



(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 202241892 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：111100817

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 01 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D495/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61K47/54 (2017.01)

A61P25/14 (2006.01)

(30)優先權：2021/01/08

美國

63/135,427

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

美國

(72)發明人：安薩里 阿西姆 ANSARI, ASEEM (IN)；巴特 阿比 BHAT, ABHI (US)；杰弗里
斯 肖恩 JEFFRIES, SEAN (US)；沙 普拉蒂克 SHAH, PRATIK (US)；張 承
智 ZHANG, CHENGZHI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：0 共 346 頁

(54)名稱

用於治療弗里德希氏運動失調症 (FRIEDREICH'S ATAXIA) 之方法及化合物

(57)摘要

本揭示係關於用於調節 fxn 之表現，及治療其中 fxn 扮演活性角色之疾病及病狀之化合物及方法。該化合物可為具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈之轉錄調節分子，其中：a) 該第一末端包含能夠非共價結合至三核苷酸重複序列 GAA 之 DNA 結合部分；b) 該第二末端包含結合至調節分子之蛋白質結合部分，該調節分子調節包含核苷酸重複序列 GAA 之基因之表現；及 c) 該寡聚主鏈包含介於該第一末端與該第二末端之間的連接子。

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



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療弗里德希氏運動失調症(FRIEDREICH'S ATAXIA)之方法及化合物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOUNDS FOR TREATING FRIEDREICH'S ATAXIA

【中文】

本揭示係關於用於調節 fxn 之表現，及治療其中 fxn 扮演活性角色之疾病及病狀之化合物及方法。該化合物可為具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈之轉錄調節分子，其中：a) 該第一末端包含能夠非共價結合至三核苷酸重複序列GAA之DNA結合部分；b) 該第二末端包含結合至調節分子之蛋白質結合部分，該調節分子調節包含核苷酸重複序列GAA之基因之表現；及c) 該寡聚主鏈包含介於該第一末端與該第二末端之間的連接子。

【英文】

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

a gene comprising the nucleotide repeat sequence GAA; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療弗里德希氏運動失調症(FRIEDREICH'S ATAXIA)之方法及化合物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOUNDS FOR TREATING FRIEDREICH'S ATAXIA

【技術領域】

【0001】 本文揭示新穎嵌合雜環聚醯胺化合物及組合物及其用作用於治療疾病之藥品之應用。亦提供調節人類或動物個體中*fxn*之表現之方法用於治療疾病(諸如弗里德希氏運動失調症(Friedreich's ataxia))。

【先前技術】

【0002】 本揭示係關於以mRNA之過度產生為特徵之遺傳性基因疾病之治療。

【0003】 弗里德希氏運動失調症(「FA」或「FRDA」)係由*fxn*基因中之突變引起的體染色體隱性神經退化性疾病，*fxn*基因編碼蛋白質共濟蛋白(fraxin) (「FXN」)，一種參與電子輸送及代謝之鐵結合粒腺體蛋白質。在患有FA的大多數個體中，GAA三核苷酸重複(約66至超過1000個三核苷酸)包含在*fxn*之第一內含子中，且此種過度擴增係造成觀測到的病理的原因。GAA重複之過度擴增導致FXN之表現降低。

【0004】 弗里德希氏運動失調症之特徵係神經系統(特別是感覺神經元)之進行性退化。此外，心肌細胞及胰臟β細胞易於共濟蛋白耗竭。症狀通常到18歲時出現；然而，後來的FA診斷並非罕見。FA患者發展出大

型感覺神經元及脊髓小腦徑之神經退化、以及心肌病及糖尿病。FA之臨床症狀包括運動失調、步態運動失調、肌肉無力、上身強度損失、平衡損失、下肢及肌腱缺乏反射、感覺損失(特別是對震動)、位置感官受損、對溫度、接觸及疼痛之感知受損、聽力及視力受損(包括變色視力及不自主眼球運動)、不規則腳部形狀(包括空凹足及內翻(*inversion*))、聽力受損、發音困難、吞咽困難、呼吸障礙(*impaired breathing*)、脊柱側凸、糖尿病、葡萄糖及碳水化合物不耐症、心臟功能障礙(包括肥厚型心肌症)、心律不整、心肌纖維化及心臟衰竭。目前FA沒有治愈法，且醫學治療僅限於脊柱及心臟之手術介入、以及幫助平衡、協調、運動及語音之療法。

【發明內容】

【0005】 本揭示利用存在於細胞核中控制基因表現之調節分子。真核細胞提供控制基因複製、轉錄及/或轉譯之幾種機制。藉由細胞內的各種生化機制產生的調節分子可調節與基因資訊轉化為細胞組分有關之各種過程。已知一些調節分子調節mRNA之產生且若導向 fxn ，則可調節 fxn mRNA (其引起弗里德希氏運動失調症)之產生，且因此逆轉疾病之進展。

【0006】 本揭示提供用於募集調節分子以親密接近 fxn 之化合物及方法。本文所揭示的化合物含有：(a)將結合至調節分子之募集部分，經連接至(b)將選擇性結合至 fxn 之DNA結合部分。該等化合物將以下列方式抵消缺陷型 fxn 之表現：

- (1) DNA結合部分將選擇性結合 fxn 之特徵性GAA三核苷酸重複序列；
- (2) 因此，經連接至DNA結合部分之募集部分將保持接近 fxn ；
- (3) 現接近 fxn 的募集部分將募集調節分子接近該基因；及

(4) 調節分子將調節表現，且因此藉由與基因之直接相互作用抵消缺陷型*fxn*之產生。

【0007】 上文闡明的機制將提供由缺陷型*fxn*基因之表現引起的弗里德希氏運動失調症之有效治療。因此，缺陷型*fxn*基因之表現之校正代表治療弗里德希氏運動失調症之有前景的方法。

【0008】 本揭示提供將結合至調節分子之募集部分。調節分子之小分子抑制劑用作用於募集部分之設計之模板，因為此等抑制劑一般經由非共價結合至調節分子起作用。

【0009】 本揭示進一步提供DNA結合部分，其將選擇性結合至GAA三核苷酸重複之一或多個拷貝，該GAA三核苷酸重複係缺陷型*fxn*基因之特性。由於與缺陷型*fxn*基因相關之高GAA計數而變得可能的DNA結合部分選擇性結合至*fxn*將導引募集部分接近基因，且將調節分子募集到位以上調基因轉錄。

【0010】 DNA結合部分將包含將選擇性結合至標靶GAA序列之聚醯胺區段。聚醯胺已由Dervan (美國專利第9,630,950號及第8,524,899號)設計，及可選擇性結合至所選DNA序列的其他。此等聚醯胺位於雙螺旋DNA之小凹槽中且與華生-克里克(Watson-Crick)鹼基對形成氫鍵結相互作用。選擇性結合至特定DNA序列之聚醯胺可根據已確立的化學規則藉由連接單醯胺構築嵌段來設計。為各DNA鹼基對提供一個構築嵌段，其中各構築嵌段非共價且選擇性地結合至該等DNA鹼基對中之一者：A/T、T/A、G/C及C/G。遵循此指南，三核苷酸將結合至具有三個醯胺單元之分子(亦即三醯胺)。一般而言，此等聚醯胺將定向在DNA序列之任一方向上，使得*fxn*之5'-GAA-3'三核苷酸重複序列可藉由對GAA或AAG具有選

擇性之聚醯胺靶向。此外，結合至互補序列(在本例中為TTC或CTT)之聚醯胺亦將結合至 fxn 之三核苷酸重複序列且亦可加以採用。

【0011】原則上，可藉由將較大數目之單醯胺構築嵌段組合成較長聚醯胺鏈來以較高特異性及/或較高親和力靶向較長DNA序列。理想地，聚醯胺之結合親和力將僅等於各個別單醯胺/DNA鹼基對相互作用之總和。然而，實務上，由於相當剛性之聚醯胺與DNA結構之間的幾何錯配，較長聚醯胺序列不如將從簡單加成貢獻所期望的那般緊密地結合至較長DNA序列。較長聚醯胺序列與較長DNA序列之間的幾何錯配引起不利幾何應變，其從將原本預期的結合親和力減去。

【0012】因此，本揭示提供包含三醯胺之DNA部分，該等三醯胺藉由撓性間隔子連接。間隔子緩解將原本降低較大聚醯胺序列之結合親和力之幾何應變。

【0013】本文揭示化合物(亦即轉錄調節分子)，該等化合物包含可結合至三核苷酸重複序列GAA之一或多個拷貝且可調節缺陷型 fxn 基因之表現之聚醯胺。用此等化合物治療個體可抵消缺陷型 fxn 基因之表現，且此可降低與弗里德希氏運動失調症相關之症狀之發生、嚴重度及/或頻率。本文所揭示的某些化合物可提供比先前已針對此類化合物所觀測到更高之結合親和力及/或選擇性。

【0014】從以下實施方式當可明瞭本文所述的化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優點。然而，應理解，實施方式及特定實例雖然指示特定實施例但僅以例示方式給出，因為熟習此項技術者從此實施方式當可明瞭本揭示之精神及範疇內的各種變化及修改。

【實施方式】

交叉參考

【0015】本申請案主張2021年1月8日申請之美國申請案第63/135,427號之權益，該申請案之全文以引用之方式併入本文中。

以引用的方式併入

【0016】本說明書中提及的所有公開案、專利及專利申請案以引用之方式併入本文中，其程度如同特定地及個別地指示各個別公開案、專利或專利申請案以引用之方式併入一般。

【0017】本文所述的轉錄調節分子代表化學、生物及精確醫學之界面，因為該分子可經程式化以調節含有核苷酸重複GAA之標靶基因之表現。轉錄調節分子含有DNA結合部分，其可選擇性結合至GAA六核苷酸重複之一或多個拷貝，該GAA六核苷酸重複係缺陷型*fxn*基因之特性。轉錄調節分子亦含有結合至調節蛋白之部分。標靶基因之選擇性結合可使調節蛋白接近標靶基因且因此下調標靶基因之轉錄。本文所揭示的分子及化合物提供比先前已針對此類化合物所觀測到更高之結合親和力及選擇性且可在治療與缺陷型*fxn*基因相關之疾病上更為有效。

【0018】本文所述的轉錄調節分子可募集調節分子以調節缺陷型*fxn*基因之表現且有效地治療及/或緩解與疾病(諸如弗里德希氏運動失調症(Friedreich ataxia))相關之症狀。

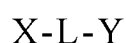
轉錄調節分子

【0019】本文所揭示的轉錄調節分子具有用於調節具有一或多個GAA重複之標靶基因(例如*fxn*)之轉錄之有用活性，且可用於其中標靶基因(例如*fxn*)扮演活性角色之疾病或病狀之治療或預防。因此，在廣泛態樣中，某些實施例亦提供包含本文所揭示的一或多種化合物及醫藥上可接

受之載劑之醫藥組合物、以及製備及使用該等化合物及組合物之方法。某些實施例提供用於調節 fxn 之表現之方法。其他實施例提供用於治療需要此種治療的患者中由 fxn 介導之病症之方法，包括對該患者投與治療有效量之根據本揭示之化合物或組合物。亦提供一種本文所揭示的某些化合物於用於製造用於治療藉由調節 fxn 之表現改善的疾病或病狀之藥物之用途。

【0020】 一些實施例係關於具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈之轉錄調節分子或化合物，其中：**a)** 該第一末端包含能夠非共價結合至核苷酸重複序列GAA之DNA結合部分；**b)** 該第二末端包含結合至調節分子之蛋白質結合部分，該調節分子調節包含核苷酸重複序列GAA之基因之表現；及**c)** 該寡聚主鏈包含介於該第一末端與該第二末端之間的連接子。在一些實施例中，該第二末端為Brd4結合部分。在一些實施例中，該第二末端不為Brd4結合部分。

【0021】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(I)：



式(I)

或其鹽，其中：

X包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節部分；

Y包含DNA識別部分，該DNA識別部分能夠非共價結合至三核苷酸重複序列GAA之一或多個拷貝；且

L為連接子。

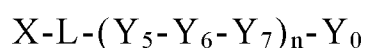
【0022】 本文所揭示的某些化合物可具有用於調節 fxn 之轉錄之有用活性，且可用於其中 fxn 扮演活性角色之疾病或病狀之治療及/或預防。

因此，在廣泛態樣中，某些實施例亦提供包含本文所揭示的一或多種化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物、以及製備及使用該等化合物及組合物之方法。某些實施例提供用於調節 fxn 之表現之方法。其他實施例提供用於治療需要此種治療的患者中由 fxn 介導之病症之方法，包括向該患者投與治療有效量之根據本揭示之化合物或組合物。亦提供一種本文所揭示的某些化合物於用於製造用於治療藉由調節 fxn 之表現改善的疾病或病狀之藥物之用途。

【0023】 在某些實施例中，調節分子係選自含溴域蛋白、核小體重塑因子(「NURF」)、溴域PHD指轉錄因子(「BPTF」)、十-十一易位酶(「TET」)、甲基胞嘧啶雙加氧酶(「TET1」)、DNA去甲基化酶、解旋酶、乙醯基轉移酶及組蛋白去乙醯酶(「HDAC」)。

【0024】 在一些實施例中，該第一末端為Y，及該第二末端為X，及該寡聚主鏈為L。

【0025】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(II)：



式(II)

或其鹽，其中：

X包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節分子；

L為連接子；

Y_5 、 Y_6 及 Y_7 為內部次單元，其各者包含選自雜環或 C_{1-6} 直鏈脂族區段之部分，且其各者係化學連接至其兩個相鄰者；

Y_0 為包含選自雜環或直鏈脂族區段之部分之末端次單元，其經化學連接至其單一相鄰者；

各次單元可非共價結合至GAA重複序列中之個別核苷酸；

n 為在1至200(含)之間的整數；且

$(Y_5-Y_6-Y_7)_n-Y_0$ 組合以形成DNA識別部分，該DNA識別部分能夠非共價結合至三核苷酸序列GAA之一或多個拷貝。

【0026】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含GAA重複序列中之各個別核苷酸之次單元。

【0027】 在某些實施例中，各內部次單元具有胺基(-NH-)基團及羧基(-CO-)基團。

【0028】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含醯胺(-NHCO-)鍵介於每對內部次單元之間。

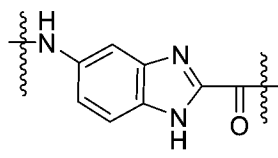
【0029】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含醯胺(-NHCO-)鍵介於L與最左內部次單元之間。

【0030】 在某些實施例中，結構式(II)之化合物包含醯胺鍵介於最右內部次單元與末端次單元之間。

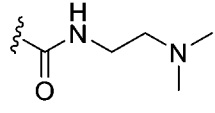
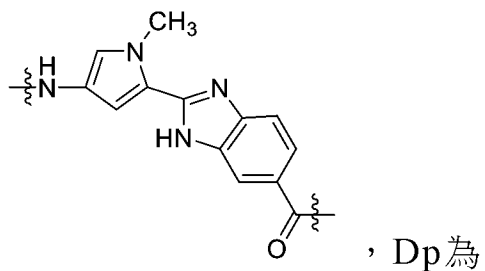
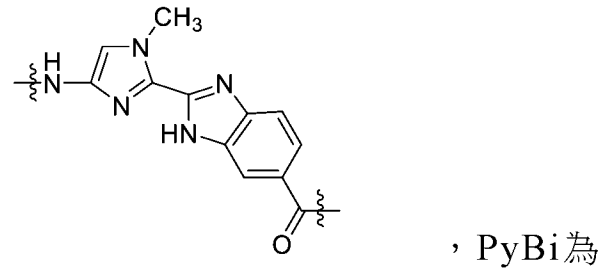
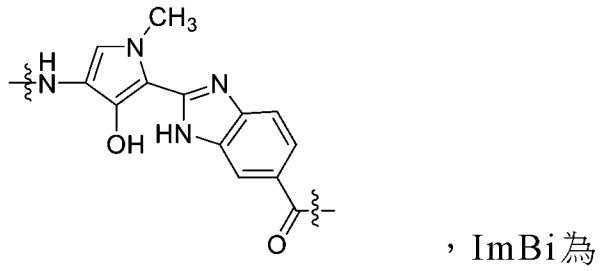
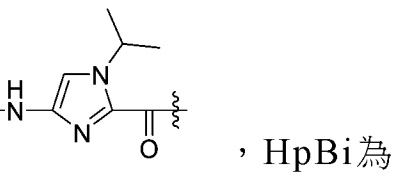
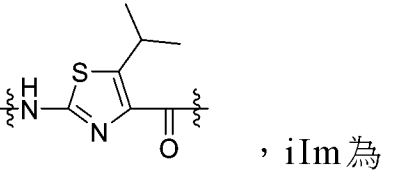
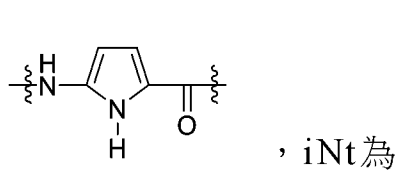
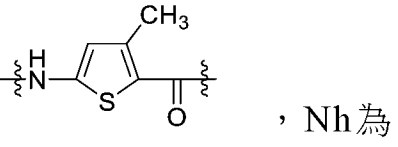
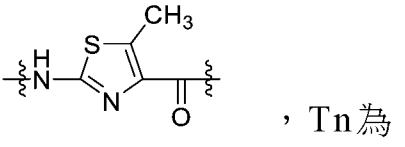
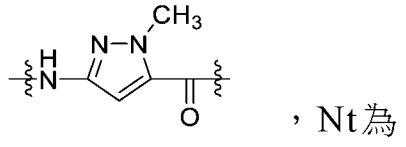
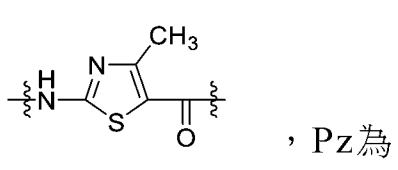
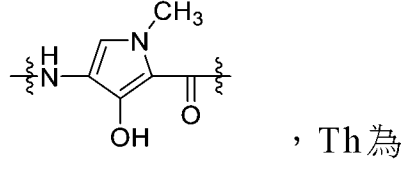
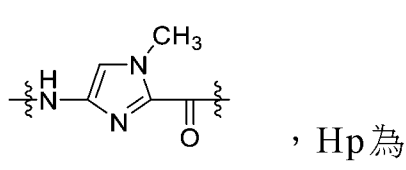
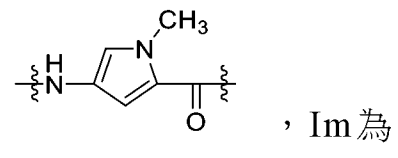
【0031】 在某些實施例中，各次單元包含獨立地選自雜環及脂族鏈之部分。

【0032】 在某些實施例中，雜環為單環雜環。在某些實施例中，雜環為單環5員雜環。在某些實施例中，各雜環含有獨立地選自N、O或S之雜原子。在某些實施例中，各雜環係獨立地選自吡咯、咪唑、噻唑、噁唑、噻吩及呋喃。

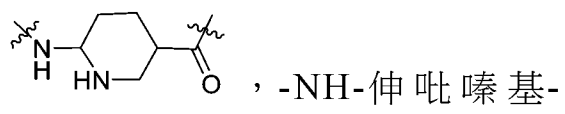
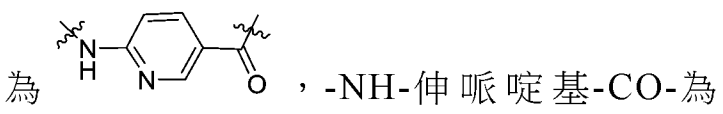
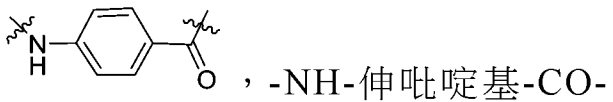
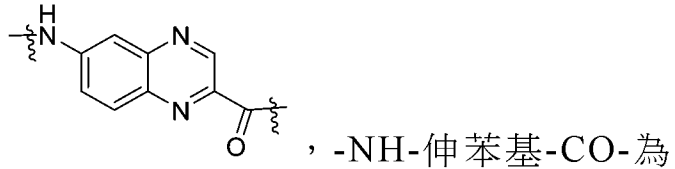
【0033】 在某些實施例中，脂族鏈為 C_{1-6} 直鏈脂族鏈。在某些實施例中，對於選自1、2、3、4及5之 m ，脂族鏈具有結構式 $-(CH_2)_m-$ 。在某些實施例中，脂族鏈為 $-CH_2CH_2-$ 。

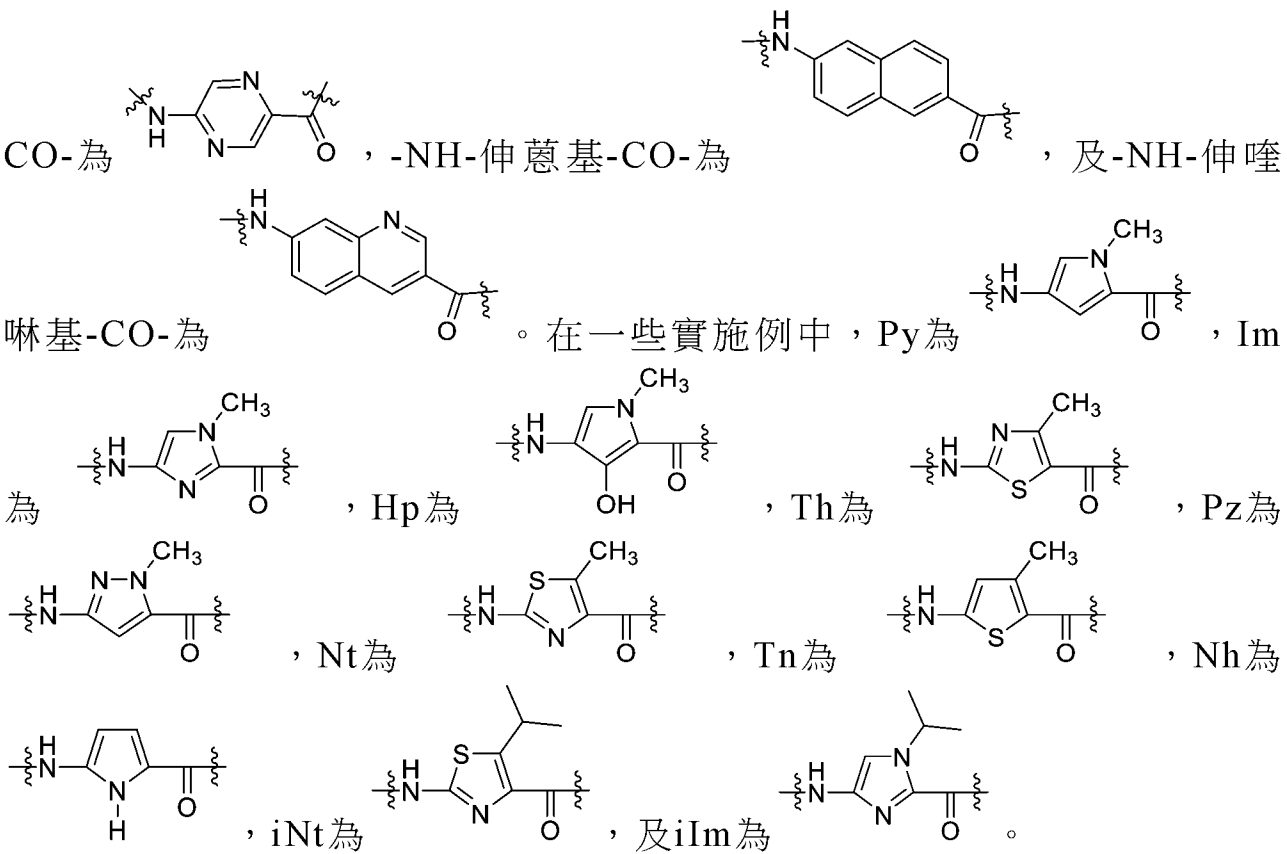
，其中Z為H、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆烷基-NH₂。

【0035】在 一 些 實 施 例 中 ，Py為



，-NH-伸 苯 并 吡 嗪 基-CO-為





【0036】 在某些實施例中, n在1至100(含)之間。在某些實施例中, n在1至50(含)之間。在某些實施例中, n在1至20(含)之間。在某些實施例中, n在1至10(含)之間。在某些實施例中, n在1至5(含)之間。在某些實施例中, n為在1至3(含)之間的整數。在某些實施例中, n係選自1及2。在某些實施例中, n為1。

【0037】 在某些實施例中, n為在1至5(含)之間的整數。

【0038】 在某些實施例中, n為在1至3(含)之間的整數。

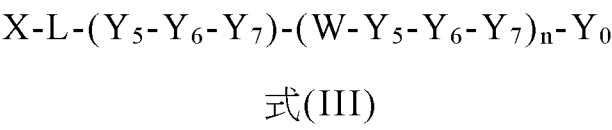
【0039】 在某些實施例中, n為在1至2(含)之間的整數。

【0040】 在某些實施例中, n為1。

【0041】 在某些實施例中, L包含C₁₋₆直鏈脂族區段。

【0042】 在某些實施例中, L包含(CH₂OCH₂)_m; 且m為在1至20(含)之間的整數。在某些其他實施例中, m為在1至10(含)之間的整數。在某些其他實施例中, m為在1至5(含)之間的整數。

【0043】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(III)：



或其鹽，其中：

X包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節分子；

L為連接子；

Y₅、Y₆及Y₇為內部次單元，其各者包含選自雜環或C₁₋₆直鏈脂族區段之部分，且其各者係化學連接至其兩個相鄰者；

Y₀為包含選自雜環或直鏈脂族區段之部分之末端次單元，其經化學連接至其單一相鄰者；

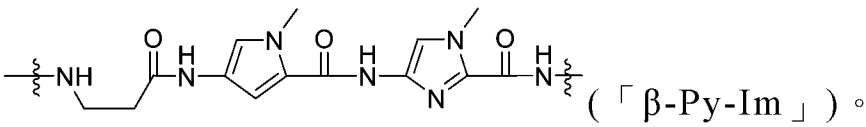
各次單元可非共價結合至GAA重複序列中之個別核苷酸；

W為間隔子；

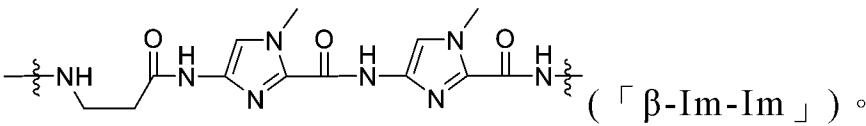
n為在1至200(含)之間的整數；且

(Y₅-Y₆-Y₇)-(W-Y₅-Y₆-Y₇)_n-Y₀組合以形成DNA識別部分，該DNA識別部分能夠非共價結合至三核苷酸重複序列GAA之一或多個拷貝。

【0044】 在某些實施例中，Y₅-Y₆-Y₇為：



【0045】 在某些實施例中，Y₅-Y₆-Y₇為：



【0046】 在某些實施例中，Y₅-Y₆-Y₇為Im-Py-β。

【0047】 在某些實施例中，Y₅-Y₆-Y₇為Im-Im-β。

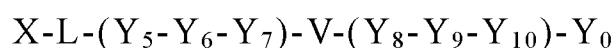
【0048】 在某些實施例中，各Y₅-Y₆-Y₇為獨立地選自β-Py-Im及β-

Im-Im。

【0049】 在某些實施例中，至多一個 Y_5 - Y_6 - Y_7 為 β -Im-Im。

【0050】 在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 在1至100(含)之間。在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 在1至50(含)之間。在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 在1至20(含)之間。在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 在1至10(含)之間。在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 在1至5(含)之間。在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 係選自1及2。在結構式(III)之化合物之某些實施例中， n 為1。

【0051】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(IV)：



式(IV)

或其鹽，其中：

X 包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節分子；

Y_5 、 Y_6 、 Y_7 、 Y_8 、 Y_9 及 Y_{10} 為內部次單元，其各者包含選自雜環或 C_{1-6} 直鏈脂族區段之部分，且其各者係化學連接至其兩個相鄰者；

Y_0 為包含選自雜環或直鏈脂族區段之部分之末端次單元，其經化學連接至其單一相鄰者；

各次單元可非共價結合至GAA重複序列中之個別核苷酸；

L 為連接子；

V 為用於形成髮夾彎(hairpin turn)之彎組分；

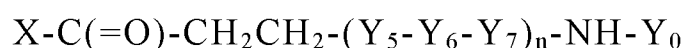
n 為在1至200(含)之間的整數；且

$(Y_5-Y_6-Y_7)-V-(Y_8-Y_9-Y_{10})-Y_0$ 組合以形成DNA識別部分，該DNA識別部分能夠非共價結合至三核苷酸重複序列GAA之一或多個拷貝。

【0052】 在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 在1至100(含)之間。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 在1至50(含)之間。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 在1至20(含)之間。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 在1至10(含)之間。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 在1至5(含)之間。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 係選自1及2。在結構式(IV)之化合物之某些實施例中， n 為1。

【0053】 在某些實施例中， V 為 $-\text{HN}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-$ 。

【0054】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(V)：



式(V)

或其鹽，其中：

X 包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節分子；

各 Y_5 - Y_6 - Y_7 係獨立地選自 β -Py-Im及 β -Im-Im；

Y_0 為包含選自雜環或直鏈脂族區段之部分之末端次單元，其經化學連接至其單一相鄰者；且

n 為在1至200(含)之間的整數。

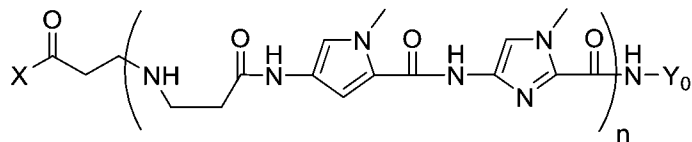
【0055】 在結構式(V)之化合物之某些實施例中， Y_5 - Y_6 - Y_7 中之至多一者為 β -Im-Im。

【0056】 在結構式(V)之化合物之某些實施例中， Y_5 - Y_6 - Y_7 為 β -Py-Im。

【0057】 在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 在1至100(含)之間。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 在1至50(含)之間。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 在1至20(含)之間。在結構式(V)之化合

物之某些實施例中， n 在1至10(含)之間。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 在1至5(含)之間。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 係選自1及2。在結構式(V)之化合物之某些實施例中， n 為1。

【0058】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(VI)：



式(VI)，

或其鹽，其中：

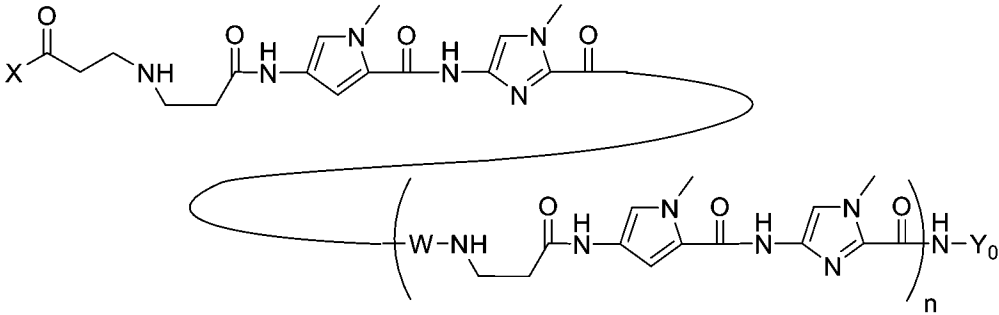
X包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節分子；

Y_0 為包含選自雜環或直鏈脂族區段之部分之末端次單元，其經化學連接至其單一相鄰者；且

n 為在1至200(含)之間的整數，

【0059】 在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 在1至100(含)之間。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 在1至50(含)之間。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 在1至20(含)之間。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 在1至10(含)之間。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 在1至5(含)之間。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 係選自1及2。在結構式(VI)之化合物之某些實施例中， n 為1。

【0060】 在某些實施例中，該等化合物具有結構式(VII)：



式(VII)，

或其鹽，其中：

X包含募集部分，該募集部分能夠非共價結合至核內的調節分子；且

W為間隔子；

Y_0 為包含選自雜環或直鏈脂族區段之部分之末端次單元，其經化學連接至其單一相鄰者；且

n為在1至200(含)之間的整數，

【0061】 在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n在1至100(含)之間。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n在1至50(含)之間。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n在1至20(含)之間。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n在1至10(含)之間。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n在1至5(含)之間。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n係選自1及2。在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，n為1。

【0062】 在結構式(VII)之化合物之某些實施例中，其中：W為-NHCH₂-(CH₂OCH₂)_p-CH₂CO-；且p為在1至4(含)之間的整數。

【0063】 在一些實施例中，(V)為-(CH₂)_a-NR¹-(CH₂)_b-、-(CH₂)_a-、-(CH₂)_a-O-(CH₂)_b-、-(CH₂)_a-CH(NHR¹)-、-(CH₂)_a-CH(NHR¹)-、-(CR²R³)_a-或-(CH₂)_a-CH(NR¹₃)⁺-(CH₂)_b-，其中各a獨立地為在2至4之間的整數；R¹為H、視需要經取代之C₁₋₆烷基、視需要經取代之C₃₋₁₀環烷基、視需要經取代之C₆₋₁₀芳基、視需要經取代之4至10員雜環基或視需要經取代之5至10員雜芳基；各R²及R³獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R¹為H。在一些實施例中，R¹為視需要經1至3個選自-C(O)-苯基之取代基取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，(V)為-

$(CR^2R^3)-(CH_2)_a-$ 或 $-(CH_2)_a-(CR^2R^3)-(CH_2)_b-$ ，其中各 a 獨立地為1至3， b 為0至3，且各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中，(V)為 $-(CH_2)-CH(NH_3)^+-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-CH_2CH(NH_3)^+-$ 。

【0064】 在一個態樣中，本揭示之化合物結合至 fxn 之GAA且募集調節部分至 fxn 附近。調節部分由於其接近該基因而更可能調節 fxn 之表現。

【0065】 亦提供其中上文所揭示的任何化合物(包括式(I)至(VIII)之化合物)係單一、部分或完全氘化之實施例。此項技術中已知用於達成氫之氘交換之方法。

【0066】 亦提供其中可將上文任何實施例與此等實施例中之任何一者或多者組合，前提條件為該組合並非相互排斥之實施例。

【0067】 如本文所用，當一個實施例定義為不同於另一實施例時，兩個實施例係「相互排斥」。例如，其中兩個基團組合以形成環烷基之實施例與其中一個基團為乙基，另一個基團為氫之實施例相互排斥。類似地，其中一個基團為 CH_2 之實施例與其中該相同基團為NH之實施例相互排斥。

【0068】 在一個態樣中，本揭示之化合物結合至 fxn 之GAA且募集調節部分至 fxn 附近。調節部分由於其接近該基因而更可能調節 fxn 之表現。

【0069】 在一個態樣中，本揭示之化合物提供用於單一聚醯胺次單元對GAA重複序列中之各鹼基對之相互作用之聚醯胺序列。在一個態樣中，本揭示之化合物提供一種彎組分V，以便使得化合物能夠髮夾結合至GAA，其中各核苷酸對與聚醯胺之兩個次單元相互作用。

【0070】 在一個態樣中，本揭示之化合物提供聚醯胺序列之多於一個拷貝以用於非共價結合至 fxn ，且此化合物中之個別聚醯胺序列經如上文所定義的間隔子W連接。間隔子W允許此化合物按需要調整其幾何形狀以緩解以其他方式影響較長聚醯胺序列之非共價結合之幾何應變。

第一末端DNA結合部分

【0071】 該第一末端與基因，特別是與GAA序列之小凹槽相互作用且結合。在一個態樣中，本揭示之化合物提供用於單一聚醯胺次單元對GAA重複序列中之各鹼基對之相互作用之聚醯胺序列。在一個態樣中，本揭示之化合物提供一種彎組分(例如脂族胺基酸部分)以便使得化合物能夠髮夾結合至GAA，其中各核苷酸對與聚醯胺之兩個次單元相互作用。

【0072】 在一個態樣中，本揭示之化合物由於大量之與 fxn 相關之GAA重複更有可能結合至 fxn 之重複GAA而不是結合至個體的DNA中其他地方的GAA。

【0073】 在一個態樣中，本揭示之化合物提供用於非共價結合至GAA之聚醯胺序列之多於一個拷貝。在一個態樣中，本揭示之化合物以大於含有單一聚醯胺序列之相應化合物之親和力結合至 fxn 。

【0074】 在一個態樣中，本揭示之化合物提供聚醯胺序列之多於一個拷貝以用於非共價結合至GAA，且此化合物中之個別聚醯胺序列經如上文所定義的間隔子W連接。間隔子W允許此化合物按需要調整其幾何形狀以緩解原本影響較長聚醯胺序列之非共價結合之幾何應變。

【0075】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分結合於DNA之小凹槽中。

【0076】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分包含單體之聚合物

序列，其中聚合物中之各單體選擇性結合至某些DNA鹼基對。

【0077】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分包含聚醯胺部分。

【0078】 在某些實施例中，DNA識別或結合部分包含含有雜芳族單體之聚醯胺部分，其中各雜芳族單體非共價結合至特異性核苷酸，且各雜芳族單體經由醯胺鍵附接至其一或多個相鄰者。

【0079】 在某些實施例中，DNA識別部分結合至包含至少1000個五核苷酸重複之序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合至包含至少500個三核苷酸重複之序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合至包含至少200個三核苷酸重複之序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合至包含至少100個三核苷酸重複之序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合至包含至少50個三核苷酸重複之序列。在某些實施例中，DNA識別部分結合至包含至少20個三核苷酸重複之序列。

【0080】 在某些實施例中，化合物包含細胞穿透配體部分。

【0081】 在某些實施例中，細胞穿透配體部分為多肽。

【0082】 在某些實施例中，細胞穿透配體部分為含有少於30個胺基酸殘基之多肽。

【0083】 在某些實施例中，多肽係選自SEQ ID NO.1至SEQ ID NO.37(含)中之任何一者。

【0084】 所選聚醯胺之形式可基於標靶基因而改變。該第一末端可包含選自由線性聚醯胺、髮夾聚醯胺、H-銷聚醯胺、重疊聚醯胺、滑脫聚醯胺、環狀聚醯胺、串接聚醯胺及延伸聚醯胺組成之群之聚醯胺。在一些實施例中，該第一末端包含線性聚醯胺。在一些實施例中，該第一末端包含髮夾聚醯胺。

【0085】聚醯胺與標靶基因之間的結合親和力可基於聚醯胺之組合物來調整。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約600 nM、約500 nM、約400 nM、約300 nM、約250 nM、約200 nM、約150 nM、約100 nM或約50 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約300 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以小於約200 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以大於約200 nM、約150 nM、約100 nM、約50 nM、約10 nM或約1 nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以在約1至600 nM、10至500 nM、20至500 nM、50至400 nM、或100至300 nM之範圍內的親和力結合DNA。

【0086】聚醯胺與標靶DNA之間的結合親和力可使用定量足跡滴定實驗來測定。該實驗涉及在24°C或37°C下測定聚醯胺對標靶序列之解離常數 K_d ，及使用標準聚醯胺檢定溶液條件或近似細胞內溶液條件。

【0087】調節蛋白與第二末端上之配體之間的結合親和力可使用適合於特定蛋白質之檢定來測定。該實驗涉及測定蛋白質對配體之解離常數 K_d 及使用標準蛋白質檢定溶液條件或近似細胞內溶液條件。

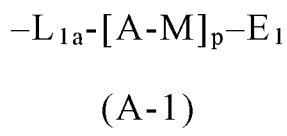
【0088】在一些實施例中，該第一末端包含-NH-Q-C(O)-，其中Q為視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之4至10員伸雜環基(heterocyclene)、視需要經取代之5至10員伸雜芳基或視需要經取代之伸烷基。在一些實施例中，Q為視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基或視需要經取代之5至10員伸雜芳基。在一些實施例中，Q為視需要經取代之5至10員伸雜芳基。在一些實施例中，該5至10員伸雜芳基係視需要經1至4個選自以下之取代基取代：H、OH、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 NO_2 、CN、NR'R''、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-}

₁₀炔基、C₃₋₇碳環基、4至10員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、(C₃₋₇碳環基)C₁₋₆烷基、(4至10員雜環基)C₁₋₆烷基、(C₆₋₁₀芳基)C₁₋₆烷基、(C₆₋₁₀芳基)C₁₋₆烷氧基、(5至10員雜芳基)C₁₋₆烷基、(C₃₋₇碳環基)-胺、(4至10員雜環基)胺、(C₆₋₁₀芳基)胺、(5至10員雜芳基)胺、鹼基、C-羧基、O-羧基、C-鹼胺基、N-鹼胺基、S-磺鹼胺基、N-磺鹼胺基、-SR'、COOH或CONR'R"；其中各R'及R"獨立地為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基、C₁₋₁₀烷氧基。

【0089】 在一些實施例中，該第一末端包含至少三個經選擇以對應於核苷酸重複序列GAA之芳族甲鹼胺部分及至少一個選自由甘胺基、β-丙胺基、γ-胺基丁酸、2,4-二胺基丁酸及5-胺基戊酸組成之群之脂族胺基酸殘基。在一些實施例中，該第一末端包含至少一個β-丙胺酸次單元。

【0090】 在一些實施例中，單體元件係獨立地選自由視需要經取代之吡咯甲鹼胺單體、視需要經取代之咪唑甲鹼胺單體、視需要經取代之C-C連接之雜單環/雜二環部分及β-丙胺酸組成之群。

【0091】 在一些實施例中，該第一末端包含式(A-1)之結構或其醫藥上可接受之鹽：

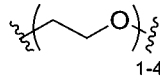


其中，

各[A-M]出現p次且p為在1至10之範圍內的整數，

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

各A係選自由鍵、C₁₋₁₀伸烷基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需

要經取代之4至10員伸雜環基、視需要經取代之5至10員伸雜芳基、 $-C_{1-10}$ 伸烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C_{1-10}$ 伸烷基、 $-NR^a-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-CONR^a-$ 、 $-CONR^aC_{1-4}$ 伸烷基、 $-NR^aCO-C_{1-4}$ 伸烷基、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(=S)-NH-$ 、 $-C(O)-NH-NH-$ 、 $-C(O)-N=N-$ 、 $-C(O)-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CH=CH-(CH_2)_{0-4}-$ 、 $-N(CH_3)-C_{1-6}$ 伸烷基及  $_{1-4}$ ； $-NH-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-NH-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 伸烷基、 $-O-$ 、 $-NH-N=N-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 及其任何組合組成之群，且至少一個A為 $-CONH-$ ；

各M為視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之4至10員伸雜環基、視需要經取代之5至10員伸雜芳基或視需要經取代之伸烷基；

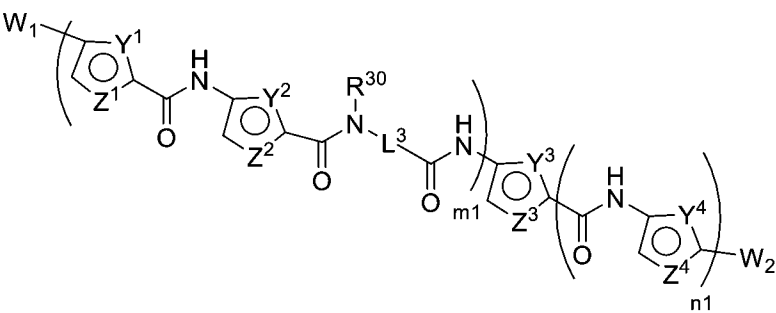
E_1 為H或 $-A^E-G$ ；

A^E 係不存在或 $-NHCO-$ ；

G係選自由視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之4至10員伸雜環基、視需要經取代之5至10員伸雜芳基、視需要經取代之 C_{1-6} 伸烷基、 C_{0-4} 伸烷基、 $-NHC(=NH)NH-$ 、 $-CN-$ 、 $-C_{0-4}$ 伸烷基、 $-C(=NH)(NR^aR^b)$ 、 $-C_{0-4}$ 伸烷基、 $-C(=N^+H_2)(NR^aR^b)C_{1-5}$ 伸烷基、 $-NR^aR^b$ 、 C_{0-4} 伸烷基、 $-NHC(=NH)R^a$ 及視需要經取代之胺組成之群；且

各 R^a 及 R^b 係獨立地選自由H、視需要經取代之 C_{1-6} 伸烷基；視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之4至10員伸雜環基及視需要經取代之5至10員伸雜芳基組成之群。

【0092】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-2)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-2) ,

其中；

m₁為1至4；

n₁為0至2；

各Y¹、Y²、Y³及Y⁴獨立地為CH或N；

各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為O、S或NR^{1D}；

各L³為視需要經取代之C₁-C₆伸烷基、C₃-C₇伸環烷基、3至7員伸雜環基或5至6員伸雜芳基；

各R³⁰為氫或C₁-C₆烷基；或

各R³⁰及L³與其所附接的原子接合在一起以形成4-至7員雜環；

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

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

各R^{1D}及R^{1E}獨立地為氫、視需要經取代之C₁-C₅₀、烷基、C₁-C₅₀雜烷基或PEG₁₋₅₀；

R^{1F}為氫、視需要經取代之C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀雜烷基、PEG₁₋₂₀或一個或多個AA；且

各AA均獨立地為天然存在之胺基酸。

【0093】 在一些實施例中，各L³為視需要經取代之C₁-C₆伸烷基。

在一些實施例中， L^3 為視需要經一或多個氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 經基烷基、 C_3 - C_6 環烷基或4至7員雜環烷基環取代之 C_2 、 C_3 、 C_4 或 C_5 伸烷基。在一些實施例中， L^3 為視需要經一或多個氫、鹵素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基或4至7員雜環烷基環取代之 C_2 或 C_3 伸烷基。在一些實施例中， L^3 為視需要經一或多個氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基或4至7員雜環烷基環取代之 C_2 伸烷基。

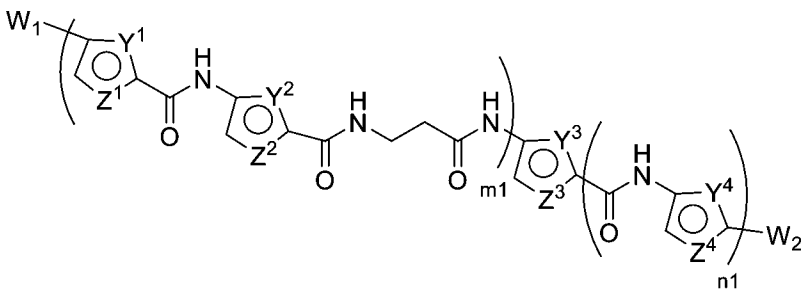
【0094】 在一些實施例中，各 L^3 獨立地為 C_3 - C_7 伸環烷基。在一些實施例中， L^3 為伸環丁基、伸環戊基、伸環己基或伸環庚基環。在一些實施例中， L^3 為伸環丁基。在一些實施例中， L^3 為伸環戊基。在一些實施例中， L^3 為伸環己基。

【0095】 在一些實施例中，各 L^3 為3至7員伸雜環基。在一些實施例中， L^3 為4員、5員或6員伸雜環基。

【0096】 在一些實施例中，各 R^{30} 獨立地為氫。在一些實施例中，各 R^{30} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基。

【0097】 在一些實施例中， L^3 及 R^{30} 與其所附接的原子接合在一起以形成4-至7員雜環。在一些實施例中，該環為4員雜環。在一些實施例中，該環為5員雜環。在一些實施例中，該環為6員雜環。在一些實施例中，該環為7員雜芳族環。

【0098】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-3)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-3) ,

其中 ,

m_1 為 1 至 4 ;

n_1 為 0 至 2 ;

各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 獨立地為 CH 或 N ;

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

W_1 為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

W_2 為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$;

各 R^{1D} 及 R^{1E} 獨立地為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_{50} 烷基、 C_1 - C_{50} 雜烷基或 PEG₁₋₅₀ ;

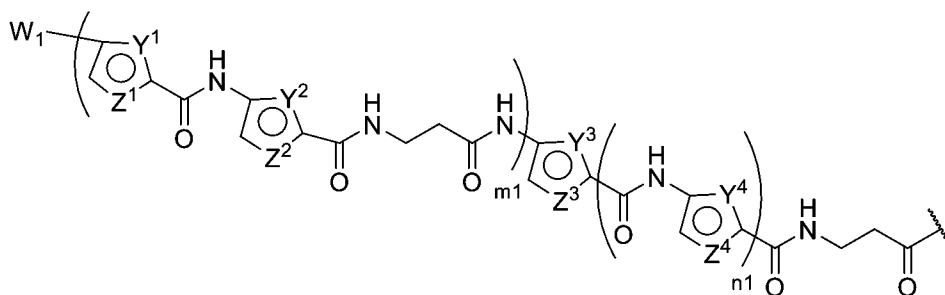
R^{1F} 為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 雜烷基、PEG₁₋₂₀ 或一或多個 AA ; 且

各 AA 獨立地為選自 β -丙胺基、離胺酸及精胺酸之胺基酸殘基。

【0099】 在一些實施例中，將連接子部分在 W_2 處連接至 DNA 結合部分(亦即聚醯胺)。在一些實施例中， W_2 為視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$ 。在一些實施例中， W^2 為 氫。

【0100】 在一些實施例中， W^2 為 $(AA)_{1-10}$ 。在一些實施例中，AA 為 β -丙胺基。在一些實施例中，AA 為一個 β -丙胺基。在一些實施例中，AA 為兩個 β -丙胺基。

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



式(A-4)。

【0102】 在一些實施例中，各 R^{1D} 及 R^{1E} 獨立地為氫、視需要經取代之 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 雜烷基或 PEG_{1-20} ；在一些實施例中，各 R^{1D} 及 R^{1E} 獨立地為氫、視需要經取代之 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 雜烷基或 PEG_{1-20} 。

【0103】 在一些實施例中，各 R^{1D} 獨立地為視需要經取代之 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 雜烷基或 PEG_{1-20} ，其各者係視需要經醯胺基、烷基、炔基、疊氮基、胺基、鹵素、鹵烷基、羥基、硝基、側氧基(=O)、氫氧化亞磷或PEG取代。在一些實施例中，各 R^{1D} 獨立地為視需要經取代之 C_1 - C_{20} ，視需要經-CN、- NH_2 、- N_3 、-OH、 CF_3 、-OP(=O)(OH) $_2$ 、-OP(=O)(OCH $_3$) $_2$ 、-OP(=O)(OCH $_3$)(OH)或-OP(=O) $_2$ OH取代。在一些實施例中，各 R^{1D} 獨立地為 PEG_{1-50} 。在一些實施例中，各 R^{1D} 獨立地為-C(O)- $NR^{2A}R^{2B}$ 或- $NR^{2A}R^{2B}$ ，其中各 R^{2A} 及 R^{2B} 獨立地為氫、 C_1 - C_{50} 烷基或 PEG_{1-50} 。

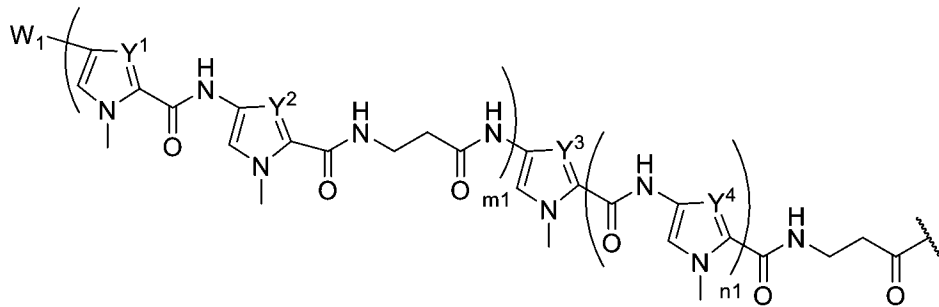
【0104】 在一些實施例中，各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為O或S。

【0105】 在一些實施例中，各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為 NR^{1D} ，其中 R^{1D} 為視需要經取代之 C_1 - C_{20} 烷基或 C_1 - C_{20} 雜烷基。

【0106】 在一些實施例中，各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為NCH $_3$ 。

【0107】 在一些實施例中，各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為NH。

【0108】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-5)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-5)。

【0109】 在一些實施例中，各Y¹及Y³為N；及各Y²及Y⁴獨立地為CH或N。在一些實施例中，各Y²及Y⁴獨立地為CH。在一些實施例中，各Y²及Y⁴獨立地為N。在一些實施例中，Y²為CH且Y⁴為N。在一些實施例中，Y²為N且Y⁴為CH。

【0110】 在一些實施例中，各單元m₁及n₁係不同或相同。在一些實施例中，各單元m₁係不同。在一些實施例中，各單元m₁係相同。在一些實施例中，各單元n₁係不同。在一些實施例中，各單元n₁係相同。

【0111】 在一些實施例中，m₁為2或3；且n₁為0或1。

【0112】 在一些實施例中，m₁為2。在一些實施例中，m₁為1。

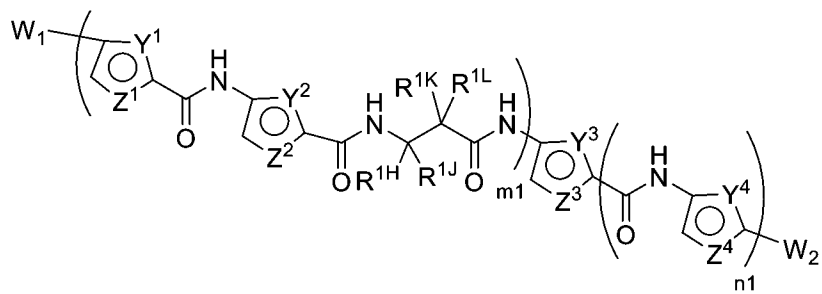
【0113】 在一些實施例中，n₁為0。在一些實施例中，n₁為1。

【0114】 在一些實施例中，連接子部分係經W₁連接至DNA結合部分。在一些實施例中，W₁為視需要經取代之C₁-C₆烷基或-C(O)-NR^{1E}R^{1F}。在一些實施例中，W₁為-C(O)-NR^{1E}R^{1F}，其中R^{1E}為氫；且R^{1F}為氫、視需要經取代之C₁-C₁₀烷基或PEG₁₋₂₀。

【0115】 在一些實施例中，W₁為氫。

【0116】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-6)之結構之

聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-6)，

其中，

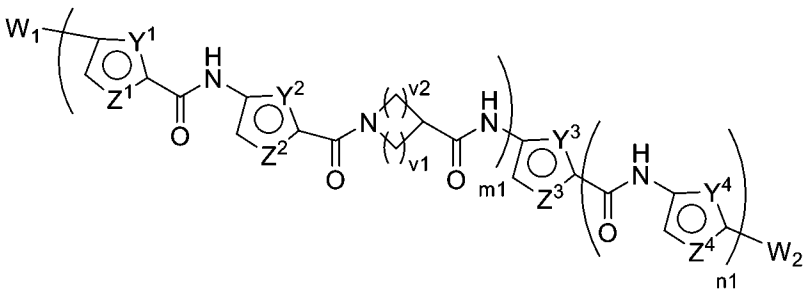
各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基；或

R^{1H}及R^{1J}或R^{1L}及R^{1K}與其所附接的原子組合在一起以形成C₃-C₆環烷基或4至7員雜環烷基環。

【0117】 在一些實施例中，各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基。在一些實施例中，各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為氫、鹵素或C₁-C₆烷基。在一些實施例中，各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為鹵素。在一些實施例中，各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為C₁-C₆烷基。在一些實施例中，各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為氫。

【0118】 在一些實施例中，R^{1H}及R^{1J}或R^{1L}及R^{1K}與其所附接的原子組合在一起以形成C₃-C₆環烷基或4至7員雜環烷基環。在一些實施例中，R^{1H}及R^{1J}或R^{1L}及R^{1K}與其所附接的原子組合在一起以形成C₃-C₆環烷基。在一些實施例中，R^{1H}及R^{1J}或R^{1L}及R^{1K}與其所附接的原子組合在一起以形成4至7員雜環烷基環。

【0119】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-7)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：

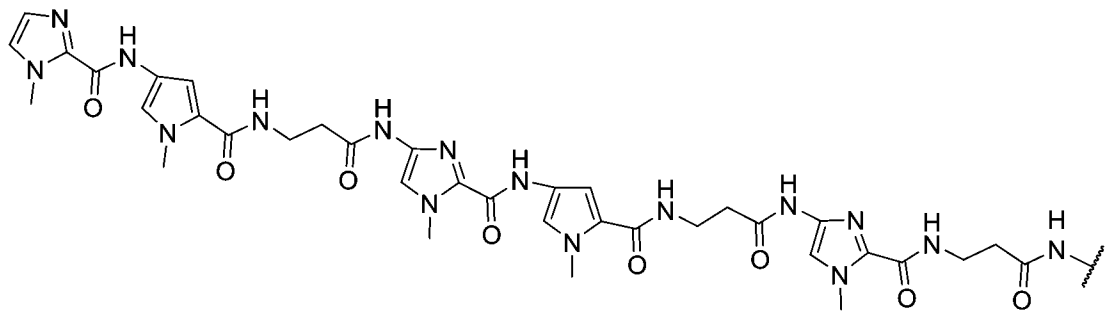


式(A-7)，

其中各 v_1 及 v_2 獨立地為1至3。

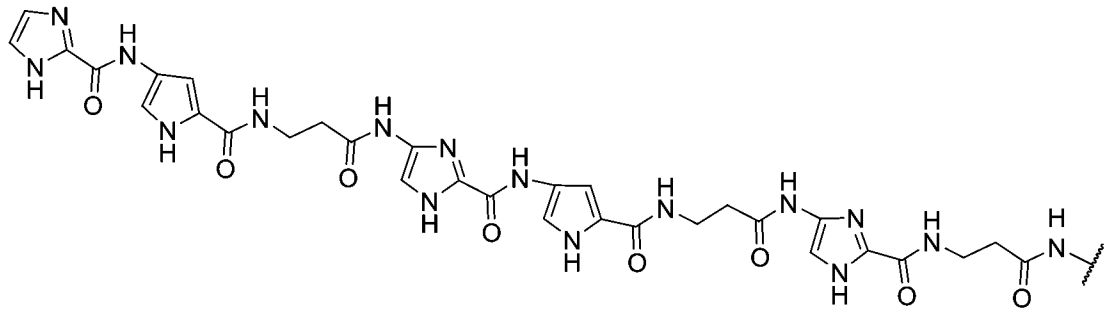
【0120】 在一些實施例中，各 v_1 獨立地為1。在一些實施例中，各 v_1 獨立地為2。在一些實施例中，各 v_1 獨立地為3。在一些實施例中，各 v_2 獨立地為1。在一些實施例中，各 v_2 獨立地為2。在一些實施例中，各 v_2 獨立地為3。

【0121】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-8)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



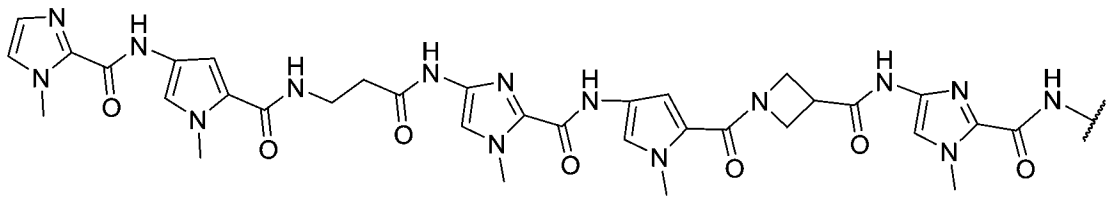
式(A-8)。

【0122】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-9)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



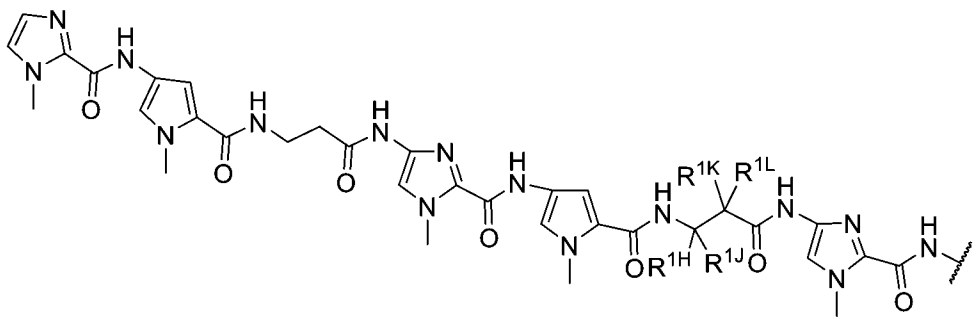
式(A-9)。

【0123】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-10)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-10)。

【0124】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-11)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-11)，

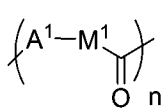
其中，

各R^{1H}、R^{1J}、R^{1K}及R^{1L}獨立地為氫、鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆雜烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆經基烷基；或

R^{1H}及R^{1J}或R^{1L}及R^{1K}與其所附接的原子組合在一起以形成C₃-C₆環烷基或4至7員雜環烷基環

R^{1H}及R^{1J}或R^{1L}及R^{1K}與其所附接的原子組合在一起以形成C₃-C₆環烷基或4至7員雜環烷基環。

【0125】 在一些實施例中，該第一末端包含具有式(A-12)之結構之聚醯胺或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-12)，

其中；

各 A^1 為-NH-或-NH-(CH₂)_m-CH₂-C(O)-NH-；

各M為視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之4至10員伸雜環基、視需要經取代之5至10員伸雜芳基或視需要經取代之伸烷基；

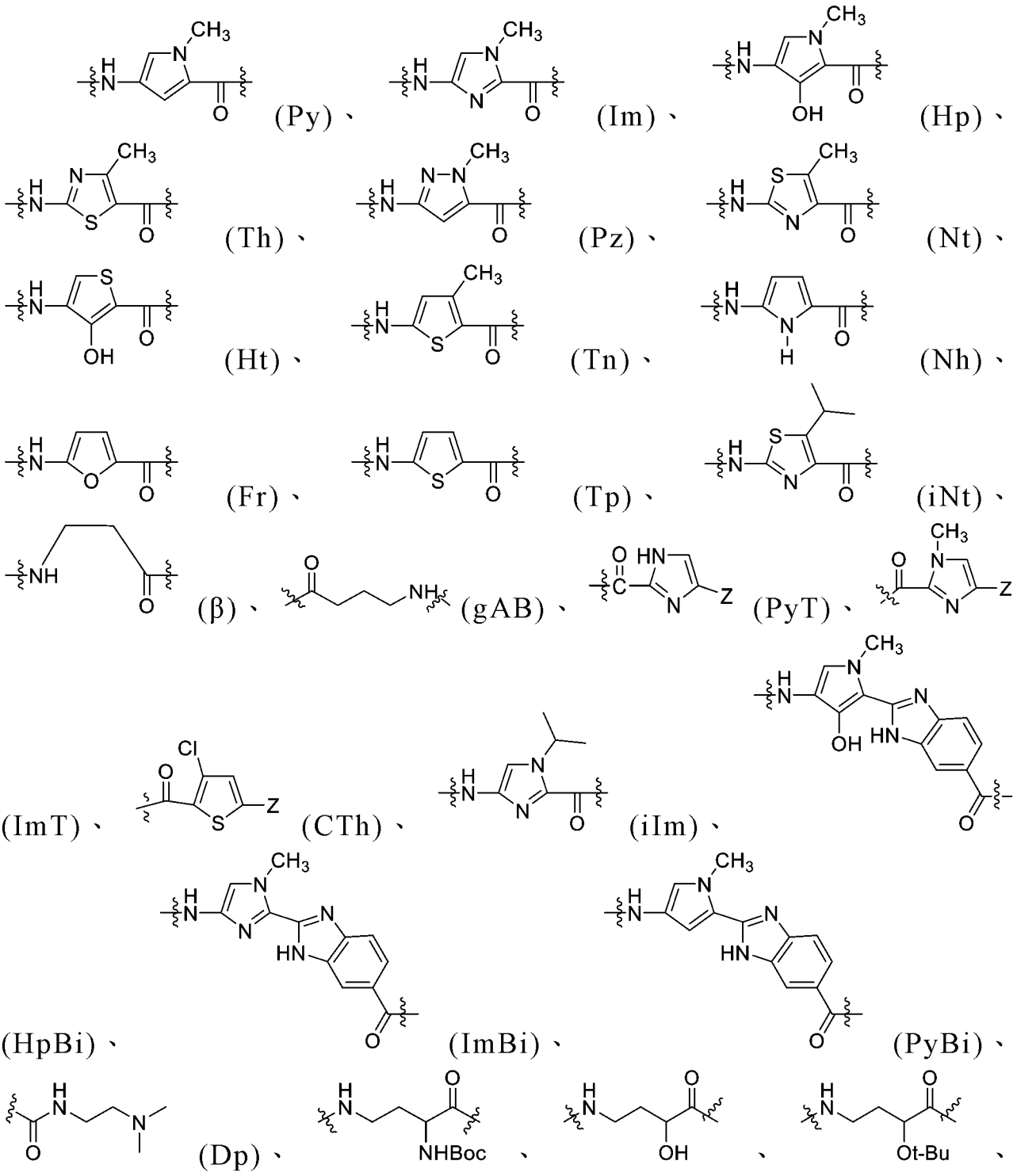
m為在1至10之間的整數；且

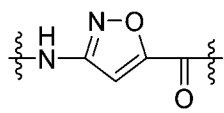
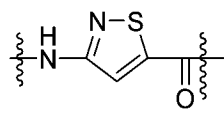
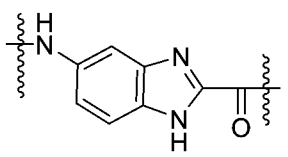
n為在1至6之間的整數。

【0126】 在一些實施例中，式(A-6)之[A¹-M¹]-中之各M¹為C₆₋₁₀伸芳基、4至10員伸雜環基、視需要經取代之5至10員伸雜芳基或C₁₋₆伸烷基；各者視需要經1至3個選自以下之取代基取代：H、OH、鹵素、C₁₋₁₀烷基、NO₂、CN、NR'R''、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、(C₁₋₆烷氧基)C₁₋₆烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₇碳環基、4至10員雜環基4至10員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、-(C₃₋₇碳環基)C₁₋₆烷基、(4至10員雜環基)C₁₋₆烷基、(C₆₋₁₀芳基)C₁₋₆烷基、(C₆₋₁₀芳基)C₁₋₆烷氧基、(5至10員雜芳基)C₁₋₆烷基、-(C₃₋₇碳環基)-胺、(4至10員雜環基)胺、(C₆₋₁₀芳基)胺、(5至10員雜芳基)胺、醯基、C-羧基、O-羧基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、-SR'、COOH或CONR'R''；其中各R'及R''獨立地為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基、-C₁₋₁₀烷氧基。在一些實施例中，式(A-12)之[A¹-R¹]-中之各R¹為含有至少一個選自O、S及N之雜原子之5至10員伸雜芳基或C₁₋₆伸烷基，且該伸雜芳基或C₁₋₆伸烷基係視需要經1至3個選自OH、鹵素、C₁₋₁₀烷基、NO₂、CN、NR'R''、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₃₋₇碳環基、4至10員雜環基、C₆₋₁₀芳基、5至10員雜芳基、-SR'、COOH或CONR'R''之取代基取代；其中各R'及R''獨立地為H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基、-C₁₋₁₀烷氧基。在一些實施例中，

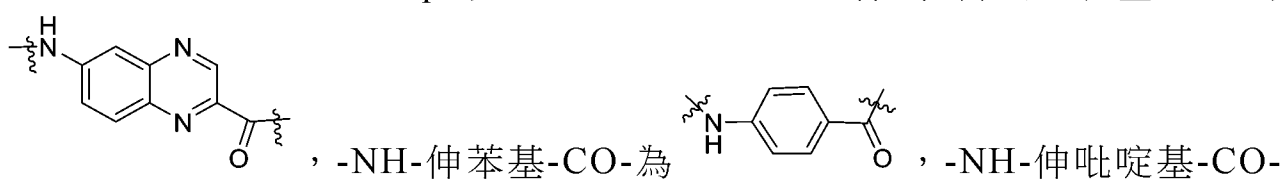
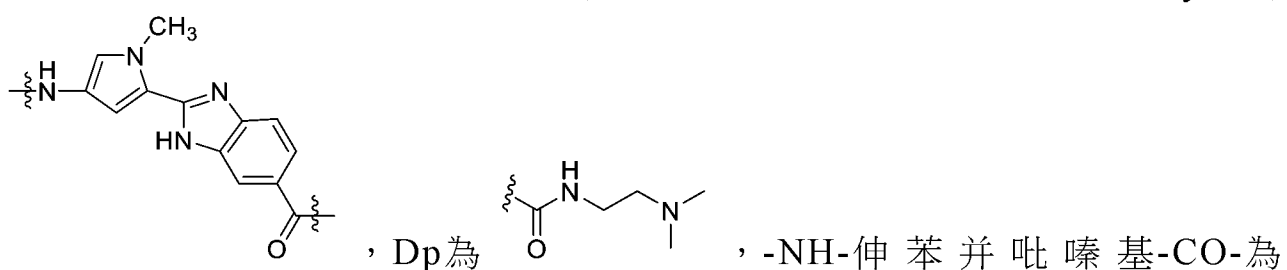
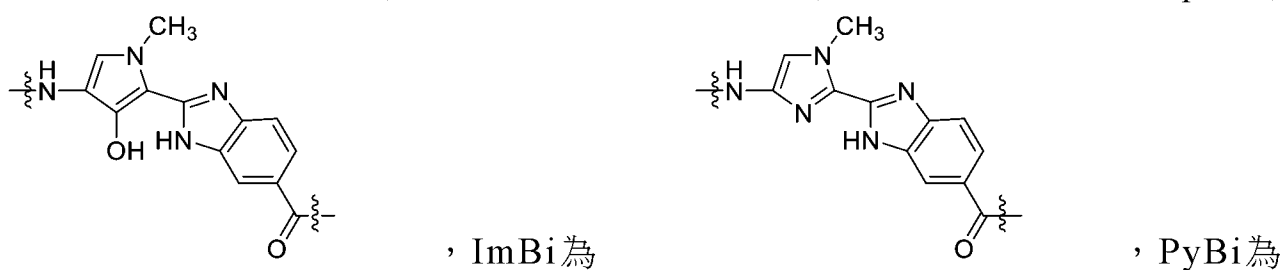
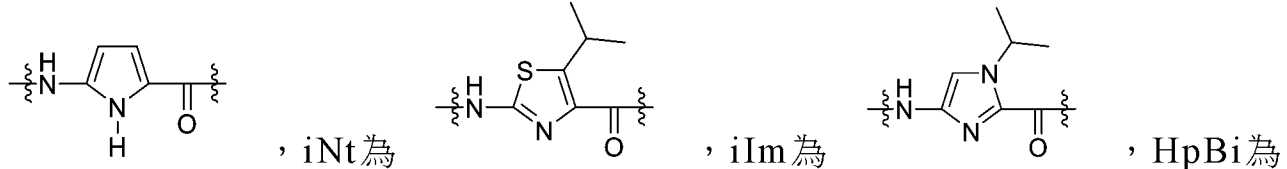
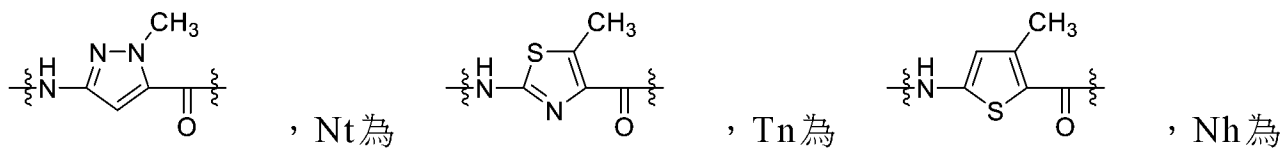
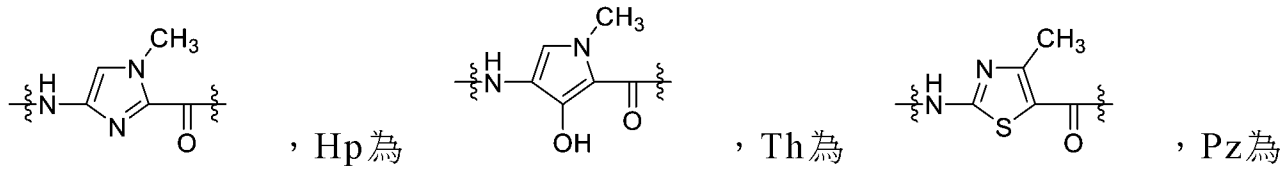
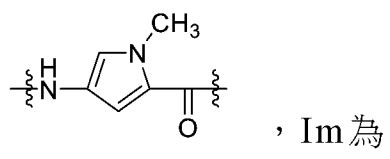
式(A-12)之[A¹-R¹]中之各R¹為含有至少一個選自O、S及N之雜原子之5至10員伸雜芳基，且該伸雜芳基係視需要經1至3個選自OH、C₁₋₆烷基、鹵素及C₁₋₆烷氧基之取代基取代。

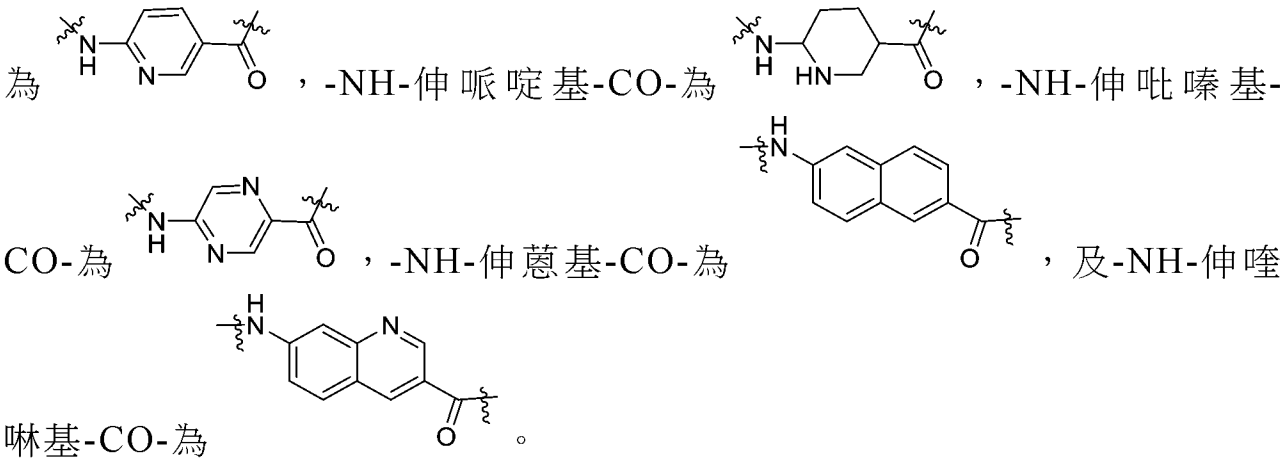
【0127】 DNA識別、結合部分或聚醯胺可包含一或多個選自由以下組成之群之次單元：



、、-NH-伸苯并吡嗪基-CO-、-NH-伸苯基-CO-、-NH-伸吡啶基-CO-、-NH-伸哌啶基-CO-、-NH-伸嘧啶基-CO-、-NH-伸噻基-CO-、-NH-伸喹啉基-CO-及，其中Z為H、NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基NH₂。

【0128】在 一 些 實 施 例 中 ，Py為





【0129】 在一些實施例中，該第一末端包含一或多個選自由視需要經取代之N-甲基吡咯、視需要經取代之N-甲基咪唑及β-丙胺基組成之群之次單元。

【0130】 本文所述的分子中之第一末端對具有GAA之多個重複之序列具有高結合親和力且優先於其他核苷酸重複或核苷酸序列結合至標靶核苷酸重複。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有CGG之重複之序列具有更高之結合親和力。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有CCG之重複之序列具有更高之結合親和力。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有CCTG之重複之序列具有更高之結合親和力。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有TGGAA之重複之序列具有更高之結合親和力。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有GGGGCC之重複之序列具有更高之結合親和力。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有CAG之重複之序列具有更高之結合親和力。在一些實施例中，該第一末端對具有GAA之多個重複之序列比對具有CTG之重複之序列具有更高之結合親和力。

【0131】 由於第一末端與標靶核苷酸重複之間的優先結合，故本文所述的轉錄調節分子變得局部化於具有GAA之多個重複之區域周圍。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有CGG之重複之序列附近高。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有CCG之重複之序列附近高。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有CCTG之重複之序列附近高。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有TGGAA之重複之序列附近高。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有GGGGCC之重複之序列附近高。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有CTG之重複之序列附近高。在一些實施例中，本文所述的第一末端或分子之局部濃度在具有GAA之多個重複之序列附近比在具有CAG之重複之序列附近高。

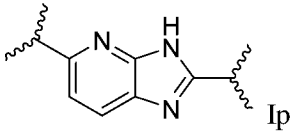
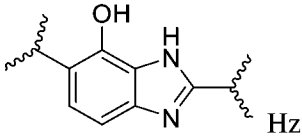
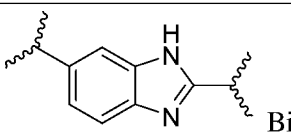
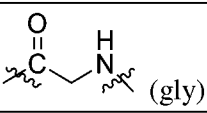
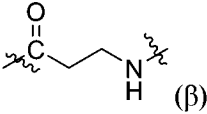
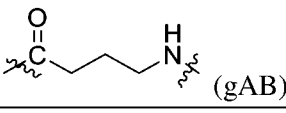
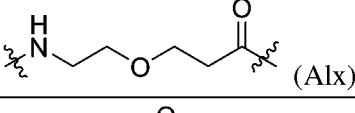
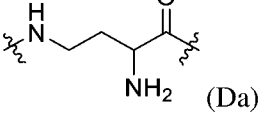
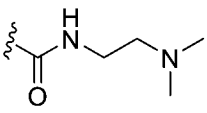
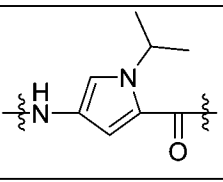
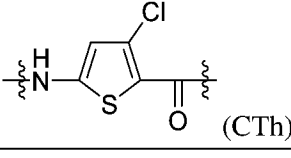
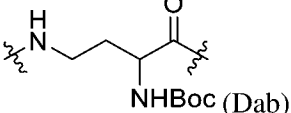
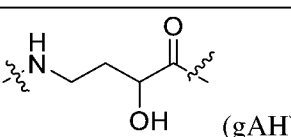
【0132】 將該第一末端局部化於具有GAA之多個重複之序列且優先於其他核苷酸重複結合至標靶核苷酸重複。在一些實施例中，該序列具有GAA之至少2、3、4、5、8、10、12、15、20、25、30、40、50、100、200、300、400或500個重複。在某些實施例中，該序列包含GAA之至少1000個核苷酸重複。在某些實施例中，該序列包含GAA之至少500個核苷酸重複。在某些實施例中，該序列包含GAA之至少200個核苷酸重複。在某些實施例中，該序列包含GAA之至少100個核苷酸重複。在某些實施例中，該序列包含GAA之至少50個核苷酸重複。在某些實施例中，

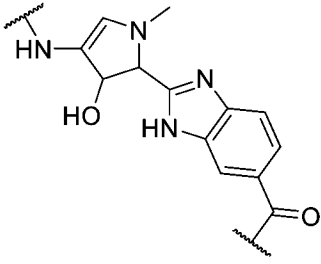
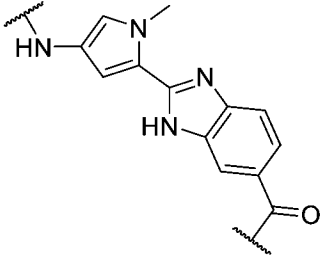
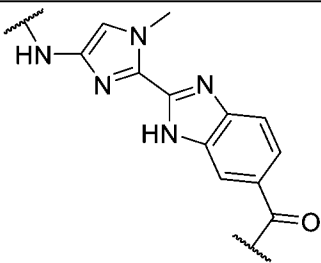
該序列包含GAA之至少20個核苷酸重複。

【0133】 在一個態樣中，本揭示之化合物可結合至 fxn 之重複GAA而不是結合至個體的DNA中其他地方的GAA。

【0134】 由預先選擇之次單元組合組成之聚醯胺可選擇性結合至DNA之小凹槽中。在其髮夾結構中，兩個芳族胺基酸之反平行並排配對結合至DNA序列，其中聚醯胺環特異性地填充於各DNA鹼基。N-甲基吡咯(Py)有利於T、A及C鹼基，不包括G；N-甲基咪唑(Im)為G-讀取器；且3-羥基-N-甲基吡咯(Hp)對胸腺嘧啶鹼基具有特異性。核苷酸鹼基對可使用顯示於下表1A及1B中之配對原理使用胺基酸次單元之不同配對來識別。例如，Im/Py配對藉由對稱性讀取G·C，Py/Im配對讀取C·G，Hp/Py配對可將T·A與A·T、G·C及C·G區分，及Py/Py配對非特異性地區分A·T及T·A與G·C及C·G。

【0135】 在一些實施例中，該第一末端包含對應於核苷酸G之Im；Py或 β 對應於核苷酸A；Py對應於核苷酸A，其中Im為N-烷基咪唑，Py為N-烷基吡咯，及 β 為 β -丙胺基。在一些實施例中，該第一末端包含Im/Py以對應於核苷酸對G/C，包含Py/ β 或Py/Py以對應於核苷酸對A/T，且其中Im為N-烷基咪唑(例如N-甲基咪唑)，Py為N-烷基吡咯(例如N-甲基吡咯)，及 β 為 β -丙胺酸。

 Ip	+	-	-	-
 Hz	-	-	-	+
 Bi	-	-	-	+
 (gly)	-	-	-	-
 (β)	-	-	+	+
 (gAB)	-	-	+(作為彎之部分)	+(作為彎之部分)
 (Alx)	-	+	-	-
 (Da)	-	-	+	+
 (Dp)	-	-	+	+
 (iPP)	-	-	+	+
 (CTh)	+	+	-	-
 (Dab)	-	-	+	+
 (gAH)	-	-	+	+

 HpBi	WW* (以與Hp-Py相同之選擇性結合至兩個核苷酸)
 PyBi	WW* (以與Py-Py相同之選擇性結合至兩個核苷酸)
 ImBi	GW* (以與Im-Py相同之選擇性結合至兩個核苷酸)

*次單元HpBi、ImBi及PyBi以兩個單體次單元之結合物之形式發揮功能且結合至兩個核苷酸。HpBi、ImBi及PyBi之結合性質分別對應於Hp-Py、Im-Py及Py-Py。

表1B. 髮夾聚醯胺之鹼基配對。

	G·C	C·G	T·A	A·T
Im/β	+	-	-	-
β/Im	-	+	-	-
Py/ β	-	-	+	+
β/Py	-	-	+	+
β/ β	-	-	+	+
Py/Py	-	-	+	+
Im/Im	-	-	-	-
Im/Py	+	-	-	-
Py/Im	-	+	-	-
Th/Py	-	-	+	-
Py/Th	-	-	-	+
Th/Im	+	-	-	-
Im/Th	-	+	-	-
β/Th	-	-	+	-

Th/ β	-	-	-	+
Hp/Py,	-	-	+	-
Py/Hp,	-	-	-	+
Hp/Im	+	-	-	-
Im/Hp	-	+	-	-
Tn/Py	-	-	+	+
Py/Tn,	-	-	+	+
Ht/Py,	-	-	+	+
Py/Ht,	-	-	+	+
Bi/Py,	-	-	+	+
Py/Bi,	-	-	+	+
β /Bi	-	-	+	+
Bi/ β	-	-	+	+
Bi/Im,	-	+	-	-
Im/Bi,	+	-	-	-
Tp/Py,	-	-	+	+
Py/Tp,	-	-	+	+
β /Tp	-	-	+	+
Tp/ β	-	-	+	+
Tp/Im,	-	+	-	-
Im/Tp	+	-	-	-
Tp/Tp	-	-	+	+
Tp/Tn	-	-	+	+
Tn/Tp	-	-	+	+
Hz/Py,	-	-	+	-
Py/Hz,	-	-	-	+
Ip/Py	+	-	-	-
Py/Ip,	-	+	-	-
Bi/Hz,	-	-	+	+
Hz/Bi,	-	-	+	+
Bi/Bi	-	+	+	+
Th/Py,	-	-	+	+
Py/Th	-	-	+	+
Im/gAB	+	-	-	-
gAB/Im	-	+	-	-
Py/ gAB	+	-	-	-
gAB/Py	-	+	-	-
gAB/ β	-	-	+	+
β /gAB	-	-	+	+
Im/Dp	+	-	-	-
Dp/Im	-	+	-	-
Py/ Dp	-	-	+	+
Dp/Py	-	-	+	+
Dp/ β	-	-	+	+
HpBi、ImBi及PyBi中之各者可結合至兩個核苷酸且具有分別對應於Hp-Py、Im-Py及Py-Py之結合性質。HpBi、ImBi及PyBi可於髮夾結構中與兩個單體次單元或與自身配對以結合至兩個核苷酸對。				

W。W可為 $-(CH_2)_a-NR^1-(CH_2)_b-$ 、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$ 、 $-(CH_2)_a-CH(NHR^1)-$ 、 $-(CH_2)_a-CH(NHR^1)-$ 、 $-(CR^2R^3)_a-$ 或 $-(CH_2)_a-CH(NR^1_3)^+-(CH_2)_b-$ ，其中各a獨立地為在2至4之間的整數； R^1 為H、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之4至10員雜環基或視需要經取代之5至10員雜芳基；各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中，W為 $-(CH_2)-CH(NH_3)^+-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)-CH_2CH(NH_3)^+-$ 。在一些實施例中， R^1 為H。在一些實施例中， R^1 為視需要經1至3個選自-C(O)-苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，W為 $-(CR^2R^3)-(CH_2)_a-$ 或 $-(CH_2)_a-(CR^2R^3)-(CH_2)_b-$ ，其中各a獨立地為1至3，b為0至3，且各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。W可為顯示於表4中之脂族胺基酸殘基，諸如gAB。

【0143】 因為標靶基因可包含GAA之多個重複，因此該等次單元可經串接在一起以結合一或多個GAA重複(例如GAAGAAGAAGAA)中之至少兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個核苷酸。例如，聚醯胺可藉由結合至GAA之部分拷貝、完全拷貝或多個重複(諸如GA、AA、GAA、AAG、AGA、GAAG、AAGA、GAAGA或GAAGAA)而結合至GAA重複。例如，聚醯胺可包含結合至GAA及其在雙股DNA上的互補核苷酸之Im-Py-β-W-Py-β-Py，其中該Im/Py對結合至G·C，該Py/β對結合至A·T，且β/Py對結合至G·A。在另一個實例中，Im-Py-β-Im-W-β-Py-β-Py結合至GAAG及其在雙股DNA上的互補核苷酸，其中該Im/Py對結合至G·C，該Py/β對結合至A·T，該β/Py對結合至G·A，且該Im/β對結合至G·C，W可為如顯示於表4中之脂族胺基酸殘基，諸如

gAB或其他適宜間隔子。在另一個實例中，Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py結合至雙股DNA上的互補核苷酸(ACG)之一部分，其中Im結合至G，Py結合至A，□/Py結合至A·T，Im/Im結合至G·C。

【0144】聚醯胺之一些另外實例包括但不限於Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py；Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT；Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β；Im-Py-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β-G；Im-β-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β；Im-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-β-G；Im-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-Py；Im-β-Py-Im-gAB-Py-Im-Im-PyT；Py-Py-Im-β-gAB-Im-Py-Im-Im；Py-Py-Im-β-gAB-Im-Py-Im-ImT；Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-Im；Py-Py-Im-Py-gAB-Im-Py-Im-ImT；Py-Py-Im-β-gAB-Im-β-Im-Im；Py-Py-Im-β-gAB-Im-β-Im-ImT；Py-Py-Im-Py-gAB-Im-β-Im-Im；Py-Py-Im-Py-gAB-Im-β-Im-ImT；Im-β-Py-gAB-Im-Im-Py；Im-β-Py-gAB-Im-Im-PyT；Im-β-Py-gAB-Im-Im-β；Im-β-Py-gAB-Im-Im-β-G；Im-Py-Py-gAB-Im-Im-β；Im-Py-Py-gAB-Im-Im-β-G；Im-Py-Py-gAB-Im-Im-Py；Im-Py-Py-gAB-Im-Im-PyT；Im-p-Py-gAB-Im-Im-Py；及Im-β-Py-gAB-Im-Im-PyT；其中G可為氫、烷基、烯基、炔基或-C(O)-R_B；且R_B可為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基或C₁-C₆炔基。在一些實施例中，髮夾聚醯胺具有Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py；Im-Py-β-Im-gAB-Im-Py-β-Im；Py-β-Im-gAB-Im-Py-β-Im；或β-Im-gAB-Im-Py-β-Im之結構。

表1D. 髮夾或H-鎗聚醯胺中結合至CAG或CTG之單體對之實例。

核苷酸	G·C	A·T	A·T
選擇性結合至核苷酸之次單元對	Im/β	Py/β	Py/β
	Im/Py	β/Py	β/Py
	Th/Im	β/β	β/β
	Hp/Im	Py/Py	Py/Py

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

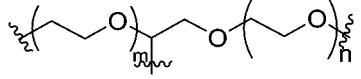
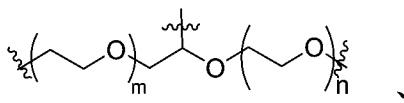
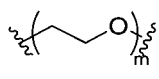
【0145】 藉由兩個反平行聚醯胺股識別核苷酸重複或DNA序列取決於小凹槽中並排芳族胺基酸對(通常相對於DNA螺旋之5’至3’方向N至C定位)之代碼。聚醯胺核苷酸結合之增強之親和力及特異性係藉由將反平行股共價連接來達成。「髮夾基序」將兩個股的N及C端與W（例如 γ -胺基丁

酸單元(γ -彎))連接以形成折疊的線性鏈。「H-銷基序」經短、撓性橋將反平行股跨越中心或附近的中心環/環對而連接。

【0146】 DNA結合部分亦可包含具有基於顯示於表1A及/或表1B中之配對原理串接在一起的次單元之H-銷聚醯胺。表1C顯示選擇性結合至核苷酸之單體次單元之一些實例，及表1D顯示選擇性結合至核苷酸對之單體次單元對之一些實例。h-銷聚醯胺可包含2個股且各股可具有許多單體次單元(各股可包含2至8個單體次單元)，且該聚醯胺亦包含橋 L_1 以將該兩個股在各股之中心或中心附近連接。遵循表1D中之配對原理將各股上單體次單元中之至少一者或二者與另一股上的相應單體次單元配對以有利於G·C或C·G、A·T、或T·A對之結合，且此等單體次單元對通常定位在中心、接近中心區域處、在或接近將兩個股連接的橋處。在一些情況下，H-銷聚醯胺可使得所有單體次單元與反平行股上的相應單體次單元基於表1B及1D中之配對原理配對以結合至雙股DNA上的核苷酸對。在一些情況中，H-銷聚醯胺可使得單體次單元(2、3、4、5或6個)之一部分與反平行股上之對應單體次單元基於表1B及1D中之結合原理配對以結合至雙股DNA上的核苷酸對，而該等單體次單元之其餘部分基於表1A及1C中之結合原理結合至核苷酸但不與反平行股上之單體次單元配對。h-銷聚醯胺可具有結合至核苷酸但不與反平行股上之單體次單元配對之一或多個懸伸單體次單元。

【0147】 衍生自h-銷結構之另一聚醯胺結構係將在末端的兩個反平行股透過橋連接，而僅經橋連接的兩個單體次單元形成基於表1B/1D中之結合原理結合至核苷酸對G·C或C·G之對，但該股上之單體次單元之其餘部分形成懸垂物，基於表1A及/或1C中之結合原理結合至核苷酸且不與另

一股上之單體次單元配對。

【0148】該橋可為選自 、
、
 $-\text{CH} \begin{matrix} \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---} \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} \end{matrix}$ 、
 $-\text{CH} \begin{matrix} \text{---}(\text{CR}^1\text{R}^2)_m\text{---} \\ \text{---}(\text{CR}^1\text{R}^2)_n\text{---} \end{matrix}$ 、
 $-\text{N} \begin{matrix} \text{---}(\text{CH}_2)_m\text{---} \\ \text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---} \end{matrix}$ 、
 $-\text{N} \begin{matrix} \text{---}(\text{CR}^1\text{R}^2)_m\text{---} \\ \text{---}(\text{CR}^1\text{R}^2)_n\text{---} \end{matrix}$ 、 C_{1-10} 伸烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_{0-6}$ 伸烷基、及 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NHR}^1)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NHR}^1)-$ 、 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-\text{CH}(\text{NR}^1_3)^+-(\text{CH}_2)_b-$ 之二價或三價基團，其中m為在0至10之範圍內的整數；n為在0至10之範圍內的整數；各a獨立地為在2與4之間的整數； R^1 為H、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{3-10} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 芳基、視需要經取代之4至10員雜環基或視需要經取代之5至10員雜芳基；各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中，W為 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}(\text{NH}_3)^+-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_3)^+-$ 。在一些實施例中， R^1 為H。在一些實施例中， R^1 為視需要經1至3個選自- $\text{C}(\text{O})$ -苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， L_1 為 $-(\text{CR}^2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_a-$ 或 $-(\text{CH}_2)_a-(\text{CR}^2\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_b-$ ，其中各a獨立地為1至3，b為0至3，且各 R^2 及 R^3 獨立地為H、鹵素、OH、NHAc或 C_{1-4} 烷基。 L_1 可為 C_{2-9} 伸烷基或(PEG)₂₋₈。

【0149】聚醯胺之一些另外實例包括但不限於Im-Py-Py-Im (在中間 - 位置2或3連接)至Py-Py-Py-Py、Im-Py-Py-Im (在中間 - 位置3 py及Py連接)至Im-Py-β-Py-Py、Im-Py-β-Im (連接至加粗位置之) Im-Py；Im-Py-β-Im (在中間(位置2或3)連接) Im-Py-b-Im；Py-β-Im (連接至中間加粗位置) Im-Py-β-Im；或β-Im (在加粗位置處連接之) Im-Py-β-Im。

第二末端-調節結合部分

【0150】 在某些實施例中，調節分子係選自核小體重塑因子(「NURF」)、溴域PHD指轉錄因子(「BPTF」)、十-十一易位酶(「TET」)、甲基胞嘧啶雙加氧酶(「TET1」)、DNA去甲基化酶、解旋酶、乙醯基轉移酶及組蛋白去乙醯酶(「HDAC」)。

【0151】 在一些實施例中，蛋白質結合部分結合至選自由CREB結合蛋白(「CBP」)、P300、O-連接之 β -N-乙醯葡萄糖胺-轉移酶-(OGT-)、P300-CBP-相關因子-(PCAF-)、組蛋白甲基轉移酶、組蛋白去甲基化酶、染色質域、細胞週期素依賴性激酶-9-(CDK9-)、核小體重塑因子-(NURF-)、溴域-PHD-指轉錄因子-(BPTF-)、十-十一易位酶-(TET-)、甲基胞嘧啶雙加氧酶-(TET1-)、組蛋白乙醯基轉移酶(HAT)、組蛋白去乙醯酶(HDAC)、宿主細胞因子-1(HCF1-)、八聚物結合轉錄因子-(OCT1-)、P-TEFb-、細胞週期素-T1-、PRC2-、DNA-去甲基化酶、解旋酶、乙醯基轉移酶、組蛋白-去乙醯酶、甲基化組蛋白離胺酸蛋白組成之群之調節分子。

【0152】 在一些實施例中，第二末端包含結合至O連接之 β -N-乙醯葡萄糖胺轉移酶(OGT)或CREB結合蛋白(CBP)之部分。在一些實施例中，蛋白結合部分為結合至O連接之 β -N-乙醯葡萄糖胺轉移酶(OGT)或CREB結合蛋白(CBP)之化合物之殘基。

【0153】 在一些實施例中，第二末端包含溴域結合部分。在一些實施例中，溴域結合部分為BRD2、BRD3、BRD4或BRDT結合部分。在一些實施例中，溴域結合部分為BRD4結合部分。

【0154】 在一些實施例中，調節分子為選自BRD2、BRD3、BRD4

及BRDT之含溴域蛋白。

【0155】 在一些實施例中，調節分子為BRD4。在某些實施例中，募集部分為BRD4活化劑。

【0156】 在某些實施例中，調節分子調節組織蛋白之重排。

【0157】 在某些實施例中，調節分子調節組蛋白之醯基化、磷酸化、烷基化或醯化。

【0158】 在某些實施例中，調節分子為轉錄因子。

【0159】 在某些實施例中，調節分子為RNA聚合酶。

【0160】 在某些實施例中，調節分子為調節RNA聚合酶之活性之部分。

【0161】 在某些實施例中，募集部分結合至調節分子但不抑制調節分子之活性。在某些實施例中，募集部分結合至調節分子且抑制調節分子之活性。在某些實施例中，募集部分結合至調節分子且增加調節分子之活性。

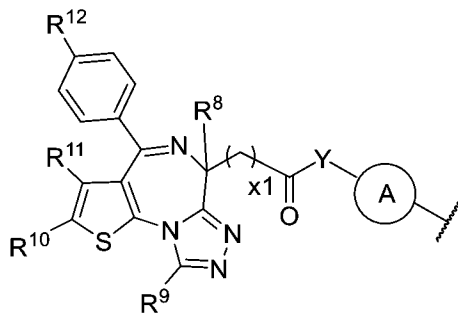
【0162】 在某些實施例中，募集部分結合至調節分子之活性位點。在某些實施例中，募集部分結合至調節分子之調節位點。

【0163】 調節蛋白與第二末端之間的結合親和力可基於分子之組成或蛋白質之類型調整。在一些實施例中，該第二末端以小於約600 nM、約500 nM、約400 nM、約300 nM、約250 nM、約200 nM、約150 nM、約100 nM或約50nM之親和力結合調節分子。在一些實施例中，該第二末端以小於約300 nM之親和力結合調節分子。在一些實施例中，該第二末端以小於約200 nM之親和力結合調節分子。在一些實施例中，聚醯胺能夠以大於約200 nM、約150 nM、約100 nM、約50 nM、約10 nM或約1

nM之親和力結合DNA。在一些實施例中，聚醯胺能夠以在約1至600 nM、10至500 nM、20至500 nM、50至400 nM、100至300 nM或50至200 nM之範圍內之親和力結合DNA。

【0164】 在一些實施例中，該第二末端包含二噁或二氮呋環，其中該二噁或二氮呋環係與C₆₋₁₀芳基或包含一或多個選自S、N及O之雜原子之5至10員雜芳基環稠合。在一些實施例中，該第二末端包含視需要經取代之二環或三環結構。在一些實施例中，視需要經取代之二環或三環結構包含二氮呋環與噻吩環之稠合。在一些實施例中，該第二末端包含視需要經取代之二環結構，其中該二環結構包含二氮呋環與噻吩環之稠合。

【0165】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(9-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(9-A)，

其中；

環A係不存在或視需要經取代之6員單環芳基或雜芳基；

Y為-NH-或-O-；

R⁸為氫或C₁₋₆烷基；

R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地選自氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

R¹²係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視需要經取代之芳基、視需要經

取代之 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 雜烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥基烷基；

或 R^{12} 為 $-NR^A R^B$ ，其中

R^A 及 R^B 各獨立地為氫、視需要經取代之 C_{1-20} 烷基或 C_{1-20} 雜烷基；且 x_1 為1至6之整數。

【0166】 在一些實施例中，環A為視需要經取代之6員單環芳基或雜芳基，其各者係視需要經烷基、胺基、鹵素、羥基、羥基烷基或PEG取代。在一些實施例中，環A為苯基。在一些實施例中，環A為6員單環雜芳基。在一些實施例中，環A為吡啶或嘧啶。

【0167】 在一些實施例中，環A係不存在。

【0168】 在一些實施例中，Y為 $-NH-$ 。在一些實施例中，Y為 $-O-$ 。

【0169】 在一些實施例中， R^8 為氫。

【0170】 在一些實施例中， R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立地選自視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥基烷基。在一些實施例中， R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立地選自視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中，在一些實施例中， R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立地為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，在一些實施例中， R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 各獨立地為甲基。

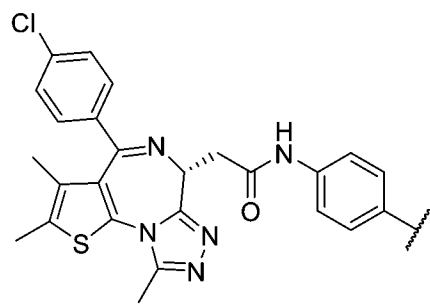
【0171】 在一些實施例中， R^{12} 係選自氫、鹵素、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥基烷基。在一些實施例中， R^{12} 為溴、氯或氟。

【0172】 在一些實施例中， R^{12} 為 $-NR^A R^B$ ，其中 R^A 及 R^B 各獨立地為氫或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0173】 在一些實施例中， x_1 為1至5、1至4、1至3、或1至2之整數。在一些實施例中， x_1 為1。在一些實施例中， x_1 為2。

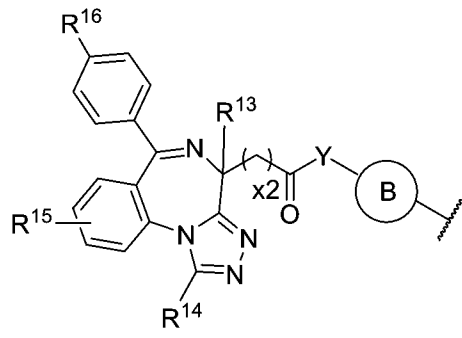
【0174】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(9-B)之結構之

化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(9-B)。

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



式(10-A)，

其中，

環B係不存在或視需要經取代之5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹³係選自氫或視需要經取代之C₁-C₆烷基；

R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

R¹⁶係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視需要經取代之芳基、視需要經取代之C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀雜烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

或R¹⁶為-NR^AR^B，其中

R^A 及 R^B 各獨立地為氫、視需要經取代之 C_{1-20} 烷基或 C_{1-20} 雜烷基；且 x_2 為1至6之整數。

【0176】 在一些實施例中，環B為視需要經取代之6員單環芳基或雜芳基，其各者係視需要經烷基、胺基、鹵素、羥基、羥基烷基或PEG取代。在一些實施例中，環B為苯基。在一些實施例中，環B為6員單環雜芳基。在一些實施例中，環B為吡啶或嘧啶。

【0177】 在一些實施例中，環B係不存在。

【0178】 在一些實施例中，Y為-NH-。在一些實施例中，Y為-O-。

【0179】 在一些實施例中， R^{13} 為氫。

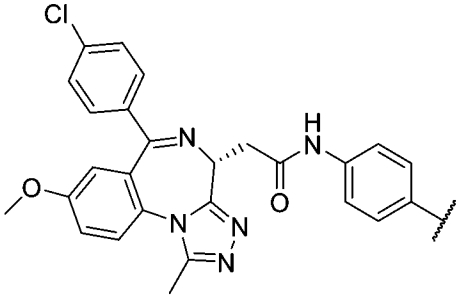
【0180】 在一些實施例中， R^{14} 及 R^{15} 各獨立地選自視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥基烷基。在一些實施例中， R^{14} 及 R^{15} 各獨立地選自視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{14} 及 R^{15} 各獨立地為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， R^{14} 及 R^{15} 各獨立地為甲基。

【0181】 在一些實施例中， R^{16} 係選自氫、鹵素、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{1-6} 羥基烷基。在一些實施例中， R^{16} 為溴、氯或氟。

【0182】 在一些實施例中， R^{16} 為- $NR^A R^B$ ，其中 R^A 及 R^B 各獨立地為氫、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。

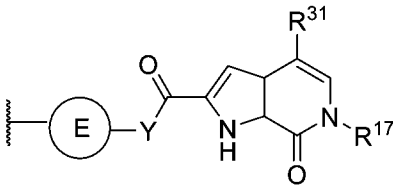
【0183】 在一些實施例中， x_2 為1至5、1至4、1至3、或1至2之整數。在一些實施例中， x_2 為1。在一些實施例中， x_2 為2。

【0184】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(10-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(10-B)。

【0185】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(11)，

其中，

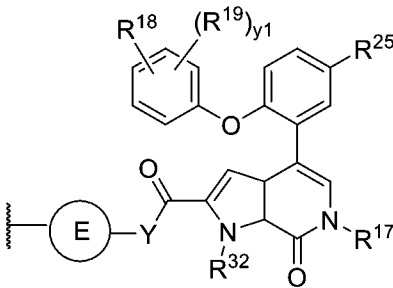
環E係不存在或視需要經取代之5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹⁷為氫或-C₁-C₆烷基；且

R³¹為氫或經取代之單環芳基或雜芳基。

【0186】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(11-A)，

其中，

環E係不存在或視需要經取代之5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹⁷為氫或-C₁-C₆烷基；

R¹⁸及R¹⁹各獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、視需要經取代之-C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基；

或R¹⁸為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；

R²⁵為視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆雜烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、C₁₋₆羥基烷基或-NHSO₂R^A；

R³²為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基；且

y₁為1至3。

【0187】 在一些實施例中，環E為視需要經取代之5或6員單環芳基或雜芳基，其中各視需要經烷基、胺基、鹵素、羥基、羥基烷基或PEG取代。

【0188】 在一些實施例中，環E為苯基。在一些實施例中，環E為6員雜芳基。在一些實施例中，環E為吡啶、吡嗪或三嗪。在一些實施例中，環E為吡啶。在一些實施例中，環E為吡嗪。在一些實施例中，環E為三嗪。在一些實施例中，環E為5員雜芳基。在一些實施例中，環E為吡唑。在一些實施例中，環E為三唑、吡咯、咪唑、噁唑、噁二唑、噻唑或噻二唑。在一些實施例中，環E為三唑。在一些實施例中，環E為咪唑或吡咯。在一些實施例中，噁唑或噁二唑。在一些實施例中，環E為噻唑或

噻二唑。

【0189】 在一些實施例中，環E係不存在。

【0190】 在一些實施例中， R^{17} 為氫。在一些實施例中， R^{17} 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{17} 為甲基、乙基、丙基。在一些實施例中， R^{17} 為甲基。

【0191】 在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 各獨立地為氫、-CN或- NO_2 。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 各獨立地為鹵素或視需要經取代之- C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 各獨立地為-溴、氯、氟、甲基或乙基。在一些實施例中， R^{18} 及 R^{19} 各獨立地為氟或甲基。

【0192】 在一些實施例中， R^{25} 為視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 羥基烷基，其各者係視需要經醯胺基、烷基、炔基、疊氮基、胺基、鹵素、鹵烷基、羥基、硝基、側氧基(=O)、氫氧化亞磷或PEG取代。

【0193】 在一些實施例中， R^{25} 為視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基或 C_1 - C_6 羥基烷基。在一些實施例中， R^{25} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 雜烷基，其中各者係視需要經-CN、- NH_2 、- N_3 、-OH、 CF_3 或-OP(=O)(OH)₂取代。

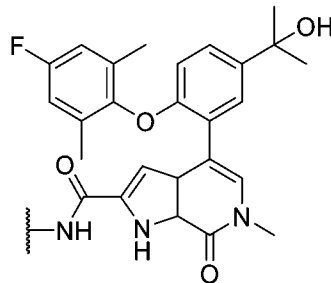
【0194】 在一些實施例中， R^{25} 為-NHSO₂R^A。在一些實施例中， R^{25} 為-NHSO₂Et。在一些實施例中， R^{25} 為-NHSO₂Me。

【0195】 在一些實施例中， R^{32} 為視需要經鹵烷基、氫氧化亞磷取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{32} 為經-OP(=O)(OH)₂取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{32} 為未經取代之 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{32} 為甲基、乙基或三丁基。在一些實施例中， R^{32} 為氫。

【0196】 在一些實施例中， y_1 為1。在一些實施例中， y_1 為2。在一

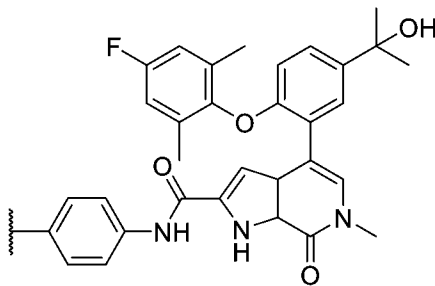
些實施例中， y_1 為3。

【0197】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



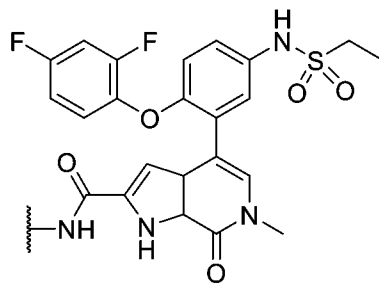
式(11-B)。

【0198】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



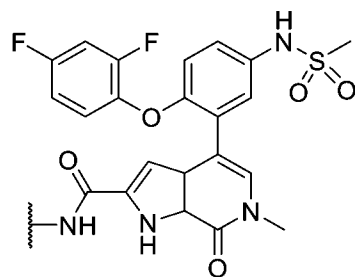
式(11-C)。

【0199】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-D)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



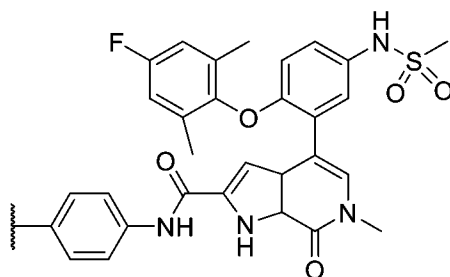
式(11-D)。

【0200】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-E)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



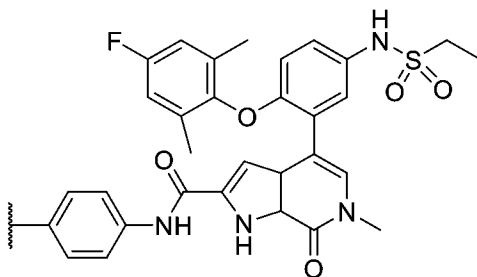
式(11-E)。

【0201】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-F)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



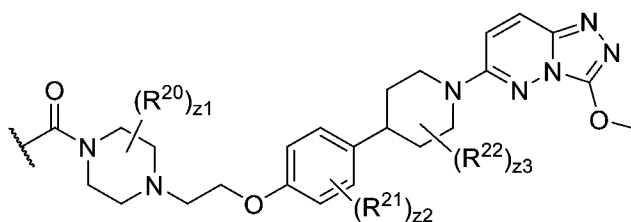
式(11-F)。

【0202】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(11-G)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(11-G)。

【0203】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(12-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(12-A)，

其中，

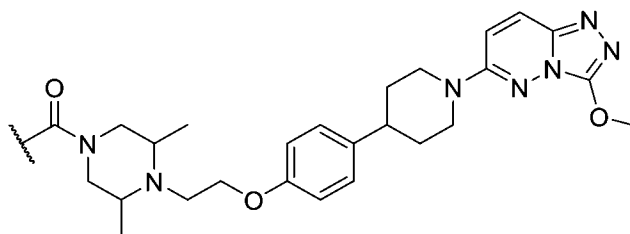
各 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 獨立地為氫、鹵素、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 羥基烷基；且

各 z_1 、 z_2 及 z_3 獨立地為1至4。

【0204】 在一些實施例中，各 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 獨立地為視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 羥基烷基。在一些實施例中，各 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 獨立地為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 獨立地為鹵素。在一些實施例中， R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 獨立地為氫。

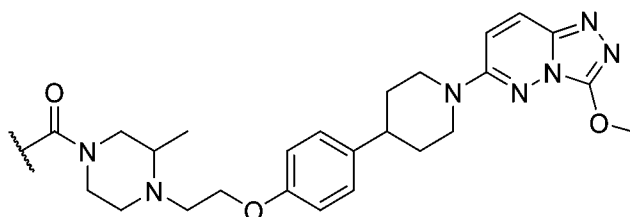
【0205】 在一些實施例中，各 z_1 、 z_2 及 z_3 獨立地為1至3或1至2之整數。在一些實施例中，各 z_1 、 z_2 及 z_3 獨立地為1。在一些實施例中，各 z_1 、 z_2 及 z_3 獨立地為2。在一些實施例中，各 z_1 、 z_2 及 z_3 獨立地為3。

【0206】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(12-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



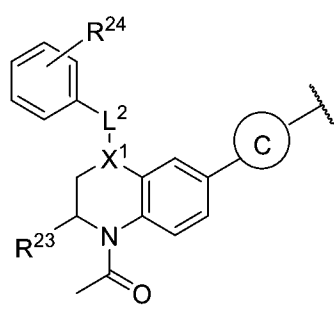
式(12-B)。

【0207】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(12-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(12-C)。

【0208】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(13-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(13-A)，

其中；

環C係不存在或視需要經取代之單環6員芳基或雜芳基；

X¹為CH或N；

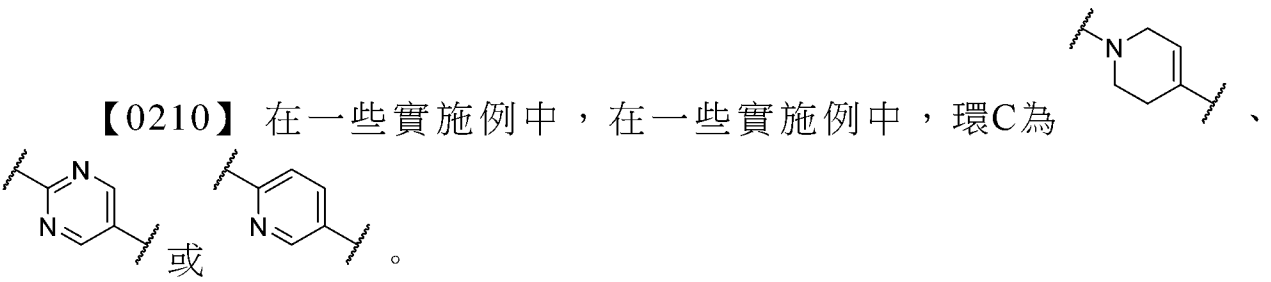
L²為-NR^D-或-CR^DH-

R²³為C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；且

R²⁴為鹵素、烷基、羥基烷基、鹵烷基；視需要經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基；且

R^D為氫或C₁₋₃烷基。

【0209】 在一些實施例中，在一些實施例中，環C為視需要經取代之6員單環芳基或雜芳基，其中各視需要經烷基、胺基、鹵素、羥基、羥基烷基或PEG取代。在一些實施例中，環C為苯基。在一些實施例中，環C為6員單環雜芳基。在一些實施例中，環C為吡啶或嘧啶。



【0210】 在一些實施例中，在一些實施例中，環C為

【0211】 在一些實施例中，環C係不存在。

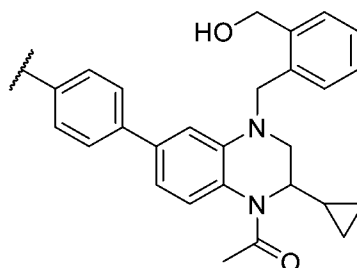
【0212】 在一些實施例中， X^1 為CH。在一些實施例中， X^1 為N。

【0213】 在一些實施例中， L^2 為 $-NR^D-$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-NH-$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-CR^D H$ 。在一些實施例中， L^2 為 $-CH_2-$ 。

【0214】 在一些實施例中， R^{23} 為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中， R^{23} 為甲基。在一些實施例中， R^{23} 為乙基。在一些實施例中， R^{23} 為丙基。在一些實施例中， R^{23} 為環丙基。

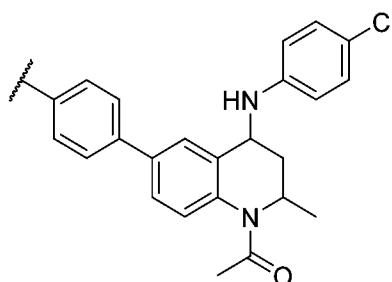
【0215】 在一些實施例中， R^{24} 為烷基、羥基烷基、鹵烷基；視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 羥基烷基。在一些實施例中， R^{24} 為羥基烷基。在一些實施例中， R^{24} 為鹵素。在一些實施例中， R^{24} 為溴、氯或氟。

【0216】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(13-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



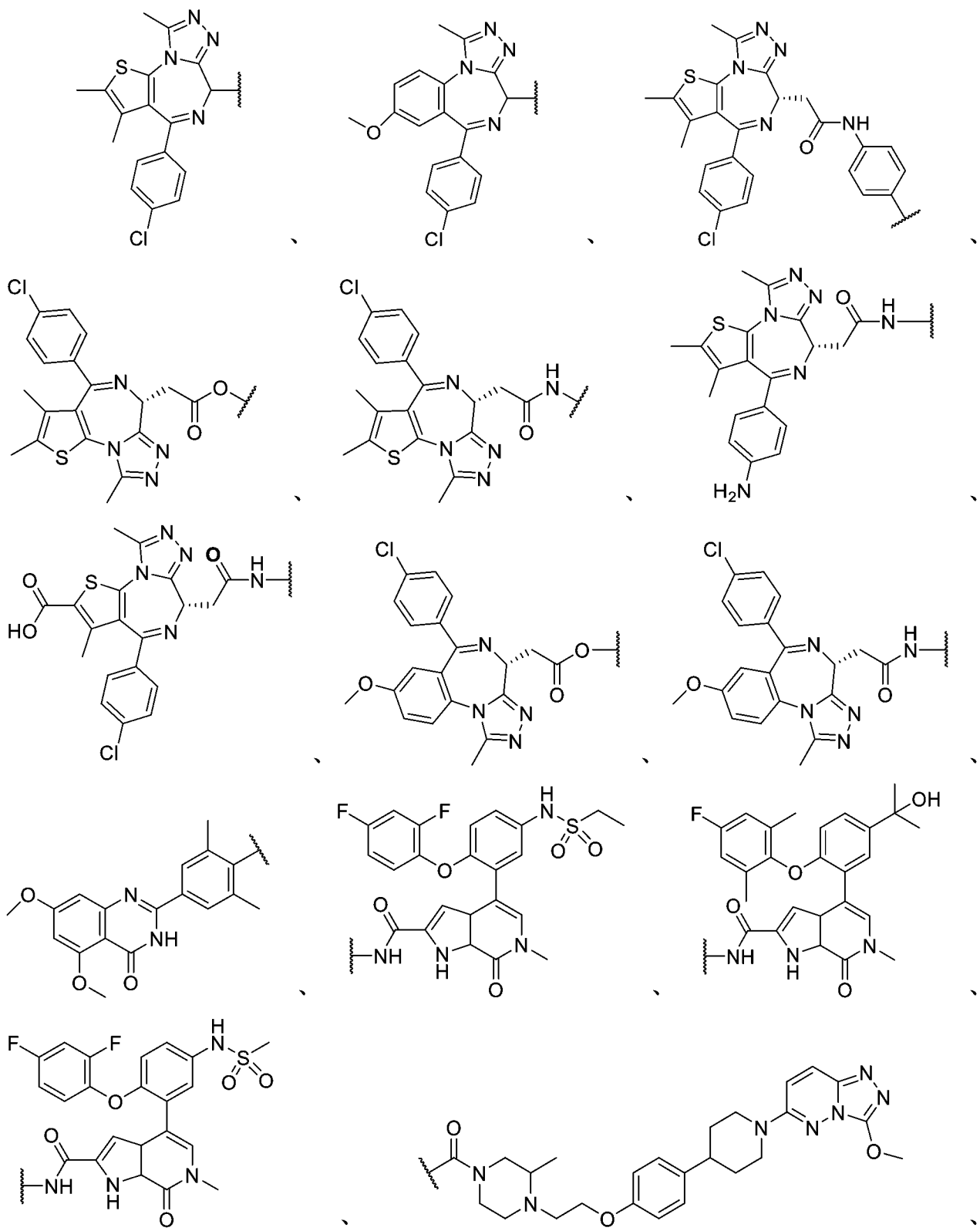
式(13-B)。

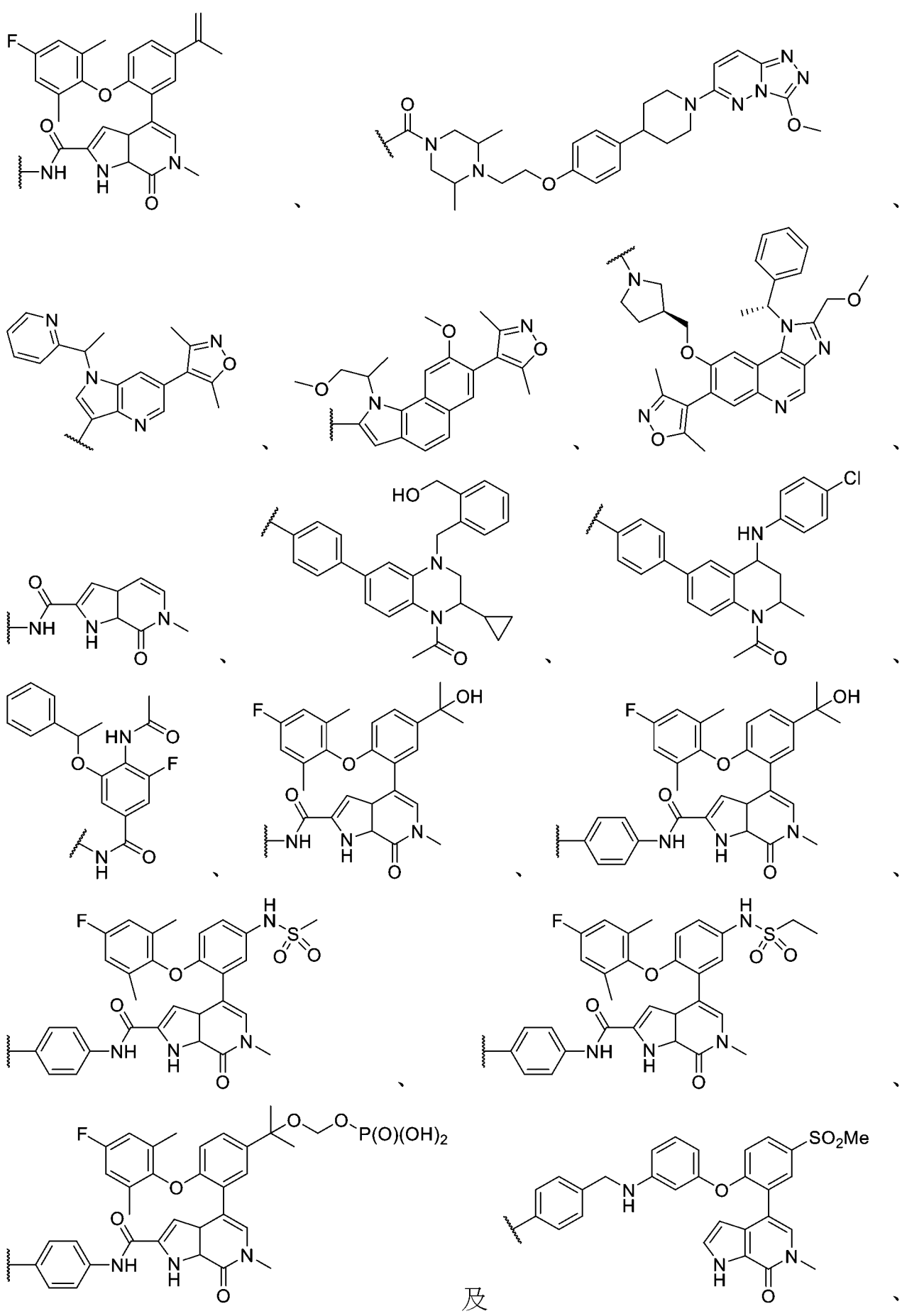
【0217】 在一些實施例中，該第二末端包含具有式(13-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(13-C)。

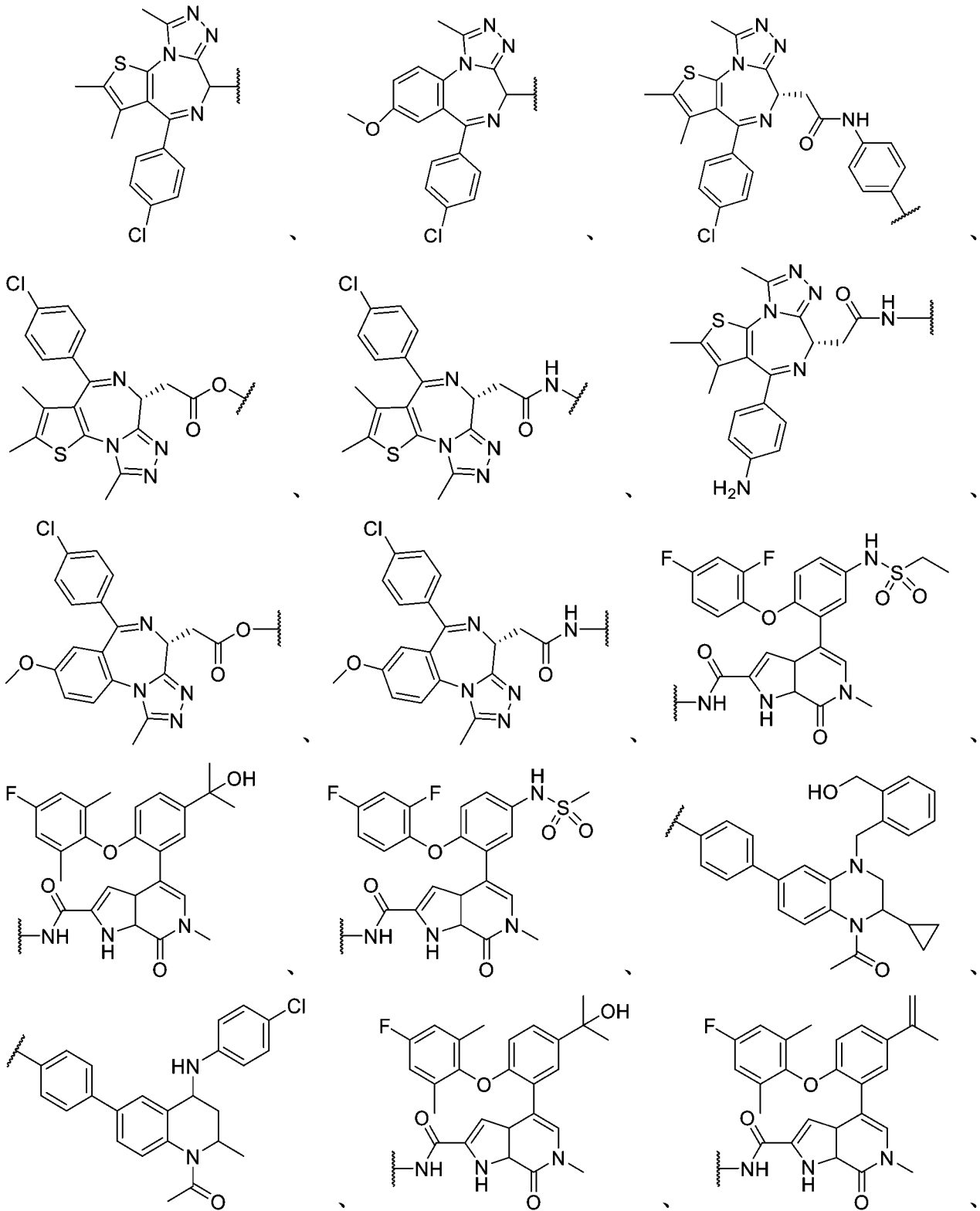
【0218】 在一些實施例中，該第二末端係選自：

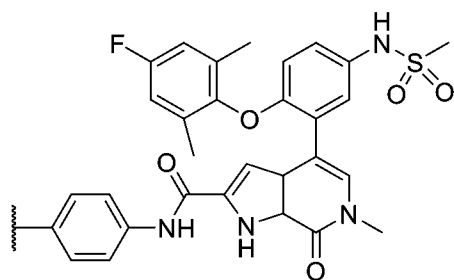
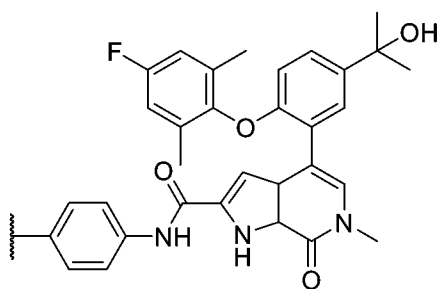




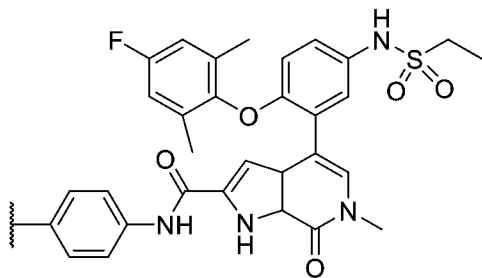
或其醫藥上可接受之鹽。

【0219】 在一些實施例中，該第二末端係選自：



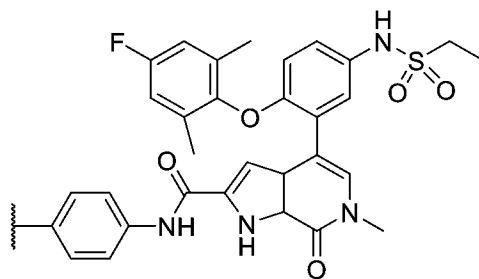
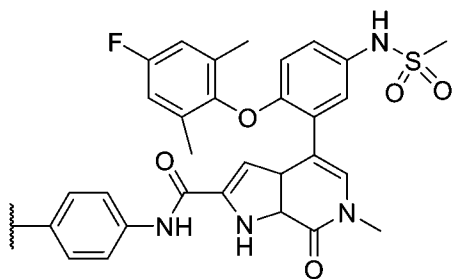
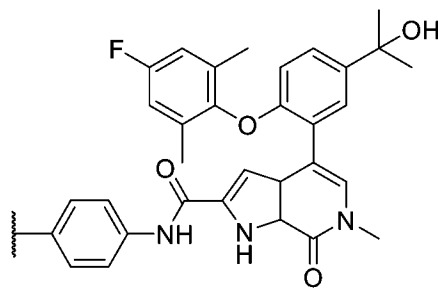
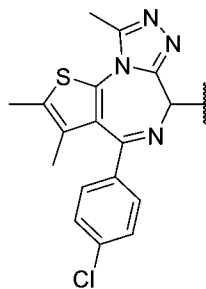


及

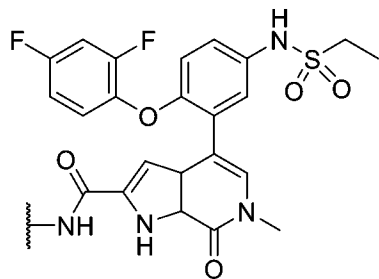


、或其醫藥上可接受之鹽。

【0220】 在一些實施例中，蛋白結合部分為



或



、或其醫藥上可接受之鹽。

連接子

【0221】 寡聚主鏈含有將第一末端及第二末端連接且使調節分子接近標靶基因以調節基因表現之連接子。

【0222】 連接子之長度取決於調節蛋白之類型亦及標靶基因。在一

些實施例中，連接子具有小於約50埃之長度。在一些實施例中，連接子具有約20至30埃之長度。

【0223】 在一些實施例中，連接子包含5至50個鍵原子。

【0224】 在一些實施例中，連接子包含具有2至50個間隔部分之多聚體，

其中該間隔部分係獨立地選自由-((CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-、-((CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-、-((CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-、視需要經取代之-C₁₋₁₂烷基、視需要經取代之C₂₋₁₀烯基、視需要經取代之C₂₋₁₀炔基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基、視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基、胺基酸殘基、-O-、-C(O)NR^{4a}-、-NR^{4a}C(O)-、-C(O)-、-NR¹-、-C(O)O-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{4a}-、-NR^{4a}SO₂-及-P(O)OH-及其任何組合組成之群；其中

各x獨立地為2至4；

各y獨立地為1至10；

各R^{3a}及R^{3b}獨立地選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、視需要經取代之烷基醯胺、磺醯基、視需要經取代之硫基烷氧基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基及視需要經取代之雜環基；且

各R^{4a}獨立地為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基。

【0225】 在一些實施例中，寡聚主鏈包含-(T¹-V¹)_a-(T²-V²)_b-(T³-

$V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$,

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

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

w為1至20的整數；

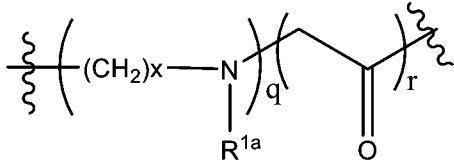
m為1至20的整數；

n為1至30的整數；

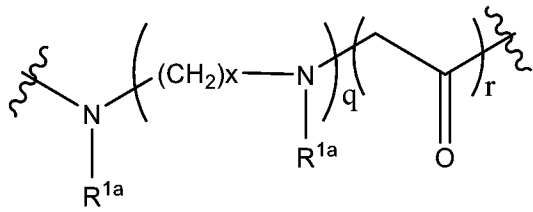
p為1至20的整數；

h為1至12的整數；

EA有以下結構



EDA具有以下結構：



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

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

(經修飾PEG)_n具有(PEG)_n中之至少一個-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-經-(CH₂-CR^{2a}=CR^{2a}-CH₂-O)-或-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-S)-置換之結構；

AA為胺基酸殘基；

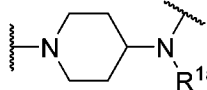
V¹、V²、V³、V⁴及V⁵各獨立地選自由鍵、CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基-、-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{1a}-、-NR^{1a}SO₂-及-P(O)OH-組成之群；

各R^{1a}獨立地為氫或及視需要經取代之C₁₋₆烷基；且

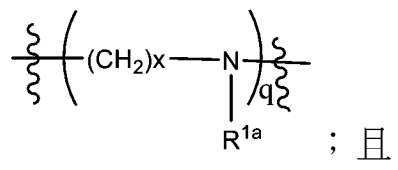
各R^{2a}及R^{2b}獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、烷基醯胺、經取代之烷基醯胺、磺醯基、硫基烷氧基、經取代之硫基烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

【0226】 在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e總和為1。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e總和為2。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e總和為3。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e總和為4。在一些實施例中，a、b、c、d及e各獨立地為0或1，其中a、b、c、d及e總和為5。

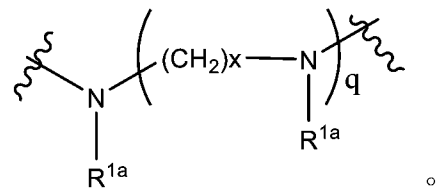
【0227】 在一些實施例中，n為3至9。在一些實施例中，n為4至8。在一些實施例中，n為5或6。

【0228】 在一些實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、及 T^4 、及 T^5 各獨立地選自 (C_1-C_{12}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(經修飾 $PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、苯基、經取代之苯基、哌啶-4-胺基(P4A)、對-胺基-苄基氧基羰基(PABC)、間-胺基-苄基氧基羰基(MABC)、對-胺基-苄基氧基(PABO)、間-胺基-苄基氧基(MABO)、對-胺基苄基、縮醛基團、二硫化物、肼、碳水化合物、 β -內醯胺、酯、 $(AA)_p$ -MABC- $(AA)_p$ 、 $(AA)_p$ -MABO- $(AA)_p$ 、 $(AA)_p$ -PABO- $(AA)_p$ 及 $(AA)_p$ -PABC- $(AA)_p$ 。在一些實施例中，哌啶-4-胺基(P4A)為，其中 R^{1a} 為H或 C_{1-6} 烷基。

【0229】 在一些實施例中， T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自 (C_1-C_{12}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(經修飾 $PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、視需要經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、4至10員雜環烯、視需要經取代之5至10員伸雜芳基。在一些實施例中，EA具有以下結構：



EDA具有以下結構：



【0230】 在一些實施例中，對於EA及EDA， x 為2至3且 q 為1至3。在一些實施例中， R^{1a} 為H或 C_{1-6} 烷基。

【0231】 在一些實施例中， T^4 或 T^5 為視需要經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳

基。

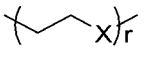
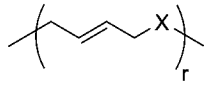
【0232】 在一些實施例中，T⁴或T⁵為伸苯基或經取代之伸苯基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為伸苯基或經1至3個選自-C₁₋₆烷基、鹵素、OH或胺之取代基取代之伸苯基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為5至10員伸雜芳基或經取代之伸雜芳基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為4至10員伸雜環基或經取代之伸雜環基。在一些實施例中，T⁴或T⁵為伸雜芳基或視需要經1至3個選自-C₁₋₆烷基、鹵素、OH或胺之取代基取代之伸雜環基。

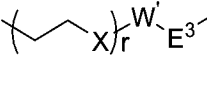
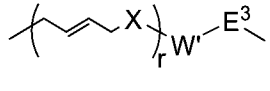
【0233】 在一些實施例中，T¹、T²、T³、T⁴及T⁵及V¹、V²、V³、V⁴及V⁵係選自下表2。

表2. 代表性連接子。

T ¹	V ¹	T ²	V ²	T ³	V ³	T ⁴	V ⁴	T ⁵	V ⁵
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ¹¹ CO	----	----	----	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	伸芳基	NR ¹¹ CO	----	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	經取代 之伸芳 基	NR ¹¹ CO	----	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	NR ¹¹ CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	經取代 之伸芳 基	NR ¹¹ CO
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	NR ¹¹ CO -C ₁₋₄ 烷 基	經取代 之伸芳 基	NR ¹¹	----	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	經取代 之伸芳 基	---	----	----
(PEG) _n	CONR ¹ _a -C ₁₋₄ 烷 基	----	----	----	----	----	----	----	---
(EA) _w	CO	(C ₁ -C ₁₂) 烷基	CONR ¹ ₁ -C ₁₋₄ 烷 基	----	----	----	----	----	---

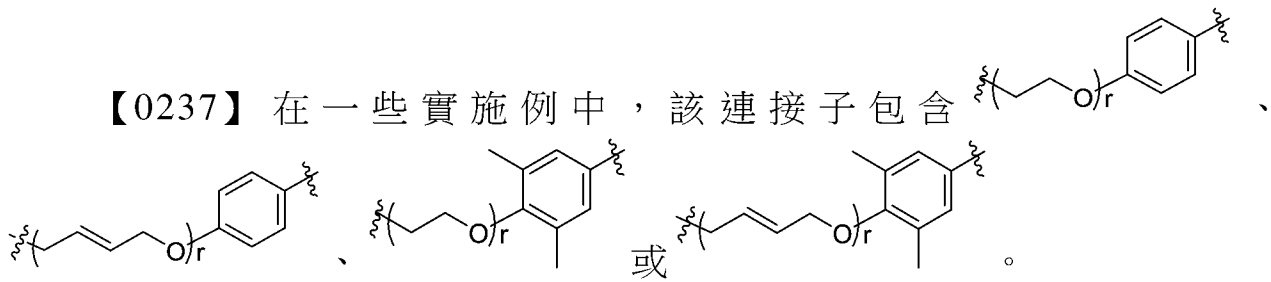
(C ₁ -C ₁₂) 伸烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ¹¹ CO -C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----
(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	苯基	NR ¹¹ CO -C ₁₋₄ 烷基	----	----	----	----
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(PEG) _n	CO	----	----	----	----	----	---
(C ₁ -C ₁₂)伸 烷基	CONR ¹ _a	(EA) _w	CO	經修飾 (PEG) _n	O	伸芳基	NR ¹¹ CO	----	----

【0234】 在一些實施例中，該連接子包含 、或 ；或其任何組合，其中r為在1至10之間，較佳在3至7之間的整數；且X為O、S或NR^{1a}。在一些實施例中，X為O或NR^{1a}。在一些實施例中，X為O。

【0235】 在一些實施例中，該連接子包含 、；或其任何組合；其中至少一個-(CH₂-CH₂-O)-係經-((CR^{1a}R^{1b})_x-CH=CH-(CR^{1a}R^{1b})_x-O)-或其任何組合置換；W'係不存在、(CH₂)₁₋₅、-(CH₂)₁₋₅O、(CH₂)₁₋₅.C(O)NH-(CH₂)₁₋₅-O、(CH₂)₁₋₅.C(O)NH-(CH₂)₁₋₅、-(CH₂)₁₋₅NHC(O)-(CH₂)₁₋₅-O或-(CH₂)₁₋₅.NHC(O)-(CH₂)₁₋₅-；E³為視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之4至10員伸雜環烷基、或視需要經取代之5至10員伸雜芳基；X為O、S或NH；各R^{1a}及R^{1b}獨立地為H或C₁₋₆烷基；r為在1至10之間的整數；且x為在1至15之間的整數。在一些實施例中，X為O。在一些實施例中，X為NH。在一些實施例中，E³為視需要經1至3個選自-C₁₋₆烷基、鹵素、OH或胺之取代基取代之C₆₋₁₀伸芳基。

【0236】 在一些實施例中，E³為伸苯基或經取代之伸苯基。

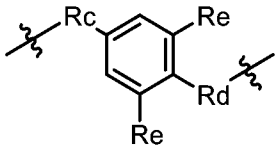
【0237】 在一些實施例中，該連接子包含



【0238】 在一些實施例中，該連接子包含 $-X(CH_2)_m(CH_2CH_2O)_n-$ ，

其中X為-O-、-NH-或-S-，其中m為0或更大且n為至少1。

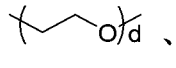
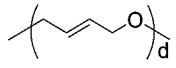
【0239】 在一些實施例中，該連接子包含



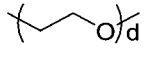
以下第二

末端，其中R_c係選自鍵、-N(R^{1a})-、-O-及-S-；R_d係選自-N(R^{1a})-、-O-及-S-；且R_e係獨立地選自氫及視需要經取代之C₁₋₆烷基。

【0240】 在一些實施例中，該連接子包含一或多個選自

、
、-C₁₋₁₂烷基、伸芳基、伸環烷基、伸雜芳基、伸雜環烷基、-O-、-C(O)NR^{1a}-、-C(O)-、-NR^{1a}-、-(CH₂CH₂CH₂O)_y-及-(CH₂CH₂CH₂NR^{1a})_y-之結構，其中各d及y獨立地為1至10，且各R^{1a}獨立地為氫或C₁₋₆烷基。在一些實施例中，d為4至8。

【0241】 在一些實施例中，該連接子包含



且各d獨立地為3至7。在一些實施例中，d為4至6。

【0242】 在一些實施例中，該連接子包含-

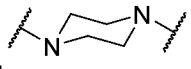
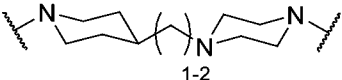
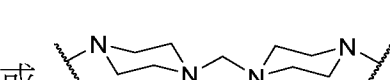
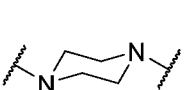
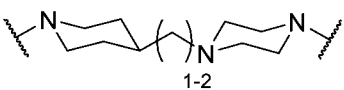
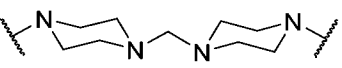
N(R^{1a})(CH₂)_xN(R^{1b})(CH₂)_xN-，其中R^{1a}及R^{1b}各獨立地選自氫或視需要經取代之C₁-C₆烷基；且各x獨立地為在1至6之範圍內的整數。

【0243】 在一些實施例中，該連接子包含-(CH₂-C(O)N(R'')-

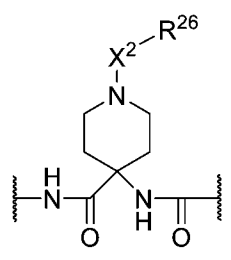
(CH₂)_q-N(R')-(CH₂)_q-N(R'')C(O)-(CH₂)_x-C(O)N(R'')-A²-、-(CH₂)_x-C(O)N(R'')-(CH₂ CH₂O)_y(CH₂)_x-C(O)N(R'')-A²-、-C(O)N(R'')-(CH₂)_q-N(R')-(CH₂)_q-N(R'')C(O)-(CH₂)_x-A²-、-(CH₂)_x-O-(CH₂ CH₂O)_y-(CH₂)_x-

$N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A^2-$ 或 $-N(R'')C(O)-(CH_2)-C(O)N(R'')-(CH_2)_x-O(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A^2-$ ；其中 R' 為甲基； R'' 為氫；各 x 及 y 獨立地為 1 至 10 的整數；各 q 獨立地為 2 至 10 的整數；且各 A^2 係獨立地選自鍵、視需要經取代之 C_{1-12} 烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視需要經取代之 5-至 10 員伸雜芳基及視需要經取代之 4-至 10 員伸雜環烷基。

【0244】 在一些實施例中，該連接子包含 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 或 $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A^2-(CH_2CH_2-O)_{x3}-$ ，其中 A^2 為視需要經取代之 4-至 10 員伸雜環烷基或伸螺環基(spirocyclene)，且各 $x1$ 、 $x2$ 及 $x3$ 獨立地為 1 至 15 的整數。

【0245】 在一些實施例中， A^2 係選自 、 或 。在一些實施例中， A^2 為 。在一些實施例中， A^2 為 。在一些實施例中， A^2 為 。

【0246】 在一些實施例中， A^2 包含具有以下結構之部分：



其中，
 X^2 係不存在或 $-C(O)-$ ；且
 R^{26} 為視需要經取代之 C_{1-50} 烷基或 C_{1-50} 雜烷基。

【0247】 在一些實施例中， X^2 為 $-C(O)-$ 。在一些實施例中， X^2 係不

存在。

【0248】 在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-50} 烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-40} 烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-30} 烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-20} 烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-10} 烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-50} 雜烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-40} 雜烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-30} 雜烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-20} 雜烷基。在一些實施例中， R^{26} 為 C_{1-10} 雜烷基。在一些實施例中，雜烷基為聚乙二醇(PEG)。

【0249】 在一些實施例中，該連接子係經選自 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 C_{1-12} 烷基、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 及 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 之基團與第一末端接合；其中各 R^{1a} 獨立地為氫或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基或視需要經取代之 C_{1-12} 伸烷基、視需要經取代之 C_{2-10} 伸烯基、視需要經取代之 C_{2-10} 伸炔基、視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基。

【0250】 在一些實施例中，該連接子係經選自 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_x\text{-O)}-$ 、 $-\text{((CH}_2\text{)}_y\text{-NR}^{1a})-$ 、視需要經取代之 C_{1-12} 伸烷基、視需要經取代之 C_{2-10} 伸烯基、視需要經取代之 C_{2-10} 伸炔基、視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與第一末端接合，其中各 x 獨立地為1至4，各 y 獨立地為1至4，且各 R^{1a} 獨立地為氫或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。

【0251】 在一些實施例中，該連接子係經選自 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 C_{1-12}

烷基、-CONR^{1a}-及-NR^{1a}CO-之基團與第一末端接合。

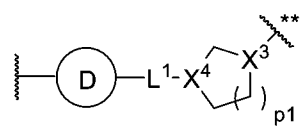
【0252】 在一些實施例中，該連接子係經選自-CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基、-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR^{1a}-、-NR¹SO₂-、-P(O)OH-、-((CH₂)_x-O)-、-((CH₂)_y-NR^{1a})-、視需要經取代之-C₁₋₁₂伸烷基、視需要經取代之C₂₋₁₀伸烯基、視需要經取代之C₂₋₁₀伸炔基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與第二末端接合，其中各x獨立地為1至4，各y獨立地為1至4，且各R^{1a}獨立地為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基。

【0253】 在一些實施例中，該連接子係經選自-CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-((CH₂)_x-O)-、-((CH₂)_y-NR^{1a})-、-O-、視需要經取代之-C₁₋₁₂烷基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與第二末端接合，其中各x獨立地為1至4，各y獨立地為1至4，且各R¹獨立地為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，該連接子係經選自-CO-、-NR^{1a}-、C₁₋₁₂烷基、-CONR^{1a}-及-NR^{1a}CO-之基團與第二末端接合。

【0254】 在一些實施例中，該連接子係經選自視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與第一或第二末端接合。在一些實施例中，該連接子係經選自視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與第二末端接合。

【0255】 在一些實施例中，該連接子係經包含式(C-1)之結構之部

分或其醫藥上可接受之鹽與第二末端接合：



式(C-1)，

其中，

環D係不存在或伸芳基或伸雜環烷基；

L¹係不存在或視需要經取代之伸烷基或伸烯基；

各X³及X⁴獨立地為CH或N；

p₁為0至3；且

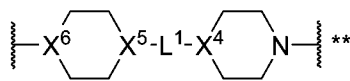
**表示對第二末端的附接。

【0256】 在一些實施例中，環D係不存在。在一些實施例中，環D為C₄-C₇伸雜環烷基。

【0257】 在一些實施例中，X³為N。在一些實施例中，X³為CH。

【0258】 在一些實施例中，X⁴為N。在一些實施例中，X⁴為CH。

【0259】 在一些實施例中，該連接子係經包含式(C-2)之結構之部分或其醫藥上可接受之鹽與第二末端接合：



式(C-2)，

其中，

各X⁵及X⁶獨立地為N或CH。

【0260】 在一些實施例中，X⁴及X⁵中之各者獨立地為N或CH；且X⁶為N。

【0261】 在一些實施例中，L¹係不存在。

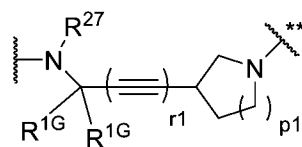
【0262】 在一些實施例中，L¹為-(C^{R1G}R^{1G})_x-(伸烷基)₂-

$(CR^{1G}R^{1G})_y-$ ；其中x及y各獨立地為0或1；且各 R^{1G} 為氫或 C_1-C_3 烷基。

【0263】 在一些實施例中， L^1 為 C_1-C_3 伸烷基或 C_1-C_3 伸烯基。

【0264】 在一些實施例中， L^1 為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-C\equiv C-$ 或 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C\equiv C-$ 。在一些實施例中， L^1 為 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 。

【0265】 在一些實施例中，該連接子係經包含式(C-3)之結構之部分或其醫藥上可接受之鹽與第二末端接合：



式(C-3)，

其中，

p_1 為0至3；

r_1 為1至3；

R^{27} 為視需要經取代之 C_{1-50} 烷基、 C_{1-50} 雜烷基、 $-C(O)(C_{1-50}$ 烷基)或 $-C(O)(C_{1-50}$ 雜烷基)，其中各烷基及雜烷基係視需要經取代的；

各 R^{1G} 獨立地為氫或 C_1-C_3 烷基；且

**表示對第二末端的附接。

【0266】 在一些實施例中， R^{27} 為視需要經取代之 C_{1-50} 烷基或 C_{1-50} 雜烷基。在一些實施例中， R^{27} 為 $-C(O)(C_{1-50}$ 烷基)或 $-C(O)(C_{1-50}$ 雜烷基)，其中各烷基及雜烷基係視需要經取代的。

【0267】 在一些實施例中， R^{27} 為 C_{1-50} 烷基。在一些實施例中， R^{27} 為 C_{1-40} 烷基。在一些實施例中， R^{27} 為 C_{1-30} 烷基。在一些實施例中， R^{27} 為 C_{1-20} 烷基。在一些實施例中， R^{27} 為 C_{1-10} 烷基。在一些實施例中， R^{27} 為

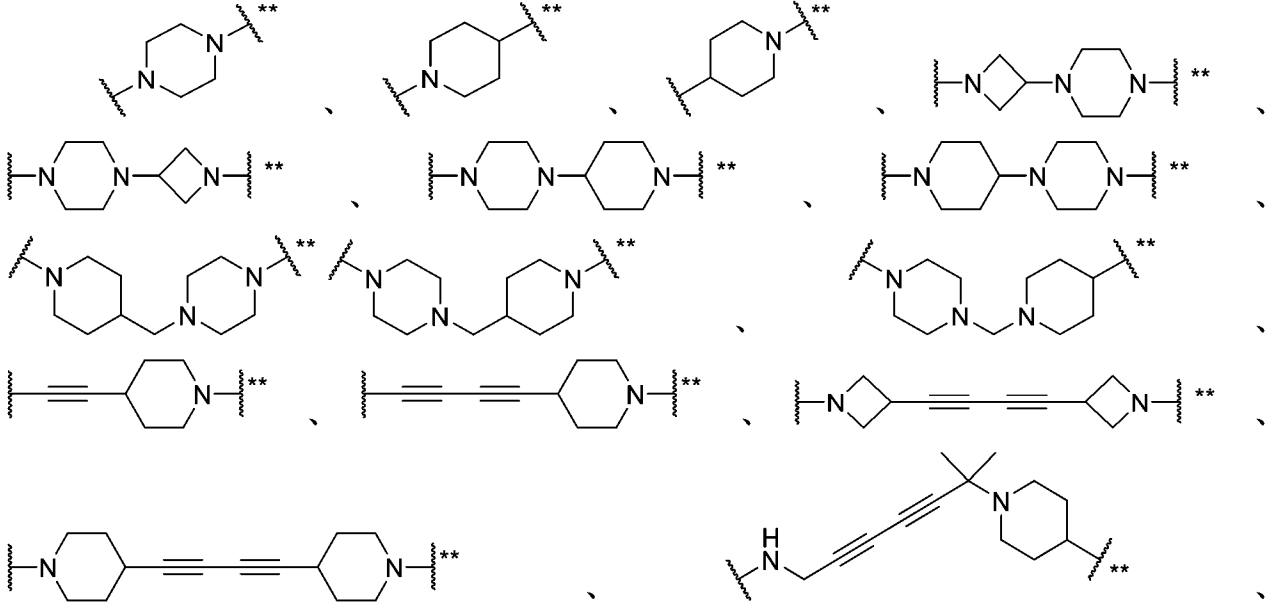
C₁₋₅₀雜烷基。在一些實施例中，R²⁷為C₁₋₄₀雜烷基。在一些實施例中，R²⁷為C₁₋₃₀雜烷基。在一些實施例中，R²⁷為C₁₋₂₀雜烷基。在一些實施例中，R²⁷為C₁₋₁₀雜烷基。在一些實施例中，雜烷基為聚乙二醇(PEG)。

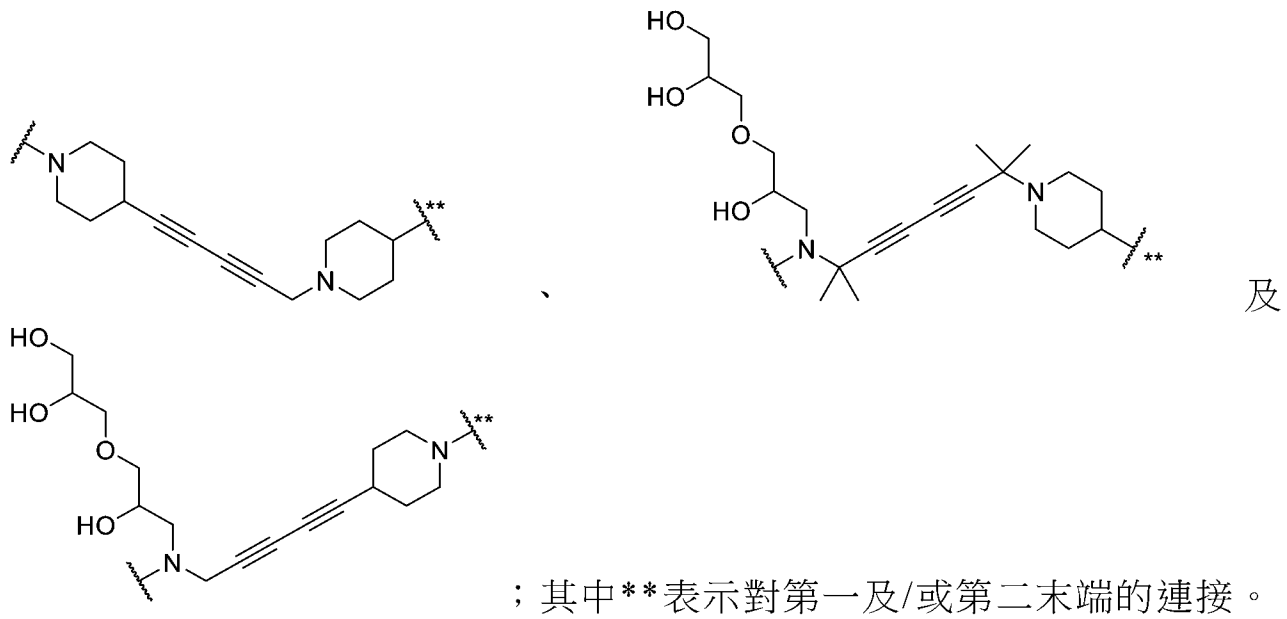
【0268】 在一些實施例中，各R^{1G}獨立地為氫。在一些實施例中，R^{1G}獨立地為C₁-C₃烷基。在一些實施例中，C₁-C₃烷基為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，各R^{1G}獨立地為甲基。

【0269】 在一些實施例中，p₁為0、1或2。在一些實施例中，p₁為0。在一些實施例中，p₁為1。在一些實施例中，p₁為2。

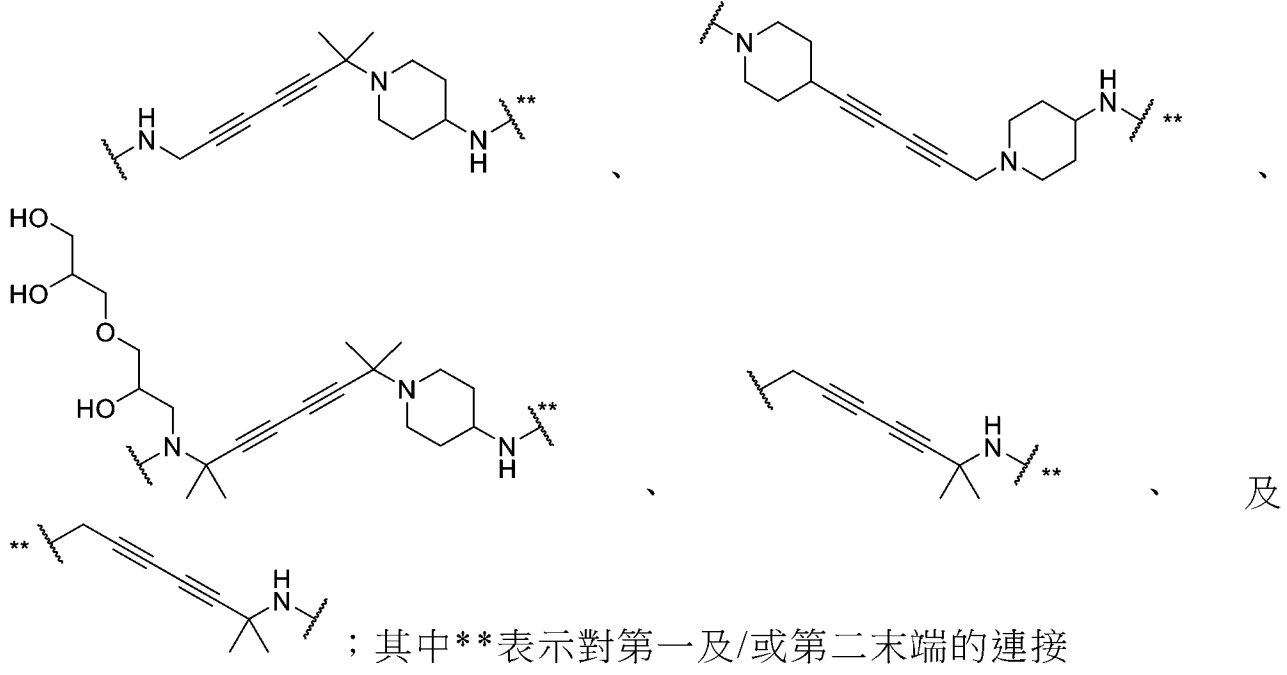
【0270】 在一些實施例中，r₁為1或2。在一些實施例中，r₁為1。在一些實施例中，r₁為2。

【0271】 在一些實施例中，該連接子係經選自以下之基團與第一及/或第二末端接合：





【0272】 在一些實施例中，該連接子係經選自以下之基團與第一及/或第二末端接合：



【0273】 在一些實施例中，該連接子係經上文所述的基團中之一者獨立地與第一及第二末端接合。在一些實施例中，該連接子係經上文所述的基團中之任何者接合至第一末端。在一些實施例中，該連接子係經上文所述的基團中之任何者接合至第二末端。

細胞穿透配體

【0274】 在某些實施例中，該等化合物包含細胞穿透配體部分。

【0275】 在某些實施例中，該細胞穿透配體部分為多肽。

【0276】 在某些實施例中，該細胞穿透配體部分為含有少於30個胺基酸殘基之多肽。

【0277】 在某些實施例中，該多肽係選自SEQ ID NO.1至SEQ ID NO.37(含)中之任何者。

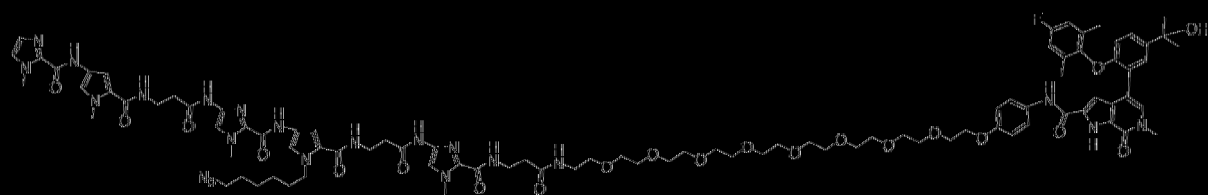
【0278】 亦提供其中可將上文任何實施例與此等實施例中之任何一者或多者組合，前提條件為該組合並非相互排斥之實施例。

【0279】 如本文所用，當一個實施例定義為不同於另一實施例時，兩個實施例係「相互排斥」。例如，其中兩個基團組合以形成環烷基之實施例與其中一個基團為乙基，另一個基團為氫之實施例相互排斥。類似地，其中一個基團為CH₂之實施例與其中該相同基團為NH之實施例相互排斥。

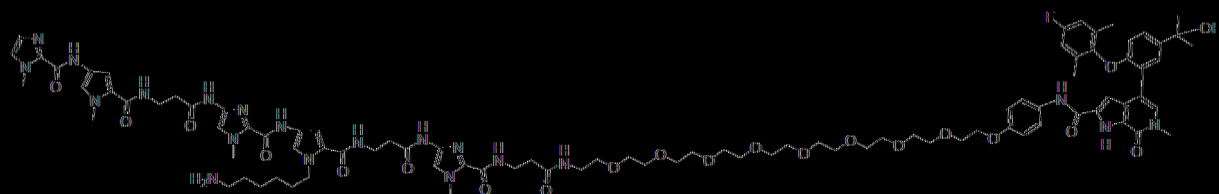
【0280】 在一些實施例中，本文所述的轉錄調節化合物或其醫藥上可接受之鹽之非限制性實例呈現於表3中。

表3. 本揭示之化合物。

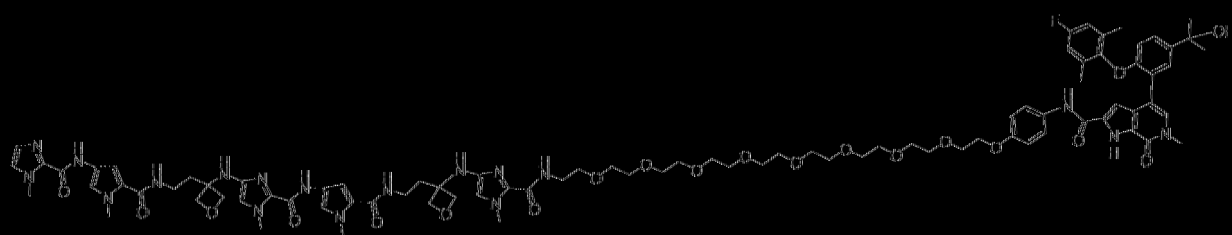
263



264



265



使用方法

〔0281〕 本揭示亦關於一種調節 fxn 之轉錄之方法，該方法包括使 fxn 與如本文所述的化合物接觸之步驟。可監測細胞表型、細胞增殖、 fxn 之轉錄、自 fxn 之轉錄產生mRNA、 fxn 之轉譯、藉由 fxn 編碼的蛋白質產生之生化學輸出變化、或由 fxn 編碼的蛋白質與天然結合搭配物之非共價結合。此類方法可係疾病之治療模式、生物檢定、細胞檢定、生化檢定及類似者。

〔0282〕 本文亦提供一種治療藉由 fxn 之轉錄介導之疾病之方法，該方法包括對有需要患者投與治療有效量之如本文所揭示的轉錄調節分子或其鹽。

〔0283〕 在某些實施例中，該疾病為弗里德希氏運動失調症(FA)。

〔0284〕 亦提供一種如本文所揭示的轉錄調節分子用作用於治療藉由 fxn 之轉錄介導之疾病之藥物之用途。

〔0285〕 本文亦提供一種調節 fxn 之轉錄之方法，該方法包括使 fxn

與如本文所揭示的轉錄調節分子或其鹽接觸。

【0286】 本文亦提供一種治療有需要患者中弗里德希氏運動失調症之方法，該方法包括對該患者投與如本文所述的轉錄調節分子。

【0287】 本文亦提供一種用於達成患者中效應之方法，該方法包括對患者投與治療有效量之如本文所揭示的化合物或其鹽，其中該效應係選自改良之神經感覺、改良之視力、改良之平衡、改良之步態、降低之葡萄糖敏感性及降低之碳水化合物敏感性。

【0288】 在一些實施例中，該方法包括緩解肌肉萎縮、運動失調、束化或癱瘓中之一者或多者。

【0289】 本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之5個或更多個重複的個體之治療。本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之10個或更多個重複的個體之治療。本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之20個或更多個重複的個體之治療。本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之50個或更多個重複的個體之治療。本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之100個或更多個重複的個體之治療。本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之200個或更多個重複的個體之治療。本揭示的某些化合物可有效用於其基因型具有GAA之500個或更多個重複的個體之治療。

【0290】 亦提供一種調節個體中由*fxn*介導之功能之方法，該方法包括投與治療有效量之如本文所揭示的化合物。

【0291】 亦提供一種包含如本文所揭示的化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0292】 在某些實施例中，該醫藥組合物經調配物以用於口服投

與。

【0293】 在某些實施例中，該醫藥組合物經調配物以用於靜脈內注射及/或輸注。

【0294】 在某些實施例中，該口服醫藥組合物係選自錠劑及膠囊。

【0295】 在某些實施例中，提供治療之離體方法。離體方法通常包括從個體移除之細胞、器官及/或組織。可將該等細胞、器官及/或組織例如於適宜條件下與藥劑一起培養。通常將所接觸的細胞、器官及/或組織返送至供體、放置於接受者中、或儲存以供未來使用。因此，該化合物一般係含在醫藥上可接受之載劑中。

【0296】 在某些實施例中，該醫藥組合物之投與在治療的6小時內調節 fxn 之表現。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與在治療的24小時內調節 fxn 之表現。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與在治療的72小時內調節 fxn 之表現。

【0297】 在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現增加2倍。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現增加5倍。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現增加10倍。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現增加20倍。

【0298】 在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現減少20%。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現減少50%。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現減少80%。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現減少90%。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現減少95%。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現減少99%。

【0299】 在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現落在針對健康個體所觀測到的表現量的25%以內。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現落在針對健康個體所觀測到的表現量的50%以內。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現落在針對健康個體所觀測到的表現量的75%以內。在某些實施例中，該醫藥組合物之投與引起 fxn 之表現落在針對健康個體所觀測到的表現量的90%以內。

醫藥組合物及投與

【0300】 亦提供一種調節個體中由 fxn 介導之功能之方法，該方法包括投與治療有效量之如本文所揭示的化合物。

【0301】 亦提供一種包含如本文所揭示的化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0302】 在某些實施例中，該醫藥組合物經調配物以用於口服投與。

【0303】 在某些實施例中，該醫藥組合物經調配物以用於靜脈內注射或輸注。

【0304】 在某些實施例中，該口服醫藥組合物係選自錠劑及膠囊。

【0305】 在某些實施例中，提供治療之離體方法。離體方法通常包括從個體移除之細胞、器官或組織。可將該等細胞、器官或組織例如於適宜條件下與藥劑一起培養。通常將所接觸的細胞、器官或組織返送至供體、放置於接受者中、或儲存以供未來使用。因此，該化合物一般係含在醫藥上可接受之載劑中。

【0306】 在某些實施例中，該化合物在小於約5 μM 之濃度下係有效的。在某些實施例中，該化合物在小於約1 μM 之濃度下係有效的。在某

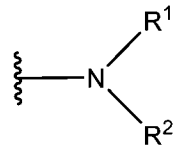
些實施例中，該化合物在小於約400 nM之濃度下係有效的。在某些實施例中，該化合物在小於約200 nM之濃度下係有效的。在某些實施例中，該化合物在小於約100 nM之濃度下係有效的。在某些實施例中，該化合物在小於約50 nM之濃度下係有效的。在某些實施例中，該化合物在小於約20 nM之濃度下係有效的。在某些實施例中，該化合物在小於約10 nM之濃度下係有效的。

縮寫與定義

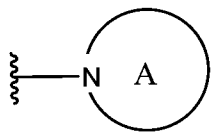
【0307】 如本文所用，以下術語具有所指示的含義。

【0308】 應理解，某些基團命名規約可包括單基或雙基，取決於上下文。例如，在取代基需要對分子之其餘部分的兩個附接點下，應理解，取代基為雙基。例如，經識別為需要兩個附接點之烷基之取代基包括雙基，諸如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-及類似物。其他基團命名規約清楚地指示基團為雙基，諸如「伸烷基」、「伸烯基」、「伸芳基」、「伸雜芳基」。

【0309】 當兩個R基稱為「連同其所附接的原子一起」形成環(例如碳環基、雜環基、芳基或雜芳基環)時，意指原子及該兩個R基之集體單元為所列舉的環。當單獨地採用時，該環不受各R基之定義另外限制。例如，當存在以下子結構時：

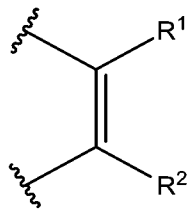


且R¹及R²定義為選自由氫及烷基組成之群，或R¹及R²連同其所附接的氮一起形成雜環基，意指R¹及R²可選自氫或烷基，或替代地，該子結構具有結構：

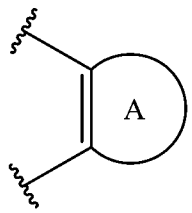


其中環A為含有所描繪的氮之雜芳基環。

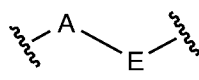
【0310】 相似地，當兩個「相鄰」R基稱為「連同其所附接的原子一起」形成環時，意指該等原子之集體單元、介入鍵及兩個R基為所列舉的環。例如，當存在以下子結構時：



且R¹及R²定義為選自由氫及烷基組成之群，或R¹及R²連同其所附接的原子一起形成芳基或碳環基，意指R¹及R²可選自氫或烷基，或替代地，該子結構具有結構：



其中A為芳基環或含有所描繪的雙鍵之碳環基。

【0311】 在取代基經描繪作雙基(亦即，具有對分子之其餘部分的兩個附接點)之任何情況下，應理解，除非另有指示，否則該取代基可以任何方向組態附接。因此，例如，經描繪作-AE-或  之取代基包括取代基經定向成使得A附接在分子之最左附接點處以及其中A附接在分子之最右附接點處之情況。

【0312】 當揭示值之範圍，且使用表示法「n₁ ... 至n₂」或「n₁ ... 與n₂之間」，其中n₁及n₂為數字時，然後，除非另有指明，否則此表示法意欲包括數字本身及介於其之間的範圍。此範圍可係結束值之間的整數或

連續值且包括結束值。舉例而言，範圍「2至6個碳」意欲包括兩個、三個、四個、五個及六個碳，因為碳以整數單元出現。比較(舉例而言)範圍「1至3 μM (微莫耳)」，其意欲包括1 μM 、3 μM 及介於任何數目之有效數字之間的一切(例如1.255 μM 、2.1 μM 、2.9999 μM 等)。

【0313】 術語「約」如本文所用意欲限定其修飾的數值，表示此一直值為誤差邊界內的變數。當未列舉特定誤差邊界(諸如圖表或資料表中所給出的平均值之標準偏差)時，術語「約」應理解為意指將涵蓋所列舉之值之範圍及亦將藉由向上或向下四捨五入至該數字而包括之範圍，考慮到有效數字。

【0314】 術語「聚醯胺」係指可連接單元經醯胺(亦即CONH)鍵化學結合之聚合物；視需要，聚醯胺包括與其結合之化學探針。聚醯胺可藉由使用此項技術中已知的方法使甲酸(COOH)與胺(RR'NH)逐步縮合來合成。替代地，聚醯胺可使用體外酶促反應、或藉由採用微生物之發酵來形成。

【0315】 術語「可連接單元」係指視需要含有氮取代基之甲基咪唑、甲基吡咯及直鏈及分支鏈脂族官能基(例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基及類似物)及其化學衍生物。可連接單元之脂族官能基可例如藉由此項技術中熟知的方法在合成聚醯胺期間縮合B-丙胺酸或二甲基胺基丙基胺來提供。

【0316】 術語「連接子」係指至少10個連續原子之鏈。在某些實施例中，連接子含有不超過20個非氫原子。在某些實施例中，連接子含有不超過40個非氫原子。在某些實施例中，連接子含有不超過60個非氫原子。在某些實施例中，連接子含有選自C、H、N、O及S之原子。在某些

實施例中，每個非氫原子經化學鍵結至連接子中之2個鄰近原子、或連接子中之一個鄰近原子及連接子之末端。在某些實施例中，連接子與其所附接的兩個其他基團中之至少一者形成醯胺鍵。在某些實施例中，連接子與其所附接的兩個其他基團中之至少一者形成酯或醚鍵。在某些實施例中，連接子與其所附接的兩個其他基團中之至少一者形成硫酯或硫醚鍵。在某些實施例中，連接子與其所附接的兩個其他基團中之至少一者形成直接碳-碳鍵。在某些實施例中，連接子與其所附接的兩個其他基團中之至少一者形成胺或醯胺鍵。在某些實施例中，連接子包含 $-(CH_2OCH_2)-$ 單元。在某些實施例中，連接子包含 $-(CH(CH_3)OCH_2)-$ 單元。在某些實施例中，連接子包含 $-(CH_2NR_NCH_2)$ 單元(對於 $R_N = C_{1-4}$ 烷基)。在某些實施例中，連接子包含伸芳基、伸環烷基或伸雜環烷基部分。

【0317】 術語「間隔子」係指至少5個連續原子之鏈。在某些實施例中，間隔子含有不超過10個非氫原子。在某些實施例中，間隔子含有選自C、H、N、O及S之原子。在某些實施例中，間隔子與其所附接的兩個其他基團形成醯胺鍵。在某些實施例中，間隔子包含 $-(CH_2OCH_2)-$ 單元。在某些實施例中，間隔子包含 $-(CH_2NR_NCH_2)-$ 單元(對於 $R_N = C_{1-4}$ 烷基)。在某些實施例中，在生理pH下，間隔子含有至少一個正電荷。

【0318】 術語「彎組分」係指約4至10個連續原子之鏈。在某些實施例中，彎組分含有選自C、H、N、O及S之原子。在某些實施例中，彎組分與其所附接的兩個其他基團形成醯胺鍵。在某些實施例中，在生理pH下，彎組分含有至少一個正電荷。

【0319】 術語「核酸」及「核苷酸」係指此項技術中熟知的核糖核苷酸及去氧核糖核苷酸及其類似物。

【0320】術語「寡核苷酸序列」係指具有限定序列及長度(例如2、3、4、5、6或甚至更多個核苷酸)之複數個核酸。術語「寡核苷酸重複序列」係指寡核苷酸序列之連續擴增。

【0321】此項技術中熟知的術語「轉錄」係指藉由DNA指導之RNA聚合酶合成RNA(亦即核糖核酸)。術語「調節轉錄」係指轉錄水平之變化，該變化可藉由此項技術中熟知的方法(例如mRNA(轉錄之產物)之檢定)來測定。在某些實施例中，調節係轉錄之增加。在其他實施例中，調節係轉錄之減少。

【0322】術語「接觸」係指使化合物(例如本揭示之轉錄調節分子)接近所需標靶基因。該接觸可導致結合至標靶部分或導致標靶部分之構形變化。

【0323】術語「醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指羰基，其附接至烯基、烷基、芳基、環烷基、雜芳基、雜環或附接至羰基之原子為碳之任何其他部分。「乙醯基」基團係指-C(O)CH₃基。「烷基羰基」或「烷醯基」基團係指經羰基附接至母體分子部分之烷基。此類基團之實例包括甲基羰基及乙基羰基。醯基之實例包括甲醯基、烷醯基及芳醯基。

【0324】術語「烯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指具有一或多個雙鍵且含有2至20個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。在某些實施例中，該烯基將包含2至6個碳原子。術語「伸烯基」係指附接在兩個或更多個位置處的碳-碳雙鍵系統，諸如伸乙烯基[(-CH=CH-),(-C::C-)]。適宜烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基及類似物。除非另有指明，否則術語「烯基」可包括「伸烯基」基團。

【0325】術語「烷氧基」如本文中單獨或以組合方式所用係指烷基

醚基，其中術語烷基如下所定義。適宜烷基醚基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基及類似物。

【0326】 術語「烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指含有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。在某些實施例中，該烷基將包含1至10個碳原子。在其他實施例中，該烷基將包含1至8個碳原子。烷基可如本文中所定義視需要取代。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、辛基、壬基及類似物。術語「伸烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指衍生自直鏈或分支鏈飽和烴之附接在兩個或更多個位置處的飽和脂族基團，諸如亞甲基(-CH₂-)。除非另有指明，否則術語「烷基」可包括「伸烷基」基團。

【0327】 術語「烷基胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經胺基附接至母體分子部分之烷基。適宜烷基胺基可經單烷基化或二烷基化，形成基團，諸如例如N-甲基胺基、N-乙基胺基、N,N-二甲基胺基、N,N-乙基甲基胺基及類似物。

【0328】 術語「亞烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指其中碳-碳雙鍵之一個碳原子屬於烯基所附接的部分之烯基。

【0329】 術語「烷基硫基」如本文中單獨或以組合方式所用係指烷基硫醚(R-S-)基團，其中術語烷基係如上所定義且其中硫可經單一或雙重氧化。適宜烷基硫醚基團之實例包括甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、異丁基硫基、第二丁基硫基、第三丁基硫基、甲磺醯基、乙亞磺醯基及類似物。

【0330】術語「炔基」如本文中單獨或以組合方式所用係指具有一或多個三鍵且含有2至20個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。在某些實施例中，該炔基包含2至6個碳原子。在其他實施例中，該炔基包含2至4個碳原子。術語「伸炔基」係指附接在兩個位置處的碳-碳三鍵，諸如伸乙炔基 $[(-C\equiv C-, -C\equiv C-)]$ 。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、羥基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基及類似物。除非另有指明，否則術語「炔基」可包含「伸炔基」基團。

【0331】術語「醯胺基」及「胺甲醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指如下文所述的經羰基附接至母體分子部分之胺基，或反之亦然。術語「C-醯胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指具有如本文所定義或如由指定的特別列舉的「R」基團所定義之R及R'- $C(O)N(RR')$ 基。術語「N-醯胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指具有如本文所定義或如由指定的特別列舉的「R」基團所定義之R及R'- $RC(O)N(R')$ -基團。術語「醯基胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指包括經胺基附接至母體部分之醯基。「醯基胺基」基團之一個實例為乙醯基胺基 $(CH_3C(O)NH-)$ 。

【0332】術語「醯胺」如本文中單獨或以組合方式所用係指 $-C(O)NRR'$ ，其中R及R'獨立地選自氫、烷基、醯基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中的任何者可本身係視需要經取代的。另外，R及R'可組合形成雜環烷基，其中的任一者可係視需要經取代。醯胺可藉由羧酸與胺之直接縮合或藉由使用醯氯來形成。此外，偶聯試劑係此項技術中已知的，包括基於碳二亞胺之化合物，諸如DCC及EDCI。

【0333】術語「胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-

NRR'，其中R及R'係獨立地選自氫、烷基、鹵基、雜烷基、芳基、環烷基、雜芳基及雜環烷基，其中的任何者可本身係視需要經取代的。另外，R及R'可組合形成雜環烷基，其中的任一者可係視需要經取代。

【0334】 術語「芳基」如本文中單獨或以組合方式所用意指含有一個、兩個或三個環之碳環芳族系統，其中此類多環系統經稠合在一起。術語「芳基」包括芳族基團，諸如苯基、萘基、蒽基及菲基。術語「伸芳基」包括芳族基團，諸如伸苯基、伸萘基、伸蒽基及伸菲基。

【0335】 術語「芳基烯基」或「芳烯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經烯基附接至母體分子部分之芳基。

【0336】 術語「芳基烷氧基」或「芳烷氧基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經烷氧基附接至母體分子部分之芳基。

【0337】 術語「芳基烷基」或「芳烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經烷基附接至母體分子部分之芳基。

【0338】 術語「芳基炔基」或「芳炔基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經炔基附接至母體分子部分之芳基。

【0339】 術語「芳基烷醯基」或「芳烷醯基」或「芳醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指衍生自經芳基取代之烷羧酸之醯基，諸如苯甲醯基、萘甲醯基、苯基乙醯基、3-苯基丙醯基(氫桂皮醯基(hydrocinnamoyl))、4-苯基丁炔基、(2-萘基)乙醯基、4-氯氫桂皮醯基及類似物。

【0340】 術語芳基氧基如本文中單獨或以組合方式所用係指經氧基附接至母體分子部分之芳基。

【0341】 術語「苯并(benzo)」及「苯并(benz)」如本文中單獨或以

組合方式所用係指衍生自苯之二價基團 $C_6H_4=$ 。實例包括苯并噻吩及苯并咪唑。

【0342】術語「胺基甲酸酯」如本文中單獨或以組合方式所用係指胺基甲酸之酯($-NHCOO-$)，其可自氮端或酸端附接至母體分子部分，且其可如本文中所定義視需要取代。

【0343】術語「O-胺甲醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指 $-OC(O)NRR'$ 基團，其中R及R'係如本文中所定義。

【0344】術語「N-胺甲醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指 $ROC(O)NR'$ -基團，其中R及R'係如本文中所定義。

【0345】術語「羰基」如本文中當單獨使用時包括甲醯基 $[-C(O)H]$ 及以組合方式使用時為 $-C(O)-$ 基團。

【0346】術語「羧基(carboxyl/carboxy)」如本文所用係指 $-C(O)OH$ 或相應「羧酸酯」陰離子，諸如係呈羧酸鹽。「O-羧基」基團係指 $RC(O)O-$ 基團，其中R係如本文所定義。「C-羧基」基團係指 $-C(O)OR$ 基團，其中R係如本文所定義。

【0347】術語「氰基」如本文中單獨或以組合方式所用係指 $-CN$ 。

【0348】術語「環烷基」或替代地「碳環」如本文中單獨或以組合方式所用係指飽和或部分飽和單環、二環或三環烷基，其中各環狀部分含有3至12個碳原子環成員且其可視需要為如本文中所定義視需要取代之苯并稠合環系統。在某些實施例中，該環烷基將包含5至7個碳原子。此類環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、四氫萘基、二氫茚基、八氫萘基、2,3-二氫-1H-茚基、金剛烷基及類似物。「二環」及「三環」如本文所用意欲包括稠合環系統(諸如十氫萘、八氫萘)以

及多環(多中心)飽和或部分不飽和類型。後一類型之異構體一般以雙環[1,1,1]戊烷、樟腦、金剛烷及雙環[3,2,1]辛烷例示。

【0349】 術語「酯」如本文中單獨或以組合方式所用係指橋接在碳原子處連接的兩個部分之羧基。

【0350】 術語「醚」如本文中單獨或以組合方式所用係指橋接在碳原子處連接的兩個部分之氧基。

【0351】 術語「鹵」或「鹵素」如本文中單獨或以組合方式所用係指氟、氯、溴或碘。

【0352】 術語「鹵烷氧基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經氧原子附接至母體分子部分之鹵烷基。

【0353】 術語「鹵烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指具有如上文所定義的含義之烷基，其中一或多個氫係經鹵素置換。具體包括單鹵烷基、二鹵烷基及多鹵烷基。舉一例而言，單鹵烷基可在基團內具有碘、溴、氯或氟原子。二鹵及多鹵烷基可具有相同鹵原子中之二者或更多者或不同鹵基之組合。鹵烷基之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基及二氯丙基。「伸鹵烷基」係指附接在兩個或更多個位置處的鹵烷基。實例包括氟亞甲基(-CFH-)、二氟亞甲基(-CF₂-)、氯亞甲基(-CHCl-)及類似物。

【0354】 術語「雜烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指完全飽和或含有1至3個不飽和度之穩定直鏈或分支鏈、或其組合，其由所述數目之碳原子及一至三個選自N、O及S之雜原子組成，且其中該N及S原子可視需要經氧化且該N雜原子可視需要經四級化。雜原子可放置在雜烷

基之任何內部位置處。多達兩個雜原子可係連續的，例如例如-CH₂-NH-OCH₃。

【0355】 術語「雜芳基」如本文中單獨或以組合方式所用係指3至15員不飽和雜單環、或稠合單環、二環或三環系統，其中該等稠合環中之至少一者為芳族，其含有至少一個選自N、O及S之原子。在某些實施例中，該雜芳基將包含1至4個雜原子作為環成員。在其他實施例中，該雜芳基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜芳基將包含5至7個原子。該術語亦包括稠合多環基團，其中雜環經與芳基環稠合，其中雜芳基環經與其他雜芳基環稠合，其中雜芳基環經與雜環烷基環稠合，或其中雜芳基環經與環烷基環稠合。雜芳基之實例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三唑基、哌喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、異噻唑基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡啶基、苯并三唑基、苯并二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氫喹啉基、四唑并噻嗪基、四氫異喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基及類似物。示例性三環雜環基團包括咔唑基、苯并呋喃基(benzidolyl)、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、佔噸基(xanthenyl)及類似物。

【0356】 術語「雜環烷基」及可互換地「雜環」如本文中單獨或以組合方式所用各指含有至少一個雜原子作為環成員之飽和、部分不飽和或完全不飽和(但非芳族)單環、二環或三環雜環基，其中各該雜原子可獨立

地選自氮、氧及硫。在某些實施例中，該雜環烷基將包含1至4個雜原子作為環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將包含1至2個雜原子作為環成員。在某些實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至8個環成員。在其他實施例中，該雜環烷基將在各環中包含3至7個環成員。又在其他實施例中，該雜環烷基將在各環中包含5至6個環成員。「雜環烷基」及「雜環」意欲包括砜、亞砜、三級氮環成員之N-氧化物及碳環稠合及苯并稠合環系統；另外，兩個術語亦包括其中雜環經稠合至如本文所定義的芳基或一個另外雜環基之系統。雜環基之實例包括四氫異喹啉、氮雜環丙基、吡啶基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、二氫異吲哚基、二氫異喹啉基、二氫吡啉基、二氫苯并二噁英基(dihydrobenzodioxinyl)、二氫[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氫吲哚基、二氫吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧雜環戊烷基、異吲哚啉基、嗎啉基、哌嗪基、吡咯啶基、四氫吡啶基、哌啶基、硫嗎啉基及類似物。除非特別禁止，否則雜環基可係視需要經取代的。

【0357】術語「胼基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經單鍵接合之兩個胺基，亦即-N-N-。

【0358】術語「羥基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-OH。

【0359】術語「羥基烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指經烷基附接至母體分子部分之羥基。

【0360】術語「亞胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指=N-。

【0361】術語「亞胺基羥基」如本文中單獨或以組合方式所用係指=N(OH)及=N-O-。

【0362】片語「在主鏈中」係指始於基團附接至本文所揭示的式中之任一式之化合物或分子的點之碳原子之最長連續或相鄰鏈。

【0363】術語「異氰酸基」係指-NCO基團。

【0364】術語「異硫氰基」係指-NCS基團。

【0365】片語「原子之線性鏈」係指獨立地選自碳、氮、氧及硫之原子之最長直鏈。

【0366】術語「低碳數」如本文中單獨或以組合方式所用未另外明確定義下意指含有1至(且含)6個碳原子(亦即C₁-C₆烷基)。

【0367】術語「低碳數芳基」如本文中單獨或以組合方式所用意指苯基或萘基，其中任一者可視需要如所提供進行取代。

【0368】術語「低碳數雜芳基」如本文中單獨或以組合方式所用意指1)包含五個或六個環成員之單環雜芳基，其中一至四個該等成員可為選自N、O及S之雜原子，或2)二環雜芳基，其中該等稠合環中之各者包含五個或六個環成員，該等環成員在其之間包含一至四個選自N、O及S之雜原子。

【0369】術語「低碳數環烷基」如本文中單獨或以組合方式所用意指具有三至六個環成員之單環環烷基(亦即C₃-C₆環烷基)。低碳數環烷基可係不飽和的。低碳數環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0370】術語「低碳數雜環烷基」如本文中單獨或以組合方式所用意指具有三至六個環成員之單環雜環烷基，其中一至四個可為選自N、O及S之雜原子(亦即C₃-C₆雜環烷基)。低碳數雜環烷基之實例包括吡咯啉基、咪唑啉基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基及嗎啉基。低碳數雜環烷基可

係不飽和的。

【0371】術語「低碳數胺基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-NRR'，其中R及R'係獨立地選自氫及低碳數烷基，其中任一者可係視需要經取代。

【0372】術語「烷硫基(mercaptyl)」如本文中單獨或以組合方式所用係指RS-基團，其中R係如本文中所定義。

【0373】術語「硝基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-NO₂。

【0374】術語「氧基」或「氧雜」如本文中單獨或以組合方式所用係指-O-。

【0375】術語「側氧基」如本文中單獨或以組合方式所用係指=O。

【0376】術語「全鹵烷氧基」係指其中所有氫原子經鹵素原子置換之烷氧基。

【0377】術語「全鹵烷基」如本文中單獨或以組合方式所用係指其中所有氫原子經鹵素原子置換之烷基。

【0378】術語「磺酸酯」、「磺酸(sulfonic acid)」及「磺酸(sulfonic)」如本文中單獨或以組合方式所用係指-SO₃H基團及其陰離子，因為磺酸係用於鹽形成中。

【0379】術語「硫基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-S-。

【0380】術語「亞磺醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-S(O)-。

【0381】術語「磺醯基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-

$S(O)_2^-$ 。

【0382】術語「N-磺醯胺基」係指 $RS(=O)_2NR'$ -基團，其中R及R'如本文中所定義。

【0383】術語「S-磺醯胺基」係指 $-S(=O)_2NRR'$ -基團，其中R及R'如本文中所定義。

【0384】術語「硫雜」及「硫基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-S-基團或醚，其中氧經硫置換。硫基之氧化衍生物(亦即亞磺醯基及磺醯基)包括在硫雜及硫基之定義中。

【0385】術語「硫醇基」如本文中單獨或以組合方式所用係指-SH基團。

【0386】術語「硫基羰基」如本文中當單獨使用時包括硫基甲醯基 $-C(S)H$ 及以組合方式使用時為 $-C(S)-$ 基團。

【0387】術語「N-硫基胺甲醯基」係指 $ROC(S)NR'$ 基團，其中R及R'如本文中所定義。

【0388】術語「O-硫基胺甲醯基」係指 $OC(S)NRR'$ 基團，其中R及R'如本文中所定義。

【0389】術語「硫氰基」係指CNS基團。

【0390】術語「三鹵甲烷磺醯胺基」係指 $X_3CS(O)_2NR$ 基團，其中X為鹵素且R如本文所定義。

【0391】術語「三鹵甲磺醯基」係指 $X_3CS(O)_2$ 基團，其中X為鹵素。

【0392】術語「三鹵甲氧基」係指 X_3CO 基團，其中X為鹵素。

【0393】術語「三取代之矽基」如本文中單獨或以組合方式所用係

指在其三個自由價處經如本文中在經取代之胺基之定義下所列出的基團取代之聚矽氧基團。實例包括三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基、三苯基矽基及類似物。

【0394】 本文中的任何定義可與任何其他定義組合使用以描述複合結構基團。根據規約，任何此類定義之後續元件係附接至母體部分之元件。例如，複合基團烷基醯胺基將代表經醯胺基附接至母體分子之烷基，及術語烷氧基烷基將代表經烷基附接至母體分子之烷氧基。

【0395】 術語「視需要經取代」意指前端基團可係經取代或未經取代。當經取代時，「視需要經取代之」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特定指定基團組(單獨或以組合方式)之取代基：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、芳基氧基、低碳數烷氧基、低碳數鹵烷氧基、側氧基、低碳數醯基氧基、羰基、羧基、低碳數烷基羰基、低碳數羧基酯、低碳數甲醯胺基、氰基、氫、鹵素、羥基、胺基、低碳數烷基胺基、芳基胺基、醯胺基、硝基、硫醇基、低碳數烷基硫基、低碳數鹵烷基硫基、低碳數全鹵烷基硫基、芳基硫基、磺酸酯、磺酸、三取代之矽基、 N_3 、SH、SCH₃、C(O)CH₃、CO₂CH₃、CO₂H、吡啶基、噻吩、呋喃基、低碳數胺基甲酸酯及低碳數脲。在結構上可行之情況下，兩個取代基可經接合在一起以形成由零至三個雜原子組成之稠合五-、六-或七員碳環或雜環，例如形成亞甲基二氧基或伸乙基二氧基。視需要經取代之基團可係未經取代(例如-CH₂CH₃)、經完全取代(例如-CF₂CF₃)、經單取代(例如-CH₂CH₂F)或以在經完全取代與經單取代

之間的任何位置的水平取代(例如-CH₂CF₃)。在引述取代基而不限定取代下，涵蓋經取代之形式及未經取代之形式。在取代基限定為「經取代」之情況下，經取代之形式係具體意圖的。另外，可根據需要定義特定部分之不同可選取代基組；在此等情況下，可選取代將如所定義，通常緊接在片語「視需要經.....取代」之後。

【0396】 如本文所用，經取代之基團係衍生自其中一或多個氫原子已經另一原子或基團交換之未經取代之母體基團。除非另有指示，否則當認為基團係「經取代」時，意指該基團係經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、C₁-C₆雜烷基、C₃-C₇碳環基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、C₃-C₇-碳環基-C₁-C₆-烷基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、3至10員雜環基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、3至10員雜環基-C₁-C₆-烷基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、芳基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、芳基(C₁-C₆)烷基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5至10員雜芳基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、5至10員雜芳基(C₁-C₆)烷基(視需要經鹵素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷基及C₁-C₆鹵烷氧基取代)、鹵素、氰基、羥基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基(C₁-C₆)烷基(亦即醚)、芳基氧基、硫氫基(巯基)、鹵(C₁-C₆)烷基(例如-CF₃)、鹵(C₁-C₆)烷氧基(例如-OCF₃)、C₁-C₆烷基硫基、芳基硫基、胺基、胺基(C₁-C₆)烷

基、硝基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫基胺甲醯基、N-硫基胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、醯基、氰氧基、異氰酸基、氰硫基、異硫氰基、亞磺醯基、磺醯基及側氧基(=O)。在基團描述作「視需要經取代」之情況下，該基團可經上述取代基取代。

【0397】 除非另有定義，否則術語R或術語R'本身出現且不含數字指定時係指選自氫、烷基、環烷基、雜烷基、芳基、雜芳基、及雜環烷基之部分，其中任何者可係視需要經取代。此類R及R'基團應理解為如本文中所定義視需要取代。R基團是否具有數字指定，每個R基團，包括R、R'及Rⁿ (其中n=(1、2、3、...n))、每個取代基及每個術語經理解為在就從基團選擇方面彼此獨立。如果任何變數、取代基或術語(例如芳基、雜環、R等)在式或一般結構中出現超過一次，其在每次出現時的定義係獨立於在每次其他出現時的定義。熟習此項技術者將進一步瞭解，某些基團可附接至母體分子或可如所書寫從任一端佔據元件鏈中的位置。例如，不對稱基團諸如-C(O)N(R)-可在碳或氮處附接至母體分子。

【0398】 不對稱中心存在於本文所揭示的化合物或分子中。此等中心由符號「R」或「S」指定，取決於取代基在對掌性碳原子周圍的組態。應理解，本揭示涵蓋所有立體化學異構形式，包括非對映異構、對映異構、及差向異構形式、以及d-異構體及l-異構體、及其混合物。化合物或分子之個別立體異構體可自含有對掌性中心之市售起始物質或藉由製備對映異構體產物之混合物接著分離，諸如轉化成非鏡像異構體之混合物，接著分離或再結晶、層析技術、對掌性層析管柱上之對映異構體之直接分離、或此項技術中已知的任何其他適宜方法來合成製備。特定立體化學之

起始化合物或分子可商購獲得或可藉由此項技術中已知的技術製備及解析。另外，本文所揭示的化合物或分子可呈幾何異構體存在。本揭示包括所有順、反、順式、反式、異側(entgegen)(E)、及同側(zusammen)(Z)異構體以及其適宜混合物。另外，化合物或分子可呈互變異構體存在；所有互變異構體均藉由本揭示提供。另外，本文所揭示的化合物或分子可以非溶劑化以及具有醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似物)之溶劑化形式存在。一般而言，溶劑化形式被認為等同於非溶劑化形式。

【0399】 術語「鍵」係指兩個原子之間，或當經鍵接合之原子被認為是較大子結構之一部分時兩個部分之間的共價鍵結。除非另有指明，否則鍵可為單鍵、雙鍵或三鍵。分子圖中之兩個原子之間的虛線指示在該位置可存在或不存在一個另外鍵。

【0400】 術語「疾病」如本文所用意欲係一般同義的，且與術語「病症」、「症狀」及「病狀」(如在醫學病狀中)互換使用，因為全部均反映損害正常功能化的人類或動物身體或其部分中之一者之異常病狀，通常藉由辨別征兆及症狀表現，且導致人類或動物具有減少之持續時間或生活品質。

【0401】 術語「組合療法」意指投與兩種或更多種治療劑以治療描述於本揭示中之治療性病狀或病症。此種投與包括以實質上同時方式，諸如以具有固定比率之活性成分之單一膠囊或以各活性成分之多個、分開膠囊共同投與此等治療性藥劑。此外，此種投與亦包括依序使用各類型之治療劑。在任一情況下，治療方案將提供藥物組合在治療本文所述的病狀或病症中之有益效應。

【0402】 片語「治療上有效」意欲限定用於治療疾病或病症或用於

實現臨床終點之活性成分之量。

【0403】術語「治療上可接受」係指彼等化合物或分子(或鹽、前藥、互變異構體、兩性離子形式等)適合用於與患者之組織接觸而無過度毒性、刺激及過敏反應，與合理的效益/風險比相符，且對其所欲用途有效。

【0404】如本文所用，提及患者之「治療」意欲包括預防。治療亦可係預先性的，亦即，其可包括疾病之預防。疾病之預防可涉及疾病之完全防護，例如如在預防病原體感染之情況下，或可涉及疾病進展之防止。例如，疾病之預防可不意指在任何程度上完全關閉與疾病有關的任何效應，而是可意指將疾病之症狀預防至臨床上顯著或可偵測之程度。疾病之預防亦可意指預防疾病進展至疾病之後期。

【0405】術語「患者」一般與術語「個體」同義且包括所有哺乳動物，包括人類。患者之實例包括人類、家畜(諸如牛、山羊、羊、豬及兔)及伴侶動物(諸如狗、貓、兔及馬)。較佳地，患者為人類。

【0406】術語「前藥」係指在體內變得更具活性之化合物或分子。本文所揭示的某些化合物或分子亦可呈前藥存在，如*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa、Bernard及Mayer，Joachim M. Wiley-VHCA，Zurich，Switzerland 2003)中所述。本文所述的化合物的前藥是該化合物的結構改良形式，其在生理條件下容易經歷化學變化以提供該化合物。另外，前藥可藉由化學或生化方法在離體環境中轉化成化合物。例如，當與適宜酵素或化學試劑一起放置在經皮貼劑儲槽(transdermal patch reservoir)中時，前藥可慢慢地轉化成化合物。前藥通常係有用的，因為在一些情況下，其

可比化合物或母體藥物更容易投與。其可例如藉由口服投與而生物可利用，而母體藥物不是。與母體藥物相比，前藥亦可具有改良之在醫藥組合物中之溶解度。此項技術中已知多種前藥衍生物，諸如依賴於前藥之水解裂解或氧化活化之前藥衍生物。前藥之一個實例(但不限於)為以酯(「前藥」)投與但然後經代謝水解成羧酸(活性實體)之化合物。另外實例包括化合物之肽基衍生物。

【0407】 本文所揭示的化合物或分子可以治療上可接受之鹽存在。本揭示包括以上所列出的呈鹽(包括酸加成鹽)之形式之化合物或分子。適宜鹽包括彼等用有機酸及無機酸形成之鹽。此類酸加成鹽通常係醫藥上可接受的。然而，非醫藥上可接受之鹽之鹽可用於所述化合物或分子之製備及純化。鹼性加成鹽亦可形成且係醫藥上可接受的。為了更完整地討論鹽之製備及選擇，請參閱*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Switzerland, 2002)。

【0408】 鹼性加成鹽可以在化合物或分子的最終分離及純化期間，藉由使羧基與合適的鹼諸如金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽或與氨或有機一級胺、二級胺或三級胺反應而製備。治療上可接受之鹽之陽離子包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁、以及非毒性四級胺陽離子，諸如銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、*N,N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基嗎啉、二環己基胺、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、*N,N*-二苄基苯乙基胺、1-二苯羥甲胺(1-ephedrine)及*N,N'*-二苄基乙二胺。可用於形成鹼加成鹽之其他代表性有機胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

【0409】 亦可使用醫藥技術中已知的其他載劑材料及投與模式。本

揭示之醫藥組合物可藉由任何熟知藥學技術(諸如有效調配物及投與程序)來製備。較佳之單位劑量調配物為彼等含有活性成分之有效劑量(如下文所列舉)或其適宜分數之調配物。

【0410】 應理解，除了上文特別提及的成分之外，上文所述的調配物可包含此項技術中習知的考慮到所述調配物之類型之其他藥劑，例如彼等適合於口服投與之成分可包括矯味劑。

【0411】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將根據所治療的宿主及特定投與模式而變化。

【0412】 該等化合物或分子可以各種模式投與，例如經口、局部或藉由注射。投與患者之化合物之精確量將由主治醫生負責。任何特定患者之特定劑量將取決於各種因素，包括所採用的特定化合物之活性、年齡、體重、一般健康、性別、膳食、投與時間、投與途徑、排泄速率、藥物組合、所治療的精確病症、及所治療的適應症或病狀之嚴重度。此外，投與途徑可根據病狀及其嚴重度而變化。關於有效調配物及投與程序之上述考量係此項技術中熟知的且描述於標準教科書中。

組合及組合療法

【0413】 在某些情況下，其可適合於投與本文所述的化合物中之至少一者(或其醫藥上可接受之鹽)與另一治療劑之組合。僅舉例而言，若患者於接受本文化合物中之一者後所經歷的副作用中之一者係高血壓，則其可適合於投與抗高血壓劑與初始治療劑之組合。或僅舉例而言，本文所述的化合物中之一者之治療功效可藉由投與佐劑來增強(亦即佐劑本身可僅具有最小治療益處，但與另一治療劑組合，對患者之整體治療益處得以增強)。或僅舉例而言，患者所經歷的益處可藉由投與本文所述的化合物中

之一者與亦具有治療益處之另一治療劑(其亦包括治療方案)來增加。僅舉例而言，在涉及投與本文所述的化合物中之一者之糖尿病之治療中，增加之治療益處亦可對患者提供針對糖尿病之另一治療劑而導致。在任何情況下，無論所治療的疾病、病症或病狀如何，患者所經歷的整體益處可僅係兩種治療劑之加和或患者可經歷協同益處。

【0414】 可能的組合療法之特定、非限制性實例包括使用本揭示之某些化合物與ACE抑制劑。

【0415】 在任何情況下，多種治療劑(其中至少一者為本文所揭示的化合物)可按任何順序或甚至同時投與。若同時地，則多種治療劑可以單一、統一形式或以多種形式(僅舉例而言，以單一丸劑或以兩種分開丸劑)提供。該等治療劑中之一者可以多劑量給予，或二者均可以多劑量給予。若不是同時的，則多個劑量之間的定時可係時間在幾分鐘至四週的範圍內之任何持續時間。

【0416】 因此，在另一個態樣中，某些實施例提供用於治療需要此種治療的人類或動物個體中由 fxn 介導之病症之方法，該方法包括對該個體投與有效降低或預防該個體中該病症之量之本文所揭示的化合物與至少一種用於治療此項技術中已知的該病症之另外藥劑之組合。在一個相關態樣中，某些實施例提供包含至少一種本文所揭示的化合物與一或多種用於治療由 fxn 介導之病症之另外藥劑之組合之治療性組合物。

【0417】 除了可用於人類治療之外，本文所揭示的某些化合物及調配物亦可用於伴侶動物、外來動物(exotic animals)及農場動物(包括哺乳動物、齧齒動物及類似物)之獸醫治療。更佳之動物包括馬、狗及貓。

化合物合成

【0418】 本揭示之化合物可使用例示於下文詳述的一般合成反應圖及實驗程序中之方法來製備。一般合成反應圖及實驗程序係出於例示目的呈現且不旨在限制。用於製備本揭示之化合物之起始物質是市售的或可使用此項技術中已知的慣常方法來製備。

縮寫清單

【0419】 Ac_2O = 乙酸酐； AcCl = 乙醯氯； AcOH = 乙酸； AIBN = 偶氮雙異丁腈； aq. = 水性； Bu_3SnH = 氫化三丁基錫； CD_3OD = 氘化甲醇； CDCl_3 = 氘化氯仿； CDI = 1,1'-羰基二咪唑； DBU = 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯； DCM = 二氯甲烷； DEAD = 二乙基偶氮二羧酸酯； DIBAL-H = 氫化二-異丁基鋁； DIEA = DIPEA = N,N -二異丙基乙基胺； DMAP = 4-二甲基胺基吡啶； DMF = N,N -二甲基甲醯胺； DMSO-d_6 = 氘化二甲基亞砜； DMSO = 二甲基亞砜； DPPA = 二苯基磷醯基疊氮化物； EDC.HCl = EDCI.HCl = 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽； Et_2O = 二乙基醚； EtOAc = 乙酸乙酯； EtOH = 乙醇； h = 小時； HATU = 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎘六氟磷酸甲銨； HMDS = 六甲基二矽氮烷； HOBT = 1-羥基苯并三唑； i-PrOH = 異丙醇； LAH = 氫化鋁鋰； LiHMDS = 雙(三甲基矽基)醯胺鋰； MeCN = 乙腈； MeOH = 甲醇； MP-碳酸酯樹脂 = 大孔三乙基銨甲基聚苯乙烯碳酸酯樹脂； MsCl = 甲磺醯氯； MTBE = 甲基第三丁基醚； MW = 微波照射； n-BuLi = 正-丁基鋰； NaHMDS = 雙(三甲基矽基)醯胺鈉； NaOMe = 甲醇鈉； NaOtBu = 第三丁醇鈉； NBS = N -溴琥珀醯亞胺； NCS = N -氯琥珀醯亞胺； NMP = N -甲基-2-吡咯啉酮； $\text{Pd(Ph}_3)_4$ = 肆(三苯基膦)鈀(0)； $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = 參(二苯亞甲基乙酮)二鈀(0)； $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ = 二氯化雙(三苯

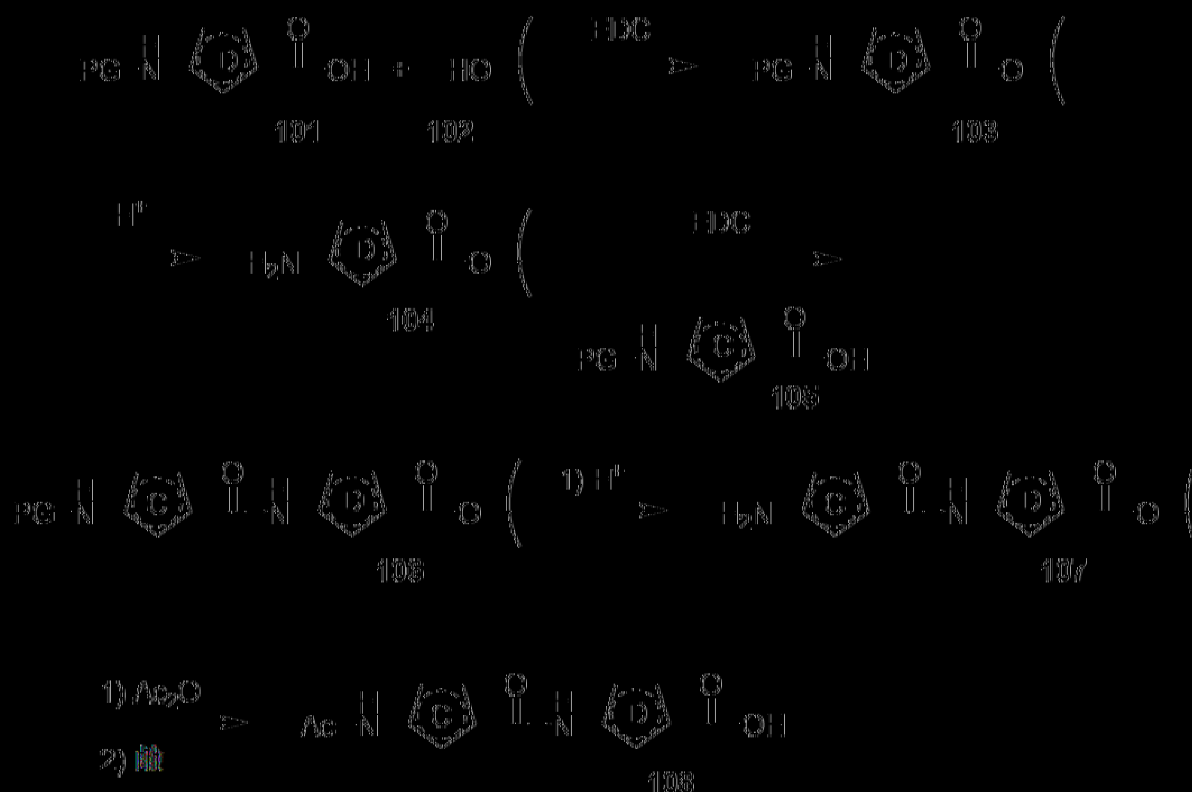
基磷)鈀(II)；PG = 保護基；prep-HPLC = 製備型高效液相層析；PyBop = 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉并磷；Pyr = 吡啶；RT = 室溫；RuPhos = 2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯；sat.= 飽和；ss = 飽和溶液；t-BuOH = 第三丁醇；T3P = 丙基膦酸酐；TBS = TBDMS = 第三-丁基二甲基矽基；TBSCl = TBDMSCl = 第三-丁基二甲基氯矽烷；TEA = Et₃N = 三乙胺；TFA = 三氟乙酸；TFAA = 三氟乙酸酐；THF = 四氫呋喃；Tol = 甲苯；TsCl = 甲苯磺醯氯；XPhos = 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯。

用於製備化合物之一般合成方法

【0420】 一般而言，本揭示之聚醯胺可藉由固體支持之合成方法，使用化合物諸如受Boc保護之直鏈脂族及雜芳族胺基酸、及其烷基化衍生物來合成，該等化合物係藉由胺解自支撐物裂解，去保護(例如利用硫基苯酚鈉)，且藉由如此項技術中熟知的反相HPLC純化。聚醯胺之同一性及純度可使用熟習此項技術者可用的各種分析技術諸如¹H-NMR、分析型HPLC或質譜法中之任一者來驗證。

【0421】 以下反應圖可用於實踐本揭示：

【0422】 反應圖A：聚醯胺之合成



[0423] 本文所揭示的化合物可使用反應圖1來合成。為了清晰度及緊湊度，該反應圖描繪包含次單元「C」及「D」之二醯胺之合成，其二者均表示為具有胺基及羧基部分之未指定的五員環。次單元「D」之胺基經保護基「PG」(諸如Boc或CBz/胺基甲酸酯)保護以得到101。然後，使用偶聯試劑(諸如EDC)，使游離羧酸與撐體反應，以得到支撐之化合物103。在酸性條件下移除PG得到游離胺104，將其與受氮保護之羧酸105偶聯以得到醯胺106。在酸性條件下移除PG得到游離胺107。在本實例中，使游離胺與乙酸酐反應以形成乙醯胺(未顯示)。然後，在鹼性條件下自撐體裂解分子以得到羧酸108。下面揭示用於連接子L及募集部分X之附接之方法。

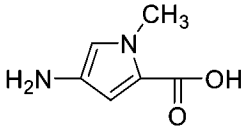
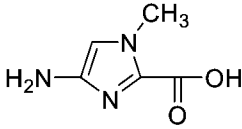
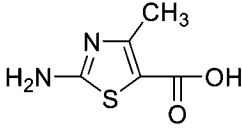
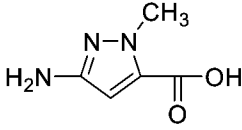
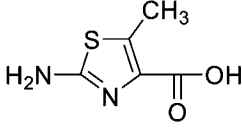
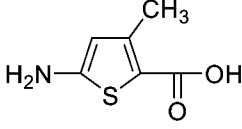
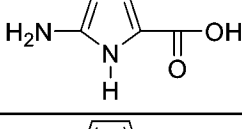
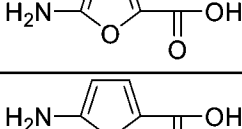
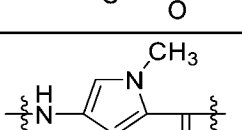
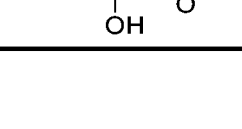
[0424] 技術人員當明瞭，上述反應圖之許多變型可用以提供寬廣範圍之化合物：

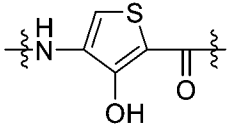
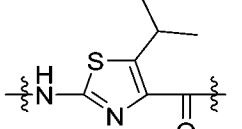
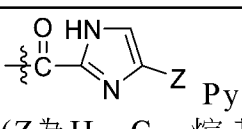
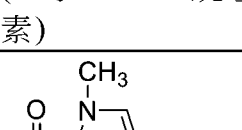
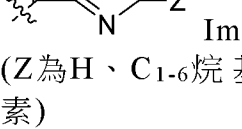
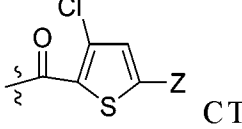
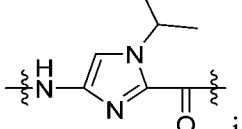
1) 序列104 → 106 → 107'可根據需要頻繁地重複，以便形成較長聚胺

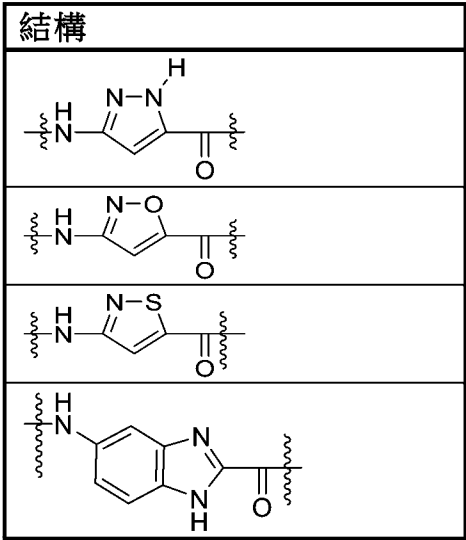
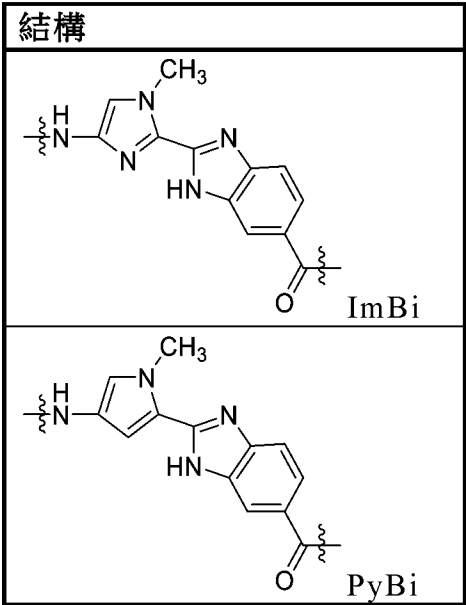
序列。

2) 可使用多種胺基雜環羧酸，以形成不同次單元。表4雖然不旨在限制但提供經設想以用於合成本揭示中之化合物之若干雜環胺基酸。胺基甲酸酯保護基PG可使用此項技術中明確確立的技術併入。

表4. 雜環胺基酸。

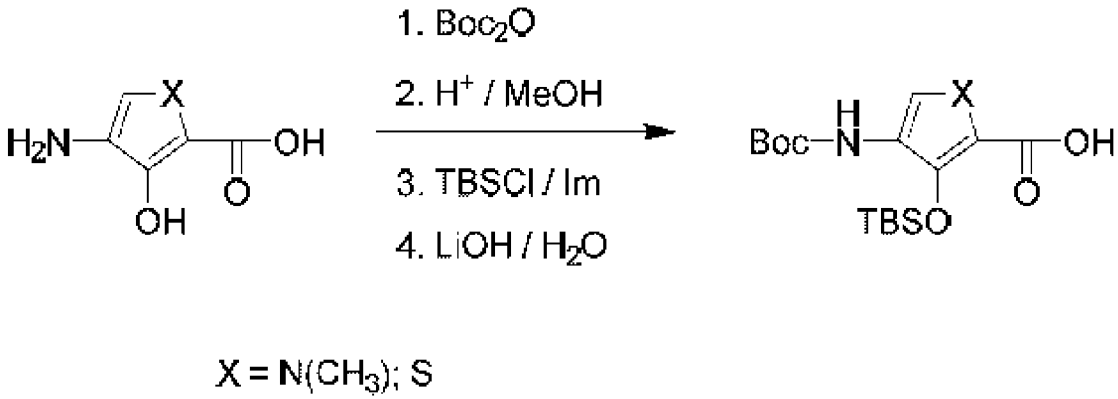
結構
 Py
 Im
 Th
 Pz
 Nt
 Tn
 Nh
 Fr
 Tp
 Hp

結構
 Ht
 iNt
 PyT (Z為H、C ₁₋₆ 烷基、胺或鹵素)
 ImT (Z為H、C ₁₋₆ 烷基、胺或鹵素)
 CTh
 iIm
 HpBi



【0425】 3)可將含羥基之雜環胺基酸以其TBS醚併入至反應圖I中。雖然不旨在限制，但反應圖B提供經設想以用於合成本揭示中之分子之受TBS保護之雜環胺基酸之合成。

【0426】 反應圖B：受TBS保護之雜環胺基酸之合成



【0427】 4)脂族胺基酸可用於上述合成中以形成間隔子單元「W」及用於識別DNA核苷酸之次單元。表5雖然不旨在限制但提供經設想以用於合成本揭示中之分子之若干脂族胺基酸。

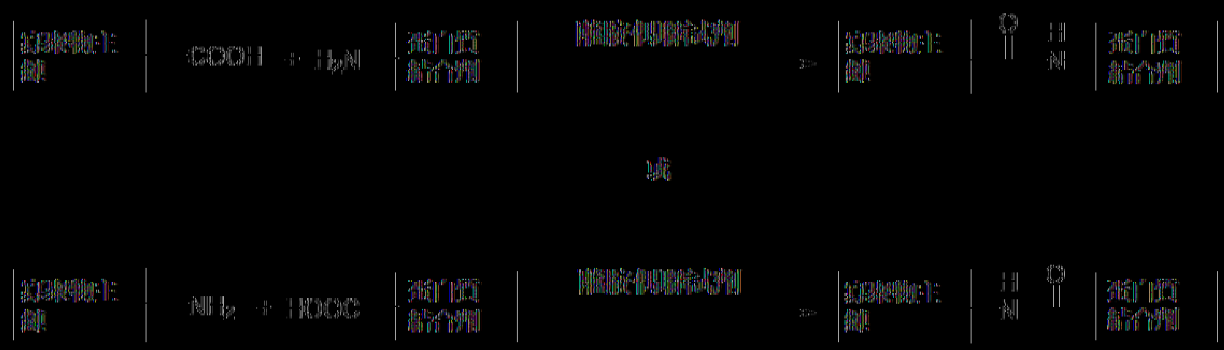
表5. 脂族胺基酸

基)三吡咯啉基磷(PyAOP)、六氟磷酸溴三吡咯啉基磷(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦酰氯(BOP-Cl)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎧(HBTU)、四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎧(TBTU)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎧(TBTU)、四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎧(HATU)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎧(TATU)、六氟磷酸O-(6-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎧(TCTU)、羰基二咪唑(CDI)及六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基氮甲脲鎧(TCFH)。

將蛋白質結合分子附接至寡聚主鏈

[(0432)] 一般而言，寡聚主鏈經官能化以適合於可進行的該類型之化學反應以將寡聚物連接至蛋白質結合部分中之附接位置。該類型之反應適合但不限於為醯胺偶聯反應、醚形成反應(O-烷基化反應)、胺形成反應(N-烷基化反應)，且有時為碳-碳偶聯反應。用於連接寡聚物及蛋白質結合劑之一般反應顯示於以下反應圖(E至G)中。可將顯示於表2中之化合物及結構在化學上可行的任何位置處附接至本文所述的寡聚主鏈同時不干擾介於化合物與調節蛋白之間的氫鍵。

[(0433)] 反應圖E. 醯胺偶聯



[(0434)] 寡聚物或蛋白質結合劑可經官能化以具有羧酸及其他偶聯對應體(counterpart)經胺基官能化，因此該等部分可藉由醯胺偶聯試劑介

NaBH₃CN且脫水試劑通常為Ti(iPrO)₄、Ti(OEt)₄、Al(iPrO)₃、原甲酸酯及經活化之分子篩。

細胞穿透配體

【0439】 在一個態樣中，本揭示之分子包含細胞穿透配體部分。細胞穿透配體部分用於促進化合物跨細胞膜之輸送。在某些實施例中，該細胞穿透配體部分為多肽。幾個肽序列可有利於進入至細胞中，包括聚陽離子序列，諸如poly-R；富含精胺酸之序列，其間散佈間隔子，諸如(RXR)_n (X = 6-胺基己酸)及(RXRRBR)_n (B = β-丙胺酸)；衍生自穿透肽(Penetratin peptide)之序列；及衍生自PNA/PMO內化肽(Pip)之序列。Pip5系列之特徵係序列ILFQY。

【0440】 在某些實施例中，細胞穿透多肽包含N-端陽離子序列H₂N-(R)_n-CO-，其中n = 5至10(含)。在某些實施例中，對於獨立地選自β-丙胺酸及6-胺基己酸之胺基酸殘基，N-端陽離子序列含有R之1、2或3個取代。

【0441】 在某些實施例中，細胞穿透多肽包含ILFQY序列。在某些實施例中，細胞穿透多肽包含QFLY序列。在某些實施例中，細胞穿透多肽包含QFL序列。

【0442】 在某些實施例中，細胞穿透多肽包含C-端陽離子序列-HN-(R)_n-COOH，其中n = 5至10(含)。在某些實施例中，對於獨立地選自β-丙胺酸及6-胺基己酸之胺基酸殘基，C-端陽離子序列含有R之1、2或3個取代。在某些實施例中，C-端陽離子序列在每個其他位置處經獨立地選自β-丙胺酸及6-胺基己酸之胺基酸殘基取代。在某些實施例中，C-端陽離子序列為-HN-RXRBRXRB-COOH。

實例

【0444】 以下實例係為了說明本發明之各種實施例之目的而給出且不意圖以任何方式限制本發明。本實例連同本文所述的方法一起係較佳實施例之目前代表，係例示性，且不欲作為於本發明之範疇上之限制。熟習此項技術者將進行如藉由技術方案之範疇定義的本發明精神內所涵蓋的本文變化及其他用途。

【0445】 雖然已在本文中顯示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者明白此類實施例僅以舉例方式提供。在不脫離本發明下，熟習此項技術者現將進行許多改變、變化及替換。應理解，可採用本文所述的實施例之各種替代。希望由此涵蓋以下技術方案限定本發明之範疇及此等技術方案及其等效物之範疇內的方法及結構。

【0446】 代表性聚醯胺之合成

【0447】 實例1. 合成3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-([1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA-001)

【0448】 反應圖1.

【0452】 將3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙酸(22.45 g, 118.65 mmol, 0.90當量)、DMF (180.00 mL)添加至500 mL燒瓶中。將混合物冷卻至0°C, 然後添加HATU (75.18 g, 197.71 mmol, 1.50當量)及DIEA (51.11 g, 395.43 mmol, 3.00當量), 將混合物攪拌10.0分鐘, 然後分批添加4-胺基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(22.30 g, 131.81 mmol, 1.00當量)。將反應在室溫下攪拌1.0 h。用冰水(600 mL)淬滅反應, 且將溶液攪拌15.0分鐘。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x50 mL)洗滌然後於真空下乾燥。此得到呈淡黃色固體之4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(34.50 g, 76.90%)。LC/MS: C₁₅H₂₄N₄O₅質量計算值: 340.17, 實測值: 341.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.80 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.28 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 - 3.20 (m, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0453】 步驟3: 合成4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【0454】 在室溫下將LiOH溶液(2M, 202.00 mL, 4.00當量)滴加至4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(34.50 g, 101.36 mmol, 1.00當量)在MeOH (200.00 mL)中之經攪拌溶液。在45°C下將所得混合物攪拌2.0 h。於減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (50 mL)中。用2M HCl酸化混合物至pH 3至5。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x30 mL)洗滌, 於真空下乾燥。獲得呈白色固體之4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(30.00 g, 94.77%)。LC/MS: C₁₃H₂₀N₄O₅質量計算值: 312.14, 實測值: 313.15

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

【0455】 步驟4：合成4-(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯

【0456】 在0℃下將TCFH (21.56 g, 76.84 mmol, 1.50當量)、NMI (12.62 g, 153.69 mmol, 3.00當量)及4-胺基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(10.74 g, 56.34 mmol, 1.10當量)分批添加至4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(16.00 g, 51.23 mmol, 1.00當量)在CH₃CN (150.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌2.0 h。藉由過濾收集沉澱的固體且藉由CH₃CN (3x20 mL)洗滌，於真空下乾燥。獲得呈白色固體之4-(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(19.00 g, 82.70%)。LC/MS：C₂₀H₂₈N₆O₆質量計算值：448.21，實測值：449.25 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.24 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.16 - 3.23 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0457】 步驟5：合成4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽

【0458】 於室溫下將4-(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(19.00 g, 42.37 mmol, 1.00當量)在HCl/1,4-二噁烷中之溶液(4M, 200.00 mL)攪拌2.0 h。於真空下濃

縮所得混合物。獲得呈黃色固體之4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(19.00 g粗製品)。LC/MS：C₁₅H₂₁ClN₆O₄質量計算值：348.15，實測值：349.05 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ：7.37 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0459】 步驟6：合成3-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯

【0460】 將4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(11.00 g, 35.22 mmol, 1.00當量)、DMF (300.00 mL)添加至1000 mL燒瓶中，將混合物冷卻至0°C，然後滴加HATU(20.09 g, 52.83 mmol, 1.50當量)，DIEA (18.21 g, 140.88 mmol, 4.00當量)，將混合物攪拌10分鐘，分批添加3-胺基丙酸甲酯(3.63 g, 35.22 mmol, 1.00當量)。在室溫下將反應攪拌1.0 h。將反應混合物倒入至水/冰(600 mL)中，過濾出固體且於真空下乾燥。藉由EA (3 x 200 mL)萃取水相，合併有機相且藉由H₂O (1x200 mL)及NaCl (1x200 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱純化殘餘物，用純EA洗脫。合併流份然後濃縮。獲得呈黃色固體之3-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(13.00 g, 87.95%)。LC/MS：C₁₇H₂₇N₅O₆質量計算值：397.20，實測值：398.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ：10.28 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.42 - 3.47 (m, 2H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H)。

【0461】 步驟7：合成3-[[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯鹽酸鹽

【0462】 在室溫下將3-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(11.00 g, 27.678 mmol, 1.00當量)在HCl/1,4二噁烷(4M, 110.00 mL)中之溶液攪拌1.0 h。於真空下濃縮所得混合物以得到呈黃色油之3-[[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯鹽酸鹽(11.00 g, 粗製品)。LC/MS: C₁₂H₁₉N₅O₄質量計算值: 297.14, 實測值: 298.20 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.57 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.43 - 3.47 (m, 2H), 2.97 - 3.05 (m, 2H), 2.57 - 2.71 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H)。

【0463】 步驟8：合成1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯

【0464】 在0°C下將TBTU (38.19 g, 118.94 mmol, 1.50當量)、4-胺基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(16.63 g, 87.24 mmol, 1.10當量)及DIEA (30.74 g, 237.88 mmol, 3.00當量)分批添加至1-甲基咪唑-2-甲酸(10.00 g, 79.29 mmol, 7.00當量)在DMF (150.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下攪拌所得混合物17.0 h。將反應倒入至水/冰(450 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x50 mL)洗滌，於真空下乾燥。獲得呈白色固體之1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(16.50 g, 78.37%)。LC/MS: C₁₂H₁₄N₄O₃質量計算值: 262.11, 實測值: 263.15 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)。

【0465】 步驟9：合成1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸

【0466】 在室溫下將LiOH溶液(2M, 158.00 mL, 5.00當量)滴加至1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(16.50 g, 62.91 mmol, 1.00當量)在MeOH (100.00 mL)中之經攪拌溶液。在45°C下將所得混合物攪拌2.0 h。於減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (50 mL)中。將該混合物用2M HCl酸化至pH 3至5。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x30 mL)洗滌，於真空下乾燥。獲得呈白色固體之1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(12.00 g, 76.84%)。LC/MS：C₁₁H₁₂N₄O₃質量計算值：248.09，實測值：249.10 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ：10.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

【0467】 步驟10：合成1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯

【0468】 在0°C下將HATU (20.68 g, 54.38 mmol, 1.50當量)，DIEA (14.06 g, 108.77 mmol, 3.00當量)及4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(13.89 g, 39.872 mmol, 1.10當量)分批添加至1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(9.00 g, 36.255 mmol, 1.00當量)在DMF (150.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下攪拌所得混合物17.0 h。在0°C下將反應倒入至水/冰(450 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x50 mL)洗滌，於真空下乾燥。獲得呈黃色固體之1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸甲酯(14.00 g，

63.54%)。LC/MS：C₂₆H₃₀N₁₀O₆質量計算值：578.23，實測值：579.10 [M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ：10.53 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0469】 步驟11：合成1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-阿福德醯胺基(affordamido)]吡咯-2-甲酸

【0470】 將LiOH (2M, 72.00 mL, 6.00當量)添加至1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基甲酸甲酯(14.00 g, 24.20 mmol, 1.00當量)在MeOH (70.00 mL)中之溶液。在45°C下將混合物攪拌2.0 h。於減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (50 mL)中。將該混合物用2 M HCl酸化至pH 3至5。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x20 mL)洗滌，於真空下乾燥。獲得呈黃色固體之1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-阿福德醯胺基]吡咯-2-甲酸(12.00 g, 81.49%)。LC/MS：C₂₅H₂₈N₁₀O₆質量計算值：564.22，實測值：565.15[M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ：10.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.44 - 3.46 (m, 2H), 2.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0471】 步驟12：合成3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯

【0472】 在0℃下將HATU (12.12 g, 31.88 mmol, 1.50當量)、DIEA (8.24 g, 63.77 mmol, 3.00當量)及3-[[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基]丙酸甲酯(6.95 g, 23.38 mmol, 1.10當量)分批添加至1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸(12.00 g, 21.26 mmol, 1.00當量)含在DMF (100.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌2.0 h。在0℃下將反應倒入至水/冰(300 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x30 mL)洗滌，於真空下乾燥。獲得呈黃色固體之3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(13.00 g, 64.77%)。LC/MS：C₃₇H₄₅N₁₅O₉質量計算值：843.35，實測值：844.55[M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ：10.41 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 9H), 3.60 (s, 6H), 2.57 - 2.69 (m, 6H)。

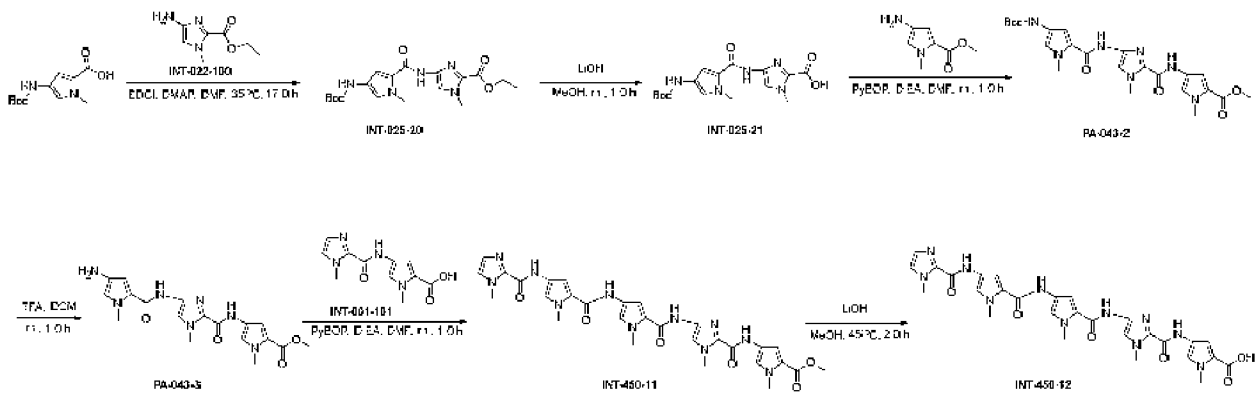
【0473】 步驟13：合成3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(PA-001)

【0474】 將2M LiOH (21.20 mL, 42.40 mmol, 4.00當量)添加至3-

([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸甲酯(10.00 g, 10.59 mmol, 1.00當量)在 MeOH (60.00 mL)中之溶液，在45°C下將所得混合物攪拌2.0 h。於減壓下濃縮所得混合物。用水(60 mL)稀釋所得混合物。將該混合物用2M HCl 酸化至pH 3至5。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x20 mL)洗滌。於真空下乾燥固體。此得到呈棕色固體之3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-[[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基]丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基]甲醯胺基)丙酸(8.70 g, 84.14%)。LC/MS：C₃₆H₄₃N₁₅O₉質量計算值：829.34，實測值：830.25[M+H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ：10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 7.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 3H), 7.20 - 7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.90 - 6.95 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 - 3.41 (m, 6H), 2.44 - 2.59 (m, 6H)。

【0475】實例2. 合成1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(PA-047)

【0476】反應圖2.



【0477】 步驟1：合成4-[4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0478】 在0℃下將EDCI (22.94 g，119.66 mmol，2.50當量)、4-胺基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(8.10 g，47.87 mmol，1.00當量)及DMAP (14.62 g，119.66 mmol，2.50當量)添加至4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸(11.50 g，47.87 mmol，1.00當量)在DMF (200.00 mL)中之經攪拌溶液。在35℃下攪拌所得混合物17.0 h。於反應之後，將反應倒入至500 mL冰/水中。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x50 mL)洗滌，於真空下乾燥。此得到呈淡黃色固體之4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(16.00 g，85.48%產率)。LC/MS：C₁₈H₂₅N₅O₅質量計算值：391.19，實測值：392.30 [M+H]⁺。

【0479】 步驟2：合成4-[4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸

【0480】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟1)相同，但反應溫度為室溫且反應時間為1.0 h。使用970.00 mg 4-[4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得638.00 mg呈黃色固體之4-[4-[(第三丁氧基羰基)

胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(64.36%產率)。

LC/MS： $C_{16}H_{21}N_5O_5$ 質量計算值：363.15，實測值：364.15 $[M+H]^+$ 。

【0481】 步驟3：合成4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯

【0482】 將4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸(6.00 g，16.51 mmol，1.00當量)溶解於DMF (60.00 mL)中。繼而，在0°C下，將PyBOP (8.59 g，16.51 mmol，1.00當量)、4-胺基-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(2.55 g，16.51 mmol，1.00當量)及DIEA (6.40 g，49.536 mmol，3.00當量)添加至該溶液。允許該混合物升溫至室溫且攪拌1.0 h。於反應完成之後，將該混合物滴加至冰水(150 mL)。產生固體，過濾出，用水(2x15 mL)洗滌然後於真空下乾燥以得到呈紅棕色固體之4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)醯胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(7.10 g，86.08%)。LC/MS： $C_{23}H_{29}N_7O_6$ 質量計算值：499.21，實測值：500.15 $[M+H]^+$ 。

【0483】 步驟4：合成4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯

【0484】 在室溫下將TFA (0.50 mL)滴加至4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(250.00 mg，0.500 mmol，1.00當量)在DCM (2.50 mL)中之經攪拌溶液。於室溫下攪拌所得混合物1.0 h。於真空下濃縮所得混合物。獲得呈棕黃色油之4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(250.00 mg，粗製品)。LC/MS： $C_{18}H_{21}N_7O_4$ 質量計算值：399.17，實測值：400.35 $[M+H]^+$ 。

【0485】 步驟5：合成1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯

【0486】 在0°C下將PyBOP (361.16 mg, 0.69 mmol, 1.00當量)、4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(280.00 mg, 0.70 mmol, 1.00當量)及DIEA (453.02 mg, 3.51 mmol, 5.00當量)分批添加至1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(156.62 mg, 0.63 mmol, 0.90當量)在DMF (2.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌1.0 h。通過直接具有以下條件的反相柱來純化反應混合物：柱，C18柱；流動相，ACN在水中(0.05% TFA)，5%至70%梯度在50分鍾內；偵測器，UV 254 nm。合併流份然後濃縮。獲得呈白色固體之1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(240.00 mg, 51.65%產率)。LC/MS：C₂₉H₃₁N₁₁O₆質量計算值：629.25，實測值：630.25 [M+H]⁺。

【0487】 步驟6：合成1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(PA-047)

【0488】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同。使用240.00 mg 1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯，獲得178.00 mg呈白色固體之1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-

2-甲酸甲酯

【0494】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用120.00 mg 2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲酸，獲得290.00 mg呈黃色固體之1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(93.87%產率)。LC/MS： $C_{30}H_{29}N_{11}O_5$ 質量計算值：623.23，實測值：624.50 $[M+H]^+$ 。

【0495】 步驟3：合成1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸

【0496】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同，但反應時間為3.0 h。使用280.00 mg 1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯，獲得210.00 mg呈黃色固體之1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸(76.73%產率)。LC/MS： $C_{29}H_{27}N_{11}O_5$ 質量計算值：609.21，實測值：610.45 $[M+H]^+$ 。

【0497】 實例4. 合成1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲酸(PA-048)

【0498】 反應圖4.

【0503】 步驟3：合成1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲酸

【0504】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同。使用470.00 mg 1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯，獲得400.00 mg呈灰白色固體之1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲酸(74.41%產率)。LC/MS：C₃₃H₃₈N₁₄O₈質量計算值：758.30，實測值：759.55 [M+H]⁺。

【0505】 實例5. 合成1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸(PA-048-P6CP)

【0506】 反應圖5.



【0507】 步驟1：合成4-(2-{1-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丙基}乙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0508】 程序與3-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基

咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸乙酯相同。使用260.00 mg {1-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丙基}乙酸，獲得320.00 mg呈白色固體之4-(2-{1-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丙基}乙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(68.69%產率)。LC/MS：C₁₇H₂₆N₄O₅質量計算值：366.19，實測值：367.10 [M+H]⁺。

【0509】 步驟2：合成4-[2-(1-胺基環丙基)乙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0510】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用260.00 mg 4-(2-{1-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丙基}乙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得260.00 mg呈黃色油之4-[2-(1-胺基環丙基)乙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS：C₁₂H₁₈N₄O₃質量計算值：266.14，實測值：267.05[M+H]⁺。

【0511】 步驟3：合成1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯

【0512】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用150.00 mg 4-[2-(1-胺基環丙基)乙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得220.00 mg呈黃色固體之1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(37.48%產率)。LC/MS：C₃₇H₄₄N₁₄O₈質量計算值：812.35，實測值：813.35 [M+H]⁺。

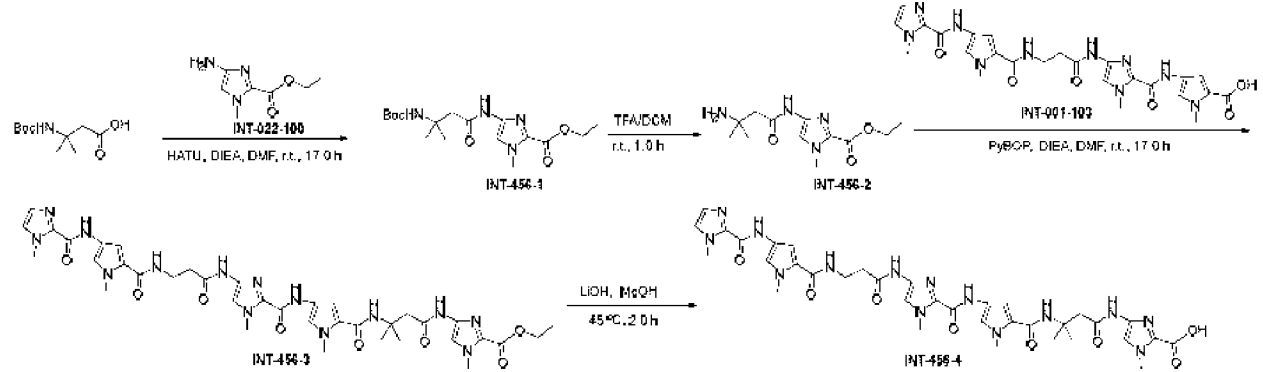
【0513】 步驟4：合成1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-

甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸

【0514】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同。使用240.00 mg 1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯，獲得155.00 mg呈白色固體之1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸(54.85%產率)。LC/MS：C₃₅H₄₀N₁₄O₈質量計算值：784.32，實測值785.55 [M+H]⁺。

【0515】 實例6. 合成1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸(PA-048-P6GM)

【0516】 反應圖6.



【0517】 步驟1：合成4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0518】 程序與3-[4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯相同，但反應時間為17.0 h且粗產物無需藉

由矽膠管柱純化。使用385.00 mg 3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁酸，獲得540.00 mg呈白色固體之4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS： $C_{17}H_{28}N_4O_5$ 質量計算值：368.21，實測值：369.15 $[M+H]^+$ 。

【0519】 步驟2：合成4-(3-胺基-3-甲基丁醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0520】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用540.00 mg 4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3-甲基丁醯胺基}-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得540.00 mg呈黃色油之4-(3-胺基-3-甲基丁醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS： $C_{12}H_{20}N_4O_3$ 質量計算值：268.15，實測值：269.30 $[M+H]^+$ 。

【0521】 步驟3：合成1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯

【0522】 在0°C下將DIEA (412.07 mg，3.19 mmol，3.00當量)、4-(3-胺基-3-甲基丁醯胺基)-1-甲基咪唑-2-己酸乙酯(313.67 mg，1.17 mmol，1.10當量)及PyBOP (1106.11 mg，2.13 mmol，2.00當量)分批添加至1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸(600.00 mg，1.06 mmol，1.00當量)在DMF (5.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌17.0 h。將反應倒入至冰/水(15 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體且用H₂O (3x2 mL)洗滌，於真空下乾燥。藉由矽膠管柱層析純化反應

混合物，用DCM/MeOH (5:1)洗脫以得到呈黃色油之1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(800.00 mg，77.49%產率)。LC/MS：C₃₇H₄₆N₁₄O₈質量計算值：814.36，實測值：408.50 [M/2+H]⁺。

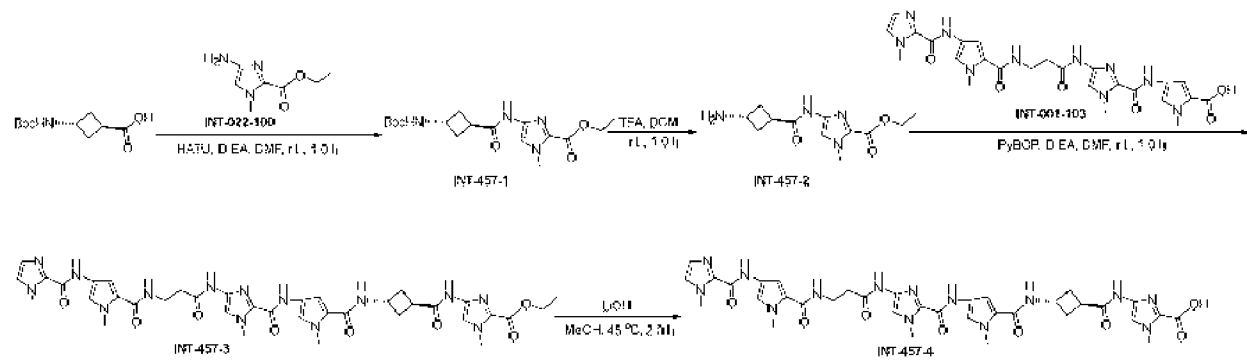
【0523】 步驟4：合成1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸

【0524】 在室溫下將LiOH溶液(2M含在H₂O中，1.80 mL，4.00當量)添加至1-甲基-4-(3-甲基-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基氧基}丁醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯(725.00 mg，0.89 mmol，1.00當量)在MeOH (8.00 mL)中之經攪拌溶液。在45°C下將所得混合物攪拌2.0 h。於減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於H₂O (9 mL)中。將該混合物用2M HCl酸化至pH 3至5。然後濃縮該混合物且直接藉由反相管柱利用以下條件純化殘餘物：管柱，C18矽膠；流動相，ACN含在水(0.05% TFA)中，在50分鐘內從10%至50%梯度；偵測器UV 254 nm。合併流份然後濃縮。獲得呈黃色固體之1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸(700.00 mg，95.88%產率)。LC/MS：C₃₅H₄₂N₁₄O₈質量計算值：786.33，實測值：394.40 [M/2+H]⁺。

【0525】 實例7. 合成1-甲基-4-[(1r,3r)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-

{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基]咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸 (PA-048-P6CB)

【0526】 反應圖7.



【0527】 步驟1：合成1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯

【0528】 程序與3-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯相同。使用200.00 mg (1*r*,3*r*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁烷-1-甲酸，獲得330.00 mg呈橙色固體之1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯 (96.93%產率)。LC/MS：C₁₇H₂₆N₄O₅質量計算值：366.19，實測值：367.25 [M+H]⁺。

【0529】 步驟2：合成1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-胺基環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯

【0530】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用145.00 mg 1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-[(第三丁氧基羰基)胺基]環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯，獲得145.00 mg呈黃色油之1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-胺基環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS：C₁₂H₁₈N₄O₃質量計算值：266.14，實測值：267.10 [M+H]⁺。

【0531】 步驟3：合成1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯

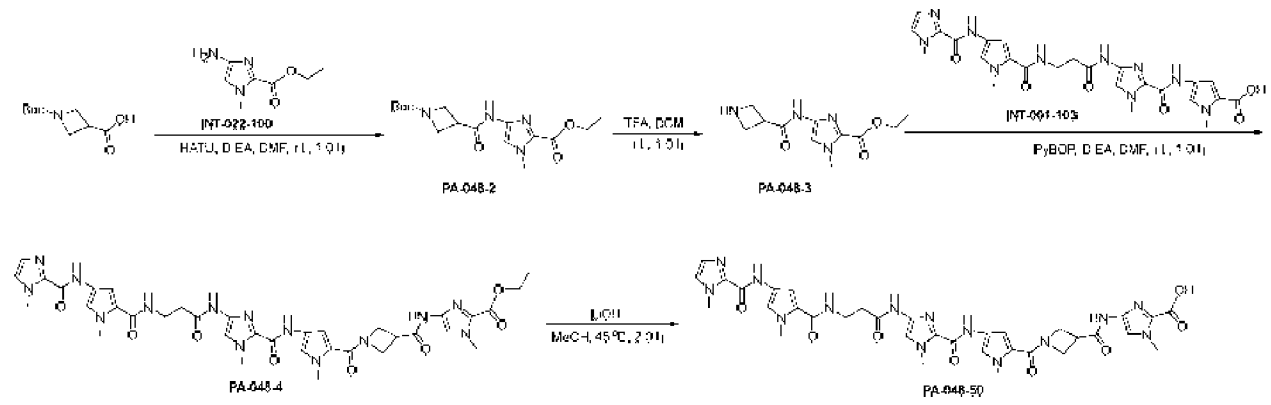
【0532】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用105.00 mg 1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-胺基環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯，獲得250.00 mg呈淡黃色固體之1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(78.15%產率)。LC/MS：C₃₇H₄₄N₁₄O₈質量計算值：812.35，實測值：813.50 [M+H]⁺。

【0533】 步驟4：合成1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸

【0534】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同。使用250.00 mg 1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯，獲得210.00 mg呈淡黃色固體之1-甲基-4-[(1*r*,3*r*)-3-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丁烷醯胺基]咪唑-2-甲酸(87.00%產率)。LC/MS：C₃₅H₄₀N₁₄O₈質量計算值：784.32，實測值：785.40 [M+H]⁺。

【0535】 實例8.合成1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲酸(PA-048-P6AZ)

【0536】 反應圖8.



【0537】 步驟1：合成4-[1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0538】 程序與3-[(4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基)甲醯胺基]丙酸甲酯(實例1步驟6)相同。使用300.00 mg 4-胺基-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得450.00 mg呈白色固體之4-[1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯(72.02%產率)。LC/MS：C₁₆H₂₄N₄O₅質量計算值：352.17，實測值：353.10 [M+H]⁺。

【0539】 步驟2：合成4-(氮雜環丁烷-3-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯

【0540】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用140.00 mg 4-[1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得140.00 mg呈黃色油之4-(氮雜環丁烷-3-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS：C₁₁H₁₆N₄O₃質量計算值：252.12，實測值：253.10

$[M+H]^+$ 。

【0541】 步驟3：合成1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯

【0542】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用140.00 mg 4-(氮雜環丁烷-3-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-甲酸乙酯，獲得260.00 mg呈白色固體之1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯(53.96%產率)。LC/MS： $C_{36}H_{42}N_{14}O_8$ 質量計算值：798.33，實測值：799.45。 $[M+H]^+$ 。

【0543】 步驟4：合成1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲酸

【0544】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同。使用250.00 mg 1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯，獲得160.00 mg呈黃色固體之1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲酸(62.08%產率)。LC/MS： $C_{34}H_{38}N_{14}O_8$ 質量計算值：770.30，實測值：771.60 $[M+H]^+$ 。

【0545】 實例9. 合成3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-

【0547】 步驟1：合成1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯

【0548】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用2.00 g 1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸，獲得4.00 g呈灰白色固體之1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯。LC/MS：C₂₁H₂₆N₈O₅質量計算值：470.20，實測值：471.15 [M+H]⁺。

【0549】 步驟2：合成1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯

【0550】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同，但反應溶劑為MeOH/THF (2:1)，反應溫度為室溫且反應時間為1.0 h。使用4.00 g 1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲酸乙酯，獲得2.85 g呈灰白色個體之1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲酸。LC/MS：C₁₉H₂₂N₈O₅質量計算值：442.17，實測值：443.30 [M+H]⁺。

【0551】 步驟3：合成4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

【0552】 將Pd/C (1.00 g，20% w/w)及(Boc)₂O (11.85 g，54.304 mmol，2.00當量)添加至4-硝基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(5.00 g，27.15 mmol，1.00當量)在EtOH (50.00 mL)及EA (50.00 mL)中之溶液。然後，在室溫於H₂氛圍下攪拌反應17.0 h。將該混合物過濾然後濃縮濾液以得到

呈白色固體之4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(5.00 g, 71.54%產率)。LC/MS: $C_{12}H_{18}N_2O_4$ 質量計算值: 254.13, 實測值: 255.25 $[M+H]^+$ 。

【0553】 步驟4：合成1-(5-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯

【0554】 將 K_2CO_3 (6.52 g, 47.19 mmol, 3.00當量)及1,5-二溴戊烷 (36.17 g, 157.30 mmol, 10.00當量)添加至4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(4.00 g, 15.73 mmol, 1.00當量)在MeCN (70.00 mL)中之溶液。然後在70°C下攪拌反應物36.0 h。藉由用PE/EA (5:1)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物以得到呈橙色固體之1-(5-溴戊基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯(4.82 g, 67.43%產率)。LC/MS: $C_{17}H_{27}BrN_2O_4$ 質量計算值: 402.12, 實測值: 403.00 $[M+H]^+$ 。

【0555】 步驟5：合成4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯

【0556】 程序與1-(5-溴戊基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯(實例9步驟4)相同, 但反應時間為17.0 h且粗產物藉由反向管柱純化。使用1.00 g 1-(5-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯, 獲得1.00 g呈棕黃色油之4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯(61.29%產率)。LC/MS: $C_{35}H_{65}N_3O_{12}$ 質量計算值: 719.46, 實測值: 720.45 $[M+H]^+$ 。

【0557】 步驟6：合成4-胺基-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-

基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯

【0558】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用350.00 mg 4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯，獲得350.00 mg 呈黃色油之4-胺基-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS：C₃₀H₅₇N₃O₁₀ 質量計算值：619.40，實測值：620.60 [M+H]⁺。

【0559】 步驟7：合成4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯

【0560】 程序與1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(INT-450-11)相同。使用220.00 mg 1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲酸，獲得460.00 mg 呈黃色油之4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯(88.59%產率)。LC/MS：C₄₉H₇₇N₁₁O₁₄ 質量計算值：1043.57，實測值：1044.60 [M+H]⁺。

【0561】 步驟8：合成4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸

【0562】 程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸相同，但反應時間為17.0 h。使用450.00 mg 4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸乙酯，獲得400.00 mg呈黃色油之4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸(91.34%產率)。LC/MS：C₄₇H₇₃N₁₁O₁₄質量計算值：1015.53，實測值：1039.05[M+Na]⁺。

【0563】 步驟9：合成3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸乙酯

【0564】 程序與1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(INT-450-11)相同。使用390.00 mg 4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-甲酸，獲得180.00 mg呈黃色油之3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-

氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸乙酯(35.82%產率)。LC/MS：C₆₀H₉₂N₁₆O₁₇質量計算值：1308.68，實測值：1309.90 [M+H]⁺。

【0565】 步驟10：合成3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸(PA-035-雙(mPEG4))

【0566】 程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸相同，但反應溶劑為MeOH/THF (1:1)且反應時間為17.0 h。使用170.00 mg 3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸乙酯，獲得80.00 mg呈黃色油之3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸(48.09%產率)。LC/MS：C₅₈H₈₈N₁₆O₁₇質量計算值：1280.65，實測值：641.90 [M/2+H]⁺。

【0567】 實例10. 合成3-{{4-(3-{{1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-

【0572】 將1-(6-溴己基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯(10.48 g, 25.11 mmol, 1.00當量)、DMF (100.00 mL)、NaN₃ (2.15 g, 33.15 mmol, 1.32當量)添加至250 mL燒瓶中，在室溫下將反應攪拌1.0 h。於0°C下藉由添加飽和 NH₄Cl (aq.) (100 mL)淬滅反應。以EtOAc (3x100 mL)萃取所得混合物。用水(1x100 mL)、NaCl溶液(1x100 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。此得呈黃色油之1-(6-疊氮基己基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯(9.00 g, 粗製品)。LC/MS：C₁₈H₂₉N₅O₄質量計算值：379.22，實測值：402.40 [M+Na]⁺。

【0573】 步驟3：合成4-胺基-1-(6-疊氮基己基)吡咯-2-甲酸乙酯

【0574】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用300.00 mg 1-(6-疊氮基己基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯，獲得300.00 mg 呈黃色油之4-胺基-1-(6-疊氮基己基)吡咯-2-甲酸乙酯粗製品。LC/MS：C₁₃H₂₁N₅O₂質量計算值：279.17，實測值：280.35 [M+H]⁺。

【0575】 步驟4：合成1-(6-疊氮基己基)-4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸乙酯

【0576】 程序與4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(INT-459-2)相同。使用300.00 mg 4-胺基-1-(6-疊氮基己基)吡咯-2-甲酸乙酯，獲得345.00 mg呈粉色固體之1-(6-疊氮基己基)-4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸乙酯(56.00%產率)。LC/MS：C₂₆H₃₉N₉O₆精確質量質量計算值：573.30，實測值：574.55 [M+H]⁺。

【0577】 步驟5：合成1-(6-疊氮基己基)-4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸乙酯

【0578】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用340.00 mg 1-(6-疊氮基己基)-4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸乙酯，獲得340.00 mg呈黃色油之4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-(6-疊氮基己基)吡咯-2-甲酸乙酯粗製品(56.00%產率)。LC/MS： $C_{21}H_{31}N_9O_4$ 精確質量質量計算值：473.25，實測值：474.40 $[M+H]^+$ 。

【0579】 步驟6：合成1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸乙酯

【0580】 程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯(實例6步驟3)相同。使用140.00 mg 1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸，獲得320.00 mg呈黃色油之1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸乙酯(80.62%產率)。LC/MS： $C_{32}H_{41}N_{13}O_6$ 質量計算值：703.33，實測值：704.55 $[M+H]^+$ 。

【0581】 步驟7：合成1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸

【0582】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同，但反應溫度為50°C且反應時間為17.0 h。使用310.00 mg 1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸乙酯，獲得270.00 mg呈黃色固體之1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸(90.90%產率)。LC/MS：C₃₀H₃₇N₁₃O₆精確質量質量計算值：675.30，實測值：676.60 [M+H]⁺。

【0583】 步驟8：合成3-{[4-(3-{[1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸乙酯

【0584】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用200.00 mg 1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-甲酸，獲得290.00 mg呈白色固體之3-{[4-(3-{[1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸乙酯粗製品。LC/MS：C₄₃H₅₆N₁₈O₉質量計算值：968.45，實測值：969.30 [M+H]⁺。

【0585】 步驟9：合成3-{[4-(3-{[1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-

醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸

【0586】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同，但反應溶劑為MeOH/THF (1:1)，反應溫度為室溫且反應時間為1.0 h。使用280.00 mg 3-{[4-(3-{[1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸乙酯，獲得240.00 mg呈白色固體之3-{[4-(3-{[1-(6-疊氮基己基)-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸(88.27%產率)。LC/MS：C₄₁H₅₂N₁₈O₉質量計算值：940.42，實測值：941.20 [M+H]⁺

【0587】 合成代表性配體

【0588】 實例11. 合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0589】 反應圖11.

【0592】 步驟2：合成4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0593】 在-78℃下 將LDA (2M含 在THF中 , 12.50 mL , 24.87 mmol , 1.50當量)滴加至4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(6.30 g , 16.58 mmol , 1.00當量)在THF (80.00 mL)中之溶液且在-78℃至-50℃下將該混合物攪拌1.0 h , 接著滴加ClCOOEt (2.69 g , 24.87 mmol , 1.50當量) 。於2.0 h後 , 用飽和NH₄Cl (aq)淬滅反應混合物 , 且以EA (3x300 mL)萃取殘餘物 。將有機相合併 , 然後經Na₂SO₄乾燥 , 過濾 , 及濃縮 。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物 , 用PE/EA=10:1洗脫以得到呈白色固體之4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯 (7.00 g , 90.11%產率) 。LCMS : C₁₈H₁₇BrN₂O₅S質量計算值 : 452.00 , 實測值 : 453.00 , 455.00 [M+H, M+2+H]⁺ 。

【0594】 步驟3：合成4-溴-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0595】 於室溫在N₂氛圍下將TMSCl (1.45 g , 13.28 mmol , 1.50當量)及NaI (2.00 g , 13.28 mmol , 1.50當量)分批添加至4-溴-7-甲氧基-1-甲苯磺醯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(4.00 g , 8.850 mmol , 1.00當量)在CH₃CN (80.00 mL)中之經攪拌溶液 。在室溫下攪拌該混合物1.0 h , 然後在65℃下滴加H₂O (238.95 mg , 13.28 mmol , 1.50當量) 。在65℃下將該混合物攪拌2.0 h 。將反應混合物冷卻至室溫 。過濾沉澱 , 用水(50 mL)洗滌 , 於真空中乾燥 。獲得呈棕色固體之4-溴-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(4.30 g , 粗製品) 。LCMS : C₁₇H₁₅BrN₂O₅S質量計算值 : 437.99 , 實測值 : 438.95 , 440.95

$[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0596】 步驟4：合成4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0597】 將 Cs_2CO_3 (3.83 g, 11.78 mmol, 1.20當量)添加至4-溴-7-側氧基-1-甲苯磺醯基-6,7-二氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(4.30 g, 9.82 mmol, 1.00當量)在DMF (20.00 mL)中之溶液，將MeI (1.67 g, 11.78 mmol, 1.20當量)滴加至此反應。於室溫在 N_2 氛圍下將反應混合物攪拌17.0 h。將混合物倒入至冰水(60 mL)中。過濾出固體，用 H_2O (10 mL)洗滌然後乾燥以得到呈棕色固體之4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(4.30 g, 粗製品)。LCMS： $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$ 質量計算值：452.00，實測值：453.15，455.15 $[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0598】 步驟5：合成6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0599】 於室溫在 N_2 氛圍下將雙(頻哪醇根基)二硼(1.12 g, 4.41 mmol, 2.00當量)、KOAc (650.00 mg, 6.62 mmol, 3.00當量)、X-Phos Pd G2 (175.00 mg, 0.22 mmol, 0.10當量)及X-Phos (106.00 mg, 0.22 mmol, 0.10當量)添加至4-溴-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(1.00 g, 2.21 mmol, 1.00當量)在THF (30.00 mL)中之溶液。於75°C在 N_2 氛圍下將所得混合物攪拌17.0 h。濃縮該混合物，將40 mL H_2O 添加至殘餘物，然後以EA (3x40 mL)萃取該混合物，合併有機相且用NaCl溶液(40 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥。過濾出固體然後濃

縮濾液。獲得呈黃色固體之6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(2.20 g, 粗製品)。粗製品可直接用於下一步驟中。LCMS: $C_{21}H_{25}BN_2O_5S$ 質量計算值: 500.18, 實測值: 501.10 $[M+H]^+$ 。

【0600】 步驟6：合成2-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

【0601】 於-78°C在 N_2 氛圍下將n-BuLi (2.5 M, 14.77 mL, 36.94 mmol, 1.50當量)滴加至2-溴-5-氟-1,3-二甲基苯(5.00 g, 24.62 mmol, 1.00當量)在THF(15.00 mL)中之溶液。在-78°C下將該混合物攪拌3.0 h, 然後在-78°C下滴加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環(6.87 g, 36.94 mmol, 1.50當量)。使所得混合物自然升溫至室溫且攪拌3.0 h。於反應之後, 在0°C下用水(20 mL)淬滅該反應。以EtOAc (3x20 mL)萃取所得混合物。合併的有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾之後, 於減壓下濃縮濾液以得到呈淡黃色油之2-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(6.70 g, 粗製品)。粗產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。LC/MS: $C_{14}H_{20}BFO_2$ 質量計算值: 250.15, 實測值: 251.30 $[M+1]^+$ 。

【0602】 步驟7：合成4-氟-2,6-二甲基苯酚

【0603】 於-10°C在 N_2 氛圍下將NaOH (1.61 g, 40.25 mmol, 1.50當量)及 H_2O_2 (9.99 mL, 428.59 mmol, 16.00當量)滴加至2-(4-氟-2,6-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環(6.70 g, 26.79 mmol, 1.00當量)在THF (20.00 mL)中之經攪拌溶液。於室溫下攪拌所得混合物17.0 h。於反應之後, 將混合物用HCl (aq.2M)酸化至pH=1。以EtOAc (3x20

mL)萃取所得混合物。用飽和 NaHCO_3 (aq.)(1x10 mL)及飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (aq.)(1x10 mL)洗滌已合併的有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由用己烷/ EtOAc (12:1)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物以得到呈白色固體之4-氟-2,6-二甲基苯酚(2.70 g, 66.88% 產率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.12 (s, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

【0604】 步驟8：合成3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸甲酯

【0605】 在室溫下將 Cs_2CO_3 (9.41 g, 28.90 mmol, 1.50當量)添加至4-氟-2,6-二甲基苯酚(2.70 g, 19.26 mmol, 1.00當量)及3-溴-4-氟苯甲酸甲酯(4.94 g, 21.20 mmol, 1.10當量)在DMSO (20.00 mL)中之經攪拌溶液。在80°C下將所得混合物攪拌2.0 h。於反應之後，在室溫下藉由添加水(30 mL)淬滅反應。以 EtOAc (3x20 mL)萃取所得混合物。將已合併的有機層合併，然後經無水 Na_2SO_4 乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由用己烷/ EtOAc (12:1)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物以得到呈白色固體之3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸甲酯(6.80 g, 94.95% 產率)。LC/MS： $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrFO}_3$ 質量計算值：352.01，實測值：353.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0606】 步驟9：合成2-[3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]丙-2-醇

【0607】 於0°C在 N_2 氛圍下將溴(甲基)鎂(3.00 M含在2-Me-THF中，11.33 mL, 33.98 mmol, 6.00當量)添加至3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸甲酯(2.00 g, 5.66 mmol, 1.00當量)在THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液。於0°C在 N_2 氛圍下將所得混合物攪拌1.0 h。於反應之後，

在0°C下藉由NH₄Cl (aq.) (10 mL)淬滅反應。以EtOAc (3x10 mL)萃取所得混合物。將已合併的有機層合併，然後經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由用己烷/EtOAc (10:1)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物以得到呈白色固體之2-[3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]丙-2-醇(1.80 g, 77.40%產率)。LC/MS: C₁₇H₁₈BrFO₂質量計算值: 352.05, 實測值: 335.00 [M-OH]⁺。

【0608】 步驟10: 合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

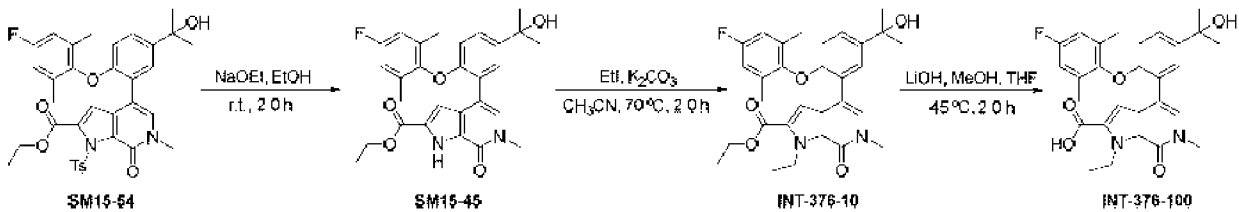
【0609】 於室溫在N₂氛圍下將Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (129.62 mg, 0.14 mmol, 0.10當量)、K₃PO₄ (901.39 mg, 4.25 mmol, 3.00當量)及1,3,5,7-四甲基-2,4,8-三氧雜-6-苯基-6-磷雜金剛烷(82.00 mg, 0.28 mmol, 0.20當量)添加至2-[3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]丙-2-醇(500.00 mg, 1.42 mmol, 1.00當量)及6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環-2-基)吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(1.42 g, 2.83 mmol, 2.00當量)在二噁烷(16.00 mL)及H₂O (4.00 mL)中之經攪拌溶液。於75°C在N₂氛圍下將所得混合物攪拌1.0 h。在室溫下用水淬滅反應。以EtOAc (3x20 mL)萃取所得混合物。已合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由用己烷/EtOAc (1:1)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物以得到呈白色固體之4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(620.00 mg, 48.76%產率)。LC/MS: C₃₅H₃₅FN₂O₇S質量計算值: 646.21, 實測值: 647.20 [M+H]⁺。

【0610】 步驟11：合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0611】 在室溫下將KOH (2M, 3.71 mL, 7.42 mmol, 8.00當量) 添加至4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(600.00 mg, 0.93 mmol, 1.00當量)在MeOH (15.00 mL)中之經攪拌溶液/混合物。在40°C下將所得混合物攪拌4.0 h。於反應之後，於真空下濃縮所得混合物。然後將殘餘物溶解於水(10 mL)中且用HCl (2M aq.)酸化至pH 3。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x10 mL)洗滌。於真空下濃縮固體以得到呈白色固體之4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(390.00 mg, 64.26%產率)。LC/MS：C₂₆H₂₅FN₂O₅質量計算值：464.17，實測值：465.15 [M+H]⁺。

【0612】 實例12. 合成1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0613】 反應圖12.



【0614】 步驟1：合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0615】 在室溫下將乙醇鈉(894.40 mg, 13.14 mmol, 2.50當量)添加至4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-1-(4-甲基苯磺醯基)-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(3.40 g, 5.26

mmol，1.00當量)在乙醇(50.00 mL)中之經攪拌溶液。於室溫下攪拌所得混合物2.0 h。於反應之後，將反應倒入至檸檬酸溶液(3.32 g，3.00當量，125 mL)中。然後以EtOAc (3x150 mL)萃取所得混合物。用水(2x50 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。用乙醚(3x10 mL)洗滌殘餘物以得到呈白色固體之4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(2.00 g，71.78%產率)。LCMS：C₂₈H₂₉FN₂O₅質量計算值：492.21，實測值：493.40 [M+H]⁺。

【0616】 步驟2：合成1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0617】 程序與1-(5-溴戊基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯相同，但反應時間為2.0 h。使用500.00 mg 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯，獲得500.00 mg呈白色固體之1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(94.61%產率)。LC/MS：C₃₀H₃₃FN₂O₅質量計算值：520.24，實測值：521.35 [M+H]⁺。

【0618】 步驟3：合成1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0619】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸相同，但反應溶劑為MeOH/THF (1:5)。使用500.00 mg 1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯，獲得514.00 mg呈淡黃色固體之1-乙基-4-

g，95.71%產率)。LC/MS： $C_{11}H_{11}BrN_2O_3$ 質量計算值：298.00，實測值：299.00, 301.00 $[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0624】 步驟2：合成6-甲基-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0625】 將雙(頻哪醇根基)二硼(22.07 g，86.92 mmol，2.00當量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (4.00 g，4.36 mmol，0.10當量)及AcOK (8.53 g，86.92 mmol，2.00當量)添加至4-溴-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(13.00 g，43.46 mmol，1.00當量)在二噁烷(150.00 mL)中之經攪拌溶液。在120°C下用微波輻射照射最終反應混合物1.0 h。基於1.0 g規模進行反應且重複13次。然後將反應混合物合併且一起進行處理。添加150 mL H_2O ，以EA (3x150 mL)萃取所得混合物。將有機層合併，經無水硫酸鈉乾燥，過濾然後濃縮。藉由矽膠管柱層析(50至70% EA/PE)純化殘餘物以得到呈黃色固體之6-甲基-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(10.00 g，66.47%產率)。LC/MS： $C_{17}H_{23}BN_2O_5$ 質量計算值：346.17，實測值：347.20 $[M+H]^+$ 。

【0626】 步驟3：合成5-氟-2-(4-甲磺醯基-2-硝基苯氧基)-1,3-二甲基苯

【0627】 程序與3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸甲酯(SM15-52)相同，但反應溫度為120°C且反應時間為1.0 h。使用2.00 g 4-氟-2,6-二甲基苯酚，獲得4.60 g呈灰白色固體之所需產物(94.05%產率)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ：8.60 (s, 1H)、8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、7.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H)、6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)、3.31 (s, 3H)、2.09

(s, 6H)。

【0628】 步驟4：合成2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯胺

【0629】 將Pd/C (100.00 mg, 20% w/w)添加至1-(2,4-二氟苯氧基)-4-甲磺醯基-2-硝基苯(500.00 mg, 1.52 mmol, 1.00當量)在THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液。在H₂氛圍下使用氫氣球將混合物在室溫下氫化17.0 h。過濾所得混合物，用EA (3x20 mL)洗滌濾餅。於減壓下濃縮濾液以得到呈淡黃色油之2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯胺(450.00 mg, 粗製品)。粗產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。LC/MS：C₁₅H₁₆FNO₃S質量計算值：309.08實測值：310.10 [M+H]⁺。

【0630】 步驟5：合成5-氟-2-(2-碘-4-甲磺醯基苯氧基)-1,3-二甲基苯

【0631】 在0°C下將濃氯化氫(1.00 mL)滴加至2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯胺(500.00 mg, 1.62 mmol, 1.00當量)在二噁烷(5.00 mL)中之經攪拌溶液。在0°C下將所得混合物攪拌10.0分鐘。在0°C下將亞硝酸鈉(133.81 mg, 1.94 mmol, 1.20當量)添加至以上混合物。在0°C下將所得混合物攪拌又1.0 h。在0°C下將KI (536.60 mg, 3.23 mmol, 2.00當量)添加至以上混合物。在40°C下將所得混合物又攪拌17.0 h。於反應之後，在室溫下用水(5 mL)淬滅反應。以EtOAc (3x10 mL)萃取所得混合物。用水(1x10 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由製備型TLC (PE/EA 5:1)純化殘餘物以得到呈淡黃色油之5-氟-2-(2-碘-4-甲磺醯基苯氧基)-1,3-二甲基苯(250.00 mg, 31.65%產率)。LC/MS：C₁₅H₁₄FO₃S質量計算值：419.97，實測值：442.95 [M+Na]⁺。

【0632】 步驟6：合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯

基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯

【0633】 於室溫在N₂氛圍下將6-甲基-7-側氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊環-2-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(469.56 mg, 1.36 mmol, 1.50當量)、K₃PO₄ (383.88 mg, 1.81 mmol, 2.00當量)及Pd(dtbpf)Cl₂ (58.93 mg, 0.09 mmol, 0.10當量)添加至5-氟-2-(2-碘-4-甲磺醯基苯氧基)-1,3-二甲基苯(380.00 mg, 0.90 mmol, 1.00當量)在甲苯(6.00 mL)及水(1.50 mL)中之經攪拌溶液。於70°C在N₂氛圍下將所得混合物攪拌2.0 h。於反應之後，在室溫下用水(10 mL)淬滅反應。以EtOAc (3x10 mL)萃取所得混合物。用水(1x5 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由用PE/EA (0至100%)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物以得到呈深黃色固體之4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(250.00 mg, 52.86%產率)。LC/MS: C₂₆H₂₅FN₂O₆S質量計算值: 512.14, 實測值: 513.30 [M+H]⁺。

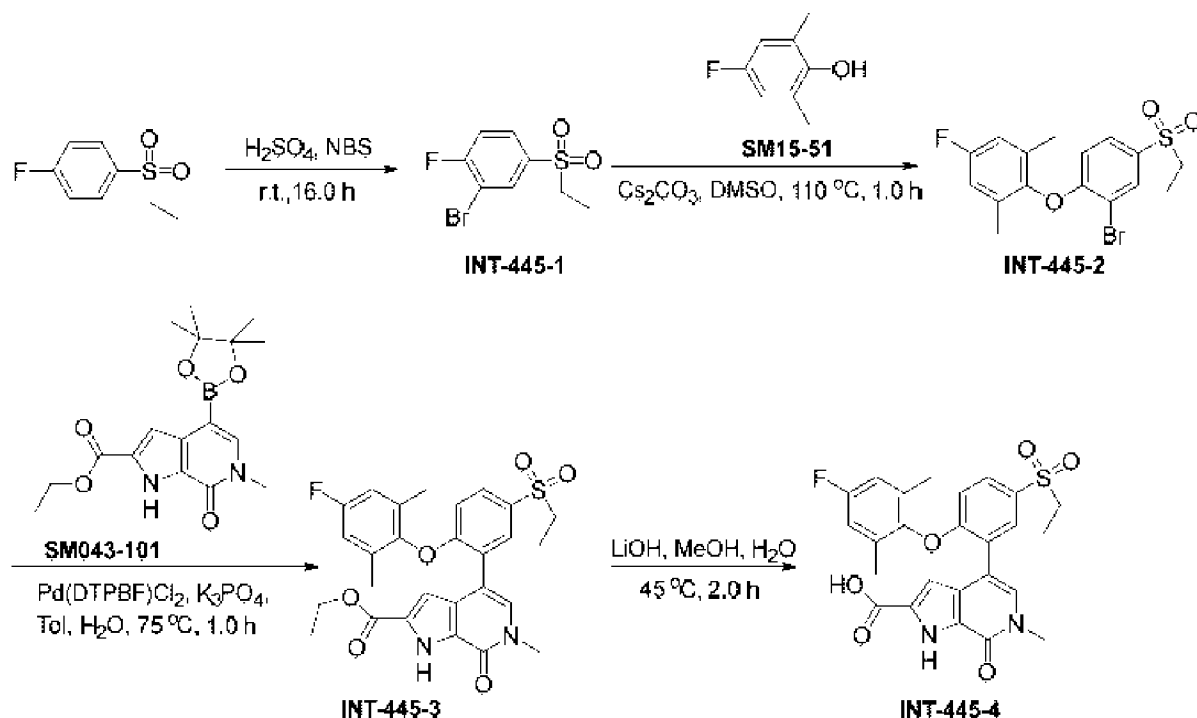
【0634】 步驟7：合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0635】 在室溫下將苛性鈉(74.91 mg, 1.87 mmol, 4.00當量)添加至4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(240.00 mg, 0.47 mmol, 1.00當量)在四氫呋喃(1.00 mL)及水(5.00 mL)中之經攪拌溶液。在70°C下將所得混合物攪拌2.0 h。於反應之後，於減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於水(5 mL)中。將該混合物用HCl (aq.2M)酸化至pH 4。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x5 mL)洗滌，於真空下乾燥。此得到呈淡黃色固體之4-[2-

(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(170.00 mg, 73.44%產率)。LC/MS: $C_{24}H_{21}FN_2O_6S$ 質量計算值: 484.11, 實測值: 485.10 $[M+H]^+$ 。

【0636】 實例14. 合成4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0637】 反應圖14.



【0638】 步驟1: 合成2-溴-4-(乙磺醯基)-1-氟苯

【0639】 將NBS (1.04 g, 5.84 mmol, 1.10當量)添加至氟苯乙磺(fluoresone) (1.00 g, 5.31 mmol, 1.00當量)在 H_2SO_4 (6.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌16.0 h。將所得混合物倒入至冰水 (20 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體, 用PE (50 mL)洗滌然後乾燥以得到呈黃色固體之2-溴-4-(乙磺醯基)-1-氟苯(890.00 mg, 62.71%產率)。LC/MS: $C_8H_8BrFO_2S$ 質量計算值: 265.94, 267.05, 268.95 $[M + H, M + H^{+2}]$ 。

【0640】 步驟2：合成2-[2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲基苯

【0641】 程序與3-溴-4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸乙酯(SM15-52)相同，但反應溫度為110°C，反應時間為1.0 h且粗產物無需純化即可用於下一步驟中。使用870.00 mg 1,3-二溴-5-(乙磺醯基)-2-氟苯，獲得950.00 mg呈黃色固體之2-[2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲基苯(97.56%產率)。LC/MS： $C_{16}H_{16}BrFO_3S$ 質量計算值：386.00，實測值：387.05, 389.05 $[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0642】 步驟3：合成2-[2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲基苯

【0643】 程序與4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(INT-444-4)相同，但反應溫度為75°C且反應時間為1.0 h。使用950.00 mg 2-[2-溴-4-(乙磺醯基)苯氧基]-5-氟-1,3-二甲基苯，獲得870.00 mg呈黃色固體之4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯(67.35%產率)。LC/MS： $C_{27}H_{27}FN_2O_6S$ 質量計算值：526.15，實測值：527.35 $[M+H]^+$ 。

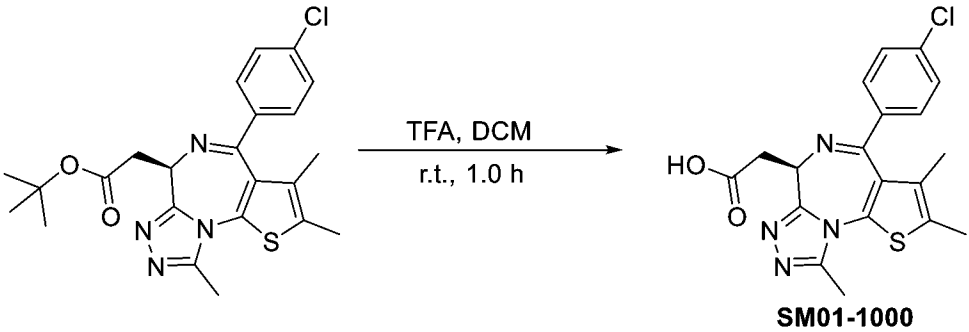
【0644】 步驟4：合成4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0645】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙磺胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸相同。使用860.00 mg 4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸乙酯，獲得590.00 mg呈黃色固體之4-[5-(乙磺醯基)-2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)苯

基]-6-甲 基-7-側 氧 基-1H-吡 咯 并[2,3-c]吡 啶-2-甲 酸(72.46%產 率)。
LC/MS：C₂₅H₂₃FN₂O₆S質量計算值：498.12，實測值：499.25 [M+H]⁺。

【0646】 實例15. 合成(R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸

【0647】 反應圖15.



【0648】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用500.00 mg (R)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯，獲得500.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS：C₁₉H₁₇ClN₄O₂S質量計算值：400.08，實測值：400.95 [M+H]⁺。

【0649】 實 例16. 合 成(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡 啶-3-基)乙基))((9H-芴-9-基)甲氧基)羧基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸

【0650】 反應圖16.

【0654】 在室溫下將1 M HCl (2.00 mL)滴加至(S)-2-(4-(4-((二苯基亞甲基)胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(1180.00 mg, 1.96 mmol, 1.00當量)在THF (10.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌2.0 h。用EA (100 mL)稀釋混合物且分離有機層。藉由Prep-HPLC利用以下條件濃縮及純化有機層：管柱：CHIRALPAK IH-3, 3.0*50 mm, 3 μ m；流動相，MeOH (0.1% DEA；流速：2 mL/min；梯度：10% B；220 nm。合併流份然後直接冷凍乾燥。獲得呈白色固體之(S)-2-(4-(4-胺基苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(600.00 mg, 67.83%)。LC/MS：C₂₃H₂₇N₅O₂S質量計算值：437.19，實測值：438.10 [M+H]⁺。

【0655】 步驟3：合成(S)-2-(4-(4-(16-溴十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯

【0656】 將16-溴十六烷酸(191.59 mg, 0.57 mmol, 1.00當量)溶解於DMF (3.00 mL)中。繼而，在0°C下，將NMI (93.82 mg, 1.14 mmol, 2.00當量)、TCFH (320.62 mg, 1.14 mmol, 2.00當量)及(S)-2-(4-(4-胺基苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(250.00 mg, 0.57 mmol, 1.00當量)添加至該溶液。允許該混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1.0 h。在反應完成後，將混合物滴加至冰水(7 mL)中。產生固體，過濾出，藉由水(2x5 mL)洗滌，然後於真空下乾燥以得到呈淡黃色固體之(S)-2-(4-(4-(16-溴十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)

乙酸第三丁酯(450.00 mg, 90.77%)。LC/MS: $C_{39}H_{56}BrN_5O_3S$ 質量計算值: 753.32, 實測值: 754.55, 756.55 $[M+H, M+2+H]^+$ 。

【0657】 步驟4: 合成(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯

【0658】 將 K_2CO_3 (527.29 mg, 3.82 mmol, 6.00當量)添加至(S)-2-(4-(4-(16-溴十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(480.00 mg, 0.64 mmol, 1.00當量)及色胺(101.88 mg, 0.64 mmol, 1.00當量)在ACN (3.00 mL)中之溶液且在70°C下將所得混合物攪拌17.0 h。過濾所得混合物, 用 CH_3CN (3x5 mL)洗滌濾餅。於減壓下濃縮濾液且藉由逆向急速層析利用以下條件純化: 管柱, C18矽膠; 流動相, 0.05% NH_4HCO_3 含在水及 CH_3CN 中, 在15分鐘內從50%至60%梯度; 偵測器, UV 254及220 nm。合併流份然後濃縮以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(100.00 mg, 15.08%產率)。LC/MS: $C_{49}H_{67}N_7O_3S$ 質量計算值: 833.50, 實測值: 834.75 $[M+H]^+$ 。

【0659】 步驟5: 合成(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基) (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯

【0660】 將DIEA (41.83 mg, 0.32 mmol, 3.00當量)及9H-芴-9-基甲基碳酸2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(36.39 mg, 0.11 mmol, 1.00當量)添加至(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(100.00 mg, 15.08%產率)之溶液中。攪拌混合物於70°C下17.0 h。過濾所得混合物, 用 CH_3CN (3x5 mL)洗滌濾餅。於減壓下濃縮濾液且藉由逆向急速層析利用以下條件純化: 管柱, C18矽膠; 流動相, 0.05% NH_4HCO_3 含在水及 CH_3CN 中, 在15分鐘內從50%至60%梯度; 偵測器, UV 254及220 nm。合併流份然後濃縮以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基) (((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噁吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(100.00 mg, 15.08%產率)。LC/MS: $C_{55}H_{71}N_7O_5S$ 質量計算值: 893.50, 實測值: 894.75 $[M+H]^+$ 。

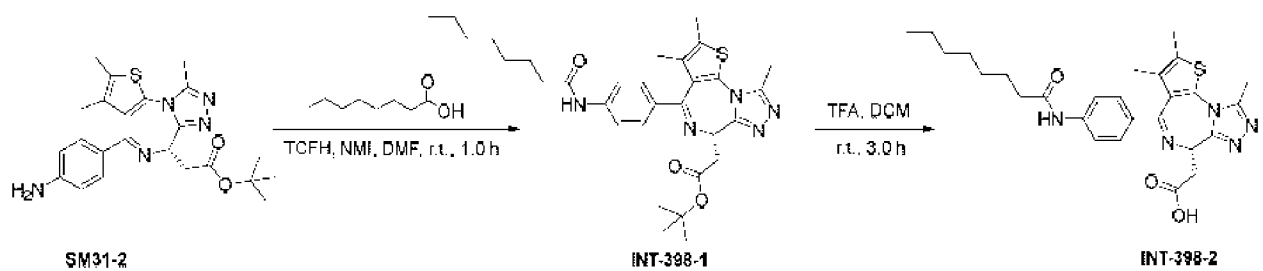
基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(90.00 mg, 0.11 mmol, 1.00當量)在THF (2.00 mL)中之經攪拌溶液且在室溫下將該混合物攪拌4.0 h。於真空下濃縮所得混合物且藉由製備型TLC (DCM: MeOH=10:1)純化殘餘物以得到呈白色固體之(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯(80.00 mg, 56.15%產率)。LC/MS: C₆₄H₇₇N₇O₅S質量計算值: 1055.57, 實測值: 1056.50 [M+H]⁺。

【0661】 步驟6: 合成(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸

【0662】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用70.00 mg (S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯, 獲得70.00 mg呈淡黃色油之所需產物粗製品。LC/MS: C₆₀H₆₉N₇O₅S質量計算值: 999.50, 實測值: 1000.80 [M+H]⁺。

【0663】 實例17. 合成(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸

【0664】 反應圖17.



【0665】 步驟1：合成(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸第三丁酯

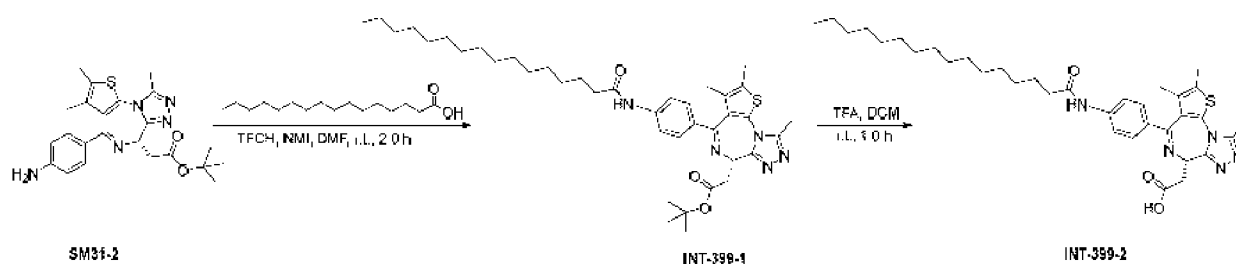
【0666】 程序與(S)-2-(4-(4-(16-溴十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸第三丁酯相同。使用100.00 mg (S)-2-(4-(4-胺基苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸第三丁酯，獲得117.00 mg呈黃色固體之所需產物粗製品。LC/MS：C₃₁H₄₁N₅O₃S質量計算值：563.29，實測值：564.45 [M+H]⁺。

【0667】 步驟2：合成(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸

【0668】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用110.00 mg (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸第三丁酯，獲得110.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS：C₂₇H₃₃N₅O₃S質量計算值：507.23，實測值：508.35 [M+H]⁺。

【0669】 實例18. 合成(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕櫚醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸

【0670】 反應圖18.



【0671】 步驟1：合成(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕櫚醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸第三丁酯

【0672】 程序與4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-26-氮雜三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同，但反應時間為2.0 h。使用60.00 mg棕櫚酸，獲得120.00 mg呈黃色油之所需產物(75.87%產率)。LC/MS： $C_{39}H_{57}N_5O_3S$ 質量計算值：675.42，實測值：676.65 $[M+H]^+$ 。

【0673】 步驟2：合成(S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕櫚醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸

【0674】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用110.00 mg (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕櫚醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呿-6-基)乙酸第三丁酯，獲得110.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{35}H_{49}N_5O_3S$ 質量計算值：619.36，實測值：620.50 $[M+H]^+$ 。

【0675】 實例19. 合成4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸

【0676】 反應圖19.

【0681】 步驟3：合成1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-甲磺醯基苯

【0682】 程序與5-氟-2-(2-碘-4-甲磺醯基苯氧基)-1,3-二甲基苯(實例13步驟5)相同，但在添加KI後，反應時間為1.0 h。使用420.00 mg 5-氟-2-(2-碘-4-甲磺醯基苯氧基)-1,3-二甲基苯，獲得440.00 mg呈黃色固體之1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-甲磺醯基苯(78.57%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.38 (s, 1H), 7.86 d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H)。

【0683】 步驟4：合成4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酸乙酯

【0684】 程序與4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酸乙酯(INT-444-4)相同，但反應溫度為75°C且反應時間為1.0 h。使用420.00 mg 1-(2,4-二氟苯氧基)-2-碘-4-甲磺醯基苯，獲得340.00 mg呈白色固體之4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酸乙酯(62.11%產率)。LC/MS：C₂₄H₂₀F₂N₂O₆S質量計算值：502.10，實測值：503.25 [M+H]⁺。

【0685】 步驟5：合成4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酸

【0686】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同，但反應時間為1.0 h。使用320.00 mg 4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲酸乙酯，獲得290.00 mg呈白色固體之4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲

及2,5-二側氧基吡咯啉-1-基碳酸苄酯(27.00 g, 108.34 mmol, 1.18當量)、DIEA (29.02 g, 224.51 mmol, 2.45當量)在THF (60.00 mL)中的溶液2.0 h。以EtOAc (3x150 mL)萃取所得混合物。用鹽水(3x50 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。用3x30 mL ACN洗滌所得的粉色固體。此得到呈白色固體之N-(4-羥基苯基)胺基甲酸苄酯(15.00 g, 63.93%產率)。LC/MS：C₁₄H₁₃NO₃質量計算值：243.09，實測值：244.10 [M+H]⁺。

【0692】 步驟2：合成N-[4-({26-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯

【0693】 程序與1-(5-溴苯基)-4-[(第三丁氧基羰基)胺基]吡咯-2-甲酸乙酯相同，但反應時間為17.0 h。使用2.80 g N-(4-羥基苯基)胺基甲酸苄酯，獲得7.00 g呈無色油之N-[4-({26-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯(82.31%產率)。LC/MS：C₃₇H₅₈N₂O₁₃質量計算值：738.39，實測值：756.55 [M + H₂O]⁺。

【0694】 步驟3：合成N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯

【0695】 程序與4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽相同，但反應溶劑為4M HCl含在二噁烷/DCM (1:1)中。使用6.50 g N-[4-({26-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯，獲得6.50 g呈無色油之N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯粗製品。LC/MS：C₃₂H₅₀N₂O₁₁質量計算值：

638.34，實測值：639.40 [M+H]⁺。

【0696】 步驟4：合成N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-({1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯

【0697】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用9.00 g N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得15.50 g呈黃色固體之N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-({1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯(75.84%產率)。LC/MS：C₆₈H₉₁N₁₇O₁₉質量計算值：1449.67，實測值：1450.90 [M+H]⁺。

【0698】 步驟5：合成N-(5-{2-({2-[(2-({26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-({1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0699】 將Pd/C (1.10 g，20% w/w)添加至N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-({1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}

氧基)苯基]胺基甲酸苄酯(5.50 g, 3.792 mmol, 1.00當量)在DMF (40.00 mL)中之溶液。然後H₂經交換三次。於室溫H₂氛圍下將該混合物攪拌2.0 h。過濾出Pd/C且用MeOH洗滌，該過濾經濃縮然後進行冷凍乾燥。將所得混合物倒入至水/冰(60 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體，用H₂O (3x20 mL)洗滌然後冷凍乾燥。獲得呈白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(4.08 g, 81.74%)。LC/MS: C₆₀H₈₅N₁₇O₁₇質量計算值: 1315.63, 實測值: 1317.10 [M+H]⁺。

【0700】 步驟6：合成化合物196

【0701】 將1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(280.00 mg, 0.57 mmol, 1.00當量)及DMF (3.00 mL)添加至25 mL燒瓶中。使該混合物冷卻至0°C，然後添加PyBOP (443.74 mg, 0.85 mmol, 1.50當量)及N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺 (748.36 mg, 0.57 mmol, 1.00當量)，接著分批添加DIEA (220.41 mg, 1.70 mmol, 3.00當量)。在室溫下將反應攪拌1.0 h。過濾反應混合物且藉由Prep-HPLC利用以下條件純化含在DMF (3.00 mL)中之過濾：管柱：XSelect CSH Prep C18 OBD 管柱，19*250 mm, 5 μm；流動相A：水(10 mmol/L

NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)，流動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：在10分鐘內從48% B至56% B，56% B；波長：254 nm；RT1(min)：9.02；運行次數：0。合併流份然後直接冷凍乾燥。此得到呈白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(171.10 mg，16.53%產率)。HRMS：C₈₈H₁₁₂FN₁₉O₂₁質量計算值：1789.8264，實測值：1790.8420 [M+H]⁺。

【0702】實施例21至27藉由實例20之程序進行。

【0703】實例21. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物197)

【0704】使用300.00 mg N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得232.40 mg呈白色固體之所需產物(56.28%產率)。HRMS：C₈₆H₁₀₆FN₁₉O₂₀質量計算值：1743.7845，實測值：1744.7899 [M+H]⁺。

【0705】 實例22. 合成1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-N-(1-甲基-5-{[2-({1-甲基-2-[(2-{[26-(4-{6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]咪唑-4-基]胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)咪唑-2-甲醯胺(化合物198)

【0706】 使用400.00 mg N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得242.00 mg呈白色固體之所需產物(51.22%產率)。HRMS：C₆₉H₉₁N₁₉O₁₉質量計算值：1489.6738，實測值：1490.6778 [M+H]⁺。

【0707】 實例23. 合成(S)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((28-側氧基-1-(4-(2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十-30-基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物203)

【0708】 使用50.00 mg (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-辛醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得39.70 mg呈白色固體之所需產物(21.94%產率)。HRMS：C₈₇H₁₁₆N₂₂O₁₉S 精確質量計算值：1804.8508，實測值：1805.8650 [M+H]⁺。

【0709】 實例24. 合成(S)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-

2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-N-(1-甲基-5-((3-((1-甲基-2-((28-側氧基-1-(4-(2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕櫚醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十-30-基)胺甲醯基)-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1H-吡咯-3-基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物204)

【0710】 使用110.00 mg (S)-2-(2,3,9-三甲基-4-(4-棕櫚醯胺基苯基)-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得61.10 mg呈白色固體之所需產物(17.25%產率)。HRMS：C₉₅H₁₃₂N₂₂O₁₉S質量計算值：1916.9760，實測值：1917.9832 [M+H]⁺。

【0711】 實例25. 合成N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-{4-[2-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲磺醯基苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物207)

【0712】 使用150.00 mg N-(5-{[2-({2-[2-({26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得42.30 mg呈白色固體之所需產物(20.40%產率)。HRMS：C₈₂H₉₉F₂N₁₉O₂₂S精確質量質量計算值：1771.6900，實測值：1772.6914 [M+H]⁺。

【0713】實例26. 合成(R)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物231)

【0714】使用87.40 mg N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得43.70 mg呈白色固體之所需產物(38.51%產率)。HRMS：C₇₉H₁₀₀ClN₂₁O₁₈S質量計算值：1697.6964，實測值：1698.7020 [M+H]⁺。

【0715】實例27. 合成(S)-N-(5-((3-((2-((1-(4-(2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯氧基)-28-側氧基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜-27-氮雜三十-30-基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物200)

【0716】繼而，在0°C下，將(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-碘-3-基)乙基))((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸(60.00 mg，

0.06 mmol，1.00當量)在DMF (2.00 mL)、PyBOP (31.21 mg，0.06 mmol，1.00當量)、N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(78.96 mg，0.06 mmol，1.00當量)及DIEA (23.26 mg，0.180 mmol，3.00當量)中之經攪拌溶液添加至該溶液。允許該混合物升溫至室溫且攪拌1.0 h。然後添加哌啶(0.20 mL) (哌啶與DMF之體積比 =1:10)且在室溫下將該混合物攪拌1.0 h。在反應完成後，將混合物滴加至冰水(5 mL)中。產生固體，過濾出，用水(2x3 mL)洗滌，然後於真空下乾燥。將粗產物(80.00 mg)溶解於DMF (2.00 mL)中，濾過所得混合物且藉由Prep-HPLC利用以下條件純化過濾：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250 mm，10 μm；流動相A：水(0.05%TFA)，流動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：在10分鐘內從40% B至53% B，53%B；波長：254 nm；RT1(min)：9.83；運行次數：0。合併流份然後直接冷凍乾燥以得到呈白色固體之所需產物(15.00 mg，20.13%)。HRMS：C₁₀₅H₁₄₂N₂₄O₁₉S質量計算值：2075.0603，實測值：2076.0676 [M+H]⁺。

【0717】 實例28. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯

當量)在THF (15.00 mL)中之經攪拌溶液。在55°C下將所得混合物攪拌16.0 h。於真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化殘餘物以得到呈黃色油之N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸第三丁酯(1.10 g, 89.01%產率)。LC/MS: $C_{29}H_{50}N_2O_{13}$ 質量計算值: 634.33, 實測值: 635.55 $[M+H]^+$ 。

【0721】 步驟2：合成26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-胺基

【0722】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用1.10 g N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸第三丁酯, 獲得920.0 mg呈黃色油之26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-胺粗製品。LC/MS: $C_{24}H_{42}N_2O_{11}$ 質量計算值: 534.27, 實測值: 535.45 $[M+H]^+$ 。

【0723】 步驟3：合成N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯

【0724】 將2,5-二側氧基吡咯啉-1-基碳酸苄酯(514.66 mg, 2.07 mmol, 1.20當量)及DIEA (667.25 mg, 5.16 mmol, 3.00當量)添加至26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-胺(920.00 mg, 1.72 mmol, 1.00當量)在DCM (6.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌1.0 h。於真空下濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化殘餘物以得到呈黃色油之N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯(1.10 g, 95.58%

產率)。LC/MS： $C_{32}H_{48}N_2O_{13}$ 質量計算值：668.31，實測值：669.25 $[M+H]^+$ 。

【0725】 步驟4：合成N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯

【0726】 將Fe (1.38 g, 24.67 mmol, 15.00當量)及NH₄Cl (1.32 g, 24.68 mmol, 15.00當量)添加至N-[26-(4-硝基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯(1.10 g, 1.65 mmol, 1.00當量)在EtOH (6.00 mL)及H₂O (2.00 mL)中之經攪拌溶液。在70°C下將所得混合物攪拌1.0 h。過濾所得混合物，於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(0至10% MeOH/DCM)純化殘餘物以得到呈黃色油之N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯(960.00 mg, 91.37%產率)。LC/MS： $C_{32}H_{50}N_2O_{11}$ 質量計算值：638.34，實測值：639.35 $[M+H]^+$ 。

【0727】 步驟5：合成N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯

【0728】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用930.00 mg N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯，獲得1.50 g呈黃色油之N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯(94.93%產率)。LC/MS： $C_{58}H_{73}FN_4O_{15}$ 質量計算值：1084.50，

實測值：1086.05 [M+H]⁺。

【0729】 步驟6：合成N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

【0730】 將Pd/C (150.00 mg, 10% w/w)添加至N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸苄酯(1.50 g, 1.38 mmol, 1.00當量)在DMF (8.00 mL)中之經攪拌溶液。於室溫在H₂氛圍下攪拌所得混合物3.0 h。過濾所得混合物且經直接冷凍乾燥以得到呈黃色固體之N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺(1.10 g, 83.68%產率)。LC/MS： C₅₀H₆₇FN₄O₁₃質量計算值：950.46，實測值：951.40 [M+H]⁺。

【0731】 步驟7：合成化合物241

【0732】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。使用100.00 mg 3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧

啉-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)。使用100.00 mg N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-甲醯胺，獲得51.90 mg呈白色固體之所需產物(17.84%產率)。HRMS：C₁₂₄H₁₈₅FN₂₀O₃₇質量計算值：2565.3194，實測值：2566.3198 [M+H]⁺。

【0736】實例30. 合成N-(1-{4-[雙(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)胺甲醯基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物243)及N-(1-{4-[雙(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)胺甲醯基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啉-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物249)

【0737】反應圖23.

(130.00 mg, 0.10 mmol, 1.00當量)在DMF (3.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下攪拌所得混合物1.0 h。將所得混合物直接用以下條件透過反相柱純化：柱，C18矽凝膠；流動相，水中的ACN (0.05% TFA)，10分鐘內5%至93%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併流份然後濃縮。獲得150.00 mg N-(1-{4-[雙(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)胺甲醯基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺及N-(1-{4-[雙(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)胺甲醯基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。將其二者溶解於DMF (2.0 mL)中，過濾且藉由Prep-HPLC利用以下條件純化含在DMF中之濾液：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*250 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)，流動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：在18分鐘內從32% B至57% B，57% B；波長：254 nm；RT1(min)：13.3，16.97(min)。合併流份然後直接冷凍乾燥。獲得呈白色固體之N-(1-{4-[雙(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)胺甲醯基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯

氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(13.70 mg, 5.96%)。HRMS: $C_{108}H_{151}FN_{20}O_{30}$ 質量計算值: 2227.0889, 實測值: 2228.0912 $[M+H]^+$ 。獲得呈白色固體之N-(1-{4-[雙(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)胺甲醯基]丁基}-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(26.40 mg, 32.97%產率)。HRMS: $C_{108}H_{149}FN_{20}O_{29}$ 質量計算值: 2209.0783, 實測值: 2210.0817 $[M+H]^+$ 。

【0739】根據實例30之程序來合成實例31至33。

【0740】實例31. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物245)

【0741】使用100.00 mg N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧

雜二十六-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺，獲得17.30 mg呈白色固體之所需產物(6.88%產率)。HRMS：C₁₀₈H₁₅₃FN₂₀O₂₉質量計算值：2213.1096，實測值：2214.1126 [M+H]⁺。

【0742】 實例32. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-26-氮雜三十一烷-31-基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物246)

【0743】 使用60.00 mg 3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-26-氮雜三十一烷-31-基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸，獲得2.80 mg呈黃色固體之所需產物(2.73%產率)。HRMS：C₁₂₄H₁₈₅FN₂₀O₃₇質量計算值：2565.3194，實測值：2566.3151 [M+H]⁺。

【0744】 實例33. 合成N-[1-(6-疊氮基己基)-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(90.00 mg, 0.05 mmol, 1.00當量)在DMF (4.00 mL)中之溶液。然後，在室溫於H₂氛圍下攪拌反應1.0 h。過濾該混合物然後於真空下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMF (3.00 mL)中然後過濾且藉由Prep-HPLC利用以下條件純化含在DMF中之濾液：管柱：XBridge Prep Phenyl OBD管柱，19*250 mm，5 μm；流動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃.H₂O)，流動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：在15分鐘內從35% B至60% B，60% B；波長：254 nm；RT1(min)：13。合併流份然後直接冷凍乾燥。獲得呈白色固體之N-[1-(6-胺基己基)-5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(10.00 mg, 10.87%產率)。HRMS：C₉₁H₁₁₉FN₂₀O₂₁質量計算值：1846.8843，實測值：1847.8887 [M+H]⁺。

【0749】實例35. 合成4-(3-胺基丙醯胺基)-N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(化合物199)

(82.27%產率)。LC/MS： $C_{31}H_{43}N_{11}O_9$ 質量計算值：713.32，實測值：714.55 $[M+H]^+$ 。

【0753】 步驟2：合成3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸

【0754】 程序與4-[3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-甲酸(實例1步驟3)相同，但反應溫度為室溫。使用790.00 mg 3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸甲酯，獲得700.00 mg呈淡黃色固體之3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸(86.77%產率)。LC/MS： $C_{30}H_{41}N_{11}O_9$ 質量計算值：699.31，實測值：701.50 $[M+H]^+$ 。

【0755】 步驟3：合成3-({4-[3-({4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸

【0756】 程序與4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(實例4步驟1)相同，但反應溶劑為含在二噁烷/DCM (1:1)中之4M HCl且反應時間為1.0 h。使用650.00 mg 3-{[4-(3-{[4-(4-{3-[(第三丁氧基羰基)胺基]丙醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-基]甲醯胺基}丙酸，獲得650.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{25}H_{33}N_{11}O_7$ 質量計算值：599.26，實測值：600.25 $[M+H]^+$ 。

【0757】 步驟4：合成3-({4-[3-({4-[4-(3-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸

【0758】 在室溫下將9H-芴-9-基甲基碳酸2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(337.55 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)及NaHCO₃ (420.30 mg, 5.00 mmol, 5.00當量)添加至3-({4-[3-({4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸(600.00 mg, 1.00 mmol, 1.00當量)在THF (10.00 mL)及H₂O (2.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌2.0 h。於反應之後，於減壓下濃縮所得混合物。將pH調整至3至4，然後藉由EA (3x20 mL)萃取，合併有機相然後濃縮。此得到呈淡黃色固體之3-({4-[3-({4-[4-(3-{[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸(800.00 mg, 粗製品)。粗產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。LC/MS：C₄₀H₄₃N₁₁O₉質量計算值：821.32，實測值：822.55 [M+H]⁺。

【0759】 步驟5：合成N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{[(苄基氧基)羰基]胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基]-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯

【0760】 程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯

胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同，但反應時間為1.0 h。使用650.00 mg 3-({4-[3-({4-[4-(3-{{(9H-芴-9-基甲氧基)羰基}胺基}丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-1-甲基咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸，獲得740.00 mg呈淡黃色油之所需產物(57.72%產率)。LC/MS：C₇₂H₉₁N₁₃O₁₉質量計算值：1441.66，實測值：722.40 [M/2+H]⁺。

【0761】 步驟6：合成N-[2-({2-[(5-{{2-({2-[(2-{{26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯

【0762】 在50 mL圓底燒瓶中，將Pd/C (146.00 mg，20% w/w)添加至N-[2-({2-[(5-{{2-({2-[(2-{{26-(4-{{(芴基氧基)羰基}胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯(730.00 mg，0.51 mmol，1.00當量)在DMF (8.00 mL)中之溶液。於H₂氛圍下使用氫氣球將該混合物在室溫下氫化2.0 h。過濾所得混合物，用MeOH (3x5 mL)洗滌濾餅。於減壓下濃縮濾液且冷凍乾燥以得到呈深黃色油之N-[2-({2-[(5-{{2-({2-[(2-{{26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯(600.00 mg，粗製品)。粗產物無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。LC/MS：C₆₄H₈₅N₁₃O₁₇質量計算值：1307.62，實測

值：655.40 $[M/2+H]^+$ 。

【0763】 步驟7：合成N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-第-9-基甲酯

【0764】 程序與4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(INT-459-2)相同。使用500.00 mg N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-第-9-基甲酯，獲得420.00 mg呈淡黃色固體之N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-第-9-基甲酯(50.10%產率)。LC/MS：C₉₀H₁₀₈FN₁₅O₂₁質量計算值：1753.78，實測值：869.65 $[(M-OH)/2+H]^+$ 。

【0765】 步驟8：合成化合物199

【0766】 在室溫下將哌啶(0.30 mL)滴加至N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-第-9-基甲酯(50.10%產率)。LC/MS：C₉₀H₁₀₈FN₁₅O₂₁質量計算值：1753.78，實測值：869.65 $[(M-OH)/2+H]^+$ 。

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芴-9-基甲酯(400.00 mg, 0.23 mmol, 1.00當量)在DMF (3.00 mL)中之經攪拌溶液。在室溫下將所得混合物攪拌1.0 h。於反應之後，過濾反應混合物且藉由Perp-HPLC純化含在DMF (3.00 mL)中之濾液：管柱：XBridge Shield RP18 OBD管柱，19*250 mm，10 μ m；流動相A：水(0.05%TFA)，流動相B：ACN；流速：25 mL/min；梯度：在10分鐘內從40% B至50% B，50% B；波長：254 nm；RT1(min)：9.15；運行次數：0。合併流份然後直接冷凍乾燥。此得到呈白色固體之4-(3-胺基丙醯胺基)-N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基咪唑-2-甲醯胺(121.60 mg, 33.67%產率)。HRMS：C₇₅H₉₈FN₁₅O₁₉質量計算值：1531.7147，實測值：1532.7252 [M+H]⁺。

【0767】實例36. 合成N-(5-{[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-甲醯胺(化合物214)

【0768】反應圖26.

【0771】 步驟2：合成*N*-(5-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-甲醯胺

【0772】 程序與*N*-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9*H*-第-9-基甲酯(實例35步驟6)相同。使用150.00 mg *N*-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得110.00 mg呈黃色油之*N*-(5-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-甲醯胺粗製品。LC/MS： $C_{52}H_{71}N_{13}O_{14}$ 質量計算值：1101.52，實測值：552.25 $[M/2+H]^+$ 。

【0773】 步驟3：合成化合物214

【0774】 程序與*N*-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用100.00 mg *N*-(5-{[26-

[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯

【0778】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用210.00 mg N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得320.00 mg呈黃色固體之所需產物(79.11%產率)。LC/MS：C₆₁H₇₅N₁₃O₁₅質量計算值：1229.55，實測值：1231.10 [M+H]⁺。

【0779】 步驟2：合成N-[5-({2-[(5-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺

【0780】 程序與N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芡-9-基甲酯(實例35步驟6)相同。使用150.00 mg N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得120.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS：C₅₃H₆₉N₁₃O₁₃質量計算值：1095.51，實測值：1097.00 [M+H]⁺。

【0781】 步驟3：合成化合物215

【0782】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用120.00 mg N-[5-({2-[(5-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)-3H-1,3-苯并二唑-5-甲醯胺，獲得7.10 mg 呈白色固體之所需產物(4.09%產率)。HRMS：C₇₉H₉₂FN₁₅O₁₇質量計算值：1541.6779，實測值：1542.6900 [M+H]⁺。

【0783】 實例38. 合成N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]-1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(化合物219)

【0784】 反應圖28.

胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲酸，獲得172.00 mg呈白色固體之所需產物(58.86%產率)。LC/MS：C₆₇H₈₈N₁₆O₁₈質量計算值：1404.65，實測值：703.95 [M/2+H]⁺。

【0787】 步驟2：合成N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]-1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺

【0788】 程序與N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芡-9-基甲酯相同。使用172.00 mg N-(4-{[26-({1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯，獲得140.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS：C₅₉H₈₂N₁₆O₁₆質量計算值：1270.61，實測值：636.90 [M/2/+H]⁺。

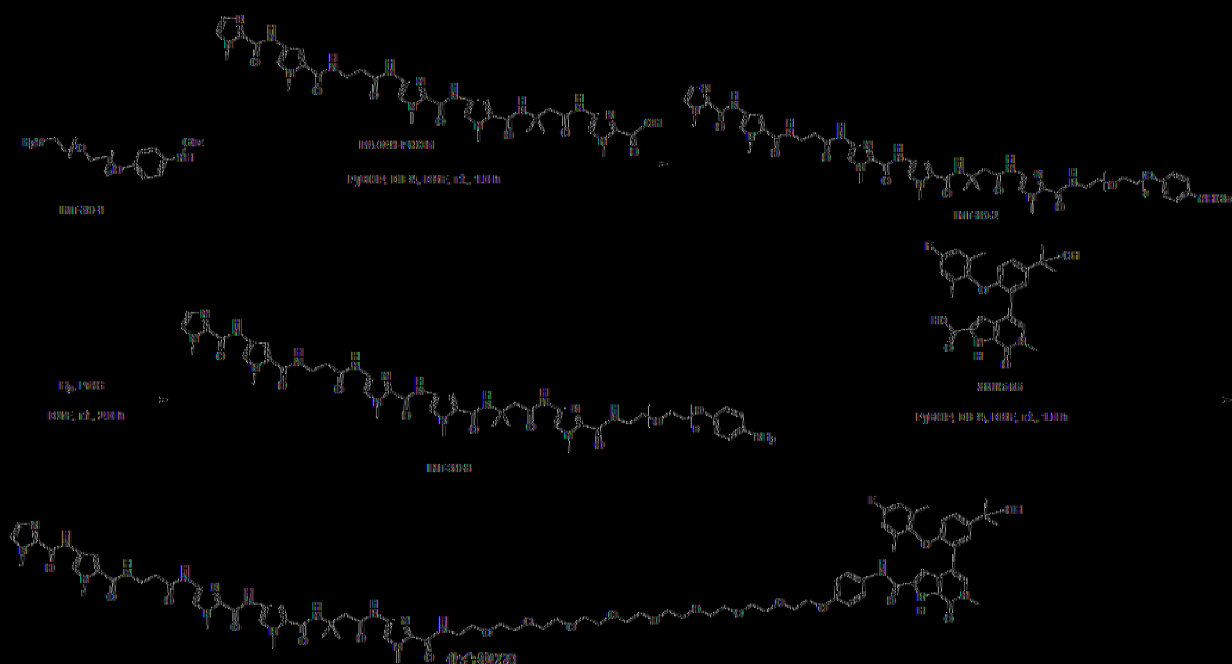
【0789】 步驟3：合成化合物219

【0790】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯

胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用140.00 mg N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜[2,1,6]六-1-基]-1-甲基-4-[2-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}環丙基)乙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺，獲得36.40 mg呈白色固體之所需產物(17.64%產率)。HRMS： $C_{85}H_{105}FN_{18}O_{20}$ 質量計算值：1716.7737，實測值：1717.7741 $[M+H]^+$ 。

(0791) 實例39. 合成N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-無基丙-2-基)苯基]-6-甲基-4-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜[2,1,6]六-1-基]-1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(化合物220)

(0792) 反應圖29.



(0793) 步驟1：合成N-(4-{[26-(1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基]甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(化合物220)

第257頁(發明說明書)

胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯

【0794】程序與1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯相同。使用190.00 mg 1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸，獲得270.00 mg 呈黃色油之所需產物(76.12%產率)。LC/MS： $C_{67}H_{90}N_{16}O_{18}$ 質量計算值：1406.66，實測值：704.80 $[M/2+H]^+$ 。

【0795】**步驟2：合成N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]-1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲醯胺**

【0796】程序與N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-[[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芡-9-基甲酯(實例35步驟6)相同。使用250.00 mg N-(4-{[26-({1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯，獲得250.00 mg 呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{59}H_{84}N_{16}O_{16}$ 質量計算值：1272.63，實測值：637.55 $[M/2+H]^+$ 。

【0797】 步驟3：合成化合物220

【0798】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用196.00 mg N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]-1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基) 丁醯胺基]咪唑-2-甲醯胺，獲得69.00 mg呈白色固體之所需產物(24.88%產率)。HRMS： $C_{85}H_{107}FN_{18}O_{20}$ 質量計算值：1718.7893，實測值：1719.7988 [M+H]⁺

【0799】 實例40. 合成N-[26-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]-1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物222)

【0800】 反應圖30.

2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0804】程序與N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-芡-9-基甲酯(實例35步驟6)相同。使用137.00 mg N-{4-[(26-{[1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-基]甲醯胺基}-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得90.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{58}H_{80}N_{16}O_{16}$ 質量計算值：1256.59，實測值：629.80 $[M/2+H]^+$ 。

【0805】步驟3：合成化合物222

【0806】程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用70.00 mg N-[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]-1-甲基-4-(1-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-羰基}氮雜環丁烷-3-醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得6.90 mg呈白色固體之所需產物(6.94%產率)。HRMS： $C_{84}H_{103}FN_{18}O_{20}$ 質量計算值：1702.7580，實測值：1703.7563 $[M+H]^+$ 。

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯

【0810】 程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用265.00 mg 3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1H-吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸，獲得383.50 mg呈棕色固體之所需產物(60.71%產率)。LC/MS： $C_{66}H_{87}N_{17}O_{19}$ 質量計算值：1421.64，實測值：712.40 $[M/2+H]^+$ 。

【0811】 步驟2：合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0812】 程序與N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-第-9-基甲酯相同，但反應時間為4.0 h。使用373.50 mg N-[4-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1H-吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯，獲得326.20 mg呈棕色固體之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{58}H_{81}N_{17}O_{17}$ 之質量計算值：1287.60，實測值：645.35 $[M/2+H]^+$ 。

【0813】 步驟3：合成化合物224

【0814】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺。使用150.00 mg N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得31.00 mg呈白色固體之所需產物(14.90%產率)。HRMS：C₈₄H₁₀₄FN₁₉O₂₁之質量計算值：1733.7638，實測值：1734.7781 [M+H]⁺。

【0815】 實例42. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[29-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物195)

【0816】 反應圖32.

【0821】步驟3：合成N-[4-({29-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯

【0822】程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同。使用170.00 mg N-{4-[(29-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得320.00 mg呈黃色固體之粗產物(85.99%產率)。LC/MS：C₇₀H₉₅N₁₇O₂₀質量計算值：1493.69，實測值：1494.90 [M+H]⁺。

【0823】步驟4：合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[29-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0824】程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺相同，但反應時間為4.0 h。使用300.00 mg N-[4-({29-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯，獲得320.00 mg呈黃色固體之粗產物(85.99%產率)。LC/MS：C₇₀H₉₅N₁₇O₂₀質量計算值：1493.69，實測值：1494.90 [M+H]⁺。

基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯，獲得230.00 mg呈白色固體之所需產物(84.23%產率)。LC/MS： $C_{62}H_{89}N_{17}O_{18}$ 之質量計算值：1359.66，實測值：1360.90 $[M+H]^+$ 。

【0825】 步驟5：合成化合物195

【0826】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺 (實例20)。使用210.00 mg N-(5-{[2-({2-[(2-{[29-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24,27-九氧雜二十九-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得32.50 mg呈白色固體之所需產物(11.42%產率)。HRMS： $C_{88}H_{112}FN_{19}O_{22}$ 的質量計算值：1805.8213，實測值：1806.8270 $[M+H]^+$ 。

【0827】 實例43. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯

醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用760.00 mg N-[4-({23-[(第三丁氧基羰基)胺基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯，獲得760.00 mg呈黃色油之N-{4-[(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯粗製品。LC/MS： $C_{30}H_{46}N_2O_{10}$ 之質量計算值：594.31，實測值：595.45[M+H]⁺。

【0833】 步驟3：合成N-[4-({23-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯

【0834】 程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同。使用650.00 mg N-{4-[(23-胺基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得870.00 mg呈黃色固體之所需產物(45.27%產率)。LC/MS： $C_{66}H_{87}N_{17}O_{18}$ 質量計算值：1405.64，實測值：704.35 [M/2+H]⁺。

【0835】 步驟4：合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[23-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0836】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(INT-216-5)。使用820.00 mg N-[4-({23-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯，獲得650.00 mg呈黃色固體之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{58}H_{81}N_{17}O_{16}$ 之質量計算值：1271.60，實測值：637.20 $[M/2+H]^+$ 。

【0837】 步驟5：合成化合物205

【0838】 將4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸(166.00 mg，0.36 mmol，1.01當量)、DMF (8.00 mL)、N-(5-{[2-({2-([23-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(450.00 mg，0.35 mmol，1.00當量)、PyBOP (240.00 mg，0.46 mmol，1.30當量)添加至50 mL燒瓶中，在室溫下將該混合物攪拌5.0分鐘，然後添加DIEA (184.00 mg，1.42 mmol，4.03當量)，在室溫下將反應攪拌1.0 h。將反應倒入至冰水(30 mL)中。藉由過濾收集沉澱的固體且用水(3x5 mL)洗滌，於真空下乾燥。藉由用 $CH_2Cl_2/MeOH$ (8:1)洗脫的矽膠管柱層析純化殘餘物。合併流份然後濃縮。藉由逆向急速層析利用以下條件純化殘餘物：管柱，矽膠；流動相，MeCN含在水中(0.05% TFA)，

在30.0分鐘內從10%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併流份然後直接冷凍乾燥。此得到呈白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺 (215.10 mg, 34.80%產率)。HRMS: C₈₄H₁₀₄FN₁₉O₂₀質量計算值: 1717.7689, 實測值: 1718.7775 [M+H]⁺。

【0839】 實例44. 合成4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸5-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}-2-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯基酯(化合物240)

【0840】 反應圖34.

苯，獲得290.00 mg呈黃色油之N-{26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}胺基甲酸第三丁酯(96.78%產率)。LC/MS： $C_{36}H_{56}N_2O_{14}$ 質量計算值：740.37，實測值：741.50 [M+H]⁺。

【0845】步驟3：合成26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-胺

【0846】程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用240.00 mg N-{26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}胺基甲酸第三丁酯，獲得240.00 mg呈黃色油之26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-胺粗製品。LC/MS： $C_{31}H_{48}N_2O_{12}$ 質量計算值：640.32，實測值：641.55 [M+H]⁺。

【0847】步驟4：合成N-[5-({2-[2-({26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基}胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0848】程序與4-(4-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]-1-甲基吡咯-2-醯胺基}-1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用240.00 mg 26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-胺，獲得500.00 mg呈黃色固體之N-[5-({2-[2-({26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基}胺甲醯基)-1-

甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(91.90%產率)。LC/MS：
C₆₇H₈₉N₁₇O₂₀質量計算值：1451.64，實測值：727.45 [M/2+H]⁺。

【0849】 步驟5：合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基-2-羥基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺

【0850】 程序與N-[2-({2-[(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-第-9-基甲酯相同，但反應時間為3.0 h。使用250.00 mg N-[5-({2-[(2-{[2-({26-[2-(苄基氧基)-4-硝基苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基}胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得250.00 mg呈棕色油之N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基-2-羥基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺粗製品。LC/MS：C₆₀H₈₅N₁₇O₁₈質量計算值：1331.62，實測值：667.30 [M/2+H]⁺。

【0851】 步驟6：合成化合物240

【0852】 程序與1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟5)相同。使用130.00 mg N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-胺基-2-羥基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得70.00 mg呈白色固體之4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸5-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}-2-({26-[3-({1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}氧基)苯 酯(32.24%產 率)。LC/MS：C₁₁₂H₁₃₁F₂N₂₁O₂₆質 量 計 算 值：2223.95，實測值：1113.45 [M/2+H]⁺。

【0853】 實例45. 合成N-({1-[23-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(化合物217)

【0854】 反應圖35.

基甲酸苄酯

【0858】 繼而，在室溫下，將N-{4-[(23-疊氮基-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯(280.00 mg, 0.451 mmol, 1.00當量)、抗壞血酸鈉(44.91 mg, 0.226 mmol, 0.50當量)及CuSO₄·5H₂O (56.32 mg, 0.226 mmol, 0.50當量)添加至N-(丙-2-炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯(70.01 mg, 0.451 mmol, 1.00當量)在DMF (3.00 mL)中之經攪拌溶液，且在室溫下將所得混合物攪拌1.0 h。將所得混合物倒入至水(150 mL)中且以DCM (2x150 mL)萃取。用H₂O (3x100 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。然後，藉由TLC-板(DCM:MeOH=10:1)純化粗產物以得到呈淡棕色油之N-(4-{[23-(4-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯(260.00 mg, 74.28%)。LC/MS：C₃₈H₅₇N₅O₁₂之質量計算值：775.40，實測值：776.70 [M+H]⁺。

【0859】 **步驟3：合成N-[4-({23-[4-(胺基甲基)-1,2,3-三唑-1-基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯**

【0860】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用180.00 mg N-(4-{[23-(4-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]氧基}苯基)胺基甲酸苄酯，獲得180.00 mg呈淡黃色油之N-[4-({23-[4-(胺基甲基)-1,2,3-三唑-1-基]-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基}氧基)苯基]胺基甲酸苄酯粗製品。LC/MS：C₃₃H₄₉N₅O₁₀質量計算值：675.34，實測值：676.30

$[M+H]^+$ 。

【0861】 步驟4：合成N-{4-[(23-{4-[(1-甲基-4-[3-(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基}-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯

【0862】 程序與1-甲基-4-[3-甲基-3-((1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丁醯胺基]咪唑-2-甲酸乙酯相同，但反應時間為1.0 h。使用150.00 mg 1-甲基-4-[3-((1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲酸，獲得112.00 mg呈淡黃色固體之N-{4-[(23-{4-[(1-甲基-4-[3-(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基}-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯(40.00%產率)。LC/MS： $C_{66}H_{85}N_{19}O_{17}$ 質量計算值：1415.63，實測值：709.45 $[M/2+H]^+$ 。

【0863】 步驟5：合成N-({1-[23-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1-甲基-4-[3-(1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺

【0864】 程序與N-[2-((2-[(5-{2-((2-[(2-[[26-(4-胺基苯氧基)-

3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺基甲酸9H-茚-9-基甲酯(實例35步驟6)相同，但反應時間為17.0 h。使用110.00 mg N-{4-[(23-{4-[(1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基}-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基)氧基]苯基}胺基甲酸苄酯，獲得100.00 mg呈棕色個體之N-({1-[23-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺粗製品。LC/MS： $C_{58}H_{79}N_{19}O_{15}$ 質量計算值：1281.60，實測值：1282.55 $[M+H]^+$ 。

【0865】 步驟6：合成化合物217

【0866】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用100.00 mg N-({1-[23-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯

胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺，獲得29.00 mg呈白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21-七氧雜二十三烷-1-基]-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-1-甲基-4-[3-({1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-甲醯胺(21.47%產率)。

HRMS：C₈₄H₁₀₂FN₂₁O₁₉質量計算值：1727.7644，實測值：1728.7740 [M+H]⁺。

【0867】實例46. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物251)

【0868】反應圖36.

【0872】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用1.30 g N-(20-{4-[(第三丁氧基羰基)胺基]苯氧基}-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基)胺基甲酸苄酯，獲得1.30 g呈黃色油之N-[20-(4-胺基苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基]胺基甲酸苄酯粗製品。LC/MS：C₂₈H₄₂N₂O₉質量計算值：550.29，實測值：551.40 [M+H]⁺。

【0873】 步驟3：合成N-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基]胺基甲酸苄酯

【0874】 程序與1-甲基-4-(1-甲基-4-{1-甲基-4-[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-醯胺基]吡咯-2-醯胺基}咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-甲酸甲酯相同。使用900.00 mg 4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸，獲得1.40 g呈白色固體之N-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基]胺基甲酸苄酯(72.46%產率)。LC/MS：C₅₄H₆₅FN₄O₁₃質量計算值：996.45，實測值：1019.30 [M+Na]⁺。

【0875】 步驟4：合成N-{4-[(20-胺基-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲醯胺

【0876】 將Pd/C (400.00 mg，28% w/w)添加至N-[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯

并[2,3-*c*]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基]胺基甲酸苄酯(1400.00 mg, 1.40 mmol, 1.00當量)在DMF (50.00 mL)中之溶液。然後，在室溫於H₂氛圍下攪拌反應17.0 h。過濾該混合物然後濃縮濾液。然後藉由逆向急速層析利用以下條件純化反應混合物：管柱，C18矽膠；流動相，ACN含在水中(0.05% NH₄HCO₃)，在20.0分鐘內從40%至50%梯度；偵測器，UV 254 nm。合併流份然後濃縮。獲得呈黃色油之N-{4-[(20-胺基-3,6,9,12,15,18-六氧雜二十烷-1-基)氧基]苯基}-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-甲醯胺(1000.00 mg, 82.53%)。LC/MS：C₄₆H₅₉FN₄O₁₁質量計算值：862.42，實測值：863.30 [M+H]⁺。

【0877】 步驟5：合成化合物251

【0878】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用60.00 mg 3-({1-甲基-4-[3-({4-[1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]-1-[14-(2,5,8,11-四氧雜二十三烷-13-基)-2,5,8,11-四氧雜-14-氮雜十九烷-19-基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸，獲得1.20 mg呈白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[20-(4-{4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18-六氧

基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用200.00 mg N-[5-({2-[(2-{[2-({26-[4-胺基-2-(2,5,8,11,14,17-六氧雜十九烷-19-基氧基)苯氧基]-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基咪唑-4-基)胺甲醯基]乙基}胺甲醯基)-1-甲基吡咯-3-基]-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺，獲得40.20 mg呈白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫雜-1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]}十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(15.92%產率)。HRMS：C₉₂H₁₂₆ClN₂₁O₂₅S質量計算值：1991.8642，實測值：1992.8556 [M+H]⁺。

【0882】實例48. 合成N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫雜-1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]}十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(化合物239)

【0883】反應圖38.

**1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺
(INT-055-102)**

【0887】 程序與4-[4-(3-胺基丙醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯鹽酸鹽(實例4步驟1)相同，但反應溶劑為含在二噁烷/DCM (1:1)中之4M HCl且反應時間為1.0 h。使用80.00 mg N-[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫雜-1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺基甲酸第三丁酯，獲得80.00 mg呈黃色油之N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}-2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫雜-1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺粗製品。LC/MS：C₄₃H₅₉ClN₆O₁₀S之質量計算值：886.37，實測值：444.45 [M/2+H]⁺。

【0888】 步驟3：合成化合物239

【0889】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同，但反應溶劑為DMA。使用70.00 mg N-{4-[(26-胺基-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基)氧基]苯基}-2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫雜-1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺，獲得20.80 mg呈

白色固體之N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{2-[(9S)-7-(4-氯苯基)-4,5,13-三甲基-3-硫雜-1,8,11,12-四氮雜三環[8.3.0.0^{2,6}]}十三-2(6),4,7,10,12-五烯-9-基]乙醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1H-吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(15.53%產率)。HRMS：C₇₇H₉₆ClN₂₁O₁₈S精確質量質量計算值：1669.6651，實測值：1670.6690 [M+H]⁺。

【0890】實例49. 合成(S)-N-(5-((3-((2-((22-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-3,23-二側氧基-7,10,13,16,19-五氧雜-4,22-二氮雜氧雜三十基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-咪唑-4-基)胺基)-3-側氧基丙基)胺甲醯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-(1-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺基)-1H-吡咯-2-甲醯胺基)丙醯胺基)-1H-咪唑-2-甲醯胺(化合物202)

【0891】反應圖39.

物。用鹽水(1x50 mL)洗滌已合併的有機層，經無水Na₂SO₄乾燥。於過濾之後，於減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，用PE/EA (3:1)洗脫以得到呈黃色固體之N-[5-(4-胺基苯基)戊-2,4-二炔-1-基]胺基甲酸第三丁酯(600.00 mg, 37.15%)。LC/MS：C₁₆H₁₈N₂O₂質量計算值：270.14，實測值：541.30, 215.05 [2M+H, M-tBu+H]⁺。

【0894】 步驟2：合成(S)-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0895】 程序與4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-26-氮雜三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同，但反應時間為17.0 h。使用360.00 mg (S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸，獲得450.00 mg呈黃色固體之(S)-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯(65.60%產率)。LC/MS：C₇₇H₉₆ClN₂₁O₁₈S質量計算值：C₃₅H₃₃ClN₆O₃S：652.20，實測值：653.20 [M+H]⁺。

【0896】 步驟3：合成(S)-N-(4-(5-胺基戊-1,3-二炔-1-基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺

【0897】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟3)相同。使用450.00 mg (S)-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-

a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯，獲得450.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS：
 $C_{30}H_{25}ClN_6OS$ 質量計算值：552.15，實測值：553.20 $[M+H]^+$ 。

【0898】 步驟4：合成(S)-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十三-20,22-二炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯

【0899】 程序與(S)-2-(4-(4-(16-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)胺基)十六烷醯胺基)苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙酸第三丁酯相同，但添加KI (1.50當量)且反應時間為8.0 h。使用500.00 mg (S)-N-(4-(5-胺基五-1,3-二炔-1-基)苯基)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺，獲得150.00 mg呈淡黃色油之所需產物(18.10%產率)。LC/MS：
 $C_{47}H_{58}ClN_7O_8S$ 之質量計算值：915.38，實測值：938.30 $[M+Na]^+$ 。

【0900】 步驟5：合成(S)-(18-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜三十四烷基)胺基甲酸第三丁酯

【0901】 程序與4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-26-氮雜三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯相同。使用60.00 mg (S)-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十三-20,22-二炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯，獲得60.00 mg呈淡黃色固體之

所需產物(79.36%產率)。LC/MS： $C_{63}H_{88}ClN_7O_9S$ 之質量計算值：1153.61，實測值：1177.00 $[M+Na]^+$ 。

【0902】 步驟6：合成(S)-N-(17-胺基-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)-N-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)棕櫚醯胺

【0903】 程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用60.00 mg (S)-(18-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜三十四烷基)胺基甲酸第三丁酯，獲得60.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS： $C_{58}H_{80}ClN_7O_7S$ 之質量計算值：1053.55，實測值：1054.55 $[M+H]^+$ 。

【0904】 步驟7：合成化合物202

【0905】 程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡咯-3-基)-1-甲基-4-(3-{[1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用55.00 mg (S)-N-(17-胺基-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)-N-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)棕櫚醯胺，獲得24.70 mg呈白色固體之所需產物(24.52%產率)。HRMS： $C_{94}H_{121}ClN_{22}O_{15}S$ 質量計算值：1864.8791，實測值：

【0909】程序與4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)-1-[26-(2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜二十五烷-25-基)-2,5,8,11,14,17,20,23-八氧雜-26-氮雜三十一烷-31-基]吡咯-2-甲酸乙酯。使用70.00 mg (S)-(23-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十三-20,22-二炔-1-基)胺基甲酸第三丁酯，獲得80.00 mg呈淡黃色固體之所需產物(94.43%產率)。LC/MS：C₅₅H₇₂ClN₇O₉S之質量計算值：1041.48，實測值：1064.75 [M+Na]⁺。

【0910】步驟2：合成(S)-N-(17-胺基-3,6,9,12,15-五氧雜十七基)-N-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)辛醯胺

【0911】程序與4-[4-(4-胺基-1-甲基吡咯-2-醯胺基)-1-甲基咪唑-2-醯胺基]-1-甲基吡咯-2-甲酸甲酯(實例2步驟4)相同。使用70.00 mg (S)-(18-(5-(4-(2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮呋-6-基)乙醯胺基)苯基)戊-2,4-二炔-1-基)-19-側氧基-3,6,9,12,15-五氧雜-18-氮雜二十六基)胺基甲酸第三丁酯，獲得70.00 mg呈黃色油之所需產物粗製品。LC/MS：C₅₀H₆₄ClN₇O₇S之質量計算值：941.43，實測值：942.40 [M+H]⁺。

【0912】步驟3：合成化合物201

【0913】程序與N-(5-{[2-({2-[(2-{[26-(4-{1-乙基-4-[2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羥基丙-2-基)苯基]-6-甲基-7-側氧基吡咯并[2,3-c]吡啶-2-醯胺基}苯氧基)-3,6,9,12,15,18,21,24-八氧雜二十六-1-基]胺甲醯基}乙基)胺甲醯基]-1-甲基咪唑-4-基}胺甲醯基)乙基]胺甲醯基}-1-甲基吡

咯-3-基)-1-甲基-4-(3-([1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-甲醯胺(實例20)相同。使用50.20 mg 3-([1-甲基-4-[3-([1-甲基-4-[1-甲基-4-(3-([1-甲基-4-(1-甲基咪唑-2-醯胺基)吡咯-2-基]甲醯胺基}丙醯胺基)咪唑-2-醯胺基]吡咯-2-基}甲醯胺基)丙醯胺基]咪唑-2-基}甲醯胺基)丙酸，獲得30.60 mg呈白色固體之所需產物(25.40%產率)。HRMS：C₈₆H₁₀₅ClN₂₂O₁₅S質量計算值：1752.7539，實測值：1753.7599 [M+H]⁺。

【0914】 實例51. 本揭示之化合物之一般合成及純化

【0915】 藉由類似於實例1至50之方法來製備本揭示之化合物。隨後藉由HRMS方法A或B純化該等化合物。

【0916】 方法A：儀器：具有Xevo G2-XSQ Tof HRMS之Waters Acquity I Class UPLC；管柱：ACQUITY UPLC BEH-C18，2.1 x 50 mm，2.7 μm；流動相A：H₂O (0.1% HCOOH)，流動相B，ACN (0.1% HCOOH)；流速：0.4 mL/min；梯度：在1.5分鐘內從10% B至95% B，保持95%又0.5 min，然後在0.3分鐘內降至10% B，保持10% B又0.7分鐘；偵測器：254 nm。

【0917】 方法B：儀器：具有Xevo G2-XS Q Tof HRMS之Waters AcquityI Class UPLC；管柱：ACQUITY UPLC BEH-C18，2.1 x 50 mm，2.7 μm；流動相A：H₂O (0.1% HCOOH)，流動相B，ACN (0.1% HCOOH)；流速：0.4 mL/min；梯度：在2.0分鐘內從5% B至40% B，在另一1.5分鐘內至95%，保持95% 1.5分鐘，然後在0.3分鐘內降至5% B，保持5% B 又0.7分鐘；偵測器：254 nm。

【0918】 表7中提供藉由方法A純化的化合物1至250之實驗資料。

表7. 本揭示之化合物之LCMS分析。

化合物編號	來自TOF-HRMS之觀測[M+H]+[m/z]	化合物編號	來自TOF-HRMS之觀測[M+H]+[m/z]
1	1759.7784	51	1670.7601
2	1722.757	52	1666.7797
3	1678.7284	53	1670.7494
4	1634.6936	54	1666.7828
5	1731.7936	55	1728.8003
6	1687.7572	56	1724.8229
7	1643.7393	57	1684.7749
8	1761.7981	58	2374.0754
9	1717.774	60	1629.7013
10	1673.7518	61	1625.7344
11	1701.7356	62	1642.7274
12	1657.7103	63	1642.7283
13	1613.6779	68	1806.8164
14	1671.6852	69	1806.8131
15	1627.6539	70	1842.8486
16	1583.6356	71	1842.8395
17	1694.8671	73	1924.8484
18	1806.8904	74	2589.2637
19	1762.866	76	2369.1313
20	1718.8354	78	1663.7203
21	1741.8245	79	1575.6573
22	1717.7799	80	1531.6392
23	1713.7932	81	1784.8369
24	1709.8192	82	1784.8409
25	1739.8094	86	1741.8304
26	1735.8337	87	1717.7896
27	1699.7806	88	1689.7484
28	1695.8016	89	1700.7604
29	1737.8431	90	1728.7975
30	1733.8743	91	1713.8043
31	1737.8524	92	1702.7657
32	1733.8651	93	1701.7599
33	1722.8333	98	1714.7814
34	1718.8568	99	1728.7966
35	1722.8303	101	1675.7399
39	1713.7972	104	1890.8241
40	1619.6885	105	2702.1687
41	1615.7177	106	1713.8044
42	1767.7472	107	1711.8174
43	1752.7794	108	1713.8041
46	1724.8149	109	1711.8168
47	1753.8478	111	2206.9001
48	1606.787	112	2285.0044
49	1762.7982	113	2026.8436
50	1670.7762	114	2114.9036

化合物編號	來自TOF-HRMS之觀測[M+H]+[m/z]
115	1686.8503
116	1672.8309
117	2452.0242
118	2255.9763
119	1610.7531
120	2137.0552
121	1980.0142
122	1767.7653
123	1758.8295
124	1762.7861
125	1762.7943
126	1573.6498
127	1661.694
130	1637.705
131	1784.818
132	1867.8894
133	2156.9954
134	1784.8109
135	1693.8136
136	1546.7422
138	1541.6638
139	1585.6895
140	1673.736
141	1717.7688
142	1761.7905
143	1805.8169
144	1575.7281
145	1663.7704
150	1751.8215
151	1730.7976
152	1704.7772
154	1852.8546
155	1570.6904
156	1614.7101
157	1790.8109
158	1766.869
159	1676.7404
160	1497.6263
161	1453.6089
162	1410.5599
163	1443.5833
164	1356.5173

化合物編號	來自TOF-HRMS之觀測[M+H]+[m/z]
165	1786.8582
166	1825.9041
167	1748.8741
168	1748.8748
169	1870.9155
170	1870.9175
171	1757.8241
172	1698.7817
175	1854.9087
176	1634.7877
177	1674.7563
178	1586.7029
179	1542.6744
180	1498.6475
186	1522.7229
195	1805.8213
196	1789.8264
197	1744.7899
198	1490/6778
199	1532.7252
200	2076.0676
201	1753.7599
202	1865.8915
203	1805.8650
204	1917.9832
205	1718.7775
207	1772.6914
211	1992.8556
214	1548.7017
215	1542.6900
217	1728.7740
219	17177741
220	1719.7988
222	1703.7563
223	1663.7394
224	1734.7781
231	1778.7906
240	1670.6690
241	2224.9542
242	2214.1118
244	2228.0912
250	2210.0817

生物實例

【0919】 實例B1. 生物活性檢定

【0920】 含有CAG或CTG重複之標靶基因之表現將藉由本領域中已知的技術來檢定。此等檢定包括但不限於定量逆轉錄聚合酶鏈反應(RT-PCR)、微陣列或多重RNA定序(RNA-seq)，其中所選的檢定測定標靶基因之總表現或對偶基因特異性表現。示例性檢定參見：Freeman WM等人，「Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential」，*BioTechniques* 1999，26，112-125；Dudley AM等人，「Measuring absolute expression with microarrays with a calibrated reference sample and an extended signal intensity range」，*PNAS USA* 2002, 99(11)，7554-7559；Wang Z等人，「RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics」，*Nature Rev. Genetics* 2009，10，57-63。

【0921】 標靶基因之轉譯產物之產生將藉由本領域中已知的技術來檢定。此等檢定包括但不限於西方墨點轉漬(Western blot)檢定，其中所選的檢定測定標靶基因之總蛋白質表現或對偶基因特異性表現。

【0922】 為了在檢定中使用，經設想兩個組織模型及兩個動物模型。

【0923】 實例B2：EC₅₀檢定

【0924】 細胞培養：將細胞培養於RPMI1640培養基 + 15% FBS中。使細胞保持在2e5/mL至1e6/mL之間的密度。將細胞離心，再懸浮於新鮮培養基中，計數且在100 uL中以150,000個細胞/孔接種於非塗佈之平底組織培養板中。

【0925】 化合物處理：將FA GeneTAC之10 mM原液在DMSO中

1:10稀釋，接著在生長培養基中1:100稀釋。然後將工作溶液進一步稀釋至150 nM之10X所需最終濃度。然後將化合物以1:3比率稀釋至含有0.01% DMSO之生長培養基中。產生5-點、3倍劑量反應曲線。將11 μL 10X化合物添加至裝納100 μL之GM15850之細胞懸浮液之孔。將11 μL含有0.01% DMSO之生長培養基添加至所有未經FA GeneTAC處理之孔。使細胞培養48小時，接著使用胍異硫氰酸酯溶液使細胞裂解。

【0926】 RNA分 離：在384孔 管 柱 過 濾 器 板 中 使 用 離 液 鹽 (chaotropic salt)分離及純化總RNA。

【0927】 qRT-PCR：使用AgPath-ID試劑(Thermo Fisher)，使用6 uL母混合物(mastermix)及4 μL RNA組裝qRT-PCR反應。使用針對人類 FXN(檢定ID Hs01075496_m1)及人類GAPDH (檢定ID Hs00266705_g1)之qRT-PCR TaqMan引物探針組以測定所欲標靶。於ThermoFisher QuantStudio 6 PRO儀器上使用製造商推薦的循環條件運行qRT-PCR。

【0928】 資料分析：使用Thermo Fisher Design and Analysis軟體分析qPCR資料。將資料匯出至Excel且將hFXN表現標準化至hGAPDH表現。

【0929】 代表性體外生化資料呈現於表8中。A < 100 nM；B為100 nM至500 nM；C > 500 nM。

表8. 體外效力資料。

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM，48小時)
2	A
3	A
4	A
5	B
6	B
7	B
8	A

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM，48小時)
9	A
10	A
11	A
12	A
13	A
14	B
15	A

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM , 48小時)
16	A
18	C
19	C
20	C
21	C
22	A
23	B
24	B
25	C
26	C
27	C
28	C
29	C
33	C
34	C
35	B
39	C
40	A
41	A
42	A
43	B
46	C
47	A
48	C
50	A
51	B
52	C
53	B
54	C
55	B
56	B
57	B
58	B
60	A
61	A
62	B
63	B
68	A
69	A
70	B
71	B
73	B
74	C
76	B
78	A
79	A
80	A

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM , 48小時)
82	C
84	C
86	B
87	A
88	A
89	A
90	B
91	A
92	A
93	B
98	B
99	B
101	C
104	B
106	A
107	B
108	A
109	B
111	A
112	B
113	A
114	A
115	C
116	C
117	A
118	A
119	A
120	B
121	B
122	B
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
130	A
131	B
132	B
133	B
134	B
135	B
136	C
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A

化合物編號	EC ₅₀ WT (nM , 48小時)
143	A
144	A
145	A
150	A
151	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
163	A
164	C
167	C
168	B
169	B
170	C
171	A
172	A
175	A
176	A
195	A
197	B
199	C
200	C
201	C
203	B
204	C
205	A
207	A
211	B
215	C
217	A
224	A
229	A
231	A
240	A
241	C
242	A
250	C

【0930】 雖然已在本文中顯示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者明白此類實施例僅以舉例方式提供。在不脫離本發明下，熟習此項技術者現將進行許多改變、變化及替換。應理解，本文所揭示的本發明實施例之各種替代例可用於實踐本發明。希望由此涵蓋以下技術方案限定本發明之範疇及此等技術方案及其等效物之範疇內的方法及結構。

態樣

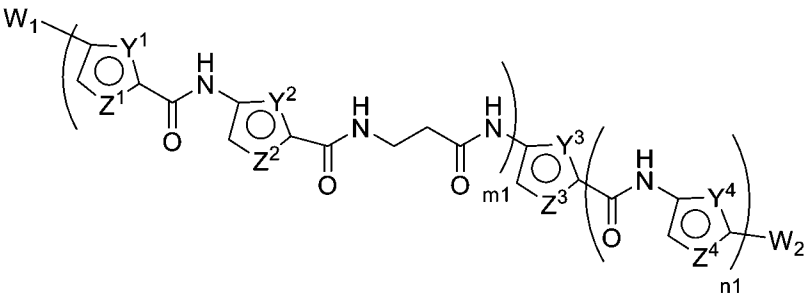
【0931】 態樣1. 一種具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈之轉錄調節分子，其中：

- a) 該第一末端包含能夠非共價結合至核苷酸重複序列GAA之DNA結合部分，
- b) 該第二末端包含結合至調節分子之蛋白質結合部分，該調節分子調節包含該核苷酸重複序列GAA之基因之表現；及
- c) 該寡聚主鏈包含介於該第一末端與該第二末端之間的連接子。

【0932】 態樣2. 如態樣1之轉錄調節分子，其中該第一末端包含線性聚醯胺。

【0933】 態樣3. 如態樣1或2之轉錄調節分子，其中該聚醯胺能夠以小於500 nM之親和力結合該DNA。

【0934】 態樣4. 如態樣1至3中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-2)之結構、或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-2)，

其中；

m_1 為 1 至 4；

n_1 為 0 至 2；

各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 獨立地為 CH 或 N；

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

W_1 為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$ ；

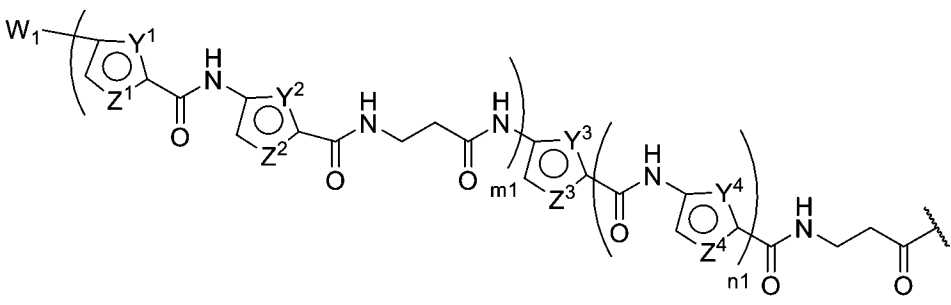
W^2 為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$ ；

各 R^{1D} 及 R^{1E} 獨立地為 氫或 C_1 - C_6 烷基；

R^{1F} 為 氫、視需要經取代之 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 雜烷基、 PEG_{1-20} 或一或多個 AA；及

各 AA 為選自 β -丙胺酸、離胺酸及精胺酸之胺基酸殘基。

【0935】 態樣 5. 如態樣 4 之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式 (A-3) 之結構、或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-3)。

【0936】 態樣 6. 如態樣 4 或 5 之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為 NR^{1D} ，其中 R^{1D} 為 C_1 - C_6 烷基。

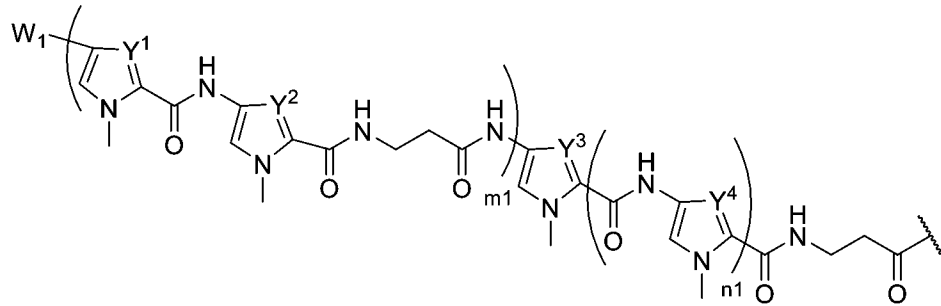
【0937】 態樣 7. 如態樣 6 之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為 NCH_3 。

【0938】 態樣 8. 如態樣 4 或 5 之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之

鹽，其中各 Y^1 及 Y^3 為N；且各 Y^2 及 Y^4 獨立地為CH或N。

【0939】 態樣9. 如態樣8之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各 Y^2 及 Y^4 為CH。

【0940】 態樣10. 如態樣4或5之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-4)之結構或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-4)。

【0941】 態樣11. 如態樣4至10中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 W_1 為視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 。

【0942】 態樣12. 如態樣12之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 W_1 為 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ ，其中 R^{1E} 為氫；且 R^{1F} 為氫、視需要經取代之 C_1 - C_{10} 烷基或 PEG_{1-20} 。

【0943】 態樣13. 如態樣4至10中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 W_1 為氫。

【0944】 態樣14. 如態樣4至13中任一項之轉錄調節分子，其中 m_1 為2或3；且 n_1 為0或1。

【0945】 態樣15. 如態樣1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子具有小於約50埃之長度。

【0946】 態樣16. 如態樣1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子具有約15至40埃之長度。

【0947】 態樣17. 如態樣1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含在5至50個之間的鏈原子。

【0948】 態樣18. 如態樣1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含具有2至50個間隔部分之多聚體，且其中該間隔部分係獨立地選自由-((CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-、-((CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-、-((CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-、視需要經取代之-C₁₋₁₂烷基、視需要經取代之C₂₋₁₀烯基、視需要經取代之C₂₋₁₀炔基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基、視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基、胺基殘基、-O-、-C(O)NR^{4a}-、-NR^{4a}C(O)-、-C(O)-、-NR^{4a}-及其任何組合組成之群；其中

各x獨立地為2至4；

各y獨立地為1至10；

各R^{3a}及R^{3b}係獨立地選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、視需要經取代之烷基醯胺、磺醯基、視需要經取代之硫基烷氧基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基及視需要經取代之雜環基；且

各R^{4a}獨立地為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基。

【0949】 態樣19.如態樣1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含-(T¹-V¹)_a-(T²-V²)_b-(T³-V³)_c-(T⁴-V⁴)_d-(T⁵-V⁵)_e-，

其中a、b、c、d及e各獨立地為0或1，且其中a、b、c、d及e總和為1

至5；

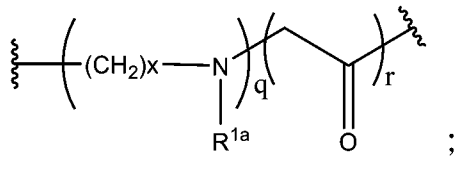
T¹、T²、T³、T⁴及T⁵各獨立地選自視需要經取代之(C₁-C₁₂)伸烷基、視需要經取代之伸烯基、視需要經取代之伸炔基、(EA)_w、(EDA)_m、(PEG)_n、(經修飾PEG)_n、(AA)_p、—(CR^{2a}OH)_h—、視需要經取代之(C₆-C₁₀)伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基、視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基、二硫化物、肼、碳水化合物、β-內醯胺及酯，

各m、p及w獨立地為1至20的整數；

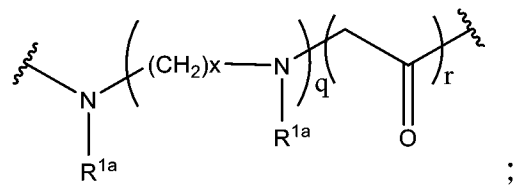
n為1至30的整數；

h為1至12的整數；

EA具有以下結構：



EDA具有以下結構：



其中各q獨立地為1至6的整數；

各x獨立地為2至4的整數且

各r獨立地為0或1；(PEG)_n具有—(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-之結構；

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

AA為胺基酸殘基；

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 及 V^5 各獨立地選自由鍵、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}\text{C}_{1-4}$ 烷基-及 $-\text{NR}^{1a}\text{CO}-\text{C}_{1-4}$ 烷基-組成之群；

各 R^{1a} 獨立地為氫或及視需要經取代之 C_{1-6} 烷基；且各 R^{2a} 及 R^{2b} 獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、烷基醯胺、經取代之烷基醯胺、磺醯基、硫基烷氧基、經取代之硫基烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

【0950】 態樣20. 如態樣19之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基、 $(\text{EA})_w$ 、 $(\text{EDA})_m$ 、 $(\text{PEG})_n$ 、(經修飾PEG) $_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h-$ 、視需要經取代之苯基、哌啶-4-胺基(P4A)、哌啶-3-胺基、哌嗪、吡咯啶-3-胺基、氮雜環丁烷-3-胺基、對-胺基-苄基氧基羰基(PABC)、間-胺基-苄基氧基羰基(MABC)、對-胺基-苄基氧基(PABO)、間-胺基-苄基氧基(MABO)、對-胺基苄基、縮醛基團、二硫化物、胼、碳水化合物、 β -內醯胺、酯、 $(\text{AA})_p$ -MABC- $(\text{AA})_p$ 、 $(\text{AA})_p$ -MABO- $(\text{AA})_p$ 、 $(\text{AA})_p$ -PABO- $(\text{AA})_p$ 及 $(\text{AA})_p$ -PABC- $(\text{AA})_p$ 。

【0951】 態樣21. 如態樣20之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基、經取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ 烷基、 $(\text{EA})_w$ 、 $(\text{EDA})_m$ 、 $(\text{PEG})_n$ 、(經修飾PEG) $_n$ 、 $(\text{AA})_p$ 、 $-(\text{CR}^{2a}\text{OH})_h-$ 、視需要經取代之 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 伸芳基、4至10員雜環烯及視需要

經取代之5至10員仲雜芳基。

【0952】 態樣22. 如態樣20之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^4 或 T^5 為視需要經取代之(C_6 - C_{10})仲芳基。

【0953】 態樣23. 如態樣20之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^4 或 T^5 為視需要經取代之仲苯基。

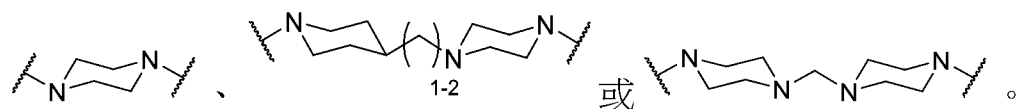
【0954】 態樣24. 如態樣1至20中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含 $-N(R^{1a})(CH_2)_xN(R^{1b})(CH_2)_xN-$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 各獨立地選自氫或視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；且各 x 獨立地為在1至6之範圍內的整數。

【0955】 態樣25. 如態樣1至20或24中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含 $-(CH_2-C(O)N(R''))-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-$ 、 $-C(O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-$ 、 $-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y-(CH_2)_x-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-$ 或 $-N(R'')C(O)-(CH_2)-C(O)N(R'')-(CH_2)_x-O(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A-$ ；其中 R' 為甲基； R'' 為氫；各 x 及 y 獨立地為1至10的整數；各 q 獨立地為2至10的整數；且各 A 獨立地選自鍵、視需要經取代之 C_{1-12} 烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 仲芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 仲環烷基、視需要經取代之5-至10員仲雜芳基及視需要經取代之4-至10員仲雜環烷基。

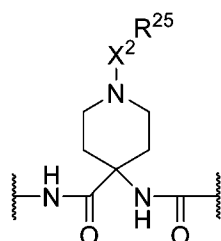
【0956】 態樣26. 如態樣25之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}$ -或 $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A^2-(CH_2CH_2-O)_{x3}$ -，其中 A^2 為視需要經取代之4-至10員仲雜環烷基或仲螺環基，且各

x1、x2及x3獨立地為1至15的整數。

【0957】態樣27. 如態樣26之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中A²係選自



【0958】態樣28. 如態樣26之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中A²包含



其中，

X²係不存在或-C(O)-；且

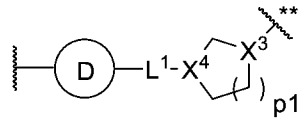
R²⁵為C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀雜烷基。

【0959】態樣29. 如態樣1至28中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自-CO-、-NR^{1a}-、C₁₋₁₂烷基、-CONR^{1a}-及-NR^{1a}CO-之基團與該第一末端接合；其中各R^{1a}獨立地為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基或視需要經取代之-C₁₋₁₂伸烷基、視需要經取代之C₂₋₁₀伸烯基、視需要經取代之C₂₋₁₀伸炔基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基。

【0960】態樣30. 如態樣29之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與該第二末端接合。

【0961】態樣31. 如態樣1至30中任一項之轉錄調節分子，其中該連

接子係包含式(C-1)之結構或其醫藥上可接受之鹽與該第二末端接合：



式(C-1)，

其中，

環D係不存在、伸芳基或伸雜環烷基；

L¹係不存在、視需要經取代之伸烷基或伸烯基；

各X³及X⁴獨立地為CH或N；

p₁為0至3；且

**表示對該第二末端的附接。

【0962】 態樣32. 如態樣31之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該環D係不存在。

【0963】 態樣33. 如態樣31之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中環D為4至7員伸雜環基。

【0964】 態樣34. 如態樣31至33中任一項之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中p₁為0、1或2。

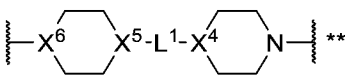
【0965】 態樣35. 如態樣31至34中任一項之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中X³為N。

【0966】 態樣36. 如態樣31至35中任一項之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹為-(C^{R¹G}R^{1G})_x-(伸烷基)₂-(C^{R¹G}R^{1G})_y-；其中，

x及y各獨立地為0或1；且

各R^{1G}為氫或C₁-C₃烷基。

【0967】 態樣37. 如態樣31之轉錄調節分子，其中該連接子係包含式(C-2)之結構或其醫藥上可接受之鹽與該第二末端接合：



式(C-2) ,

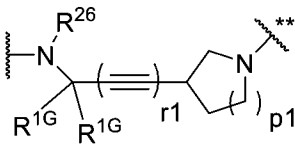
其中各X⁵及X⁶獨立地為N或CH。

【0968】 態樣38. 如態樣37之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中X⁴及X⁵中之各者獨立地為N或CH；且X⁶為N。

【0969】 態樣39. 如態樣31至37中任一項之轉錄調節分子，其中L¹為C₁-C₃伸烷基或C₁-C₃伸烯基。

【0970】 態樣40. 如態樣39之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹為-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C≡C-或-C≡C-C≡C-。

【0971】 態樣41. 如態樣1至31中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子係包含式(C-3)之結構或其醫藥上可接受之鹽與該第二末端接合：



式(C-3) ,

其中，

p₁為0至3；

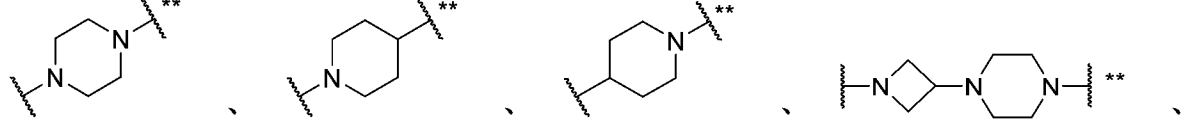
r₁為1至3；

R²⁶為視需要經取代之C₁₋₂₀伸烷基或伸雜烷基；

R^{1G}為氫或C₁-C₃烷基；且

**表示對該第二末端的附接。

【0972】 態樣42. 如態樣31至41中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自以下之基團與該第二末端接合：





【0973】 態樣43. 如態樣31至41中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自以下之基團與該第二末端接合：

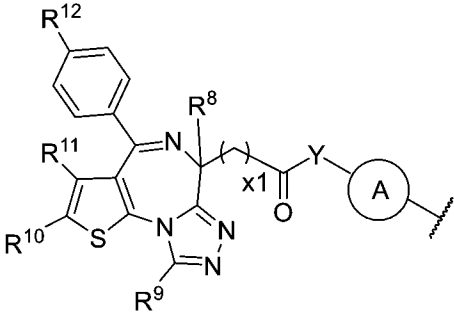


【0974】 態樣44. 如態樣1至43中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上

可接受之鹽，其中該第二末端包含能夠結合至調節蛋白之部分，且該部分係來自能夠結合至調節蛋白之化合物。

【0975】 態樣45. 如態樣1至44中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該第二末端包含結合至溴域蛋白之部分。

【0976】 態樣46. 如態樣1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(9-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(9-A)，

其中，

環A係不存在或6員單環芳基或雜芳基；

Y為-NH-或-O-；

R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地選自氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

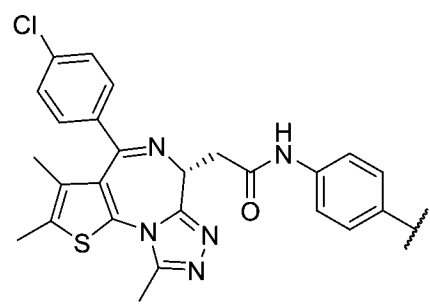
R¹²係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視需要經取代之芳基、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

或R¹²為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；且

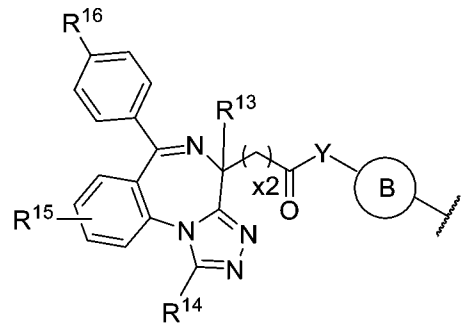
x₁為1至6的整數。

【0977】 態樣47. 如態樣46之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(9-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(9-B)。

【0978】 態樣48. 如態樣1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(10-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(10-A)，

其中，

環B係不存在或5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹³係選自氫或視需要經取代之C₁-C₆烷基；

R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

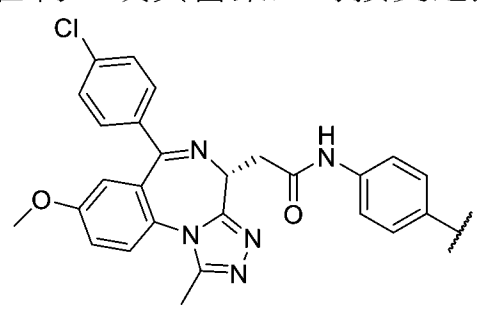
R¹⁶係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視需要經取代之芳基、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

或R¹⁶為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；且

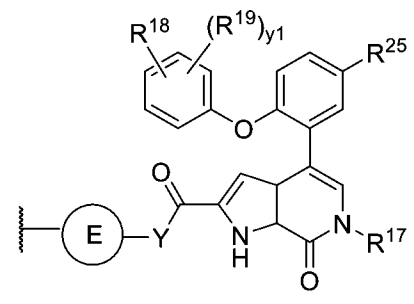
x₂為1至6的整數。

【0979】 態樣49. 如態樣48之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(10-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(10-B)。

【0980】 態樣50. 如態樣1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(11-A)，

其中，

環E係不存在或5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹⁷為氫或-C₁-C₆烷基；

R¹⁸及R¹⁹各獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、視需要經取代之-C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基；

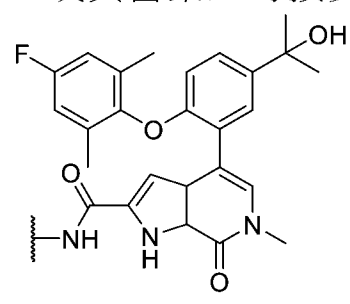
或R¹⁸為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；

R²⁵為視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁-C₆羥基烷基或-NHSO₂R^A；且

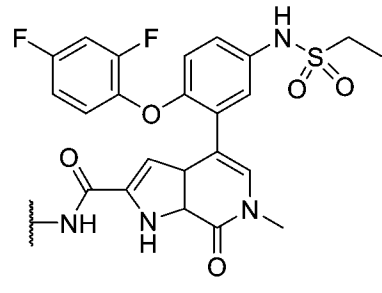
y₁為1至3。

【0981】 態樣51. 如態樣50之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



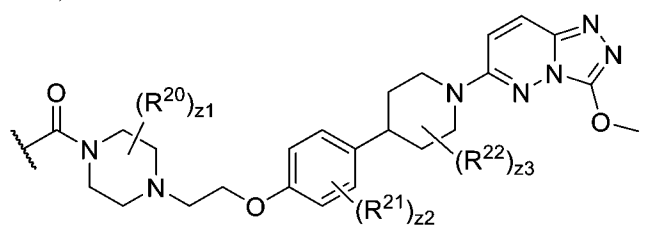
式(11-B)。

【0982】 態樣52. 如態樣50之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(11-C)。

【0983】 態樣53. 如態樣1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(12-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



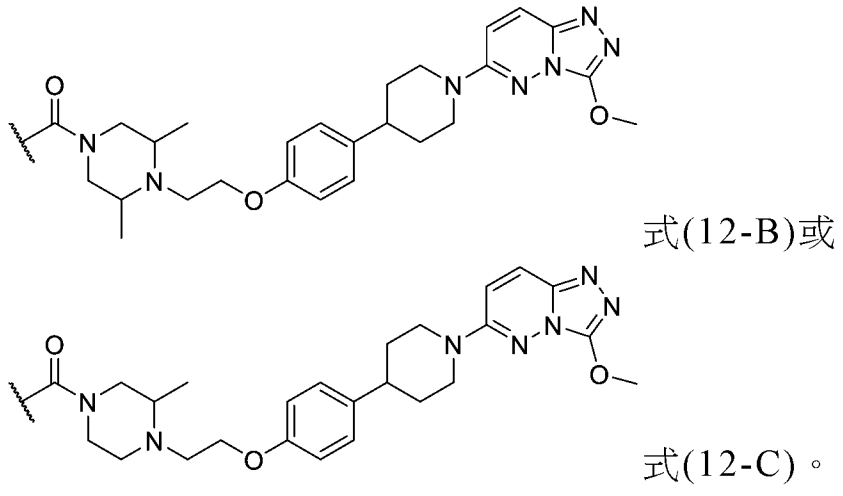
式(12-A)，

其中，

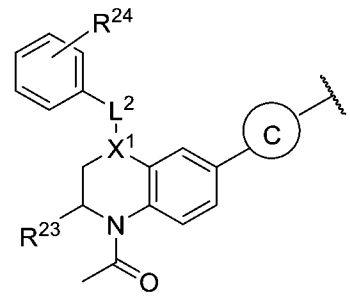
各R²⁰、R²¹及R²²獨立地為氫、鹵素、視需要經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆經基烷基；且

各z₁、z₂及z₃獨立地為1至4。

【0984】 態樣54. 如態樣53之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(12-B)或式(12-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



【0985】 態樣55. 如態樣1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(13-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(13-A)，

其中，

環C係不存在或單環6員芳基或雜芳基；

X¹為CH或N；

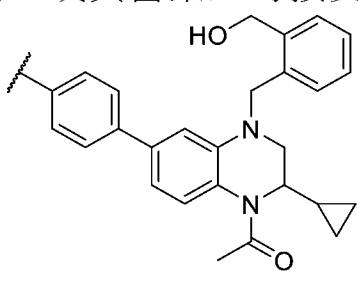
L²為-NR^D-或-CR^DH-

R²³為C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基；且

R²⁴為氫、烷基、羥基烷基、鹵烷基；視需要經取代之C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基；且

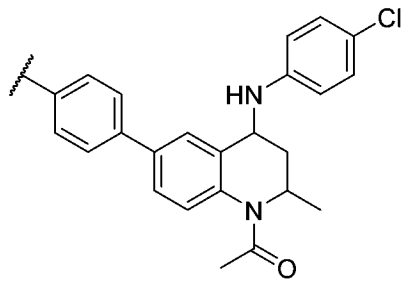
R^D為氫或C₁₋₃烷基。

【0986】 態樣56. 如態樣55之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(13-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



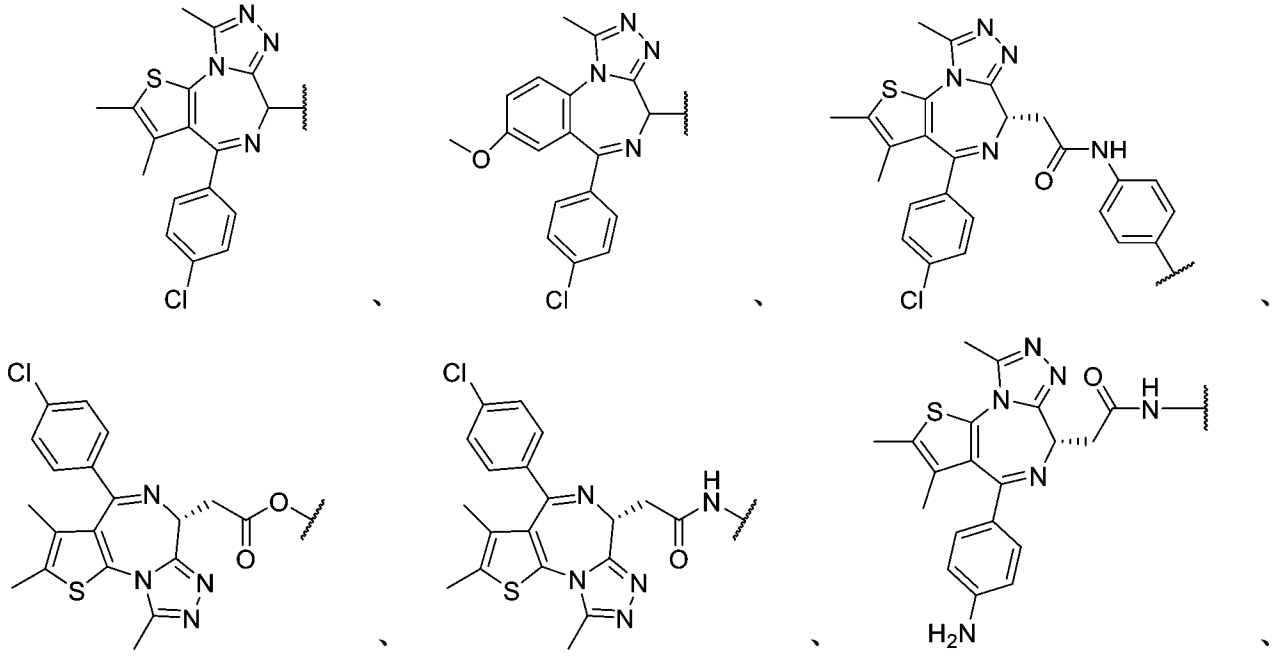
式(13-B)。

【0987】 態樣57. 如態樣55之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(13-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：

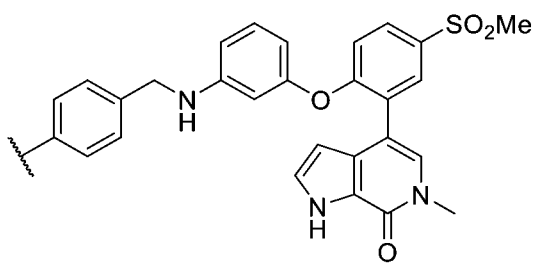


式(13-C)。

【0988】 態樣58. 如態樣1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端為







、或其醫藥上可接受之鹽。

【0989】 態樣59. 一種醫藥組合物，其包含如態樣1至58中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【0990】 態樣60. 一種調節 fxn 之表現之方法，該方法包括使 fxn 與如態樣1至58中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0991】 態樣61. 一種治療有需要患者中由缺陷型 fxn 之表現引起之疾病或病狀之方法，該方法包括投與治療有效量之如態樣1至58中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽。

【0992】 態樣62. 如態樣61中所引述的方法，其中該疾病為弗里德希氏運動失調症(FA)。

【0993】 態樣63. 一種治療有需要患者中弗里德希氏運動失調症(FA)之方法，該方法包括對該患者投與如態樣1至58中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽。

【0994】 態樣64. 如態樣61至63中任一項之方法，該方法包括投與第二治療劑。

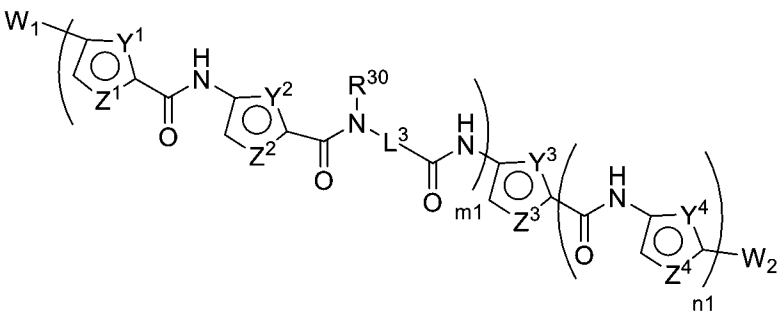
【0995】 態樣65. 如態樣61至63中任一項之方法，該方法包括緩解肌肉萎縮、運動失調、束化或癡呆中之一者或多者。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有第一末端、第二末端及寡聚主鏈之轉錄調節分子，其中：

a) 該第一末端包含能夠非共價結合至核苷酸重複序列GAA之DNA結合部分，其中該第一末端具有式(A-2)之結構、或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-2)，

其中；

m₁為1至4；

n₁為0至2；

各Y¹、Y²、Y³及Y⁴獨立地為CH或N；

各Z¹、Z²、Z³及Z⁴獨立地為O、S或NR^{1D}；

各L³為視需要經取代之C₁-C₆伸烷基、C₃-C₇伸環烷基、3至7員伸雜環基(heterocyclene)或5至6員伸雜芳基；

各R³⁰為氫或C₁-C₆烷基；或

各R³⁰及L³與其所附接的原子接合在一起以形成4-至7員雜環；

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

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

各R^{1D}及R^{1E}獨立地為氫、視需要經取代之C₁-C₅₀烷基、C₁-C₅₀雜烷基

或PEG₁₋₅₀；

R^{IF}為氫、視需要經取代之C₁-C₂₀烷基、C₁-C₂₀雜烷基、PEG₁₋₂₀或一或多個AA；且

各AA獨立地為天然存在之胺基酸；

b) 該第二末端包含結合至調節分子之蛋白質結合部分，該調節分子調節包含該核苷酸重複序列GAA之基因之表現；且

c) 該寡聚主鏈包含介於該第一末端與該第二末端之間的連接子。

【請求項2】

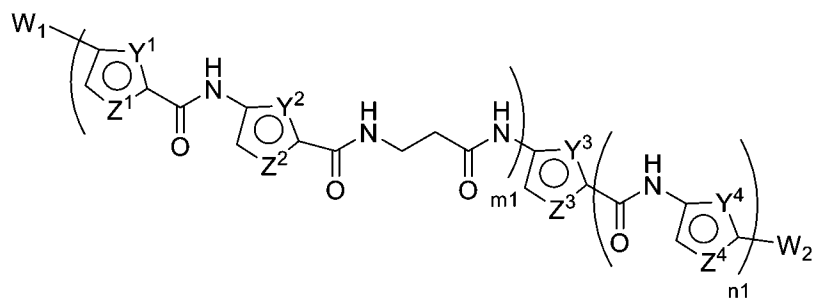
如請求項1之轉錄調節分子，其中該第一末端包含線性聚醯胺。

【請求項3】

如請求項1或2之轉錄調節分子，其中該聚醯胺能夠以小於500 nM之親和力結合該DNA。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-3)之結構、或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-3)，

其中；

m₁為1至4；

n₁為0至2；

各Y¹、Y²、Y³及Y⁴獨立地為CH或N；

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

W_1 為氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{1E}-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$ ；

W_2 為氫、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 $-C(O)-NR^{1E}R^{1F}$ 或 $(AA)_{1-10}$ ；

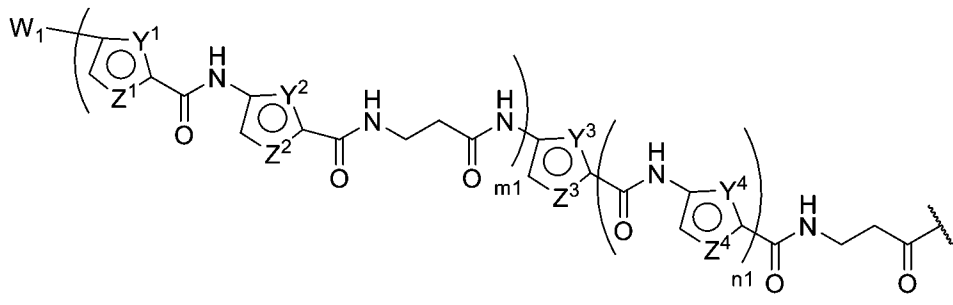
各 R^{1D} 及 R^{1E} 獨立地為氫、視需要經取代之 C_1 - C_{50} 烷基、 C_1 - C_{50} 雜烷基或PEG₁₋₅₀；

R^{1F} 為氫、視需要經取代之 C_1 - C_{20} 烷基、 C_1 - C_{20} 雜烷基、PEG₁₋₂₀或一個或多個AA；且

各AA獨立地為選自β-丙胺酸、離胺酸及精胺酸之胺基酸殘基。

【請求項5】

如請求項4之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-4)之結構、或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-4)。

【請求項6】

如請求項1、4或5中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為 NR^{1D} ，其中各 R^{1D} 獨立地為視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基。

【請求項7】

如請求項6之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 獨立地為 NCH_3 。

【請求項8】

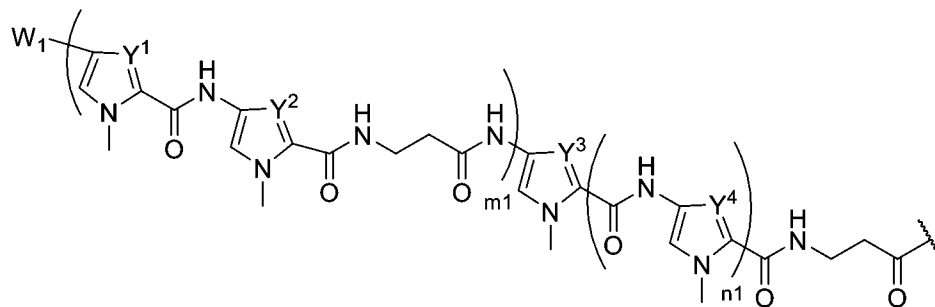
如請求項1或4至7中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各Y¹及Y³為N；且各Y²及Y⁴各獨立地為CH或N。

【請求項9】

如請求項8之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中各Y²及Y⁴各為CH。

【請求項10】

如請求項1或4至9中任一項之轉錄調節分子，其中該第一末端包含式(A-5)之結構、或其醫藥上可接受之鹽：



式(A-5)。

【請求項11】

如請求項1或4至9中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中W₁為視需要經取代之C₁-C₆烷基或-C(O)-NR^{1E}R^{1F}。

【請求項12】

如請求項11之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中W₁為-C(O)-NR^{1E}R^{1F}，其中R^{1E}為氫；且R^{1F}為氫、視需要經取代之C₁-C₁₀烷基或PEG₁₋₂₀。

【請求項13】

如請求項1或4至9中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，

其中 W_1 為氫。

【請求項14】

如請求項1或4至13中任一項之轉錄調節分子，其中 m_1 為2或3；且 n_1 為0或1。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子具有小於約50埃(Angstrom)之長度。

【請求項16】

如請求項1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子具有約15至40埃之長度。

【請求項17】

如請求項1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含在5至50個之間的鍵原子。

【請求項18】

如請求項1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含具有2至50個間隔部分之多聚體，且其中該間隔部分獨立地選自由 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、視需要經取代之 $-C_{1-12}$ 烷基、視需要經取代之 C_{2-10} 烯基、視需要經取代之 C_{2-10} 炔基、視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基、視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基、胺基酸殘基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{4a}-$ 及其任何組合組成之群；其中

各 x 獨立地為2至4；

各 y 獨立地為1至10；

各 R^{3a} 及 R^{3b} 係獨立地選自氫、視需要經取代之烷基、視需要經取代之烯基、視需要經取代之炔基、視需要經取代之烷氧基、視需要經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、視需要經取代之烷基醯胺、磺醯基、視需要經取代之硫基烷氧基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之環烷基及視需要經取代之雜環基；且

各 R^{4a} 獨立地為氫或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項19】

如請求項1至14中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$ ，

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

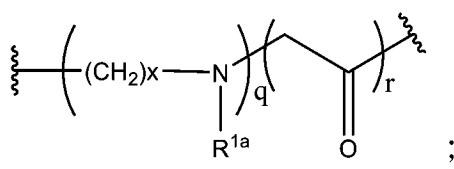
T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自視需要經取代之 (C_1-C_{12}) 伸烷基、視需要經取代之伸烯基、視需要經取代之伸炔基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(經修飾PEG) $_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、視需要經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基、視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基、二硫化物、肼、碳水化合物、 β -內醯胺及酯，

各 m 、 p 及 w 獨立地為1至20的整數；

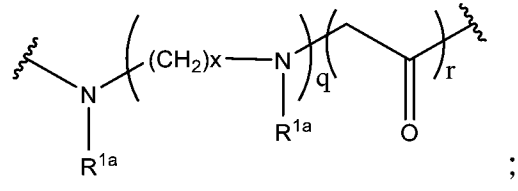
n 為1至30的整數；

h 為1至12的整數；

EA具有以下結構：



EDA具有以下結構：



其中各q獨立地為1至6的整數；

各x獨立地為2至4的整數且

各r獨立地為0或1；(PEG)_n具有-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)_n-CR^{2a}R^{2b}-之結構；

(經修飾PEG)_n具有(PEG)_n中之至少一個-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-O)-經-(CH₂-CR^{2a}=CR^{2a}-CH₂-O)-或-(CR^{2a}R^{2b}-CR^{2a}R^{2b}-S)-置換之結構；

AA為胺基酸殘基；

V¹、V²、V³、V⁴及V⁵各獨立地選自由鍵、-CO-、-NR^{1a}-、-CONR^{1a}-、-NR^{1a}CO-、-CONR^{1a}C₁₋₄烷基-及-NR^{1a}CO-C₁₋₄烷基-組成之群；

各R^{1a}獨立地為氫或及視需要經取代之C₁₋₆烷基；且各R^{2a}及R^{2b}獨立地選自氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、烷氧基、經取代之烷氧基、胺基、經取代之胺基、羧基、羧基酯、醯基、醯氧基、醯基胺基、胺基醯基、烷基醯胺、經取代之烷基醯胺、磺醯基、硫基烷氧基、經取代之硫基烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。

【請求項20】

如請求項19之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自 (C_1-C_{12}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(經修飾PEG) $_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、視需要經取代之苯基、哌啶-4-胺基(P4A)、哌啶-3-胺基、哌嗪、吡咯啉-3-胺基、氮雜環丁烷-3-胺基、對-胺基-苄基氧基羰基(PABC)、間-胺基-苄基氧基羰基(MABC)、對-胺基-苄基氧基(PABO)、間-胺基-苄基氧基(MABO)、對-胺基苄基、縮醛基團、二硫化物、肼、碳水化合物、 β -內醯胺、酯、 $(AA)_p$ -MABC- $(AA)_p$ 、 $(AA)_p$ -MABO- $(AA)_p$ 、 $(AA)_p$ -PABO- $(AA)_p$ 及 $(AA)_p$ -PABC- $(AA)_p$ 。

【請求項21】

如請求項20之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 及 T^5 各獨立地選自 (C_1-C_{12}) 烷基、經取代之 (C_1-C_{12}) 烷基、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、(經修飾PEG) $_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、視需要經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基、4至10員雜環烯及視需要經取代之5至10員伸雜芳基。

【請求項22】

如請求項20或21之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^4 或 T^5 為視需要經取代之 (C_6-C_{10}) 伸芳基。

【請求項23】

如請求項22之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 T^4 或 T^5 為視需要經取代之伸苯基。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其

中該連接子包含 $-N(R^{1a})(CH_2)_xN(R^{1b})(CH_2)_xN-$ ，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 各獨立地選自氫或視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基；且各 x 獨立地為在1至6之範圍內的整數。

【請求項25】

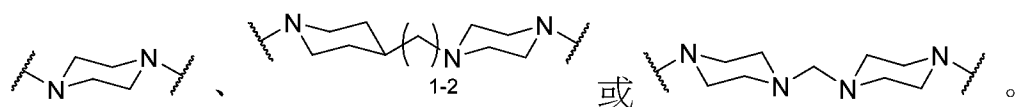
如請求項1至20中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含 $-(CH_2-C(O)N(R''))-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-$ 、 $-(CH_2)_x-C(O)N(R'')-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-C(O)N(R'')-A-$ 、 $-C(O)N(R'')-(CH_2)_q-N(R')-(CH_2)_q-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-$ 、 $-(CH_2)_x-O-(CH_2CH_2O)_y-(CH_2)_x-N(R'')C(O)-(CH_2)_x-A-$ 或 $-N(R'')C(O)-(CH_2)-C(O)N(R'')-(CH_2)_x-O(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-A-$ ；其中 R' 為甲基； R'' 為氫；各 x 及 y 獨立地為1至10的整數；各 q 獨立地為2至10的整數；且各 A 獨立地選自鍵、視需要經取代之 C_{1-12} 烷基、視需要經取代之 C_{6-10} 伸芳基、視需要經取代之 C_{3-7} 伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基。

【請求項26】

如請求項25之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子包含 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 或 $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A^2-(CH_2CH_2-O)_{x3}-$ ，其中 A^2 為視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基或伸螺環基(spirocyclene)，且各 $x1$ 、 $x2$ 及 $x3$ 獨立地為1至15的整數。

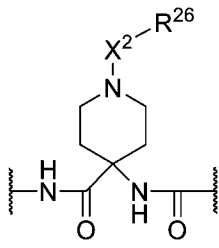
【請求項27】

如請求項26之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 係選自



【請求項28】

如請求項26之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中A²包含



其中，

X²係不存在或-C(O)-；且

R²⁶為視需要經取代之C₁₋₅₀烷基或C₁₋₅₀雜烷基。

【請求項29】

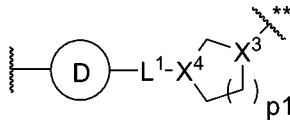
如請求項1至28中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自-CO-、-NR^{1a}-、C₁₋₁₂烷基、-CONR^{1a}-及-NR^{1a}CO-之基團與該第二末端接合；其中各R^{1a}獨立地為氫或視需要經取代之C₁₋₆烷基或視需要經取代之-C₁₋₁₂伸烷基、視需要經取代之C₂₋₁₀伸烯基、視需要經取代之C₂₋₁₀伸炔基、視需要經取代之C₆₋₁₀伸芳基、視需要經取代之C₃₋₇伸環烷基、視需要經取代之5-至10員伸雜芳基及視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基。

【請求項30】

如請求項29之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自視需要經取代之4-至10員伸雜環烷基之基團與該第二末端接合。

【請求項31】

如請求項1至28中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子係經包含式(C-1)之結構之部分或其醫藥上可接受之鹽與該第二末端接合：



式(C-1)，

其中，

環D係不存在或伸芳基或伸雜環烷基；

L^1 係不存在、視需要經取代之伸烷基或伸烯基；

各 X^3 及 X^4 獨立地為CH或N；

p_1 為0至3；且

**表示對該第二末端的附接。

【請求項32】

如請求項31之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中該環D係不存在。

【請求項33】

如請求項31之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中環D為4至7員伸雜環基。

【請求項34】

如請求項31至33中任一項之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中 p_1 為0、1或2。

【請求項35】

如請求項31至34中任一項之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中 X^3 為N。

【請求項36】

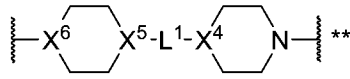
如請求項31至35中任一項之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中 L^1 為 $-(C^{R^{1G}}R^{1G})_x-(伸烷基)_2-(C^{R^{1G}}R^{1G})_y-$ ；其中

x及y各獨立地為0或1；且

各 R^{1G} 為氫或 C_1-C_3 烷基。

【請求項37】

如請求項31之轉錄調節分子，其中該連接子係經包含式(C-2)之結構之部分或其醫藥上可接受之鹽與該第二末端接合：



式(C-2)，

其中各X⁵及X⁶獨立地為N或CH。

【請求項38】

如請求項37之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中X⁴及X⁵中之各者獨立地為N或CH；且X⁶為N。

【請求項39】

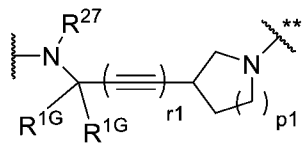
如請求項31至37中任一項之轉錄調節分子，其中L¹為C₁-C₃伸烷基或C₁-C₃伸烯基。

【請求項40】

如請求項39之轉錄調節劑或其醫藥上可接受之鹽，其中L¹為-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C≡C-或-C≡C-C≡C-。

【請求項41】

如請求項1至31中任一項之轉錄調節分子，其中該連接子係經包含式(C-3)之結構之部分或其醫藥上可接受之鹽與該第二末端接合：



式(C-3)，

其中，

p₁為0至3；

r_1 為 1 至 3；

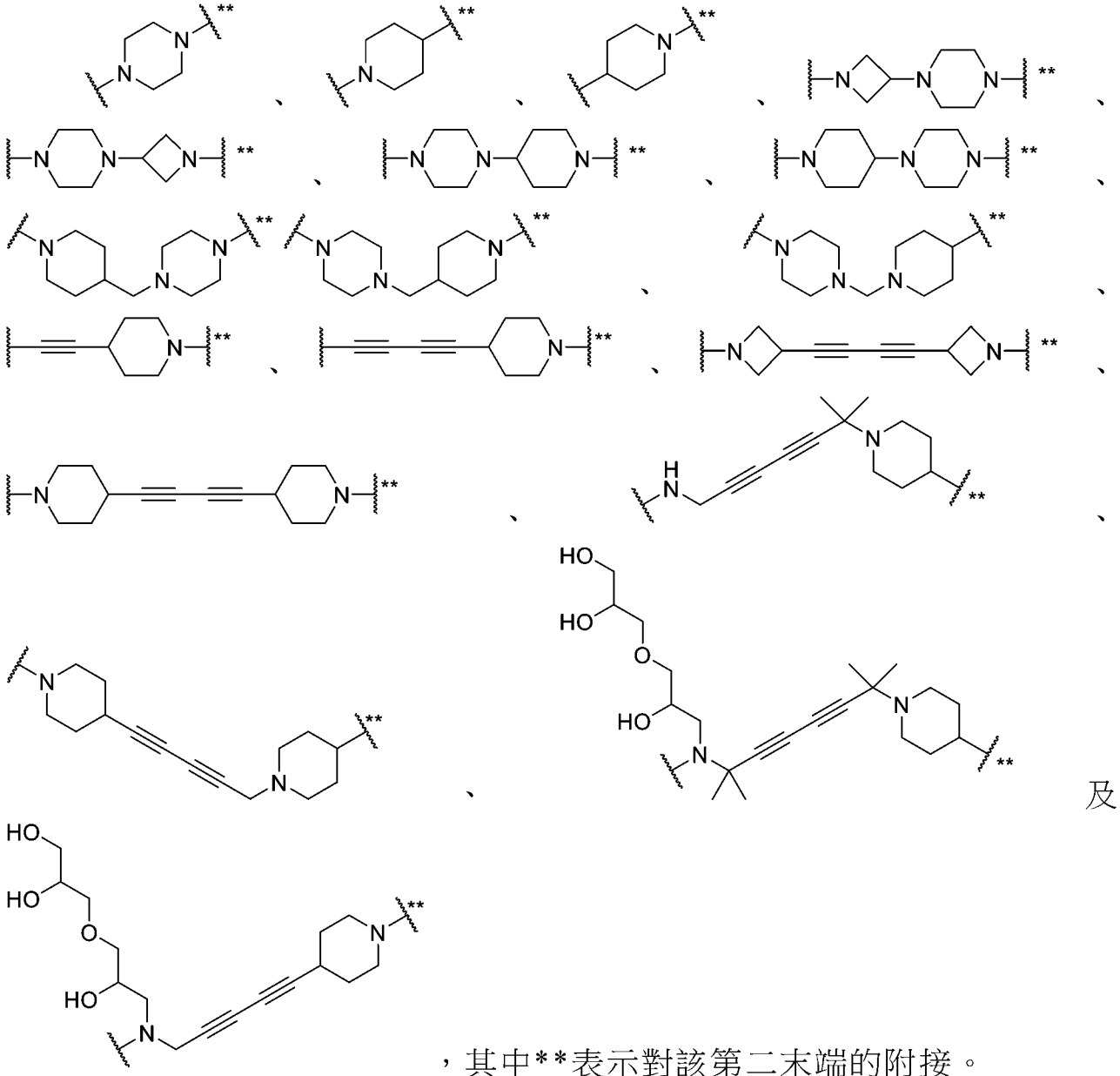
R^{27} 為視需要經取代之 C_{1-50} 烷基、 C_{1-50} 雜烷基、 $-C(O)(C_{1-50} \text{ 烷基})$ 或 $-C(O)(C_{1-50} \text{ 雜烷基})$ ，其中各烷基及雜烷基係視需要經取代的；

R^{1G} 為氫或 C_1-C_3 烷基；且

** 表示對該第二末端的附接。

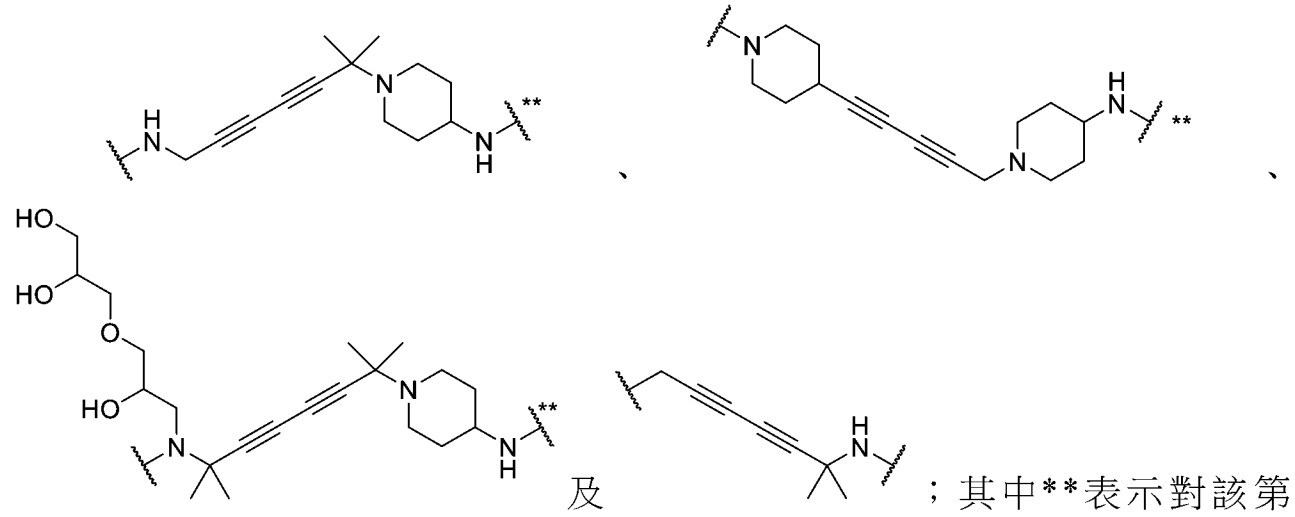
【請求項42】

如請求項31至41中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自以下之基團與該第二末端接合：



【請求項43】

如請求項31至41中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該連接子經選自以下之基團與該第二末端接合：



二末端的附接。

【請求項44】

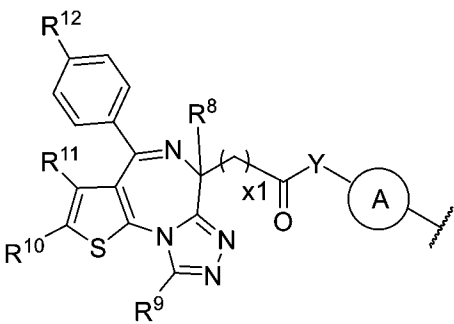
如請求項1至43中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該第二末端包含能夠結合至調節蛋白之部分，且該部分係來自能夠結合至調節蛋白之化合物。

【請求項45】

如請求項1至44中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該第二末端包含結合至溴域蛋白之部分。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(9-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(9-A) ，

其中，

環A係不存在或視需要經取代之6員單環芳基或雜芳基；

Y為-NH-或-O-；

R⁸為氫或C₁₋₆烷基；

R⁹、R¹⁰及R¹¹各獨立地選自氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

R¹²係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視需要經取代之芳基、視需要經取代之C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀雜烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

或R¹²為-NR^AR^B，其中

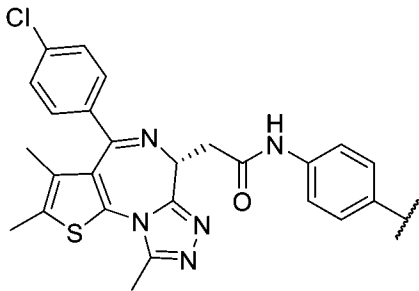
R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₂₀烷基或C₁₋₂₀雜烷基；

且

x₁為1至6的整數。

【請求項47】

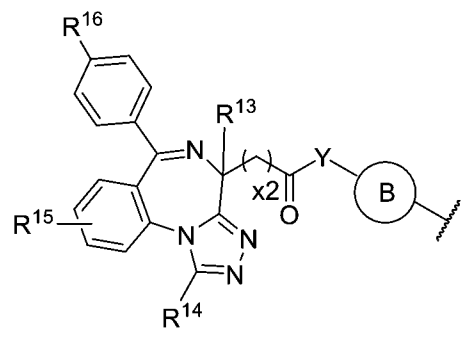
如請求項46之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(9-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(9-B)。

【請求項48】

如請求項1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(10-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(10-A)，

其中，

環B係不存在或視需要經取代之5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹³係選自氫或視需要經取代之C₁-C₆烷基；

R¹⁴及R¹⁵各獨立地選自氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

R¹⁶係選自氫、鹵素、-NO₂、-CN、視需要經取代之芳基、視需要經取代之C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀雜烷基、C₁₋₆鹵烷基或C₁₋₆羥基烷基；

或R¹⁶為-NR^AR^B，其中

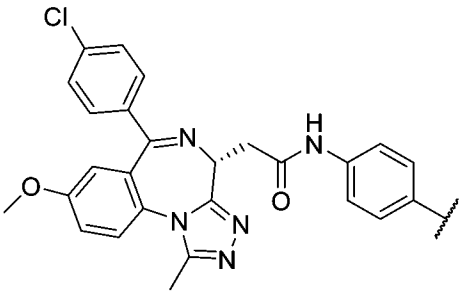
R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₂₀烷基或C₁₋₂₀雜烷基；

且

x₂為1至6的整數。

【請求項49】

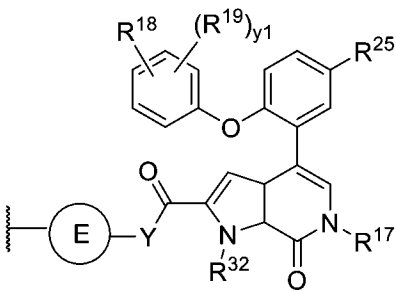
如請求項48之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(10-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(10-B)。

【請求項50】

如請求項1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(11-A) ,

其中，

環E係不存在或視需要經取代之5至6員單環芳基或雜芳基或4至8員雜環；

Y為-NH-或-O-；

R¹⁷為氫或-C₁-C₆烷基；

R¹⁸及R¹⁹各獨立地為氫、鹵素、-CN、-NO₂、視需要經取代之-C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆羥基烷基；

或R¹⁸為-NR^AR^B，其中

R^A及R^B各獨立地為氫、視需要經取代之C₁₋₆烷基或C₁₋₆雜烷基；

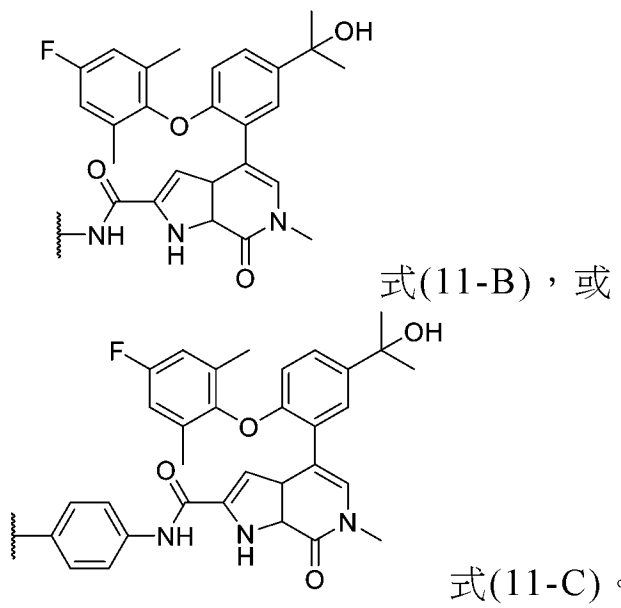
R^{25} 為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、 C_{1-6} 羥基烷基或 $-NHSO_2R^A$ ；

R^{32} 為氫或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基；且

y_1 為 1 至 3。

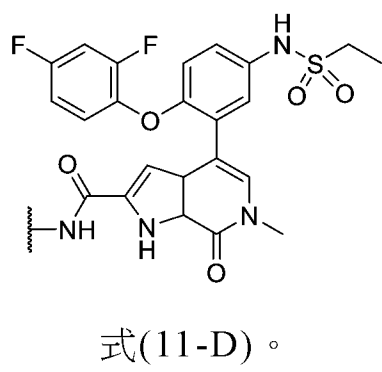
【請求項51】

如請求項50之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-B)或(11-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



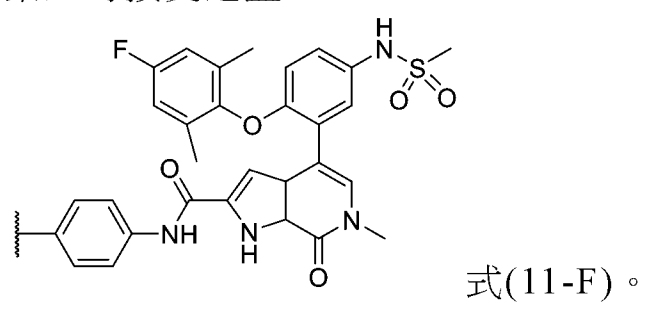
【請求項52】

如請求項50之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-D)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



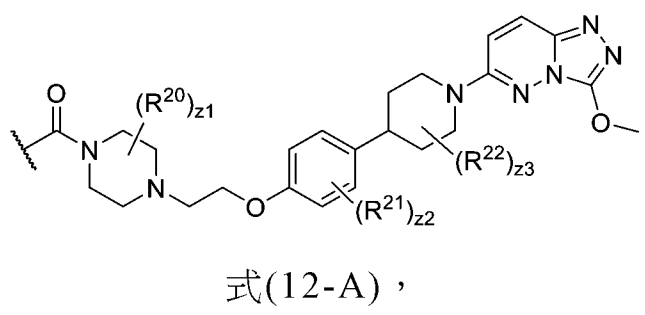
【請求項53】

如請求項50之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(11-F)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



【請求項54】

如請求項1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(12-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



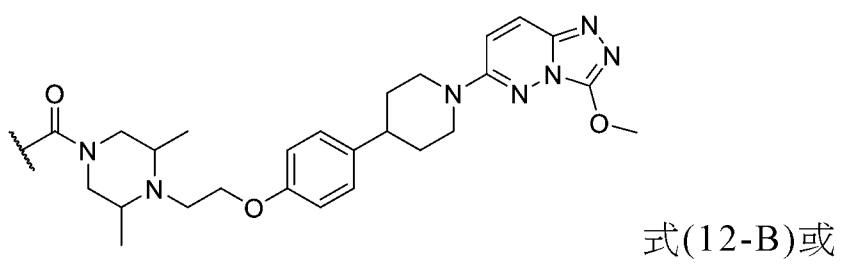
其中，

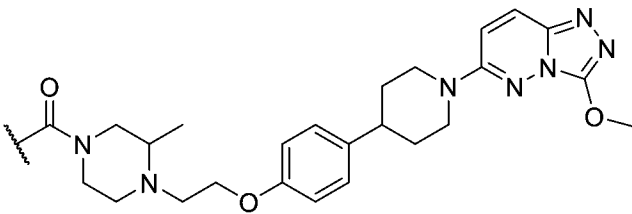
各 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 獨立地為氫、鹵素、視需要經取代之 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 經基烷基；且

各 z_1 、 z_2 及 z_3 獨立地為1至4。

【請求項55】

如請求項54之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(12-B)或式(12-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：

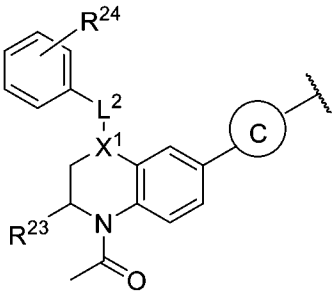




式(12-C)。

【請求項56】

如請求項1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(13-A)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(13-A)，

其中，

環C係不存在或視需要經取代之單環6員芳基或雜芳基；

X^1 為CH或N；

L^2 為 $-NR^D-$ 或 $-CR^DH-$

R^{23} 為 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基；且

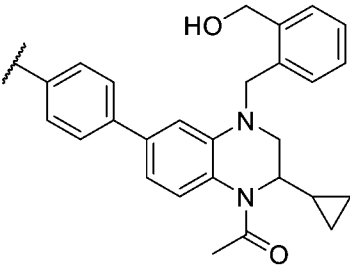
R^{24} 為氫、烷基、羥基烷基、鹵烷基；視需要經取代之 C_1-C_6 烷基、

C_1-C_6 鹵烷基或 C_1-C_6 羥基烷基；且

R^D 為氫或 C_{1-3} 烷基。

【請求項57】

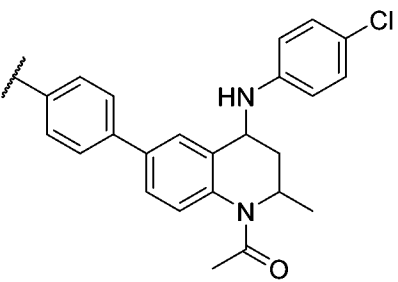
如請求項56之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(13-B)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：



式(13-B)。

【請求項58】

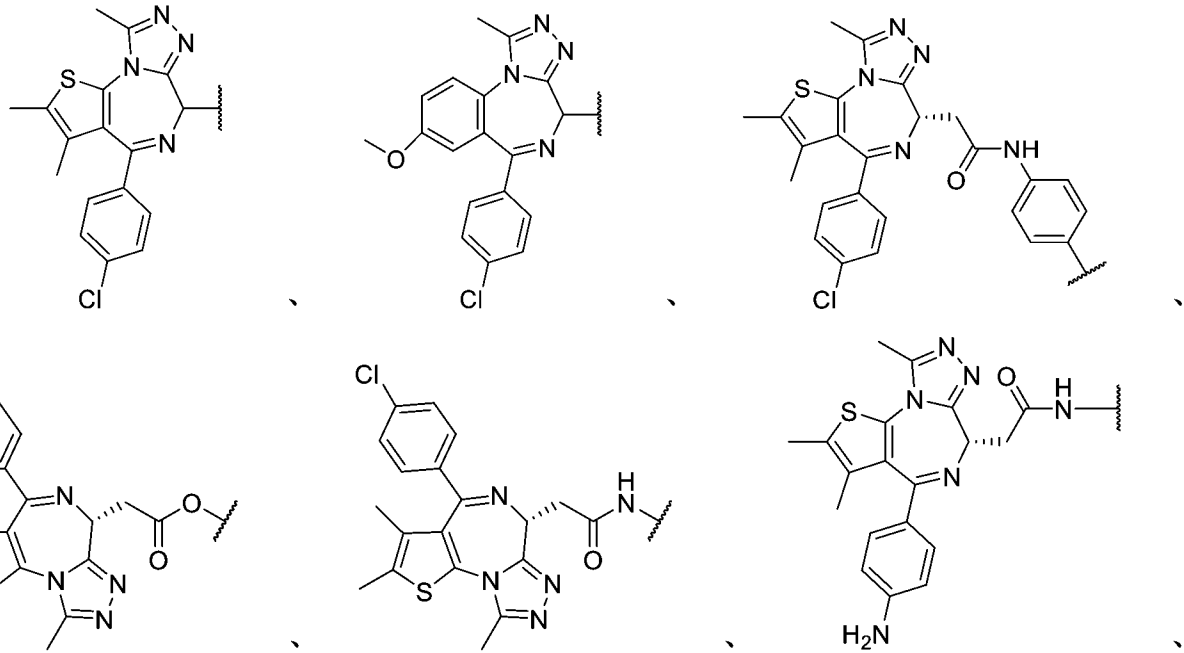
如請求項56之轉錄調節分子，其中該第二末端包含具有式(13-C)之結構之化合物、或其醫藥上可接受之鹽：

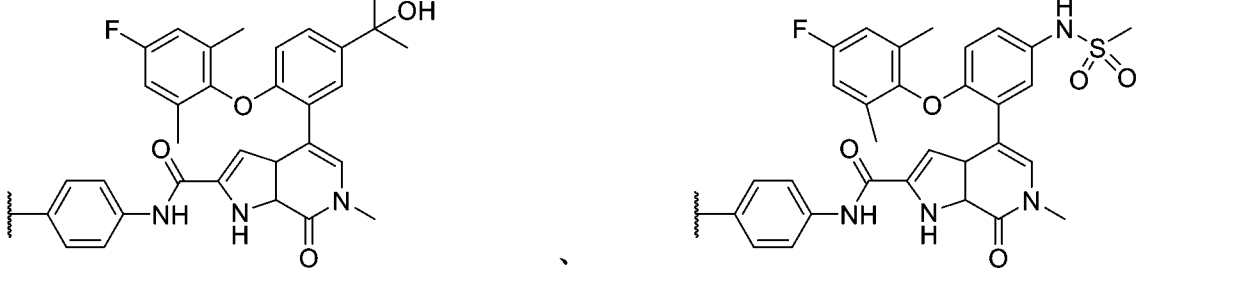
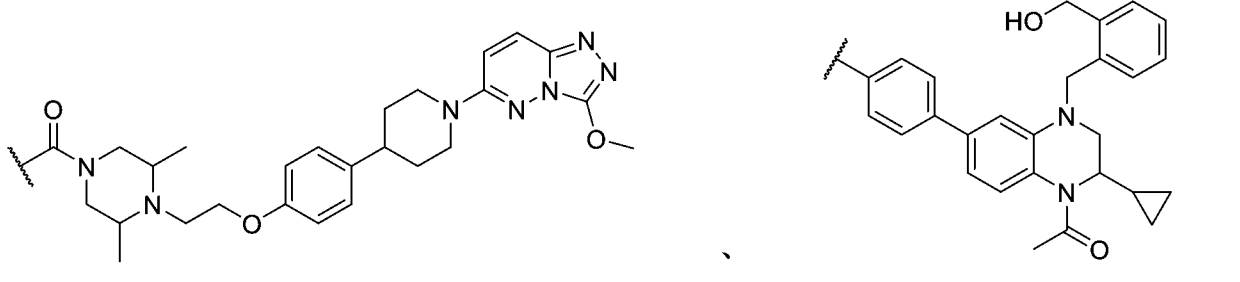
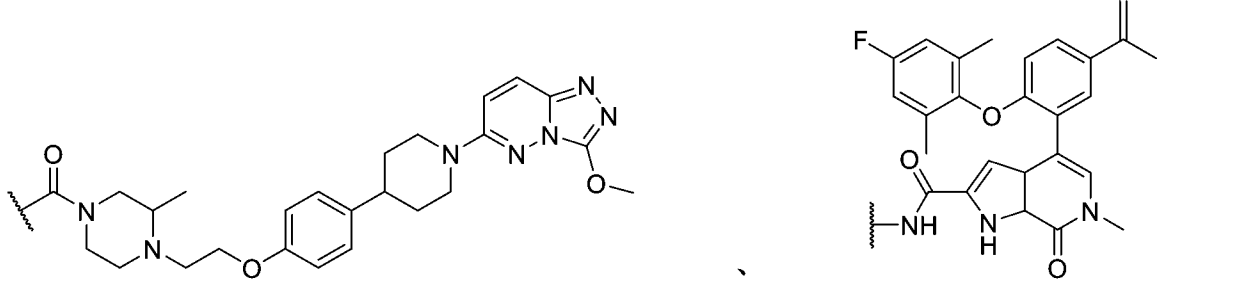
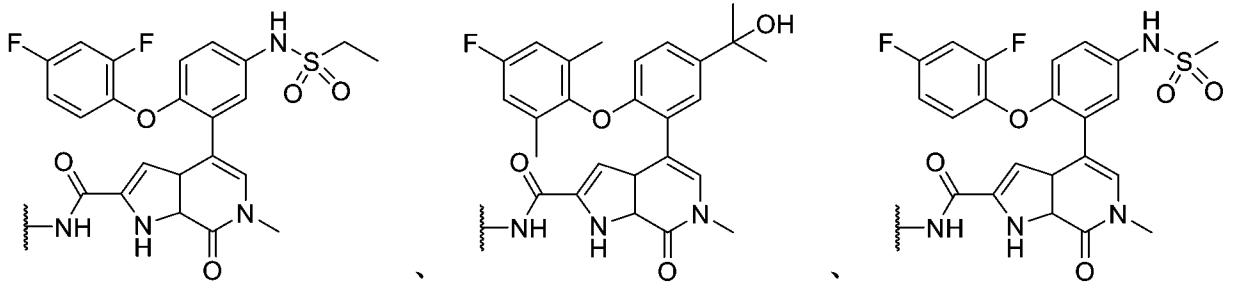
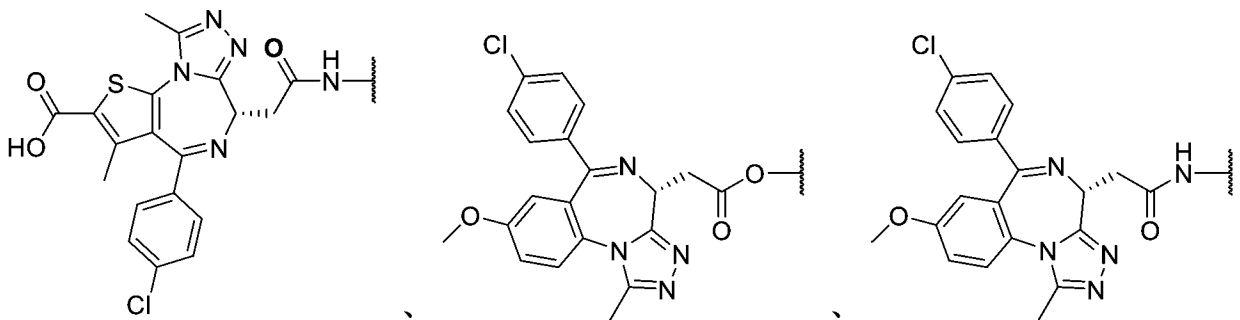


式(13-C)。

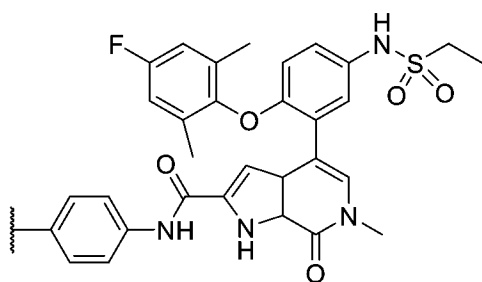
【請求項59】

如請求項1至45中任一項之轉錄調節分子，其中該第二末端為：





或



、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項60】

如請求項1至59中任一項之轉錄調節分子，其中該分子為揭示於表3中之化合物、或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項61】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至60中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽；及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項62】

一種調節*fxn*之表現之方法，該方法包括使*fxn*與如請求項1至60中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽或如請求項61之醫藥組合物接觸。

【請求項63】

一種治療有需要患者中由缺陷型*fxn*之表現引起之疾病或病狀之方法，該方法包括對該患者投與治療有效量之如請求項1至60中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可接受之鹽或如請求項61之醫藥組合物。

【請求項64】

如請求項63之方法，其中該疾病為弗里德希氏運動失調症(Friedreich's ataxia；FA)。

【請求項65】

一種治療有需要患者中弗里德希氏運動失調症(FA)之方法，該方法包括對該患者投與如請求項1至60中任一項之轉錄調節分子或其醫藥上可

接受之鹽。

【請求項66】

如請求項63至65中任一項之方法，該方法包括投與第二治療劑。

【請求項67】

如請求項63至65中任一項之方法，該方法包括緩解肌肉萎縮、運動失調、束化或癱瘓中之一者或多者。