKBD	ra147	ra204	ra189	g	4.06	低
375	eFKBD	ra147	ra148	ra189	g	4.18	低
376	eFKBD	ra147	ra121	ra189	g	4.02	低
377	eFKBD	ra147	ra107	ra189	g	4.20	低
378	eFKBD	ra147	ra110	ra189	g	4.36	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
379	eFKBD	ra147	ra88	ra189	g	3.98	低
380	eFKBD	ra147	ra92	ra189	g	4.16	低
381	eFKBD	ra147	ra111	ra189	g	3.74	低
382	eFKBD	ra147	napa	ra144	g	4.17	低
383	eFKBD	ra147	ra497	ra144	g	4.03	低
384	eFKBD	ra147	ra93	ra144	g	4.19	低
385	eFKBD	ra147	ra204	ra144	g	4.07	低
386	eFKBD	ra147	ra121	ra144	g	4.03	中
387	eFKBD	ra147	ra107	ra144	g	4.19	低
388	eFKBD	ra147	ra110	ra144	g	4.39	中
389	eFKBD	ra147	ra88	ra144	g	3.96	低
390	eFKBD	ra147	ra92	ra144	g	4.16	中
391	eFKBD	ra147	ra111	ra144	g	3.73	低
392	eFKBD	ra147	napa	ra126	g	4.00	低
393	eFKBD	ra147	ra497	ra126	g	3.84	低
394	eFKBD	ra147	ra93	ra126	g	4.03	低
395	eFKBD	ra147	ra511	ra126	g	4.03	低
396	eFKBD	ra147	ra204	ra126	g	3.87	低
397	eFKBD	ra147	ra148	ra126	g	4.00	低
398	eFKBD	ra147	ra121	ra126	g	3.83	低
399	eFKBD	ra147	ra107	ra126	g	4.03	低
400	eFKBD	ra147	ra110	ra126	g	4.18	低
401	eFKBD	ra147	ra88	ra126	g	3.77	低
402	eFKBD	ra147	ra92	ra126	g	3.98	低
403	eFKBD	ra147	ra111	ra126	g	3.51	低
404	eFKBD	ra147	napa	ra549	g	4.54	低
405	eFKBD	ra147	ra127	ra562	g	4.22	低
406	eFKBD	ra147	ra93	ra549	g	4.58	低
407	eFKBD	ra147	ra204	ra549	g	4.43	低
408	eFKBD	ra147	ra148	ra549	g	4.55	中
409	eFKBD	ra147	ra136	ra562	g	4.00	低
410	eFKBD	ra147	ra110	ra549	g	4.78	中
411	eFKBD	ra147	ra88	ra549	g	4.34	中
412	eFKBD	ra147	ra92	ra549	g	4.53	中
413	eFKBD	ra147	ra111	ra549	g	4.15	低
414	eFKBD	ma	ra497	ra562	g	3.94	低
415	eFKBD	ra147	ra148	ra144	g	4.18	中
416	eFKBD	ra147	ra497	ra209	g	4.17	中
417	eFKBD	ra147	ra497	ra549	g	4.43	中
418	eFKBD	ra147	ra64	ra562	g	4.32	低
419	eFKBD	ma	ra497	ra206	g	3.57	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
420	eFKBD	ma	ra93	ra206	g	3.80	低
421	eFKBD	ma	ra204	ra206	g	3.57	低
422	eFKBD	ma	ra148	ra206	g	3.74	低
423	eFKBD	ma	ra121	ra206	g	3.53	低
424	eFKBD	ma	ra107	ra206	g	3.79	低
425	eFKBD	ma	ra110	ra206	g	3.96	低
426	eFKBD	ma	ra88	ra206	g	3.49	低
427	eFKBD	ma	ra92	ra206	g	3.72	低
428	eFKBD	ma	napa	ra209	g	4.04	低
429	eFKBD	ma	ra497	ra209	g	3.91	中
430	eFKBD	ma	ra204	ra209	g	3.91	低
431	eFKBD	ma	ra148	ra209	g	4.04	低
432	eFKBD	ma	ra107	ra209	g	4.06	低
433	eFKBD	ra147	ra66	ra562	g	4.49	低
434	eFKBD	ma	ra88	ra209	g	3.83	中
435	eFKBD	ma	napa	ra106	g	3.90	低
436	eFKBD	ma	ra497	ra106	g	3.75	低
437	eFKBD	ma	ra93	ra106	g	3.93	低
438	eFKBD	ma	ra204	ra106	g	3.74	低
439	eFKBD	ma	ra148	ra106	g	3.91	低
440	eFKBD	ma	ra121	ra106	g	3.72	低
441	eFKBD	ma	ra107	ra106	g	3.93	低
442	eFKBD	ma	ra110	ra106	g	4.10	低
443	eFKBD	ma	ra88	ra106	g	3.66	低
444	eFKBD	ma	ra92	ra106	g	3.90	低
445	eFKBD	ma	ra111	ra106	g	3.35	低
446	eFKBD	ma	napa	ra189	g	3.86	低
447	eFKBD	ma	ra497	ra189	g	3.71	低
448	eFKBD	ma	ra93	ra189	g	3.90	低
449	eFKBD	ma	ra204	ra189	g	3.72	低
450	eFKBD	ma	ra148	ra189	g	3.86	低
451	eFKBD	ma	ra121	ra189	g	3.67	低
452	eFKBD	ma	ra107	ra189	g	3.90	低
453	eFKBD	ma	ra110	ra189	g	4.07	低
454	eFKBD	ma	ra88	ra189	g	3.65	低
455	eFKBD	ma	ra92	ra189	g	3.85	低
456	eFKBD	ma	ra111	ra189	g	3.33	低
457	eFKBD	ma	napa	ra144	g	3.87	低
458	eFKBD	ma	ra497	ra144	g	3.70	中
459	eFKBD	ma	ra204	ra144	g	3.69	低
460	eFKBD	ma	ra148	ra144	g	3.88	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
461	eFKBD	ma	ra121	ra144	g	3.70	中
462	eFKBD	ma	ra107	ra144	g	3.91	低
463	eFKBD	ma	ra110	ra144	g	4.08	中
464	eFKBD	ma	ra88	ra144	g	3.63	低
465	eFKBD	ma	ra92	ra144	g	3.87	低
466	eFKBD	ma	ra111	ra144	g	3.30	低
467	eFKBD	ma	ra497	ra126	g	3.46	低
468	eFKBD	ma	ra148	ra126	g	3.67	低
469	eFKBD	ma	ra121	ra126	g	3.44	低
470	eFKBD	ma	ra107	ra126	g	3.72	低
471	eFKBD	ma	ra110	ra126	g	3.89	低
472	eFKBD	ma	ra92	ra126	g	3.69	低
473	eFKBD	ma	ra111	ra126	g	3.04	低
474	eFKBD	ma	napa	ra549	g	4.29	低
475	eFKBD	ma	ra497	ra549	g	4.16	低
476	eFKBD	ma	ra93	ra549	g	4.31	低
477	eFKBD	ma	ra204	ra549	g	4.14	低
478	eFKBD	ma	ra148	ra549	g	4.31	低
479	eFKBD	ma	ra121	ra549	g	4.15	低
480	eFKBD	ma	ra107	ra549	g	4.32	低
481	eFKBD	ma	ra110	ra549	g	4.51	低
482	eFKBD	ma	ra88	ra549	g	4.09	低
483	eFKBD	ma	ra92	ra549	g	4.29	低
484	eFKBD	ma	ra111	ra549	g	3.86	低
485	eFKBD	ra147	ra88	ra562	g	4.13	低
486	eFKBD	ml	napa	ra549	g	5.13	低
487	eFKBD	ml	napa	ra144	g	4.53	低
488	eFKBD	mi	napa	ra562	g	4.85	低
489	eFKBD	mi	napa	ra549	g	5.10	低
490	eFKBD	mv	napa	ra209	g	4.56	低
491	eFKBD	ra379	napa	ra549	g	4.96	低
492	eFKBD	ra379	napa	ra144	g	4.40	低
493	eFKBD	ra203	ra185	ra209	g	4.31	低
494	eFKBD	ra202	ra185	ra209	g	4.48	低
495	eFKBD	ra310	ra185	ra209	g	4.68	低
496	eFKBD	ra203	ra110	ra562	g	4.95	低
497	eFKBD	ra202	ra110	ra562	g	4.91	低
498	eFKBD	ra310	ra110	ra562	g	5.32	低
499	eFKBD	ra203	ra93	ra209	g	4.46	低
500	eFKBD	ra202	ra93	ra209	g	4.47	低
501	eFKBD	ra310	ra93	ra209	g	4.80	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
502	eFKBD	ra147	ra92	ra562	g	4.41	低
503	eFKBD	mi	ra497	ra209	g	4.54	低
504	eFKBD	mi	ra497	ra549	g	4.93	低
505	eFKBD	mi	ra497	ra144	g	4.32	低
506	eFKBD	ra379	ra497	ra562	g	4.48	低
507	eFKBD	ra379	ra497	ra209	g	4.40	低
508	eFKBD	ra379	ra497	ra549	g	4.78	低
509	eFKBD	ra379	ra497	ra144	g	4.20	低
510	eFKBD	ra147	ra93	ra562	g	4.44	低
511	eFKBD	ml	ra93	ra549	g	5.05	低
512	eFKBD	ra201	napA	ra562	g	4.15	低
513	eFKBD	mi	ra93	ra562	g	4.83	低
514	eFKBD	mi	ra93	ra209	g	4.66	低
515	eFKBD	mi	ra93	ra549	g	5.06	低
516	eFKBD	mi	ra93	ra144	g	4.47	低
517	eFKBD	ra379	ra93	ra562	g	4.70	低
518	eFKBD	ra379	ra93	ra209	g	4.56	低
519	eFKBD	ra379	ra93	ra549	g	4.91	低
520	eFKBD	ra379	ra93	ra144	g	4.37	低
521	eFKBD	ml	ra148	ra562	g	4.91	低
522	eFKBD	ml	ra148	ra209	g	4.73	低
523	eFKBD	ml	ra148	ra549	g	5.17	低
524	eFKBD	mi	ra148	ra562	g	4.86	低
525	eFKBD	mi	ra148	ra209	g	4.69	低
526	eFKBD	mi	ra148	ra549	g	5.12	低
527	eFKBD	mi	ra148	ra144	g	4.51	低
528	eFKBD	ra379	ra148	ra562	g	4.74	低
529	eFKBD	ra379	ra148	ra209	g	4.59	低
530	eFKBD	ra379	ra148	ra549	g	4.98	低
531	eFKBD	ra379	ra148	ra144	g	4.40	低
532	eFKBD	ra203	napA	ra562	g	4.18	低
533	eFKBD	ml	ra107	ra209	g	4.72	低
534	eFKBD	ml	ra107	ra144	g	4.52	低
535	eFKBD	mi	ra107	ra562	g	4.83	低
536	eFKBD	mi	ra107	ra209	g	4.69	低
537	eFKBD	mi	ra107	ra549	g	5.09	低
538	eFKBD	mi	ra107	ra144	g	4.49	低
539	eFKBD	ra379	ra107	ra562	g	4.73	低
540	eFKBD	ra379	ra107	ra209	g	4.57	低
541	eFKBD	ra379	ra107	ra549	g	4.94	低
542	eFKBD	ra379	ra107	ra144	g	4.40	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	A549相對增殖
543	eFKBD	ml	ra121	ra562	g	4.64	低
544	eFKBD	ml	ra121	ra209	g	4.49	低
545	eFKBD	ra379	napA	ra562	g	4.30	低
546	eFKBD	ml	ra121	ra144	g	4.33	低
547	eFKBD	mi	ra121	ra562	g	4.60	低
548	eFKBD	mi	ra121	ra209	g	4.48	低
549	eFKBD	mi	ra121	ra549	g	4.86	低
550	eFKBD	mi	ra121	ra144	g	4.30	低
551	eFKBD	ra379	ra121	ra562	g	4.48	低
552	eFKBD	ra379	ra121	ra209	g	4.35	低
553	eFKBD	ra379	ra121	ra549	g	4.71	低
554	eFKBD	ra379	ra121	ra144	g	4.18	低
555	eFKBD	ra347	ra110	ra144	g	4.98	低
556	eFKBD	ra319	ra110	ra562	g	4.78	低
557	eFKBD	ra319	ra110	ra209	g	4.59	低
558	eFKBD	ra319	ra110	ra549	g	4.94	低
559	eFKBD	ra319	ra110	ra144	g	4.44	低
560	rae1	ra147	napA	ra562	g	5.56	中
561	rae2	ra147	napA	ra562	g	5.63	中
562	rae3	ra147	napA	ra562	g	5.48	中
563	rae4	ra147	napA	ra562	g	5.47	低
564	rae5	ra147	napA	ra562	g	5.48	低
565	rae9	ra147	napA	ra562	g	5.35	中
566	rae10	ra147	napA	ra562	g	5.10	中
567	rae11	ra147	napA	ra562	g	5.11	中
568	rae12	ra147	napA	ra562	g	5.74	中
569	rae13	ra147	napA	ra562	g	5.27	中
570	rae14	ra147	napA	ra562	g	5.72	中
571	rae16	ra147	napA	ra562	g	5.93	低
572	rae17	ra147	napA	ra562	g	4.41	中
573	rae18	ra147	napA	ra562	g	5.49	低
574	rae19	ra147	napA	ra562	g	5.60	低
575	eFKBD	ra147	napA	ra562	g	5.44	低
576	rae20	ra147	napA	ra562	g	5.56	中
577	eFKBD	2-Nal	mSerBu	Gly		6.45	低
578	eFKBD	2-Nal	mNle	Gly		6.44	低

表6. 本發明中之雷帕弗辛化合物579至化合物877.

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
579	eFKBD	mf	dF	sar	dF	4.105	低
580	eFKBD	ra208	dF	sar	dF	4.158	低
581	eFKBD	ra561	dF	sar	dF	4.189	低
582	eFKBD	ra531	dF	sar	dF	4.252	低
583	eFKBD	ra382	dF	sar	dF	4.055	低
584	eFKBD	ra537	dF	sar	dF	4.042	低
585	eFKBD	ra577	dF	sar	dF	3.342	低
586	eFKBD	ra450	dF	sar	dF	3.767	低
587	eFKBD	ra522	dF	sar	dF	3.671	低
588	eFKBD	ra513	dF	sar	dF	3.769	低
589	eFKBD	ra509	dF	sar	dF	4.171	低
590	eFKBD	ra507	dF	sar	dF	4.143	低
591	eFKBD	ra534	dF	sar	dF	4.221	低
592	eFKBD	ra578	dF	sar	dF	3.71	低
593	eFKBD	ra523	dF	sar	dF	3.198	低
594	eFKBD	ra521	dF	sar	dF	3.308	低
595	eFKBD	ra520	dF	sar	dF	3.646	低
596	eFKBD	ra549	dF	sar	dF	4.392	低
597	eFKBD	ra600	dF	sar	dF	3.969	低
598	eFKBD	ra551	dF	sar	dF	4.233	低
599	eFKBD	ra518	dF	sar	dF	3.876	低
600	eFKBD	cha	dF	sar	dF	4.264	高
601	eFKBD	ra527	dF	sar	dF	4.257	高
602	eFKBD	ra566	dF	sar	dF	4.215	低
603	eFKBD	ra567	dF	sar	dF	4.189	低
604	eFKBD	ra533	dF	sar	dF	4.135	低
605	eFKBD	ra530	dF	sar	dF	4.111	低
606	eFKBD	ra579	dF	sar	dF	3.649	低
607	eFKBD	ra55	dF	sar	dF	4.26	低
608	eFKBD	ra56	dF	sar	dF	4.259	低
609	eFKBD	tza	dF	sar	dF	3.759	低
610	eFKBD	ra58	dF	sar	dF	3.607	低
611	eFKBD	ra59	dF	sar	dF	4.367	低
612	eFKBD	ra60	dF	sar	dF	5.05	低
613	eFKBD	ra61	dF	sar	dF	4.001	低
614	eFKBD	ra62	dF	sar	dF	4.283	低
615	eFKBD	ra63	dF	sar	dF	4.23	低
616	eFKBD	ra64	dF	sar	dF	4.87	低
617	eFKBD	ra65	dF	sar	dF	4.156	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
618	eFKBD	ra66	dF	sar	dF	4.303	低
619	eFKBD	ra67	dF	sar	dF	3.968	低
620	eFKBD	ra68	dF	sar	dF	3.983	低
621	eFKBD	ra69	dF	sar	dF	4.076	低
622	eFKBD	ra70	dF	sar	dF	4.286	低
623	eFKBD	ra71	dF	sar	dF	4.111	低
624	eFKBD	ra73	dF	sar	dF	4.283	低
625	eFKBD	ra74	dF	sar	dF	3.899	低
626	eFKBD	ra75	dF	sar	dF	4.16	低
627	eFKBD	ra76	dF	sar	dF	4.616	低
628	eFKBD	ra511	dF	sar	dF	4.289	低
629	eFKBD	ra78	dF	sar	dF	4.119	低
630	eFKBD	ra79	dF	sar	dF	4.255	低
631	eFKBD	ra83	dF	sar	dF	4.065	低
632	eFKBD	ra84	dF	sar	dF	4.155	低
633	eFKBD	ra87	dF	sar	dF	4.123	低
634	eFKBD	ra88	dF	sar	dF	4.023	低
635	eFKBD	ra89	dF	sar	dF	3.242	低
636	eFKBD	ra90	dF	sar	dF	3.298	低
637	eFKBD	ra91	dF	sar	dF	3.418	低
638	eFKBD	ra92	dF	sar	dF	4.206	低
639	eFKBD	ra93	dF	sar	dF	4.232	低
640	eFKBD	ra94	dF	sar	dF	4.245	低
641	eFKBD	ra95	dF	sar	dF	4.3	低
642	eFKBD	ra96	dF	sar	dF	4.3	低
643	eFKBD	ra97	dF	sar	dF	4.231	低
644	eFKBD	ra98	dF	sar	dF	4.33	低
645	eFKBD	ra353	dF	sar	dF	4.358	低
646	eFKBD	ra104	dF	sar	dF	4.133	低
647	eFKBD	ra106	dF	sar	dF	3.942	低
648	eFKBD	ra107	dF	sar	dF	4.228	低
649	eFKBD	ra108	dF	sar	dF	3.467	低
650	eFKBD	ra110	dF	sar	dF	4.368	低
651	eFKBD	ra111	dF	sar	dF	3.74	低
652	eFKBD	ra112	dF	sar	dF	3.984	低
653	eFKBD	ra113	dF	sar	dF	4.007	低
654	eFKBD	ra114	dF	sar	dF	3.994	低
655	eFKBD	ra115	dF	sar	dF	4.161	低
656	eFKBD	ra116	dF	sar	dF	4.194	低
657	eFKBD	ra117	dF	sar	dF	4.201	低
658	eFKBD	ra119	dF	sar	dF	4.101	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
659	eFKBD	ra120	dF	sar	dF	4.164	低
660	eFKBD	ra121	dF	sar	dF	4.091	低
661	eFKBD	ra123	dF	sar	dF	1.825	低
662	eFKBD	ra124	dF	sar	dF	4.07	低
663	eFKBD	ra126	dF	sar	dF	3.797	低
664	eFKBD	ra127	dF	sar	dF	4.014	低
665	eFKBD	ra128	dF	sar	dF	4.012	低
666	eFKBD	ra132	dF	sar	dF	3.863	低
667	eFKBD	ra135	dF	sar	dF	4.226	低
668	eFKBD	ra144	dF	sar	dF	4.573	低
669	eFKBD	ra148	dF	sar	dF	4.164	低
670	eFKBD	ra171	dF	sar	dF	4.013	低
671	eFKBD	ra173	dF	sar	dF	3.614	低
672	eFKBD	ra175	dF	sar	dF	4.582	低
673	eFKBD	ra176	dF	sar	dF	3.334	中
674	eFKBD	ra185	dF	sar	dF	4.055	低
675	eFKBD	mf	ra537	sar	dF	4.129	低
676	eFKBD	ra561	ra537	sar	dF	4.139	低
677	eFKBD	ra63	ra537	sar	dF	4.182	低
678	eFKBD	ra526	ra537	sar	dF	4.129	低
679	eFKBD	cha	ra537	sar	dF	4.239	低
680	eFKBD	ra75	ra537	sar	dF	4.145	低
681	eFKBD	mf	ra507	sar	dF	4.218	低
682	eFKBD	ra521	ra507	sar	dF	3.257	低
683	eFKBD	ra347	ra507	sar	dF	4.142	低
684	eFKBD	ra354	ra507	sar	dF	4.188	低
685	eFKBD	ra64	ra507	sar	dF	4.202	低
686	eFKBD	ra89	ra507	sar	dF	0.393	低
687	eFKBD	mf	ra521	sar	dF	3.353	中
688	eFKBD	ra561	ra521	sar	dF	3.51	低
689	eFKBD	ra382	ra521	sar	dF	3.329	低
690	eFKBD	ra513	ra521	sar	dF	3.096	低
691	eFKBD	ra75	ra521	sar	dF	3.423	低
692	eFKBD	tza	ra521	sar	dF	2.97	低
693	eFKBD	mf	ra527	sar	dF	4.32	低
694	eFKBD	napa	ra527	sar	dF	4.386	低
695	eFKBD	cha	ra527	sar	dF	4.496	低
696	eFKBD	ra107	ra527	sar	dF	4.399	低
697	eFKBD	ra63	ra527	sar	dF	4.425	低
698	eFKBD	ra171	ra527	sar	dF	4.191	低
699	eFKBD	mf	ra566	sar	dF	4.256	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
700	eFKBD	ra521	ra566	sar	dF	3.42	低
701	eFKBD	ra347	ra566	sar	dF	4.179	低
702	eFKBD	ra107	ra566	sar	dF	4.331	低
703	eFKBD	ra64	ra566	sar	dF	4.102	低
704	eFKBD	tza	ra566	sar	dF	3.929	低
705	eFKBD	mf	napa	sar	dF	4.254	低
706	eFKBD	napa	napa	sar	dF	4.311	低
707	eFKBD	cha	napa	sar	dF	4.383	低
708	eFKBD	ra354	napa	sar	dF	4.232	低
709	eFKBD	ra171	napa	sar	dF	4.167	低
710	eFKBD	ra89	napa	sar	dF	3.46	低
711	eFKBD	mf	ra55	sar	dF	4.326	低
712	eFKBD	ra561	ra55	sar	dF	4.363	低
713	eFKBD	ra526	ra55	sar	dF	4.283	低
714	eFKBD	ra63	ra55	sar	dF	4.37	低
715	eFKBD	ra171	ra55	sar	dF	4.159	低
716	eFKBD	ra89	ra55	sar	dF	3.451	低
717	eFKBD	mf	ra56	sar	dF	4.261	低
718	eFKBD	ra561	ra56	sar	dF	4.343	低
719	eFKBD	ra513	ra56	sar	dF	3.919	低
720	eFKBD	ra347	ra56	sar	dF	4.202	低
721	eFKBD	ra75	ra56	sar	dF	4.305	低
722	eFKBD	ra173	ra56	sar	dF	3.822	低
723	eFKBD	mf	ra59	sar	dF	4.381	低
724	eFKBD	ra526	ra59	sar	dF	4.353	低
725	eFKBD	cha	ra59	sar	dF	4.598	低
726	eFKBD	ra107	ra59	sar	dF	4.514	低
727	eFKBD	ra75	ra59	sar	dF	4.487	低
728	eFKBD	tza	ra59	sar	dF	4.06	低
729	eFKBD	mf	ra60	sar	dF	4.373	低
730	eFKBD	napa	ra60	sar	dF	4.444	低
731	eFKBD	ra382	ra60	sar	dF	4.338	低
732	eFKBD	ra107	ra60	sar	dF	4.46	低
733	eFKBD	ra64	ra60	sar	dF	4.358	低
734	eFKBD	ra89	ra60	sar	dF	3.661	低
735	eFKBD	mf	ra65	sar	dF	4.229	低
736	eFKBD	ra561	ra65	sar	dF	4.288	低
737	eFKBD	ra347	ra65	sar	dF	4.142	低
738	eFKBD	ra354	ra65	sar	dF	4.185	低
739	eFKBD	ra171	ra65	sar	dF	4.12	低
740	eFKBD	ra173	ra65	sar	dF	3.776	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
741	eFKBD	mf	ra67	sar	dF	4.046	低
742	eFKBD	napa	ra67	sar	dF	4.144	低
743	eFKBD	ra513	ra67	sar	dF	3.696	低
744	eFKBD	ra382	ra67	sar	dF	4.009	低
745	eFKBD	ra171	ra67	sar	dF	3.991	低
746	eFKBD	ra173	ra67	sar	dF	3.56	低
747	eFKBD	mf	ra70	sar	dF	4.417	低
748	eFKBD	ra513	ra70	sar	dF	4.104	低
749	eFKBD	ra63	ra70	sar	dF	4.504	低
750	eFKBD	ra107	ra70	sar	dF	4.477	低
751	eFKBD	ra75	ra70	sar	dF	4.461	低
752	eFKBD	ra354	ra70	sar	dF	4.461	低
753	eFKBD	mf	ra144	sar	dF	4.082	低
754	eFKBD	napa	ra144	sar	dF	4.215	低
755	eFKBD	ra173	ra144	sar	dF	3.611	低
756	eFKBD	cha	ra144	sar	dF	4.216	低
757	eFKBD	ra354	ra144	sar	dF	4.111	低
758	eFKBD	mf	ra354	sar	dF	4.315	低
759	eFKBD	ra513	ra354	sar	dF	3.942	低
760	eFKBD	ra382	ra354	sar	dF	4.351	低
761	eFKBD	ra64	ra354	sar	dF	4.354	低
762	eFKBD	ra63	ra354	sar	dF	4.485	低
763	eFKBD	ra89	ra354	sar	dF	3.554	低
764	eFKBD	mf	ra533	sar	dF	4.273	低
765	eFKBD	ra347	ra533	sar	dF	4.204	低
766	eFKBD	ra382	ra533	sar	dF	4.252	低
767	eFKBD	ra173	ra533	sar	dF	3.845	低
768	eFKBD	ra64	ra533	sar	dF	4.325	低
769	eFKBD	mf	ra567	sar	ra60	5.28	低
770	eFKBD	mf	ra537	sar	ra525	4.74	低
771	eFKBD	mf	ra527	sar	ra537	4.993	低
772	eFKBD	mf	ra537	sar	ra566	4.871	低
773	eFKBD	mf	ra567	sar	ra537	4.881	低
774	eFKBD	mf	ra537	sar	ra533	4.765	低
775	eFKBD	mf	ra59	sar	ra537	5.226	低
776	eFKBD	mf	ra537	sar	ra60	4.989	低
777	eFKBD	mf	ra537	sar	ra67	4.5	低
778	eFKBD	mf	ra70	sar	ra537	5.023	低
779	eFKBD	mf	ra537	sar	ra144	4.505	低
780	eFKBD	mf	ra354	sar	ra537	4.749	低
781	eFKBD	mf	ra507	sar	ra525	4.948	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
782	eFKBD	mf	ra507	sar	ra566	5.088	低
783	eFKBD	mf	ra567	sar	ra507	5.034	低
784	eFKBD	mf	ra507	sar	ra533	4.97	低
785	eFKBD	mf	ra55	sar	ra507	5.175	低
786	eFKBD	mf	ra507	sar	ra56	5.191	低
787	efkbd	mf	ra59	sar	ra507	5.424	低
788	eFKBD	mf	ra507	sar	ra60	5.184	低
789	eFKBD	mf	ra65	sar	ra507	4.886	低
790	eFKBD	mf	ra67	sar	ra507	4.656	低
791	eFKBD	mf	ra70	sar	ra507	5.206	低
792	eFKBD	mf	ra507	sar	ra144	4.666	低
793	eFKBD	mf	ra354	sar	ra507	4.898	低
794	eFKBD	mf	ra566	sar	ra521	3.993	低
795	eFKBD	mf	ra533	sar	ra525	4.247	低
796	eFKBD	mf	ra56	sar	ra521	4.04	低
797	eFKBD	mf	ra60	sar	ra537	5.01	低
798	eFKBD	mf	ra67	sar	ra537	4.523	低
799	eFKBD	mf	ra537	sar	ra70	4.998	低
800	eFKBD	mf	ra144	sar	ra537	4.516	低
801	eFKBD	mf	ra537	sar	ra354	4.732	低
802	eFKBD	mf	ra566	sar	ra527	5.259	低
803	eFKBD	mf	ra527	sar	ra567	5.237	低
804	eFKBD	mf	ra527	sar	ra55	5.356	低
805	eFKBD	mf	ra56	sar	ra527	5.375	低
806	eFKBD	mf	ra527	sar	ra59	5.647	低
807	eFKBD	mf	ra60	sar	ra527	5.345	低
808	eFKBD	mf	ra527	sar	ra65	5.033	低
809	eFKBD	mf	ra67	sar	ra527	4.798	低
810	eFKBD	mf	ra70	sar	ra533	5.155	低
811	eFKBD	mf	ra527	sar	ra354	5.076	低
812	eFKBD	mf	ra567	sar	ra566	5.11	低
813	eFKBD	mf	ra59	sar	ra566	5.479	低
814	eFKBD	mf	ra566	sar	ra60	5.242	低
815	eFKBD	mf	ra65	sar	ra566	4.932	低
816	eFKBD	mf	ra566	sar	ra67	4.716	低
817	eFKBD	mf	ra70	sar	ra566	5.298	低
818	eFKBD	mf	ra566	sar	ra144	4.729	低
819	eFKBD	mf	ra354	sar	ra566	4.968	低
820	eFKBD	mf	ra566	sar	ra533	5.027	低
821	eFKBD	mf	ra59	sar	ra567	5.461	低
822	eFKBD	mf	ra65	sar	ra567	4.938	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
823	eFKBD	mf	ra567	sar	ra67	4.706	低
824	eFKBD	mf	ra70	sar	ra567	5.267	低
825	eFKBD	mf	ra55	sar	ra533	5.146	低
826	eFKBD	mf	ra59	sar	ra533	5.378	低
827	eFKBD	mf	ra533	sar	ra60	5.166	低
828	eFKBD	mf	ra65	sar	ra533	4.851	低
829	eFKBD	mf	ra533	sar	ra67	4.65	低
830	eFKBD	mf	ra533	sar	ra144	4.659	低
831	eFKBD	mf	ra354	sar	ra533	4.889	低
832	eFKBD	mf	ra59	sar	ra55	5.603	低
833	eFKBD	mf	ra55	sar	ra60	5.352	低
834	eFKBD	mf	ra65	sar	ra55	5.028	低
835	eFKBD	mf	ra67	sar	ra55	4.798	低
836	eFKBD	mf	ra70	sar	ra55	5.382	低
837	eFKBD	mf	ra55	sar	ra144	4.811	低
838	eFKBD	mf	ra59	sar	ra56	5.631	低
839	eFKBD	mf	ra56	sar	ra60	5.367	低
840	eFKBD	mf	ra65	sar	ra56	5.049	低
841	eFKBD	mf	ra56	sar	ra67	4.82	低
842	eFKBD	mf	ra70	sar	ra56	5.411	低
843	eFKBD	mf	ra354	sar	ra56	5.079	低
844	eFKBD	mf	ra59	sar	ra60	5.553	低
845	eFKBD	mf	ra65	sar	ra59	5.23	低
846	eFKBD	mf	ra70	sar	ra59	5.602	低
847	eFKBD	mf	ra59	sar	ra144	4.976	低
848	eFKBD	mf	ra354	sar	ra59	5.25	低
849	eFKBD	mf	ra60	sar	ra65	5.031	低
850	eFKBD	mf	ra67	sar	ra60	4.813	低
851	eFKBD	mf	ra60	sar	ra70	5.349	低
852	eFKBD	mf	ra67	sar	ra65	4.54	低
853	eFKBD	mf	ra65	sar	ra70	5.053	低
854	eFKBD	mf	ra144	sar	ra65	4.54	低
855	eFKBD	mf	ra65	sar	ra354	4.771	低
856	eFKBD	mf	ra144	sar	ra55	4.77	低
857	eFKBD	mf	ra354	sar	ra55	5.049	低
858	eFKBD	mf	ra70	sar	ra144	4.834	低
859	eFKBD	mf	ra354	sar	ra70	5.081	低
860	eFKBD	mf	ra144	sar	ra354	4.574	低
861	eFKBD	mf	ra527	sar	ra507	5.191	低
862	efkbd	ra606	df	sar	df	5.285	高
863	rae21	ra98	df	sar	df	4.281	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	NCI-H929相對增殖
864	rae19	ra98	df	sar	df	4.22	低
865	aFKBD	ra98	df	sar	df	4.098	低
866	efkbd	ra607	df	sar	df	5.077	高
867	rae21	ra492	df	sar	df	5.75	低
868	rae19	ra492	df	sar	df	5.54	低
869	aFKBD	ra492	df	sar	df	5.403	低
870	efkbd	ra608	df	sar	df	4.948	低
871	rae34	mf	df	sar	df	3.854	低
872	rae35	mf	df	sar	df	4.434	低
873	raa19	mf	df	sar	df	4.871	低
874	raa20	mf	df	sar	df	4.622	低
875	rae36	mf	df	sar	df	5.43	低
876	rae27	mf	df	sar	df	4.962	低
877	rae37	ra398	df	sar	df	4.181	低

表7. 本發明中之雷帕弗辛化合物878至化合物1604.

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
878	aFKBD	ra104	mf	dp	ml	5.14	低
879	aFKBD	ml	p	ra195	f	4.22	低
880	aFKBD	ml	p	mf	f	4.24	低
881	aFKBD	ml	dp	ra195	f	4.33	低
882	aFKBD	ra207	p	ra195	f	4.33	低
883	aFKBD	ml	dp	mf	f	4.33	低
884	aFKBD	ra207	p	mf	f	4.16	低
885	aFKBD	ra207	dp	ra195	f	4.10	低
886	aFKBD	f	ra195	p	ml	4.14	低
887	aFKBD	f	ra195	p	ra207	4.18	低
888	aFKBD	f	ra195	dp	ml	4.13	低
889	aFKBD	f	mf	p	ml	4.05	低
890	aFKBD	dF	ra195	p	ml	4.06	低
891	aFKBD	f	mf	dp	ml	4.14	低
892	aFKBD	dF	ra195	dp	ml	4.11	低
893	aFKBD	dF	mf	p	ml	4.11	低
894	aFKBD	ra381	mf	dp	ml	4.15	低
895	aFKBD	ra400	mf	dp	ml	4.13	中
896	aFKBD	ra329	mf	dp	ml	4.10	中
897	aFKBD	ra325	mf	dp	ml	4.17	中
898	aFKBD	ra516	mf	dp	ml	4.27	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
899	aFKBD	ra381	f	dp	ml	4.06	低
900	aFKBD	ra400	f	dp	ml	4.06	低
901	aFKBD	ra329	f	dp	ml	4.03	低
902	aFKBD	ra325	f	dp	ml	4.11	低
903	aFKBD	ra516	f	dp	ml	4.17	高
904	aFKBD	ra522	f	dp	ml	3.78	低
905	aFKBD	ra450	f	dp	ml	3.89	高
906	aFKBD	ra602	f	dp	ml	4.04	高
907	aFKBD	ra381	dF	dp	ml	4.07	中
908	aFKBD	ra400	dF	dp	ml	4.08	低
909	aFKBD	ra329	dF	dp	ml	4.05	中
910	aFKBD	ra325	dF	dp	ml	4.18	中
911	aFKBD	ra516	dF	dp	ml	4.29	低
912	aFKBD	ra522	dF	dp	ml	3.87	低
913	aFKBD	ra450	dF	dp	ml	3.93	低
914	aFKBD	ra602	dF	dp	ml	4.11	低
915	aFKBD	ra381	ra195	dp	ml	4.10	低
916	aFKBD	ra400	ra195	dp	ml	4.12	低
917	aFKBD	ra329	ra195	dp	ml	4.08	低
918	aFKBD	ra325	ra195	dp	ml	4.18	低
919	aFKBD	ra516	ra195	dp	ml	4.26	低
920	aFKBD	ra522	ra195	dp	ml	3.82	低
921	aFKBD	ra450	ra195	dp	ml	3.91	低
922	aFKBD	ra602	ra195	dp	ml	4.11	低
923	aFKBD	ra381	y	dp	ml	3.79	低
924	aFKBD	ra400	y	dp	ml	3.78	低
925	aFKBD	ra329	y	dp	ml	3.76	低
926	aFKBD	ra325	y	dp	ml	3.82	低
927	aFKBD	ra516	y	dp	ml	3.89	高
928	aFKBD	ra602	ra577	dp	ml	3.45	低
929	aFKBD	ra602	ra173	dp	ml	3.60	低
930	aFKBD	ra602	ra66	dp	ml	4.29	中
931	aFKBD	ra602	ra56	dp	ml	4.30	低
932	aFKBD	ra602	ra64	dp	ml	4.13	高
933	aFKBD	ra602	ra171	dp	ml	4.08	高
934	aFKBD	ra602	ra63	dp	ml	4.27	低
935	aFKBD	ra577	mf	dp	ml	3.55	低
936	aFKBD	ra173	mf	dp	ml	3.77	低
937	aFKBD	ra66	mf	dp	ml	4.44	低
938	aFKBD	ra56	mf	dp	ml	4.43	低
939	aFKBD	ra64	mf	dp	ml	4.27	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
940	aFKBD	ra171	mf	dp	ml	4.20	低
941	aFKBD	ra63	mf	dp	ml	4.38	低
942	aFKBD	ra577	y	dp	ml	3.23	低
943	aFKBD	ra173	y	dp	ml	3.41	低
944	aFKBD	ra66	y	dp	ml	4.06	高
945	aFKBD	ra56	y	dp	ml	4.06	高
946	aFKBD	ra64	y	dp	ml	3.93	低
947	aFKBD	ra171	y	dp	ml	3.86	低
948	aFKBD	ra63	y	dp	ml	4.01	低
949	aFKBD	ra122	mf	dp	ml	4.13	低
950	aFKBD	f	ra512	dp	ml	4.32	低
951	aFKBD	y	ra512	dp	ml	4.08	低
952	aFKBD	mf	ra512	dp	ml	4.44	低
953	aFKBD	ra522	ra512	dp	ml	4.04	低
954	aFKBD	ra450	ra512	dp	ml	4.12	中
955	aFKBD	ra602	ra348	dp	ml	4.09	高
956	aFKBD	ra602	ra547	dp	ml	3.96	高
957	aFKBD	ra602	ra381	dp	ml	4.01	中
958	aFKBD	ra602	ra400	dp	ml	4.04	低
959	aFKBD	ra602	ra329	dp	ml	4.03	中
960	aFKBD	ra602	ra325	dp	ml	4.09	低
961	aFKBD	ra602	ra516	dp	ml	4.19	低
962	aFKBD	ra602	mf	dp	ra348	4.15	低
963	aFKBD	ra602	mf	dp	ra547	3.99	低
964	aFKBD	ra602	mf	dp	sar	3.70	低
965	aFKBD	ra602	mf	dp	ra147	4.16	高
966	aFKBD	ra602	y	dp	ra348	3.73	低
967	aFKBD	ra602	y	dp	ra547	3.60	低
968	aFKBD	ra602	y	dp	sar	3.17	低
969	aFKBD	ra602	y	dp	ra147	3.78	低
970	aFKBD	ra602	y	dp	mi	3.74	中
971	aFKBD	ra512	mf	dp	ml	4.36	低
972	aFKBD	ra602	mf	dp	cha	4.32	低
973	aFKBD	ra602	mf	dp	ra84	4.24	低
974	aFKBD	ra602	mf	dp	ra206	3.88	低
975	aFKBD	ra602	mf	dp	ra209	4.21	低
976	aFKBD	ra602	mf	dp	ra80	4.21	低
977	aFKBD	ra602	mf	dp	ra549	4.57	低
978	aFKBD	ra602	mf	dp	ra189	4.08	中
979	aFKBD	ra602	mf	dp	ra132	3.96	低
980	aFKBD	ra602	mf	dp	mv	4.07	中

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
981	aFKBD	ra602	mf	dp	ra176	3.52	低
982	aFKBD	ra602	mf	dp	ra301	3.86	低
983	aFKBD	ra602	mf	dp	ra81	4.12	低
984	aFKBD	ra602	mf	dp	ra350	4.10	低
985	aFKBD	ra602	mf	dp	ra575	4.17	低
986	aFKBD	ra602	mf	dp	ra307	3.74	低
987	aFKBD	ra602	mf	dp	ra347	4.20	低
988	aFKBD	ra602	mf	dp	ra554	4.17	低
989	aFKBD	ra602	mf	dp	ra546	4.22	低
990	aFKBD	ra602	mf	dp	ra175	4.89	低
991	aFKBD	ra512	y	dp	ml	4.06	低
992	aFKBD	ra602	y	dp	cha	4.00	低
993	aFKBD	ra602	y	dp	ra84	4.52	低
994	aFKBD	ra602	y	dp	ra206	4.73	低
995	aFKBD	ra602	y	dp	ra209	4.12	低
996	aFKBD	ra602	y	dp	ra80	3.91	低
997	aFKBD	ra602	y	dp	ra549	4.16	低
998	aFKBD	ra602	y	dp	ra189	3.68	低
999	aFKBD	ra602	y	dp	ra132	3.53	低
1000	aFKBD	ra602	y	dp	mv	3.70	低
1001	aFKBD	ra602	y	dp	ra176	3.26	低
1002	aFKBD	ra602	y	dp	ra301	3.38	低
1003	aFKBD	ra602	y	dp	ra81	3.77	低
1004	aFKBD	ra602	y	dp	ra350	3.83	低
1005	aFKBD	ra602	y	dp	ra575	3.85	低
1006	aFKBD	ra602	y	dp	ra307	3.25	低
1007	aFKBD	ra602	y	dp	ra347	3.83	低
1008	aFKBD	ra602	y	dp	ra554	4.09	低
1009	aFKBD	ra602	y	dp	ra546	4.74	低
1010	aFKBD	ra602	y	dp	ra175	4.79	低
1011	aFKBD	ra602	mf	ra564	ml	4.97	高
1012	aFKBD	ra602	mf	ra510	ml	4.85	中
1013	aFKBD	ra602	mf	ra508	ml	4.49	高
1014	aFKBD	ra602	mf	ra557	ml	4.43	低
1015	aFKBD	ra602	mf	ra575	ml	4.90	低
1016	aFKBD	ra602	mf	ra81	ml	4.29	低
1017	aFKBD	ra602	mf	ra554	ml	4.79	低
1018	aFKBD	ra602	mf	ra546	ml	4.84	低
1019	aFKBD	ra602	y	ra564	ml	4.48	中
1020	aFKBD	ra602	y	ra510	ml	4.26	高
1021	aFKBD	ra602	y	ra508	ml	4.03	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1022	aFKBD	ra602	y	ra557	ml	3.93	低
1023	aFKBD	ra602	y	ra575	ml	4.82	中
1024	aFKBD	ra602	y	ra81	ml	5.04	低
1025	aFKBD	ra602	y	ra554	ml	4.31	低
1026	aFKBD	ra602	y	ra546	ml	4.43	低
1027	aFKBD	ra602	ra347	dp	ml	4.41	高
1028	aFKBD	ra602	ra554	dp	ml	4.54	中
1029	aFKBD	ra602	ra546	dp	ml	4.61	低
1030	aFKBD	ra602	ra175	dp	ml	5.45	低
1031	aFKBD	ra602	ra307	dp	ml	3.86	中
1032	aFKBD	ra602	ra522	dp	ml	4.07	高
1033	aFKBD	ra602	ra206	dp	ml	4.12	高
1034	aFKBD	ra602	ra450	dp	ml	4.15	低
1035	aFKBD	ra602	ra209	dp	ml	4.51	中
1036	aFKBD	ra602	ra350	dp	ml	4.46	低
1037	aFKBD	ra602	ra176	dp	ml	3.88	低
1038	aFKBD	ra602	ra301	dp	ml	4.03	低
1039	aFKBD	ra602	ra81	dp	ml	4.38	高
1040	aFKBD	ra602	ra549	dp	ml	4.94	中
1041	aFKBD	ra602	mv	dp	ml	4.44	高
1042	aFKBD	ra602	ra575	dp	ml	4.60	低
1043	aFKBD	ra602	ra575	dp	ml	4.47	低
1044	aFKBD	ra301	mf	dp	ml	4.19	低
1045	aFKBD	ra347	mf	dp	ml	4.63	低
1046	aFKBD	ra554	mf	dp	ml	4.69	低
1047	aFKBD	ra546	mf	dp	ml	4.73	低
1048	aFKBD	ra175	mf	dp	ml	5.81	低
1049	aFKBD	ra522	mf	dp	ml	4.18	低
1050	aFKBD	ra450	mf	dp	ml	4.31	高
1051	aFKBD	ra549	mf	dp	ml	5.17	低
1052	aFKBD	ra176	mf	dp	ml	3.85	低
1053	aFKBD	ra350	mf	dp	ml	4.67	低
1054	aFKBD	ra575	mf	dp	ml	4.15	低
1055	aFKBD	ra347	y	dp	ml	4.16	低
1056	aFKBD	ra554	y	dp	ml	4.27	低
1057	aFKBD	ra546	y	dp	ml	4.46	低
1058	aFKBD	ra175	y	dp	ml	4.94	低
1059	aFKBD	ra522	y	dp	ml	3.80	低
1060	aFKBD	ra450	y	dp	ml	3.91	高
1061	aFKBD	ra301	y	dp	ml	3.80	低
1062	aFKBD	ra176	y	dp	ml	3.57	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1063	aFKBD	ra350	y	dp	ml	4.20	低
1064	aFKBD	ra575	y	dp	ml	4.16	低
1065	aFKBD	ra513	mf	dp	ml	4.59	高
1066	aFKBD	ra602	ra559	dp	ml	4.07	高
1067	aFKBD	ra602	ra548	dp	ml	4.02	高
1068	aFKBD	ra602	ra536	dp	ml	4.07	低
1069	aFKBD	ra602	ra576	dp	ml	3.63	高
1070	aFKBD	ra602	dQ	dp	ml	3.33	低
1071	aFKBD	ra602	ra517	dp	ml	4.06	低
1072	aFKBD	ra602	dN	dp	ml	3.32	低
1073	aFKBD	ra602	N	dp	ml	3.35	低
1074	aFKBD	ra602	Q	dp	ml	3.35	中
1075	aFKBD	ra602	ra560	dp	ml	4.09	高
1076	aFKBD	ra602	ra561	dp	ml	4.13	低
1077	aFKBD	ra602	ra534	dp	ml	4.15	低
1078	aFKBD	ra602	ra382	dp	ml	3.98	低
1079	aFKBD	ra602	ra531	dp	ml	4.19	低
1080	aFKBD	ra602	ra318	dp	ml	4.06	高
1081	aFKBD	ra602	ra553	dp	ml	4.24	中
1082	aFKBD	ra602	ra73	dp	ml	4.22	低
1083	aFKBD	ra602	ra535	dp	ml	4.00	低
1084	aFKBD	ra602	Aca	dp	ml	4.42	低
1085	aFKBD	ra602	ra558	dp	ml	4.30	中
1086	aFKBD	ra602	ra529	dp	ml	3.91	低
1087	aFKBD	ra602	ra140	dp	ml	3.92	低
1088	aFKBD	ra348	mf	dp	ml	4.11	低
1089	aFKBD	ra559	mf	dp	ml	4.25	低
1090	aFKBD	ra548	mf	dp	ml	4.14	低
1091	aFKBD	ra536	mf	dp	ml	4.14	低
1092	aFKBD	ra576	mf	dp	ml	3.82	低
1093	aFKBD	dQ	mf	dp	ml	3.43	低
1094	aFKBD	ra517	mf	dp	ml	4.18	低
1095	aFKBD	dN	mf	dp	ml	3.44	低
1096	aFKBD	N	mf	dp	ml	3.45	低
1097	aFKBD	Q	mf	dp	ml	3.46	低
1098	aFKBD	ra560	mf	dp	ml	4.24	低
1099	aFKBD	ra561	mf	dp	ml	4.24	低
1100	aFKBD	ra534	mf	dp	ml	4.28	低
1101	aFKBD	ra382	mf	dp	ml	4.10	低
1102	aFKBD	ra531	mf	dp	ml	4.30	低
1103	aFKBD	ra318	mf	dp	ml	4.16	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1104	aFKBD	ra553	mf	dp	ml	4.33	低
1105	aFKBD	ra73	mf	dp	ml	4.32	低
1106	aFKBD	ra535	mf	dp	ml	4.12	低
1107	aFKBD	Aca	mf	dp	ml	4.53	低
1108	aFKBD	ra558	mf	dp	ml	4.46	低
1109	aFKBD	ra529	mf	dp	ml	4.01	低
1110	aFKBD	ra140	mf	dp	ml	4.04	低
1111	aFKBD	ra348	y	dp	ml	3.77	低
1112	aFKBD	ra559	y	dp	ml	3.88	低
1113	aFKBD	ra548	y	dp	ml	3.80	低
1114	aFKBD	ra536	y	dp	ml	3.78	低
1115	aFKBD	ra576	y	dp	ml	3.45	低
1116	aFKBD	dQ	y	dp	ml	3.08	低
1117	aFKBD	ra517	y	dp	ml	3.83	低
1118	aFKBD	dN	y	dp	ml	3.10	低
1119	aFKBD	N	y	dp	ml	3.10	低
1120	aFKBD	Q	y	dp	ml	3.12	低
1121	aFKBD	ra560	y	dp	ml	3.91	低
1122	aFKBD	ra561	y	dp	ml	3.88	低
1123	aFKBD	ra534	y	dp	ml	3.94	低
1124	aFKBD	ra382	y	dp	ml	3.77	低
1125	aFKBD	ra531	y	dp	ml	3.98	低
1126	aFKBD	ra318	y	dp	ml	3.88	低
1127	aFKBD	ra553	y	dp	ml	4.01	低
1128	aFKBD	ra73	y	dp	ml	4.00	低
1129	aFKBD	ra535	y	dp	ml	3.77	低
1130	aFKBD	Aca	y	dp	ml	4.14	低
1131	aFKBD	ra558	y	dp	ml	4.07	低
1132	aFKBD	ra529	y	dp	ml	3.71	低
1133	aFKBD	ra140	y	dp	ml	3.70	低
1134	aFKBD	ra602	mf	ra576	ml	4.00	低
1135	aFKBD	ra602	mf	ra535	ml	4.36	低
1136	aFKBD	ra602	mf	dN	ml	3.66	低
1137	aFKBD	ra602	mf	dQ	ml	3.68	高
1138	aFKBD	ra602	mf	ra536	ml	4.37	低
1139	aFKBD	ra602	y	ra576	ml	3.50	低
1140	aFKBD	ra602	y	ra535	ml	3.95	低
1141	aFKBD	ra602	y	dN	ml	3.18	低
1142	aFKBD	ra602	y	dQ	ml	3.23	低
1143	aFKBD	ra602	y	ra536	ml	3.95	低
1144	aFKBD	ra602	mf	dp	ra559	4.06	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1145	aFKBD	ra602	mf	dp	ra548	4.13	低
1146	aFKBD	ra602	mf	dp	ra517	4.14	低
1147	aFKBD	ra602	mf	dp	N	3.46	低
1148	aFKBD	ra602	mf	dp	Q	3.48	低
1149	aFKBD	ra602	mf	dp	ra560	4.09	低
1150	aFKBD	ra602	mf	dp	Aca	4.53	低
1151	aFKBD	ra602	mf	dp	ra558	4.27	低
1152	aFKBD	ra602	y	dp	ra559	3.66	低
1153	aFKBD	ra602	y	dp	ra548	3.69	低
1154	aFKBD	ra602	y	dp	ra517	3.73	低
1155	aFKBD	ra602	y	dp	N	2.42	低
1156	aFKBD	ra602	y	dp	Q	2.57	低
1157	aFKBD	ra602	y	dp	ra560	3.71	低
1158	aFKBD	ra602	y	dp	Aca	4.07	低
1159	aFKBD	ra602	y	dp	ra558	3.91	低
1160	aFKBD	ra602	mf	ra545	ml	4.42	高
1161	aFKBD	ra602	mf	ra102	ml	4.21	中
1162	aFKBD	ra602	mf	ra351	ml	4.36	低
1163	aFKBD	ra602	mf	aze	ml	3.93	低
1164	aFKBD	ra602	mf	ra529	ml	4.33	低
1165	aFKBD	ra602	mf	ra140	ml	4.24	中
1166	aFKBD	ra602	mf	ra538	ml	4.27	低
1167	aFKBD	ra602	mf	ra603	ml	4.15	中
1168	aFKBD	ra602	mf	ra528	ml	4.06	中
1169	aFKBD	ra602	mf	ra532	ml	3.88	低
1170	aFKBD	ra602	mf	ra539	ml	4.33	高
1171	aFKBD	ra602	mf	ra168	ml	4.09	低
1172	aFKBD	ra602	mf	ra169	ml	4.19	低
1173	aFKBD	ra602	mf	ra170	ml	3.96	低
1174	aFKBD	ra602	mf	ra542	ml	4.38	低
1175	aFKBD	ra602	mf	oic	ml	4.19	低
1176	aFKBD	ra602	mf	ra524	ml	3.94	低
1177	aFKBD	ra602	mf	ra165	ml	4.03	中
1178	aFKBD	ra602	mf	ra69	ml	4.19	低
1179	aFKBD	ra602	mf	ra573	ml	4.49	低
1180	aFKBD	ra602	mf	ra574	ml	30728.60	低
1181	aFKBD	ra602	y	ra545	ml	3.96	高
1182	aFKBD	ra602	y	ra102	ml	3.88	低
1183	aFKBD	ra602	y	ra351	ml	4.01	中
1184	aFKBD	ra602	y	aze	ml	3.48	低
1185	aFKBD	ra602	y	ra529	ml	3.97	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1186	aFKBD	ra602	y	ra140	ml	3.89	中
1187	aFKBD	ra602	y	ra538	ml	3.89	中
1188	aFKBD	ra602	y	ra603	ml	3.77	高
1189	aFKBD	ra602	y	ra528	ml	3.67	低
1190	aFKBD	ra602	y	ra532	ml	3.52	低
1191	aFKBD	ra602	y	ra539	ml	3.98	高
1192	aFKBD	ra602	y	ra168	ml	3.71	中
1193	aFKBD	ra602	y	ra169	ml	3.82	高
1194	aFKBD	ra602	y	ra170	ml	3.52	低
1195	aFKBD	ra602	y	ra542	ml	4.03	高
1196	aFKBD	ra602	y	oic	ml	3.84	低
1197	aFKBD	ra602	y	ra524	ml	3.51	低
1198	aFKBD	ra602	y	ra165	ml	3.60	中
1199	aFKBD	ra602	y	ra69	ml	3.82	低
1200	aFKBD	ra602	y	ra573	ml	4.03	低
1201	aFKBD	ra602	y	ra574	ml	3.87	低
1202	aFKBD	ra69	mf	dp	ml	4.06	低
1203	aFKBD	ra351	mf	dp	ml	4.21	低
1204	aFKBD	ra102	mf	dp	ml	4.08	低
1205	aFKBD	oic	mf	dp	ml	4.22	低
1206	aFKBD	ra542	mf	dp	ml	4.24	低
1207	aFKBD	ra574	mf	dp	ml	4.21	低
1208	aFKBD	ra573	mf	dp	ml	4.30	低
1209	aFKBD	ra351	y	dp	ml	3.83	低
1210	aFKBD	ra102	y	dp	ml	3.73	低
1211	aFKBD	oic	y	dp	ml	3.78	低
1212	aFKBD	ra542	y	dp	ml	3.81	低
1213	aFKBD	ra574	y	dp	ml	3.84	低
1214	aFKBD	ra545	y	dp	ml	3.83	低
1215	aFKBD	ra573	y	dp	ml	3.88	低
1216	aFKBD	ra602	ra545	dp	ml	4.03	低
1217	aFKBD	ra602	ra351	dp	ml	4.89	低
1218	aFKBD	ra602	ra69	dp	ml	4.10	低
1219	aFKBD	ra602	ra102	dp	ml	3.95	低
1220	aFKBD	ra602	y	dp	mf	3.71	低
1221	aFKBD	ra602	mf	dp	mf	4.07	低
1222	aFKBD	ra602	mf	dp	ra524	3.60	低
1223	aFKBD	ra540	mf	dp	ml	4.11	低
1224	aFKBD	ra602	y	dp	ra562	3.72	低
1225	aFKBD	ra602	mf	dp	ra562	4.07	低
1226	aFKBD	ra602	mf	dp	y	3.72	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1227	aFKBD	ra602	y	dp	ra542	3.65	低
1228	aFKBD	ra602	mf	dp	ra573	4.15	低
1229	aFKBD	ra602	y	dp	ra573	3.71	低
1230	aFKBD	ra602	mf	dp	ra574	4.03	低
1231	aFKBD	ra602	rbphe	dp	ml	3.97	低
1232	aFKBD	ra602	ra461	dp	ml	3.97	低
1233	aFKBD	ra602	ra462	dp	ml	4.01	低
1234	aFKBD	ra602	m	dp	ml	3.88	高
1235	aFKBD	ra602	dm	dp	ml	3.91	低
1236	aFKBD	ra602	ra458	dp	ml	3.65	中
1237	aFKBD	ra602	ra459	dp	ml	3.63	中
1238	aFKBD	ra602	ra456	dp	ml	3.96	高
1239	aFKBD	ra602	ra457	dp	ml	4.03	低
1240	aFKBD	ra602	ra454	dp	ml	4.00	高
1241	aFKBD	ra602	ra321	dp	ml	4.01	低
1242	aFKBD	ra602	ra452	dp	ml	3.97	中
1243	aFKBD	ra602	ra306	dp	ml	4.02	低
1244	aFKBD	ra602	ra310	dp	ml	4.18	低
1245	aFKBD	ra602	ra463	dp	ml	4.04	低
1246	aFKBD	ra602	ra464	dp	ml	3.89	低
1247	aFKBD	ra602	ra466	dp	ml	3.88	低
1248	aFKBD	ra602	ra467	dp	ml	4.01	低
1249	aFKBD	ra602	ra468	dp	ml	3.94	低
1250	aFKBD	rbphe	mf	dp	ml	4.02	低
1251	aFKBD	ra461	mf	dp	ml	4.07	低
1252	aFKBD	ra462	mf	dp	ml	4.07	低
1253	aFKBD	m	mf	dp	ml	4.00	高
1254	aFKBD	dm	mf	dp	ml	4.00	低
1255	aFKBD	ra458	mf	dp	ml	3.75	低
1256	aFKBD	ra459	mf	dp	ml	3.72	低
1257	aFKBD	ra456	mf	dp	ml	4.08	低
1258	aFKBD	ra457	mf	dp	ml	4.09	低
1259	aFKBD	ra454	mf	dp	ml	4.10	低
1260	aFKBD	ra321	mf	dp	ml	4.07	低
1261	aFKBD	ra452	mf	dp	ml	4.08	低
1262	aFKBD	ra306	mf	dp	ml	4.07	低
1263	aFKBD	ra453	mf	dp	ml	4.16	低
1264	aFKBD	ra310	mf	dp	ml	4.29	低
1265	aFKBD	ra463	mf	dp	ml	4.21	低
1266	aFKBD	ra464	mf	dp	ml	4.01	低
1267	aFKBD	ra466	mf	dp	ml	4.01	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1268	aFKBD	ra467	mf	dp	ml	4.13	低
1269	aFKBD	ra468	mf	dp	ml	4.10	低
1270	aFKBD	rbphe	y	dp	ml	3.69	低
1271	aFKBD	ra461	y	dp	ml	3.71	低
1272	aFKBD	ra462	y	dp	ml	3.73	低
1273	aFKBD	m	y	dp	ml	3.64	高
1274	aFKBD	dm	y	dp	ml	3.64	低
1275	aFKBD	ra458	y	dp	ml	3.43	低
1276	aFKBD	ra459	y	dp	ml	3.42	低
1277	aFKBD	ra456	y	dp	ml	3.77	低
1278	aFKBD	ra457	y	dp	ml	3.77	低
1279	aFKBD	ra454	y	dp	ml	3.76	低
1280	aFKBD	ra321	y	dp	ml	3.75	低
1281	aFKBD	ra452	y	dp	ml	3.77	低
1282	aFKBD	ra306	y	dp	ml	3.77	低
1283	aFKBD	ra453	y	dp	ml	3.86	低
1284	aFKBD	ra310	y	dp	ml	3.91	低
1285	aFKBD	ra463	y	dp	ml	3.85	低
1286	aFKBD	ra464	y	dp	ml	3.65	低
1287	aFKBD	ra466	y	dp	ml	3.69	低
1288	aFKBD	ra467	y	dp	ml	3.83	低
1289	aFKBD	ra468	y	dp	ml	3.80	低
1290	aFKBD	phg	mf	dp	rbphe	3.86	低
1291	aFKBD	phg	mf	dp	ra461	3.95	低
1292	aFKBD	ra602	mf	dp	ra462	3.97	低
1293	aFKBD	ra602	mf	dp	m	3.96	低
1294	aFKBD	ra602	mf	dp	ra458	3.73	低
1295	aFKBD	ra602	mf	dp	ra456	4.12	低
1296	aFKBD	ra602	mf	dp	ra454	4.07	低
1297	aFKBD	ra602	mf	dp	ra452	4.06	低
1298	aFKBD	ra602	mf	dp	ra453	4.00	高
1299	aFKBD	ra602	mf	dp	ra310	4.32	低
1300	aFKBD	ra602	mf	dp	ra463	3.98	低
1301	aFKBD	ra602	y	dp	rbphe	3.54	低
1302	aFKBD	ra602	y	dp	ra461	3.56	低
1303	aFKBD	ra602	y	dp	ra462	3.55	低
1304	aFKBD	ra602	y	dp	m	3.51	低
1305	aFKBD	ra602	y	dp	ra458	3.21	低
1306	aFKBD	ra602	y	dp	ra456	3.64	低
1307	aFKBD	ra602	y	dp	ra454	3.64	低
1308	aFKBD	ra602	y	dp	ra452	3.65	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1309	aFKBD	ra602	y	dp	ra453	3.66	低
1310	aFKBD	ra602	y	dp	ra310	3.86	低
1311	aFKBD	ra602	y	dp	ra463	3.66	低
1312	aFKBD	ra602	mf	dm	ml	4.23	高
1313	aFKBD	ra602	mf	ra459	ml	3.92	高
1314	aFKBD	ra602	mf	ra457	ml	4.27	低
1315	aFKBD	ra602	mf	ra321	ml	4.26	低
1316	aFKBD	ra602	mf	ra306	ml	4.26	中
1317	aFKBD	ra602	mf	ra463	ml	4.25	低
1318	aFKBD	ra602	y	dm	ml	3.79	低
1319	aFKBD	ra602	y	ra459	ml	3.50	中
1320	aFKBD	ra602	y	ra457	ml	3.90	低
1321	aFKBD	ra602	y	ra321	ml	3.90	低
1322	aFKBD	ra602	y	ra306	ml	3.89	低
1323	aFKBD	ra602	y	ra463	ml	3.91	低
1324	aFKBD	ra602	ra110	dp	ml	4.30	低
1325	aFKBD	ra602	ra115	dp	ml	4.02	中
1326	aFKBD	ra602	ra117	dp	ml	4.08	高
1327	aFKBD	ra602	ra116	dp	ml	4.08	中
1328	aFKBD	ra602	ra113	dp	ml	3.90	中
1329	aFKBD	ra602	ra114	dp	ml	3.87	高
1330	aFKBD	ra602	ra112	dp	ml	3.85	高
1331	aFKBD	ra602	ra111	dp	ml	3.56	低
1332	aFKBD	ra602	mf	dp	mi	4.13	中
1333	aFKBD	ra602	ra148	dp	ml	4.13	中
1334	aFKBD	ra602	napA	dp	ml	4.10	中
1335	aFKBD	ra602	tic	dp	ml	3.95	低
1336	aFKBD	ra602	ra136	dp	ml	3.67	低
1337	aFKBD	ra602	ra105	dp	ml	3.67	低
1338	aFKBD	ra602	ra137	dp	ml	4.14	中
1339	aFKBD	ra602	ra101	dp	ml	3.89	低
1340	aFKBD	ra602	ra540	dp	ml	4.04	低
1341	aFKBD	ra602	ra86	dp	ml	4.04	低
1342	aFKBD	ra602	ra204	dp	ml	4.04	低
1343	aFKBD	ra602	ra134	dp	ml	4.04	高
1344	aFKBD	ra602	ra135	dp	ml	4.20	低
1345	aFKBD	ra602	ra525	dp	ml	4.12	低
1346	aFKBD	ra602	ra122	dp	ml	4.00	中
1347	aFKBD	ra122	ra122	dp	ml	4.10	低
1348	aFKBD	ra122	y	dp	ml	3.76	低
1349	aFKBD	ra110	mf	dp	ml	4.41	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1350	aFKBD	ra115	mf	dp	ml	4.14	低
1351	aFKBD	ra117	mf	dp	ml	4.20	低
1352	aFKBD	ra116	mf	dp	ml	4.18	低
1353	aFKBD	ra113	mf	dp	ml	4.00	低
1354	aFKBD	ra114	mf	dp	ml	4.00	低
1355	aFKBD	ra112	mf	dp	ml	3.96	低
1356	aFKBD	ra111	mf	dp	ml	3.72	低
1357	aFKBD	ra109	mf	dp	ml	3.60	低
1358	aFKBD	ra108	mf	dp	ml	3.55	低
1359	aFKBD	ra148	mf	dp	ml	4.24	低
1360	aFKBD	napA	mf	dp	ml	4.24	低
1361	aFKBD	ra602	mf	dp	ml	4.05	高
1362	aFKBD	ra136	mf	dp	ml	3.79	低
1363	aFKBD	ra105	mf	dp	ml	3.81	低
1364	aFKBD	ra137	mf	dp	ml	4.27	低
1365	aFKBD	ra101	mf	dp	ml	4.08	低
1366	aFKBD	ra86	mf	dp	ml	4.39	低
1367	aFKBD	ra134	mf	dp	ml	4.11	低
1368	aFKBD	ra135	mf	dp	ml	4.26	低
1369	aFKBD	ra525	mf	dp	ml	4.17	低
1370	aFKBD	ra110	y	dp	ml	4.05	低
1371	aFKBD	ra115	y	dp	ml	3.79	低
1372	aFKBD	ra117	y	dp	ml	3.83	低
1373	aFKBD	ra116	y	dp	ml	3.84	中
1374	aFKBD	ra113	y	dp	ml	3.68	低
1375	aFKBD	ra114	y	dp	ml	3.66	低
1376	aFKBD	ra112	y	dp	ml	3.64	低
1377	aFKBD	ra111	y	dp	ml	3.40	低
1378	aFKBD	ra109	y	dp	ml	3.26	低
1379	aFKBD	ra108	y	dp	ml	3.20	低
1380	aFKBD	ra148	y	dp	ml	3.87	低
1381	aFKBD	napA	y	dp	ml	3.88	低
1382	aFKBD	ra136	y	dp	ml	3.50	低
1383	aFKBD	ra105	y	dp	ml	3.43	低
1384	aFKBD	ra540	y	dp	ml	3.77	低
1385	aFKBD	ra86	y	dp	ml	3.74	低
1386	aFKBD	ra204	y	dp	ml	3.70	低
1387	aFKBD	ra134	y	dp	ml	3.76	低
1388	aFKBD	ra135	y	dp	ml	3.94	低
1389	aFKBD	ra525	y	dp	ml	3.86	低
1390	aFKBD	ra602	mf	ra540	ml	4.23	中

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1391	aFKBD	ra602	y	ra540	ml	3.75	低
1392	aFKBD	ra602	y	ra86	ml	4.16	低
1393	aFKBD	ra602	mf	tic	ml	4.15	低
1394	aFKBD	ra602	y	tic	ml	3.75	低
1395	aFKBD	ra602	mf	ra105	ml	3.95	高
1396	aFKBD	ra602	y	ra105	ml	3.63	高
1397	aFKBD	ra602	mf	ra136	ml	3.87	低
1398	aFKBD	ra602	y	ra136	ml	3.54	低
1399	aFKBD	ra602	ra513	dp	ml	5.67	高
1400	aFKBD	ra602	ra120	dp	ml	4.88	低
1401	aFKBD	ra602	ra92	dp	ml	5.10	低
1402	aFKBD	ra602	ra107	dp	ml	5.14	高
1403	aFKBD	ra602	ra93	dp	ml	5.14	中
1404	aFKBD	ra602	ra95	dp	ml	5.28	低
1405	aFKBD	ra602	ra96	dp	ml	5.23	中
1406	aFKBD	ra602	ra87	dp	ml	4.91	中
1407	aFKBD	ra602	ra104	dp	ml	4.91	高
1408	aFKBD	ra602	ra123	dp	ml	4.90	高
1409	aFKBD	ra602	ra89	dp	ml	3.55	高
1410	aFKBD	ra602	ra90	dp	ml	3.67	中
1411	aFKBD	ra602	ra91	dp	ml	4.02	中
1412	aFKBD	ra602	ra97	dp	ml	5.25	低
1413	aFKBD	ra602	ra94	dp	ml	5.29	低
1414	aFKBD	ra602	ra353	dp	ml	5.43	中
1415	aFKBD	ra602	ra88	dp	ml	4.80	高
1416	aFKBD	ra602	ra185	dp	ml	4.92	高
1417	aFKBD	ra602	ra124	dp	ml	4.81	高
1418	aFKBD	ra602	ra526	dp	ml	5.07	高
1419	aFKBD	ra602	ra121	dp	ml	4.86	高
1420	aFKBD	ra602	ra339	dp	ml	4.91	高
1421	aFKBD	ra602	ra106	dp	ml	4.59	高
1422	aFKBD	ra602	my	dp	ml	4.58	高
1423	aFKBD	ra602	ra133	dp	ml	4.40	高
1424	aFKBD	ra602	mf	dp	ra83	4.16	低
1425	aFKBD	ra92	mf	dp	ml	5.26	低
1426	aFKBD	ra107	mf	dp	ml	5.27	低
1427	aFKBD	ra93	mf	dp	ml	5.32	低
1428	aFKBD	ra95	mf	dp	ml	5.43	低
1429	aFKBD	ra96	mf	dp	ml	5.44	低
1430	aFKBD	Ra87	mf	dp	ml	5.15	低
1431	aFKBD	ra602	ra108	dp	ml	3.46	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1432	aFKBD	ra123	mf	dp	ml	5.15	低
1433	aFKBD	ra89	mf	dp	ml	3.58	低
1434	aFKBD	ra90	mf	dp	ml	3.66	低
1435	aFKBD	ra97	mf	dp	ml	5.45	低
1436	aFKBD	ra94	mf	dp	ml	5.38	低
1437	aFKBD	ra353	mf	dp	ml	5.60	低
1438	aFKBD	ra88	mf	dp	ml	4.94	低
1439	aFKBD	ra185	mf	dp	ml	5.06	低
1440	aFKBD	ra124	mf	dp	ml	5.00	低
1441	aFKBD	ra526	mf	dp	ml	5.21	低
1442	aFKBD	ra121	mf	dp	ml	5.02	低
1443	aFKBD	ra119	mf	dp	ml	5.06	低
1444	aFKBD	ra339	mf	dp	ml	5.05	低
1445	aFKBD	ra106	mf	dp	ml	4.79	低
1446	aFKBD	my	mf	dp	ml	4.63	低
1447	aFKBD	ra133	mf	dp	ml	4.55	低
1448	aFKBD	ra513	y	dp	ml	4.10	高
1449	aFKBD	ra120	y	dp	ml	4.51	高
1450	aFKBD	ra92	y	dp	ml	4.72	低
1451	aFKBD	ra107	y	dp	ml	4.79	低
1452	aFKBD	ra93	y	dp	ml	4.80	低
1453	aFKBD	ra95	y	dp	ml	4.91	低
1454	aFKBD	ra96	y	dp	ml	4.92	低
1455	aFKBD	Ra87	y	dp	ml	4.58	低
1456	aFKBD	ra104	y	dp	ml	4.59	低
1457	aFKBD	ra123	y	dp	ml	4.58	低
1458	aFKBD	ra89	y	dp	ml	3.06	低
1459	aFKBD	ra90	y	dp	ml	3.24	低
1460	aFKBD	ra91	y	dp	ml	3.20	低
1461	aFKBD	ra97	y	dp	ml	4.77	低
1462	aFKBD	ra94	y	dp	ml	4.76	低
1463	aFKBD	ra353	y	dp	ml	5.14	低
1464	aFKBD	ra88	y	dp	ml	4.42	低
1465	aFKBD	ra185	y	dp	ml	4.49	低
1466	aFKBD	ra124	y	dp	ml	4.44	低
1467	aFKBD	ra526	y	dp	ml	4.75	低
1468	aFKBD	ra121	y	dp	ml	4.47	低
1469	aFKBD	ra119	y	dp	ml	4.50	低
1470	aFKBD	ra339	y	dp	ml	4.49	中
1471	aFKBD	ra106	y	dp	ml	4.25	低
1472	aFKBD	my	y	dp	ml	4.16	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1473	aFKBD	ra133	y	dp	ml	4.03	低
1474	raa26	ra602	mf	dp	ml	6.14	高
1475	raa26	ra602	y	dp	ml	5.89	高
1476	raa21	ra602	y	dp	ml	3.91	高
1477	raa21	ra602	mf	dp	ml	5.99	高
1478	raa7	ra602	mf	dp	ml	5.15	中
1479	raa7	ra602	y	dp	ml	4.08	低
1480	raa6	ra602	mf	dp	ml	6.33	高
1481	raa6	ra602	y	dp	ml	6.38	高
1482	raa1	ra602	mf	dp	ml	4.47	高
1483	raa1	ra602	y	dp	ml	4.47	低
1484	raa25	ra602	mf	dp	ml	5.90	高
1485	raa14	ra602	mf	dp	ml	7.44	低
1486	raa14	ra602	y	dp	ml	6.60	低
1487	raa16	ra602	mf	dp	ml	7.30	低
1488	raa16	ra602	y	dp	ml	6.52	低
1489	raa12	ra602	mf	dp	ml	6.10	高
1490	raa12	ra602	y	dp	ml	5.51	高
1491	raa3	ra602	mf	dp	ml	5.88	低
1492	raa3	ra602	y	dp	ml	5.28	低
1493	aFKBD	ra602	ra109	dp	ml	3.50	高
1494	raa13	ra602	y	dp	ml	6.65	低
1495	raa11	ra602	mf	dp	ml	6.29	高
1496	raa11	ra602	y	dp	ml	4.66	高
1497	raa15	ra602	mf	dp	ml	5.17	低
1498	raa15	ra602	y	dp	ml	4.70	低
1499	raa4	ra602	mf	dp	ml	4.69	低
1500	raa4	ra602	y	dp	ml	5.39	低
1501	raa31	ra602	mf	dp	ml	5.00	中
1502	raa29	ra602	mf	dp	ml	5.22	高
1503	raa29	ra602	y	dp	ml	4.59	中
1504	raa32	ra602	mf	dp	ml	5.66	中
1505	raa8	ra602	mf	dp	ml	4.71	高
1506	raa10	ra602	mf	dp	ml	4.91	高
1507	raa8	ra602	y	dp	ml	5.15	中
1508	raa10	ra602	y	dp	ml	4.19	低
1509	raa2	ra602	mf	dp	ml	4.76	中
1510	raa2	ra602	y	dp	ml	5.91	低
1511	raa5	ra602	mf	dp	ml	5.26	低
1512	raa5	ra602	y	dp	ml	4.60	低
1513	aFKBD	ra602	ra119	dp	ml	4.91	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1514	aFKBD	ra602	ra520	dp	ml	4.31	高
1515	aFKBD	ra602	ra569	dp	ml	4.10	中
1516	aFKBD	ra602	ra570	dp	ml	4.01	低
1517	aFKBD	ra602	ra571	dp	ml	4.01	低
1518	aFKBD	ra602	ra572	dp	ml	3.95	低
1519	aFKBD	ra602	ra399	dp	ml	4.71	低
1520	aFKBD	ra602	ra515	dp	ml	5.34	低
1521	aFKBD	ra602	ra398	dp	ml	6.89	低
1522	aFKBD	ra602	y	dp	ml	3.65	高
1523	raa9	ra602	mf	dp	ml	4.02	低
1524	aFKBD	ra132	mf	dp	ml	5.76	低
1525	aFKBD	ra127	mf	dp	ml	5.46	高
1526	aFKBD	ra126	mf	dp	ml	5.39	低
1527	aFKBD	ra189	mf	dp	ml	5.91	中
1528	aFKBD	ra84	mf	dp	ml	5.19	高
1529	aFKBD	ra83	mf	dp	ml	5.92	中
1530	aFKBD	ra130	mf	dp	ml	6.01	低
1531	aFKBD	ra600	mf	dp	ml	5.88	高
1532	aFKBD	ra565	mf	dp	ml	5.97	低
1533	aFKBD	ra602	y	dp	ra83	4.44	低
1534	aFKBD	tic	mf	dp	ml	4.10	低
1535	aFKBD	ra147	mf	dp	ml	6.18	低
1536	aFKBD	ra563	mf	dp	ml	6.14	低
1537	aFKBD	ra602	mf	dp	ml	5.83	低
1538	raa13	ra602	mf	dp	ml	7.41	低
1539	raa19	ra602	mf	dp	ml	5.46	低
1540	raa19	ra602	y	dp	ml	4.75	低
1541	raa20	ra602	mf	dp	ml	6.31	低
1542	raa22	ra602	ra471	dp	ml	3.31	中
1543	aFKBD	ra602	ra472	dp	ml	3.70	高
1544	aFKBD	ra602	ra471	dp	ml	5.26	高
1545	aFKBD	ra602	mf	ra473	ml	6.57	低
1546	aFKBD	ra602	y	ra473	ml	3.07	低
1547	aFKBD	ra602	ra512	ra105	ml	6.45	高
1548	aFKBD	ra513	ra512	ra105	ml	6.06	中
1549	aFKBD	ra513	mf	ra105	ml	5.84	中
1550	raa20	ra602	y	dp	ml	5.78	低
1551	aFKBD	ra513	ra512	dp	ml	6.23	低
1552	aFKBD	ra602	ra511	dp	ml	6.59	中
1553	aFKBD	ra513	ra520	dp	ml	5.13	中
1554	aFKBD	ra513	ra520	ra105	ml	4.13	高

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1555	raa18	ra602	mf	dp	ml	4.39	高
1556	rae27	ra602	mf	dp	ml	5.02	低
1557	raa17	ra602	mf	dp	ml	4.37	高
1558	afkbd	phg	ra500	dp	ml	3.81	高
1559	afkbd	phg	ra501	dp	ml	3.86	中
1560	afkbd	phg	ra502	dp	ml	3.83	低
1561	afkbd	phg	ra503	dp	ml	3.19	低
1562	afkbd	phg	ra504	dp	ml	3.22	低
1563	rae21	ra147	napA	ra562	g	6.94	高
1564	rae29	ra147	napA	ra562	g	6.67	高
1565	rae26	ra147	napA	ra562	g		低
1566	rae1	my	df	sar	df		中
1567	rae10	my	df	sar	df		中
1568	rae11	my	df	sar	df		低
1569	rae12	my	df	sar	df		低
1570	rae13	my	df	sar	df		中
1571	rae14	my	df	sar	df		低
1572	rae16	my	df	sar	df		低
1573	rae16a	my	df	sar	df		低
1574	rae17	my	df	sar	df		低
1575	rae18	my	df	sar	df		低
1576	rae19	my	df	sar	df		中
1577	rae2	my	df	sar	df		中
1578	rae20	my	df	sar	df		低
1579	rae21	my	df	sar	df		中
1580	rae26	my	df	sar	df		低
1581	rae3	my	df	sar	df		中
1582	rae4	my	df	sar	df		低
1583	rae5	my	df	sar	df		低
1584	rae9	my	df	sar	df		低
1585	afkbd	phg	ra655	dp	ml	3.72	高
1586	afkbd	phg	ra656	dp	ml	3.74	中
1587	afkbd	phg	ra626	dp	ml	3.15	低
1588	afkbd	phg	ra592	dp	ml	3.44	高
1589	afkbd	phg	ra618	dp	ml	3.10	低
1590	afkbd	phg	ra655	dp	ml	3.72	高
1591	afkbd	phg	ra656	dp	ml	3.74	中
1592	afkbd	phg	ra626	dp	ml	3.15	低
1593	afkbd	phg	ra592	dp	ml	3.44	高
1594	afkbd	phg	ra618	dp	ml	3.10	低
1595	afkbd	phg	ra620	dp	ml	3.92	低

化合物編號	具有連接子之FKBD	單體1	單體2	單體3	單體4	滯留時間	293T相對吸收
1596	afkbd	phg	ra623	dp	ml	3.96	低
1597	afkbd	ml	df	mi	g	6.48	高
1598	aFKBD	Ra602	Ra503	dp	ml	5.09	高
1599	aFKBD	mf	dp	ml		5.83	低
1600	aFKBD	Ra602	mf	ml		4.01	低
1601	aFKBD	Ra602	y	ml		3.53	低
1602	aFKBD	y	dp	ml		3.57	低
1603	aFKBD	Ra195	dp	ml		4.02	低
1604	aFKBD	mf	dp	ml		4.49	低

【0229】 在治療中，藥劑之劑量視需要在個體體重之約0.0001 mg/kg至約100 mg/kg、約0.01 mg/kg至約5 mg/kg、約0.15 mg/kg至約3 mg/kg、0.5 mg/kg至約2 mg/kg及約1 mg/kg至約2 mg/kg範圍內。在其他具體實例中，劑量在個體體重之約100 mg/kg至約5 g/kg、約500 mg/kg至約2 mg/kg及約750 mg/kg至約1.5 g/kg範圍內。舉例而言，視疾病之類型及嚴重程度而定，約1 μg/kg to 15 mg/kg（例如，0.1-20 mg/kg）藥劑為是否例如藉由一或多次單獨投予或藉由連續輸注向患者投予之候選劑量。典型的日劑量在約1 μg/kg至100 mg/kg或更大的範圍內，視上文所提及之因素而定。對於歷經數天或更長時間之重複投予，視病狀而定，持續治療直至出現疾病症狀之所需抑制為止。然而，其他劑量方案可為適用的。單位劑量可在例如約5 mg至500 mg範圍內，諸如50 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg及300 mg。療法之進程係藉由習知技術及分析來監測。

【0230】 在一些具體實例中，藥劑以小於約1 μg/kg，例如約0.35 μg/kg至約0.75 μg/kg或約0.40 μg/kg至約0.60 μg/kg之有效量（或劑量）投予人類患者。在一些具體實例中，藥劑之劑量為約0.35 μg/kg、或約0.40 μg/kg、或約0.45 μg/kg、或約0.50 μg/kg、或約0.55 μg/kg、或約0.60 μg/kg、或約0.65 μg/kg、或約0.70 μg/kg、或約0.75 μg/kg、或約0.80 μg/kg、或約0.85 μg/kg、或約0.90 μg/kg、或約0.95 μg/kg或約1 μg/kg。在各種具體實例中，藥劑之絕對劑量為約2 μg/個體至約45 μg/個體、或約5 μg/個體至約40 μg/個體、或約10 μg/個體至約30 μg/個體、或約15 μg/

個體至約25 μg/個體。在一些具體實例中，藥劑之絕對劑量為約20 μg、或約30 μg、或約40 μg。

【0231】 在各種具體實例中，藥劑之劑量可由人類患者之體重決定。舉例而言，對於約0至約5 kg（例如，約0、或約1、或約2、或約3、或約4、或約5 kg）之小兒人類患者，藥劑之絕對劑量為約2 μg；或對於約6至約8 kg（例如，約6、或約7、或約8 kg）之小兒人類患者為約3 μg；或對於約9至約13 kg（例如，9、或約10、或約11、或約12、或約13 kg）之小兒人類患者為約5 μg；或對於約14至約20 kg（例如，約14、或約16、或約18、或約20 kg）之小兒人類患者為約8 μg；或對於約21至約30 kg（例如，約21、或約23、或約25、或約27、或約30 kg）之小兒人類患者為約12 μg；或對於約31至約33 kg（例如，約31、或約32、或約33 kg）之小兒人類患者為約13 μg；或對於約34至約50 kg（例如，約34、或約36、或約38、或約40、或約42、或約44、或約46、或約48、或約50 kg）之成人患者為約20 μg；或對於約51至約75 kg（例如，約51、或約55、或約60、或約65、或約70、或約75 kg）之成人患者為約30 μg；或對於大於約114 kg（例如，約114、或約120、或約130、或約140、或約150 kg）之成人患者為約45 μg。

【0232】 在某些具體實例中，根據本文所提供之方法之藥劑經皮下（s.c.）、靜脈內（i.v.）、肌肉內（i.m.）、鼻內或局部投予。本文所描述之藥劑之投予可獨立地為每天一至四次或每月一至四次或每年一至六次或每兩年、三年、四年或五年一次。投予可持續一天或一個月、兩個月、三個月、六個月、一年、兩年、三年之持續時間，且可甚至持續人類患者之終身。劑量可作為單次劑量投予或分為多次劑量。在一些具體實例中，藥劑係投予約1至約3次（例如，1或2或3次）。

【0233】 提供以下實施例以進一步說明本發明之優點及特徵，但其並不意欲限制本發明之範疇。儘管此實施例為可能使用之彼等實施例之典型實施例，但可替代地使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之其他程序、方法或技術。

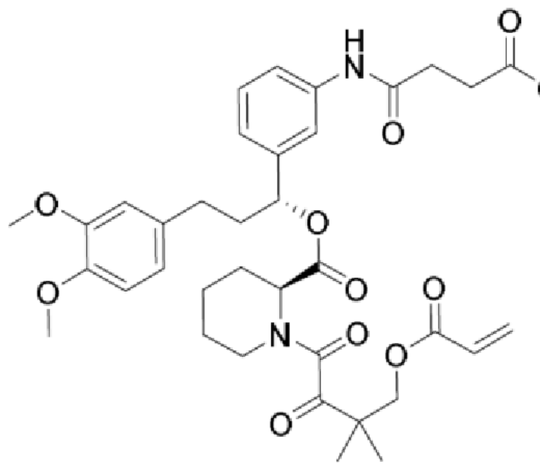
實施例

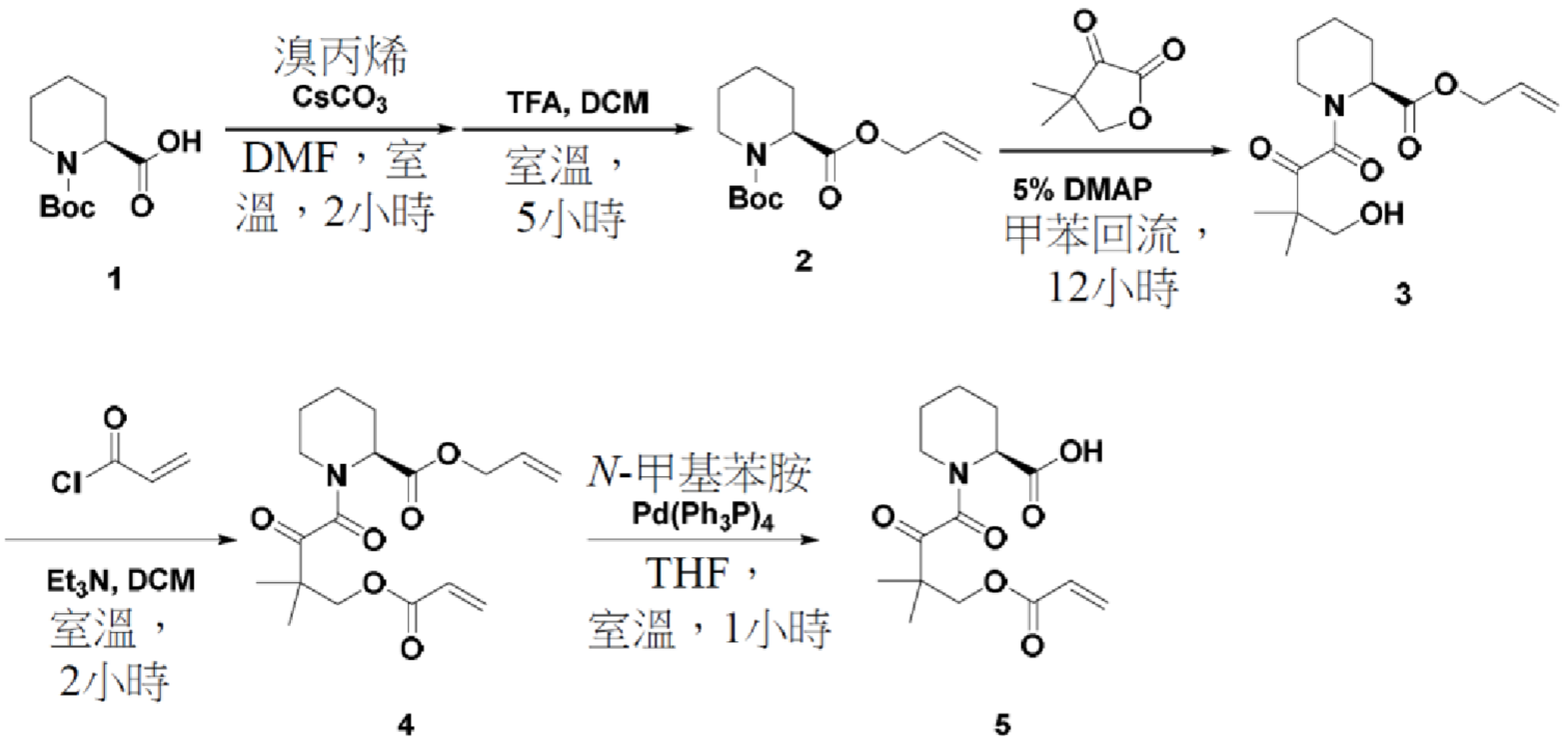
【0234】 用於合成之通用實驗.合成試劑.哌啶、*N,N*-二異丙基乙胺（DIPEA）係購自Alfa Aesar。無水吡啶係購自Acros。具有2-氯三苯甲基氯之固體支撐物樹脂（目錄號：03498）係購自Chem-Impex。HATU係購自ChemImpex。Fmoc保護之胺基酸建構嵌段係購自ChemImpex、Novabiochem或GL Biochem。二氯甲烷（DCM或CH_2Cl_2）、甲醇（MeOH）、己烷、乙酸乙酯（EtOAc）、1,2-二氯乙烷（DCE，無水）、*N,N*`-二甲基甲醯胺（DMF，無水）、第2代荷維達-格拉布氏催化劑（Hoveyda-Grubbs catalyst）及所有其他化學試劑係購自Sigma-Aldrich。

【0235】 用於合成及純化之儀器.用Burker-400及Burker-500記錄NMR光譜。用Agilent LC-MS系統（Agilent 1260系列，質量偵測器6120四極桿）進行高效液相層析分析。在用於96個導管（在SiliCycle管中30-200 mg中之樹脂）之Mettler-Toledo Bohdan MiniBlock系統或VWR微型震盪器（具有燒結盤之塑膠注射器中之0.2-2 g樹脂）上進行固相反應之軌道震盪。試劑用MiniBlock系統之可調節的Rainin 8-通道移液管添加。微波反應係用來自Anton Parr之具有碳化矽24孔區塊之Biotage Initiator Plus或Multiwave Pro進行。0.05-50 g規模下之化合物純化係用Teledyne Isco CombiFlash Rf 200或Biotage Isolera One systems，接著Heidolph旋轉式汽化器進行。1-50 mg規模下之純化係用Agilent HPLC系統進行。藉由SPE濾筒（Biotage，460-0200-C，ISOLUTE，SI 2g/6mL）以高通量方式在真空歧管（Sigma-Aldrich，Visiprep™SPE真空歧管，一次性襯墊，12-端口）上純化45,000-化合物庫中之雷帕弗辛之混合物，接著用使得內部空氣快速流動以移除溶劑之定製設計之盒子（50 cm×50 cm×15 cm）乾燥隔夜。藉由Mettler-Toledo分析天平進行庫中之化合物之高通量稱重，該分析天平用定製寫碼的電子試算表與電腦連接（具有RS232端口Sartorious Entris線）。

FKBD實施例1

4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（aFKBD）





流程3. 中間物5 ((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸)之合成.

【0236】 **1-(第三丁基)(S)-哌啶-1,2-二甲酸2-烯丙酯（2）.**向*N*-Boc高脯胺酸1（6.30 g）於DMF（40 mL）中之溶液中添加Cs_2CO_3（2.90 g）。在室溫下攪拌所得懸浮液5分鐘，之後添加溴丙烯（6.3 g）。在室溫下攪拌2小時之後，懸浮液經由矽藻土墊過濾，用EtOAc（50 mL）沖洗且用HCl（1 M，50 mL×3）洗滌。有機層經Na_2SO_4脫水且與甲苯（30 mL×2）共蒸發。收集呈黃色油狀物之粗產物（8.10 g），且其足夠純而不經進一步純化即用於下一步驟中。將粗產物（8.10 g）及TFA（4.3g）充分混合於二氯甲烷（20 mL）中且在室溫下攪拌0.5小時。收集

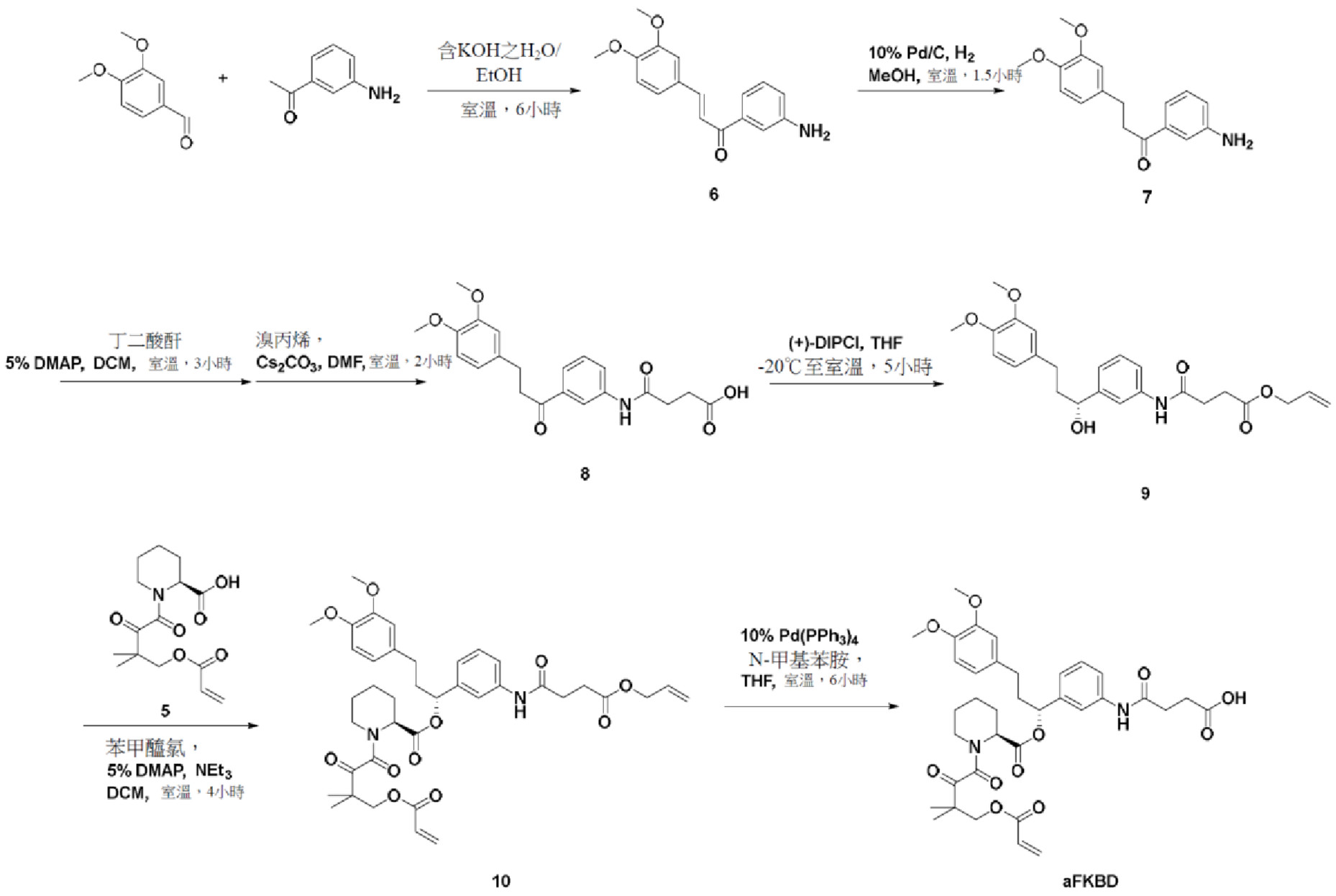
呈黃色油狀物之 (S)-哌啶-1,2-二甲酸2-烯丙酯1-(第三丁酯)**2**（3.00 g）且其足夠純而不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0237】 (S)-1-(4-羥基-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸烯丙酯（3）.將化合物**2**（3.0 g）、二氫-4,4-二甲基-2,3-呋喃二酮（2.1 g）及DMAP（20 mg）溶解於甲苯（20 mL）中且反應用油浴（120℃）回流14小時。在移除溶劑之後，藉由具有EtOAc/己烷（1/3）之管柱層析（80-200目）純化殘餘物。收集呈黃色油狀物之**3**（3.50 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.04 - 5.80 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 2H), 3.50 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.20 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1.84 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.34 (m, 2H), 1.24 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 205.9, 170.1, 168.1, 131.4, 119.2, 69.3, 66.3, 51.6, 49.5, 44.2, 26.3, 24.8, 21.3, 21.2, 21.0。

【0238】 (S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸烯丙酯（4）歷經30分鐘將含丙烯醯氯（0.78 g）之無水CH_2Cl_2（20 mL）逐滴添加至化合物**3**（3.50 g）及*N*,*N*-二異丙基乙胺（2.0 mL）於具有冰批料之50 mL CH_2Cl_2中之混合物中。添加之後，使反應在室溫下攪拌30分鐘，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液（20 mL）中止。有機相用水洗滌，經Na_2SO_4脫水，濃縮且藉由管柱（EtOAc:己烷=1:5）純化，得到呈黃色油狀物之產物**4**（2.21 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.39 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 17, 11 Hz, 1H), 5.91 (ddt, *J* = 17, 11, 6 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 11, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (ddd, *J* = 17, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 11, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 6, 4, 2.5 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 13, 1.5 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 13, 3 Hz, 1H), 2.34 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.8, 169.8, 166.7, 165.5, 131.5, 131.2, 128.0, 118.9,

69.5, 69.3, 66.0, 51.3, 46.7, 43.9, 26.4, 24.9, 22.2, 21.5, 21.1 。對於 [M+H]+ C18H25NO6之HRMS，計算值：352.1760，觀測值：352.1753。

【0239】 **(S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸（5）.** 將化合物**4**（4.2 g）、Pd(PPh3)4（230 mg）、*N*-甲基苯胺（2.5 mL）溶解於THF（40 mL）中且在室溫下攪拌6小時。反應混合物隨後用EtOAc（80 mL）稀釋且用HCl（1 M，50 mL×3）洗滌。將有機相分離，經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮。使用管柱層析（200-400目）純化粗產物，其中副產物可用含2% MeOH之二氯甲烷洗提，接著用含3% MeOH及0.1% AcOH之二氯甲烷洗提所需產物。收集呈白色固體狀之**5**（2.55 g）（66%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 17 Hz, 1H), 6.08 (dd, *J* = 17, 10 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.55-4.30 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1.91 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.42 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.7, 175.3, 166.8, 165.7, 131.4, 127.8, 69.6, 69.5, 51.2, 46.7, 44.0, 26.2, 24.9, 22.1, 21.8, 21.1。對於[M+H]+ C15H21NO6之HRMS，計算值：312.1447，觀測值：312.1444。



流程4. aFKBD之合成.

【0240】 (E)-1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（6）. 向3,4-二甲氧基苯甲醛（5.10 g）及3-胺基苯乙酮（4.15 g）混合物於EtOH（20 mL，95%）中之溶液中添加NaOH（0.2 g於2 mL水中）。在室溫下攪拌反應混合物6小時且形成黃色沈澱物之漿料。隨後將反應混合物用EtOAc（40 mL）稀釋且用水（30 mL×3）洗滌。一旦經濃縮，粗產物**6**（9.0 g）足夠純淨以用於下一步驟。

【0241】 1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮（7）. 向α,β-不飽和酮**6**（粗物質，9.0 g）於MeOH（20 mL）中之溶液中添加Pd/C（10%，1.61 g）。藉由使用氫氣球及高真空用氫氣重複沖洗反應容器。在室溫下攪拌反應混合物1小時，隨後經由矽藻土墊過濾。更長的反應時間將使得反應產生非所需副產物。濃縮濾液且進行管柱層析（50 g矽膠）並且用EtOAc/CH_2Cl_2/己烷（1/3/3至1/1/1）洗提。收集呈黃色油狀物之**7**（2.48 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.16 (m, 3H, ar), 6.92 - 6.71 (m, 4H, ar), 3.86 (s, 3H, OCH3), 3.85 (s, 3H, OCH3), 3.81 (s, 2H, NH2), 3.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, COCH2), 2.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArCH2). ^{13}C NMR

(126 MHz, $CDCl_3$) δ 199.66 (C=O), 148.90 (ar), 147.38 (ar), 146.82 (ar), 138.03 (ar), 134.03 (ar), 129.49 (ar), 120.19 (ar), 119.61 (ar), 118.44 (ar), 113.91 (ar), 111.87 (ar), 111.35 (ar), 55.98 (OCH3), 55.87 (OCH3), 40.80 (COCH2), 29.91 (ArCH2)。對於[M+H]+ C17H19NO3之HRMS，計算值：286.1443，觀測值：286.1436。

【0242】 **4-((3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（9）.** 將苯胺**7**（3.50 g）、丁二酸酐（1.0 g）及DMAP（61 mg）混合於二氯甲烷（30 mL）中。在室溫下攪拌3小時之後，用HCl（1 M，30 mL×4）洗滌反應混合物。收集呈白色固體狀之粗產物（3.80 g）且不經進一步純化即直接用於下一步驟中。將Cs_2CO_3（1.86 g）添加至上述粗產物（3.80 g）於DMF（20 mL）中之溶液中。在室溫下攪拌所得懸浮液10分鐘，隨後添加溴丙烯（1.50 mL）。將反應混合物攪拌額外2小時。用矽藻土墊濾出白色沈澱物。用EtOAc（40 mL）及H_2O（40 mL）添加濾液。在攪拌10分鐘後，產物沈澱。產物9（2.11 g）藉由過濾得到，風乾為灰白色固體，且不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0243】 **(S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(R)-1-(3-(4-(烯丙氧基)-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（10）.** 將醇**9**（1.65 g）及甲酸**5**（1.26 g，合成參見FKBD 實施例1）溶解於THF（無水，5 mL）及二氯甲烷（無水，10 mL）之混合物中。依次添加苯甲醯氯（0.60 mL）、Et3N（1.0 mL）及DMAP（18 mg）且將所得懸浮液在室溫下攪拌2小時。不進行進一步處理，混合物經受具有EtOAc/己烷（1/2à1/1）之管柱層析（80-200目）。收集呈黃色泡沫狀之**10**（2.50 g）。1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.08 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.39 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17, 10.5, 6 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.79 (ddd, *J* = 10.5, 8, 3.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 2H), 5.31 (d, *J* = 6

Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.60 (dt, *J* = 6, 1.5 Hz, 2H), 4.33 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 18, 8 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.62 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 6H). 13C NMR (126 MHz, CDCl3) δ 205.6, 172.6, 169.8, 169.3, 166.2, 165.6, 148.9, 147.3, 140.7, 138.6, 133.5, 132.0, 131.5, 129.2, 127.8, 122.0, 120.2, 119.3, 118.4, 117.2, 111.7, 111.3, 76.5, 69.2, 65.5, 55.9, 55.9, 51.3, 46.8, 44.1, 38.1, 31.9, 31.1, 29.3, 26.1, 25.1, 22.0, 21.9, 20.9。

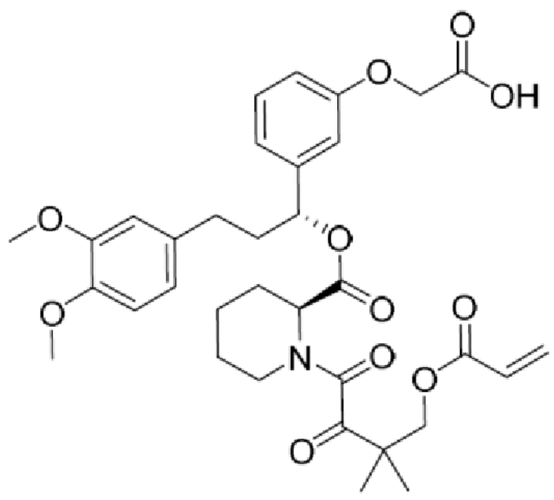
【0244】 **4-((3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（aFKBD）**. 在室溫下將**10**（2.50 g）、Pd(PPh3)4（100 mg）、*N*-甲基苯胺（1.0 mL）充分混合於THF（20 mL）中5小時。反應混合物隨後用EtOAc（50 mL）稀釋且用HCl（1 M，50 mL×3）洗滌。有機相經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮。藉由管柱層析（200-400目）純化粗產物，其中副產物可用含2% MeOH之二氯甲烷洗提，接著用含3% MeOH及0.05% AcOH之二氯甲烷洗提所需產物。收集呈灰白色泡沫狀之**aFKBD**（2.25 g）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 1H), 6.74 - 6.58 (m, 2H), 5.85 - 5.68 (m, 2H), 5.39 - 5.24 (m, 1H), 4.29 (q, *J* = 11 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 13 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.63 - 2.48 (m, 2H), 2.36 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.99 (m, 1H), 1.85 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 1.55 - 1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 205.6, 176.8, 170.4, 169.4, 166.4, 166.1, 148.9, 147.3, 145.9, 140.7, 138.5, 133.5, 129.2, 122.1, 121.9, 120.2, 119.5, 117.4, 111.8, 111.4, 76.6,

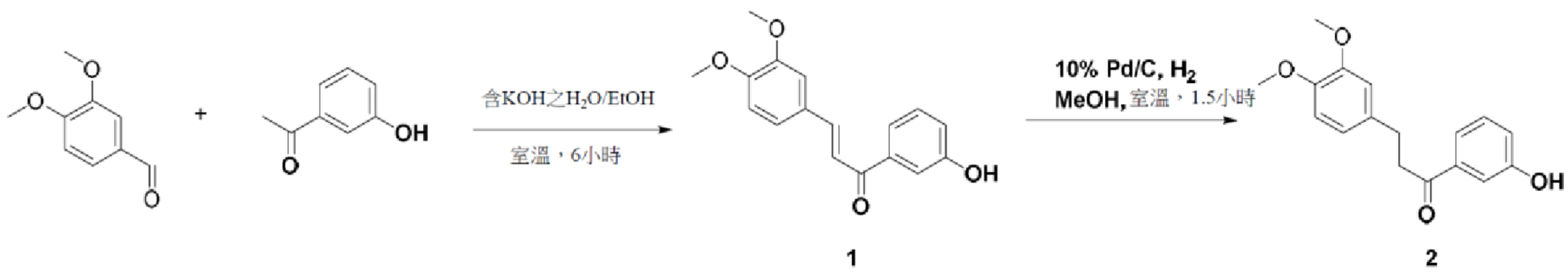
69.0, 55.9, 55.8, 51.4, 46.8, 44.1, 38.1, 31.6, 31.1, 29.3, 26.2, 25.0, 21.8, 20.9, 18.1。

對於[M+H]+ C36H44O2N11之HRMS，計算值：681.3023，觀測值：681.3018。

FKBD實施例2

2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（eFKBD）





流程5. eFKBD之合成.

【0245】 (S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲

酸(R)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯

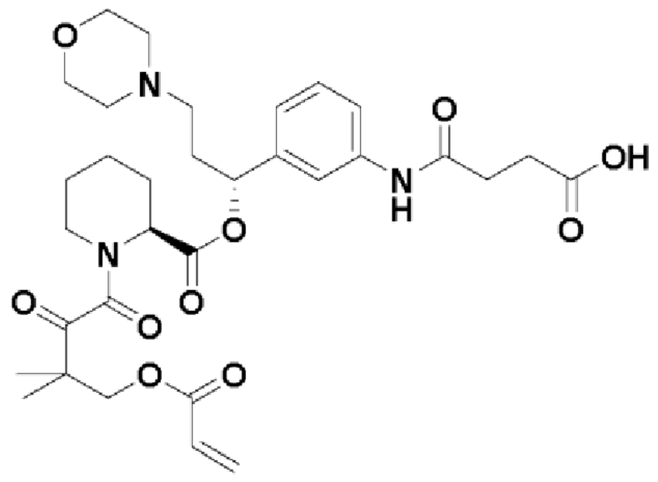
（6）.在氬氣保護下將醇**4**（3.8 g，1.0當量，其合成參見Liu等人 (2014) Angew. Chem. Int. Ed. 53:10049-55）、甲酸**5**（4.1 g，1.2當量，合成參見FKBD 實施例1）及DMAP（134 mg，0.1當量）溶解於THF（無水，35 mL）及二氯甲烷（無水，35 mL）於圓底42燒瓶中之混合物中。經由注射器依次逐滴添加Et3N（4.7 mL）及苯甲醯氯（2.17 mL，2.62 g，1.7當量），且在室溫下攪拌所得懸浮液2小時。經由TLC監測反應。當達成完全轉化時，反應混合物用500 Ml EtOAc稀釋，用5% HCl及飽和$NaHCO_3$洗滌。有機相用鹽水洗滌，且經Na_2SO_4脫水。隨後移除溶劑且藉由具有EtOAc/己烷（1/10至1/3）之管柱層析（80-200目）純化產物。收集呈淺黃色泡沫狀之**6**（5.3 g，69%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 - 6.64 (m, 2H), 6.38 (dd, *J* = 17, 1.5 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 17, 10.5 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 8, 6 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.36 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 3.17 (td, *J* = 13, 3.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.44 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.8, 169.4, 167.8, 166.4, 165.4, 158.1, 148.9, 147.3, 141.3, 133.4, 131.2, 129.7, 127.9, 120.2, 119.8, 114.2, 113.2, 111.7, 111.3, 82.3, 76.7, 69.2, 65.7, 55.9, 55.8, 51.4, 46.6, 44.0, 37.9, 31.2, 28.0, 26.4, 25.0, 22.1, 21.6, 21.1。對於[M+H]+ C38H49NO11之HRMS，計算值：696.3384，觀測值：696.3386。

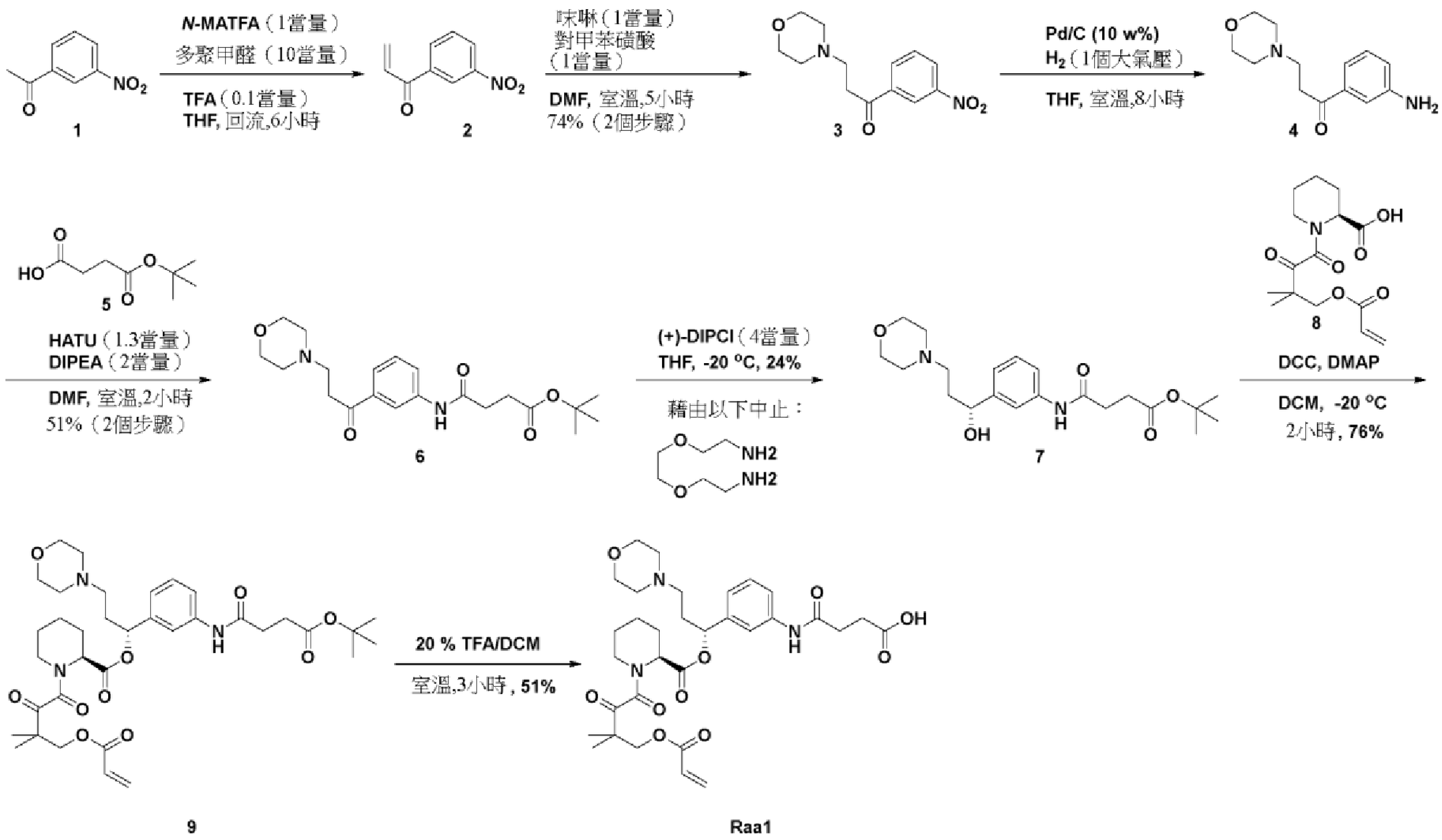
【0246】 2-(3-((R)-1-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（eFKBD）. 在Ar保護下將化合物**6**（5.3 g，1.0當量）溶解於圓底燒瓶中之60 mL二氯甲烷中。隨

後在3.5小時期間經由注射器以3份添加TFA（17 mL，11.4 g，13當量），同時在室溫下攪拌。經由TLC監測反應。當達成完全轉化時，在真空下移除溶劑及TFA。藉由具有EtOAc/己烷（1/5à1/1）之管柱層析（80-200 目）純化產物。收集呈淡黃色泡沫狀之eFKBD（ 4.6 g，96%）。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, *J* = 3.5 Hz, 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.69-6.67 (m, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.05-6.02 (m, 1H), 5.83-5.72 (m, 2H), 5.30-5.28 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 10, 5 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10, 6 Hz, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 204.6, 169.2, 166.7, 165.7, 157.9, 149.0, 147.5, 141.7, 131.4, 129.9, 127.9, 120.0, 115.4, 111.8, 111.4, 111.1, 69.3, 65.2, 60.5, 55.9, 51.7, 44.1, 38.0, 31.4, 22.1, 21.1, 14.2。對於[M+H]+ C34H42NO11之HRMS，計算值：640.2758，觀測值：640.2761。

FKBD實施例3

4-(3-((R)-1-((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-味啉基丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa1）





流程6. Raa1 FKBD部分之合成.

【0247】 **1-(3-硝苯基)丙-2-烯-1-酮（2）.** 在室溫下將多聚甲醛（36 g，120 mmol）添加至1-(3-硝苯基)乙酮**1**（20 g，120 mmol）、N-甲基苯胺三氟乙酸酯（26.8 g，120 mmol）及TFA（1.4 g，12 mmol）於THF（300 mL）中之攪拌溶液中，將所得反應物加熱至回流持續16小時。真空移除溶劑，用水（100 mL）及EA（200 mL）稀釋殘餘物。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（14.2 g，粗物質），其未經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 178.1。

【0248】 **3-味啉基-1-(3-硝苯基)丙-1-酮（3）.** 向**2**（12 g，33.9 mmol，粗物質）於DMF（30 mL）中之溶液中添加味啉（2.95 g，33.9 mmol），接著添加4-

甲基苯磺酸（5.83 g，33.9 mmol）。在室溫下攪拌5小時後，用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-10%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**3**（6.6 g，74%）。$[M+H]^+$ = 265.2

【0249】 **1-(3-胺基苯基)-3-味啉基丙-1-酮（4）.**在室溫下向**3**（4.2 g，15.9 mmol）於THF（20 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（潤濕，840 mg）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物8小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之粗化合物**4**（3.46 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 235.1

【0250】 **4-(3-(3-味啉基丙醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向**4**（5.05 g，21.5 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（4.86 g，27.95 mmol）於DMF（20 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.55 g，43 mmol），接著添加HATU（10.62 g，27.95 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（4.3 g，51%）。$[M+H]^+$ = 391.0

【0251】 **(R)-4-(3-(1-羥基-3-味啉基丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（4.1 g，10.5 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（42 mmol）之庚烷（1.7 M，24.7 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**6**完全轉化，藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（7 g，47.25 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**7**（1.0 g，24%）。$[M+H]^+$ = 393.0

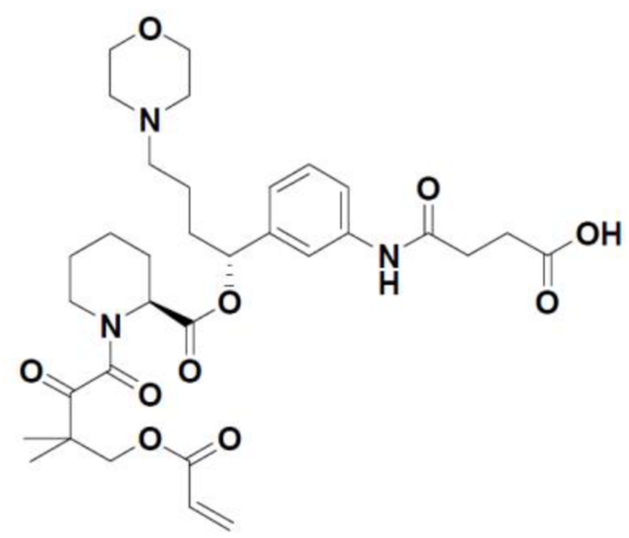
【0252】　(*S*)-((*R*)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-味啉基丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（9）. 在氬氣氛圍下，將**7**（1.0 g，2.55 mmol）及**8**（952 mg，3.06 mmol）於無水DCM（25 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（630 mg，3.06 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，31 mg，0.255 mmol）溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**9**（1.3 g，76%）。$[M+H]^+$ = 686.0

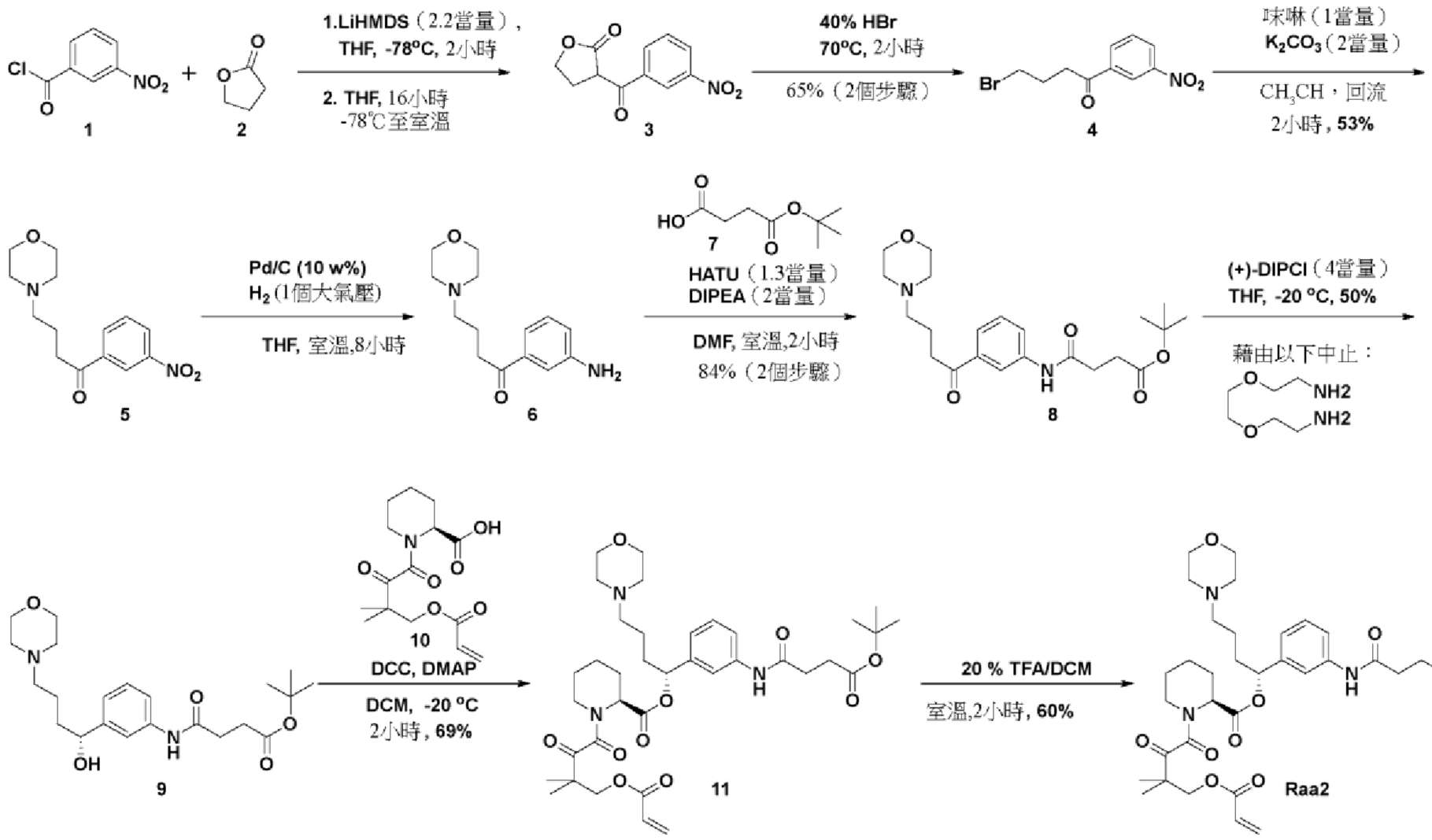
【0253】　4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-味啉基丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（RAa-1）

在室溫下向**9**（1.3 g，1.9 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（2 mL）。在室溫下攪拌所得混合物3小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈白色固體狀之**RAa-1**（620 mg，51%）。

FKBD實施例4

4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-味啉基丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa2）





流程7. Raa2 FKBD部分之合成.

【0254】 **3-(3-硝基苯甲醯基)-二氫呋喃-2(3*H*)-酮（3）.** 在-78℃下向二氫呋喃-2(3H)-酮**2**（6.02 g，70 mmol）於無水THF（60 mL）中之攪拌溶液中添加LiHMDS（1 M於THF中，77 mL，77 mmol）且在氬氣氛圍下攪拌2小時。隨後在-78℃下添加3-硝基苯甲醯氯**1**（6.5 g，35 mmol）於無水THF（10 mL）中之溶液。使所得反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌16小時。用飽和NH_4Cl水溶液（20 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之化合物**3**（8.5 g，粗物質），其未經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 236.1

【0255】 **4-溴-1-(3-硝苯基)丁-1-酮（4）.** 將3（25.9 g，110 mmol，粗物質）於40% HBr（150 mL）中之溶液加熱至70℃持續2小時。將反應混合物冷卻至室溫且用飽和$NaHCO_3$水溶液調節pH至5-6，用EA（200 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，EA/PE=0-10%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**4**（18.5 g，對於2 個步驟74%）。

【0256】 **4-味啉基-1-(3-硝苯基)丁-1-酮（5）.** 在室溫下向**4**（8.5 g，31.25

mmol）及味啉（2.72 g，31.25 mmol）於CH_3CN（100 mL）中之溶液中添加K_2CO_3（8.64 g，62.5 mmol）。將所得反應混合物加熱至回流持續2小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**5**（4.6 g，53%）。$[M+H]^+ = 279.2$

【0257】 **1-(3-胺基苯基)-4-味啉基丁-1-酮（6）.** 在室溫下向**5**（5.9 g，21.2 mmol）於THF（60 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（潤濕，1.18 g）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物10小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗化合物**6**（4.8 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+ = 249.0$

【0258】 在室溫下向**6**（4.8 g，19.35 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**7**（4.86 g，27.95 mmol）於DMF（15 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.0 g，38.7 mmol），接著添加HATU（9.56 g，25.15 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**8**（6.6 g，84%）。$[M+H]^+ = 405.0$

【0259】 **(*R*)-4-(3-(1-羥基-4-味啉基丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（9）.** 在-20℃下向酮**8**（5.0 g，12.4 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（49.6 mmol）之庚烷（1.7 M，29 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**8**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（8.3 g，55.8 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**9**（2.5 g，50%）。$[M+H]^+ = 407.3$

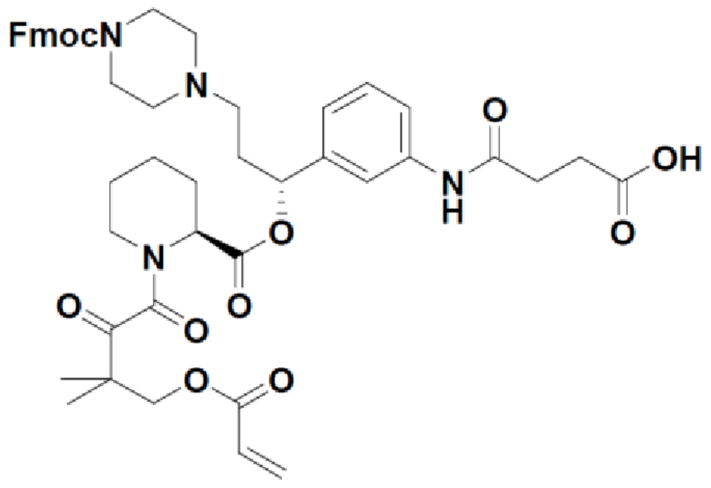
【0260】 **(*S*)-((*R*)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-4-味啉基丁**

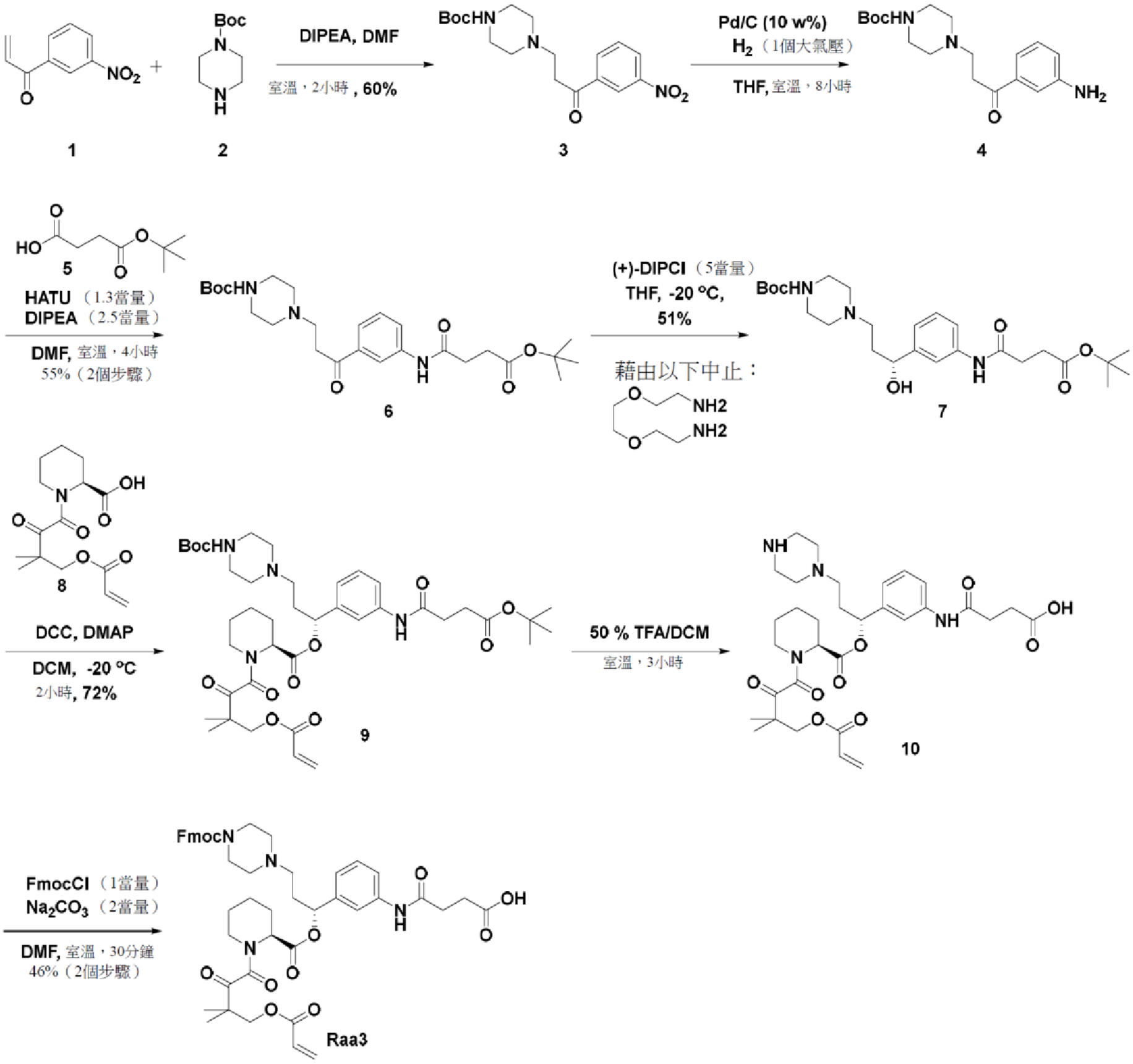
基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（11）. 將**9**（2.45 g，6.05 mmol）及**10**（2.29 g，7.38 mmol）於無水DCM（40 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.52 g，7.38 mmol）於無水DCM（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，75 mg，0.615 mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**11**（3 g，69%）。$[M+H]^+$ = 700.0

【0261】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-味啉基丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa2）.** 在室溫下向**11**（1.0 g，1.42 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（2 mL）。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈白色固體狀之**Raa2**（550 mg，60%）。

FKBD實施例5

4-(3-((*R*)-3-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)哌咁-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa3）





流程8. Raa3 FKBD部分之合成.

【0262】 **4-(3-(3-硝苯基)-3-側氧基丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯（3）.**向**1**（10 g，28.2 mmol，粗物質）於DMF（20 mL）中之溶液中添加DIPEA（3.64 g，28.2 mmol），接著添加**2**（5.24 g，28.2 mmol）。在室溫下攪拌2小時後，用H_2O（100 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-10%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色油狀物之化合物**3**（6.1 g，60%）。$[M+H]^+$ = 364.2

【0263】 **4-(3-(3-胺基苯基)-3-側氧基丙基)哌啡-1-甲酸第三丁酯（4）.** 在室溫下向3（6.1 g，15.9 mmol）於THF（50 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，1.22g）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物8小時。隨後過濾反應混合

物且在真空中濃縮，得到呈棕色固體狀之粗化合物**4**（5.5 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 334.3

【0264】 **4-(3-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-側氧基丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（6）.**在室溫下向**4**（5.2 g，15.6 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（3.53 g，20.27 mmol）於DMF（35 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.04 g，38.99 mmol），接著添加HATU（7.71 g，20.27 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物4小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，PE/EA=0-50%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（4.3 g，56%）。$[M+H]^+$ = 490.4

【0265】 **(*R*)-4-(3-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-羥丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（3.8 g，7.76 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（38.8 mmol）之庚烷（1.7 M，23 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**6**完全轉化，藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（6.32 g，42.68 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**7**（1.9 g，51%）。$[M+H]^+$ = 492.3

【0266】 **4-((*R*)-3-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)丙基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（9）.** 在氬氣氛圍下，將**7**（1.03 g，2.1 mmol）及**8**（784 mg，2.52 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（865 mg，4.2 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，26 mg，0.21 mmol）溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物

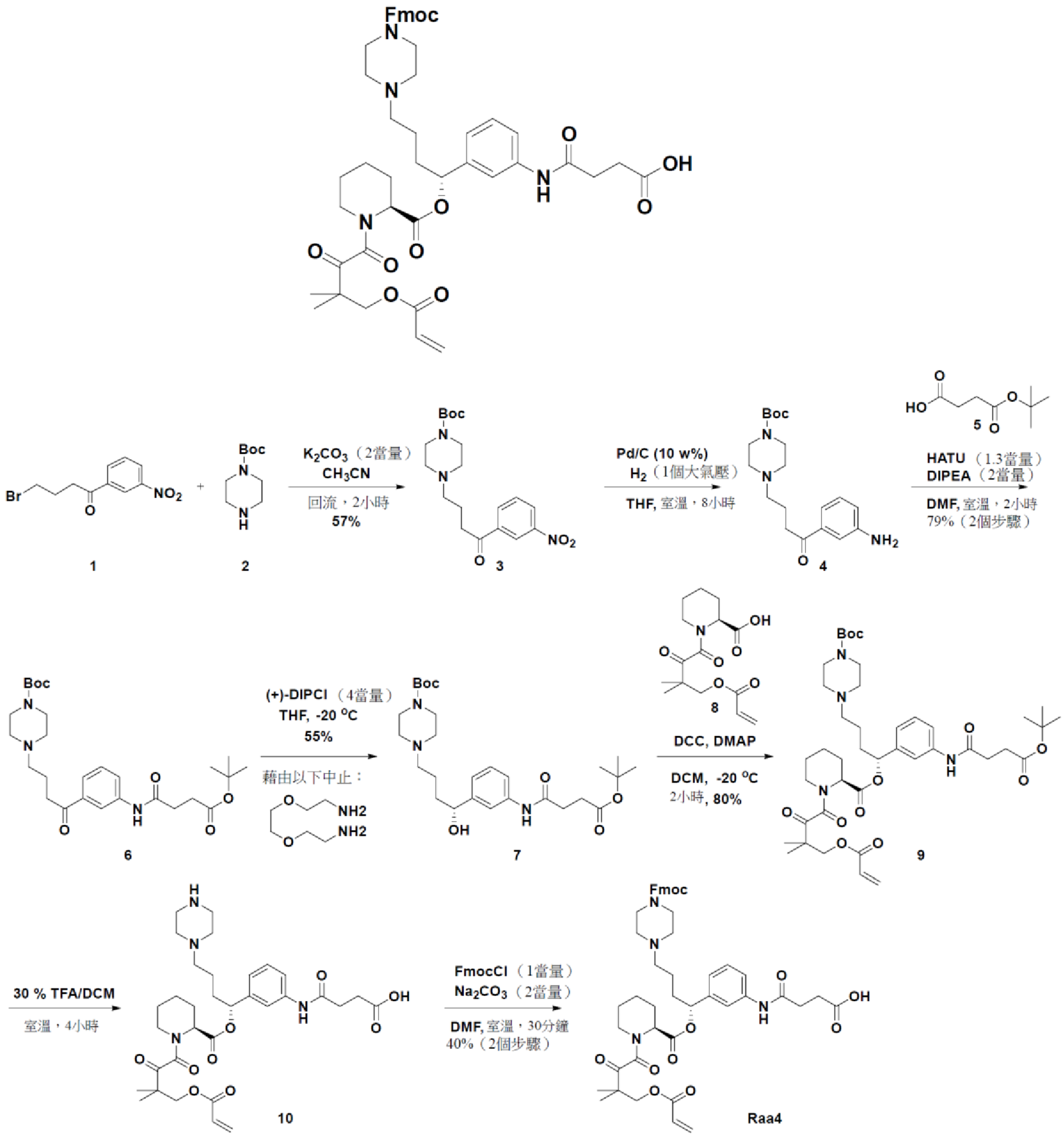
且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**9**（1.2 g，72%）。$[M+H]^+$ = 784.9

【0267】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(吡咔-1-基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（10）.**在室溫下向**9**（1.2 g，1.9 mmol）於DCM（6 mL）中之溶液中添加TFA（3 mL）。在室溫下攪拌所得混合物3小時。在真空中濃縮反應混合物，得到呈黃色固體狀之化合物**10**（1.1 g，粗物質）。$[M+H]^+$ = 628.9

【0268】 **4-(3-((*R*)-3-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)吡咔-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa3）.** 在室溫下向10（1.1 g，1.74 mmol）於DMF（4 mL）中之溶液中添加Na_2CO_3（369 mg，3.48 mmol），接著添加FmocChloride（450 mg，1.74 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。用H_2O（10 mL）中止反應，用EA（30 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之**Raa3**（680 mg，46%）。

FKBD實施例6

4-(3-((*R*)-4-(4-(((9*H*-芴-9-基)甲氧基)羰基)吡咔-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa4）



流程9. Raa4 FKBD部分之合成.

【0269】 **4-(4-(3-硝苯基)-4-側氧基丁基)哌啡-1-甲酸第三丁酯（3）.** 在室溫下向**1**（10.5 g，38.6 mmol）及**2**（7.2 g，38.6 mmol）於CH_3CN（100 mL）中之溶液中添加K_2CO_3（10.7 g，77.2 mmol）。將所得反應混合物加熱至回流持續2小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**3**（8.3 g，57%）。$[M+H]^+ = 378.0$

【0270】 **4-(4-(3-胺基苯基)-4-側氧基丁基)哌啡-1-甲酸第三丁酯（4）.** 在

室溫下向3（8.3 g，22 mmol）於THF（60 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，1.66 g）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物10小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈黃色固體狀之粗化合物**4**（7.4 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 348.3

【0271】 **4-(3-(4-味啉基丁醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向**4**（7.4 g，21.3 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（4.82 g，27.6 mmol）於DMF（15 mL）中之溶液中添加DIPEA（5.5 g，42.6 mmol），接著添加HATU（10.5 g，27.69 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。用H_2O（50 mL）中止反應，用EA（100 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（8.5 g，79%）。$[M+H]^+$ = 504.0

【0272】 **(*R*)-4-(4-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-4-羥丁基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（4.5 g，8.9 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（35.6 mmol）之庚烷（1.7 M，21 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（ 5.9 g，40.0 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈灰白色固體狀之化合物**7**（2.5 g，55%）。$[M+H]^+$ = 506.0

【0273】 **4-((*R*)-4-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)丁基)哌啉-1-甲酸第三丁酯（9）.** 將**7**（2.3 g，4.5 mmol）及**8**（1.68 g，5.4 mmol）於無水DCM（30 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.11 g，5.4 mmol）於無水DCM（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，55 mg，0.615

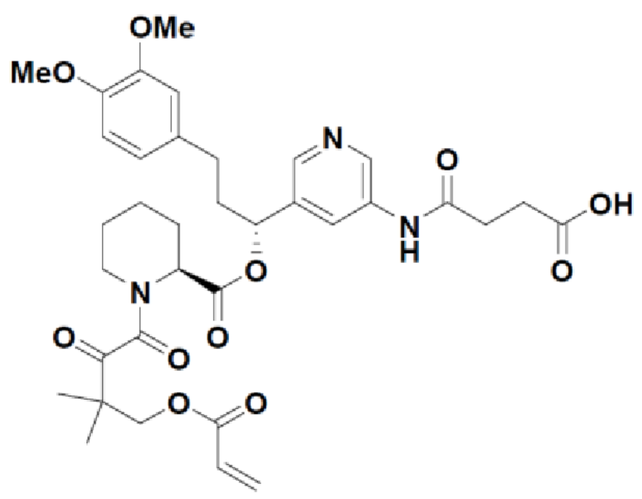
mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**9**（2.9 g，80%）。$[M+H]^+$ = 799.5

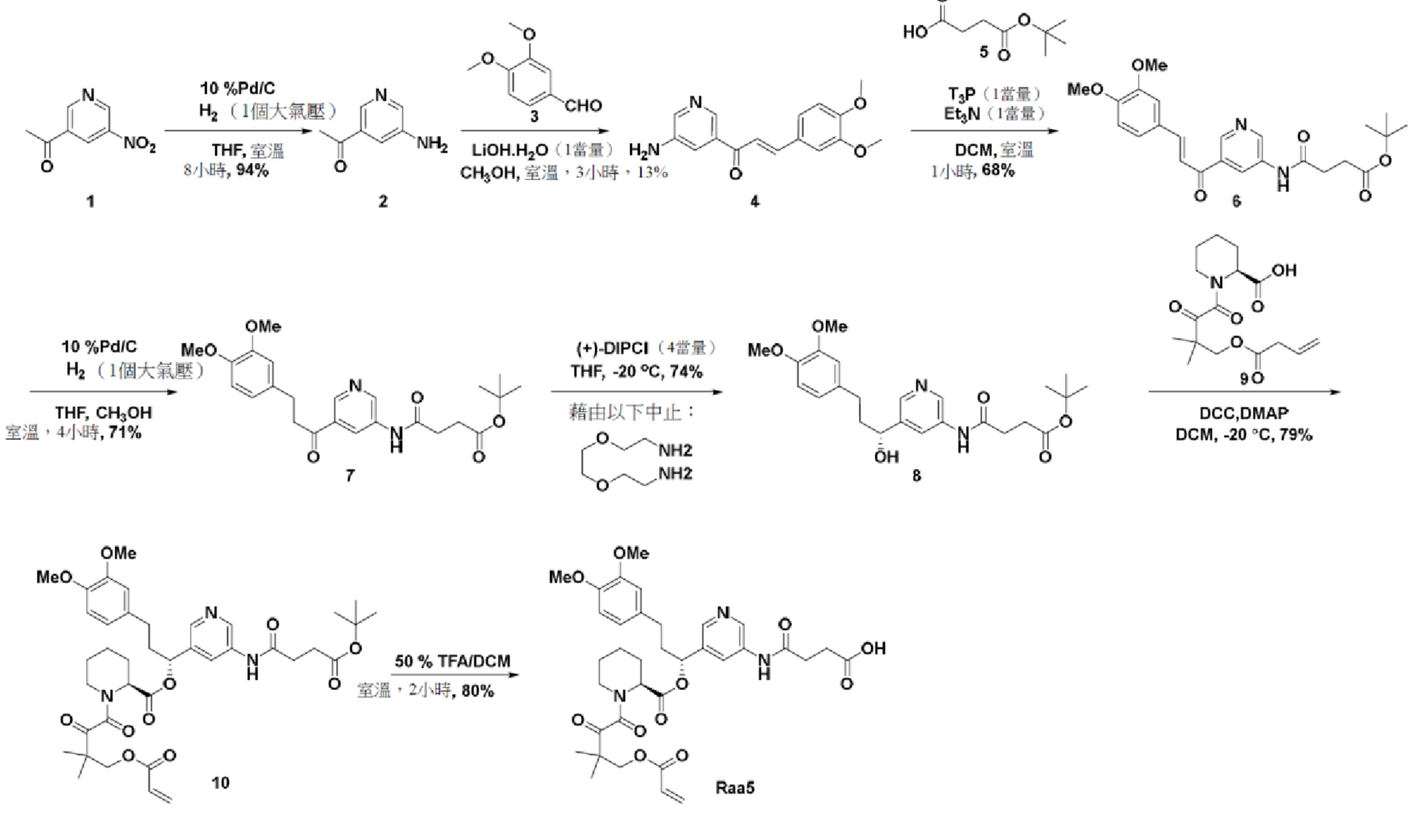
【0274】 **4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-4-(哌啡-1-基)丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（10）.** 在室溫下向9（2.9 g，3.6 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（3 mL）。在室溫下攪拌所得混合物4小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈黃色固體狀之化合物**10**（2.6 g，粗物質），其直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 643.4

【0275】 **4-(3-((*R*)-4-(4-(((9*H*-茀-9-基)甲氧基)羰基)哌啡-1-基)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)丁基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa4）.** 在室溫下向**10**（1.2 g，1.62 mmol）於DMF（2 mL））中之溶液中添加Na_2CO_3（343 mg，3.24 mmol），接著添加FmocChloride（419 mg，1.62 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物30分鐘。用H_2O（10 mL）中止反應，用EA（30 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之**Raa4**（570 mg，40%）

FKBD實施例7

4-(5-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa5）





流程10. Raa5 FKBD部分之合成.

【0276】 **1-(5-胺基吡啶-3-基)乙酮（2）.** 在室溫下向1（13 g，78.3 mmol）於THF（100 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，8.0 g）。在H_2（g）下在室溫下攪拌所得反應混合物10小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（10 g，94%）。$[M+H]^+$ = 137.0

【0277】 **(*E*)-1-(5-胺基吡啶-3-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在0℃下向**2**（6.5 g，47.8 mmol）及**3**（7.9 g，47.8 mmol）於CH_3OH（60 mL）中之溶液中添加$LiOH.H_2O$（2 g，47.8 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。在真空中移除溶劑且用DCM及H_2O稀釋殘餘物。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進

一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**4**（1.8 g，13%）。$[M+H]^+$ = 285.0

【0278】 (*E*)-4-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）. 在室溫下向**4**（1.8 g，6.3 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**5**（1.1 g，6.3 mmol）於DCM（35 mL）中之溶液中添加Et_3N（12.7 g，12.6 mmol），接著添加T_3P（50%於EtOAc中，8.0 g，12.6 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物1小時。用H_2O（20 mL）中止反應，用DCM（40 mL×2）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（1.88 g，68%）。$[M+H]^+$ = 440.9

【0279】 4-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（7）. 在室溫下向**6**（1.88 g，4.27 mmol）於THF（50 mL）及甲醇（5 mL）中之溶液中添加10 % Pd/C（潤濕，380 mg）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物4小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈棕色固體狀之化合物**7**（1.34 g，71%）。$[M+H]^+$ = 442.9

【0280】 (*R*)-4-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（8）. 在-20℃下向酮**7**（1.34 g，3.0 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（12.0 mmol）之庚烷（1.7 M，7.05 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**7**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（2.0 g，13.5 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**8**（0.99 g，74%）。$[M+H]^+$ = 445.0

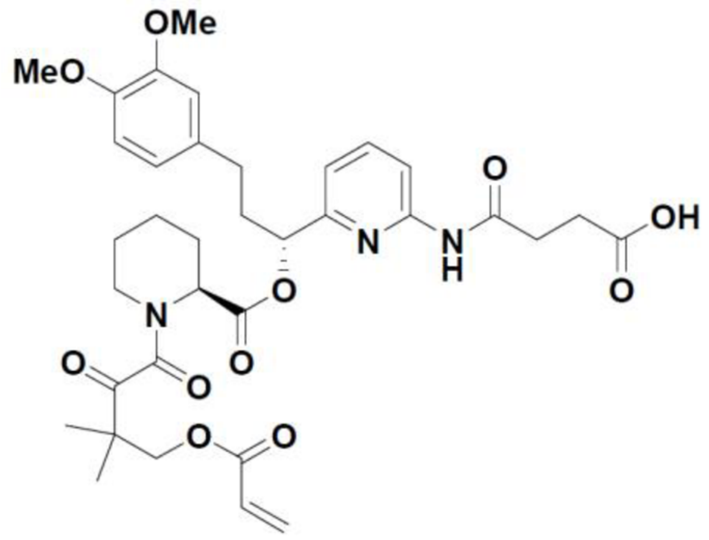
【0281】 (*S*)-((*R*)-1-(5-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)吡啶-3-基)-3-(3,4-

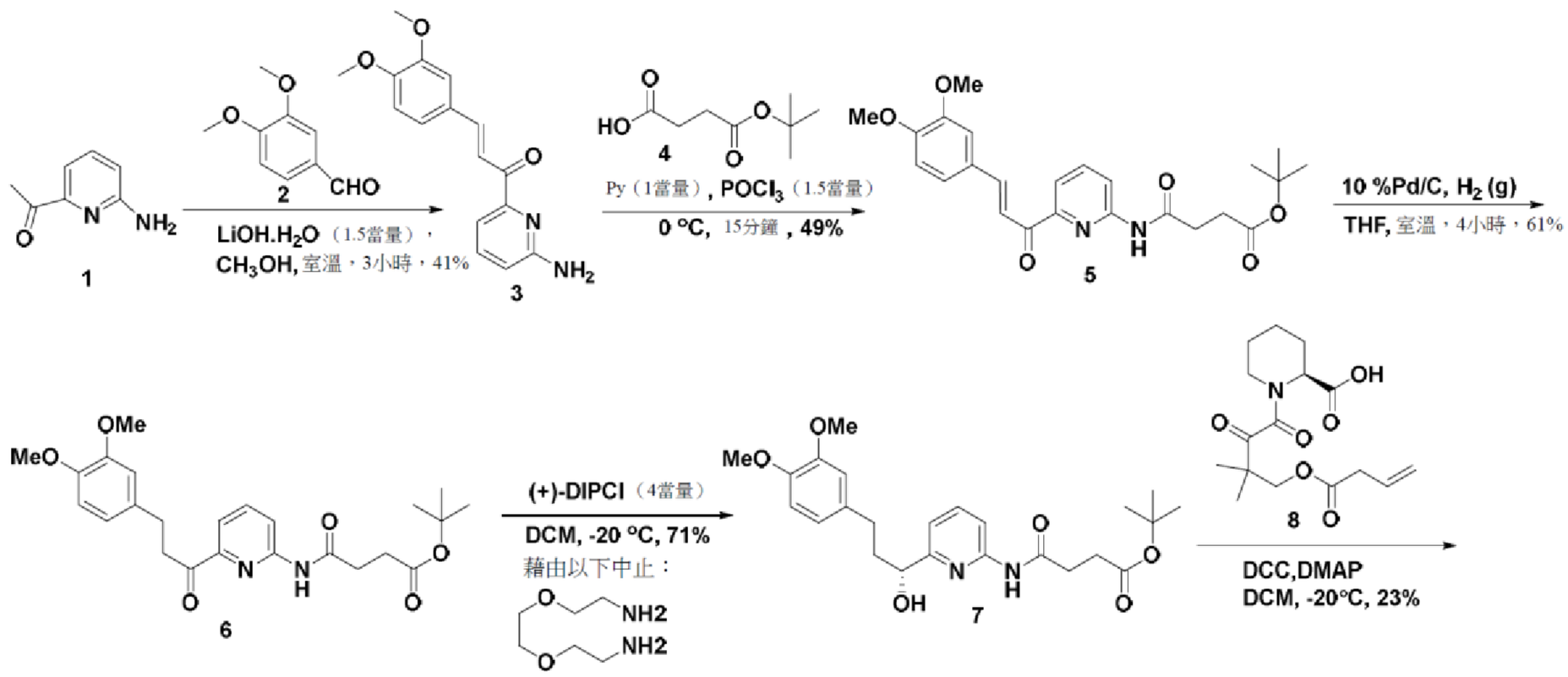
二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（10）. 在氬氣氛圍下，將**8**（990 g，2.22 mmol）及**9**（827 mg，2.66 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（548 mg，2.66 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，27 mg，0.22 mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**10**（1.3 g，79%）。$[M+H]^+$ = 738.0

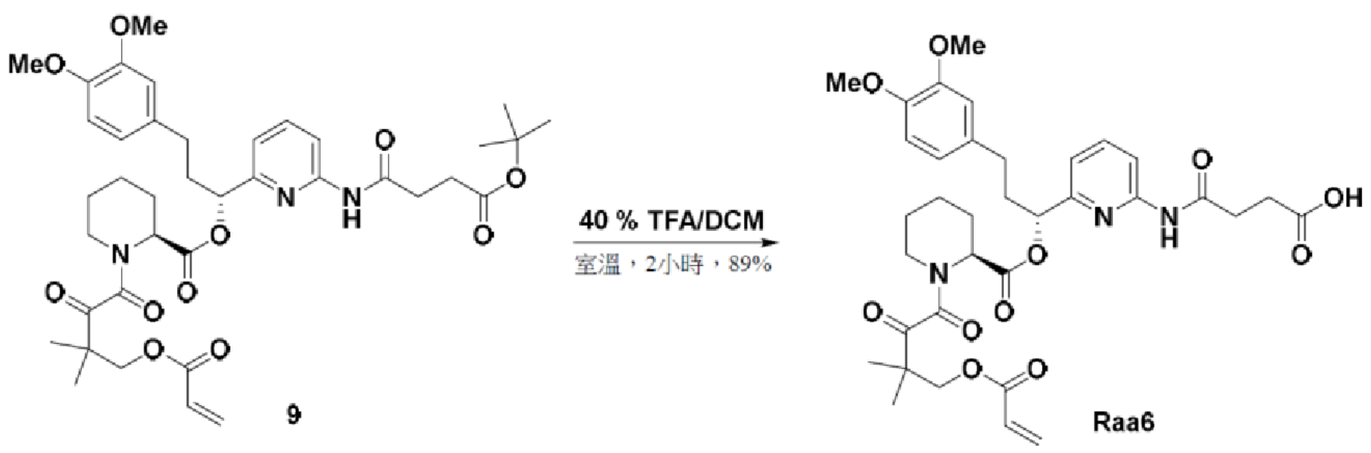
【0282】 **4-(5-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基）丙基)吡啶-3-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa5）.** 在室溫下向10（1.3 g，1.76 mmol）於DCM（10 mL）中之溶液中添加TFA（5 mL）。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）中，得到呈白色固體狀之**Raa5**（960 mg，80%）。

FKBD實施例8

4-(6-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa6）







流程11. Raa6 FKBD部分之合成.

【0283】 (*E*)-1-(6-胺基吡啶-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在室溫下向**1**（3.75 g，27.57 mmol）及**2**（4.58 g，27.57 mmol）於CH_3OH（40 mL）中之溶液中添加$LiOH.H_2O$（1.74 g，41.35 mmol）。在室溫下攪拌所得反應混合物3小時。在真空中移除溶劑且用DCM及H_2O稀釋殘餘物。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**3**（3.2 g，41%）。$[M+H]^+ = 285.0$

【0284】 (*E*)-4-(6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（5）. 在0℃下向**3**（3.2 g，11.26 mmol）及4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸**4**（2.35 g，13.5 mmol）於吡啶（10 mL）中之溶液中添加$POCl_3$（2.58 g，16.89 mmol）。在0℃下攪拌所得反應混合物15分鐘。用H_2O（20 mL）中止反應，用EA（30 mL×3）萃取。有機萃取物經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**5**（2.45 g，49%）。$[M+H]^+ = 440.9$

【0285】 **4-(6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在室溫下向5（2.45 g，5.56 mmol）於THF（30 mL）中之溶液中添加10% Pd/C（潤濕，500 mg）。在室溫下用H_2（g）氫化所得反應混合物4小時。隨後過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，甲醇/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（1.5 g，61%）。$[M+H]^+$ = 443.3

【0286】 **(*R*)-4-(6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下向酮**6**（1.4 g，3.16 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液中添加含(+) DIPChloride（12.64 mmol）之庚烷（1.7 M，7.5 mL）。在-20℃下攪拌所得反應混合物直至**7**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(乙烷-1,2-二基雙(氧基))二乙胺（2.1 g，14.22 mmol）中止。在室溫下再攪拌30分鐘後，懸浮液經由矽藻土墊過濾且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱(SiO_2，CH_3OH/EA=0-5%作為作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**7**（1.0 g，71%）。$[M+H]^+$ = 445.3

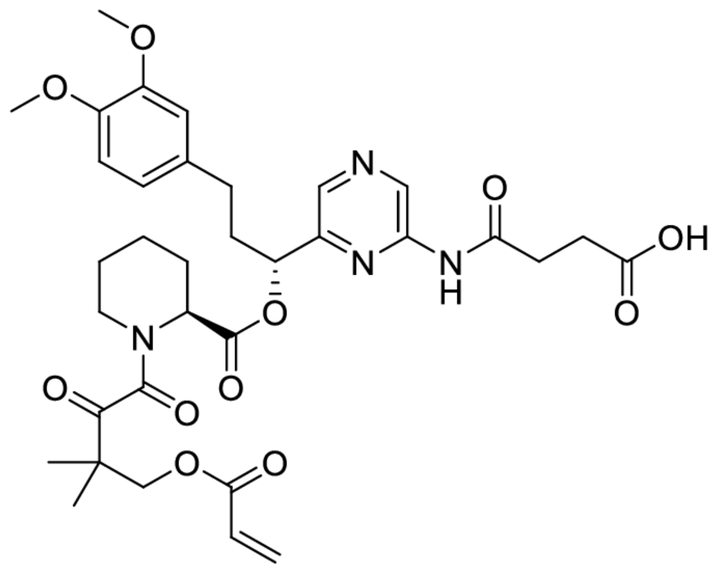
【0287】 **(*S*)-((*R*)-1-(6-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)吡啶-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（9）.** 在氬氣氛圍下，將**7**（1.0 g，2.24 mmol）及**8**（836 mg，2.69 mmol）於無水DCM（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（554 mg，2.69 mmol）於無水DCM（2 mL）中之溶液，接著添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，27 mg，0.22 mmol）於無水DCM（1 mL）中之溶液。在-20℃下攪拌所得白色懸浮液2小時。隨後過濾反應混合物且濾液經Na_2SO_4脫水並且在真空中濃縮，得到粗產物，其藉由管柱（SiO_2，CH_3OH/DCM=0-5%作為洗提劑）進一步純化，得到呈白色固體狀之化合物**9**（0.38 g，23%）。$[M+H]^+$ = 738.4

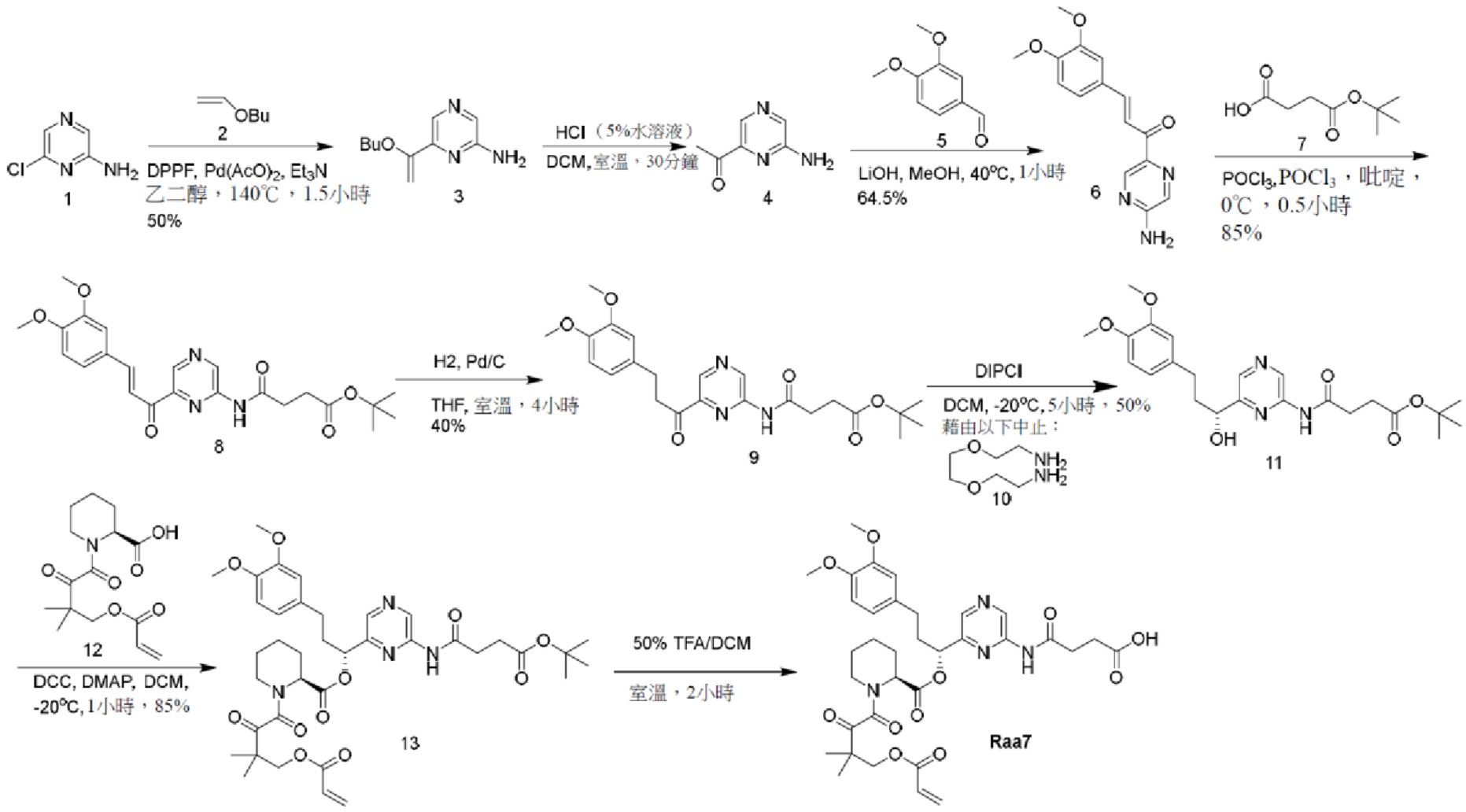
【0288】 **4-(6-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯**

基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-2-基胺基)-4-側氧基丁酸（Raa6）. 在室溫下向9（0.38 g，1.76 mmol）於DCM（5 mL）中之溶液中添加TFATFA（2 mL）。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（CH_3OH/DCM=0-5%），得到呈白色固體狀之**Raa6**（310 mg，89%）。

FKBD實施例9

4-((6-((R)-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡咔-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa7）





流程12. Raa7 FKBD部分之合成.

【0289】 **6-(1-丁氧基乙烯基)吡咔-2-胺（3）.**在室溫下向**1**（16 g，124 mmol）於乙二醇（150 mL）中之溶液中添加$Pd(AcO)_2$（0.8 g，3.7 mmol）及DPPF（4.12

g，7.4 mmol）。藉由Ar_2脫氣，且隨後依序注入**2**及Et_3N。將反應混合物加熱至回流且反應1.5小時。將產物混合物倒入水（300 ml）中，用DCM（100 ml×3）萃取。合併有機相且用鹽水（100 ml×3）洗滌。過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之3（12 g，50%）。$[M+H]^+ = 194$

【0290】 **1-(6-胺基吡啡-2-基)乙-1-酮（4）.** 向3（12 g，62 mmol）於DCM（50 ml）中之溶液中添加5% HCl（20 mL）。在室溫下攪拌反應混合物0.5小時。將產物混合物倒入水（200 ml）中，用K_2CO_3（水溶液）將pH調節至8-9。用DCM（50 ml×6）萃取，合併有機相且濃縮，得到粗物質。藉由矽膠層析（PE/EA=20-30%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**4**（2.9 g，34%）。$[M+H]^+ = 138$

【0291】 **(*E*)-1-(5-胺基吡啡-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（6）.** 向**4**（2.9 g，21 mmol）於MeOH（20 ml）中之溶液中添加LiOH（1.74 g，42 mol）及**5**（3.43 g，21 mmol）。在40℃下攪拌反應混合物1小時。將產物混合物倒入水（200 ml）中，過濾直至不再沈澱，用水洗滌固體濾餅，且隨後幾乎無MeOH。脫水，得到呈黃色固體狀之產物**6**（3.8 g，64.5%）。$[M+H]^+$=286

【0292】 **(*E*)-4-((6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啡-2-基)胺基-4-側氧基丁酸第三丁酯（8）.** 在0℃下向8（3.8 g，133 mmol）及7（4.64 g，266 mmol）於吡啶（100ml）中之溶液中添加$POCl_3$（6.12 g，400 mmol）。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘。將產物混合物倒入水（300 ml）中，用DCM（100 ml×3）萃取，合併有機相且用鹽水（100 ml×5）洗滌。經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，得到粗物質。藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**8**（5 g，68%）。$[M+H]^+ = 442$

【0293】 **4-((6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啡-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（9）.** 向**8**（5.0 g，113 mmol）於THF中之溶液中添加Pd/C（500 mg，10%），用H_2×5使反應混合物脫氣，在室溫下攪拌4小時。過濾且濃縮濾液，得到

粗物質。藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**9**（2.0 g，40%）。$[M+H]^+ = 444$

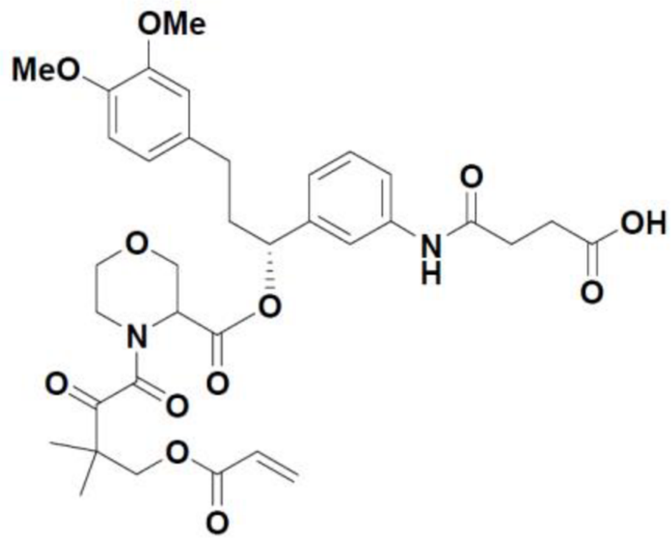
【0294】 (*R*)4-((6-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥苯基)吡啉-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（11）. 在20℃下向**9**（2.0 g，45 mmol）於DCM（50 ml）中之溶液中添加DIPCl（14.5 g，450 mmol），用Ar_2脫氣。在-20℃下攪拌反應混合物5小時。用**10**（6.75 g，455 mmol）中止。直接濃縮產物混合物，且藉由矽膠層析（MeOH/DCM=2-5%作為洗提劑）純化棕色殘餘物，得到呈黃色固體狀之產物**11**（1.0 g，50%）。$[M+H]^+ = 446$

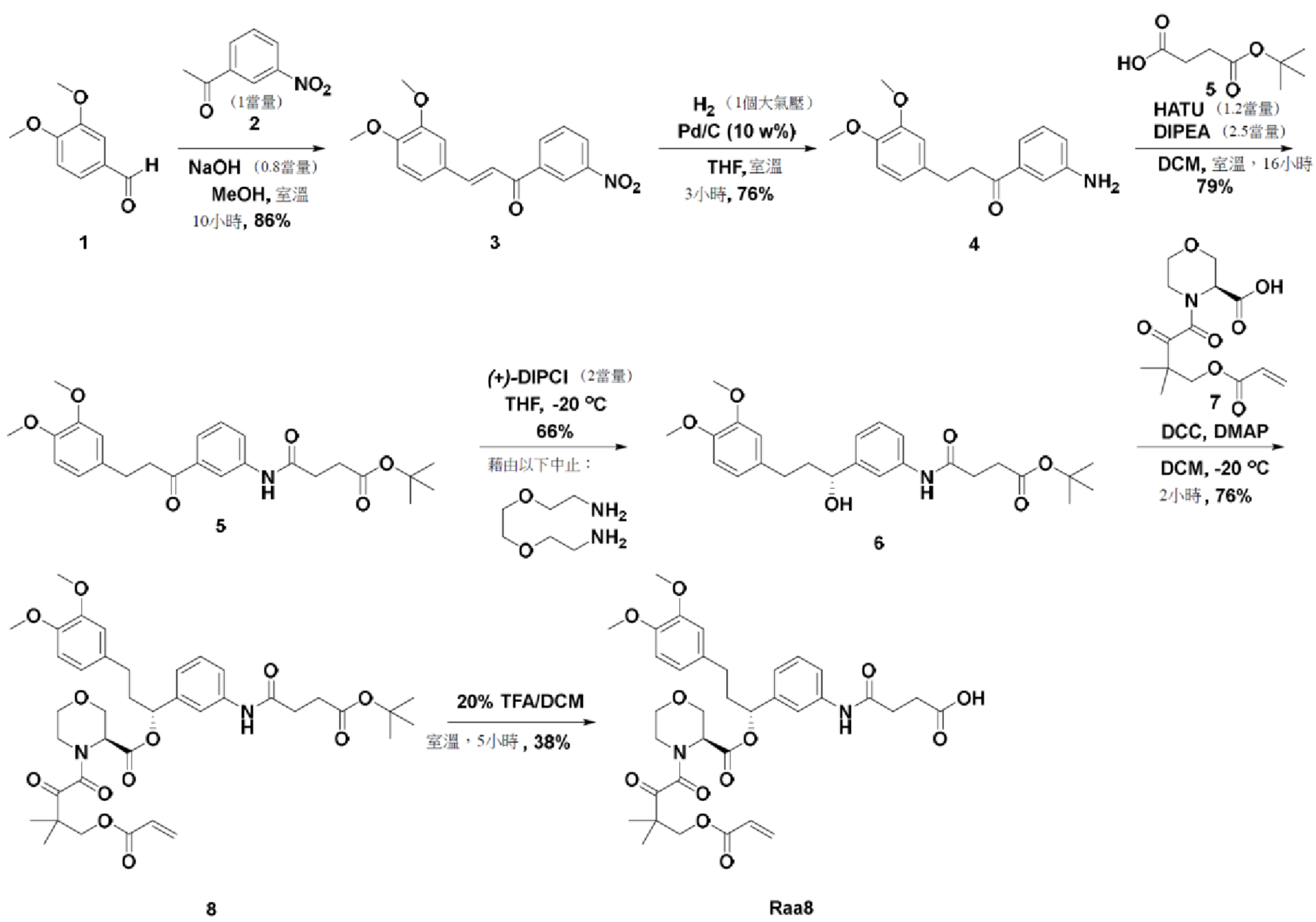
【0295】 (*R*)-1-(6-(4-第三丁氧基)-4-側氧基丁胺基)吡啉-2-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基(*S*)-1(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（13）. 在-20℃下向**11**（1.0 g，22 mmol）於DCMDCM（30 ml）中之溶液中添加**12**（1.05 g，34 mmol），且用Ar_2脫氣，隨後依序注入於DCM中之DCC（0.7 g，34 mmol）及DMAP（0.03 g，2.2 mmol）。在20℃下攪拌反應混合物1小時。過濾且用DCM（20 ml）洗滌固體濾餅，合併濾液且蒸發，得到粗物質。藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化，得到呈黃色固體狀之產物**13**（1.8 g，85%）。$[M+H]^+ = 739$

【0296】 4-((6-((R)-(((S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啉-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa7）. 向**13**（1.8 g，24 mmol）於DCM（20 ml）中之溶液中添加TFATFA（20 ml）。在室溫下攪拌反應混合物2小時。直接濃縮產物混合物，藉由矽膠層析（MeOH/DCM=1-2%作為洗提劑）純化黃色殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之產物**Raa7**（500 mg，30%）。

FKBD實施例10

4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)味啉-3-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa8）





流程13. Raa8 FKBD部分之合成.

【0297】 ***(E)*-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-硝苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（60 g，360 mmol）及1-(3-硝苯基)乙-1-酮**2**（59.6 g，360 mmol）於MeOH（1100 mL）中之溶液中添加NaOH（15 g）。在室溫下攪拌所得溶液10小時。收集沈澱物，得到呈黃色固體狀之化合物**3**（97 g，86%）。$[M+Na]^+$ = 336.1

【0298】 **1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮（4）.** 在室溫下用H_2

氫化**3**（32 g，110 mmol）及10% Pd/C（10 g）於THF（120 mL）中之溶液8小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（silica-gel flash column chromatography）（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**4**（24 g，76%）。$[M+H]^+$ = 286.2

【0299】 **4-((3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（5）.** 向**4**（12.0 g，42 mmol）於DCM（30 mL）中之溶液中添加4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸（8.8 g，50 mmol）、DIPEA（13.6 g，105 mmol）及HATU（19.2 g，50 mmol）。在室溫下攪拌混合物16小時。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化產物，得到呈白色固體狀之化合物**5**（16 g，79%）。$[M+Na]^+$ = 464.0

【0300】 **(*R*)-4-((3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（135 mmol）於庚烷（1.7 M，79 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（11.9 g，26.9 mmol）於無水THF（120 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（20 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 3:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀物之化合物**6**（7.9 g，66%，*ee* 97%）。$[M+Na]^+$= 466.3

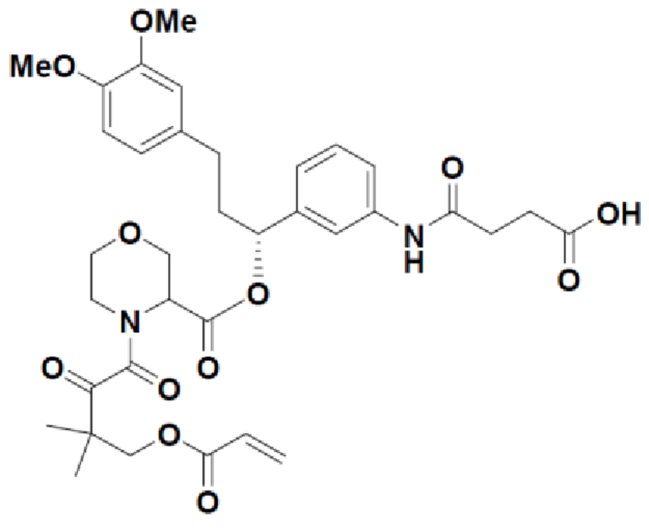
【0301】 **(*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)味啉-3-甲酸(*R*)-1-(3-(4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）.** 將**6**（2.36 g，5.32 mmol）及**7**（2 g，6.38 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.65 g，7.98 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，65 mg，0.53 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 2:1）純化粗化合物，得

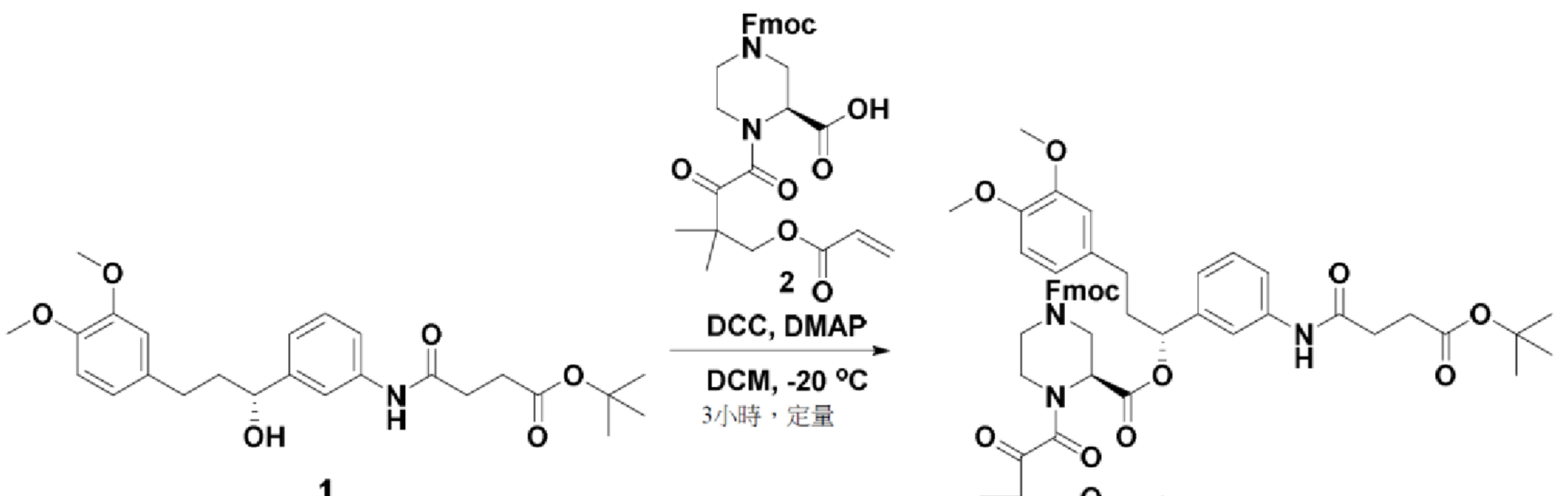
到呈淡黃色油狀物之化合物**8**（2.5 g，64%）。$[M+Na]^+$= 761.4

【0302】 4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)味啉-3-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa8）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2.5 g，3.45 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Raa8**（815 mg，38%）。

FKBD實施例11

4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa9）





用於合成RAa-8之中間物6

流程14. Raa9 FKBD部分之合成.

【0303】 1-((9H-芴-9-基)甲基)3-((*R*)-1-(3-(4-(第三丁氧基)-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)(*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-1,3-二甲酸酯（3）. 將**1**（1.35 g，3.04 mmol）及**2**（1.95 g，3.65 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（940 mg，4.56 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，37 mg，0.3 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌3小時。隨後過濾反應混合物，蒸發，且藉由矽膠急驟管柱層析

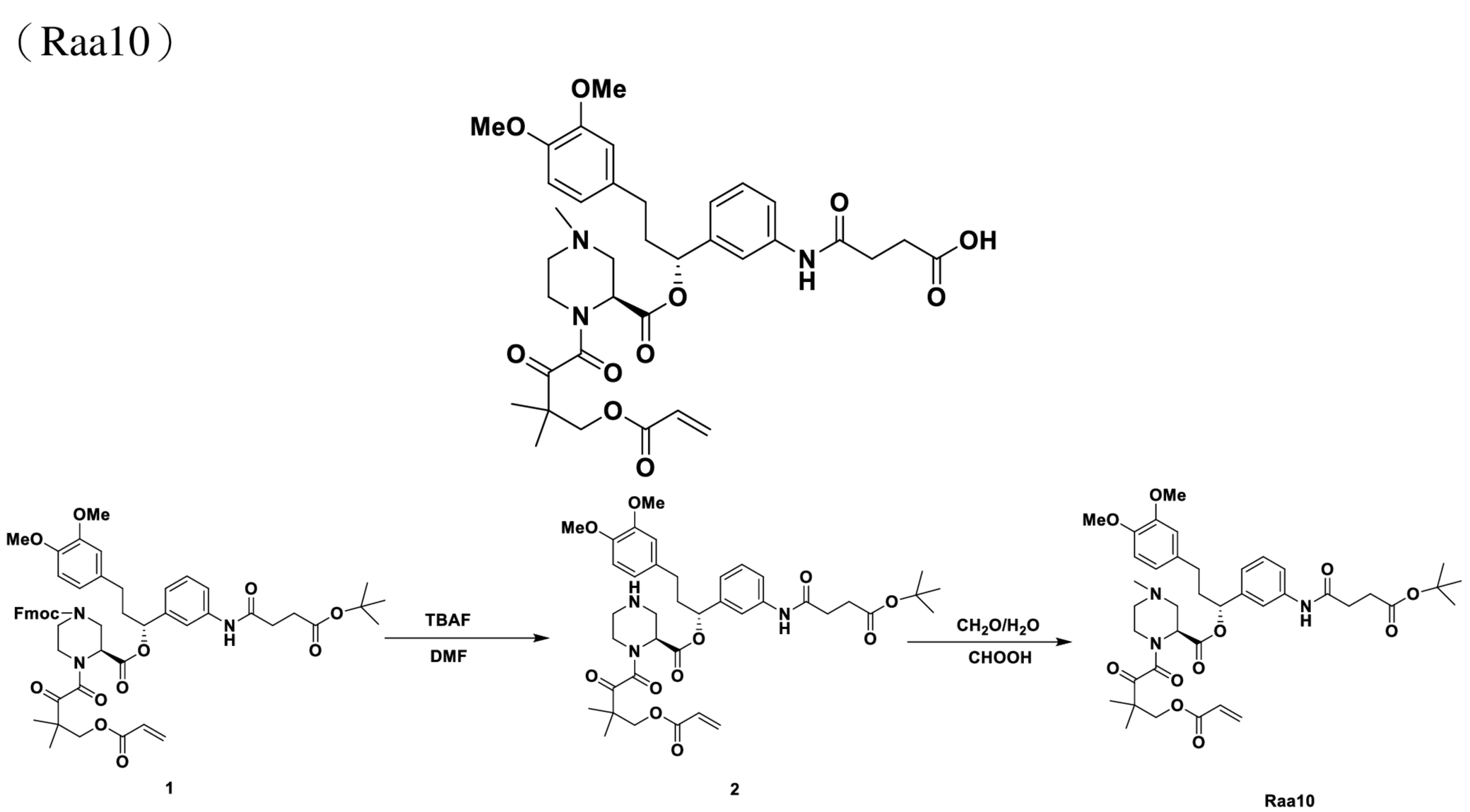
（DCM/MeOH 96:4）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**3**（3.0 g，定量）。

$[M+Na]^+$= 981.6

【0304】　4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-4-側氧基丁酸（Raa9）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**3**（1.5 g，1.56 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Raa9**（1.4 g，99%）。

FKBD實施例12

(S)-((R)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啉-2-甲酸酯（Raa10）



流程15. Raa10 FKBD部分之合成.

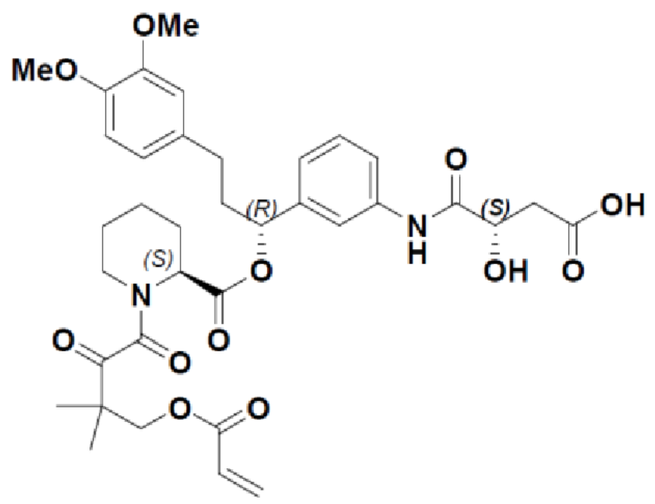
【0305】　3-((R)-1-(3-（4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-1,3-二甲酸

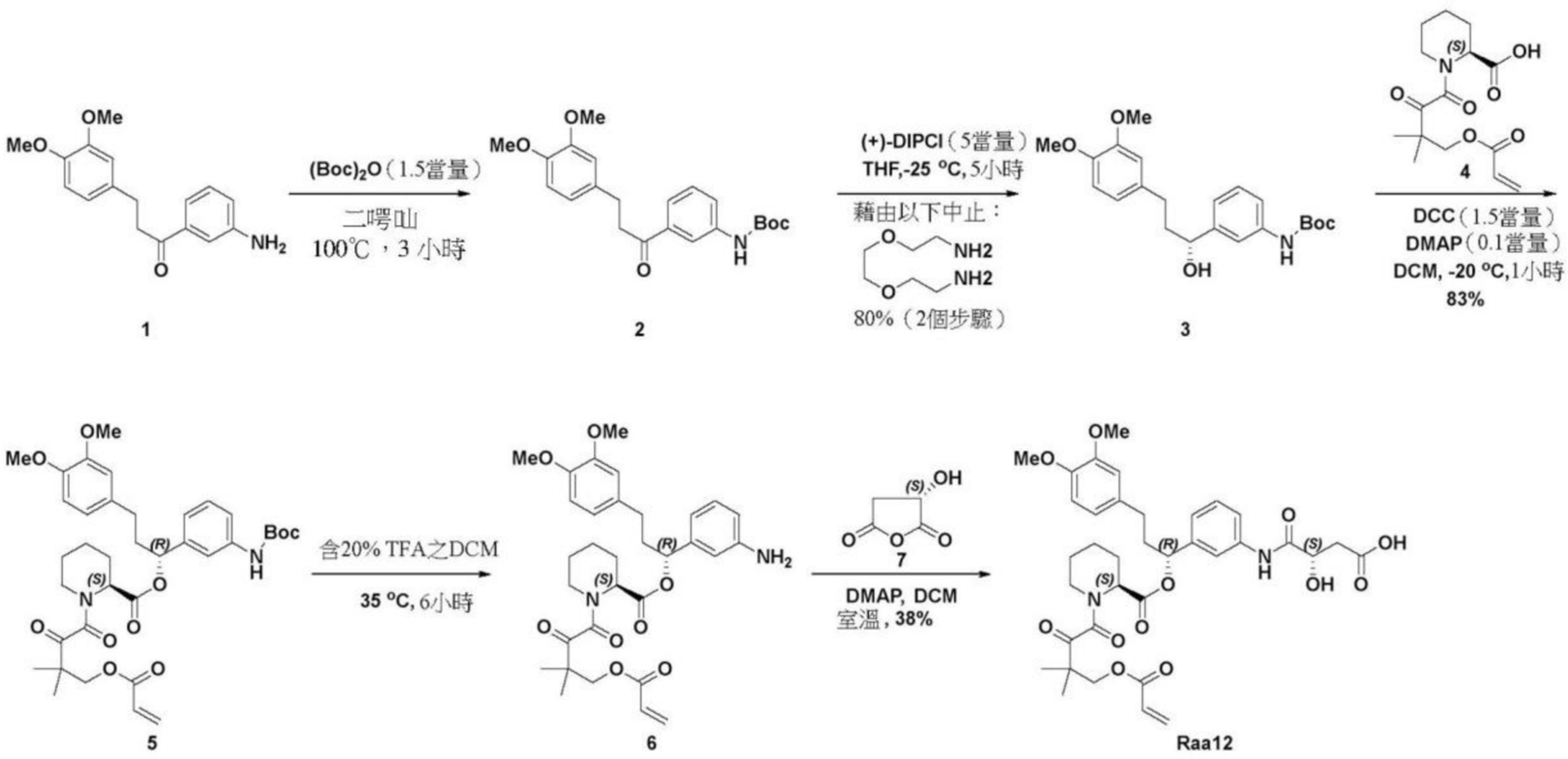
(S)-1-(9H-芴-9-基)甲酯（2）. 在0℃下向**1**（1.3 g，1.35 mmol）於DMF（5 mL）中之溶液中添加TBAF（3.2 ml，1.0 M，3.18 mmol）。將所得溶液加熱至室溫持續5小時。此後，反應混合物用$NaHCO_3$（水溶液，50 ml×3）及NaCl（水溶液，50 ml×3）洗滌。濃縮有機相。在二氧化矽上用DCM/MEOH=50/1純化反應混合物，得到呈無色油狀之**2**（800 mg，80%）。$[M+H]^+$ = 738.4

【0306】 **(S)-((R)-1-(3-(4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啡-2-甲酸酯（Raa10）.** 用甲醛水溶液（37%於水中，0.8 ml，1.3 mmol）處理**2**（800 mg，1.08 mmol）於CHOOH（1.6 mL）中之溶液且使其在50℃下攪拌1小時。此後，反應混合物用DCM/MeOH=100/1純化，得到呈無色油狀之**3**（400 mg，50%）。$[M+H]^+$ = 751.9

FKBD實施例13

(*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-3-羥基-4-側氧基丁酸（Raa11）





流程16. Raa11 FKBD部分之合成.

【0307】　3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯基胺基甲酸第三丁酯（2）.向1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-1-酮**1**（8.5 g，29.79 mmol）於1,4-二噁吡（85 mL）中之溶液中添加$(Boc)_2O$（9.75 g，44.68 mmol）。將所得溶液加熱至100℃持續3小時。蒸發溶劑且殘餘物（10.3 g，粗產物）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+Na]^+ = 408$

【0308】　(*R*)-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯基胺基甲酸第三丁酯（3）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride於庚烷（1.7 M，76.2 mL）中之溶液處理酮**2**（10 g，粗物質）於無水THF（200 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**2**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（23.1 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**3**（8.3 g，80%）。$[M+Na]^+ = 410$

【0309】　(*S*)-((*R*)-1-(3-(第三丁氧基羰胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（5）. 將**3**（8.3 g，21.42 mmol）及**4**（8 g，25.7 mmol）於CH_2Cl_2（100 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（5.3 g，25.7 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬

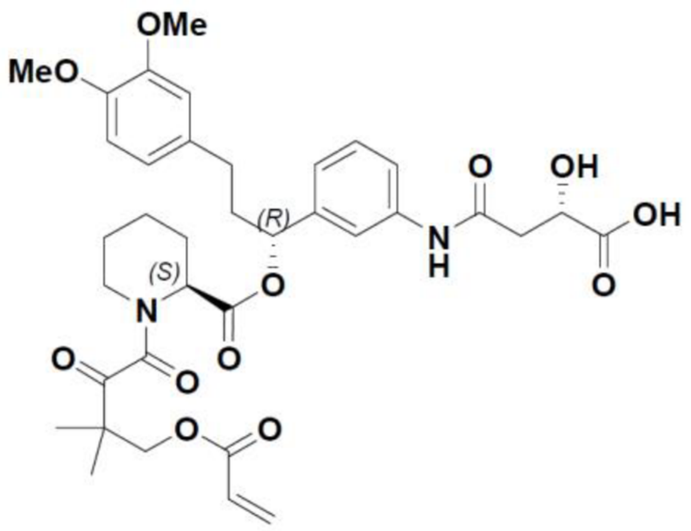
氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，318 mg，2.6 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**5**（12 g，83%）。$[M+Na]^+$ = 703.3

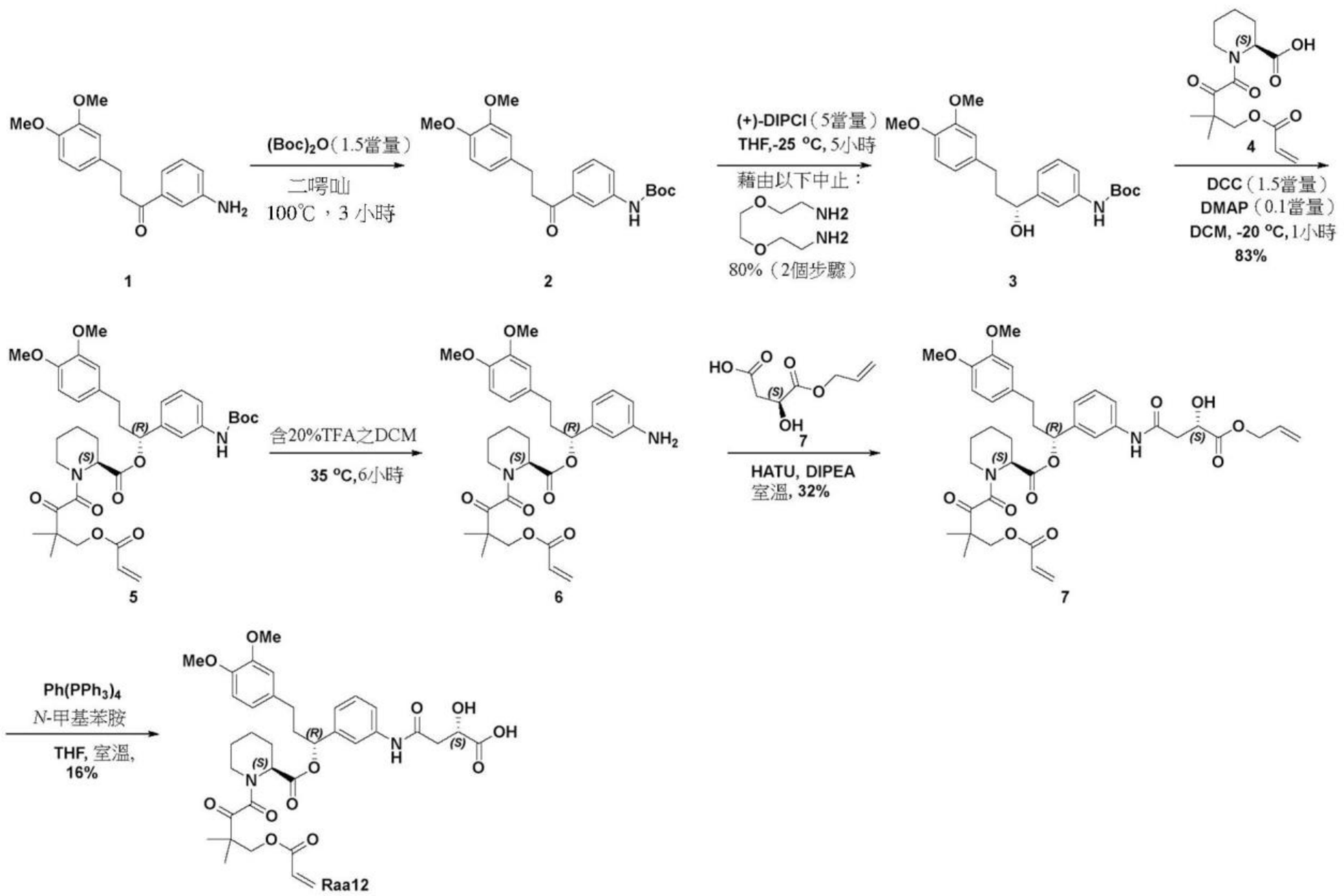
【0310】 (S)-((R)-1-(3-胺基苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.向**5**（5 g，7.34 mmol）於DCM（30 ml）中之溶液中添加TFA（6 ml）。在35℃下攪拌混合物6小時。蒸發溶劑且殘餘物（5.0 g，粗產物）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 580.8

【0311】 (*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-3-羥基-4-側氧基丁酸（Raa11）.向**6**（1.0 g，粗物質）於DCM（20 mL）中之溶液中添加**7**（400 mg，3.4 mmol）及DMAP（25 mg，0.2 mmol）。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（DCM/MeOH=10:1），得到呈白色固體狀之**Raa11**（450 mg，38%）。

FKBD實施例14

(*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa12）





流程17. Raa12 FKBD部分之合成.

【0312】　6之合成與Raa11相同。

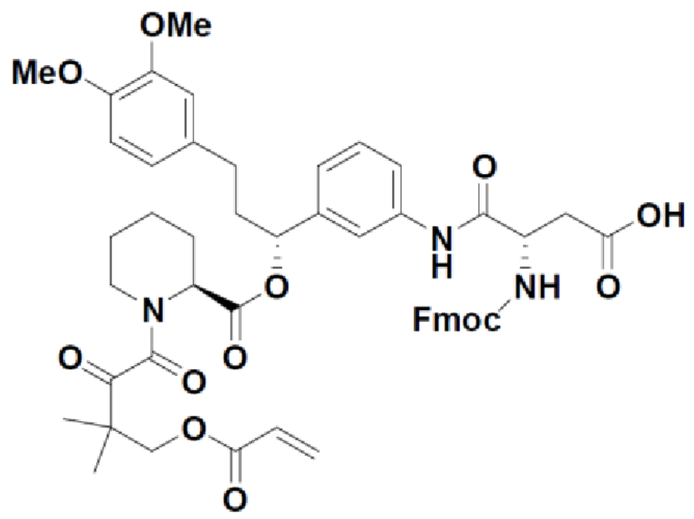
【0313】　(*S*)-((*R*)-1-(3-((*S*)-4-(烯丙氧基)-3-羥基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（8）.向**6**（2 g，3.44 mmol）於DMF（30 ml）中之溶液中添加**7**（1.2 g，6.9 mmol）、DIPEA（1.33 g，0.32 mmol）及HATU（1.96 g，5.16 mmol）。在室溫下攪拌混合物3小時，隨後用EtOAc稀釋。有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱（DCM/MeOH 10:1）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之產物**8**（800 mg，32%）。$[M+H]^+$ = 737.

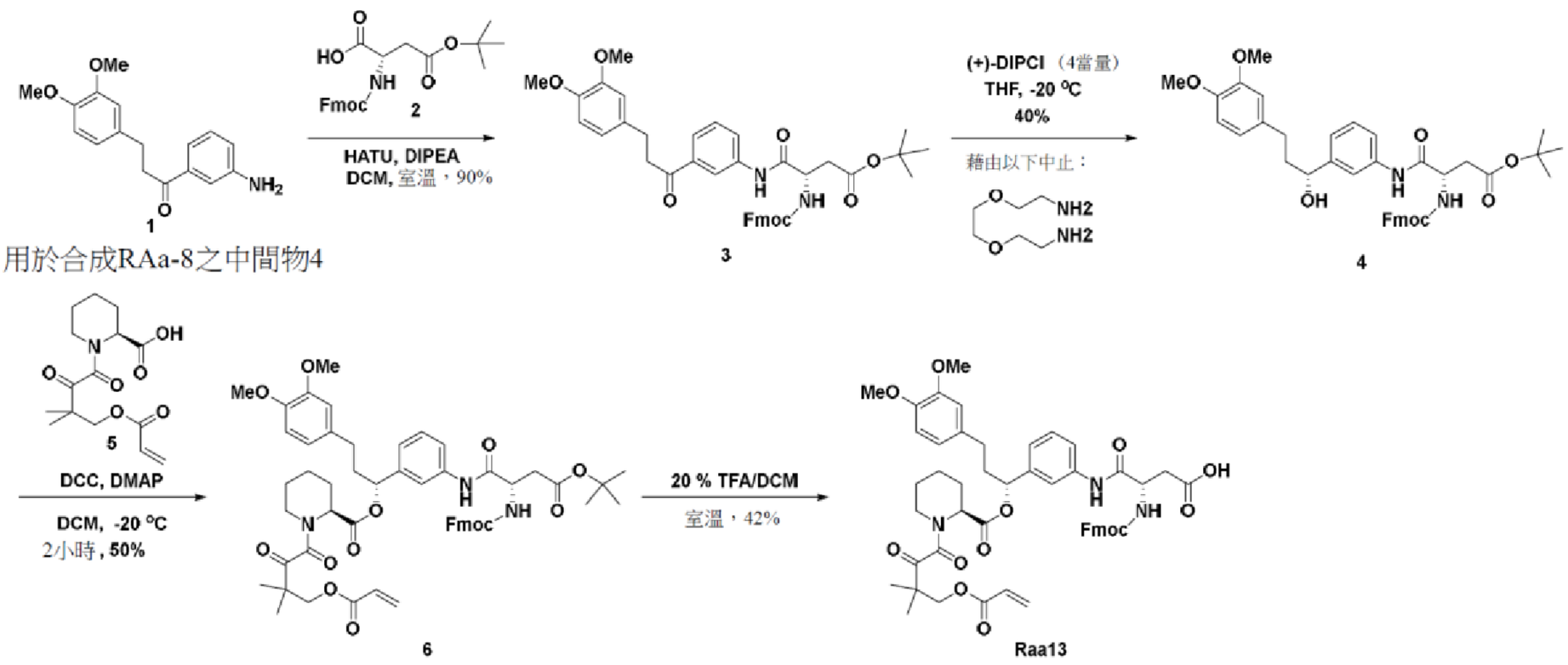
【0314】　(*S*)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa12）.向**8**（800 mg，1.09 mmol）於THF（100 mL）中之溶液中添加*N*-甲基苯胺（232 mg，2.17 mmol）及$Pd(PPh_3)_4$（115 mg，0.1 mmol）。使混合物在室溫下在N_2氛圍下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱

（DCM/MeOH 10:1），得到呈白色固體狀之**Raa12**（120 mg，16%）。

FKBD實施例15

(*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa13）





流程18. Raa13 FKBD部分之合成.

【0315】 (*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯(3). 在0℃下用DIPEA（8 ml，42.1 mmol）及HATU（8.0 g，21.1 mmol）處理**1**（4.0 g，14.03 mmol）、**2**（7.0 g，16.8 mmol）於DCM（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌15小時。此後，反應混合物用H_2O洗滌且用AcOEt（50 ml×3）萃取。有機相經Na_2SO_4脫水且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物**3**（9 g，

90%）。$[M+Na]^+$ = 700.9

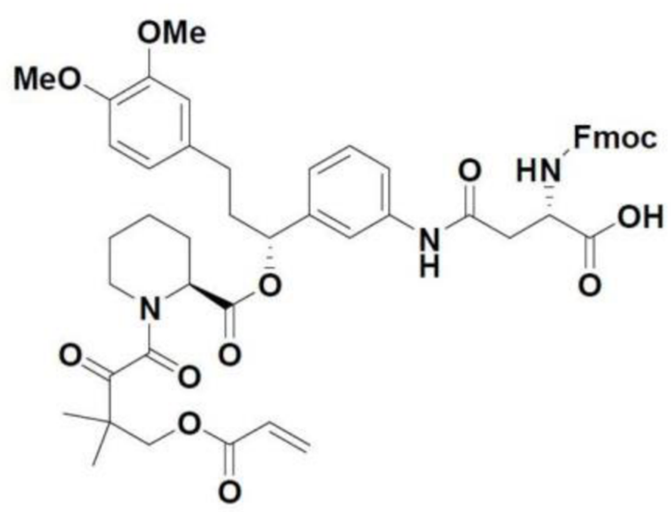
【0316】 (*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（4）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（27.7 mmol）於庚烷（1.7 M，16.3 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**3**（4.7 g，6.9 mmol）於無水THF（130 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**3**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**4**（1.7 g，40%）。$[M+Na]^+$ = 702.8

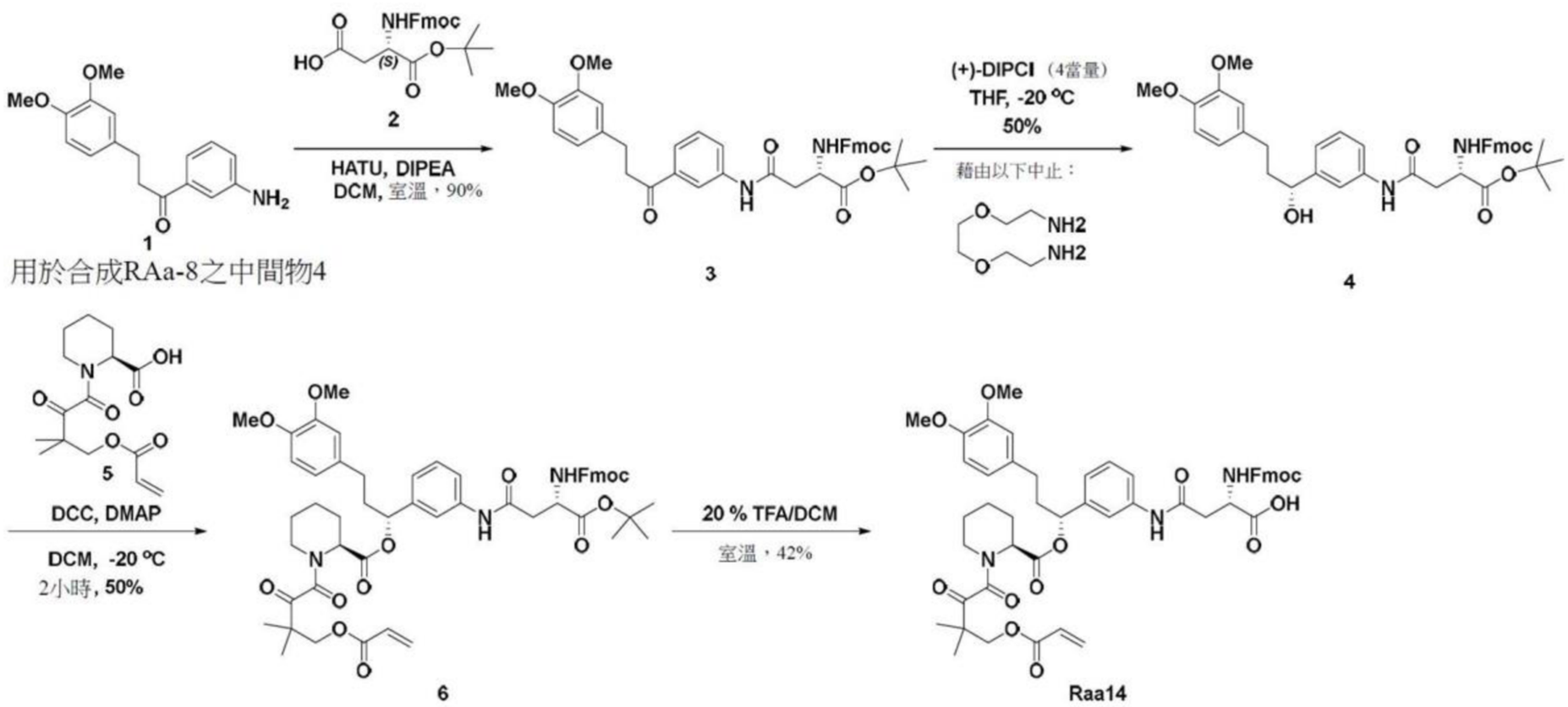
【0317】 (*S*)-((*R*)-1-(3-((*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-第三丁氧基-4側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.將**4**（1.7 g，2.5 mmol）及**5**（1.2 g，3.75 mmol）於CH_2Cl_2（50 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.78 g，3.75 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，30 mg，0.25 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（1.0 g，50%）。

【0318】 (*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa13）.在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**6**（1.0 g，1.02 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（DCM/MeOH=50/1），得到呈白色固體狀之**Raa13**（401 mg，42%）。

FKBD實施例16

(*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa14）





流程19. Raa14 FKBD部分之合成.

【0319】 (*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（3）.在0℃下用DIPEA（8 ml，42.1 mmol）及HATU（8.0 g，21.1 mmol）處理**1**（4.0 g，14.03 mmol）、**2**（7.0 g，16.8 mmol）於DCM（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌15小時。此後，反應混合物用H_2O洗滌且用AcOEt（50 ml×3）萃取。有機相經Na_2SO_4脫水且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化殘餘物，得到呈棕色油狀之化合物**3**（9 g，90%）。$[M+Na]^+ = 700.9$

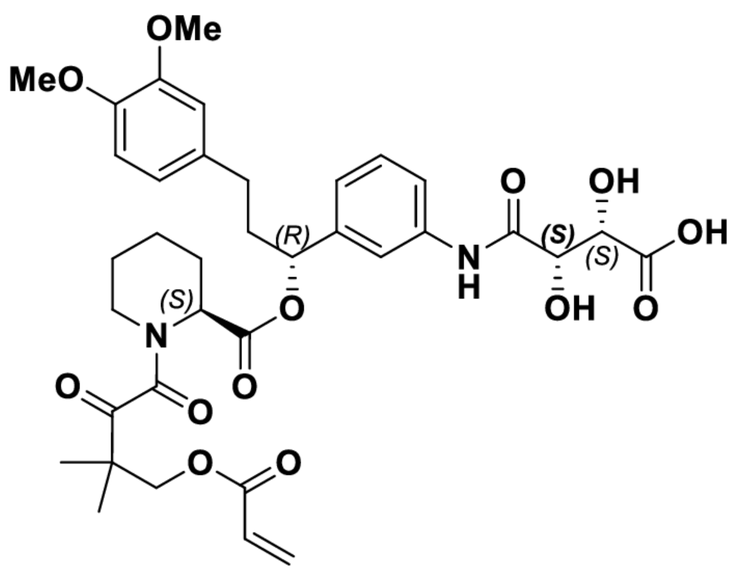
【0320】 (*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*S*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸第三丁酯（4）.在-20℃下用(+)-DIPChloride（23.6 mmol）於庚烷（1.7 M，14.0 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**3**（4.0 g，5.9 mmol）於無水THF（80 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**3**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:10）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**4**（2.0 g，50%）。$[M+Na]^+ = 702.8$

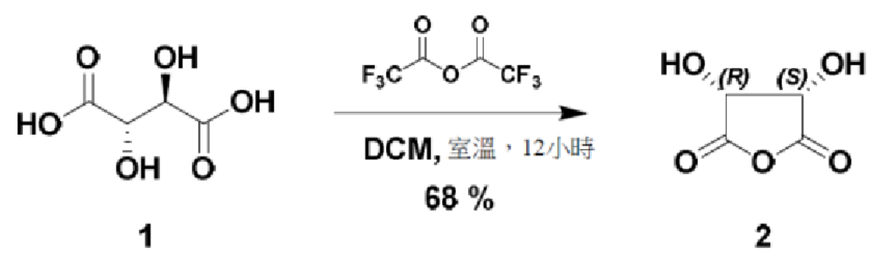
【0321】 (*S*)-((*R*)-1-(3-((*S*)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-第三丁氧基-4-側氧基丁胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.將**4**（2.0 g，2.9 mmol）及**5**（1.2 g，3.82 mmol）於CH_2Cl_2（50 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.91 g，4.11 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，35 mg，0.29 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（1.0 g，50%）。

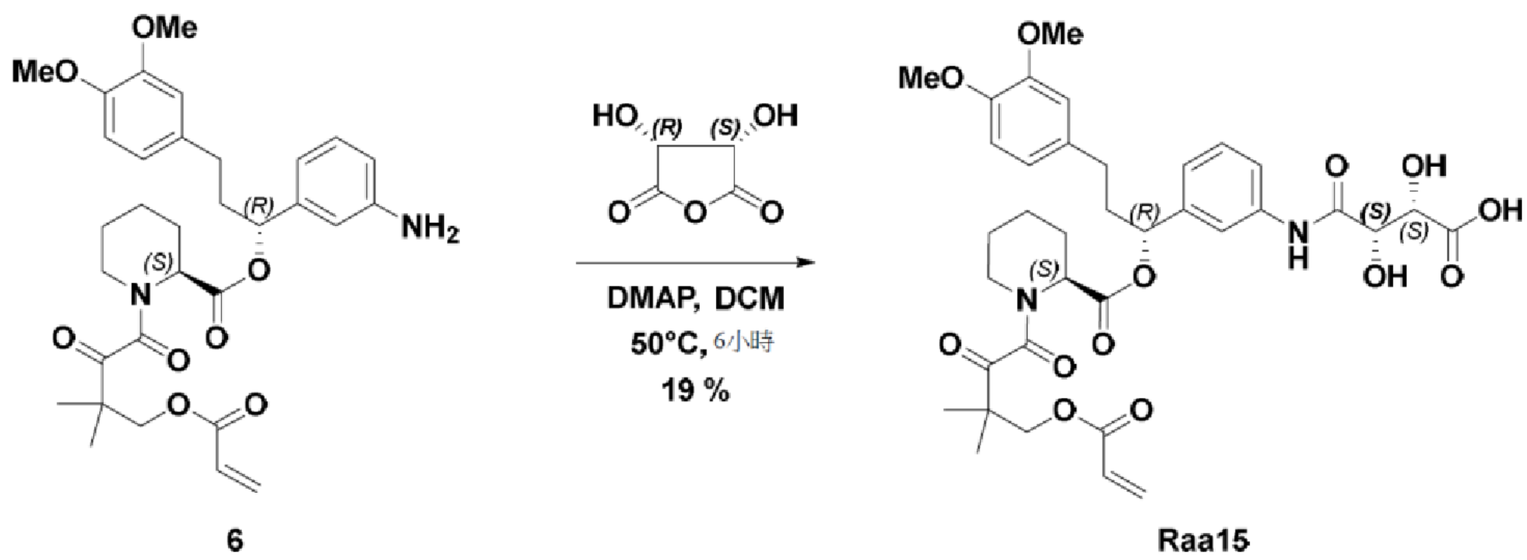
【0322】 (*S*)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(3-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯胺基)-4-側氧基丁酸（Raa14）.在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**6**（1.0 g，1.02 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（DCM/MeOH=50/1），得到呈白色固體狀之**Raa14**（367 mg，42%）。

FKBD實施例17

(2*S*,3*S*)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2,3-二羥基-4-側氧基丁酸（Raa15）







流程20. Raa15 FKBD部分之合成.

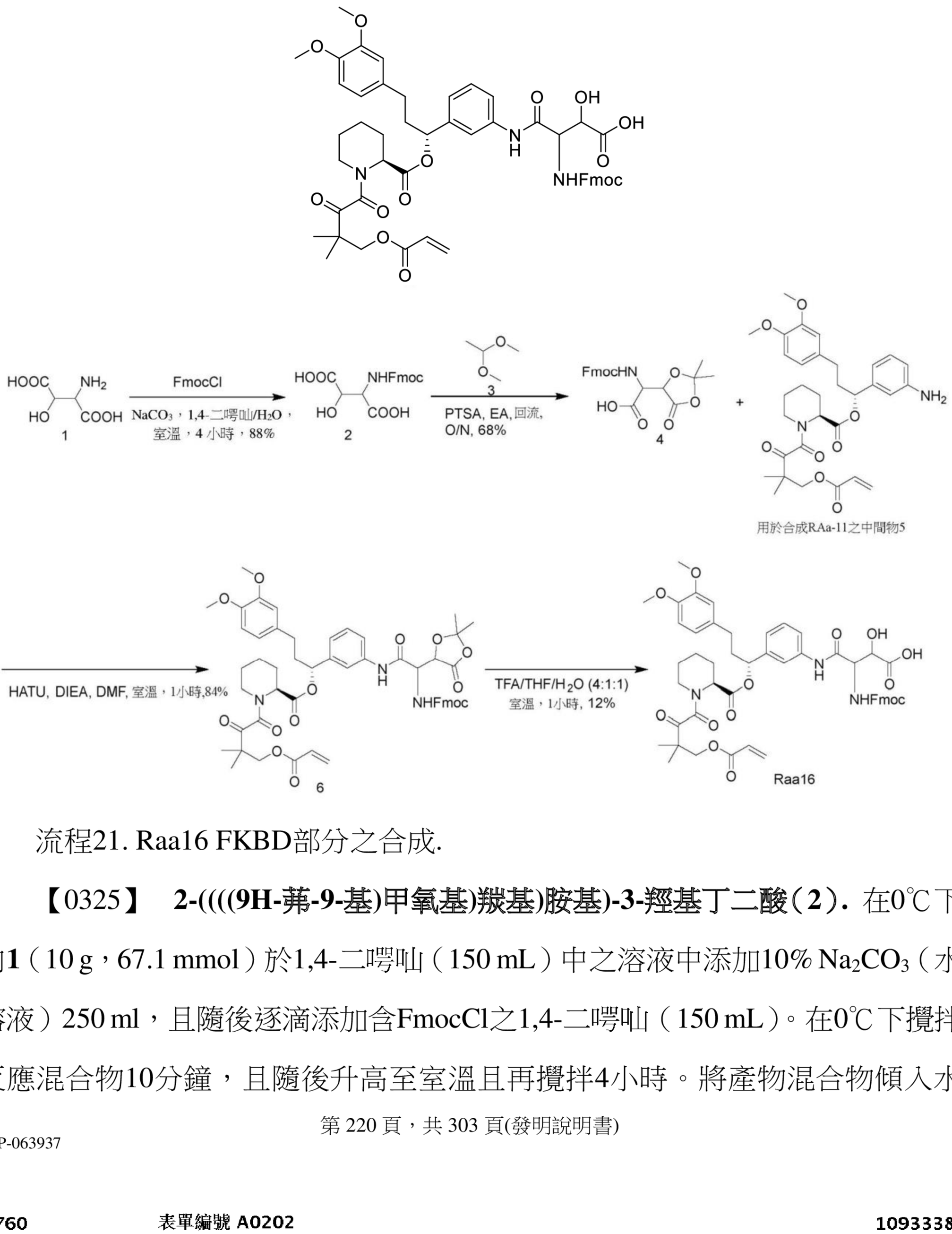
【0323**】　(3*R*,4*S*)-3,4-二羥基二氫呋喃-2,5-二酮（2）.**在25℃下向(2*R*,3*S*)-2,3-二羥基丁二酸**1**（10 g，66.6 mmol）於DCM（100 mL）中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸酐（27.9 g，133.2 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。在真空中濃縮混合物。用石油醚（100 mL）洗滌粗產物，得到呈白色固體狀之**2**（6 g，68%）。

【0324**】　(2*S*,3*S*)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2,3-二羥基-4-側氧基丁酸（Raa15）.**在50℃下攪拌**6**（2 g，3.4 mmol）、**2**（0.896 g，6.8 mmol）及DMAP（80 mg，0.68 mmol）於THF（60 mL）中之混合物6小時。過濾混合物且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之**Raa15**

（476 mg，19%）。

FKBD實施例18

3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)胺基)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa16）



流程21. Raa16 FKBD部分之合成.

【0325】 2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-3-羥基丁二酸（2）. 在0℃下向**1**（10 g，67.1 mmol）於1,4-二噁烷（150 mL）中之溶液中添加10% Na_2CO_3（水溶液）250 ml，且隨後逐滴添加含FmocCl之1,4-二噁烷（150 mL）。在0℃下攪拌反應混合物10分鐘，且隨後升高至室溫且再攪拌4小時。將產物混合物傾入水

（500 ml）中，用EA（200 ml）萃取3次。藉由2 M HCl將含水層調整至pH=2-3，且隨後用DCM（200 ml）萃取3次，合併有機層，用鹽水（200 ml）洗滌3次，經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之產物**2**（22 g，88%）。$[M+Na]^+$ = 394

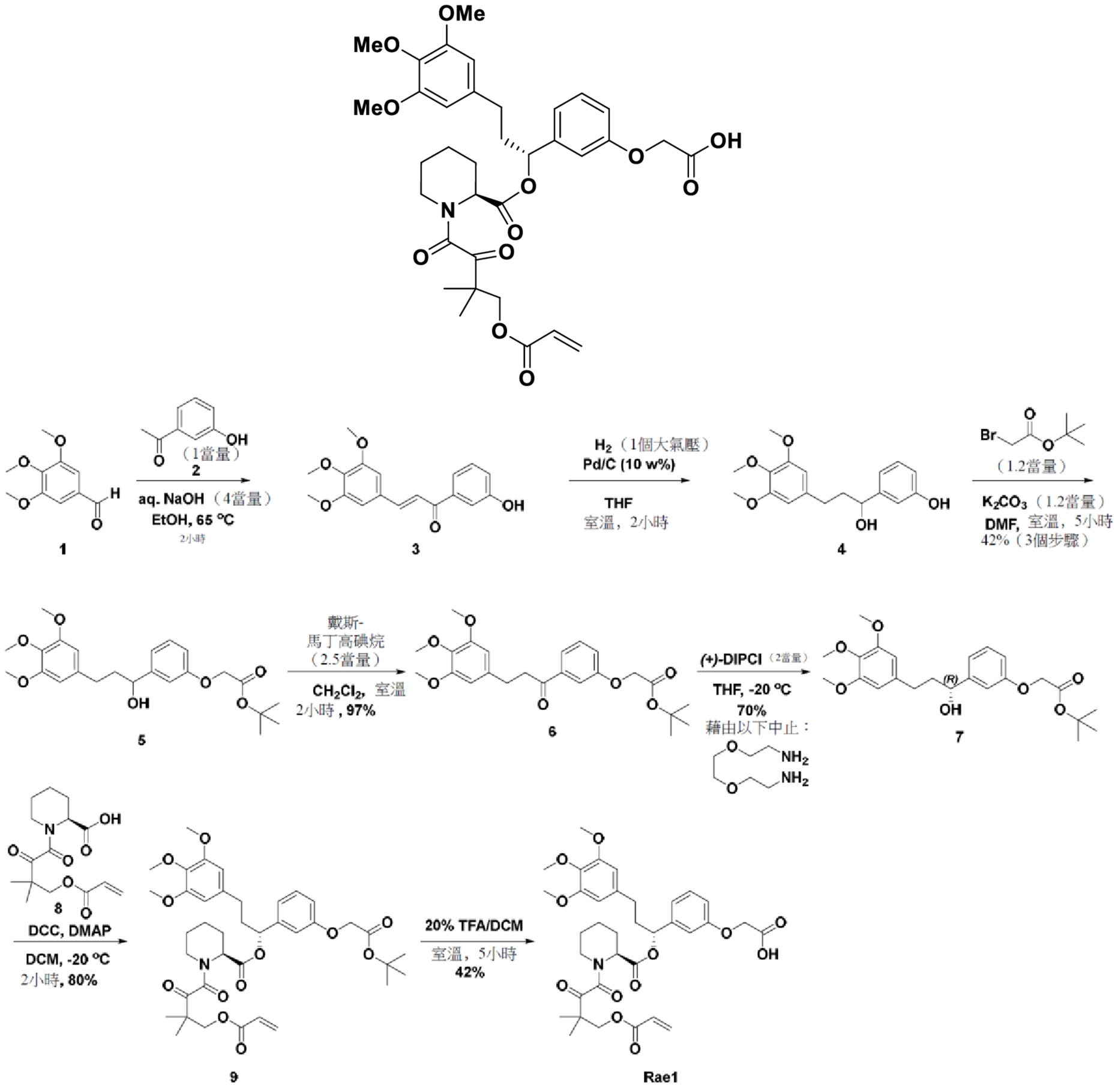
【0326】 **2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-(2,2-二甲基-5-側氧基-1,3-二氧戊環-4-基)乙酸（4）.** 向**2**（5 g，13.5 mmol）於EA（50 ml）中之溶液中添加**3**（14 g，135 mmol）及PTSA（0.46 g，2.7 mmol）。使反應混合物回流16小時。直接濃縮產物混合物，且藉由矽膠層析（EA/PE=10-50%作為洗提劑）純化棕色殘餘物，得到呈白色固體狀之產物**4**（3.8 g，68.6%）。$[M+Na]^+$= 434

【0327】 **(1*R*)-1-(3-(2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)-2-(2,2-二甲基-5-側氧基-1,3-二氧戊環-4-基)乙醯胺基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基(2S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸酯（6）.** 向**4**（2.2 g，5.4 mmol）於DMF（150 ml）中之溶液中添加HATU（3 g，8 mmol）及DIEA（1.38 g，10.8 mmol）。最後添加**5**（2.6 g，4.5 mmol）。在室溫下攪拌反應混合物1小時。將產物混合物倒入水（300 ml）中，用DCM（100 ml×3）萃取，合併有機相且用鹽水（100 ml×5）洗滌。經Na_2SO_4脫水，過濾且濃縮，以得到粗物質。藉由矽膠層析（甲醇/DCM=0-2%作為洗提劑）純化，得到呈白色固體狀之化合物**6**（3.7 g，71%）。$[M+Na]^+$ = 996

【0328】 **3-((((9H-芴-9-基)甲氧基)胺基)-4-((3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯基)胺基)-2-羥基-4-側氧基丁酸（Raa16）.** 向6（3.7 g，38 mmol）於THF/H_2O（10 ml/10 ml）中之溶液中添加THF（40 ml）。在室溫下攪拌反應混合物1小時。直接蒸發產物混合物，且藉由矽膠層析（HCOOH/DCM=0-5%作為洗提劑）純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之化合物**Raa16**（500 mg，14%）。

FKBD實施例19

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae1）



流程22. Rae1 FKBD部分之合成.

【0329】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向3,4,5-三甲氧基苯甲醛**1**（5 g，25.5 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.47 g，25.5 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（41 mL，4.1 g，101.9 mmol）。將所得溶液加熱至65℃持續2小時。蒸發溶劑且殘餘物（5.5 g，粗產物）不經純化即直接用於下一步驟中。$[M+H]^+ = 314.9$.

【0330】 **3-(1-羥基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯酚（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（5.5 g，粗物質）及10% Pd/C（2 g）於THF（40 mL）中之溶液4小時。隨後過濾反應混合物且濃縮成固體（5.96 g，粗物質）。$[M+H-H_2O]^+$ = 300.9

【0331】 **2-(3-(1-羥基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（3.68 g，18.8 mmol）處理**4**（5.96 g，18.8 mmol，粗物質）及K_2CO_3（3.12 g，22.6 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。藉由製備型HPLC純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**5**（4.65 g，42%（3個步驟））。$[M+Na]^+$ = 454.8

【0332】 **2-(3-(3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁（Dess-Martin）高碘烷（11.4 g，26.88 mmol）處理**5**（4.65 g，10.75 mmol）於CH_2Cl_2（110 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌3小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**6**（4.5 g，97%）。$[M+Na]^+$ = 453.2

【0333】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（18.5 mmol）於庚烷（1.7 M，10.88 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（3.98 g，9.25 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀物之化合物**7**（2.8 g，70%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 455.2

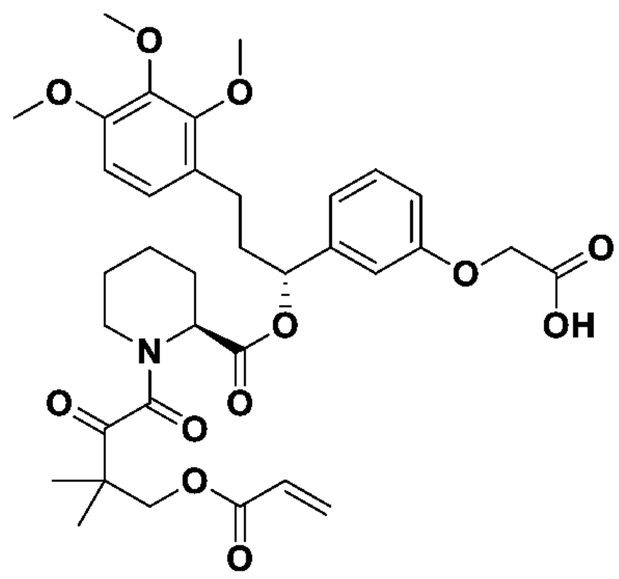
【0334】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（1.85 g，4.3 mmol）及**8**（2 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之

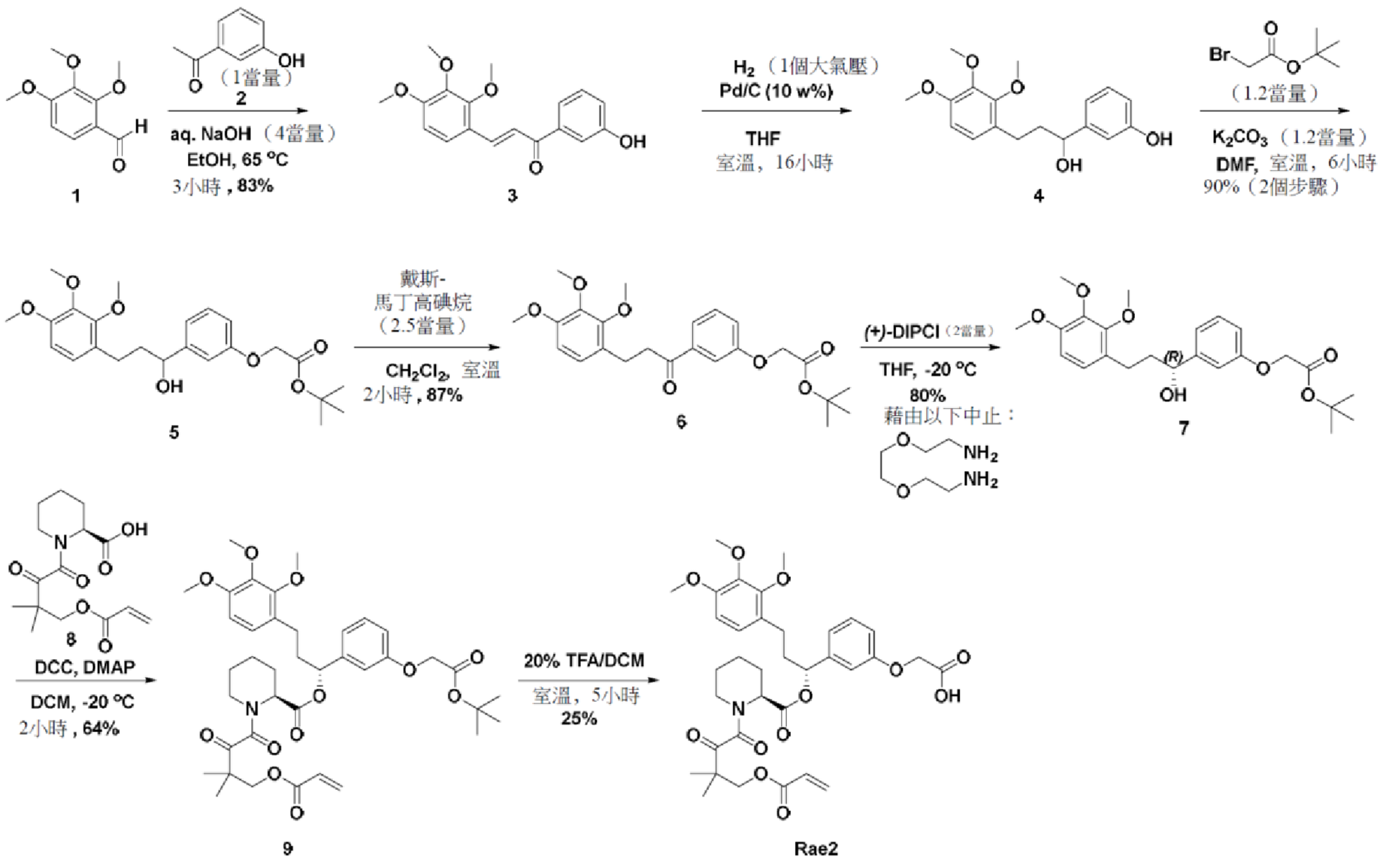
溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.3 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52.3 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.5 g，80%）。$[M+Na]^+$ = 748.4

【0335】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae1）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之40%溶液處理**9**（2.5 g，3.44 mmol）於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae1**（969 mg，42%）。

FKBD實施例20

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae2）





流程23. Rae2 FKBD部分之合成.

【0336】　(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向2,3,4-三甲氧基苯甲醛**1**（5 g，25.5 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.47 g，25.5 mmol）於EtOH（30 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（41 mL，4.1 g，101.9 mmol）。將所得溶液加熱至65℃持續3小時。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**3**（6.6 g，83%）。$[M+H]^+$ = 314.9

【0337】　3-(1-羥基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯酚（4）. 在室溫下用H_2使**3**（6.6 g，21 mmol）及10% Pd/C（3 g）於THF（30 mL）中之溶液氫化16小時。隨後過濾反應混合物且濃縮成無色油狀物（8 g，粗物質）。$[M+H-H_2O]^+$ = 301.0

【0338】　2-(3-(1-羥基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 用溴乙酸第三丁酯（5.92 g，30 mmol）處理**4**（8 g，25 mmol，粗物質）及K_2CO_3（4.19 g，30 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌6小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）

純化粗化合物，得到呈無色油狀之化合物**6**（8.2 g，90%（2個步驟））。[M+H-H_2O-tBu]$^+$ = 358.8

【0339】 2-(3-(3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 用戴斯-馬丁高碘烷（11.28 g，26.59 mmol）處理**5**（5.75 g，13.29 mmol）於CH_2Cl_2（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌2小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（5 g，87%）。

【0340】 (*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（23.23 mmol）於庚烷（1.7 M，13.66 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（5 g，11.61 mmol）於無水THF（50 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.4 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（4 g，80%，*ee* 83%）。[M+H-H_2O-tBu]$^+$ = 358.9

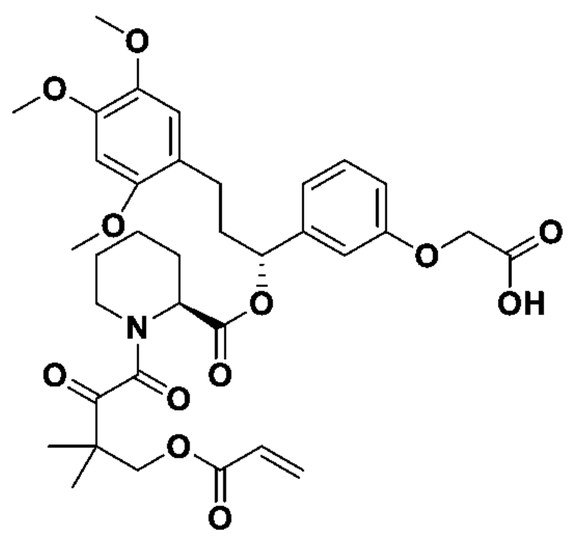
【0341】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)丙酯（9）. 將**7**（2 g，4.62 mmol）及**8**（2.16 g，6.93 mmol）於CH_2Cl_2（23 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.43 g，6.93 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，57 mg，0.46 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.13 g，64%）。[M+Na]$^+$= 748.4

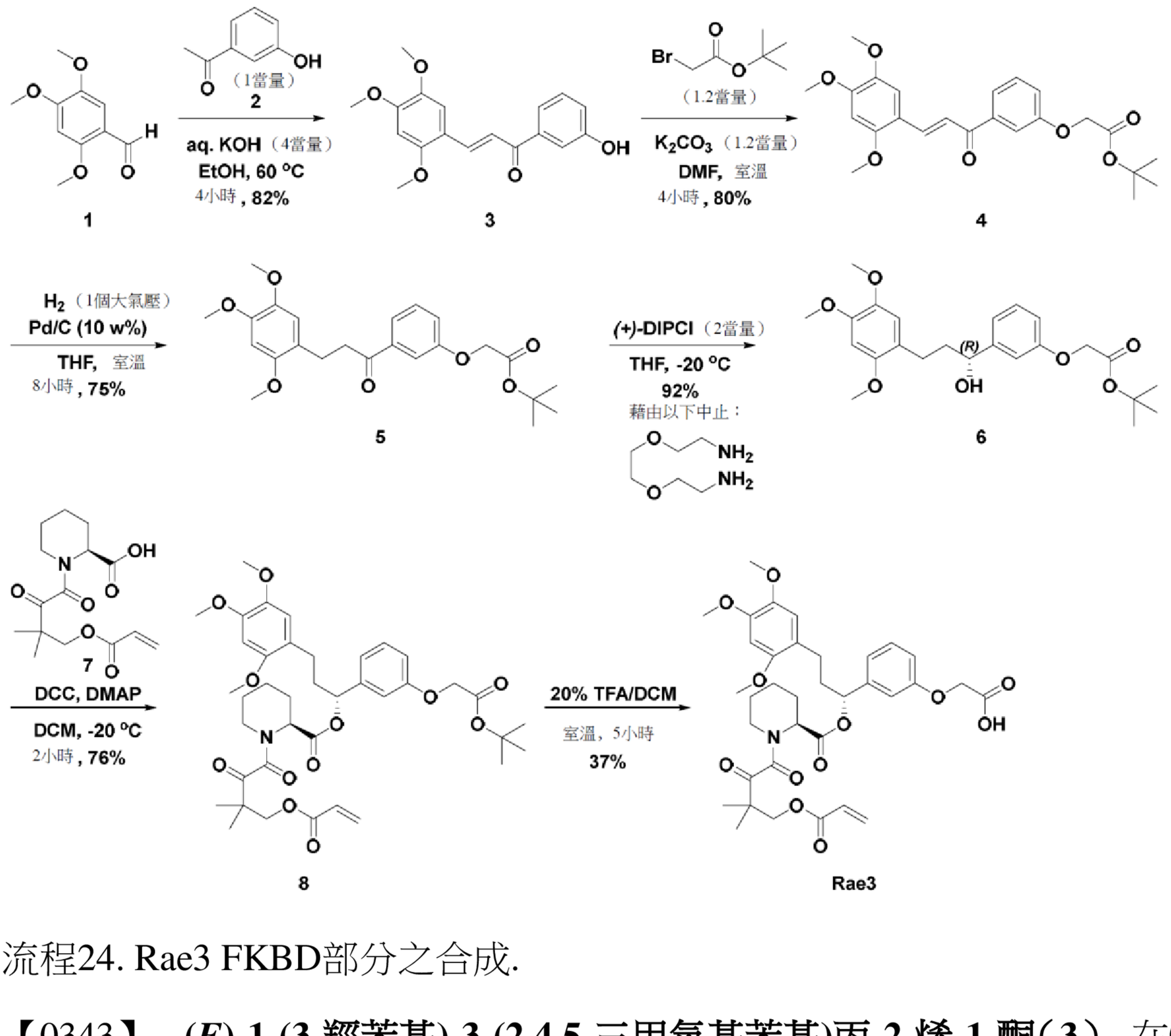
【0342】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯

基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae2）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**9**（2.13 g，2.93 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae2**（508 mg，25%）。

FKBD實施例21

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae3）





流程24. Rae3 FKBD部分之合成.

【0343】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮(3).** 在0℃下向2,4,5-三甲氧基苯甲醛**1**（4.5 g，22.96 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.1 g，22.96 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（15 mL，5.1 g，91.84 mmol）。將所得溶液加熱至60℃持續4小時。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**3**（5.9 g，82%）。$[M+H]^+$ = 315.1

【0344】 **(*E*)-2-(3-(3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯(4).** 用溴乙酸三第三丁酯（5.5 g，28.3 mmol）處理**3**（7.4 g，23.6 mmol）及K_2CO_3（3.9 g，28.3 mmol）於DMF（200 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈無色油狀之化合物**4**（8 g，80%）。$[M+H]^+$= 429.3

【0345】 **2-(3-(3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（8 g，18.69 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（200 mL）中之溶液8小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（6 g，75%）。$[M+Na]^+$ = 453.2

【0346】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（41.86 mmol）於庚烷（1.7 M，24.6 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（6 g，13.95 mmol）於無水THF（60 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（5.9 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（5.5 g，92%，ee>99%）。$[M+Na]^+$= 455.2

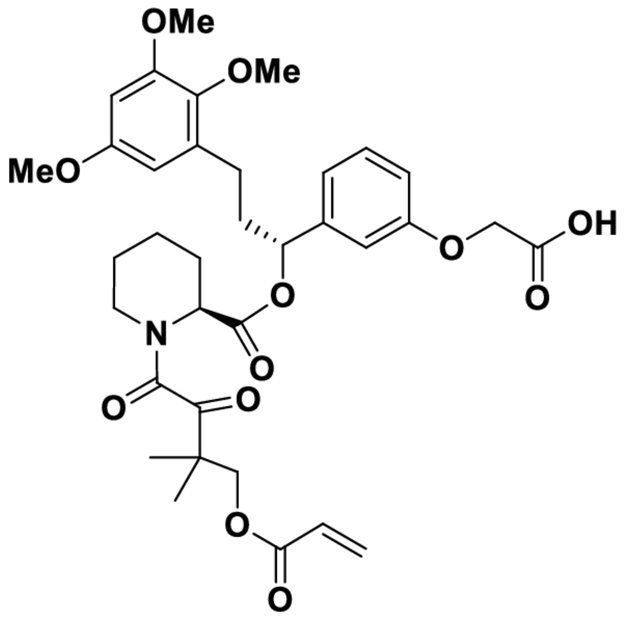
【0347】 **(S)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙酯（8）.** 將**6**（1.85 g，4.28 mmol）及**7**（2 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.33 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2.35 g，76%）。$[M+Na]^+$= 747.9

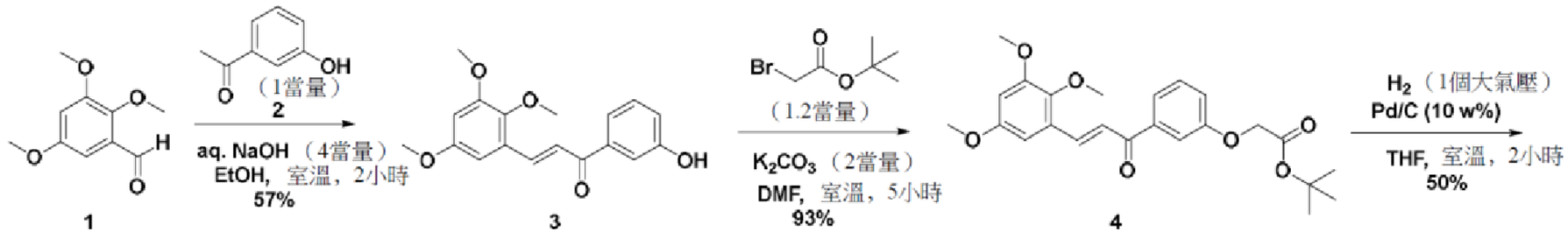
【0348】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,4,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae3）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2.35 g，3.24 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae3**（815

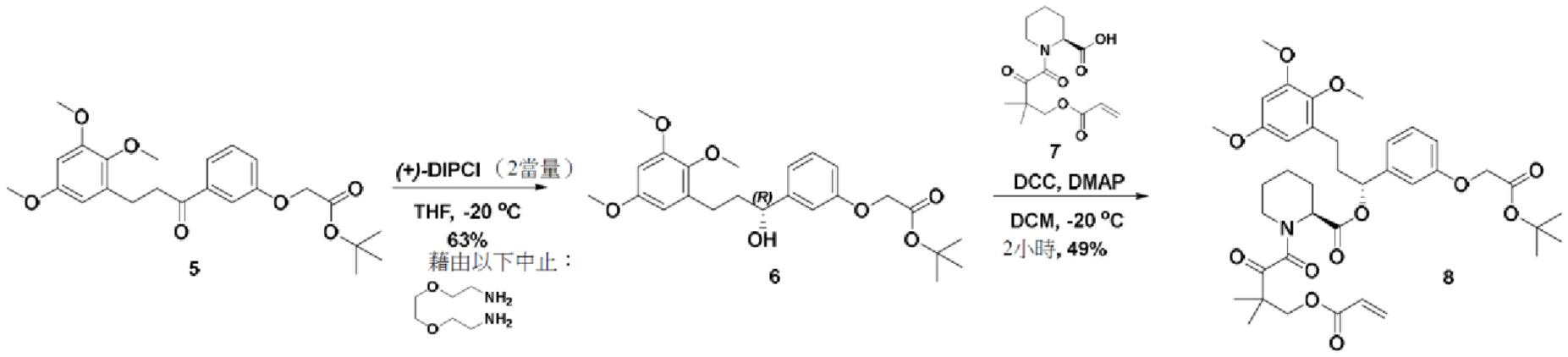
mg，37%）。

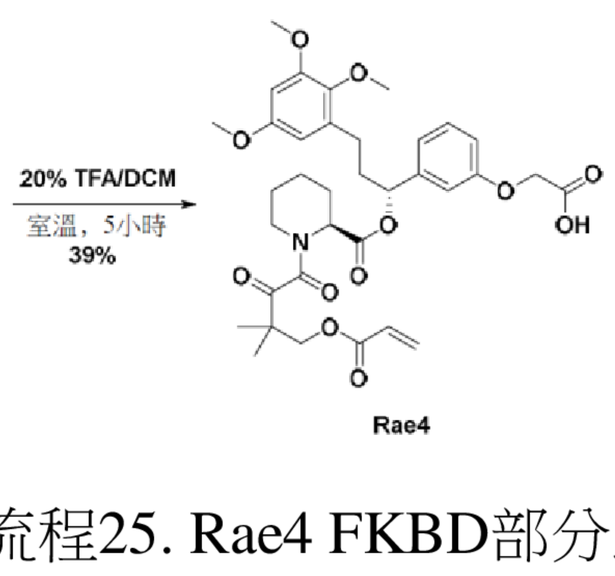
FKBD實施例22

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae4）









流程25. Rae4 FKBD部分之合成.

【0349】　(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.在0℃下向2,3,5-三甲氧基苯甲醛**1**（6 g，30.6 mmol）及1-(3-羥苯基)乙-1-酮**2**（4.2 g，30.6 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（50 mL，122.4 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將

溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（5.5 g，57%）。$[M+H]^+$ = 315.2.

【0350】 **(*E*)-2-(3-(3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.**用溴乙酸三第三丁酯（4.06 g，20.9 mmol）處理**3**（5.5 g，17.4 mmol）及K_2CO_3（4.82 g，34.9 mmol）於DMF（40 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌12小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（30 mL）洗滌固體。用石油醚（50 mL）洗滌粗產物，得到呈黃色固體狀之**4**（7 g，93%）。$[M+H]^+$ = 428.8

【0351】 **2-(3-(3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.**在室溫下用H_2氫化**4**（7 g，11.68 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（100 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀物之**5**（3.5 g，50%）。$[M+Na]^+$ = 452.9。

【0352】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.**在-20℃下用(+)-DIPChloride（16.2 mmol）於庚烷（1.7 M，9.5 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（3.5 g，8.14 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.4 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.2 g，63%，ee 97%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$ = 454.9

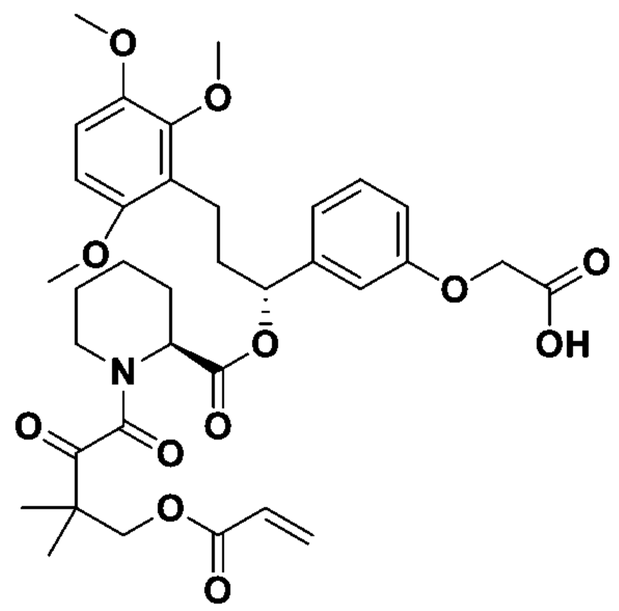
【0353】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙酯（8）.**將**6**（2.2 g，5.09 mmol）及**8**（1.89 g，6.1 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.36 g，6.6 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶

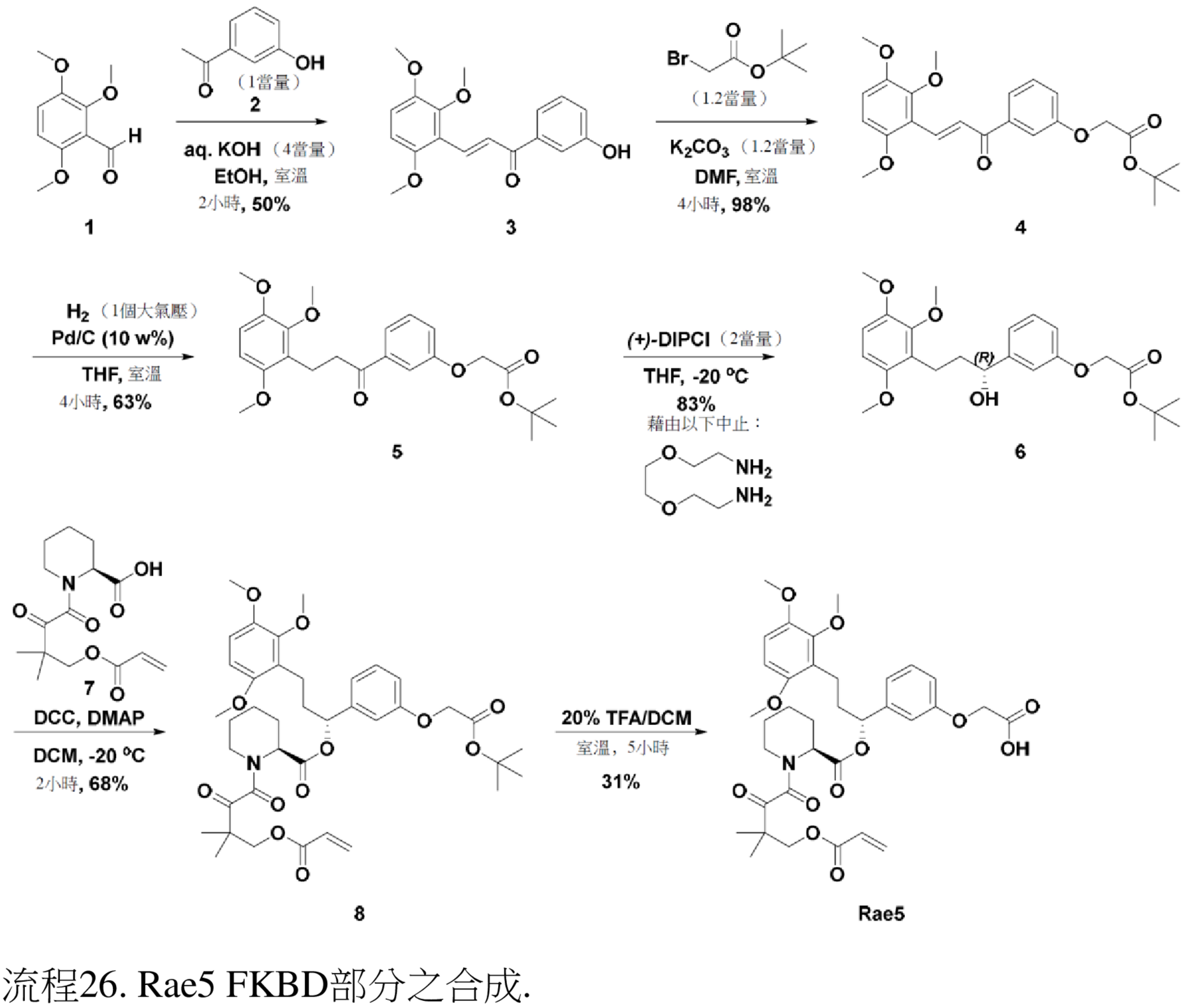
液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（62 mg，0.5 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.8 g，49%）。$[M+Na]^+$ = 748.4

【0354】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,5-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae4）.**在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**8**（1.8 g，2.48 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae4**（652 mg，39%）。

FKBD實施例23

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae5）





流程26. Rae5 FKBD部分之合成.

【0355】 **(*E*)-1-(3-羥苯基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向2,3,6-三甲氧基苯甲醛**1**（5 g，25.48 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（3.47 g，25.48 mmol）於EtOH（40 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（15 mL，5.7 g，101.92 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。蒸發溶劑且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**3**（4 g，50%）。$[M+H]^+$ = 315.2

【0356】 **(*E*)-2-(3-(3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.**用溴乙酸三第三丁酯（2.6 g，13.37 mmol）處理**3**（3.5 g，11.15 mmol）及K_2CO_3（1.85 g，13.37 mmol）於DMF（60 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（4.7 g，98%）。$[M+H]^+$= 429.0

【0357】 **2-(3-(3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（4.6 g，10.75 mmol）及10% Pd/C（0.5 g）於THF（70 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（2.9 g，63%）。$[M+Na]^+$ = 453.3

【0358】 **(*R*)-2-(3-(1-羥基-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（13.48 mmol）於庚烷（1.7 M，7.9 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.9 g，6.7 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（1.96 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.4 g，83%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$= 454.9

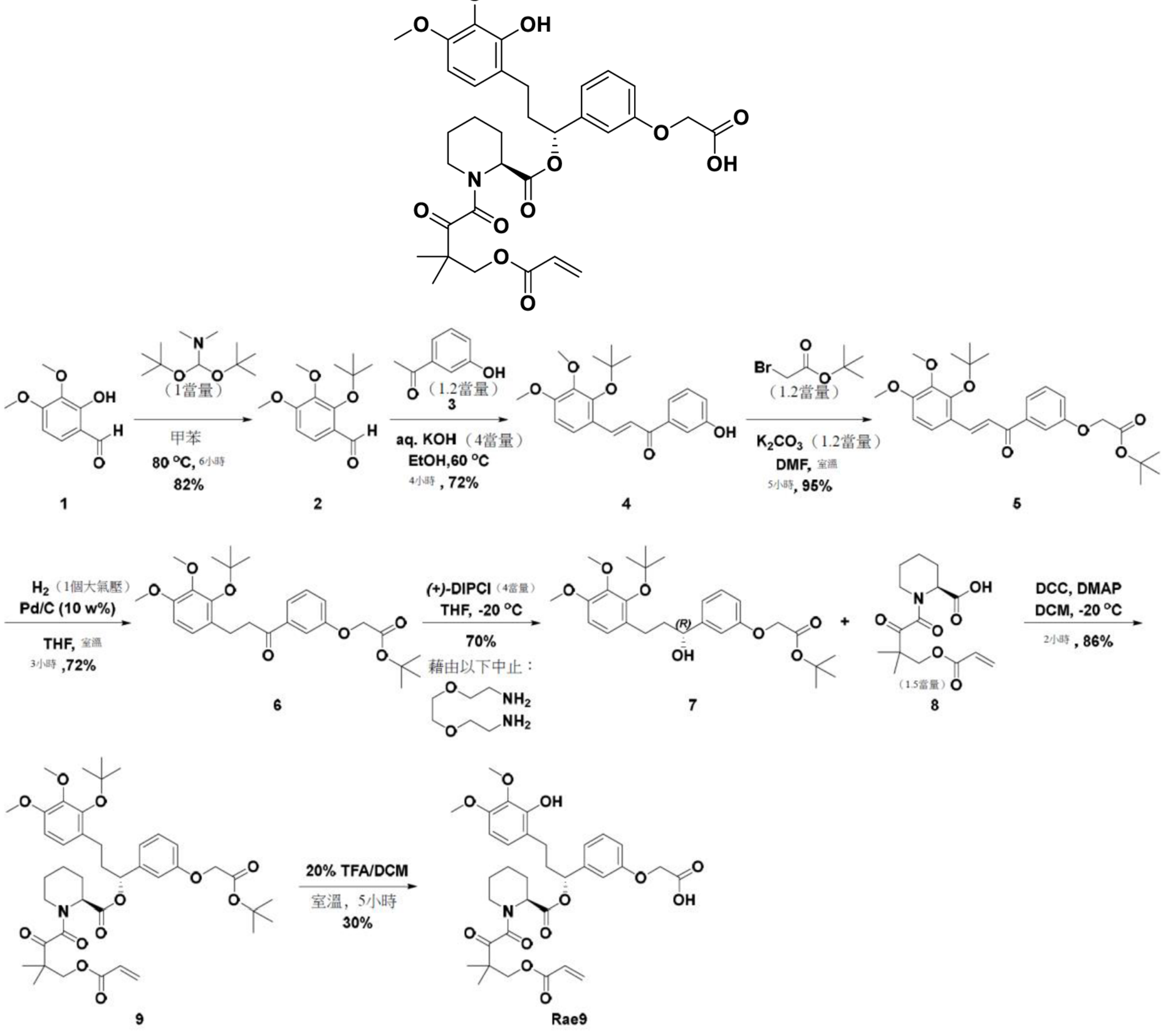
【0359】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙酯(8).** 將**6**（1.46 g，3.45 mmol）及**7**（1.6 g，5.17 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.065 g，5.17 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，43 mg，0.35 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.7 g，68%）。

【0360】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2,3,6-三甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae5）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（1.7 g，2.34 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae5**

（494 mg，31%）。

FKBD實施例24

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae9）


OH
O
OH
N
O
O
O
O
O
O
OH
O
O
O
O
O
O

【0362】 (*E*)-3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（4）. 在0℃下向**2**（2.965 g，12.4 mmol）及3'-羥基苯乙酮**3**（2.03 g，14.9 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（6.98 g，49.8 mmol）。在60℃下攪拌所得溶液4小時。將溶液倒入水中且用1 M HCl水溶液酸化至pH 4，用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（3.2 g，72%）。$[M+Na]^+$ = 378.9

【0363】 (*E*)-2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 用溴乙酸第三丁酯（1.58 g，10.8 mmol）處理**4**（3.2 g，9 mmol）及K_2CO_3（1.49 g，10.8 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（4 g，95%）。$[M+Na]^+$ = 493.3

【0364】 2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在室溫下用H_2氫化**5**（4 g，8.5 mmol）及10% Pd/C（0.8 g）於THF（50 mL）中之溶液3小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**6**（2.878 g，72%）。$[M+Na]^+$ = 495.3

【0365】 (*R*)-2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（24.4 mmol）於庚烷（1.7 M，14.3 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（2.878 g，6.1 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.6 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之

後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（2 g，70%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$= 497.0

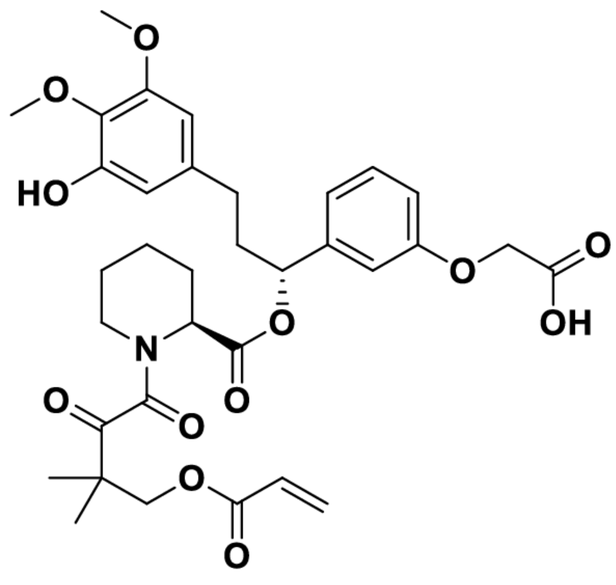
【0366】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-(第三丁氧基)-3,4-二甲氧基苯基)丙酯（9）. 將**7**（1.8 g，3.793 mmol）及**8**（1.77 g，5.69 mmol）於CH_2Cl_2（13 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.17 g，5.69 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，46 mg，0.379 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.5 g，86%）。$[M+Na]^+$= 790.4

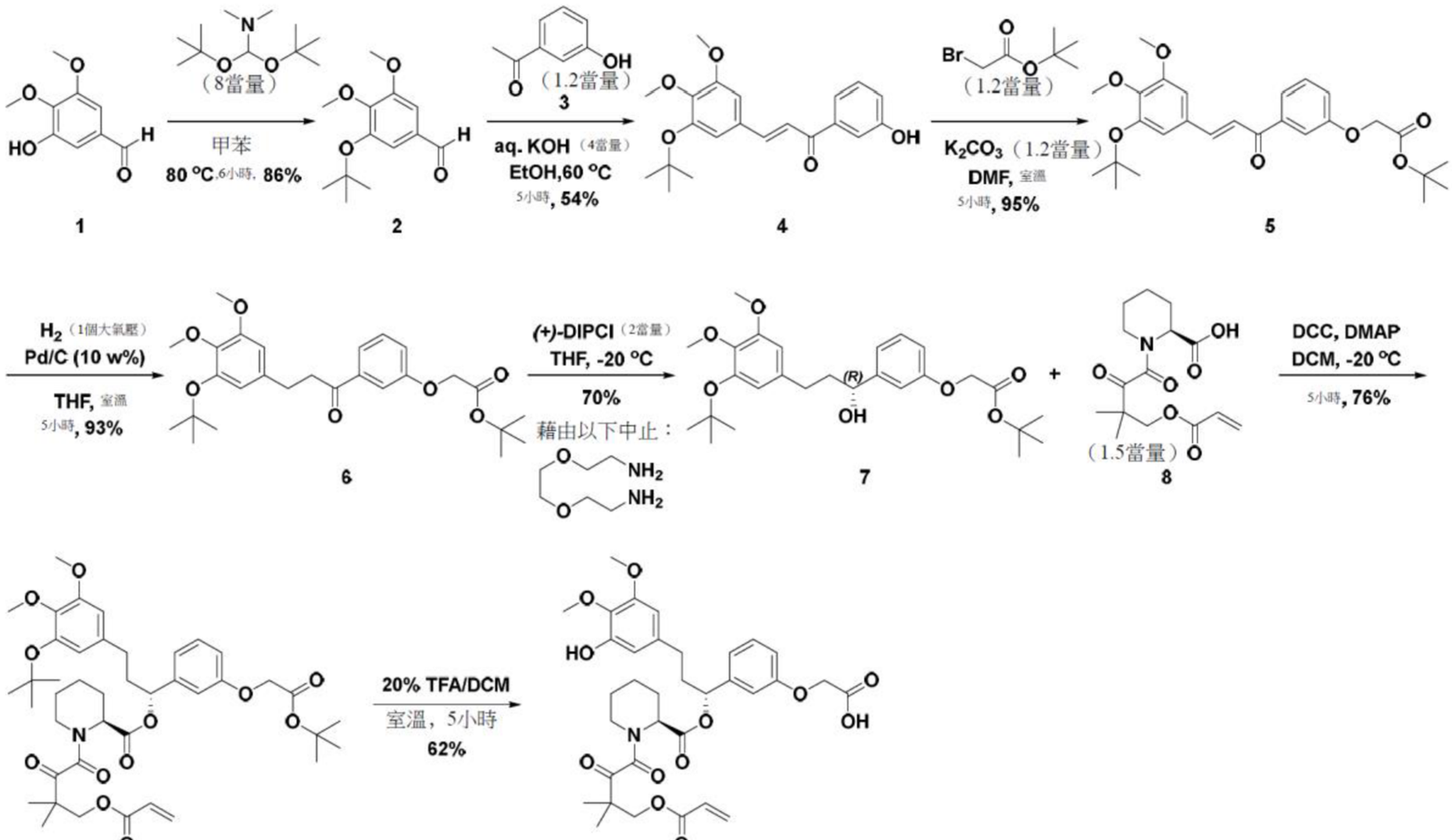
【0367】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae9）：

在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**9**（2.5 g，3.26 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae9**（636 mg，30%）。

FKBD實施例25

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae10）





流程28. Rae10 FKBD部分之合成.

【0368】　3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯甲醛（2）. 在Ar氛圍下向3-羥基-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（2.77 g，15.2 mmol）於無水甲苯（30 mL）中之溶液中添加1,1-二-第三丁氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺**2**（29.1 mL，122 mmol）。在80℃下攪拌混合物6小時，隨後蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（3.126 g，86%）。$[M+H]^+$ = 239.0

【0369】　(*E*)-3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（4）. 在0℃下向**2**（3.126 g，13 mmol）及3'-羥基苯乙酮**3**（2.14 g，15.7 mmol）於EtOH（30 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（7.36 g，52 mmol）。在60℃下攪拌所得溶液4小時。將溶液倒入水中且用1 M HCl水溶液酸化至pH 4，用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。

藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（2.489 g，54%）。$[M+H]^+$ = 357.0

【0370】 (*E*)-2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 用溴乙酸第三丁酯（1.2 mL，8.38 mmol）處理**4**（2.489 g，6.98 mmol）及K_2CO_3（1.16 g，8.38 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（3.1 g，95%）。$[M+H]^+$= 471.0

【0371】 2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在室溫下用H_2氫化**5**（3.1 g，6.59 mmol）及10% Pd/C（0.5 g）於THF（50 mL）中之溶液3小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**6**（2.88 g，93%）。$[M+Na]^+$ = 495.3

【0372】 (*R*)-2-(3-(3-(3-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（12.1 mmol）於庚烷（1.7 M，7.1 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（2.868 g，6.07 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.6 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（2.03 g，70%，*ee*>99%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$= 497.3

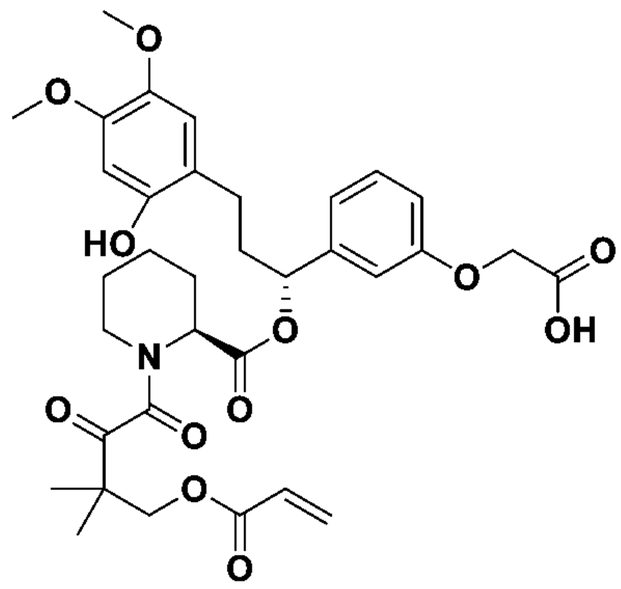
【0373】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(3-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧

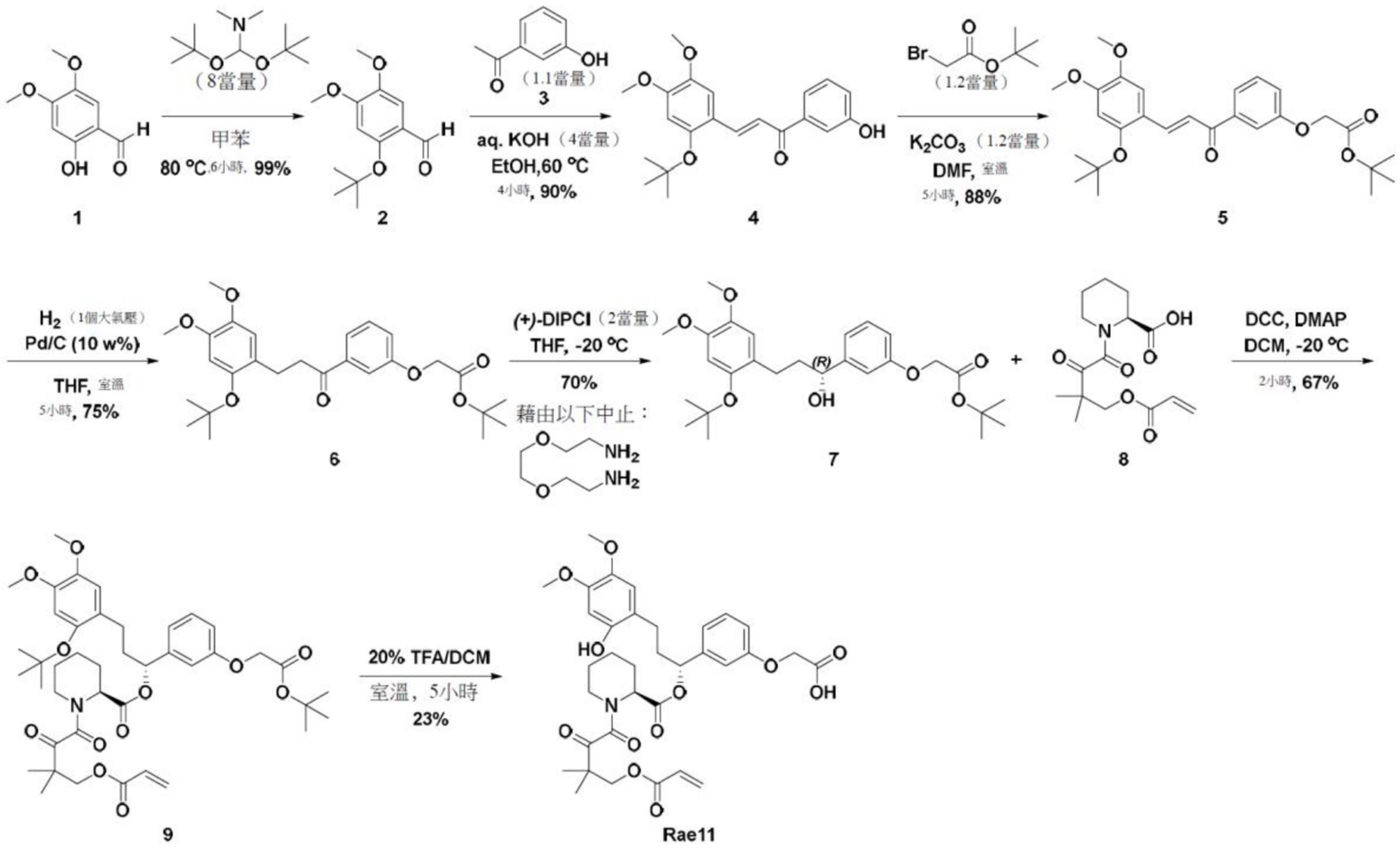
基苯基)丙酯（9）. 將**7**（2.03 g，4.3 mmol）及**8**（2 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（43 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.3 g，6.4 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶(DMAP，52.3 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.5 g，76%）。$[M+Na]^+$= 790.3

【0374】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae10）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2(12 mL)中之40%溶液處理**9**(2.5 g，3.26 mmol)於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae10**（1.334 mg，62%）。

FKBD實施例26

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae11）





流程29. Rae11 FKBD部分之合成.

【0375】 **2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯甲醛（2）.** 在Ar氛圍下向2-羥基-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（3 g，16.5 mmol）於無水甲苯（15 mL）中之溶液中添加1,1-二-第三丁氧基-*N*,*N*-二甲基甲胺**2**（31.6 mL，132 mmol）。在80℃下攪拌混合物6小時，隨後蒸發溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之化合物**2**（3.875 g，99%）。$[M+Na]^+ = 261.2$

【0376】 **(*E*)-3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在0℃下向**2**（3.875 g，16.3 mmol）及3'-羥基苯乙酮**3**（2.436 g，17.9 mmol）於EtOH（50 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（8.5 mL，3.65 g，65.2 mmol）。在60℃下攪拌所得溶液4小時。將溶液倒入水中且用1 M HCl水溶液酸化至pH 4，用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（5.2 g，90%）。$[M+H]^+ = 357.2$

【0377】 **(*E*)-2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（2.55 mL，17.5 mmol）處理**4**（5.2 g，

14.59 mmol）及K_2CO_3（2.4 g，17.5 mmol）於DMF（50 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。藉由鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（6 g，88%）。$[M+H]^+$= 471.0

【0378】 **2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在室溫下用H_2氫化**5**（6 g，12.75 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（70 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**6**（4.5 g，75%）。$[M+Na]^+$ = 495.3

【0379】 **(*R*)-2-(3-(3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（19 mmol）於庚烷（1.7 M，11.2 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（4.5 g，9.5 mmol）於無水THF（45 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（3.2 g，70%，*ee*>99%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$= 496.7

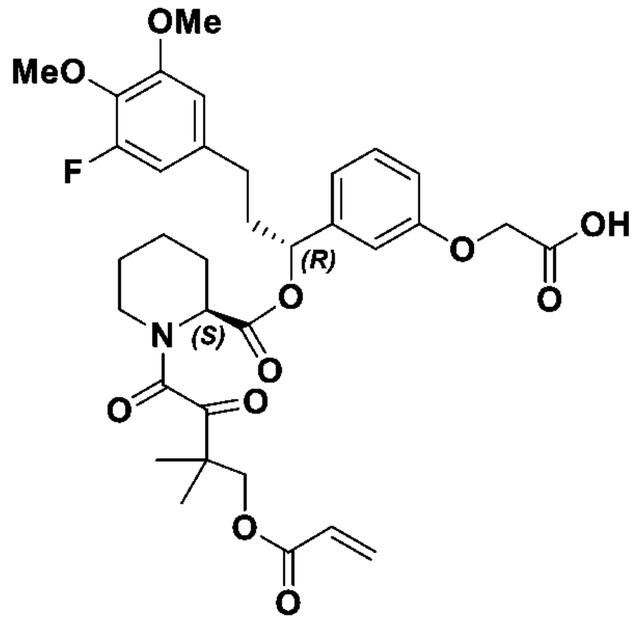
【0380】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-(第三丁氧基)-4,5-二甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（1.93 g，4.07 mmol）及**8**（1.9 g，6.103 mmol）於CH_2Cl_2（43 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.26 g，6.103 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，50 mg，0.407 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小

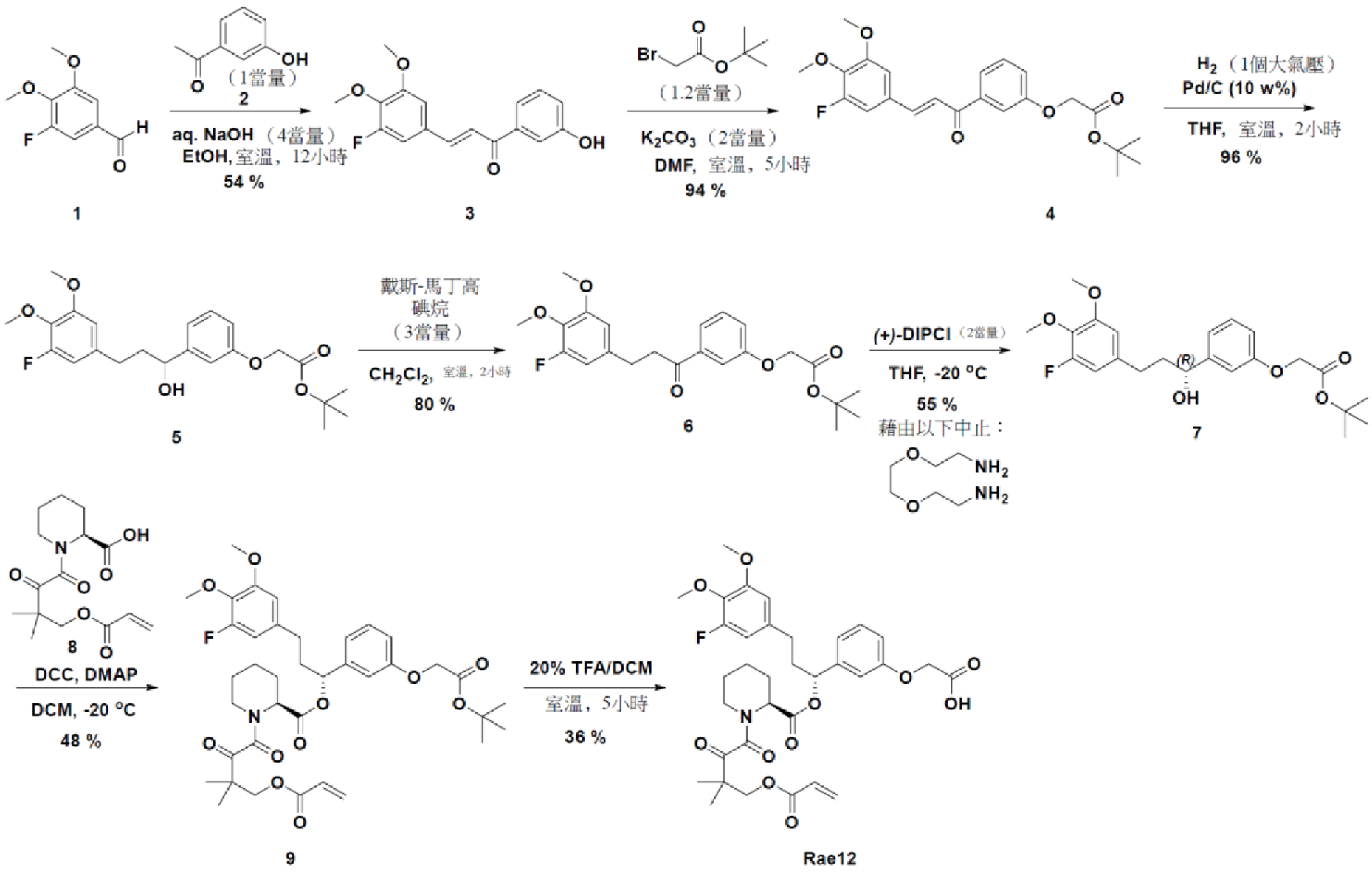
時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（2.1 g，67%）。$[M+Na]^+$= 790.4

【0381】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-羥基-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae11）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**9**（2.1 g，2.73 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae11**（638 mg，23%）。

FKBD實施例27

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae12）





流程30. Rae12 FKBD部分之合成.

【0382】 **(*E*)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向3-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（4.5 g，24.4 mmol）及1-(3-羥苯基)乙-1-酮**2**（3.3 g，24.4 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（40 mL，97.6 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（4 g，54%）。$[M+H]^+$ = 303.1

【0383】 **(*E*)-2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸第三丁酯（3.08 g，15.8 mmol）處理**3**（4 g，13.2 mmol）及K_2CO_3（3.65 g，26.4 mmol）於DMF（30 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（30 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**4**（5.2 g，94%）。$[M+Na]^+$ = 438.7

【0384】 **2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（5.2 g，12.5 mmol）及10% Pd/C（1 g）於THF（100

mL）中之溶液2小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之**5**（5 g，96%）。$[M+Na]^+$ = 443.2

【0385】 2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 用戴斯-馬丁高碘烷（15.2 g，36 mmol）處理**5**（5 g，11.9 mmol）於CH_2Cl_2（100 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌2小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**6**（4 g，80%）。$[M+Na]^+$ = 441.2

【0386】 (*R*)-2-(3-(3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（19.1 mmol）於庚烷（1.7 M，11.2 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（4 g，9.56 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.8 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.2 g，55%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 442.7

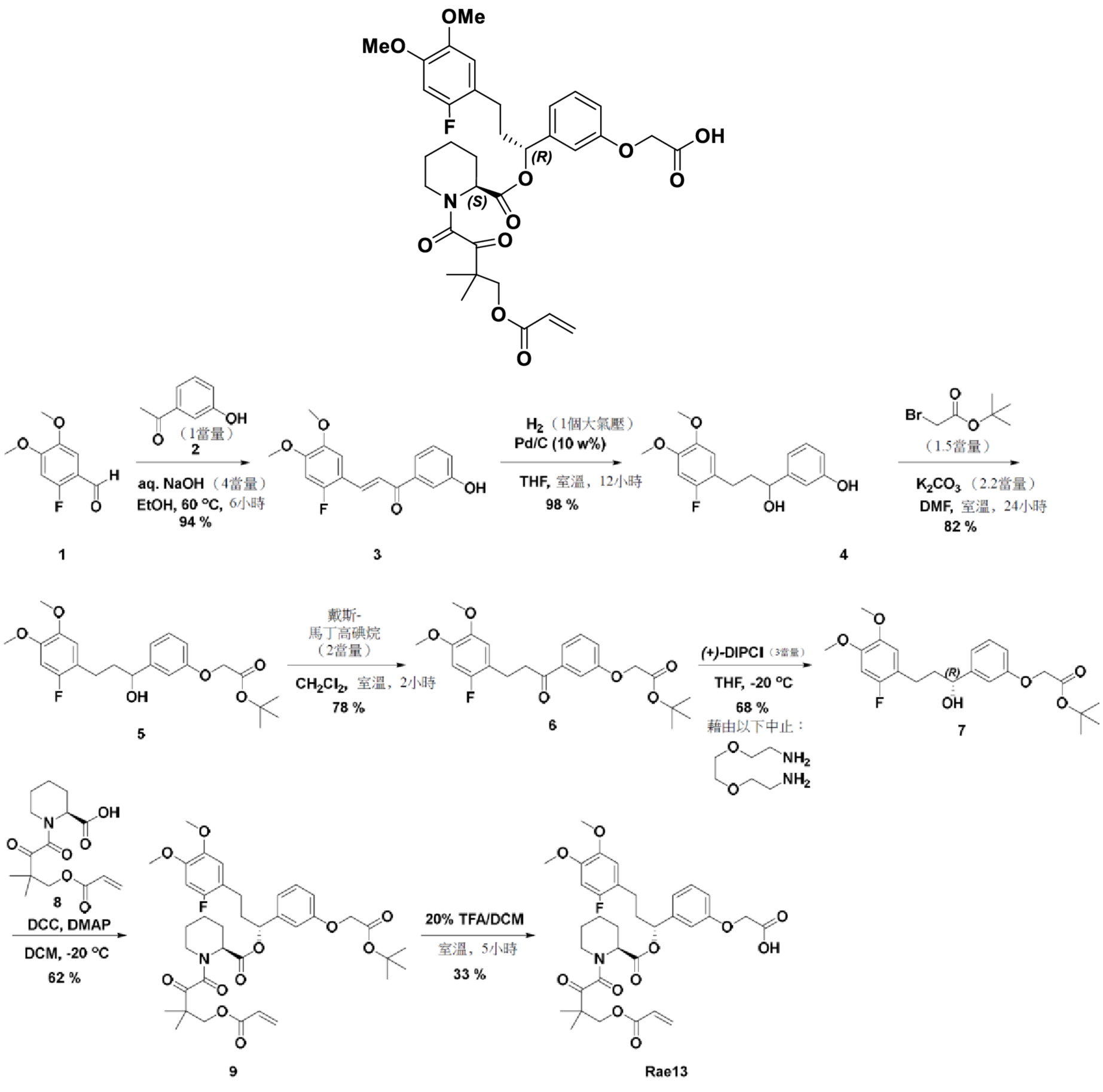
【0387】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙酯（9）. 將**7**（2.2 g，5.23 mmol）及**8**（1.80 g，5.76 mmol）於CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.4 g，6.79 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（63 mg，0.52 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（1.8 g，48%）。$[M+Na]^+$ = 736.4

【0388】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯

基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae12）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**9**（1.8 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae12**（590 mg，35%）。

FKBD實施例28

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae13）



流程31. Rae13 FKBD部分之合成.

【0389】 **(*E*)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛**1**（4.5 g，24.4 mmol）及1-(3-羥苯基)乙-1-酮**2**（3.3 g，24.4 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（40 mL，97.6 mmol）。在65℃下攪拌所得溶液6小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（7 g，94%）。$[M+H]^+$ = 302.8

【0390】 **3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯酚（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（7 g，23.1 mmol）及10% Pd/C（2 g）於THF（150 mL）中之溶液12小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之**4**（7 g，98%）。$[M+Na]^+$ = 328.8

【0391】 **2-(3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸三第三丁酯（6.7 g，34.5 mmol）處理**4**（7 g，23.1 mmol）及K_2CO_3（7 g，50.6 mmol）於DMF（200 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌24小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（300 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析（AcOEt/PE 1:6）純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**5**（8 g，82%）。$[M+Na]^+$ = 443.2

【0392】 **2-(3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁高碘烷（16 g，38 mmol）處理**5**（8 g，19 mmol）於CH_2Cl_2（100 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌2小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈黃色固體狀之化合物**6**（6.3 g，78%）。$[M+Na]^+$ = 440.7

【0393】 **(*R*)-2-(3-(3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（45.2 mmol）於庚烷（1.7 M，26.5 mL）

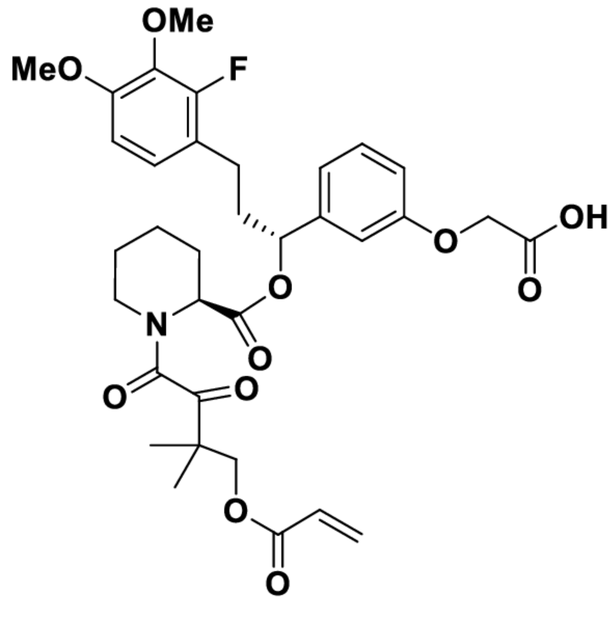
中之溶液處理-20℃下之酮**6**（6.3 g，15.07 mmol）於無水THF（60 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（6.6 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（4.3 g，68%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 443.2

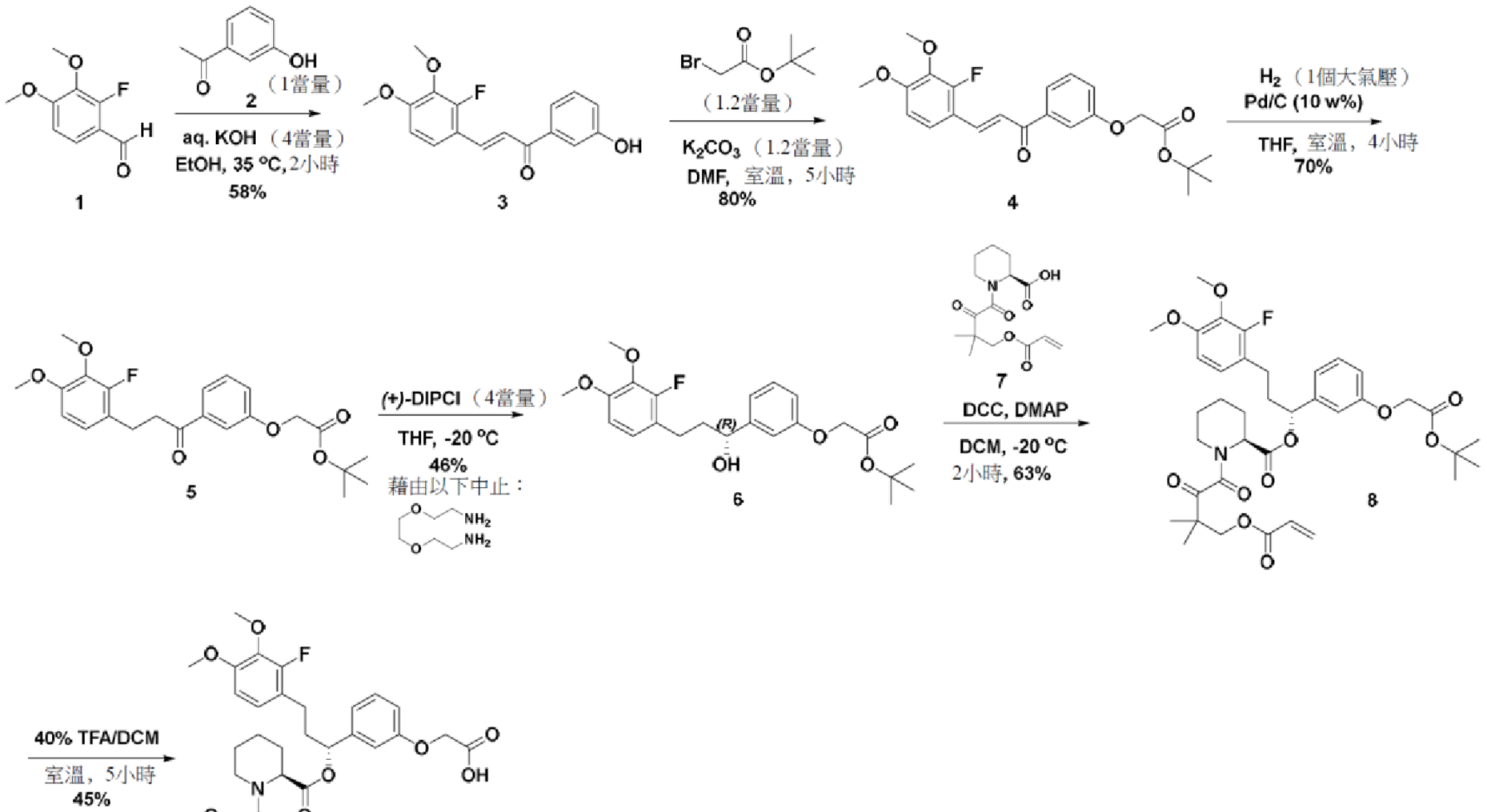
【0394】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙酯（9）.** 將**7**（1.6 g，3.81 mmol）及**8**（1.77 g，5.71 mmol）於CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.17 g，5.71 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（50 mg，0.38 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（1.7 g，62%）。$[M+Na]^+$ = 736.4

【0395】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-4,5-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae13）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**9**（1.7 g，2.38 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae13**（520 mg，33%）。

FKBD實施例29

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae14）





流程32. Rae14 FKBD部分之合成.

【0396**】　(*E*)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向**1**（5.0 g，27.17 mmol）及**2**（4.10 g，29.89 mmol）於EtOH（150 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（15.22 g，108.70 mmol）。將所得溶液加熱至35℃持續2小時。蒸發溶劑且殘餘物（4.8 g，58%）不經純化即直接用於下一步驟中。

$[M+H]^+ = 303.0$

【0397**】　(*E*)-2-(3-(3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸第三丁酯（3.9 g，19.87 mmol）處理**3**（5.0 g，16.55 mmol，粗物質）及K_2CO_3（2.74 g，19.87 mmol）於DMF（40 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物

且用水（30 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色固體狀之**4**（6.0 g，80%）。$[M+Na]^+$ = 439.2

【0398】 2-(3-(3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（4.0 g，9.62 mmol）及10% Pd/C（1.0 g）於THF（150 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到呈黃色油狀之**5**（2.8 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 440.8

【0399】 (*R*)-2-(3-(3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（26.8 mmol）於庚烷（1.7 M，15.7 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.8 g，6.7 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.96 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（1.3 g，46%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 442.7

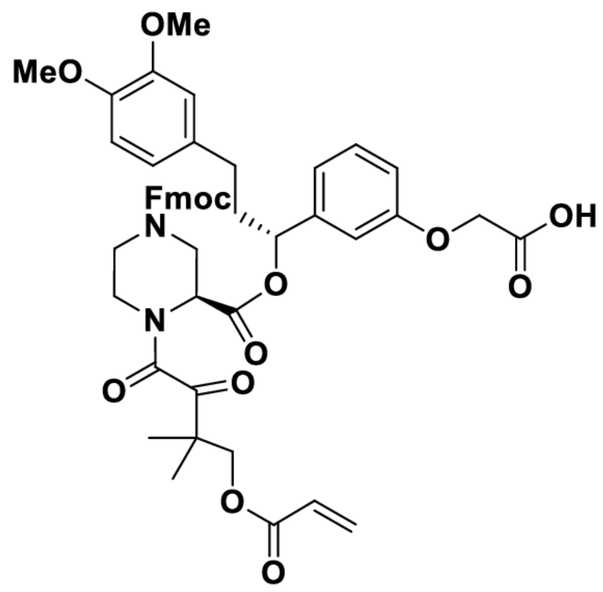
【0400】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（1.3 g，3.09 mmol）及**7**（1.25 g，4.02 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.83 g，4.02 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（40 mg，0.31 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.4 g，63%）。$[M+Na]^+$ = 736.3

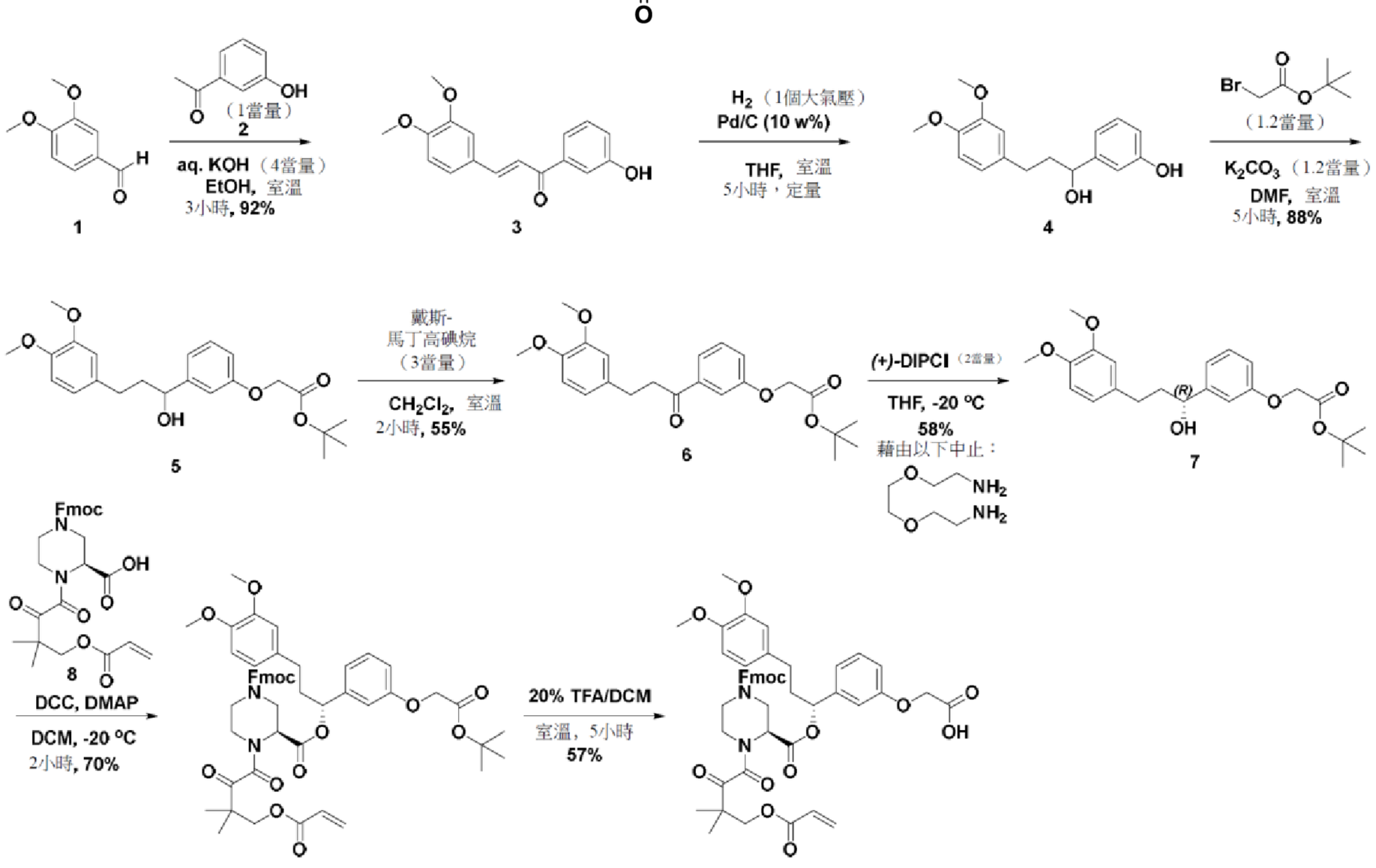
【0401】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(2-氟-3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae14）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**8**（1.4 g，1.96 mmol）於CH_2Cl_2

（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae14**（585 mg，45%）。

FKBD實施例30

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae16）





流程33. Rae16 FKBD部分之合成.

【0402】 **(*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃

下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（17.6 g，105.8 mmol）及3'-羥基苯乙酮**2**（12 g，88.2 mmol）於EtOH（160 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（44 mL，20 g，352.8 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液2小時，隨後倒入至冰水中，用1 M HCl溶液酸化溶液且用EtOAc萃取。合併之有機層經Na_2SO_4脫水且真空濃縮。殘餘物自EtOAc-PE再結晶，得到淡黃色粉末（23 g，92%）。$[M+H]^+$ = 285.2

【0403】 **3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯酚（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（16 g，56.3 mmol）及10% Pd/C（1.6 g）於THF（150 mL）中之溶液4小時。隨後過濾反應混合物且濃縮成固體（16.3 g，定量）。$[M+Na]^+$ = 311.2

【0404】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸第三丁酯（9.9 mL，67.83 mmol）處理**4**（16.3 g，56.53 mmol）及K_2CO_3（9.4 g，67.83 mmol）於DMF（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌5小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體（20 g，88%）。$[M+Na]^+$ = 424.9.

【0405】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 用戴斯-馬丁高碘烷（63 g，149 mmol）處理**5**（20 g，49.7 mmol）於CH_2Cl_2（400 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌3小時，隨後用10% NaS_2O_3水溶液中止。溶液用CH_2Cl_2萃取兩次。藉由飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌合併之有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈白色固體狀之化合物**6**（11 g，55%）。$[M+Na]^+$ = 423.3.

【0406】 **(*R*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（83.6 mmol）於庚烷（1.7 M，49 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**6**（11.156 g，27.9 mmol）於無水THF（100 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（11.5 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，

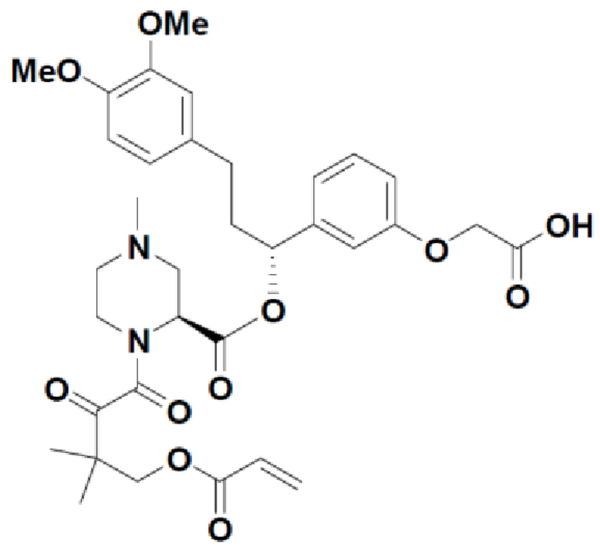
得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（6.3 g，58%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$ = 425.3.

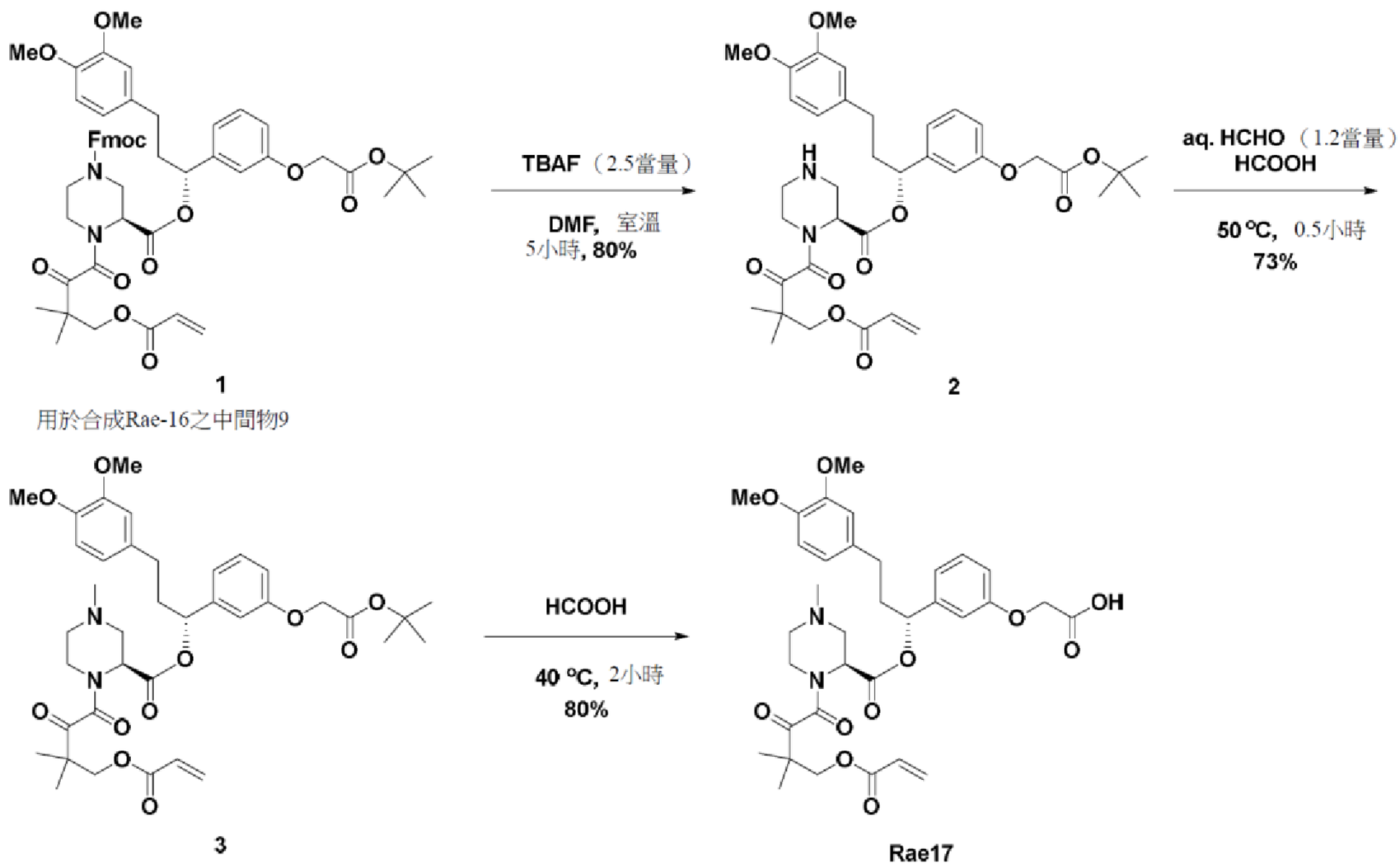
【0407】 **1-((9H-芴-9-基)甲基)3-((*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)(*S*)-4-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-1,3-二甲酸酯（9）.** 將**7**（1.224 g，3 mmol）及**8**（2.44 g，4.56 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（0.94 mg，4.56 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，隨後在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，37 mg，0.3 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**9**（1.8 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 940.7。

【0408】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae16）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之40%溶液處理**9**（1.8 g，1.96 mmol）於CH_2Cl_2（11.5 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae16**（964 mg，57%）。

FKBD實施例31

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啉-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae17）





1 2 3 Rae17

用於合成Rae-16之中間物9

流程34. Rae17 FKBD部分之合成.

【0409】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啉-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（2）. 在0℃下向**1**（1.0 g，1.09 mmol）於DMF（5 mL）中之溶液中添加TBAF（2.5 ml，1.0 M，2.55 mmol）。使所得溶液升溫至室溫持續5小時。此後，反應混合物用DCM稀釋且用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。在真空中濃縮有機層，藉由矽膠急驟管柱層析（DCM/MeOH 50:1）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**2**（670 mg，80%）。$[M+H]^+$ = 696.9

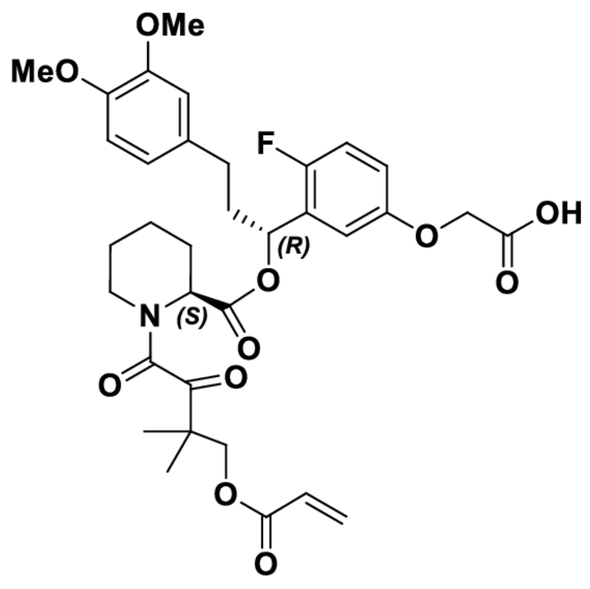
【0410】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啉-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（3）. 用甲醛水溶液（37%於水中，0.77 ml，1.15 mmol）處理**2**（670 mg，

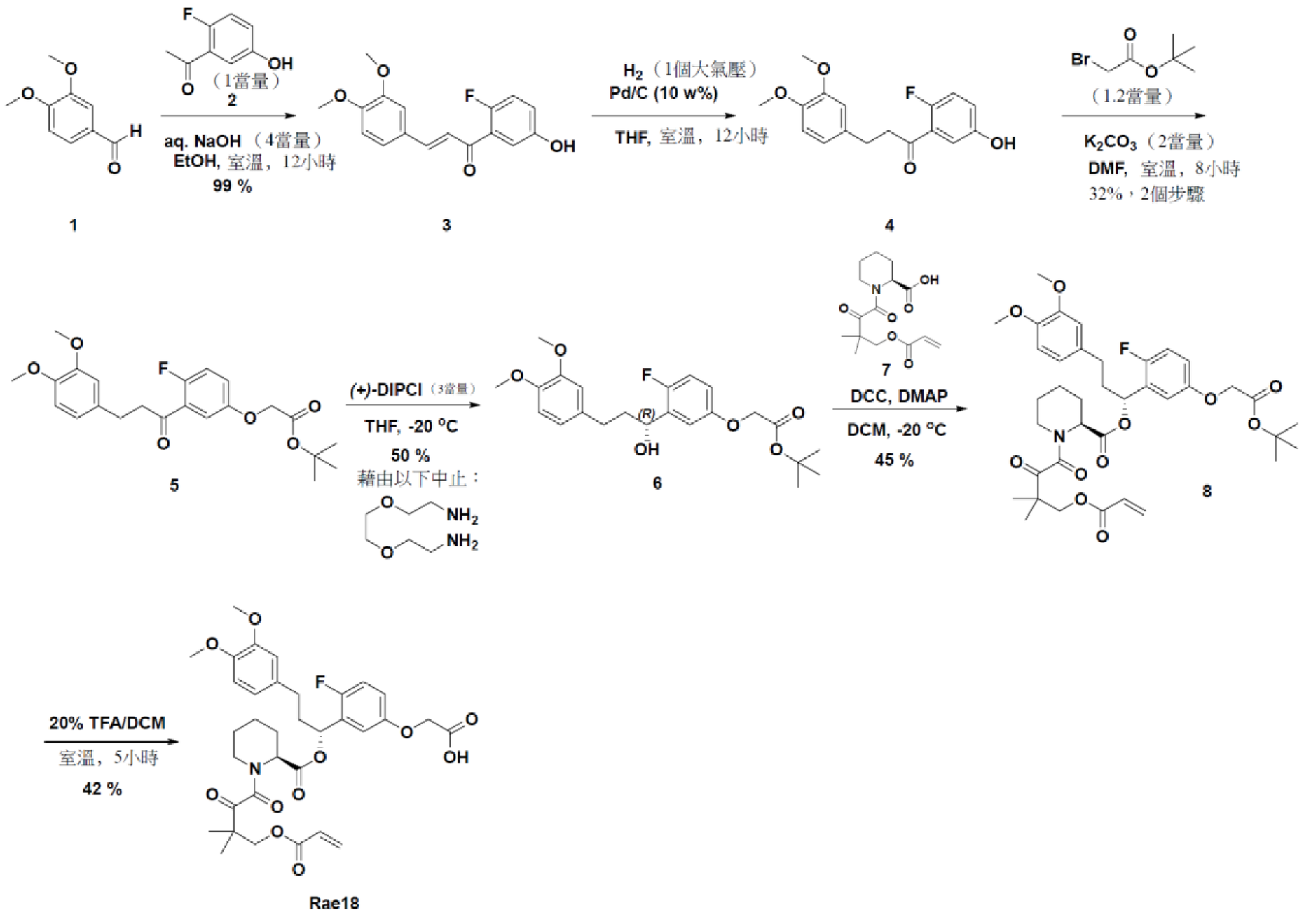
0.96 mmol）於CHOOH（1.5 mL）中之溶液且使其在50℃下攪拌1小時。此後，反應混合物用DCM/MeOH/AcOH=100/1/0.5%純化，得到呈無色油狀之**3**（500 mg，73%）。$[M+H]^+$ = 710.9

【0411】 **2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)-4-甲基哌啡-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)苯氧基)乙酸（Rae17）.** 將**9**（0.5 g，0.7 mmol）於HCOOH（40 mL）中之溶液加熱至40℃持續2小時。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae17**（368.7 mg，80%）。

FKBD實施例32

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-4-氟苯氧基)乙酸（Rae18）





流程35. Rae18 FKBD部分之合成.

【0412】 **(*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.**在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（5 g，30.1 mmol）及1-(2-氟-5-羥苯基)乙-1-酮**2**（4.6 g，30.1 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加10% NaOH水溶液（50 mL，120.4 mmol）。在室溫下攪拌所得溶液12小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（50 mL）洗滌固體，得到呈黃色固體狀之**3**（9 g，99%）。$[M+H]^+$ = 303.2

【0413】 **3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-5-羥苯基)丙-1-酮（4）.** 在室溫下用H_2氫化**3**（9 g，29.8 mmol）及10% Pd/C（2 g）於THF（200 mL）中之溶液12小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。$[M+H]^+$ = 304.8

【0414】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-4-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸三第三丁酯（7.7 g，39.3 mmol）處理**4**（10 g，32.8 mmol）及K_2CO_3（9 g，65.6 mmol）於DMF（200 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌8小

時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（300 mL）洗滌固體。藉由矽膠管柱層析（AcOEt/PE 1:6）純化粗產物，得到呈黃色油狀之**5**（4 g，32%，2個步驟）。$[M+Na]^+$ = 441.0

【0415】 (R)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-4-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（28.68 mmol）於庚烷（1.7 M，16.8 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（4 g，9.56 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**6**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（4.2 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2 g，50%，*ee* 93%）。$[M+Na]^+$ = 442.7

【0416】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(5-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-2-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（2 g，4.76 mmol）及**7**（2.22 g，7.14 mmol）於CH_2Cl_2（20 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.47 g，7.14 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（60 mg，0.47 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:2）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（1.8 g，45%）。$[M+Na]^+$ = 736.3

【0417】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-4-氟苯氧基)乙酸（Rae18）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（10 mL）中之40%溶液處理**8**（1.7 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（10 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:3:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae18**（705 mg，42%）。

FKBD實施例33

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-5-氟苯氧基)乙酸（Rae-19）

流程36. Rae19 FKBD部分之合成.

【0418】 (*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(3-氟-5-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（6.391 g，38.5 mmol）及1-(3-氟-5-羥苯基)乙-1-酮**2**（5.39 g，35 mmol）於EtOH（70 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（19.6

g，140 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。過濾黃色固體，得到化合物**3**（8.3 g，78%）。$[M+H]^+$ = 303.0

【0419】 (*E*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)-5-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（4）. 用溴乙酸三第三丁酯（6.4 g，32.9 mmol）處理**3**（8.3 g，27.5 mmol）及K_2CO_3（4.55 g，32.9 mmol）於DMF（80 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。在真空中濃縮合併之有機層，其未經純化即用於下一步驟中（11.11 g，97%）。$[M+Na]^+$= 439.2

【0420】 2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-5-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（11.11 g，26.7 mmol）及10% Pd/C（1.11 g）於THF（200 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析(AcOEt/PE 1:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**(4.2 g，38%)。$[M+Na]^+$ = 440.7

【0421】 (*R*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-5-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（20 mmol）於庚烷（1.7 M，11.8 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（4.2 g，10 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（2.9 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**(2.94 g，70%，*ee* 98%相對於外消旋體)。$[M+Na]^+$= 443.0

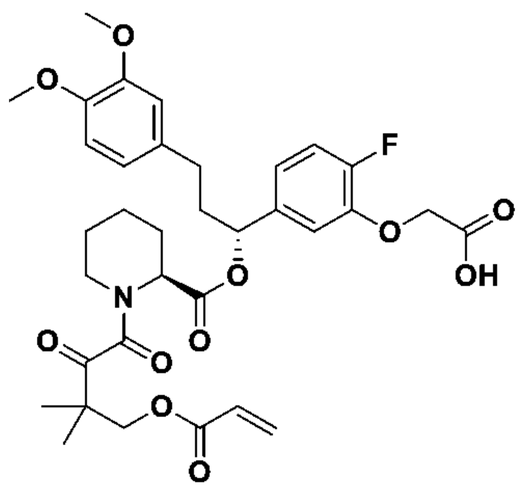
【0422】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-5-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（1.8 g，4.28 mmol）及**7**（2 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.33 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中

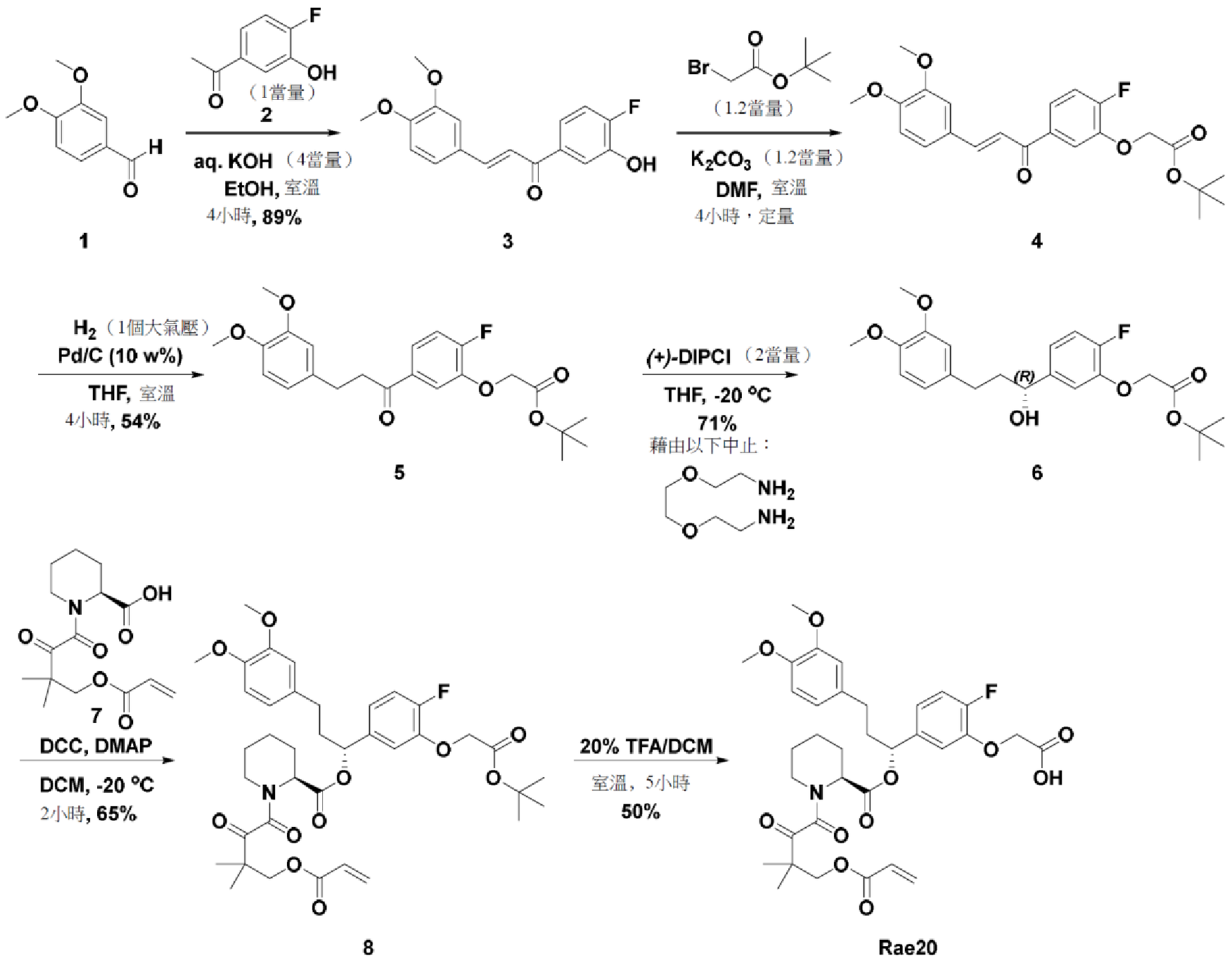
之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2.7 g，90%）。$[M+Na]^+$= 735.9

【0423】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-5-氟苯氧基)乙酸（Rae19）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2.7 g，4.11 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae19**（1.094 mg，44%）。

FKBD實施例34

2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae20）





流程37. Rae20 FKBD部分之合成.

【0424】 **(*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(4-氟-3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）.** 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（6.391 g，38.5 mmol）及1-(4-氟-5-羥苯基)乙-1-酮**2**（5.39 g，35 mmol）於EtOH（70 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（19.6 g，140 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。過濾黃色固體，得到化合物**3**（9.368 g，89%）。$[M+H]^+$ = 303.2

【0425】 **(*E*)-2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸三第三丁酯（7.2 g，37 mmol）處理**3**（9.368 g，31 mmol）及K_2CO_3（5.1 g，37 mmol）於DMF（90 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。在真空中濃縮合併之有機層，其未經純化即用於下一步驟中（13 g，定量）。$[M+Na]^+$ = 438.9

【0426】 **2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（13 g，31.2 mmol）及10% Pd/C（1.3 g）於THF（200

mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（7 g，54%）。$[M+Na]^+$ = 441.2

【0427】 **(*R*)-2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（33.5 mmol）於庚烷（1.7 M，19.7 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（7 g，16.7 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（4.89 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（4.9 g，71%，*ee* 96%相對於外消旋體）。$[M+Na]^+$= 443.3

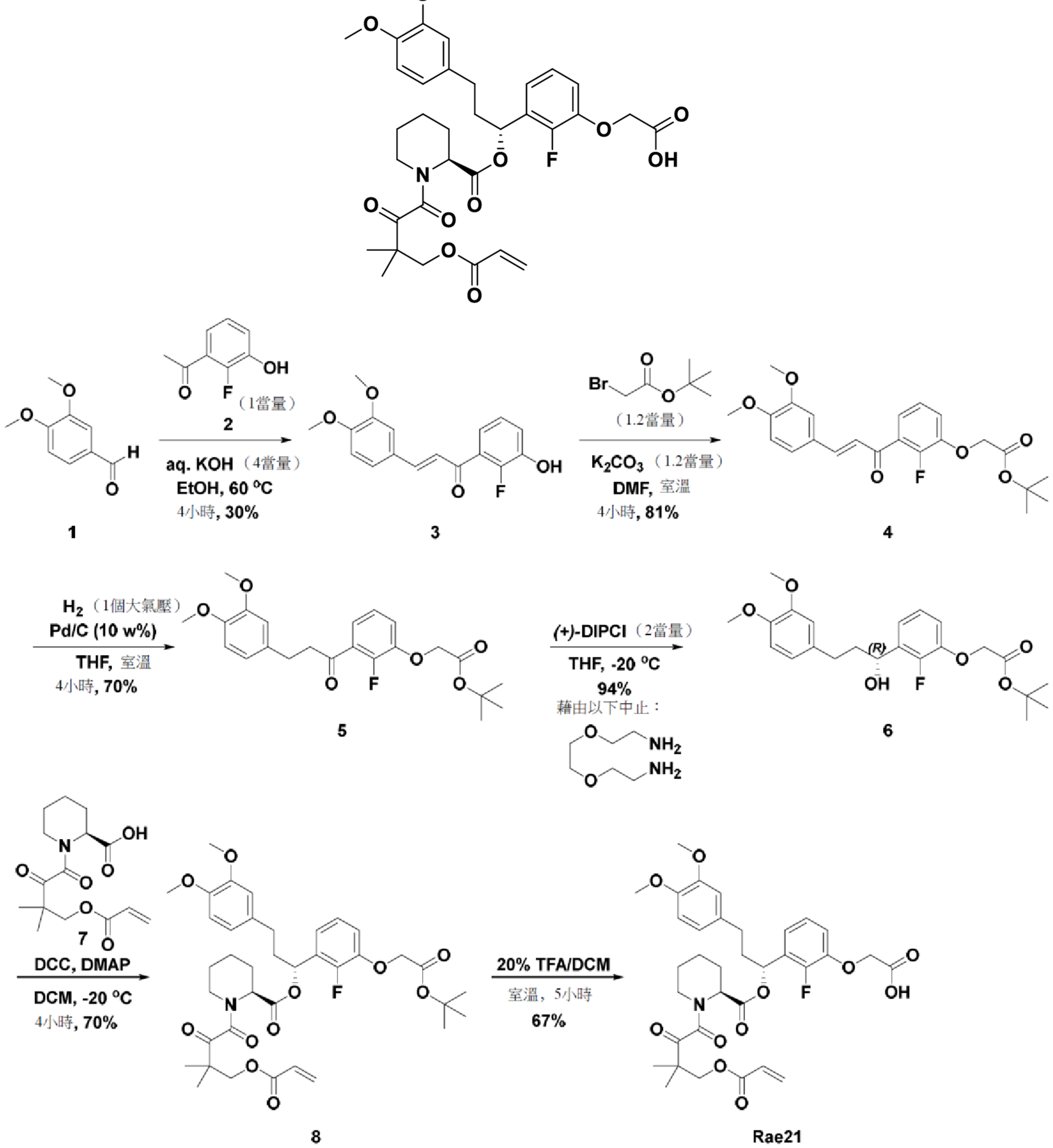
【0428】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）.** 將**6**（1.8 g，4.28 mmol）及**7**（2 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.33 g，6.42 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，52 mg，0.43 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2 g，65%）。$[M+Na]^+$= 736.4

【0429】 **2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae20）.** 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（1.8 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈淡黃色固體狀之**Rae20**

（835 mg，50%）。

FKBD實施例35

2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae21）



流程38. Rae21 FKBD部分之合成.

【0430】 (*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(2-氟-3-羥苯基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（9.7 g，58.4 mmol）及1-(2-氟-3-羥苯基)乙-1-酮**2**

（5.39 g，35 mmol）於EtOH（70 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（19.6 g，140 mmol）。使所得溶液在室溫下反應4小時。過濾黃色固體，得到化合物**3**（3.5 g，30%）。$[M+H]^+$ = 303.0

【0431】 **(*E*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（4）.** 用溴乙酸三第三丁酯（2.7 g，13.9 mmol）處理**3**（3.5 g，11.6 mmol）及K_2CO_3（1.92 g，13.9 mmol）於DMF（40 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。在真空中濃縮合併之有機層，其未經純化即用於下一步驟中（3.9 g，80%）。$[M+H]^+$= 416.9

【0432】 **2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 在室溫下用H_2氫化**4**（3.5 g，8.4 mmol）及10% Pd/C（350 mg）於THF（50 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:1）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**5**（2.45 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 441.0

【0433】 **(*R*)-2-(3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)-2-氟苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（17.6 mmol）於庚烷（1.7 M，10.3 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.45 g，5.85 mmol）於無水THF（30 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**6**（2.3 g，94%，*ee*>99%）。$[M+Na]^+$= 443.0

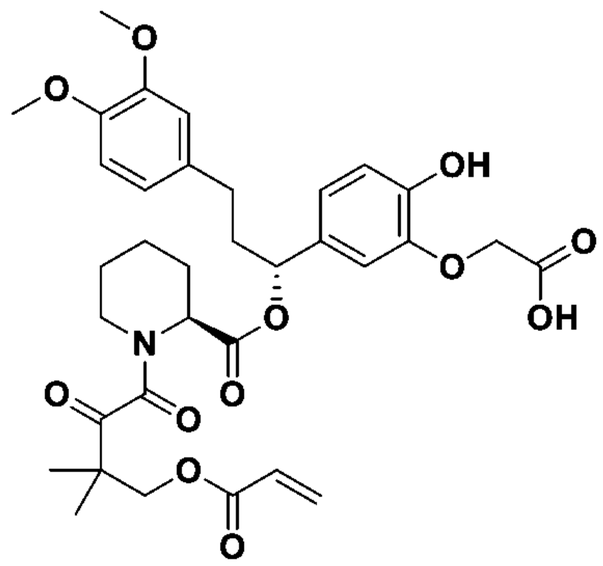
【0434】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-2-氟苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）.** 將**6**（1.728 g，4.1 mmol）及**7**（1.919 g，6.15 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.26 g，6.15 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）

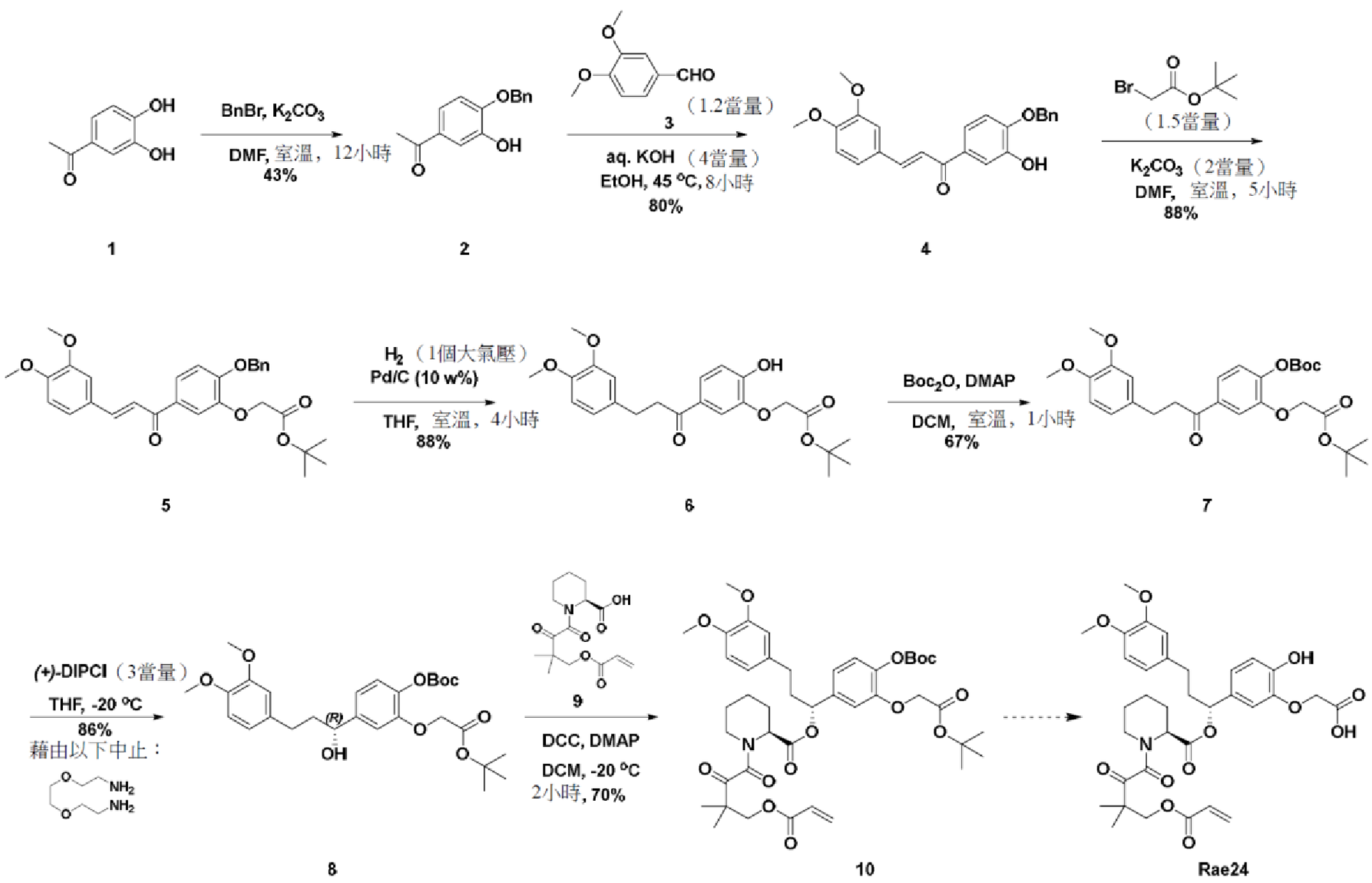
中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，49 mg，0.4 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2 g，70%）。$[M+Na]^+$= 735.7

【0435】 2-(3-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-氟苯氧基)乙酸（Rae21）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2 g，2.52 mmol）於CH_2Cl_2（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae21**（1.238 g，67%）。

FKBD實施例36

2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-羥基苯氧基)乙酸（Rae24）





流程39. Rae24 FKBD部分之合成.

【0436】 **1-(4-(苯甲氧基)-3-羥苯基)乙-1-酮（2）.** 用溴甲苯（21.2 g，125 mmol）處理**1**（19 g，125 mmol）及K_2CO_3（17.2 g，125 mmol）於DMF（250 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌12小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（300 mL）洗滌固體，得到呈白色固體狀之**2**（13 g，43%）。$[M+H]^+ = 243.1$

【0437】 **(*E*)-1-(4-(苯甲氧基)-3-羥苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮（4）.** 在25℃下向**2**（12.7 g，52.47 mmol）及**3**（10.5 g，62.97 mmol）於EtOH（60 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（8.4 g，209.8 mmol）。將所得溶液加熱至45℃持續8小時。藉由在0℃下逐滴添加4 M HCl水溶液將溶液調節至pH 4，產生較大黃色固體。隨後過濾混合物且用水（100 mL）洗滌濾餅，得到呈黃色固體狀之**4**（16.5 g，80%）。[M+H]+ = 391.2。

【0438】 **(*E*)-2-(2-(苯甲氧基)-5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（5）.** 用溴乙酸三第三丁酯（12.23 g，63.07 mmol）處理**4**（16.4 g，42 mmol）及K_2CO_3（11.6 g，84.1 mmol）於DMF（50 mL）中之溶液且使其

在室溫下攪拌12小時。此後，將反應混合物倒入冰中，沈澱出黃色固體。過濾混合物且用水（100 mL）洗滌固體。藉由石油醚（100 mL）洗滌粗產物，得到呈黃色固體狀之**5**（18.5 g，88%）。$[M+H]^+$ = 504.9。

【0439】 **2-(5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)-2-羥基苯氧基)乙酸第三丁酯（6）.** 在室溫下用H_2氫化**5**（18.0 g，35.7 mmol）及10% Pd/C（2 g）於THF（400 mL）中之溶液4小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。粗產物**6**（16 g，88%）直接用於下一步驟中。$[M+Na]^+$ = 439.0

【0440】 **2-(2-((第三丁氧基羰基)氧基)-5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)苯氧基)乙酸第三丁酯（7）.** 在25℃下用DMAP（0.87 g，7.2 mmol）處理25℃下之**6**（3 g，7.2 mmol）及Boc_2O（2.35 g，10.8 mmol）於無水DCM（60 mL）中之溶液。在室溫下攪拌1小時之後，在真空中濃縮溶液。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**7**（2.5 g，67%）。$[M+Na]^+$ = 538.9。

【0441】 **(*R*)-2-(2-((第三丁氧基羰基)氧基)-5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)苯氧基)乙酸第三丁酯（8）.** 在-20℃下用(+)-DIPChloride（13.3 mmol）於庚烷（1.7 M，8 mL）中之溶液處理-20℃下之**7**（2.3 g，4.45 mmol）於無水THF（20 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**7**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（1.97 g）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:4）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2 g，86%）。$[M+Na]^+$ = 540.9。

【0442】 **(*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(3-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)-4-((第三丁氧基羰基)氧基)苯基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（10）.** 將**8**（2 g，3.86 mmol）及**9**（1.8 g，5.79 mmol）於CH_2Cl_2（15 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.19 g，5.79 mmol）

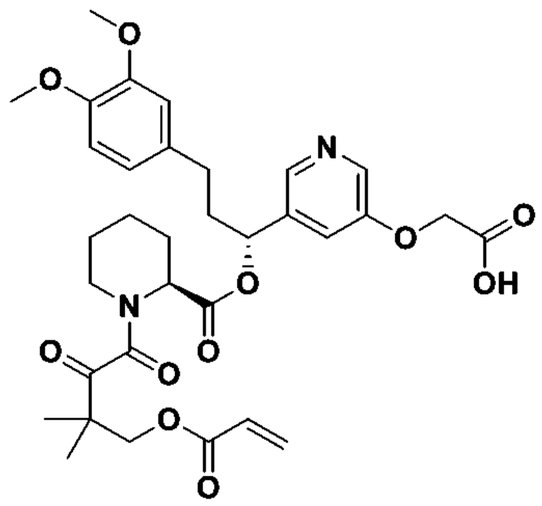
於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（47 mg，0.38 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**10**（2.2 g，70%）。$[M+Na]^+$ = 833.8。

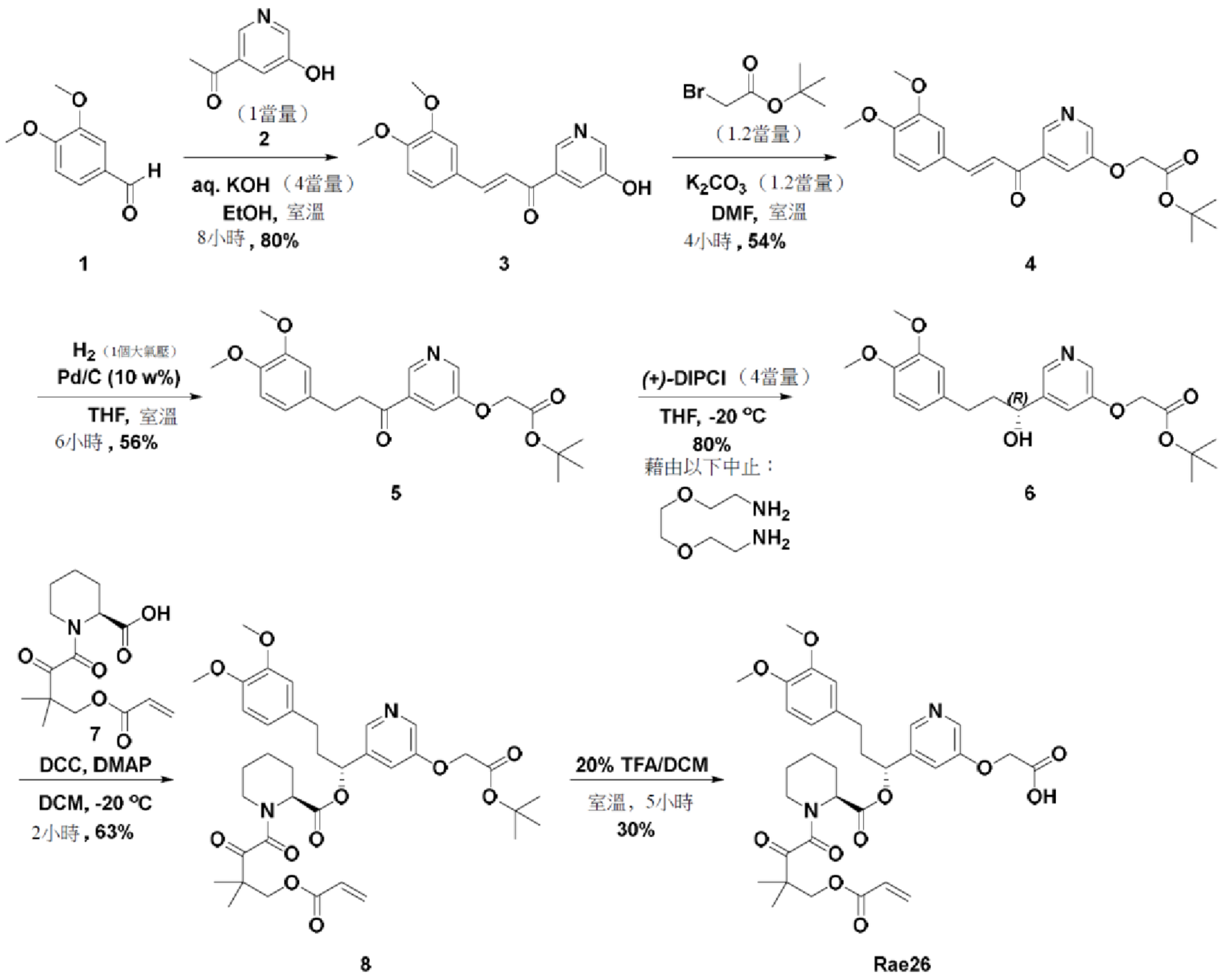
【0443】 2-(5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)-2-羥基苯氧基)乙酸（Rae24）.

條件1：在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（1 mL）中之20%溶液處理**10**（50 mg，0.06 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。在室溫下攪拌混合物1小時。LCMS分析展示無所需產物且可偵測到起始物質。**條件2：10**（50 mg，0.06 mmol）於HCOOH（1 mL）中之溶液在室溫下攪拌1小時。LCMS分析展示無所需產物且可偵測到起始物質。

FKBD實施例37

2-((5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（Rae26）





流程40. Rae26 FKBD部分之合成.

【0444】 (*E*)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(5-羥基吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮（3）. 在0℃下向3,4-二甲氧基苯甲醛**1**（5.0 g，30.1 mmol）及1-(5-羥基吡啶-3-基)乙-1-酮**2**（4.95 g，36.12 mmol）於EtOH（200 mL）中之溶液中添加40% KOH水溶液（16.83 g，120 mmol）。使所得溶液在室溫下反應8小時，隨後用EtOAc稀釋。藉由水、鹽水洗滌有機層，經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:3）純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**3**（6.8 g，80%）。$[M+H]^+$ = 285.9

【0445】 (*E*)-2-((5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯醯基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯（4）.用溴乙酸三第三丁酯（4.93 g，25.24 mmol）處理**3**（6 g，21.03 mmol）及K_2CO_3（3.5 g，25.24 mmol）於DMF（150 mL）中之溶液且使其在室溫下攪拌4小時。此後，反應混合物藉由H_2O中止且用EtOAc萃取兩次。有機層經Na_2SO_4脫水且在真空中濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化殘餘

物，得到呈黃色油狀之化合物**4**（4.5 g，54%）。$[M+H]^+$ = 399.9

【0446】 2-((5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙醯基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯（5）. 在室溫下用H_2氫化**4**（4.5 g，11.26 mmol）及10% Pd/C（400 mg）於THF（100 mL）中之溶液6小時。隨後過濾且濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**5**（2.5 g，56%）。$[M+H]^+$ = 402.2

【0447】 (*R*)-2-((5-(3-(3,4-二甲氧基苯基)-1-羥丙基)吡啶-3-基)氧基)乙酸第三丁酯（6）. 在-20℃下用(+)-DIPChloride（24.9 mmol）於庚烷（1.7 M，14.7 mL）中之溶液處理-20℃下之酮**5**（2.5 g，6.23 mmol）於無水THF（40 mL）中之溶液。在-20℃下反應所得混合物直至**5**完全轉化，隨後藉由形成不溶性錯合物用2,2'-(伸乙二氧基)二乙胺（3.7 mL）中止。在室溫下再攪拌30分鐘之後，經由矽藻土墊過濾懸浮液且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:5）純化粗化合物，得到呈無色油狀之化合物**6**（2 g，80%，*ee*>99%）。$[M+H]^+$= 404.0

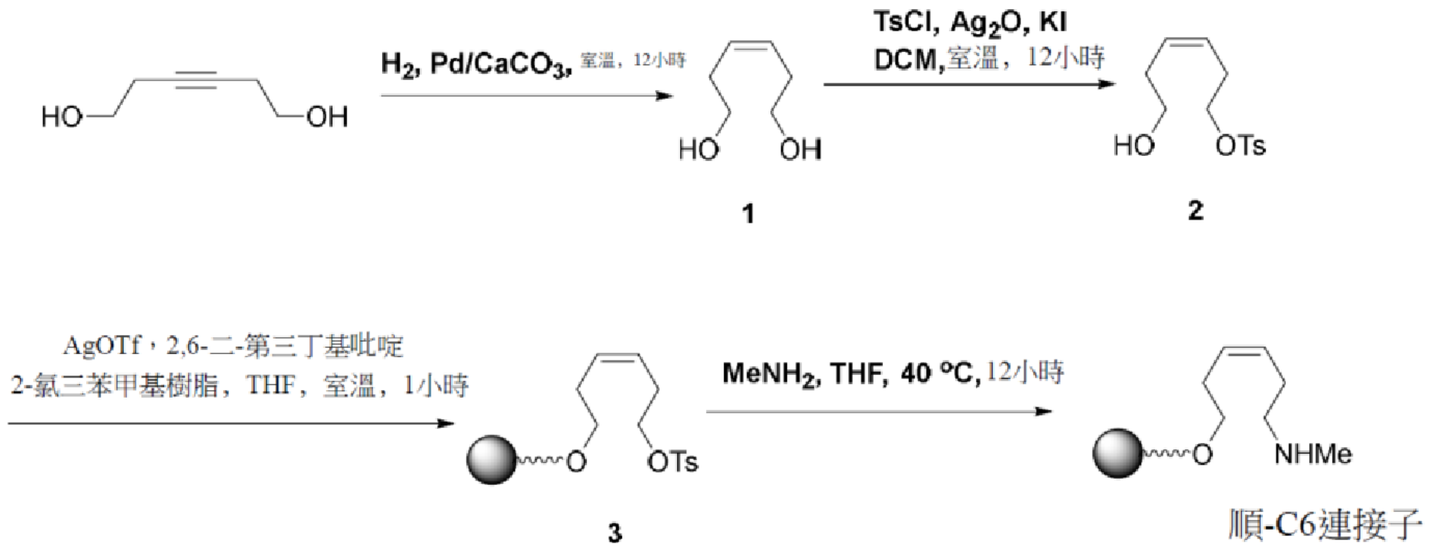
【0448】 (*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-甲酸(*R*)-1-(5-(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酯（8）. 將**6**（1.898g g，4.7 mmol）及**7**（2.196 g，7.1 mmol）於CH_2Cl_2（18 mL）中之溶液冷卻至-20℃，隨後添加DCC（1.46 g，7.1 mmol）於CH_2Cl_2（5 mL）中之溶液，接著在氬氣氛圍下添加4-(二甲胺基)吡啶（DMAP，61 mg，0.5 mmol）於CH_2Cl_2（2 mL）中之溶液。使所得白色懸浮液在-20℃下攪拌2小時。隨後過濾反應混合物，蒸發且藉由矽膠急驟管柱層析（AcOEt/PE 1:7）純化粗化合物，得到呈淡黃色油狀之化合物**8**（2.05 g，63%）。$[M+H]^+$= 696.8

【0449】 2-((5-((*R*)-1-(((*S*)-1-(4-(丙烯醯基氧基)-3,3-二甲基-2-側氧基丁醯基)哌啶-2-羰基)氧基)-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙基)吡啶-3-基)氧基)乙酸（Rae26）. 在0℃下用TFA於CH_2Cl_2（12 mL）中之40%溶液處理**8**（2 g，2.87 mmol）於CH_2Cl_2

（12 mL）中之溶液。使混合物在室溫下反應直至完全轉化。將反應混合物直接裝入矽膠急驟管柱（AcOEt/PE/AcOH 1:2:0.5%），得到呈白色固體狀之**Rae26**（545.8 g，30%）。

連接子實施例1

順-C6連接子



流程41. 順-C6連接子之合成.

【0450】 (Z)-己-3-烯-1,6-二醇（1）. 將己-3-炔-1,6-二醇（2.0 g）、喹啉（0.12 g）及林德拉催化劑（Lindlar catalyst）（0.30 g）懸浮於MeOH（15 mL）中。用舒倫克（Schlenk）線將氫氣填充於燒瓶中且用氫氣球維持正壓。在室溫下攪拌反應物12小時，隨後過濾且濃縮。粗產物（2.1 g）與甲苯（20 mL×2）共蒸發以移除MeOH殘餘物。產物**1**未經進一步純化即使用。

【0451】 4-甲基苯磺酸(Z)-6-羥基己-3-烯-1-基酯（2）. 二醇之單甲苯磺酸化係藉由所報導之Ag_2O-輔助之方法（10）獲得。單甲苯磺酸化之百分比產率在2.0 g規模下對於順-C6連接子為90%。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 芳族), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 芳族), 5.63 - 5.48 (m, 1H, =CH), 5.48 - 5.33 (m, 1H, =CH), 4.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, OCH2), 3.64 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 2H, OCH2), 2.45 (s, 3H, CH3), 2.44 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.28 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H).^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 129.86 (芳族), 129.51 (芳族), 127.93 (=CH), 126.19 (=CH), 69.66 (OCH2), 61.99 (OCH2), 30.89, 27.26, 21.69 (CH3)。對於[M+H]+ C13H18O4S之

HRMS，計算值：271.1004，觀測值：271.1004。

【0452】 **（3）.**簡言之，為了與2-氯三苯甲基氯化物固體載體上之Ts保護醇偶聯，將樹脂（9.6 mmol，1.14 mmol/g）、2,6-二-第三丁基吡啶（10.5 mmol）及醇（5.9 mmol）混合於100 mL CH_2Cl_2中。歷經15分鐘以兩個等分試樣添加AgOTf（10.0 mmol）。保持樹脂之紅色且此指示醇在反應混合物中耗盡。隨後添加MeOH（5 mL）以中止反應且歷經5分鐘使顏色變成白色或淡黃色。在室溫下再攪拌懸浮液1小時，隨後過濾且將固體支撐物用CCl_4轉移至分液漏斗中。在混合物靜置5分鐘以使得分層之後，底部之AgCl沈澱藉由排出液體至保持大多數漂浮樹脂之含量來移除。隨後將樹脂收集於250 mL固體支撐物反應器中且在大範圍震盪下用吡啶（50 mL×4）洗滌。

【0453】 **（順-C6連接子）.** 隨後將樹脂轉移至具有100 mL THF之250 mL RB-燒瓶中。添加甲胺（33%於MeOH中）且在40℃下攪拌12小時。過濾樹脂且用THF（50 mL）洗滌兩次並且用CH_2Cl_2（50 mL）洗滌兩次。在-20℃下長時間儲存，樹脂進一步用MeOH洗滌且風乾20分鐘。NH基團之莫耳濃度係藉由經裂解之第一偶合Fmoc基團（0.40-0.45 mmol/g）之UV來測定。

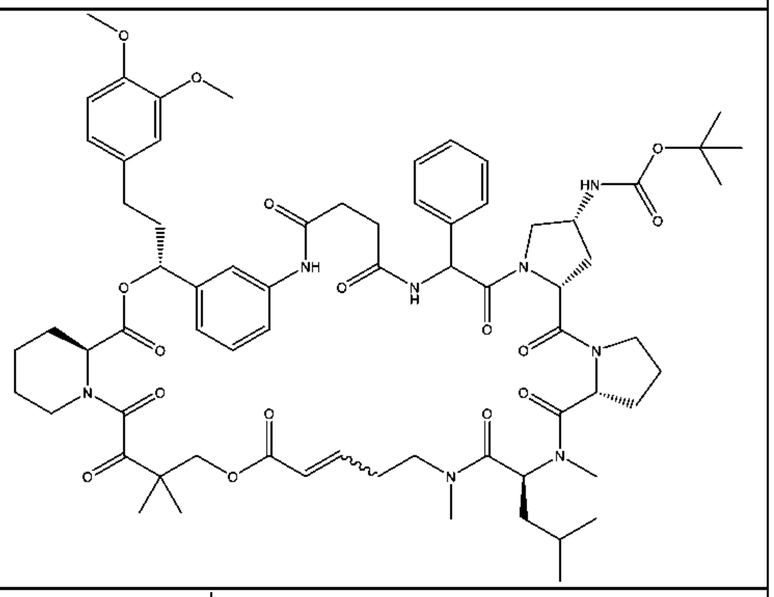
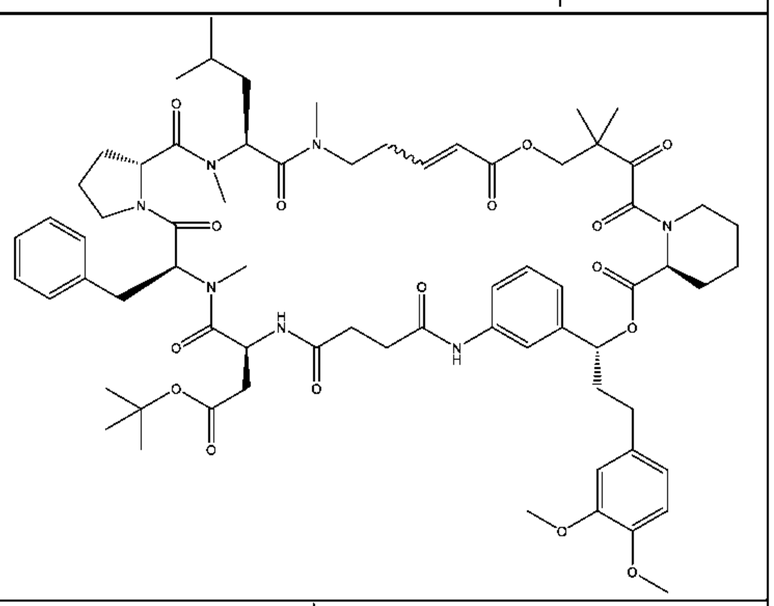
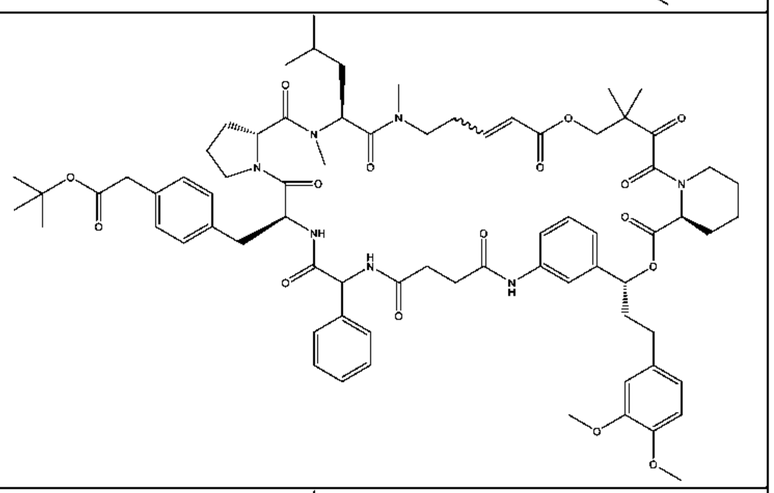
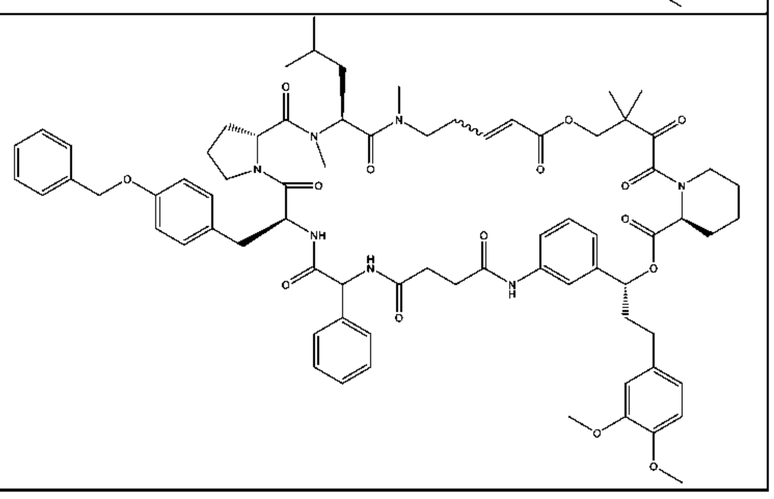
雷帕弗辛實施例

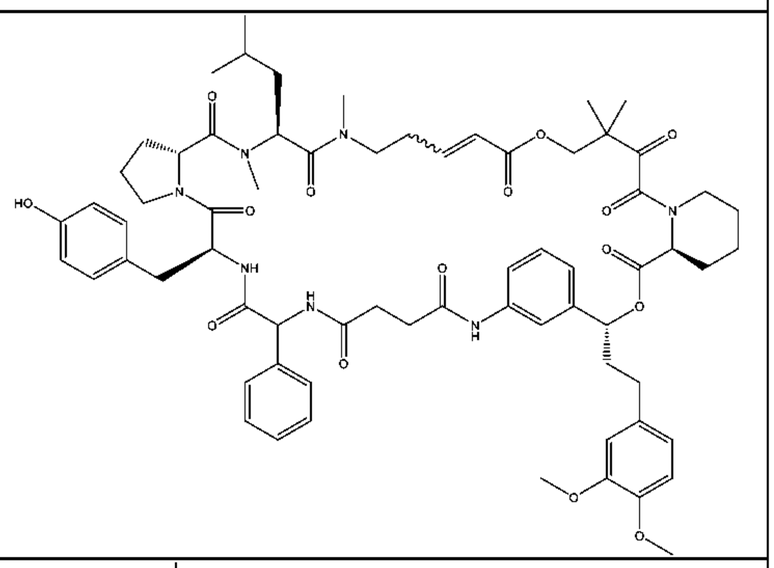
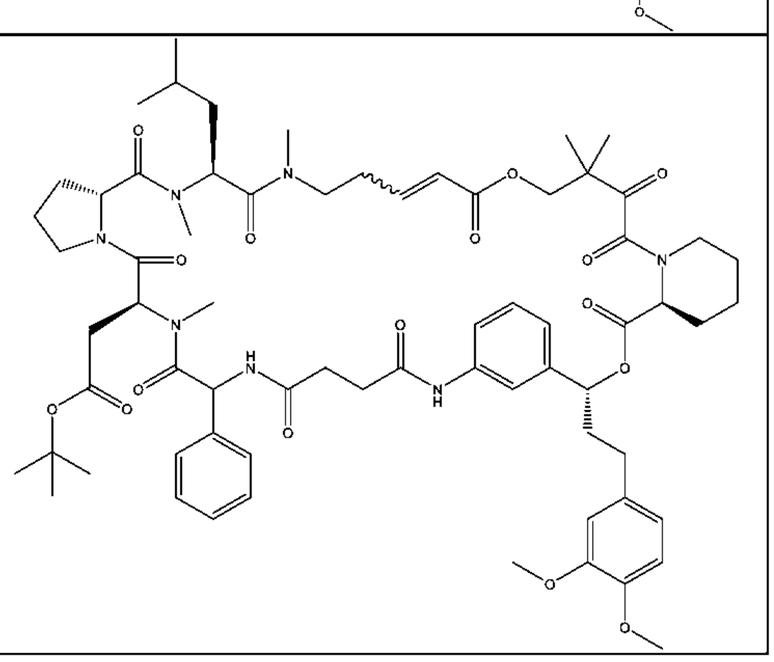
【0454】 通用自動化合成. 固相肽合成（solid-phase peptide synthesis；SPPS）藉由拆分與合併策略施加以組裝四肽效應子域。在一端用羧酸及另一末端用烯烴封端之預先組裝之FKBD隨後與保持於珠粒上之四肽偶合。為促進新形成之巨環之純化，吾人採用偶合巨環化及循環釋放策略，由此巨環化伴隨著巨環產物自固體珠粒之同時釋放。在探究不同的巨環化方法之後，閉環複分解/循環釋放（RCM）可用於不同的雷帕弗辛之高效平行合成。aFKBD及eFKBD兩者均具有針對FKBP12之高親和力，K_d值分別為4 nM及11 nM。重要的是，此增強的

親和力在併入巨環中時在很大程度上保持，平均K_d值分別為25 nM及37 nM。此外，在具有aFKBD或eFKBD之不同巨環中FKBP12之結合親和力存在相對較低變化。此等結果表明aFKBD及eFKBD均對不同效應子域序列具有耐受性，因此使其呈現為用於雷帕弗辛庫之適合的FKBD建構嵌段。

【0455】 將帶電樹脂（4.800 g）溶解於DMF/DCM（1/4，v/v）中且分散至Aapptec Vantage自動化合成器（96孔）之各孔中。排出孔且用DMF膨脹20分鐘，隨後排出溶劑且用1×DMF洗滌。依次將Fmoc保護之胺基酸建構嵌段（3.0當量，約0.3M於DMF中）、HATU（3.0當量，約0.1M於DMF中）及DIEA（6當量，約0.3M於DMF中）添加至96孔之每一孔中。在自動化合成器上混合樹脂及試劑混合物2-3小時，隨後用DMF（5×）洗滌5次。若偶合係困難的，則將重複偶合反應。樹脂用DMF（3×）徹底洗滌3次。藉由具有1 mL哌啶/DMF（1/4，v/v）之樹脂震盪10分鐘及具有1 mL哌啶/DMF（1/4，v/v）之樹脂震盪5分鐘來達成Fmoc基團之去保護。樹脂用DMF徹底洗滌5次。重複偶合反應4次以達成四肽之合成。若Fmoc-纈胺酸或Fmoc-異白胺酸偶合於樹脂上之N-甲基胺基酸或若使用Fmoc-脯胺酸，則重複偶合反應。隨後進行Fmoc基團之脫除保護基。依次將FKBD（3當量，約0.2於DMF中）、HATU（3當量，約0.1M於DMF中）及DIEA（6當量，約0.3M於中DMF）添加至所製備之樹脂的容器中。在自動化合成器上混合樹脂及試劑混合物3小時，隨後用DMF（2×）洗滌2次且用DCM（2×）洗滌2次。向各孔中添加1.25 mL乙酸乙酯及0.25 mL荷維達-格拉布氏II（30 mol%）。反應塊為80℃持續5小時。在反應完成之後，在裝填有1 g矽膠之1 g固相萃取管柱上純化所得棕色懸浮液。使用二氯甲烷洗滌管柱且用10%甲醇/二氯甲烷洗提。在真空下濃縮洗提液且稱重。使用LC/MS分析對化合物進行特性化。

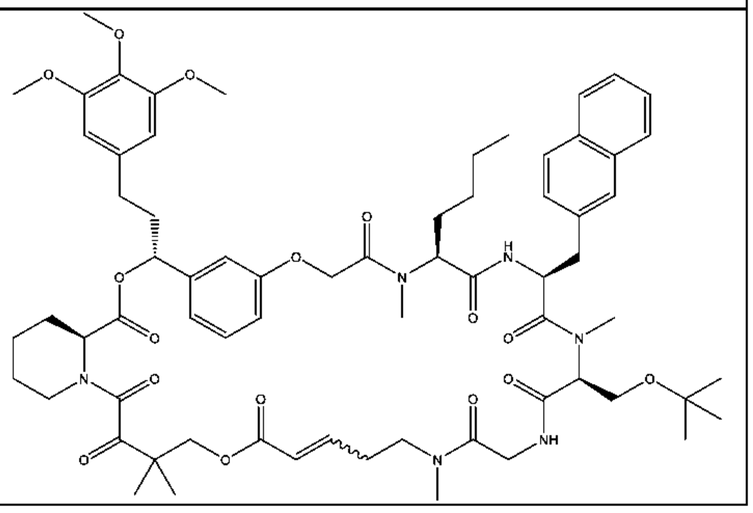
表8. 化合物1066、1081、1082、1087、1088及1522之合成及特性化.

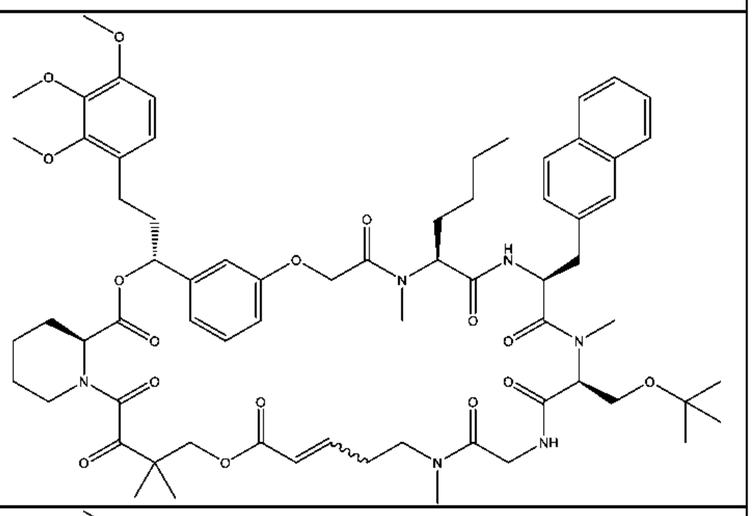
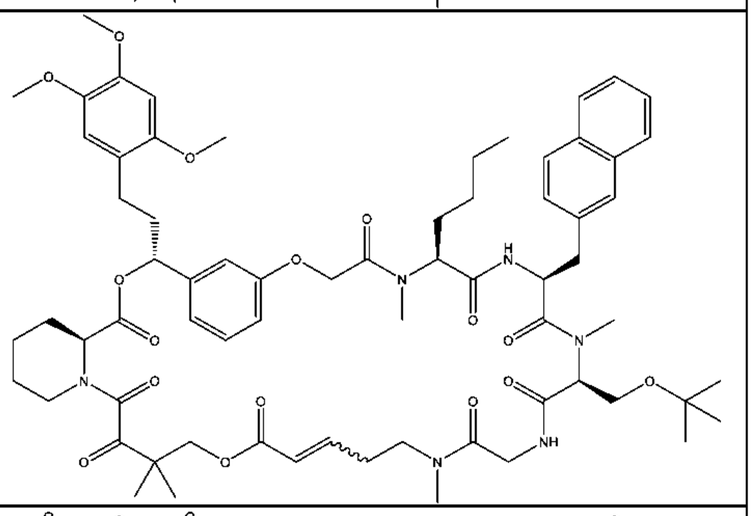
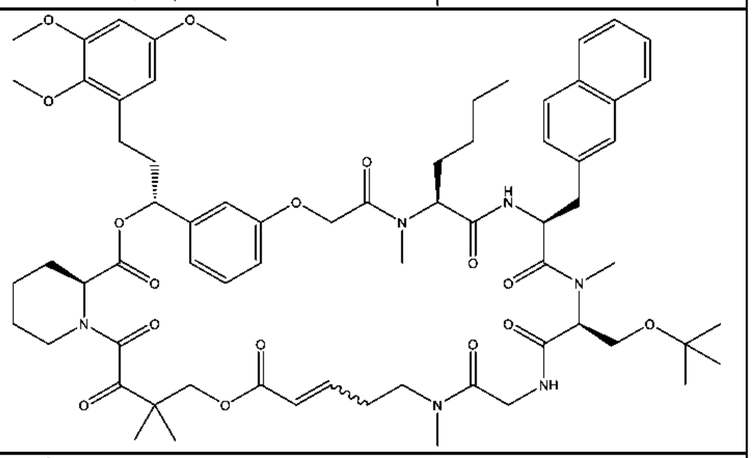
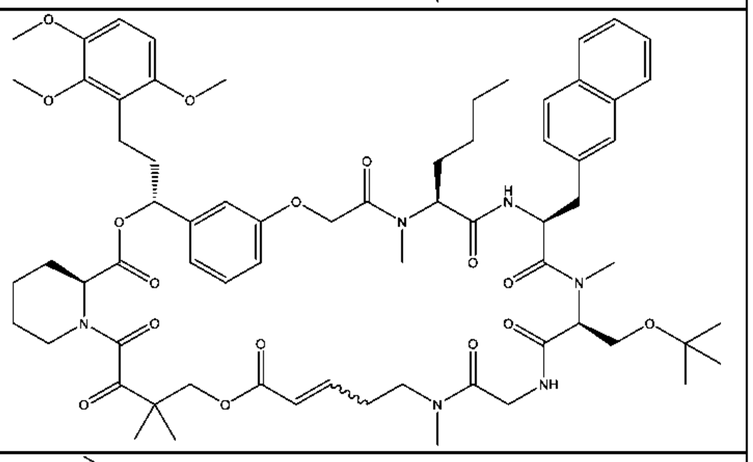
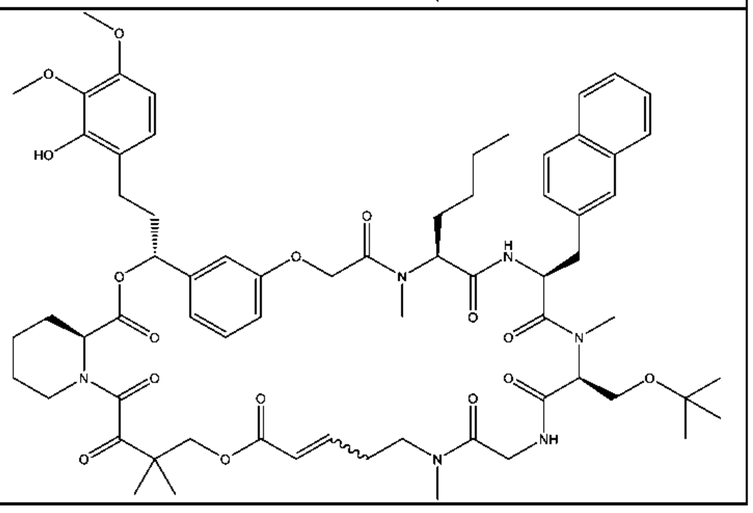
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	分子結構
1087	aFKBD ra602 ra140 dp ml	1289.54	3.92	低	
1088	aFKBD ra348 mf dp ml	1276.54	4.11	低	
1081	aFKBD ra602 ra553 dp ml	1338.61	4.24	中	
1082	aFKBD ra602 ra73 dp ml	1330.59	4.22	低	

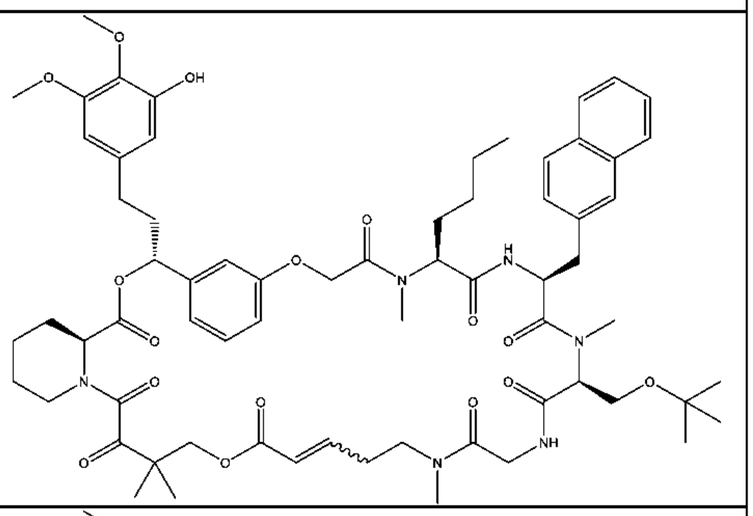
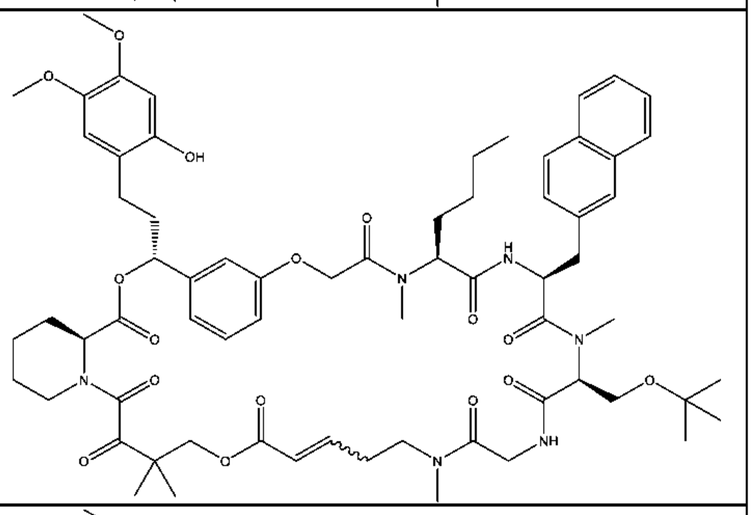
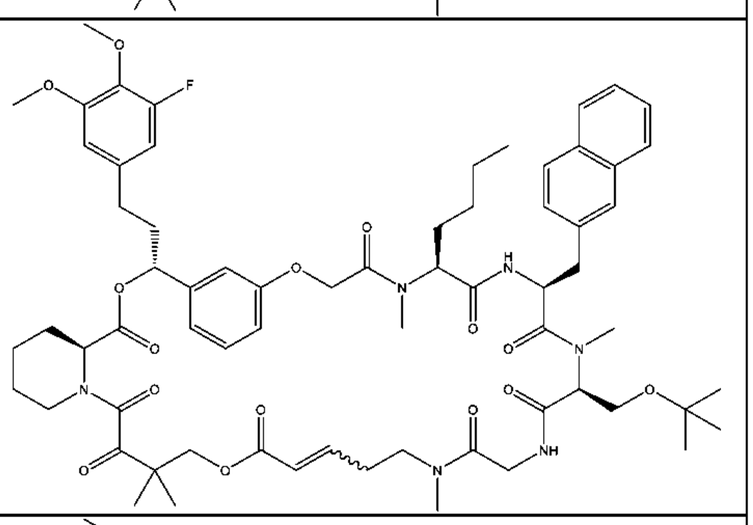
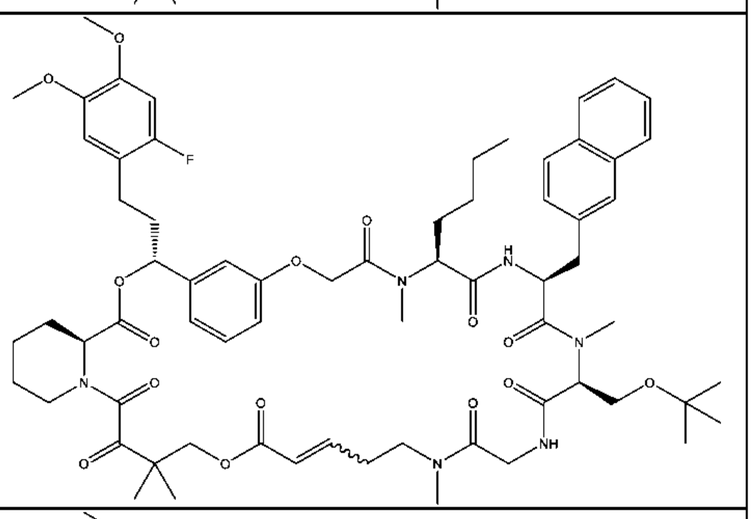
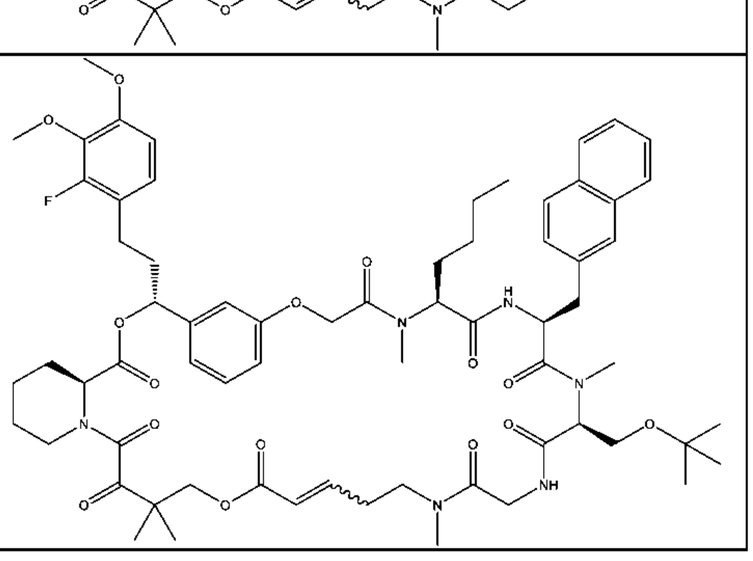
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	分子結構
1522	aFKBD ra602 y dp ml	1240.46	3.65	高	
1066	aFKBD ra602 ra559 dp ml	1262.51	4.07	高	

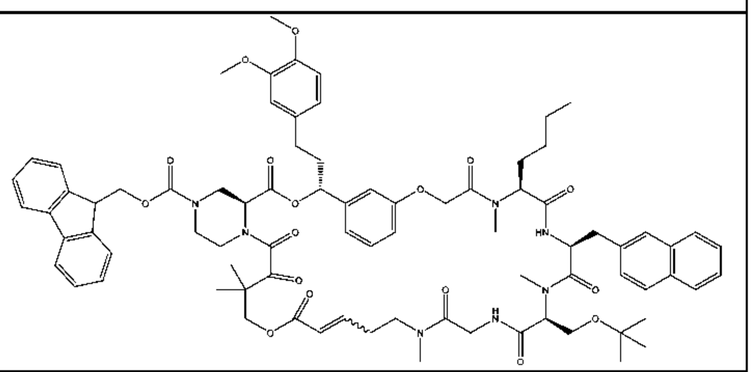
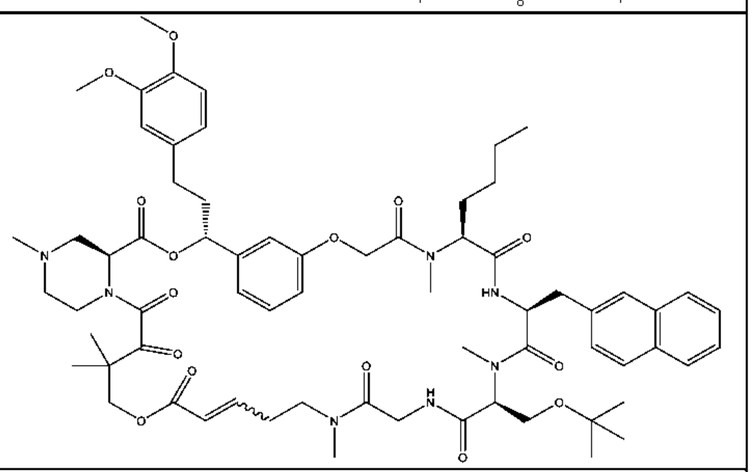
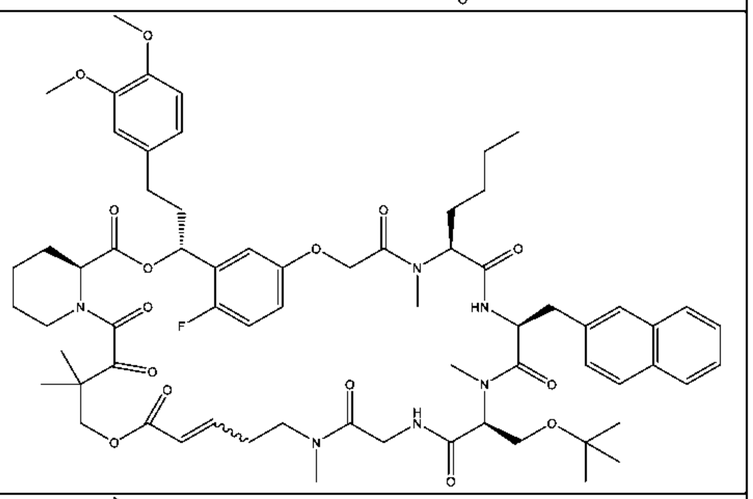
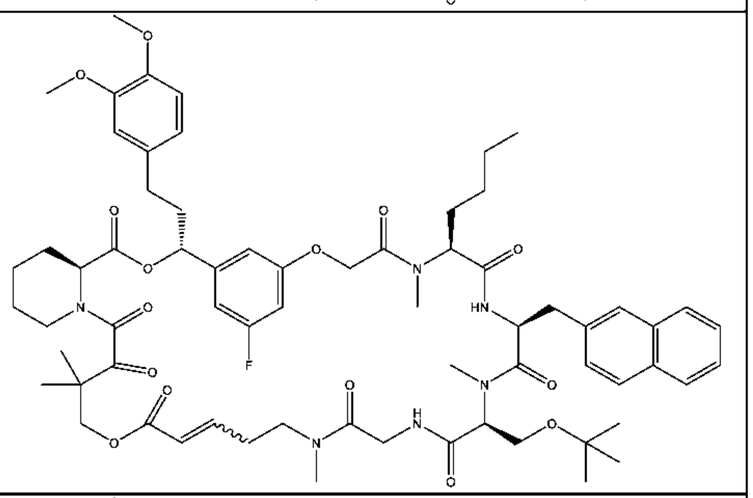
【0456】 通用手動合成. 如先前所描述進行合成。（Guo等人 (2018) Nat. Chem. 11:254-63）。

表9. 化合物560-574、576及1563-65之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
560	rae1 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.56	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
561	rae2 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.63	中	
562	rae3 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.48	中	
563	rae4 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.47	低	
564	rae5 ra147 napA ra562 g	1247.49	5.48	低	
565	rae9 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.35	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
566	rae10 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.10	中	
567	rae11 ra147 napA ra562 g	1233.47	5.11	中	
568	rae12 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.74	中	
569	rae13 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.27	中	
570	rae14 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.72	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
571	rae16 ra147 napA ra562 g	1440.70	5.93	低	
572	rae17 ra147 napA ra562 g	1232.48	4.41	中	
573	rae18 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.49	低	
574	rae19 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.60	低	
576	rae20 ra147 napA ra562 g	1235.46	5.56	中	

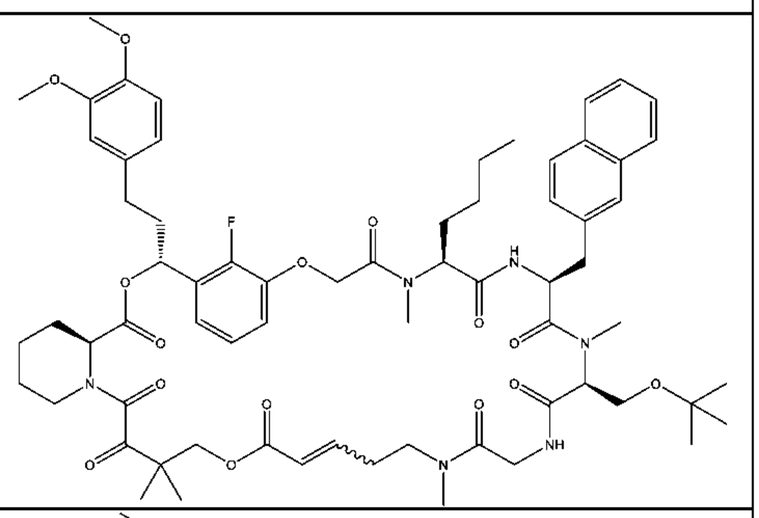
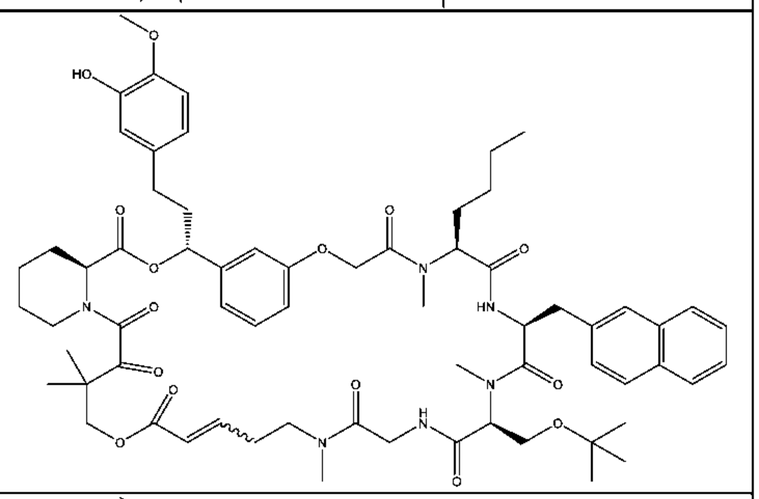
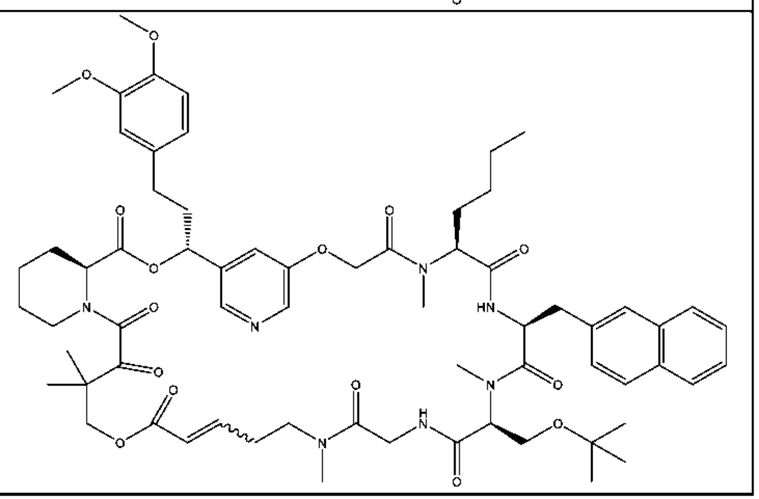
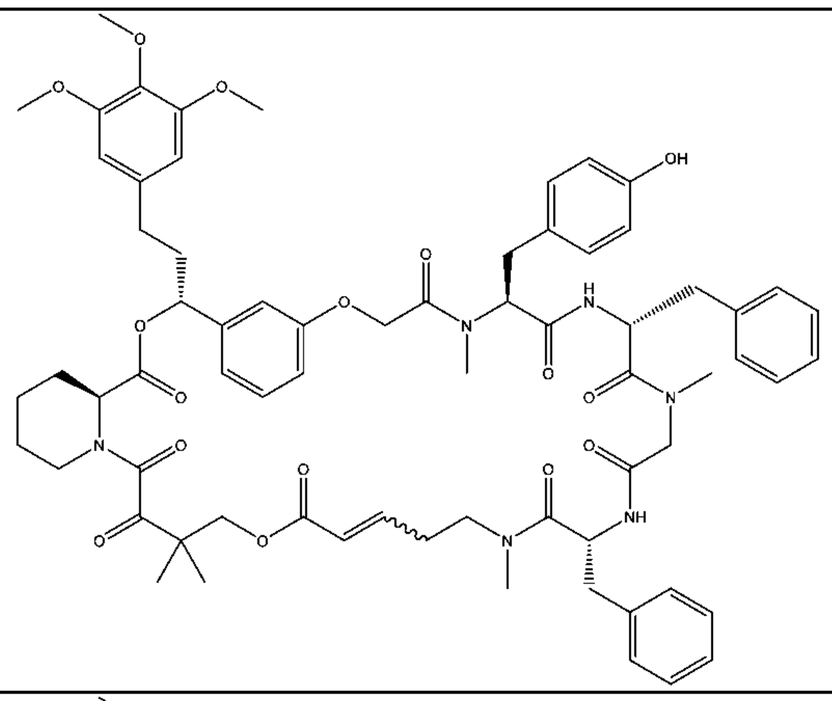
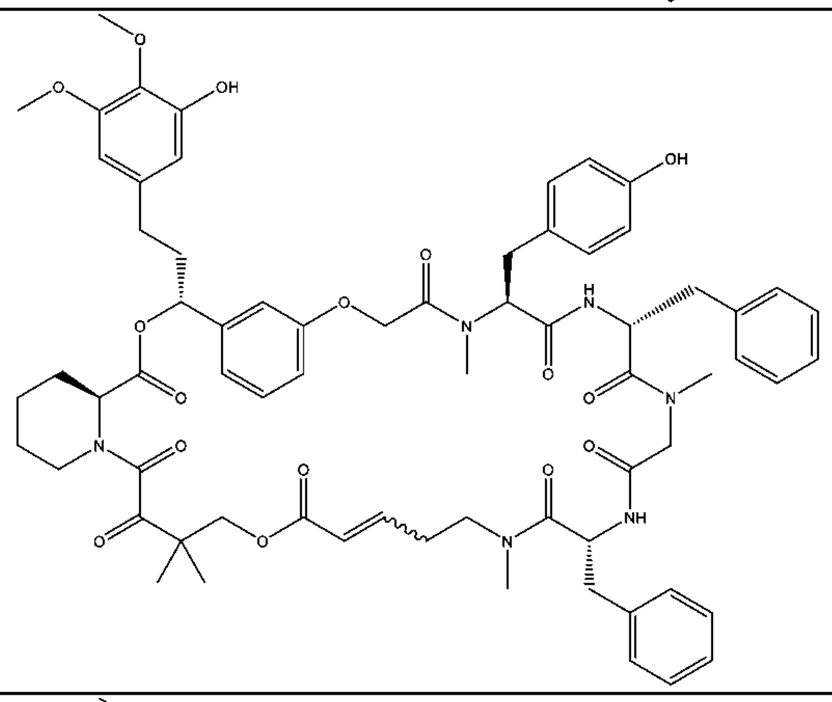
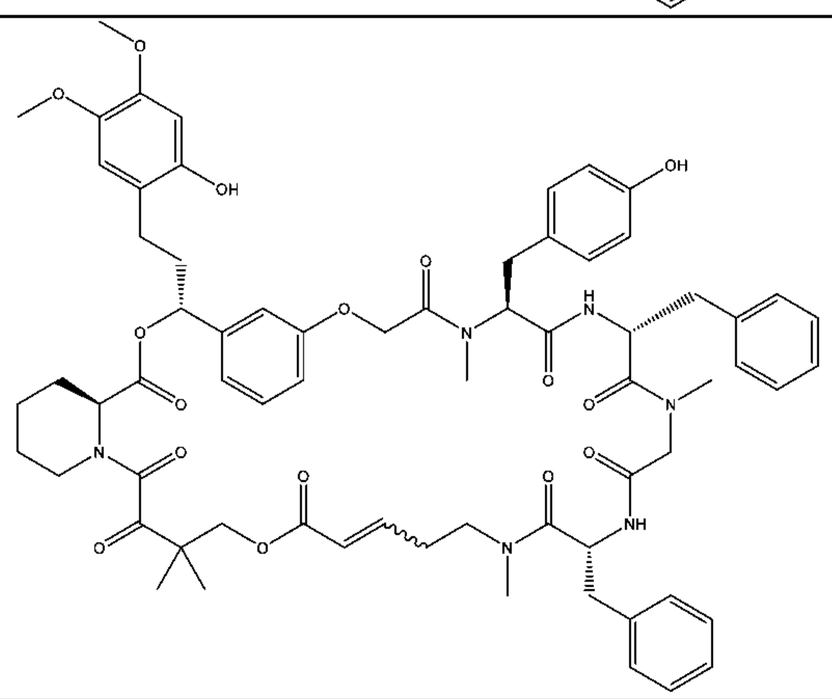
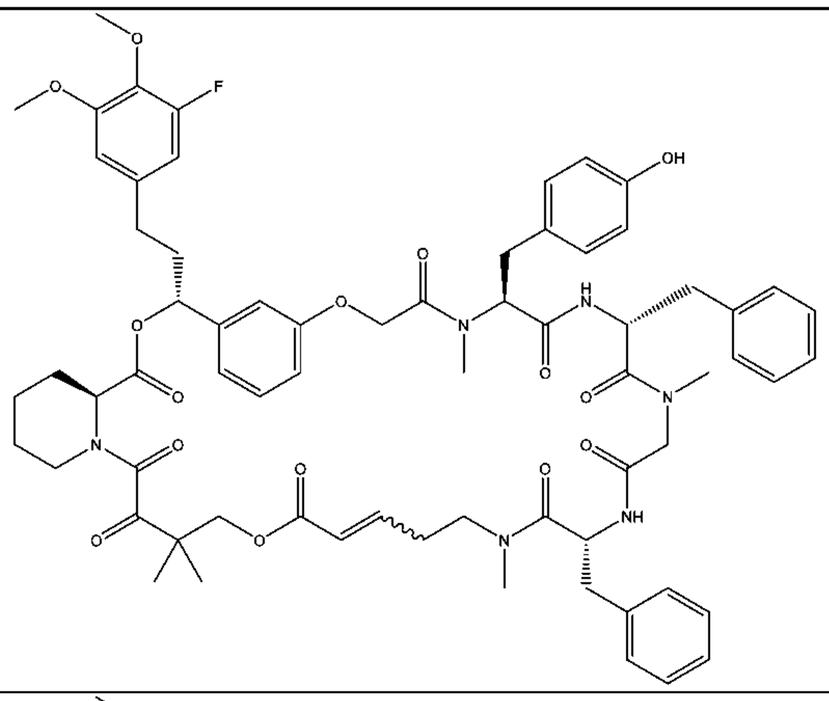
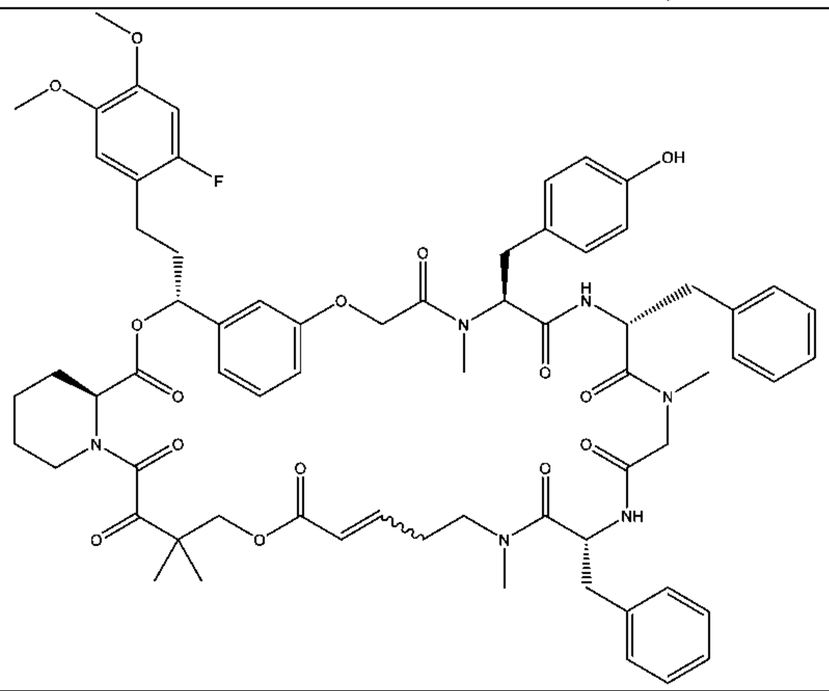
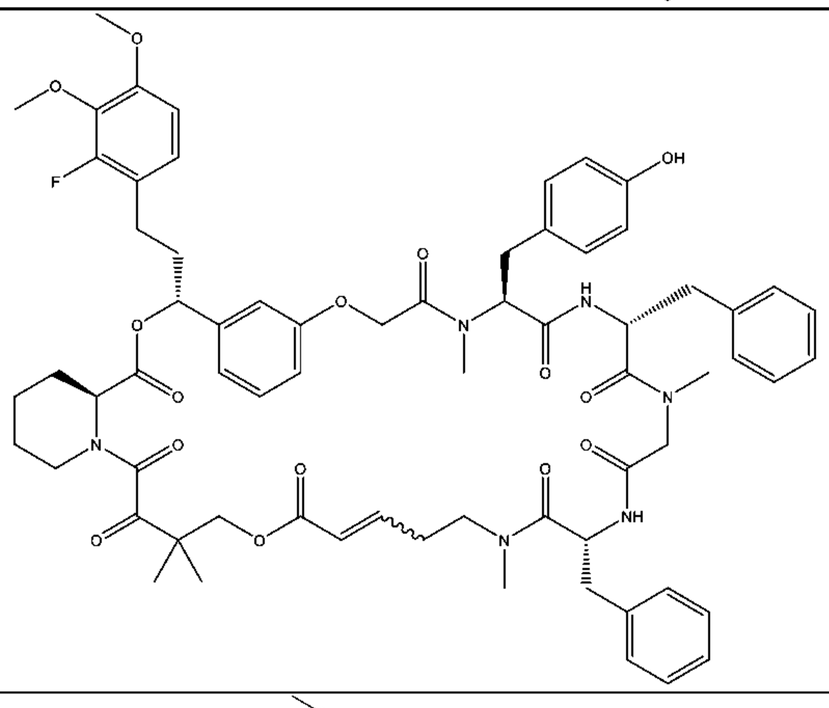
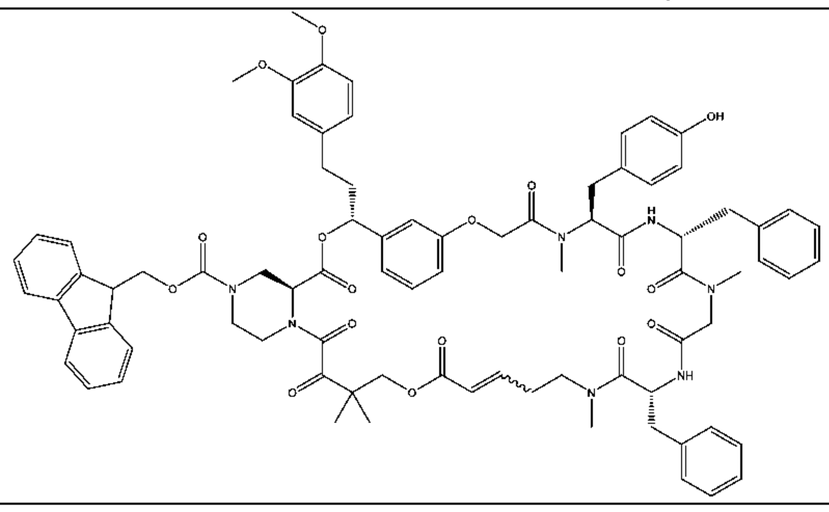
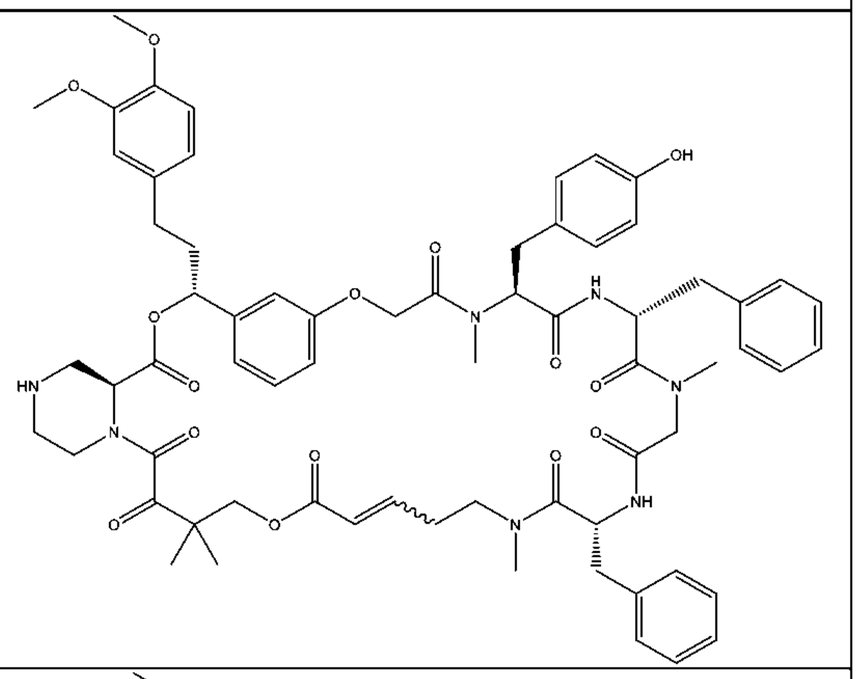
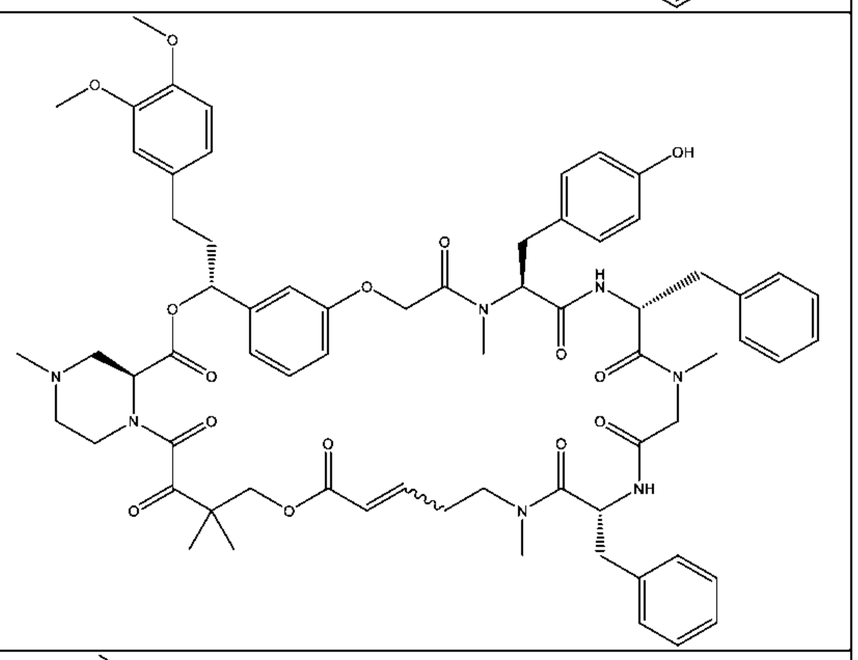
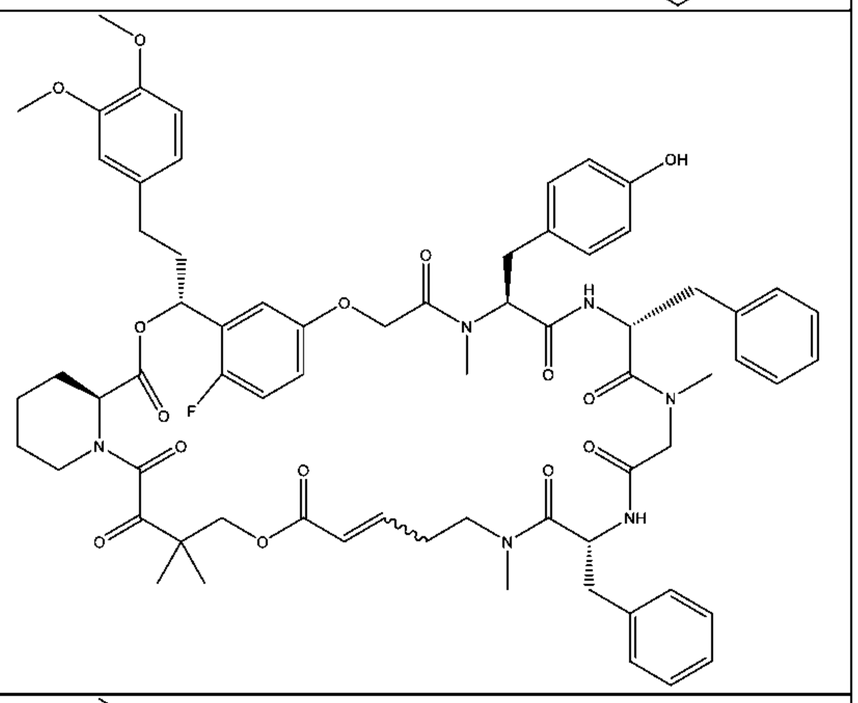
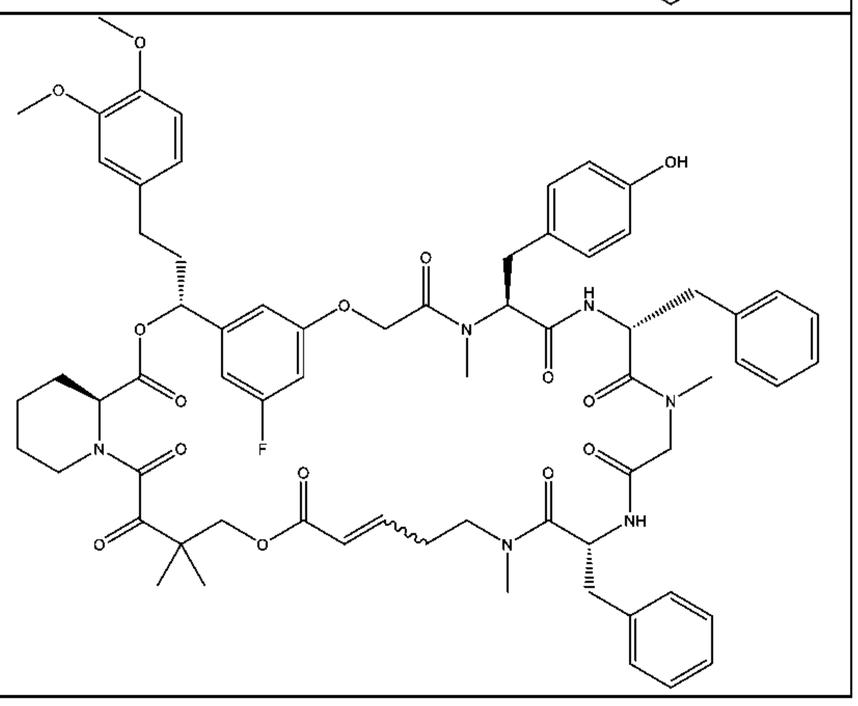
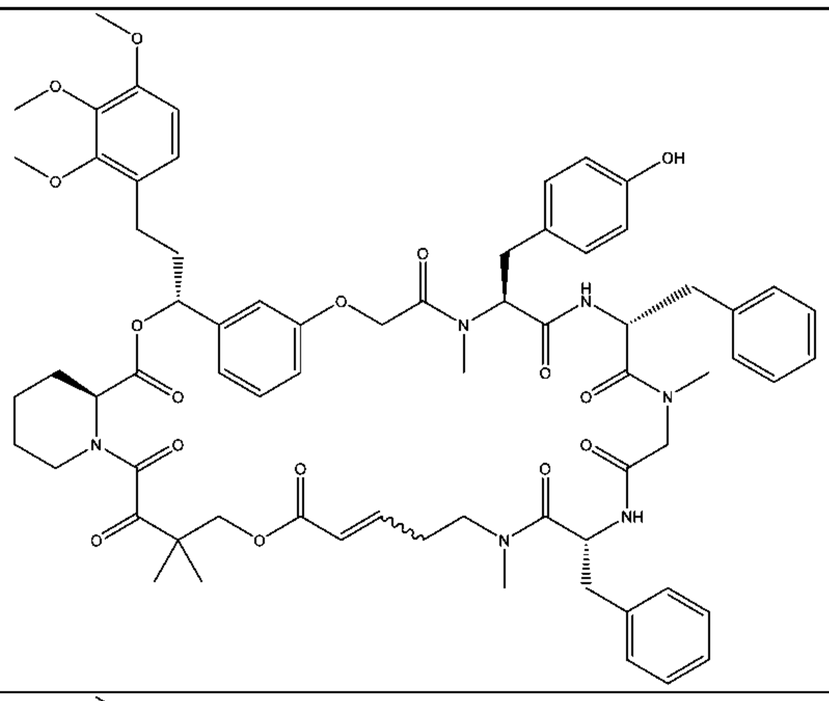
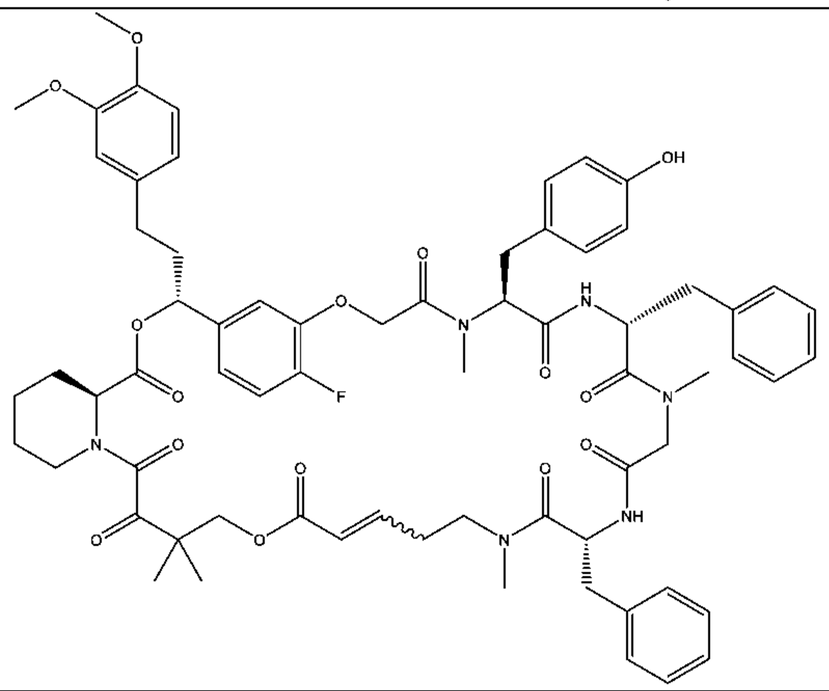
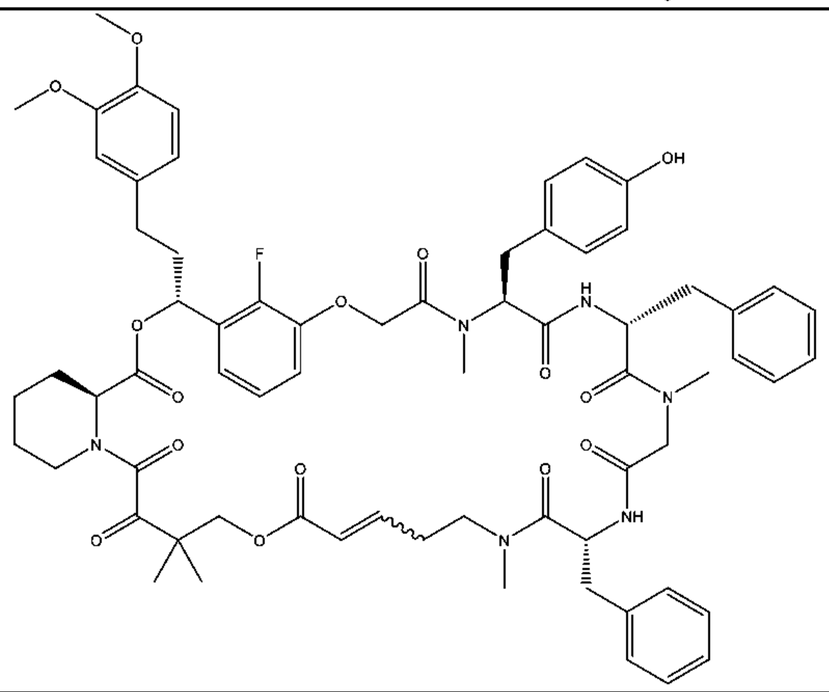
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	化學結構
1563	rae21 ra147 napA ra562 g	1235.46	6.94	高	
1564	rae29 ra147 napA ra562 g	1204.44	6.67	高	
1565	rae26 ra147 napA ra562 g	1218.46		低	

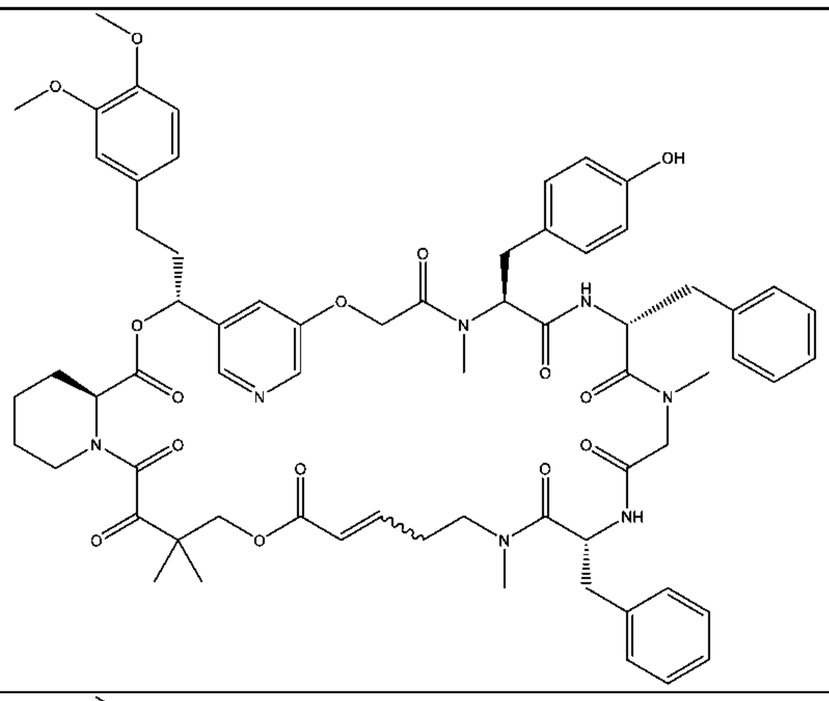
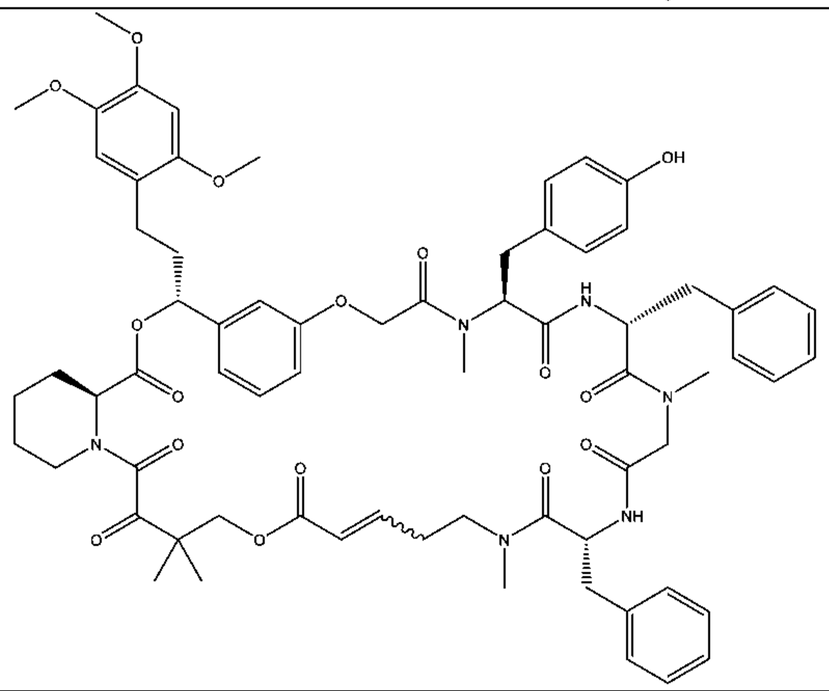
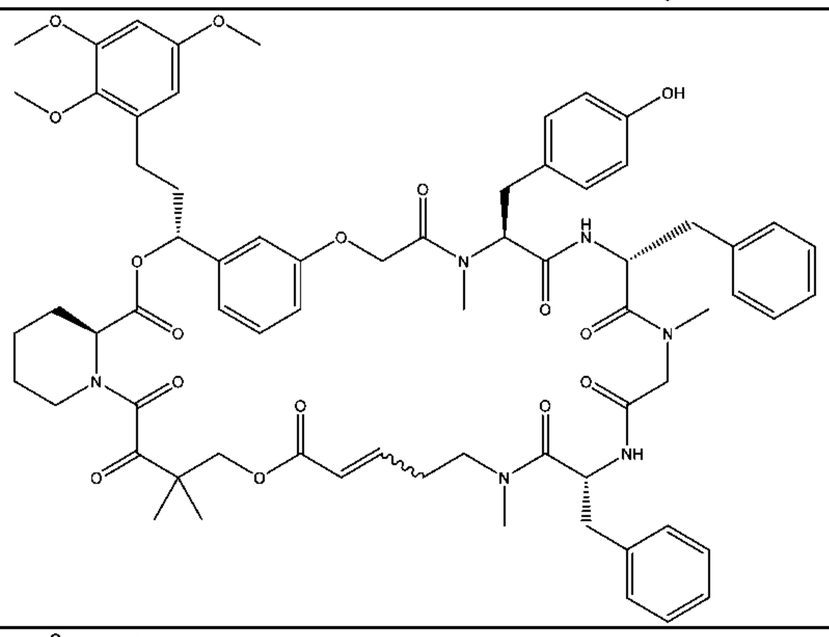
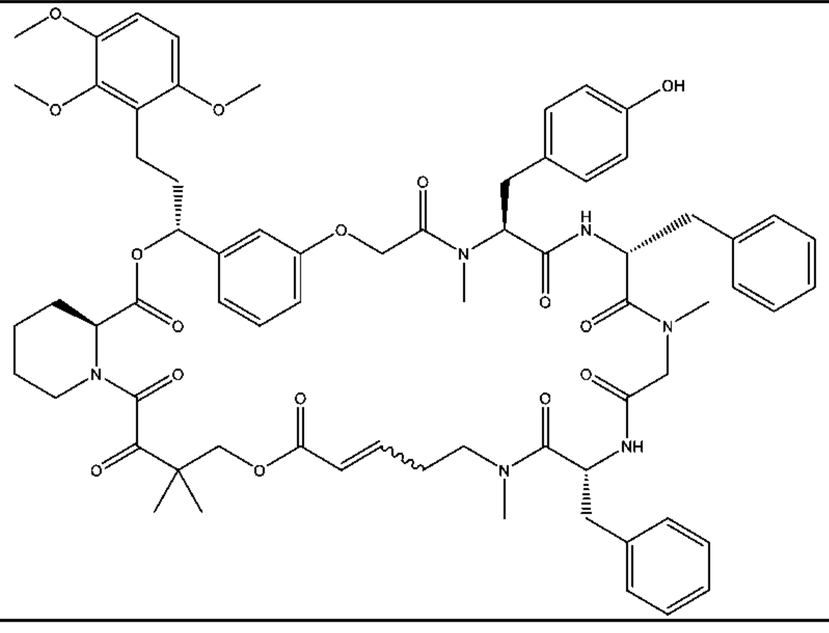
表10. 化合物1566-1584之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1566	rae1 my df sar df	1251.44	中	
1567	rae10 my df sar df	1237.41	中	
1568	rae11 my df sar df	1237.41	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1569	rae12 my df sar df	1239.41	低	
1570	rae13 my df sar df	1239.41	中	
1571	rae14 my df sar df	1239.41	低	
1572	rae16 my df sar df	1444.65	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1573	rae16a my df sar df	1222.40	低	
1574	rae17 my df sar df	1236.43	低	
1575	rae18 my df sar df	1239.41	低	
1576	rae19 my df sar df	1239.41	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1577	rae2 my df sar df	1251.44	中	
1578	rae20 my df sar df	1239.41	低	
1579	rae21 my df sar df	1239.41	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1580	rae26 my df sar df	1222.40	低	
1581	rae3 my df sar df	1251.44	中	
1582	rae4 my df sar df	1251.44	低	
1583	rae5 my df sar df	1251.44	低	

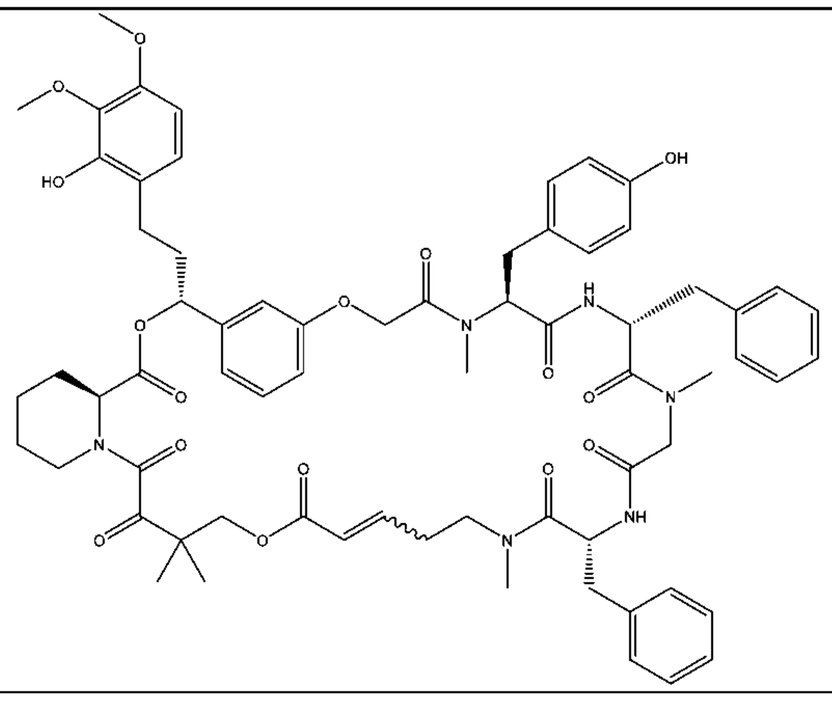
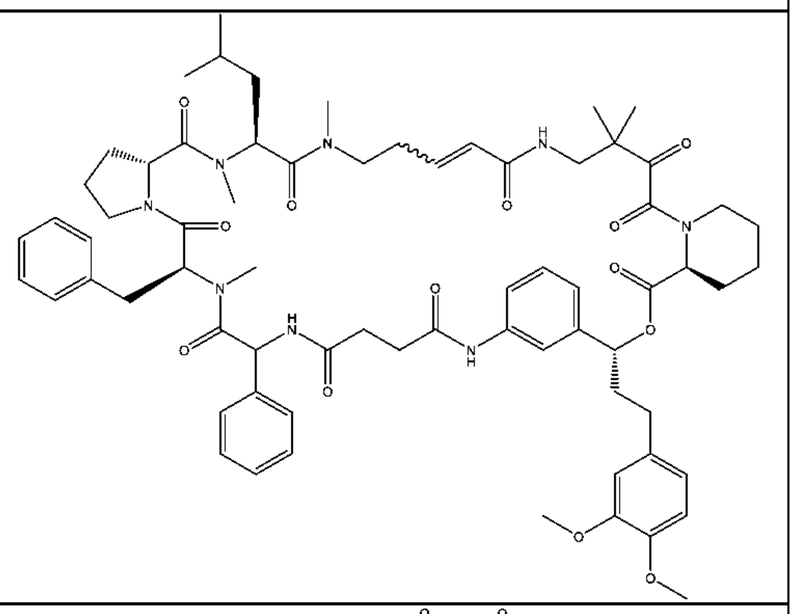
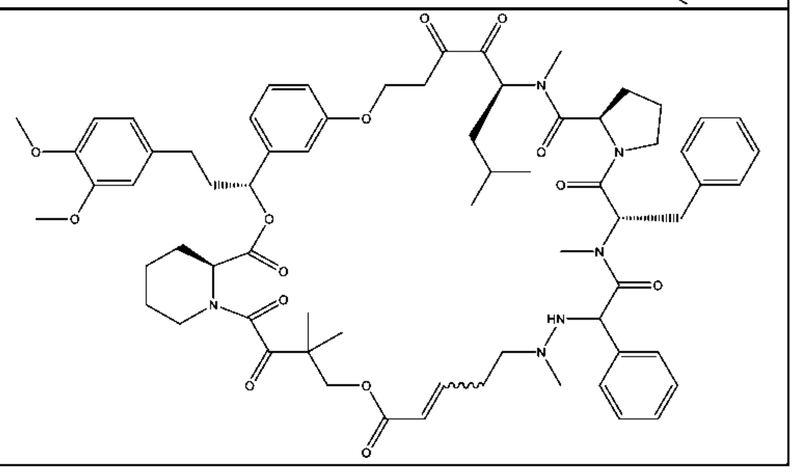
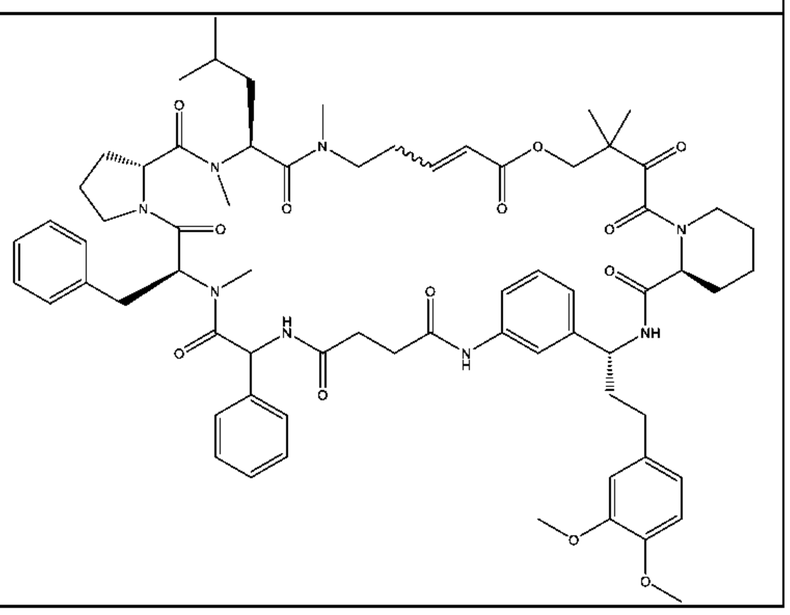
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	H929增殖	化學結構
1584	rae9 my df sar df	1237.41	低	

表11. 化合物1555-1557之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1555	raa18 ra602 mf dp ml	1237.51	4.39	高	
1556	rae27 ra602 mf dp ml	1211.46	5.02	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293 T吸收	化學結構
1557	raa17 ra602 mf dp ml	1237.51	4.37	高	

【0457】 環化後修飾. 可在最終純化之前移除保護基。在一些具體實例中，第三丁基保護基可使用TFA移除。將經保護之雷帕弗辛之溶液溶解於DCM中，且添加三乙基矽烷（2當量）。添加TFA（20%最終濃度）且攪拌2小時。在真空下還原混合物且經由正相層析（1:9 MeOH/DCM）純化，以得到黃色固體。化合物使用逆相層析（40→95% ACN/H_2O）進一步再聯合以得到淺色固體。

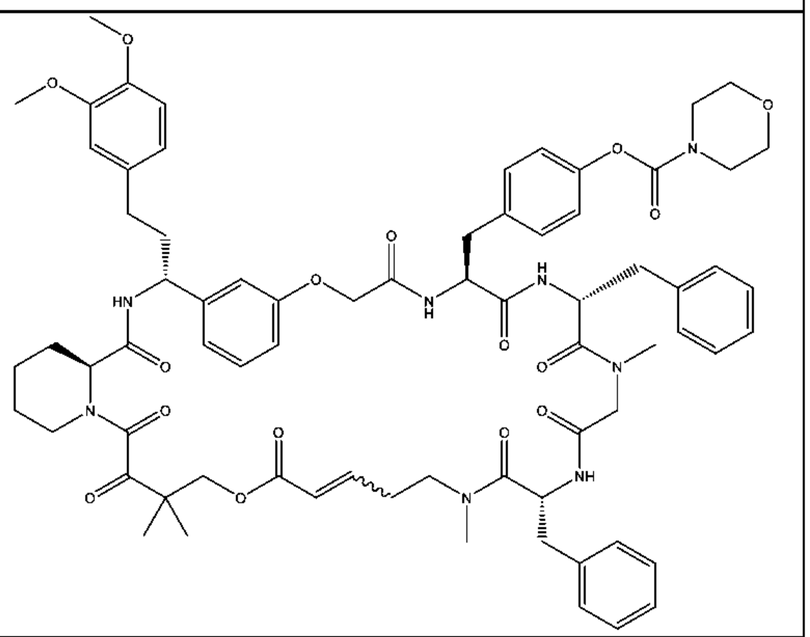
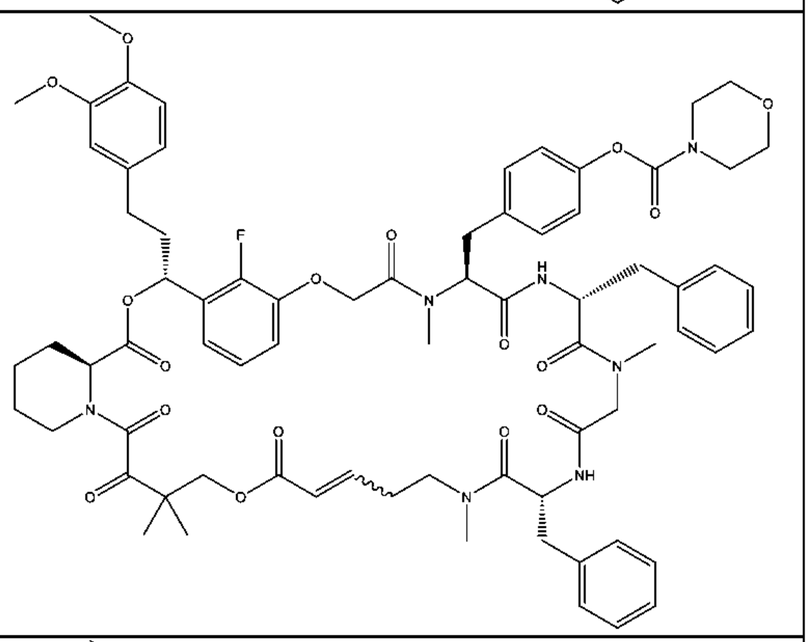
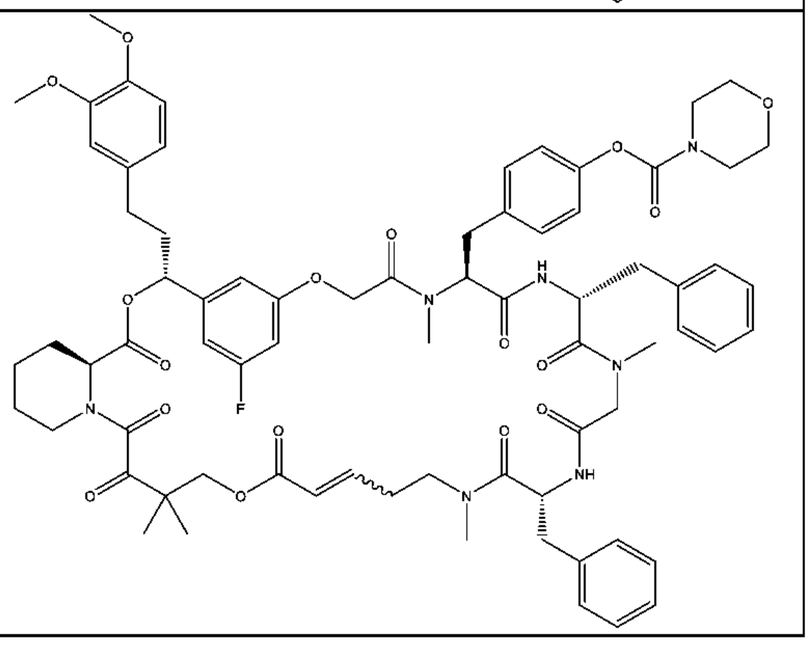
【0458】 在一些具體實例中，第三丁氧基羰基保護基可使用TFA移除。將經保護之雷帕弗辛之溶液溶解於DCM中，且添加三乙基矽烷（2當量）。添加TFA（20%最終濃度）且攪拌2小時。在真空下還原混合物且經由正相層析（1:9 MeOH/DCM）純化，以得到黃色固體。化合物使用逆相層析（40→95% ACN/H_2O）進一步再聯合，以得到淺色固體。

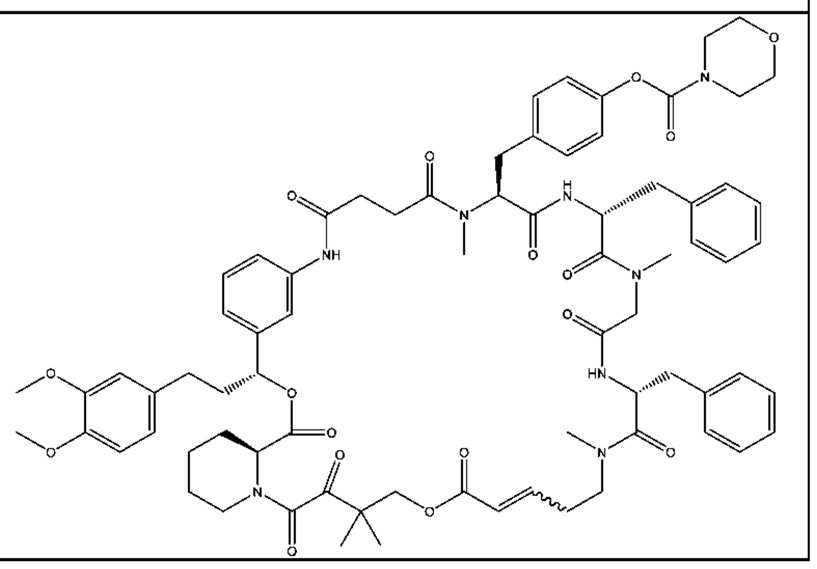
【0459】 可向脫除保護基之雷帕弗辛中添加額外官能基。在一些具體實例中，反應性官能基可脫除保護基以產生化學位點以用於另外修飾。此等反應包括取代、加成及自由基反應。

【0460】 在一些具體實例中，將胺基甲酸酯基連接至含有雷帕弗辛之醇。其他官能基亦將起作用。此為將親電子劑連接至經暴露之親核劑之實例，在此具體實例中，為苯酚基團。將含有雷帕弗辛之脫除保護基之醇（或酚）溶解於DCM

中，隨後添加吡啶（10 mol%）及DIEA（3當量）。逐滴添加羰基氯化物（3當量）於DCM中之溶液且攪拌2小時。溶液用飽和氯化銨溶液洗滌（3次）且經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

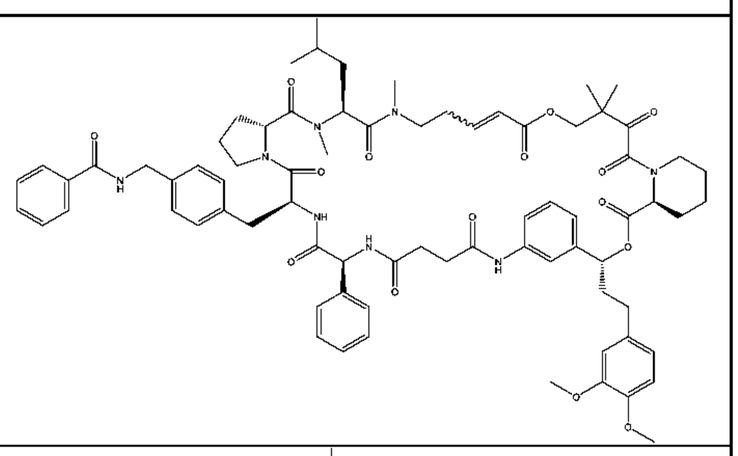
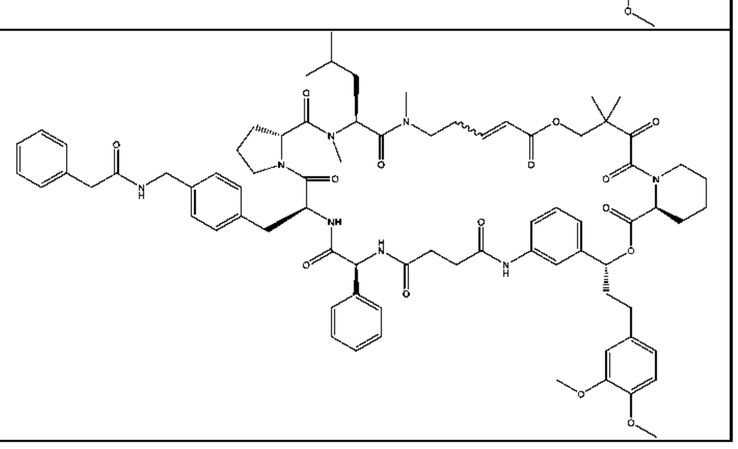
表12. 化合物867-869及877之合成及特性化.

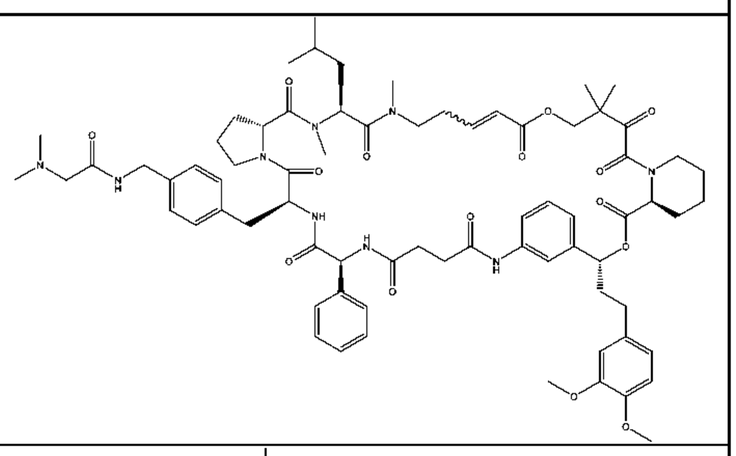
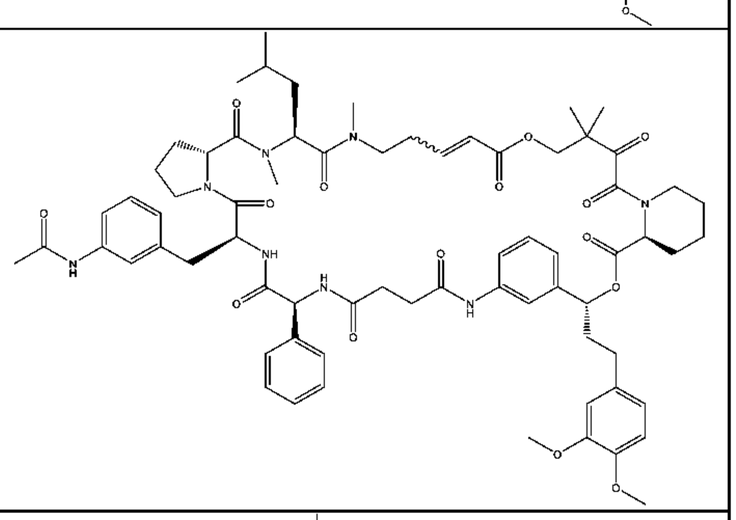
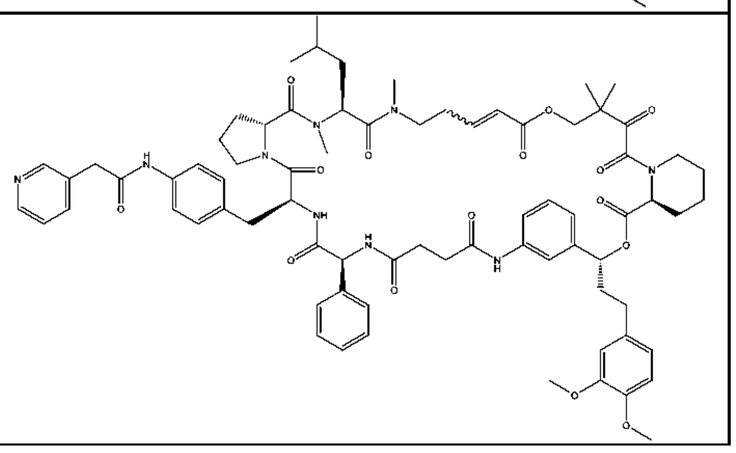
化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	H929增殖	化學結構
877	rae37 ra398 df sar df	1319.52	4.181	低	
867	rae21 ra492 df sar df	1352.52	5.75	高	
868	rae19 ra492 df sar df	1352.52	5.54	低	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	H929增殖	化學結構
869	aFKBD ra492 df sar df	1375.58	5.403	高	

【0461】 在一些具體實例中，醯胺基由含有雷帕弗辛之胺形成。將含有雷帕弗辛之脫除保護基之胺溶解於DCM中，隨後添加醯基氯化物（2當量）及DIEA（3當量）。溶液用鹽水洗滌（3次）且經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

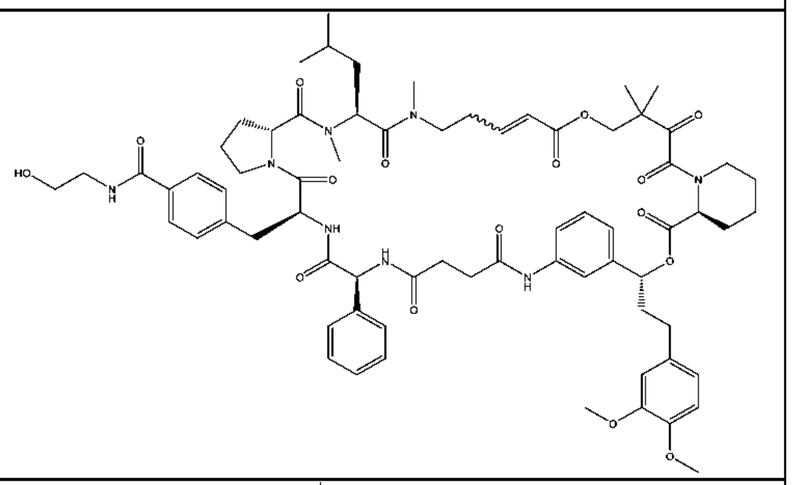
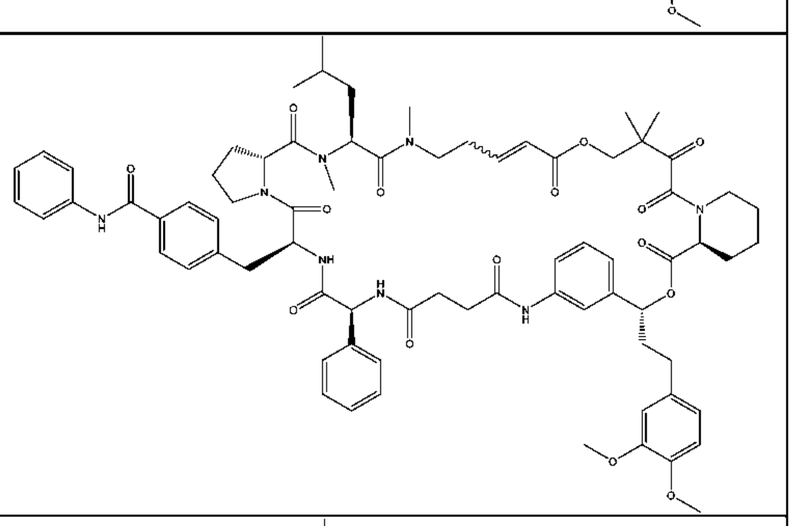
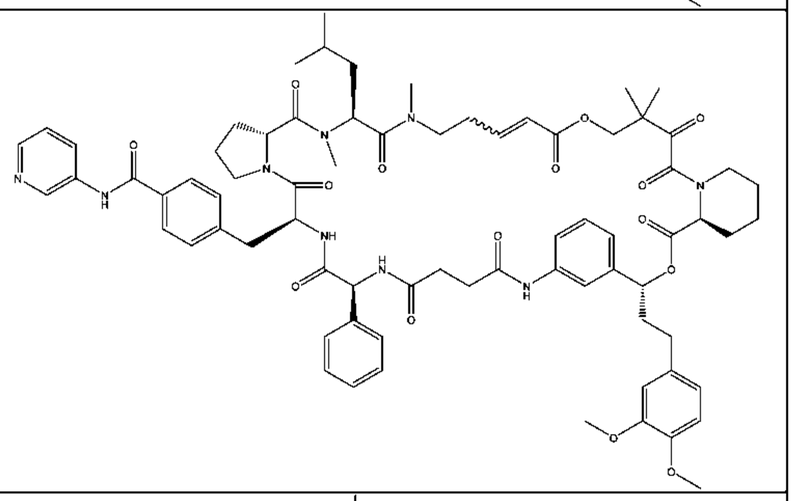
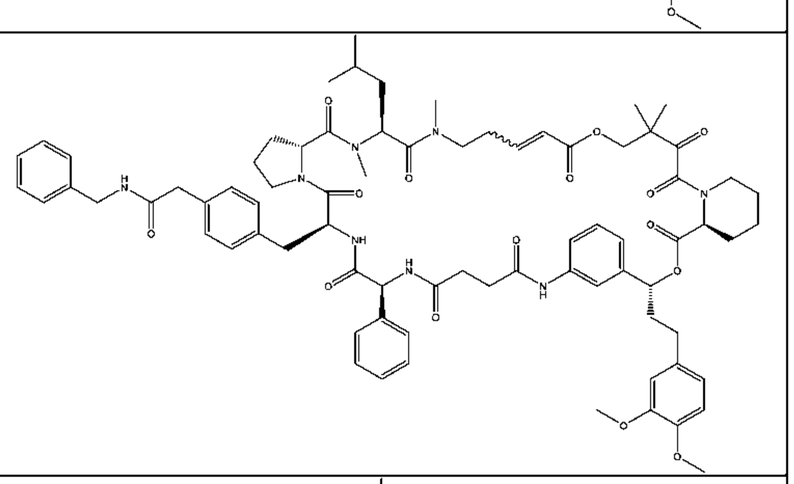
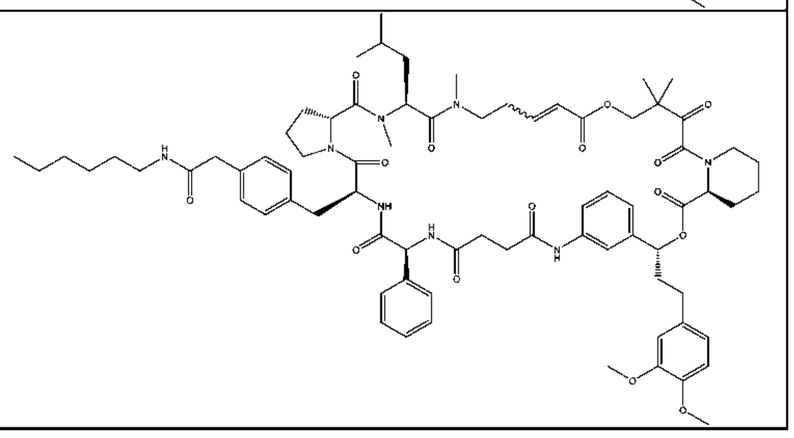
表13. 化合物1585-1589之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1585	afkbd phg ra655 dp ml	1357.60	3.72	高	
1586	afkbd phg ra656 dp ml	1370.70	3.74	中	

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1587	afkbd phg ra626 dp ml	1338.60	3.15	低	
1588	afkbd phg ra592 dp ml	1281.52	3.44	高	
1589	afkbd phg ra618 dp ml	1358.60	3.10	低	

【0462】 在一些具體實例中，醯胺基由含有雷帕弗辛之羧酸形成。將含有雷帕弗辛之脫除保護基之羧酸溶解於乙酸乙酯（5 mM）中，隨後添加胺（2當量）、DIEA（10當量）及T3P（2當量）。反應直至反應經由LC/MS完成為止。溶液用鹽水洗滌（3次）且有機層經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

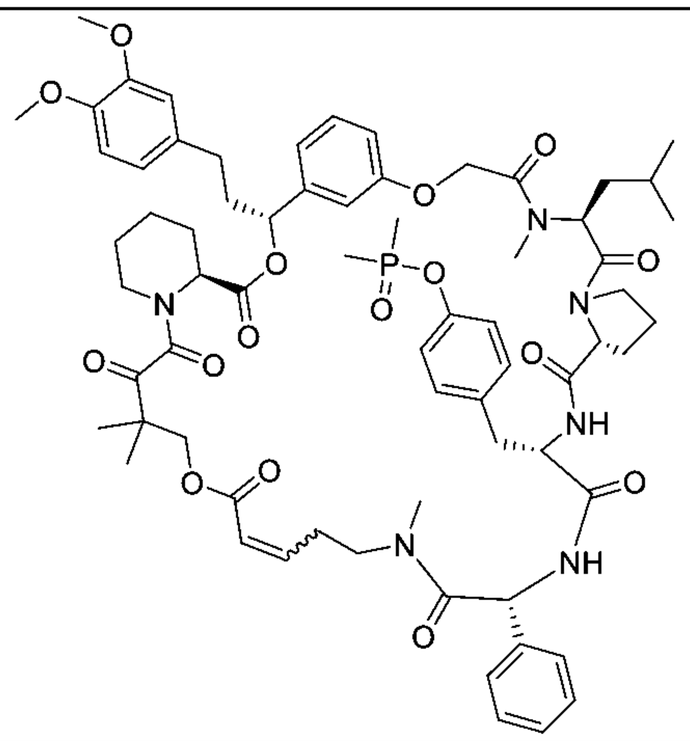
表14. 化合物1558、1559、1562、1590及1591之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1558	afkbd phg ra500 dp ml	1311.50	3.81	高	
1559	afkbd phg ra501 dp ml	1343.60	3.86	中	
1562	afkbd phg ra504 dp ml	1344.60	3.22	低	
1590	afkbd phg ra620 dp ml	1371.64	3.919	低	
1591	afkbd phg ra623 dp ml	1365.68	3.956	低	

【0463】 在一些具體實例中，亞膦酸酯基團可添加至雷帕弗辛。在室溫下將含有雷帕弗辛之脫除保護基之醇（或酚）溶解於DCM及吡啶（1:1 v/v）以及二

甲基次膦醯氯（11當量）中，且攪拌16小時。反應混合物用DCM稀釋且用稀HCl洗滌。有機洗提份用水洗滌且經Mg_2SO_4脫水。濃縮溶液且經由管柱層析（0→20% MeOH/EtOAc）純化，產生白色固體。

表15. 化合物1520之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	293T吸收	化學結構
1520	aFKBD ra602 ra515 dp ml	1316.4	5.34	低	

【0464】 手動公克規模閉環複分解. 將帶電樹脂（負載能力=0.2-0.3 mmol/g）負載於500 ml SPPS容器中且在實驗室震盪器（Kamush®LP360AMP，360°，速度6）上用DCM（300 ml）膨脹30分鐘，隨後過濾且用DMF（200 ml×2）洗滌，且在真空下乾燥5分鐘。

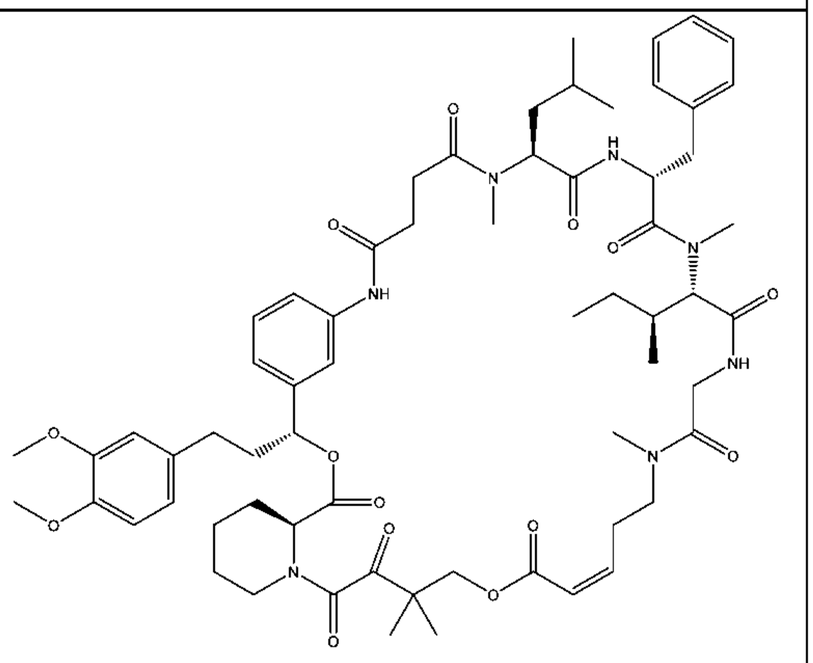
【0465】 將Fmoc-AA（3當量）及HATU（3當量）於150 ml DMF中之溶液添加至樹脂中。隨後添加含DIEA（6當量）之50 ml DMF且震盪3小時。過濾溶劑且用DMF（200 ml×5）及DCM（200 ml×5）洗滌且脫水。添加300 ml含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘，過濾且再添加300 ml含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘。過濾溶劑且用DMF（200 ml×5）小心地洗滌，隨後立即取出以用於下一Fmoc-AA偶合。

【0466】 在肽部分經安置且脫除保護基之後，亦採用類似於用於下一步驟之方式（無需對FKBD脫除保護）偶合FKBD（2當量）。在每一Fmoc-AA偶合之後進行LC-MS分析。

【0467】 將樹脂上之線性雷帕弗辛及荷維達-格拉布氏II（30 mol%）放入具有8 cm長八邊形攪拌棒之2 L圓底燒瓶中。將乙酸乙酯（600 mL）放入2 L錐形燒瓶中且用平緩N_2流鼓泡約10分鐘，隨後添加至樹脂/催化劑混合物中。安裝超空氣冷凝器且將燒瓶置放於油浴中並且在N_2（氣球）下加熱至90℃持續5小時（中度回流）。將溶液冷卻至室溫，留下具有懸浮樹脂之深棕色溶液。使用LC/MS及TLC檢測樹脂以形成所需產物。

【0468】 濾出樹脂且在真空中蒸發濾液，產生深棕色粗產物，將其溶解於最少量DCM（60 mL）中且經受正相管柱層析（0→10% MeOH/EtOAc）。將含有純所需化合物之洗提份合併且真空濃縮，以得到淡棕色粉末。隨後將產物溶解於最少量之MeOH（20 mL）中且經受逆相管柱層析（10%至95% ACN/H_2O）。將含有純所需化合物之洗提份合併且在真空中濃縮，以得到灰白色固體，將其溶解於20-25 ml 2-MeTHF中且在溫和攪拌下滴入於1 L燒瓶中之250 ml庚烷中。將所形成之白色沈澱物過濾且乾燥，以得到淺灰白色粉末。

表16. 化合物1592之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	分子量	滯留時間	A549增殖	分子結構
1592	aFKBD ml df mi g	1178.44	6.48	高	

【0469】 經由巨環內醯胺化之閉環. 將未改質之2-氯-氯三苯甲基樹脂（負載能力=1.5 mmol/g）負載至固相反應容器（60 mL）中且在正常固相合成條件下合成肽部分。（參見以上章節）。

【0470】 對於需要外消旋化之替代偶合條件之肽殘基，可將樹脂處理為以下條件：將脫除保護基之樹脂冷卻至0℃。樹脂經於DMF中之FMOC-胺基酸（3當量）、於DMF及DIEA（3當量）中之Oxyma（3當量）之冷的（0℃）預混（5分鐘）溶液處理；震盪3小時。過濾所得樹脂且用DMF（5×3 ml）、DCM（5×3 ml）洗滌且乾燥。

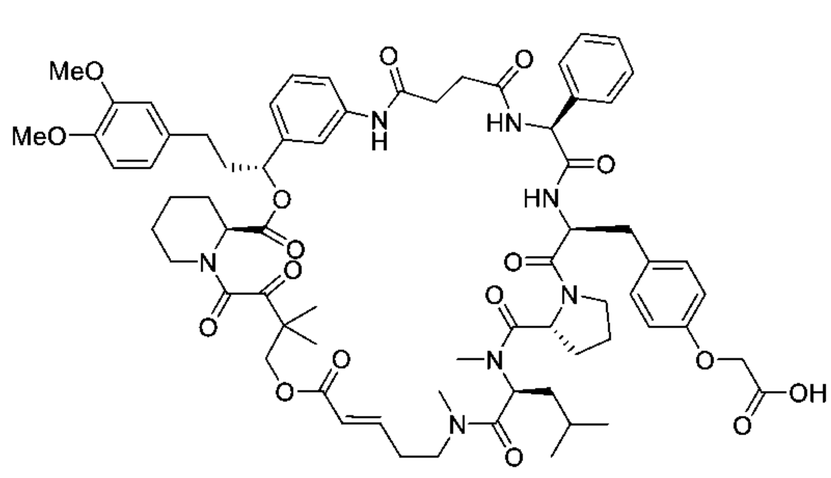
【0471】 在樹脂上之肽部分脫除保護基之後，可使用標準合成程序安置含有經保護之胺官能基之FKBD。所得片段可脫除保護基且自樹脂釋放。

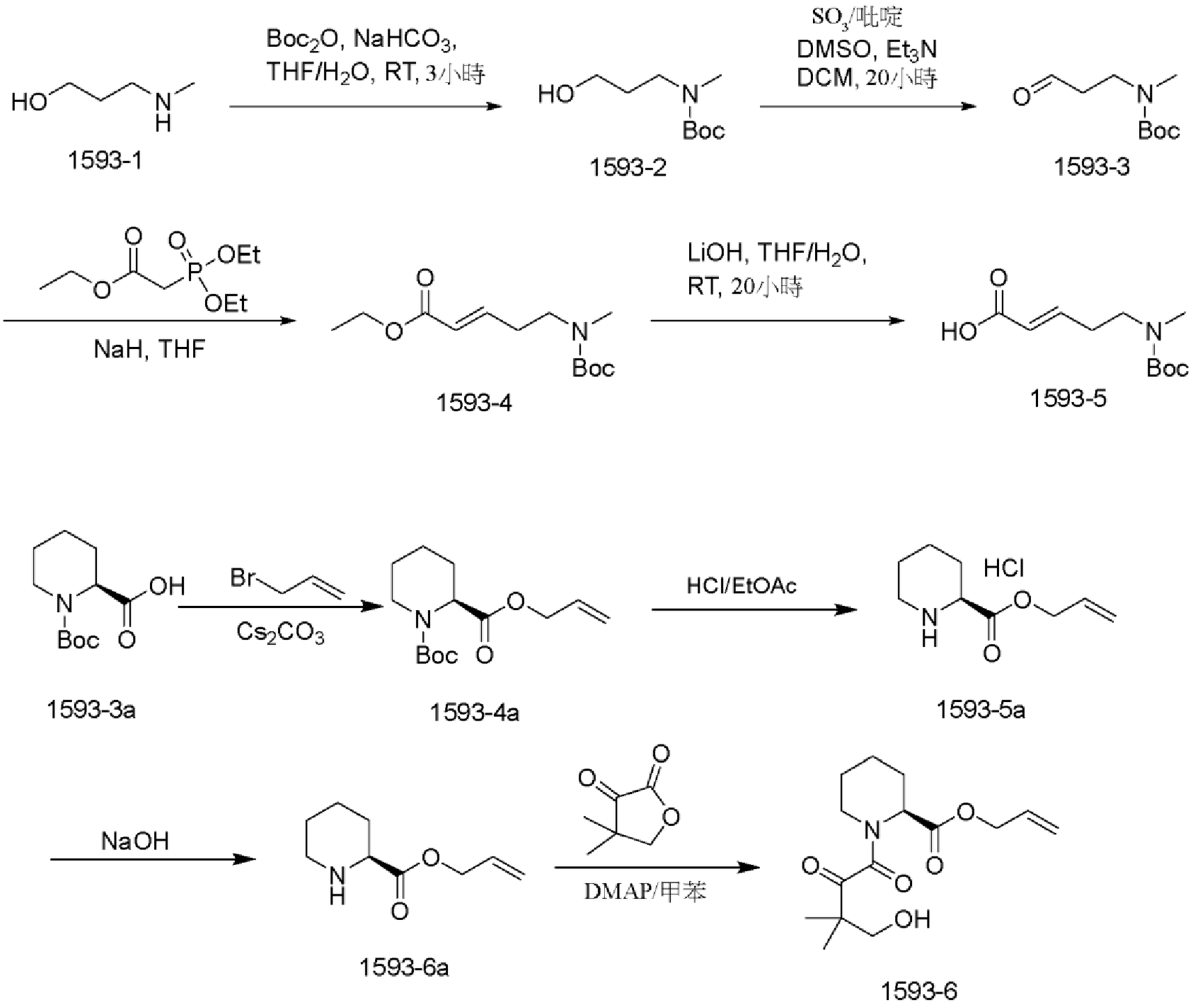
【0472】 含有線性雷帕弗辛之FKBD可進一步環化以產生環狀雷帕弗辛。將非環狀雷帕弗辛溶解於DMF中且用COMU-PF6（3當量）及DIEA（3當量）處理，攪拌1小時。藉由LC/MS監測反應。完成後，混合物用水稀釋且用EtOAc萃取（3×）。合併之萃取物用鹽水洗滌，經Mg_2SO_4脫水且在真空下還原。經由管柱

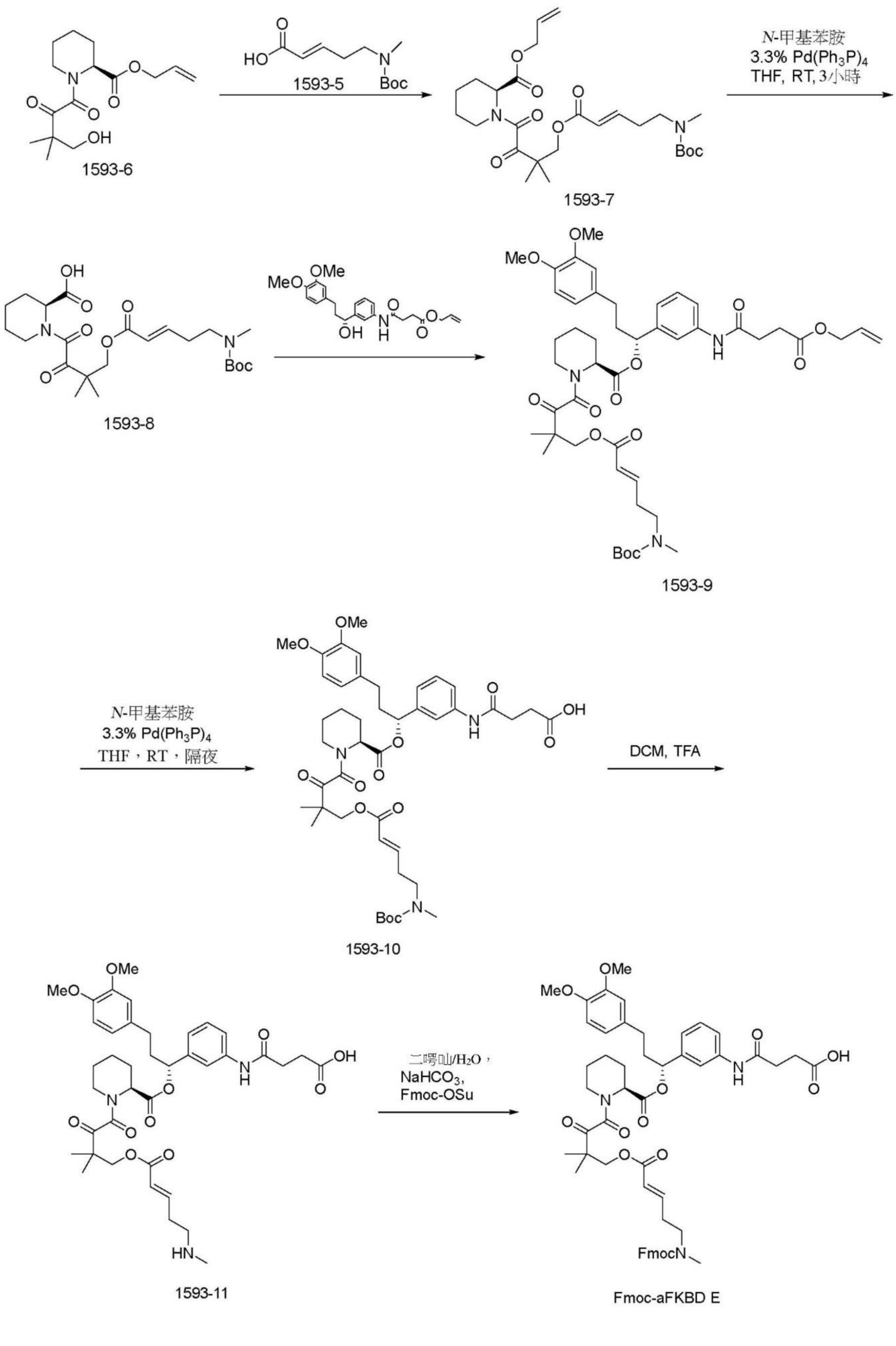
層析（1:9 MeOH/EtOAc）純化粗產物，以得到橙色固體且經由逆相層析（40→95% ACN/H_2O）再純化，以得到淺棕色固體。

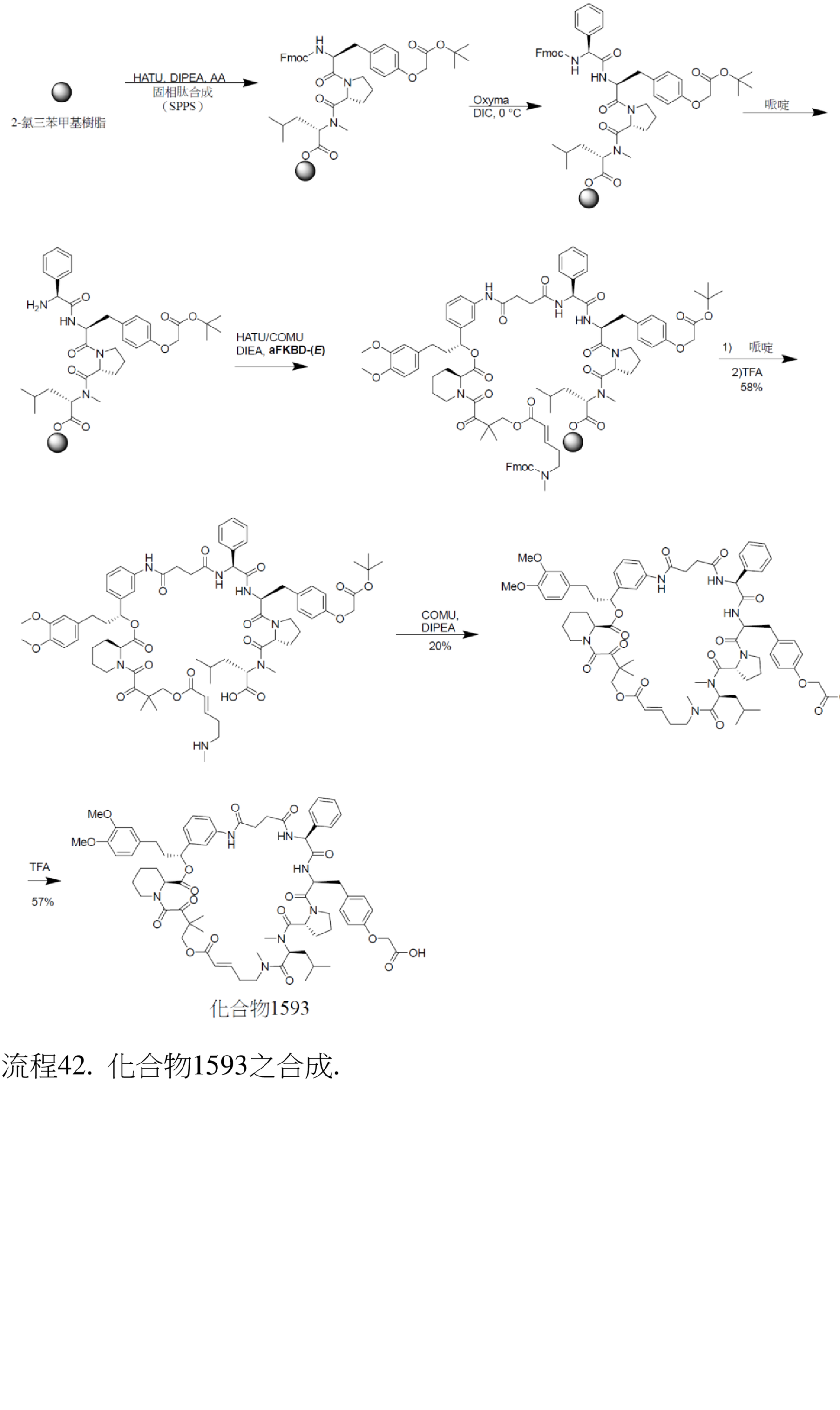
【0473】 必要時，可在最終純化之前移除保護基。在一些具體實例中，第三丁基保護基可使用TFA移除。將經保護之雷帕弗辛之溶液溶解於DCM中，且添加三乙基矽烷（2當量）。添加TFA（20%最終濃度）且攪拌2小時。在真空下還原混合物且經由正相層析（1:9 MeOH/DCM）純化，以得到黃色固體。化合物使用逆相層析（40→95% ACN/H_2O）進一步再聯合，以得到淺色固體。

表17. 化合物1593之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	滯留時間	分子量	293T吸收	化學結構
1593	aFKBD phg Ra520 dp ml	5.09	1354.61	高	


HO
N
H
1593-1
Boc2O, NaHCO3,
THF/H2O, RT, 3小時
HO
N
Boc
1593-2
SO3/吡啶
DMSO, Et3N
DCM, 20小時
O
N
Boc
1593-3
O
O
OEt
P
OEt
O
NaH, THF
O
O
N
Boc
1593-4
LiOH, THF/H2O,
RT, 20小時
HO
O
N
Boc
1593-5
OH
N
Boc
O
1593-3a
Br
Cs2CO3
O
N
Boc
O
1593-4a
HCl/EtOAc
HCl
N
H
O
O
1593-5a
NaOH
N
H
O
1593-6a
O
O
O
DMAP/甲苯
O
N
O
O
OH
1593-6

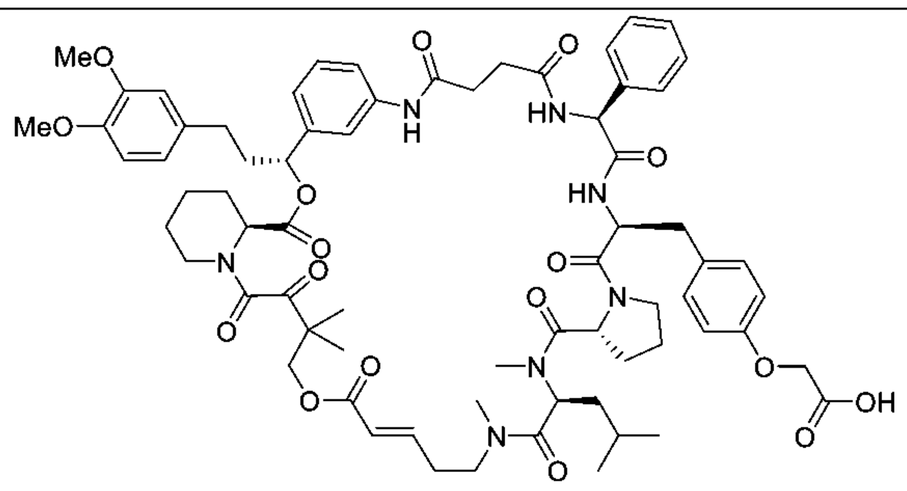
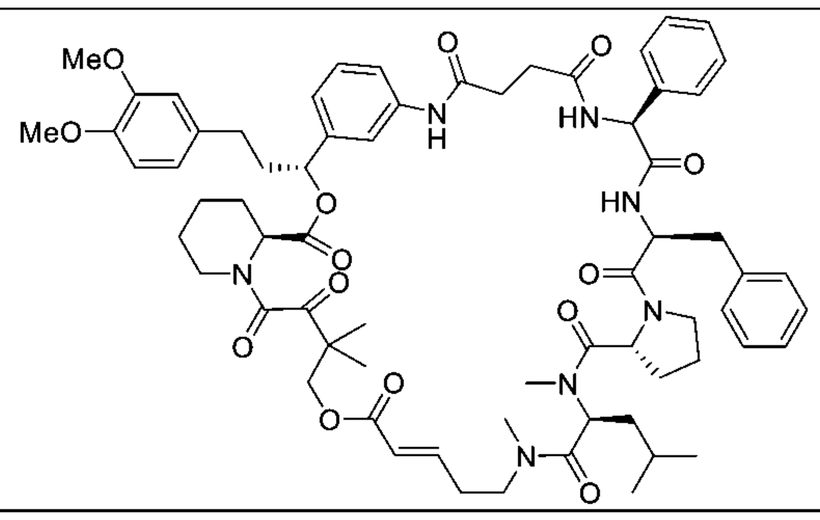

1593-6
1593-5
Boc
N-甲基苯胺
3.3% Pd(Ph3P)4
THF, RT, 3小時
1593-7
OMe
1593-8
1593-9
N-甲基苯胺
3.3% Pd(Ph3P)4
THF，RT，隔夜
DCM, TFA
1593-10
二噁烷/H2O，
NaHCO3,
Fmoc-OSu
1593-11
Fmoc-aFKBD E



化合物1593

流程42. 化合物1593之合成.

表18. 化合物1593及1594之溶解度.

化合物編號	化合物1593	化合物1594
化學結構		
分子量	1298.50	1238.49
溶解度	3.5 mg/mL PBS	> 0.1 mg/mL PBS

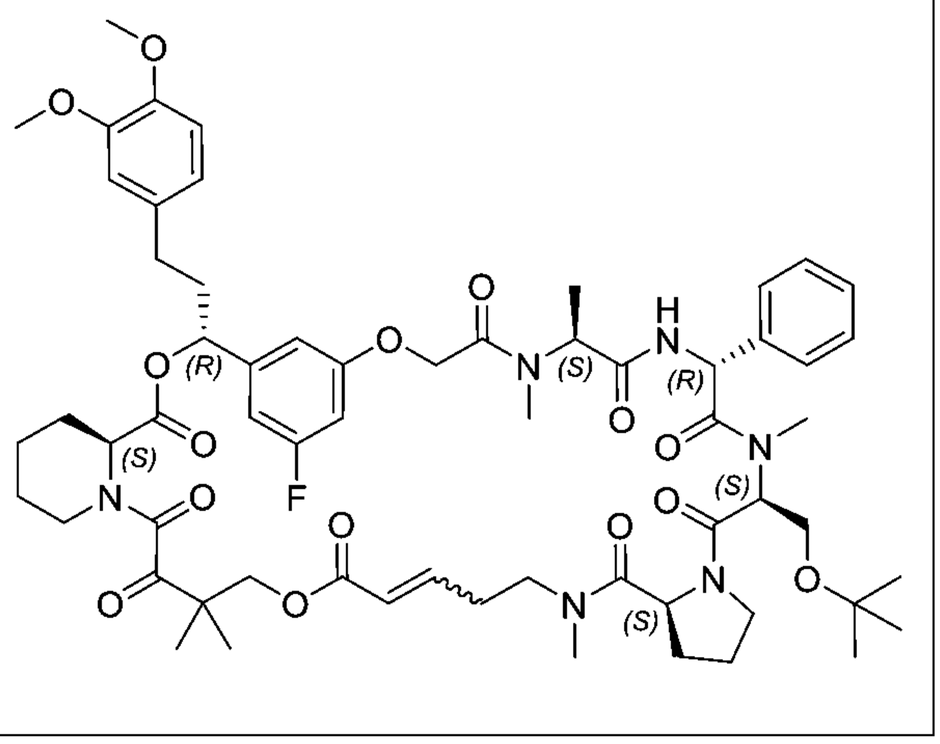
【0474】 根據流程42合成化合物1593。化合物1593及其無羧酸取代基之對應體結構、化合物1594之水溶解度展示於表18中。在無羧酸取代基之情況下，化合物1594於PBS溶液中僅具有約0.1 mg/mL之溶解度。在引入羧酸取代基之後，化合物1593於PBS溶液中之溶解度改進約3.5 mg/mL。

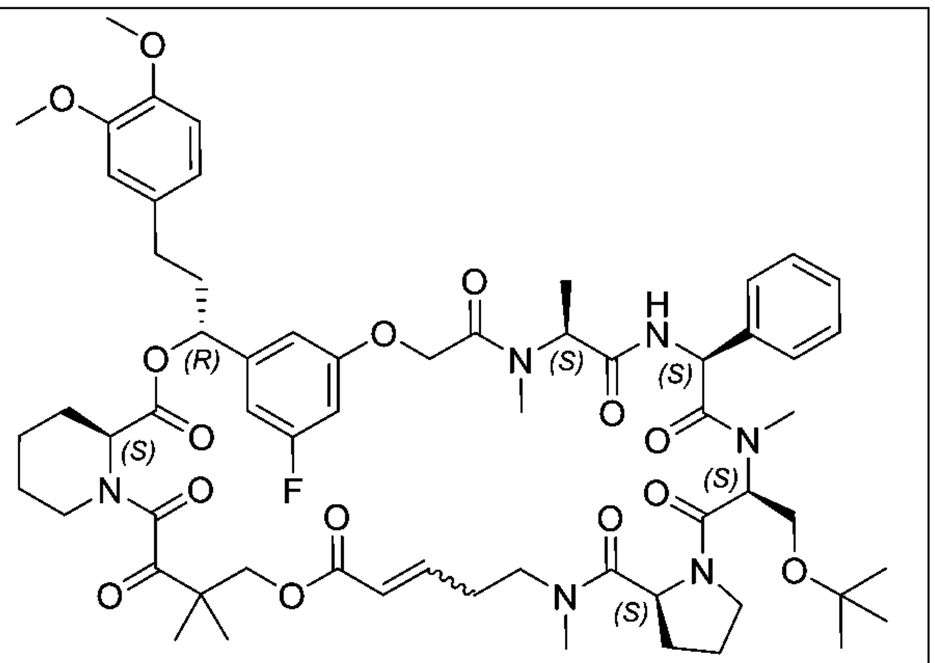
【0475】 發現化合物1593及1594在大鼠腎缺血再灌注模型中係有效的。簡言之，史泊格多利大白鼠（Sprague Dawley Rat）在右腎切除之前30分鐘經測試化合物處理，且進行左腎夾持15分鐘。在再灌注24小時之後，收集血液以量測針對腎損傷之生物標記且移除腎以用於組織學。圖1展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之脲含量。SHAM指示無缺血性損傷之具有右腎切除之動物組。VE指示媒劑。DPA指示以10 mg/kg之劑量投予之雙吡大莫。化合物1593以高劑量（12 mg/kg）或低劑量（4 mg/kg）投予。化合物1594以4 mg/kg投予。圖2展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之肌酐含量。圖3展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之腎損傷分子-1（KIM-1）含量。圖4展示在投予24小時之後大鼠腎缺血-再灌注模型之嗜中性白血球明膠酶相關脂質運載蛋白-1（NGAL-1）含量。

化合物1595及1596之合成

【0476】 將20 g負載有順-C6連接子之樹脂（負載能力=0.289 mmol/g）放入250 mL SPPS容器中且在實驗室震盪器（Kamush®LP360AMP，360°，速度6）上用DCM（100 mL）膨脹30分鐘，隨後過濾且用DMF（200 mL×2）洗滌並且乾燥5分鐘。對於各胺基酸，將Fmoc-AA（3當量）及HATU（3當量）於50 ml DMF中之溶液添加至於50 mL DMF中之樹脂中。隨後添加含DIEA（6當量）之25 mL DMF且震盪3小時。過濾溶劑且用DMF（100 mL×5）及DCM（100 mL×5）洗滌，且視需要乾燥，儲存在<4℃下。添加100 mL含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘，過濾且再添加100 mL含20%哌啶之DMF且震盪20-30分鐘。過濾溶劑且用DMF（100 mL×5）小心地洗滌且乾燥，隨後立即取出以用於下一Fmoc-AA偶合。第一胺基酸為雙偶合的。將來自四肽之Fmoc基團脫除保護基（含20%哌啶之DMF）且使用含3% TFA之DCM自樹脂移除肽5分鐘（8 g樹脂×3）。對所獲得之淡黃色粗物質（3個個別批料）進行反相管柱層析（130 g×3次），使用5%至20% ACN（20至30 CV）/水以分離非對映異構體，S及R。

表19. 化合物1595及1596之合成及特性化.

化合物編號	組成（FKBD/單體1/單體2/單體3/單體4）	滯留時間	分子量	化學結構
1595	rae19 P ra562 phg ma	2.84	1169.36	

1596	rae19 P ra562 ra601 ma	2.95	1169.36	

【0477】 將1.2當量FKBD及HATU於10 mL DMF/DCM（10 mL）中之溶液添加至711 mg四肽胺於10 mL DCM中之溶液中。添加DIEA且在室溫下攪拌3小時。在用LCMS證實反應完成之後，反應混合物用100 mL EtOAc稀釋且用水（100 mL×2）及鹽水（50 mL）洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，濃縮至乾燥，且使用己烷/EtOAc（1: 1）混合物進行管柱層析。將灰白色泡沫溶解於經脫氣之EtOAc（100 mL）中，添加Zhan 1B催化劑（10 mol%）且回流3小時。過濾催化劑且用水、鹽水（100 mL）洗滌EtOAc層，隨後脫水且濃縮至乾燥。對殘餘物進行正相管柱層析（0至8% MeOH/DCM，80 g管柱管柱且使用逆相管柱層析（10%至90% ACN/水，130 g C18）進一步純化。合併純洗提份且濃縮，以得到灰白色粉末。將粉末溶解於5-6 mL Me-THF中且小心地滴入50 ml庚烷中。過濾所獲得之沈澱物且乾燥，以得到所需化合物之白色粉末。

預示性實施例-DNA編碼庫

預示性實施例1-經由拆分與合併循環來製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0478】 藉由一連串拆分與合併循環合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中將寡核苷酸連接於FKBD。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段隨後經由點擊化學共價鍵結至式（XIII）之寡核苷酸。隨後，將編碼第一建構嵌段之第二寡核苷酸附接至式（XIII）之寡核苷酸。將所得產物合併且拆分至第二組獨立反應容器中，且使用閉環反應將包含

效應子域建構嵌段之第二建構嵌段偶合至第一建構嵌段。反應物隨後藉由將獨特寡核苷酸序列連接至與第一建構嵌段連接之獨特寡核苷酸來編碼。經編碼之雙建構嵌段分子產生最終庫。

預示性實施例2-經由拆分與合併循環來製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0479】 藉由一連串拆分與合併循環合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中寡核苷酸連接於連接區域。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。隨後，式（XIII）之寡核苷酸經由點擊化學共價鍵結至第一連接區域。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段係由附接至式（XIII）之初始寡核苷酸之第二寡核苷酸編碼。將所得產物合併且拆分至第二組獨立反應容器中，且使用閉環反應將包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段偶合至第一建構嵌段。反應物隨後藉由將獨特寡核苷酸序列連接至與第一建構嵌段連接之獨特寡核苷酸來編碼。經編碼之雙建構嵌段分子產生最終庫。

預示性實施例3-經由DNA記錄之合成及接合製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0480】 藉由DNA記錄之合成來合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中寡核苷酸連接於FKBD。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段隨後經由點擊化學共價鍵結至式（XIII）之寡核苷酸。隨後，包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段經由第一及第二連接區域、經由閉環反應偶合至第一建構嵌段。反應物藉由DNA記錄之合成、藉由將獨特寡核苷酸接合至式（XIII）之初始寡核苷酸來編碼。

預示性實施例4-經由DNA記錄之合成及酶反應製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0481】 藉由DNA記錄之合成來合成雷帕弗辛DNA編碼庫，其中寡核苷

酸連接於FKBD。首先，合成式（XIII）之初始寡核苷酸且經HPLC純化。包含FKBD建構嵌段之第一建構嵌段隨後經由點擊化學共價鍵結至式（XIII）之寡核苷酸。隨後，包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段經由第一及第二連接區域、經由閉環反應偶合至第一建構嵌段。反應物隨後藉由DNA記錄之合成、藉由聚合酶催化之填充反應來編碼。

預示性實施例5-經由DNA模板化合成製備雷帕弗辛DNA編碼庫

【0482】 藉由DNA模板化合成來合成雷帕弗辛DNA編碼庫。首先，包含效應子域建構嵌段之第二建構嵌段經由第一及第二連接區域偶合至包含FKBD之第一建構嵌段。隨後，反應物藉由DNA模板化合成編碼，其中製備寡核苷酸標記之建構嵌段之複數種偶聯物分子且式（XIII）之兩種不同寡核苷酸之空間鄰近度促進兩個建構嵌段之間的雙分子化學反應。

實施例-生物分析

【0483】 核苷吸收分析（吸收）. 核苷吸收分析使用3H-胸苷進行，如Guo等人 (2018) Nat. Chem. 11:254-63中所描述。在各分析中指示特異性細胞系且在完全生長培養基中培養。相對於DMSO對照，根據IC_{50}值對活性進行評分。「低（Low）」指示IC_{50}大於600 nM，「中（Medium）」指示IC_{50}在300 nM與600 nM之間，「高（High）」指示IC_{50}小於300 nM。「相對吸收（Rel.Uptake）」係指相對於單一濃度分析之吸收活性特性化。「低」指示相對於DMSO大於0.6倍活性之反應，「中」指示相對於DMSO在0.6倍與0.3倍活性之間的反應，「高」指示相對於DMSO小於0.3倍活性之反應。

【0484】 細胞增殖分析（增殖）Guo等人 (2018) Nat. Chem. 11:254-63。在各分析中指示特異性細胞系且在完全生長培養基中培養。相對於DMSO對照，根

據IC_{50}值對活性進行評分。「低」指示IC_{50}大於600 nM，「中」指示IC_{50}在300 nM與600 nM之間，「高」指示IC_{50}小於300 nM。「相對吸收」係指相對於單一濃度分析之吸收活性特性化。「低」指示相對於DMSO大於0.6倍活性之反應，「中」指示相對於DMSO在0.6倍與0.3倍活性之間的反應，「高」指示相對於DMSO小於0.3倍活性之反應。

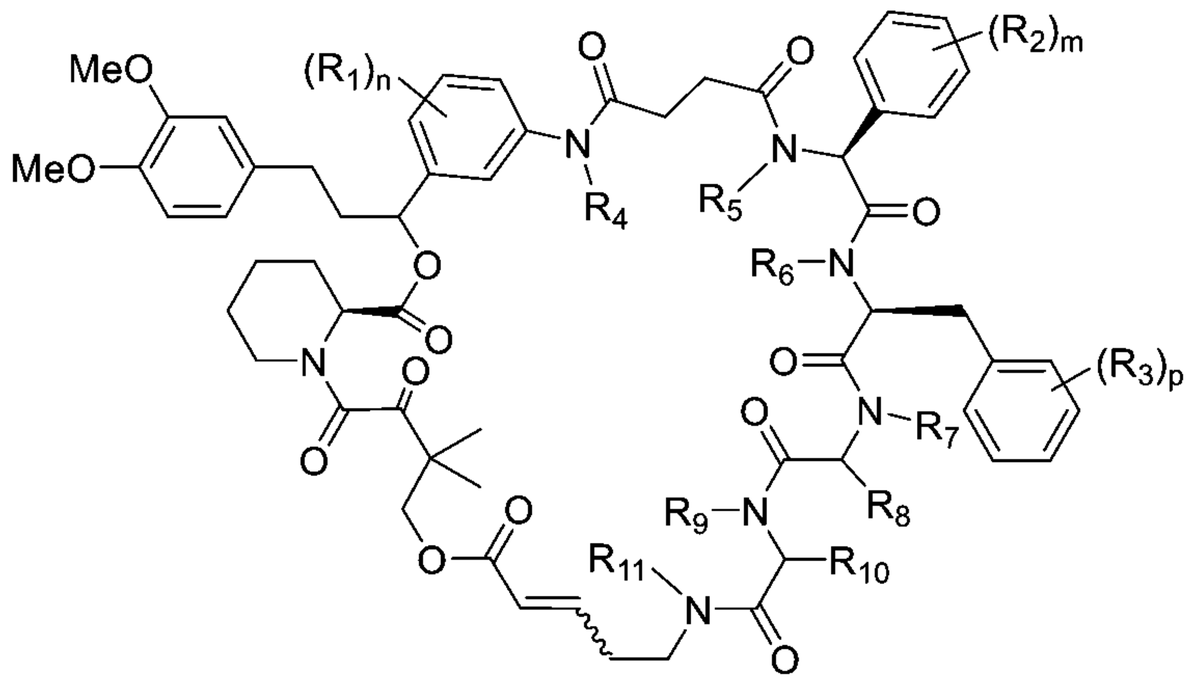
【0485】 所屬技術領域中具通常知識者至多使用常規實驗將認識到或能夠確定本文所描述之特定組成物及程序的諸多等效物。此類等效物被認為在本發明之範疇內且由以下申請專利範圍覆蓋。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式（XIV）之巨環化合物，



式（XIV）

或其立體異構體、溶劑合物或醫藥學上可接受之鹽，

各n、m及p獨立地為選自0至5之整數；

各R_1、R_2及R_3獨立地選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br、CF_3、CN、N_3、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、NO_2、OH、OCH_3、甲基、乙基、丙基、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$ 及 $-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$；

q為選自0至5之整數；

各R_4、R_5、R_6、R_7、R_9及R_{11}獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、

丙基及異丙基；

各R_8及R_{10}獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、羥基、C_{1-20}烷基、N_3、NH_2、NO_2、CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、COC_{1-20}烷基、CO_2C_{1-20}烷基、與相鄰氮形成之5員或6員環狀結構部分、$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$、$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$，

各R_{12}獨立地選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基及異丙基；

其限制條件為R_2、R_3、R_8及R_{10}中之至少一者選自$-N(R_{12})_2$、$-N(R_{12})_3$、$-CON(R_{12})_2$、-COOH、$-SO_3H$、$-PO(OR_{12})_2$、$-OPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qCOOH$、$-O-(CH_2)_qCOOH$、$-S-(CH_2)_qCOOH$、$-CO-(CH_2)_qCOOH$、$-NR_{12}-(CH_2)_qCOOH$、$-(CH_2)_qSO_3H$、$-O-(CH_2)_qSO_3H$、$-S-(CH_2)_qSO_3H$、$-CO-(CH_2)_qSO_3H$及$-NR_{12}-(CH_2)_qSO_3H$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-O-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-S-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-CO-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-NR_{12}-(CH_2)_qN(R_{12})_3$、$-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-O-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-S-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-CO-(CH_2)_qCON(R_{12})_2$、$-(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-NR_{12}(CH_2)_qPO(OR_{12})_2$、$-(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-O(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2

$S(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$、$-CO(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$以及$-NR_{12}(CH_2)_qOPO(OR_{12})_2$。

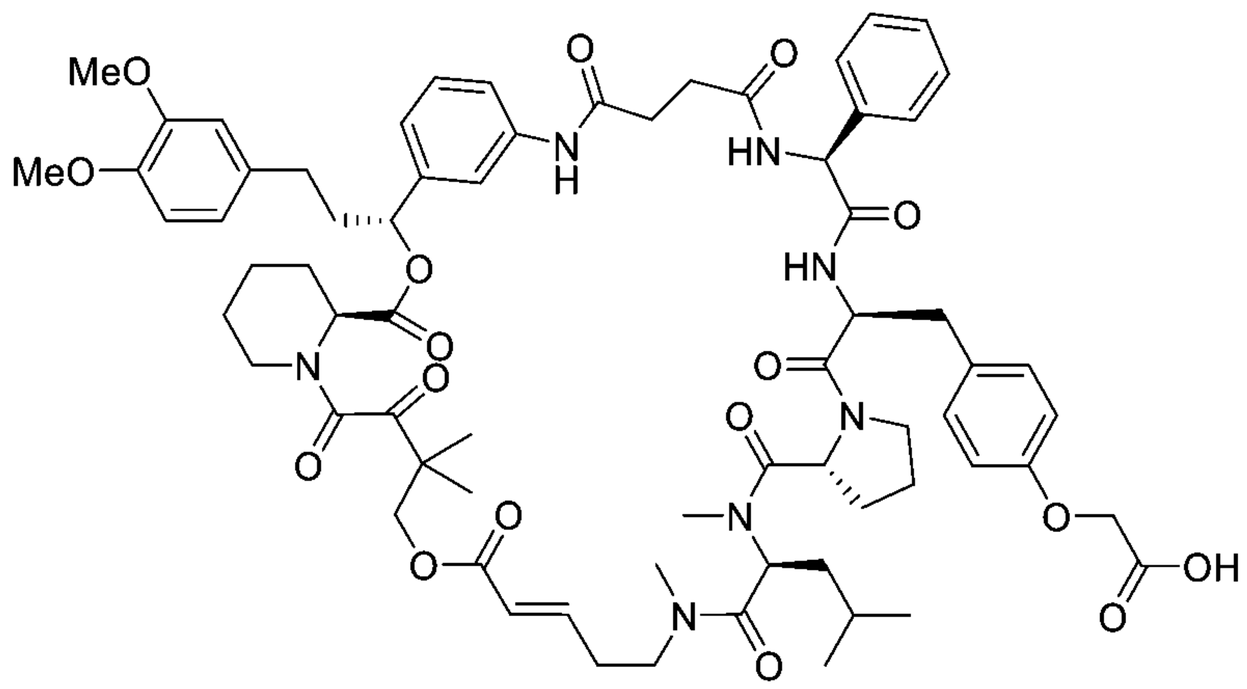
【請求項2】如請求項1之化合物，其中R_1為H。

【請求項3】如請求項2之化合物，其中R_2為H。

【請求項4】如請求項3之化合物，其中R_3為$-O-CH_2COOH$。

【請求項5】如請求項4之化合物，其中p為1。

【請求項6】如請求項1之化合物，其中該化合物為具有以下結構之化合物1593：



。

【請求項7】一種醫藥組成物，其包含有效量之如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項8】一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製造用於治療個體之疾病的醫藥品。

【請求項9】如請求項8之用途，其中該疾病選自急性腎損傷、大腦缺血、肝缺血再灌注損傷及器官移植運輸溶解。

【請求項10】如請求項9之用途，其中該疾病為急性腎損傷。

【請求項11】如請求項8之用途，其中該醫藥品係靜脈內投予。

【請求項12】一種合成巨環化合物之方法，該方法包含：

將具有胺末端結構之連接子連接至樹脂；

依序使經連接子修飾之樹脂與胺基酸反應，以獲得經多肽修飾之樹脂；

移除該樹脂以獲得多肽中間物；

對該多肽中間物進行逆相層析以獲得該多肽中間物之純非對映異構體；

使該多肽中間物之該純非對映異構體與FKBP結合域（FKBD）反應；以及

經由烯烴複分解或內醯胺化進行巨環化反應。

【請求項13】如請求項12之方法，其中使用四種胺基酸獲得四肽中間物。

【請求項14】如請求項12之方法，其中獲得R立體異構體。