



(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 201408702 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102119527

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07K7/64 (2006.01)

A61K38/13 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

C07K1/113 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/01

美國

61/654,388

(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

(72)發明人：派提 賽蒙 N PETTIT, SIMON N. (GB)；瓊斯 安德魯 D JONES, ANDREW D. (GB)；富來德來屈 凱薩琳 賽蒙 V FRYDRYCH, CATHERINE SIMONE V. (BE)；卡林 威廉 R CARLING, WILLIAM R. (GB)；賈斯特 麥可 E GARST, MICHAEL E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 172 頁

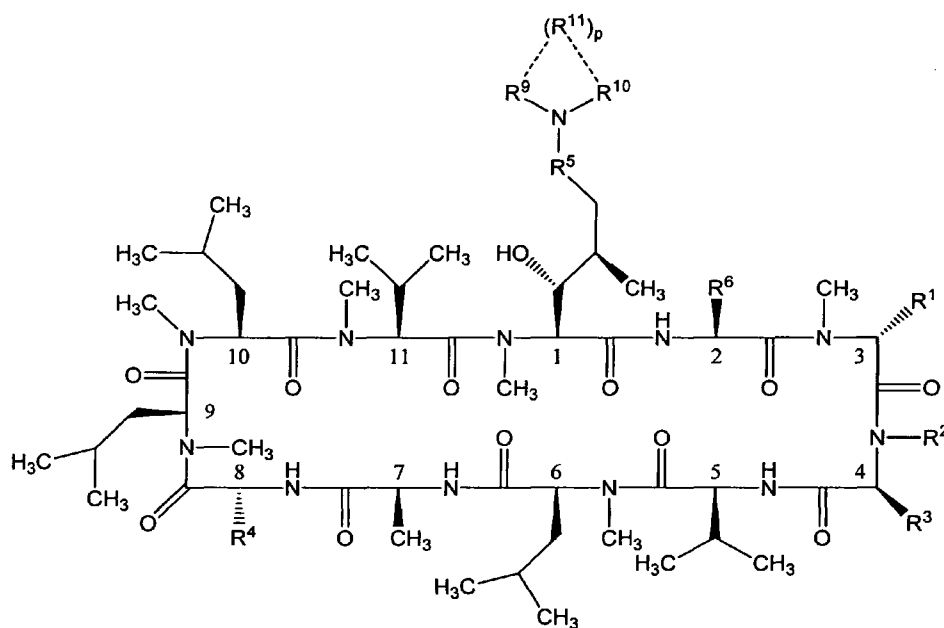
(54)名稱

環孢素 A 類似物

CYCLOSPORIN A ANALOGS

(57)摘要

本發明係關於新穎環孢素類似物、其製備方法、含有其之醫藥組合物、及使用此等類似物及含有其之組合物來治療醫學病狀，包括但不限於眼病狀，諸如乾眼症之方法。



式 I



(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 201408702 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：102119527

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07K7/64 (2006.01)

A61K38/13 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

C07K1/113 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/01

美國

61/654,388

(71)申請人：歐樂根公司 (美國) ALLERGAN, INC. (US)

美國

(72)發明人：派提 賽蒙 N PETTIT, SIMON N. (GB)；瓊斯 安德魯 D JONES, ANDREW D.

(GB)；富來德來屈 凱薩琳 賽蒙 V FRYDRYCH, CATHERINE SIMONE V.

(BE)；卡林 威廉 R CARLING, WILLIAM R. (GB)；賈斯特 麥可 E GARST,

MICHAEL E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：0 共 172 頁

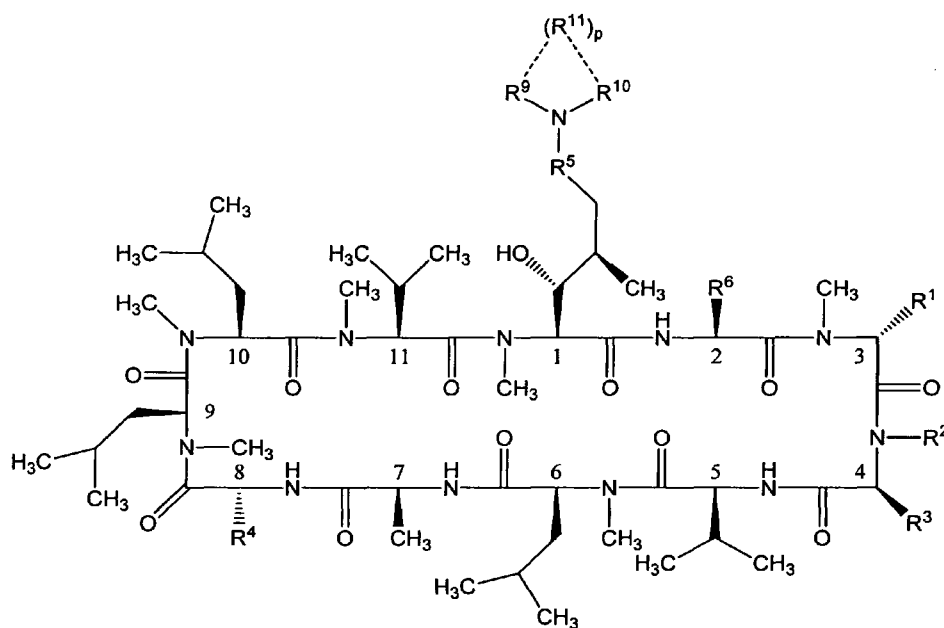
(54)名稱

環孢素 A 類似物

CYCLOSPORIN A ANALOGS

(57)摘要

本發明係關於新穎環孢素類似物、其製備方法、含有其之醫藥組合物、及使用此等類似物及含有其之組合物來治療醫學病狀，包括但不限於眼病狀，諸如乾眼症之方法。



式 I

發明摘要

※ 申請案號：102/119527

※ 申請日：102.5.31

※IPC 分類：C07K 7/64 (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
C07K 1/13 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

環孢素 A 類似物

CYCLOSPORIN A ANALOGS

【中文】

本發明係關於新穎環孢素類似物、其製備方法、含有其之醫藥組合物、及使用此等類似物及含有其之組合物來治療醫學病狀，包括但不限於眼病狀，諸如乾眼症之方法。

【英文】

The present invention relates to novel cyclosporin analogs, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them, and methods for using these analogs and the compositions containing them for the treatment of medical conditions, including but not limited to ocular conditions such as dry eye.

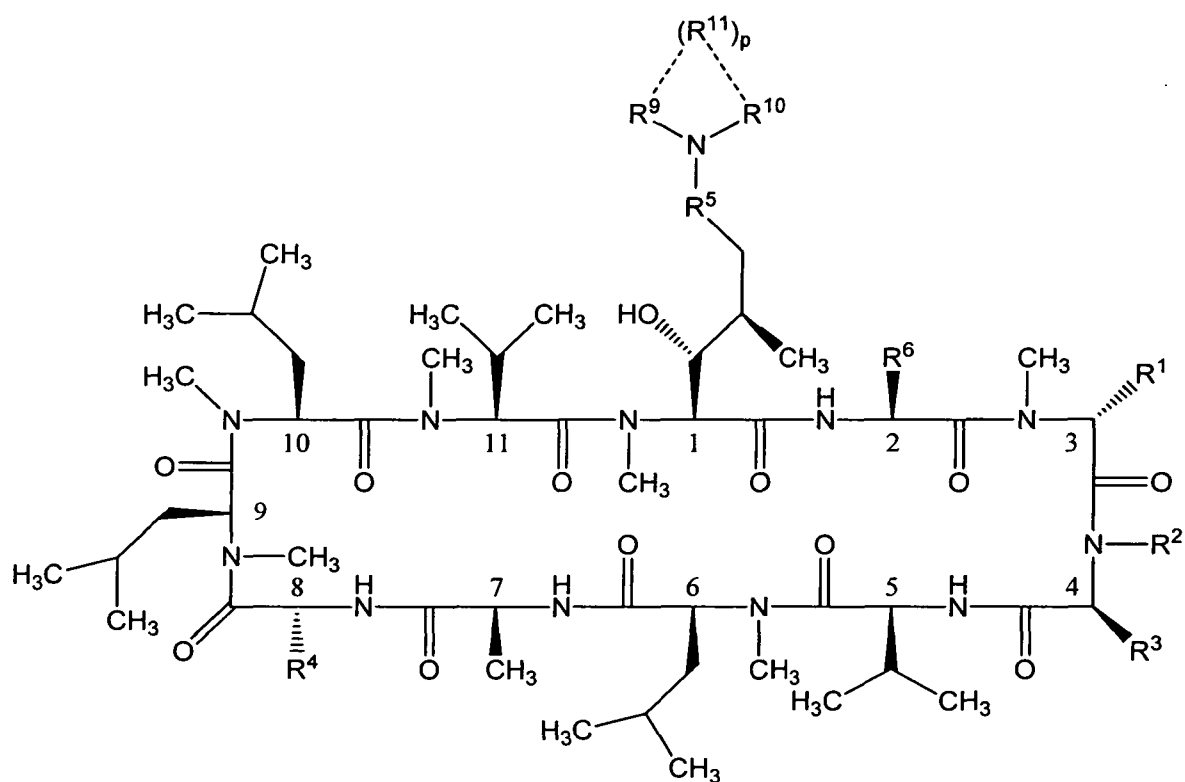
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

環孢素 A 類似物

CYCLOSPORIN A ANALOGS

【相關申請案之交互參照】

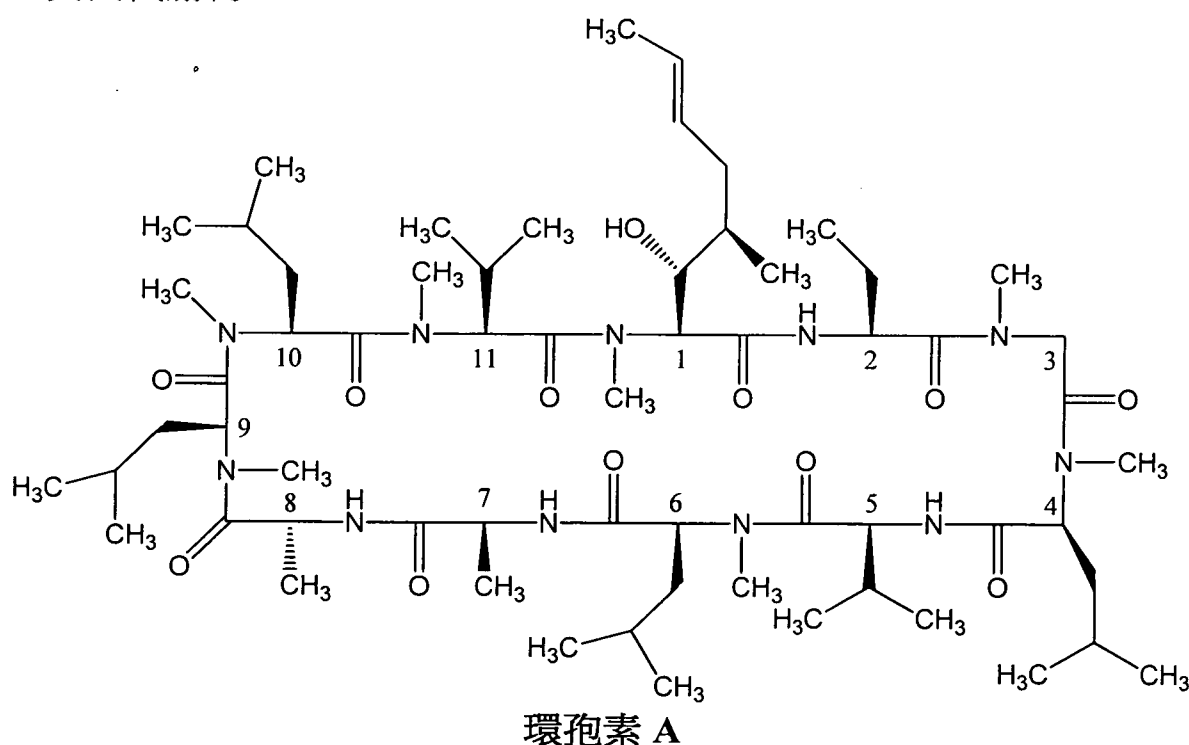
【0001】 本申請案主張 2012 年 6 月 1 日申請之美國臨時專利申請案第 61/654,388 號之權益，其揭露內容以引用的方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於新穎環孢素類似物、其製備方法、含有其之醫藥組合物、及使用此等類似物及含有其之組合物來治療醫學病狀，包括但不限於眼病狀，諸如乾眼症之方法。

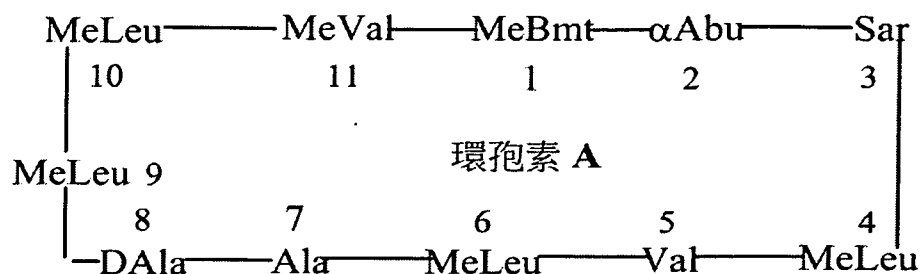
【先前技術】

【0003】 環孢素為一類聚-N-甲基化環狀十一肽。分離之第一種環孢素為環孢素 A(CAS 登記號：59865-13-3)，其為一種天然存在之具有以下結構之真菌代謝物：



【0004】 如以上結構所示，環孢素 A 由 11 個胺基酸組成且可進一步

如下表示：



其中：

MeBmt 爲(4R)-4-[(E)-2-丁烯基]-4-甲基-L-蘇胺酸；

α Abu 爲 L- α -胺基丁酸；

Sar 爲肌胺酸；

MeLeu 爲 N-甲基-L-白胺酸；

Val 爲 L-纈胺酸；

Ala 爲 L-丙胺酸；

DAla 爲 D-丙胺酸；且

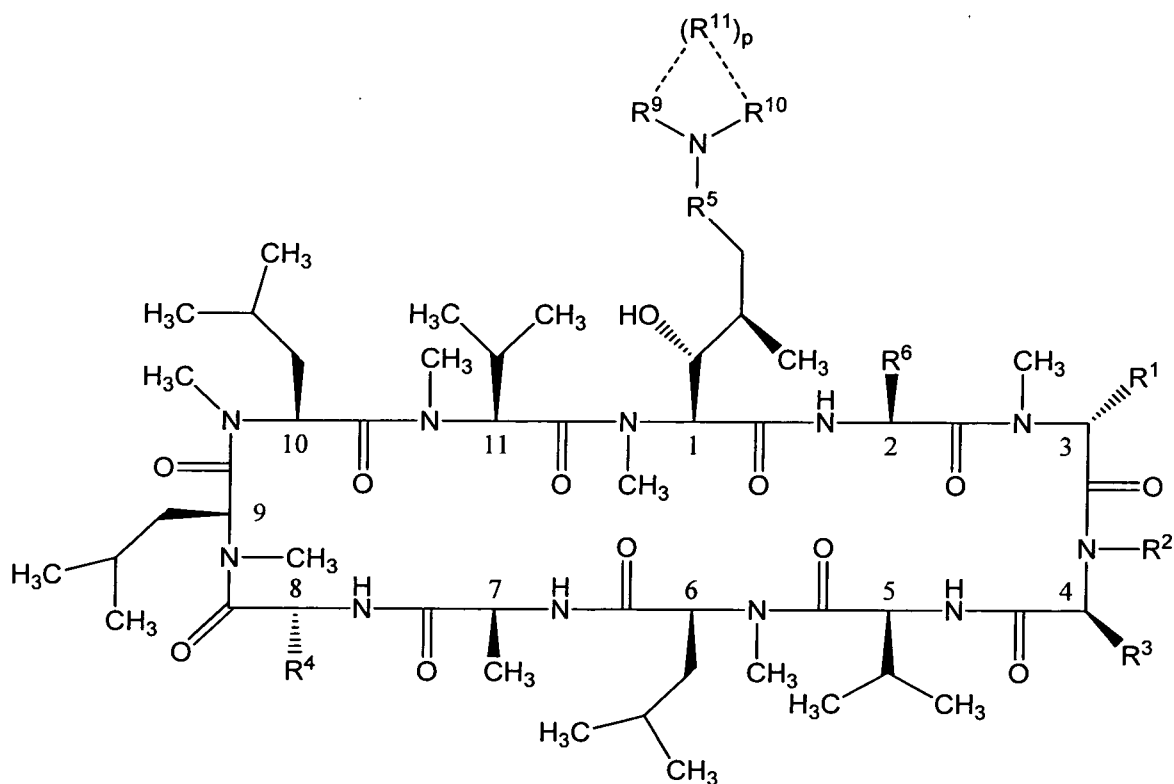
MeVal 爲 N-甲基-L-纈胺酸。

【0005】 數字 1-11 用於表示 11 個胺基酸之各者。因此，MeBMT 爲在位置 1 上之胺基酸；肌胺酸爲在位置 3 上之胺基酸。在某些情況下，本文之描述可提及在位置 1-11 中之任一者上之胺基酸側鏈。胺基酸側鏈所連接之碳稱爲 α 碳。

【0006】 環孢素 A 因其免疫抑制性質而眾所周知且通常被指定用於已經受骨髓或器官移植之患者中。本發明係關於發現環孢素 A 之爲親環蛋白(cyclophilin)之有效抑制劑的水溶性類似物。

【發明內容】

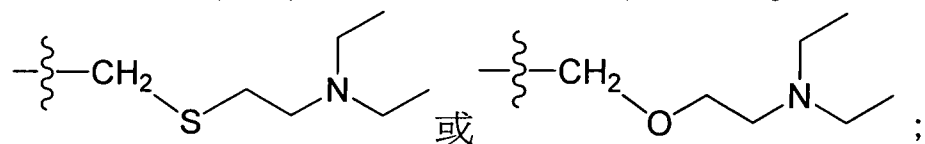
【0007】 因此，本發明描述具有式 I 之化合物：



式 I

其中：

R^1 為-H、- C_{1-6} 烷基、- OC_{1-6} 烷基、- CH_2F 、- CH_2OCH_3 、- SC_{1-6} 烷基、- CH_3 、- CH_2CH_3 、- $SCH(CH_3)_2$ 、- CH_2OH 、- SCH_3 、- OCH_3 、- $R^{13}R^{14}$ 、



R^2 為- CH_3 、- CH_2CH_3 或- $CH_2CH_2CH_3$ ；

R^3 為- $CH_2CH(CH_3)_2$ 、- $CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、- $CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或- $CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ ；

R^4 為- CH_3 或- CH_2OH ；

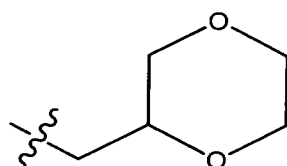
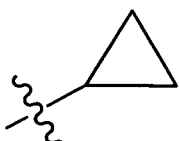
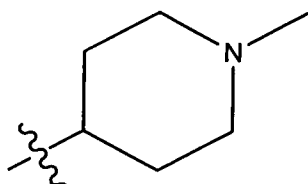
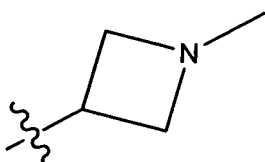
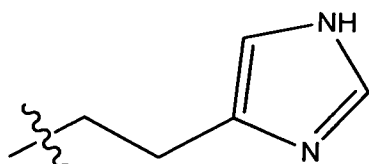
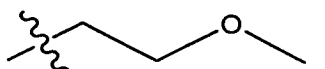
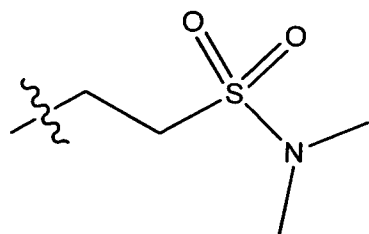
R^5 為- $R^8(CH_2)_n(C=O)_m$ -

R^6 為- CH_2CH_3 、- $CH(CH_3)(OH)$ 、- $CH(CH_3)_2$ 或- $CH_2CH_2CH_3$ ；

R^7 為 OC_{1-5} 烷基；

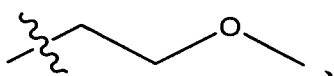
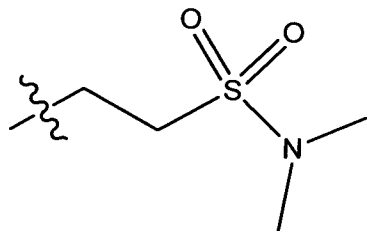
R^8 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ；

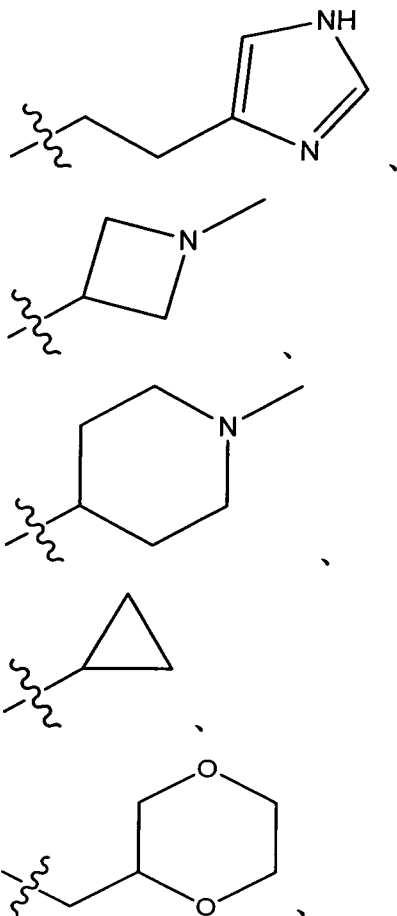
R^9 為-H、- C_{1-5} 烷基、- C_{2-4} 氟烷基、- C_{1-5} 烷基-雜環、氰基烷基、



C_{3-8} 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或 R^9 連同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{10} 為-H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 氟烷基、 $-C_{1-5}$ 烷基-雜環、氰基烷基、





C_{3-8} 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或 R^{10} 連同 R^{11} 、 R^9 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{11} 為 O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 CF_2 、 C_{1-5} 伸烷基、 $CH(OC_{1-6}$ 烷基)、二價 C_{3-8} 環烷基、二價雜環、羰基，或連同 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{12} 為 H、 CH_3 或 C_{1-5} 烷基；

R^{13} 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 或 CH_2SO_2 ；

R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、雜環或芳基；

$n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ；

$m = 0$ 或 1 ；

$p = 0$ 或 1 ；且

$q = 0, 1$ 或 2 ；

其中 R^{14} 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：

H、 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、酯、磺醯胺、酮、醛、環烷基、雜環、芳基、

胺、雜環、醯胺及胍基；

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 的該雜環為單環或多環；

其中「-----」為單鍵或不存在；且

其限制條件為

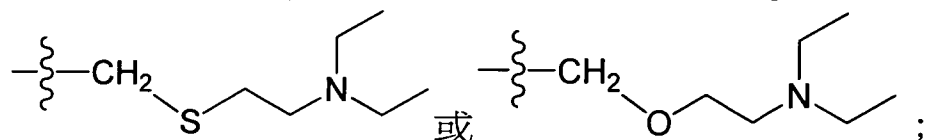
當 R^8 為 O、S、 CH_2O 或 CH_2S 時，則 n 不為 0 或 1；

當 $p = 0$ 時，則 R^{11} 及「-----」不存在；且

當 R^{11} 及「-----」不存在時，則 R^9 不直接連接於 R^{10} 。

【0008】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中：

R^1 為 -H、 -C_{1-6} 烷基、 -OC_{1-6} 烷基、 $\text{-CH}_2\text{F}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ 、 -SC_{1-6} 烷基、 -CH_3 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-SCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 -SCH_3 、 -OCH_3 、 $\text{-R}^{13}\text{R}^{14}$ 、



R^2 為 -CH_3 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

R^3 為 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 或 $\text{-CH}_2\text{CH}(\text{R}^7)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ；

R^4 為 -CH_3 或 $\text{-CH}_2\text{OH}$ ；

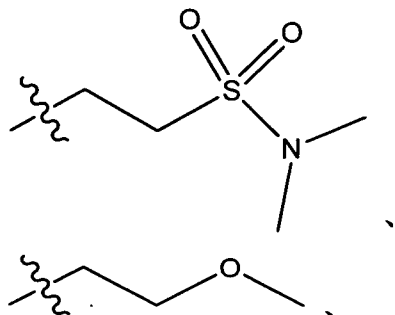
R^5 為 $\text{-R}^8(\text{CH}_2)_n(\text{C}=\text{O})_m\text{-}$

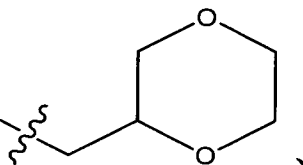
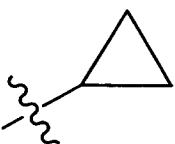
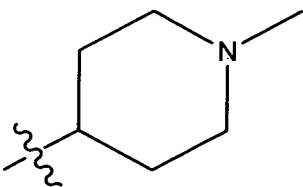
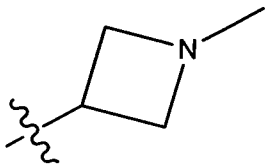
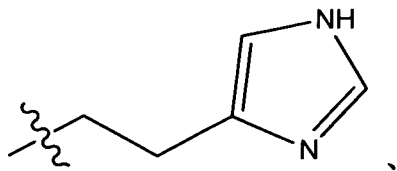
R^6 為 $\text{-CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 、 $\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；

R^7 為 OC_{1-5} 烷基；

R^8 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ；

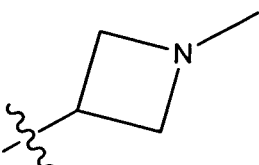
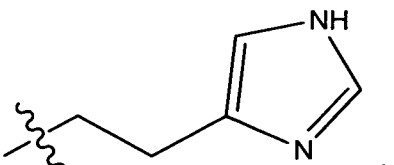
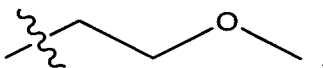
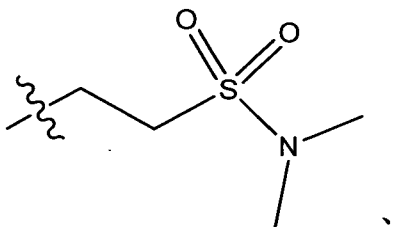
R^9 為 -H、 -C_{1-5} 烷基、

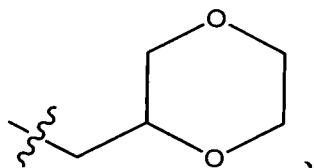
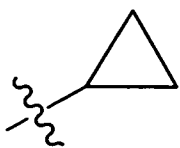
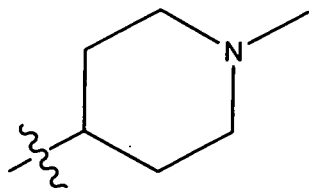




C₃₋₈ 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或連同 R¹¹、R¹⁰ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環；

R¹⁰ 為 -H、-C₁₋₅ 烷基、





C_{3-8} 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或連同 R^{11} 、 R^9 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{11} 為 O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} 伸烷基、二價 C_{3-8} 環烷基、二價雜環、羰基，或連同 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{12} 為 H、 CH_3 或 C_{1-5} 烷基；

R^{13} 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 或 CH_2SO_2 ；

R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、雜環或芳基；

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 ；

$m = 0$ 或 1 ；

$p = 0$ 或 1 ；且

$q = 0$ 、 1 或 2 ；

其中 R^{14} 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：
H、 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、酯、磺醯胺、酮、醛、環烷基、雜環、芳基、胺、雜環、醯胺及胍基；

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 的該雜環為單環或多環；

其中「-----」為單鍵或不存在；且

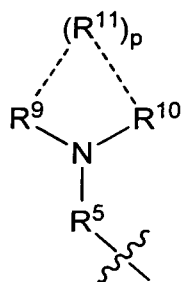
其限制條件為

當 R^8 為 O、S、 CH_2O 或 CH_2S 時，則 n 不為 0 或 1 ；

當 $p = 0$ 時，則 R^{11} 及「-----」不存在；且

當 R^{11} 及「-----」不存在時，則 R^9 不直接連接於 R^{10} 。

【0009】 根據任何上述實施例之具有式 I 之化合物可進一步包括以下限制條件：當 R^2 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，且 R^4 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 時，則基團



不為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ 。

【0010】 另外或或者，根據任何上述實施例之化合物可進一步包括以下限制條件：當 $m = 1$ ，且 R^2 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，且 R^4 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 時，則 R^9 與 R^{10} 兩者皆不為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起不形成嗎啉基。

【0011】 具有式 I 之化合物可進一步包括以下限制條件：當 $m = 1$ 時，則 R^9 與 R^{10} 兩者皆不為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起不形成嗎啉基。

【0012】 在一個實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 不為氫(H)。

【0013】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中當 R^1 為 H 時，則 $m = 0$ 。

【0014】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中當 R^1 為 H 時，則 $m = 0$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

【0015】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中

R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0016】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^6 爲 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})$ 。

【0017】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^6 爲 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

【0018】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0019】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 且 $m = 0$ 。

【0020】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 且 $m = 1$ 。

【0021】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 0, m = 0$ 且 $p = 1$ 。

【0022】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 1, m = 1$ 且 $p = 1$ 。

【0023】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 1, m = 1$ 且 $p = 0$ 。

【0024】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 3, m = 0$ 且 $p = 0$ 。

【0025】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 3, m = 0$ 且 $p = 1$ 。

【0026】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $n = 2, m = 0$ 且 $p = 0$ 。

【0027】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^8 爲 CH_2O ， $n = 2$ 且 $m = 0$ 。

【0028】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^{11} 爲 O ， $n = 0$ 且 $p = 1$ 。

【0029】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^2 爲 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ ；

R^4 爲 $-\text{CH}_3$; R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; 且 R^8 爲 CH_2 。

【0030】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^2 爲 $-\text{CH}_3$; R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R^4 爲 $-\text{CH}_3$; R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; 且 R^8 爲 CH_2 。

【0031】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{SCH}_3$; R^2 爲 $-\text{CH}_3$; R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; R^4 爲 $-\text{CH}_3$; R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; 且 R^8 爲 CH_2 。

【0032】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{SCH}_3$, R^{11} 爲 O , $n = 0$, $m = 0$ 且 $p = 1$, 且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

【0033】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_3$, R^2 爲 $-\text{CH}_3$, R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 爲 $-\text{CH}_3$, R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 爲 CH_2 , $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 , $m = 0$ 且 $p = 0$ 。

【0034】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_3$, R^2 爲 $-\text{CH}_3$, R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 爲 $-\text{CH}_3$, R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 爲 CH_2 , $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 , $m = 0$ 且 $p = 0$ 。

【0035】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_3$, R^2 爲 $-\text{CH}_3$, R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 爲 $-\text{CH}_3$, R^5 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^8 爲 CH_2 , $n = 2$, $m = 0$ 且 $p = 0$ 。

【0036】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}$, R^{11} 爲 O , R^{13} 爲 CH_2S , R^{14} 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, $n = 0$, $m = 0$ 且 $p = 1$, 且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

【0037】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^2 爲 $-\text{CH}_3$, R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 爲 $-\text{CH}_3$, R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 且 R^8 爲 CH_2 。

【0038】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^2 爲 $-\text{CH}_3$, R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 爲 $-\text{CH}_3$, R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 且 R^8 爲 CH_2O 。

【0039】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^2 爲 $-\text{CH}_3$, R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, R^4 爲 $-\text{CH}_3$, R^6 爲 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 且 R^8 爲 CH_2 。

【0040】 在一個實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $p = 1$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

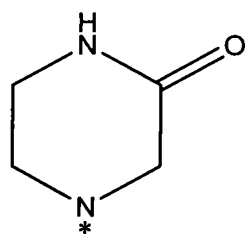
【0041】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 $p = 0$ 且 R^9 不直接連接於 R^{10} 。

【0042】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0043】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 O ， $n = 0、1、2、3$ 或 4 ， $p = 1$ ，且 $R^9、R^{10}、R^{11}$ 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成嗎啉。

【0044】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 NR^{12} ， R^{12} 為 CH_3 ， $n = 0、1、2、3$ 或 4 ， $p = 1$ ，且 $R^9、R^{10}、R^{11}$ 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成 N -甲基哌嗪。

【0045】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 NR^{12} ， R^{12} 為 H ， $n = 0、1、2、3$ 或 4 ， $p = 1$ ，且 $R^9、R^{10}、R^{11}$ 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成



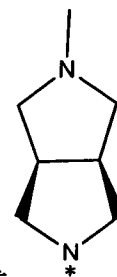
，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0046】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^2 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 O 或 NR^{12} ， R^{12} 為 CH_3 ， $m = 1$ ， $n = 2$ 且 $p = 1$ ，且其中 $R^9、R^{10}、R^{11}$ 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

【0047】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 H ， R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 O ， $n = 3$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 $R^9、R^{10}、R^{11}$ 以及 R^9 及

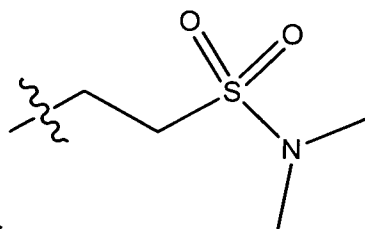
R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

【0048】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中



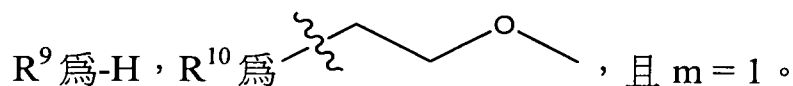
$m=1$, $p=1$, 且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0049】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中



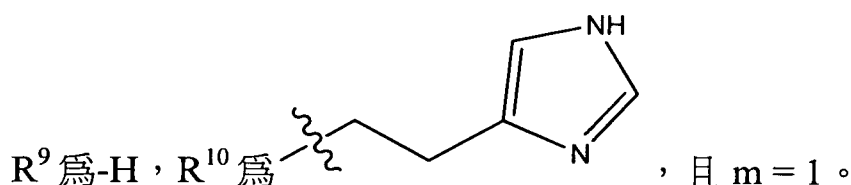
R^9 為-H， R^{10} 為，且 $m=1$ 。

【0050】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中



R^9 為-H， R^{10} 為，且 $m=1$ 。

【0051】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中



R^9 為-H， R^{10} 為，且 $m=1$ 。

【0052】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^9 為- CH_2CH_3 ， R^{10} 為- CH_2CH_3 ， $m=1$ 且 $p=0$ 。

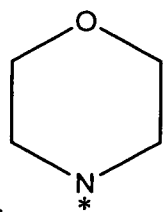
【0053】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為- CH_3 ， R^2 為- CH_3 ， R^3 為- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為- CH_3 ， R^5 為- CH_2CH_2 -， R^6 為- CH_2CH_3 ， R^8 為 CH_2 ， $n=1$ ， $m=1$ 且 $p=0$ 。

【0054】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為- CH_3 ， R^2 為- CH_3 ， R^3 為- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為- CH_3 ， R^5 為- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -，

R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 爲 CH_2 ， $n = 2$ ， $m = 0$ 且 $p = 0$ 。

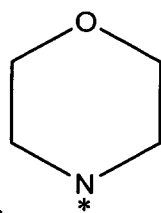
【0055】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^2 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^5 爲 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ， R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 爲 CH_2O ， $n = 2$ ， $m = 0$ 且 $p = 0$ 。

【0056】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^2 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^5 爲 $-\text{CH}_2-$ ， R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 爲 CH_2 ， R^{11} 爲 O ， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 R^9 、 R^{10} 、



R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0057】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{SCH}_3$ ， R^2 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^5 爲 $-\text{CH}_2-$ ， R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 爲 CH_2 ， R^{11} 爲 O ， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 R^9 、 R^{10} 、

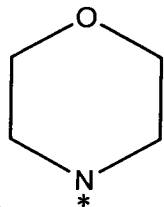


R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0058】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^2 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^5 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ， R^6 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 爲 CH_2 ， $n = 2$ ， $m = 0$ 且 $p = 0$ 。

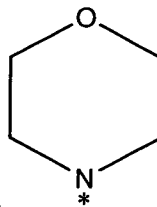
【0059】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 爲 $-\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^2 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^3 爲 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 爲 $-\text{CH}_3$ ， R^5 爲 $-\text{CH}_2-$ ， R^6

為-CH₂CH₃，R⁸為CH₂，R¹¹為O，R¹³為CH₂S，R¹⁴為-CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂，
n = 0，m = 0 且 p = 1，且其中 R⁹、R¹⁰、R¹¹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起



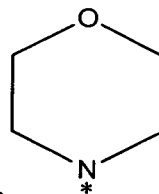
形成，其中「*」表示與 R⁵ 之連接點。

【0060】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中
R¹ 為-CH₃，R² 為-CH₃，R³ 為-CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ 為-CH₃，R⁵ 為-CH₂-，R⁶ 為
-CH(CH₃)₂，R⁸ 為 CH₂，R¹¹ 為 O，n = 0，m = 0 且 p = 1，且其中 R⁹、R¹⁰、



R¹¹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R⁵ 之連接點。

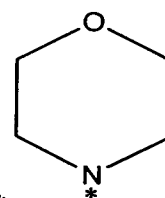
【0061】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中
R¹ 為-OCH₃，R² 為-CH₃，R³ 為-CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ 為-CH₃，R⁵ 為-CH₂-，R⁶
為-CH₂CH₃，R⁸ 為 CH₂，R¹¹ 為 O，n = 0，m = 0 且 p = 1，且其中 R⁹、R¹⁰、



R¹¹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R⁵ 之連接點。

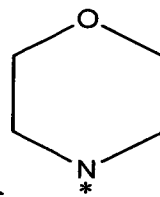
【0062】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中
R¹ 為 -CH₃，R² 為 -CH₃，R³ 為 -CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ 為 -CH₃，R⁵ 為
-CH₂CH₂CH₂CH₂-，R⁶ 為-CH(CH₃)₂，R⁸ 為 CH₂，R¹¹ 為 O，n = 3，m = 0 且

$p = 1$ ，且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成



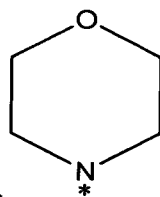
其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0063】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為-H， R^2 為-CH₃， R^3 為-CH₂CH(CH₃)₂， R^4 為-CH₃， R^5 為-CH₂CH₂CH₂CH₂-， R^6 為-CH(CH₃)₂， R^8 為 CH₂， R^{11} 為 O， $n = 3$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 R^9 、



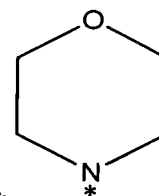
R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0064】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為-CH₃， R^2 為-CH₃， R^3 為-CH₂CH(CH₃)₂， R^4 為-CH₃， R^5 為-CH₂-， R^6 為-CH₂CH₃， R^8 為 CH₂， R^{11} 為 O， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 R^9 、 R^{10} 、



R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0065】 在另一實施例中，本發明提供一種具有式 I 之化合物，其中 R^1 為 -CH₃， R^2 為 -CH₃， R^3 為 -CH₂CH(CH₃)₂， R^4 為 -CH₃， R^5 為 -CH₂CH₂CH₂CH₂-， R^6 為-CH₂CH₃， R^8 為 CH₂， R^{11} 為 O， $n = 3$ ， $m = 0$ 且 $p =$



1，且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

【0066】 在一些實施例中， R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

【0067】 在一些實施例中， R^5 為 $-\text{R}^8(\text{CH}_2)_n(\text{C}=\text{O})_m-$ ，其經由 $(\text{C}=\text{O})_m$ 連接於攜帶 R^9 及 R^{10} 基團之氮， R^8 為 CH_2 ， $n = 0, 1, 2$ 或 3 ，且 $m = 0$ 。因此，在一些實施例中， R^5 為 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在一些實施例中， R^8 為 CH_2 ， $n = 1$ 且 $m = 1$ 。因此，在一些實施例中， R^5 為例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-$ 。在一些實施例中， R^8 為 CH_2O ， $n = 2$ 且 $m = 0$ 。因此，在一些實施例中， R^5 為例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 。

【0068】 R^{11} 之非限制性實例包括 O 、 NCH_3 、 NH 、 SO_2 、 S 、 CH_2 、 CF_2 及 $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ 。

【0069】 C_{1-6} 烷基-雜環之非限制性實例包括 $-\text{CH}_2$ 吡啶-2-基、 $-\text{CH}_2$ 吡啶-3-基、 $-\text{CH}_2$ 嘧啶-2-基、 $-\text{CH}_2$ 吡嗪-2-基、 $-\text{CH}_2$ -3-Me-咪唑-4-基、 $-\text{CH}_2$ -2-Me-吡唑-3-基、 $-\text{CH}_2$ 吡啶-4-基、 $-\text{CH}_2$ -1-Me-吡唑-4-基及 $-\text{CH}_2$ -1-Me-3- CF_3 -吡唑-5-基。

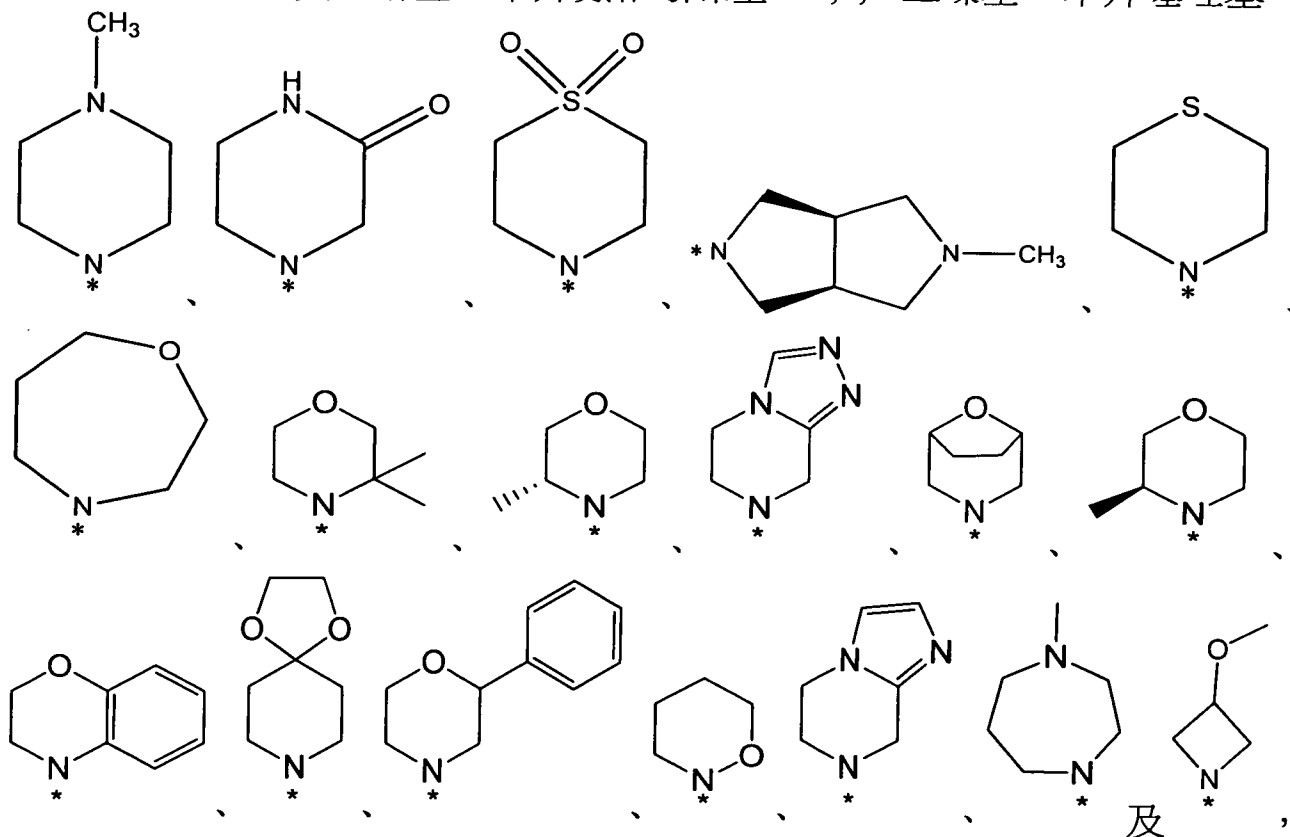
【0070】 氰基烷基之一非限制性實例包括 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CN}$ 。

【0071】 在一些實施例中， R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。在一些實施例中，雜環為非芳族雜環。在其他實施例中，雜環為芳族雜環。

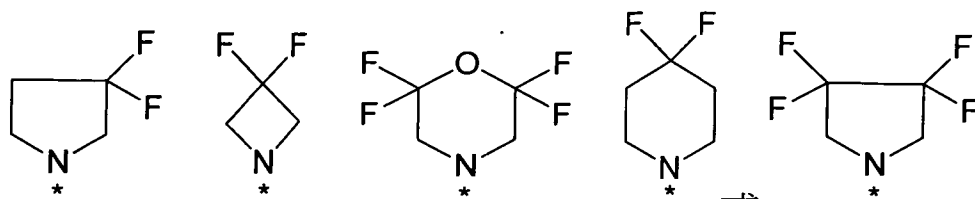
【0072】 具有式 I 之化合物之非限制性實例包括其中 $m = 0$ 且 R^1 不為 H 者及/或其中 $p = 1$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環者。具有式 I 之化合物之其他非限制性實例包括其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； R^8 為 CH_2 ； $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 ； $m = 0$ ； $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環者。化合物之其他

實例包括其中 $n = 0, 1, 2, 3$ 或 4 , $m = 0$, $p = 0$ 或 1 , 且 R^1 為 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-SC_{1-6}$ 烷基者。

【0073】 在一些實施例中， R^9 及 R^{10} 雜環或由 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 形成之雜環獨立地選自由以下組成之群：哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內醯胺、內酯、吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括 N-取代之吡啶酮)、異噁唑基、異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹噁啉基、酞嗪基、羥呋啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、呋啉基、氮雜呋啉基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、噻唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異喹啉基、苯并氮雜呋啉基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、



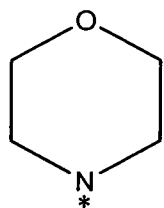
【0074】 由 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成之雜環可視情況經烷基、鹵素或鹵烷基取代。鹵烷基之一個實例為 $-CF_3$ 。在一些實施例中，雜環上之一或多個氫原子經氟(F)置換。在特定實施例中，氟化雜環為飽和非芳族雜環。在一更特定實施例中，氟化雜環為



表示與 R^5 之連接點。

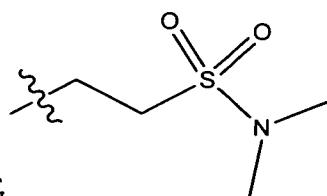
【0075】 在一些實施例中，具有式 I 之化合物為表 1-27 中所列之任一化合物。因此，本發明之化合物之非限制性實例包括表 1-27 中所列之任何化合物。本發明亦提供一種包含以下或由以下組成之醫藥組合物：治療有效量之具有式 I 之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0076】 舉例而言，一個實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， R^{11} 為 O， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



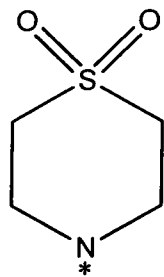
，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 F)。

【0077】 另一實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $R^9 = -H$ ，



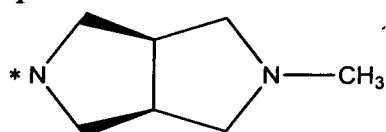
R^{10} 為 $-SO_2NH_2$ ， $n = 1$ ， $m = 1$ 且 $p = 0$ (化合物 W)。

【0078】 另一實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 1$ ， $m = 1$ ， $p = 1$ ， $q = 2$ ， R^{11} 為 $S(O)_q$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



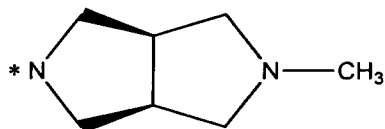
，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 Z)。

【0079】 另一實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 1$ ， $m = 1$ ， $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



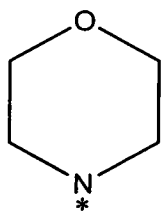
，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 ZZ)。

【0080】 另一實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



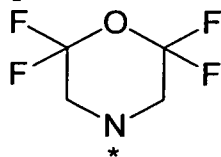
，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 O)。

【0081】 另一實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， R^{11} 為 O， $n = 2$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ， R^{11} 為 O，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 KG)。

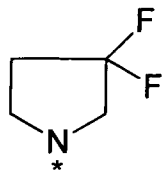
【0082】 另一實施例為一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ， R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 EK)。

【0083】 另一實施例爲一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ， R^{11} 爲 CF_2 ，且

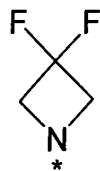
R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 EL)。

【0084】 另一實施例爲一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ， R^{11} 爲 CF_2 ，

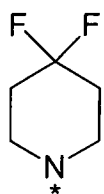
且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 EM)。

【0085】 另一實施例爲一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 1$ ， R^{11} 爲 CF_2 ，且

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



，其中「*」表示與 R^5 之連接點(化合物 EN)。

【0086】 另一實施例爲一種具有式 I 之化合物，其中 $R^1 = -CH_3$ ， $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ， $R^8 = CH_2$ ， $n = 0$ ， $m = 0$ ， $p = 0$ ， $R^9 = -CH_2CH_2CF_3$ ，且 $R^{10} = -CH_2CH_2CF_3$ (化合物 EQ)。

【0087】 本發明化合物包括但不限於以下：

[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物F)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基(N-哌嗪基))-己

酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(化合物 L)；

[(3R,4R,5S)-4- 羥基 -3- 甲基 -5-(甲基胺基)-1-N- 二 乙 基 胺 基 - 己 酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(化合物 M)；

[(3R,4R,5S)-4- 羥基 -3- 甲基 -5-(甲基胺基)-1-(N-3- 哌 嗪 酮)- 己 酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(化合物 N)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AK)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AF)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AG)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 O)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)甲基胺基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AJ)；

[(3R,4R,5S)-4- 羥 基 -3- 甲 基 -5-(甲 基 胺 基)-1-(N- 硫 嗎 啶 基)- 己 酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(化合物 J)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啶基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(化合物 P)；

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-高嗎啶基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 X)；

[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啶基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 G)；

[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AH)；

[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-(2-甲氧基)乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AI)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-N-嗎啶基-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 H)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 T)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-二乙基胺基-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 U)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{磺酸二甲基鹽胺}-乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 W)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 Y)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-({1,1-二側氧基}硫嗎啉-4-基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 Z)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 ZZ)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 ZY)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 ZX)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-哌啶基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 Q)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-2-(N,N-二乙基胺基)乙氧基-己酸]¹[(S)-硫基-異丙基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AL)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-乙基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AB)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 K)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫基-異丙基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 I)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-甲氧基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 B)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-甲氧基 5

亞甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 D)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-羥基甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 V)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-2 二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 S)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-高嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-2 二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AD)；

[(5R,6R,7S)-1-(二甲基胺基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 KF)；

[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(*N*-嗎啉基)-辛酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 KG)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*S*)-2-二乙基胺基乙基硫甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AC)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DA)；

[(3R,4R,5S)-1-(雙{吡啶-2-基甲基}胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DB)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-苯基-胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DC)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-吡啶-2-基-胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DD)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-胺磺醯基-乙基)-甲基-胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DE)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DF)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({嘧啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DG)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡嗪-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 DH)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DI) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DJ) ;

[(3R,4R,5S)-1-({2-氰基-丙基}-甲基-胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DK) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DL) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DM) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3,3,3-三氟丙基}-甲基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DN) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡唑-5-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DO) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氟-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DP) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氯-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DQ) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DR) ;

[(3R,4R,5S)-1-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DS) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-甲基胺基-((R)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DT) ;

[(3R,4R,5S)-1-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DU) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DV) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己

酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DW)；

[(3R,4R,5S)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DX)；

[(3R,4R,5S)-1-(1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DY)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-苯基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DZ)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EA)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EF)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EB)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3-三氟甲基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EC)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-([1,2]噁嗪烷-2-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 ED)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EE)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EF)；

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EG)；

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-1-(3-甲氧基-氮雜環丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EH)；

[(4R,5R,6S)-5-羥基-4-甲基-6-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)-庚酸]¹環孢素 A(化合物 EI)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-1-(嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Val]⁴環孢素 A(化合物 EJ)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EK)；

[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EL)；

[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EM)；

[(3R,4R,5S)-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EN)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3,3,4,4-四氟-吡咯啉-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 ER)；

(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-羥基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EO)；

(3R,4R,5S)-1-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-羥基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EP)；及

(3R,4R,5S)-1-[雙-(3,3,3-三氟-丙基)-胺基]-[(4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EQ)。

【0088】 在另一實施例中，提供一種包含具有式 I 之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。賦形劑可為眼用可接受之賦形劑。

【0089】 醫藥組合物可呈液體、固體或乳液形式。舉例而言，醫藥組合物可呈水溶液形式。

【0090】 式 I 化合物可呈純化形式。在一個實施例中，純化形式為由中壓液相層析(MPLC)獲得之形式。

【0091】 本發明包括任何具有式 I 之化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0092】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留式 I 化合物之所要生物活性且對其所投與之患者、動物或細胞系統展現最小或不展現非所要毒理學效應的鹽或錯合物。本發明之「醫藥學上可接受之鹽」包括式 I 之治療活性無毒鹼或酸鹽形式。

【0093】 以游離鹼形式存在之式 I 化合物之酸加成鹽形式可藉由用適當酸處理該游離鹼來獲得，該適當酸諸如無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、

硫酸、磷酸、硝酸及其類似物；或有機酸，諸如乙酸、羥基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、草酸、酒石酸、丁二酸、蘋果酸、抗壞血酸、苯甲酸、鞣酸(tannic acid)、帕莫酸(pamoic acid)、檸檬酸、甲基磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或甲酸及其類似物(Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahal 及 Camille G. Wermuth (編), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

【0094】 以游離酸形式存在之式 I 化合物之鹼加成鹽形式可藉由用適當鹼處理該酸來獲得，該適當鹼諸如無機鹼，例如氫氧化鈉、氫氧化鎂、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氨及其類似物；或有機鹼，諸如 L-精胺酸、乙醇胺、甜菜鹼、苯乍生(benzathine)、嗎啉及其類似物。(Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahal 及 Camille G. Wermuth (編), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。

【0095】 本發明更涉及式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造醫藥組合物的用途。

【0096】 本發明更涵蓋一種治療有需要之患者之醫學病狀的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此方法之一些形式中，醫學病狀係選自由以下組成之群：乾眼症、乾眼病、眼表面發炎、瞼炎、瞼腺疾病、過敏性結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主疾病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、貝塞特氏病(Behcet's disease)、史蒂文斯約翰遜症候群(Stevens Johnson syndrome)、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、腺病毒角膜結膜炎、眼紅斑瘡瘡或瞼裂斑。

【0097】 另一實施例為一種降低有需要之患者之角膜移植排斥反應的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0098】 另一實施例為一種減輕由眼手術引起之眼發炎的方法，該方法包含向已接受眼手術之患者之眼投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0099】 另一實施例為一種治療有需要之患者之乾眼症的方法，該方法包含向該患者之眼投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0100】 另一實施例為一種增加歸因於或假定歸因於與乾燥性角膜結膜炎相關之眼發炎而使淚產生受抑制之患者之淚產生的方法，該方法包含向該患者之眼投與治療有效量之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

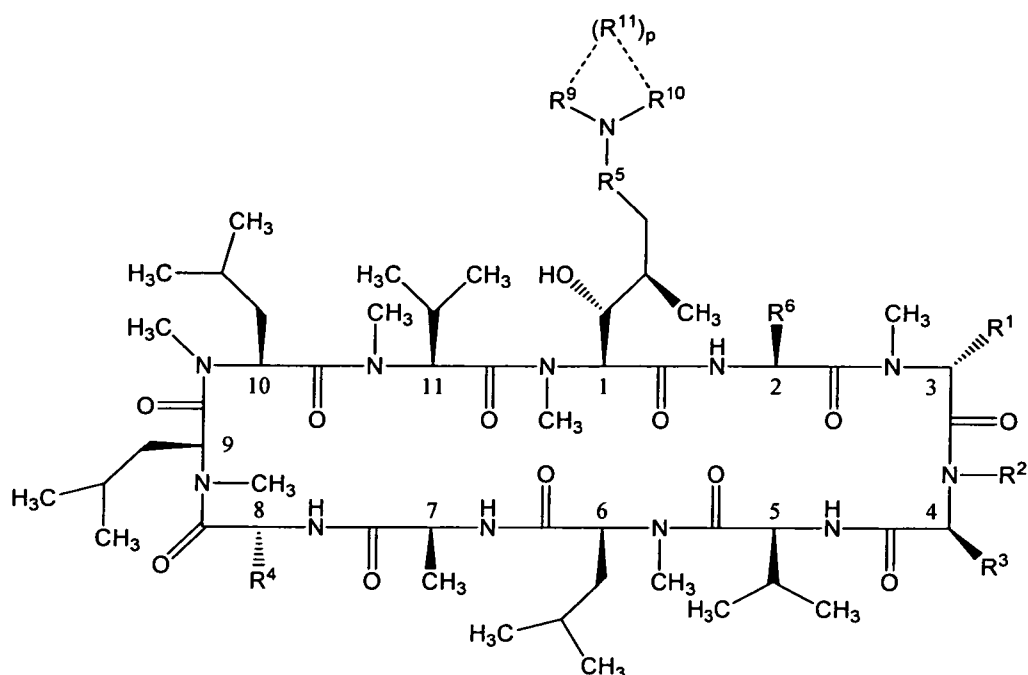
【0101】 另一實施例為一種減輕或預防患者之眼病狀之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式 I 化合物。在此方法之一些形式中，眼病狀係選自由以下組成之群：乾眼症、眼表面發炎、瞼炎、瞼腺疾病、過敏性結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主疾病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、腺病毒角膜結膜炎、眼紅斑瘡瘡及瞼裂斑。

【0102】 式 I 化合物可以醫藥組合物形式以局部、經口、全身性方式或藉由其他適合途徑投與。

【0103】 許多具有式 I 之化合物為親環蛋白 A(CyP-A)之有效抑制劑，且不具免疫抑制性，如藉由鈣調神經磷酸酶(Calcineurin phosphatase)分析($IC_{50} > 10 \mu M$)及混合淋巴細胞反應(MLR)分析(活性比環孢素 A 小 > 50 倍)所量測。然而，已發現式 I 化合物之一個子集顯示免疫抑制活性，如藉由鈣調神經磷酸酶分析($IC_{50} < 4 \mu M$)及 MLR 分析(活性比環孢素 A 小 < 25 倍)所量測。

【0104】 本發明包括但不限於以下實施例 1-20：

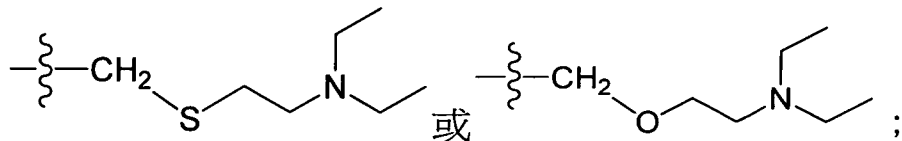
1. 一種具有式 I 之化合物：



式 I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為-H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-R^{13}R^{14}$ 、



R^2 為- CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ；

R^3 為 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ ；

R^4 為 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ；

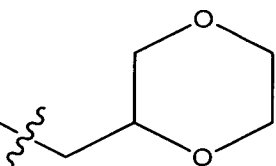
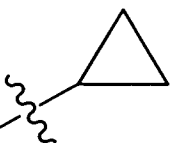
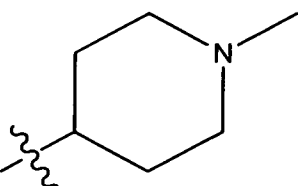
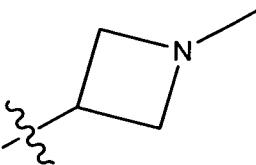
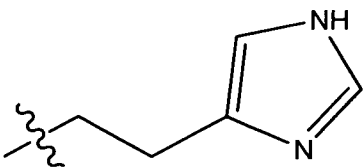
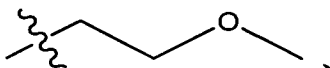
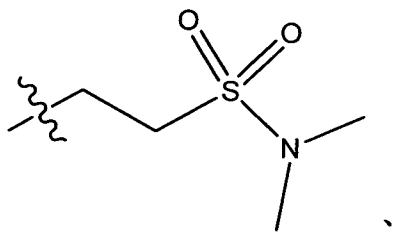
R^5 為 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$ ；

R^6 為 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ；

R^7 為 OC_{1-5} 烷基；

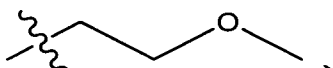
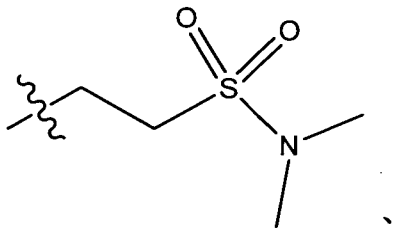
R^8 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ；

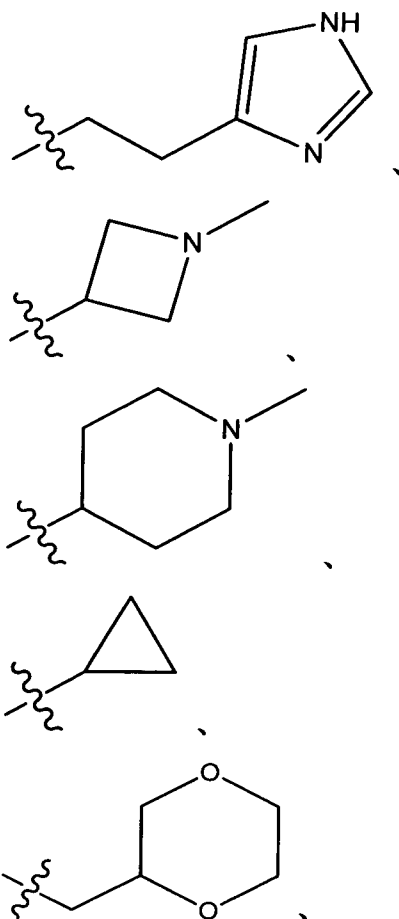
R^9 為-H、 $-C_{1-5}$ 烷基、



C₃₋₈ 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或連同 R¹¹、R¹⁰ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環；

R¹⁰ 為 -H、-C₁₋₅ 烷基、





C_{3-8} 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或連同 R^{11} 、 R^9 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{11} 為 O、 NR^{12} 、 $S(O)_q$ 、 C_{1-5} 伸烷基、二價 C_{3-8} 環烷基、二價雜環、羰基，或連同 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{12} 為 H、 CH_3 或 C_{1-5} 烷基；

R^{13} 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 、 CH_2SO 或 CH_2SO_2 ；

R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、雜環或芳基；

$n = 0、1、2、3$ 或 4 ；

$m = 0$ 或 1 ；

$p = 0$ 或 1 ；且

$q = 0、1$ 或 2 ；

其中 R^{14} 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：
H、 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、酯、磺醯胺、酮、醛、環烷基、雜環、芳基、胺、雜環、醯胺及胍基；

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 的該雜環為單環或多環；

其中「-----」為單鍵或不存在；且

其限制條件為

當 R^8 為 O、S、 CH_2O 或 CH_2S 時，則 n 不為 0 或 1；

當 $p = 0$ 時，則 R^{11} 及「-----」不存在；且

當 R^{11} 及「-----」不存在時，則 R^9 不直接連接於 R^{10} 。

2. 如以上實施例 1 之化合物，其中 R^1 不為氫(H)。

3. 如實施例 1 之化合物，其中當 R^1 為 H 時，則 $m = 0$ 。

4. 如實施例 1 之化合物，其中當 R^1 為 H 時，則 $m = 0$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

5. 如實施例 1 之化合物，其中 R^2 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ ； R^4 為 $-\text{CH}_3$ ； R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且 R^8 為 CH_2 。

6. 如實施例 1 之化合物，其中 R^2 為 $-\text{CH}_3$ ； R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； R^4 為 $-\text{CH}_3$ ； R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且 R^8 為 CH_2 。

7. 如實施例 1 之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{SCH}_3$ ； R^2 為 $-\text{CH}_3$ ； R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； R^4 為 $-\text{CH}_3$ ； R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且 R^8 為 CH_2 。

8. 如實施例 1 之化合物，其中該化合物為表 1-20 中所列之任一化合物。

9. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如實施例 1-8 中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分、以及醫藥學上可接受之賦形劑。

10. 如實施例 9 之醫藥組合物，其中該化合物係以約 0.01%(w/v)至約 1%(w/v)之量存在於該組合物中。

11. 如實施例 10 之醫藥組合物，其中該組合物係呈水溶液形式。

12. 如實施例 11 之醫藥組合物，其中該組合物可為向哺乳動物之眼投與所接受。

13. 一種治療有需要之患者之醫學病狀的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如實施例 1-8 中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如實施例 13 之方法，其中該患者為人類患者。

15. 如實施例 13 之方法，其中該醫學病狀為乾眼症、乾眼病、眼表面發炎、瞼炎、瞼腺疾病、過敏性結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主疾病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、貝塞特氏病、史蒂文約翰遜症候群(Steven Johnson syndrome)、眼癍痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、腺病毒角膜結膜炎、眼紅斑瘡瘡或瞼裂斑。

16. 一種降低有需要之患者之角膜移植排斥反應的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如實施例 1-8 中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

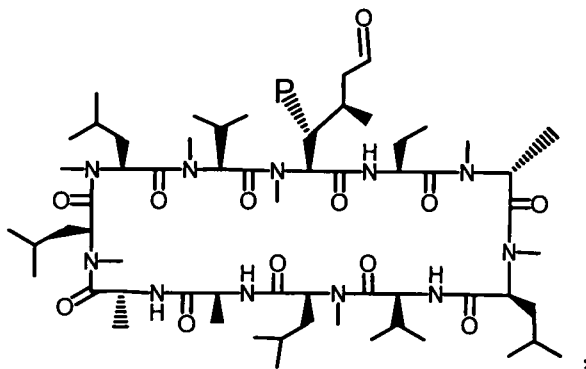
17. 一種減輕由眼手術引起之眼發炎的方法，該方法包含向已接受眼手術之患者之眼投與治療有效量之如實施例 1-8 中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

18. 一種治療有需要之患者之乾眼症的方法，該方法包含向該患者之眼投與治療有效量之如實施例 1-8 中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 一種增加歸因於或假定歸因於與乾燥性角膜結膜炎相關之眼發炎而使淚產生受抑制之患者之淚產生的方法，該方法包含向該患者之眼投與治療有效量之如實施例 1-8 中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

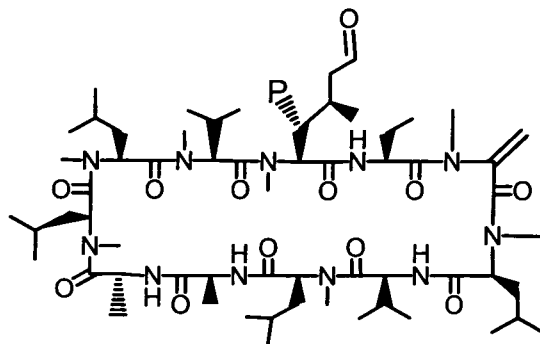
20. 如實施例 13 中任一者之方法，其中該化合物係以局部、經口或全身性方式向該患者投與。

【0105】 本發明更包括一種製備具有下式之化合物之方法：



該方法包含

a)添加 10%鈀/碳至於乙醇中包含



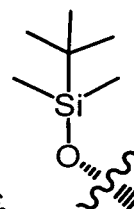
的溶液中，其中 P 為保護基；

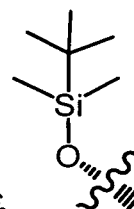
b)在氫氣氛圍下攪拌該溶液；

c)經過濾器過濾來自步驟 b 之混合物且收集濾液；

d)洗滌步驟 c 中所用之過濾器且連同來自步驟 c 之濾液一起收集濾液；

e)蒸發來自步驟 d 之濾液以藉此獲得具有以上所示之式之化合物作為主要產物。



【0106】 在此製備方法之一些形式中，P 為  且過濾器包含矽藻土。在此方法之更特定形式中，洗滌步驟 c 中所用之過濾器包含用乙酸乙酯洗滌過濾器。

定義

【0107】 「需要治療之患者」或「有需要之患者」係指受到如上下文中指定之醫學病狀折磨之人類或非人類哺乳動物。非人類哺乳動物之非限制性實例包括馬、豬、猴、狗、兔、天竺鼠、大鼠或小鼠。

【0108】 「治療有效量」係指化合物的足以減輕與影響個體之醫學病狀相關、伴隨影響個體之醫學病狀、或由影響個體之醫學病狀引起之一或多種症狀之嚴重性之量。

【0109】 「治療」及「以治療」係指緩和或減輕與醫學病狀相關或伴隨醫學病狀之至少一種症狀。舉例而言，治療乾眼症之及緩和如可發生在罹患乾眼症之個體中之眼表面發炎可觀測或體驗為視力改善及/或腫脹、疼

痛、發紅、乾燥、瘙癢感、砂性、異物感、刺痛、灼熱感或癢感減輕。治療眼表面或眼表面附件之發炎可提高眼之視覺效能及視覺品質。視覺效能之提高可包括視覺品質提高；淚膜產生、分泌、品質及/或穩定性提高；模糊降低；中心及/或周邊視野改良；視覺效能、敏銳度或感知提高；及/或眨眼頻率降低。受治療正面影響之症狀將取決於特定病狀。

【0110】 術語「發炎」係指活體對損傷或其他有害傷害之生物反應。「眼表面上之發炎」之症狀可包括發紅、腫脹、發熱、疼痛及/或眼表面或眼表面附件中之腺體或組織的功能喪失。其他症狀可包括感覺到(及導致患者抱怨)乾燥、灼熱、癢感或瘙癢。個體可報告感到眼中有粉塵、污垢、砂或礫石。

【0111】 「醫學病狀」係指任何身體部分、組織、器官或系統之正常結構或功能的偏離或中斷且其特徵在於具有病因學、病理學及預後可能已知或未知之一組可鑒別徵象或症狀。人類或非人類哺乳動物之身體部分、組織、器官或系統之醫學病狀可由各種病因引起，該等病因包括但不限於損傷、手術創傷、感染、營養缺乏、遺傳缺陷、暴露於毒素或輻射、及環境逆境。醫學病狀包括眼病狀，諸如眼表面發炎及乾眼症；及皮膚學病狀，諸如皮膚發炎。

【0112】 「眼病狀」為影響或涉及眼、或眼之一或多個部分或區域之疾病、病痛或病狀。

【0113】 「眼表面病狀」係指影響或涉及眼表面之一或多個部分、區域或組織之醫學病狀。眼表面病狀可為眼表面組織發炎，且包括急性、慢性及手術誘發之眼表面組織發炎。

【0114】 術語「眼表面」係指角膜、角膜上皮、結膜(眼瞼結膜、球結膜及穹窿結膜)、結膜血管、特氏囊(Tenon's capsule)、鞏膜及緣(limbus)。

【0115】 術語「眼表面附件」係指密切接近於眼表面之結構，包括淚腺、眼瞼、睫毛及眉毛、眼眶壁、眼周或眼外肌肉及瞼腺。

【0116】 「眼」為視覺感覺器官，且包括眼球(eyeball/globe)，亦即接收光且將視覺資訊傳輸至中樞神經系統之眼眶感覺器官。概括而言，眼包括眼球及構成眼球、眼周肌肉(諸如斜肌及直肌)及視神經之在眼球內或鄰

近於眼球之部分的組織及流體。

【0117】 「眼瞼」為覆蓋眼前部之保護眼、限制進入瞳孔之光量且幫助在暴露角膜表面上分配淚膜的結構。

【0118】 術語「生物相容性」意謂可由於不具有毒性、損傷性或生理反應性及由於導致最小或不導致免疫反應而與活組織或活系統相容。

【0119】 如本文所用之術語「烷基」係指具有直鏈或分支鏈部分或其組合且含有 1 至 6 個碳原子之飽和單價或二價烴部分。烷基之一個亞甲基(-CH₂-)基團可經氧、硫、亞砷、氮、羰基、羧基、磺醯基、醯胺、磺醯胺、經二價 C₃₋₆ 環烷基、經二價雜環或經二價芳基置換。烷基可獨立地經鹵素、羥基、環烷基、胺基、雜環基、羧酸基、膦酸基、磺酸基、磷酸基、硝基、醯胺基或磺醯胺基取代。適合烷基之非限制性實例包括甲基(-CH₃)、乙基(-CH₂CH₃)、正丙基(-CH₂CH₂CH₃)、異丙基(-CH(CH₃)₂)及第三丁基(-C(CH₃)₃)。

【0120】 「伸烷基」為二價烷基。伸烷基之非限制性實例包括亞甲基、伸乙基(-CH₂CH₂-)及伸正丙基(-CH₂CH₂CH₂-)。

【0121】 如本文所用之術語「環烷基」係指源於飽和環烴之具有 3 至 8 個碳原子之單價或二價基團。環烷基可為單環或多環。環烷基可獨立地經鹵素、硝基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、羧酸基、酯基、酮基、醛基、醯胺基、胺基、磺醯胺基或羥基取代。

【0122】 如本文所用之術語「環烯基」係指源於飽和環烷基之具有 3 至 8 個碳原子且具有至少一個雙鍵的單價或二價基團。環烯基可為單環或多環。環烯基可獨立地經鹵素硝基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、羧酸基、酯基、酮基、醛基、醯胺基、胺基、磺醯胺基、C₃₋₈ 環烷基或羥基取代。

【0123】 如本文所用之術語「鹵素」係指氯原子、溴原子、氟原子、碘原子。

【0124】 術語「鹵烷基」係指烷基上之一或多個氫原子已經鹵素原子置換之烷基。鹵烷基之非限制性實例包括氟烷基，諸如-CF₃ 及-CH₂CH₂CF₃。

【0125】 如本文所用之術語「雜環」係指 3 至 10 員環，其可為芳族或非芳族，單價或二價，飽和或不飽和，含有打斷碳環結構之至少一個選自 O 或 N 或 S 之雜原子或其至少兩者之組合。雜環可雜有 C=O；S 及 N 雜原子可經氧化。雜環可為單環或多環。舉例而言，雜環可為雙環。雙環或多環雜環中之環可稠合或未稠合。雜環部分可經鹵素、硝基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、羧酸基、酯基、酮基、醛基、醯胺基、胺基、磺醯胺基、C₃₋₈ 環烷基或羥基取代。

【0126】 如本文所用之術語「烯基」係指具有 2 至 6 個碳原子、源於飽和烷基、具有至少一個雙鍵之單價或二價烴基團。C₂₋₆ 烯基可呈 E 或 Z 組態。烯基可經如上定義之 C₁₋₃ 烷基或經鹵素取代。

【0127】 如本文所用之術語「炔基」係指具有 2 至 6 個碳原子、源於飽和烷基、具有至少一個參鍵之單價或二價烴基團。炔基可經如上定義之 C₁₋₃ 烷基或經鹵素取代。

【0128】 如本文所用之術語「芳基」係指藉由移除一個氫而自由含有 6 至 10 個碳原子之環組成之芳族烴獲得的有機部分，其可經鹵素、硝基、氰基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 炔基、羧酸基、酯基、酮基、醛基、醯胺基、胺基、磺醯胺基、C₃₋₈ 環烷基或羥基取代。芳基之一非限制性實例為苯基。芳基上之較佳取代位點為間位及對位。芳基上之最佳取代位點為對位。

【0129】 如本文所用之術語「酮」表示具有連接於碳原子之羰基之有機化合物，諸如-(CO)R^x，其中 R^x 可為如本文定義之烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環。

【0130】 如本文所用之術語「醛」表示式-C(O)H 基團。

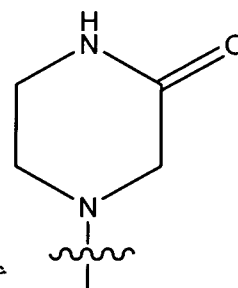
【0131】 如本文所用之術語「酯」表示式-C(O)OR^x 基團，其中 R^x 可為如本文定義之烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環。

【0132】 如本文所用之術語「羥基」表示式-OH 基團。

【0133】 如本文所用之術語「羰基」表示式-C(O)-基團，其亦可表示為-(C=O)-且等效於-(C=O)-。

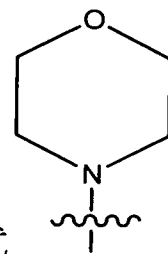
【0134】 如本文所用之術語「羧基」表示式-C(O)O-基團。

- 【0135】 如本文所用之術語「磺醯基」表示式-SO₂-基團。
- 【0136】 如本文所用之術語「硫酸酯基」表示式-O-S(O)₂-O-基團。
- 【0137】 如本文所用之術語「羧酸」表示式-C(O)OH 基團。
- 【0138】 如本文所用之術語「硝基」表示式-NO₂ 基團。
- 【0139】 如本文所用之術語「氰基」表示式-CN 基團。
- 【0140】 如本文所用之術語「膦酸」表示式-P(O)(OH)₂ 基團。
- 【0141】 如本文所用之術語「磷酸」表示式-OP(O)(OH)₂ 基團。
- 【0142】 如本文所用之術語「醯胺」表示式-C(O)NR^xR^y 基團，其中 R^x 及 R^y 可相同或獨立地為如上定義之 H、烷基、芳基、環烷基、環烯基或雜環。
- 【0143】 如本文所用之術語「胺」表示式-NR^xR^y 基團，其中 R^x 及 R^y 可相同或獨立地為如上定義之 H、烷基、芳基、環烷基、環烯基或雜環。
- 【0144】 如本文所用之術語「磺醯胺」表示式-S(O)₂NR^xR^y 基團，其中 R^x 及 R^y 可相同或獨立地為如上定義之 H、烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環。
- 【0145】 如本文所用之術語「亞磺」表示式-S(O)-基團。
- 【0146】 如本文所用之術語「磺酸」表示式-S(O)₂OH 基團。
- 【0147】 如本文所用之式「H」表示氫原子。
- 【0148】 如本文所用之式「O」表示氧原子。
- 【0149】 如本文所用之式「N」表示氮原子。
- 【0150】 如本文所用之式「S」表示硫原子。



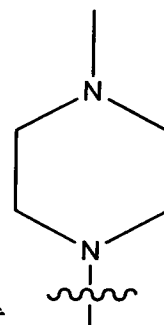
- 【0151】 如本文所用之術語「哌嗪酮基」表示式  基團。

【0152】 如本文所用之術語「嗎啉基」表示式



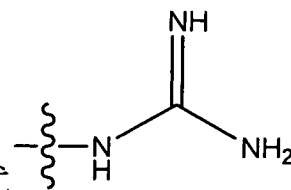
基團。

【0153】 如本文所用之術語「N-甲基哌嗪基」表示式



基團。

【0154】 如本文所用之術語「胍基」係指式



基團。

【0155】 術語「經取代」意謂指定原子上之一或多個氫經來自指示群組之選擇置換，其限制條件為不超過指定原子在現有情況下之常價，且取代產生穩定化合物。

【0156】 術語「視情況經取代」意謂視情況經指定基、基團或部分取代。

【0157】 用於化合物之術語「純化」、「呈純化形式」或「呈分離及純化形式」係指該化合物在自合成過程(例如自反應混合物)或天然來源或其組合分離之後的物理狀態。因此，用於化合物之術語「純化」、「呈純化形式」或「呈分離及純化形式」係指該化合物在以足以可藉由本文所述或熟練技術人員所熟知之標準分析技術表徵之純度自本文所述或熟練技術人員所熟知之一或多個純化過程(例如層析、再結晶及其類似過程)獲得之後的物理狀態。

【0158】 亦應注意本文正文、流程、實例及表中具有不飽和原子價之任何碳以及雜原子皆假定具有足以使原子價飽和之數目的氫原子。且此等氫原子中之任一或多者可為氘。

【0159】 當化合物中之官能基稱為「經保護」時，此意謂該基團係呈

改質形式以杜絕當該化合物經受反應時在經保護位點處發生非所要副反應。適合保護基將由一般技藝人士及在標準教科書，諸如 T. W. Greene 等人, *Protective Groups in organic Synthesis* (1981), Wiley, New York 中識別。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

治療用途

【0160】 本發明部分係有關包含具有式 I 之化合物之醫藥組合物。

【0161】 包含式 I 化合物之醫藥組合物可適用於治療乾眼症、乾眼病(亦即乾燥性角膜結膜炎)、眼表面發炎(亦即眼表面之發炎)、瞼炎、瞼腺疾病、過敏性結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主疾病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、貝塞特氏病、史蒂文斯約翰遜症候群、眼瘢痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、腺病毒角膜結膜炎、眼紅斑瘡瘡及瞼裂斑，及預防有需要之患者或個體之角膜移植排斥反應或降低其風險。另外，本發明之一個實施例為一種在眼手術(諸如屈光手術)之前、期間或之後向患者投與本發明之醫藥組合物以減輕及/或預防由手術引起之眼或眼表面發炎的方法。

【0162】 本發明之醫藥組合物可適用於治療眼之眼前段發炎。更特定言之，本發明之醫藥組合物可適用於治療眼表面或眼表面附件發炎。

【0163】 此外，包含式 I 化合物之醫藥組合物可適用於減輕與發炎性皮膚學病狀相關之一或多種症狀。可進行治療之發炎性皮膚學病狀之一個實例為牛皮癬。另外，包含式 I 化合物之醫藥組合物可適用於治療病毒感染。病毒感染之實例包括 C 型肝炎感染及 B 型肝炎感染。

【0164】 因此，一個實施例為一種減輕有需要之患者之與發炎性皮膚學病狀相關之一或多種症狀的方法，其包含向該患者投與包含式 I 化合物之醫藥組合物。另一實施例為一種減輕或預防患者之發炎性皮膚學病狀之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式 I 化合物。該方法可減輕發炎性皮膚學病狀之一或多種徵象或症狀。發炎性皮膚學病狀之一個實例為牛皮癬。

【0165】 另一實施例為一種治療有需要之患者之皮膚發炎的方法，其包含向該患者投與包含式 I 化合物之醫藥組合物。另一實施例為一種減輕患者之皮膚發炎之方法，其包含向該患者投與治療有效量之式 I 化合物。

【0166】 另一實施例為一種治療有需要之患者之病毒感染的方法，其包含向該患者投與包含式 I 化合物之醫藥組合物。另一實施例為一種減輕病毒感染之一或多種徵象或症狀或抑制患者之病毒感染之進展的方法，其包含向該患者投與包含式 I 化合物之醫藥組合物。

【0167】 一個實施例為一種治療有需要之患者之乾眼症的方法，其包含向該患者之眼投與包含式 I 化合物之醫藥組合物。

【0168】 另一實施例為一種增加歸因於(或假定歸因於)與乾燥性角膜結膜炎相關之眼發炎而使淚產生受抑制之患者之淚產生的方法。

【0169】 另一實施例為一種減輕患者之眼表面發炎之方法，其包含向該患者投與治療有效量之具有式 I 之化合物。在一種方法中，眼表面發炎與乾燥性角膜結膜炎相關。在此方法之一些形式中，向患者之眼局部投與具有式 I 之化合物。

【0170】 一個實施例為一種減輕或預防患者之眼病狀之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之式 I 化合物。該方法可減輕眼病狀之一或多種徵象或症狀。

【0171】 如本文所用之「乾眼症」包括如在 Lemp 等人 (2007) 「The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop」 *Ocul. Surf.* 5:75-92 中由國際乾眼症研討會(International Dry Eye Workshop, DEWS) 定義之「乾眼病」。國際乾眼症研討會(DEWS)將乾眼病定義為「一種會產生以下症狀之多因性淚及眼表面疾病：不適、視力障礙及對眼表面具有潛在損害之淚膜不穩定，伴有淚膜之容積莫耳滲透濃度增加及眼表面發炎」。

【0172】 術語「乾眼病」被視為與「乾眼症候群」及「乾燥性角膜結膜炎」同義。乾眼病包括水缺乏(休格連(Sjogren)及非休格連)及蒸發種類之乾眼病。患有乾眼病之個體可呈現有淚膜水缺乏(例如淚產生不足)與過度蒸發兩種症狀。

【0173】 醫藥組合物可以局部、經口或全身性方式(包括靜脈內或動脈內)向患者投與。投藥可針對眼，諸如眼表面。

【0174】 在任何指定情況下欲投與之化合物之實際量將由醫師在考慮相關事項下來確定，該等事項諸如病狀之嚴重性、患者之年齡及體重、患者之一般身體狀況、病狀之病因及投藥途徑。

【0175】 因此，本發明包括藉由向有需要之患者投與包含式 I 化合物之醫藥組合物來治療該患者之任何以上眼病狀的方法。組合物可直接投向眼之眼表面或眼中之眼區域。向眼之直接投藥模式可包括局部傳遞及眼內注射。

【0176】 本發明之醫藥組合物亦可適用於恢復已由於對角膜或其他眼表面之手術而受損的角膜敏感性。角膜敏感性受損亦可發生在諸如 HSV-1、HSV-2 及 VZV 病毒之病毒感染之後。角膜敏感性受損之患者常抱怨其眼感到乾燥，即使淚產生及蒸發可能為正常的，表明此等患者之「乾燥」可實際上為一種形式的在角膜神經由手術切斷或在病毒感染之後發炎時產生之角膜神經病變。

【0177】 需要治療「眼表面發炎」或更特定言之「乾眼症」之患者可能抱怨表面摩擦疼痛、粗糙感、眼乾燥、異物感、瘙癢感、眼不適、眼疼痛、灼熱感、癢感、視力減退、視覺模糊或朦朧、由強光所致之刺激或疼痛、或視敏度降低。乾燥可體驗及報告為感到水分缺乏、異物感及/或感到眼中有粉塵、砂或礫石。因此，患有乾眼症之患者可能體驗以下症狀中之一或多者：刺痛及/或灼熱、乾燥、異物感(礫感或砂感)、癢感、對光敏感、疼痛或酸痛、間歇性視力模糊、眼疲倦或疲勞及頻繁眨眼。

【0178】 乾眼症可歸因於淚產生不足、淚分泌破環、淚膜品質降低、或在眼表面上淚膜過度蒸發，該等原因中之任何及全部皆可導致感覺到乾眼及眼乾燥及/或與乾眼病相關聯。

【0179】 患有乾眼症之個體可展現一或多種與乾眼病(乾燥性角膜結膜炎)相關之特徵或症狀。診斷及監測乾眼病之方法可包括 Bron 等人 (2007) 「Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 5

(2007)」 *Ocul. Surf.* 5(2):108-152 中所述者，且可包括(但不必限於)開發用於乾眼症診斷之症狀問卷、螢光素(fluorescein)淚膜破裂測試、用螢光素/黃色濾光器進行之眼表面染色分級、斯戈默測試(Schirmer test)及淚容積莫耳滲透濃度量測。

【0180】 乾眼病之一共同特徵為由於淚產生異常或缺乏、淚蒸發增加或淚組分不平衡所致之淚膜不穩定。淚膜不穩定可導致或促進眼表面發炎(Pflugfelder 等人 2004, *Am. J. Ophthalmol.* 137:337-342)。

【0181】 本發明之罹患「乾眼症」或需要治療「乾眼症」之個體可為呈現有、罹患或展現乾眼病或眼表面乾燥或眼乾燥之一或多種症狀的個體，取決於個體，該等症狀可包括乾眼感(亦即眼乾燥感)、淚膜不穩定、淚分泌減少、清除延遲及淚組成改變或淚容積莫耳滲透濃度過大。

【0182】 出於本發明之目的，可潛在用本發明醫藥組合物治療之「乾眼症」可為慢性或暫時性的，可發生在個體之一或兩隻眼中，且特定言之患者可歸因於以下原因或由以下原因引起：生理狀況變化；使用隱形眼鏡；對藥物過敏；對外部環境因素，諸如花粉、粉塵、顆粒物或低濕度之反應；歸因於藥物之副作用；衰老；低眨眼速率；維生素 A 缺乏；化學灼傷；輻射；瞼炎；紅斑痤瘡；對使用含防腐劑之局部滴眼劑，諸如濕潤滴劑之反應；瞼裂之病症；瞼油缺乏；淚缺乏；淚腺破環或損害或淚腺管阻塞；反射阻斷；感染；激素平衡變化；眼手術，包括但不限於屈光雷射眼手術，包括 LASIK、LASEK 及 PRK；或由於暴露於在消遣或職業活動期間遭遇到之環境污染物；或由於對眼之物理損傷。因此，本發明之醫藥組合物可減輕與乾眼症相關或伴隨乾眼症之一或多種症狀之嚴重性。

【0183】 在罹患本發明方法可針對之乾眼病之特定患者中，乾眼病可由營養失調或缺乏(包括維生素)；藥理學副作用；眼緊張以及腺體及組織破壞；環境暴露於煙霧、煙、過度乾燥空氣、氣載顆粒物；自體免疫及免疫缺陷病症引起，且可能在不能眨眼之患者中盛行。

【0184】 在其他形式中，本發明可能有關治療與類風濕性關節炎、紅斑狼瘡、多發性肌炎、紅斑痤瘡、硬皮病、多動脈炎、甲狀腺炎、肝膽疾病、淋巴瘤、肺纖維化、巨球蛋白血症或腹腔疾病相關之乾眼症。

【0185】 瞼炎為一種產生淚膜之脂質層之瞼腺的病症。就瞼炎而言，腺體可變得發炎。瞼炎之症狀可包括眼刺激、酸痛、發紅及物質在眼瞼上累積。患者亦可能經歷乾眼症。罹患瞼炎之患者可能抱怨其眼有砂感或癢感。通常存在眼瞼邊緣發紅、增厚及不規則。因此，瞼炎涉及眼瞼邊緣發炎。瞼炎在晚期時亦可影響結膜、淚膜及角膜表面且可能與乾眼症相關聯。瞼炎通常分類成前瞼炎或後瞼炎，其中前瞼炎影響眼瞼之睫毛承載區域，而後瞼炎主要影響瞼腺口。

【0186】 瞼腺疾病最常以以下三種形式之一發生：原發性瞼腺炎、繼發性瞼腺炎及瞼皮脂溢。瞼皮脂溢之特徵在於在不存在發炎下之過度瞼分泌(分泌過多性瞼腺疾病)。相反，原發性瞼腺炎係根據停滯及濃縮瞼分泌(阻塞性分泌過多性瞼腺疾病)加以區分。繼發性瞼腺炎表示一種局部發炎反應，其中瞼腺以斑點方式繼發於前眼瞼邊緣瞼炎而發炎。

【0187】 角膜敏感性受損常發生在屈光手術，諸如光折射角膜切除術、雷射輔助上皮下角膜屈光性角膜成形術(LASEK)、EPI-LASEK、定製經上皮非接觸切除術或切斷角膜神經之其他程序之後。角膜敏感性受損亦可發生在諸如 HSV-1、HSV-2 及 VZV 病毒之病毒感染之後。角膜敏感性受損之患者常抱怨其眼感到乾燥，即使淚產生及蒸發可為正常的，表明此等患者之「乾燥」可實際上為一種形式的在角膜神經由手術切斷或在病毒感染之後發炎時產生之角膜神經病變。

【0188】 過敏性結膜炎為一種由對一或多種過敏原過敏引起之結膜發炎。其可為急性、間歇性或慢性的。其季節性地發生，亦即僅在一年之某個時間發生，或其持久發生，亦即在整個一年期間長期發生。除結膜發炎之外，季節性及持久性過敏性結膜炎之症狀亦包括眼淚分泌、流淚、結膜血管擴張、癢感、乳頭狀增生、結膜水腫、眼瞼水腫及存在眼排出物。在夜晚睡眠之後，排出物可在眼上形成結殼。

【0189】 異位性角膜結膜炎為一種常導致視覺障礙之慢性重型過敏性結膜炎。症狀包括癢感、灼熱、疼痛、發紅、異物感、光敏感及視力模糊。常存在排出物，尤其是在自夜晚睡眠醒來後；該排出物可為黏稠的，絲狀的及黏液樣的。下結膜常比上結膜更顯著受影響。結膜可在淡色、水

腫性及無特徵至具有晚期疾病之特徵(包括乳頭狀肥大、上皮下纖維化、穹窿縮短、倒睫、瞼內翻及睫毛脫落)之範圍內。在一些患者中，疾病進展成點狀上皮侵蝕、角膜新血管化及可損害視力之其他角膜病變特徵。通常存在結膜中杯狀細胞增殖、上皮假小管形成及上皮中之脫粒嗜酸性球及肥大細胞之數目增加。CD25+T 淋巴細胞、巨噬細胞及樹突細胞(HLA-DR⁺、HLA-CD1+)在固有質中顯著升高。

【0190】 如同異位性角膜結膜炎一般，春季角膜結膜炎為一種重型過敏性結膜炎，但其傾向於影響上結膜比下結膜更顯著。其存在兩種形式。在眼瞼形式中，存在方塊硬質平化緊密堆積之乳突；在球(緣)形式中，角膜周結膜變得肥大及微帶灰色。兩種形式均常伴有黏液樣排出物。角膜上皮損失可伴有疼痛及畏光而發生，中心角膜斑塊及特蘭塔斯點(Trantas' dot)亦可如此。

【0191】 在美國，葡萄膜炎(即葡萄膜發炎)佔視覺障礙之約 10%。晶狀體過敏性眼內炎為一種人類自體免疫性疾病。全葡萄膜炎(Panuveitis)係指眼之整個葡萄膜(血管)層發炎。後葡萄膜炎(Posterior uveitis)通常指絨毛膜羊膜炎(chorioentinitis)，且前葡萄膜炎(anterior uveitis)係指虹膜睫狀體炎(iritocyclitis)。此等發炎之發炎產物(亦即細胞、纖維蛋白(fibrin)、過量蛋白質)通常見於眼之流體間隙，亦即前房、後房及玻璃體間隙中且組織浸潤密切涉及於發炎反應中。葡萄膜炎可發生在手術性或創傷性眼損傷之後；作為自體免疫性病症(諸如類風濕性關節炎、貝塞特氏病、關節黏連性脊椎炎及類肉瘤病)之組成部分而發生；作為與已知病因無關之獨立免疫介導之眼病症，諸如扁平部睫狀體炎(pars planitis)、虹膜睫狀體炎等而發生；及發生在引起抗體-抗原複合物沈積於葡萄膜組織中之某些全身性疾病之後。此等病症共同代表非感染性葡萄膜炎。

【0192】 晶狀體過敏症(Phacoanaphylaxis)為一種重型葡萄膜炎，其中晶狀體處於病原性抗原中。自出生之前以來，晶狀體蛋白質通常由晶狀體囊隔開。當此等蛋白質因損傷或因手術或在白內障發展期間偶然釋放入眼中時，其可變得具有強烈抗原性且激發自體免疫性反應。若反應溫和，則其視為慢性葡萄膜炎。若其進展極其快速，則眼之所有區段皆變得嚴重發

炎。此後述反應稱為晶狀體過敏症。

【0193】 葡萄膜炎為貝塞特氏病之一顯著特徵，貝塞特氏病為一種特徵亦在於口腔及生殖器潰瘍，具有皮膚、血管、關節及神經表現的多系統發炎病症。

【0194】 紅斑痤瘡為一種無經鑒別病因或良藥之常見慢性皮膚病症。認為紅斑痤瘡之發病機制具有多重因素。可能因素包括暴露於毛囊脂蟎(*demodex folliculorum mite*)、胃腸疾病或血管舒張病症、及其他觸發因素，諸如飲食或日光。患者可呈現有多種症狀，包括發炎性丘疹、水腫、毛細血管擴張、鼻贅及眼症狀。

【0195】 紅斑痤瘡之眼徵象包括瞼炎(包括前瞼炎)、結膜炎、虹膜炎、虹膜睫狀體炎、角膜炎、瞼腺功能障礙、毛細血管擴張、紅斑、瞼板腺囊腫、瞼腺炎、瞼間充血、結膜充血、睫基部充血、眼球充血、結殼、成鞘(sleeve)及淺表點狀角膜病。眼症狀為非特異性的且可包括灼熱、流淚、淚分泌減少、發紅及異物感或礫感或乾燥感、刺激、癢感、視力模糊、光敏感、水眼(Watery eye)、充血眼、灼熱、毛細血管擴張、眼瞼邊緣不規則及瞼腺功能障礙。

【0196】 瞼裂斑為一種在結膜上形成之良性淺黃棕色增生性生長物。瞼裂斑可引起眼刺激及瘙癢感、乾眼症、結膜發炎且影響眼之外觀。引起眼刺激或變得難看之發炎瞼裂斑可能需要手術移除。然而，術後疤痕可與瞼裂斑一樣為美容學上所反對且在手術移除之後可能發生瞼裂斑再生長。

【0197】 同種異體骨髓移植(BMT)為一種針對惡性及非惡性血液系統疾病之公認治療，且每年在數以萬計患者中進行。幹細胞移植物內之成熟供體 T 細胞為有益免疫作用之主要介體，但其亦負責誘發作為 BMT 患者之主要罹病及死亡原因之移植物抗宿主疾病(GVHD)。當所移植供體源性 T 細胞識別由接受者抗原呈現細胞表現之蛋白質時發生 GVHD。因此，此識別誘導供體 T 細胞活化、增殖及分化，從而導致對接受者目標組織之細胞性及發炎性攻擊。急性或慢性 GVHD 發生在 BMT 後 100 天時期內，其導致皮炎、腸炎及肝炎。眼症狀包括視力模糊、異物感、灼熱感、重度光敏

感、慢性結膜炎、乾眼症及眼疼痛。

醫藥組合物

【0198】 本發明包括包含以下、由以下組成或基本上由以下組成之醫藥組合物：具有式 I 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之組合。醫藥學上可接受之賦形劑可改良組合物之穩定性或有效性。「醫藥學上可接受之賦形劑」為可與式 I 化合物相容且對接受醫藥組合物之人士無害之賦形劑。可使用兩種或兩種以上此等適合賦形劑之混合物。醫藥組合物可包含兩種或兩種以上具有式 I 之化合物或兩種或兩種以上其鹽。

【0199】 本發明之醫藥組合物可呈液體(諸如水溶液)、固體、凝膠或乳液形式。組合物可經滅菌且因此以無菌形式製備以供醫藥使用。

【0200】 醫藥組合物可製備成適於向患者經口、全身性(動脈或靜脈內)或局部投與之單位劑型。舉例而言，醫藥組合物可製備成適於向患者之眼投與或局部施用或可為向患者之眼投與或局部施用所接受之水性液體或乳液形式。

【0201】 對於局部眼施用(諸如向眼投與)，醫藥組合物可藉由組合治療有效量之作為活性成分之式 I 化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑來製備。對於眼施用，賦形劑進一步較佳為眼用可接受的，亦即對眼引起極少或不引起損傷。

【0202】 液體及乳液調配物中式 I 化合物之治療有效量可為約 0.001%(w/v)至約 5%(w/v)、約 0.001%(w/v)至約 1.0%(w/v)、約 0.01%(w/v)至約 0.5%(w/v)、約 0.01%至約 1%(w/v)、約 0.1%至約 0.5%(w/v)、或約 0.5%至約 1%(w/v)。本發明之活性化合物之實際劑量取決於特定化合物及欲治療之病狀。

【0203】 乳液可藉由將式 I 化合物於無菌親脂性媒劑或不揮發性油中組合來製備。親脂性媒劑或不揮發性油可選自由以下組成之群：合成單酸甘油酯及二酸甘油酯、脂肪酸(包括油酸)、天然存在之植物油、芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油、蓖麻油、橄欖油、礦物油、合成脂肪媒劑及油酸乙酯。必要時可併入緩衝劑、乳化劑、分散劑、防腐劑、抗氧化劑及其

類似物。

【0204】 用於本發明之醫藥學上可接受之賦形劑可包括但不限於防腐劑、緩衝劑、抗氧化劑、親脂性媒劑、親水性媒劑、張力劑、電解質、增稠劑、中和劑、乳化劑、分散劑、緩和劑、塑化劑、閉塞劑及成膜劑及其組合。某些組合物可包括緩衝劑組分與張力組分兩者。

【0205】 適用防腐劑可包括氯化苯甲烴銨、PURITE®、亞硫酸氫鈉、硫酸氫鈉、硫代硫酸鈉、抗壞血酸鹽、氯化苯甲烴銨、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸甲酯、聚乙烯醇、苯甲醇、苯基乙醇、海克替啶(hexetidine)、亞氯酸鹽組分(諸如穩定化二氧化氯、金屬亞氯酸鹽)及其他眼用可接受之防腐劑。防腐劑組分(若存在)在本發明組合物中之濃度為有效保存組合物之濃度，且常在組合物之約 0.00001% 至約 0.05% 或約 0.1%(w/w) 之範圍內。

【0206】 可接受之緩衝劑可包括 HEPES 及自乙酸鹽、檸檬酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、丁二酸鹽及硼酸鹽之酸及/或鹼形式的適合組合製備之緩衝劑，諸如檸檬酸鈉二水合物及硼酸。磷酸鹽緩衝劑可由磷酸氫二鈉及磷酸二氫鈉構成。實例包括磷酸單鈉單水合物、磷酸氫二鈉七水化物及磷酸二氫鈉單水合物。緩衝劑可以有效控制組合物之 pH 值之量提供於任何組合物中。組合物之 pH 值可在約 6 至約 8、約 7 至約 8、約 7 至約 7.6、或約 7.5 至約 8 之範圍內。

【0207】 適用張力劑可包括丙三醇、糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘油、赤藻糖醇(erythritol)、甘露糖醇、鹽、氯化鉀及/或氯化鈉。張力劑可以有效控制組合物之張力或重量莫耳滲透濃度之量提供。組合物之重量莫耳滲透濃度可在分別約 200 至約 400、或約 250 至約 350 mOsmol/kg 之範圍內。在一個實施例中，組合物為等張的。等張溶液為溶質濃度與身體及血液之正常細胞內部之溶質濃度相同的溶液。與細胞接觸之等張溶液不產生水跨越細胞膜之淨流動。適用親脂性媒劑可包括蓖麻油、角鯊烷(squalane)、二乙二醇單乙基醚、丙二醇、異硬脂酸異硬脂基酯、豆蔻酸異丙酯、二丙二醇二甲醚、二乙二醇、二丙二醇、礦物油、聚矽氧油、辛酸/癸酸三酸甘油酯、十六醇及硬脂醇。適用親水性媒劑包括水。醫藥組合物可視情況包含可接

受量之二甲亞砷作為賦形劑。可視情況包括在本發明之醫藥組合物中之賦形劑的其他實例可包括表 A 中所列者。

表 A

功能	成分
活性劑	式 I 化合物
增稠劑或聚電解質	卡波姆(carbomer)、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、三仙膠
中和劑	氫氧化鈉、有機鹼
乳化劑或分散劑	聚山梨醇酯 20(polysorbate 20)、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、POE-40-硬脂酸酯、Pemulen®及其他聚合乳化劑。
緩和劑	羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素羥乙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯醇、聚維酮(povidone)、丙三醇、丙二醇、PEG 300、PEG 400
塑化劑	聚矽氧油、異硬脂醇、十六醇、丙三醇
閉塞劑	聚矽氧油、石油脂、蠟
成膜劑	丙烯酸酯/辛基丙烯酸醯胺共聚物、聚(丙烯酸乙酯, 甲基丙烯酸甲酯)、聚葡萄糖胺糖、聚乙烯醇、聚異丁烯、聚乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、矽膠、聚乙烯吡咯啉酮、其他持續釋放聚合膜

【0208】 全部內容以引用的方式併入本文中之美國專利第 5,474,979 號提供可用於製備本發明之醫藥組合物之乳液的實例。該專利揭露由 Allergan 公司製造之 Restasis®(環孢素 A 0.05%)中使用之媒劑。此媒劑可用於製備本發明之醫藥組合物。

製備方法

【0209】 本發明包括製備具有式 I 之化合物之過程(亦即方法)。具有式 I 之化合物可根據以下反應流程及隨附論述加以製備。除非另外指示，否則以下反應流程及論述中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 以及 m 、 n 、 p 及 q 變數；及式 I 之結構係如上在發明內容中所定義。

【0210】 本發明包括經同位素標記之式 I 化合物。舉例而言，具有式 I 之化合物可含有一或多個同位素原子，諸如替代質子 ^1H (或 H)之氘 ^2H (或 D)或替代 ^{12}C 之 ^{13}C 及其類似物。類似取代可用於 N、O 及 S。使用同位素可在本發明之分析以及治療態樣中起輔助作用。舉例而言，使用氘可藉由改變本發明化合物之代謝(速率)來增加活體內半衰期。此等化合物可依照所

述製備法，藉由使用同位素增濃試劑來製備。

【0211】 經同位素標記之本發明化合物與本文所述之化合物相同，其例外之處為化合物中之一或多個原子經原子質量或質量數不同於通常在自然界中所見之原子質量或質量數的原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯及碘之同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{123}I 。

【0212】 本發明可進一步包括藉由以下流程形成之中間物。

【0213】 如以下流程中所示，式 I 化合物之起始物質為環孢素 A (CAS 編號 59865-13-3)。環孢素 A 可自供應商，諸如 Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri, United States) 或 TCI America (Portland, Oregon, United States) 購得。諸如環孢素 D (CAS 登記號 63775-96-2) 之其他環孢素起始物質亦可經由商業供應商，諸如 Enzo Life Sciences (Ann Arbor, Michigan, United States; Farmingdale, New York, United States) 獲得。其他環孢素起始物質可如 M. Mutter 等人 *Tet. Lett.* 2000, 41, 7193-7196 及 US 5,214,130 所述自環孢素 A 製備。

【0214】 合成未進行描述之所有試劑、溶劑、催化劑皆購買自化學品供應商，諸如 Sigma Aldrich、Fluka、Bio-Blocks、Combi-blocks、TCI、VWR、Lancaster、Oakwood、Trans World Chemical、Alfa、Fisher、Maybridge、Frontier、Matrix、Ukrorgsynth、Toronto、Ryan Scientific、SiliCycle、Anaspec、Syn Chem、Chem-Impex、MIC-scientific 有限公司；然而，一些已知中間物係根據公開程序製備。

【0215】 一般而言，根據以下方法對化合物進行表徵：質子核磁共振 (^1H NMR，有時寫成 1H NMR) 及碳核磁共振 (^{13}C NMR，有時寫成 13C NMR) 光譜係於氘化溶劑中在 Bruker 300 或 500 MHz 光譜儀上記錄。化學位移以相對於作為內標之四甲基矽烷 (TMS) (0.00 ppm) 之 δ 值 (以百萬分率 (ppm) 計) 加以報導且多重性報導為 s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；bs，寬單峰；dd，兩組二重峰；及 bt，寬三重峰。資料以以下格式報導：化學位移 (多重性，積分強度，賦值)。

【0216】 電子噴霧質譜 (ESMS) 在 Micromass ZQ 上記錄。

【0217】 以下反應流程及隨附論述中使用之以下縮寫係如下定義：

Ac	乙醯基，亦即式「-(C=O)CH ₃ 」基團
DCM	二氯甲烷
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
LDA	二異丙基胺基鋰
THF	四氫呋喃
NMO	4-甲基嗎啉 N-氧化物
CH ₃ CN	乙腈
TPAP	過鈮酸四丙銨
MeOH	甲醇
NaCNBH ₃	氰基硼氫化鈉
CD ₃ OD	氘化甲醇
DMSO- <i>d</i> 6	氘化二甲亞砜
NaOMe	甲醇鈉
EtOH	乙醇
NaBH ₄	硼氫化鈉
MgSO ₄	硫酸鎂
NH ₄ Cl	氯化銨
HCl	鹽酸
DIBAL-H	氫化二異丁鋁
Et ₂ O	乙醚
K ₂ CO ₃	碳酸鉀
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
Et ₃ N	三乙胺
CuI	碘化亞銅
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	氯化雙(三苯膦)鈀(II)
NaH	氫化鈉
EtOAc	乙酸乙酯
AcOH	乙酸

TFA	三氟乙酸
NH ₃	氨
CDCl ₃	氘化氯仿
n-Bu ₄ NOH	氫氧化四丁銨
NH ₂ NH ₂	肼
LAH 或 LiAlH ₄	氫化鋁鋰
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
Ph ₃ P	三苯膦
M	莫耳濃度(體積莫耳濃度)
MPLC	中壓液相層析
DIPEA	二異丙基乙胺
i-Pr	異丙基
n-Bu	正丁基
TBDMSOTf	三氟甲烷磺酸第三丁基二甲基矽烷酯
OTBDMS	O-第三丁基二甲基矽烷基
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
10%Pd/C	10%鈀/碳
NaBH(OAc) ₃ 或 NaBHOAc3	三乙醯氧基硼氫化鈉
TBAF	氟化四丁銨
n-BuLi	正丁基鋰
i-Pr ₂ NH	二異丙胺
ESMS MH ⁺	正離子電噴霧質譜
格拉布(Grubbs)II 催化劑	第二代格拉布催化劑，亦稱為(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)鈱
HOBt-EDC	N-羥基苯并三唑 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
Pd(PPh ₃) ₄	肆(三苯基膦)鈱(0)
OTBDMS	第三丁基二甲基矽烷基氧基

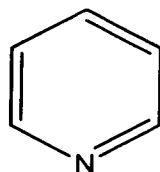
iBuOC(O)Cl

氯甲酸異丁酯

MeSO₂Cl

甲烷磺醯氯

吡啶



MeSSMe

二甲基二硫醚

DBU

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

TBDMS

第三丁基二甲基矽烷基

H-cube

連續流氫化裝置

BuLi

(與以上 n-BuLi 相同)

PhSSPh

二苯基二硫醚

DMAP

4-二甲基胺基吡啶

TEA

三乙胺

Hg(OAc)₂

乙酸汞(II)

CSA

樟腦磺酸

MeI

碘甲烷

BnNEt₃⁺Cl⁻

氯化苄甲基三乙銨

aq. KOH

氫氧化鉀水溶液

Ac₂O

乙酸酐

NBS

N-溴丁二醯亞胺

AIBN

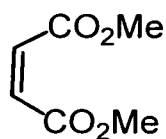
2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈)

H₂ 或 H₂

氫氣

10% Pd/C

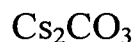
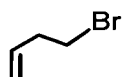
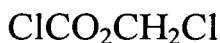
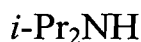
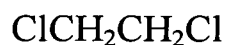
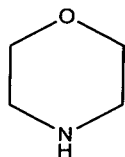
10%鈀/碳



順丁烯二酸二甲酯

O₃

臭氧



嗎啉

二氯乙烷

正丁基鋰

二異丙胺

二氧化碳

氯甲酸氯甲酯

氯甲酸 2-氯乙酯

1-溴-丁-3-烯

碳酸銫

氫氧化鋰

肆三苯基膦鈀(0)

雙(乙腈)二氯鈀(II)

氯甲酸 1-氯乙酯

四氯化碳

3-[(N,N-二乙基)胺基]丙-1-硫醇

甲基，亦即式「-CH₃」基團乙基，亦即式「-CH₂CH₃」基團

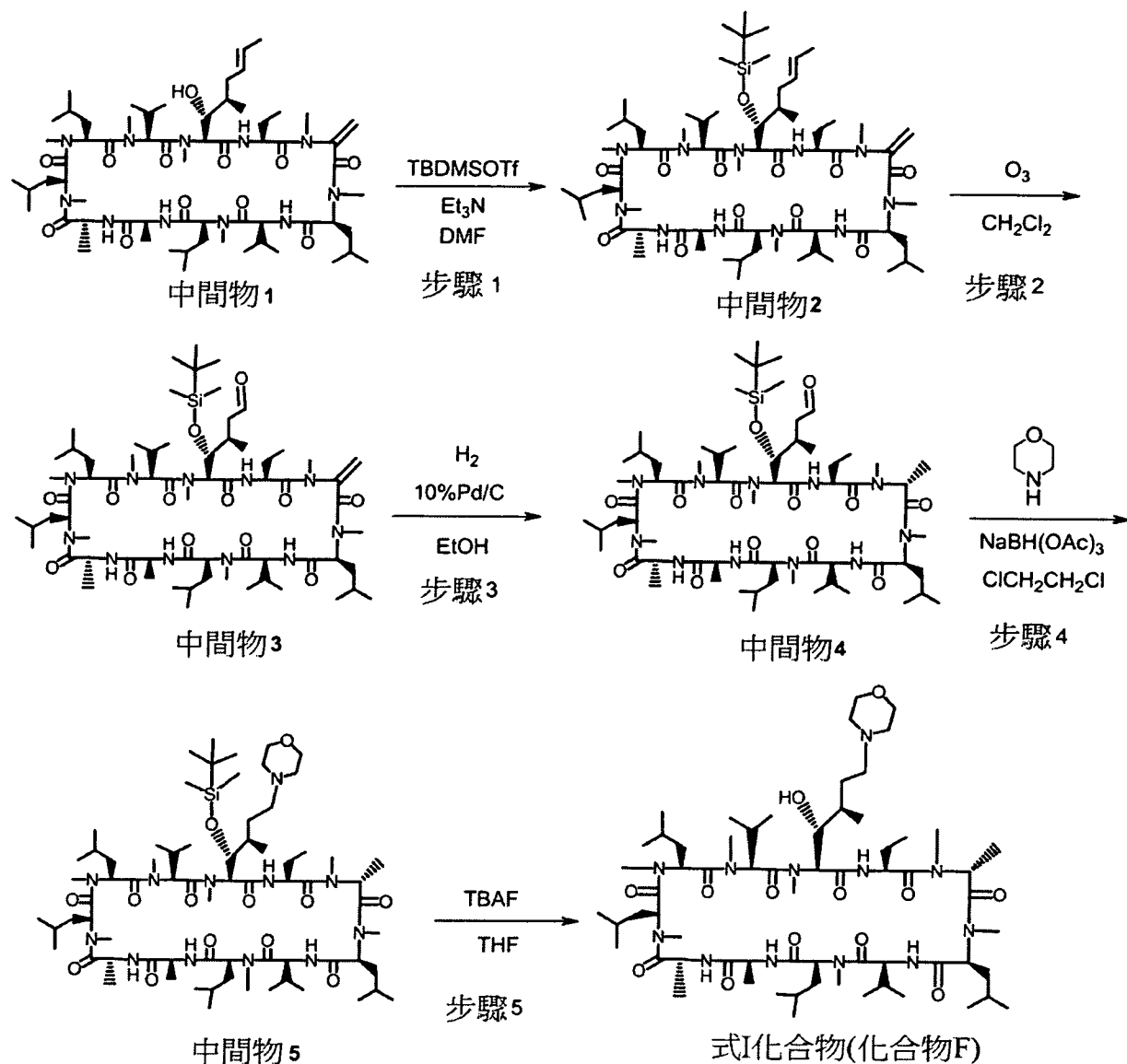
室溫

隔夜

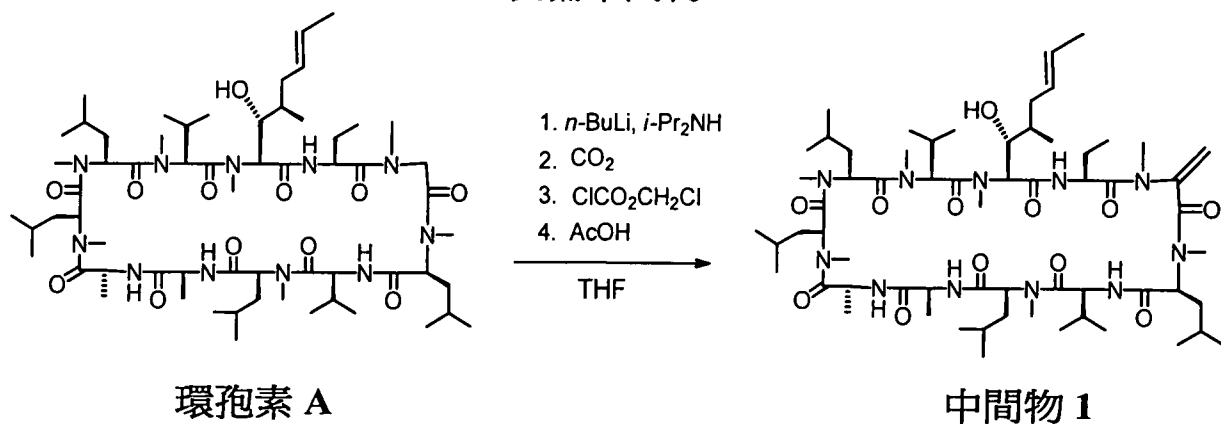
【0218】 以下合成流程說明可如何製備本發明化合物。熟習此項技術者將能夠常規地修改及/或改適以下流程以合成由式 I 涵蓋之任何本發明化合物。

流程 I

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 $n = 0$ ， $m = 0$ ，且 R^8 為 CH₂。



製備中間物 1



【0219】 中間物 1，亦稱為[亞甲基-Sar]³，係如下製備。

【0220】 在-78℃下在氮氣氛圍下向二異丙胺(11.2 ml，80 mmol)於無水 THF(240 ml)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中，32 ml，80 mmol)且在-78℃下攪拌所得混合物 60 分鐘。

【0221】 添加乾燥環孢素 A(藉由與 2×40 ml 甲苯共沸加以乾燥，接著在 P₂O₅ 存在下於乾燥器中保持隔夜)(9.6 g，8.0 mmol)於無水 THF(40 ml)中之溶液且在相同條件下攪拌反應 2 小時。在溫度增加至 -50°C 下鼓泡二氧化碳流穿過反應混合物 30 分鐘。使所得混合物歷經 2 小時之時期升溫至 15°C，接著再冷卻至 -50°C，隨後添加氯甲酸氯甲酯(7.1 ml，80 mmol)。使反應混合物升溫至室溫隔夜，接著冷卻至 0°C 且添加乙酸(5 ml，88 mmol)。

【0222】 使混合物升溫至室溫，蒸發溶劑且將所得混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。分離有機相、乾燥(Na₂SO₄)且濃縮得到黃色油狀物。

【0223】 藉由 MPLC 層析使用 100%乙醚 → 96%乙醚/4%甲醇之溶劑梯度來純化粗產物，得到[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 I)。

【0224】 ESMS MH⁺1214.8, MNa⁺1236.8

【0225】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 4.98 (d, 1H, 烯烴 CH₂), 5.25 (d, 1H, 烯烴 CH₂), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.59 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.85 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0226】 ¹³C NMR (CDCl₃, ppm) δ 143.96 (烯烴 C), 108.09 (烯烴 CH₂)。

【0227】 藉由用氯甲酸氯乙酯替代氯甲酸氯甲酯(製備中間物 1 時之反應物 3)，可產生中間物 16(結構在以下顯示)。中間物 4 及 16 可充當製備式 I 胺及醯胺之起始物質，如下所示及所述。

製備中間物 2

【0228】 在 0°C 下在氮氣氛圍下向[亞甲基-Sar]³環孢素 A(5 g，4.12 mmol)(中間物 1)於 DMF(50 ml)中之溶液中添加三乙胺(10 當量，5.75 ml，41.2 mmol)，隨後逐滴添加 TBDMSOTf(5 當量，4.5 ml，20.6 mmol)(歷經 5 分鐘)且歷經 2 小時使反應混合物升溫至室溫。反應混合物用第三丁基甲基醚(200 ml)稀釋，接著依次用 2 N HCl(100 ml)及 H₂O(100 ml)洗滌。水性萃取物用第三丁基甲基醚(100 ml)萃取，且合併之有機物用 H₂O(2×100 ml)、鹽水(100 ml)洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下蒸發，得到呈黏稠油狀之中間物 2。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0229】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 5

醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.28 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 3

【0230】 將[(5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 2)(9 g, 約 4 mmol)之溶液溶解於 CH₂Cl₂(200 ml)中且添加至配備有進口(用於添加氮氣/臭氧)及連接於含有 2 M KI 溶液之德雷舍(Dreschler)瓶之出口的 3 頸燒瓶中。使反應混合物在氮氣氛圍下在固體 CO₂/丙酮浴上冷卻至-78℃。當反應容器之溫度已穩定時, 移除氮氣且鼓泡臭氧穿過反應混合物直至其變成淡藍色(約 20 分鐘)。移除臭氧供應且鼓泡氮氣穿過反應混合物直至藍色消失, 接著添加二甲基硫醚(0.8 ml), 且使反應混合物歷經 2 小時升溫至室溫。在此時之後, 反應混合物用 H₂O(3×200 ml)洗滌, 接著乾燥(MgSO₄), 過濾且在減壓下蒸發, 得到呈澄清黏稠油狀之粗產物。

【0231】 藉由 MPLC 層析使用 100%己烷 → 40%乙酸乙酯/60%己烷之溶劑梯度來純化粗產物, 得到呈白色固體狀之中間物 3。

【0232】 ESMS MH⁺1316.67

【0233】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.53 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.84 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.33 (d, 1H, 醯胺 NH), 9.63 (s, 1H, 醛 H)。

製備中間物 4

【0234】 向[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 3)(1 g)於乙醇中之溶液中添加 10%鈦/碳(0.5 g)且在氫氣氛圍下攪拌反應 18 小時。在此時之後, 反應混合物經矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。蒸發溶劑留下呈蓬鬆白色固體狀之中間物 4。獲得(R)-甲基及(S)-甲基之混合物, (R):(S)約> 7:1。產物可原樣使用且稍後在合成中純化。

【0235】 ESMS MH⁺1318.77

【0236】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 9.63 (s, 1H, 醛 H)。

製備中間物 5

【0237】 向[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-側氧基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 4)(0.13 g, 0.1 mmol) 於 1,2-二氯乙烷(1 ml)中之攪拌溶液中添加嗎啉(0.02 ml, 0.2 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.038 g, 0.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在此時之後，反應混合物用二氯甲烷(5 ml)稀釋且用 H₂O(3×5 ml)洗滌，接著乾燥(MgSO₄)有機相、過濾且蒸發。獲得呈白色固體狀之中間物 5 且在此階段不進一步純化。

【0238】 ESMS MH⁺1389.78

【0239】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.64 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.38 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備 [(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(嗎啉-4-基)己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素 A(化合物 F)

【0240】 向[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素 A(中間物 5)(0.13 g, 0.1 mmol)於 THF(2 ml)中之攪拌溶液中添加氟化四丁銨 TBAF(1.0M 之 THF 溶液, 0.2 ml, 0.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 8 小時。在此時之後，蒸發反應溶劑，且將所得殘餘物再溶解於二氯甲烷中且用 H₂O(3×5 ml)洗滌。乾燥(MgSO₄)有機相、過濾且蒸發得到白色固體。依次使用甲醇(收集 TBDMS 雜質)及含 5%氨之甲醇使粗產物穿過 5 g SCX(酸性)濾筒。合併鹼性溶離份且蒸發得到呈純白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(嗎啉-4-基)己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素 A(化合物 F)。

【0241】 ESMS MH⁺1275.69

【0242】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0243】 儘管流程 I 顯示嗎啉為步驟 4 時之反應物，但可使中間物 4 與其他雜環或胺反應以產生一組相應中間物。各所得中間物皆可接著根據流程 I 之步驟 5 分別脫保護以產生式 I 化合物。舉例而言，可使 N-甲基哌嗪、哌嗪酮或二乙胺(NH(CH₂CH₃)₂)分別與中間物 4 反應以產生三種不同式 5

I 化合物，其中 $n = 0$ 且 $m = 0$ 。

製備化合物 L

【0244】 因此，使用流程 I 中所示之程序，以 N-甲基哌嗪作為步驟 4 時之反應物，獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基(N-哌嗪基))-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(中間物 50)(ESMS MH^+ 1402.81)。如步驟 5 中所示使中間物 50 脫保護得到呈白色固體狀之化合物 L([(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基(N-哌嗪基))-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)。

【0245】 ESMS MH^+ 1288.74

【0246】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.38 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備化合物 M

【0247】 使用流程 I 中所示之程序，以二乙胺作為步驟 4 時之反應物，獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(中間物 51)(ESMS MH^+ 1375.87)。

【0248】 根據流程 I 中之步驟 5 使中間物 51([(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)脫保護得到呈白色固體狀之化合物 M([(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)。

【0249】 ESMS MH^+ 1261.82

【0250】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.82 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備化合物 N

【0251】 使用流程 I 中所示之程序，以哌嗪酮作為步驟 4 時之反應物，獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(中間物 52)(ESMS MH^+ 1402.88)。

【0252】 接著根據流程 I 中之步驟 5 使中間物 **52**([(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A) 脫保護得到呈白色固體狀之化合物 **N**([(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)。

【0253】 ESMS MH⁺1288.81

【0254】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.10 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.32 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0255】 使用流程 I 中所示之程序，以適當胺製備以下化合物：

化合物 AK(參見表 17)[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0256】 ESMS MH⁺1300.4

【0257】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.79 (bs, 1H, 咪唑 CH), 7.25 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.54 (bs, 2H, 咪唑 CH 及 醯胺 NH), 7.82 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.04 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 AF(參見表 16)[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0258】 ESMS MH⁺1263.6

【0259】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 AG(參見表 16)[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0260】 ESMS MH⁺1277.6

【0261】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 O(參見表 9),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0262】 ESMS MH⁺1314.7

【0263】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 AJ(參見表 16),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)甲基胺基-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0264】 ESMS MH^+ 1319.6

【0265】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.44 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 J(參見表 10),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-硫嗎啉基)-己酸] $^1[(\text{R})\text{-Me-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0266】 ESMS MH^+ 1291.58

【0267】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 P(參見表 11),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啉基)-己酸] $^1[(\text{R})\text{-Me-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0268】 ESMS MH^+ 1323.77

【0269】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 X(參見表 13),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-高嗎啉基-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0270】 ESMS MH^+ 1289.67

【0271】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EK(參見表 13),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0272】 ESMS MH^+ 1347.67

【0273】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.53 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.08 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EL[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0274】 ESMS MH^+ 1295.91

【0275】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EM[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

【0276】 ESMS MH^+ 1281.56

【0277】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EN[(3R,4R,5S)-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

【0278】 ESMS MH^+ 1309.55

【0279】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 ER[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3,3,4,4-四氟-吡咯啶-1-基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

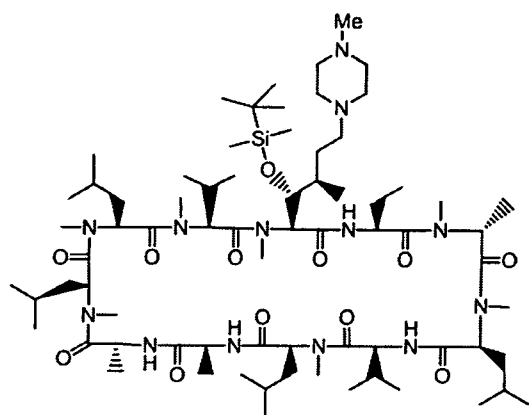
【0280】 ESMS MH^+ 1331.52

【0281】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

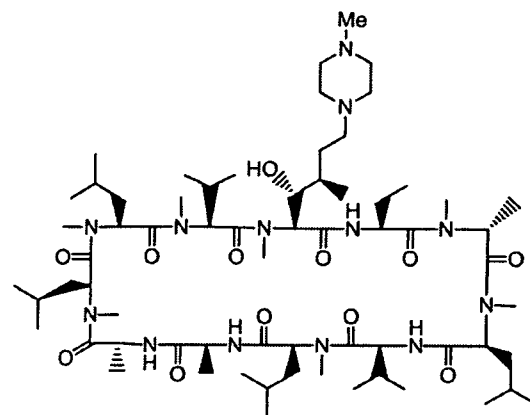
化合物 EQ (3R,4R,5S)-1-[雙-(3,3,3-三氟-丙基)-胺基]-[(4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

【0282】 ES/MS: 1398.0 MH^+

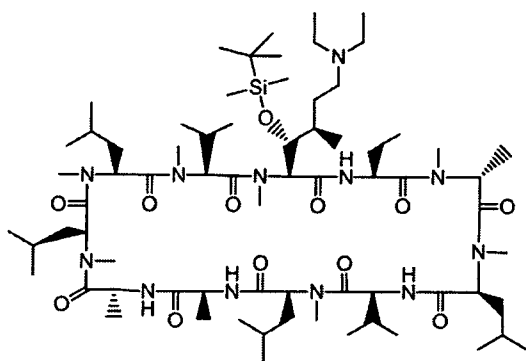
【0283】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。



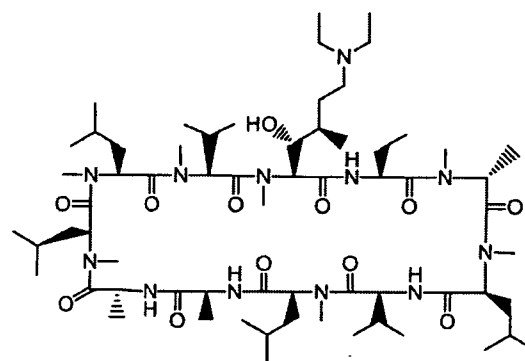
中間物 50



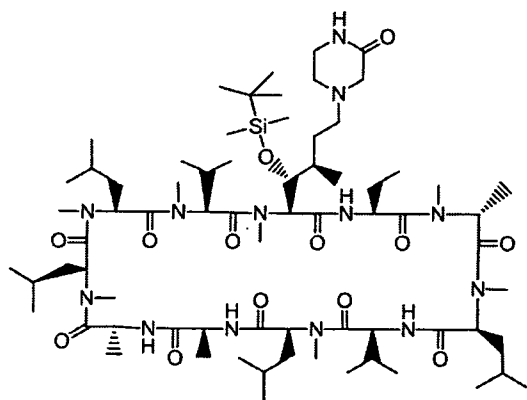
化合物 L



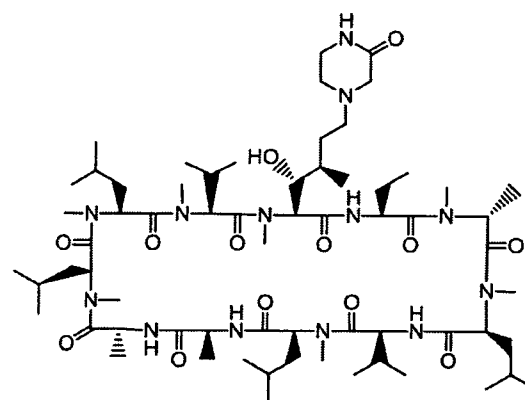
中間物 51



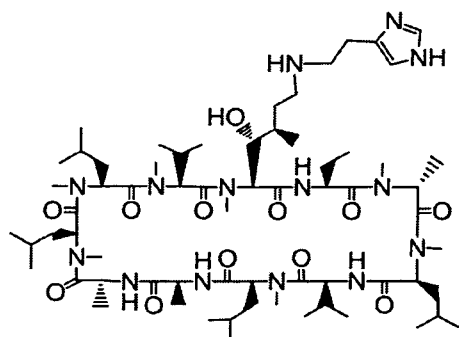
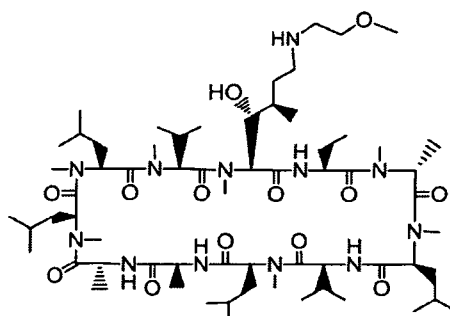
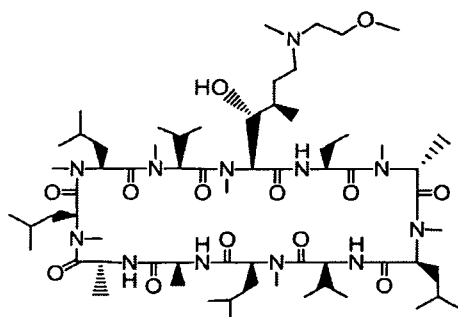
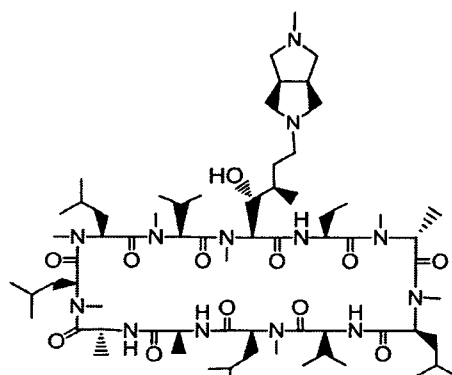
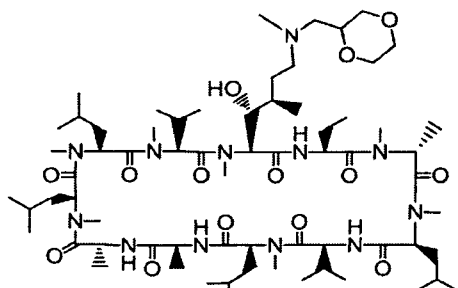
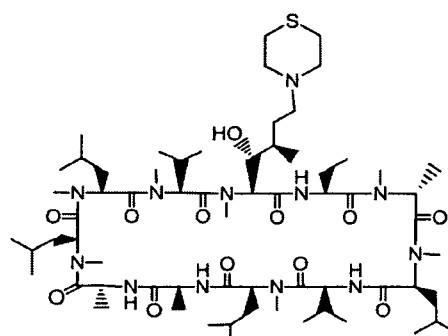
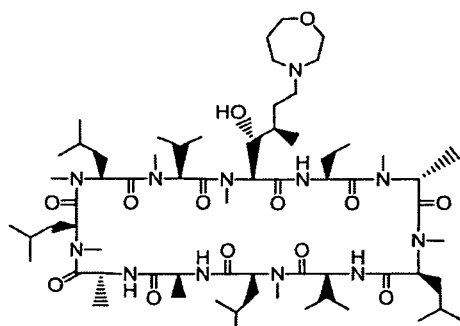
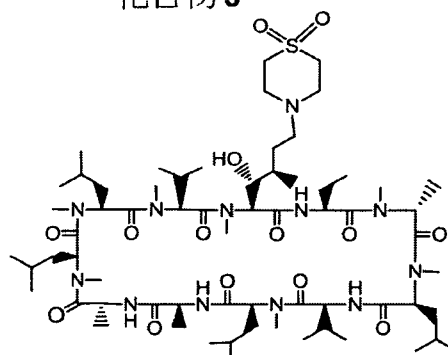
化合物 M

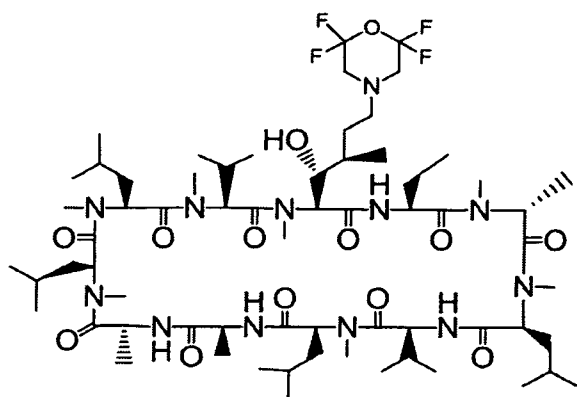


中間物 52

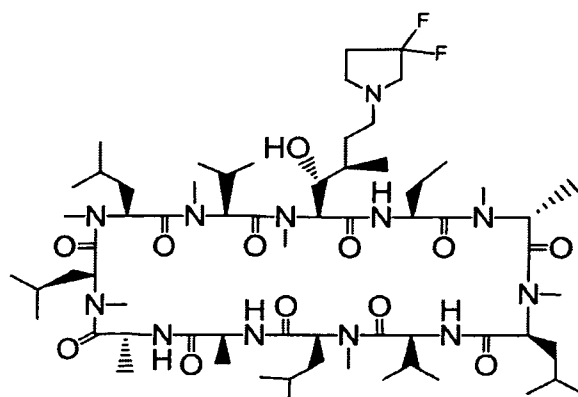


化合物 N

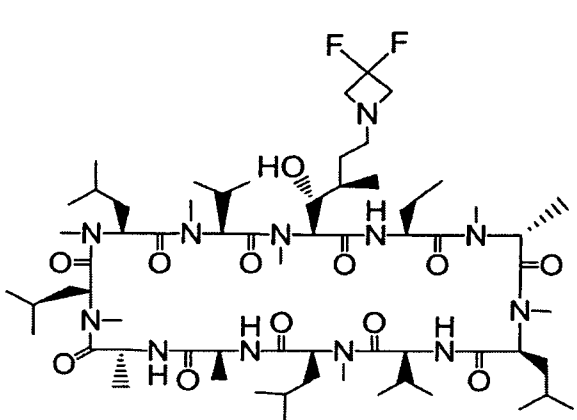
化合物 **AK**化合物 **AF**化合物 **AG**化合物 **O**化合物 **AJ**化合物 **J**化合物 **X**化合物 **P**



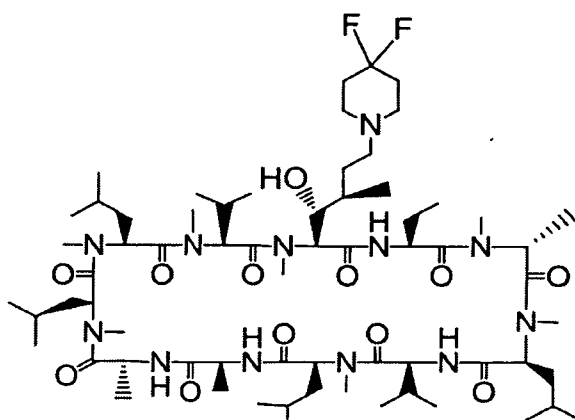
化合物 EK



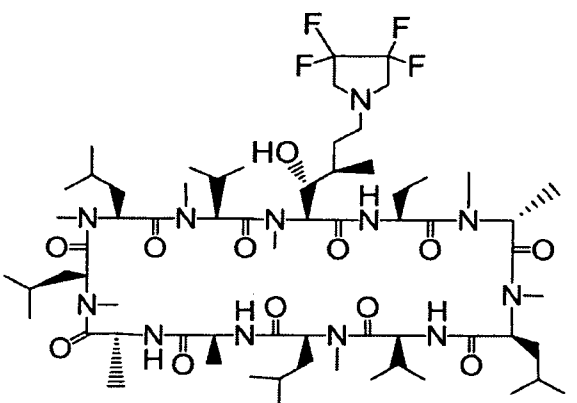
化合物 EL



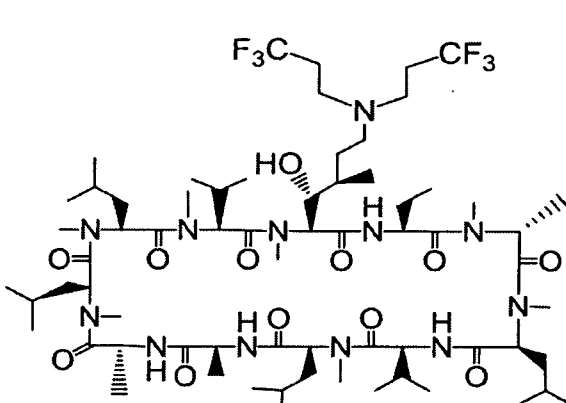
化合物 EM



化合物 EN



化合物 ER



化合物 EQ

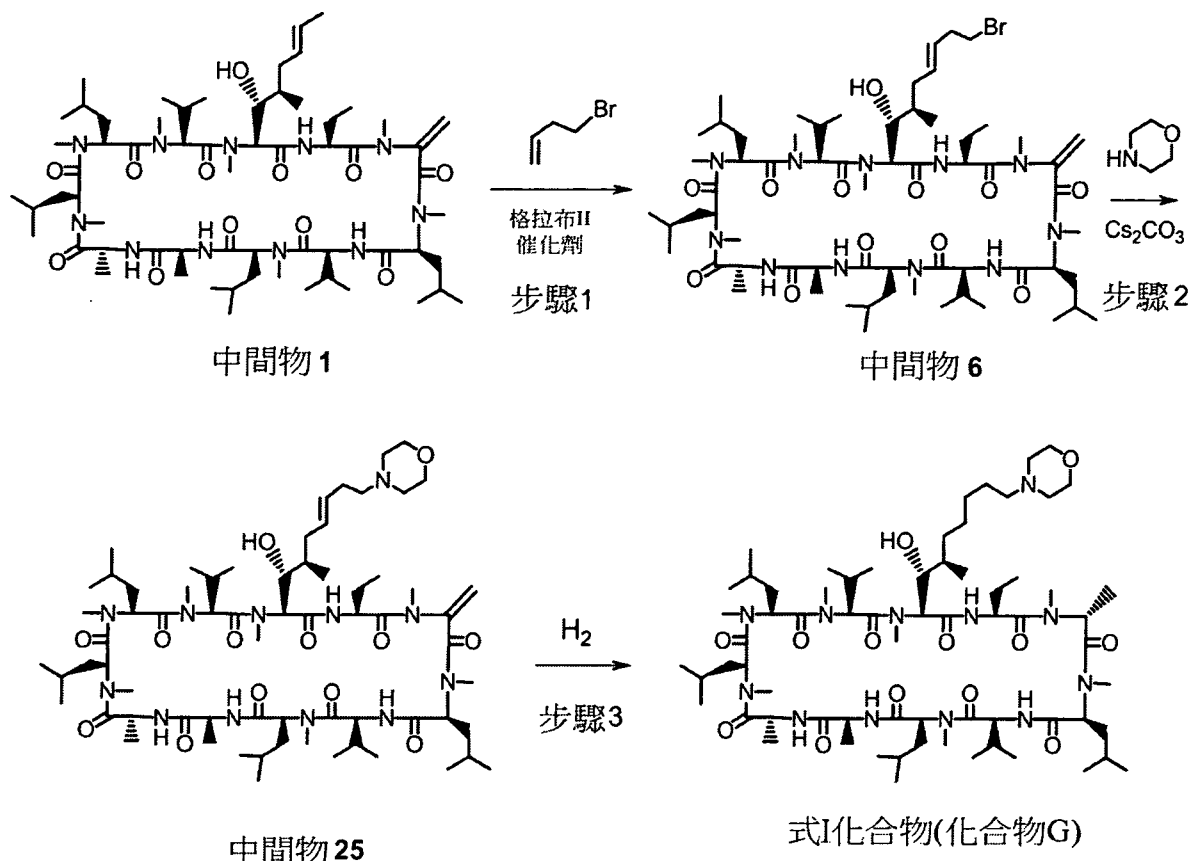
流程 II

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 $n = 3$ 且 $m = 0$ 。

【0284】 在位置 1 上之側鏈中之胺與環孢素骨架之間的距離可根據本文所述之流程而變化(亦即 n 值可在 0 與 4 之間調整)。

【0285】 舉例而言，流程 II 使從業者能夠獲得在位置 1 α -碳上具有胺之式 I 化合物，其中 $n = 3$ 。

流程 II



製備中間物 6

【0286】 將[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 1)(242 mg, 0.2 mmol)及 4-溴丁-1-烯(405 mg, 3.0 mmol)溶解於無水二氯甲烷(4 mL)中。混合物用氮氣淨化，隨後添加第二代格拉布催化劑(40 mg, 0.048 mmol)，接著回流 18 小時。冷卻反應混合物至室溫，接著藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 → 96% 二氯甲烷 /4% 甲醇之溶劑梯度純化，得到呈灰白色固體狀之 [(3E,6R,7R,8S)-1-溴-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-壬-3-烯酸]¹環孢素 A(中間物 6)。

【0287】 第二代格拉布催化劑(格拉布 II 催化劑)描述於美國專利申請公開案第 2003/0186855 號中。若需要在位置 1 處產生較長側鏈，則可在步驟 1 時使用較長鏈溴化烯烴。

【0288】 ESMS MH^+ 1306.7/1308.7

【0289】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.07 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 25

【0290】 將 3E,6R,7R,8S)-1-溴-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-壬-3-烯

酸]¹環孢素 A(中間物 6)(260 mg, 0.2 mmol)溶解於乙腈中。添加嗎啉(385 μ L, 0.4 mmol)、碳酸銨(255 mg, 0.8 mmol)及催化量之碘化鉀。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。再添加一定量之嗎啉(100 μ L, 0.1 mmol)且攪拌反應混合物 3 小時,隨後蒸發揮發物。殘餘物藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 $\rightarrow$ 含 0.21 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化。將所得物質溶解於乙酸乙酯中,用水洗滌三次,經硫酸鈉乾燥且濃縮,得到呈白色固體狀之[(3E,6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬-3-烯酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 25)。

【0291】 ESMS MH^+ 1313.8

【0292】 ¹H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.62 (m, 2H, 醯胺 NH), 8.00 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備化合物 G

【0293】 將[(3E,6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬-3-烯酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 25)(68 mg, 0.054 mmol)溶解於乙醇(6 mL)中,用 10%鈀/碳(68 mg)處理,接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 65 小時。添加新鮮催化劑(68 mg)至反應混合物中且再繼續氫化 24 小時。反應混合物經矽藻土過濾,接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 $\rightarrow$ 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化,得到呈白色固體狀之[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 G)。

【0294】 ESMS MH^+ 1317.8

【0295】 ¹H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0296】 使用流程 II 中所示之程序,以適當胺製備以下化合物:

化合物 AH(參見表 16)[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

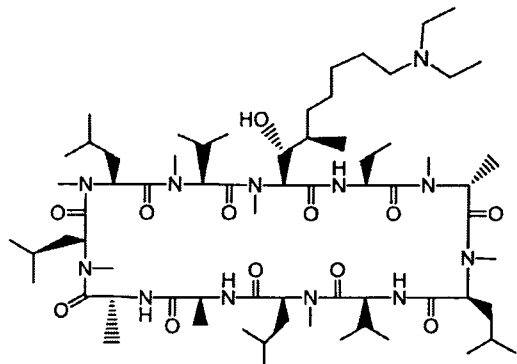
【0297】 ESMS MH^+ 1303.8

【0298】 ¹H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。

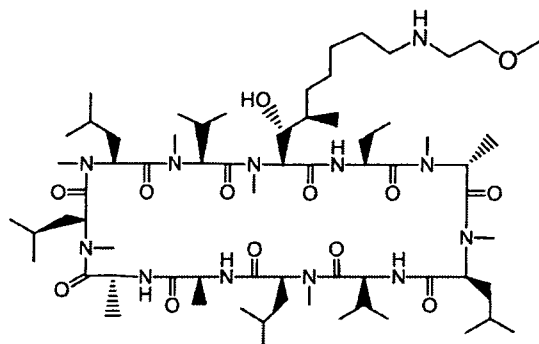
化合物 AI(參見表 16)[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-(2-甲氧基) 乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0299】 ESMS MH⁺1305.7

【0300】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。



化合物AH

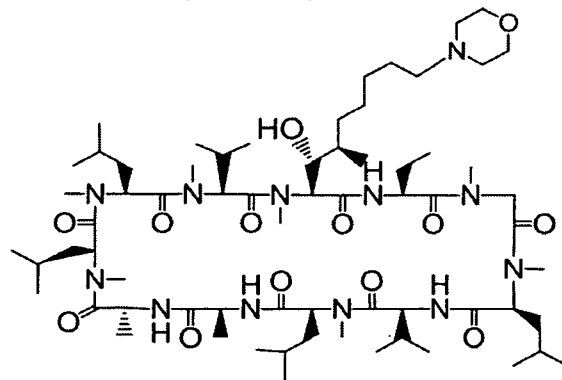


化合物AI

化合物 C(參見表 4)[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬酸]¹環孢素 A

【0301】 ESMS MH⁺1303.8

【0302】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.5 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.7 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH)。



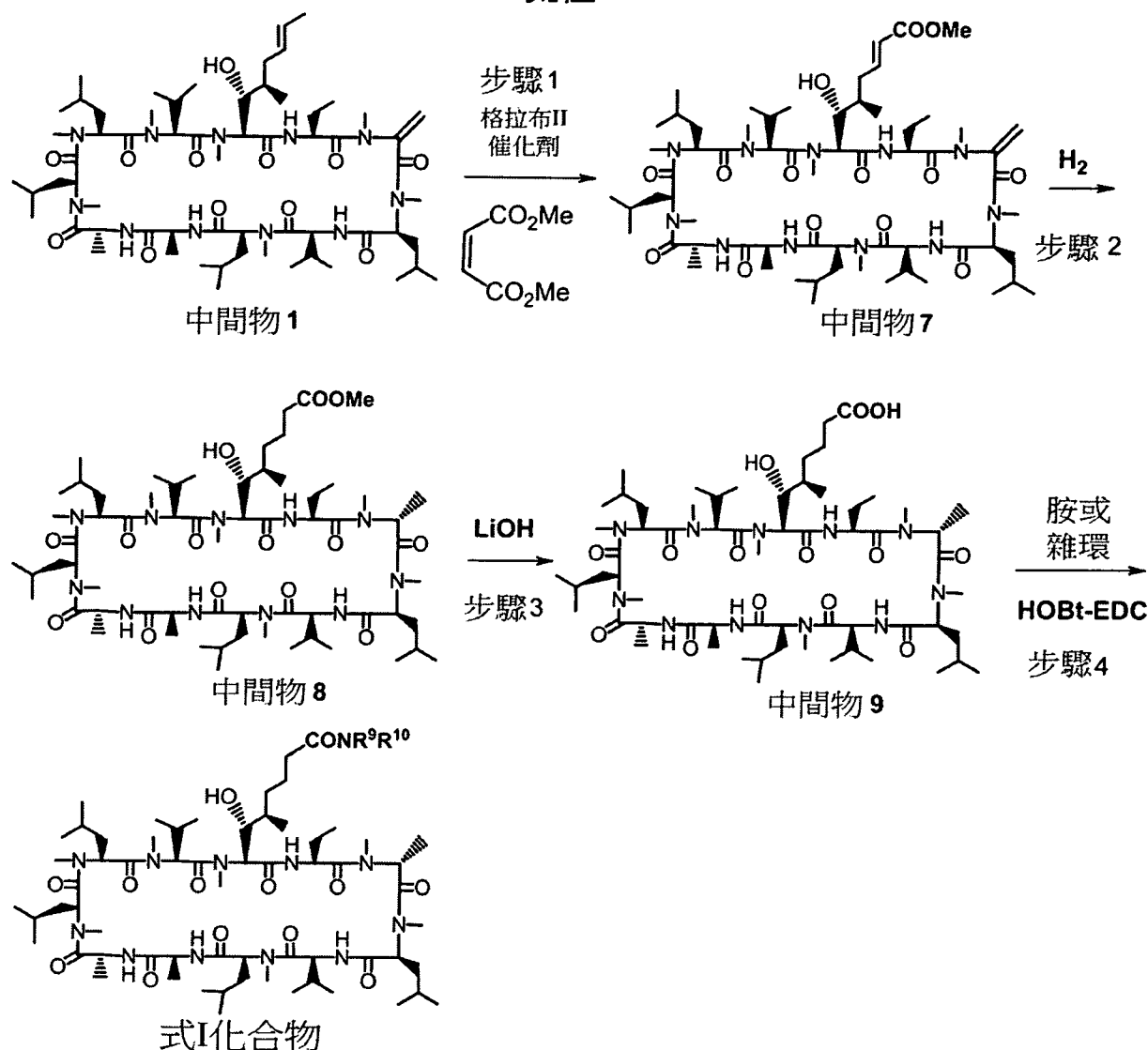
化合物C

流程 III

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 n = 1 且 m = 1。

【0303】 流程 III 及 IV 描述合成式 I 醯胺之高效方法。流程 III 描述使用利用格拉布 II 催化劑進行之複分解而流程 IV 描述使用維蒂希(Wittig)化學。複分解途徑(流程 III)比自中間物 1 起始之維蒂希途徑(流程 IV)縮短兩個步驟。

流程 III



製備中間物 7

【0304】 將亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 1)(242 mg, 0.2 mmol)及順丁烯二酸二甲酯(376 μ L, 3.0 mmol)溶解於無水二氯甲烷(4 mL)中。混合物用氮氣淨化，隨後添加第二代格拉布催化劑(40 mg, 0.048 mmol)，接著回流 18 小時。冷卻反應混合物至室溫，接著藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 $\rightarrow$ 96%二氯甲烷/4%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈灰白色固體狀之 [[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]甲酯]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 7)。

【0305】 ESMS MH^+ 1258.98

【0306】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 5.74 (d, 1H, 烯烴), 7.00 (dt, 1H, 烯烴), 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.60 (d, 1H, 醯胺 NH),

7.79 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 8

【0307】 將[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]甲酯]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 7)(68 mg, 0.054 mmol)溶解於乙醇(6 mL)中，用 10%鈦/碳(68 mg)處理，接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 65 小時。添加新鮮催化劑(68 mg)至反應混合物中且再繼續氫化 24 小時。反應混合物經矽藻土過濾，接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]甲酯]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 8)。

【0308】 ESMS MH⁺1262.71

【0309】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 8 製備中間物 9

【0310】 將[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]甲酯]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 8)(0.34 g, 0.27 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)中，接著用氫氧化鋰(64 mg, 1.5 mmol)於水(4 mL)中之溶液處理。在室溫下攪拌反應混合物 25 小時，接著濃縮。殘餘物用乙酸乙酯及 1 N HCl 處理。有機相用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 9)。

【0311】 ESMS MH⁺1248.6

【0312】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.61 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0313】 如下所述，視與流程 III 中之步驟 4 時之中間物 9 反應的胺或雜環之結構而定，流程 III 中所示之程序可通常適合於產生多種式 I 化合物。

自中間物 9 製備化合物 H

【0314】 將[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 9)(50 mg, 0.04 mmol)溶解於乙腈(2 mL)中且在 0°C 下在氮氣下攪拌。依次添加嗎啉(8 μ L, 0.09 mmol)、N-羥基苯并三唑(10 mg, 0.05 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(11 mg, 0.056 mmol)。使反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著使其升溫至室溫且攪拌 17 小時。移除揮發物且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，有機相用水、鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 H)。

【0315】 ESMS MH^+ 1318.0

【0316】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.01 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 T

【0317】 藉由用 N-甲基哌嗪替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 $\rightarrow$ 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 T)。

【0318】 ESMS MH^+ 1330.8

【0319】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.00 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 U

【0320】 藉由用二乙胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由矽膠層析使用 100% 二氯甲烷 $\rightarrow$ 95% 二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-二乙基胺基-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 U)。

【0321】 ESMS MH^+ 1303.8

【0322】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 W

【0323】 藉由用 2-胺基-乙烷磺酸二甲基醯胺 替代製備化合物 H 之上
述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用甲醇純化之後獲得呈白色固體狀之
[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{磺酸二甲基醯胺}-乙基胺
基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 W)。

【0324】 ESMS MH⁺1382.6

【0325】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.99 (t, 1H, 醯胺 NH), 7.23 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.62 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.12 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 Y

【0326】 藉由用 2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺 替代製備化合物 H 之上述程
序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 → 含 0.14 M 氨之甲醇之溶
劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺
基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素
A(化合物 Y)。

【0327】 ESMS MH⁺1341.9

【0328】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.61 (m, 1H, 醯胺 NH), 6.82 (bs, 1H, 咪唑 CH), 7.22 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.56 (bs, 1H, 咪唑 CH), 7.64 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.12 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 Z

【0329】 藉由用硫嗎啉 1,1-二氧化物替代製備化合物 H 之上述程序
中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用甲醇純化之後獲得呈白色固體狀之
[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-({1,1-二側氧基}硫嗎啉-4-基)-1-
側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 Z)。

【0330】 ESMS MH⁺1365.3

【0331】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.58 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.08 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0332】 化合物 H、T、U、W、Y 及 Z 之化學結構及因此其式在下
文展示。

自中間物 9 製備化合物 ZZ

【0333】 藉由用(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇至含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-1-側氧基-辛酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(化合物 ZZ)。

【0334】 ESMS MH+1356.6

【0335】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.00 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 ZY

【0336】 藉由用 2-甲氧基-乙胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由矽膠層析使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(化合物 ZY)。

【0337】 ESMS MH+1306.0

【0338】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.39 (bt, 1H, 醯胺 NH), 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.59 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.11 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 ZX

【0339】 藉由用(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由矽膠層析使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺基)-1-側氧基-辛酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(化合物 ZX)。

【0340】 ESMS MH+1347.7

【0341】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.41 (dd, 1H, 醯胺 NH), 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.62 (bs, 2H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.12 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0342】 使用流程 III 中所述之程序，在步驟 4 中使用哌啶製備化合

物 Q。

化合物 Q(參見表 11)[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-哌啶基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0343】 ESMS MH^+ 1315.6

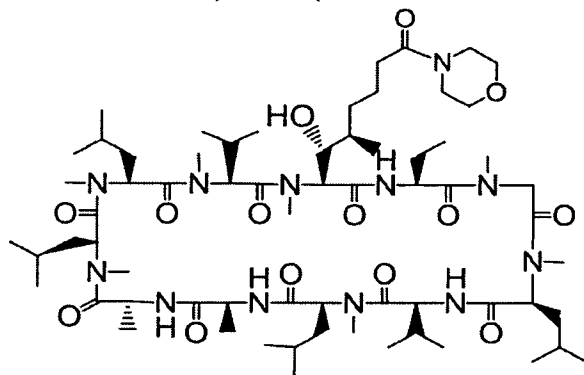
【0344】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.02 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0345】 使用流程 III 中所述之程序，以環孢素 A 作為起始物質以及嗎啉作為步驟 4 中之胺製備化合物 E。

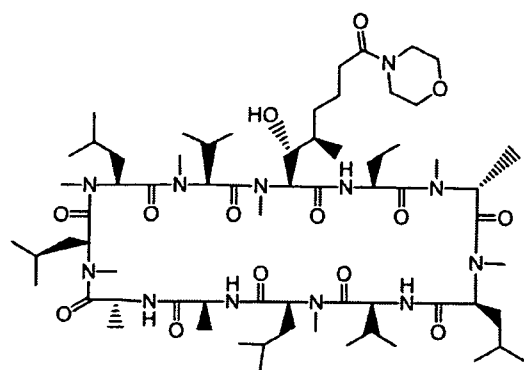
化合物 E[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-1-側氧基-辛酸]¹環孢素 A

【0346】 ESMS MH^+ 1303.68

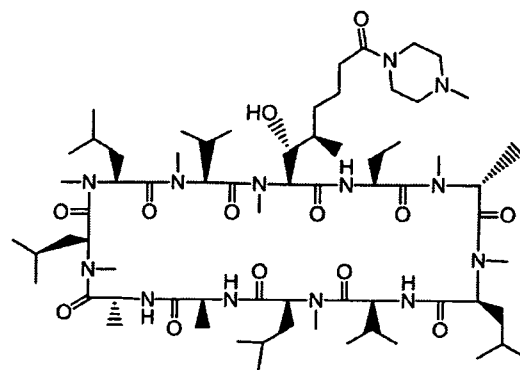
【0347】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.5 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.1 (d, 1H, 醯胺 NH)。



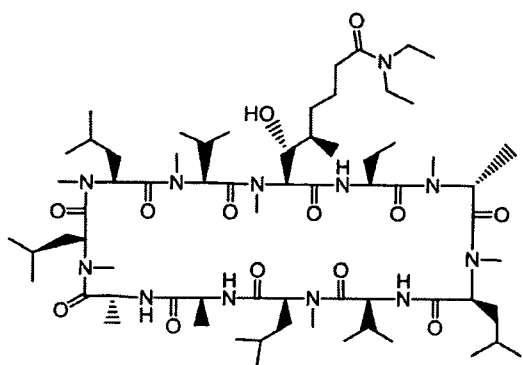
化合物 E



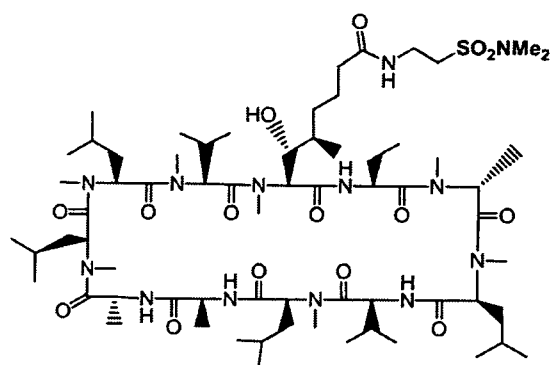
化合物H



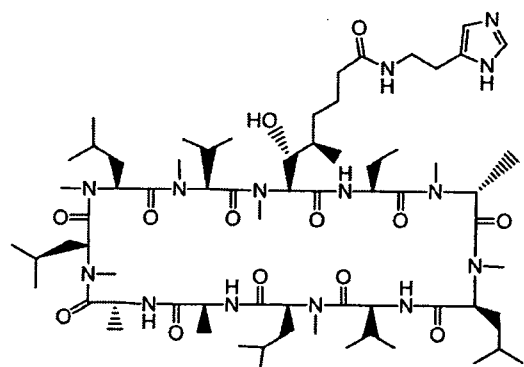
化合物T



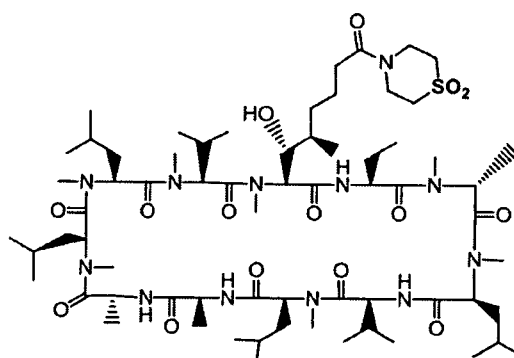
化合物U



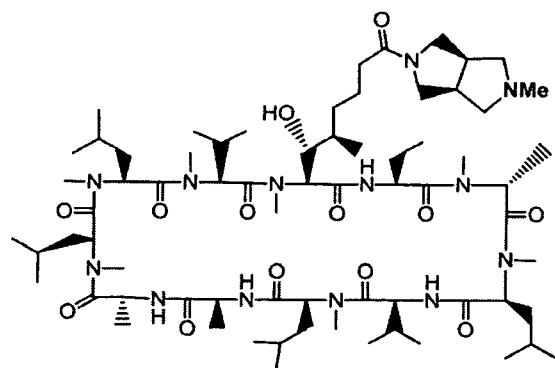
化合物W



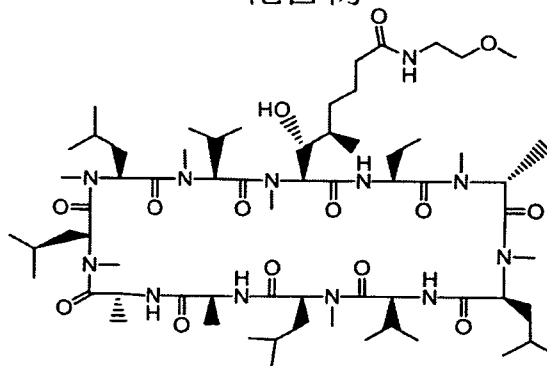
化合物Y



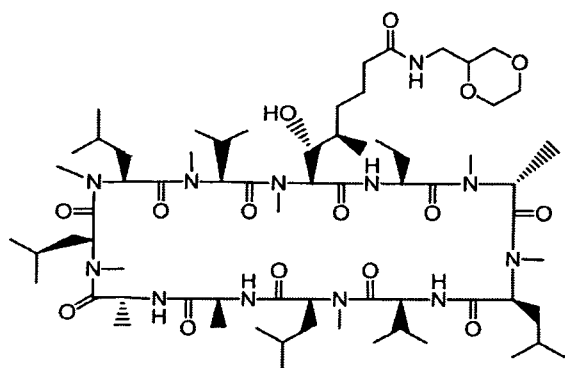
化合物Z



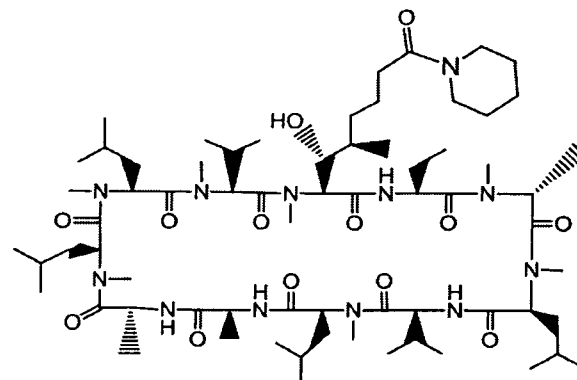
化合物ZZ



化合物ZY



化合物 ZX

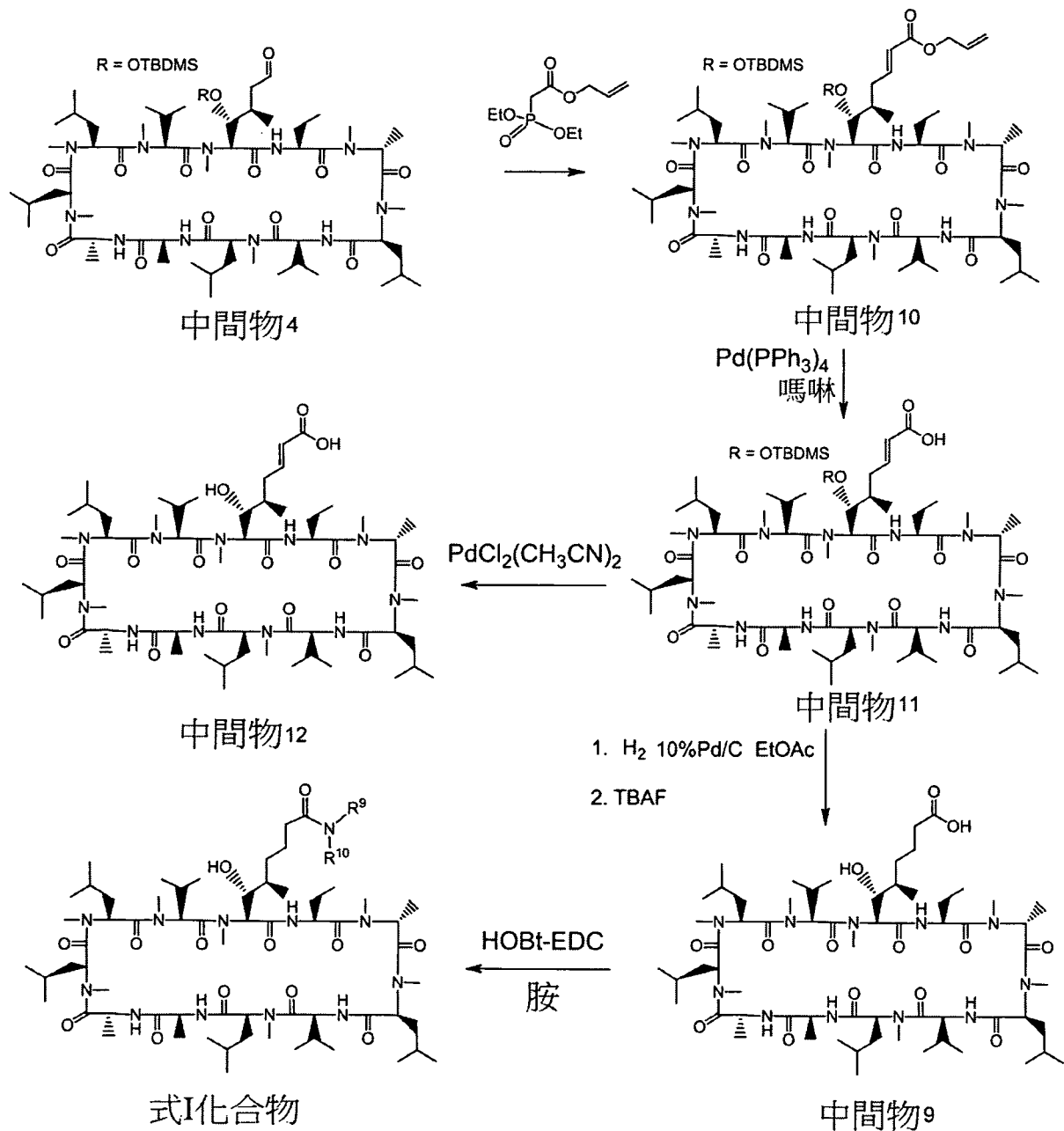


化合物 Q

流程 IV

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 $n = 1$ 且 $m = 1$

流程 IV



【0348】 對於流程 IV，如以上流程 I 中所述製備中間物 4。

自中間物 4 製備中間物 10

【0349】 向氯化鋰(127 mg, 3 mmol)於乙腈(5 mL)中之懸浮液中連續添加二異丙基乙胺(522 μ L, 3 mmol)及烯丙基二乙基膦醯基乙酸酯(89 μ L, 0.42 mmol)。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，隨後添加[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 4)(393 mg, 0.3 mmol)於乙腈/甲醇(50/50, 8 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與 1 M HCl 之間，有機相再用 1 M HCl 洗滌兩次，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]烯丙酯]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 10)。

【0350】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 5.73 (d, 1H, 烯烴), 7.06 (dt, 1H, 烯烴), 7.5 (m, 2H, 醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.37 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 10 製備中間物 11

【0351】 在添加肆(三苯基膦)鈾(0)(16 mg, 0.0138 mmol)之前及之後使氮氣鼓泡穿過[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]烯丙酯]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 10)(97 mg, 0.069 mmol)於無水 THF(4 mL)中之溶液 5 分鐘。接著添加嗎啉(62 μ L, 0.69 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 20 小時。移除揮發物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用 1 M HCl 洗滌兩次，接著用鹽水洗滌一次。有機相經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮。NMR 分析指示反應未完全，且因此如上所述再次處理混合物且此次在室溫下攪拌 3 天。以上處理提供殘餘物，其藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 96%二氯甲烷/4%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 11)。

【0352】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.59 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.42 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 11 製備中間物 12

【0353】 使氮氣鼓泡穿過[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 11)(56 mg, 0.041 mmol)於無水丙酮(2 mL)中之溶液 5 分鐘，隨後添加雙(乙腈)二氯鉍(II)(1 mg, 0.004 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 17 小時，接著再添加無水丙酮(2 mL)及雙(乙腈)二氯鉍(II)(1 mg, 0.004 mmol)且再攪拌反應混合物 3 天。使用乙醚及甲醇作為溶劑使反應混合物經矽藻土過濾。蒸發溶劑且所得殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 95%二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 12)。

【0354】 ESMS MH+1246.7

【0355】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 11 製備中間物 9

【0356】 將[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 11)(100 mg, 0.073 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中，用 10%鉍/碳(50 mg)處理，接著置放在 1 atm 氮氣氛圍下 17 小時。反應混合物經矽藻土過濾，接著在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之二氫形式之中間物 11 [(5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 56)。

【0357】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.83 (m, 2H, 醯胺 NH), 8.30 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0358】 [(5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 56)(95 mg, 0.07 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液用 1 M 氟化四丁銨之四氫呋喃溶液(350 μL, 0.35 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物 23 小時。移除揮發物且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，有機相用水洗滌兩次，接著經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 94%二氯甲烷

/6% 甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 9)。

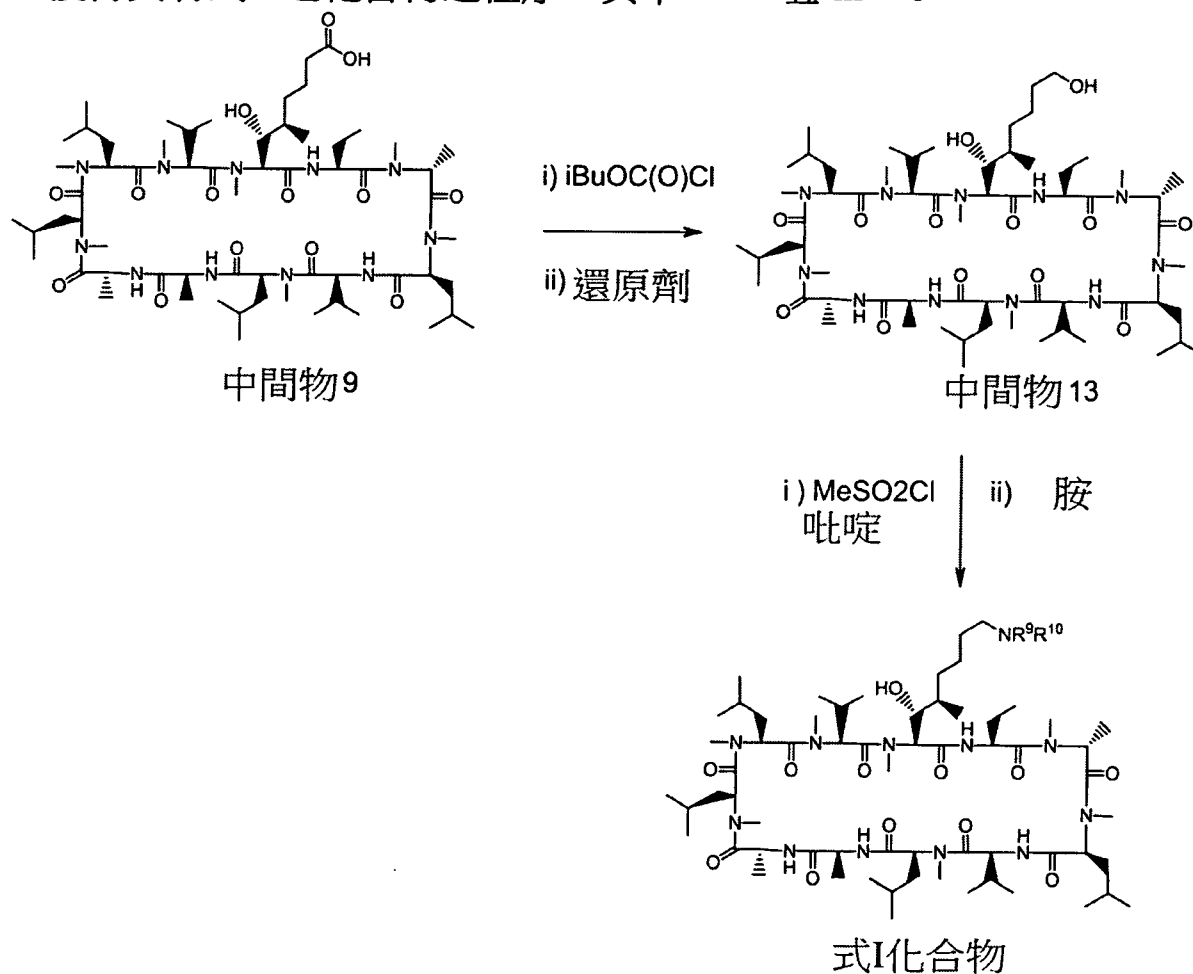
【0359】 ESMS MH+1248.6

【0360】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.61 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0361】 如上在流程 III，步驟 4 中所述進行流程 IV 中之最後一步，即中間物 9 轉化成式 I 化合物。

流程 V

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 $n = 2$ 且 $m = 0$



製備中間物 9

【0362】 出於流程 V 之目的，如流程 IV 中所述製備中間物 9。

製備中間物 13

【0363】 向中間物 9 於諸如二氯甲烷之溶劑中之溶液中添加異丁基羰基氯以及諸如三乙胺之鹼。在藉由過濾移除固體之後，蒸發溶劑得到酸

酐。將酸酐溶解於諸如二噁烷之溶劑中且添加諸如硼氫化鈉之還原劑得到醇，亦即中間物 13。

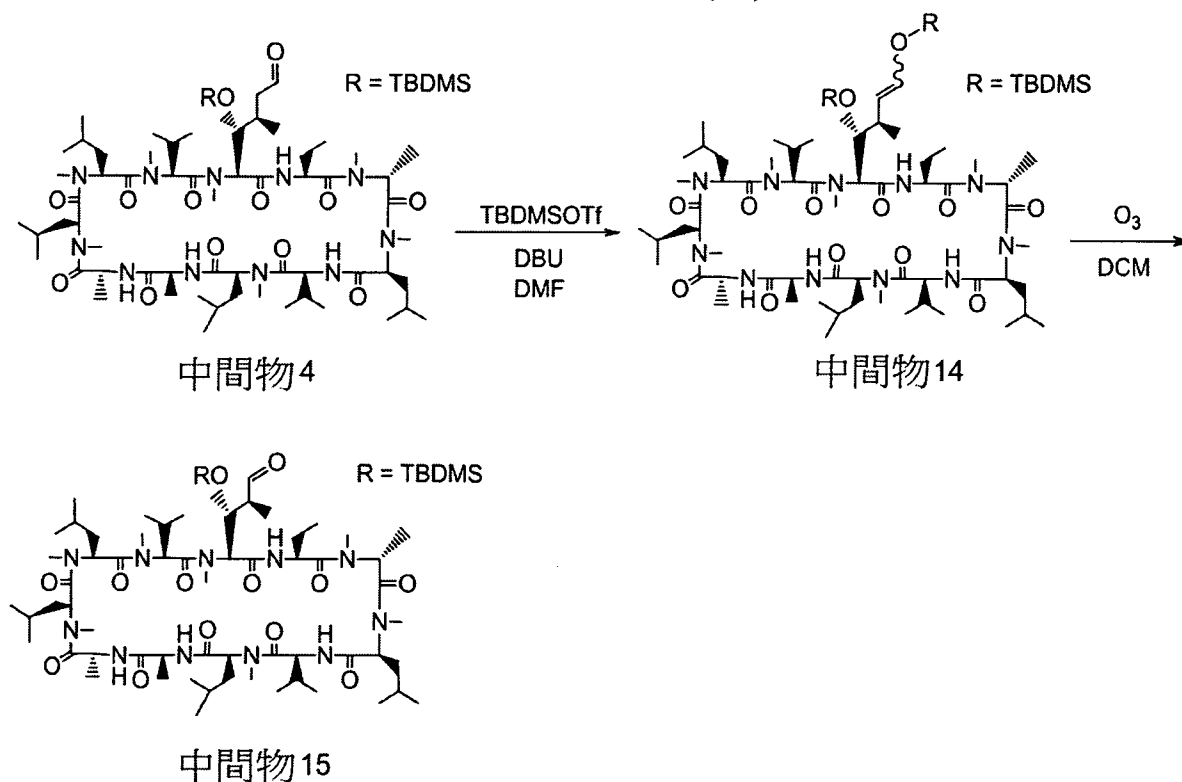
自中間物 13 製備式 I 化合物

【0364】 將中間物 13 溶解於 DCM 中且添加甲磺醯氯及吡啶。將產物溶解於諸如乙腈之溶劑中且添加諸如碳酸銨之鹼。添加所需胺且在室溫與 60° 之間的溫度下攪拌反應混合物以得到如流程 V 中所示之式 I 化合物。

【0365】 藉由使用含有少一個 C 之替代性起始醛(諸如以下所示之中間物 15)及使用流程 IV 及 Xa 中所述之相同化學，製備其中 $n = 1$ 且 $m = 0$ 之胺，且製備其中 $n = 0$ 且 $m = 1$ 之醯胺。用於此等合成之替代性起始醛可如下流程 VI 中所示加以製備。

流程 VI

製備中間物 15(醛)



製備中間物 4

【0366】 出於流程 VI 之目的，根據流程 I 製備中間物 4。

製備中間物 14

【0367】 向冷卻至 0°C 的[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧

基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[亞甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 4)(0.4 g)於 DMF(1 ml)中之溶液中添加 DBU(0.5 ml)，隨後逐滴添加 TBDMSOTf(0.38 ml)於 DMF(0.5 ml)中之溶液且在氮氣氛圍下攪拌反應 18 小時。在此時之後，反應混合物用乙酸乙酯(10 ml)及 H₂O(10 ml)稀釋。分離有機層、乾燥、過濾且在減壓下蒸發。

【0368】 藉由 MPLC 層析使用 100%二氯甲烷 → 2%甲醇/98%二氯甲烷之溶劑梯度來純化粗產物，得到呈白色固體狀之中間物 14。

【0369】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.43 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.58 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.58 (d, 1H, 醯胺 NH)。

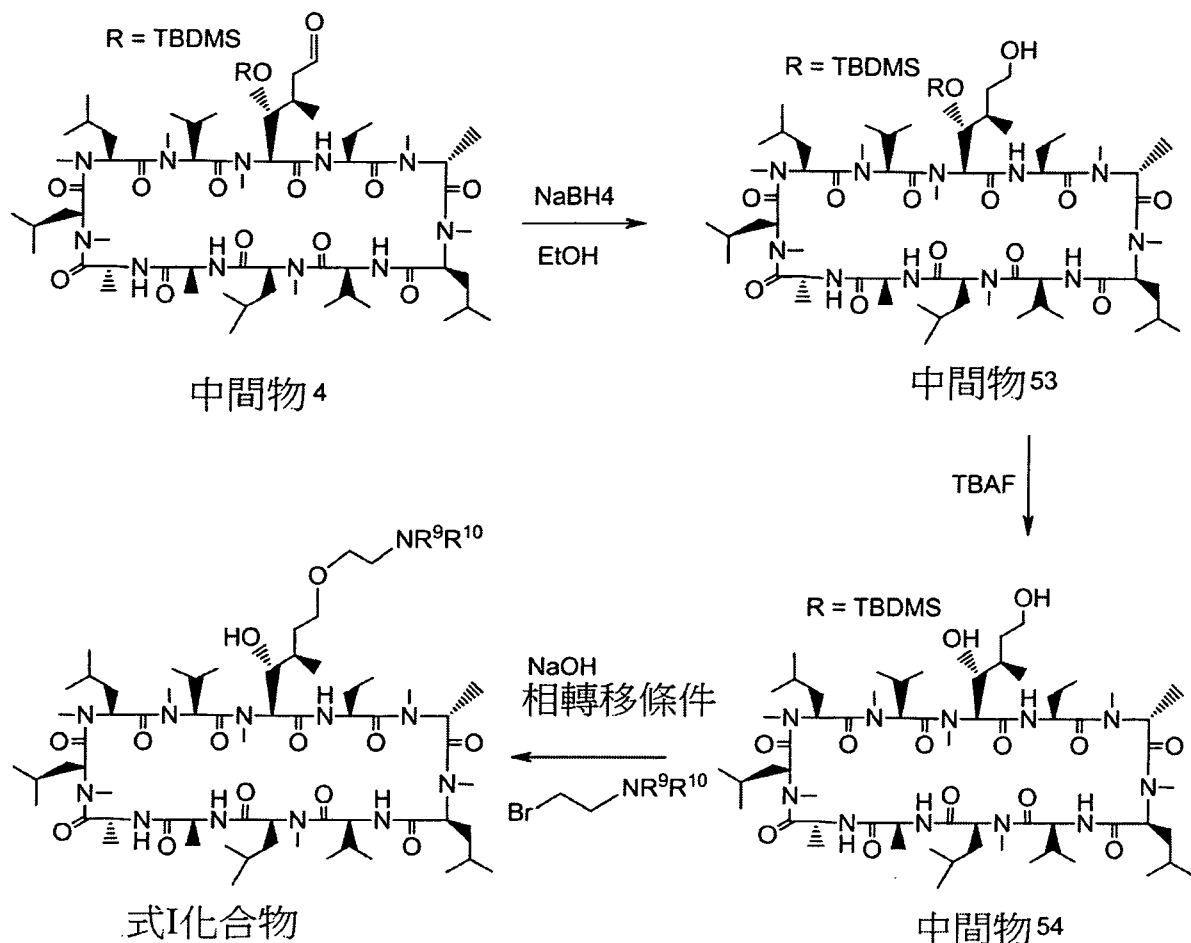
製備中間物 15

【0370】 根據用於製備中間物 3(流程 1，步驟 2)之方法製備中間物 14(0.33 g，約 0.23 mmol)之溶液，得到呈澄清油狀之[(2R,3R,4S)-3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-甲基-4-(甲基胺基)-1-側氧基-戊酸]¹[亞甲基-Sar]³ 環孢素 A，亦即中間物 15。

【0371】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.44 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 9.52 (s, 1H, 醛 H)。

流程 VII

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R⁸ 為 CH₂O，n = 2 且 m = 0



製備中間物 53

【0372】 藉由如 US 2004/0110666 中所述，使用硼氫化鈉於諸如甲醇之溶劑中使醛(中間物 4)還原來製備中間物 53。

【0373】 詳言之，將中間物 4(0.17 g, 0.13 mmol)溶解於甲醇(5 ml)中且在攪拌下添加硼氫化鈉(0.01 g, 0.26 mmol)。在攪拌 3 小時之後，蒸發反應混合物且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離乙酸乙酯層且經無水硫酸鎂乾燥。蒸發產物得到中間物 53。

【0374】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.40 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 54

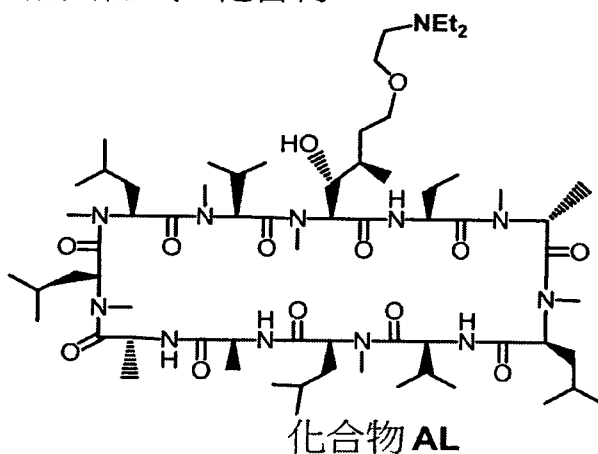
【0375】 將中間物 53(0.18 g, 0.13 mmol)溶解於 THF(2 ml)中且藉由與 1 M 氟化四丁銨(0.2 ml, 0.2 mmol)一起攪拌隔夜來脫保護。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中，用水(×3)洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。藉由蒸發移除溶劑得到粗化合物，其藉由 MPLC 純化得到所需中間物 54。

【0376】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.32 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.53 (d, 1H, s

醯胺 NH), 7.86 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.17 (d, 1H, 醯胺 NH)。

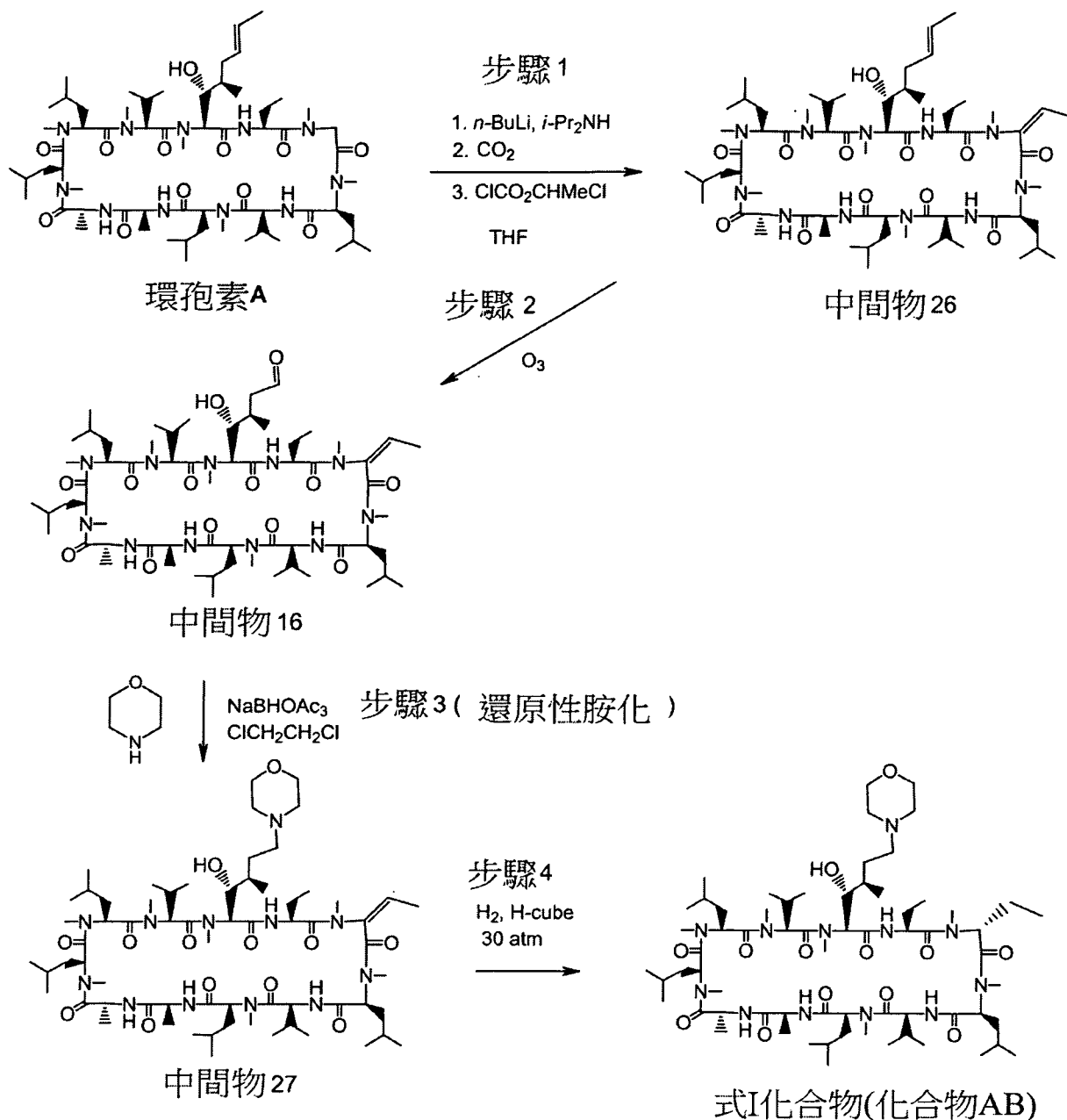
自中間物 54 製備式 I 化合物

【0377】 將中間物 54(0.07 g, 0.058 mmol)溶解於 DCM(1 ml)中且添加 2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴酸鹽(0.02 g, 0.058 mmol)至反應混合物中，隨後添加 40%氫氧化鉀水溶液(1 ml)且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水(15 mL)稀釋且添加更多 DCM(15 mL)，接著分離 DCM 層並經無水硫酸鎂乾燥。蒸發產物且使用製備型薄層層析($\times 2$)純化殘餘物得到具有式 I 之化合物(在此情況下為 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-2-(N,N-二乙基胺基)乙氧基-己酸]¹[(S)-巯基-異丙基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 AL))。諸如碘甲烷及 4-(2-氯乙基)嗎啉之其他烷基鹵化物可用於根據流程 VII 以類似方式製備其他式 I 化合物。



流程 VIII

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^{11} 為 O， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ 。流程 VIII：



製備中間物 26(步驟 1)

【0378】 根據用於製備中間物 1 之程序製備中間物 26，其例外之處為使用氯甲酸氯乙酯替代氯甲酸氯甲酯。

製備中間物 16(步驟 2)

【0379】 以與流程 1 之步驟 2 中所述相同之方式進行以上流程 VIII 中之步驟 2 以得到中間物 16。中間物 16 可替代以上所示任何流程中之中間物 1 以獲得其中 R^1 為乙基之式 I 化合物。

製備中間物 27(步驟 3)

【0380】 向[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³環孢素 A(中間物 16)(0.219 g, 0.18 mmol)於二氯甲烷(10 mL)

ml)中之攪拌溶液中添加嗎啉(0.079 ml, 0.9 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.160 g, 0.9 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在此時之後, 再添加一定量之嗎啉(0.079 ml, 0.9 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.160 g, 0.9 mmol)且在 40°C 下攪拌反應混合物 4.5 小時。在此時之後, 再添加一定量之嗎啉(0.025 ml, 0.28 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.035 g, 0.2 mmol)且在 40°C 下攪拌反應混合物 66 小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋, 用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌, 接著乾燥(Na_2SO_4)有機相、過濾且蒸發。在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 $\rightarrow$ 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後, 獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³環孢素 A(中間物 27)。

【0381】 ESMS MH^+ 1287.2

【0382】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.23 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0383】 可根據流程 VIII, 經由在流程 VIII 中之步驟 3 時使用替代性雜環或胺來產生替代性式 I 化合物。

【0384】 可在流程 VIII 中之步驟 3 時替代嗎啉使用以產生本發明化合物之示範性化合物包括但不限於 2 甲基八氫吡咯并[3,4c]吡咯、哌啶、N-甲基哌啶、高嗎啉及吡咯啶。

製備化合物 AB

【0385】 使[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³環孢素 A(中間物 27)(0.187 g, 0.145 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液在 30°C 下在 30 atm 氫氣下穿過 H-cube 系統中之 10% 鈀/碳筒兩次。濃縮反應混合物且殘餘物藉由 MPLC 層析使用 100% 二氯甲烷 $\rightarrow$ 95% 二氯甲烷/5% 含有 10% 氨水(0.88)之甲醇之溶劑梯度純化, 得到呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-乙基-Sar]³環孢素 A(化合物 AB)。

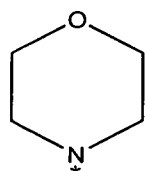
【0386】 H-cube 為一種用於在壓力下進行氫化之連續流反應器。使用鈀/碳催化劑在 30 個大氣壓之氫氣壓力下進行氫化。

【0387】 ESMS MH^+ 1289.5

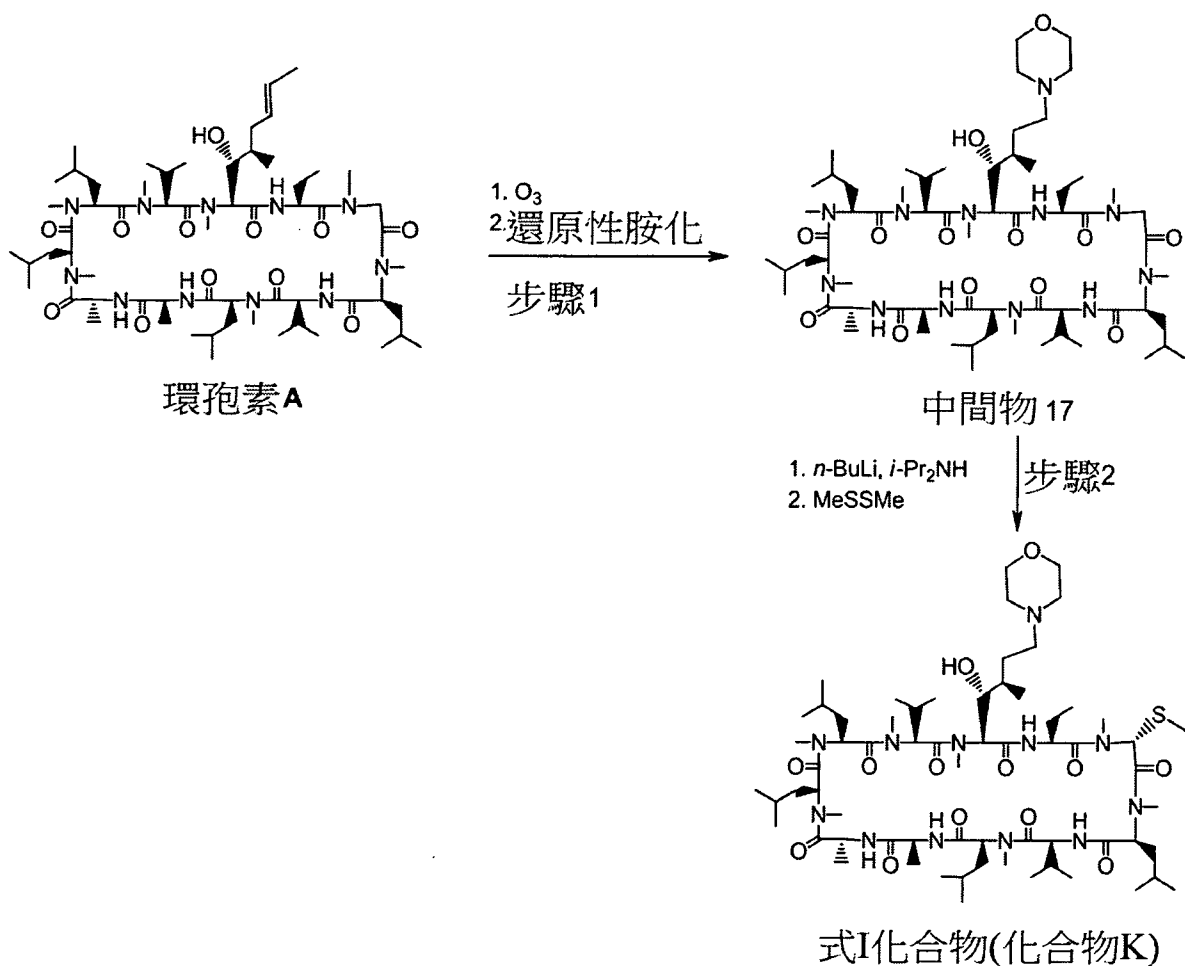
【0388】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 IX

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R^1 為 $-\text{SCH}_3$ ， R^{11} 為 O ， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成



，其中「*」表示與 R^5 之連接點。流程 IX：



製備中間物 17(化合物 A)

【0389】 根據流程 VIII 之步驟 2 及 3，使用嗎啉作為步驟 3 中之反應物製備[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸) 1 環孢素 A(中間物 17，化合物 A)。

【0390】 ESMS MH^+ 1261.59

【0391】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40(d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)

化合物 LL(參見表 2)[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-甲基哌嗪基-己酸] 1 環孢素 A 係藉由使用 N-甲基哌嗪作為步驟 3 中之反應物以類似方式製備。

【0392】 ESMS MH^+ 1274.64

【0393】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)

化合物 NN(參見表 3)[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-甲基哌嗪基-己酸] 1 環孢素 A 係藉由使用酮基哌嗪作為步驟 3 中之反應物以類似方式製備。

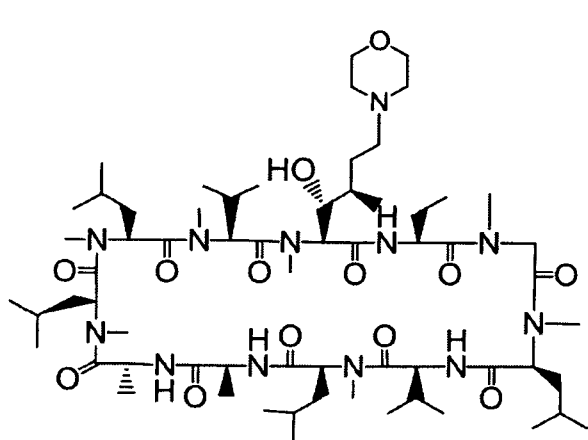
【0394】 ESMS MH^+ 1274.71

【0395】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.05 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.35 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.41 (d, 1H, 醯胺 NH)。

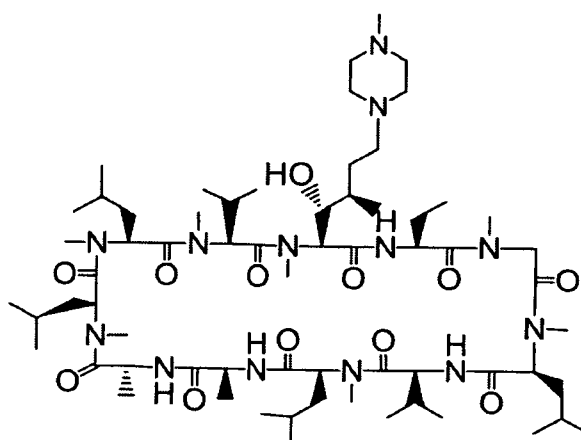
化合物 AN(參見表 19)[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸] 1 環孢素 D 係藉由使用環孢素 D 作為起始物質以及嗎啉作為步驟 3 中之反應物以類似方式製備。

【0396】 ESMS MH^+ 1275.78

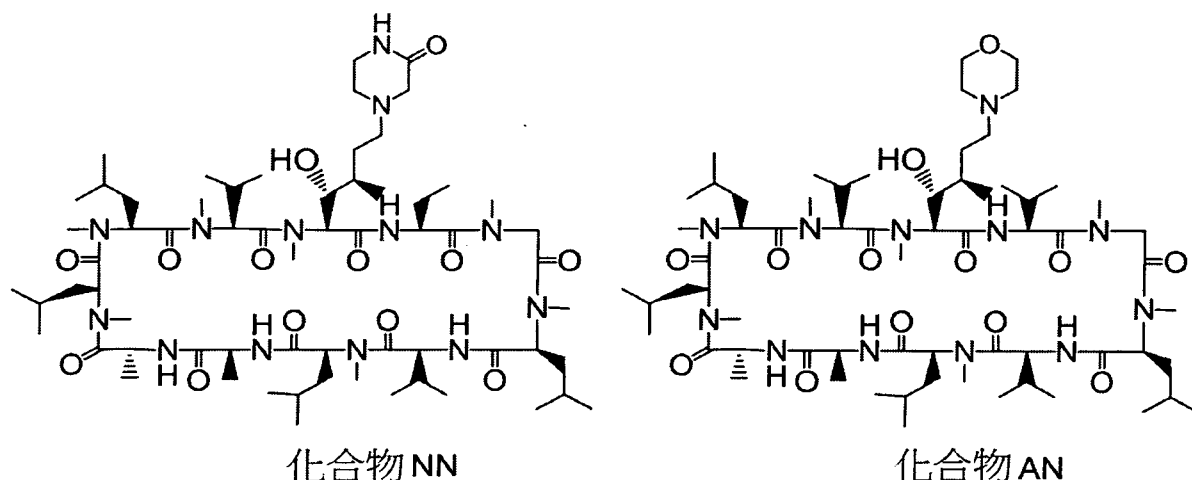
【0397】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 5.8 (s, 1H, (R)-Sar³-H), 8.0 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.5 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH)



化合物 A



化合物 LL



製備化合物 K

【0398】 在 -78°C 下在氮氣下歷經 5 分鐘向二異丙胺(0.47 ml, 4.75 mmol)於 THF(30 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 1.9 ml, 4.75 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應混合物 1 小時, 接著歷經 5 分鐘逐滴添加含[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸)¹環孢素 A(中間物 17)(0.6 g, 0.5 mmol)之 THF(10 ml)。再攪拌反應混合物 2 小時, 隨後添加甲基二硫醚(0.42 ml, 4.75 mmol)且歷經 18 小時使反應升溫至室溫。在此時之後, 反應混合物用氫氧化銨溶液(100 ml)淬滅, 接著用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(100 ml)洗滌, 接著乾燥(MgSO_4), 過濾且蒸發。所得粗橙色固體(0.4 g)藉由使用 3% MeOH/二氯甲烷作為溶離劑穿過 20 g 二氧化矽管柱加以純化, 獲得呈灰白色固體狀之化合物 K([(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸)¹[(S)-硫甲基-Sar]³環孢素 A)。

【0399】 ESMS MH^+ 1308.02

【0400】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 5.86 (s, 1H, (R)-Sar³-H), 7.20 (m, 2H, 2×醯胺 NH), 7.81 (m, 2H, 2×醯胺 NH)。

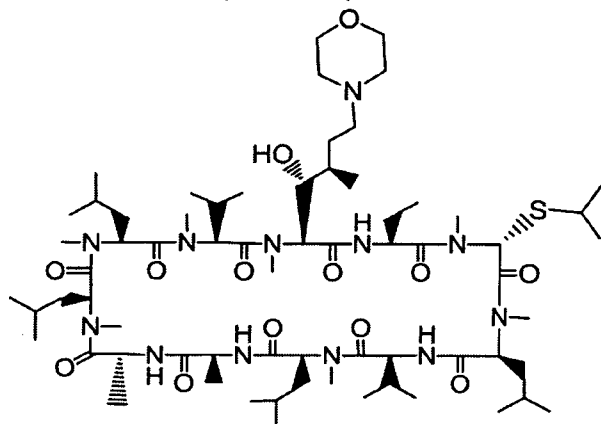
【0401】 可使用替代性二硫醚替代二甲基二硫醚(MeSSMe)或藉由在流程 IX 中之步驟 2 時使用諸如 $\text{MeSO}_2\text{SC}_{2-4}$ 烷基之其他類似試劑替代 MeSSMe 來製備其中 R^1 為 $-\text{SC}_{2-4}$ 烷基之其他式 I 化合物。

【0402】 使用流程 IX 中所示之程序, 在步驟 2 中使用異丙基二硫醚製備化合物 I。

化合物 I(參見表 10) , [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫基-異丙基-Sar]³環孢素 A

【0403】 ESMS MH⁺ 1335.41

【0404】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.88 (d, 1H, 醯胺 NH)。



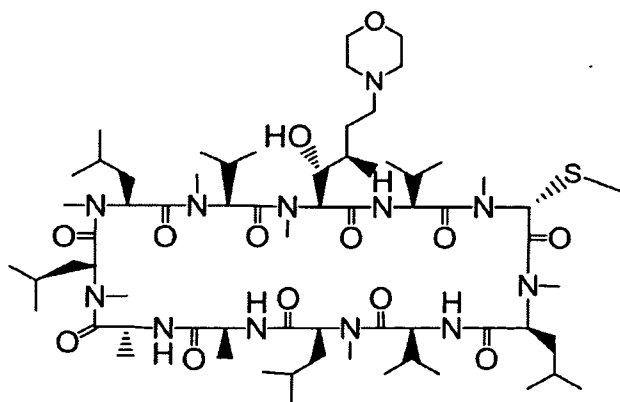
化合物I

【0405】 使用流程 IX 中所示之程序,用環孢素 D 替代環孢素 A 作為起始物質製備化合物 AM。

化合物 AM(參見表 19) , [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-己酸]¹[(S)-硫基-甲基-Sar]³環孢素 D

【0406】 ESMS MH⁺ 1321.43

【0407】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.9 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.8 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.3 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.2 (d, 1H, 醯胺 NH)

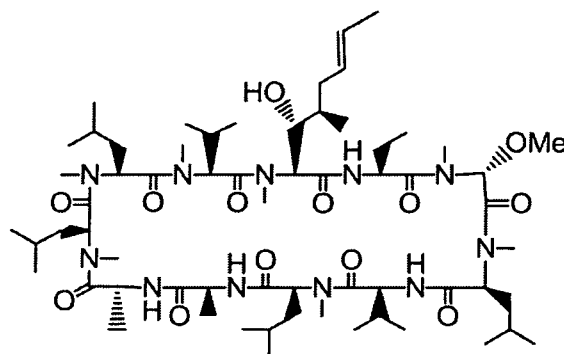


化合物AM

製備中間物 18

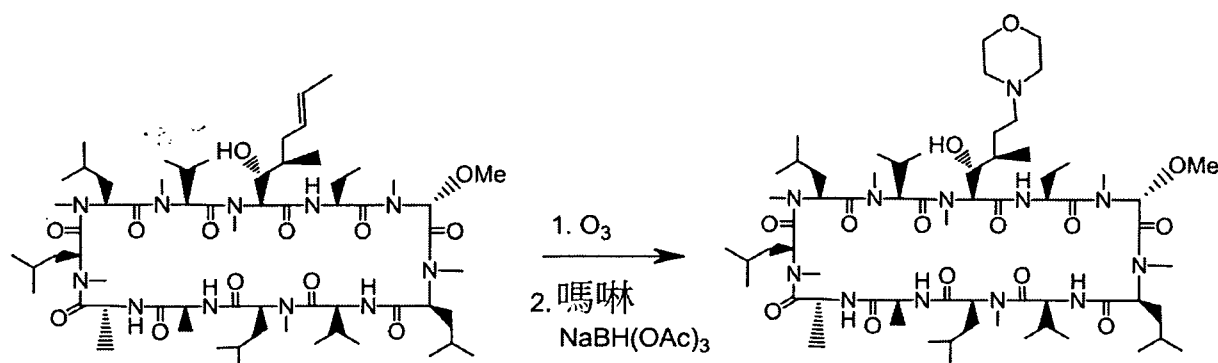
【0408】 中間物 18 為環孢素 A 之在位置 3 α-碳上具有-OCH₃之結構

變異體。中間物 **18** 可根據本文所示任何流程替代環孢素 A 使用以產生其中 R^1 為 $-OCH_3$ 之式 **I** 化合物(例如式 **I** 胺及醯胺)。可如 US 2010/0167996 之實例 1(3-甲氧基環孢素)中所述製備中間物 **18**。以下顯示中間物 **18** 之化學結構。

中間物 **18**

【0409】 舉例而言，化合物 **B** 可如下所示自中間物 **18** 製備。

化合物 **B**(參見表 4)，[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-甲氧基-Sar]³環孢素 A

中間物 **18**化合物 **B**

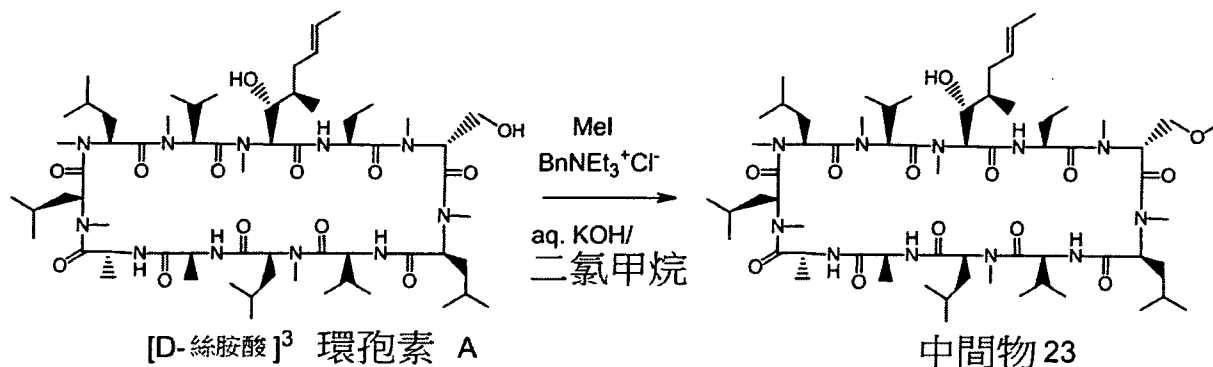
【0410】 ESMS MH^+ 1291.9

【0411】 ¹H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.85 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 **23**

【0412】 中間物 **23** 為環孢素 A 之在位置 3 α -碳上具有 $-CH_2OCH_3$ 之結構變異體。中間物 **23** 可根據本文所示任何流程替代環孢素 A 使用以產生其中 R^1 為 $-CH_2OCH_3$ 之式 **I** 化合物(例如式 **I** 胺及醯胺)。以下顯示製備中間

物 23 之合成流程。



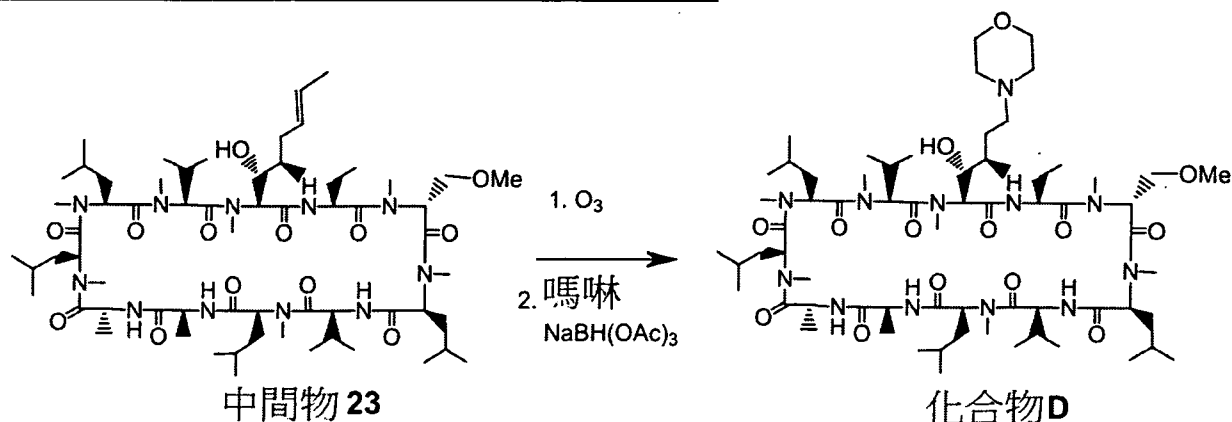
【0413】 如 D. Seebach 等人 (1993) *Helvetica Chimica Acta* 73(4): 1564-1590 所述製備[(D)-絲胺酸]³環孢素 A。向溶解於二氯甲烷(3 mL)中之[(D)-絲胺酸]³環孢素 A(350 mg, 0.28 mmol)中添加氯化苯甲基三乙銨(65 mg, 0.28 mmol)及 KOH 水溶液(31%, 5.1 mL)。添加碘甲烷(18 μ L, 0.28 mmol)且在室溫下快速攪拌混合物 18 小時。反應混合物用水(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)稀釋且分離各層。水層進一步用二氯甲烷(3 $\times$ 10 mL)萃取且乾燥(MgSO₄)合併之有機層，並在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠層析使用含 6% 甲醇之二氯甲烷純化，得到呈灰白色固體狀之[(R)-甲氧基亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 23)。

【0414】 ESMS MH⁺ 1246.87

【0415】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.44 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0416】 舉例而言，如下所示，化合物 D 可自中間物 23 製備且化合物 V、S 及 AD 可類似地自[(D)-絲胺酸]³環孢素 A 製備。

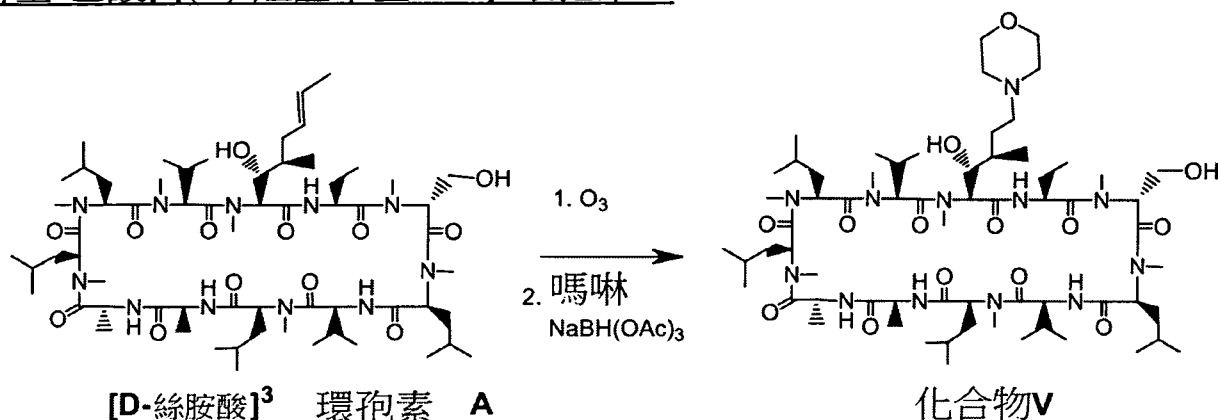
化合物 D(參見表 5)·[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-甲氧基亞甲基-Sar]³環孢素 A



【0417】 ESMS MH^+ 1305.8

【0418】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH)。

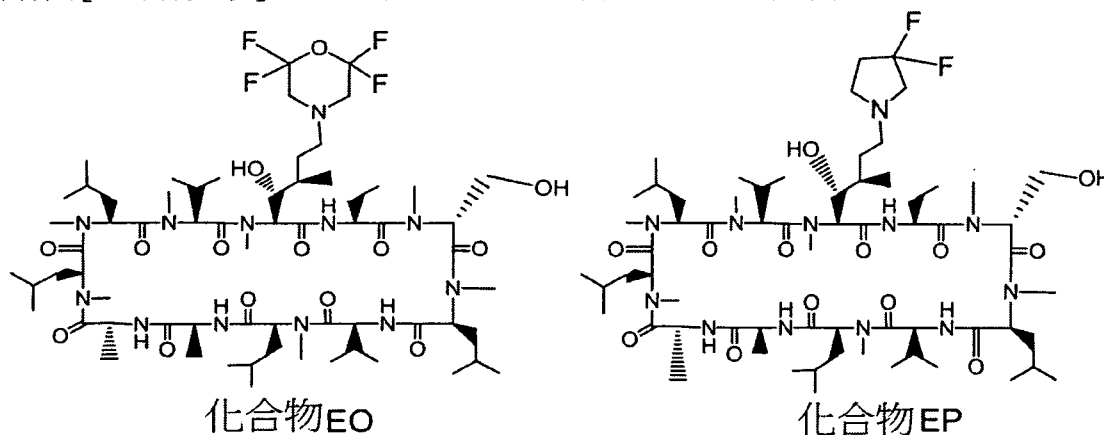
化合物 V(參見表 13), [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸] 1 [D-羥基甲基-Sar] 3 環孢素 A



【0419】 ESMS MH^+ 1291.5

【0420】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.99 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0421】 以類似方式, 可使用 2,2,6,6-四氟嗎啉或 3,3-二氟吡咯啉作為試劑自[D-絲胺酸] 3 環孢素 A 製備化合物 EO 及化合物 EP。

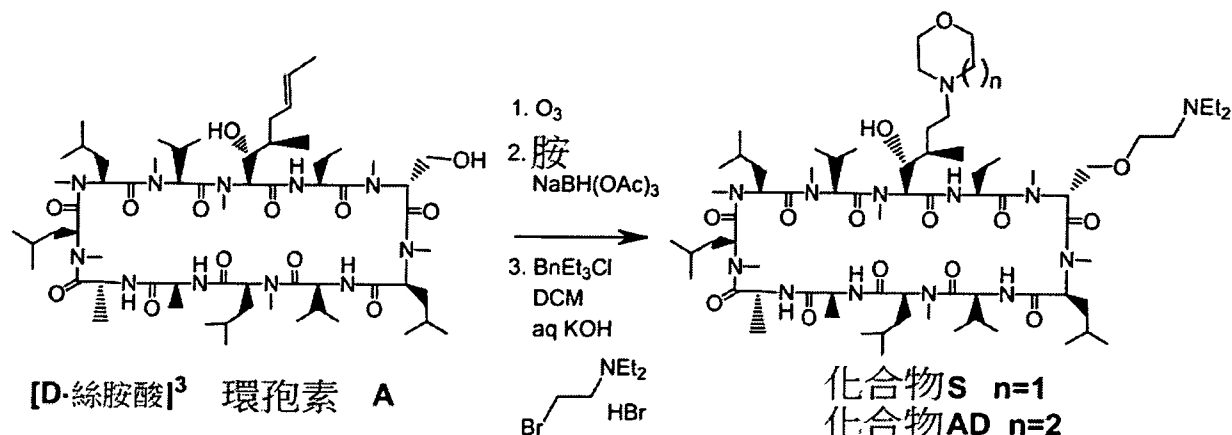


化合物 EO(參見表 13) (3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [D-絲胺酸] 3 環孢素 A

【0422】 ES/MS: 1364.0 MH^+

【0423】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.18 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EP(參見表 13) (3R,4R,5S)-1-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-

甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[D-絲胺酸]³環孢素 A【0424】 ES/MS: 1311.3 MH⁺【0425】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.02 (d, 1H, 醯胺 NH)。化合物 S(參見表 12), [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-2 二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³環孢素 A【0426】 ESMS MH⁺ 1390.7【0427】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH)。化合物 AD(參見表 14), [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-高嗎啉基-己酸]¹[(R)-2 二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³環孢素 A【0428】 ESMS MH⁺ 1404.7【0429】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 X

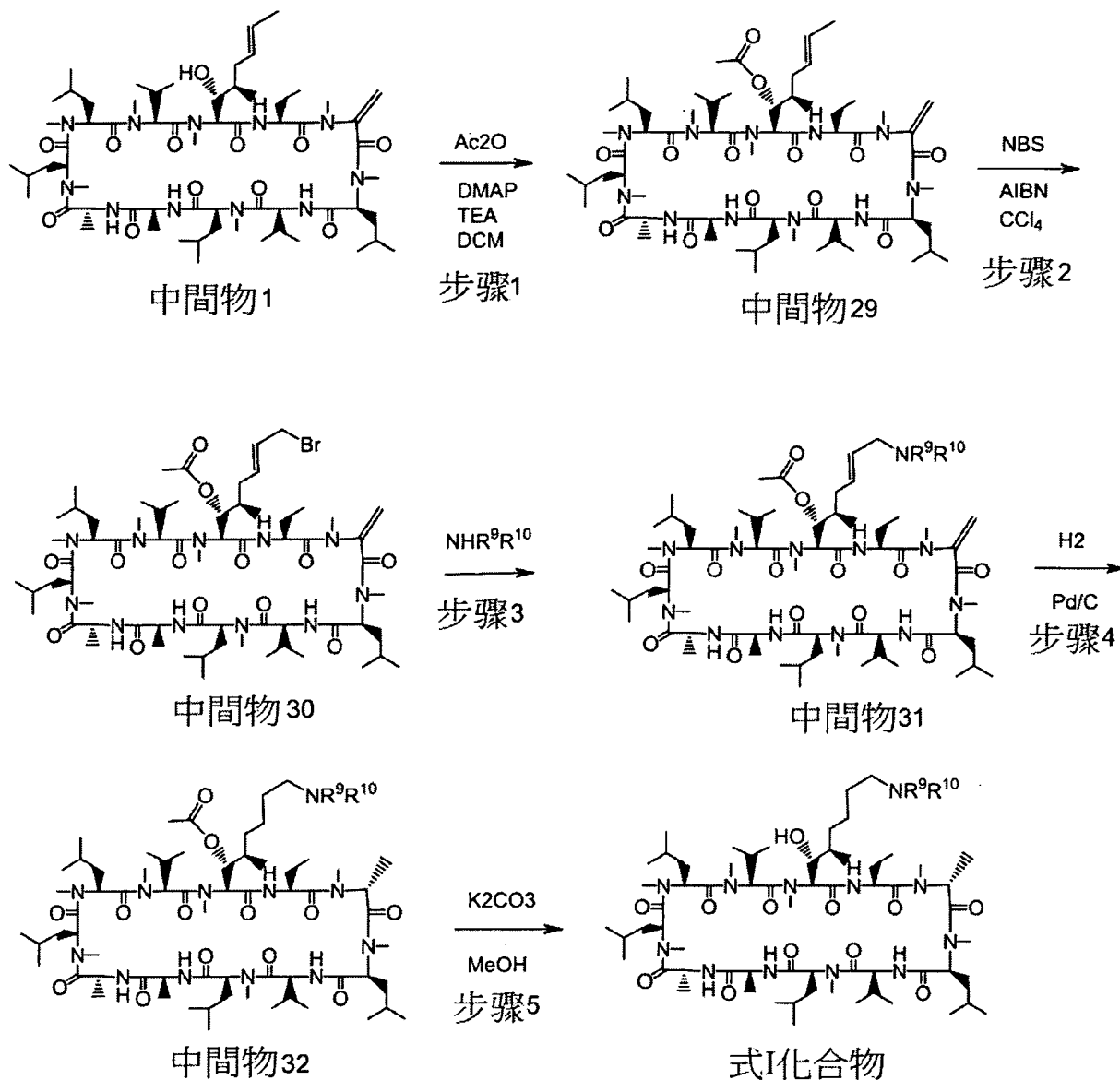
獲得具有式 I 之化合物之程序, 其中 R¹ 爲-CH₃, R² 爲-CH₃, R³ 爲-CH₂CH(CH₃)₂, R⁴ 爲-CH₃, R⁵ 爲-CH₂CH₂CH₂-, R⁶ 爲-CH₂CH₃, R⁸ 爲CH₂, n = 2, m = 0 且 p = 0。

【0430】 流程 X 及 Xa 描述合成式 I 胺之方法。

【0431】 流程 X 描述如 M K Eberle 等人 *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2689-2691 所述進行的中間物 1 之醯化(步驟 1)及由 N-溴丁二醯亞胺偶氮雙異丁醯基脒在四氯化碳中對中間物 29 之溴化(步驟 2)。步驟 3 及 4 係如流

程 II 中之步驟 2 及 3 中所述來進行。如流程 I 中所述獲得中間物 1。藉由如 US 2003/0212249 中對於實例 8 所述，攪拌含中間物 32 的碳酸鉀於甲醇及水之混合物中之溶液來進行步驟 5。

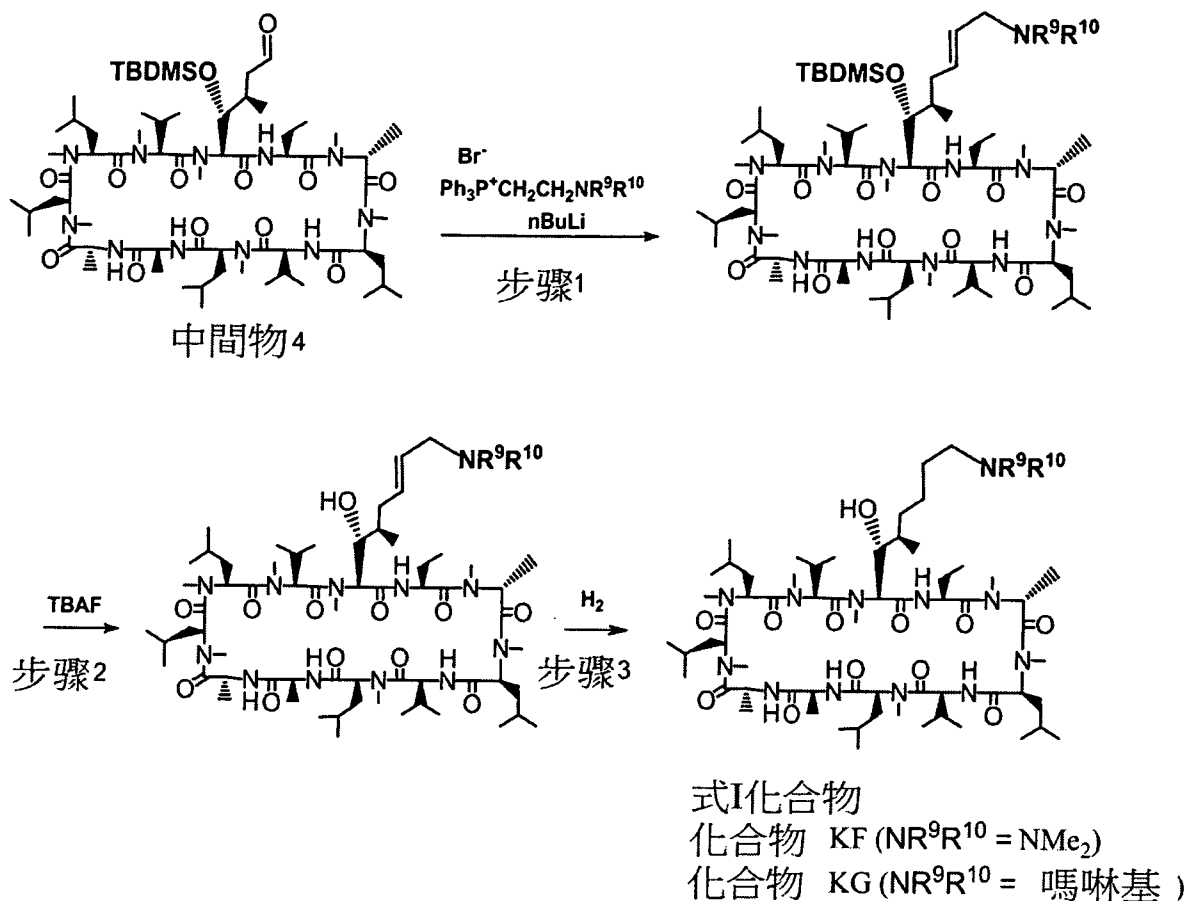
流程 X



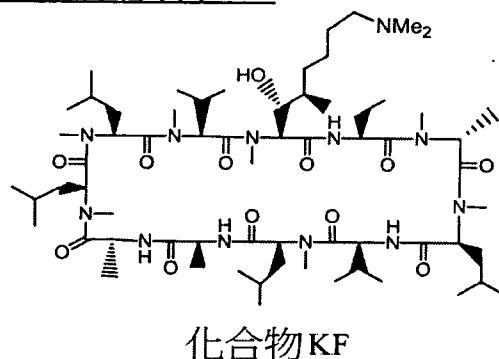
流程 Xa

【0432】 流程 Xa 描述對中間物 4 使用維蒂希化學(步驟 1)。如流程 I 中所述獲得中間物 4。如分別流程 I 中之步驟 5 及 3 中所述進行中間物 35 之脫保護及中間物 36 之氫化。以下描述根據流程 Xa 之示範性合成以製備化合物 KF 及 KG。

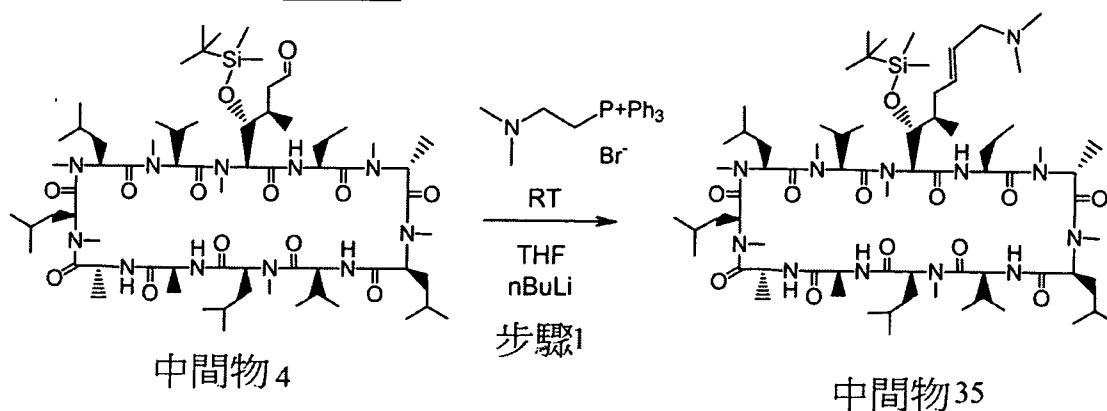
流程 Xa



流程 Xa(實例 1)：製備化合物 KF



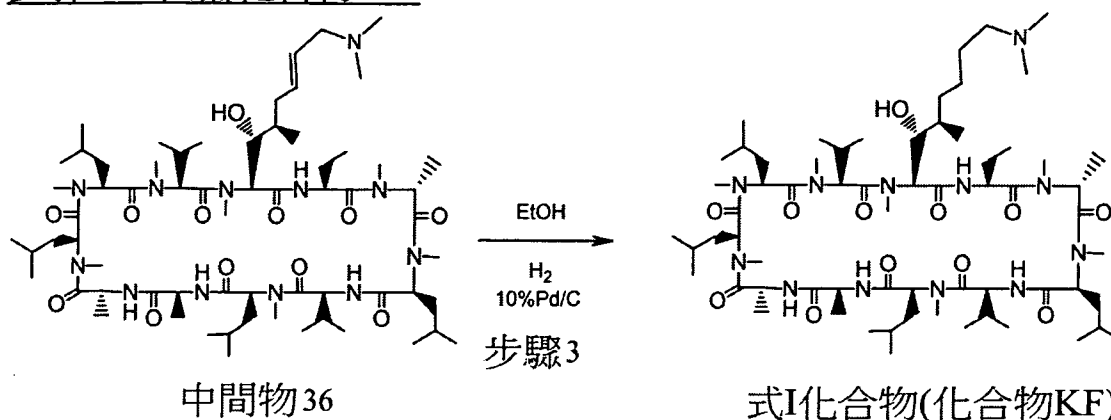
步驟 1：製備中間物 35



【0433】 向溴化(2-二甲基胺基乙基)三苯基鏷(435 mg, 1.05 mmol)於無水四氫呋喃(6 mL)中之冰冷懸浮液中添加 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液。在

醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.08 (d, 1H, 醯胺 NH)。

步驟 3：製備化合物 KF

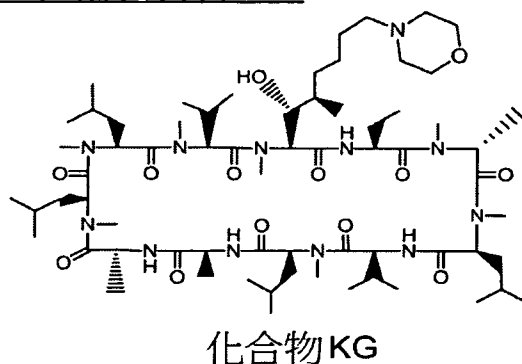


【0438】 將[(2E,5R,6R,7S)-1-(二甲基氨基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 36)(50 mg, 0.04 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中，用 10%鈀/碳(25 mg)處理，接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 22 小時。反應混合物經矽藻土過濾，接著在真空中濃縮。在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 → 含 0.18 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-1-(二甲基氨基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 KF)。

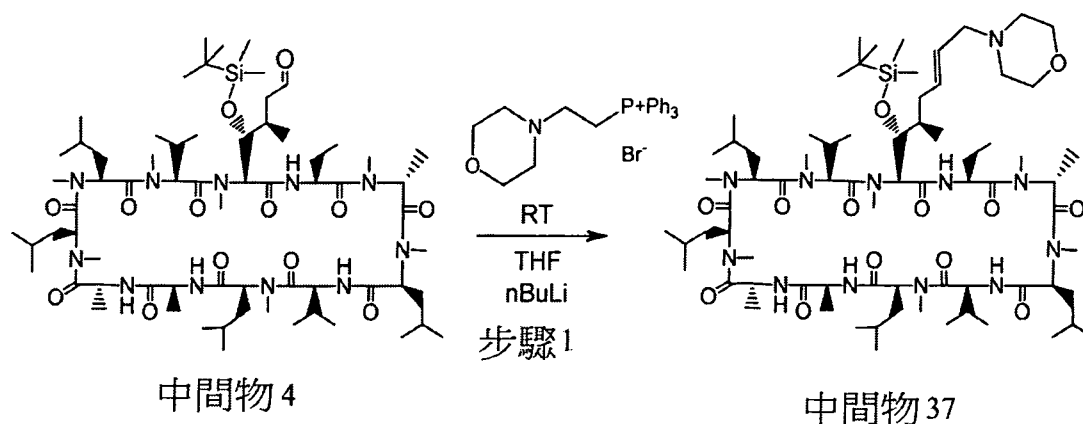
【0439】 ESMS MH^+ 1261.2

【0440】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.68 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 Xa (實例 2)：製備化合物 KG



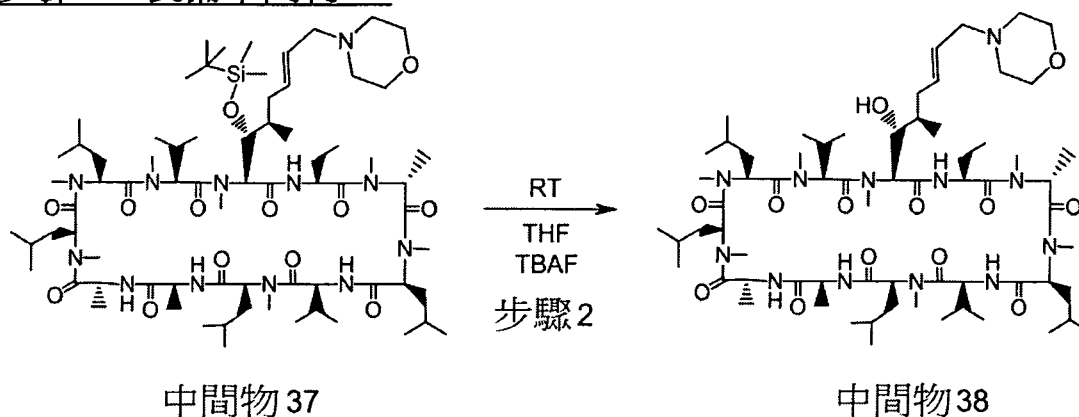
步驟 1：製備中間物 37



【0441】 使用以上對於製備中間物 35 所述之程序，以溴化(2-(N-嗎啉基)乙基)三苯基鏷(G.V. Rao 等人 *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 824)作為起始物質，在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 → 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 37)且按原樣用於下一步驟中。

【0442】 ESMS MH^+ 1415.7

步驟 2：製備中間物 38



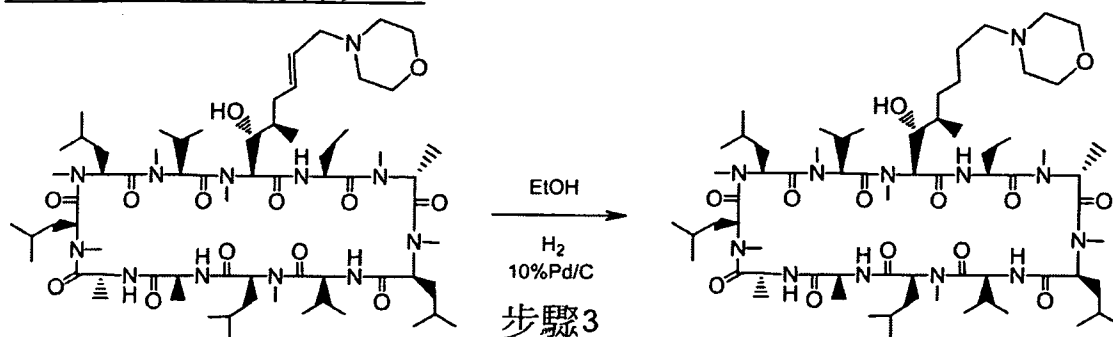
【0443】 使用以上對於製備中間物 36 所述之程序，以 [(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 37)作為起始物質，在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 → 含 0.35 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 38)。

【0444】 ESMS MH^+ 1301.3

【0445】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.06 (d, 1H, 醯胺 NH)。

步驟 3：製備化合物 KG



中間物 38

式 I 化合物 (化合物 KG)

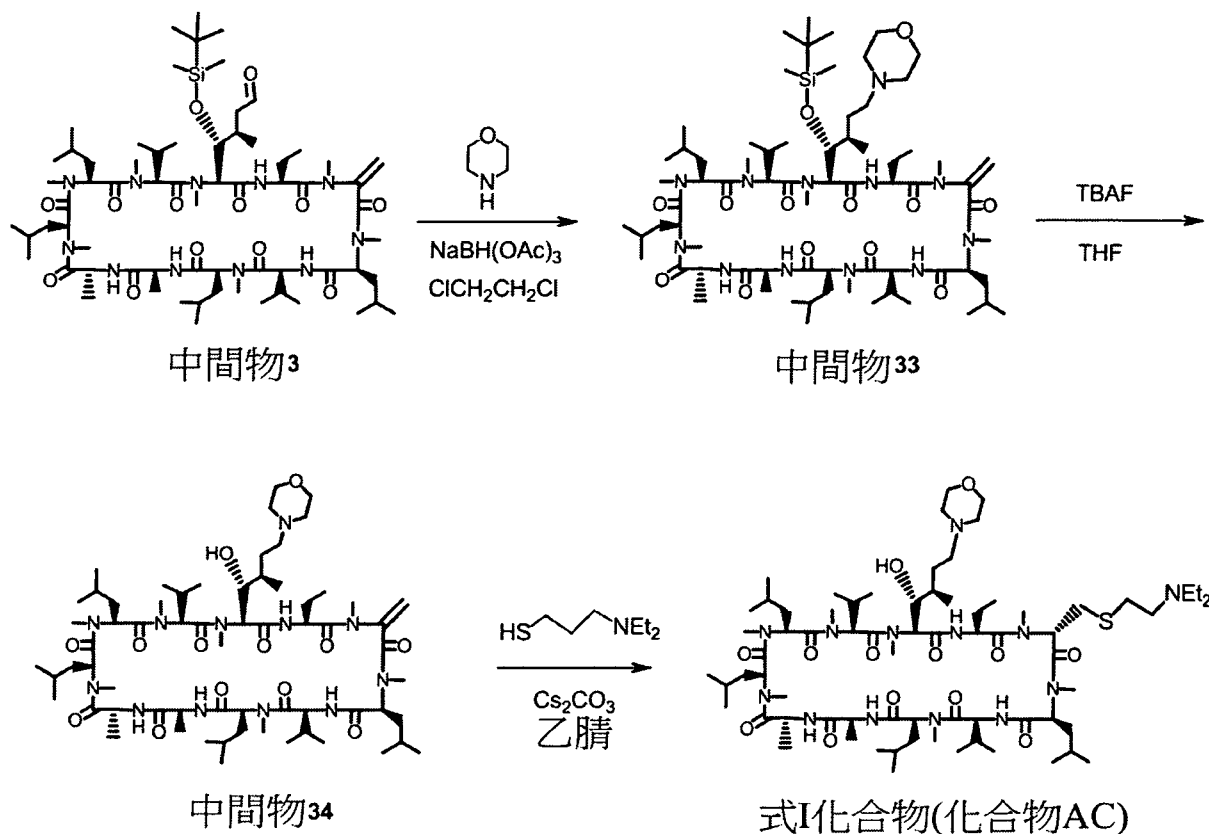
【0446】 使用以上對於製備化合物 KF(步驟 3)所述之程序，以 [(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 38)作為起始物質，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 → 含 0.35 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(化合物 KG)。

【0447】 ESMS MH^+ 1303.4

【0448】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 XI

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R¹ 為 -R¹³R¹⁴，R¹¹ 為 O，R¹³ 為 CH₂S，R¹⁴ 為 -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂，n = 0，m = 0 且 p = 1，且其中 R⁹、R¹⁰、R¹¹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環。



【0449】 如流程 I 中所述製備中間物 3。如流程 I 中之步驟 4 中所述製備中間物 33。如流程 I 中之步驟 5 中所述製備中間物 34。

【0450】 以以下方式製備化合物 AC[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-2-二乙基胺基乙基硫甲基-Sar]³ 環孢素 A。

【0451】 向[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[亞甲基-Sar]³ 環孢素 A(0.130 g, 0.1 mmol)(中間物 34)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加碳酸銨(0.332 g, 1 mmol)且用氮氣鼓泡穿過白色懸浮液 1 小時，隨後添加二乙基胺基乙基硫醇鹽酸鹽(0.087 g, 0.51 mmol)。用氮氣鼓泡穿過反應混合物隔夜，在該時間期間，溶劑已蒸發。添加新鮮乙腈(15 ml)及額外量之碳酸銨(0.332 g, 1 mmol)，用氮氣鼓泡穿過所得懸浮液 1 小時，隨後再添加一定量之二乙基胺基乙基硫醇鹽酸鹽(0.087 g, 0.51 mmol)。用氮氣鼓泡穿過反應混合物隔夜，在該時間期間，溶劑已蒸發。添加新鮮乙腈且懸浮液經硫酸鈉墊過濾，接著濃縮得到 170 mg 無色油狀物。藉由 MPLC 層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%含有 10%氨水(0.88)之甲醇之溶劑梯度純化，隨後於超音波浴中用己烷濕磨得到[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-2-二乙基胺基乙基硫甲基-Sar]³ 環孢

素 A(化合物 AC)。

【0452】 ESMS MH^+ 1406.5

【0453】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (1H, d, 醯胺 NH), 7.30 (1H, d, 醯胺 NH), 7.79 (1H, d, 醯胺 NH), 8.02 (1H, d, 醯胺 NH)。

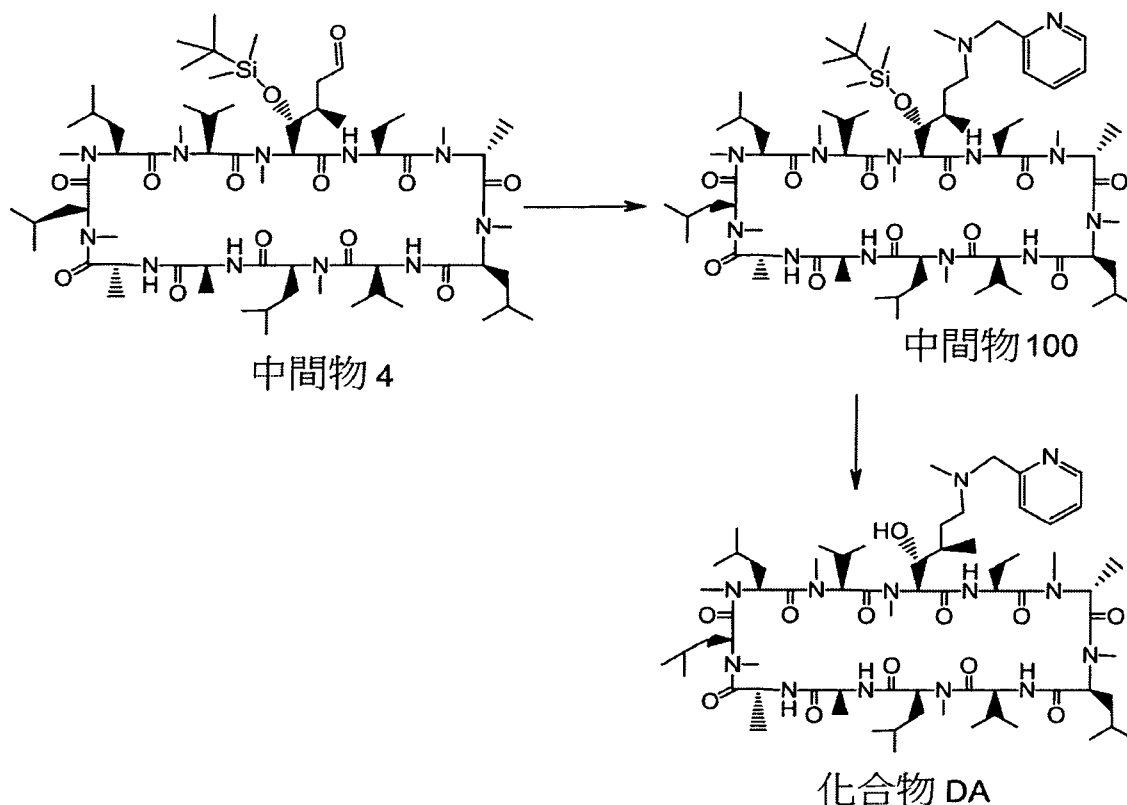
【0454】 可以類似方式使諸如(N-嗎啉基)乙基硫醇、二乙基胺基丙基硫醇、乙烷硫醇及(N-嗎啉基)丙基硫醇之其他硫醇與中間物 34 反應得到相應式 I 化合物。

製備[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(吡啶-2-基甲基)-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DA)

【0455】 ESMS MH^+ 1310.8

【0456】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.20 (d, 2H, 醯胺 NH 及吡啶 CH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (m, 1H, 吡啶 CH), 7.69 (dd, 1H, 吡啶 CH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95(d, 1H, 醯胺 NH), 8.53 (d, 1H, 吡啶 CH)。

【0457】 根據流程 I 及以下所示步驟自中間物 4 製備化合物 DA。根據流程 I 以類似方式製備化合物 DB、DC、DD、DE、DF、DG、DH、DI、DJ、DK、DL、DM、DN、DO、DP、DQ 及 DR。以下給出此等化合物各自之結構以及其相應質子 NMR 及電子噴霧質譜資料。



[(3R,4R,5S)-1-(雙{吡啶-2-基甲基}胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DB)

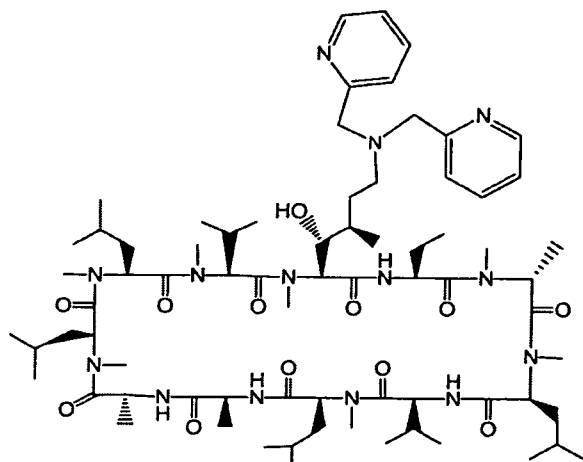
【0458】 ESMS MH^+ 1387.8

【0459】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 7.52 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 7.71 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 8.02(d, 1H, 醯胺 NH), 8.53 (d, 2H, 吡啶 CH)。

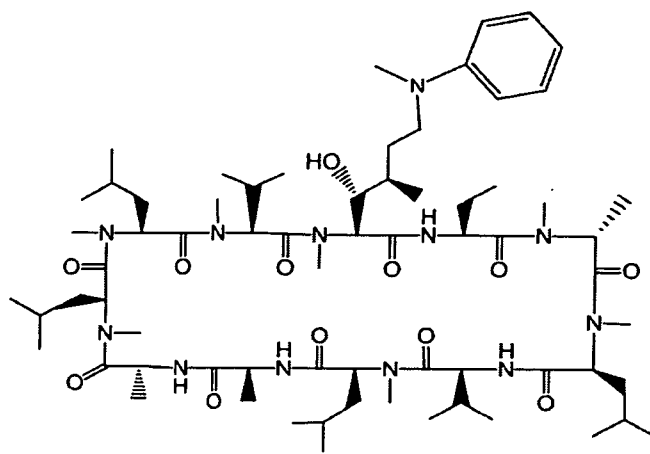
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-苯基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DC)

【0460】 ESMS MH^+ 1295.8

【0461】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.66 (m, 3H, 苯基 CH), 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.19 (dd, 2H, 苯基 CH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97(d, 1H, 醯胺 NH)。



化合物DB



化合物DC

[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(甲基-吡啶-2-基-氨基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢素 A(化合物 DD)

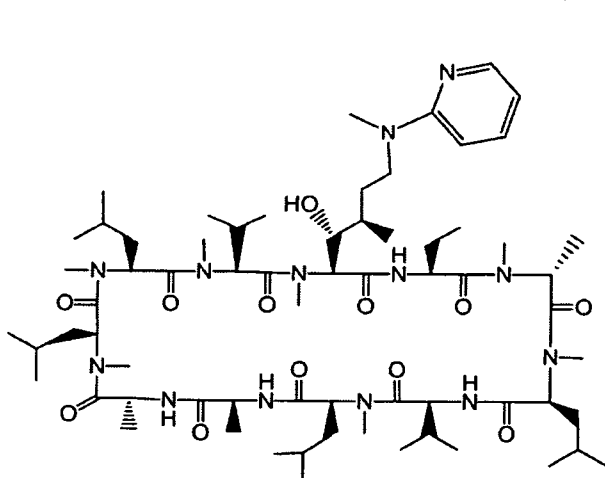
【0462】 ESMS MH^+ 1296.7

【0463】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 6.49 (dd, 2H, 吡啶 CH), 7.17 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.42 (dd, 1H, 吡啶 NH), 7.48 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.80 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.02 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.1 (d, 1H, 吡啶 CH)。

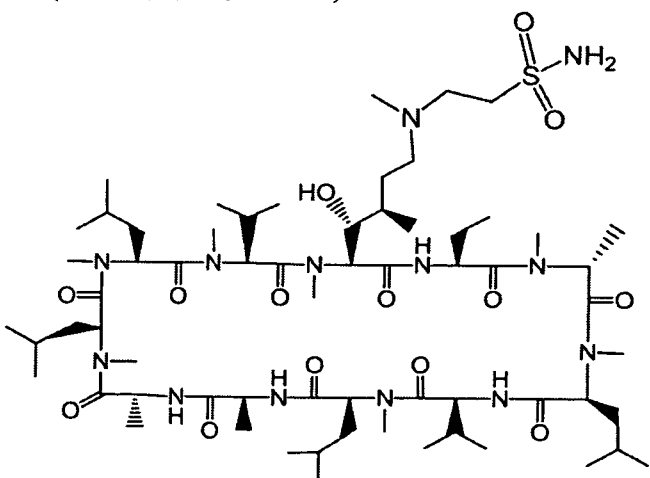
[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(2-胺磺酰基-乙基)-甲基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢素 A(化合物 DE)

【0464】 ESMS MH^+ 1326.7

【0465】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.53 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.71 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.06 (d, 1H, 酰胺 NH)。



化合物DD



化合物DE

[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基甲基)-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³环孢素 A(化合物 DF)

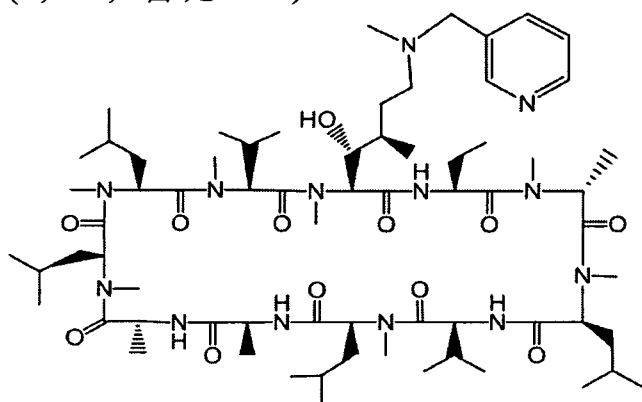
【0466】 ESMS MH^+ 1310.5

【0467】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.25 (m, 1H, 吡啶 CH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (bd, 1H, 吡啶 CH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.48 (bs, 2H, 吡啶 CH)。

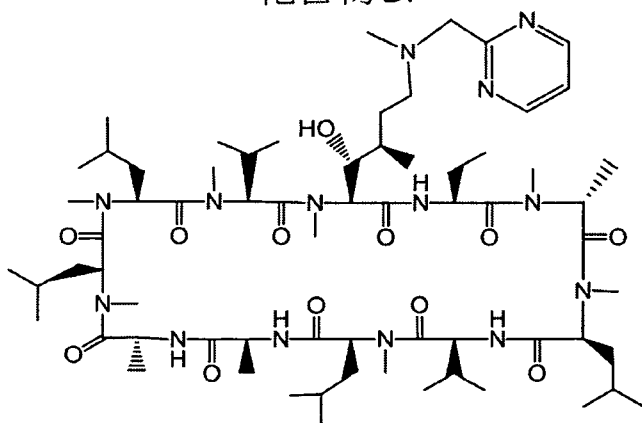
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({嘧啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DG)

【0468】 ESMS MH^+ 1311.7

【0469】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (m, 2H, 醯胺 NH及嘧啶 CH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.72 (d, 2H, 嘧啶 CH)。



化合物 DF



化合物 DG

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡嗪-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DH)

【0470】 ESMS MH^+ 1311.8

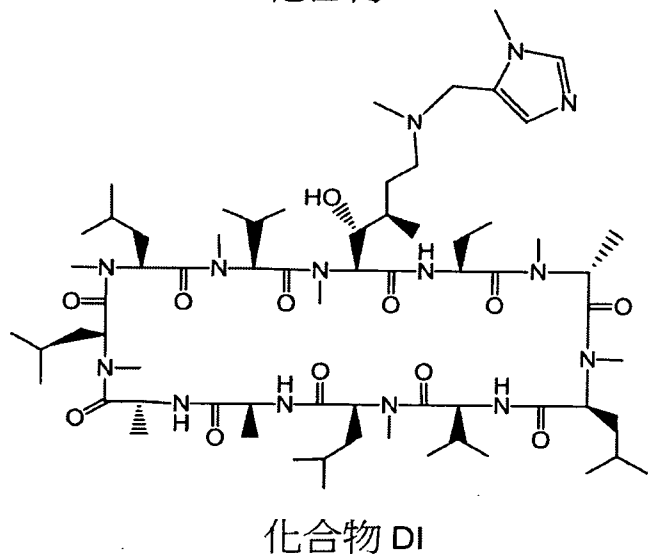
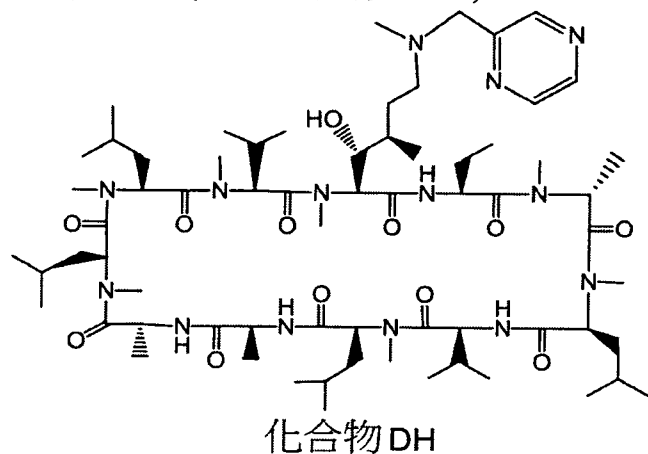
【0471】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.48 (d, 2H, 吡嗪

CH), 8.7 (s, 1H, 吡嗪 CH)。

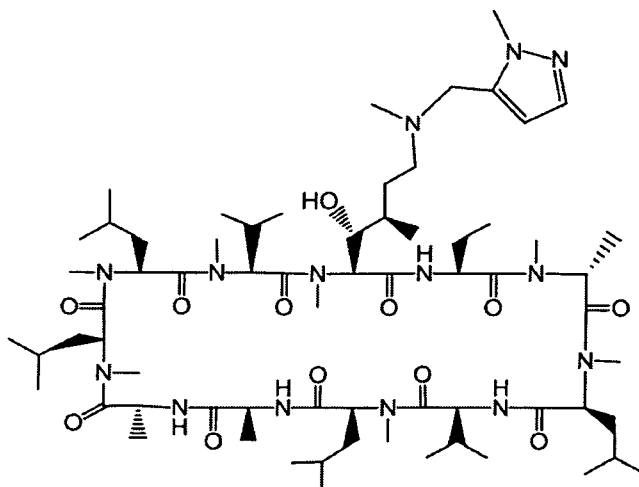
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DI)

【0472】 ESMS MH⁺1313.6

【0473】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.86 (s, 1H, 咪唑 CH), 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (s, 1H, 咪唑 CH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。



[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DJ)

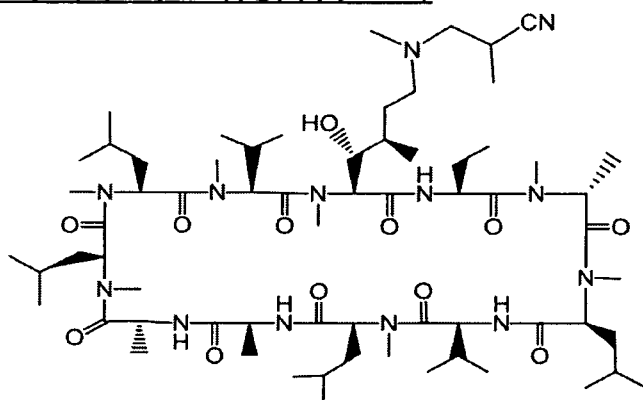


化合物 DJ

【0474】 ESMS MH^+ 1313.6

【0475】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 6.10 (d, 1H, 吡唑 CH), 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.36 (d, 1H, 吡唑 CH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-1-({2-氰基-丙基}-甲基-胺基)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DK)

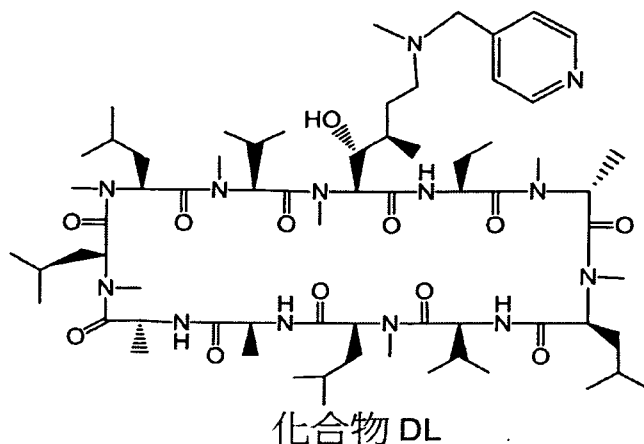


化合物 DK

【0476】 ESMS MH^+ 1286.8

【0477】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH)。

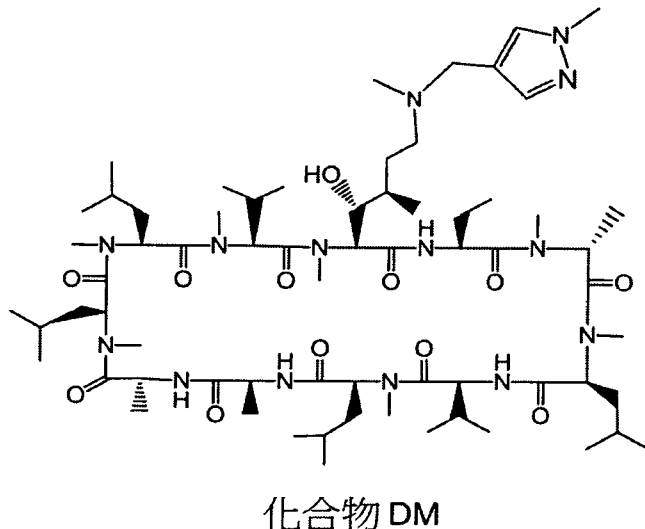
[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DL)



【0478】 ESMS MH^+ 1310.7

【0479】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 脛胺 NH), 7.25 (d, 2H, 吡啶 CH), 7.47 (d, 1H, 脛胺 NH), 7.75 (d, 1H, 脛胺 NH), 7.92 (d, 1H, 脛胺 NH), 8.52 (d, 2H, 吡啶 CH)。

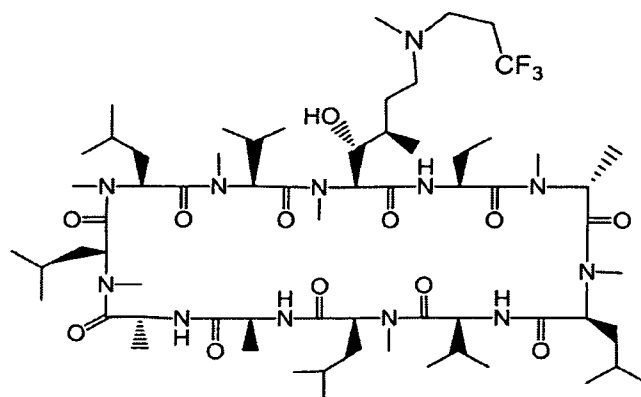
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-1H-吡啶-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DM)



【0480】 ESMS MH^+ 1313.6

【0481】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 脛胺 NH), 7.31 (s, 1H, 吡啶 CH), 7.35 (s, 1H, 吡啶 CH), 7.43 (d, 1H, 脛胺 NH), 7.84 (d, 1H, 脛胺 NH), 7.92 (d, 1H, 脛胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3,3,3-三氟丙基}-甲基-胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DN)

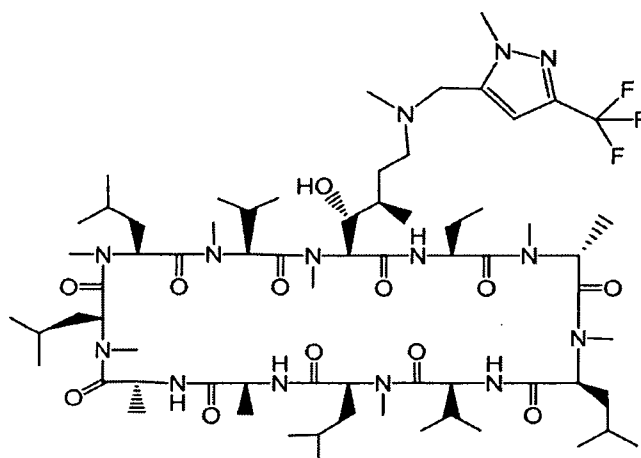


化合物 DN

【0482】 ESMS MH^+ 1315.8

【0483】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡唑-5-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DO)

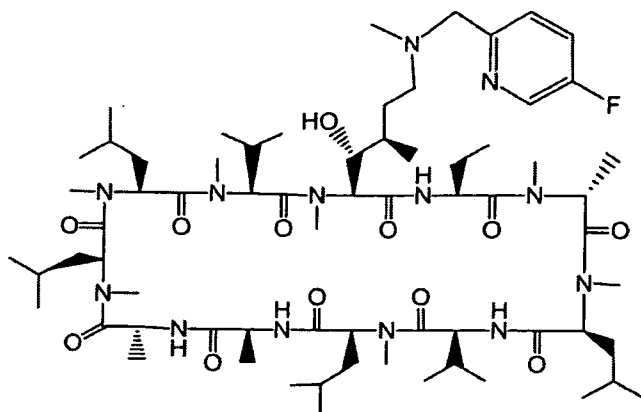


化合物 DO

【0484】 ESMS MH^+ 1381.7

【0485】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 6.38 (s, 1H, 吡唑 CH), 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氟-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DP)

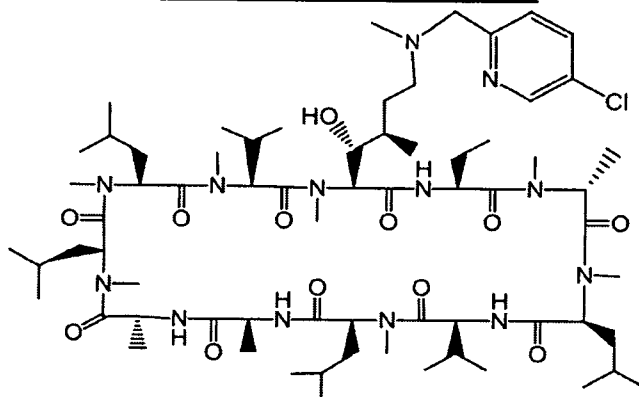


化合物 DP

【0486】 ESMS MH^+ 1328.5

【0487】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.94 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.38 (d, 1H, 吡啶 CH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氟-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DQ)

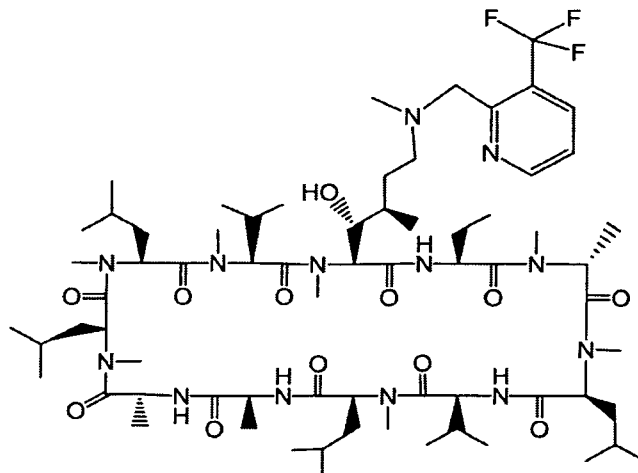


化合物 DQ

【0488】 ESMS MH^+ 1344.6

【0489】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (m, 2H, 醯胺 NH 及吡啶 CH), 7.68 (m, 1H, 吡啶 CH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.48 (d, 1H, 吡啶 CH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DR)



化合物 DR

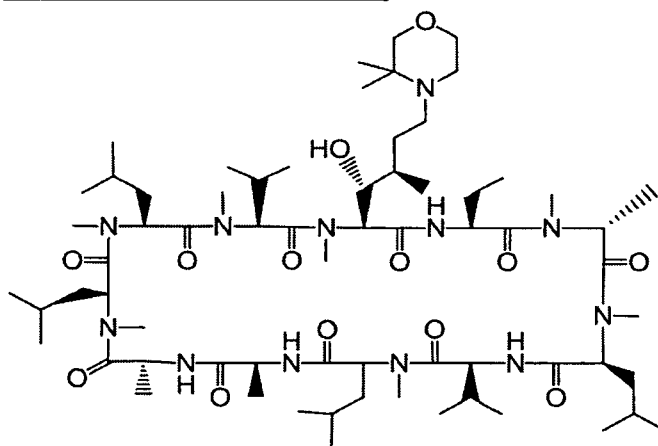
【0490】 ESMS MH^+ 1378.5

【0491】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.54 (d, 1H, 吡啶 CH), 7.73 (m, 2H, 醯胺 NH 及 吡啶 CH), 7.90 (m, 2H, 醯胺 NH 及 吡啶 CH)。

【0492】 化合物 DS、DT、DU、DV、DW、DX、DZ、EA、EB、EC、ED 及 EE 係藉由根據流程 I 使中間物 4 與適當環胺反應來製備。

【0493】 以下顯示各化合物之結構及相應質子 NMR 及質譜資料。

[(3R,4R,5S)-1-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DS)



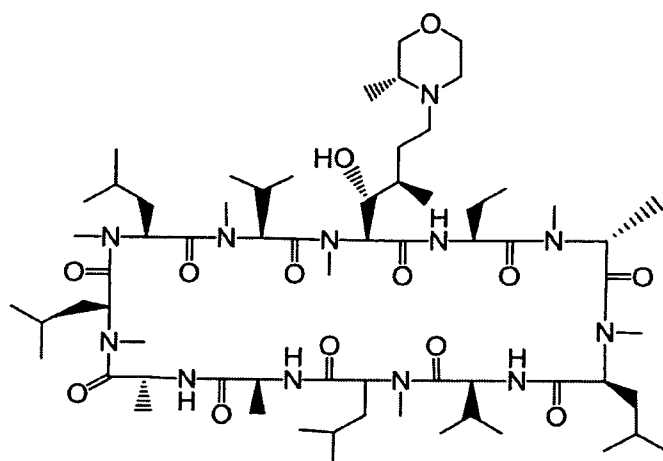
化合物 DS

【0494】 ESMS MH^+ 1303.77

【0495】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.82 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-甲基胺基-((R)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己

酸¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DT)

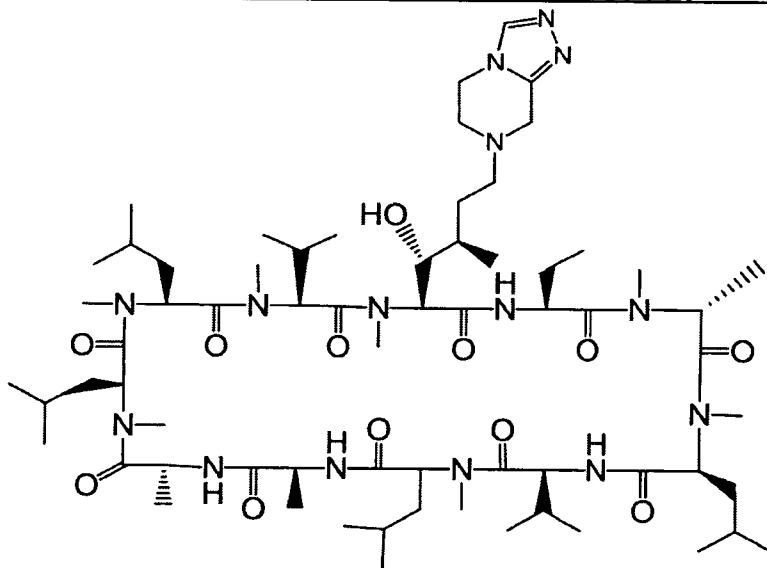


化合物 DT

【0496】 ESMS MH^+ 1289.81

【0497】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-1-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DU)

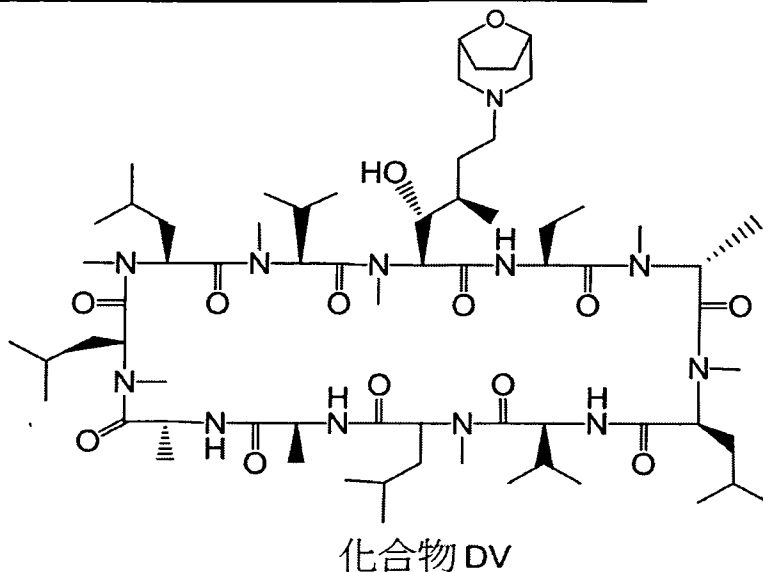


化合物 DU

【0498】 ESMS MH^+ 1312.89

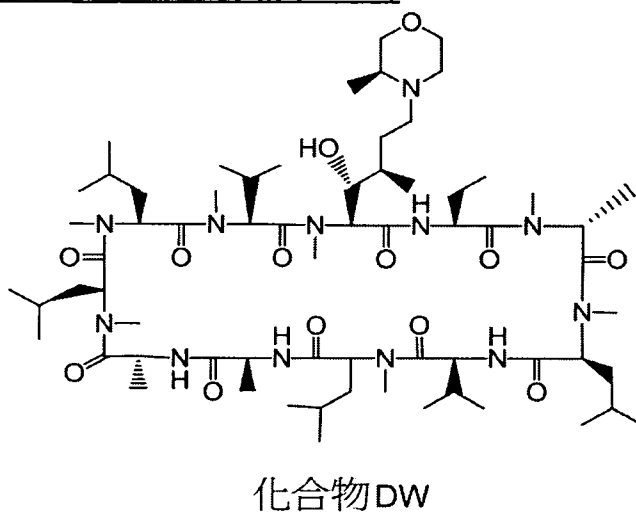
【0499】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.22 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.10 (s, 1H, 芳族 CH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]]

辛-3-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DV)

【0500】 ESMS MH⁺1301.85

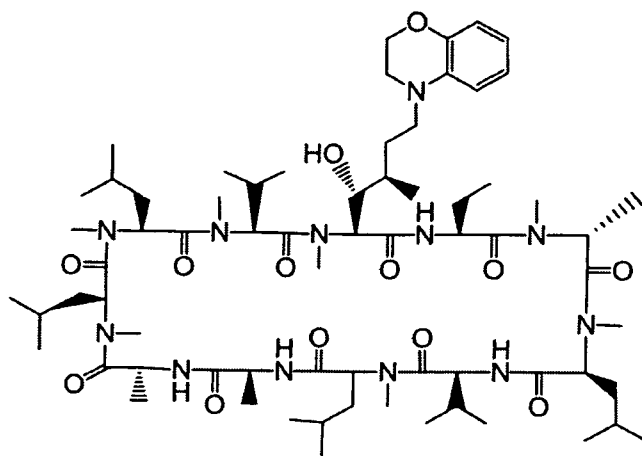
【0501】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.94 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DW)

【0502】 ESMS MH⁺1289.80

【0503】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.83 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DX)

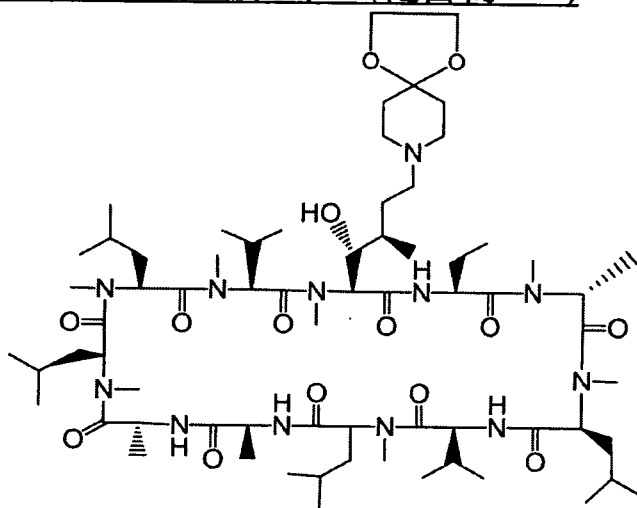


化合物 DX

【0504】 ESMS MH^+ 1323.73

【0505】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.99 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-1-(1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DY)

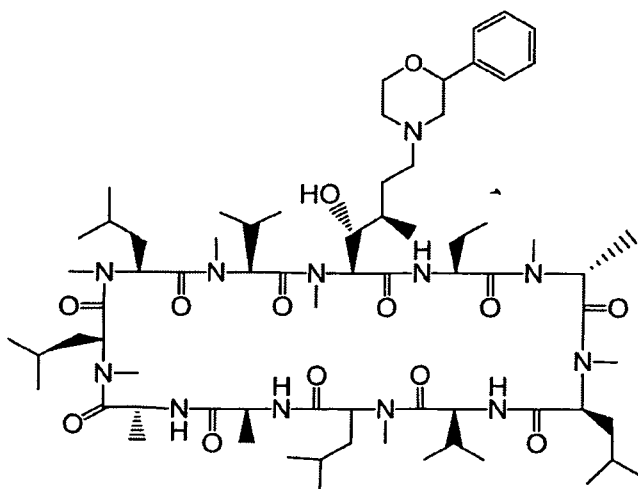


化合物 DY

【0506】 ESMS MH^+ 1332.09

【0507】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.87 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-苯基-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DZ)

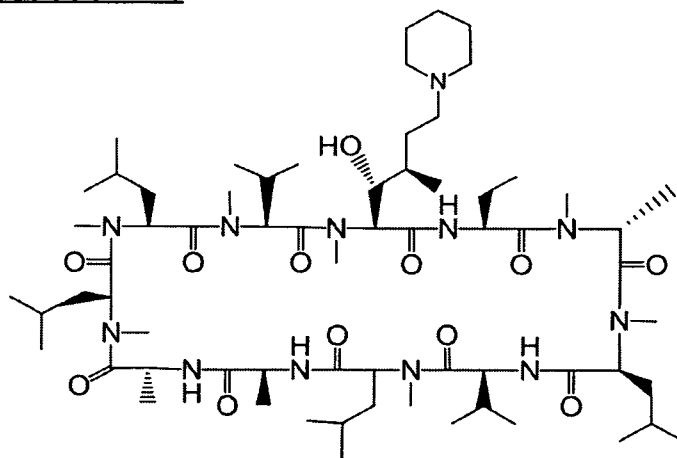


化合物 DZ

【0508】 ESMS MH^+ 1352.49

【0509】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.31-7.38 (m, 5H, 芳族 CH), 7.39 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.47 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.77 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.78 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.93 (d, 1H, 酰胺 NH), 8.01 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(哌啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢素 A(化合物 EA)

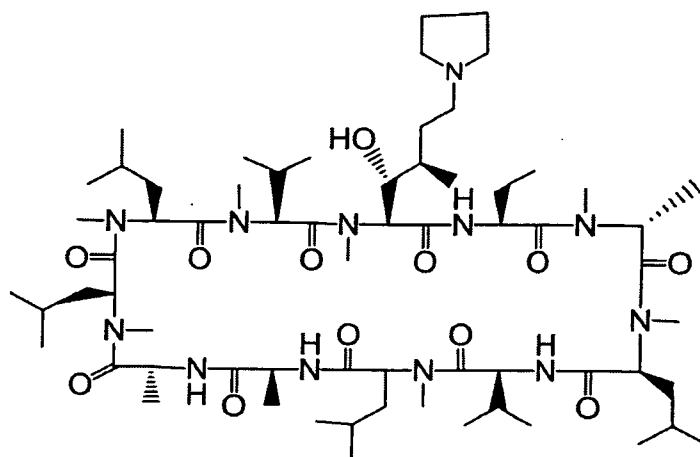


化合物 EA

【0510】 ESMS MH^+ 1273.69

【0511】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.23 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.37 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.84 (d, 1H, 酰胺 NH), 7.90 (d, 1H, 酰胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羟基-3-甲基-5-(甲基氨基)-1-(吡咯啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 环孢素 A(化合物 EF)

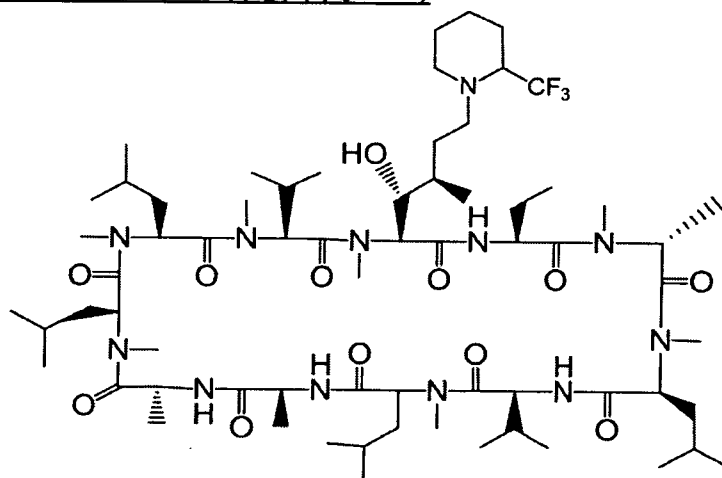


化合物 EF

【0512】 ESMS MH^+ 1259.78

【0513】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.33 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.83 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EB)

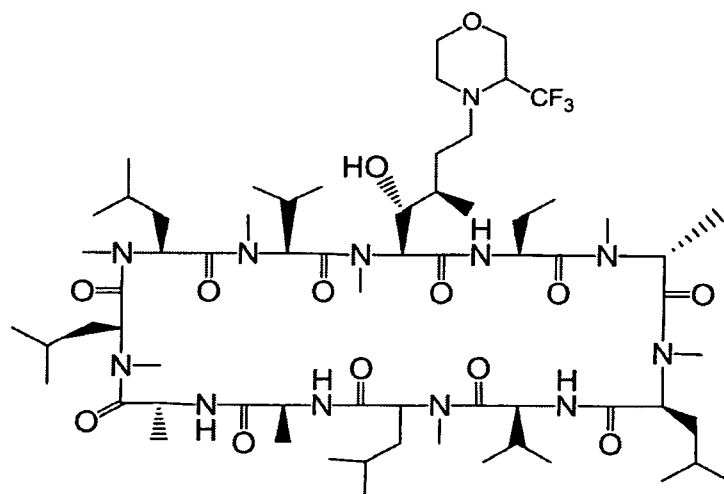


化合物 EB

【0514】 ESMS MH^+ 1341.16

【0515】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 2 種異構體 δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3-三氟甲基-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EC)

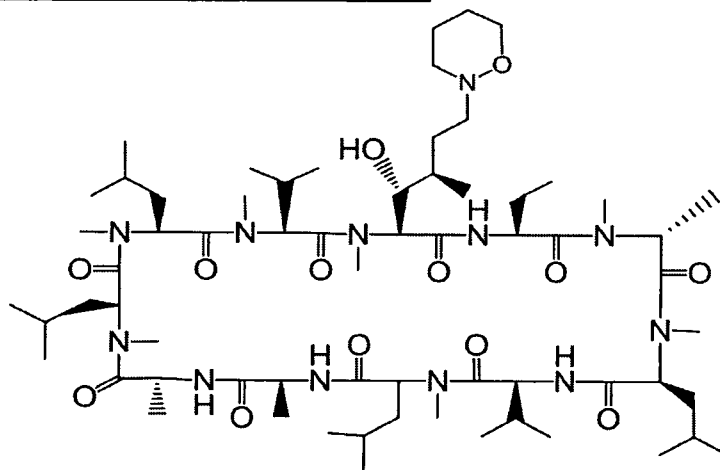


化合物 EC

【0516】 ESMS MH^+ 1344.91

【0517】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 2 種異構體 δ 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.68 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.99 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-([1,2]噁嗪烷-2-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 ED)

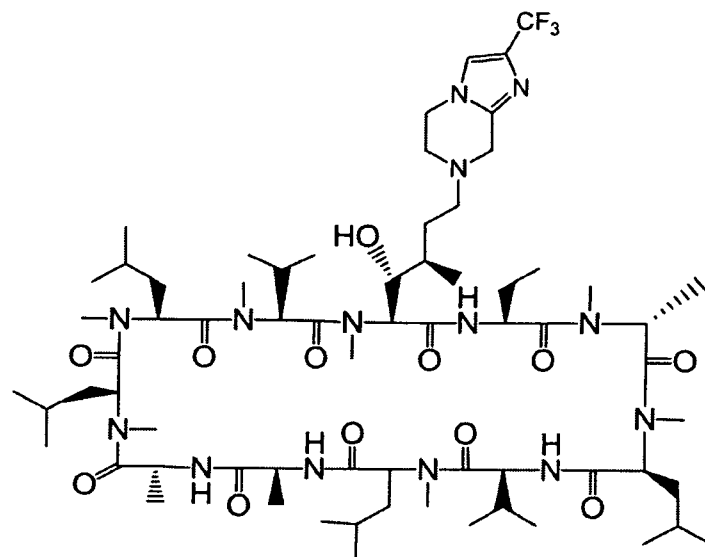


化合物 ED

【0518】 ESMS MH^+ 1276.43

【0519】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.22 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EE)



化合物EE

【0520】 ESMS MH^+ 1379.86

【0521】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 芳族CH), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0522】 根據流程 I 製備化合物 EG、EH 及 EI。以下顯示各者之結構。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EG)

【0523】 ESMS MH^+ 1302.5

【0524】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.46 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-1-(3-甲氧基-氮雜環丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EH)

【0525】 ESMS MH^+ 1275.9

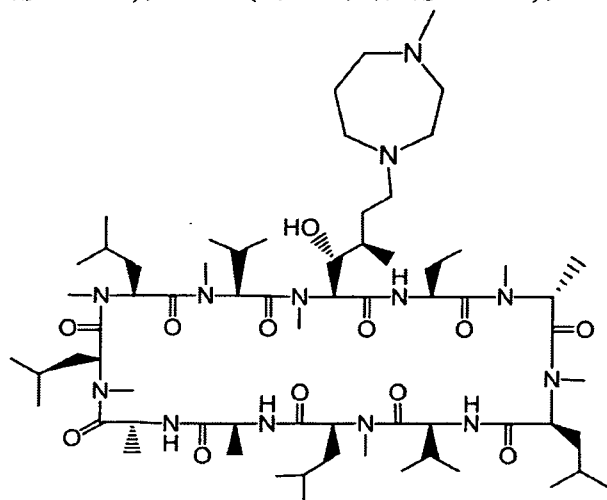
【0526】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.36 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.88 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物[(4R,5R,6S)-5-羥基-4-甲基-6-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)-庚酸] 1 環孢素 A(化合物 EI)

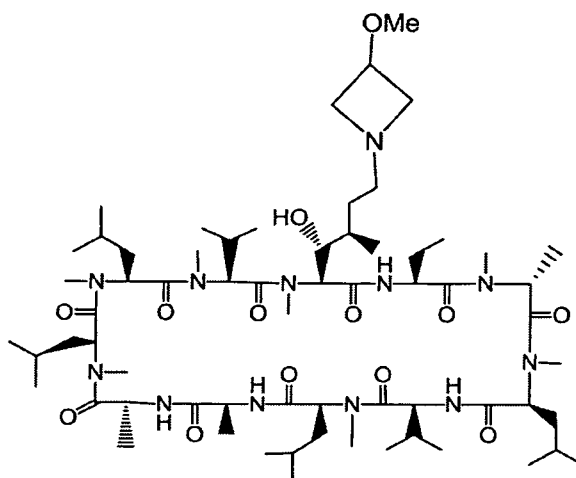
【0527】 ESMS MH^+ 1275.46

【0528】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

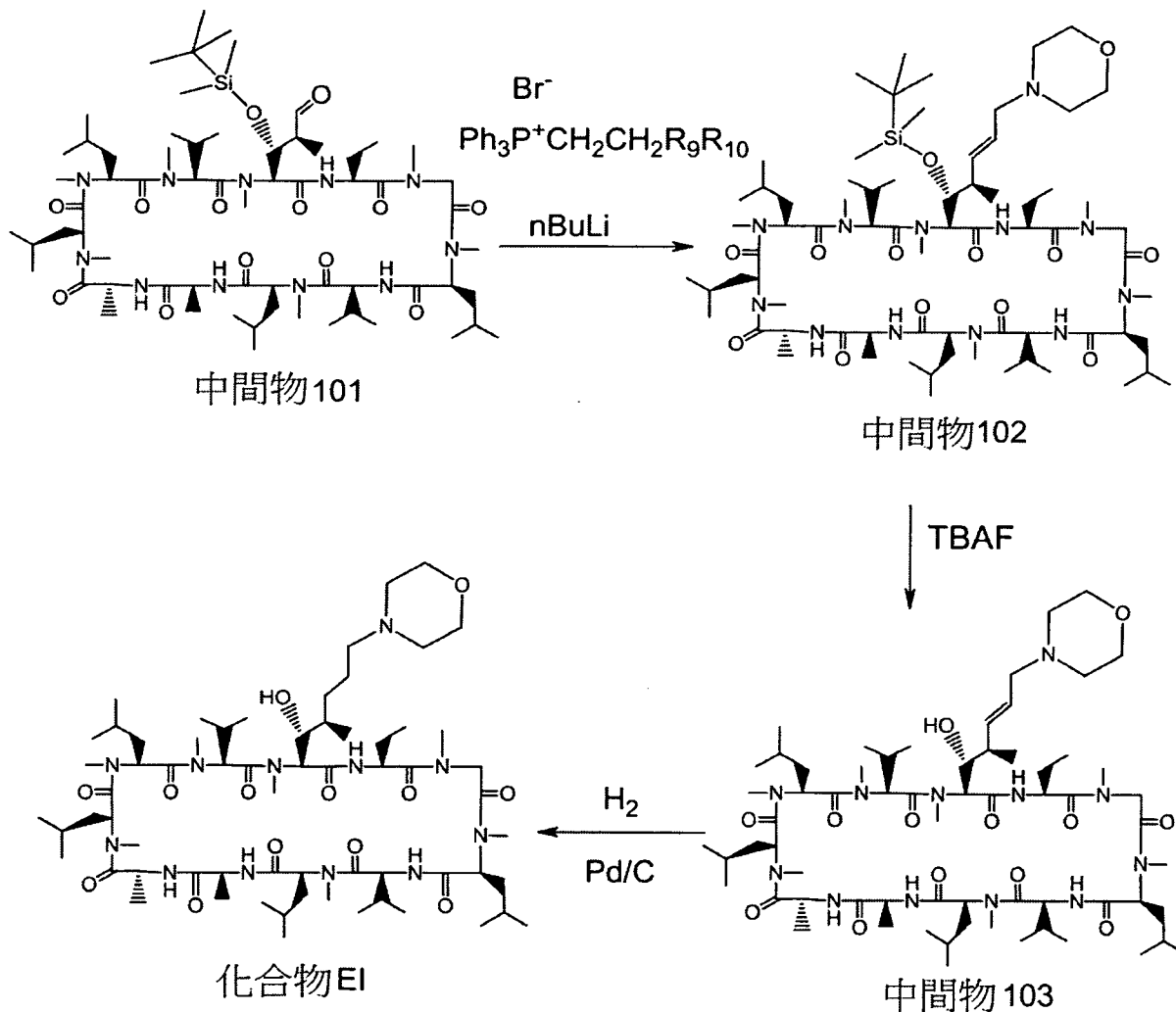


化合物 EG



化合物 EH

【0529】 如下所示，藉由使用流程 Xa，以與用於製備化合物 KG 之方式類似的方式自與中間物 15 類似之中間物製備化合物 EI。

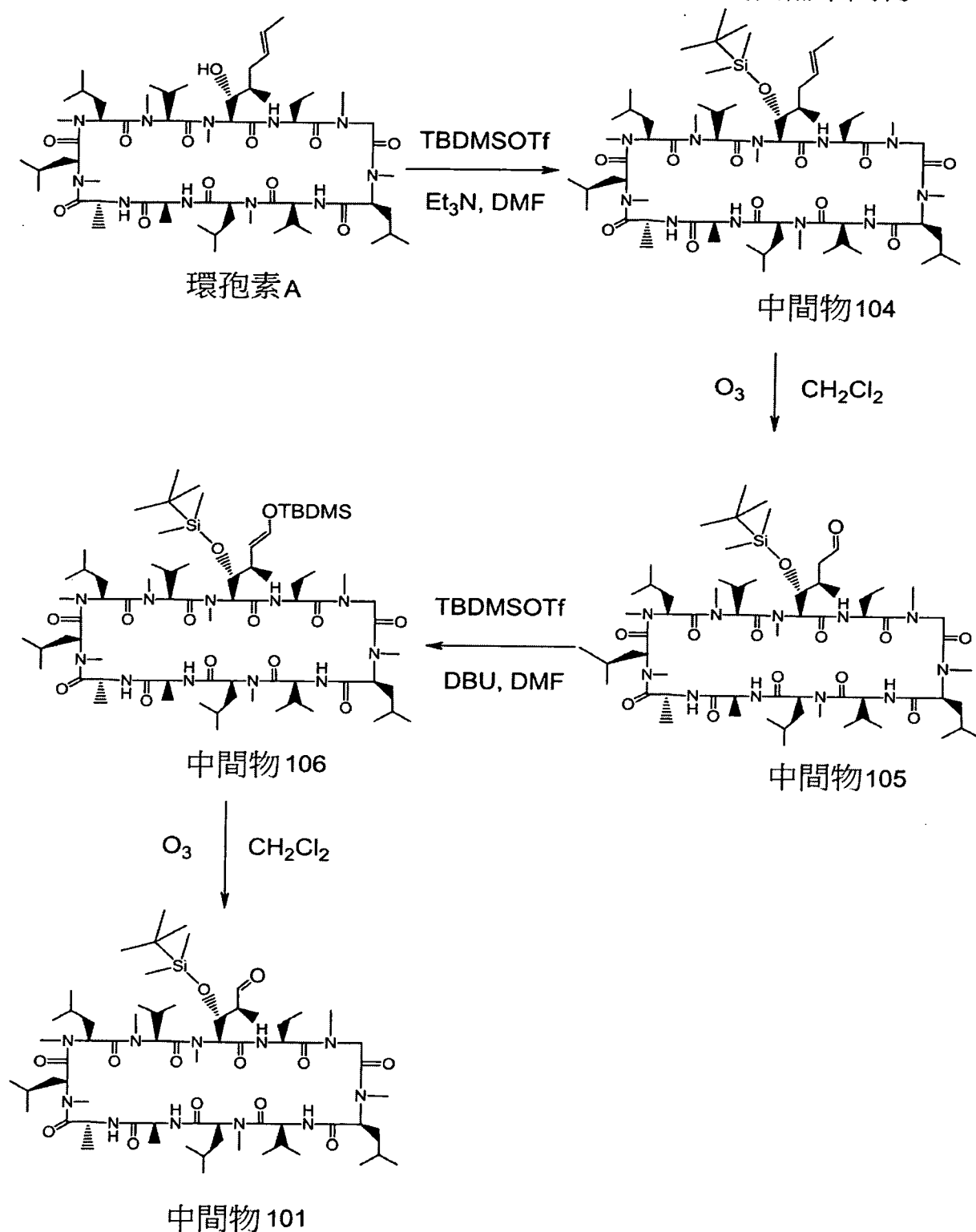


【0530】 如藉由以下所示之流程所示，以與流程 VI 中用於製備中間物 15 之方式類似的方式自 CsA 製備中間物 101。

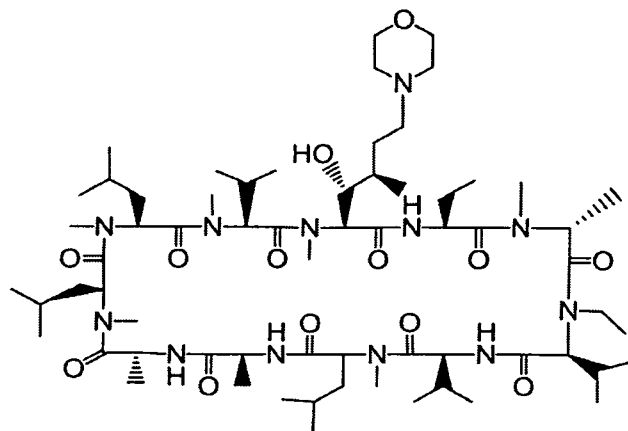
【0531】 以與流程 I 中之中間物 2 類似的方式製備中間物 104。

【0532】 以與流程 I 中之中間物 3 類似的方式製備中間物 105。

【0533】 以與流程 VI 中之中間物 14 類似的方式製備中間物 106。



[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-1-(嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Val]⁴環孢素 A(化合物 EJ)



化合物EJ

【0534】 ESMS MH^+ 1275.77

【0535】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.06 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH)。

生物及物理性質

【0536】 下表 1-27 中列出且描述式 I 實例化合物。

【0537】 本發明化合物包括下表 1-27 中所列及所述者及其醫藥學上可接受之鹽。

【0538】 顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料描述於表 28-35 中。以下給出用於獲得資料之一般性程序及分析。

【0539】 資料顯示許多具有式 I 之化合物為親環蛋白 A 之有效抑制劑($K_i < 10$ nM)，如藉由無蛋白酶 PPI 酶分析所量測。許多具有式 I 之化合物亦為非免疫抑制性的，如藉由 MLR 及 CaN 分析所量測；且比未改質環孢素 A 更可溶於水，如藉由水溶性分析所量測。然而，意外的是具有式 I 之化合物之一個子集顯示比其他具有式 I 之化合物更具免疫抑制潛能。實例包括化合物 EK、EL、EM、EN、EQ、ER、EO 及 EP。

一般性程序及分析

*無蛋白酶 PPI 酶分析

【0540】 無蛋白酶 PPI 酶分析量測由酶親環蛋白 A 催化之肽受質的順式轉化成反式之速率。添加親環蛋白 A 抑制劑(例如測試化合物)會減緩催化速率且獲得 K_i 值。 K_i 值小於 10 nM 說明測試化合物為親環蛋白 A 之有效

抑制劑。

材料

【0541】 分析緩衝液：35 mM HEPES(pH 7.8)，經 0.2 μm 過濾器過濾。在每天使用之前添加 50 μM DTT 且接著在冰上儲存緩衝液。

【0542】 酶：人類重組親環蛋白 A(Cyp A)(Sigma C3805)酶用酶稀釋緩衝液(20 mM HEPES(pH 7.8)，40%甘油，50 μM DTT 及 1 μM BSA)稀釋至 1 μM 且儲存在 -20°C 下。

【0543】 受質：於含 0.5 M LiCl 之三氟乙醇中製備 20 mg/ml 丁二醯亞胺-Ala-Ala-Pro-Phe-對硝基胺苯(SUC-AAPF-pNA)(來自 Bachem AG，L-1400)。

方法

【0544】 所有讀數皆用 Agilent 8453 分光光度計獲取，該分光光度計由比色皿夾持器、攪拌器及用以維持攪拌比色皿溫度在 $10.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 之冷卻器組成。藉由使用溫度探針來監測溫度。為防止測試化合物之紫外降解，在光路中使用玻璃載片阻斷 290 nm 以下之光。將 1.5 ml 分析緩衝液置於 3 ml 石英比色皿中且在攪拌(強力但並不快得以致產生空泡)下冷卻至 $10.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 。於 100% DMSO 中稀釋抑制劑，且接著添加至分析中至分析中之最大 DMSO 最終濃度 0.5%。獲得空白光譜，接著添加 3 μL 酶(最終濃度 2 nM)且接著添加 3 μL 受質(最終濃度 60 μM)。在 330 nm 下量測吸光度 300 秒，或對於空白操作，量測 500 秒(注意：受質必須一次性快速注射添加且即刻開始量測以使混合誤差最小)。

【0545】 相對於各抑制劑濃度之吸光度資料擬合一級速率方程以獲得速率常數(排除前 10 至 15 秒，因為混合會導致此曲線部分中之誤差)。由酶促速率常數減去背景速率常數來計算催化速率。使用催化速率常數相對於抑制劑濃度來產生指數曲線以獲得抑制劑之 K_i 值。 K_i 值指示測試化合物與親環蛋白 A 之間的結合親和力。

**鈣調神經磷酸酶(CaN)分析

【0546】 鈣調神經磷酸酶分析為一種估計測試化合物之免疫抑制潛能之手段。鈣調神經磷酸酶為一種絲胺酸-蘇胺酸蛋白質磷酸酶，其在活化

時使活化 T 細胞之核因子(NFAT)之在 T 淋巴細胞活化中重要的成員去磷酸化。結合於親環蛋白 A(Cyp A)之環孢素 A(CsA)會抑制鈣調神經磷酸酶活性，因此產生免疫抑制作用。儘管 CsA 在結合於 Cyp A 時僅抑制鈣調神經磷酸酶，但一些環孢素 A(CsA)類似物亦將在不存在 Cyp A 下結合鈣調神經磷酸酶。或者，一些 CsA 類似物結合親環蛋白 A 但不抑制鈣調神經磷酸酶活性。

【0547】 為研究作為環孢素類似物之示範性式 I 化合物之免疫抑制潛能，在存在及不存在 Cyp A 下量測其抑制鈣調神經磷酸酶活性之能力。

【0548】 所用 CaN 分析套組係基於用於量測鈣調神經磷酸酶活性之比色分析，且其可購得(Enzo Life Sciences 及 Calbiochem)。鈣調蛋白(Calmodulin)亦為鈣調神經磷酸酶活性所需且 RII 磷肽用作鈣調神經磷酸酶之高效肽受質。吾人已修改方法以使得能夠經由以與抑制劑之 1:1 複合物形式添加 Cyp A 來量測對鈣調神經磷酸酶之 Cyp A-依賴性及 Cyp A-非依賴性抑制。對釋放之游離磷酸之偵測係基於經典孔雀綠(Malachite green)分析。

材料：

【0549】 Enzo Life Sciences CaN 分析套組：BML-AK804

【0550】 2×分析緩衝液：100mM Tris(pH7.5)，200 mM NaCl，12 mM MgCl₂，1 mM DTT，0.05% NP-40，1 mM CaCl₂

【0551】 孔雀綠：BIOMOL Green™ 試劑

【0552】 鈣調蛋白(人類，重組)：在冰上解凍，用 2×分析緩衝液 1:50 稀釋，且接著在冰上儲存。

【0553】 鈣調神經磷酸酶：快速解凍，即刻在冰上儲存，用 1×分析緩衝液 1:12.5 稀釋，且接著在冰上儲存。

【0554】 R-II 受質：添加 915 μL 超純水(UPW)至 1.5 mg 小瓶受質中以得到最終濃度 0.75 mM。

【0555】 抑制劑：2.5 mM 抑制劑於 100% DMSO 中。

【0556】 Cyp A：重組人類 CypA(Sigma C3805)，1 mg/ml；亦使用由愛丁堡大學(Univ. of Edinburgh)製備的重組 6-his 標籤標記 CypA。結果之比較顯示兩種酶均得到相同結果。

方法

【0557】 *抑制劑稀釋*：抑制劑化合物於聚丙烯低結合 96 孔盤中於 UPW 中稀釋至 5×最終分析濃度。對於『無 Cyp A』之樣品，一式兩份製備抑制劑之 4 點稀釋系列以獲得最終分析濃度 10、1、0.1 及 0.01 μM 。對於『有 Cyp A』之樣品，製備 7 點稀釋系列以獲得抑制劑與 CypA 之 1:1 複合物；製備抑制劑及 Cyp A 最終分析濃度 10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.014 μM 。亦製備 Cs A 抑制劑對照以獲得有及無 10 μM Cyp A 之最終濃度 10 μM Cs A。

【0558】 *分析設置*：使用與套組一起供應之半區 96 孔盤，添加 10 μl UPW 至雙重複孔中，得到非抑制對照。添加 10 μl 抑制劑或抑制劑/Cyp A 複合物至適當樣品孔中。添加 25 μl 含 CaM 之 2×分析緩衝液至所有孔中，接著添加 5 μl CaN 至所有孔中(每孔最終濃度 40 U)，除雙重『無鈣調神經磷酸酶空白』孔，該孔係向其中添加 5 μL 1×分析緩衝液。將分析盤置放在 30°C 下之烘箱中 15 分鐘以平衡至反應溫度。藉由添加 10 μl RII 肽(0.15 mM 最終濃度)來起始反應。使反應在 30°C 下進行其中反應為線性之約 60 分鐘的一段時期。接著藉由添加 100 μl 孔雀綠試劑來終止反應。在室溫下使顏色顯現 15-30 分鐘，隨後使用盤讀取器(Molecular Devices-SpectraMax M5)量測在 620 nm 下之吸光度。藉由自所有吸光度讀數減去『無鈣調神經磷酸酶空白』且相對於 Log_{10} 抑制劑濃度繪製背景校正吸光度來分析資料。使用 GraphPad Prism 軟體相對於資料擬合 S 形劑量反應曲線。

【0559】 環孢素 A 為鈣調神經磷酸酶活性之有效抑制劑且因此為有效免疫抑制劑。其藉由結合親環蛋白 A 以形成接著結合鈣調神經磷酸酶且藉此抑制鈣調神經磷酸酶活性的複合物來發揮其免疫抑制活性。如表中所示，在鈣調神經磷酸酶/親環蛋白 A 分析中，環孢素 A 具有 210 nM 之 IC_{50} 值。因此，將可預見在此分析中之值高於 210 nM 之化合物的免疫抑制性小於環孢素 A。如可自表所見，許多式 I 化合物在此分析中產生之值比 210 nM 高得多且因此將預期免疫抑制性比環孢素 A 小得多。然而，如藉由鈣調神經磷酸酶分析所量測，式 I 化合物之一個子集顯示免疫抑制活性(IC_{50} 值在 225 nM 與 4 μM 之間)。

***混合淋巴細胞反應(「MLR」)分析

【0560】 MLR 分析廣泛用於免疫學領域中以量測 T 細胞增殖，且因此為估計測試化合物之免疫抑制潛能之另一手段。在 MLR 分析中，自稱為刺激者(例如 BALB/c 小鼠)及反應者(例如 C57BL/6 小鼠)之兩種不同小鼠品系分離之脾細胞在細胞培養物中混合，從而又引發同種免疫反應(相同物種之個體之間針對抗原的免疫性)。同種免疫性導致來自兩種小鼠品系之脾細胞群體內含有之 T 細胞穩定增殖。為確保 T 細胞增殖僅限於反應者群體(C57BL/6)，在與反應者細胞在不存在或存在不同濃度之測試化合物下共培養之前，首先經由 x 光照射使刺激者細胞(BALB/c)不活化。若培養基中存在之測試化合物具有免疫抑制性，則反應者細胞之增殖降低。總增殖係根據在細胞分裂期間發生之細胞對 $[^3\text{H}]$ -胸苷之攝取來定量。因此，免疫抑制性小於 CsA 之化合物將需要較高濃度來降低 T 細胞增殖；且不具有免疫抑制性之化合物甚至在最高測試濃度下亦將不影響 T 細胞增殖。

【0561】 自國家癌症研究所之弗里德瑞克癌症研究及開發中心(Frederick Cancer Research and Development Center of the National Cancer Institute)(Frederick, MD)獲得 6-8 週齡之雌性 C57BL/6 及 BALB/c 小鼠。自所有小鼠無菌收集脾且藉由用毛玻璃載片解聚細胞，使碎片沈降，且用完全培養基洗滌細胞兩次來製備單細胞懸浮液。完全培養基由含有 25 mM HEPES 緩衝劑(HyClone, Logan, UT)之 RPMI 1640 培養基組成，該培養基補充有 10%熱不活化胎牛血清(FBS；Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA)、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素(streptomycin)、100 U/mL 青黴素 G、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 兩性黴素 B(amphotericin B)(HyClone)、2 mM L-麩醯胺酸二肽(HyClone)及 2×10^{-5} M 2-巰基乙醇(Sigma)。洗滌細胞兩次且再懸浮於完全培養基中。使用 Beckman Coulter Z-1 粒子計數器(Fullerton, CA)進行細胞計數。藉由碘化丙啶(PI)染色，使用 Accuri C6 流式細胞儀(Ann Arbor, MI)測定細胞活力。

【0562】 來自 C57BL/6(H-2^b)及 BALB/c(H-2^d)之脾細胞分別用作反應者(R)及刺激者(S)細胞。將細胞一式三份接種在 96 孔平坦微量滴定盤(Costar, Cambridge, MA)中以使各孔含有 2×10^5 個 R 細胞及 8×10^5 個 S 細胞。在 37°C 下在含濕氣 5% CO_2 中，在不存在或存在各種濃度之 CsA、測試化合物(例

如式 I 化合物)、或培養基下培育培養物 5 天，用 ^3H -胸苷(^3H -TdR)脈衝培育之最後 16 小時，且使用 Brandel 96 孔細胞收集器(Gaithersburg, MD)進行收集。藉由在 Wallac 1450 Microbeta TriLux 閃爍計數器(Turku, Finland)中對過濾墊上之放射性進行計數來量測增殖。藉由在 2×10^5 個細胞/孔下將 S 細胞與 5 $\mu\text{g/mL}$ PHA 一起培育來進行用以證明藉由 x-光照射達成有效不活化的對照實驗。在與對於 MLR 所述之條件相同之條件下培育此等對照培養物 3 天；以與以上所述相同之方式測定淋巴細胞增殖。

****水溶性分析(於 pH 7.8 緩衝液中量測)

【0563】 藉由記錄隨濃度增加而變化的化合物沈澱之發生來量測式 I 化合物於緩衝液(pH 7.8)中之水溶性。若出現沈澱，則藉由 650 nm 下之吸光度增加來偵測沈澱之發生。

材料

【0564】 分析緩衝液：35 mM HEPES(pH 7.8)

【0565】 對照及測試化合物之儲備溶液：10 mM 於 100% DMSO 中
方法

【0566】 於 100% DMSO 中製備對照及測試化合物之 10 mM 儲備溶液。自儲備物於 DMSO 中製備一系列稀釋液以使分析中之最終濃度為 0、3.33、10、25、50、75 及 100 μM 且 DMSO 限於 1%。

【0567】 將分析緩衝液(247.5 μl)置於平底透明 96 孔盤中。對於空白樣品，添加 DMSO(2.5 μl)。對於測試及對照樣品，添加 2.5 μl 適當 DMSO 稀釋儲備物至適當孔中。所有測試及對照化合物皆一式三份執行。

【0568】 用黏性盤封條密封各盤且在 25°C 下在盤振盪器上在 250 rpm 下振盪 18 小時。

【0569】 在培育之後，去除盤封條且移除在孔中觀測到之任何氣泡。在 5 秒預振盪下在 SpectraMaxM5 上在 650 nm 下讀取各盤。

【0570】 資料檔案轉移至適當工作表中且由資料計算化合物之溶解度範圍。

【0571】 表中所示之值指示化合物保持溶解所處之以 μM (微莫耳濃度)計的濃度。

表 1：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

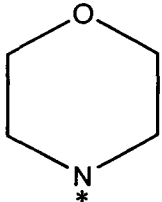
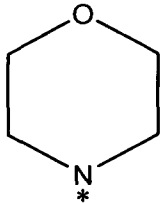
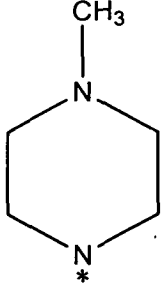
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
F	$-CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
A	$-H$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

表 2：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
L	$-CH_3$	R^{11} 為 NR^{12} ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	CH_3	0	0	1	-

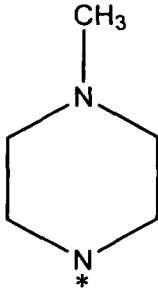
LL	-H	R^{11} 為 NR^{12} ; 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成 :  其中「*」表示與 R^5 之連接點	CH ₃	0	0	1	-
----	----	---	-----------------	---	---	---	---

表 3：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

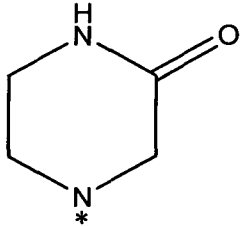
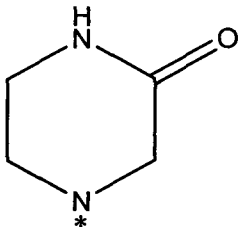
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
N	-CH ₃	R^{11} 為 NR^{12} ; 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成 :  其中「*」表示與 R^5 之連接點	H	0	0	1	-
NN	-H	R^{11} 為 NR^{12} ; 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成 :  其中「*」表示與 R^5 之連接點	H	0	0	1	-

表 4：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

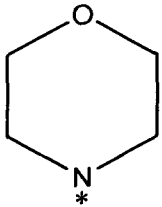
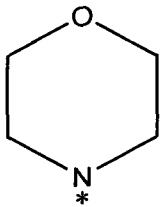
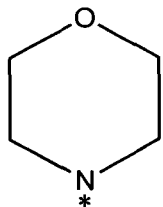
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
B	$-OCH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
C	$-H$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	3	0	1	-

表 5：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
G	$-CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	3	0	1	-

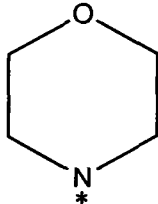
D	-CH ₂ OCH ₃	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
---	-----------------------------------	---	---	---	---	---	---

表 6：式 I 化合物，其中：R²=-CH₃，R³=-CH₂CH(CH₃)₂，R⁴=-CH₃，
R⁶=-CH₂CH₃，且 R⁸=CH₂。

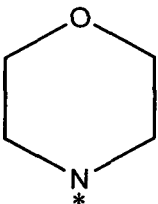
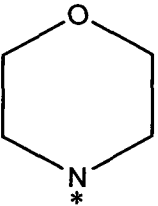
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 及R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
H	-CH ₃	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	1	1	1	-
E	-H	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	1	1	1	-

表 7：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

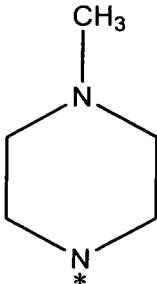
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
T	$-CH_3$	R^{11} 為 NR^{12} ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	CH_3	1	1	1	-

表 8：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

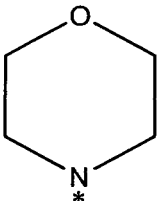
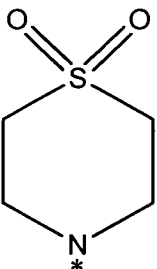
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AB	$-CH_2CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
Z	$-CH_3$	R^{11} 為 $S(O)_q$ ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	1	1	1	2

表 9：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

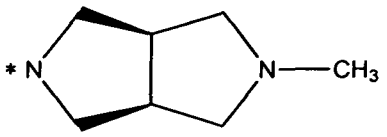
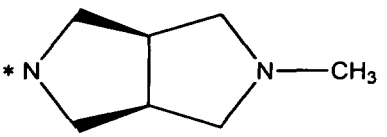
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
ZZ	$-CH_3$	R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	1	1	1	-
O	$-CH_3$	R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

表 10：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

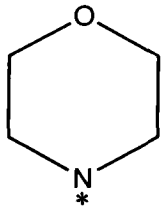
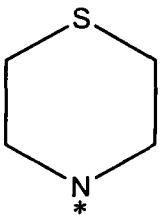
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
I	$-SCH(CH_3)_2$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
J	$-CH_3$	R^{11} 為 $S(O)_q$ ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	0

表 11：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

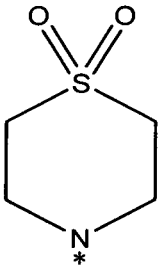
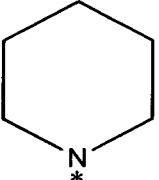
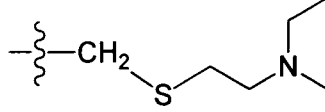
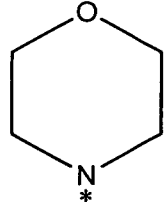
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
P	$-CH_3$	R^{11} 為 $S(O)_q$ ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	2
Q	$-CH_3$	R^{11} 為 CH_2 ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	1	1	1	-

表 12：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AC		R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

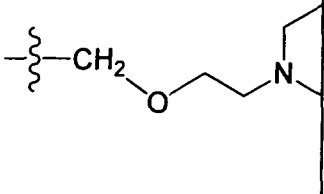
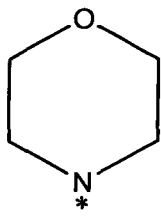
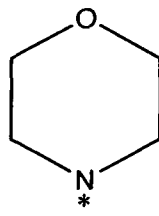
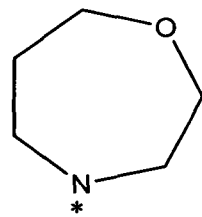
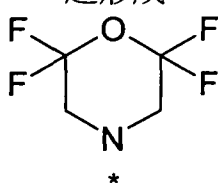
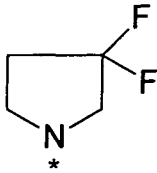
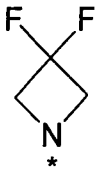
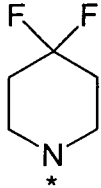
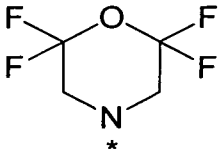
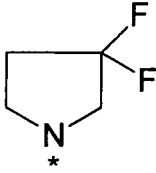
S		R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
---	---	--	---	---	---	---	---

表 13：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
V	$-CH_2OH$	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
X	$-CH_3$	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
EK	$-CH_3$	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

EL	-CH ₃	R^{11}為CF₂；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
EM	-CH ₃	R^{11}為CF₂；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
EN	-CH ₃	R^{11}為CF₂；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
EO	-CH ₂ OH	R^{11}為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
EP	-CH ₂ OH	R^{11}為CF₂；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-

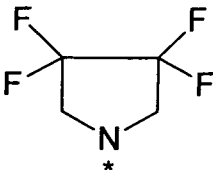
ER	-CH ₃	R¹¹為CF₂；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
----	------------------	---	---	---	---	---	---

表 14：式 I 化合物，其中：R² = -CH₃，R³ = -CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ = -CH₃，R⁶ = -CH₂CH₃，且 R⁸ = CH₂。

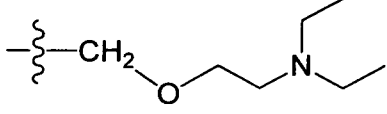
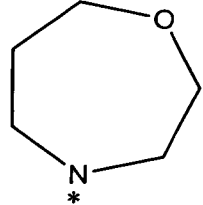
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 及R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
AD		R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及 R⁹及R¹⁰所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與 R⁵之連接點	-	0	0	1	-

表 15：式 I 化合物，其中：R² = -CH₃，R³ = -CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ = -CH₃，R⁶ = -CH₂CH₃，且 R⁸ = CH₂。

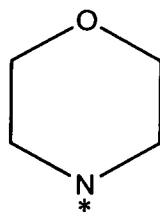
化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 及R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
K	-SCH ₃	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-

表 16：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

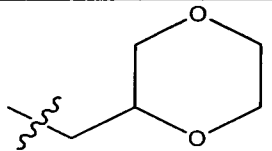
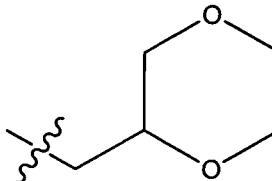
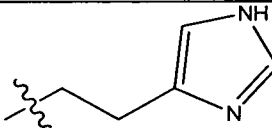
化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AF	$-CH_3$	$-H$	$-CH_2CH_2OCH_3$	-	-	0	0	0	-
AG	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2OCH_3$	-	-	0	0	0	-
M	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	-	-	0	0	0	-
U	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	-	-	1	1	0	-
ZY	$-CH_3$	$-H$	$-CH_2CH_2OCH_3$	-	-	1	1	0	-
AH	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	-	-	3	0	0	-
AI	$-CH_3$	$-H$	$-CH_2CH_2OCH_3$	-	-	3	0	0	-
AJ	$-CH_3$	$-CH_3$		-	-	0	0	0	-
ZX	$-CH_3$	$-H$		-	-	1	1	0	-
Y	$-CH_3$	$-H$		-	-	1	1	0	-

表 17：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

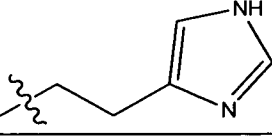
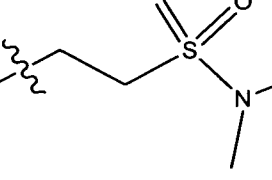
化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AK	$-CH_3$	$-H$		-	-	0	0	0	-
W	$-CH_3$	$-H$		-	-	1	1	0	-
KF	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	-	-	2	0	0	-

表 18：具有式 I 之化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2O$

化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AL	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	-	-	2	0	0	-

表 19：具有式 I 之化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2(CH_3)_2$ ，且 $R^8 = CH_2$

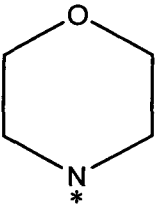
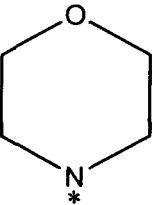
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
AM	$-SCH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起 形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
AN	-H	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起 形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

表 20：具有式 I 之化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$

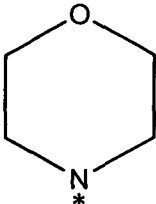
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
KG	$-CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	2	0	1	-

表 21：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9	R^{10}	R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
DA	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ 吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DB	$-CH_3$	$-CH_2$ 吡啶-2-基	$-CH_2$ 吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DC	$-CH_3$	$-CH_3$	-苯基	-	-	0	0	0	-
DD	$-CH_3$	$-CH_3$	-吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DE	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2SO_2NH_2$	-	-	0	0	0	-
DF	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ 吡啶-3-基	-	-	0	0	0	-
DG	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ 嘧啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DH	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ 吡嗪-2-基	-	-	0	0	0	-
DI	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -3-Me-咪唑-4-基	-	-	0	0	0	-
DJ	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -2-Me-吡唑-3-基	-	-	0	0	0	-
DK	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)CN$	-	-	0	0	0	-
DL	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ 吡啶-4-基	-	-	0	0	0	-
DM	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -1-Me-吡唑-4-基	-	-	0	0	0	-
DN	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CF_3$	-	-	0	0	0	-
DO	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -1-Me-3- CF_3 -吡唑-5-基	-	-	0	0	0	-
DP	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -5-F-吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DQ	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -5-Cl-吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
DR	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2$ -3- CF_3 -吡啶-2-基	-	-	0	0	0	-
EQ	$-CH_3$	$-CH_2CH_2CF_3$	$-CH_2CH_2CF_3$	-	-	0	0	0	-

表 22：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

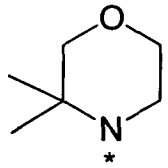
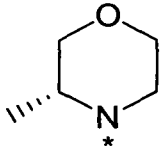
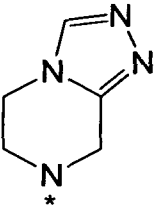
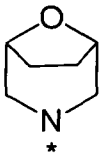
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
DS	$-CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
DT	$-CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
DU	$-CH_3$	R^{11} 為N；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

表 23：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
DV	$-CH_3$	R^{11} 為O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之N一起形 成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

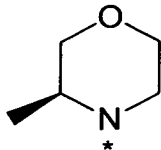
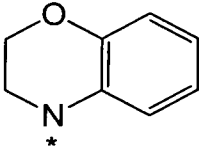
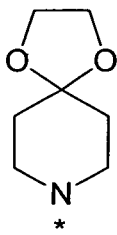
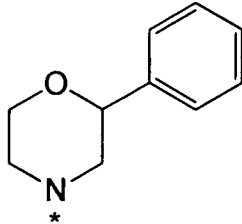
DW	-CH ₃	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形 成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
DX	-CH ₃	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形 成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-

表 24：式 I 化合物，其中：R² = -CH₃，R³ = -CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ = -CH₃，
R⁶ = -CH₂CH₃，且 R⁸ = CH₂。

化 合 物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 及R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
DY	-CH ₃	R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起 形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
DZ	-CH ₃	R¹¹為O；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起 形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-

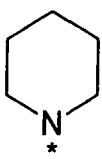
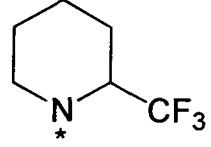
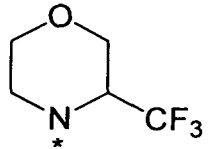
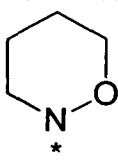
EA	-CH ₃	R^{11} 為 CH_2 ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起 形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
----	------------------	---	---	---	---	---	---

表 25：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_3$ ， $R^3 = -CH_2CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
EB	-CH ₃	R^{11} 為 CH_2 ；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
EC	-CH ₃	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-
ED	-CH ₃	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

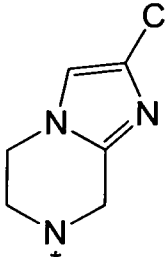
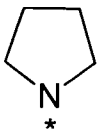
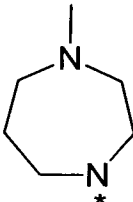
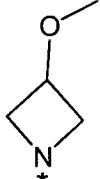
EE	-CH ₃	R¹¹為N；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-
EF	-CH ₃	R¹¹為CH₂；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-

表 26：式 I 化合物，其中：R² = -CH₃，R³ = -CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ = -CH₃，R⁶ = -CH₂CH₃，且 R⁸ = CH₂。

化合物	R ¹	R ⁹ 、R ¹⁰ 及R ¹¹	R ¹²	n	m	p	q
EG	-CH ₃	R¹¹為NR¹²；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	CH ₃	0	0	1	-
EH	-CH ₃	R¹¹為CH₂(OCH₃)；且 R⁹、R¹⁰、R¹¹以及R⁹及R¹⁰所連接之N一起形成：  其中「*」表示與R⁵之連接點	-	0	0	1	-

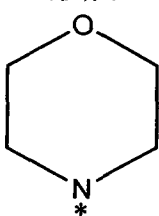
EI	-H	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起 形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	1	0	1	-
----	----	---	---	---	---	---	---

表 27：式 I 化合物，其中： $R^2 = -CH_2CH_3$ ， $R^3 = -CH(CH_3)_2$ ， $R^4 = -CH_3$ ， $R^6 = -CH_2CH_3$ ，且 $R^8 = CH_2$ 。

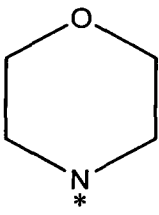
化合物	R^1	R^9 、 R^{10} 及 R^{11}	R^{12}	n	m	p	q
EJ	$-CH_3$	R^{11} 為 O；且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起 形成：  其中「*」表示與 R^5 之連接點	-	0	0	1	-

表 28：所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性

化合物	無蛋白酶 PPI酶分析* K_i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析 (+CypA)** IC_{50} (nM)	混合淋巴細胞 反應(MLR)分 析***	水溶性分 析**** (μ M)
環孢素A	1.5	210	1	10-25
F	4.5	>10,000	144	>100
A	23	>10,000		>100
L	7.3	>10,000	541	>100
LL	46	>10,000		
N	6.1	>10,000		<100
NN	120	>10,000		
B	8	>10,000		>100
G	6.2	>10,000	77	>100
C	14	>10,000	84	>100
M	90			75-100
D	10	>10,000	>1000	75-100
H	3.9	>10,000	418	>100

表 29：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶 PPI酶分析* K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞反應(MLR)分析***	水溶性分析**** (μM)
T	5	>10,000		>100
U	4	>10,000		75-100
ZY	5.7	>10,000		75-100
K	4.9	>10,000	>1000	>100
AB	5.6	>10,000		>100
Y	4.1	>10,000	>1000	>100
AK	42	>10,000		
W	1.9	>10,000		>100
Z	2	>10,000		>100
ZZ	2.6	>10,000		>100
E	24	>10,000		

表 30：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶 PPI酶分析* K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析 (+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞反應(MLR)分析***	水溶性分析**** (μM)
O	8.2	>10,000	>1000	>100
AF	28			>100
AG	18			>100
I	7.7	>10,000	>1000	25-50
AH	4.7	>10,000		>100

表 31：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶 PPI酶分析* K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析(+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞反應(MLR)分析***	水溶性分析**** (μM)
AI	3.3	>10,000		>100
AJ	12			50-75
J	3.7	6,300		50-75
P	3.2	>10,000		>100
Q	3.5	>10,000		50-75
ZX	2.3	>10,000		>100

表 32：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶 PPI酶分析* K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析 (+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞 反應(MLR)分 析***	水溶性分 析**** (μM)
AC	7.5	>10,000		>100
S	10	>10,000		>100
V	4.5	>10,000		>100
X	4.9	>10,000		>100
AD	18	>10,000		
AL	27	>10,000		>100
AN	15	>10,000		
AM	1.9	>8,900		25-50
KF	7.8	>10,000		
KG	3.8	>10,000		

表 33：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶 PPI酶分析* K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析 (+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞反 應(MLR)分析 ***	水溶性分 析**** (μM)
DA	4.9	>10,000		75-100
DB	7.4	>10,000		75-100
DC	6.0	>10,000		10-25
DD	4.8	>10,000		25-50
DE	5.8	>10,000		>100
DF	14	>10,000		>100
DG	8.5	>10,000		>100
DH	9.1	>10,000		>100
DI	4.3	>10,000		>100
DJ	5.4	>10,000		>100
DK	13	6,300		>100
DL	5.7	>10,000		>100
DM	23			
DN	5.5	>10,000		25-50
DO	2.8	>10,000		10-25
DP	16.2	>10,000		
DQ	11	>10,000		
DR	8.4	>10,000		

表 34：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶PPI 酶分析* K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析 (+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞 反應(MLR)分 析***	水溶性分析 **** (μM)
DS	12	>10,000		75-100
DT	4.7	>10,000		>100
DU	9.2	>10,000		>100
DV	4.3	>10,000	250	50-75
DW	6.5	>10,000		>100
DX	5.2	7,600	250	25-50
DY	13	>10,000		>100
DZ	6.0	>10,000		25-50
EA	22	>10,000		
EF	40	>10,000		
EB	3.7	>10,000		
EC	5.2	>10,000		
ED	3.8	>10,000		
EE	9.1	>10,000		

表 35：顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料

化合物	無蛋白酶 PPI 酶分析 * K _i (nM)	鈣調神經磷酸酶 (CaN)分析 (+CypA)** IC ₅₀ (nM)	混合淋巴細胞反應 (MLR)分析 ***	水溶性分 析**** (μM)
EJ	9.0	>10,000		>100
EG	8.2	>10,000		>100
EH	17	>10,000		>100
EI	14	>10,000		>100
EK	12	225	10	25-50
EL	10	1,300	10	75-100
EM	9.5	655	10	75-100
EN	6.7	2,400	50	25-50
EQ	4.6	780	10	25-50
ER	6.7	1,600		25-50
EO	13	1,500	50	10-25
EP	3.4	7,800		50-75

【0572】 在表 28-35 中：

*使用無蛋白酶 PPI 酶分析產生之資料。

**使用鈣調神經磷酸酶(CaN)分析產生之資料。在不存在或存在 CypA 下未觀測到對 CaN 之顯著抑制。在 Cyp A 存在(+CypA)下獲得之資料報導

於表中。

***使用混合淋巴細胞反應(「MLR」)分析產生之資料。所示值表示為相對於環孢素 A 之 IC50 的化合物之 IC50。因此，例如值 10 指示化合物之免疫抑制性比環孢素 A 小約 10 倍。

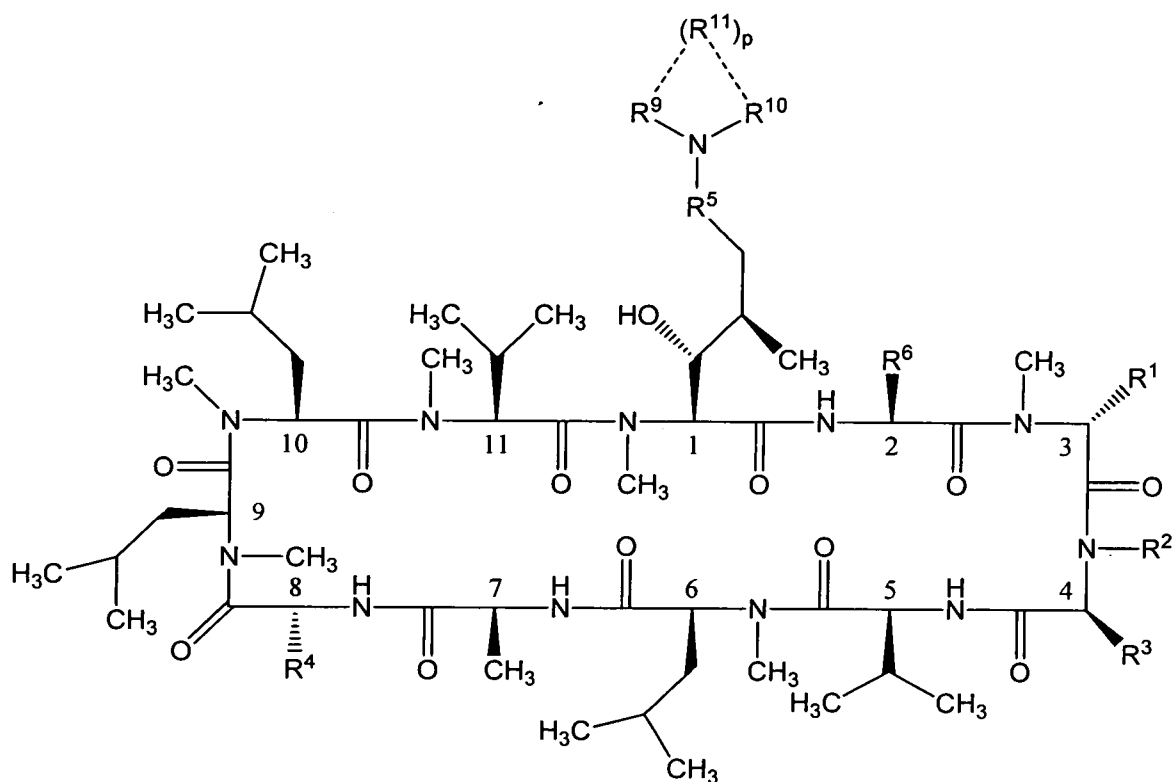
****使用水溶性分析產生之資料。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種具有式 I 之化合物

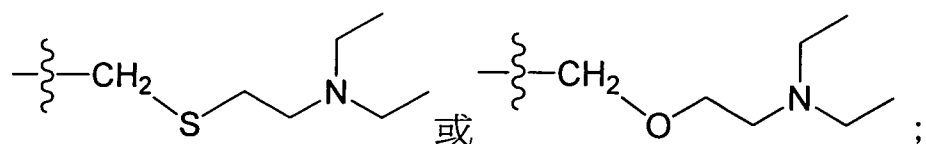


式 I

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R^1 為-H、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-CH₂F、-CH₂OCH₃、-SC₁₋₆ 烷基、-CH₃、
-CH₂CH₃、-SCH(CH₃)₂、-CH₂OH、-SCH₃、-OCH₃、-R¹³R¹⁴、



R^2 為-CH₃、-CH₂CH₃ 或-CH₂CH₂CH₃；

R^3 為-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₂(OH)、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)
或-CH₂CH(R⁷)(CH₂CH₃)；

R^4 為-CH₃ 或-CH₂OH；

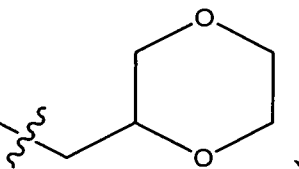
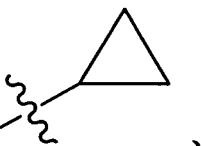
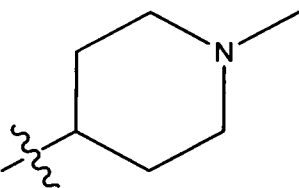
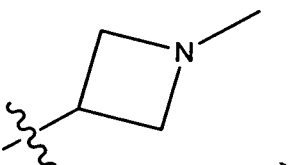
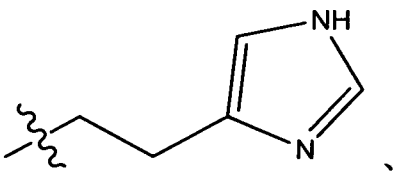
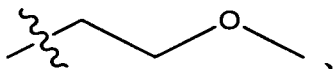
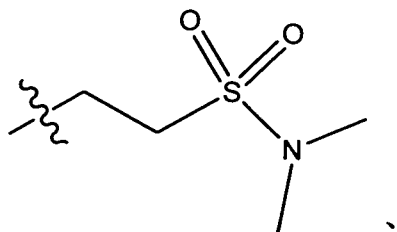
R^5 為-R⁸(CH₂)_n(C=O)_m-；

R^6 為-CH₂CH₃、-CH(CH₃)(OH)、-CH(CH₃)₂ 或-CH₂CH₂CH₃；

R^7 為 OC₁₋₅ 烷基；

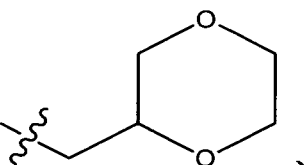
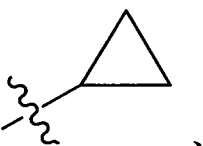
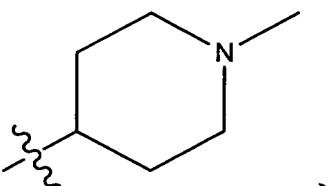
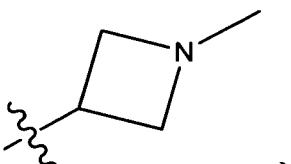
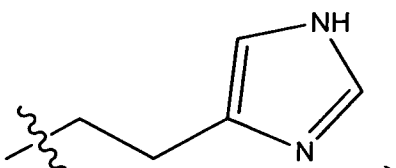
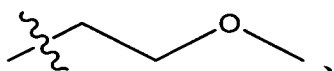
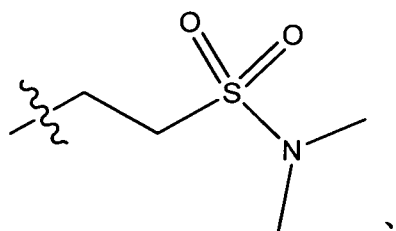
R^8 為 O、S、CH₂O、CH₂S 或 CH₂；

R^9 爲-H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 氟烷基、 C_{1-6} 烷基-雜環、氰基烷基、



C_{3-8} 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或 R^9 連同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{10} 爲-H、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 氟烷基、 C_{1-6} 烷基-雜環、氰基烷基、



C₃₋₈ 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或 R¹⁰ 連同 R¹¹、R⁹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環；

R¹¹ 為 O、NR¹²、S(O)_q、CF₂、CH(OC₁₋₆ 烷基)、C₁₋₅ 伸烷基、二價 C₃₋₈ 環烷基、二價雜環、羰基，或連同 R⁹、R¹⁰ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環；

R¹² 為 H、CH₃ 或 C₁₋₅ 烷基；

R¹³ 為 O、S、CH₂O、CH₂S、CH₂SO 或 CH₂SO₂；

R^{14} 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$ 、雜環或芳基；

$n = 0、1、2、3$ 或 4 ；

$m = 0$ 或 1 ；

$p = 0$ 或 1 ；且

$q = 0、1$ 或 2 ；

其中 R^{14} 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：

H、 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、酯、磺醯胺、酮、醛、環烷基、雜環、芳基、胺、雜環、醯胺及胍基；

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 的該雜環為單環或多環；

其中「-----」為單鍵或不存在；且

其限制條件為

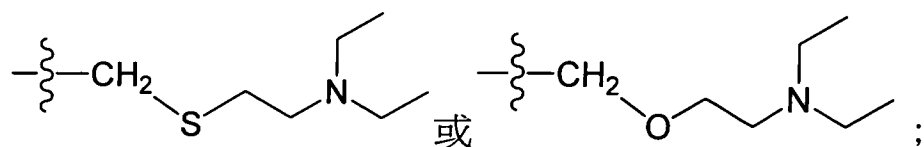
當 R^8 為 O、S、 CH_2O 或 CH_2S 時，則 n 不為 0 或 1；

當 $p = 0$ 時，則 R^{11} 及「-----」不存在；且

當 R^{11} 及「-----」不存在時，則 R^9 不直接連接於 R^{10} 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 -H、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-R^{13}R^{14}$ 、



R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ；

R^3 為 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 或 $-CH_2CH(R^7)(CH_2CH_3)$ ；

R^4 為 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$ ；

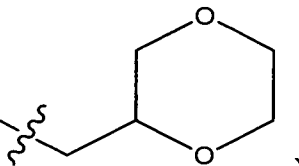
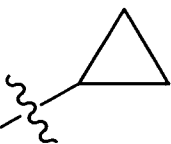
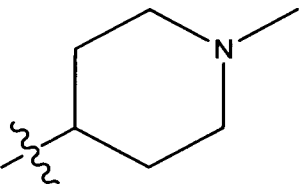
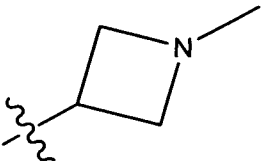
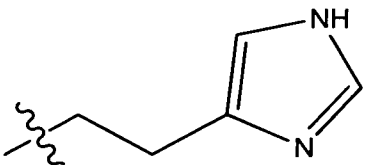
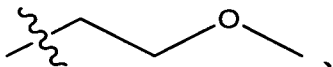
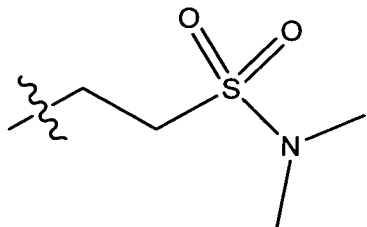
R^5 為 $-R^8(CH_2)_n(C=O)_m-$

R^6 為 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)(OH)$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_3$ ；

R^7 為 OC_{1-5} 烷基；

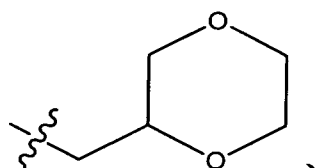
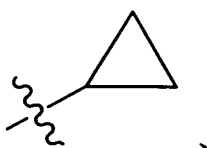
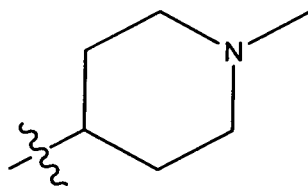
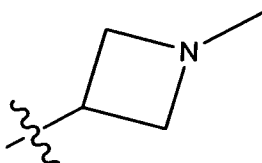
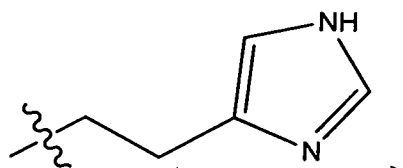
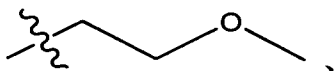
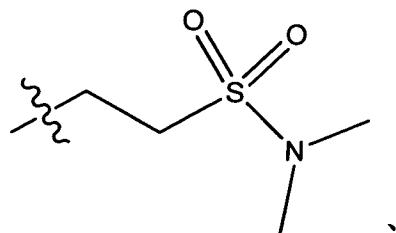
R^8 為 O、S、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2 ；

R^9 爲-H、-C₁₋₅ 烷基、



C₃₋₈ 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或連同 R^{11} 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環；

R^{10} 爲-H、-C₁₋₅ 烷基、



C₃₋₈ 環烷基、雜環、芳基或環烯基，或連同 R¹¹、R⁹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環；

R¹¹ 為 O、NR¹²、S(O)_q、C₁₋₅ 伸烷基、二價 C₃₋₈ 環烷基、二價雜環、羰基，或連同 R⁹、R¹⁰ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環；

R¹² 為 H、CH₃ 或 C₁₋₅ 烷基；

R¹³ 為 O、S、CH₂O、CH₂S、CH₂SO 或 CH₂SO₂；

R¹⁴ 為 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 環烷基、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、雜環或芳基；

$n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 ；

$m = 0$ 或 1 ；

$p = 0$ 或 1 ；且

$q = 0$ 、 1 或 2 ；

其中 R^{14} 視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群之基團取代：

H、 C_{1-6} 烷基、鹵素、羥基、酯、磺醯胺、酮、醛、環烷基、雜環、芳基、胺、雜環、醯胺及胍基；

其中包含 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 的該雜環為單環或多環；

其中「-----」為單鍵或不存在；且

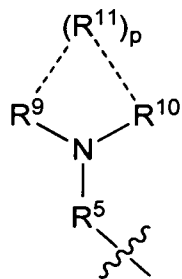
其限制條件為

當 R^8 為 O、S、 CH_2O 或 CH_2S 時，則 n 不為 0 或 1；

當 $p = 0$ 時，則 R^{11} 及「-----」不存在；且

當 R^{11} 及「-----」不存在時，則 R^9 不直接連接於 R^{10} 。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其進一步限制條件為當 R^2 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，且 R^4 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 時，則基團



不為

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$ 、

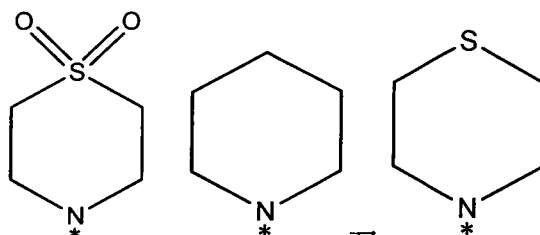
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{COOH}$ 或

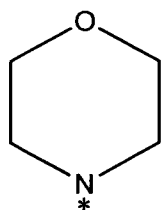
$-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ 。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其進一步限制條件為當 $m = 1$ ，且 R^2 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，且 R^4 為 $-\text{CH}_3$ ，且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 時，則 R^9 與 R^{10} 兩者皆不為 $-\text{H}$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起不形成嗎啉基。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $m = 0$ 且 R^1 不為 $-\text{H}$ 。
6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 且 $m = 0$ 。
7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 $n = 0$ 或 3 ， $m = 0$ 且 $p = 1$ 。
8. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 不為氫(H)。
9. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中當 R^1 為 H 時，則 $m = 0$ 。
10. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 $p = 0$ 且 R^9 不直接連接於 R^{10} 。
11. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中當 R^1 為 H 時，則 $m = 0$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。
12. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^2 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，且 R^8 為 CH_2 。
13. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，且 R^8 為 CH_2 。
14. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{SCH}_3$ ， R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，且 R^8 為 CH_2 。
15. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ， R^5 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 為 CH_2 ， $n = 2$ ， $m = 0$ 且 $p = 0$ 。
16. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 $p = 1$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。
17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中由 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 形成之該雜環係選自由以下組成之群：嗎啉基、哌嗪酮基、



N-甲基哌嗪基、
之連接點。

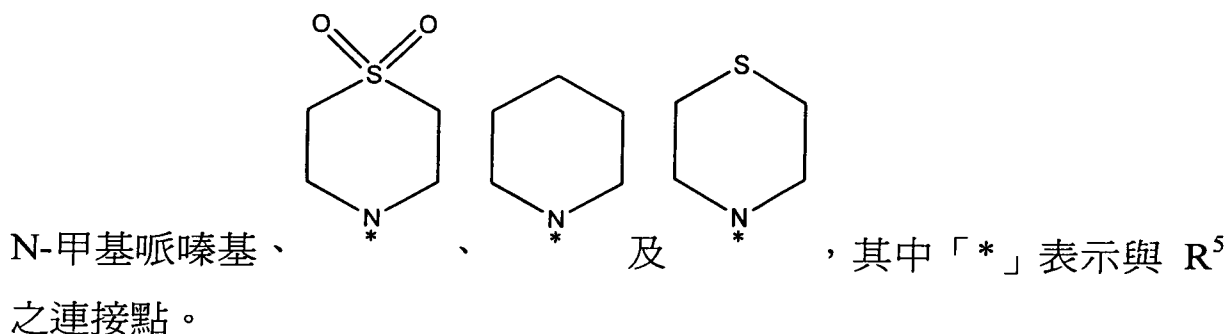
18. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 且 R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
19. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 O ， $n = 0、1、2、3$ 或 4 ， $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成嗎啉基。
20. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^8 為 CH_2 ， R^{11} 為 NR^{12} ， R^{12} 為 CH_3 ， $n = 0、1、2、3$ 或 4 ， $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成 N-甲基哌嗪基。
21. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ ， R^2 為 $-\text{CH}_3$ ， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^4 為 $-\text{CH}_3$ ， R^5 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ， R^6 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^8 為 CH_2 ， $n = 2$ ， $m = 0$ 且 $p = 0$ 。
22. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 $R^1 = -\text{CH}_3$ ， $R^2 = -\text{CH}_3$ ， $R^3 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， $R^4 = -\text{CH}_3$ ， $R^6 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， $R^8 = \text{CH}_2$ ， R^{11} 為 O ， $n = 0$ 或 3 ， $m = 0$ ， $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成：



，其中「*」表示與 R^5 之連接點。

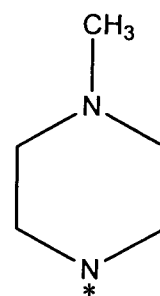
23. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $m = 0$ ， $n = 0、1、2、3$ 或 4 ，且 $p = 0$ 或 1 。
24. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $p = 1$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。

25. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 $p = 1$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。
26. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中 $p = 1$ 且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。
27. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中由 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 形成之該雜環係選自由以下組成之群：嗎啉基、哌嗪酮基、

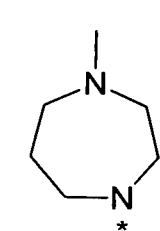
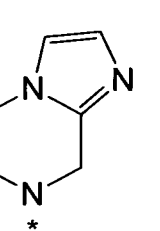
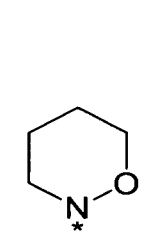
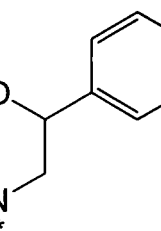
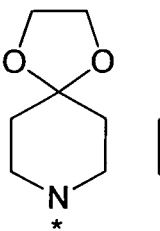
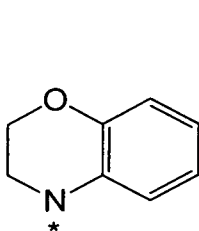
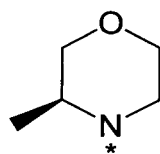
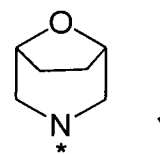
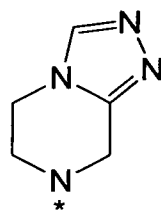
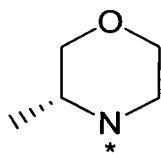
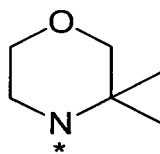
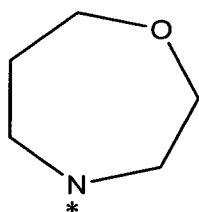
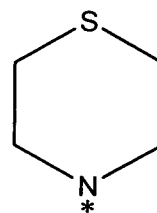
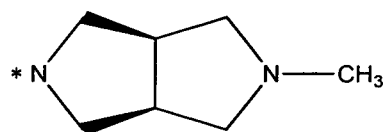
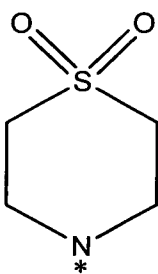
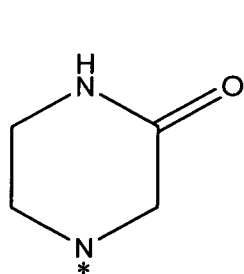


28. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； R^8 為 CH_2 ； $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 ； $m = 0$ ； $p = 1$ ，且 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成雜環。
29. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $n = 0$ 、 1 、 2 、 3 或 4 ， $m = 0$ ， $p = 0$ 或 1 ，且 R^1 為 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基。
30. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該 R^9 及 R^{10} 雜環或由 R^9 、 R^{10} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 形成之該雜環係獨立地選自由以下組成之群：
 哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啶基、1,4-二噁
 烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、內醯胺、內酯、吡啶基、吡嗪基、
 呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括 N-取代之吡啶酮)、異噁唑基、
 異噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三
 唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、喹噁啉基、酞嗪基、羥吡啶
 基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、呋啶基、
 氮雜呋啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡

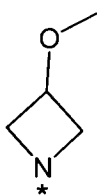
啖基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、異



喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、



及



，其中「*」指示與 R^5 之連接點。

31. 如申請專利範圍第 28 項之化合物，其中由 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成之該雜環經烷基、鹵素或鹵烷基取代。
32. 如申請專利範圍第 31 項之化合物，其中該經取代之雜環係經 $-CF_3$ 或氟取代。
33. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其選自由以下組成之群：

[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3- 甲基 -5-(甲基胺基)-1-(嗎啉 -4- 基) 己

- 酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物F)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基(N-哌嗪基))-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物L)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物M)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物N)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物AK)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物AF)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物AG)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物O)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)甲基胺基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物AJ)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-硫嗎啉基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物J)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啉基)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素A(化合物P)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-高嗎啉基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物X)；
- [(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物G)；
- [(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物AH)；
- [(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-(2-甲氧基)乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素A(化合物AI)；
- [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-1-側氧基-辛

酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 H) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧基-
 辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 T) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-二乙基胺基-1-側氧基-辛
 酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 U) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{磺酸二甲基鹽胺}-乙基
 胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 W) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺
 基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 Y) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-({1,1-二側氧基}硫嗎啉-4-
 基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 Z) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫
 吡咯并[3,4-c]吡咯基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物
 ZZ) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-1-側氧
 基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 ZY) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺
 基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 ZX) ;
 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-哌啶基)-1-側氧基-辛
 酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 Q) ;
 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-2-(N,N-二乙基胺基)乙氧基-
 己酸]¹[(S)-硫基-異丙基-Sar]³環孢素 A(化合物 AL) ;
 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-乙基
 -Sar]³環孢素 A(化合物 AB) ;
 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫甲基
 -Sar]³環孢素 A(化合物 K) ;
 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫基-
 異丙基-Sar]³環孢素 A(化合物 I) ;
 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-甲氧基
 -Sar]³環孢素 A(化合物 B) ;

- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-甲氧基亞甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 D)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-羥基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 V)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-2-二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 S)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-高嗎啉基-己酸]¹[(*R*)-2-二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 AD)；
- [(5R,6R,7S)-1-(二甲基胺基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 KF)；
- [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(*N*-嗎啉基)-辛酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 KG)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-*N*-嗎啉基-己酸]¹[(*S*)-2-二乙基胺基乙基硫甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 AC)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DA)；
- [(3R,4R,5S)-1-(雙{吡啶-2-基甲基}胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DB)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-苯基-胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DC)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-吡啶-2-基-胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DD)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-胺磺醯基-乙基)-甲基-胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DE)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DF)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({嘧啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DG)；
- [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡嗪-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(*R*)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DH)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DI) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DJ) ;

[(3R,4R,5S)-1-({2-氟基-丙基}-甲基-胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DK) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DL) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DM) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3,3,3-三氟丙基}-甲基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DN) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡唑-5-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DO) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氟-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DP) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氯-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DQ) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DR) ;

[(3R,4R,5S)-1-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DS) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-甲基胺基-((R)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DT) ;

[(3R,4R,5S)-1-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DU) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DV) ;

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DW) ;

[(3R,4R,5S)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DX)；

[(3R,4R,5S)-1-(1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DY)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-苯基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DZ)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EA)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EF)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EB)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3-三氟甲基-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EC)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-([1,2]噁嗪烷-2-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 ED)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EE)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EF)；

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EG)；

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-1-(3-甲氧基-氮雜環丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EH)；

[(4R,5R,6S)-5-羥基-4-甲基-6-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)-庚酸]¹環孢素 A(化合物 EI)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-1-(嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Val]⁴環孢素 A(化合物 EJ)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EK)；

[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EL)；

[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EM)；

[(3R,4R,5S)-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EN)；

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3,3,4,4-四氟-吡咯啉-1-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 ER)；

3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-羥基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EO)；

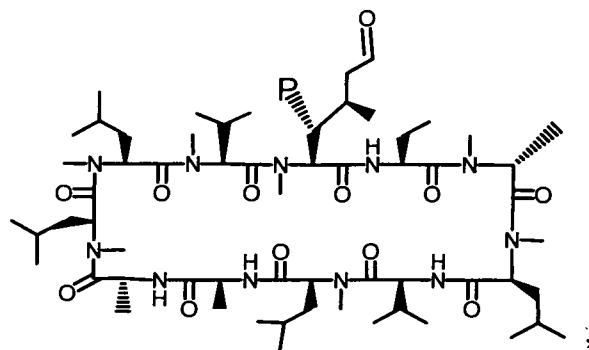
(3R,4R,5S)-1-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-羥基甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EP)；及

(3R,4R,5S)-1-[雙-(3,3,3-三氟-丙基)-胺基]-[(4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 EQ)。

34. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為活性成分、以及醫藥學上可接受之賦形劑。
35. 如申請專利範圍第 34 項之醫藥組合物，其中該化合物係以約 0.01%(w/v) 至約 1%(w/v)之量存在於該組合物中。
36. 如申請專利範圍第 34 項之醫藥組合物，其中該組合物呈乳液或水溶液形式。
37. 如申請專利範圍第 34 項之醫藥組合物，其中該組合物可為向哺乳動物之眼投與所接受。
38. 一種治療有需要之患者之醫學病狀的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
39. 如申請專利範圍第 38 項之方法，其中該患者為人類患者。
40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該醫學病狀為乾眼症、乾眼病、眼表面發炎、瞼炎、瞼腺疾病、過敏性結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主疾病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、

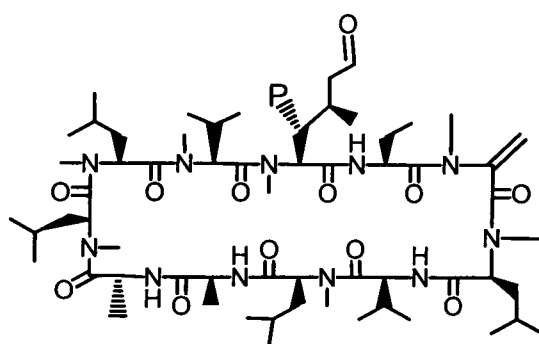
葡萄膜炎、前葡萄膜炎、貝塞特氏病(Behcet's disease)、史蒂文斯約翰遜症候群(Stevens Johnson syndrome)、眼癍痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、腺病毒角膜結膜炎、眼紅斑瘡瘡或皸裂斑。

41. 一種降低有需要之患者之角膜移植排斥反應的方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
42. 一種減輕由眼手術引起之眼發炎的方法，該方法包含向已接受眼手術之患者之眼投與治療有效量的如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
43. 一種治療有需要之患者之乾眼症的方法，該方法包含向該患者之眼投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
44. 一種增加歸因於或假定歸因於與乾燥性角膜結膜炎相關之眼發炎而使淚產生受抑制之患者之淚產生的方法，該方法包含向該患者之眼投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
45. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其中該化合物係以局部、經口或全身性方式向該患者投與。
46. 一種減輕或預防患者之眼病狀之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之化合物，其中該眼病狀係選自由以下組成之群：乾眼症、眼表面發炎、皸炎、皸腺疾病、過敏性結膜炎、翼狀胬肉、移植物抗宿主疾病之眼症狀、眼過敏、異位性角膜結膜炎、春季角膜結膜炎、葡萄膜炎、前葡萄膜炎、貝塞特氏病、眼癍痕性類天皰瘡、由病毒感染引起之慢性眼表面發炎、單純皰疹性角膜炎、腺病毒角膜結膜炎、眼紅斑瘡瘡及皸裂斑。
47. 一種製備具有下式之化合物之方法：



該方法包含

f)添加 10%鈀/碳至於乙醇中包含



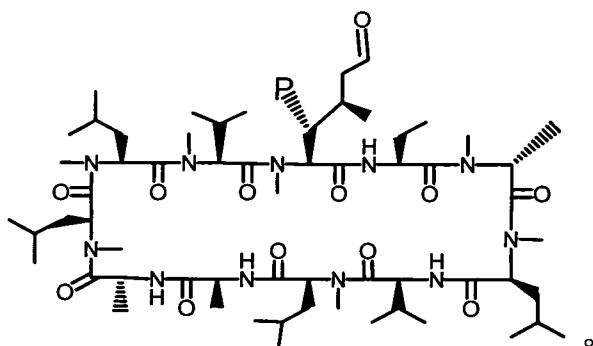
的溶液中，其中 P 為保護基；

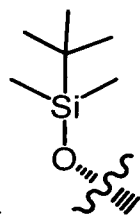
g)在氫氣氛圍下攪拌該溶液；

h)經過濾器過濾來自步驟 b 之混合物且收集濾液；

i)洗滌步驟 c 中使用之過濾器且連同來自步驟 c 之該濾液一起收集濾液；

j)蒸發來自步驟 d 之該濾液，藉此獲得具有下式之化合物作為主要產物





48. 如申請專利範圍第 47 項之方法，其中 P 爲 且該過濾器包含矽藻土。
49. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中洗滌步驟 c 中使用之該過濾器包含用乙酸乙酯洗滌該過濾器。

【0221】 添加乾燥環孢素 A(藉由與 2×40 ml 甲苯共沸加以乾燥，接著在 P₂O₅ 存在下於乾燥器中保持隔夜)(9.6 g, 8.0 mmol)於無水 THF(40 ml)中之溶液且在相同條件下攪拌反應 2 小時。在溫度增加至 -50°C 下鼓泡二氧化碳流穿過反應混合物 30 分鐘。使所得混合物歷經 2 小時之時期升溫至 15°C，接著再冷卻至 -50°C，隨後添加氯甲酸氯甲酯(7.1 ml, 80 mmol)。使反應混合物升溫至室溫隔夜，接著冷卻至 0°C 且添加乙酸(5 ml, 88 mmol)。

【0222】 使混合物升溫至室溫，蒸發溶劑且將所得混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。分離有機相、乾燥(Na₂SO₄)且濃縮得到黃色油狀物。

【0223】 藉由 MPLC 層析使用 100%乙醚 → 96%乙醚/4%甲醇之溶劑梯度來純化粗產物，得到[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 I)。

【0224】 ESMS MH⁺1214.8, MNa⁺1236.8

【0225】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 4.98 (d, 1H, 烯烴 CH₂), 5.25 (d, 1H, 烯烴 CH₂), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.59 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.85 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0226】 ¹³C NMR (CDCl₃, ppm) δ 143.96 (烯烴 C), 108.09 (烯烴 CH₂)。

【0227】 藉由用氯甲酸氯乙酯替代氯甲酸氯甲酯(製備中間物 1 時之反應物 3)，可產生中間物 16(結構在以下顯示)。中間物 4 及 16 可充當製備式 I 胺及醯胺之起始物質，如下所示及所述。

製備中間物 2

【0228】 在 0°C 下在氮氣氛圍下向[亞甲基-Sar]³環孢素 A(5 g, 4.12 mmol)(中間物 1)於 DMF(50 ml)中之溶液中添加三乙胺(10 當量, 5.75 ml, 41.2 mmol)，隨後逐滴添加 TBDMSOTf(5 當量, 4.5 ml, 20.6 mmol)(歷經 5 分鐘)且歷經 2 小時使反應混合物升溫至室溫。反應混合物用第三丁基甲基醚(200 ml)稀釋，接著依次用 2 N HCl(100 ml)及 H₂O(100 ml)洗滌。水性萃取物用第三丁基甲基醚(100 ml)萃取，且合併之有機物用 H₂O(2×100 ml)、鹽水(100 ml)洗滌，接著乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下蒸發，得到呈黏稠油狀之中間物 2。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

【0229】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.28 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 3

【0230】 將[(5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 2)(9 g, 約 4 mmol)之溶液溶解於 CH₂Cl₂(200 ml)中且添加至配備有進口(用於添加氮氣/臭氧)及連接於含有 2 M KI 溶液之德雷舍(Dreschler)瓶之出口的 3 頸燒瓶中。使反應混合物在氮氣氛圍下在固體 CO₂/丙酮浴上冷卻至 -78°C。當反應容器之溫度已穩定時, 移除氮氣且鼓泡臭氧穿過反應混合物直至其變成淡藍色(約 20 分鐘)。移除臭氧供應且鼓泡氮氣穿過反應混合物直至藍色消失, 接著添加二甲基硫醚(0.8 ml), 且使反應混合物歷經 2 小時升溫至室溫。在此時之後, 反應混合物用 H₂O(3×200 ml)洗滌, 接著乾燥(MgSO₄), 過濾且在減壓下蒸發, 得到呈澄清黏稠油狀之粗產物。

【0231】 藉由 MPLC 層析使用 100%己烷 → 40%乙酸乙酯/60%己烷之溶劑梯度來純化粗產物, 得到呈白色固體狀之中間物 3。

【0232】 ESMS MH⁺1316.67

【0233】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.53 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.84 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.33 (d, 1H, 醯胺 NH), 9.63 (s, 1H, 醛 H)。

製備中間物 4

【0234】 向[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 3)(1 g)於乙醇中之溶液中添加 10%鈹/碳(0.5 g)且在氫氣氛圍下攪拌反應 18 小時。在此時之後, 反應混合物經矽藻土墊過濾且用乙酸乙酯洗滌。蒸發溶劑留下呈蓬鬆白色固體狀之中間物 4。獲得(R)-甲基及(S)-甲基之混合物, (R):(S)約> 7:1。產物可原樣使用且稍後在合成中純化。

【0235】 ESMS MH⁺1318.77

【0236】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 9.63 (s, 1H, 醛 H)。

製備中間物 5

【0237】 向[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 4)(0.13 g, 0.1 mmol)於 1,2-二氯乙烷(1 ml)中之攪拌溶液中添加嗎啉(0.02 ml, 0.2 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.038 g, 0.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在此時之後，反應混合物用二氯甲烷(5 ml)稀釋且用 H₂O(3×5 ml)洗滌，接著乾燥(MgSO₄)有機相、過濾且蒸發。獲得呈白色固體狀之中間物 5 且在此階段不進一步純化。

【0238】 ESMS MH⁺1389.78

【0239】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.64 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.38 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備 [(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素 A(化合物 F)

【0240】 向[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素 A(中間物 5)(0.13 g, 0.1 mmol)於 THF(2 ml)中之攪拌溶液中添加氟化四丁銨 TBAF(1.0M 之 THF 溶液, 0.2 ml, 0.2 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 8 小時。在此時之後，蒸發反應溶劑，且將所得殘餘物再溶解於二氯甲烷中且用 H₂O(3×5 ml)洗滌。乾燥(MgSO₄)有機相、過濾且蒸發得到白色固體。依次使用甲醇(收集 TBDMS 雜質)及含 5%氨之甲醇使粗產物穿過 5 g SCX(酸性)濾筒。合併鹼性溶離份且蒸發得到呈純白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)己酸]¹[(R)-Me-Sar]³環孢素 A(化合物 F)。

【0241】 ESMS MH⁺1275.69

【0242】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0243】 儘管流程 I 顯示嗎啉為步驟 4 時之反應物，但可使中間物 4 與其他雜環或胺反應以產生一組相應中間物。各所得中間物皆可接著根據流程 I 之步驟 5 分別脫保護以產生式 I 化合物。舉例而言，可使 N-甲基哌嗪、哌嗪酮或二乙胺(NH(CH₂CH₃)₂)分別與中間物 4 反應以產生三種不同式

I 化合物，其中 $n = 0$ 且 $m = 0$ 。

製備化合物 L

【0244】 因此，使用流程 I 中所示之程序，以 N-甲基哌嗪作為步驟 4 時之反應物，獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基(N-哌嗪基))-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(中間物 50)(ESMS MH^+ 1402.81)。如步驟 5 中所示使中間物 50 脫保護得到呈白色固體狀之化合物 L[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基(N-哌嗪基))-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)。

【0245】 ESMS MH^+ 1288.74

【0246】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.38 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備化合物 M

【0247】 使用流程 I 中所示之程序，以二乙胺作為步驟 4 時之反應物，獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(中間物 51)(ESMS MH^+ 1375.87)。

【0248】 根據流程 I 中之步驟 5 使中間物 51[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)脫保護得到呈白色固體狀之化合物 M[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)。

【0249】 ESMS MH^+ 1261.82

【0250】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.82 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備化合物 N

【0251】 使用流程 I 中所示之程序，以哌嗪酮作為步驟 4 時之反應物，獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A(中間物 52)(ESMS MH^+ 1402.88)。

【0252】 接著根據流程 I 中之步驟 5 使中間物 52([(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A) 脫保護得到呈白色固體狀之化合物 N([(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-3-哌嗪酮)-己酸]¹[(R)-Me-Sar]³ 環孢素 A)。

【0253】 ESMS MH⁺1288.81

【0254】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.10 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.32 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0255】 使用流程 I 中所示之程序，以適當胺製備以下化合物：

化合物 AK(參見表 17)[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A

【0256】 ESMS MH⁺1300.4

【0257】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.79 (bs, 1H, 咪唑 CH), 7.25 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.54 (bs, 2H, 咪唑 CH 及 醯胺 NH), 7.82 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.04 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 AF(參見表 16)[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A

【0258】 ESMS MH⁺1263.6

【0259】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 AG(參見表 16)[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基)甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A

【0260】 ESMS MH⁺1277.6

【0261】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.89 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 O(參見表 9),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A

【0262】 ESMS MH⁺1314.7

【0263】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.21 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.41 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.79 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.79 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

化合物 AJ(參見表 16),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)甲基胺基-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0264】 ESMS MH^+ 1319.6

【0265】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.13 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.44 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.75 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.91 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

化合物 J(參見表 10),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-硫嗎啉基)-己酸] $^1[(\text{R})\text{-Me-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0266】 ESMS MH^+ 1291.58

【0267】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.18 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.42 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.76 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.92 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

化合物 P(參見表 11),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(1,1-二側氧基-N-硫嗎啉基)-己酸] $^1[(\text{R})\text{-Me-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0268】 ESMS MH^+ 1323.77

【0269】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.14 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.51 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.71 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.97 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

化合物 X(參見表 13),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-高嗎啉基-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0270】 ESMS MH^+ 1289.67

【0271】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.19 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.41 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.78 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.91 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

化合物 EK(參見表 13),[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0272】 ESMS MH^+ 1347.67

【0273】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.15 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.53 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.73 (d, 1H, 鹽胺 NH), 8.08 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

化合物 EL[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸] $^1[(\text{R})\text{-甲基-Sar}]^3$ 環孢素 A

【0274】 ESMS MH^+ 1295.91

【0275】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EM[(3R,4R,5S)-(3,3-二氟-氮雜環丁烷-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

【0276】 ESMS MH^+ 1281.56

【0277】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EN[(3R,4R,5S)-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

【0278】 ESMS MH^+ 1309.55

【0279】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 ER[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3,3,4,4-四氟-吡咯啶-1-基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

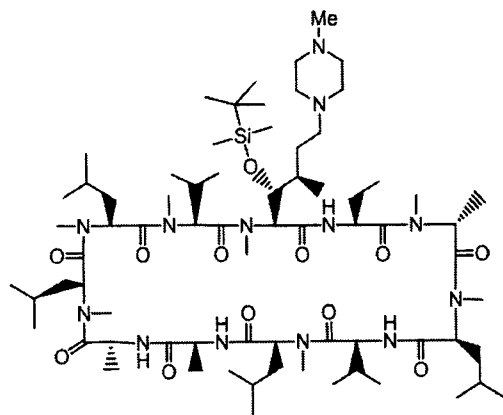
【0280】 ESMS MH^+ 1331.52

【0281】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

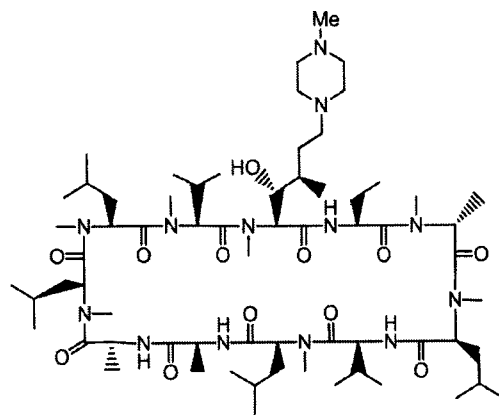
化合物 EQ (3R,4R,5S)-1-[雙-(3,3,3-三氟-丙基)-胺基]-[(4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A

【0282】 ES/MS: 1398.0 MH^+

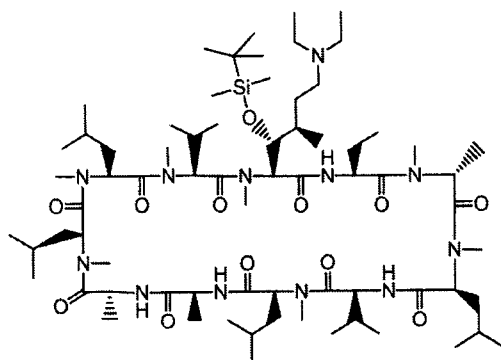
【0283】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。



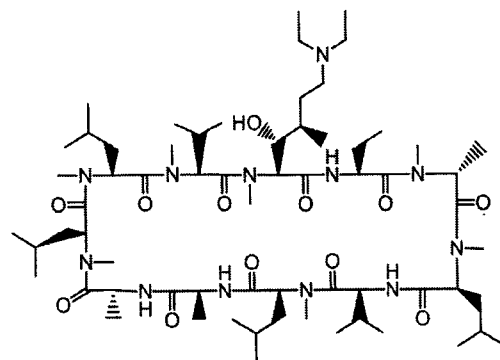
中間物 50



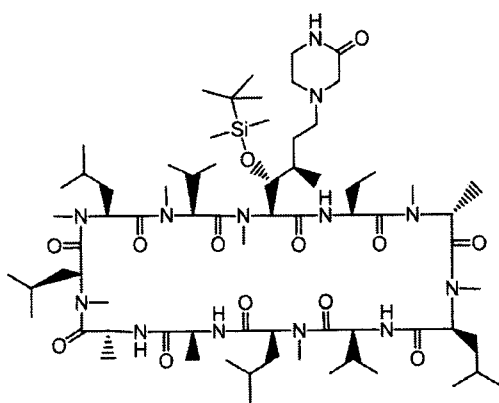
化合物 L



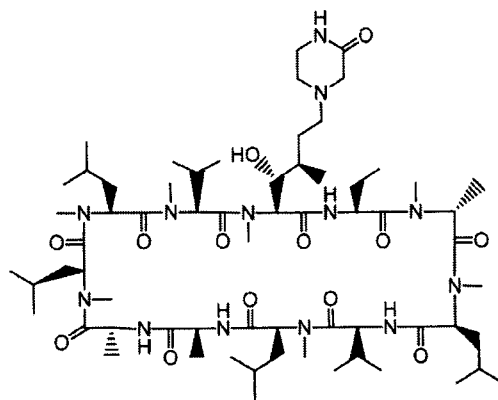
中間物 51



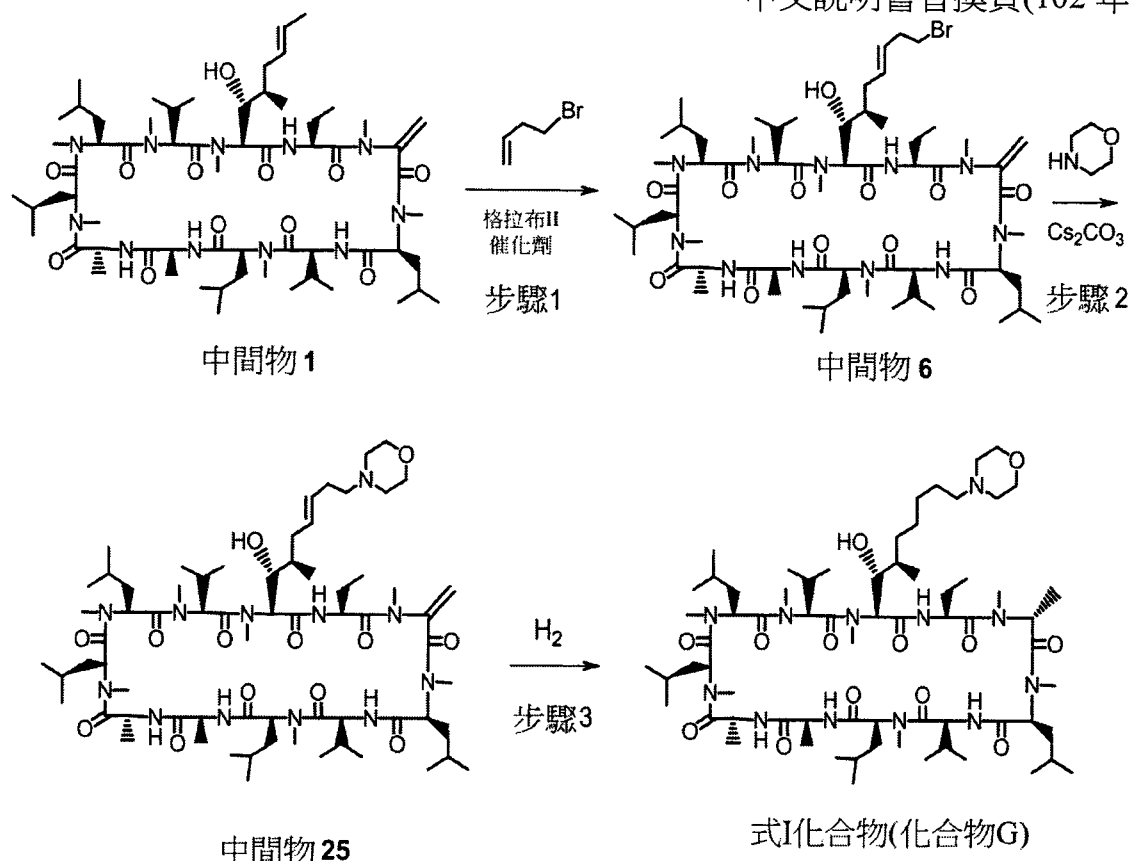
化合物 M



中間物 52



化合物 N



製備中間物 6

【0286】 將[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 1)(242 mg, 0.2 mmol)及 4-溴丁-1-烯(405 mg, 3.0 mmol)溶解於無水二氯甲烷(4 mL)中。混合物用氮氣淨化，隨後添加第二代格拉布催化劑(40 mg, 0.048 mmol)，接著回流 18 小時。冷卻反應混合物至室溫，接著藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 → 96% 二氯甲烷 /4% 甲醇之溶劑梯度純化，得到呈灰白色固體狀之 [(3E,6R,7R,8S)-1-溴-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-壬-3-烯酸]¹ 環孢素 A(中間物 6)。

【0287】 第二代格拉布催化劑(格拉布 II 催化劑)描述於美國專利申請公開案第 2003/0186855 號中。若需要在位置 1 處產生較長側鏈，則可在步驟 1 時使用較長鏈溴化烯烴。

【0288】 ESMS MH^+ 1306.7/1308.7

【0289】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.07 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 25

【0290】 將 3E,6R,7R,8S)-1-溴-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-壬-3-烯

酸]¹環孢素 A(中間物 6)(260 mg, 0.2 mmol)溶解於乙腈中。添加嗎啉(385 μ L, 0.4 mmol)、碳酸銨(255 mg, 0.8 mmol)及催化量之碘化鉀。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。再添加一定量之嗎啉(100 μ L, 0.1 mmol)且攪拌反應混合物 3 小時,隨後蒸發揮發物。殘餘物藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 $\rightarrow$ 含 0.21 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化。將所得物質溶解於乙酸乙酯中,用水洗滌三次,經硫酸鈉乾燥且濃縮,得到呈白色固體狀之[(3E,6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬-3-烯酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 25)。

【0291】 ESMS MH⁺1313.8

【0292】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.62 (m, 2H, 醯胺 NH), 8.00 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備化合物 G

【0293】 將[(3E,6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬-3-烯酸]¹[亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 25)(68 mg, 0.054 mmol)溶解於乙醇(6 mL)中,用 10%鈀/碳(68 mg)處理,接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 65 小時。添加新鮮催化劑(68 mg)至反應混合物中且再繼續氫化 24 小時。反應混合物經矽藻土過濾,接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 $\rightarrow$ 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化,得到呈白色固體狀之[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 G)。

【0294】 ESMS MH⁺1317.8

【0295】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0296】 使用流程 II 中所示之程序,以適當胺製備以下化合物:

化合物 AH(參見表 16)[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-二乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

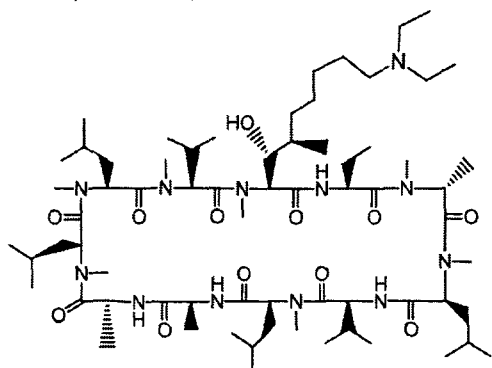
【0297】 ESMS MH⁺1303.8

【0298】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。

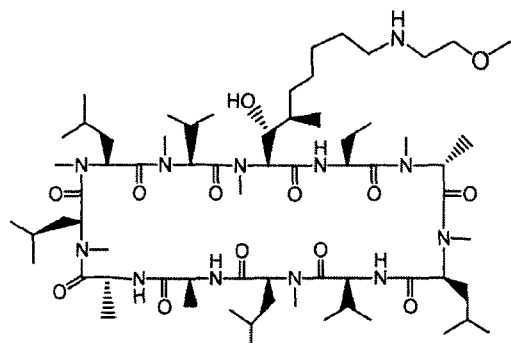
化合物 AI(參見表 16)[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-(2-甲氧基) 乙基胺基-壬酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0299】 ESMS MH⁺1305.7

【0300】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。



化合物AH

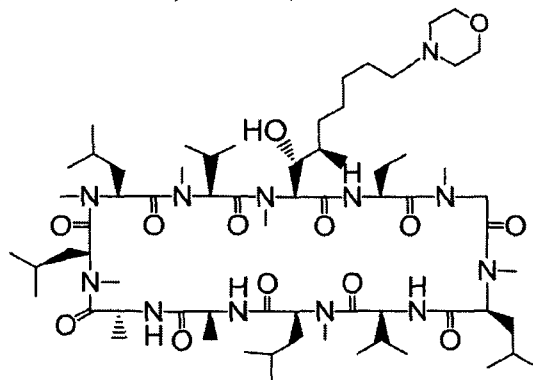


化合物AI

化合物 C(參見表 4)[(6R,7R,8S)-7-羥基-6-甲基-8-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-壬酸]¹環孢素 A

【0301】 ESMS MH⁺1303.8

【0302】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.5 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.7 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH)。



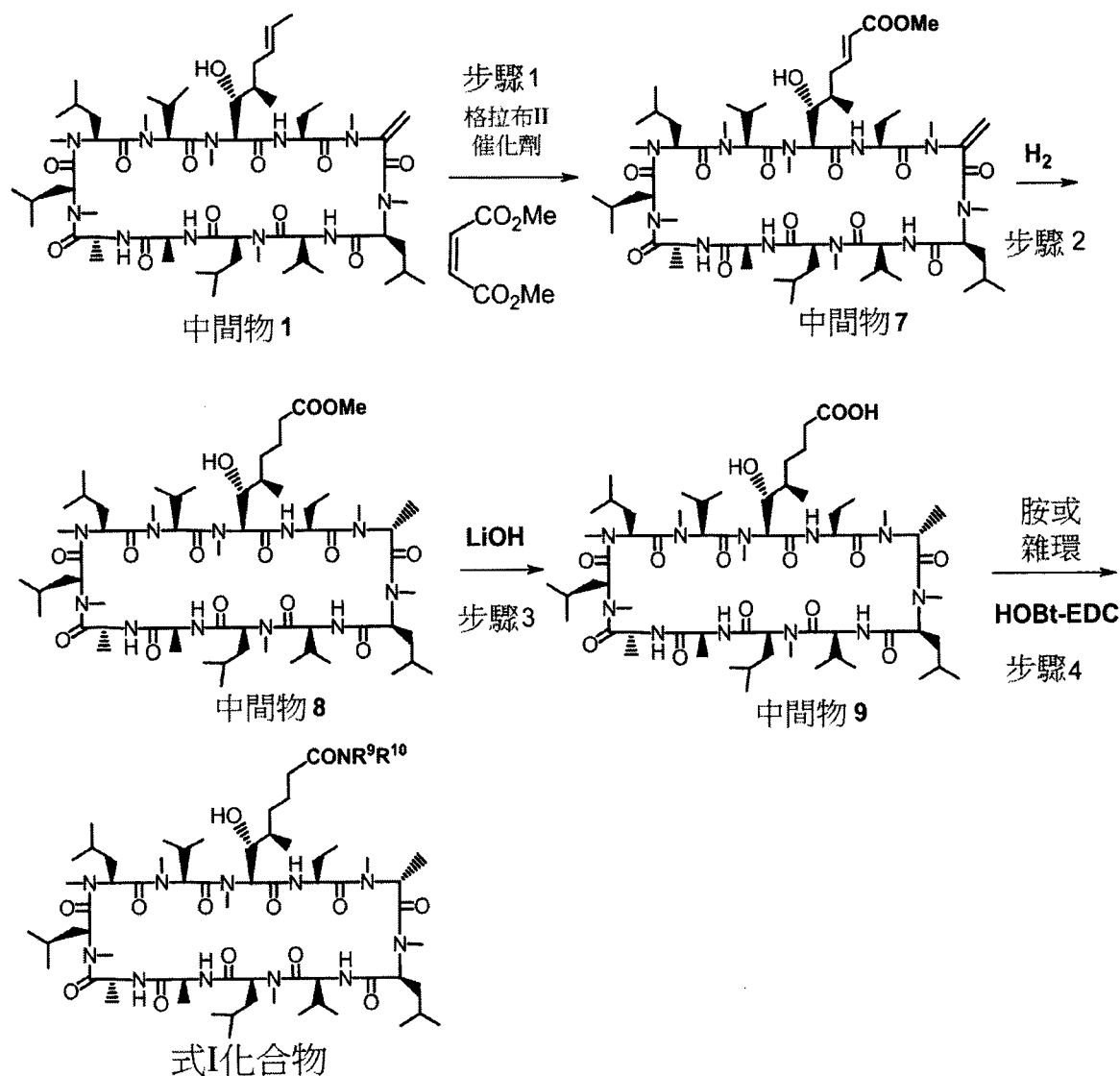
化合物C

流程 III

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 n = 1 且 m = 1。

【0303】 流程 III 及 IV 描述合成式 I 醯胺之高效方法。流程 III 描述使用利用格拉布 II 催化劑進行之複分解而流程 IV 描述使用維蒂希(Wittig)化學。複分解途徑(流程 III)比自中間物 1 起始之維蒂希途徑(流程 IV)縮短兩個步驟。

流程 III



製備中間物 7

【0304】 將亞甲基-Sar³環孢素 A(中間物 1)(242 mg, 0.2 mmol)及順丁烯二酸二甲酯(376 μ L, 3.0 mmol)溶解於無水二氯甲烷(4 mL)中。混合物用氮氣淨化，隨後添加第二代格拉布催化劑(40 mg, 0.048 mmol)，接著回流 18 小時。冷卻反應混合物至室溫，接著藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 $\rightarrow$ 96%二氯甲烷/4%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈灰白色固體狀之 [[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]甲酯]¹[亞甲基-Sar³環孢素 A(中間物 7)]。

【0305】 ESMS MH^+ 1258.98

【0306】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 5.74 (d, 1H, 烯烴), 7.00 (dt, 1H, 烯烴), 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.60 (d, 1H, 醯胺 NH),

7.79 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 8

【0307】 將[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]甲酯¹[(亞甲基-Sar)³環孢素 A(中間物 7)](68 mg, 0.054 mmol)溶解於乙醇(6 mL)中，用 10%鈦/碳(68 mg)處理，接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 65 小時。添加新鮮催化劑(68 mg)至反應混合物中且再繼續氫化 24 小時。反應混合物經矽藻土過濾，接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]甲酯¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 8)。

【0308】 ESMS MH⁺1262.71

【0309】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 8 製備中間物 9

【0310】 將[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]甲酯¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 8)(0.34 g, 0.27 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)中，接著用氫氧化鋰(64 mg, 1.5 mmol)於水(4 mL)中之溶液處理。在室溫下攪拌反應混合物 25 小時，接著濃縮。殘餘物用乙酸乙酯及 1 N HCl 處理。有機相用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 9)。

【0311】 ESMS MH⁺1248.6

【0312】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.61 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0313】 如下所述，視與流程 III 中之步驟 4 時之中間物 9 反應的胺或雜環之結構而定，流程 III 中所示之程序可通常適合於產生多種式 I 化合物。

自中間物 9 製備化合物 H

【0314】 將[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基氨基)-辛二酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 9)(50 mg, 0.04 mmol)溶解於乙腈(2 mL)中且在 0°C 下在氮氣下攪拌。依次添加嗎啉(8 μ L, 0.09 mmol)、N-羥基苯并三唑(10 mg, 0.05 mmol)及 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(11 mg, 0.056 mmol)。使反應混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著使其升溫至室溫且攪拌 17 小時。移除揮發物且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，有機相用水、鹽水洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-N-嗎啉基-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 H)。

【0315】 ESMS MH⁺1318.0

【0316】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.01 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 T

【0317】 藉由用 N-甲基哌嗪替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 $\rightarrow$ 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 T)。

【0318】 ESMS MH⁺1330.8

【0319】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.00 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 U

【0320】 藉由用二乙胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷 $\rightarrow$ 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基氨基)-1-二乙基氨基-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 U)。

【0321】 ESMS MH⁺1303.8

【0322】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 W

【0323】 藉由用 2-胺基-乙烷磺酸二甲基醯胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用甲醇純化之後獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{磺酸二甲基醯胺}-乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 W)。

【0324】 ESMS MH⁺1382.6

【0325】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.99 (t, 1H, 醯胺 NH), 7.23 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.62 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.12 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 Y

【0326】 藉由用 2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 → 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-{1H-咪唑-4-基}-乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 Y)。

【0327】 ESMS MH⁺1341.9

【0328】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.61 (m, 1H, 醯胺 NH), 6.82 (bs, 1H, 咪唑 CH), 7.22 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.56 (bs, 1H, 咪唑 CH), 7.64 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.12 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 Z

【0329】 藉由用硫嗎啉 1,1-二氧化物替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用甲醇純化之後獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-({1,1-二側氧基}硫嗎啉-4-基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 Z)。

【0330】 ESMS MH⁺1365.3

【0331】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.58 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.08 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0332】 化合物 H、T、U、W、Y 及 Z 之化學結構及因此其式在下文展示。

自中間物 9 製備化合物 ZZ

【0333】 藉由用(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇至含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-(3aR*,6aS*)-2-甲基八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基)-1-側氧基-辛酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(化合物 ZZ)。

【0334】 ESMS MH+1356.6

【0335】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.00 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 ZY

【0336】 藉由用 2-甲氧基-乙胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由矽膠層析使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(2-甲氧基乙基胺基)-1-側氧基-辛酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(化合物 ZY)。

【0337】 ESMS MH+1306.0

【0338】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 6.39 (bt, 1H, 醯胺 NH), 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.59 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.11 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 9 製備化合物 ZX

【0339】 藉由用(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺替代製備化合物 H 之上述程序中之嗎啉，在藉由矽膠層析使用 100% 二氯甲烷至 95% 二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(1,4-二噁烷-2-基甲基)胺基)-1-側氧基-辛酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(化合物 ZX)。

【0340】 ESMS MH+1347.7

【0341】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 6.41 (dd, 1H, 醯胺 NH), 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.62 (bs, 2H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.12 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0342】 使用流程 III 中所述之程序，在步驟 4 中使用哌啶製備化合物 Q。

化合物 Q(參見表 11)[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-哌啶基)-1-側氧基-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A

【0343】 ESMS MH⁺1315.6

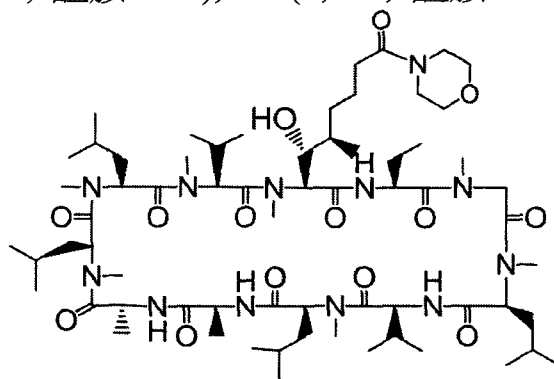
【0344】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.02 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0345】 使用流程 III 中所述之程序，以環孢素 A 作為起始物質以及嗎啉作為步驟 4 中之胺製備化合物 E。

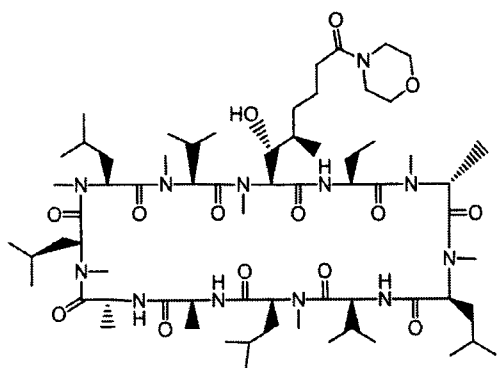
化合物 E[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-1-側氧基-辛酸]¹環孢素 A

【0346】 ESMS MH⁺1303.68

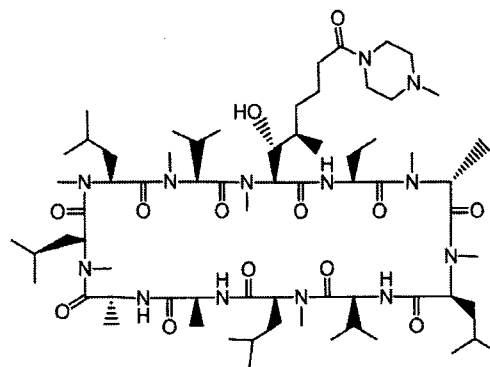
【0347】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.5 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.1 (d, 1H, 醯胺 NH)。



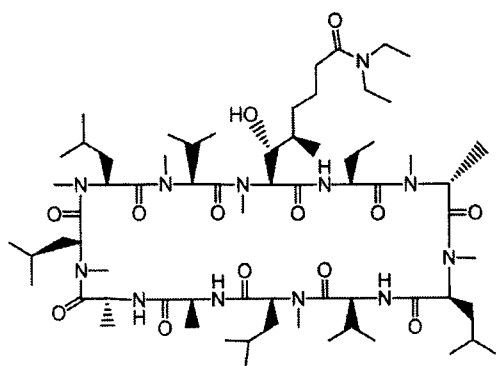
化合物 E



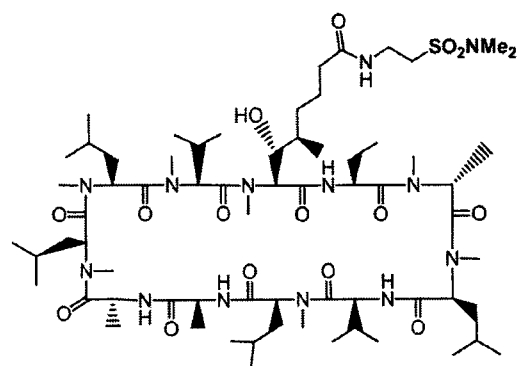
化合物H



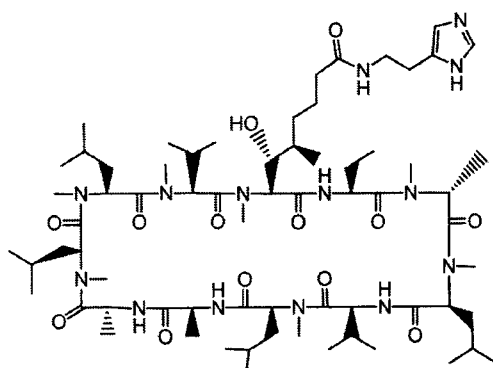
化合物T



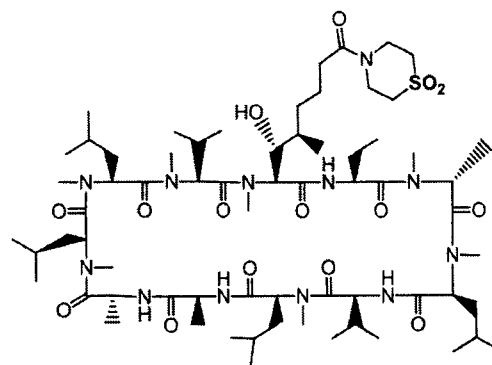
化合物U



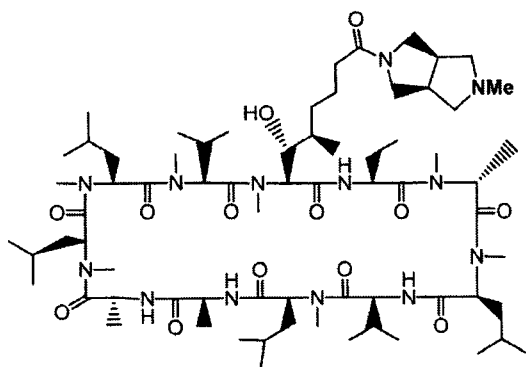
化合物W



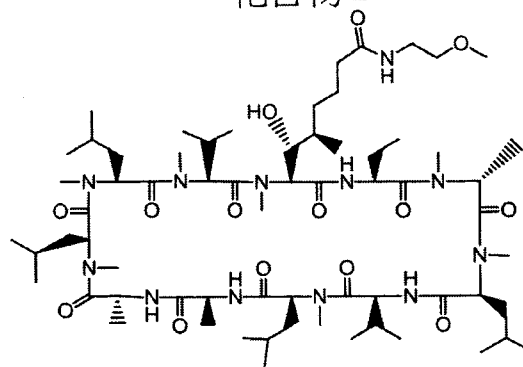
化合物Y



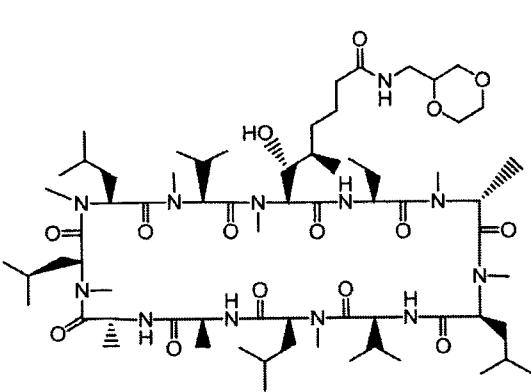
化合物Z



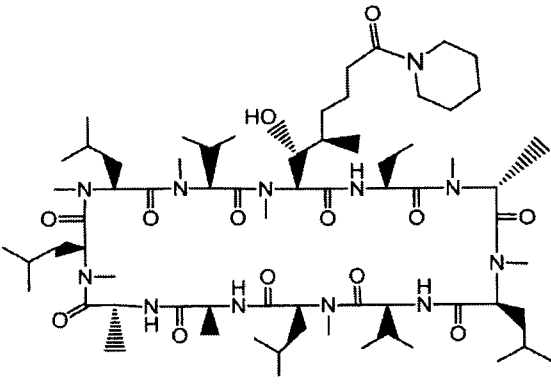
化合物ZZ



化合物ZY



化合物 ZX

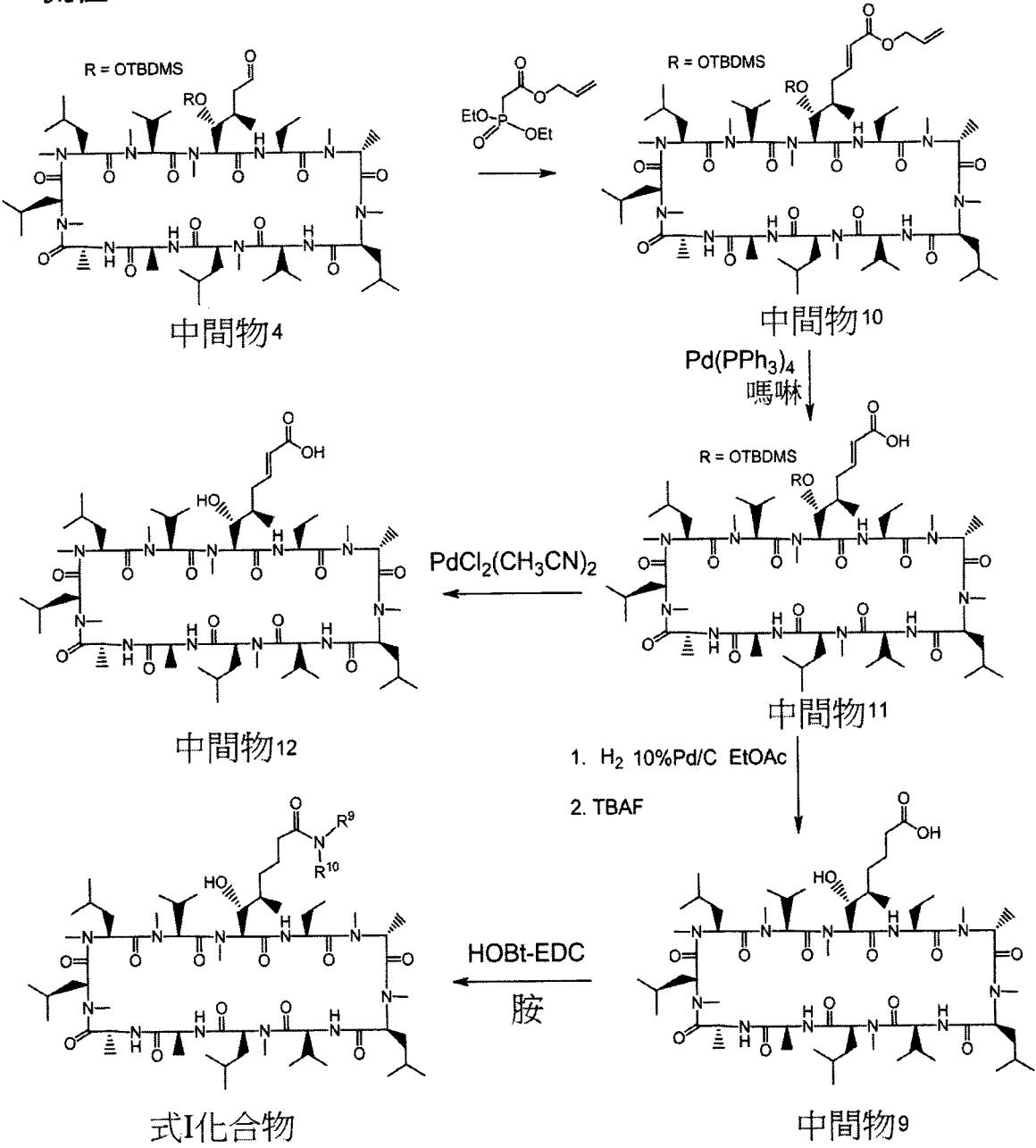


化合物 Q

流程 IV

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 $n = 1$ 且 $m = 1$

流程 IV



【0348】 對於流程 IV，如以上流程 I 中所述製備中間物 4。

自中間物 4 製備中間物 10

【0349】 向氯化鋰(127 mg, 3 mmol)於乙腈(5 mL)中之懸浮液中連續添加二異丙基乙胺(522 μ L, 3 mmol)及烯丙基二乙基膦醯基乙酸酯(89 μ L, 0.42 mmol)。在室溫下攪拌混合物 15 分鐘，隨後添加[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 4)(393 mg, 0.3 mmol)於乙腈/甲醇(50/50, 8 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與 1 M HCl 之間，有機相再用 1 M HCl 洗滌兩次，接著用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 95%二氯甲烷/5%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]烯丙酯]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 10)。

【0350】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 5.73 (d, 1H, 烯烴), 7.06 (dt, 1H, 烯烴), 7.5 (m, 2H, 醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.37 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 10 製備中間物 11

【0351】 在添加肆(三苯基膦)鈾(0)(16 mg, 0.0138 mmol)之前及之後使氮氣鼓泡穿過[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]烯丙酯]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 10)(97 mg, 0.069 mmol)於無水 THF(4 mL)中之溶液 5 分鐘。接著添加嗎啉(62 μ L, 0.69 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 20 小時。移除揮發物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用 1 M HCl 洗滌兩次，接著用鹽水洗滌一次。有機相經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮。 NMR 分析指示反應未完全，且因此如上所述再次處理混合物且此次在室溫下攪拌 3 天。以上處理提供殘餘物，其藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 96%二氯甲烷/4%甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 11)。

【0352】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.59 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.42 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 11 製備中間物 12

【0353】 使氮氣鼓泡穿過[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 11)(56 mg, 0.041 mmol)於無水丙酮(2 mL)中之溶液 5 分鐘，隨後添加雙(乙腈)二氯鈣(II)(1 mg, 0.004 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 17 小時，接著再添加無水丙酮(2 mL)及雙(乙腈)二氯鈣(II)(1 mg, 0.004 mmol)且再攪拌反應混合物 3 天。使用乙醚及甲醇作為溶劑使反應混合物經矽藻土過濾。蒸發溶劑且所得殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 95%二氯甲烷/5% 甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 12)。

【0354】 ESMS MH+1246.7

【0355】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH)。

自中間物 11 製備中間物 9

【0356】 將[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 11)(100 mg, 0.073 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中，用 10%鈣/碳(50 mg)處理，接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 17 小時。反應混合物經矽藻土過濾，接著在真空中濃縮，得到呈白色固體狀之二氫形式之中間物 11 [(5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 56)。

【0357】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.83 (m, 2H, 醯胺 NH), 8.30 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0358】 [(5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 56)(95 mg, 0.07 mmol)於四氫呋喃(4 mL)中之溶液用 1 M 氟化四丁銨之四氫呋喃溶液(350 μL, 0.35 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物 23 小時。移除揮發物且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，有機相用水洗滌兩次，接著經硫酸鈉乾燥，接著在真空中濃縮。殘餘物藉由矽膠層析使用 100%二氯甲烷至 94%二氯甲烷

/6% 甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛二酸]1[(R)-甲基-Sar]3 環孢素 A(中間物 9)。

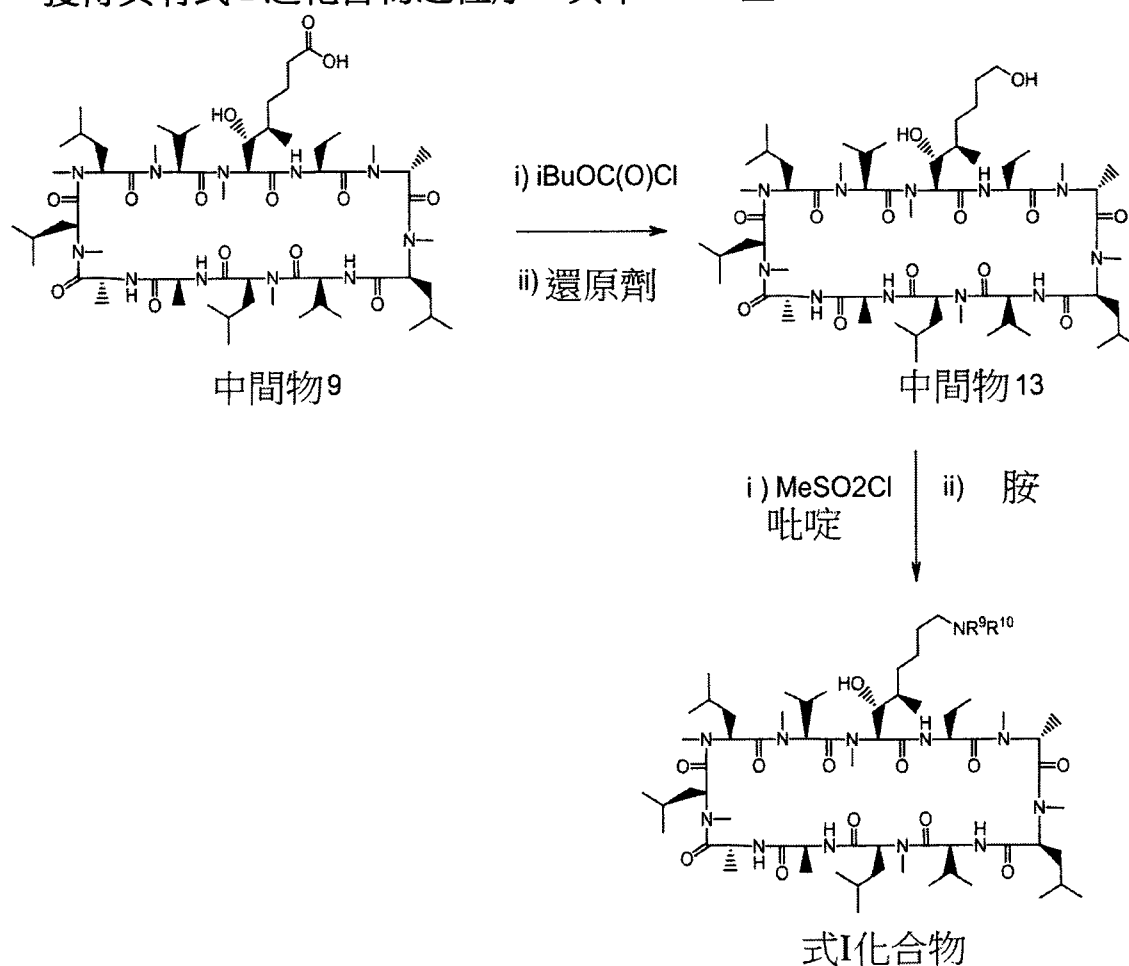
【0359】 ESMS MH+1248.6

【0360】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.61 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0361】 如上在流程 III，步驟 4 中所述進行流程 IV 中之最後一步，即中間物 9 轉化成式 I 化合物。

流程 V

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 $n = 2$ 且 $m = 0$



製備中間物 9

【0362】 出於流程 V 之目的，如流程 IV 中所述製備中間物 9。

製備中間物 13

【0363】 向中間物 9 於諸如二氯甲烷之溶劑中之溶液中添加異丁基羰基氯以及諸如三乙胺之鹼。在藉由過濾移除固體之後，蒸發溶劑得到酸

酐。將酸酐溶解於諸如二噁烷之溶劑中且添加諸如硼氫化鈉之還原劑得到醇，亦即中間物 13。

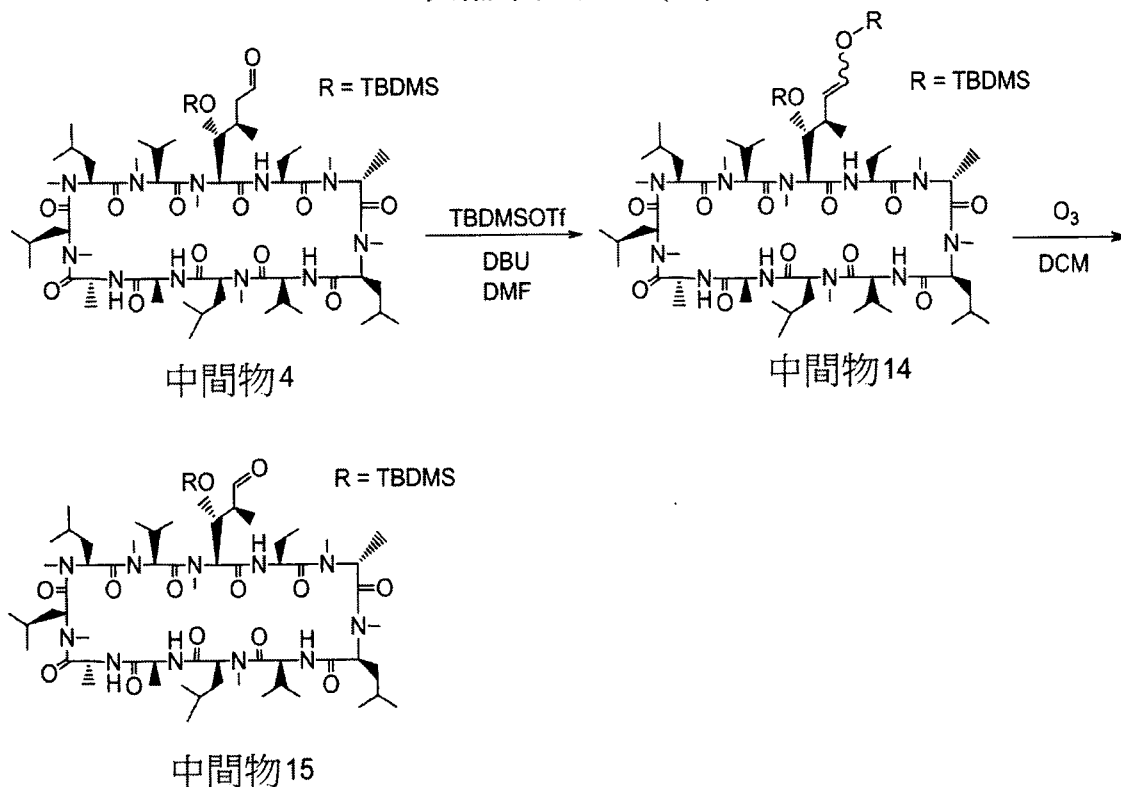
自中間物 13 製備式 I 化合物

【0364】 將中間物 13 溶解於 DCM 中且添加甲烷磺醯氯及吡啶。將產物溶解於諸如乙腈之溶劑中且添加諸如碳酸銨之鹼。添加所需胺且在室溫與 60° 之間的溫度下攪拌反應混合物以得到如流程 V 中所示之式 I 化合物。

【0365】 藉由使用含有少一個 C 之替代性起始醛(諸如以下所示之中間物 15)及使用流程 IV 及 Xa 中所述之相同化學，製備其中 $n = 1$ 且 $m = 0$ 之胺，且製備其中 $n = 0$ 且 $m = 1$ 之醯胺。用於此等合成之替代性起始醛可如下流程 VI 中所示加以製備。

流程 VI

製備中間物 15(醛)



製備中間物 4

【0366】 出於流程 VI 之目的，根據流程 I 製備中間物 4。

製備中間物 14

【0367】 向冷卻至 0°C 的[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧

基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[亞甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 4)(0.4 g)於 DMF(1 ml)中之溶液中添加 DBU(0.5 ml)，隨後逐滴添加 TBDMSOTf(0.38 ml)於 DMF(0.5 ml)中之溶液且在氮氣氛圍下攪拌反應 18 小時。在此時之後，反應混合物用乙酸乙酯(10 ml)及 H₂O(10 ml)稀釋。分離有機層、乾燥、過濾且在減壓下蒸發。

【0368】 藉由 MPLC 層析使用 100%二氯甲烷 → 2%甲醇/98%二氯甲烷之溶劑梯度來純化粗產物，得到呈白色固體狀之中間物 14。

【0369】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.43 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.58 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.58 (d, 1H, 醯胺 NH)。

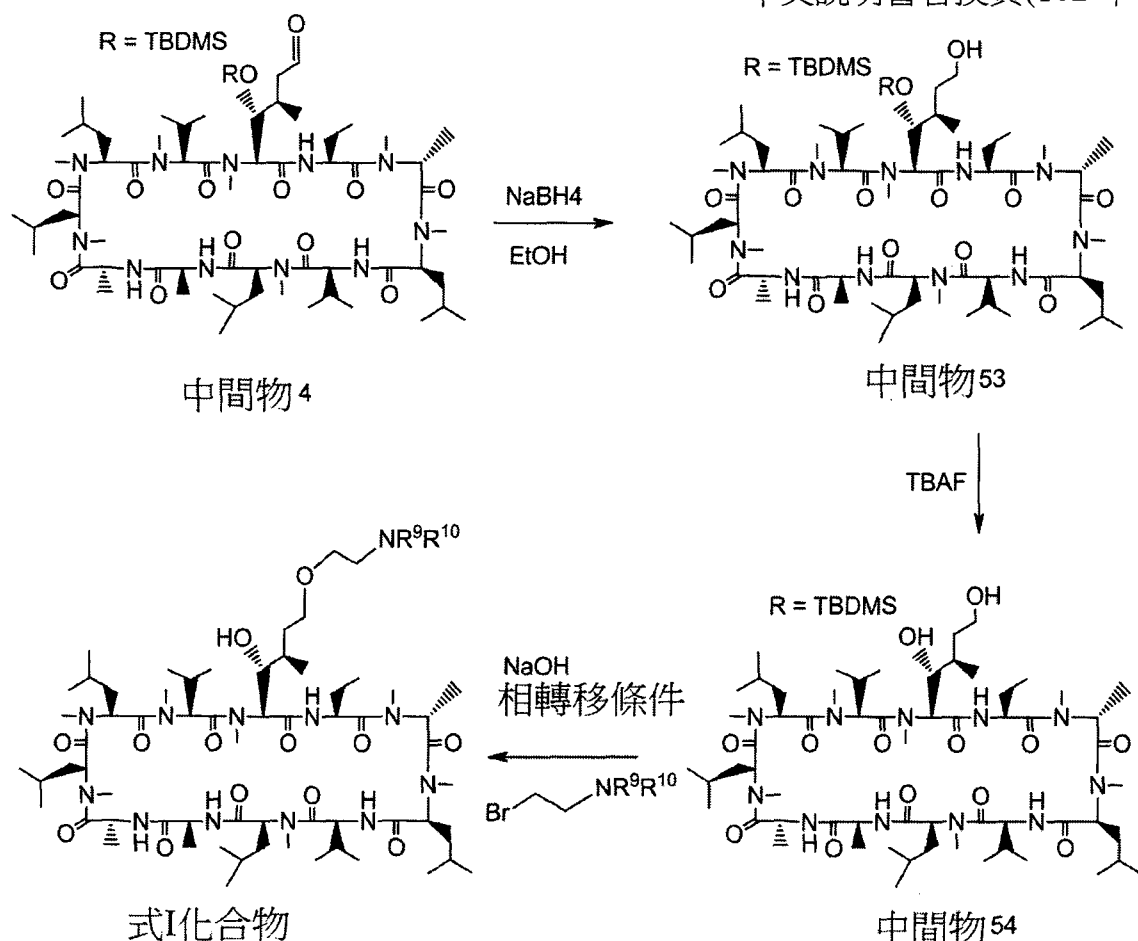
製備中間物 15

【0370】 根據用於製備中間物 3(流程 1，步驟 2)之方法製備中間物 14(0.33 g，約 0.23 mmol)之溶液，得到呈澄清油狀之[(2R,3R,4S)-3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-2-甲基-4-(甲基胺基)-1-側氧基-戊酸]¹[亞甲基-Sar]³ 環孢素 A，亦即中間物 15。

【0371】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.44 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 9.52 (s, 1H, 醛 H)。

流程 VII

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R⁸ 為 CH₂O，n = 2 且 m = 0



製備中間物 53

【0372】 藉由如 US 2004/0110666 中所述，使用硼氫化鈉於諸如甲醇之溶劑中使醛(中間物 4)還原來製備中間物 53。

【0373】 詳言之，將中間物 4(0.17 g, 0.13 mmol)溶解於甲醇(5 ml)中且在攪拌下添加硼氫化鈉(0.01 g, 0.26 mmol)。在攪拌 3 小時之後，蒸發反應混合物且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。分離乙酸乙酯層且經無水硫酸鎂乾燥。蒸發產物得到中間物 53。

【0374】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.57 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.40 (d, 1H, 醯胺 NH)。

製備中間物 54

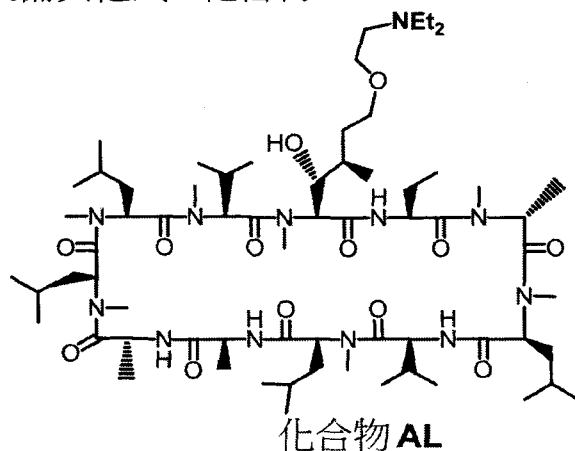
【0375】 將中間物 53(0.18 g, 0.13 mmol)溶解於 THF(2 ml)中且藉由與 1 M 氟化四丁銨(0.2 ml, 0.2 mmol)一起攪拌隔夜來脫保護。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中，用水(×3)洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。藉由蒸發移除溶劑得到粗化合物，其藉由 MPLC 純化得到所需中間物 54。

【0376】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.32 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.53 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.86 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.17 (d, 1H, 醯胺 NH)。

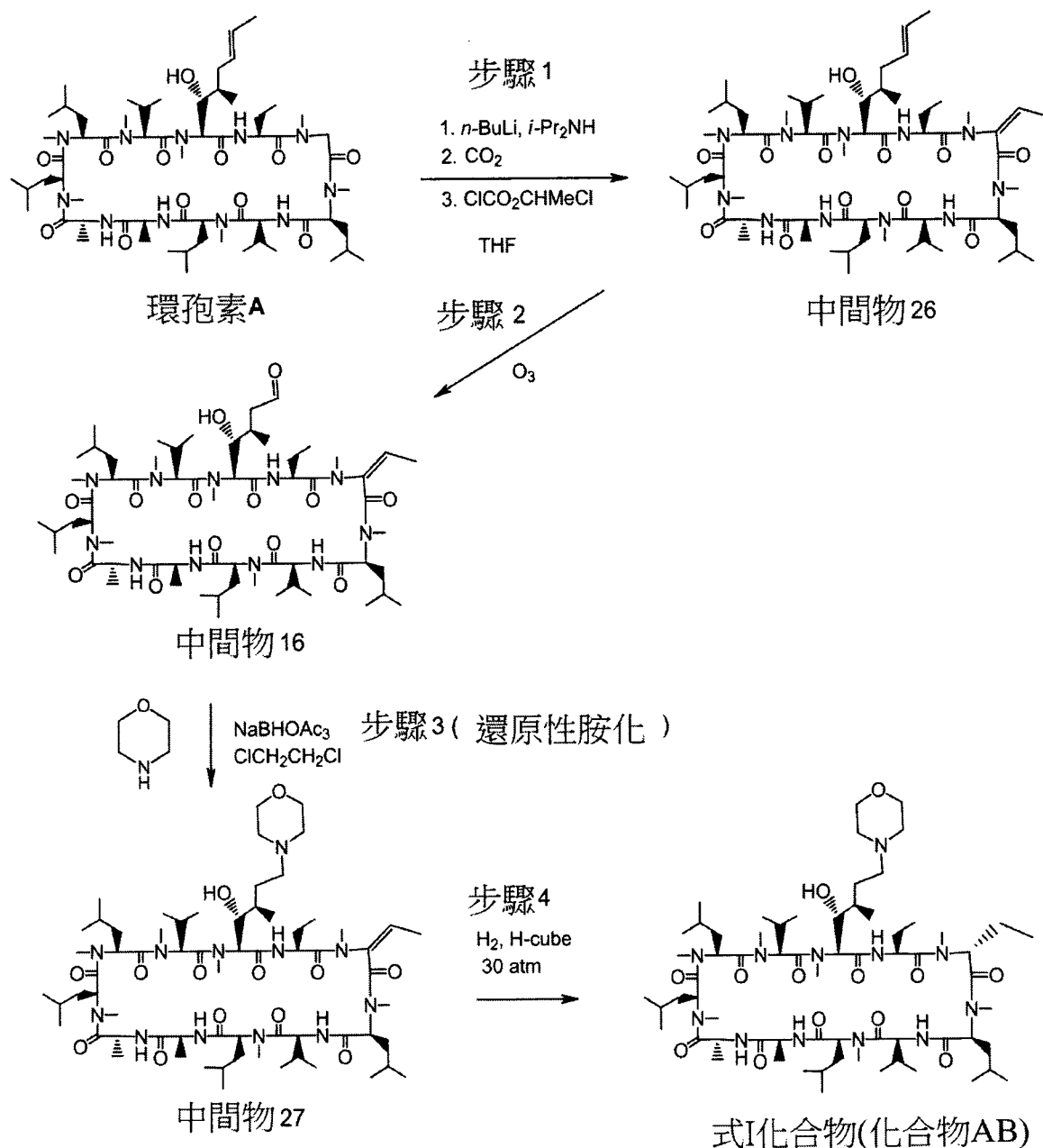
自中間物 54 製備式 I 化合物

【0377】 將中間物 54(0.07 g, 0.058 mmol)溶解於 DCM(1 ml)中且添加 2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴酸鹽(0.02 g, 0.058 mmol)至反應混合物中，隨後添加 40%氫氧化鉀水溶液(1 ml)且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水(15 mL)稀釋且添加更多 DCM(15 mL)，接著分離 DCM 層並經無水硫酸鎂乾燥。蒸發產物且使用製備型薄層層析($\times 2$)純化殘餘物得到具有式 I 之化合物(在此情況下為 [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-2-(N,N-二乙基胺基)乙氧基-己酸]¹[(S)-巯基-異丙基-Sar]³環孢素 A(化合物 AL))。諸如碘甲烷及 4-(2-氯乙基)嗎啉之其他烷基鹵化物可用於根據流程 VII 以類似方式製備其他式 I 化合物。



流程 VIII

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ， R^{11} 為 O， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ 。流程 VIII：



製備中間物 26(步驟 1)

【0378】 根據用於製備中間物 1 之程序製備中間物 26，其例外之處為使用氯甲酸氯乙酯替代氯甲酸氯甲酯。

製備中間物 16(步驟 2)

【0379】 以與流程 1 之步驟 2 中所述相同之方式進行以上流程 VIII 中之步驟 2 以得到中間物 16。中間物 16 可替代以上所示任何流程中之中間物 1 以獲得其中 R^1 為乙基之式 I 化合物。

製備中間物 27(步驟 3)

【0380】 向[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³環孢素 A(中間物 16)(0.219 g, 0.18 mmol)於二氯甲烷(10

ml)中之攪拌溶液中添加嗎啉(0.079 ml, 0.9 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.160 g, 0.9 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物 18 小時。在此時之後, 再添加一定量之嗎啉(0.079 ml, 0.9 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.160 g, 0.9 mmol)且在 40°C 下攪拌反應混合物 4.5 小時。在此時之後, 再添加一定量之嗎啉(0.025 ml, 0.28 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.035 g, 0.2 mmol)且在 40°C 下攪拌反應混合物 66 小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋, 用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌, 接著乾燥(Na_2SO_4)有機相、過濾且蒸發。在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 $\rightarrow$ 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後, 獲得呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³環孢素 A(中間物 27)。

【0381】 ESMS MH^+ 1287.2

【0382】 ¹H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.23 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0383】 可根據流程 VIII, 經由在流程 VIII 中之步驟 3 時使用替代性雜環或胺來產生替代性式 I 化合物。

【0384】 可在流程 VIII 中之步驟 3 時替代嗎啉使用以產生本發明化合物之示範性化合物包括但不限於 2 甲基八氫吡咯并[3,4c]吡咯、哌啶、N-甲基哌嗪、高嗎啉及吡咯啶。

製備化合物 AB

【0385】 使[(3R,4R,5S)-4-(羥基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[乙基-2-烯-Sar]³環孢素 A(中間物 27)(0.187 g, 0.145 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液在 30°C 下在 30 atm 氫氣下穿過 H-cube 系統中之 10% 鈀/碳筒兩次。濃縮反應混合物且殘餘物藉由 MPLC 層析使用 100% 二氯甲烷 $\rightarrow$ 95% 二氯甲烷/5% 含有 10% 氨水(0.88)之甲醇之溶劑梯度純化, 得到呈白色固體狀之[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-乙基-Sar]³環孢素 A(化合物 AB)。

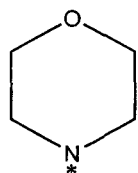
【0386】 H-cube 為一種用於在壓力下進行氫化之連續流反應器。使用鈀/碳催化劑在 30 個大氣壓之氫氣壓力下進行氫化。

【0387】 ESMS MH^+ 1289.5

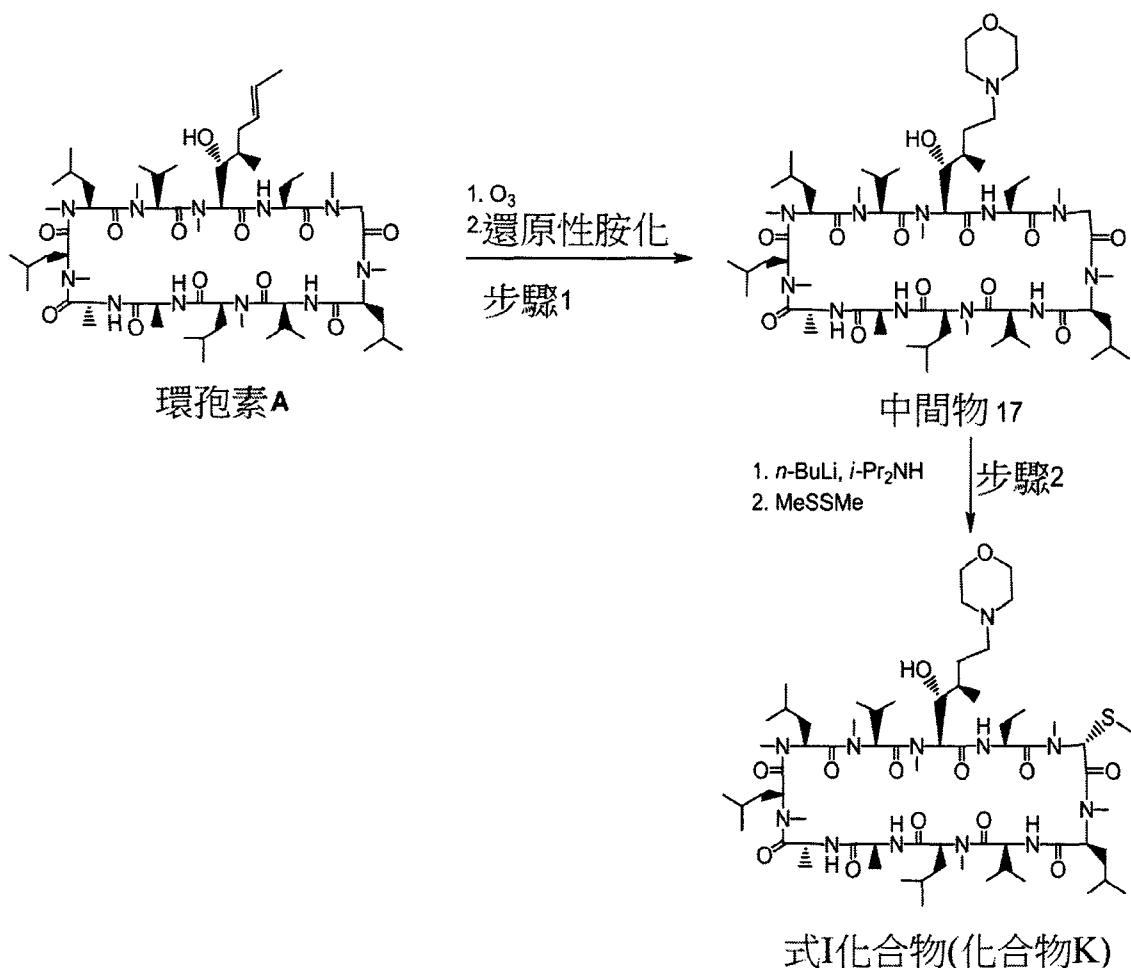
【0388】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 IX

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R^1 為 $-\text{SCH}_3$ ， R^{11} 為 O ， $n = 0$ ， $m = 0$ 且 $p = 1$ ，且其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 以及 R^9 及 R^{10} 所連接之 N 一起形成



，其中「*」表示與 R^5 之連接點。流程 IX：



製備中間物 17(化合物 A)

【0389】 根據流程 VIII 之步驟 2 及 3，使用嗎啉作為步驟 3 中之反應物製備[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸)¹ 環孢素 A(中間物 17，化合物 A)。

【0390】 ESMS MH^+ 1261.59

【0391】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40(d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)

化合物 LL(參見表 2)[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-甲基哌嗪基-己酸] 1 環孢素 A 係藉由使用 N-甲基哌嗪作為步驟 3 中之反應物以類似方式製備。

【0392】 ESMS MH^+ 1274.64

【0393】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)

化合物 NN(參見表 3)[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-甲基哌嗪基-己酸] 1 環孢素 A 係藉由使用酮基哌嗪作為步驟 3 中之反應物以類似方式製備。

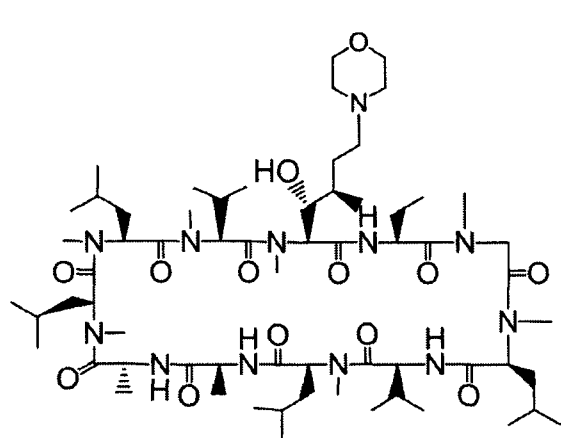
【0394】 ESMS MH^+ 1274.71

【0395】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) δ 7.05 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.35 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.41 (d, 1H, 醯胺 NH)。

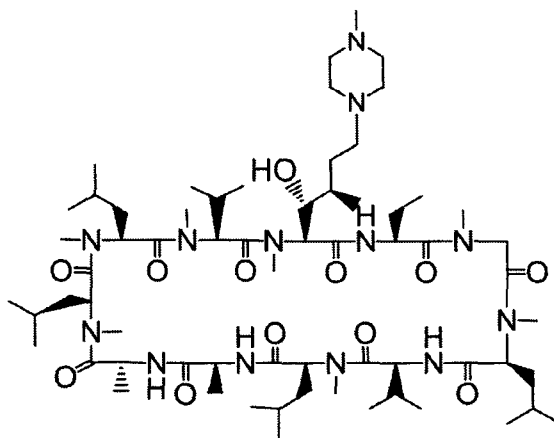
化合物 AN(參見表 19)[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸] 1 環孢素 D 係藉由使用環孢素 D 作為起始物質以及嗎啉作為步驟 3 中之反應物以類似方式製備。

【0396】 ESMS MH^+ 1275.78

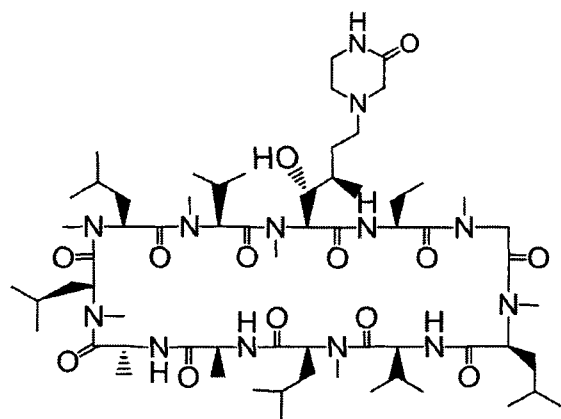
【0397】 ^1H NMR (CDCl_3 , ppm) 5.8 (s, 1H, (R)- Sar^3 -H), 8.0 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.5 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH)



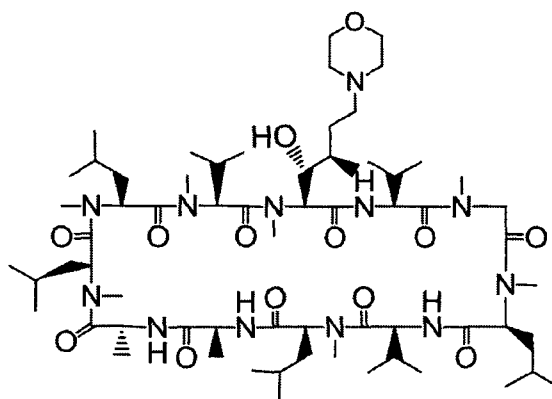
化合物A



化合物LL



化合物 NN



化合物 AN

製備化合物 K

【0398】 在-78℃下在氮氣下歷經 5 分鐘向二異丙胺(0.47 ml, 4.75 mmol)於 THF(30 ml)中之攪拌溶液中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M 於己烷中, 1.9 ml, 4.75 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物 1 小時, 接著歷經 5 分鐘逐滴添加含[(3R,4R,5S)-4-(羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸)¹環孢素 A(中間物 17)(0.6 g, 0.5 mmol)之 THF(10 ml)。再攪拌反應混合物 2 小時, 隨後添加甲基二硫醚(0.42 ml, 4.75 mmol)且歷經 18 小時使反應升溫至室溫。在此時之後, 反應混合物用氫氧化銨溶液(100 ml)淬滅, 接著用乙酸乙酯(2×50 ml)萃取。合併之有機相用飽和鹽水(100 ml)洗滌, 接著乾燥(MgSO₄), 過濾且蒸發。所得粗橙色固體(0.4 g)藉由使用 3% MeOH/二氯甲烷作為溶離劑穿過 20 g 二氧化矽管柱加以純化, 獲得呈灰白色固體狀之化合物 K([(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫甲基-Sar]³環孢素 A)。

【0399】 ESMS MH⁺1308.02

【0400】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 5.86 (s, 1H, (R)-Sar³-H), 7.20 (m, 2H, 2×鹽胺 NH), 7.81 (m, 2H, 2×鹽胺 NH)。

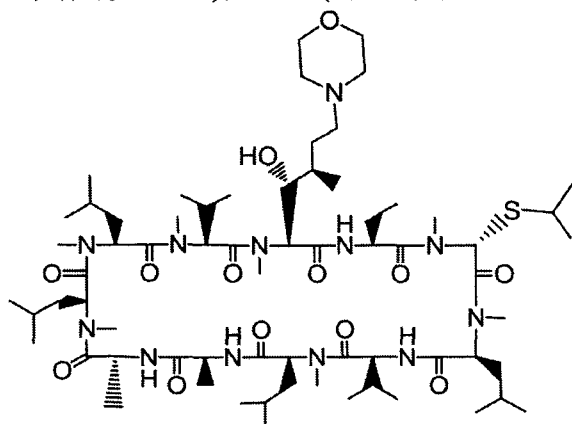
【0401】 可使用替代性二硫醚替代二甲基二硫醚(MeSSMe)或藉由在流程 IX 中之步驟 2 時使用諸如 MeSO₂SC₂₋₄ 烷基之其他類似試劑替代 MeSSMe 來製備其中 R¹ 為-SC₂₋₄ 烷基之其他式 I 化合物。

【0402】 使用流程 IX 中所示之程序, 在步驟 2 中使用異丙基二硫醚製備化合物 I。

化合物 I(參見表 10), [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-硫基-異丙基-Sar]³環孢素 A

【0403】 ESMS MH⁺ 1335.41

【0404】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.88 (d, 1H, 醯胺 NH)。



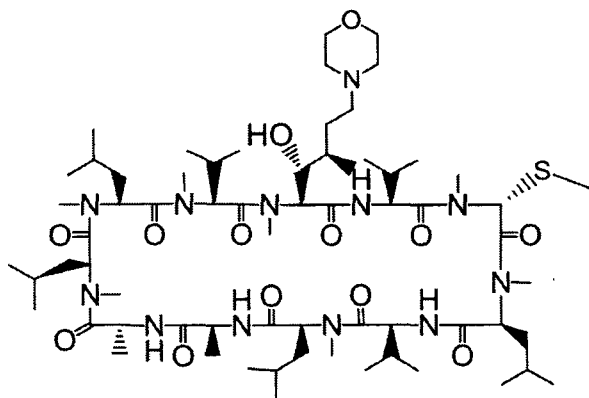
化合物I

【0405】 使用流程 IX 中所示之程序,用環孢素 D 替代環孢素 A 作為起始物質製備化合物 AM。

化合物 AM(參見表 19), [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-己酸]¹[(S)-硫基-甲基-Sar]³環孢素 D

【0406】 ESMS MH⁺ 1321.43

【0407】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.9 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.8 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.3 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.2 (d, 1H, 醯胺 NH)

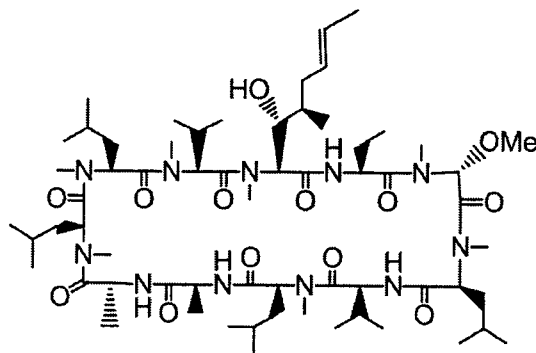


化合物AM

製備中間物 18

【0408】 中間物 18 為環孢素 A 之在位置 3 α-碳上具有-OCH₃之結構

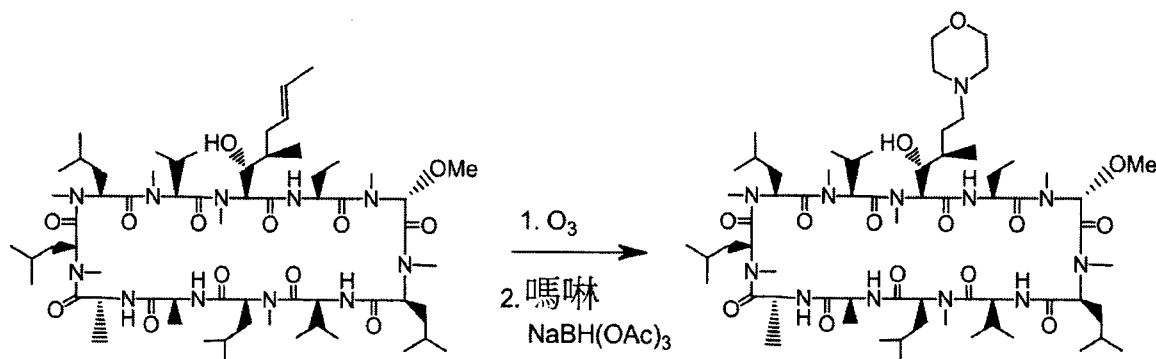
變異體。中間物 **18** 可根據本文所示任何流程替代環孢素 A 使用以產生其中 R^1 為 $-OCH_3$ 之式 **I** 化合物(例如式 **I** 胺及鹽胺)。可如 US 2010/0167996 之實例 1(3-甲氧基環孢素)中所述製備中間物 **18**。以下顯示中間物 **18** 之化學結構。



中間物 18

【0409】 舉例而言，化合物 **B** 可如下所示自中間物 **18** 製備。

化合物 **B**(參見表 4)·[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-甲氧基-Sar]³環孢素 A



中間物 18

化合物 **B**

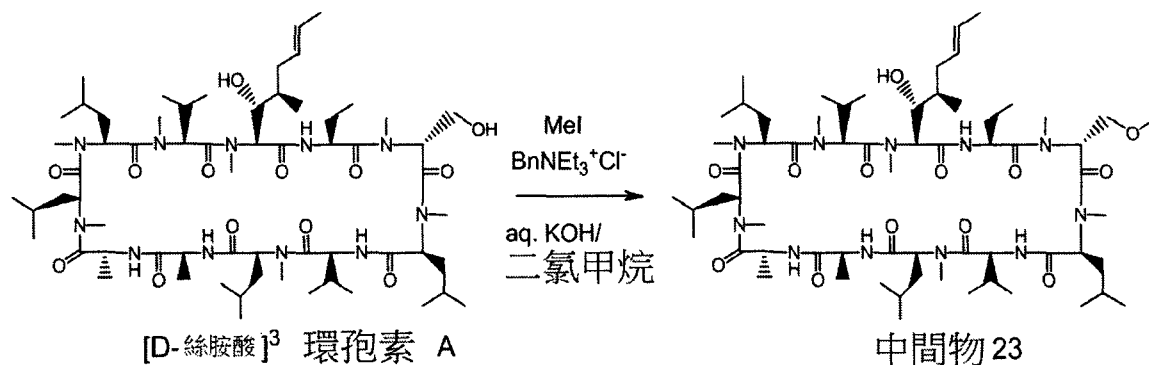
【0410】 ESMS MH^+ 1291.9

【0411】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.19 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.79 (d, 1H, 鹽胺 NH), 7.85 (d, 1H, 鹽胺 NH)。

製備中間物 23

【0412】 中間物 **23** 為環孢素 A 之在位置 3 α -碳上具有 $-CH_2OCH_3$ 之結構變異體。中間物 **23** 可根據本文所示任何流程替代環孢素 A 使用以產生其中 R^1 為 $-CH_2OCH_3$ 之式 **I** 化合物(例如式 **I** 胺及鹽胺)。以下顯示製備中間

物 23 之合成流程。



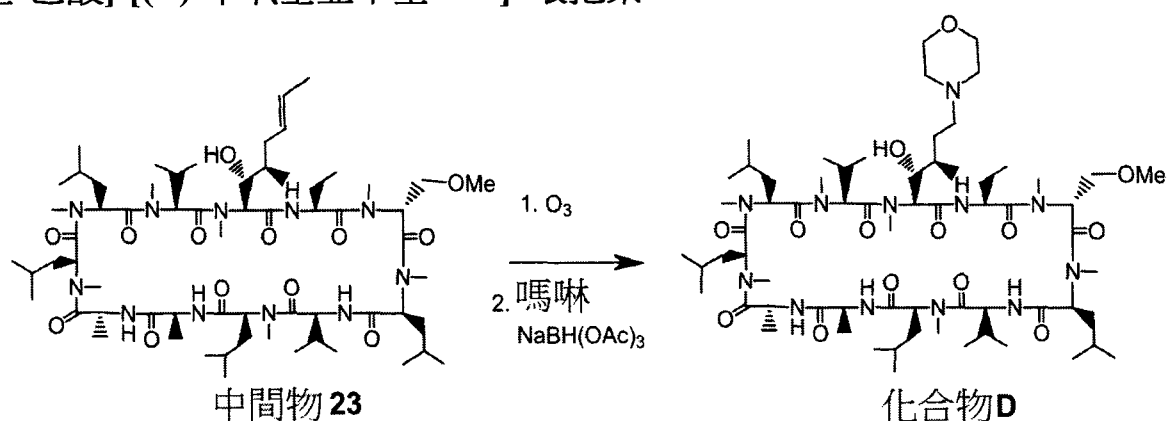
【0413】 如 D. Seebach 等人 (1993) Helvetica Chimica Acta 73(4): 1564-1590 所述製備[(D)-絲胺酸]³環孢素 A。向溶解於二氯甲烷(3 mL)中之[(D)-絲胺酸]³環孢素 A(350 mg, 0.28 mmol)中添加氯化苯甲基三乙銨(65 mg, 0.28 mmol)及 KOH 水溶液(31%, 5.1 mL)。添加碘甲烷(18 μ L, 0.28 mmol)且在室溫下快速攪拌混合物 18 小時。反應混合物用水(5 mL)及二氯甲烷(5 mL)稀釋且分離各層。水層進一步用二氯甲烷(3 $\times$ 10 mL)萃取且乾燥(MgSO₄)合併之有機層，並在真空中蒸發。殘餘物藉由矽膠層析使用含 6% 甲醇之二氯甲烷純化，得到呈灰白色固體狀之[(R)-甲氧基亞甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 23)。

【0414】 ESMS MH⁺ 1246.87

【0415】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.44 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.65 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0416】 舉例而言，如下所示，化合物 D 可自中間物 23 製備且化合物 V、S 及 AD 可類似地自[(D)-絲胺酸]³環孢素 A 製備。

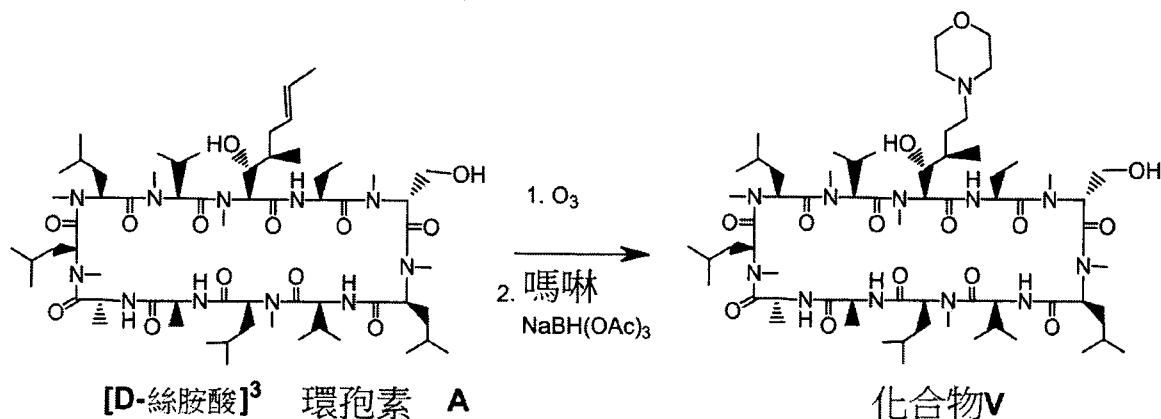
化合物 D(參見表 5)，[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-甲氧基亞甲基-Sar]³環孢素 A



【0417】 ESMS MH^+ 1305.8

【0418】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH)。

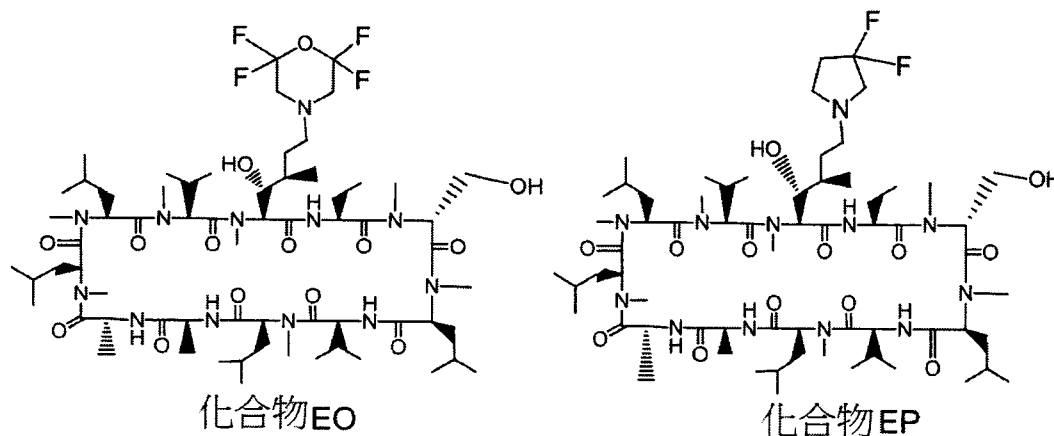
化合物 V(參見表 13), [(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸] 1 [(R)-羥基甲基-Sar] 3 環孢素 A



【0419】 ESMS MH^+ 1291.5

【0420】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.99 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0421】 以類似方式，可使用 2,2,6,6-四氟嗎啉或 3,3-二氟吡咯啉作為試劑自[D-絲胺酸] 3 環孢素 A 製備化合物 EO 及化合物 EP。



化合物 EO(參見表 13) (3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2,2,6,6-四氟-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [D-絲胺酸] 3 環孢素 A

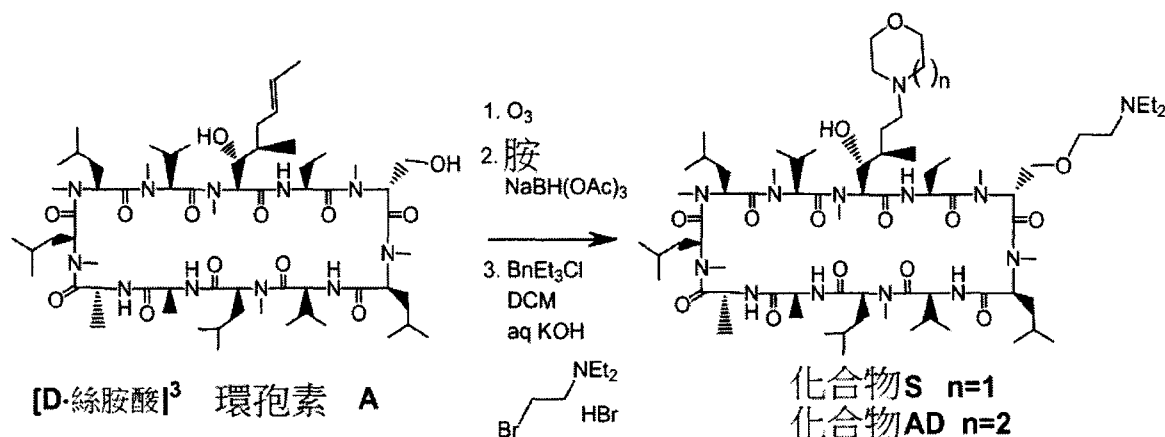
【0422】 ES/MS: 1364.0 MH^+

【0423】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.18 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 EP(參見表 13) (3R,4R,5S)-1-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[D-絲胺酸]³環孢素 A

【0424】 ES/MS: 1311.3 MH⁺

【0425】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.02 (d, 1H, 醯胺 NH)。



化合物 S(參見表 12)，[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(R)-2 二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³環孢素 A

【0426】 ESMS MH⁺ 1390.7

【0427】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物 AD(參見表 14)，[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-高嗎啉基-己酸]¹[(R)-2 二乙基胺基乙基氧基甲基-Sar]³環孢素 A

【0428】 ESMS MH⁺ 1404.7

【0429】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 X

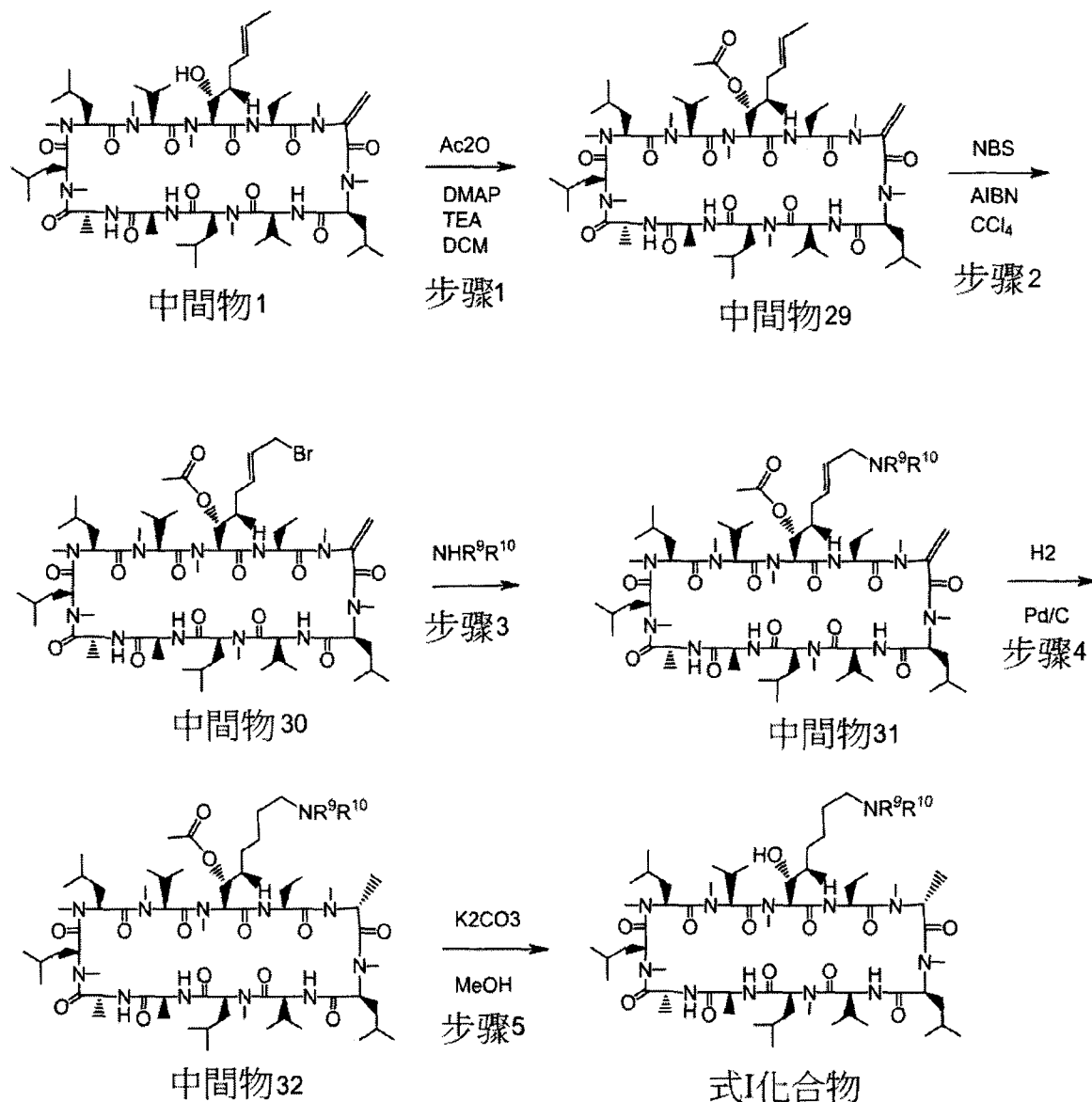
獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R¹ 為-CH₃，R² 為-CH₃，R³ 為-CH₂CH(CH₃)₂，R⁴ 為-CH₃，R⁵ 為-CH₂CH₂CH₂-，R⁶ 為-CH₂CH₃，R⁸ 為CH₂，n = 2，m = 0 且 p = 0。

【0430】 流程 X 及 Xa 描述合成式 I 胺之方法。

【0431】 流程 X 描述如 M K Eberle 等人 *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2689-2691 所述進行的中間物 1 之醯化(步驟 1)及由 N-溴丁二醯亞胺偶氮雙異丁醯基脒在四氯化碳中對中間物 29 之溴化(步驟 2)。步驟 3 及 4 係如流

程 II 中之步驟 2 及 3 中所述來進行。如流程 I 中所述獲得中間物 1。藉由如 US 2003/0212249 中對於實例 8 所述，攪拌含中間物 32 的碳酸鉀於甲醇及水之混合物中之溶液來進行步驟 5。

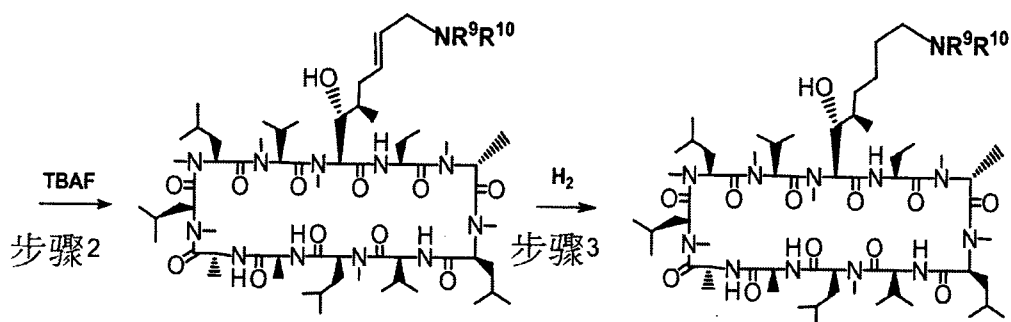
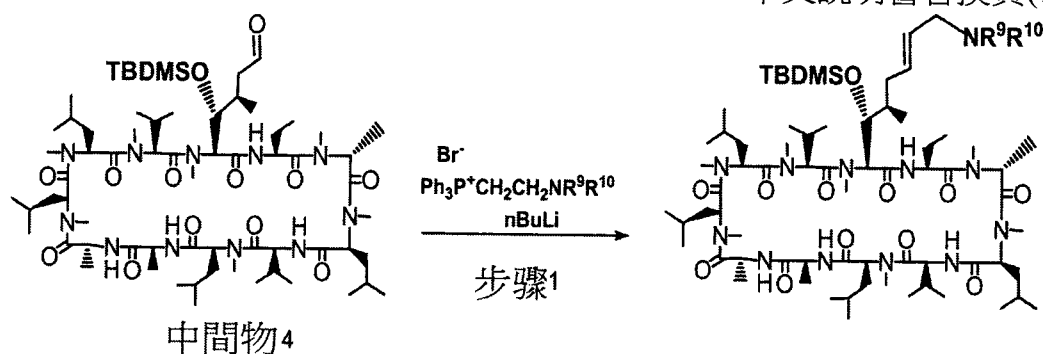
流程 X



流程 Xa

【0432】 流程 Xa 描述對中間物 4 使用維蒂希化學(步驟 1)。如流程 I 中所述獲得中間物 4。如分別流程 I 中之步驟 5 及 3 中所述進行中間物 35 之脫保護及中間物 36 之氫化。以下描述根據流程 Xa 之示範性合成以製備化合物 KF 及 KG。

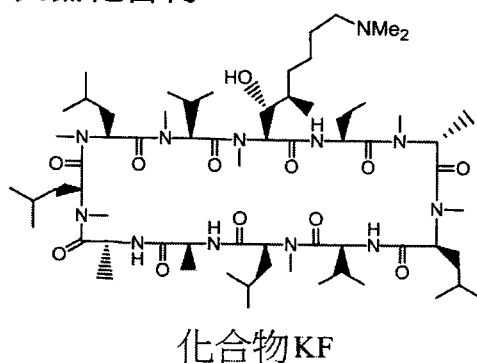
流程 Xa



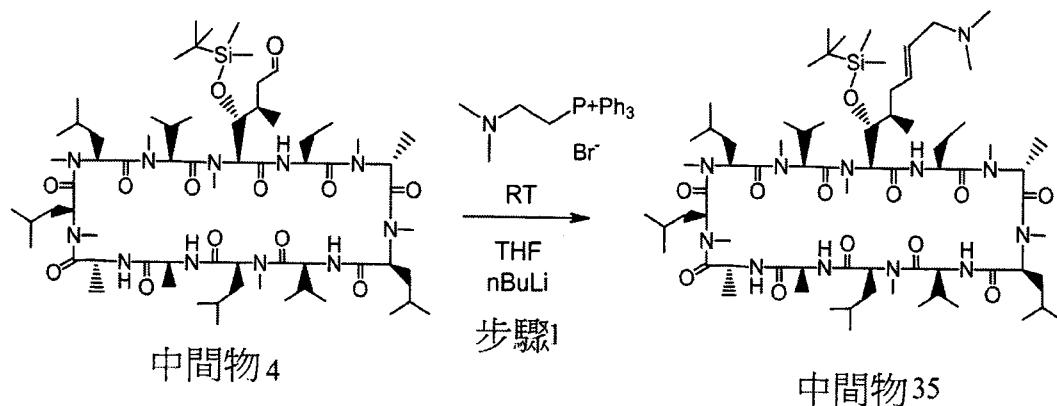
式I化合物

化合物 KF ($\text{NR}^9\text{R}^{10} = \text{NMe}_2$)化合物 KG ($\text{NR}^9\text{R}^{10} = \text{嗎啉基}$)

流程 Xa(實例 1)：製備化合物 KF



步驟 1：製備中間物 35

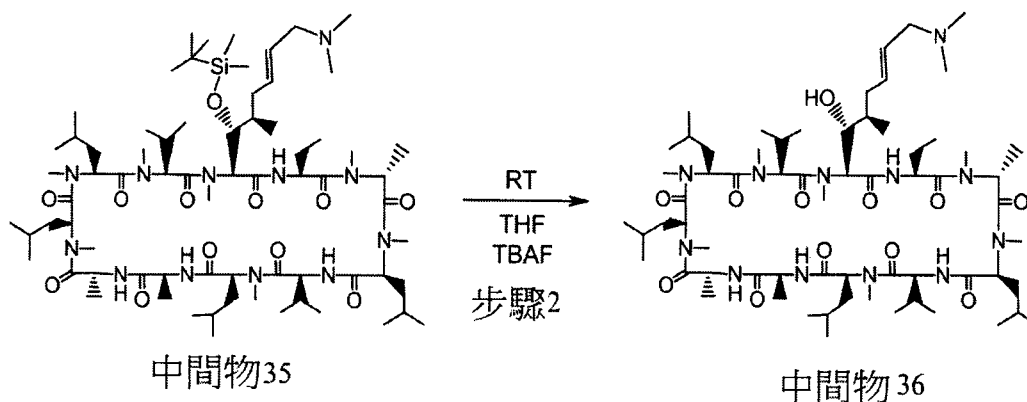


【0433】 向溴化(2-二甲基氨基乙基)三苯基鏷(435 mg, 1.05 mmol)於無水四氫呋喃(6 mL)中之冰冷懸浮液中添加 2.5 M 正丁基鋰之己烷溶液。在

氮氣下攪拌深橙色懸浮液 50 分鐘，隨後添加[(3R,4R,5S)-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-側氧基-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 4)(198 mg, 0.15 mmol)於無水四氫呋喃(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌所得黃色懸浮液 67 小時，接著在真空中濃縮。將殘餘物分配於乙醚與水之間，接著有機相經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 → 含 0.35 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-(二甲基胺基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 35)且按原樣用於下一步驟中。

【0434】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.07 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.57 (d, 1H, 醯胺 NH)。

步驟 2：製備中間物 36



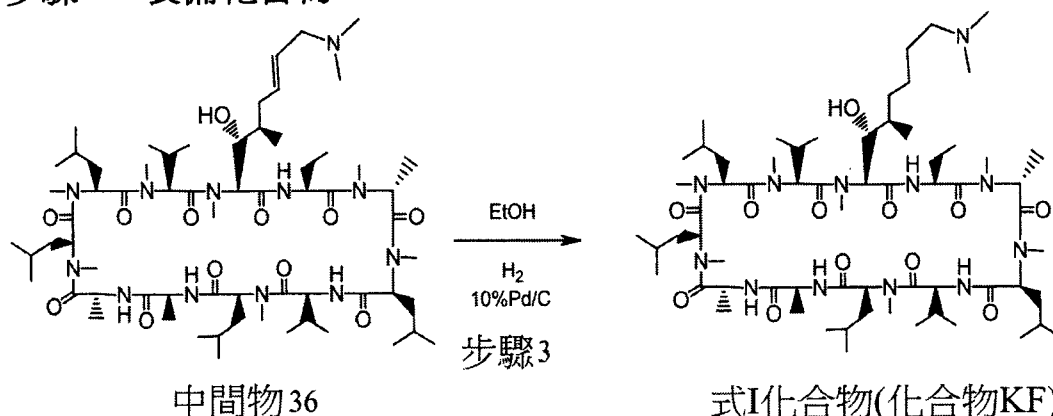
【0435】 向[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-(二甲基胺基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 35)(0.166 g, 0.12 mmol)於無水四氫呋喃(5 ml)中之攪拌溶液中添加氟化四丁銨 TBAF(1.0 M 之四氫呋喃溶液, 0.6 ml, 0.6 mmol)且在室溫下攪拌黃色溶液 18 小時。蒸發溶劑，將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用 H₂O 洗滌。乾燥(Na₂SO₄)有機相、過濾且蒸發。殘餘物藉由 MPLC 層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%含有 10%氨水(0.88)之甲醇之溶劑梯度純化，得到呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-1-(二甲基胺基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 36)。

【0436】 ESMS MH⁺1259.5

【0437】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.08 (d, 1H, 醯胺 NH)。

步驟 3：製備化合物 KF

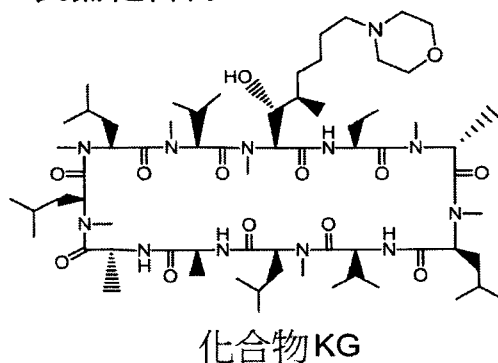


【0438】 將[(2E,5R,6R,7S)-1-(二甲基胺基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 36)(50 mg, 0.04 mmol)溶解於乙醇(10 mL)中，用 10%鈀/碳(25 mg)處理，接著置放在 1 atm 氫氣氛圍下 22 小時。反應混合物經矽藻土過濾，接著在真空中濃縮。在藉由 SCX 層析使用 100%甲醇 → 含 0.18 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(5R,6R,7S)-1-(二甲基胺基)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 KF)。

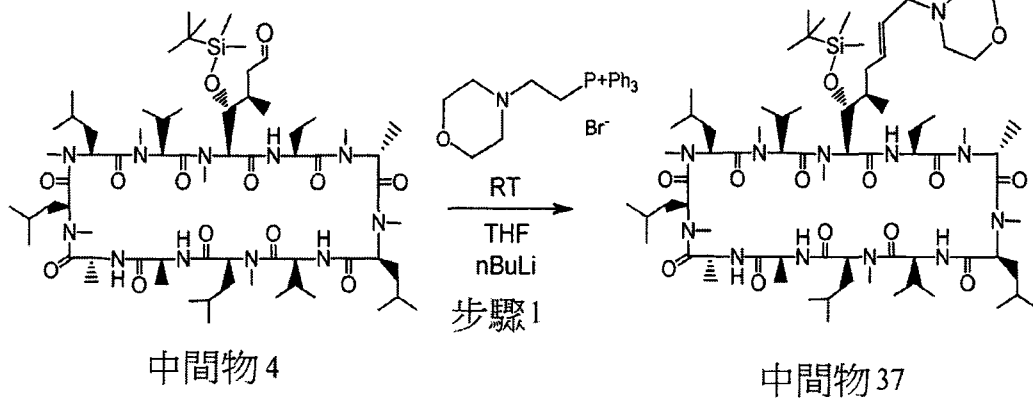
【0439】 ESMS MH⁺1261.2

【0440】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.68 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 Xa (實例 2)：製備化合物 KG



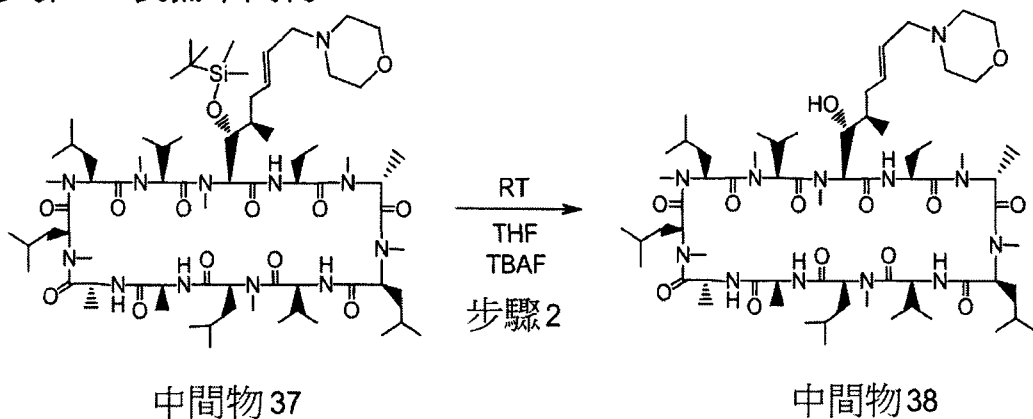
步驟 1：製備中間物 37



【0441】 使用以上對於製備中間物 35 所述之程序，以溴化(2-(N-嗎啉基)乙基)三苯基鏷(G.V. Rao 等人 Tetrahedron Lett. 49 (2008) 824)作為起始物質，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 → 含 0.14 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 37)且按原樣用於下一步驟中。

【0442】 ESMS MH⁺1415.7

步驟 2：製備中間物 38



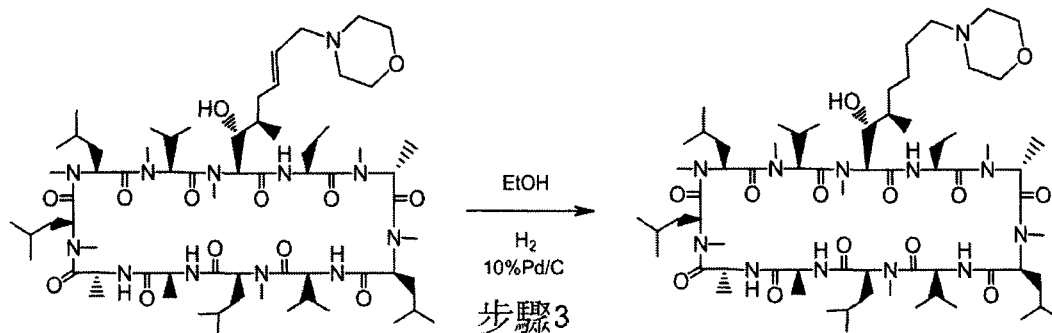
【0443】 使用以上對於製備中間物 36 所述之程序，以[(2E,5R,6R,7S)-6-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 37)作為起始物質，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 → 含 0.35 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之[(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³ 環孢素 A(中間物 38)。

【0444】 ESMS MH⁺1301.3

【0445】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.06 (d, 1H, 醯胺 NH)。

步驟 3：製備化合物 KG



中間物 38

式I化合物(化合物KG)

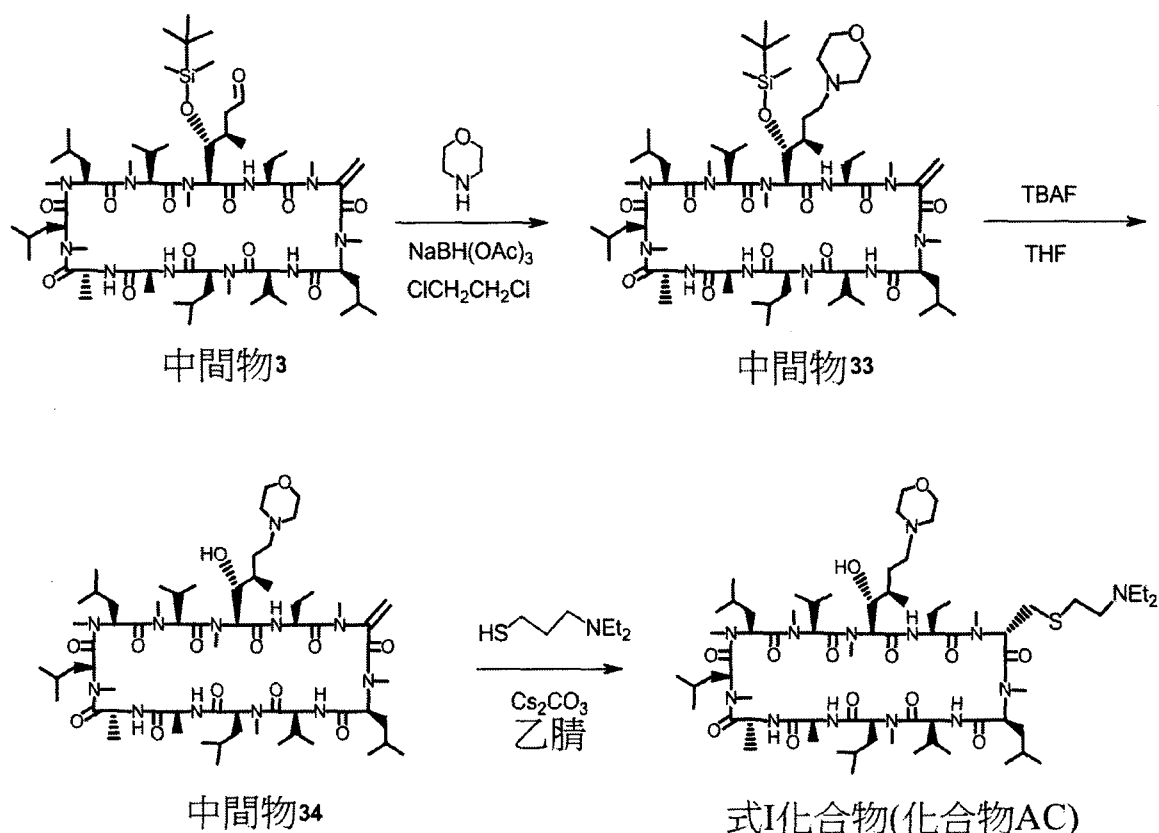
【0446】 使用以上對於製備化合物 KF(步驟 3)所述之程序，以 [(2E,5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛-2-烯酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(中間物 38)作為起始物質，在藉由 SCX 層析使用 100% 甲醇 → 含 0.35 M 氨之甲醇之溶劑梯度純化之後，獲得呈白色固體狀之 [(5R,6R,7S)-6-羥基-5-甲基-7-(甲基胺基)-1-(N-嗎啉基)-辛酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 KG)。

【0447】 ESMS MH⁺1303.4

【0448】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。

流程 XI

獲得具有式 I 之化合物之程序，其中 R¹ 為 -R¹³R¹⁴，R¹¹ 為 O，R¹³ 為 CH₂S，R¹⁴ 為 -CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂，n = 0，m = 0 且 p = 1，且其中 R⁹、R¹⁰、R¹¹ 以及 R⁹ 及 R¹⁰ 所連接之 N 一起形成雜環。



【0449】 如流程 I 中所述製備中間物 3。如流程 I 中之步驟 4 中所述製備中間物 33。如流程 I 中之步驟 5 中所述製備中間物 34。

【0450】 以以下方式製備化合物 AC[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-2-二乙基胺基乙基硫甲基-Sar]³ 環孢素 A。

【0451】 向[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[亞甲基-Sar]³ 環孢素 A(0.130 g, 0.1 mmol)(中間物 34)於乙腈(10 ml)中之溶液中添加碳酸銨(0.332 g, 1 mmol)且用氮氣鼓泡穿過白色懸浮液 1 小時，隨後添加二乙基胺基乙基硫醇鹽酸鹽(0.087 g, 0.51 mmol)。用氮氣鼓泡穿過反應混合物隔夜，在該時間期間，溶劑已蒸發。添加新鮮乙腈(15 ml)及額外量之碳酸銨(0.332 g, 1 mmol)，用氮氣鼓泡穿過所得懸浮液 1 小時，隨後再添加一定量之二乙基胺基乙基硫醇鹽酸鹽(0.087 g, 0.51 mmol)。用氮氣鼓泡穿過反應混合物隔夜，在該時間期間，溶劑已蒸發。添加新鮮乙腈且懸浮液經硫酸鈉墊過濾，接著濃縮得到 170 mg 無色油狀物。藉由 MPLC 層析使用 100%二氯甲烷 → 95%二氯甲烷/5%含有 10%氨水(0.88)之甲醇之溶劑梯度純化，隨後於超音波浴中用己烷濕磨得到[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-N-嗎啉基-己酸]¹[(S)-2-二乙基胺基乙基硫甲基-Sar]³ 環孢

素 A(化合物 AC)。

【0452】 ESMS MH^+ 1406.5

【0453】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (1H, d, 醯胺 NH), 7.30 (1H, d, 醯胺 NH), 7.79 (1H, d, 醯胺 NH), 8.02 (1H, d, 醯胺 NH)。

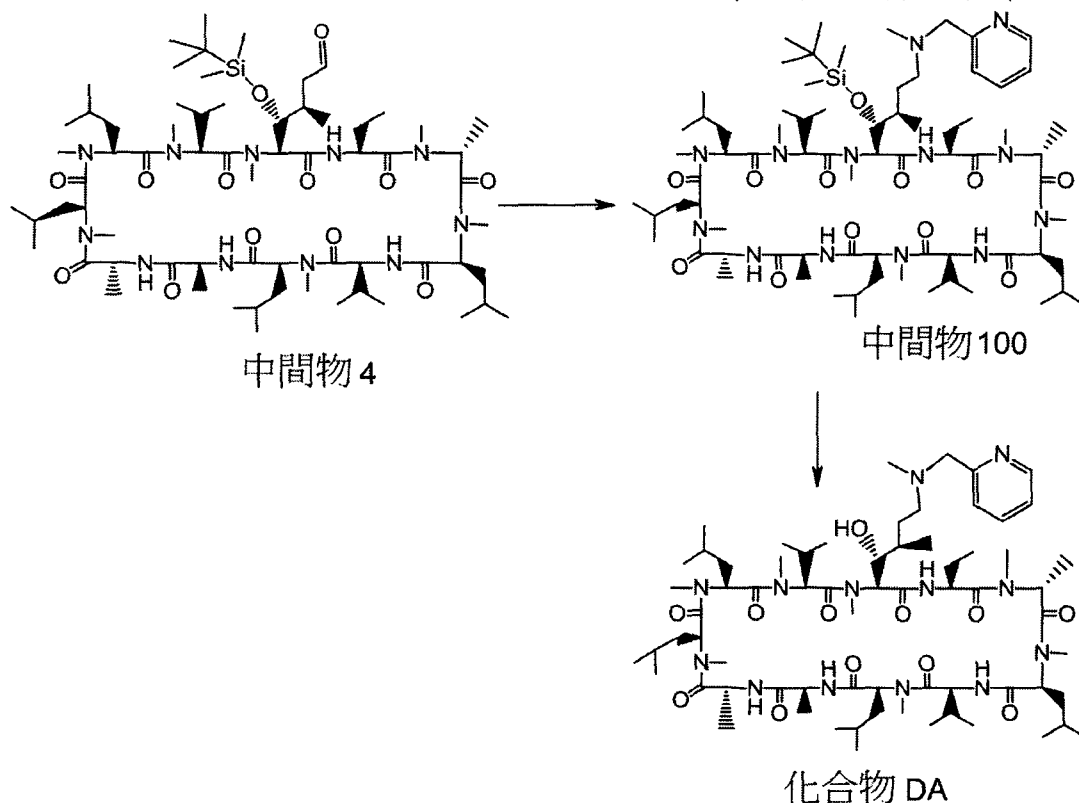
【0454】 可以類似方式使諸如(N-嗎啉基)乙基硫醇、二乙基胺基丙基硫醇、乙烷硫醇及(N-嗎啉基)丙基硫醇之其他硫醇與中間物 34 反應得到相應式 I 化合物。

製備[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DA)

【0455】 ESMS MH^+ 1310.8

【0456】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.20 (d, 2H, 醯胺 NH 及吡啶 CH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.52 (m, 1H, 吡啶 CH), 7.69 (dd, 1H, 吡啶 CH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95(d, 1H, 醯胺 NH), 8.53 (d, 1H, 吡啶 CH)。

【0457】 根據流程 I 及以下所示步驟自中間物 4 製備化合物 DA。根據流程 I 以類似方式製備化合物 DB、DC、DD、DE、DF、DG、DH、DI、DJ、DK、DL、DM、DN、DO、DP、DQ 及 DR。以下給出此等化合物各自之結構以及其相應質子 NMR 及電子噴霧質譜資料。



[(3R,4R,5S)-1-(雙{吡啶-2-基甲基}胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DB)

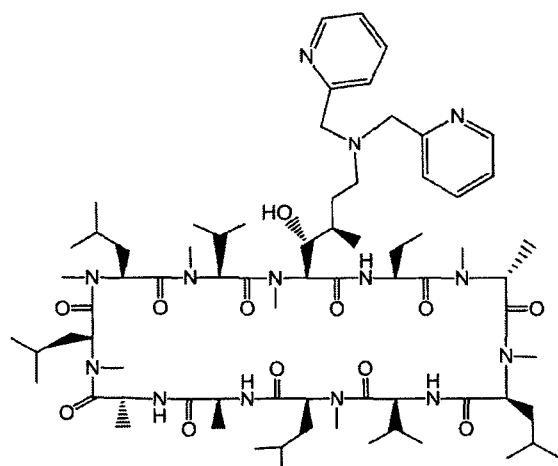
【0458】 ESMS MH⁺1387.8

【0459】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.13 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 7.52 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 7.71 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 8.02(d, 1H, 醯胺 NH), 8.53 (d, 2H, 吡啶 CH)。

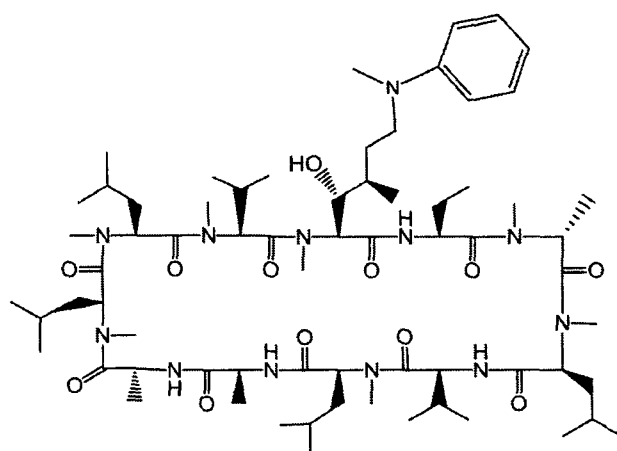
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-苯基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DC)

【0460】 ESMS MH⁺1295.8

【0461】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.66 (m, 3H, 苯基 CH), 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.19 (dd, 2H, 苯基 CH), 7.50 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97(d, 1H, 醯胺 NH)。



化合物DB



化合物DC

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(甲基-吡啶-2-基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DD)

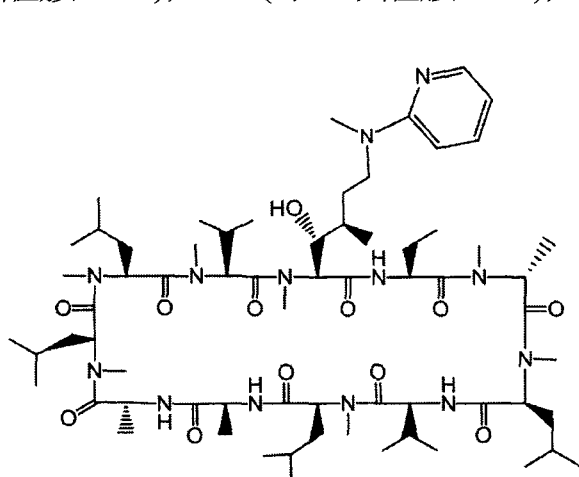
【0462】 ESMS MH⁺1296.7

【0463】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.49 (dd, 2H, 吡啶 CH), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.42 (dd, 1H, 吡啶 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.80 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.02 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.1 (d, 1H, 吡啶 CH)。

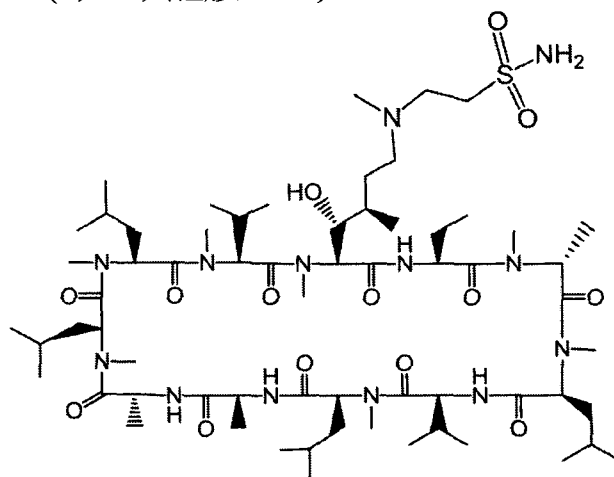
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-胺磺醯基-乙基)-甲基-胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DE)

【0464】 ESMS MH⁺1326.7

【0465】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.53 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.06 (d, 1H, 醯胺 NH)。



化合物 DD



化合物 DE

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DF)

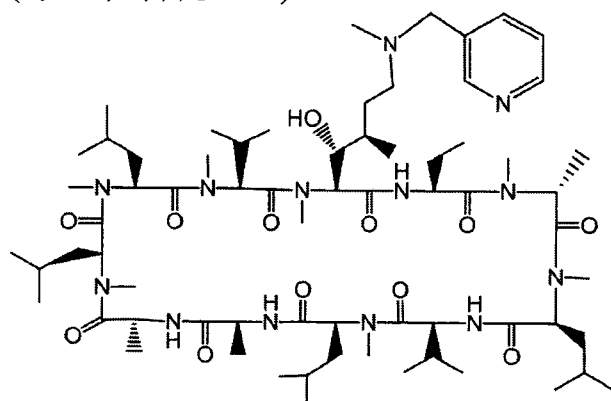
【0466】 ESMS MH^+ 1310.5

【0467】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.25 (m, 1H, 吡啶 CH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (bd, 1H, 吡啶 CH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.48 (bs, 2H, 吡啶 CH)。

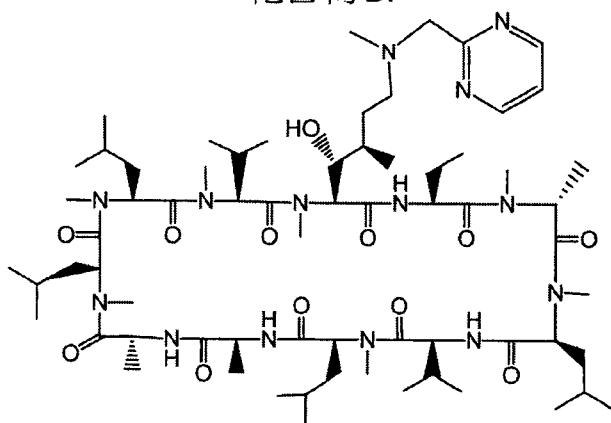
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DG)

【0468】 ESMS MH^+ 1311.7

【0469】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (m, 2H, 醯胺 NH 及 嘧啶 CH), 7.42 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.72 (d, 2H, 嘧啶 CH)。



化合物 DF



化合物 DG

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DH)

【0470】 ESMS MH^+ 1311.8

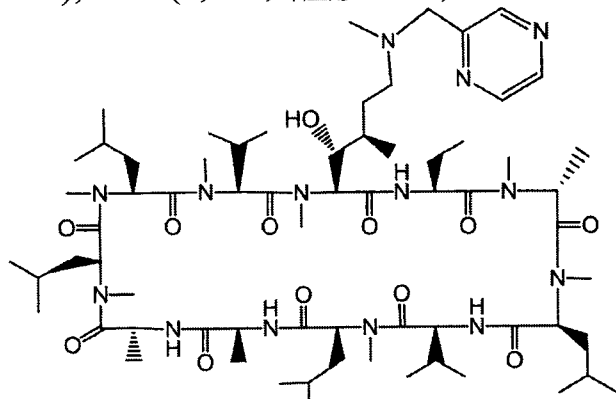
【0471】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.48 (d, 2H, 吡啶 CH), 8.7 (s, 1H, 吡啶 CH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-甲基-3H-咪唑-4-基甲

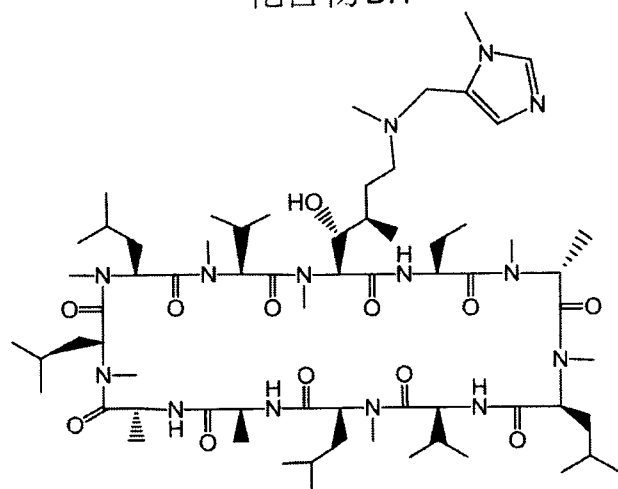
基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DI)

【0472】 ESMS MH⁺1313.6

【0473】 ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 6.86 (s, 1H, 咪唑 CH), 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.39 (s, 1H, 咪唑 CH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH)。

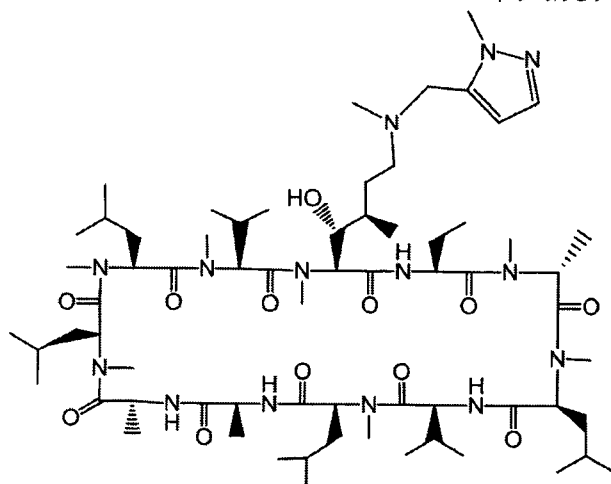


化合物 DH



化合物 DI

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基}-甲基胺基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³環孢素 A(化合物 DJ)

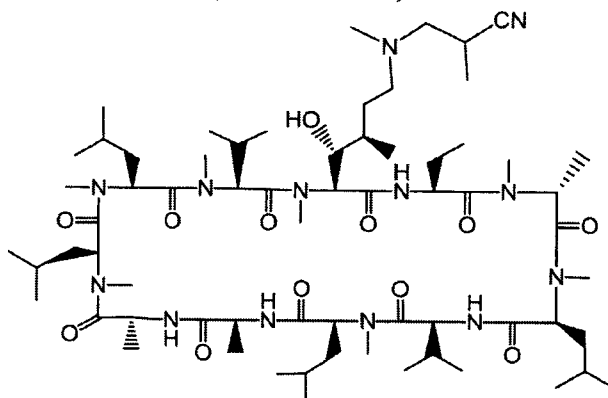


化合物 DJ

【0474】 ESMS MH^+ 1313.6

【0475】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 6.10 (d, 1H, 吡啶 CH), 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.36 (d, 1H, 吡啶 CH), 7.48 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-1-({2-氰基-丙基}-甲基-胺基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DK)

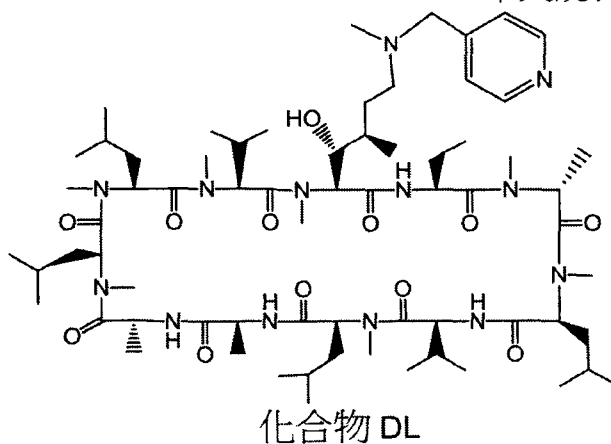


化合物 DK

【0476】 ESMS MH^+ 1286.8

【0477】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH)。

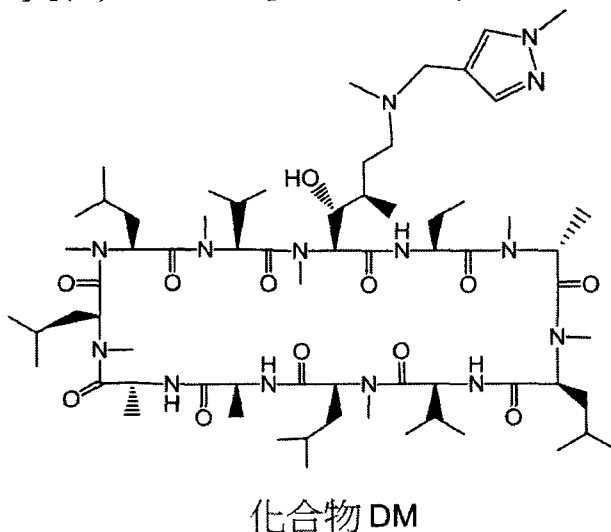
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({吡啶-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DL)



【0478】 ESMS MH^+ 1310.7

【0479】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.25 (d, 2H, 吡啶 CH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.52 (d, 2H, 吡啶 CH)。

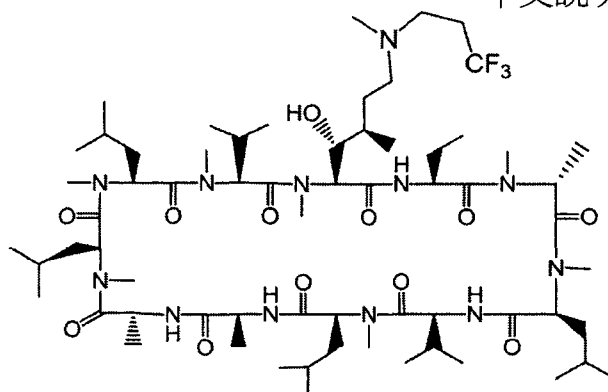
[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-1H-吡啶-4-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DM)



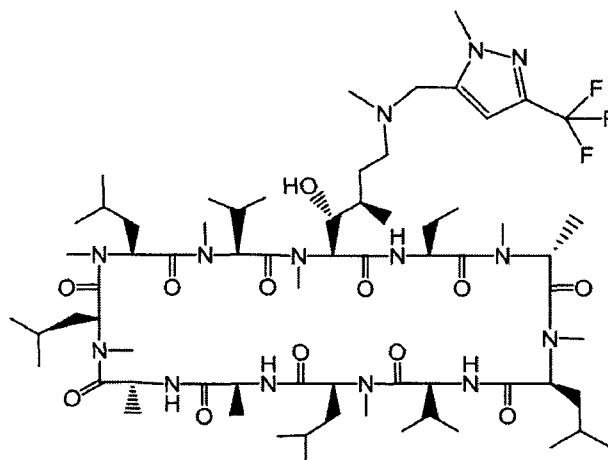
【0480】 ESMS MH^+ 1313.6

【0481】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.31 (s, 1H, 吡啶 CH), 7.35 (s, 1H, 吡啶 CH), 7.43 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.84 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.92 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3,3,3-三氟丙基}-甲基-胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DN)

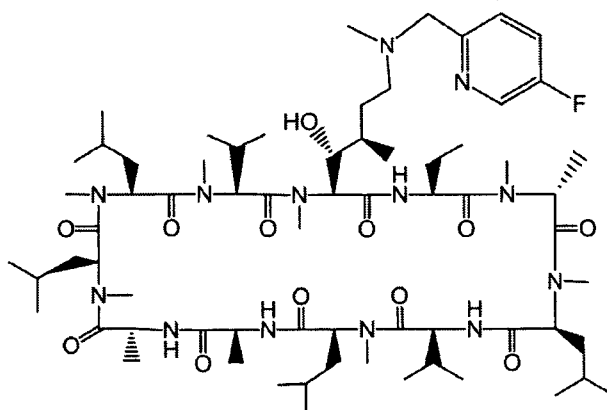


化合物 DN

【0482】 ESMS MH^+ 1315.8【0483】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({1-甲基-3-三氟甲基-2H-吡唑-5-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DO)

化合物 DO

【0484】 ESMS MH^+ 1381.7【0485】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 6.38 (s, 1H, 吡唑 CH), 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氟-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DP)

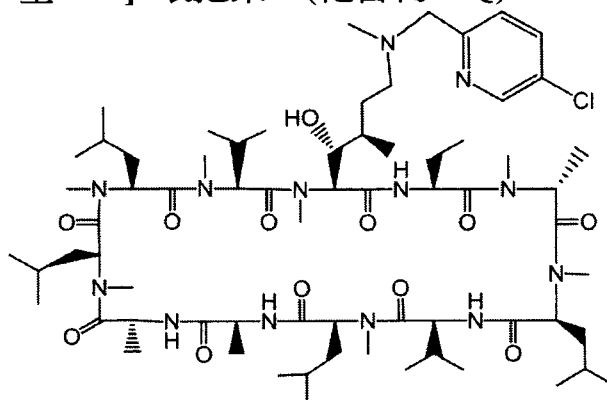


化合物 DP

【0486】 ESMS MH^+ 1328.5

【0487】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (m, 3H, 醯胺 1NH 及吡啶 2CH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.94 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.38 (d, 1H, 吡啶 CH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({5-氯-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DQ)

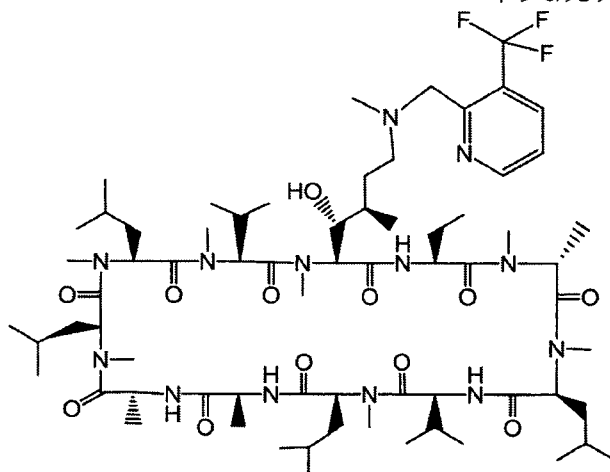


化合物 DQ

【0488】 ESMS MH^+ 1344.6

【0489】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.16 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.48 (m, 2H, 醯胺 NH 及吡啶 CH), 7.68 (m, 1H, 吡啶 CH), 7.73 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.48 (d, 1H, 吡啶 CH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-({3-三氟甲基-吡啶-2-基甲基}-甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DR)



化合物 DR

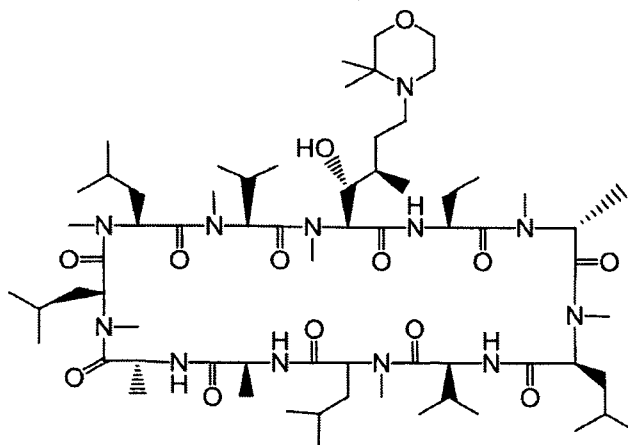
【0490】 ESMS MH^+ 1378.5

【0491】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.54 (d, 1H, 吡啶 CH), 7.73 (m, 2H, 醯胺 NH 及 吡啶 CH), 7.90 (m, 2H, 醯胺 NH 及 吡啶 CH)。

【0492】 化合物 DS、DT、DU、DV、DW、DX、DZ、EA、EB、EC、ED 及 EE 係藉由根據流程 I 使中間物 4 與適當環胺反應來製備。

【0493】 以下顯示各化合物之結構及相應質子 NMR 及質譜資料。

[(3R,4R,5S)-1-(3,3-二甲基-嗎啉-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DS)

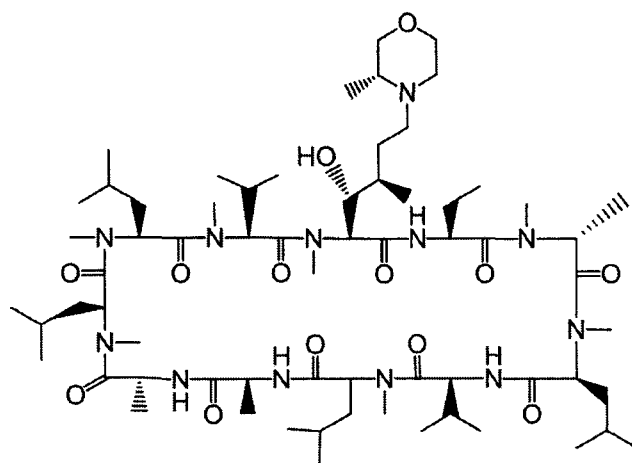


化合物 DS

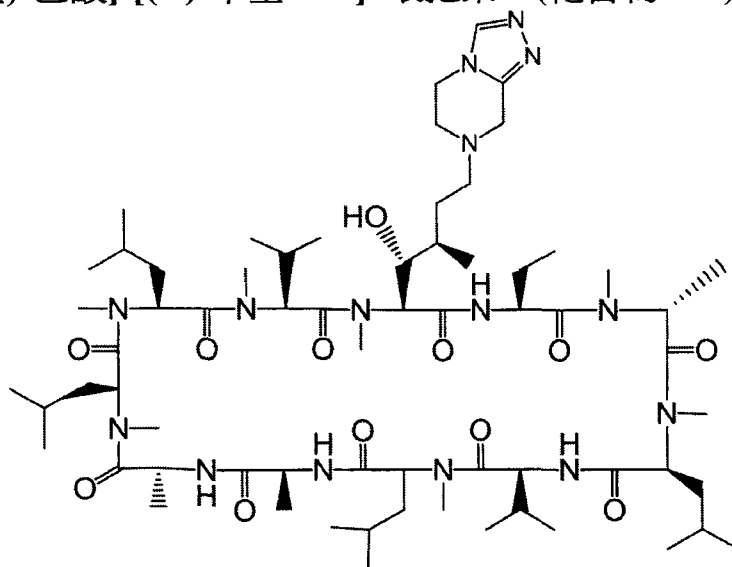
【0494】 ESMS MH^+ 1303.77

【0495】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.41 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.82 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-甲基胺基-((R)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己酸] $^1[(R)$ -甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DT)

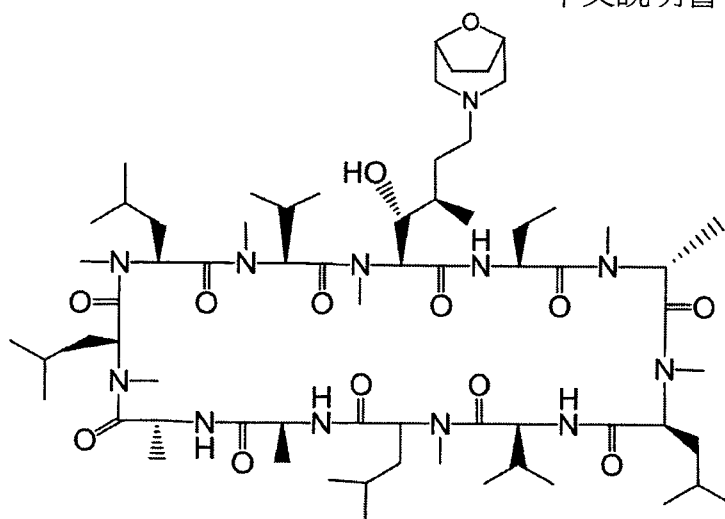


化合物 DT

【0496】 ESMS MH^+ 1289.81【0497】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.14 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.91 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-1-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DU)

化合物 DU

【0498】 ESMS MH^+ 1312.89【0499】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.22 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.10 (s, 1H, 芳族 CH)。[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DV)

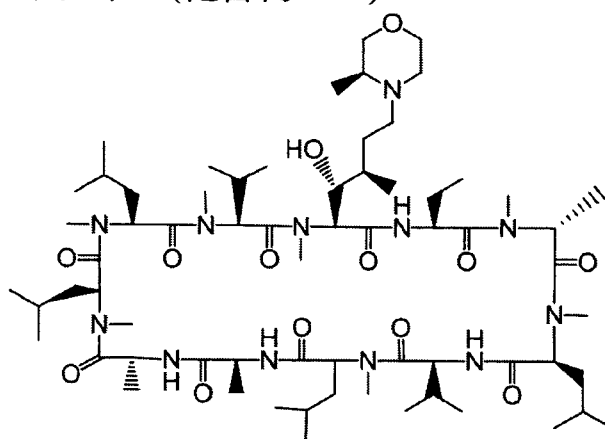


化合物 DV

【0500】 ESMS MH^+ 1301.85

【0501】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.94 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-((S)-3-甲基-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DW)

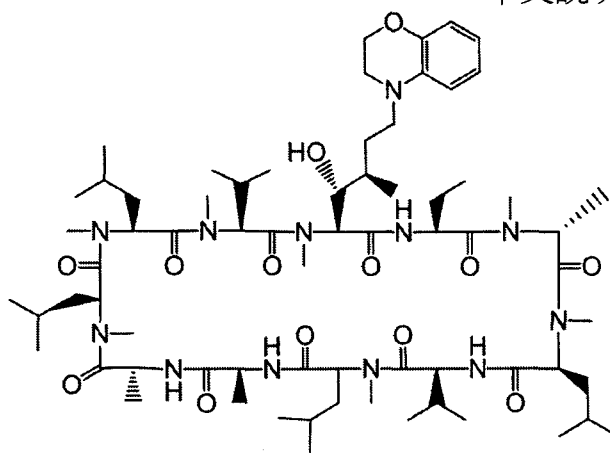


化合物 DW

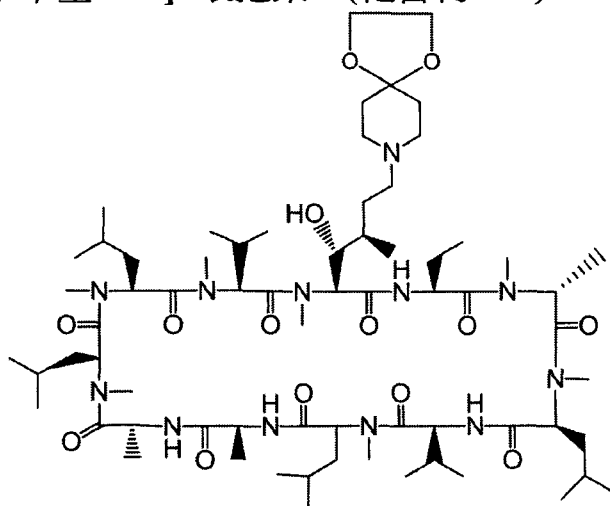
【0502】 ESMS MH^+ 1289.80

【0503】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.83 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DX)

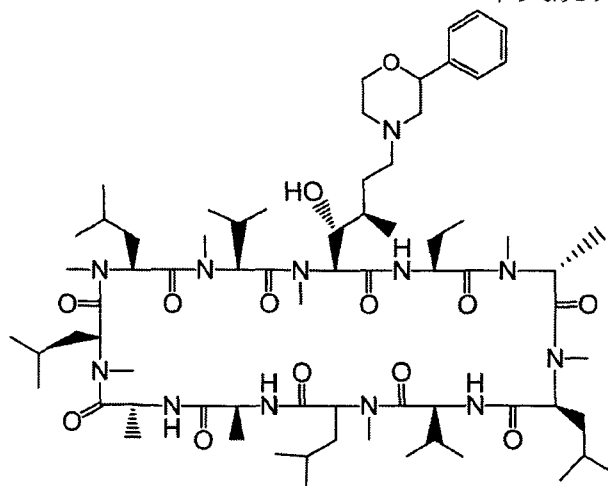


化合物 DX

【0504】 ESMS MH^+ 1323.73【0505】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.71 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.99 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-1-(1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-8-基)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DY)

化合物 DY

【0506】 ESMS MH^+ 1332.09【0507】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.20 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.87 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-苯基-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 DZ)

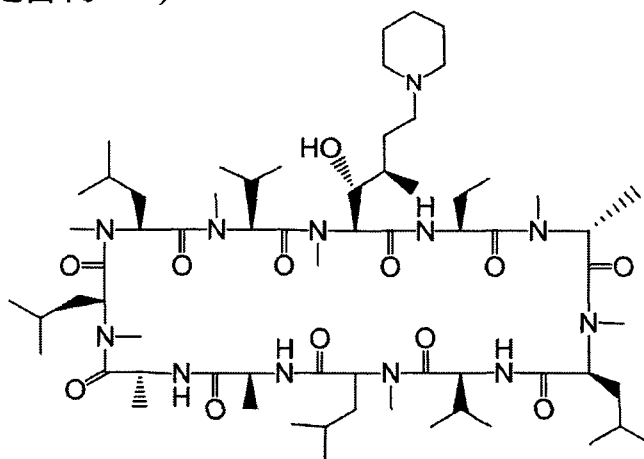


化合物 DZ

【0508】 ESMS MH^+ 1352.49

【0509】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.31-7.38 (m, 5H, 芳族 CH), 7.39 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.77 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.93 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.01 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(哌啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EA)

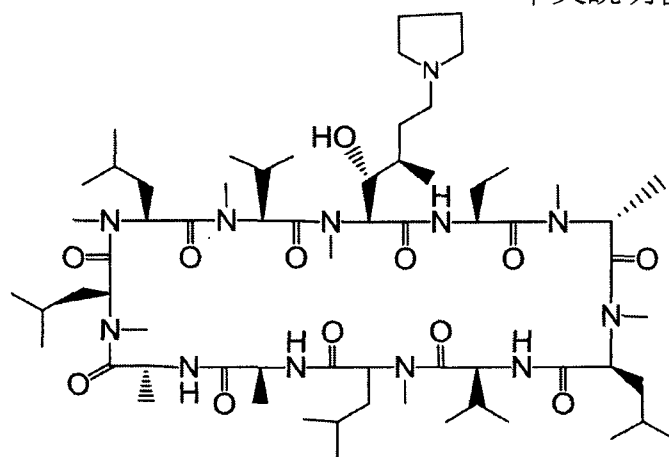


化合物 EA

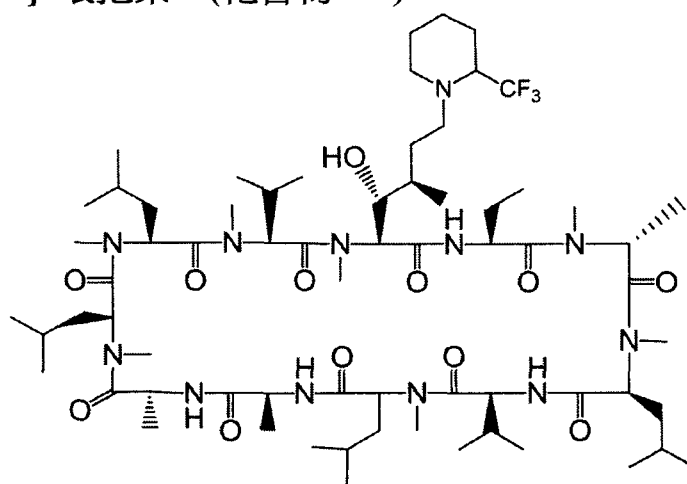
【0510】 ESMS MH^+ 1273.69

【0511】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.23 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.37 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.84 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.90 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(吡咯啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EF)

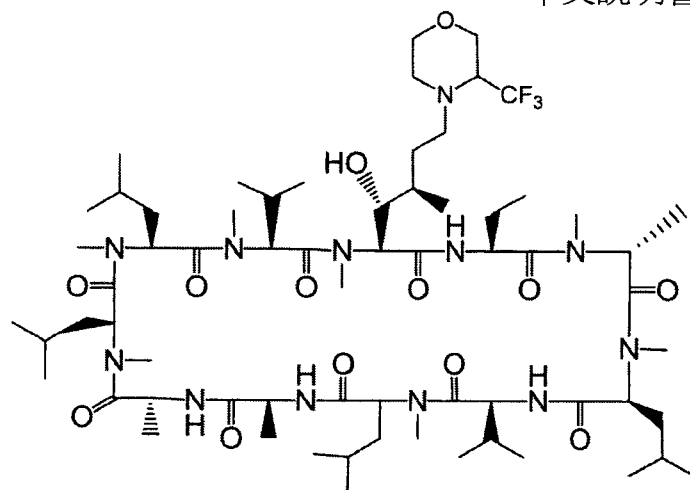


化合物 EF

【0512】 ESMS MH^+ 1259.78【0513】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.21 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.33 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.81 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.83 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-哌啶-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EB)

化合物 EB

【0514】 ESMS MH^+ 1341.16【0515】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 2 種異構體 δ 7.13 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.45 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.47 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.70 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.72 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.95 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH)。[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(3-三氟甲基-嗎啉-4-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EC)

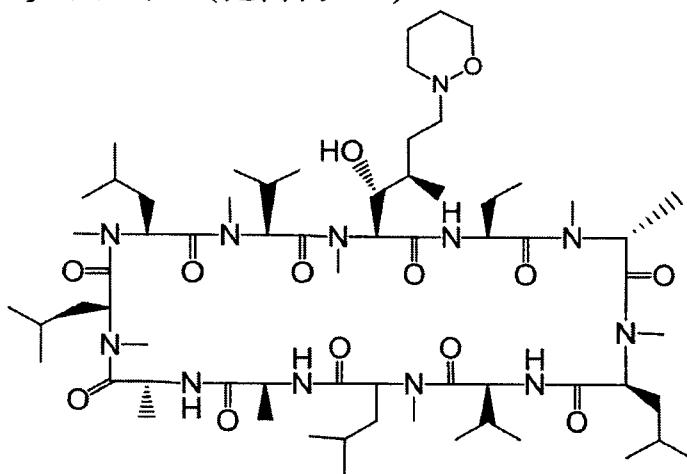


化合物 EC

【0516】 ESMS MH^+ 1344.91

【0517】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) 2 種異構體 δ 7.11 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.12 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.67 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.68 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.97 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.99 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-([1,2]噁嗪烷-2-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 ED)

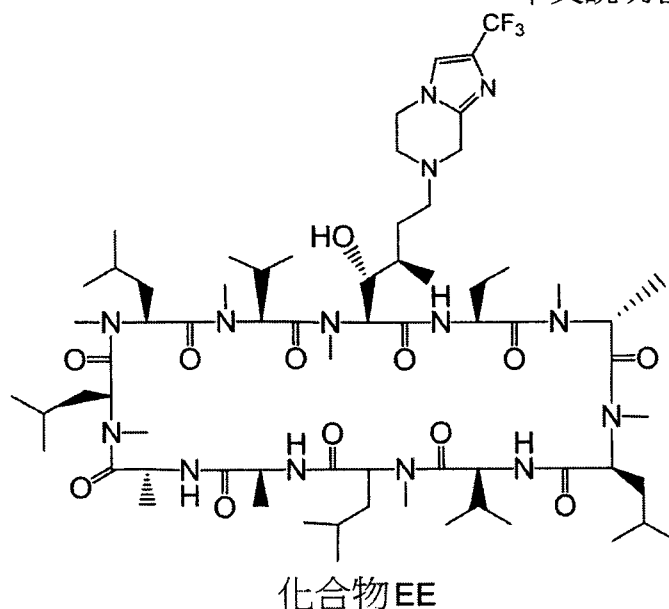


化合物 ED

【0518】 ESMS MH^+ 1276.43

【0519】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.22 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.40 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.05 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EE)



【0520】 ESMS MH^+ 1379.86

【0521】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 芳族 CH), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.51 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.75 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.98 (d, 1H, 醯胺 NH)。

【0522】 根據流程 I 製備化合物 EG、EH 及 EI。以下顯示各者之結構。

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-5-(甲基胺基)-1-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EG)

【0523】 ESMS MH^+ 1302.5

【0524】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.18 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.46 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.74 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.96 (d, 1H, 醯胺 NH)。

[[[(3R,4R,5S)-4-羥基-1-(3-甲氧基-氮雜環丁烷-1-基)-3-甲基-5-(甲基胺基)-己酸] 1 [(R)-甲基-Sar] 3 環孢素 A(化合物 EH)

【0525】 ESMS MH^+ 1275.9

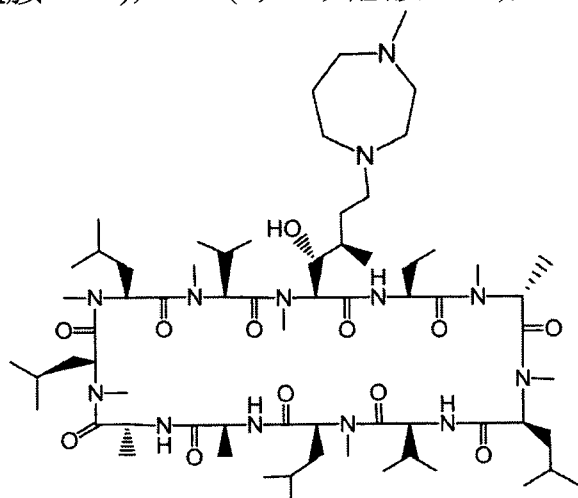
【0526】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.19 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.36 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.78 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.88 (d, 1H, 醯胺 NH)。

化合物[(4R,5R,6S)-5-羥基-4-甲基-6-(甲基胺基)-1-(嗎啉-4-基)-庚酸] 1 環孢素 A(化合物 EI)

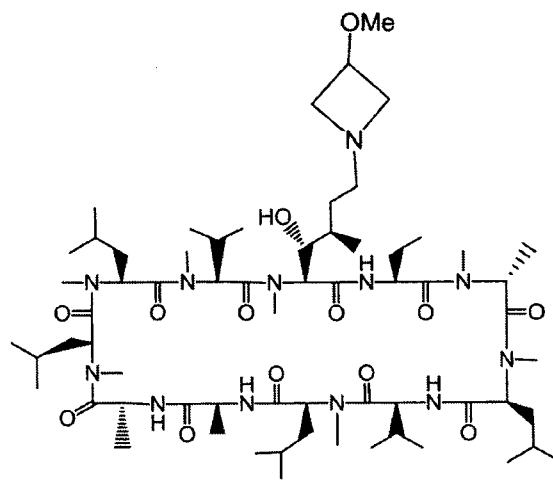
【0527】 ESMS MH^+ 1275.46

【0528】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.15 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.49 (d, 1H,

醯胺 NH), 7.69 (d, 1H, 醯胺 NH), 8.03 (d, 1H, 醯胺 NH)。

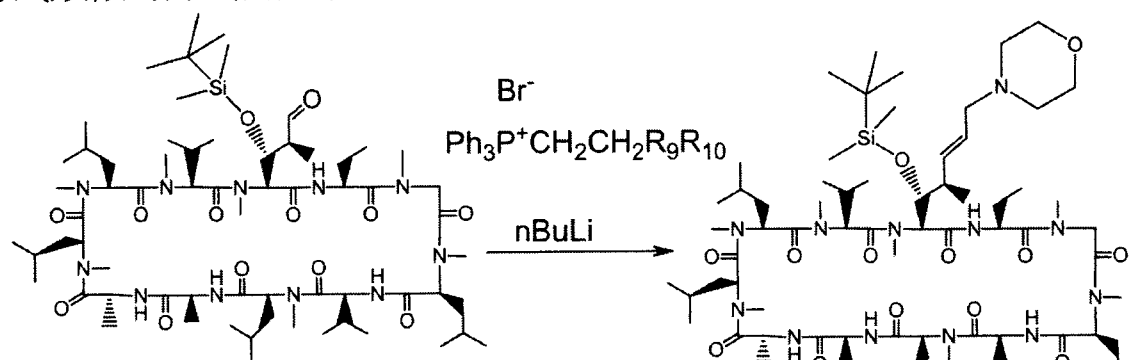


化合物 EG



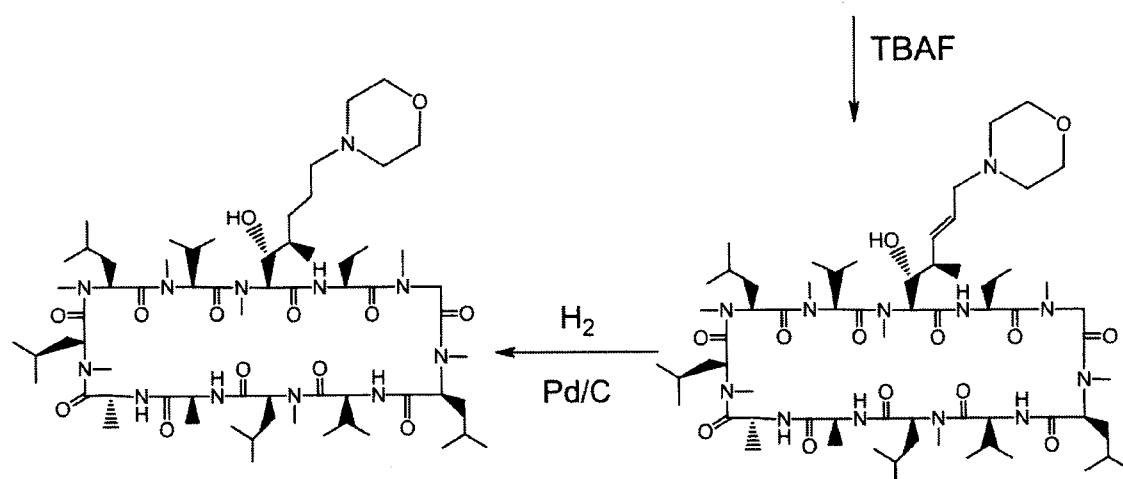
化合物 EH

【0529】 如下所示，藉由使用流程 Xa，以與用於製備化合物 KG 之方式類似的方式自與中間物 15 類似之中間物製備化合物 EI。



中間物 101

中間物 102



化合物 EI

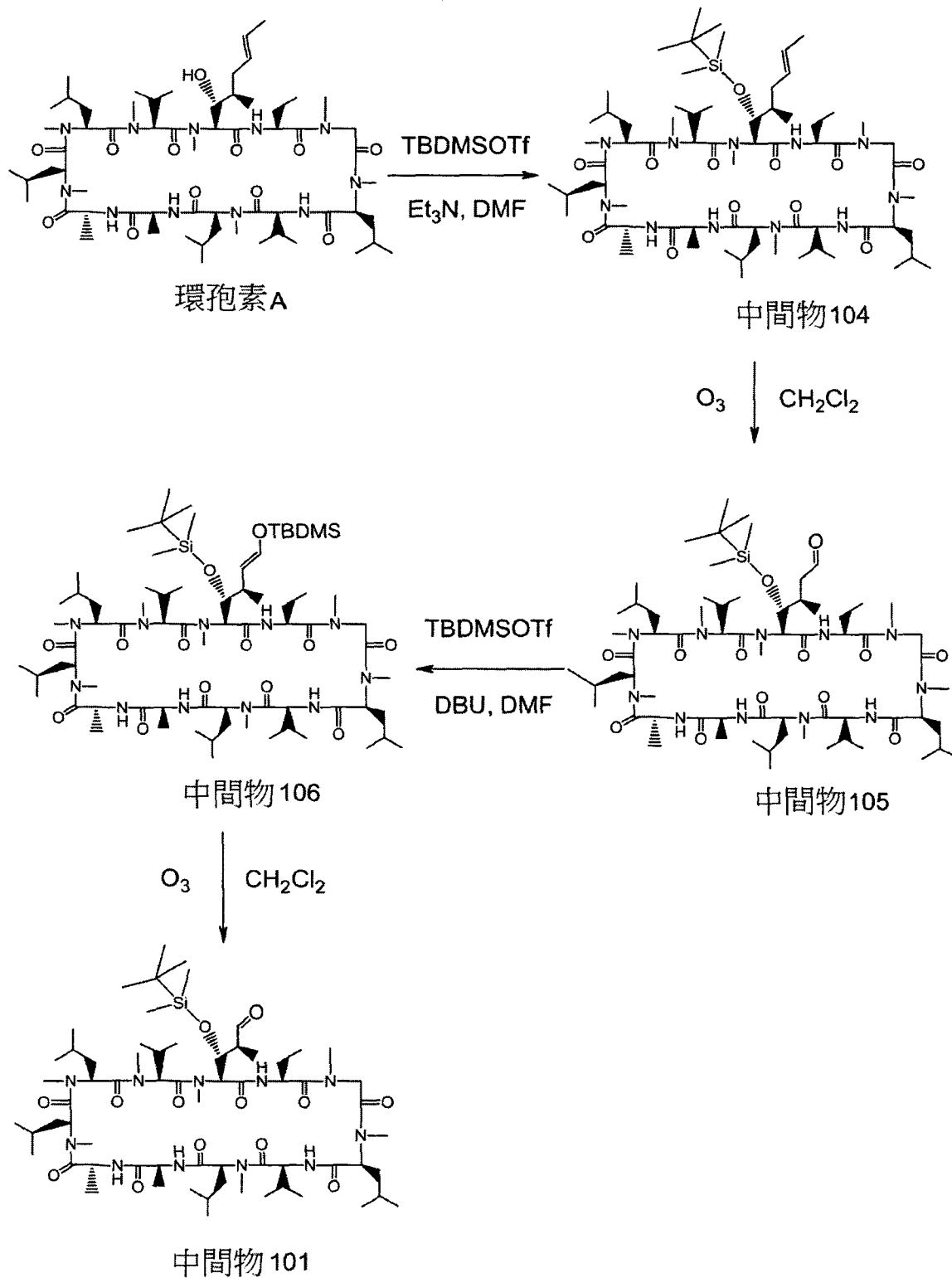
中間物 103

【0530】 如藉由以下所示之流程所示，以與流程 VI 中用於製備中間物 15 之方式類似的方式自 CsA 製備中間物 101。

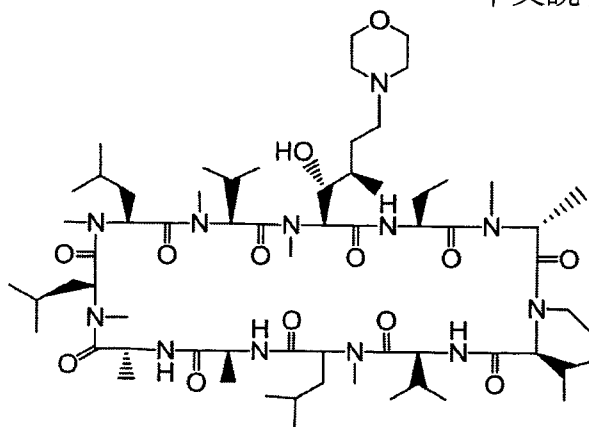
【0531】 以與流程 I 中之中間物 2 類似的方式製備中間物 104。

【0532】 以與流程 I 中之中間物 3 類似的方式製備中間物 105。

【0533】 以與流程 VI 中之中間物 14 類似的方式製備中間物 106。



[(3R,4R,5S)-4-羥基-3-甲基-1-(嗎啉-4-基)-己酸]¹[(R)-甲基-Sar]³[乙基-Val]⁴環孢素 A(化合物 EJ)



化合物 EJ

【0534】 ESMS MH^+ 1275.77

【0535】 1H NMR ($CDCl_3$, ppm) δ 7.06 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.17 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.76 (d, 1H, 醯胺 NH), 7.79 (d, 1H, 醯胺 NH)。

生物及物理性質

【0536】 下表 1-27 中列出且描述式 I 實例化合物。

【0537】 本發明化合物包括下表 1-27 中所列及所述者及其醫藥學上可接受之鹽。

【0538】 顯示所選具有式 I 之化合物之親環蛋白 A(Cyp A)抑制活性、免疫抑制潛能及水溶性的資料描述於表 28-35 中。以下給出用於獲得資料之一般性程序及分析。

【0539】 資料顯示許多具有式 I 之化合物為親環蛋白 A 之有效抑制劑($K_i < 10$ nM)，如藉由無蛋白酶 PPI 酶分析所量測。許多具有式 I 之化合物亦為非免疫抑制性的，如藉由 MLR 及 CaN 分析所量測；且比未改質環孢素 A 更可溶於水，如藉由水溶性分析所量測。然而，意外的是具有式 I 之化合物之一個子集顯示比其他具有式 I 之化合物更具免疫抑制潛能。實例包括化合物 EK、EL、EM、EN、EQ、ER、EO 及 EP。

一般性程序及分析

*無蛋白酶 PPI 酶分析

【0540】 無蛋白酶 PPI 酶分析量測由酶親環蛋白 A 催化之肽受質的順式轉化成反式之速率。添加親環蛋白 A 抑制劑(例如測試化合物)會減緩催化速率且獲得 K_i 值。 K_i 值小於 10 nM 說明測試化合物為親環蛋白 A 之有效

抑制劑。

材料

【0541】 分析緩衝液：35 mM HEPES(pH 7.8)，經 0.2 μm 過濾器過濾。在每天使用之前添加 50 μM DTT 且接著在冰上儲存緩衝液。

【0542】 酶：人類重組親環蛋白 A(Cyp A)(Sigma C3805)酶用酶稀釋緩衝液(20 mM HEPES(pH 7.8)，40%甘油，50 μM DTT 及 1 μM BSA)稀釋至 1 μM 且儲存在 -20°C 下。

【0543】 受質：於含 0.5 M LiCl 之三氟乙醇中製備 20 mg/ml 丁二醯亞胺-Ala-Ala-Pro-Phe-對硝基胺苯(SUC-AAPF-pNA)(來自 Bachem AG，L-1400)。

方法

【0544】 所有讀數皆用 Agilent 8453 分光光度計獲取，該分光光度計由比色皿夾持器、攪拌器及用以維持攪拌比色皿溫度在 $10.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 之冷卻器組成。藉由使用溫度探針來監測溫度。為防止測試化合物之紫外降解，在光路中使用玻璃載片阻斷 290 nm 以下之光。將 1.5 ml 分析緩衝液置於 3 ml 石英比色皿中且在攪拌(強力但並不快得以致產生空泡)下冷卻至 $10.0 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ 。於 100% DMSO 中稀釋抑制劑，且接著添加至分析中至分析中之最大 DMSO 最終濃度 0.5%。獲得空白光譜，接著添加 3 μL 酶(最終濃度 2 nM)且接著添加 3 μL 受質(最終濃度 60 μM)。在 330 nm 下量測吸光度 300 秒，或對於空白操作，量測 500 秒(注意：受質必須一次性快速注射添加且即刻開始量測以使混合誤差最小)。

【0545】 相對於各抑制劑濃度之吸光度資料擬合一級速率方程以獲得速率常數(排除前 10 至 15 秒，因為混合會導致此曲線部分中之誤差)。由酶促速率常數減去背景速率常數來計算催化速率。使用催化速率常數相對於抑制劑濃度來產生指數曲線以獲得抑制劑之 K_i 值。 K_i 值指示測試化合物與親環蛋白 A 之間的結合親和力。

**鈣調神經磷酸酶(CaN)分析

【0546】 鈣調神經磷酸酶分析為一種估計測試化合物之免疫抑制潛能之手段。鈣調神經磷酸酶為一種絲胺酸-蘇胺酸蛋白質磷酸酶，其在活化

時使活化 T 細胞之核因子(NFAT)之在 T 淋巴細胞活化中重要的成員去磷酸化。結合於親環蛋白 A(Cyp A)之環孢素 A(CsA)會抑制鈣調神經磷酸酶活性，因此產生免疫抑制作用。儘管 CsA 在結合於 Cyp A 時僅抑制鈣調神經磷酸酶，但一些環孢素 A(CsA)類似物亦將在不存在 Cyp A 下結合鈣調神經磷酸酶。或者，一些 CsA 類似物結合親環蛋白 A 但不抑制鈣調神經磷酸酶活性。

【0547】 為研究作為環孢素類似物之示範性式 I 化合物之免疫抑制潛能，在存在及不存在 Cyp A 下量測其抑制鈣調神經磷酸酶活性之能力。

【0548】 所用 CaN 分析套組係基於用於量測鈣調神經磷酸酶活性之比色分析，且其可購得(Enzo Life Sciences 及 Calbiochem)。鈣調蛋白(Calmodulin)亦為鈣調神經磷酸酶活性所需且 RII 磷肽用作鈣調神經磷酸酶之高效肽受質。吾人已修改方法以使得能夠經由以與抑制劑之 1:1 複合物形式添加 Cyp A 來量測對鈣調神經磷酸酶之 Cyp A-依賴性及 Cyp A-非依賴性抑制。對釋放之游離磷酸之偵測係基於經典孔雀綠(Malachite green)分析。

材料：

【0549】 Enzo Life Sciences CaN 分析套組：BML-AK804

【0550】 2×分析緩衝液：100mM Tris(pH7.5)，200 mM NaCl，12 mM MgCl₂，1 mM DTT，0.05% NP-40，1 mM CaCl₂

【0551】 孔雀綠：BIOMOL Green™ 試劑

【0552】 鈣調蛋白(人類，重組)：在冰上解凍，用 2×分析緩衝液 1:50 稀釋，且接著在冰上儲存。

【0553】 鈣調神經磷酸酶：快速解凍，即刻在冰上儲存，用 1×分析緩衝液 1:12.5 稀釋，且接著在冰上儲存。

【0554】 R-II 受質：添加 915 μL 超純水(UPW)至 1.5 mg 小瓶受質中以得到最終濃度 0.75 mM。

【0555】 抑制劑：2.5 mM 抑制劑於 100% DMSO 中。

【0556】 Cyp A：重組人類 CypA(Sigma C3805)，1 mg/ml；亦使用由愛丁堡大學(Univ. of Edinburgh)製備的重組 6-his 標籤標記 CypA。結果之比較顯示兩種酶均得到相同結果。

方法

【0557】 *抑制劑稀釋*：抑制劑化合物於聚丙烯低結合 96 孔盤中於 UPW 中稀釋至 5×最終分析濃度。對於『無 Cyp A』之樣品，一式兩份製備抑制劑之 4 點稀釋系列以獲得最終分析濃度 10、1、0.1 及 0.01 μM 。對於『有 Cyp A』之樣品，製備 7 點稀釋系列以獲得抑制劑與 CypA 之 1:1 複合物；製備抑制劑及 Cyp A 最終分析濃度 10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.014 μM 。亦製備 Cs A 抑制劑對照以獲得有及無 10 μM Cyp A 之最終濃度 10 μM Cs A。

【0558】 *分析設置*：使用與套組一起供應之半區 96 孔盤，添加 10 μl UPW 至雙重複孔中，得到非抑制對照。添加 10 μl 抑制劑或抑制劑/Cyp A 複合物至適當樣品孔中。添加 25 μl 含 CaM 之 2×分析緩衝液至所有孔中，接著添加 5 μl CaN 至所有孔中(每孔最終濃度 40 U)，除雙重『無鈣調神經磷酸酶空白』孔，該孔係向其中添加 5 μL 1×分析緩衝液。將分析盤置放在 30°C 下之烘箱中 15 分鐘以平衡至反應溫度。藉由添加 10 μl RII 肽(0.15 mM 最終濃度)來起始反應。使反應在 30°C 下進行其中反應為線性之約 60 分鐘的一段時期。接著藉由添加 100 μl 孔雀綠試劑來終止反應。在室溫下使顏色顯現 15-30 分鐘，隨後使用盤讀取器(Molecular Devices-SpectraMax M5)量測在 620 nm 下之吸光度。藉由自所有吸光度讀數減去『無鈣調神經磷酸酶空白』且相對於 Log_{10} 抑制劑濃度繪製背景校正吸光度來分析資料。使用 GraphPad Prism 軟體相對於資料擬合 S 形劑量反應曲線。

【0559】 環孢素 A 為鈣調神經磷酸酶活性之有效抑制劑且因此為有效免疫抑制劑。其藉由結合親環蛋白 A 以形成接著結合鈣調神經磷酸酶且藉此抑制鈣調神經磷酸酶活性的複合物來發揮其免疫抑制活性。如表中所示，在鈣調神經磷酸酶/親環蛋白 A 分析中，環孢素 A 具有 210 nM 之 IC_{50} 值。因此，將可預見在此分析中之值高於 210 nM 之化合物的免疫抑制性小於環孢素 A。如可自表所見，許多式 I 化合物在此分析中產生之值比 210 nM 高得多且因此將預期免疫抑制性比環孢素 A 小得多。然而，如藉由鈣調神經磷酸酶分析所量測，式 I 化合物之一個子集顯示免疫抑制活性(IC_{50} 值在 225 nM 與 4 μM 之間)。

***混合淋巴細胞反應(「MLR」)分析

【0560】 MLR 分析廣泛用於免疫學領域中以量測 T 細胞增殖，且因此為估計測試化合物之免疫抑制潛能之另一手段。在 MLR 分析中，自稱為刺激者(例如 BALB/c 小鼠)及反應者(例如 C57BL/6 小鼠)之兩種不同小鼠品系分離之脾細胞在細胞培養物中混合，從而又引發同種免疫反應(相同物種之個體之間針對抗原的免疫性)。同種免疫性導致來自兩種小鼠品系之脾細胞群體內含有之 T 細胞穩定增殖。為確保 T 細胞增殖僅限於反應者群體(C57BL/6)，在與反應者細胞在不存在或存在不同濃度之測試化合物下共培養之前，首先經由 x 光照射使刺激者細胞(BALB/c)不活化。若培養基中存在之測試化合物具有免疫抑制性，則反應者細胞之增殖降低。總增殖係根據在細胞分裂期間發生之細胞對 $[^3\text{H}]$ -胸苷之攝取來定量。因此，免疫抑制性小於 CsA 之化合物將需要較高濃度來降低 T 細胞增殖；且不具有免疫抑制性之化合物甚至在最高測試濃度下亦將不影響 T 細胞增殖。

【0561】 自國家癌症研究所之弗里德瑞克癌症研究及開發中心(Frederick Cancer Research and Development Center of the National Cancer Institute)(Frederick, MD)獲得 6-8 週齡之雌性 C57BL/6 及 BALB/c 小鼠。自所有小鼠無菌收集脾且藉由用毛玻璃載片解聚細胞，使碎片沈降，且用完全培養基洗滌細胞兩次來製備單細胞懸浮液。完全培養基由含有 25 mM HEPES 緩衝劑(HyClone, Logan, UT)之 RPMI 1640 培養基組成，該培養基補充有 10%熱不活化胎牛血清(FBS；Atlanta Biologicals, Lawrenceville, GA)、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 鏈黴素(streptomycin)、100 U/mL 青黴素 G、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 兩性黴素 B(amphotericin B)(HyClone)、2 mM L-麩醯胺酸二肽(HyClone)及 2×10^{-5} M 2-巰基乙醇(Sigma)。洗滌細胞兩次且再懸浮於完全培養基中。使用 Beckman Coulter Z-1 粒子計數器(Fullerton, CA)進行細胞計數。藉由碘化丙啶(PI)染色，使用 Accuri C6 流式細胞儀(Ann Arbor, MI)測定細胞活力。

【0562】 來自 C57BL/6(H-2^b)及 BALB/c(H-2^d)之脾細胞分別用作反應者(R)及刺激者(S)細胞。將細胞一式三份接種在 96 孔平坦微量滴定盤(Costar, Cambridge, MA)中以使各孔含有 2×10^5 個 R 細胞及 8×10^5 個 S 細胞。在 37°C 下在含濕氣 5% CO_2 中，在不存在或存在各種濃度之 CsA、測試化合物(例

如式 I 化合物)、或培養基下培育培養物 5 天，用 ^3H -胸苷(^3H -TdR)脈衝培育之最後 16 小時，且使用 Brandel 96 孔細胞收集器(Gaithersburg, MD)進行收集。藉由在 Wallac 1450 Microbeta TriLux 閃爍計數器(Turku, Finland)中對過濾墊上之放射性進行計數來量測增殖。藉由在 2×10^5 個細胞/孔下將 S 細胞與 5 $\mu\text{g/mL}$ PHA 一起培育來進行用以證明藉由 x-光照射達成有效不活化的對照實驗。在與對於 MLR 所述之條件相同之條件下培育此等對照培養物 3 天；以與以上所述相同之方式測定淋巴細胞增殖。

****水溶性分析(於 pH 7.8 緩衝液中量測)

【0563】 藉由記錄隨濃度增加而變化的化合物沈澱之發生來量測式 I 化合物於緩衝液(pH 7.8)中之水溶性。若出現沈澱，則藉由 650 nm 下之吸光度增加來偵測沈澱之發生。

材料

【0564】 分析緩衝液：35 mM HEPES(pH 7.8)

【0565】 對照及測試化合物之儲備溶液：10 mM 於 100% DMSO 中

方法

【0566】 於 100% DMSO 中製備對照及測試化合物之 10 mM 儲備溶液。自儲備物於 DMSO 中製備一系列稀釋液以使分析中之最終濃度為 0、3.33、10、25、50、75 及 100 μM 且 DMSO 限於 1%。

【0567】 將分析緩衝液(247.5 μl)置於平底透明 96 孔盤中。對於空白樣品，添加 DMSO(2.5 μl)。對於測試及對照樣品，添加 2.5 μl 適當 DMSO 稀釋儲備物至適當孔中。所有測試及對照化合物皆一式三份執行。

【0568】 用黏性盤封條密封各盤且在 25°C 下在盤振盪器上在 250 rpm 下振盪 18 小時。

【0569】 在培育之後，去除盤封條且移除在孔中觀測到之任何氣泡。在 5 秒預振盪下在 SpectraMaxM5 上在 650 nm 下讀取各盤。

【0570】 資料檔案轉移至適當工作表中且由資料計算化合物之溶解度範圍。

【0571】 表中所示之值指示化合物保持溶解所處之以 μM (微莫耳濃度)計的濃度。